

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. S. Frantz

**Einfluss der bariatrischen Chirurgie auf die postprandiale Konzentration des
Pankreatischen Polypeptids verglichen mit normalgewichtigen Probanden**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Andrea Christiane Zech

aus Heidelberg

Würzburg, September 2021



Referent: Priv.- Doz. Dr. med. Dirk Weismann

Koreferent: Professor Dr. med. Thomas Wurmb

Dekan: Professor Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 03.02.2022

Die Promovendin ist Ärztin

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Bariatrische Chirurgie/Adipositaschirurgie.....	1
1.2 Dysregulation des autonomen Nervensystems bei Übergewicht	3
1.2.1 Abdominales ANS.....	4
1.3 Modifiziertes Sham Feeding (MSF).....	5
1.4 Pankreatisches Polypeptid.....	6
1.4.1 Chemische Struktur	6
1.4.2 Syntheseort und Freisetzung	7
1.4.3 Wirkmechanismus.....	8
1.4.4 Wirkspektrum	8
1.4.5 Abbau	9
1.5 Fragestellung der vorliegenden Arbeit.....	9
2. Material und Methoden	10
2.1 Ethikvotum	10
2.2 Patientenkollektiv und Kontrollgruppe	10
2.3 Ablauf der Untersuchungen.....	12
2.3.1 Modifiziertes Sham Feeding und Blutentnahme.....	12
2.3.2 PPP-ELISA	14
2.4 Statistik.....	19
3. Ergebnisse	20
3.1 Deskriptive Statistik: Patienten-/Probandendaten	20

3.1.1 Nebendiagnosen der Patienten.....	21
3.1.2 Hausmedikation der Patienten	22
3.2 Unterschiede der PPP-Konzentration bei Probanden und Patienten	23
3.2.1 Normalgewichtige Probanden und adipöse Patienten präoperativ	24
3.2.2 Patienten präoperativ und postoperativ	26
3.3 PPP-Konzentration abhängig von der Art der Operation, Gewichtsverlust oder Alter.....	27
3.4 Insulin- und Glukosewerte während des MSF	31
4. Diskussion	34
5. Zusammenfassung.....	41
6. Literaturverzeichnis	42
Appendix.....	
I Abkürzungsverzeichnis	
II Abbildungsverzeichnis.....	
III Tabellenverzeichnis.....	
IV Danksagung.....	
V Eigene Veröffentlichungen und Kongressteilnahme	

1. Einleitung

1.1 Bariatrische Chirurgie/ Adipositaschirurgie

Seit einigen Jahren nehmen Übergewicht und Adipositas weltweit zu. Die Prävalenz von Übergewicht (BMI >25 kg/m²) und Adipositas (BMI > 30 kg/m²) liegt derzeit in Deutschland für Frauen bei 53% (24% adipös mit BMI >30 kg/m²) und für Männer bei 67 % (23% adipös mit BMI >30 kg/m²).¹ Der steigende Anteil adipöser Individuen stellt die Gesellschaft zunehmend vor gesundheitspolitische und sozioökonomische Herausforderungen.²

Konservative Gewichtsreduktionsprogramme sind bei Adipositas trotz intensiver Bemühungen langfristig nur mäßig erfolgreich. Das Hauptproblem scheint hier nicht die Gewichtsreduktion an sich, sondern der langfristige Erhalt des erreichten Gewichtsverlustes zu sein. Konservativer Gewichtsverlust durch Sport und Lebensstilveränderung scheint bei morbidem Adipositas nur bedingt zu dauerhaftem Erfolg zu führen. Bessere Ergebnisse kann hier die bariatrische Chirurgie aufweisen: Sjöström³ sieht in einer Nachbeobachtungszeit von bisher 20 Jahren nach bariatrischer Chirurgie ein im Vergleich zu präoperativ deutlich (-18%) niedrigeres Körpergewicht als in der konservativen Kontrollgruppe. Allerdings konnten schon 10 Jahre nach Intervention nur noch 66% der Teilnehmer nachuntersucht werden und die Therapie der konservativen Gruppe war nicht standardisiert (variiert von „keine Behandlung“ bis Lifestyle-Veränderungen).⁴

Als Anfang der Adipositaschirurgie gelten die ab den 50er Jahren durchgeführten Operationen zur Fettmassenreduktion. Seit Ende der 70er Jahre entwickelten sich die ersten Verfahren der bariatrischen Chirurgie wie sie derzeit bekannt sind. Heute werden in der Adipositaschirurgie restriktive, malabsorptive oder kombinierte Verfahren angewandt. Die aktuell etablierten Verfahren umfassen das Magenband, die Sleeve-Gastrektomie (SG, Abbildung 1), den Roux-en-Y-Magenbypass (RYGB, Abbildung 2), den Omega-Loop-Magenbypass und die biliopankreatische Diversion mit oder ohne Duodenalswitch.

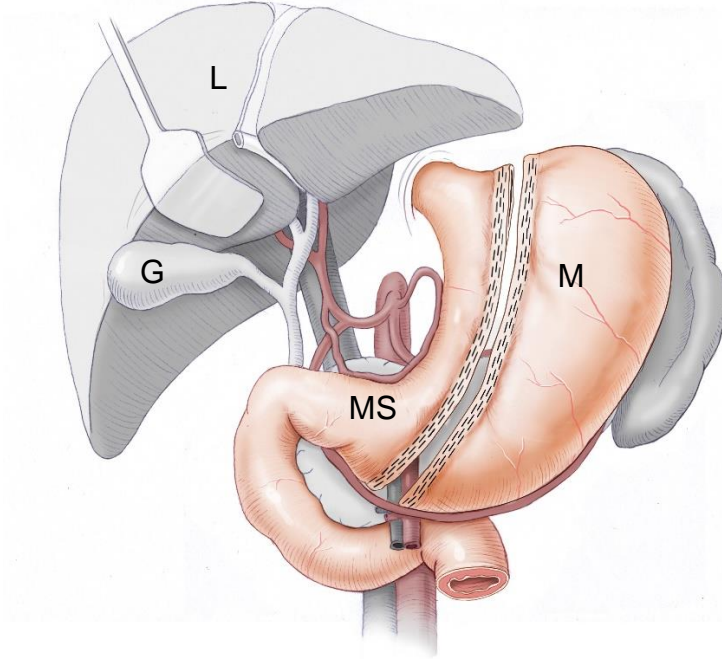


Abbildung 1: Situs nach Sleeve-Gastrektomie ⁵ © Dr. med. Alexander Wierlemann. G = Gallenblase, L = Leber; M = ursprünglicher Magen (wird bei SG entfernt), MS = Magensleeve. Beschriftung nachträglich eingefügt.

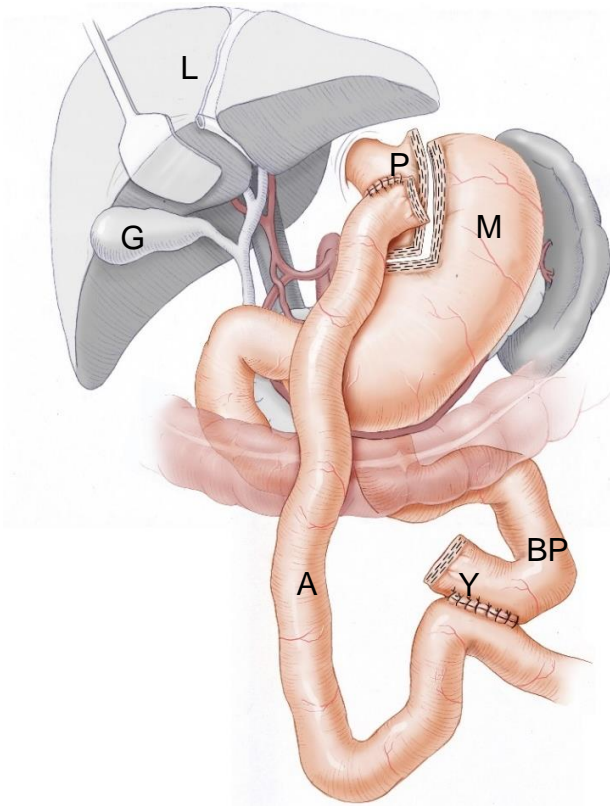


Abbildung 2: Situs nach Roux-en-Y-Magenbypass ⁵ © Dr. med. Alexander Wierlemann. A = alimentärer Schenkel, BP = biliopancreatischer Schenkel, G = Gallenblase, L = Leber; M = ursprünglicher Magen (wird beim RYGB belassen), P = Pouch, Y = Y-Roux-Jejunojejunostomie. Beschriftung nachträglich eingefügt.

In Deutschland werden die SG und der RYGB am häufigsten angewandt, bei denen es im Verlauf von ca. 1-2 Jahren zu einer Abnahme von durchschnittlich 50-60% des Übergewichts kommt. ⁶

Der Erfolg der chirurgischen Therapie beruht nicht nur auf der erzwungen reduzierten Nahrungszufuhr (Restriktion) und der reduzierten Absorption, sondern auch auf komplexen hormonellen Veränderungen, die zum Beispiel zur Appetitregulation beitragen. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kommt es postoperativ zu einer verbesserten metabolischen Situation, bei der in mehr als der Hälfte der Fälle (Dietrich 2018: 60-75% ⁶) zumindest eine vorübergehende Remission des Diabetes mellitus Typ 2 erreicht werden kann. Sjöström³ berichtete 2013 ebenfalls von einer hohen Diabetes-Remissionsrate von 72% 2 Jahre postoperativ, es kam jedoch bei etwa der Hälfte dieser Patienten bis zum 10-Jahres Follow-up zu einem Rückfall. Aber auch bei erneutem Auftreten des Diabetes mellitus gab es Hinweise auf eine allgemeine Reduktion makrovaskulärer Erkrankungen.

In Zusammenschau können die Effekte der metabolisch-bariatrischen Chirurgie auf den Stoffwechsel sehr früh, also noch vor einem signifikanten Gewichtsverlust nachgewiesen werden.² Auch die Senkung des kardiovaskulären Risikos nach bariatrischer Chirurgie beruht mutmaßlich nicht allein auf dem Gewichtsverlust, sondern auch auf endokrinen Veränderungen, deren Ausmaß individuell sehr unterschiedlich ist. Die Effekte der chirurgischen Therapieverfahren zeigen also deutliche interindividuelle Abweichungen. ⁷

1.2 Dysregulation des autonomen Nervensystems bei Übergewicht

Bei gesunden Menschen ist das autonome Nervensystem (ANS) für den geregelten Ablauf und das Zusammenspiel zahlreicher körperlicher Funktionen verantwortlich. So wird beispielsweise die Herzfrequenz, die Verdauung, die Atmung und die metabolischen Vorgänge durch den Sympathikus und/oder den Parasympathikus gesteuert, die je nach Bedarf die jeweilige Funktion der aktuellen Situation anpassen.

Übergewicht und Adipositas haben zahlreiche Auswirkungen auf die unterschiedlichen Aspekte des menschlichen Stoffwechsels. Eine besonders wichtige Rolle spielt hierbei die Veränderung des ANS, dessen Dysregulation einerseits zu (massiver) Gewichtszunahme führen kann, andererseits aber auch durch die Veränderungen des Metabolismus bei Adipositas erst entsteht. Es kommt in verschiedenen Teilen des Systems zu einer Imbalance zwischen Sympathikus und Parasympathikus und somit zu einer Störung dieses Gleichgewichts.⁸

1.2.1 Abdominales ANS

Das ANS spielt eine wichtige Rolle bei der Steuerung der Energiehomöostase und reguliert dabei auch die Energieaufnahme durch die Nahrungszufuhr. Über ein schnell agierendes „kurzfristiges“ und ein etwas verzögert wirksames „langfristiges“ System werden Appetit und Sättigung gesteuert und der Energieverbrauch sowie die Speicherung im Fettgewebe moduliert. Zu den kurzfristigen Regulationsmechanismen gehört beispielsweise die Dehnung der Magenwand, die zu einer Aktivierung vagaler Afferenzen führt, die durch vagale Efferenzen eine Freisetzung intestinaler Hormone bewirkt. So wird über ein Sättigungsgefühl und verzögerte Magenentleerung die weitere Nahrungsaufnahme gedrosselt. Langfristig wird die Energiehomöostase über die Ausschüttung von Hormonen wie Insulin oder Leptin reguliert⁸.

Anders als die Veränderungen des thorakalen/kardialen oder peripheren ANS, wo die Dysregulation bei Adipositas zu einer Dominanz des Sympathikus führt, kommt es bei der Regulation der abdominalen Vorgänge durch das ANS zu einem Überwiegen der orexigenen Anteile des Parasympathikus (Abbildung 3)⁹. Durch den Nervus vagus wird hier jedoch sowohl die Ausschüttung von orexigenen (z.B. Ghrelin), als auch anorexigenen (z.B. Peptid YY, Pankreatisches Polypeptid, Cholecystokinin) Hormonen vermittelt. Die ANS-Dysregulation bei Adipositas betrifft die Afferenzen, das ZNS und die (vagalen) Efferenzen.

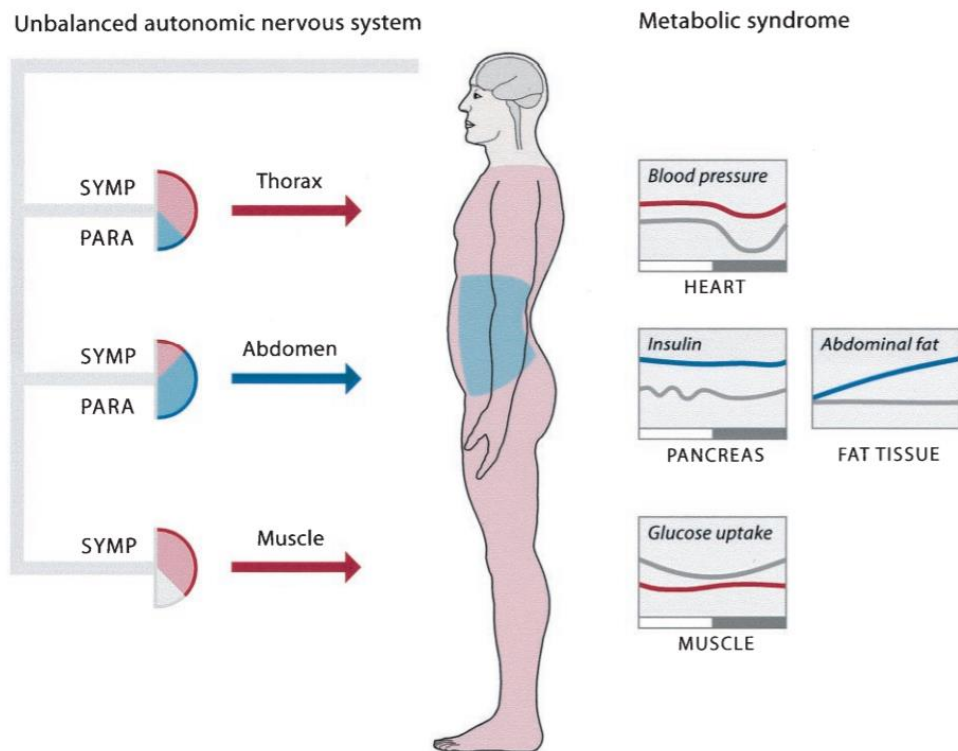


FIG. 1. Model of the metabolic syndrome caused by a central nervous deregulation. The disturbed output of the biological clock effects the selective balance of the ANS in different parts of the body. In the intra-abdominal compartment, the ANS is shifted in favor of the parasympathetic branch (blue), resulting in increased insulin secretion and growth of intra-abdominal fat tissue compared with normal values (grey). Contrarily, in the thorax and movement compartment the sympathetic branch (red) prevails, leading to high blood pressure and impaired glucose uptake by the muscle compared with normal values. In this model, the symptoms of the metabolic syndrome are the result and not the cause of the disease.

Abbildung 3: Imbalance des autonomen Nervensystems bei Adipositas; Kreier et al., *Perspectives in Diabetes*⁹, S. 2653 © 2003 by the American Diabetes Association

1.3 Modifiziertes Sham Feeding (MSF)

Das MSF ist eine mittlerweile etablierte Methode, mit der ein Einfluss der frühen kephalen Phase der Nahrungsaufnahme auf die Regulation der weiteren Nahrungsaufnahme nachgewiesen werden konnte. Es führt zu einer Stimulation der vagalen Afferenzen ähnlich der Stimulation bei regulärer Nahrungsaufnahme und reduziert unter anderem die Freisetzung des orexigenen Ghrelins.^{8; 10}

Wie im Methodenteil dieser Arbeit dargestellt, wird bei einem MSF eine definierte Mahlzeit innerhalb eines definierten Zeitraums gerochen, gekaut und geschmeckt, jedoch nicht heruntergeschluckt, sondern wieder ausgespuckt. Somit können unterschiedliche Effekte der autonomen Stimulation z.B. im GI-Trakt untersucht werden, die allein durch das ANS ausgelöst werden.¹⁰ Die

Effekte der Nahrung im Gastrointestinaltrakt und die beispielsweise durch Dehnung der Magenwand ausgelösten Regulationsmechanismen werden nicht wirksam.

1.4 Pankreatisches Polypeptid

Das Pankreatische Polypeptid (PPP) wurde ursprünglich als „Kontamination“ im Rahmen zweier separater Forschungsarbeiten an Insulinmolekülen aus Hühner¹¹- und Rinderpankreas ¹² entdeckt und nach weiterer Untersuchung als Hormon klassifiziert. Es gehört, wie das Peptid YY (PYY) und das Neuropeptid Y (NPY) zur Neuropeptid Y - oder auch „PP-Fold“- Familie.

In letzter Zeit richtet sich das Augenmerk der Forschung wieder vermehrt auf das PPP, da es in der Regulation des Energiemetabolismus von größerer Bedeutung zu sein scheint als zunächst angenommen. Außerdem wird die Serum-PPP-Konzentration fast ausschließlich durch den Nervus vagus kontrolliert und ist daher ein guter Repräsentant der Aktivität des abdominalen Vagus beziehungsweise des viszeralen Parasympathikus. ^{8; 13}

1.4.1 Chemische Struktur

PPP besteht aus 36 Aminosäuren und ist C-terminal mit einem Amid versehen. Wie die anderen Vertreter der NPY-Familie ist die Kette der Aminosäuren in einer „PP-Fold“ organisiert, bestehend aus zwei antiparallelen Helices: ein Typ 2 Prolin-Helix und ein Alpha-Helix, die durch eine Typ 2 beta-Schleife verbunden sind. ¹⁴

Aminosäuresequenz des humanen PPP:

Ala – Pro – Leu – Glu – Pro – Val – Tyr – Pro – Gly – Asp – Asn – Ala – Thr –
Pro – Glu – Gln – Met – Ala – Gln – Tyr – Ala – Ala – Asp – Leu – Arg – Arg –
Tyr – Ile – Asn – Met – Leu – Thr – Arg – Pro – Arg – Tyr

PPP entsteht aus einem großen Vorgängerpeptid, dem Prä-Propankreatischen Polypeptid. Dieses besteht aus 95 Aminosäuren und ergibt nach der Spaltung drei Produkte: das PPP, ein Icosapeptid (aus 20 Aminosäuren) und ein Signalpeptid.¹⁵

1.4.2 Syntheseort und Freisetzung

Bei Menschen wird Pankreatisches Polypeptid zu 93% im Pankreas von PPP-produzierenden Zellen, früher auch F-Zellen genannt, synthetisiert. Diese Zellen befinden sich vor allem in der Peripherie der Langerhans'schen Inseln im Pankreaskopf.^{14; 16} Kleinere Ansammlungen dieser PPP-Zellen wurden auch im distalen GI-Trakt des Rindes, nicht jedoch beim Menschen gefunden.^{16; 17}

Die Freisetzung des PPP wird hauptsächlich durch Nahrungsaufnahme stimuliert, wobei das Ausmaß der Sekretion durch das ANS über vagale Aktivierung reguliert wird¹³. Abhängig von der Phase der Nahrungsaufnahme, also kephaler, gastraler oder intestinaler Phase, sind unterschiedliche Reize für diese Stimulation verantwortlich. In der kephalen Phase, die während eines modifizierten Sham Feedings als einzige durchlaufen wird, spielt die Zusammensetzung und das Volumen der Nahrung, verglichen mit den späteren Phasen der Nahrungsaufnahme, eine untergeordnete Rolle. Der Parasympathikus und damit die Ausschüttung des PPP wird durch das Sehen, Riechen und Schmecken und den so entstehenden Appetit auf die Mahlzeit angeregt. Diese Antwort wird durch eine Vagotomie unterdrückt^{10; 13; 18}

Des Weiteren haben eine Insulin-induzierte Hypoglykämie, sowie ein Anstieg von Cholecystokinin und Sekretin einen steigernden Effekt auf die PPP-Serumkonzentration. Ghrelin, damit verwandte Peptide und Somatostatin bewirken eine Suppression der PPP-Sekretion.¹⁴

1.4.3 Wirkmechanismus

Für die Peptide der NPY-Familie existieren 5 bekannte G-Protein-gekoppelte Rezeptoren: Y1, Y2, Y4, Y5 und y6 (humanes Pseudogen). Die Y1-, Y2- und Y5-Rezeptoren werden fast ausschließlich von NPY und PYY besetzt, das PPP entfaltet seine Wirkung hauptsächlich über Y4- und weniger über Y5- Rezeptoren im zentralen Nervensystem (ZNS), genauer im Hypothalamus, der Area postrema, dem dorsalen vagalen Komplex und dem Nucleus gelatinosus.^{13; 19; 20} Im Dick- und Dünndarm und, zumindest bei Ratten, auch in den Testes finden sich weitere NPY-Rezeptoren, an die das PPP jedoch nur wenig bindet. Auch in der Leber existiert eine noch nicht weiter differenzierte Bindestelle des PPP, über deren Wirkmechanismus bisher nichts Näheres bekannt ist.¹⁴

Es gibt außerdem Hinweise für eine Regulation der Energiehomöostase über den y6-Rezeptor, einem beim Menschen „verkürzten“ Rezeptor, für den bei Mäusen eine hohe Affinität des PPP und Einfluss auf den Energiemetabolismus nachgewiesen werden konnte. Die y6-Rezeptor-mRNA wird beim Menschen im Herz, der Skelettmuskulatur, dem Gewebe des Gastrointestinaltrakts, den Nebennieren und dem Gehirn produziert. Die genauen Effekte dieser Expression sind jedoch bisher nur unzureichend bekannt.²⁰

1.4.4 Wirkspektrum

Das PPP gehört zu den appetitregulierenden Hormonen und hat Einfluss auf den Energiestoffwechsel und die Ausschüttung hypothalamischer Peptide: es reduziert orexigene Peptide, z.B. die Ausschüttung des Ghrelins und induziert anorexigene Peptide wie Urocortin²¹. Postprandial kommt es zu PPP-Bindung an die Rezeptoren im dorsalen vagalen Moto-Nucleus und damit zu einer Inhibition der vagalen (abdominalen) Parasympathikusaktivität.²² Allerdings führt PPP so auch zu einem Abfall des appetitsenkenden Leptins aus dem weißen Fettgewebe¹⁶.

PPP bewirkt außerdem eine verzögerte Magenentleerung und, über Y4-Rezeptoren im Nucleus arcuatus des Hypothalamus, ein Sättigungsgefühl. Diese

Neuronen exprimieren auch α -Melanozyten-stimulierendes Hormon, deshalb wird aktuell ein Zusammenhang mit der Steuerung des circadianen Rhythmus vermutet.²⁰

1.4.5 Abbau

Über die Abbaumechanismen des PPP war lange nur wenig bekannt. Cuenco et al.²³ beschreiben, dass PPP nur eine kurze Halbwertszeit besitzt und schnell über Peptidasen aus Leber und Niere abgebaut wird. Diese Enzyme sind namentlich das Neprilysin (NEP) und die schon länger bekannte Dipeptidylpeptidase IV (DPPIV). Stengel et al.²⁴ und Sell et al.²⁵ beobachteten außerdem, dass bei Adipositas die DPPIV erhöht ist, da sie unter anderem im viszeralen Fettgewebe gebildet wird. Allerdings ist dieser Anstieg vor allem bei Patienten mit bestehender Insulinresistenz oder Diabetes mellitus Typ 2 zu finden, bei Individuen mit normalem Glukosemetabolismus und pathologischem Übergewicht war die Steigerung der DPPIV deutlich geringer ausgeprägt. Mit ansteigendem Alter verringern sich die DPPIV-Spiegel signifikant, bei Frauen sind sie allgemein etwas niedriger als bei Männern.²⁶

1.5 Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Das autonome Nervensystem ist unter anderem für die Energiehomöostase verantwortlich und zeigt bei Adipositas (wahrscheinlich ursächlich und Adipositas-induziert) eine deutliche Imbalance. In der vorliegenden Arbeit soll die Frage beantwortet werden, inwiefern die bariatrische Operation einen Einfluss auf den Parasympathikus des abdominalen ANS drei Monate nach dem Eingriff hat.

2. Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

Ein positives Votum der Ethikkommission der Universität Würzburg vom 02.07.2014 liegt vor (136/14).

Die ärztliche Aufklärung der Patienten über etwaige Risiken der Untersuchung erfolgte im Rahmen der Termine in der Stoffwechselambulanz des Universitätsklinikums Würzburg. Ein schriftliches Einverständnis wurde eingeholt. Die Verarbeitung der Daten erfolgte vollständig pseudonymisiert.

2.2 Patientenkollektiv und Kontrollgruppe

Insgesamt wurden 17 Patienten vor und nach bariatrischer Operation untersucht, von denen bei 14 die Indikation zur bariatrischen Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB) Operation und bei 3 die Indikation für eine Sleeve-Gastrektomie (SG) gestellt worden war. Die Patienten waren durchschnittlich 42,4 (28 – 60) Jahre alt. Die Rekrutierung erfolgte über die Stoffwechselambulanz des Universitätsklinikums Würzburg. Gemäß der S3 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Visceralchirurgie wurden volljährige Patienten mit Indikation zur bariatrischen Operation bei morbider Adipositas Grad 3 nach WHO ohne zusätzliche Risikofaktoren oder Adipositas Grad 2 und zusätzlich mindestens einer Adipositas-assoziierten Komorbidität (z.B.: Schlafapnoesyndrom, Hyperlipidämie, koronare Herzerkrankung, Arthrose) eingeschlossen.

Auszug aus der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Visceralchirurgie (2018) ²⁷

„Die Indikation für einen adipositaschirurgischen Eingriff ist unter folgenden Bedingungen gegeben:

1. Bei Patienten mit einem BMI ≥ 40 kg/m² ohne Begleiterkrankungen und ohne Kontraindikationen ist nach Erschöpfung der konservativen Therapie nach umfassender Aufklärung eine adipositaschirurgische Operation indiziert.

2. Patienten mit einem BMI ≥ 35 kg/m² mit einer oder mehreren Adipositas-assoziierten Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2, koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Hyperlipidämie, arterieller Hypertonus, Nephropathie, Obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS), Adipositas-Hypoventilationssyndrom, Pickwick Syndrom, nicht alkoholische Fettleber (NAFLD) oder nicht alkoholische Fettleberhepatitis (NASH), Pseudotumor cerebri, Gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD), Asthma, chronisch venöse Insuffizienz, Harninkontinenz, immobilisierende Gelenkerkrankung, Einschränkungen der Fertilität oder polyzystisches Ovarialsyndrom sollte eine adipositaschirurgische Operation angeboten werden, wenn die konservative Therapie erschöpft ist.“

Ausgeschlossen wurden Patienten mit Erkrankungen, die sich nachweislich auf das autonome Nervensystem (ANS) auswirken, sobald sie so ausgeprägt waren, dass sie medikamentöser Behandlung bedurften: Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz und Depression. Weiterhin wurden auch diejenigen Patienten ausgeschlossen, deren aktuelle Medikation sich direkt auf das zentrale Nervensystem (ZNS) auswirkt oder die nicht zu der Nachuntersuchung erscheinen konnten.

Kontrollgruppe:

In die Kontrollgruppe wurden 11 gesunde normalgewichtige Probanden (BMI 18,5 - <25 kg/m²) rekrutiert, bei denen keine gastrointestinalen Operationen mit Veränderung der Nahrungspassage durchgeführt worden waren. Keiner der ausgewählten Probanden wies ZNS oder ANS beeinflussende Erkrankungen auf oder nahm Medikamente mit Auswirkungen auf die genannten Nervenstrukturen ein. Die Probanden waren durchschnittlich 30,3 (22 – 49) Jahre alt.

2.3 Ablauf der Untersuchung

Die 17 adipösen Patienten mit Indikation zur bariatrischen Operation wurden je einmal in der Zeit von frühestens 4 Wochen vor und etwa 3 Monate nach der Operation untersucht, die 11 gesunden normalgewichtigen Probanden wurden einmalig nach demselben Protokoll untersucht.

Am Tag der Untersuchung kamen Patienten und Probanden zwischen 7:30 Uhr und 9:30 Uhr morgens nach einer Nüchternperiode von mindestens 8 Stunden und, wo möglich, ohne zuvor Medikamente eingenommen zu haben in die Studienräumlichkeiten. Nach dem Legen einer peripheren Venenverweilkanüle gemäß der klinikinternen Hygienevorschriften in den Handrücken oder Unterarm, wurden über einen Zeitraum von 2,5 Stunden insgesamt 7 Blutentnahmen vorgenommen.

2.3.1 Modifiziertes Sham Feeding und Blutentnahme

Zur Beurteilung der Funktion des abdominale ANS wurde die Serumkonzentration des pankreatischen Polypeptids (PPP) im Verlauf eines modifizierten Sham Feedings bestimmt. Die Patienten und Probanden sollten innerhalb von 15 Minuten eine halbe Pizza Margherita (Zusammensetzung: 427 kcal; Kohlenhydrate 44,4 g; Fett 18,7 g; Protein 18,4 g) riechen, kauen und schmecken, jedoch nicht schlucken. Kohlensäurefreies Wasser durfte ad libitum getrunken werden. Währenddessen wurden die Blutentnahmen zu den Zeitpunkten -30, 0, 15, 30 60, 90 und 120 Minuten nach Kaubeginn durchgeführt (Abbildung 4).

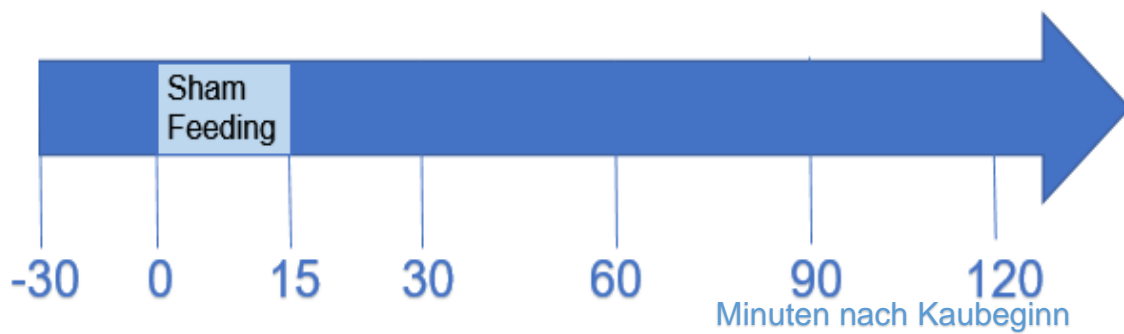


Abbildung 4: Zeitlicher Ablauf des MSF und Zeitpunkte der Blutentnahmen relativ zum Zeitpunkt 0 = Beginn des Modifizierten Sham Feedings

Je Blutentnahme wurde eine 7,5ml EDTA Monovette® (Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht), welcher zusätzlich 700µl Aprotinin (Phoenix Pharmaceuticals) hinzugefügt worden war, eine 4ml Serum-Gel Monovette® (Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht), und eine Fluorid-EDTA Monovette® (Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht) vollständig mit Blut gefüllt. Anschließend wurde die Fluorid-EDTA Monovette® direkt zur Glukosebestimmung ins Zentrallabor der Klinik gebracht, während die EDTA und die Serum-Gel Monovette® bis zum Ende der Untersuchung aufrecht gelagert und anschließend für 15 Minuten bei 1600 rpm zentrifugiert wurden. Die EDTA- Monovetten® wurde bis zur Zentrifugation zum Schutz des Aprotinins und um somit den Abbau des PPP zu verhindern auf Eis gekühlt. Die Zentrifuge wurde für die EDTA Monovetten® auf 4°C gekühlt, während die Serum-Gel Monovetten® bei Raumtemperatur zentrifugiert wurden. Anschließend wurden Plasma und Serum aliquotiert und bis zur weiteren Verarbeitung bei -80°C eingefroren (je EDTA-Aprotinin-Röhrchen: 4x 1ml, je Serum-Gel 2x 1ml).

Noch vor dem Einfrieren des Aliquots aus den Serum-Gel Monovetten® erfolgte die Bestimmung des Insulins mit Hilfe des Immulite® 2000 (Fa. Siemens) nach hausinternem Standard im endokrinologischen Labor des Universitätsklinikums Würzburg. Die Glukosekonzentration aus den Lithium-EDTA Monovetten® wurde durch die standardisierten Methoden im Zentrallabor des Universitätsklinikums Würzburg bestimmt.

2.3.2 PPP-ELISA

Zur Bestimmung der Serum-PPP-Konzentrationen wurden Pancreatic Polypeptide (Human) EIA-Kits der Firma Phoenix Pharmaceuticals, Inc. (Karlsruhe) verwendet. Die Pancreatic Polypeptide (Human) EIA-Kits der Firma Phoenix Pharmaceuticals, Inc. (Karlsruhe) haben laut Hersteller eine Sensitivität von 0,17ng/dl, eine Intra-Assay Variation von unter 10% und eine Inter-Assay Variation von unter 15%.

Die Kits wurden nach Vorgabe des Herstellers bei 4°C aufbewahrt und vor Gebrauch wie vorgeschrieben über mind. 25-30 Minuten auf Zimmertemperatur gebracht. Die Kits beinhalteten ²⁸:

- 20x Assay Puffer Konzentrat (50ml)
- 96 Well Immunoplate (1 Platte)
- Acetat Plattenverschlussfolien (3 Stück)
- Primäres Antiserum (rabbit anti-peptide IgG) (1 Phiolen)
- Standardpeptid (1 Phiolen)
- Biotinyliertes Peptide (1 Phiolen)
- Streptavidin-Meerrettich Peroxidase (SA-HRP) (30µl)
- Positivkontrolle (2 Phiolen)
- Substratlösung (TMB) (12ml)
- 2N HCl (15ml)
- Assay Diagramm
- Allgemeines Protokoll

Die Patienten- und Probandenproben (je 1ml EDTA-Aprotinin Probe pro Zeitpunkt und Patient) wurden morgens aus dem -80°C Gefrierschrank entnommen und bei Zimmertemperatur aufgetaut. Wie im Assay Protokoll ²⁸ beschrieben, wurde das Assay Puffer Konzentrat für etwa 30 – 45 Minuten in ein 37°C-warmes Wasserbad gestellt, um die darin enthaltenen Kristalle vollständig aufzulösen. Anschließend wurden die 50ml Puffer Konzentrat mit 950 ml Aqua destillata zu 1 Liter 1x Assay Puffer verdünnt und sorgfältig vermischt. Alle

trockenen Bestandteile des Kits wurden im Folgenden kurz zentrifugiert und dann mit dem 1x Assay Puffer rehydriert.

Das Standardpeptid wurde mit 1ml 1x Assay Puffer rehydriert und auf dem Vortex durchgemischt, um die gewünschte Stock-Konzentration von 1000 ng/ml zu erlangen. Nach einer Ruhephase von etwa 10 – 15 Minuten bei Raumtemperatur und erneutem Durchmischen wurde daraus die folgende Standardverdünnungsreihe hergestellt:

Tabelle 1: Erstellen der Standardreihe; Std. = Standard-Nummer

Standard-Nr.	Standardvolumen	1x Assay Puffer	Konzentration
Stock	1000 µl	-	1000 ng/ml
1	100 µl des Stock	900 µl	100 ng/ml
2	100 µl des Std. 1	900 µl	10 ng/ml
3	100 µl des Std. 2	900 µl	1 ng/ml
4	100 µl des Std. 3	900 µl	0,1 ng/ml
5	100 µl des Std. 4	900 µl	0,01 ng/ml

Der primäre Antikörper und das biotinylierte Peptid wurden jeweils mit 5ml des 1x Assay Puffers rehydriert, gemischt und ruhten dann für etwa 5 Minuten, damit sich die trockenen Bestandteile vollständig lösen konnten. Die Positivkontrolle wurde in 200 µl 1x Assay Puffer gelöst und ebenfalls 5 Minuten stehen gelassen.

Alle Substanzen wurden vor dem Pipettieren in die Wells erneut mittels Vortex durchmischt. Die Wells der Spalten 1 und 2 wurden standardmäßig wie folgt befüllt (Abbildung 5):

	1	2	
Blank	(B)	(B)	A
Total binding	(T)	(T)	B
0.01 ng/ml	(5)	(5)	C
0.1 ng/ml	(4)	(4)	D
1 ng/ml	(3)	(3)	E
10 ng/ml	(2)	(2)	F
100 ng/ml	(1)	(1)	G
Positive Control	(PC)	(PC)	H

Quelle: Protocol for Catalog # EK-054-02 Pancreatic Polypeptide (PPP) (Human) EIA Kit (range: 0-100ng/ml), Phoenix Pharmaceuticals, Inc.

Abbildung 5: Befüllen der Wells mit Total Binding, Standardreihe in aufsteigender Konzentration und Positivkontrolle, Quelle: Protocol for Catalog # EK-054-02 Pancreatic Polypeptide (PPP) (Human) EIA Kit (range: 0-100ng/ml), Phoenix Pharmaceuticals, Inc. (28)

Die Wells A1/A2 blieben leer (Blank = B), während in B1/B2 jeweils 50 µl 1x Assay Puffer als „Total Binding“ (T) gegeben wurden. Als Standardreihe wurden die Wells C1/C2 bis G1/G2 in aufsteigender Konzentration (Standard 5 nach Standard 1) mit je 50 µl der jeweiligen Standardkonzentration und zuletzt je 50 µl Positivkontrolle (PC) in die Wells H1/H2 gefüllt. Die doppelte Bestimmung jeder Probenkonzentration sollte etwaige Pipettierfehler aufzeigen und die Messgenauigkeit erhöhen. Für die restlichen Wells wurden die Patientenseren kurz gevortext und je 50 µl paarweise in chronologischer Reihenfolge pipettiert (Abbildung 6):

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	B	B	-30 ₁	-30 ₁	0 ₂	0 ₂	15 ₃	15 ₃	30 ₄	30 ₄	60 ₅	60 ₅
B	T	T	0 ₁	0 ₁	15 ₂	15 ₂	30 ₃	30 ₃	60 ₄	60 ₄	90 ₅	90 ₅
C	5	5	15 ₁	15 ₁	30 ₂	30 ₂	60 ₃	60 ₃	90 ₄	90 ₄	120 ₅	120 ₅
D	4	4	30 ₁	30 ₁	60 ₂	60 ₂	90 ₃	90 ₃	120 ₄	120 ₄		
E	3	3	60 ₁	60 ₁	90 ₂	90 ₂	120 ₃	120 ₃	-30 ₅	-30 ₅		
F	2	2	90 ₁	90 ₁	120 ₂	120 ₂	-30 ₄	-30 ₄	0 ₅	0 ₅		
G	1	1	120 ₁	120 ₁	-30 ₃	-30 ₃	0 ₄	0 ₄	15 ₅	15 ₅		
H	PC	PC	-30 ₂	-30 ₂	0 ₃	0 ₃	15 ₄	15 ₄	30 ₅	30 ₅		

Abbildung 6: Pipettierschema der 96-Well-Platte. Die Patientenproben wurden jeweils zweifach in chronologischer Reihenfolge (-30 bis 120 Minuten nach Kaubeginn) und nach Patienten-ID (hier beispielhaft 1-5) geordnet pipettiert. Die unbeschrifteten Wells blieben leer

Anschließend wurden mittels einer Eppendorf Multipipette® zuerst je 25 µl des rehydrierten primären Antikörpers und dann je 25 µl des biotinylierten Peptids in jedes Well, außer A1/A2 (Blank), pipettiert. Die Platte wurde daraufhin mittels einer Verschlussfolie versiegelt, zum Schutz vor Lichteinfluss mit Alufolie umhüllt und bei Raumtemperatur (ca. 21°C) für 2 Stunden bei 250 rpm^a auf einem Orbitalschüttler inkubiert.

Kurz vor Ablauf der 2 Stunden wurde die SA-HRP Phiolen für etwa 5 Sekunden zentrifugiert (3000 – 5000 rpm), davon 12 µl in 12 ml 1x Assay Puffer gegeben und durchmischt. Nach Inkubation auf dem Orbitalschüttler wurde der Inhalt der Wells weggeschüttet, insgesamt 5 Mal mit einer Mehrkanalpipette je 200 µl/Well 1x Assay Puffer gewaschen und auf Küchenpapier ausgeklopft bis keine Flüssigkeit mehr auf dem Papier sichtbar war.^b Im Anschluss an das letzte

^a Abweichend vom Assay Protokoll: hier vorgeschlagen sind 300 – 400 rpm

^b Abweichend vom Assay Protokoll: hier 4x Waschen mit je 350 µl 1x Assay Puffer.

Waschen und Trockenklopfen der Platte wurde je 100 µl SA-HRP-Lösung in jedes Well pipettiert. Nach erneutem Verschluss mit einer Folie und in Alufolie gewickelt wurde die Immunplatte unter den gleichen Bedingungen (Raumtemperatur; 250 rpm) für eine weitere Stunde auf dem Orbitalschüttler inkubiert. Wie im Anschluss an die erste Inkubation wurde die Platte 5 Mal mit je 200 µl/Well 1x Assay Puffer gewaschen und auf Küchenpapier trocken geklopft und dann mit je 100 µl/Well TMB-Substratlösung gefüllt. Wegen der Lichtempfindlichkeit des Substrats war nach diesem Schritt das vollständige Umhüllen der wiederversiegelten Platte mit Alufolie besonders wichtig. Die anschließende letzte Inkubation erfolgte für eine weitere Stunde bei Raumtemperatur auf dem Orbitalschüttler bei 250 rpm.

Das Hinzufügen von je 100 µl/Well 2N HCl führte zur Stoppreaktion mit einem Farbumschlag von blau zu gelb. Die Konzentrationen des PPP in den einzelnen Wells wurde zeitnah (Vorgabe: innerhalb von 20 Minuten nach Zugabe der Salzsäure; hier immer innerhalb von 10 Minuten) durch einen Microtiterplattenleser (Victor³, PerkinElmer Inc.) als Absorption bei 450nm abgelesen. Das Programm WorkOut 2.5 (Dazdaq Solutions Ltd.) errechnete die Konzentration der Standardreihe und daraus die durchschnittliche Konzentration der jeweiligen Probe aus den paarigen Wells gleichen Inhalts. Die Konzentrationen der Positivkontrollen der einzelnen PPP EIA Kits wurden mit den jeweiligen Vorgaben abgeglichen und die Ergebnisse der Platte nur verwertet, wenn die gemessene Positivkontrolle innerhalb der vorgegebenen Konzentration lag und die Standardreihe dem im Protokoll vorgegebenen Verlauf folgte. Pipettierfehler, die während des Versuchs oder nach Ablesen der Platte offensichtlich waren (z.B. durch Spritzer beim Pipettieren oder Lesefehler der Maschine), wurden nicht in die Auswertung eingeschlossen.

2.4 Statistik

Die erhobenen Daten wurden durch die Promovendin nach einer statistischen Beratung (Lehrstuhl für Klinische Epidemiologie und Biometrie der Universität Würzburg) mithilfe von IBM® SPSS® Statics Version 24 und Version 26 ausgewertet. Die deskriptive Statistik wurde mit den SPSS® Statistics Standardanalysefunktionen erstellt. Die Signifikanz der Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurde anhand des „T-Tests bei unabhängigen Stichproben“ ermittelt. Falls nicht anders angegeben, stellen die Werte Mittelwert \pm Standardfehler dar.

Zum Vergleich zwischen den Normalgewichtigen, den Patienten präoperativ und den Patienten postoperativ wurden sowohl die absoluten Werte der PPP Konzentration als auch die Werte relativ zu der PPP Konzentration zum Zeitpunkt 0 verwendet. Anhand einer verallgemeinernden Schätzungsgleichung für die 7 Zeitpunkte des MSF erfolgte eine Gegenüberstellung von Normalgewichtigen und Patienten präoperativen und innerhalb des Patientenkollektivs (präoperativ vs. postoperativ, jünger vs. älter als das Durchschnittsalter der Patienten). „Die Prozedur "Verallgemeinerte Schätzungsgleichungen" in SPSS erweitert ein verallgemeinertes lineares Modell zur Berücksichtigung der Analyse wiederholter Messungen oder anderer korrelierter Beobachtungen, wie beispielsweise in Clustern gruppierter Daten.“²⁹

Das jeweilige Ergebnis wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ als statistisch signifikant betrachtet. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson und seine Signifikanz wurde mittels der bivariaten Korrelation ermittelt.

Die Auswertung der Insulin- und Glukosekonzentrationsverläufe von Probanden und Patienten erfolgte ebenfalls mit einer verallgemeinernden Schätzungsgleichung nach oben genanntem Schema um die Kurvenverläufe zu vergleichen.

Die Erstellung der Diagramme erfolgte mit der IBM® SPSS® Statics Version 26.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik: Patienten-/Probandendaten

*Tabelle 2: Verteilung und Charakteristika der Studienteilnehmer und die Signifikanz der Unterschiede anhand des „T-Tests bei unabhängigen Stichproben“. * = Angabe als Mittelwert \pm Standardfehler (SE) mit Minimum-Maximum (X-Y) im Kollektiv*

	Kontrollen	Patienten	Signifikanz der Differenz
Anzahl	11	17	
Männlich (%)	1 (9,0%)	4 (23,5%)	p=0,330
Weiblich (%)	10 (90,0%)	13 (76,5%)	
Altersdurchschnitt (Jahre)*	30,3 \pm 1,0 (22 – 49) Jahre	42,4 \pm 0,9 (28 – 60) Jahre	p=0,003
prä-OP Gewicht (kg)*	61,0 \pm 0,9 (47-81) kg	140,3 \pm 1,9 (113-190) kg	p<0,001
BMI (kg/m²)*	21,4 \pm 0,3 (18,1-26,6) kg/m ²	46,4 \pm 0,9 (39,7-60,0) kg/m ²	p<0,001
Post-OP Gewicht (kg)*		108,4 \pm 2,2 (87-152) kg	-
BMI (kg/m²)*		37,7 \pm 0,9 (31,9-49,6) kg/m ²	-

Der durchschnittliche postoperative Gewichtsverlust in BMI-Punkten der Patienten betrug zum Zeitpunkt der 2. Untersuchung $8,4 \pm 0,4$ kg/m² und absolut $22,4 \pm 0,9$ kg. Die 3 Patienten nach SG nahmen im Schnitt etwas weniger Gewicht ab als nach RYGB, dieser Unterschied bezüglich des Gewichtsverlustes ist jedoch nicht signifikant.

Die Nachuntersuchung fand im Durchschnitt gut 3 Monate ($108,4 \pm 4,3$ Tage) nach der Operation statt.

3.1.1 Nebendiagnosen der Patienten

Tabelle 3: Nebendiagnosen der Patienten nach Häufigkeit im Kollektiv

Diagnose	Anteil (%) und Anzahl der Patienten
degenerative Beschwerden/ Arthrose/Bandscheibenvorfall/chron. Gelenkerkrankungen	88% (15/17)
Arterielle Hypertonie	65% (11/17)
Fettstoffwechselstörung (Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, NAFLD; Fettleber)	41% (7/17)
Vitamin D-Mangel	35% (6/17; 2x sekundärer Hyperparathyreoidismus)
Hypothyreose	24% (4/17, 1x bei Hashimoto)
Schlafapnoe	24 % (4/17) 1x CPAP-Therapie
Hyperurikämie	18% (3/17)
Polyzystisches Ovarsyndrom	18% (3/17)
Chronische Schmerzen	12% (2/17)
Depression in Therapie	12% (2/17)
Anämie bei B12 Mangel	6% (1/17)
Antiphospholipidsyndrom	6% (1/17) Z.n. 2x tiefer Venenthrombose + Lungenarterienembolie
Aortenbulbusektasie	6% (1/17)
Asthma bronchiale	6% (1/17)

Cholezystolithiasis	6% (1/17)
chronischer Schwindel	6% (1/17)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	6% (1/17); Grad II
Hyperprolaktinämie	6% (1/17)
KHK	6% (1/17) + DCM NYHA II; VT; Defibrillatorimplantation
Z.n. Magenband	6% (1/17)
Stressinkontinenz	6% (1/17)
Struma multinodosa	6% (1/17)

3.1.2 Hausmedikation der Patienten

Tabelle 4: Hausmedikation der Patienten nach Häufigkeit im Kollektiv

Medikament	Anzahl der einnehmenden Patienten
Protonenpumpeninhibitoren	7
AT₁-Rezeptorblocker	6
β-Blocker	5
Cholecalciferol	5
L-Thyroxin	4
Antidepressiva	3
Benzothiadiazine	3
Calciumantagonist	3
Metformin off-label	3
Schleifendiuretikum	3
ACE-Hemmer	2
COX2-Hemmer	2
Xanthin-Oxidase-Inhibitor	2
ASS 100	1

Asthmamedikation (Theophyllin/Salmeterol/Fluticason)	1
Diclofenac	1
Jod	1
Leflunomid	1
Opioide	1
Paracetamol	1
Vitamin K-Antagonist	1

3.2 Unterschiede der PPP-Konzentration bei Probanden und Patienten

Der Konzentrationsverlauf des Plasma-PPP während des MSF von Probanden und Patienten zeigt einen signifikanten Anstieg der PPP-Sekretion direkt nach der Kauphase mit einer maximalen Konzentration des PPP zum Zeitpunkt 15 Minuten, einem darauffolgenden Abfall und dezentem Wiederanstieg zum Zeitpunkt 120 Minuten mit jeweils $p < 0,001$.

3.2.1 Normalgewichtige Probanden und adipöse Patienten präoperativ

Die Mittelwerte der PPP-Plasmaspiegel wurden im Verlauf des MSF von normalgewichtigen Probanden und adipösen Patienten innerhalb eines Monats vor der Operation (RYGB/SG) bestimmt.

Der Plasma-PPP-Konzentrationsdurchschnitt der Probanden unterscheidet sich mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ von dem der adipösen Patienten. Während die Mittelwerte der PPP-Konzentration bei den Probanden zum Zeitpunkt 0 bei $2,51 \pm 0,80$ ng/ml liegt, ergibt die Messung bei den Patienten zum gleichen Zeitpunkt 0 nur durchschnittlich $1,34 \pm 0,11$ ng/ml (Abbildung 7).

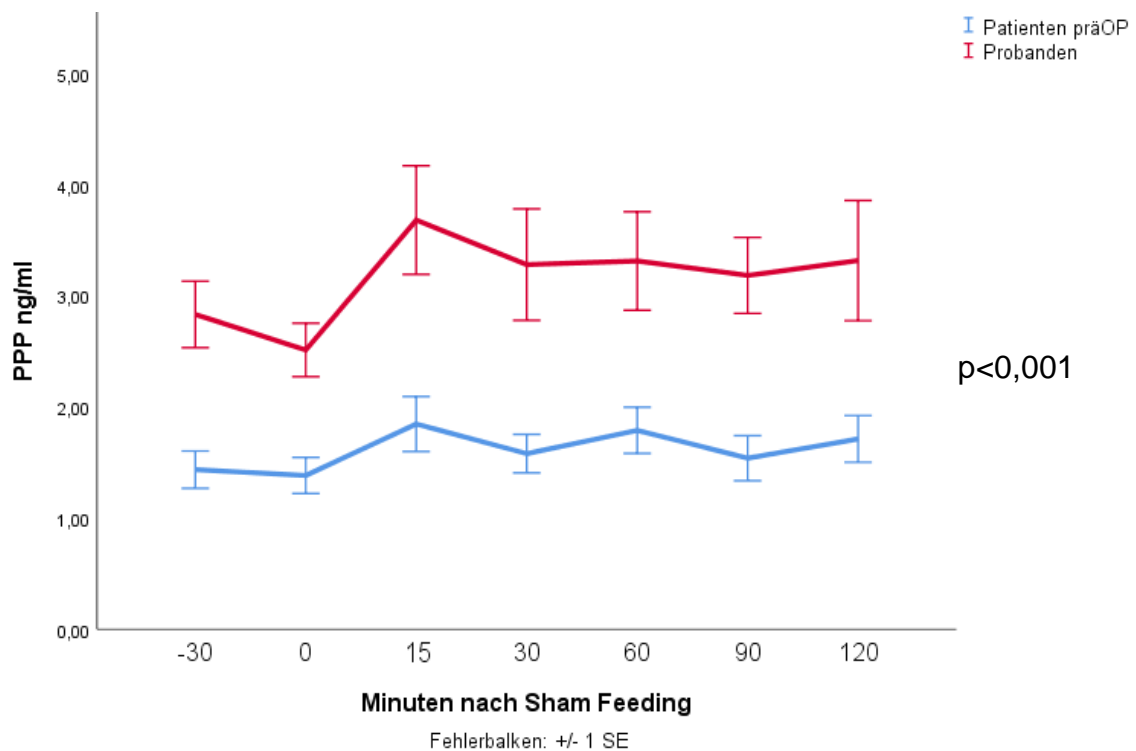


Abbildung 7: Absolute PPP-Konzentration von Probanden (rot) vs. Patienten prä OP (blau), $p < 0,001$. Der Vergleich beider Gruppen erfolgte mittels einer verallgemeinernden Schätzungsgleichung in SPSS®, basierend auf einem erweiterten linearen Modell. Dargestellt sind Mittelwerte mit Standardfehler.

Die Serum-PPP-Konzentrationen von Probanden und Patienten zeigen einen vergleichbaren Verlauf, sobald die Werte relativ zum jeweiligen 0-Minuten-Wert der Gruppen berechnet werden (Abbildung 8).

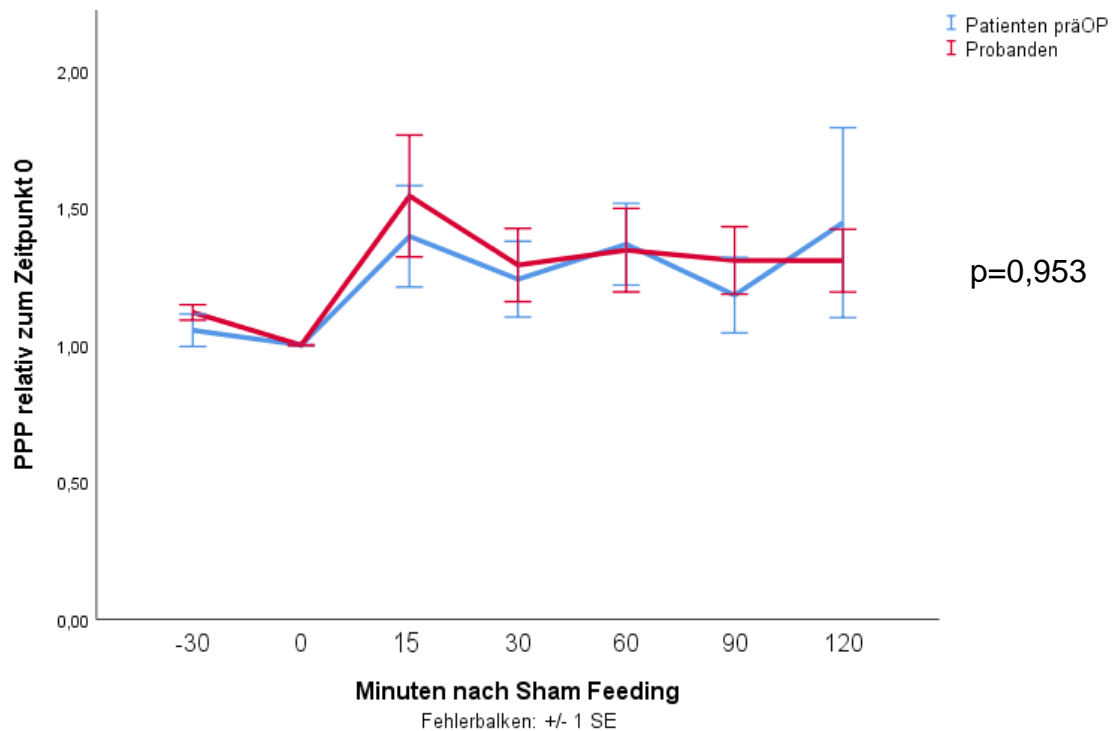


Abbildung 8: Relative PPP-Konzentration von Probanden (rot) vs. Patienten prä OP (blau), $p=0,953$. Der Vergleich beider Gruppen erfolgte mittels einer verallgemeinernden Schätzungsgleichung in SPSS®, basierend auf einem erweiterten linearen Modell. Dargestellt sind Mittelwerte mit Standardfehler.

3.2.2 Patienten präoperativ und postoperativ

Der Kurvenverlauf der PPP-Plasmakonzentrationen adipöser Patienten vor OP (Baseline) ist dem der PPP-Plasmakonzentrationen etwa 3 Monate (108,4 ± 4,3 Tage) nach bariatrischer Operation ähnlich. Sowohl die absoluten, als auch die relativ zum Zeitpunkt 0 gemessenen Serum-PPP-Werte geben keinen Hinweis auf eine signifikant veränderte Sekretion des PPP nach Operation (absolutes PPP Abbildung 9: $p=0,201$; relatives PPP Abbildung 10: $p=0,943$). Einzelne Patienten weisen nach der Operation zwar einen höheren PPP-Spiegel auf als andere, eine zeitliche Korrelation zeigte sich jedoch nicht.

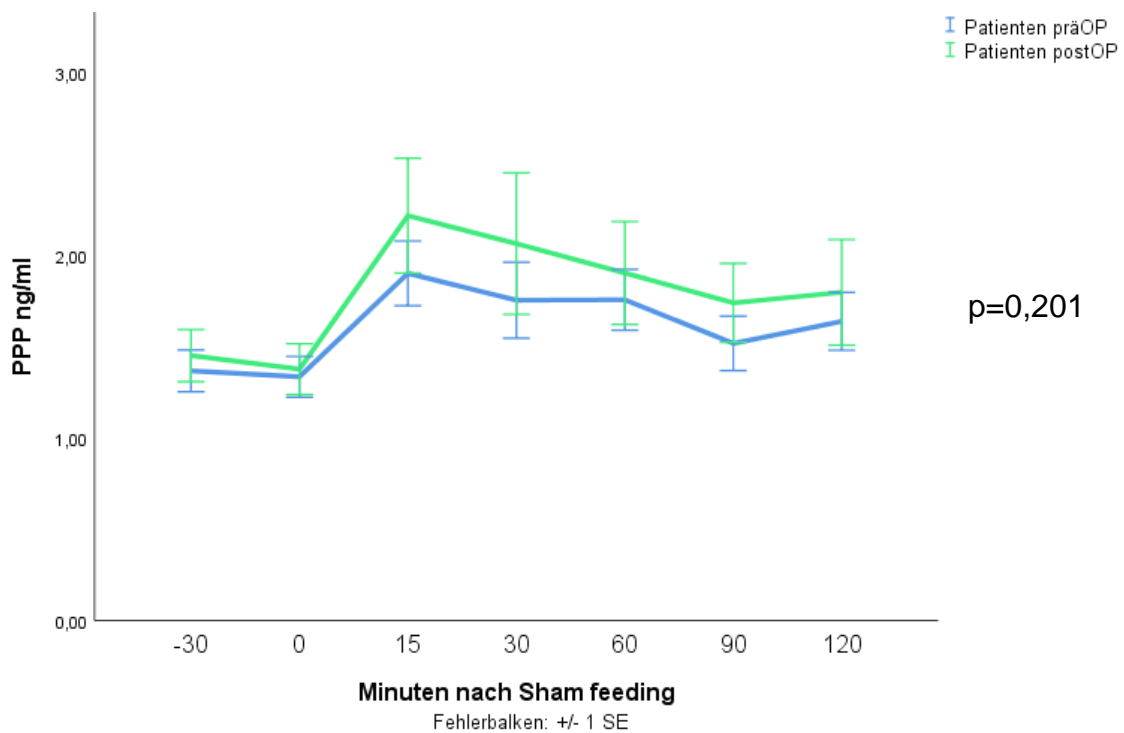


Abbildung 9: Absolute PPP-Konzentration Patienten prä OP (blau) und post OP (grün), $p=0,201$. Der Vergleich beider Gruppen erfolgte mittels einer verallgemeinernden Schätzungsgleichung in SPSS®, basierend auf einem erweiterten linearen Modell. Dargestellt sind Mittelwerte mit Standardfehler.



Abbildung 10: relative PPP-Konzentration Patienten prä OP (blau) und post OP (grün), $p=0,943$. Der Vergleich beider Gruppen erfolgte mittels einer verallgemeinernden Schätzungsgleichung in SPSS®, basierend auf einem erweiterten linearen Modell. Dargestellt sind Mittelwerte mit Standardfehler.

3.3 PPP-Konzentration abhängig von der Art der Operation, Gewichtsverlust oder Alter

Der Vergleich der prä- und postoperativen Werte aller Patienten ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied der jeweiligen PPP-Konzentrationen. Ein Vergleich beider Operationsverfahren ist aufgrund der geringen Anzahl der Patienten mit SG problematisch. Ein offensichtlicher Unterschied zeigte sich jedoch nicht. Nach der OP scheinen die PPP-Konzentrationen im Verlauf des MSF bei den männlichen Teilnehmern anzusteigen, bei jedoch lediglich 4 in die Studie eingeschlossenen männlichen Patienten.

Weiterhin gibt es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem absoluten bzw. relativen Gewichtsverlust und einer absoluten oder relativen Veränderung der PPP-Serumkonzentration nach der Operation.

Auffällig ist jedoch eine altersabhängig unterschiedliche Veränderung der PPP-Spiegel. Patienten, die älter als der Altersdurchschnitt der Studie von 42,4 Jahren waren, wiesen einen Anstieg, jüngere Patienten hingegen eine Verringerung der PPP-Spiegel auf. (Abbildung 11, Abbildung 12) Diese Unterschiede waren signifikant ($p=0,007$).

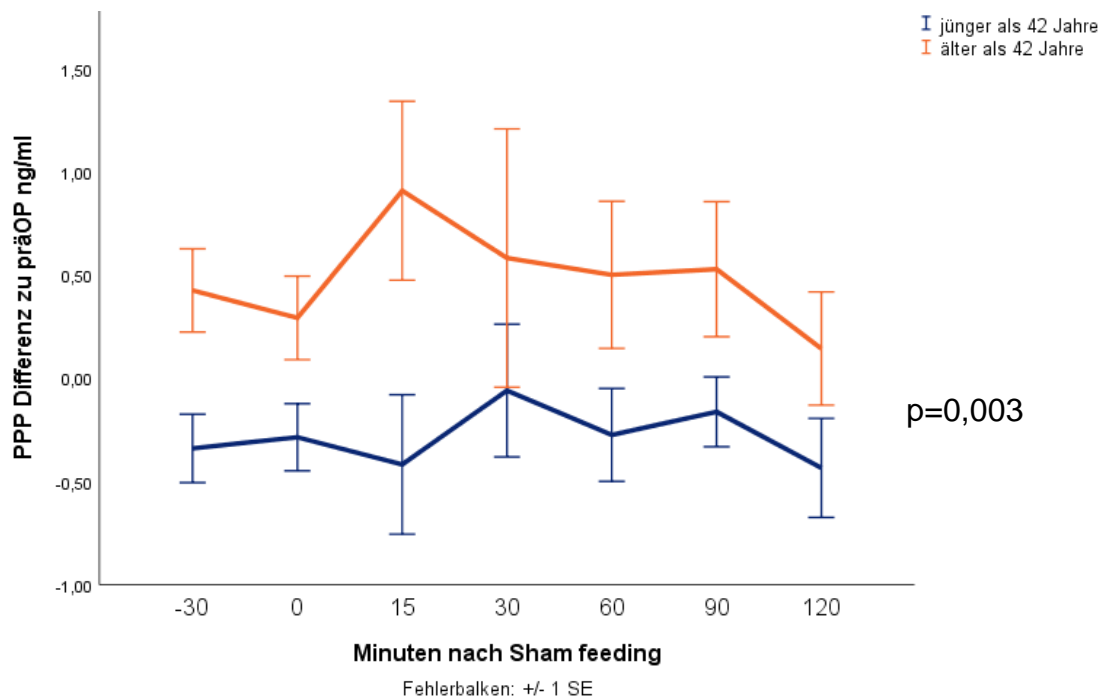


Abbildung 11: Konzentrationsdifferenzen des PPP postOP-präOP bei Patienten jünger ($n = 8$, dunkelblau) vs. älter ($n = 9$, orange) als der Altersdurchschnitt von 42,4 Jahren, $p=0,003$. Der Vergleich beider Gruppen erfolgte mittels einer verallgemeinernden Schätzungsgleichung in SPSS®, basierend auf einem erweiterten linearen Modell. Dargestellt sind Mittelwerte mit Standardfehler.

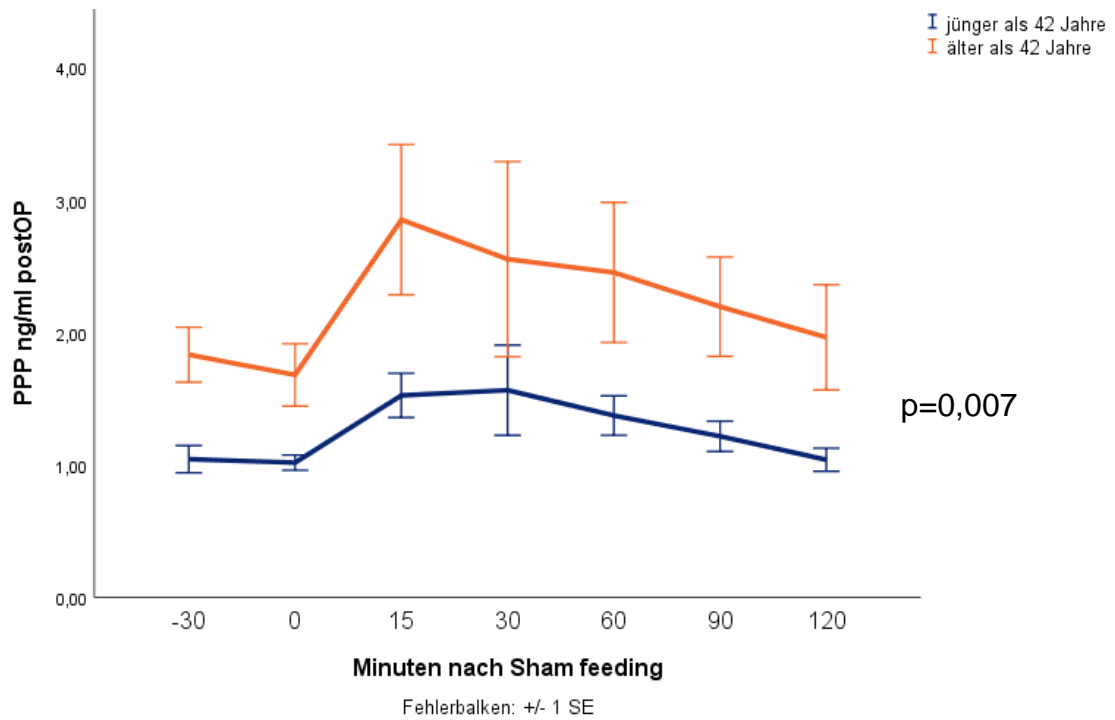


Abbildung 12: absolute PPP-Konzentrationen postOP bei Patienten jünger ($n = 8$, dunkelblau) vs. älter ($n = 9$, orange) als der Altersdurchschnitt von 42,4 Jahren, $p=0,007$. Der Vergleich beider Gruppen erfolgte mittels einer verallgemeinernden Schätzungsgleichung in SPSS®, basierend auf einem erweiterten linearen Modell. Dargestellt sind Mittelwerte mit Standardfehler.

Auch relativ verglichen mit dem präoperativen PPP sind die postoperativen PPP-Werte bei den überdurchschnittlich älteren Patienten höher als bei den jüngeren. Bei den jüngeren verringert sich das PPP (postoperativ relativ zu präoperativ) tatsächlich minimal. (relativ: Abbildung 13; $p < 0,001$)

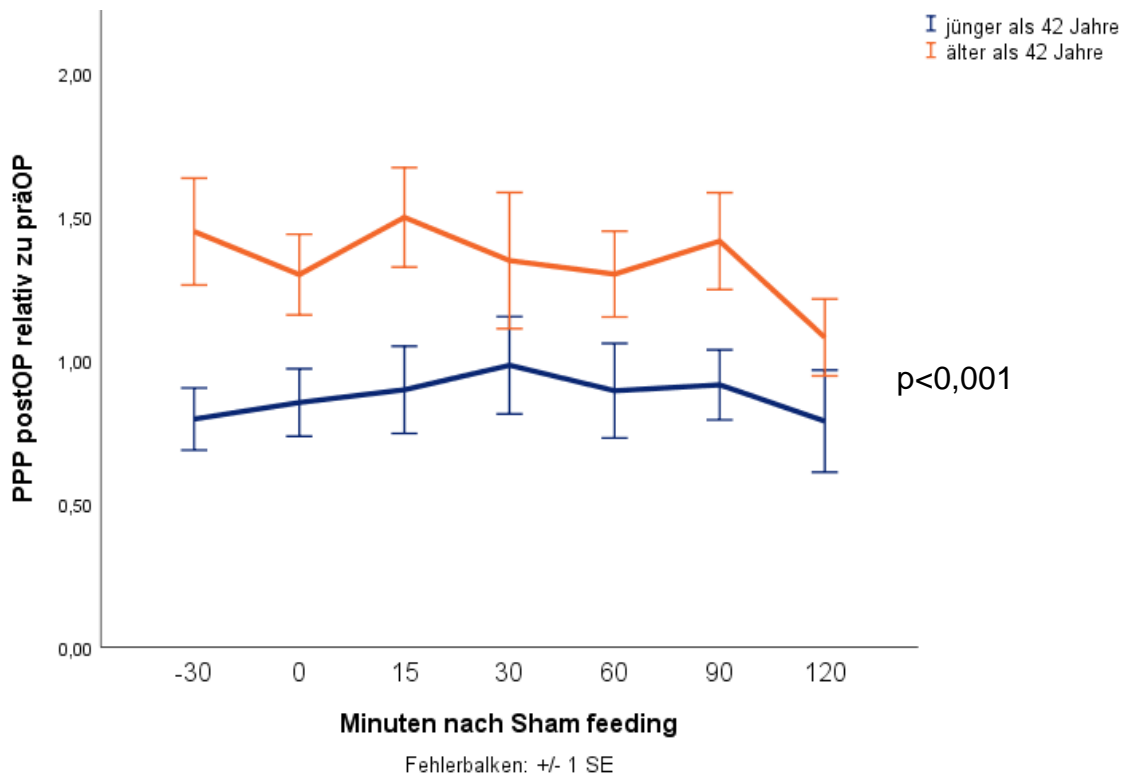


Abbildung 13: PPP-Konzentrationen postOP relativ zu präOP im Vergleich zwischen Patienten jünger ($n = 8$, dunkelblau) vs. älter ($n = 9$, orange) als der Altersdurchschnitt von 42,4 Jahren, $p < 0,001$. Der Vergleich beider Gruppen erfolgte mittels einer verallgemeinernden Schätzungsgleichung in SPSS®, basierend auf einem erweiterten linearen Modell. Dargestellt sind Mittelwerte mit Standardfehler.

Wegen der nun halbierten Gruppengröße ist die Aussagekraft dieser Auswertungen jedoch eingeschränkt (Tabelle 5). Der Korrelationskoeffizient r nach Pearson zeigt altersabhängig für die PPP-Differenzen (Abbildung 11) eine mittelstarke Korrelation von $r = 0,324$, für die PPP-Konzentration post OP relativ zu prä OP (Abbildung 13) eine Korrelation von $r = 0,342$ und für die post OP PPP-Konzentrationen (Abbildung 12) eine mittelstark bis starke Korrelation mit $r = 0,418$ (Signifikanz jeweils $p < 0,001$).

Tabelle 5: Aufteilung der Patienten abhängig vom Durchschnittsalter der Studie

	Jünger als 42,4 Jahre	Älter als 42,4 Jahre
Anzahl	8	9
Männlich	2	2
Weiblich	6	7

3.4 Insulin- und Glukosewerte während des MSF

Die Insulinwerte der Patienten und Probanden im Verlauf des MSF sind bezüglich der Kurvenform gut vergleichbar und zeigen hier keine signifikanten Unterschiede. Die Bestimmung der Insulinwerte ergibt für die präoperativen Patienten im Vergleich zum Kontrollkollektiv gesunder Probanden allerdings deutlich höhere Werte ($18,0 \pm 2,1$ mU/l vs. $6,2 \pm 0,8$ mU/l zum Zeitpunkt 0 Min., $p < 0,001$). Der jeweilige Anstieg der Insulinwerte nach MSF ist jedoch ähnlich. (Abbildung 14) Der klinikinterne obere Grenzwert für Insulin liegt nach Laborangaben bei 24,9 mU/l. In der Literatur finden sich zum Vergleich meist Werte im Bereich zwischen 15 mU/l (z.B. Kapur 2010: 15 μ U/ml)³⁰ und 25mU/l.

Bei den Insulinwerten der Patienten ist mit $p = 0,011$ postoperativ eine Reduktion der absoluten Insulinkonzentration basal und im Verlauf des MSF zu erkennen. (Abbildung 14)



Abbildung 14: absolute Insulinwerte Patienten präOP (blau) vs. Patienten postOP (grün) vs. Probanden (rot), Patienten präOP vs. Probanden: $p<0,001$; Patienten präOP vs. postOP. $p=0,011$. Der Vergleich beider Gruppen erfolgte mittels einer verallgemeinernden Schätzungsgleichung in SPSS®, basierend auf einem erweiterten linearen Modell. Dargestellt sind Mittelwerte mit Standardfehler.

Die Kurvenverläufe der Glukosekonzentrationen während des MSF von Probanden und Patienten prä- und postoperativ sind vergleichbar. Nach der Operation sinkt die absolute Glukosekonzentration der Patienten im Vergleich zu prä OP mit $p < 0,001$ deutlich ab und ist nicht mehr signifikant von den Glukosekonzentrationen der normalgewichtigen Probanden zu unterscheiden ($p = 0,131$). (Abbildung 15)

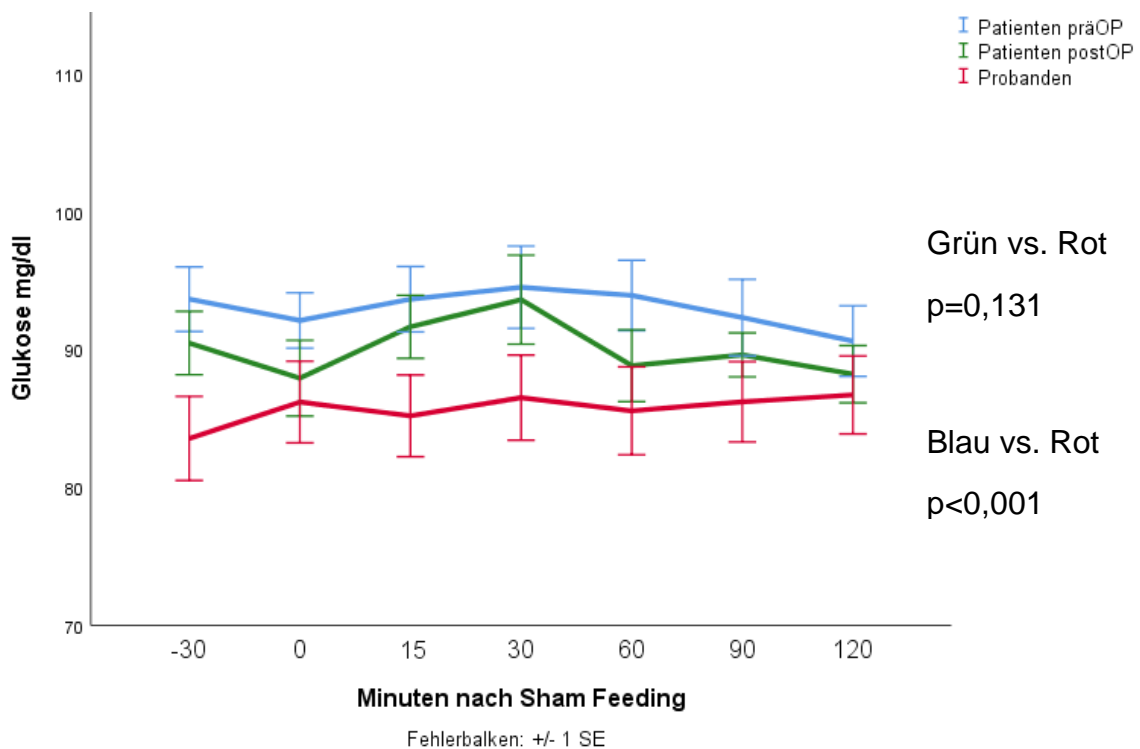


Abbildung 15: absolute Glukosewerte Patienten präOP (blau) vs. Patienten postOP (grün) vs. Probanden (rot), Patienten präOP vs. Probanden: $p < 0,001$; Patienten postOP vs. Probanden. $p = 0,131$. Der Vergleich beider Gruppen erfolgte mittels einer verallgemeinernden Schätzungsgleichung in SPSS®, basierend auf einem erweiterten linearen Modell. Dargestellt sind Mittelwerte mit Standardfehler.

4. Diskussion

Nach Troke et al.³¹ ist die bariatrische Chirurgie derzeit die effektivste Behandlungsmethode der morbid Adipositas. Postoperative Veränderungen der Hormonsekretion und -regulation tragen entscheidend zum Therapieerfolg der chirurgischen Maßnahme bei.⁷ Ziel dieser Arbeit war es, die Auswirkungen der metabolisch-bariatrischen Chirurgie auf den abdominalen Anteil des autonomen Nervensystems drei Monate nach der Operation zu untersuchen.

Zunächst zeigt der Vergleich zwischen den adipösen Patienten und den normalgewichtigen Probanden eine signifikante Differenz der absoluten PPP-Konzentrationen im Verlauf des MSF. Das parasympathisch regulierte Peptid ist bei Adipositas in deutlich geringeren Mengen im Serum nachweisbar als bei den normalgewichtigen Probanden dieser Studie. Damit entspricht das Ergebnis den Ausführungen vergleichbarer Studien von Troke (2014)³¹, Kanaley (2014)³² und Bliss und Whiteside (2018)¹⁶ und lässt auf eine Dysfunktion bzw. Dysregulation der parasympathischen Afferenzen und/oder Efferenzen des abdominalen ANS bei Adipositas schließen. Die interindividuelle Variation der basalen absoluten PPP-Level ist hier auch größer als bei den normalgewichtigen Probanden und gibt Hinweise auf eine unterschiedliche Ausprägung der Imbalance. Dieser Unterschied ist jedoch nur bei Betrachtung der absoluten PPP-Werte erkennbar, das Ansteigen der PPP-Werte relativ zur jeweiligen Ausgangskonzentration zeigt sowohl bei dem Verlauf der Kurve während des MSF als auch bei der Varianz der basalen Werte keinen nennenswerten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die akute Reaktion des Parasympathikus auf die kephale Phase der Nahrungsaufnahme scheint somit nicht in signifikantem Ausmaß von der Dysregulation betroffen zu sein.

Die Daten dieser Studie geben aktuell keinen Hinweis auf eine rasche Erholung der ANS-Imbalance (mit Dysfunktion und/oder -regulation) zum Zeitpunkt der 2. Untersuchung der Patienten drei Monate nach bariatrischer Operation. Weder die absoluten, noch die relativen PPP-Konzentrationsverläufe lassen auf eine Gewichtsreduktion durch eine verbesserte autonome Regulation des abdominalen Metabolismus schließen. Auch die postoperative Annäherung der

Insulin- und Glukoseverlaufskurven der Patienten, als Anzeichen für eine Verbesserung der metabolischen Situation, an die jeweilige Kurve der normalgewichtigen Kontrollgruppe lässt sich nach den hier ausgewerteten Daten nicht durch eine Verbesserung der ANS-Imbalance erklären. Diese schnellen Veränderungen werden vermutlich durch die plötzliche und deutliche Kalorienrestriktion nach der Operation und zunächst lokale metabolische Anpassungsreaktionen bedingt, nicht durch primäre Veränderungen in der autonomen parasymphatischen Regulation. Es kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, dass erst nach einer deutlichen Annäherung an ein physiologisches Körpergewicht notwendig ist, damit eine Balance des ANS zustande kommen kann. Bliss und Whiteside (2018)¹⁶ beschrieben in ihrem Review ebenfalls, dass das PPP für undefinierte Zeit nach bariatrischer Chirurgie keine Veränderungen zeigte, obwohl beispielsweise das verwandte PYY schon anstieg. Corteville et al. (2014)⁷ zeigen sogar, dass PYY und GLP-1 schon kurz nach der Operation und noch vor dem ersten signifikanten Gewichtsverlust ansteigen und so durch Reduktion des Hungers zum postoperativen Gewichtsverlust beitragen können. Das PPP wird im Gegensatz zu GLP-1 und PYY fast ausschließlich über den Parasympathikus gesteuert, sodass eine Verbesserung der Imbalance des abdominalen ANS möglicherweise erst nach den metabolischen Verbesserungen durch lokale Veränderungen eintritt, bzw. diese Veränderungen eine Verbesserung der Imbalance erst bewirken können. Probemessungen von PYY als Vergleichspunkt dieser Arbeit während dem MSF prä- und postoperativ gaben keine Hinweise auf eine Veränderung der PYY-Sekretion während der kephalen Phase.

Das Patientenkollektiv dieser Studie ist mit einem Durchschnittsalter von 42,4 (28 – 60) Jahren im mittleren Alter und besteht aus einem deutlich höheren Anteil an Frauen als an Männern (13 vs. 4). Die nicht gematchten Kontrollpersonen waren im Mittel 30,3 (22 – 49) Jahre alt und somit jünger als die Patienten. Das Verhältnis von Frauen zu Männern mit 10:1 ist jedoch vergleichbar. Da Männer und ältere Personen, wie Rahier (1983)³³ und Damholt (1997)³⁴ beschreiben, allgemein höhere PPP-Spiegel aufweisen, sollte der Unterschied zwischen

gematchten Probanden und Patienten allgemein noch deutlicher ausfallen als diese Studie zeigen konnte.

Die interindividuellen Unterschiede im PPP-Verlauf sind innerhalb der Patientengruppe deutlich stärker ausgeprägt als bei den normalgewichtigen Probanden. Die Daten dieser Studie geben jedoch keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen einem höheren basalen PPP-Wert oder einer größeren prä- zu postoperativen Differenz und dem postoperativen Untersuchungszeitpunkt (früher vs. später um die geplanten drei Monate post OP) oder dem absoluten oder relativen Gewichtsverlust nach Intervention. Bezüglich des Geschlechts kann aufgrund der geringen Anzahl von vier Männern in dieser Analyse keine Aussage getroffen werden. Die Einteilung der Patienten in eine über- und eine unterdurchschnittlich alte Gruppe zeigt jedoch bei den Patienten >42,4 Jahren einen signifikanten Unterschied bei dem absoluten und dem prozentualen PPP-Anstieg und der absoluten PPP-Differenz zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung verglichen mit den präoperativen Werten. Während der absolute Wert bzw. die absolute Differenz zwischen den prä- und postoperativen PPP-Werten durch allgemein erhöhte PPP-Werte im Alter teilweise erklärbar wäre, weist der signifikante Anstieg der postoperativen relativen PPP-Konzentration im Vergleich zu präoperativ durchaus auf eine veränderte PPP-Freisetzung hin. Somit gibt es bei den überdurchschnittlich älteren Patienten dieser Studie Anhalt für eine Verbesserung der ANS-Imbalance schon drei Monate nach bariatrischer OP. Die unterdurchschnittlich jungen Patienten weisen zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung verglichen mit ihrem präoperativen PPP sogar eine leichte Verringerung der PPP-Werte auf. Aufgrund der halbierten Gruppengröße wird beides zunächst nur als Trend gewertet, dem weitere Studien mit dieser gezielten Fragestellung folgen müssen. Da ältere und männliche Individuen einen allgemein höheren PPP-Spiegel aufweisen ^{33; 34}, sollte eine Untersuchung von älteren Männern und Frauen zu vergleichbaren Anteilen und mit gematchten Kontrollen weitere potenzielle Unterschiede und das Ausmaß der Veränderungen aufdecken können.

Die Verlaufskurven des PPP bei normalgewichtigen Patienten lassen sich mit der Studie von Arosio (2004)¹⁰ vergleichen und ähneln auch dem Bericht von Simonian et al. (2005)³⁵, bei dem der PPP-Anstieg nach dem MSF jedoch im Vergleich etwas verzögert stattfand. Des Weiteren sind die absoluten PPP-Level der vorliegenden Studie bei den gesunden Probanden höher als die in der o.g. Literatur. Dafür gibt es folgende mögliche Erklärungen: es wurden unterschiedliche Testkits und -methoden verwendet^{10; 36} und die individuelle PPP-Sekretion und der Appetit der Teilnehmer auf die angebotene Scheinmahlzeit ist daher unterschiedlich. Während des MSF spielt unter anderem der Geruchssinn eine wichtige Rolle und eine warme Pizza bietet mehr olfaktorische Anreize als ein belegtes Brötchen oder ähnliche Mahlzeiten. So könnten die hormonellen bzw. sekretorischen Reaktionen auf das MSF verstärkt werden. Auch für das Auge ist die Pizza laut Aussage der Teilnehmer dieser Studie ansprechender als ein belegtes Brötchen mit Schinken oder Käse. Nach dem MSF gaben fast alle an, zunächst keinen Hunger mehr zu verspüren.

Die zu den Blutentnahmeröhrchen zugefügten gerinnungshemmenden Zusätze beeinflussen außerdem die Extrahierbarkeit des PPP im Serum, wobei aber laut Chowdhury³⁶ bei EDTA im Vergleich zu Heparin ca. 30% weniger und nicht mehr PPP gemessen werden kann. Studien mit unterschiedlichen Zusätzen sind demnach jedoch grundsätzlich vergleichbar, da sich die relativen Level der PPP-Serumkonzentrationen und deren Verläufe innerhalb der jeweiligen Studien analog verhalten. Da die Proben aller Teilnehmer unter denselben Bedingungen ausgewertet wurden und die Verläufe der Messwerte, wenn auch nicht alle absoluten Werte, mit denen der entsprechenden Literatur übereinstimmen, werden die sorgfältig ausgewerteten Daten in Kenntnis der möglichen Ursachen für die Unterschiede als valide angesehen.

Es ist mittlerweile bekannt, dass vor allem bei Typ 2 Diabetikern durch bariatrische Chirurgie eine schnelle Verbesserung der glykämischen Kontrolle erzielt werden kann (Mallipedhi 2014)³⁷. Dies beruht z.B. laut Dirksen (2012)³⁸ vorwiegend auf der drastischen Kalorienrestriktion und den damit verbundenen metabolischen Veränderungen. Auch die Patienten der vorliegenden Studie, bei

denen Kandidaten mit Diabetes mellitus ausgeschlossen wurde, zeigen nach der Operation signifikant reduzierte Insulin- und Glukosewerte und scheinen von einer besseren Regulation des Glukosestoffwechsels zu profitieren. Die Verlaufskurven von Insulin und Glucose nähern sich nach SG und RYGB den jeweiligen Kurven der Normalgewichtigen an und sind drei Monate postoperativ nicht mehr signifikant von diesen zu unterscheiden. Thomas et al. (2016)² beschreibt diese Veränderung im OGTT (und NEFA) besonders nach RYGB, aber auch nach SG und diätetischen Maßnahmen, schon ab 3 Tagen nach der jeweiligen Intervention. Da diese Effekte auch nach Jackness (2013)³⁹ vergleichbar im Rahmen einer „very low calorie diet“ erzielt werden können, ist dies ein weiterer Hinweis darauf, dass vor allem die starke Kalorienrestriktion in der kurzen Zeit nach der Operation für die akuten Veränderungen verantwortlich ist. Allerdings könnte dieser starke Reiz des kalorischen Defizits als Ausdruck einer „Stressreaktion“ eine Stimulation des Sympathikus bzw. eine Reduktion des Parasympathikus-Einflusses auf das abdominale ANS bewirken und so längerfristig eine verbesserte Balance zwischen Sympathikus und dem überaktiven Parasympathikus bei Adipositas induzieren. Die anatomischen Veränderungen nach RYGB und weniger auch nach SG scheinen zumindest in der ersten Zeit nach OP eine untergeordnete Rolle zu spielen.

Die Insulin- und Glukosekurven steigen während des MSF minimal an und fallen konsekutiv im Verlauf wieder ab, was für minimale Anteile aufgenommener Nahrung spricht. Allerdings ist der Anstieg in beiden Kurven nur gering und die Werte liegen im Verlauf durchschnittlich alle im Normbereich (Insulin: Mittelwert <24,9 mU/l; Glukose: Mittelwert liegt zwischen 80-100 mg/dl). Es ist bekannt, dass Insulin allein durch die sensorischen Erfahrungen während der kephalen Phase ansteigen kann ⁴⁰, ein zeitlich abhängiger Anstieg der Glukosewerte wird jedoch durch zusätzliche kleine Mengen verschluckter Nahrung wahrscheinlicher. Das von den Patienten und Probanden angegebene Sättigungsgefühl nach dem MSF ist sicherlich nicht durch diese kleinen Mengen erklärbar. Die PPP-Werte sind daher am ehesten das Resultat der Stimulation während der kephalen Phase.

Der hauptsächlich limitierende Faktor dieser Studie war die relativ kleine Anzahl an Patienten und Probanden. Aufgrund der strengen Ausschlusskriterien wie einem manifesten Diabetes mellitus und weiteren ANS-beeinflussenden Grunderkrankungen oder Medikamenten war die Anzahl der Patienten, die den Untersuchungen zustimmten und zeitlich dazu in der Lage waren stark eingeschränkt. Die laut der Statistik erforderliche Anzahl an Patienten für eine relevante Aussage über die Hypothese wurde jedoch erreicht. Ein Ausgleich von männlichen oder weiblichen Teilnehmern oder, wie zunächst geplant, von SG und RYGB war nicht möglich, ebenso wie ein Matching mit den Probanden als Kontrolle. Allerdings wäre nach einem exakten Matching von einem sogar größeren Unterschied zwischen Probanden und Patienten auszugehen. Wie oben beschrieben neigen Männer und ältere Personen zu höheren PPP-Spiegeln und in der Kontrolle sind weniger Männer und insgesamt jüngere Probanden.

Des Weiteren kann es bei der bariatrischen Chirurgie, je nach OP-Verfahren, in unterschiedlichem Ausmaß zu Verletzungen bzw. zur Umstrukturierung des in diesem Fall besonders wichtigen Nervus vagus kommen. Dies könnte die PPP-Werte als Maß der Veränderungen der ANS-Dysfunktion verfälschen. Die geplante Gruppe mit konservativer Gewichtsreduktion als Vergleich war aufgrund fehlender Möglichkeit nicht zustande gekommen. Die Suche nach einem zweiten parasympathisch regulierten und für die orexigene/anorexigene Regulation verantwortliche Hormon wurde nach einigen Probemessungen ohne Erfolg eingestellt.

Im Rahmen dieser Studie wurden auch die thorakalen und peripheren Anteile des ANS vor und nach bariatrischer OP untersucht: die endotheliale Dysfunktion, die Herzfrequenzvariabilität und ein Schweißtest wurden zu den gleichen Zeitpunkten prä- und postoperativ durchgeführt und bewertet. Diese Ergebnisse werden in der Arbeit von Anna Lang dargestellt und diskutiert.

Da bei einigen anderen regulierenden Hormonen nicht gut geklärt ist, ob und wie sie sich nach bariatrischer Chirurgie verändern und weil die Regulation des abdominalen ANS ein Zusammenspiel dieser verschiedenen Komponenten ist, sollte ein längerer Beobachtungszeitraum und eine Zusammenschau mit

anderen intestinalen Hormonen weiteren Aufschluss geben. Viele dieser Hormone werden anteilig durch das ANS bzw. den abdominalen Parasympathikus reguliert und sollten somit zusammenhängend ausgewertet werden, um die Veränderungen nach bariatrischer Chirurgie umfassend zu verstehen. Insbesondere die Hinweise, dass die bariatrische Chirurgie eher bei älteren Patienten zu einer Verbesserung der ANS-Dysfunktion führen könnte als bei jüngeren Patienten, sollten in zukünftigen Studien weiterverfolgt werden. So könnte die Behandlung adipöser Patienten individuell angepasst werden, um für jeden das bestmögliche Resultat erzielen zu können.

5. Zusammenfassung

Im Rahmen des metabolischen Syndroms bei morbidem Adipositas kommt es unter anderem zu Imbalancen im autonomen Nervensystem (ANS): ein Missverhältnis von Sympathikus und Parasympathikus (PS) führt zu einer Dysregulation von orexigenen und anorexigenen Hormonen und konsekutiv zu einer weiteren Gewichtszunahme.

Diese Arbeit untersucht die Auswirkung von bariatrischen Operationen auf das abdominale ANS anhand des parasympathisch regulierten PPP drei Monate nach Intervention. Die Veränderungen der Imbalance wurden mit Hilfe eines modifizierten Sham Feedings (MSF) ermittelt, bei dem nur die kephale Phase der Nahrungsaufnahme durchlaufen und die Mahlzeiten nicht geschluckt wird. Die PPP-Spiegel im Verlauf des MSF sind daher ausschließlich eine Darstellung des PS. Zusätzlich wurden die Verläufe der Insulin- und Glukosewerte bestimmt.

Die PPP-Spiegel der normalgewichtigen Kontrollgruppe sind signifikant höher als die der adipösen Patienten prä- und postoperativ. Die Kurvenverläufe des PPP sind aber zwischen den Gruppen vergleichbar. Somit ist die akute Reaktion des PS auf die Nahrungsaufnahme bei morbidem Adipositas zwar unverändert, es zeigt sich aber keine Verbesserung der ANS-Dysfunktion kurz nach Intervention. Die Aufteilung der Patienten in Jüngere und Ältere (verglichen mit dem Durchschnittsalter der Studie) ergibt postoperativ absolut und relativ eine Zunahme der PPP-Spiegel bei den Älteren, während es bei den Jüngeren zu einem Abfall kommt. Bei halbierten Gruppengrößen ist die Aussagekraft der Signifikanz jedoch eingeschränkt. Es bedarf weiterer Studien mit größeren Gruppen, anteilig mehr Männern, einer längeren Nachbeobachtungszeit und einen Vergleich mit konservativer Gewichtsreduktion durch „very low calorie diet“. Auch ohne diabetische Stoffwechsellage gleichen sich die Insulin- und Glukosewerte der Patienten post-OP denen der Kontrollen an. Eine mögliche Ursache hierfür ist aber nicht nur eine primäre ANS-Verbesserung, denn vor allem in der ersten postoperativen Phase scheint die starke Nahrungsmittelrestriktion mehr Auswirkungen zu haben. Eine spätere Besserung der ANS-Imbalance durch z.B. Gewichtsverlust ist jedoch nicht ausgeschlossen.

6. Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut (2014)
Themenschwerpunkt Übergewicht und Adipositas.
https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Uebergewicht_Adipositas/Uebergewicht_Adipositas_node.html
2. Thomas F, Smith GC, Lu J, Babor R, Booth M, Beban G, Chase JG, Murphy R (2016)
Differential Acute Impacts of Sleeve Gastrectomy, Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery and Matched Caloric Restriction Diet on Insulin Secretion, Insulin Effectiveness and Non-Esterified Fatty Acid Levels Among Patients with Type 2 Diabetes.
Obes Surg 26, 1924–1931
3. Sjöström L (2013)
Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery.
J Intern Med 273, 219–234
4. Sjöholm K, Sjöström E, Carlsson LMS, Peltonen M (2016)
Weight Change-Adjusted Effects of Gastric Bypass Surgery on Glucose Metabolism: 2- and 10-Year Results From the Swedish Obese Subjects (SOS) Study.
Diabetes Care 39, 625–631
5. Copyright Dr. med. Alexander Wierlemann
mySurgery eLearning Chirurgie, Main-Klinik Ochsenfurth.
<https://www.mysurgery.de/viszeralchirurgie/oberer-gi-trakt/adipositas/>
6. Dietrich A, Aberle J, Wirth A, Müller-Stich B, Schütz T, Tigges H (2018)
Obesity Surgery and the Treatment of Metabolic Diseases.
Dtsch Arztebl Int 115, 705–711
7. Corteville C, Fassnacht M, Bueter M (2014)
Chirurgie als pluripotentes Instrument gegen eine metabolische Erkrankung : Was sind die Mechanismen?
Chirurg 85, 963–968
8. Guarino D, Nannipieri M, Iervasi G, Taddei S, Bruno RM (2017)
The Role of the Autonomic Nervous System in the Pathophysiology of Obesity.
Front Physiol 8, 665
9. Kreier F, Yilmaz A, Kalsbeek A, Romijn JA, Sauerwein HP, Fliers E, Buijs RM (2003)
Perspectives In Diabetes.
Diabetes, 2652–2656

10. Arosio M, Ronchi CL, Beck-Peccoz P, Gebbia C, Giavoli C, Cappiello V, Conte D, Peracchi M (2004)
Effects of modified sham feeding on ghrelin levels in healthy human subjects.
J Clin Endocrinol Metab 89, 5101–5104
11. Kimmel JR, Pollock HG, Hazelwood RL (1968)
Isolation and characterization of chicken insulin.
Endocrinology 83, 1323–1330
12. Lin TM, Chance RE (1974)
Candidate hormones of the gut. VI. Bovine pancreatic polypeptide (BPP) and avian pancreatic polypeptide (APP).
Gastroenterology 67, 737–738
13. Schwartz TW, Holst JJ, Fahrenkrug J, Lindkaer Jensen S, Nielsen OV, Rehfeld JF, Schaffalitzky de Muckadell OB, Stadil F (1978)
Vagal, Cholinergic Regulation of Pancreatic Polypeptide Secretion.
J Clin Invest, 781–789
14. Abba J. Kastin (Hrsg) (2013)
Handbook of Biologically Active Peptides.
2. Aufl. Academic Press, Cambridge, Massachusetts, United States of America
15. Boel E., Schwartz T.W., Norris K.E., Fiil N.P.
A cDNA encoding a small common precursor for human ppp and pancreatic icosapeptid.
The EMBO Journal 1984, 909–912
16. Bliss ES, Whiteside E (2018)
The Gut-Brain Axis, the Human Gut Microbiota and Their Integration in the Development of Obesity.
Front Physiol 9, 900
17. Pyarokhil AH, Ishihara M, Sasaki M, Kitamura N (2012)
Immunohistochemical study on the ontogenetic development of the regional distribution of peptide YY, pancreatic polypeptide, and glucagon-like peptide 1 endocrine cells in bovine gastrointestinal tract.
Regul Pept 175, 15–20
18. Taylor IL, Feldmann M, et al (1978)
Gastric and Cephalic Stimulation of Human Pancreatic Polypeptide Release.
Gastroenterology, 432–437

19. Holzer P, Reichmann F, Farzi A (2012)
Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut-brain axis.
Neuropeptides 46, 261–274

20. Yulyaningsih E, Loh K, Lin S, Lau J, Zhang L, Shi Y, Berning BA, Enriquez R, Driessler F, Macia L, Khor EC, Qi Y, Baldock P, Sainsbury A, Herzog H (2014)
Pancreatic polypeptide controls energy homeostasis via Npy6r signaling in the suprachiasmatic nucleus in mice.
Cell Metab 19, 58–72

21. Asakawa A, Inui A, Yuzuriha H, Ueno N, Katsuura G, Fujimiya M, Fujino MA, Nijima A, Meguid MM, Kasuga M (2003)
Characterization of the effects of pancreatic polypeptide in the regulation of energy balance.
Gastroenterology 124, 1325–1336

22. Mussa BM, Verberne AJM (2013)
The dorsal motor nucleus of the vagus and regulation of pancreatic secretory function.
Exp Physiol 98, 25–37

23. Cuenco J, James Minnion, Tricia Tan, Rebecca Scott, Natacha Germain, Yiin Ling, Rong Chen, Mohammad Ghatei, Stephen Bloom (2017)
Degradation Paradigm of the Gut Hormone, Pancreatic Polypeptide, by Hepatic and Renal Peptidases.
Endocrinology 158(6), 1755–1765

24. Stengel A, Goebel-Stengel M, Teuffel P, Hofmann T, Buße P, Kobelt P, Rose M, Klapp BF (2014)
Obese patients have higher circulating protein levels of dipeptidyl peptidase IV.
Peptides 61, 75–82

25. Sell H, Blüher M, Klötting N, Schlich R, Willems M, Ruppe F, Knoefel WT, Dietrich A, Fielding BA, Arner P, Frayn KN, Eckel J (2013)
Adipose dipeptidyl peptidase-4 and obesity: correlation with insulin resistance and depot-specific release from adipose tissue in vivo and in vitro.
Diabetes Care 36, 4083–4090

26. Durinx C, Neels H, van der Auwera JC, Naelaerts K, Scharpe S, Meester I de (2001)
Reference values for plasma dipeptidyl-peptidase IV activity and their association with other laboratory parameters.
Clinical Chemistry and Laboratory Medicine 39, 155–159

27. Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (2018)
S3-Leitlinie: Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen

28. Phoenix Pharmaceuticals, Inc.
Assay Protokoll; Protocol for Catalog # EK-054-02 Pancreatic Polypeptide (PPP)
(Human) EIA Kit (range: 0-100ng/ml)

29. IBM SPSS Statistics 26-Dokumentation
Verallgemeinernde Schätzungsgleichungen.
<https://www.ibm.com/docs/de/spss-statistics/26.0.0?topic=statistics-generalized-estimating-equations>

30. Kapur S, Groves MN, Zava DT, Kapur S (2010)
Postprandial Insulin and Triglycerides after Different Breakfast Meal Challenges: Use of
Finger Stick Capillary Dried Blood Spots to Study Postprandial Dysmetabolism.
Journal of Diabetes Science and Technology Volume 4, 236–243

31. Troke RC, Tan, Tricia M., Bloom, Steve R. (2014)
The future role of gut hormones in the treatment of obesity.
Therapeutic Advances in Chronic Disease 5, 4–14

32. Kanaley JA, Heden TD, Liu Y, Whaley-Connell AT, Chockalingam A, Dellsperger KC,
Fairchild TJ (2014)
Short-term aerobic exercise training increases postprandial pancreatic polypeptide but
not peptide YY concentrations in obese individuals.
International journal of obesity 38, 266–271

33. Rahier J, Wallon J, Loozen S, Lefevre A, Gepts W, Haot J (Journal of Clinical
Endocrinology and Metabolism)
The Pancreatic Polypeptide Cells in the Human Pancreas: The Effects of Age and
Diabetes 56, 441–444

34. Damholt MB, Rasmussen BK, Hilsted L, Jensen R, Hilsted J (1997)
Basal serum pancreatic polypeptide is dependent on age and gender in an adult
population.
Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation 57, 695–702

35. Simonian HP, Kresge KM, Boden GH, Parkman HP (2005)
Differential effects of sham feeding and meal ingestion on ghrelin and pancreatic
polypeptide levels: evidence for vagal efferent stimulation mediating ghrelin release.
Neurogastroenterol Motil 17, 348–354

36. Chowdhury S, Wang S, Patterson BW, Reeds DN, Wice BM (2013)
The combination of GIP plus xenin-25 indirectly increases pancreatic polypeptide

release in humans with and without type 2 diabetes mellitus.
Regul Pept 187, 42–50

37. Mallipedhi A, Prior SL, Barry JD, Caplin S, Baxter JN, Stephens JW (2014)
Temporal changes in glucose homeostasis and incretin hormone response at 1 and 6 months after laparoscopic sleeve gastrectomy.
Surg Obes Relat Dis 10, 860–869
38. Dirksen C, Jørgensen NB, Bojsen-Møller KN, Jacobsen SH, Hansen DL, Worm D, Holst JJ, Madsbad S (2012)
Mechanisms of improved glycaemic control after Roux-en-Y gastric bypass.
Diabetologia 55, 1890–1901
39. Jackness C, Karmally W, Febres G, Conwell IM, Ahmed L, Bessler M, McMahon DJ, Korner J (2013)
Very low-calorie diet mimics the early beneficial effect of Roux-en-Y gastric bypass on insulin sensitivity and β -cell Function in type 2 diabetic patients.
Diabetes 62, 3027–3032
40. Ahrén B, Holst JJ (2001)
The cephalic Insulin Response to Meal Ingestion in Humans is Dependent on Both Cholinergic and Noncholinergic Mechanisms and Is Important for Postprandial Glycemia.
Diabetes 50, 1030–1038

Appendix

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor, z.B. Ramipril, Enalapril
Ala	Alanin (proteinogene Aminosäure)
ANS	Autonomes Nervensystem (Teil des Zentralen Nervensystems)
Arg	Arginin (proteinogene Aminosäure)
Asn	Asparagin (proteinogene Aminosäure)
Asp	Asparaginsäure (proteinogene Aminosäure)
ASS	Acetylsalicylsäure, hier Einnahme als Thrombozytenaggregationshemmer
AT₁-Antagonisten	Antagonisten am Angiotensin II Rezeptor Typ 1 (Antihypertonikum), z.B. Valsartan, Candesartan
BMI	Body-Mass-Index (Körpermassenindex): Darstellung des Körpergewichts relativ zur Körpergröße. Angabe in Kilogramm pro Quadratmeter
COX-2-Hemmer	Cyclooxygenase-2-Hemmer (Nichtopioid-Analgetika), z.B. Etoricoxib, Celecoxib
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DPPIV	Dipeptidylpeptidase 4
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
Gln	Glutamin (proteinogene Aminosäure)
Glu	Glutaminsäure (Aminosäure)
Gly	Glycin (Aminosäure)
Ile	Isoleucin (essenzielle Aminosäure)
Leu	Leucin (essenzielle Aminosäure)
M	Männlich/Männer
Met	Methionin (essenzielle Aminosäure)
MSF	Modifiziertes Sham Feeding
NEP	Neprilysin
NPY	Neuropeptid Y
NYHA	Einteilung der Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association
OP	Operation
PPP	Pankreatisches Polypeptid
Pro	Prolin
PS	Parasympathikus, teil des autonomen Nervensystems
PYY	Peptid YY
rpm	Revolutions per minute = Umdrehungen pro Minute
RYGB	Roux-en-Y Gastric Bypass (Y-Roux Magenbypass)
SG	Sleeve Gastrektomie
Thr	Threonin
Tyr	Tyrosin (essenzielle Aminosäure)
Val	Valin (essenzielle Aminosäure)
W	Weiblich/Frauen
ZNS	Zentrales Nervensystem

Appendix

II Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Situs nach Sleeve-Gastrektomie 5 © Dr. med. Alexander Wierlemann. G = Gallenblase, L = Leber; M = ursprünglicher Magen (wird bei SG entfernt), MS = Magensleeve. Beschriftung nachträglich eingefügt.....**2**
- Abbildung 2:** Situs nach Roux-en-Y-Magenbypass 5 © Dr. med. Alexander Wierlemann. A = alimentärer Schenkel, BP = biliopankreatischer Schenkel, G = Gallenblase, L = Leber; M = ursprünglicher Magen (wird beim RYGB belassen), P = Pouch, Y = Y-Roux-Jejunojejunostomie. Beschriftung nachträglich eingefügt.....**2**
- Abbildung 3:** Imbalance des autonomen Nervensystems bei Adipositas; Kreier et al., Perspectives in Diabetes9, S. 2653 © 2003 by the American Diabetes Association.....**5**
- Abbildung 4:** Zeitlicher Ablauf des MSF und Zeitpunkte der Blutentnahmen relativ zum Zeitpunkt 0=Beginn des Modifizierten Sham Feedings.....**13**
- Abbildung 5:** Befüllen der Wells mit Total Binding, Standardreihe in aufsteigender Konzentration und Positivkontrolle, Quelle: Protocol for Catalog # EK-054-02 Pancreatic Polypeptide (PPP) (Human) EIA Kit (range: 0-100ng/ml), Phoenix Pharmaceuticals, Inc.....**16**
- Abbildung 6:** Pipettierschema der 96-Well-Platte. Die Patientenproben wurden jeweils zweifach in chronologischer Reihenfolge (-30 bis 120 Minuten nach Kaubeginn) und nach Patienten-ID (hier beispielhaft 1-5) geordnet pipettiert. Die unbeschrifteten Wells blieben leer.....**17**
- Abbildung 7:** Absolute PPP-Konzentration von Probanden (rot) vs. Patienten prä OP (blau), $p < 0,001$. Der Vergleich beider Gruppen erfolgte mittels einer verallgemeinernden Schätzungsgleichung in SPSS®, basierend auf einem erweiterten linearen Modell. Dargestellt sind Mittelwerte mit Standardfehler.....**24**
- Abbildung 8:** Relative PPP-Konzentration von Probanden (rot) vs. Patienten prä OP (blau), $p = 0,953$. Der Vergleich beider Gruppen erfolgte mittels einer verallgemeinernden Schätzungsgleichung in SPSS®, basierend auf einem erweiterten linearen Modell. Dargestellt sind Mittelwerte mit Standardfehler.....**25**
- Abbildung 9:** Absolute PPP-Konzentration Patienten prä OP (blau) und post OP (grün), $p = 0,201$. Der Vergleich beider Gruppen erfolgte mittels einer verallgemeinernden Schätzungsgleichung in SPSS®, basierend auf einem erweiterten linearen Modell. Dargestellt sind Mittelwerte mit Standardfehler.....**26**
- Abbildung 10:** relative PPP-Konzentration Patienten prä OP (blau) und post OP (grün), $p = 0,943$. Der Vergleich beider Gruppen erfolgte mittels einer verallgemeinernden Schätzungsgleichung in SPSS®, basierend auf einem erweiterten linearen Modell. Dargestellt sind Mittelwerte mit Standardfehler.....**27**
- Abbildung 11:** Konzentrationsdifferenzen des PPP postOP-präOP bei Patienten jünger ($n = 8$, dunkelblau) vs. älter ($n = 9$, orange) als der Altersdurchschnitt von 42,4 Jahren, $p = 0,003$. Der Vergleich beider Gruppen erfolgte mittels einer verallgemeinernden Schätzungsgleichung in SPSS®, basierend auf einem erweiterten linearen Modell. Dargestellt sind Mittelwerte mit Standardfehler.....**28**
- Abbildung 12:** absolute PPP-Konzentrationen postOP bei Patienten jünger ($n = 8$, dunkelblau) vs. älter ($n = 9$, orange) als der Altersdurchschnitt von 42,4 Jahren, $p = 0,007$. Der Vergleich beider Gruppen erfolgte mittels einer verallgemeinernden Schätzungsgleichung in SPSS®, basierend auf einem erweiterten linearen Modell. Dargestellt sind Mittelwerte mit Standardfehler.....**29**

Appendix

Abbildung 13: PPP-Konzentrationen postOP relativ zu präOP im Vergleich zwischen Patienten jünger (n = 8, dunkelblau) vs. älter (n = 9, orange) als der Altersdurchschnitt von 42,4 Jahren, $p < 0,001$. Der Vergleich beider Gruppen erfolgte mittels einer verallgemeinernden Schätzungsgleichung in SPSS®, basierend auf einem erweiterten linearen Modell. Dargestellt sind Mittelwerte mit Standardfehler.....**30**

Abbildung 14: absolute Insulinwerte Patienten präOP (blau) vs. Patienten postOP (grün) vs. Probanden (rot), Patienten präOP vs. Probanden: $p < 0,001$; Patienten präOP vs. postOP. $p = 0,011$. Der Vergleich beider Gruppen erfolgte mittels einer verallgemeinernden Schätzungsgleichung in SPSS®, basierend auf einem erweiterten linearen Modell. Dargestellt sind Mittelwerte mit Standardfehler.**32**

Abbildung 15: absolute Glukosewerte Patienten präOP (blau) vs. Patienten postOP (grün) vs. Probanden (rot), Patienten präOP vs. Probanden: $p < 0,001$; Patienten postOP vs. Probanden. $p = 0,131$. Der Vergleich beider Gruppen erfolgte mittels einer verallgemeinernden Schätzungsgleichung in SPSS®, basierend auf einem erweiterten linearen Modell. Dargestellt sind Mittelwerte mit Standardfehler.....**33**

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Erstellen der Standardreihe; Std. = Standard-Nummer.....**15**

Tabelle 2: Verteilung und Charakteristika der Studienteilnehmer und die Signifikanz der Unterschiede anhand des „T-Tests bei unabhängigen Stichproben“. * = Angabe als Mittelwert \pm Standardfehler (SE) mit Minimum-Maximum (X-Y) im Kollektiv.....**20**

Tabelle 3: Nebendiagnosen der Patienten nach Häufigkeit im Kollektiv.....**21**

Tabelle 4: Hausmedikation der Patienten nach Häufigkeit im Kollektiv.....**22**

Tabelle 5: Aufteilung der Patienten abhängig vom Durchschnittsalter der Studie.....**31**

Appendix

IV Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Priv.- Doz. Dr. med. D. Weismann an der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Würzburg erstellt.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. M. Fassnacht für die Vermittlung des Themas und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. D. Weismann für die Unterstützung und Förderung während der Anfertigung der Dissertation.

Frau Dr. med. A.-C. Koschker danke ich für ihr außerordentliches Interesse am Fortgang der Arbeit und ihre Förderung dessen.

Frau M. Zink danke ich herzlich für die Einführung in die Geräte und Abläufe des Labors der Endokrinologie des Universitätsklinikums Würzburg, sowie für die Unterstützung bei den Anfängen der PPP-ELISAs.

Frau A. Lang danke ich für die gute Zusammenarbeit im Rahmen des ANS-Projekts.

Der gesamten Stoffwechselambulanz des Universitätsklinikums Würzburg danke ich für die tatkräftige Unterstützung.

Frau Dr. rer. nat. V. Rücker danke ich für die kompetente Beratung bei der statistischen Auswertung.

Appendix

V Eigene Veröffentlichungen und Kongressteilnahme

- 60. Deutscher Kongress für Endokrinologie in Würzburg 2017
Beitrag P1-06-11 in der Kategorie Adipositas am 16.03.2017

Die Veröffentlichung des ANS-Projekts ist zum Zeitpunkt der Abgabe noch in Arbeit.