

AUS DEM ISRAELITISCHEN KRANKENHAUS IN HAMBURG

ABTEILUNG FÜR INNERE MEDIZIN

Ärztlicher Direktor:

Prof. Dr. med. Peter Layer

Nicht invasive Quantifizierung der exokrinen
Pankreasfunktion mittels Atemtest mit ^{13}C -markierten
gemischten Triglyzeriden:
Experimentelle und klinische Evaluation

Dissertation

zur

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

vorgelegt von

Kristina Ursula Wolfram 2013

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Universität
Hamburg am: 03.09.2013

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, die/der Vorsitzende/r: PD Dr. med. J
Keller

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: PD Dr. med. S. Lüth

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter/in: Prof. Dr. med. F.
Riedel

für Lars

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|---|-----------|
| Liste der Abbildungen..... | vii |
| Liste der Tabellen | viii |
| Abkürzungen..... | ix |
| 1. Einleitung..... | 1 |
| 1.1 Exokrine Pankreasinsuffizienz..... | 1 |
| 1.1.1 Exokrine Pankreasfunktion | 1 |
| 1.1.2 Pathophysiologie..... | 3 |
| 1.1.3 Erkrankungen..... | 5 |
| 1.1.3.1 Chronische Pankreatitis | 5 |
| 1.1.3.2 Akute Pankreatitis | 6 |
| 1.1.3.3 Morphologische Veränderungen | 7 |
| 1.2 Bisherige Pankreasfunktionstests | 7 |
| 1.2.1 Direkte Pankreasfunktionstests | 7 |
| 1.2.1.1 Sekretin-Pankreozymin-Test | 7 |
| 1.2.1.2 Lundh-Test..... | 8 |
| 1.2.1.3 Chymotrypsinbestimmung im Stuhl..... | 8 |
| 1.2.1.4 Elastase-1-Bestimmung im Stuhl | 8 |
| 1.2.2 Indirekte Pankreasfunktionstests | 9 |
| 1.2.2.1 NBT-PABA-Test | 9 |
| 1.2.2.2 Pankreolauryltest | 9 |
| 1.2.2.3 Fettbestimmung im Stuhl..... | 9 |
| 1.3 Messung der exokrinen Pankreasfunktion mittels | |
| ¹³C-Atemtests | 10 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1.4 | Zusammenfassung und Zielsetzung | 12 |
| 2 | Material und Methoden..... | 13 |
| 2.1 | Patientenkollektiv | 13 |
| 2.1.1 | Vergleich zwischen Sekretintest und ¹³ C-Atemtest..... | 13 |
| 2.1.2 | Klinische Evaluation des Testes | 14 |
| 2.2 | Experimentelles Protokoll..... | 14 |
| 2.2.1 | Ethische Grundlagen | 14 |
| 2.2.2 | Sekretin-Test..... | 15 |
| 2.2.2.1 | Prinzip | 15 |
| 2.2.2.2 | Durchführung | 16 |
| 2.2.3 | Enzymmessungen | 17 |
| 2.2.3.1 | Trypsin..... | 18 |
| 2.2.3.2 | Chymotrypsin | 18 |
| 2.2.3.3 | Amylase | 18 |
| 2.2.3.4 | Lipase..... | 18 |
| 2.2.4 | ¹³ C-Oktansäure-Atemtest | 19 |
| 2.2.5 | Atemtest mit ¹³ C-markierten gemischten Triglyzeriden.. | 20 |
| 2.2.6 | Verknüpfung beider Atemtests..... | 21 |
| 2.2.7 | Isotopenselektive nichtdispersive Infrarotspektrometrie | 21 |
| 2.2.8 | Aufbau des Infrarot-Isotopenanalysators | 21 |
| 2.2.9 | Definition des "Delta"-Wertes..... | 21 |
| 2.2.10 | Blutglucosewerte | 22 |
| 2.2.11 | Definitionen..... | 22 |
| 2.3 | Klinische Evaluation..... | 22 |
| 2.4 | Statistische Methoden..... | 23 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 3 | Ergebnisse..... | 24 |
| 3.1 | Vergleich zwischen Sekretin- und ¹³C-Atemtest | 24 |
| 3.1.1 | Sekretin-Test..... | 24 |
| 3.1.2 | Indirekte Messung der Pankreasfunktion | 31 |
| 3.1.3 | Zusammenhänge indirekter und direkter Test..... | 33 |
| 3.1.4 | Validierung des Atemtests mit ¹³ C-mark. gem. Triglyz. .. | 42 |
| 3.1.5 | ¹³ C-Oktansäure Atemtest | 45 |
| 3.2 | Klinische Evaluation des ¹³C-Atemtests mit gemischten Triglyzeriden | 53 |
| 4 | Diskussion | 58 |
| 4.1 | Patientenkollektiv | 58 |
| 4.2 | Bisherige Testversionen | 59 |
| 4.3 | Vorteile des modifizierten Atemtests | 61 |
| 4.4 | Assoziationen zwischen den anderen pankreatischen Hauptenzymen und den Parametern des Atemtests ... | 63 |
| 4.5 | Limitationen des Testverfahrens..... | 64 |
| 5 | Zusammenfassung..... | 67 |
| | Literaturnachweis | 68 |
| | Danksagung | 80 |
| | Lebenslauf | 81 |

LISTE DER ABBILDUNGEN

| | |
|---|-------|
| <u>ABBILDUNG 1</u> : DOPPELÄUFIGE LAGERLÖF-SONDE | 15 |
| <u>ABBILDUNG 2A-D</u> : MITTELS SEKRETINTEST GEMESSENE MITTLERE UND MAXIMALE ENZYMFLUSSRATEN. | 27-30 |
| <u>ABBILDUNG 3</u> : ATEMTEST MIT ¹³ C-MARKIERTEN TRIGLYZERIDEN..... | 32 |
| <u>ABBILDUNG 4A-B</u> : KORRELATION ATEMTEST MIT ¹³ C-MARK. TRIGLYZERIDEN UND SEKRETIN-TEST (LIPASE)..... | 34+35 |
| <u>ABBILDUNG 5A-B</u> : KORRELATION ATEMTEST MIT ¹³ C-MARK. TRIGLYZERIDEN UND SEKRETIN-TEST (AMYLASE) | 36+37 |
| <u>ABBILDUNG 6A-B</u> : KORRELATION ATEMTEST MIT ¹³ C-MARK. TRIGLYZERIDEN UND SEKRETIN-TEST (CHYMOTRYPSIN)..... | 38+39 |
| <u>ABBILDUNG 7A-B</u> : KORRELATION ATEMTEST MIT ¹³ C-MARK. TRIGLYZERIDEN UND SEKRETIN-TEST (TRYPSIN) | 40+41 |
| <u>ABBILDUNG 8</u> : KUMULATIVE ¹³ C-EXHALATION NACH 6H (TRENNSCHÄRFEN) | 42 |
| <u>ABBILDUNG 9</u> : KUMULATIVE ¹³ C-EXHALATION NACH 5H..... | 43 |
| <u>ABBILDUNG 10</u> : KUMULATIVE ¹³ C-EXHALATION NACH 5H (TRENNSCHÄRFEN)..... | 44 |
| <u>ABBILDUNG 11</u> : ¹³ C-OKTANSÄURE-ATEMTEST..... | 46 |
| <u>ABBILDUNG 12</u> : ¹³ C-OKTANSÄURE-ATEMTEST VS. ATEMTEST MIT ¹³ C- MARK. TRIGLYZERIDEN (TMAX, MIN)..... | 47 |

| | |
|--|-------|
| <u>ABBILDUNG 13:</u> ^{13}C -OKTANSÄURE-ATEMTEST VS. ATEMTEST MIT ^{13}C - MARK. TRIGLYZERIDEN (MAX. DOS./ H (%))..... | 48 |
| <u>ABBILDUNG 14 A-E:</u> ^{13}C -OKTANSÄURE-ATEMTEST VS. ATEMTEST MIT ^{13}C - MARK. TRIGLYZERIDEN (KUM. DOS. / 1H (%)) | 49-53 |
| <u>ABBILDUNG 15:</u> ERGEBNISSE DES ^{13}C -ATEMTESTS MIT GEMISCHTEN TRIGLYZERIDEN (RETROSPEKTIVE DATEN) | 54 |
| <u>ABBILDUNG 16:</u> KUMULATIVE ^{13}C -EXHALATION ÜBER 4 UND 5 STUNDEN (RETROSPEKTIVE DATEN)..... | 56 |
| <u>ABBILDUNG 17:</u> KUMULATIVE ^{13}C -EXHALATION ÜBER 4 UND 5 STUNDEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM REFERENZWERT..... | 57 |

LISTE DER TABELLEN

| | |
|--|----|
| TABELLE 1: VERWENDETE SUBSTANZEN | 17 |
| TABELLE 2: MITTLERE (A) UND MAXIMALE (B) WERTE DER ENZYMFLUSSRATEN UNTER SEKRETINEINFLUSS..... | 25 |
| TABELLE 3: MITTLERE (A) UND MAXIMALE (B) WERTE DER ENZYMFLUSSRATEN UNTER SEKRETINEINFLUSS (MW UND STANDARDABWEICHUNG)..... | 26 |
| TABELLE 4: MW \pm STANDARDABWEICHUNG DES ATEMTESTS MIT ¹³ C-MARK. GEM. TRIGLYZERIDEN FÜR 1-8H (GESUNDE UND PAT. MIT V.A. PANKREASAFFEKTION) | 33 |
| TABELLE 5: SENS. UND SPEZ. DES ATEMTESTS MIT ¹³ C-MARK. GEM. TRIGLYZERIDEN FÜR 1-8H..... | 45 |
| TABELLE 6: T 1/2 UND T LAG (¹³ C-OKTANSÄURE-ATEMTEST)..... | 47 |
| TABELLE 7: UNTERE NORMWERTE KUMULATIVE ¹³ C-EXHALATIONSODOSIS 1- 6H..... | 54 |
| TABELLE 8: SENSITIVITÄT UND SPEZIVITÄT DES ATEMTESTS MIT ¹³ C-MARKIERTEN GEMISCHTEN TRIGLYZERIDEN..... | 55 |

ABKÜRZUNGEN

| | |
|---------------------------|--|
| Ar | Argon |
| CCK | Cholecystokinin |
| CT | Computertomographie |
| DOB | Delta Over Basal |
| ERCP | Endoskopische Retrograde Cholangiopankreatikographie |
| HE | Hämatoxylin-Eosin |
| IE | Internationale Einheit |
| IR | Infrarot |
| IRIS | Isotopenselektive Nichtdispersive Infrarotspektromie |
| IRMS | Isotopenselektive Nichtdispersive Massenspektromie |
| KG | Körpergewicht |
| MI | Milliliter |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| NDIR | Nichtdispersive Infrarot-Spektroskopie |
| PABA | Para-aminobenzoic-acid |
| PI | Pankreasinsuffizienz |
| PDR | percentage dose of ^{13}C recovered per hour |
| PDR_{max} | maximum percentage dose of ^{13}C recovered per hour |
| tPDR_{max} | time to maximal percentage dose of ^{13}C recovered per hour |
| cPDR | cumulative percentage dose of ^{13}C recovered per hour |
| R_{PDB} | $^{13}\text{C}:^{12}\text{C}$ in international standard peedeedeleminite=0,0112372 |
| SEM | Standard Error of Mean (Standardfehler des Mittelwertes) |
| U | Unit (Einheit) |
| val | Einheit für die Menge eines Stoffes |

1. EINLEITUNG

1.1 Exokrine Pankreasinsuffizienz

1.1.1 Exokrine Pankreasfunktion

Eine optimale Verdauung und Nahrungsaufnahme erfordert eine komplexe Interaktion zwischen den motorischen und sekretorischen Funktionen des Gastrointestinaltraktes. Hierbei spielt das Pankreas eine herausragende Rolle.

Das Organ sezerniert täglich bis zu 1-1,5 l pankreatisches Sekret. Dieses weist einen alkalischen pH-Wert von 8,0-8,5 auf. Im Pankreassekret finden sich einerseits die Verdauungsenzyme Trypsin, Chymotrypsin, α -Amylase, Lipase sowie Colipase, andererseits aber auch u. a. Elastasen, Carboxypeptidasen A und B, Ribonukleasen, Amino-peptidasen, Phospholipase A sowie die Elektrolyte Bicarbonat, Natrium, Calcium, Kalium, Magnesium, Chlor, Sulphat und Phosphat. Die Gangepithel- sowie Schaltstückzellen dienen der Wasser- sowie Elektrolytproduktion. Dies wird auch als hydrokinetische Pankreasfunktion bezeichnet. Die Azinuszellen produzieren Enzyme. Man bezeichnet dies auch als ekbolische Pankreasfunktion. Die Bicarbonat- und Wassersekretion dient neben der Ausschwemmung der einzelnen Enzyme zur Neutralisation des sauren Magensaftes. Hierzu tragen ebenfalls auch Gallensekretbestandteile sowie die Duodenalsekretion bei. Auf diese Weise werden die luminalen Bedingungen für die enzymatische Aktivität optimiert.

Trypsinogen, eine inaktive Vorstufe, wird partiell durch die von der duodenalen Mukosa gebildete Enterokinase in aktives Trypsin überführt. Trypsin selbst wirkt als Endopeptidase und spaltet Peptidbindungen der Aminosäuren Lysin und Arginin. Es entstehen Aminosäuren und Oligopeptide, welche teilweise durch die in der Bürstensaummembran eingelagerten Peptidasen weiter zerlegt werden können (Holtmann et al. 1997, Layer et al. 1990a, Layer et al. 1990b, Layer et al. 1986a).

Chymotrypsin wird ebenfalls als inaktive Vorstufe Chymotrypsinogen vom Pankreas sezerniert. Es wird mittels Trypsin durch Spaltung einer Peptidbindung aktiviert. Es wirkt

dann als Endopeptidase und spaltet vor allem im Bereich aromatischer Aminosäuren Peptidketten. Dabei entstehen ebenfalls Aminosäuren sowie Oligopeptide.

α -Amylase (Hydrolyse der α -1,4-glykosidischen Bindung in Stärke) und Lipase (Hydrolyse von C₁- und C₃-Glycerinesterbindungen) werden in aktiver Form in das Duodenum sezerniert. Die Amylase des Pankreas ist ein sehr stabiles Enzym, so dass ein relativ hoher Anteil das terminale Ileum in aktiver Form erreicht. Von den einzelnen Proteasen erreichen lediglich 20-30% das terminale Ileum. Ein besonders empfindliches Enzym ist die Lipase. Nur äußerst geringe Enzymaktivitäten gelangen bis in das Kolon (Layer et al. 1990a, Layer et al. 1986a).

Eine stimulierende Wirkung auf die Pankreassekretion haben bereits vor Nahrungsaufnahme Geruch und Anblick einer Mahlzeit (Katschinski et al. 1991). Mit Eintritt der Nahrung in den Magen ergibt sich eine sukzessive Stimulation von Magensäure sowie Pankreassekretion. Das Pankreas eines gesunden Menschen ist in der Lage, seine Sekretion an die jeweilige Nahrungszufuhr anzupassen. Im nüchternen Zustand ist die Pankreassekretion gering. Es besteht allerdings ein zyklischer Verlauf, der sich eng an die einzelnen Phasen des interdigestiven Motilitätszyklus koppelt (Layer et al. 1988). Nahrungsaufnahme führt zu einer schnellen Steigerung der pankreatischen Sekretion um das drei- bis sechsfache. Im Anschluss kommt es zu einem leichten Absinken. Für geraume Zeit bleibt dies dann auf einem stabilen Niveau, welches ca. drei-bis vierfach über dem Nüchternwert liegt (Keller et Layer 2005). Wieviel letztendlich an pankreatischem Sekret in das Duodenum abgegeben wird, hängt vom Nährstoffgehalt sowie der Nährstoffzusammensetzung ab. Eine 500 kcal Mahlzeit reicht aus, um eine maximale Sekretionsantwort auszulösen (Keller et Layer 2005). Dabei haben Fette die stärkste stimulierende Wirkung, Proteine bewirken eine mittelstarke und Kohlenhydrate eine nur schwache Stimulation (Katschinski et Adler 1992). Durch Kontakt von Fetten, Eiweißen und Kohlenhydraten mit der Duodenalschleimhaut, insbesondere bei Lipiden, kommt es zur Ausschüttung von Gastrin und Cholezystokinin. Cholezystokinin selbst stimuliert dann die Verdauungsenzym- sowie Gallesekretion und hemmt die weitere Magenentleerung (Niederau et al. 1994, Beglinger et al. 1994). Dies stellt eine ausreichende Menge an Verdauungsssekret sicher. Außerdem verhindert es eine vorzeitige Magenentleerung und damit die zusätzliche Nährstoffbeimengung. Ein Übertritt von Magensäure in das Duodenum führt zur Freisetzung von Sekretin und

vasoaktivem intestinalem Peptid (VIP) aus der Darmmukosa. Diese beiden Hormone fördern ihrerseits die Wasser- und Bicarbonatsekretion des Pankreas. Mit Eintritt des Chymus in das Ileum erfolgt eine Hemmung der Motilität und Sekretion der oberen gastrointestinalen Organe. Dies wird auch als Ileumbremse bezeichnet (Keller et al. 2006, Keller et al. 1997, Layer et al. 1990c, Read et al. 1984, Spiller et al. 1984). Wichtige humorale Mediatoren sind Peptide YY (PYY) und glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Sie hemmen die Magenentleerung, Pankreas- und Gallesekretion sowie die Dünndarmmotilität (Layer et al. 1993, von der Ohe et al. 1992, Layer et al. 1995, Keller et al. 2006).

1.1.2 Pathophysiologie

Eine exokrine Pankreasinsuffizienz ist definiert durch eine Verminderung der Bicarbonat- und / oder Verdauungsenzymsekretion. Die Folge davon ist eine verminderte Verdauungsleistung. Allerdings ist die Reservekapazität des Pankreas groß. Eine messbare Maldigestion mit Steatorrhö entsteht erst, wenn die Enzymsekretion unter 5-10% des Normalen sinkt (Keller et al. 2005, DiMagno 1973).

Die Verdauung der einzelnen Nährstoffgruppen bei exokriner Pankreasinsuffizienz ist unterschiedlich stark eingeschränkt.

Blockierte man alle aktiven pankreatischen Enzyme, so wäre die Möglichkeit zur Proteinverdauung aufgrund der extrapancreatischen proteolytischen Kapazität weiterhin gegeben (Layer et al. 1990a). Es existiert bereits innerhalb des Magens proteolytische Aktivität, außerdem finden sich proteinverdauende Enzyme im Bereich des Bürstensaums. Ähnliches gilt auch für die Abwesenheit von α -Amylase. Die enzymatische Aktivität der pankreatischen Amylase kann zu ca. 80% von den Oligosaccharidasen des Bürstensaums im Dünndarm sowie der Amylase der *Glandula parotis* ersetzt und eine Stärkeverdauung somit aufrecht erhalten werden (Layer et al. 1986b).

Die Fettverdauung ist bei exokriner Pankreasinsuffizienz in besonderem Maße eingeschränkt. Hierzu tragen mehrere Faktoren bei: zum einen ist eine intraluminale

Lipolyse durch extrapancreatische Enzyme nur in sehr geringem Maße möglich (Keller et Layer 2005, Carriere et al. 2005). Darüber hinaus ist die intraluminale Überlebenszeit der Lipase im Vergleich mit den anderen pankreatischen Enzymen kürzer (Keller et Layer 1999). Ursache ist eine besondere Empfindlichkeit der Lipase gegenüber dem proteolytischen Abbau vor allem durch Chymotrypsin (Layer et al. 1990b, DiMagno 1988). Des Weiteren ließ sich für die Lipase eine hohe Säureempfindlichkeit nachweisen. So führt unter anderem eine verminderte Bicarbonatsekretion des Pankreas zu niedrigeren pH-Werten die das Enzym Lipase deaktivieren. Der niedrige intraluminale pH-Wert begünstigt außerdem das Ausfällen von Gallensäuren und beeinträchtigt so die Micellenbildung (Keller et Layer 2005). Nachgewiesen wurde außerdem eine besondere Hemmung der Gallensäuresekretion bei Maldigestion (Keller 2006).

Deshalb manifestiert sich eine schwere exokrine Pankreasinsuffizienz vor allem mit einer Steatorrhoe. Diese stellt sich allerdings erst bei einem Ausfall des Pankreas um ca. 90% ein (DiMagno et al. 1973). Eine exokrine Pankreasinsuffizienz kann aber bereits lange vor klinischer Manifestation einer Steatorrhoe bestehen. Die Messung der Lipaseaktivität bzw. -ausschüttung hat also eine besondere Bedeutung für die Prüfung der exokrinen Pankreasfunktion (Layer et Keller 1999).

Entsprechend der Sekretionsleistung lässt sich die Pankreasinsuffizienz in die folgenden drei Schweregrade einteilen (Lankisch et al. 1983):

Leichte exokrine Pankreasinsuffizienz:

Sekretion eines oder mehrerer Enzyme erniedrigt, Bicarbonatsekretion normal, Stuhlfettausscheidung normal

Mittelschwere exokrine Pankreasinsuffizienz:

Sekretion aller Enzyme erniedrigt, Bicarbonatsekretion erniedrigt, Stuhlfettausscheidung normal

Schwere exokrine Pankreasinsuffizienz:

Sekretion aller Enzyme erniedrigt, Bicarbonatsekretion erniedrigt, Steatorrhoe.

1.1.3 Erkrankungen

Eine exokrine Pankreasinsuffizienz kann die Folge unterschiedlicher Krankheitsbilder sein. Die in einer exokrinen Pankreasinsuffizienz endenden Erkrankungen lassen sich in übergeordnete Gruppen einteilen (Keller et Layer 2005).

1. Zerstörung des Pankreasparenchyms: Der wichtigste Pathomechanismus ist der Funktionsverlust des Organs durch Zerstörung des Pankreasparenchyms wie bei einer chronischen Pankreatitis. Aber auch Erkrankungen wie die Mukoviszidose oder Pankreastumoren können mit einer Zerstörung des Pankreasparenchyms einhergehen.

2. operative Eingriffe: Eine Pankreasresektion geht mit einem Verlust der Funktion des Organs einher.

3. Pankreassekretionsabnahme ohne Enzymdestruktion bzw. intraluminale Enzyminaktivierung: Weitere Erkrankungen können eine Sekretionsabnahme trotz intakten Pankreasparenchyms bewirken. Hier ist unter anderem ein Verschluss des *Ductus pancreaticus* zu erwähnen. Eine Sekretionsabnahme des Organs kann außerdem auch durch Abnahme der endogenen Stimulation erfolgen. Dies ist zum Beispiel bei einer Zöliakie der Fall. Das Pankreassekret kann allerdings auch, wie beim Zollinger- Ellison- Syndrom der Fall, intraluminal inaktiviert werden.

1.1.3.1 Chronische Pankreatitis

Die häufigste Ursache einer exokrinen Pankreasinsuffizienz ist die chronische Pankreatitis. Obwohl es bereits früh zu einer Abnahme der exokrinen Pankreasfunktion kommt, stellt sich eine Malabsorption klinisch bei den meisten Betroffenen als eine sehr späte Komplikation der chronischen Pankreatitis ein (Layer et al. 1994). Im Verlauf ist bei diesem Krankheitsbild die Fähigkeit des Pankreas, Lipase zu sezernieren, schwerer und früher beeinträchtigt als die Fähigkeit der Produktion der restlichen Verdauungsenzyme (Layer et Keller 1999). Verschiedene Studien zeigten auf, dass gerade das Enzym Lipase bei einer chronischen Pankreatitis anfälliger als die anderen Verdauungsenzyme ist (Ihse et al. 1977, DiMagno 1975). Wie oben bereits erwähnt, ist die Lipase in besonderem Maße vom pH-Wert abhängig. In der interdigestiven Phase eines gesunden

Menschen liegt der duodenale pH- Wert bei ca. 6-7 (Keller et Layer 2005). In der frühen postprandialen Phase liegt er bei 6, um dann im Verlauf auf 5-5,5 abzufallen. Am Ende der postprandialen Phase werden wieder Werte von 6-7 angenommen (Carriere et al. 1993, Cantor et al. 1992, Malagelada 1979, DiMagno et al. 1977). Eine chronische Pankreatitis hat nicht nur die Zerstörung der Azini, sondern auch des ductalen Gewebes zur Folge. Es kommt deshalb zu einer Abnahme der Bicarbonatproduktion und folglich zu einer Abnahme des pH-Wertes (Keller et Layer 2005). Spätpostprandial wird bei Patienten mit chronischer Pankreatitis ein duodenaler pH-Wert unter 4,0 erreicht, welcher zur irreversiblen Inaktivierung der Lipase führen und zusätzlich die Lipidverdauung beeinträchtigen kann (DiMagno et al. 1977).

Es finden sich in diversen Studien ganz unterschiedliche Ausprägungen der Abnahme der Enzymsekretion bei einer chronischen Pankreatitis. Im Vergleich zu Gesunden ergaben sich hier Schwankungsbreiten zwischen 40-90%-igen oder sogar 99%-igen Enzymreduktionen (Conwell et al. 2003, Layer et al. 1996, DiMagno et al. 1977, Ihse et al. 1977). Gründe hierfür sind unter anderem, dass Patienten mit unterschiedlichen Stadien der exokrinen Pankreasinsuffizienz in die jeweiligen Studien eingeschlossen wurden.

1.1.3.2 Akute Pankreatitis

Tierstudien zu Folge lässt sich auch während der akuten Pankreatitis eine Abnahme der Verdauungsenzyme messen (Adler 1979, Czako 1997). Am Menschen konnte während einer akuten Pankreatitis aus ethischen Gründen bisher die exokrine Funktion nur in der interdigestiven und nicht stimulierten Phase bestimmt werden. Hier ergab sich in Bezug auf Gesunde entweder kein Unterschied, oder es zeigte sich eine Zu- oder Abnahme der Enzymsekretion (Dominguez-Munoz et al. 1995, Regan et al. 1981). Es ist aktuell fraglich, inwiefern rezidivierende akute Pankreatitiden Einfluss auf die exokrine Pankreasfunktion nehmen können. Tatsache ist, dass bei Patienten in der subakuten bzw. rekonvaleszenten Phase erniedrigte Enzymsekretionen festgestellt wurden. Dieses konnte auch im Vergleich zum Sekretin-Pankreozymin-Test mit Tests von geringerer Sensitivität und Spezifität gemessen werden (Mitchell et al. 1983, Garnacho et al. 1989). Bozkurt et al. wiesen bei 80-85% der Patienten nach nekrotisierender Pankreatitis eine

anhaltende Verminderung der exokrinen Sekretion nach (Bozkurt 1995). Die Schwere einer etwaigen Pankreasinsuffizienz geht mit dem Ausmaß der Pankreasnekrose einher (Keller et Layer 2005). Letztendlich ist zu sagen, dass die exokrine Pankreasinsuffizienz nach einer schweren akuten Pankreatitis für mehrere Monate oder auch permanent anhalten kann.

1.1.3.3 Morphologische Veränderungen und exokrine Pankreasfunktion

Zur makroskopischen Beurteilung des Pankreas kommen Verfahren wie Sonographie, MRT, Computertomographie oder ERCP zum Einsatz. Diese Verfahren ermöglichen eine qualitativ gute Darstellung bei (fortgeschrittener) Pankreatitis. Sie können natürlich eine nur indirekte und eingeschränkte Aussage über die exokrine Funktion des Pankreas zulassen (Bautz et Helmberger 1993).

1.2 Bisherige Pankreasfunktionstests

Zur Messung der exokrinen Pankreasfunktion kommen indirekte und direkte Verfahren in Frage (Bautz et Helmberger 1993). Mittels direkter Pankreasfunktionstests lassen sich Pankreasenzyme sowie der Gehalt an Bicarbonat direkt messen. Ein indirekter Pankreasfunktionstest lässt mittels bestimmter Testsubstrate auf eine verminderte Verdauungsleistung und somit auf eine verminderte Pankreassekretion schließen. Referenzverfahren für die Messung der exokrinen Pankreasfunktion sind der Sekretin- bzw. Sekretin-Pankreozymin-Test (Keller et Layer 2005).

1.2.1 Direkte Pankreasfunktionstests

1.2.1.1 Sekretin-Pankreozymin-Test

Als derzeitiger *Goldstandard* der Pankreasfunktionsdiagnostik gelten der Sekretin- oder Sekretin-Pankreozymin-Test (Siegmond et al. 2004). Hier wird über eine Sonde Duodenalsekret gewonnen und in diesem dann die Aktivität der einzelnen Enzyme, sowie die Bikarbonatkonzentration im Ruhezustand und unter hormoneller Stimulation mit Sekretin bzw. Sekretin in Kombination mit Cholezystokinin bzw. einem Analogon gemessen. Im Gegensatz zu allen anderen Tests ist dieser in der Lage, auch milde Formen einer Pankreasinsuffizienz mit hoher Sensitivität und Spezifität nachzuweisen.

Nachteile dieses Tests sind die Invasivität, der hohe Zeitaufwand und die hohen Kosten, so dass er nur in spezialisierten Zentren durchgeführt wird. Da der Test zudem nicht nach einem einheitlichen Standard durchgeführt wird, lassen sich Ergebnisse und Referenzwerte nicht miteinander vergleichen (Richter et al. 1992).

1.2.1.2 Lundh-Test

Als weitere direkte Funktionsprüfung ist der Lundh-Test zu erwähnen. Das Pankreas wird durch eine Mahlzeit stimuliert. Im Anschluss wird über zwei Stunden das Pankreassekret mittels einer Duodenalsonde gesammelt und Menge sowie Enzymaktivität bestimmt. So wird auch die physiologische Funktion des Organs untersucht. Der Lundh-Test ist allerdings abhängig von der anatomisch intakten Magen-Darm-Passage, sowie einer intakten Hormonfreisetzung und ist deshalb weniger spezifisch als Sondentests mit hormoneller Stimulation. So liefert unter anderem eine Zöliakie einen falsch positiven Befund.

1.2.1.3 Chymotrypsinbestimmung im Stuhl

Chymotrypsin wird ins Duodenum sezerniert und partiell in aktiver Form mit dem Stuhl ausgeschieden. Wiederholt erniedrigte Chymotrypsinwerte weisen auf eine Pankreasinsuffizienz hin. Bei der Chymotrypsinbestimmung im Stuhl wurde eine Sensitivität von 54% für eine leichte, 53% für eine mittelschwere und 89% für eine schwere Pankreasinsuffizienz sowie eine Spezifität von 74% festgestellt (Siegmond et al. 2004).

Ein Vorteil dieser Methode besteht darin, dass die Aktivität des Enzyms bei Raumtemperatur relativ stabil ist. Daher wird ein Versenden, zum Beispiel per Post, an größere Labore möglich. Ein Nachteil ist aber sicherlich die benötigte Compliance des betreffenden Patienten.

1.2.1.4 Elastase-1-Bestimmung im Stuhl

Elastase-1 ist ein pankreatisches Glycoprotein von hoher Stabilität. Es wird im Darm nicht abgebaut und eignet sich deshalb sehr gut zur Diagnostik einer exokrinen Pankreasinsuffizienz. Es ist prinzipiell eine Unterscheidung zwischen leichter, mittlerer und schwerer Pankreasinsuffizienz möglich. Es ergaben sich eine Sensitivität von 54% für eine leichte, 75% für eine mittelschwere und 95% für eine schwere

Pankreasinsuffizienz. Für die Spezifität konnten 79% ermittelt werden (Siegmund et al. 2004).

1.2.2 Indirekte Pankreasfunktionstests

1.2.2.1 NBT-PABA-Test

Beim NBT-PABA-Test wird mit einer Testmahlzeit N-Benzoyl-L-tyrosyl-paraaminobenzoessäure (NBT-PABA) als Substrat verwendet (Thomas et al. 2003). Dieses wird durch eine pankreasspezifische Esterase gespalten, in der Leber metabolisiert und über den Urin ausgeschieden. Der Nachweis von p-Aminobenzoessäure und ihrer Metaboliten im Urin kann so für die Beurteilung der exokrinen Pankreasfunktion herangezogen werden (Kaffarnik et Meyer-Bertenrath 1969). Es findet sich für Patienten mit einer Pankreasinsuffizienz eine Sensitivität von 49% für eine leichte, 64% für eine mittelschwere und 72% für eine schwere Pankreasinsuffizienz. Für die Spezifität konnten 83% ermittelt werden (Siegmund et al. 2004).

1.2.2.2 Pankreolauryltest

Dieser Test ähnelt vom Prinzip dem NBT-PABA-Test, als Substrat wird hier aber Fluoresceindilaurat verabreicht. Es folgt wiederum die Spaltung durch die pankreasspezifische Esterase. Es wurde eine Sensitivität von 63% für eine leichte, 76% für eine mittelschwere und 94% für eine schwere Pankreasinsuffizienz ermittelt. Die Spezifität ergab 85% (Siegmund et al. 2004).

Aktuell sind weder der NBT-PABA- noch der Pankreolauryltest in Deutschland kommerziell erhältlich.

1.2.2.3 Fettbestimmung im Stuhl

Als Referenzmethode der Fettassimilationsdiagnostik gilt die titrimetrische Neutralfettanalyse (Van de Kamer et al. 1949). Des Weiteren kann mittels NIRA (Near Infrared Reflection Analysis) der Stuhlfettgehalt berechnet werden (Picarelli et al. 1995). Beide Methoden sind aber durch hohe Geruchsbelästigung des Laborpersonals, sowie wegen

der relativ kurzen Zeit, in der die Probe analysiert werden muss, unbeliebt, und die quantitative Stuhlfettbestimmung wird kaum noch durchgeführt. Auch ist die Methode zur Erfassung einer leichten bis mäßigen exokrinen Insuffizienz prinzipiell ungeeignet, weil eine Steatorrhoe definitionsgeäß nur bei schwerer exokriner Insuffizienz auftritt.

1.3 Messung der exokrinen Pankreasfunktion mittels ^{13}C -Atemtests

Für diese Atemtests werden Substrate eingesetzt, die mit dem Isotop ^{13}C markiert wurden. ^{13}C -Atemtests zur Messung der exokrinen Pankreasfunktion stellen indirekte Testverfahren dar, die auf einem einheitlichen Prinzip basieren. Für den Test werden ^{13}C -markierte Substrate mit einer Testmahlzeit verabreicht, deren Spaltung und Resorption von der intraluminalen Verfügbarkeit von Pankreasenzymen abhängt. Die resorbierten Spaltprodukte werden anschließend hepatisch metabolisiert unter Bildung von $^{13}\text{CO}_2$ (z.B. β -Oxidation ^{13}C -markierter Fettsäuren), welches weiter zur Lunge transportiert und dann abgeatmet wird. Das abgeatmete $^{13}\text{CO}_2$ kann dabei allerdings nur dann als direkte Messgröße des Geschwindigkeits-bestimmenden Schrittes angesehen werden, wenn alle anderen Transport- und metabolischen Schritte schneller ablaufen (Braden et al. 1991). Die einzelnen Atemproben werden in bestimmten zeitlichen Intervallen abgenommen. Gemessen wird das Verhältnis zwischen $^{13}\text{CO}_2$ und $^{12}\text{CO}_2$, bezeichnet als δ -Wert. Dieser ist definiert als Isotopenverhältnis in einer bestimmten Probe bezogen auf ein Referenzisotop. Relevant für Atemgasanalysen ist die Änderung des δ -Werts in einer Atemprobe nach Ingestion der Testsubstanz im Vergleich zum Ausgangswert DOB („delta over baseline“). Es ist abhängig vom Testverfahren, ob dabei aufwändige Integralkurven oder nur Zweipunktmessungen zur Anwendung kommen (Keller et al. 2005).

Zur Messung der exokrinen Pankreasfunktion wurden Tests mit Kohlenhydraten, zum Beispiel ^{13}C -Stärke, mit Lipiden, zum Beispiel ^{13}C -markierte gemischte Triglyzeride, ^{13}C -Palmitin oder ^{13}C -Hiolein und mit ^{13}C -markierten Proteinen entwickelt (Keller et al. 2005). Um vom menschlichen Darm überhaupt resorbiert werden zu können, müssen ^{13}C -markierte Triglyzeride von der Pankreaslipase zu 2-Monoacylglycerol und freien Fettsäuren hydrolysiert werden. Im Vergleich mit den oben erwähnten und untersuchten Lipiden boten ^{13}C -markierte gemischte Triglyzeride, bei denen am zweiten Kohlen-

stoffatom des Glycerinrests ^{13}C -markierte Oktansäure gebunden ist, mehrere Vorteile (Keller et al. 2005). So beinhaltet eine normale Diät nur äußerst geringe Mengen an Oktansäure und es kommt nicht zu einer Verdünnung durch unmarkiertes Substrat. Ein weiterer Vorteil ist sicherlich die schnelle hepatische Metabolisierung der mittelkettigen Fettsäure Oktansäure. Entsprechend findet eine frühere Abatmung von $^{13}\text{CO}_2$ statt und dieses ermöglicht eine kürzere Testdauer. Eine Einlagerung der ^{13}C -markierten Oktansäure ins Fettgewebe findet nur in geringem Ausmaß statt, dies hat eine höhere Abatmungsrate zur Folge (Wutzke et al. 1999). Eine Unterscheidung bezüglich pathologischen und normalen Werten kann so besser dargestellt werden. Zusätzlich bietet der Atemtest mit ^{13}C -markierten gemischten Triglyzeriden die Möglichkeit, neben kumulativen Lipolysemessungen auch kinetische Daten zu erheben (Keller 2009, Braden 2009, Keller et al. 2005, Loser et al. 1998, Vantrappen et al. 1989).

Weitere Versuche mit dem Substrat Stärke ergaben in Bezug auf eine exokrine Pankreasinsuffizienz keine zufriedenstellenden Ergebnisse. Dies beruht zum größten Teil darauf, dass die Stärkeverdauung auch unabhängig von der pankreatischen Amylase stattfinden kann. So findet auch bei experimenteller Hemmung der pankreatischen Amylaseaktivität, nach beispielsweise der Aufnahme von Reisstärke eine Spaltung von ca. 80% der Kohlenhydrate statt (Layer et al. 1986b).

Ähnliches gilt auch für Proteine. Sie werden einerseits im sauren Milieu des Magens sowie von Enzymen im Bereich des Bürstensaums gespalten, andererseits können sie aber auch durch bestimmte Bakterien verstoffwechselt werden (Evenepoel 1998, Macfarlane et Macfarlane 1997, Nordgaard et Mortensen 1995). Bei allerdings guter Korrelation zwischen duodener Trypsinflussrate sowie kumulativer ^{13}C -Exhalation nach Gabe ^{13}C -markierter Proteine befindet sich diesbezüglich ein Atemtest im Aufbau (Geboes et al. 2004, Evenepoel et al. 2000).

Insgesamt stellt der Atemtest mit ^{13}C -markierten gemischten Triglyzeriden ein besonders vielversprechendes indirektes und nicht invasives Verfahren zur Messung der exokrinen Pankreasfunktion dar. Er bestimmt das Ausmaß der intestinalen Lipolyse als Korrelat für die pankreatische Lipasesekretion und erfasst somit dasjenige Enzym, dessen Verfügbarkeit bei chronischer Pankreatitis am stärksten eingeschränkt ist. Im Vergleich zu anderen Atemtests mit anderen ^{13}C -markierten Lipiden ergeben sich zudem die oben

beschriebenen methodischen Vorteile. In einer Vorstudie konnte die Arbeitsgruppe bereits zeigen, dass eine verminderte Pankreasenzymsekretion bei Diabetikern mit Hilfe einer modifizierten Version des ^{13}C -Atemtests mit gemischten Triglyceriden erfasst werden kann (Brückel et al. 2008, Keller et al. 2004). Untersuchungen bei Patienten mit stärker ausgeprägter exokriner Insuffizienz, zum Beispiel auf dem Boden einer chronischen Pankreatitis, fehlten bislang, und der Test wurde noch nicht an einem großen Patientenkollektiv angewendet.

1.4 Zusammenfassung und Zielsetzung

Bisher ermöglichten nur direkte Pankreasfunktionstests, also der Sekretin-(Pankreozymin-)Test, eine Unterscheidung der verschiedenen Stadien der Pankreasinsuffizienz und eine zuverlässige Erfassung leichter und moderater Formen. Vorstudien der Arbeitsgruppe lassen erwarten, dass auch ein nicht invasives, indirektes Testverfahren, nämlich ein modifizierter ^{13}C -Atemtest mit gemischten Triglyceriden in der Lage sein kann, leichtere Formen der Pankreasinsuffizienz bei Patienten mit Pankreasaffektion zu erfassen.

Dies sollte im Rahmen der vorliegenden Arbeit unter experimentellen Bedingungen bei Patienten mit Pankreasaffektion untersucht werden. Hierbei sollte nicht nur die Lipaseausschüttung berücksichtigt werden, sondern sämtliche pankreatische Hauptenzyme (Lipase, Amylase, Trypsin, Chymotrypsin), zumal diese eine unterschiedliche Stabilität während des gastrointestinalen Transits aufweisen und die verfügbaren Messverfahren unterschiedlich genau sind. Außerdem sollte auch der Einfluss der Magenentleerung auf die Ergebnisse des ^{13}C -Atemtests untersucht werden.

Darüber hinaus sollte an einer großen Gruppe von Patienten, bei denen der ^{13}C -Atemtest mit gemischten Triglyceriden zum Ausschluss einer exokrinen Pankreasinsuffizienz eingesetzt wurde, die Testdurchführung evaluiert und geprüft werden, ob sich diese für klinische Zwecke weiter optimieren lässt.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patientenkollektiv

2.1.1 Vergleich zwischen Sekretintest und ^{13}C -Atemtest mit gemischten Triglyzeriden

Der Atemtest mit ^{13}C -markierten Triglyzeriden wurde an insgesamt 9 Probanden durchgeführt. Dabei handelte es sich um neun Patienten mit klinischem Verdacht auf eine Pankreaserkrankung oder bereits diagnostizierter Pankreasaffektion. Unter diesen Patienten befanden sich drei Frauen, das mittlere Alter der Patienten betrug 50 ± 15 Jahre und der mittlere BMI $21,7 \pm 2,6 \text{ kg/m}^2$. Die Symptomatik bestand im Mittel seit $2,7 \pm 3,6$ Jahren. Zum Vergleich wurden die Daten von zehn gesunden Probanden herangezogen, die bereits im Rahmen einer vorangegangenen Arbeit untersucht worden waren (vier Männer, sechs Frauen, Alter: 28 ± 1 Jahre, Gewicht: $75 \pm 4 \text{ kg}$, Größe: $179 \pm 3 \text{ cm}$, BMI (Body Mass Index): $23 \pm 1 \text{ kg/m}^2$) (Brückel 2008).

Alle 9 Probanden wurden vor Untersuchungsbeginn mündlich und schriftlich über die Studie aufgeklärt. Es wurde ein schriftliches Einverständnis eingeholt, welches zu jeder Zeit widerrufen werden konnte. Es erfolgte eine anschließende Anamnese bezüglich Krankengeschichte, Drogenmissbrauch oder Medikamenteneinnahme. Bei oraler Verdauungsenzymsubstitution musste diese vor Durchführung der Tests mindestens zwei Tage zuvor abgesetzt werden. Weiterhin erfolgte eine körperliche Untersuchung sowie laborchemische Untersuchungen mit Kontrolle des Blutbildes und serologischer Routineparameter, um andere Erkrankungen ausschließen zu können. Voraussetzung für die Studienteilnehmer war ein „body mass index“ $< 30 \text{ kg/m}^2$, um Patienten mit Adipositas per magna und den oftmals einhergehenden Stoffwechselerkrankungen auszuschließen. Patienten, bei denen im Voraus abdominelle Operationen stattgefunden hatten (außer Appendektomie oder Cholezystektomie), wurden von den Versuchen ausgeschlossen. Dies galt auch bei relevanten Begleiterkrankungen oder Gastroparesen mit Magenentleerungshalbwertszeiten $> 360 \text{ min}$ im ^{13}C -Oktansäure-Atemtest. Weiterhin durfte zum Zeitpunkt der Untersuchung kein akuter Schub einer chronischen Pankreatitis innerhalb der letzten zwei Monaten vorgelegen haben oder eine akute Pankreatitis

bestehen. Bei alkoholischer Genese führte ein laufender Alkoholabusus ebenfalls zum Ausschluss.

Von den neun Patienten war bei drei Personen eine langjährige chronische Pankreatitis bekannt. Bei drei weiteren Patienten wurde eine Pankreasaffektion im Rahmen der Studie diagnostiziert. Ein Patient hatte rezidivierende akute Pankreatitiden unklarer Genese und ein Patient war aufgrund einer vor einigen Monaten durchgemachten akuten Pankreatitis mit anhaltender Hyperlipasämie in Behandlung. Bei diesem Patienten ließ sich trotz ausgiebiger Diagnostik morphologisch und funktionell keine Pankreasaffektion nachweisen. Die abdominellen Beschwerden konnten letztendlich auf eine gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD) zurückgeführt werden. Bei dem letzten Patienten wurden funktionelle abdominelle Beschwerden diagnostiziert. Bei allen neun Patienten aus dieser Gruppe bestanden keine weiteren Erkrankungen, die eine Malabsorption von Fetten zur Folge gehabt hätten.

2.1.2 Klinische Evaluation des Tests

Für die klinische Evaluation des Tests wurden Daten von 200 Patienten retrospektiv analysiert, bei denen aus klinischen Gründen zum Ausschluss einer exokrinen Pankreasinsuffizienz ein ^{13}C -Atemtest mit gemischten Triglyceriden durchgeführt worden war. Hierbei handelte es sich sowohl um ambulante als auch stationäre Patienten.

2.2 Experimentelles Protokoll: Vergleich zwischen Sekretintest und ^{13}C -Atemtest mit gemischten Triglyceriden

Im Abstand von ca. drei Tagen, höchstens allerdings 14 Tagen wurden bei jedem einzelnen Probanden ein Sekretin-Test sowie ein ^{13}C -Oktansäure-Atemtest durchgeführt. Dann wurde nach weiteren drei Tagen oder spätestens nach 14 Tagen der Atemtest mit ^{13}C -markierten Triglyceriden durchgeführt.

2.2.1 Ethische Grundlagen

Für sämtliche experimentellen Untersuchungen lag ein positives Votum der örtlichen Ethikkommission vor.

2.2.2 Sekretin-Test

Um bei dem betreffenden Patienten sicher eine exokrine Pankreasinsuffizienz nachzuweisen, wurde als Referenzmethode der direkte Sekretin-Test gewählt. Er erfolgte nach den Empfehlungen des Europäischen Pankreas-Clubs (Keller et al. 2004). Als Pankreasstimulans wurde Sekretin verwendet. Dieses stimuliert die Bicarbonatsekretion maximal sowie die Verdauungsenzymsekretion submaximal (Del Rosario et al. 2000).

2.2.2.1 Prinzip

Das exokrine Pankreas wird durch eine intravenöse Injektion des physiologischen Stimulus Sekretin stimuliert. Das dabei entstehende Pankreassekret wird über eine Duodenalsonde - eine doppelläufige Lagerlöf-Sonde, naso-duodenal eingebracht - gesammelt und anschließend analysiert.

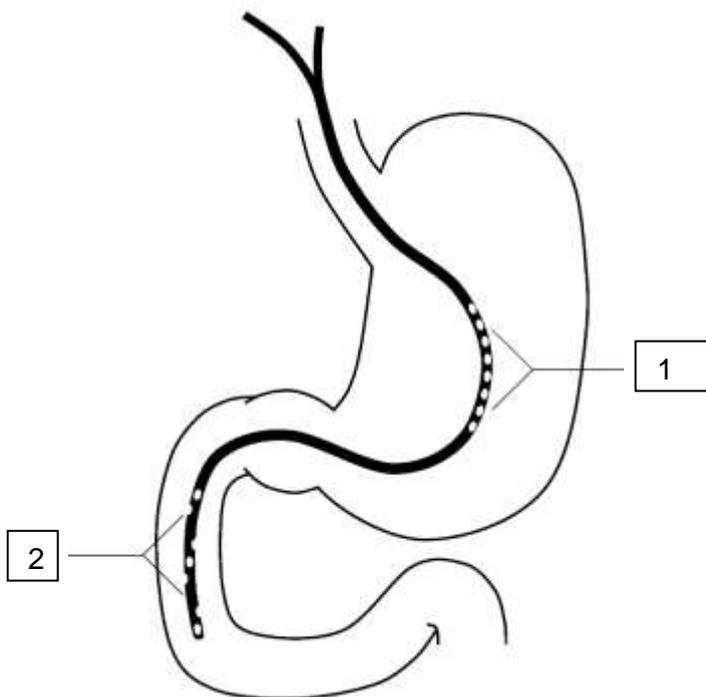


Abbildung 1: doppelläufige Lagerlöf-Sonde nach Platzierung im Magen. 1: gastrale, proximale Aspiration; 2: duodenale, distale Aspiration (Brückel 2008).

2.2.2.2 Durchführung

Die Sonde wurde transnasal eingeführt, rasch bis in den Magen vorgeschoben und dann durch langsamen Vorschub mit der Spitze in das distale Duodenum platziert.

Die Sondenplatzierung nahm zwischen 30 Minuten und drei Stunden in Anspruch und wurde als korrekt definiert, wenn über das distale Ende alkalisches, gelb-galliges Duodenalsekret und über das proximale Ende saures Magensekret abfloss.

Die Basalsekretion wurde über 30 Minuten gemessen. Anschließend wurde für einen Zeitraum von ca. 60 Minuten Sekretin (Secrelux[®], Goldham Bioglan Pharma GmbH, Zusmarshausen, Germany) über einen Perfusor in einer Dosis von 1 IE/kg/h intravenös injiziert. pH-Werte sowie Volumina aller Duodenalsaftproben wurden sofort bestimmt. Während der gesamten 90minütigen Untersuchungszeit wurden Duodenal- und Magensekret kontinuierlich und möglichst vollständig aspiriert und fraktioniert (10minütige Intervalle). Die Proben wurden auf Eis gelagert, um den Verlust der Enzymaktivität weitestgehend zu unterbinden (Legg et Spencer 1975). Die einzelnen Proben wurden anschließend bei -20°C tiefgefroren. Die weiteren Bestimmungen, also die Messung der Aktivitäten des jeweiligen Enzyms, erfolgten später innerhalb von vier Wochen photometrisch. Die Enzymflussraten wurden in U/ml, die Enzymaktivität in U/min und die Sekretvolumina in ml angegeben. Tabelle 1 zeigt die einzelnen zur Messung dienenden Substanzen sowie den jeweiligen Hersteller.

Tabelle 1: Für die Messungen verwendete Substanzen und deren Hersteller.

| Hersteller | Substanz | Verwendung |
|--|--------------------------------------|--|
| DiaSys Diagnostic Systems GmbH&Co. KG, Holheim, Germany | Amylase CC FS Reagenz | Amylasebestimmung |
| Merck Eurolab GmbH, Hamburg, Germany | CaCl ₂ | Pufferlösung |
| Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen, Germany | Chymotrypsin | Chymotrypsinstandard |
| Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen, Germany | Methanol | Chymotrypsinsubstratlösung |
| VWR™ International, Vertriebszentrum Hamburg, Germany | Natronlauge (0,1 N) | Titration |
| Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen, Germany | N-benzoyl-L-tyrosinethylester (BTEE) | Chymotrypsinsubstrat |
| Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, Germany | Precinorm® U | Kontrollserum zur Lipase-und Amylasebestimmung |
| Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, Germany | Precipath® U | Kontrollserum zur Lipase-und Amylasebestimmung |
| Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen, Germany | N-Tosyl-L-argininmethylester (TAME) | Trypsinsubstrat |
| VWR™ International, Vertriebszentrum Hamburg, Germany | Salzsäure (0,1 N) | Titration |
| Diagnostica-Service, K. Wethmar GmbH&Co. KG, Endingen, Germany | TECO-DIA Lipasereagenz | Reagenz zur Lipasebestimmung |
| Merck Eurolab GmbH, Hamburg, Germany | Tris-(Hydroxymethyl)-Aminomethan | Pufferlösung |
| Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen, Germany | Trypsin | Trypsinstandard |

2.2.3 Enzymmessungen

Für die photometrische Chymotrypsin- und Trypsinbestimmung wurde ein Uvikon 922 Spectrophotometer (Uvikon 922, Kontron Instruments GmbH, Neufahrn, Deutschland) sowie Quarzküvetten (Schichtdicke 1 cm) verwendet. Amylase und Lipase wurden automatisch mit dem Cobas Bio® Analysegerät (Hoffmann-LaRoche Diagnostics, Basel, Schweiz) gemessen. Es wurden jeweils Doppelmessungen durchgeführt.

2.2.3.1 Trypsin

Die Bestimmung der Trypsinaktivität im Duodenalsaft erfolgte durch Messung der Extinktionsänderung während der Trypsin-katalysierten Hydrolyse von p-Tosyl-L-argininmethylester (TAME) nach Hummel 1959. Bei jeder Messung wurde kontrollierend ein Trypsinstandard bekannter Aktivität mitgeführt.

2.2.3.2 Chymotrypsin

Hier erfolgte die Bestimmung durch Messung der Extinktionsänderung während der Chymotrypsin-katalysierten Hydrolyse des in 26 % Methanol gelösten N-benzoyl-L-Tyrosinethylesters (BTEE), ebenfalls nach Hummel 1959. Auch hier wurde jede Messung mittels eines Standards bekannter Aktivität überprüft.

2.2.3.3 Amylase

Das Substrat 4,6-Ethyliden-(G7)-p-nitrophenol-(G1)- α -D-maltoheptaosid wurde durch die α -Amylase in verschiedene Bruchstücke zerlegt. In einem zweiten Schritt wurden diese Bruchstücke dann von α -Glucosidase unter Bildung von Glucose und p-Nitrophenol hydrolysiert. Bei einer Wellenlänge von 405 nm und einer Raumtemperatur von 25°C war die gemessene Extinktionszunahme direkt proportional zur Amylaseaktivität (Kruse-Jarres et Kaiser 1989). Für die Testdurchführung wurde das fertige Reagenz α -Amylase CCFS verwendet. Es wurden die Kontrollseren Precipath®U und Precinorm®U mitgeführt.

2.2.3.4 Lipase

Bei einer Wellenlänge von 340 nm wurde zur Bestimmung der Aktivität der Lipase die Extinktionsabnahme gemessen. Diese resultierte aus der Lipase-katalysierten Reaktion $\text{Triolein} + 2 \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{Monoglycerid} + 2 \text{Ölsäure}$ bei einer Raumtemperatur von 25°C (Ziegenhorn et al. 1979). Es wurden wiederum ein fertiges Reagenz (Lipase-Fertigreagenz TECO•DIA) verwendet und die Kontrollseren Precipath®U und Precinorm®U mitgeführt.

2.2.4 ¹³C-Oktansäure-Atemtest (Magenentleerungstest)

Bei ¹³C handelt es sich um ein stabiles, nicht radioaktives Kohlenstoffisotop, welches natürlicherweise ungefähr 1% der Kohlenstoffatome ausmacht. Es kann in geeigneten Substraten angereichert und zu diagnostischen Zwecken verwendet werden. Allgemein wird bei ¹³C-Atemtests eine ¹³C-markierte Substanz oral verabreicht. Deren Verstoffwechslung führt zur Bildung von ¹³C-markiertem Kohlendioxid, kurz ¹³CO₂, welches dann abgeatmet wird und so spektrometrisch in der Atemluft bestimmt werden kann. Speziell für den ¹³C-Oktansäure-Atemtest ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt für die Anreicherung von ¹³CO₂ in der Atemluft dabei der Chymustransfer vom Magen in das Duodenum. Der ¹³CO₂-Anstieg in der Exhalationsluft kann deswegen als indirekter Parameter der Magenentleerung verwendet werden (Keller et al. 2005, Delbende et al. 2000, Ghoo et al. 1993).

Zur oralen Verabreichung wurde in dieser Studie eine Testmahlzeit bestehend aus 200 ml Orangensaft, 2 Scheiben Weißbrot, 10 g Butter, 50 g Schinken und einem Rührei, welches 91 mg Oktansäure enthielt (zu 99% mit ¹³C-markiert) gereicht. Die ¹³C-Oktansäure (Euriso-Top, Saarbrücken) wurde zuvor in den getrennten Eidotter gegeben, gut vermischt und das Ei anschließend zu einem Omelett gebacken. Die Einnahme der Testmahlzeit erfolgte innerhalb von zehn Minuten. Die Probanden wurden angehalten, während des gesamten Tests sitzen zu bleiben. Lediglich der Toilettengang war erlaubt. Vor der Testmahlzeitgabe wurde bereits eine Atemgasprobe ermittelt, postprandial wurden alle 15 Minuten über fünf Stunden die einzelnen Atemgaswerte gemessen. Außerdem wurde während der ersten halben Stunde alle fünf Minuten und alle zehn Minuten während der zweiten halben Stunde nach Nahrungsaufnahme die ausgeatmete Luft in Beuteln gesammelt. Die Blutglucosewerte wurden jede halbe Stunde kontrolliert.

Eine Ergebnisdarstellung erfolgte als PDR (percentage dose of recovery), PDR_{max}, tPDR_{max} und cPDR (siehe auch Abkürzungsverzeichnis Seite ix) nach einer bis fünf Stunden. Des Weiteren erfolgte die Computer-gestützte Ermittlung von t_{1/2} AT (Magenentleerungshalbwertszeit) und t_{lag} AT (Lag-Phase), zweier Magenentleerungsparameter, mittels einer nicht-linearen Regressionsanalyse (Delbende et al. 2000, Ghoo et al. 1993). Durch die vor Abatmung der Testsubstanz erforderlichen Stoffwechselschritte

entsteht eine zeitliche Verzögerung. Dies wird nach Ghoos mit Hilfe der folgenden Gleichung korrigiert (Ghoos et al. 1993).

$$1. \quad t_{1/2} = \frac{t_{1/2}^{AT} - 66}{1,12} \qquad 2. \quad t_{lag} = \frac{t_{lag}^{AT} - 66}{0,94}$$

2.2.5 Atemtest mit ¹³C-markierten gemischten Triglyzeriden

Der Test wird mit ¹³C-markierten gemischten Triglyzeriden (Euriso-Top, Saarbrücken) durchgeführt und dient der indirekten Messung der exokrinen Pankreasfunktion.

250 mg dieser ¹³C-markierten gemischten Triglyzeride wurden in eine sehr fetthaltige Mahlzeit eingebracht (30g Nutella®, 20g Butter, 200 ml Wasser, 2 Scheiben Weißbrot, Nährwert 420 kcal). Vor Einnahme der Testmahlzeit und dann beginnend mit dem letzten Bissen in halbstündlichen Intervallen wurden über acht Stunden hinweg Atemproben gesammelt. Während des ganzen Tests wurden auch hier die Probanden gebeten zu sitzen. Die Blutzuckerwerte wurden ebenfalls halbstündlich ermittelt. Da es sich um einen sehr langen Test handelt, wurde den Probanden nach Ablauf von sechs Stunden eine weitestgehend fettfreie Mahlzeit, bestehend aus 150 g gedünstetem Fisch oder Hähnchenbrustfilet und gedünstetem Gemüse sowie 400 ml Wasser oder Tee gereicht.

Die ¹³C-markierten gemischten Triglyzeride (1,3-Distearyl-2 [¹³C]-Octanoyl-Glycerol) gelangen nach der Passage durch den Magen in das Duodenum. In Abhängigkeit von der Lipaseaktivität werden sie dort gespalten und nach Bildung von Mizellen vom Darmepithel aufgenommen. Nach Resynthese von Triglyzeriden in den Enterozyten und erneuter Spaltung durch hepatische Lipase werden Fettsäuren freigesetzt, unter anderem ¹³C-Oktansäure. Diese wird in der Leber mittels β -Oxidation weiter verstoffwechselt. Hierbei entsteht wieder ¹³CO₂, welches abgeatmet wird. Anders als beim ¹³C-Oktansäure-Atemtest ist hier der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der ¹³CO₂-Anreicherung in der Ausatemluft die Lipase-induzierte Hydrolyse der Stearylgruppen an Position 1 und 3 des Fettsäuremoleküls durch die Pankreaslipase (Vantrappen et al. 1989). Folglich ist der ¹³CO₂-Gehalt in der Ausatemluft proportional zur Lipaseaktivität im Darmlumen, das heißt zur intestinalen Lipolyse. Die Ergebnisse wurden gleichfalls als PDR, PDR_{max}, tPDR_{max}, und cPDR nach einer bis acht Stunden angegeben.

2.2.6 Verknüpfung des ^{13}C -Oktansäure- Atemtests (Magenentleerungstest) und des Atemtests mit ^{13}C -markierten gemischten Triglyzeriden

Wie bereits erwähnt, galt für alle an der Studie teilnehmenden Personen eine erheblich beschleunigte oder verlangsamte Magenentleerung als Ausschlusskriterium. Des Weiteren wurden möglichst alle äußeren Faktoren, welche die Magenentleerung verändern können, weitestgehend ausgeschaltet. Der Grund ist die mögliche Beeinflussung des Atemtests mit ^{13}C -markierten gemischten Triglyzeriden durch Magenentleerungsstörungen. Eine Spaltung der Markersubstanz durch pankreatische Lipase kann erst erfolgen, wenn die Testmahlzeit aus dem Magen entleert worden ist. Bei ausgeprägter Magenentleerungsstörung wären deshalb insbesondere frühpostprandial erniedrigte ^{13}C -Exhalationsraten auch während des Atemtests mit ^{13}C -markierten Triglyzeriden zu erwarten.

2.2.7 Isotopenselektive nichtdispersive Infrarotspektrometrie

Das Isotopenverhältnis $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ in den Atemproben wurde mittels isotopenselektiver nichtdispersiver Infrarotspektrometrie (IRIS, Wagner Analysen Technik GmbH) gemessen. Diese Methode ist im Vergleich zur Massenspektrometrie eine akzeptable Alternative und liefert vergleichbare Werte (Schadewaldt et al. 1997), ist aber kostengünstiger (Vantrappen et al. 1989).

2.2.8 Aufbau des Infrarot-Isotopenanalysators

Das in dieser Arbeit verwendete Gerät besteht aus einer Infrarotquelle, zwei Messküvetten, zwei Detektoren und einem Thermostat. Mittels digitaler Schnittstelle wurden Daten und Steuersignale zu einem angeschlossenen Rechner übertragen (Haisch et al. 1996). Zur Aspiration der einzelnen Atemgasproben befanden sich außen acht Anschlüsse an welche die Atemgasbeutel (Volumen 1,3 l; Wagner Analysen Technik Vertriebs GmbH, Bremen, Deutschland) angeschlossen wurden.

2.2.9 Definition des „Delta“-Wertes

Unter dem Deltawert (Quelle: Wagner Analysen Technik) in Promille versteht man das Isotopenverhältnis $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ in einer Probe (R_S) bezogen auf ein Referenzisotopenverhältnis ($R_{PDB} = 0,0112375$). Er ist definiert als

$$\delta = \left(\frac{R_S}{R_{PDB}} - 1 \right) \cdot 1000 \text{ ‰.}$$

mit

$$R_S = \frac{{}^{13}\text{C}}{{}^{12}\text{C}} .$$

Für Atemanalysen ist nur die Änderung des Deltawertes im Atemgas (δ_s) im Vergleich zu dem Deltawert (δ_o) in einer Probe, die vor der Einnahme des ^{13}C -markierten Substrates genommen wurde, von Interesse. Diese Änderung wird üblicherweise in „DOB“ (Delta oberhalb der Basislinie) ausgedrückt und ist definiert als

$$DOB = \delta_s - \delta_o .$$

2.2.10 Blutglukosewerte

Für alle Tests wurde in jeweils 30- bzw. 15-minütigen Abständen der Blutzuckerwert kontrolliert. Ein unbekannter Diabetes mellitus und eine in diesem Zusammenhang stehende Magenentleerungsstörung konnte somit ausgeschlossen werden, da es bezüglich des Kollektivs mit Pankreasaffektion zu keinen Entgleisungen der jeweiligen Werte kam.

2.2.11 Definitionen

Die unteren Normwerte aller in dieser Arbeit durchgeführten Tests wurden für die verschiedenen Messparameter definiert als Mittelwerte - Standardabweichungen der bei den zehn gesunden Probanden erhobenen Daten (Brückel 2008).

2.3 Klinische Evaluation des ^{13}C -Atemtest mit gemischten Triglyzeriden

Es wurden Daten von 200 konsekutiven Patienten erhoben, bei denen aus klinischen Gründen zwischen Januar 2010 und März 2011 ein ^{13}C -Atemtest mit gemischten Triglyzeriden zum Ausschluss einer exokrinen Pankreasinsuffizienz durchgeführt worden war. Bei den klinischen Untersuchungen wurde dasselbe Testprotokoll angewandt wie unter 2.2.5 beschrieben. Allerdings wurden Atemproben nur über sechs Stunden

gesammelt, und die Patienten erhielten dementsprechend keine Zwischenmahlzeit. Alter, Geschlecht und BMI der Patienten wurden erfasst sowie die kumulative ^{13}C -Exhalation in Prozent der Dosis über eine bis sechs Stunden.

2.4 Statistische Methoden

Sofern im Text nicht anders angegeben, werden die Ergebnisse als Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD) dargestellt. Laut Kolmogorov-Smirnov-Test waren die relevanten Daten normal verteilt. Dementsprechend wurde der t-Test für abhängige oder unabhängige Stichproben angewandt. Darüber hinaus wurden lineare Regressionsanalysen durchgeführt. P-Werte $\leq 0,05$ wurden als signifikant betrachtet. Die Berechnungen wurden mit den Computerprogrammen Excel 2003 und JMP® Version 6.0.3 durchgeführt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Vergleich zwischen Sekretintest und ¹³C-Atemtest mit gemischten Triglyzeriden

3.1.1 Sekretin-Test (direkter Pankreasfunktionstest)

Infolge der Stimulation durch Sekretin (1U/kg*h) ließ sich im Vergleich zum Basalwert eine Stimulation der Enzymflussraten sowohl für Patienten mit Pankreasaffektion als auch für gesunde Probanden nachweisen (Tabellen 2 und 3 und Abbildung 2). Der untere Normwert wurde vorher als Mittelwert - Standardabweichung definiert und mittels der zehn gesunden Probanden (Brückel 2008) errechnet.

Es ergaben sich zwischen den Gruppen der gesunden Probanden sowie den Patienten mit Pankreasaffektion keine signifikanten Unterschiede bezüglich basalen oder sekretinstimulierten Enzymflussraten (Tabelle 4). Verglichen mit den Normalwerten hatten aber fünf Patienten eine verminderte Ausschüttung bestimmter Enzyme unter Stimulation mit Sekretin. Dies ist in Tabelle 3 dargestellt. Allerdings war die Einschränkung der Enzymsekretion jeweils nur leicht bis mäßig, keiner hatte eine unter 10% des jeweiligen Normwerts reduzierte Enzymsekretion eines bestimmten Enzyms. Bei vier Patienten mit vermuteter Pankreasaffektion ergaben sich keine erniedrigten Enzymsekretionsraten. Für einen gesunden Probanden ergaben sich erniedrigte Lipasewerte, bei einem Weiteren konnte eine grenzwertige Ausschüttung gemessen werden.

Tabelle 2: mittlere (a) und maximale (b) Werte der Enzymflussraten (U/min) unter Sekretineinfluss bei neun Patienten (n=9) mit vermuteter Pankreasaffektion. O: normal, ↓: pathologisch vermindert, (die untere Normwertberechnung erfolgte anhand der Daten der gesunden Probanden (n=10) aus Brückel 2008)

| Patient Nummer | Trypsin | | Chymotryp. | | Lipase | | Amylase | |
|----------------|---------|---|------------|---|--------|---|---------|---|
| | a | b | a | b | a | b | a | b |
| 01 | ↓ | ↓ | O | O | ↓ | ↓ | O | ↓ |
| 02 | ↓ | ↓ | ↓ | O | ↓ | ↓ | O | O |
| 03 | O | O | O | O | ↓ | ↓ | O | O |
| 04 | O | O | O | O | ↓ | ↓ | O | ↓ |
| 05 | O | O | O | O | O | O | O | O |
| 06 | O | O | O | O | O | O | O | O |
| 07 | O | O | ↓ | ↓ | ↓ | O | ↓ | ↓ |
| 08 | O | O | O | O | O | O | O | O |
| 09 | O | O | O | O | O | O | O | O |

Tabelle 3: Mittlere basale Enzymflussraten (A) sowie mittlere Enzymflussraten unter Sekretinstimulation (1U/kg*h) (B) für gesunde Probanden (n=10) und Patienten mit Verdacht auf Pankreasaffektion (n=9). Angegeben sind jeweils die Mittelwerte der Probanden \pm Standardabweichung.

| | Trypsin U/min | | Chymotrypsin U/min | | Lipase U/min | | Amylase U/min | |
|---------------------------------|------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------|----------------------------|------------------|---------------------------|
| | A | B | A | B | A | B | A | B |
| Gesunde Probanden | 30 \pm 33 | 62 \pm 25 ¹ | 11 \pm 12 | 38 \pm 10 ² | 459 \pm 650 | 850 \pm 403 ¹ | 56 \pm 69 | 98 \pm 36 ² |
| Pat. mit Pankreas- affektion | 21 \pm 27 | 60 \pm 42 ² | 11 \pm 10 | 35 \pm 15 ² | 204 \pm 314 | 617 \pm 493 ¹ | 48 \pm 58 | 114 \pm 64 ¹ |

¹: p<0,05 vs. basal; ²: p<0,01 vs. basal

Sekretintest: Ergebnisse für Trypsin

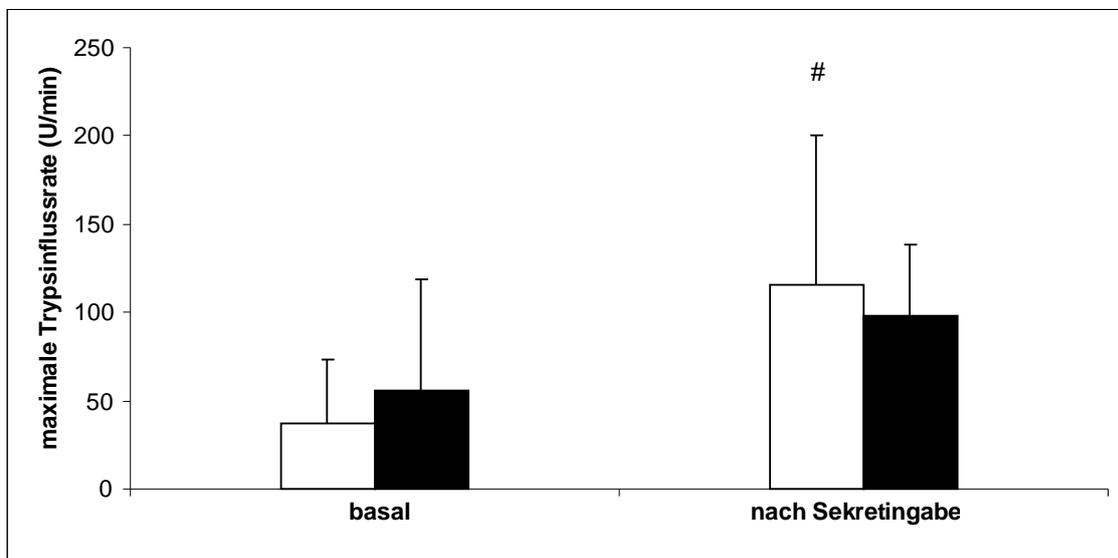
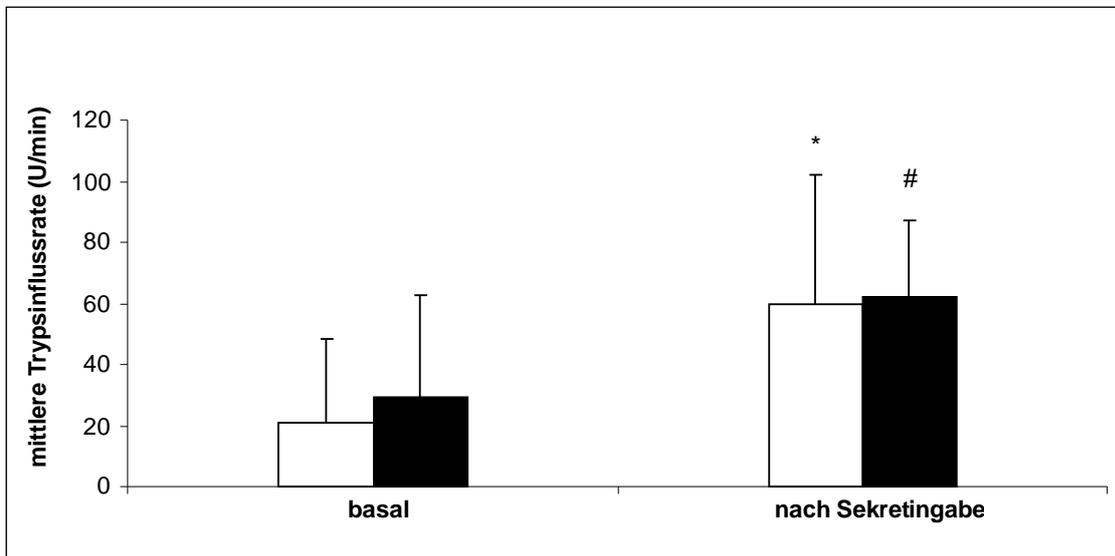


Abbildung 2a: Mittels Sekretintest gemessene mittlere und maximale Enzymflussraten ($MW \pm SD$). Infolge der Stimulation durch Sekretin ($1U/kg \cdot h$) ließ sich im Vergleich zum Basalwert eine Steigerung der Enzymflussraten sowohl für Patienten mit Pankreasaffektion als auch für gesunde Probanden nachweisen. Schwarz: Gesunde ($n=10$), weiß: Patienten mit Pankreasaffektion ($n=9$); *: $p < 0,05$ gegenüber basal; #: $p < 0,01$ gegenüber basal; $p > 0,25$: Gesunde vs. Patienten mit Pankreasaffektion unter Sekretin.

Sekretintest: Ergebnisse für Chymotrypsin

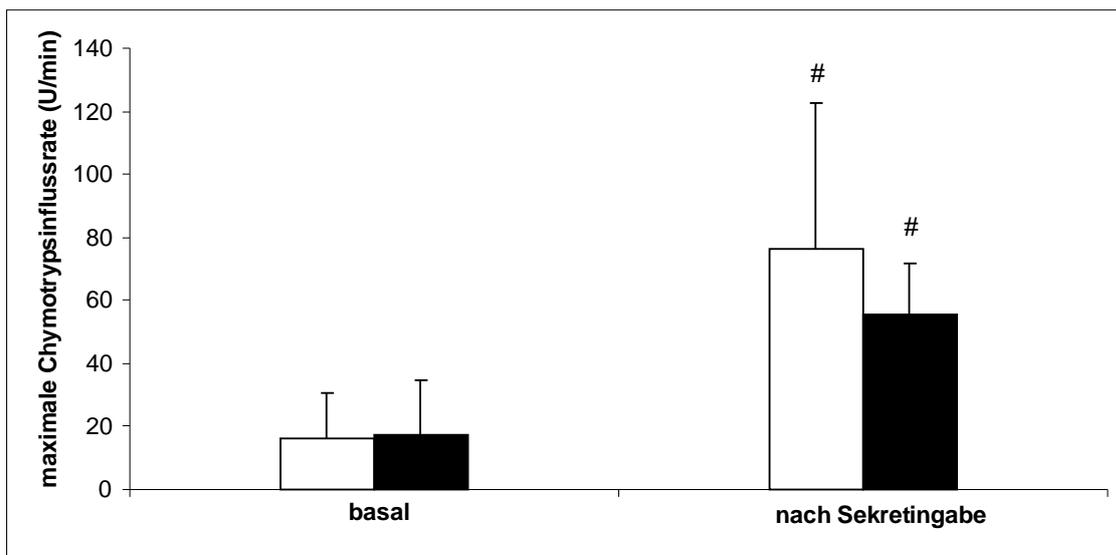
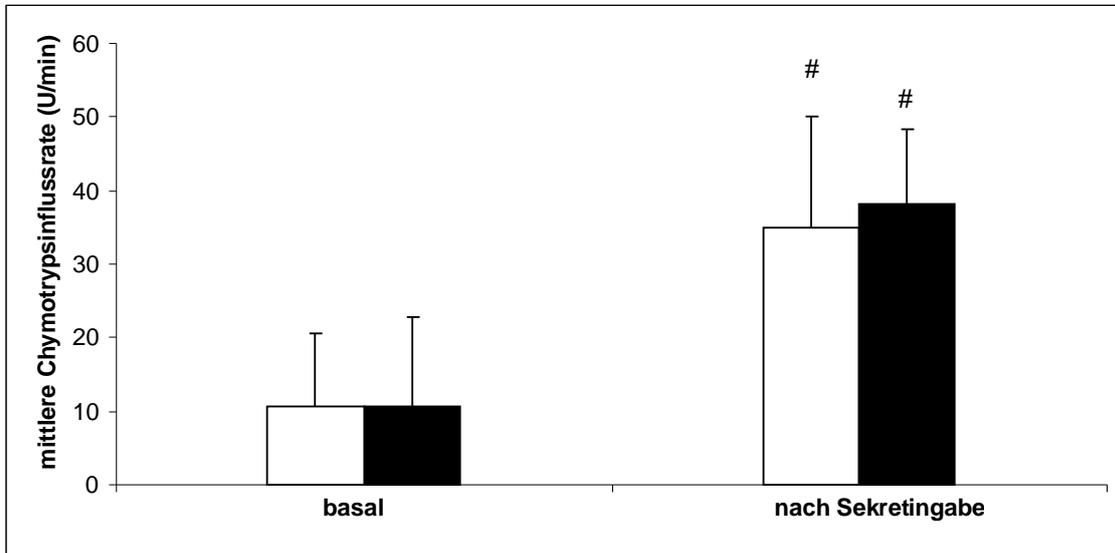


Abbildung 2b: Mittels Sekretintest gemessene mittlere und maximale Enzymflussraten (MW \pm SD). Infolge der Stimulation durch Sekretin (1U/kg*h) ließ sich im Vergleich zum Basalwert eine Steigerung der Enzymflussraten sowohl für Patienten mit Pankreasaffektion als auch für gesunde Probanden nachweisen. Schwarz: Gesunde (n=10), weiß: Patienten mit Pankreasaffektion (n=9); *: p<0,05 gegenüber basal; #: p<0,01 gegenüber basal; p>0,25: Gesunde vs. Patienten mit Pankreasaffektion unter Sekretin.

Sekretintest: Ergebnisse für Amylase

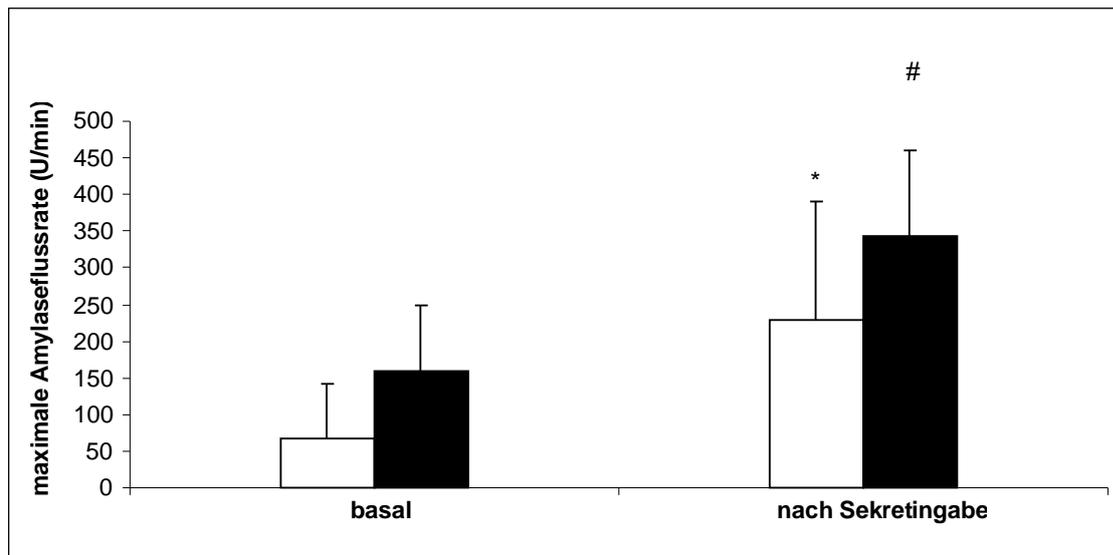
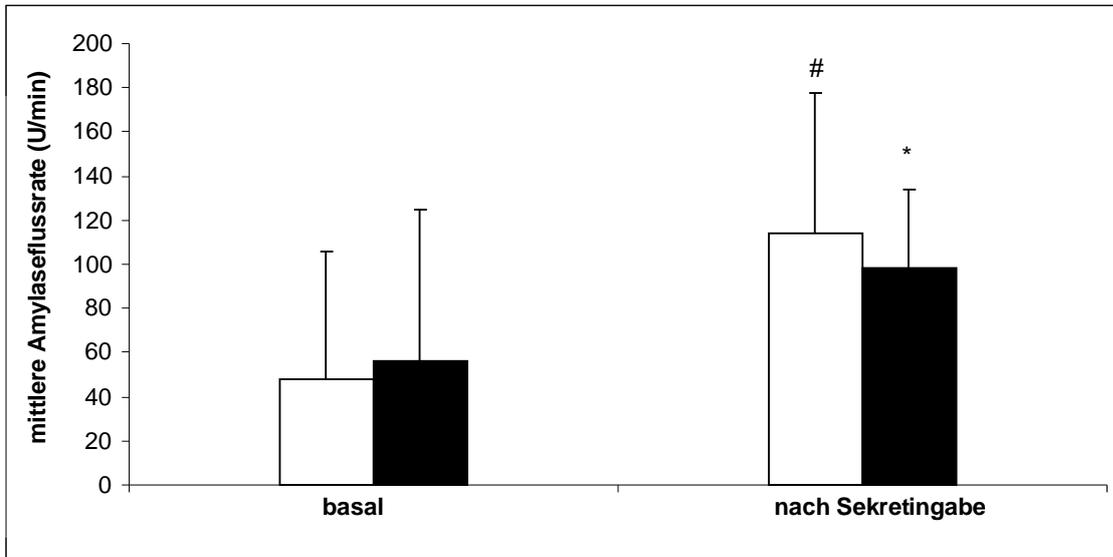


Abbildung 2c: Mittels Sekretintest gemessene mittlere und maximale Enzymflussraten (MW±SD). Infolge der Stimulation durch Sekretin (1U/kg*h) ließ sich im Vergleich zum Basalwert eine Steigerung der Enzymflussraten sowohl für Patienten mit Pankreasaffektion als auch für gesunde Probanden nachweisen. Schwarz: Gesunde (n=10), weiß: Patienten mit Pankreasaffektion (n=9); *: p<0,05 gegenüber basal; #: p<0,01 gegenüber basal; p>0,25: Gesunde vs. Patienten mit Pankreasaffektion unter Sekretin.

Sekretintest: Ergebnisse für Lipase

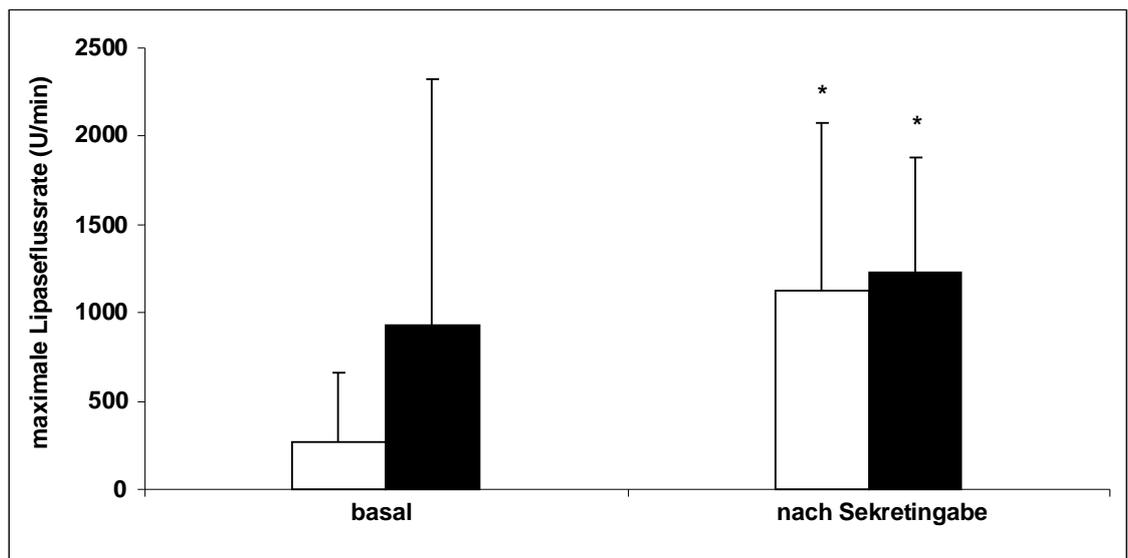
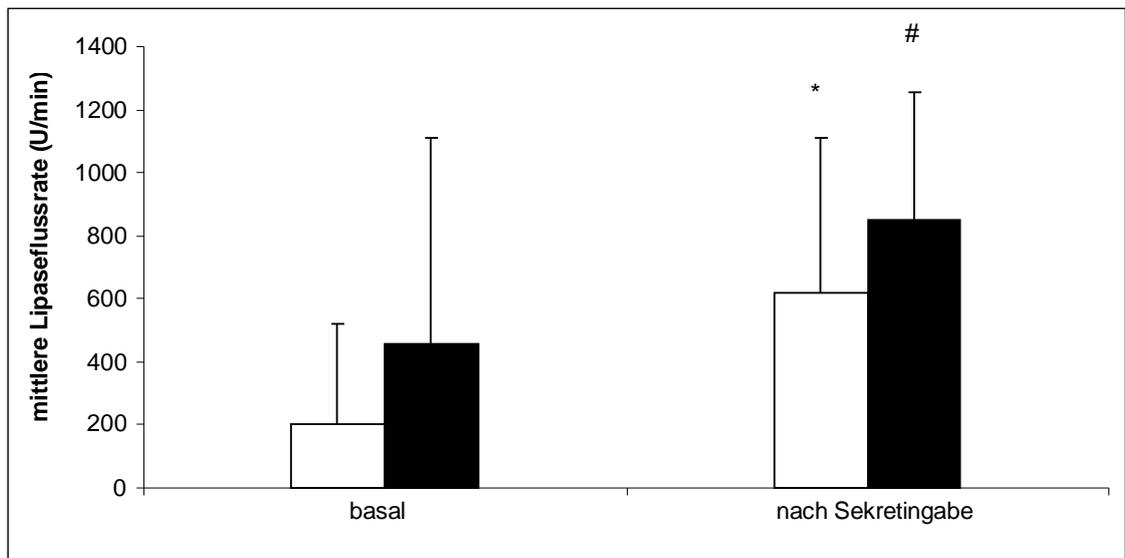


Abbildung 2d: Mittels Sekretintest gemessene mittlere und maximale Enzymflussraten ($MW \pm SD$). Infolge der Stimulation durch Sekretin ($1U/kg \cdot h$) ließ sich im Vergleich zum Basalwert eine Steigerung der Enzymflussraten sowohl für Patienten mit Pankreasaffektion als auch für gesunde Probanden nachweisen. Schwarz: Gesunde ($n=10$), weiß: Patienten mit Pankreasaffektion ($n=9$); *: $p < 0,05$ gegenüber basal; #: $p < 0,01$ gegenüber basal; $p > 0,25$: Gesunde vs. Patienten mit Pankreasaffektion unter Sekretin.

3.1.2 Indirekte Messung der Pankreasfunktion (Atemtest mit ^{13}C -markierten gemischten Triglyzeriden)

Abbildung 3 sowie Tabelle 4 verdeutlichen, dass die kumulative sowie die maximale ^{13}C -Exhalation (Gesunde: $9,82 \pm 2,73$ % der Dosis/h, Patienten mit Pankreasaffektion: $7,21 \pm 2,56$ % der Dosis/h, $p < 0,05$) für die Patienten mit Pankreasaffektion im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe deutlich niedriger waren. Nach fünf Stunden kommt es für den Kurvenverlauf für die Patienten mit Pankreasaffektion im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe zu einem Steigungsverlust (Abbildung 3). Der Unterschied der absoluten Werte beider Gruppen nahm im Laufe der achtstündigen Messdauer zu. So können im Verlauf des Tests, also mit fortschreitender Zeit, erniedrigte Werte für sechs der Patienten mit Pankreasaffektion sowie für zwei der gesunden Probanden gemessen werden. Verglichen wurden die einzelnen Werte immer mit Hilfe der bereits vorher durch die Kontrollgruppe der zehn gesunden Probanden ermittelten Werte (Brückel 2008).

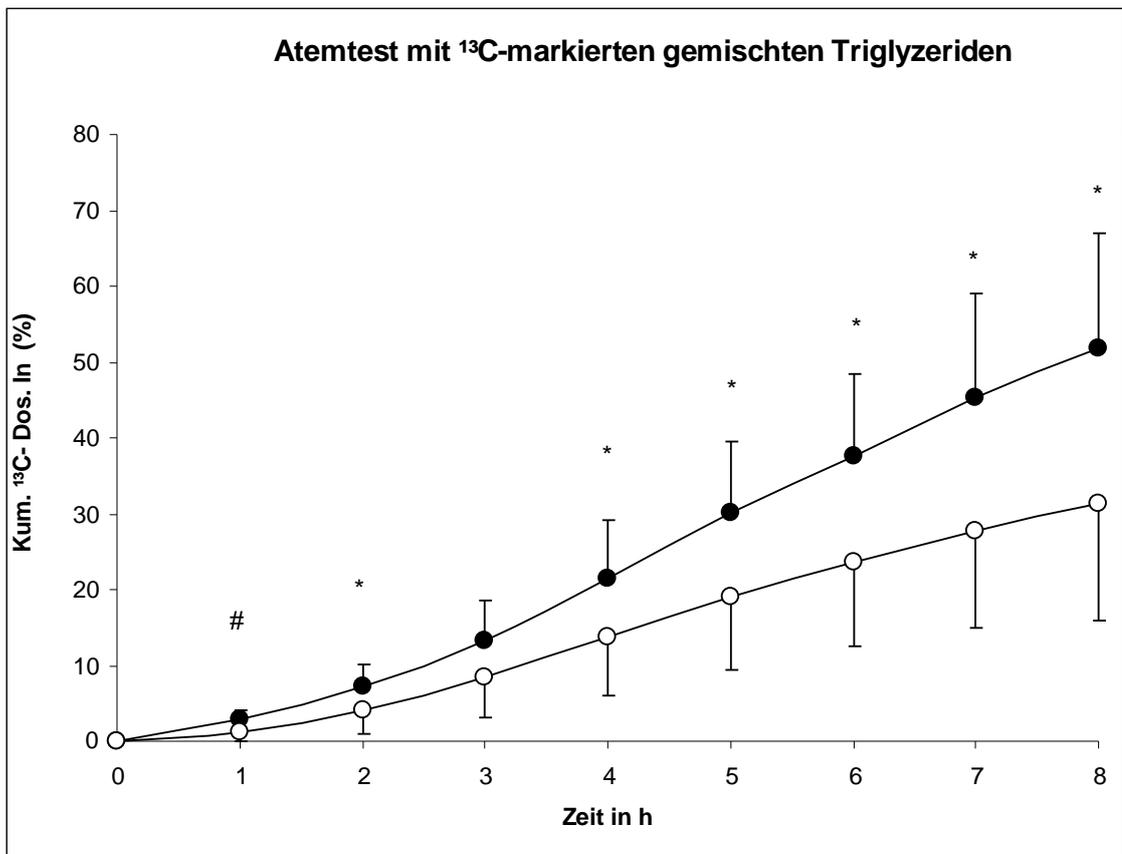


Abbildung 3: Atemtest mit ^{13}C -markierten Triglyzeriden. Kumulative ^{13}C -Exhalationsdosis in Prozent der Dosis über acht Stunden (kum. Dos.(%)) für die gesunden Probanden (schwarz, n=10) und die Patienten mit V.a. Pankreasaffektion (weiß, n=9). *: p<0,05 verglichen mit gesunder Kontrollgruppe, #: p<0,01 verglichen mit gesunder Kontrollgruppe.

Tabelle 4: Darstellung des Mittelwertes \pm Standardabweichung (SD) sowie Angabe des durch den t-Test ermittelten p-Wertes für die maximale Exhalationsdosis (max. Dos./h) des Atemtests mit ^{13}C -markierten Triglyzeriden sowie für die kumulativen Exhalationsdosen nach ein bis acht Stunden (kum.Dos./1-8h)(g: gesund; n=10, Pa: Patienten mit V.a. Pankreasaffektion; n=9, p: p-Wert)

| ^{13}C-Exhalation in Prozent der Dosis für den Atemtest mit ^{13}C-markierten Triglyzeriden | | | | | | | | | |
|--|----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | max. Dos./h \pm SD | kum. Dos./ 1h \pm SD | kum. Dos./ 2h \pm SD | kum. Dos./ 3h \pm SD | kum. Dos./ 4h \pm SD | kum. Dos./ 5h \pm SD | kum. Dos./ 6h \pm SD | kum. Dos./ 7h \pm SD | kum. Dos./ 8h \pm SD |
| g | 9,82 \pm 2,73 | 2,78 \pm 1,2 | 7,11 \pm 2,9 | 13,16 \pm 5,3 | 21,51 \pm 7,7 | 30,18 \pm 9,3 | 37,63 \pm 10,9 | 45,25 \pm 13,7 | 51,70 \pm 15,4 |
| Pa | 7,21 \pm 2,56 | 1,11 \pm 1 | 4,08 \pm 3 | 8,53 \pm 5,4 | 13,67 \pm 7,6 | 18,92 \pm 9,5 | 23,69 \pm 11,1 | 27,67 \pm 12,8 | 31,29 \pm 15,3 |
| p | 0,04 | 0,003 | 0,04 | 0,08 | 0,04 | 0,02 | 0,01 | 0,01 | 0,01 |

3.1.3 Zusammenhänge zwischen indirektem und direktem Pankreasfunktionstest

Es zeigte sich, nach Auswertung und Vergleich aller acht Stunden des Atemtests mit ^{13}C -markierten Triglyzeriden mit dem Sekretin-Test, für die Enzyme Lipase und Amylase vor allem nach sechs Stunden signifikante Korrelationen sowie Trennschärfen (Abbildung 4 und 5). Anhand des Enzyms Lipase lässt sich gut nachvollziehen, dass erniedrigte stimulierte Werte im Sekretin-Test mit erniedrigten Werten im Atemtest mit ^{13}C -markierten Triglyzeriden einhergingen. Dies gilt sowohl für die mittlere als auch die maximale Lipasesekretion. Es wird in Abbildung 4 außerdem deutlich, dass alle Probanden bis auf einen, bei normwertigem Sekretin-Test auch normale ^{13}C -Exhalationsdosen aufweisen. Nur bei einem Probanden konnten verminderte Werte im Atemtest mit ^{13}C -markierten Triglyzeriden bei normalen Werten im Sekretin-Test ermittelt werden.

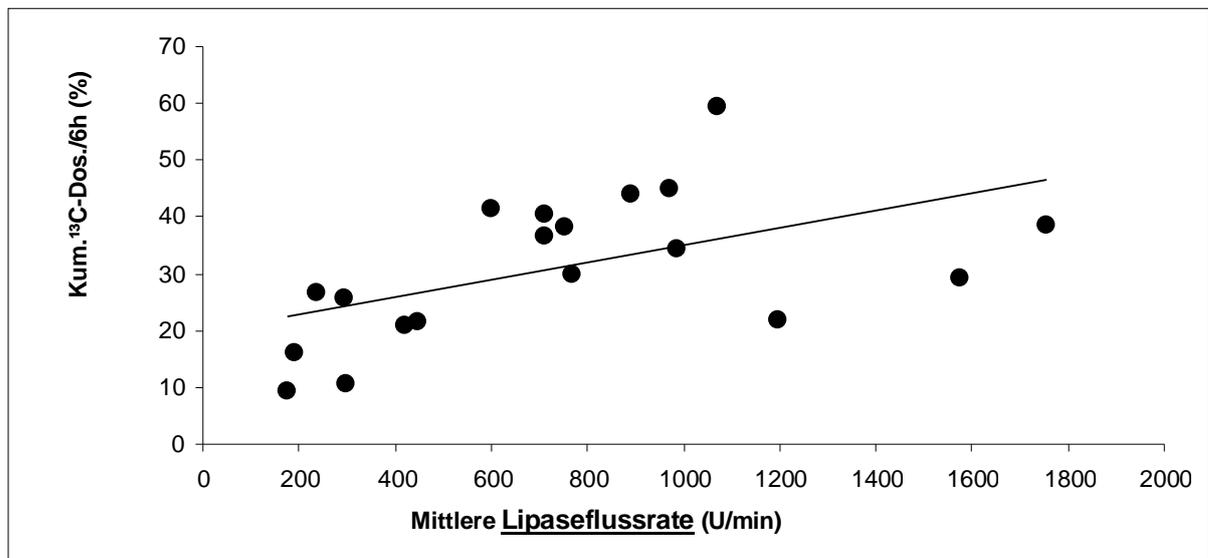


Abbildung 4a: Korrelation der Ergebnisse des Atemtests mit ¹³C-markierten Triglyzeriden mit den Ergebnissen des Sekretin-Tests als Referenzmethode. Die Abbildung zeigt die kumulative ¹³C-Exhalation über 6h in Prozent der Dosis (kum.¹³C-Dos./6h (%)) nach Gabe einer Mahlzeit mit ¹³C-markierten Triglyzeriden in Abhängigkeit von der mittleren Lipaseausschüttung unter Sekretinstimulation (U/min), welche zuvor mittels Sekretin-Test quantifiziert wurde. Die einzelnen Punkte demonstrieren jeweils Wertepaare für einzelne Probanden (gesunde Probanden n=10, Patienten mit V.a. Pankreasaffektion n=9). Es besteht eine signifikante direkte Korrelation zwischen den Ergebnissen beider Testverfahren (R=0,54; p=0,018).

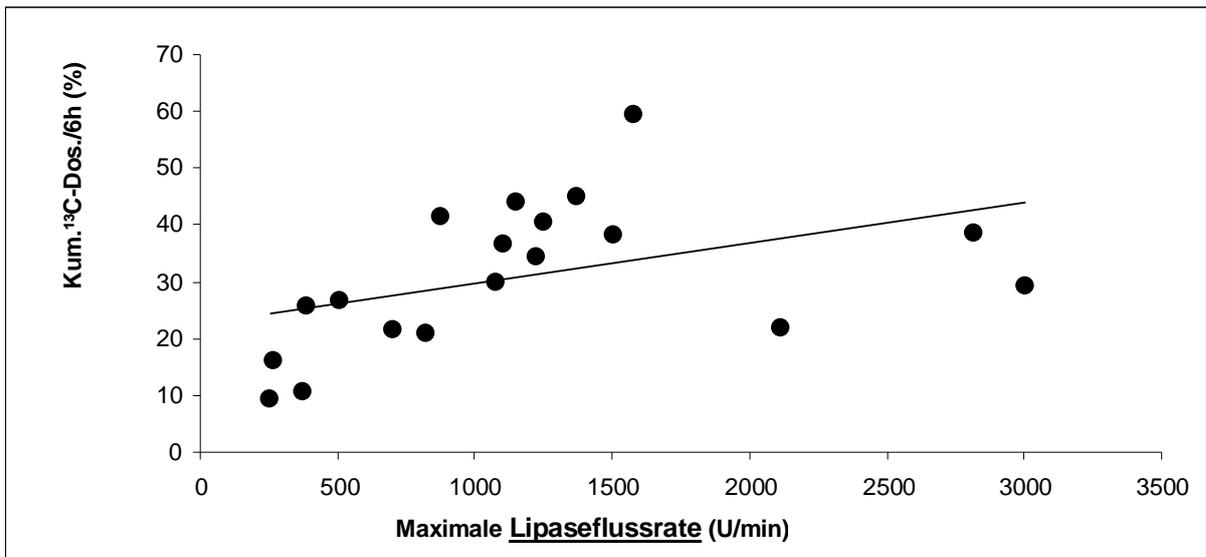


Abbildung 4b: Korrelation der Ergebnisse des Atemtests mit ¹³C-markierten Triglyzeriden mit den Ergebnissen des Sekretin-Tests als Referenzmethode. Die Abbildung zeigt die kumulative ¹³C-Exhalation über 6h in Prozent der Dosis (kum.¹³C-Dos./6h (%)) nach Gabe einer Mahlzeit mit ¹³C-markierten Triglyzeriden in Abhängigkeit von der maximalen Lipaseausschüttung unter Sekretinstimulation (U/min), welche zuvor mittels Sekretin-Test quantifiziert wurde. Die einzelnen Punkte demonstrieren jeweils Wertepaare für einzelne Probanden (gesunde Probanden n=10, Patienten mit V.a. Pankreasaffektion n=9). Es besteht keine signifikante Korrelation zwischen den Ergebnissen beider Testverfahren (R=0,44; p=0,061).

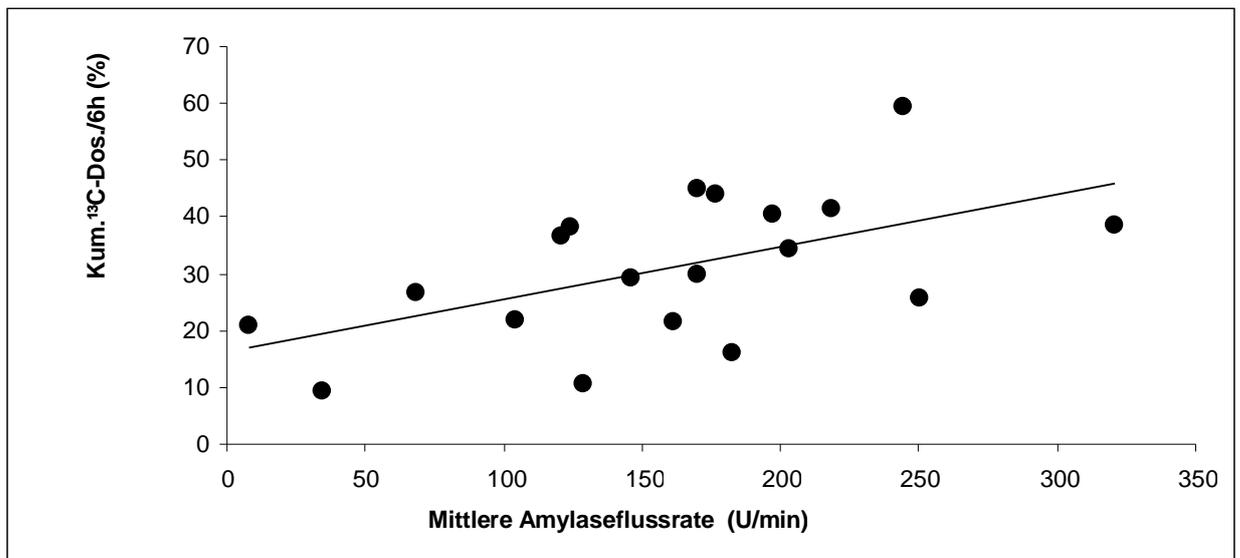


Abbildung 5a: Korrelation der Ergebnisse des Atemtests mit ¹³C-markierten Triglyzeriden mit den Ergebnissen des Sekretin-Tests als Referenzmethode. Die Abbildung zeigt die kumulative ¹³C-Exhalation über 6h in Prozent der Dosis (kum.¹³C-Dos./6h (%)) nach Gabe einer Mahlzeit mit ¹³C-markierten Triglyzeriden in Abhängigkeit von der mittleren Amylaseausschüttung unter Sekretinstimulation (U/min), welche zuvor mittels Sekretin-Test quantifiziert wurde. Die einzelnen Punkte demonstrieren jeweils Wertepaare für einzelne Probanden (gesunde Probanden n=10, Patienten mit V.a. Pankreasaffektion n=9). Es besteht eine signifikante direkte Korrelation zwischen den Ergebnissen beider Testverfahren ($R=0,55$; $p=0,015$).

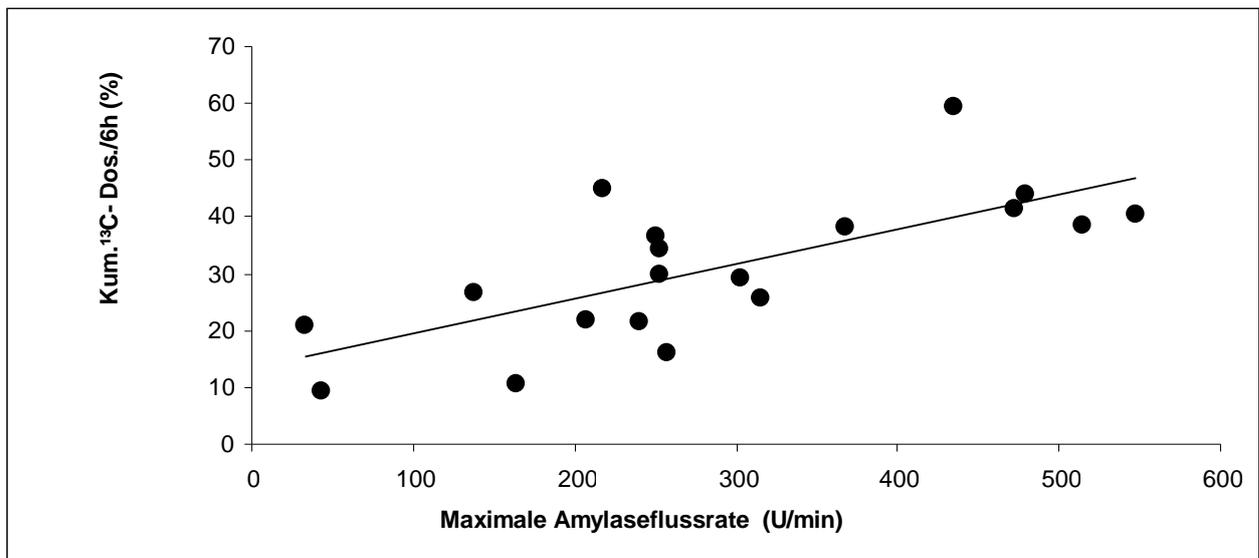


Abbildung 5b: Korrelation der Ergebnisse des Atemtests mit ¹³C-markierten Triglyzeriden mit den Ergebnissen des Sekretin-Tests als Referenzmethode. Die Abbildung zeigt die kumulative ¹³C-Exhalation über 6h in Prozent der Dosis (kum.¹³C-Dos./6h (%)) nach Gabe einer Mahlzeit mit ¹³C-markierten Triglyzeriden in Abhängigkeit von der maximalen Amylaseausschüttung unter Sekretinstimulation (U/min), welche zuvor mittels Sekretin-Test quantifiziert wurde. Die einzelnen Punkte demonstrieren jeweils Wertepaare für einzelne Probanden (gesunde Probanden n=10, Patienten mit V.a. Pankreasaffektion n=9). Es besteht eine signifikante direkte Korrelation zwischen den Ergebnissen beider Testverfahren (R=0,72; p=0,001).

Eine Korrelation zwischen den Ergebnissen der beiden Tests konnte für die Proteasen Chymotrypsin und Trypsin nicht festgestellt werden (Abbildung 6 und 7).

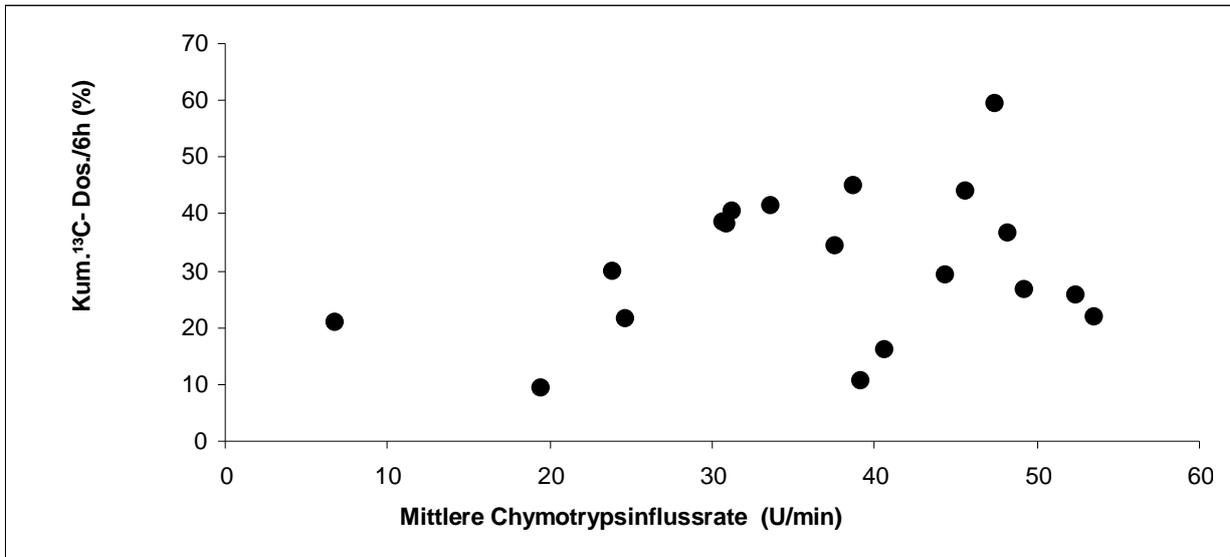


Abbildung 6a: Korrelation der Ergebnisse des Atemtests mit ¹³C-markierten Triglyzeriden mit den Ergebnissen des Sekretin-Tests als Referenzmethode. Die Abbildung zeigt die kumulative ¹³C- Exhalation über 6h in Prozent der Dosis (kum.¹³C-Dos./6h (%)) nach Gabe einer Mahlzeit mit ¹³C-markierten Triglyzeriden in Abhängigkeit von der mittleren Chymotrypsinausschüttung unter Sekretinstimulation (U/min), welche zuvor mittels Sekretin-Test quantifiziert wurde. Die einzelnen Punkte demonstrieren jeweils Wertepaare für einzelne Probanden (gesunde Probanden n=10, Patienten mit V.a. Pankreasaffektion n=9). Es besteht keine signifikante Korrelation zwischen den Ergebnissen beider Testverfahren (R=0,26; p=0,28).

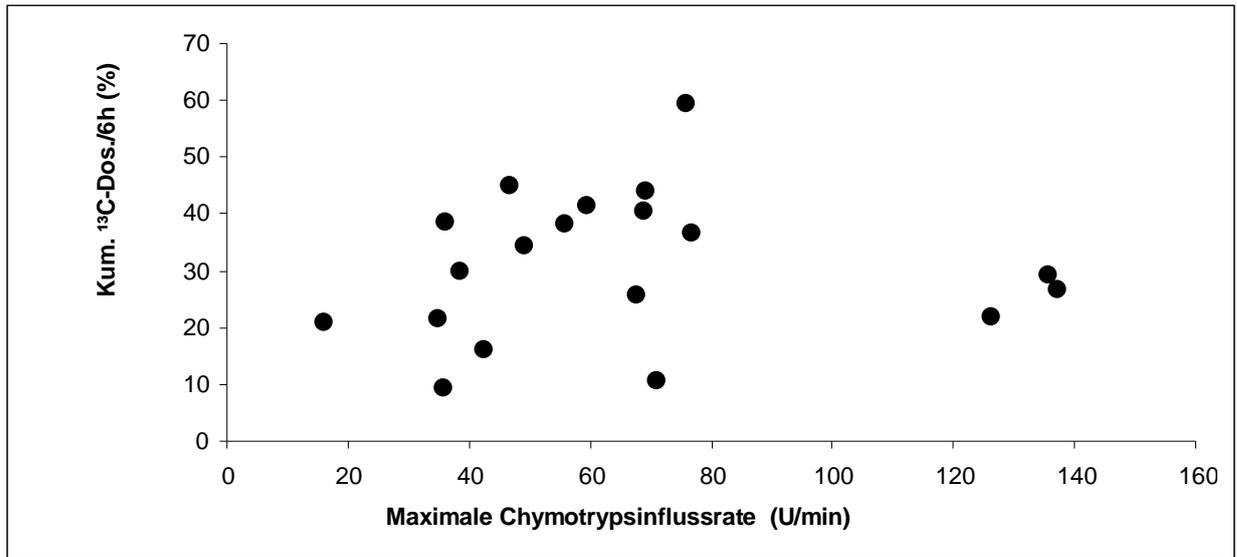


Abbildung 6b: Korrelation der Ergebnisse des Atemtests mit ¹³C-markierten Triglyzeriden mit den Ergebnissen des Sekretin-Tests als Referenzmethode. Die Abbildung zeigt die kumulative ¹³C-Exhalation über 6h in Prozent der Dosis (kum.¹³C-Dos./6h (%)) nach Gabe einer Mahlzeit mit ¹³C-markierten Triglyzeriden in Abhängigkeit von der maximalen Chymotrypsinausschüttung unter Sekretinstimulation (U/min), welche zuvor mittels Sekretin-Test quantifiziert wurde. Die einzelnen Punkte demonstrieren jeweils Wertepaare für einzelne Probanden (gesunde Probanden n=10, Patienten mit V.a. Pankreasaffektion n=9). Es besteht keine signifikante Korrelation zwischen den Ergebnissen beider Testverfahren (R=0,06; p=0,81).

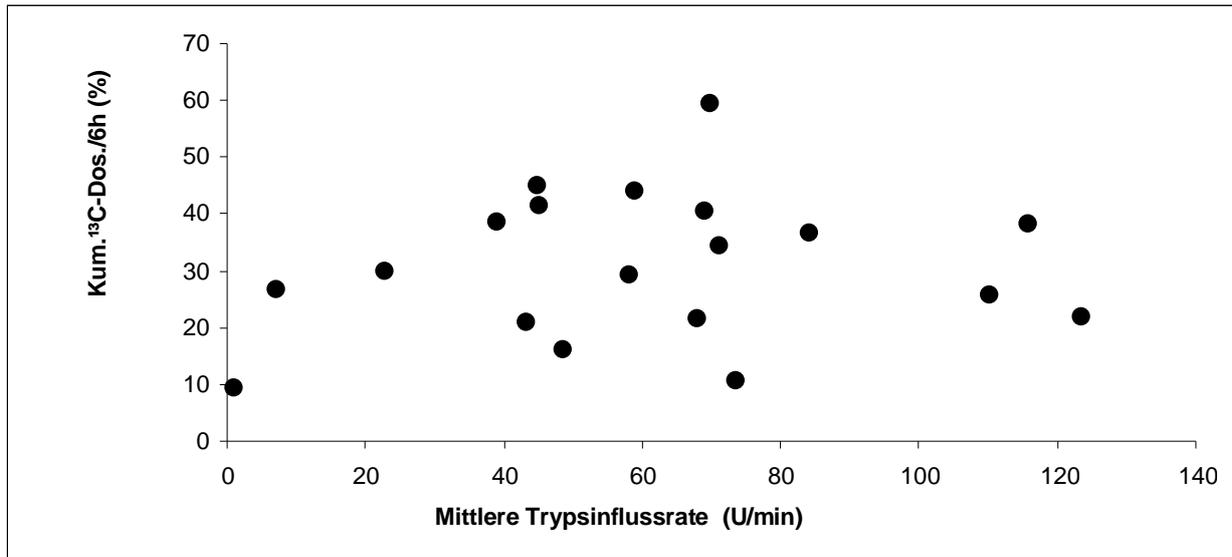


Abbildung 7a: Korrelation der Ergebnisse des Atemtests mit ¹³C-markierten Triglyzeriden mit den Ergebnissen des Sekretin-Tests als Referenzmethode. Die Abbildung zeigt die kumulative ¹³C-Exhalation über 6h in Prozent der Dosis (kum.¹³C-Dos./6h (%)) nach Gabe einer Mahlzeit mit ¹³C-markierten Triglyzeriden in Abhängigkeit von der mittleren Trypsinausschüttung unter Sekretinstimulation (U/min), welche zuvor mittels Sekretin-Test quantifiziert wurde. Die einzelnen Punkte demonstrieren jeweils Wertepaare für einzelne Probanden (gesunde Probanden n=10, Patienten mit V.a. Pankreasaffektion n=9). Es besteht keine signifikante Korrelation zwischen den Ergebnissen beider Testverfahren (R=0,15; p=0,55).

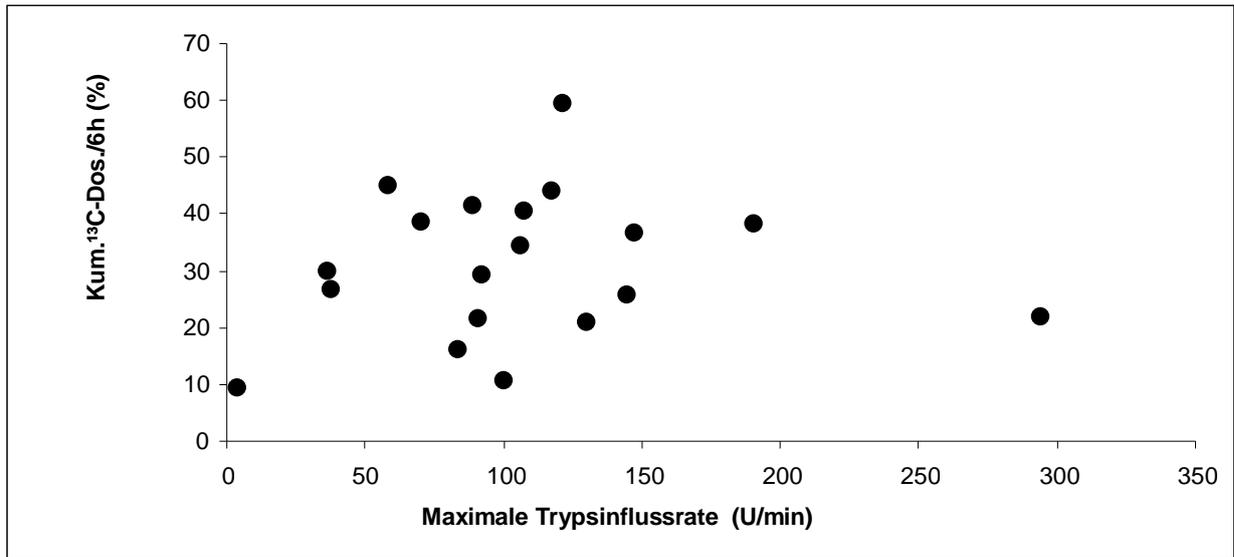


Abbildung 7b: Korrelation der Ergebnisse des Atemtests mit ¹³C-markierten Triglyzeriden mit den Ergebnissen des Sekretin-Tests als Referenzmethode. Die Abbildung zeigt die kumulative ¹³C-Exhalation über 6h in Prozent der Dosis (kum.¹³C-Dos./6h (%)) nach Gabe einer Mahlzeit mit ¹³C-markierten Triglyzeriden in Abhängigkeit von der maximalen Trypsinausschüttung unter Sekretinstimulation (U/min), welche zuvor mittels Sekretin-Test quantifiziert wurde. Die einzelnen Punkte demonstrieren jeweils Wertepaare für einzelne Probanden (gesunde Probanden n=10, Patienten mit V.a. Pankreasaffektion n=9). Es besteht keine signifikante Korrelation zwischen den Ergebnissen beider Testverfahren (R=0,10, p=0,69).

3.1.4 Validierung des Atemtests mit ^{13}C -markierten gemischten Triglyzeriden

Verglichen mit den Referenzwerten des Sekretin-Tests, welche durch die gesunden Probanden ermittelt wurden, ergaben sich letztendlich aus allen Probanden 12 Personen mit normaler Pankreasfunktion. Für die übrigen sieben Personen (fünf Patienten mit Pankreasaffektion + zwei Probanden aus der Kontrollgruppe) konnte jeweils eine Einschränkung eines oder mehrerer Sekretionsparameter im Sekretin-Test gemessen werden. Eine Steatorrhoe wurde nur bei einem Patienten dokumentiert. Wie bereits erwähnt, lag die ermittelte Lipaseaktivität bei 40% des Normalen. Da normal eine Steatorrhoe erst bei weniger als 10% der normalen Sekretion auftritt (DiMagno et al. 1973) ist eine alleinige pankreatische Genese bei diesem Patienten fraglich.

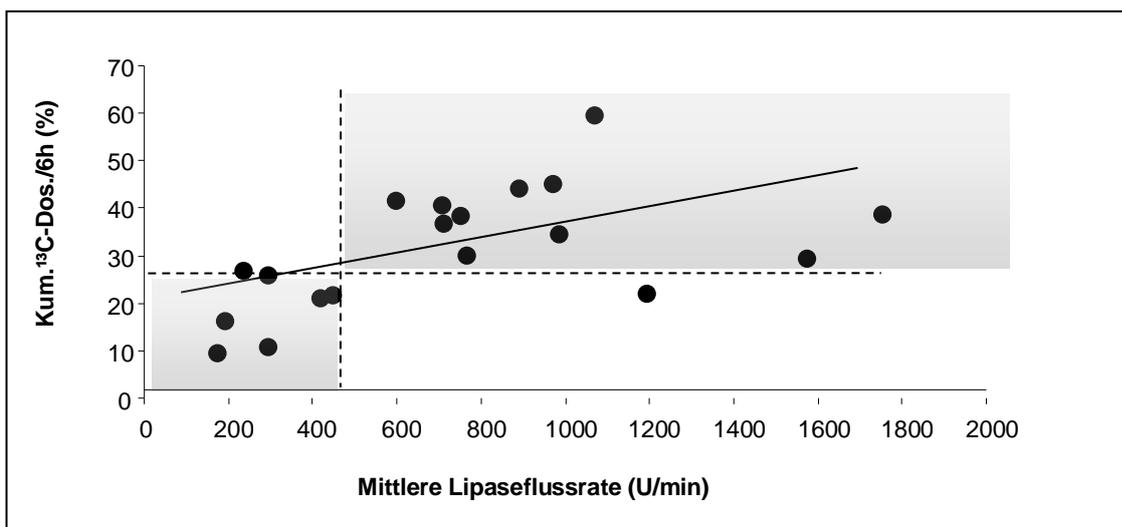


Abbildung 8: Kumulative ^{13}C -Exhalation nach 6h nach Gabe von ^{13}C -markierten gemischten Triglyzeriden in Abhängigkeit von der mittleren Lipaseflussrate nach Sekretingabe bei Gesunden ($n = 10$) und Patienten mit Pankreasaffektion ($n = 9$). Die gestrichelten Linien kennzeichnen den durch die gesunden Probanden ermittelten unteren Normbereich. Untere Normwerte: Sekretin-Test: ≥ 450 U/min, Atemtest mit ^{13}C -markierten Triglyzeriden : ≥ 27 %.

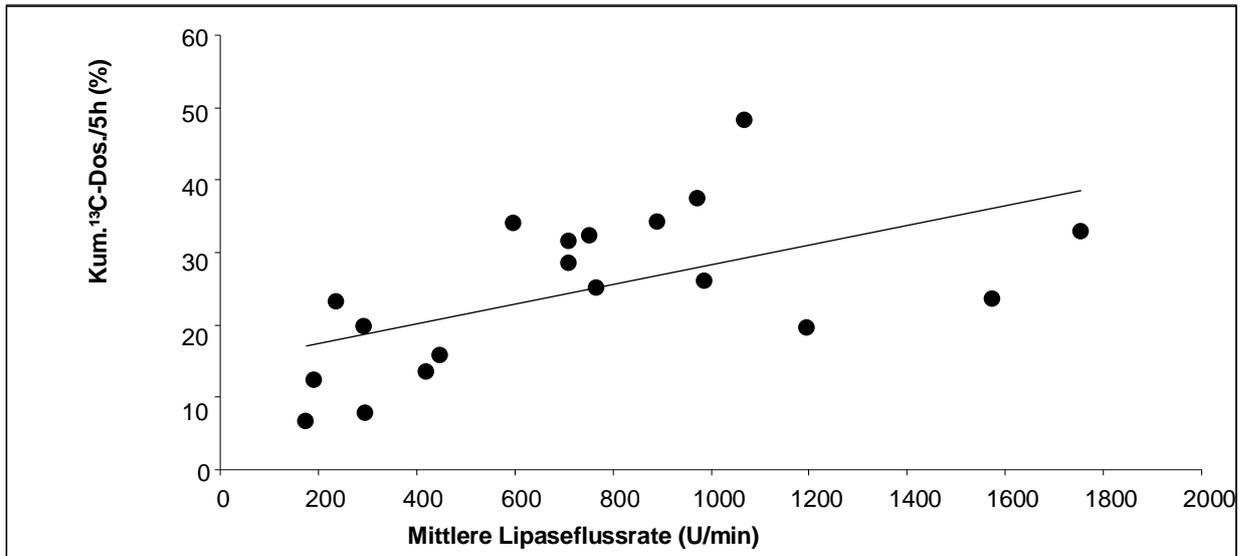


Abbildung 9: Korrelation der Ergebnisse des Atemtests mit ¹³C-markierten gemischten Triglyzeriden mit den Ergebnissen des Sekretin-Tests als Referenzmethode. Die Abbildung zeigt die kumulative ¹³C-Exhalation über 5h in Prozent der Dosis (kum.¹³C-Dos./5h (%)) nach Gabe einer Mahlzeit mit ¹³C-markierten Triglyzeriden in Abhängigkeit von der mittleren Lipaseausschüttung unter Sekretinstimulation (U/min), welche zuvor mittels Sekretin-Test quantifiziert wurde. Die einzelnen Punkte demonstrieren jeweils Wertepaare für einzelne Probanden (gesunde Probanden n=10, Patienten mit V.a. Pankreasaffektion n=9). Es besteht eine signifikante direkte Korrelation zwischen den Ergebnissen beider Testverfahren (R=0,57; p=0,012).

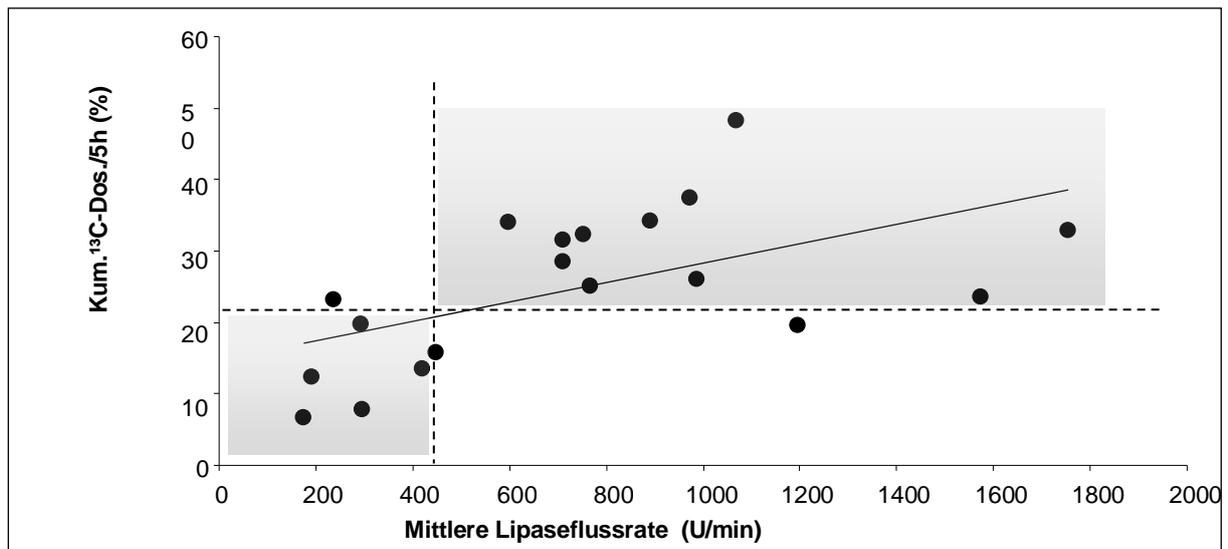


Abbildung 10: Kumulative ¹³C-Exhalation nach 5h nach Gabe von ¹³C-markierten Triglyzeriden in Abhängigkeit von der mittleren Lipasesekretion nach Sekretiongabe bei Gesunden (n = 10) und Patienten mit Pankreasaffektion (n = 9). Die gestrichelten Linien kennzeichnen den durch die gesunden Probanden ermittelten unteren Normbereich. Untere Normwerte: Sekretin-Test: ≥ 450 U/min, Atemtest mit ¹³C-markierten Triglyzeriden : ≥ 21 %.

Zwar ergab sich die beste Korrelation für das Enzym Lipase nach fünf Stunden (Abbildung 9), die beste Trennschärfe zeigt sich jedoch nach sechs Stunden (Abbildungen 8 und 10). Bei einem Grenzwert von 27% zeigte sich die kumulative Dosis bzw. ¹³C-Exhalation in Prozent nach sechs Stunden des Atemtests mit ¹³C-markierten Triglyzeriden als geeigneter Parameter, um eine Pankreasinsuffizienz von einer normalen Pankreasfunktion zu unterscheiden (Abbildung 8). Es ließen sich in Bezug auf die kumulative Exhalation nach sechs Stunden eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 92% berechnen, da elf der zwölf Probanden mit normaler Lipaseausschüttung auch eine normale ¹³C-Exhalation aufwiesen. Ähnliches ergab die Berechnung nach sieben Stunden. Nach acht Stunden, also nach Beendigung des Atemtests mit ¹³C-markierten Triglyzeriden, ergab sich eine Sensitivität von 100%. Es zeigte sich dabei allerdings zusätzlich bei einem Probanden ein falsch positiver

Atemtest mit ¹³C-markierten Triglyzeriden, so dass die Spezifität mit nur 83% berechnet werden konnte. Für die kumulative ¹³C-Exhalation in Prozent nach einer bis drei Stunden ließ sich im Schnitt eine Sensitivität von bis zu 75% berechnen, für die kumulative ¹³C-Exhalation in Prozent nach vier und fünf Stunden 85%. Die Spezifitäten lagen im Bereich von 83-100% (Tabelle 5). Für das Enzym Amylase ergaben sich zwar signifikante Korrelationen (Abbildung 5) eine vergleichsweise adäquate Sensitivität konnte allerdings nicht berechnet werden.

Tabelle 5: Sensitivitäten und Spezifitäten der kumulativen ¹³C- Exhalation pro Stunde in Prozent der Dosis des Atemtests mit ¹³C-markierten Triglyzeriden über ein Zeitintervall von einer bis acht Stunden. Als untere Grenzwerte dienten die zuvor ermittelten Werte bei gesunden Probanden.

| | Kum. Dos./1 h(%) | Kum. Dos./2h (%) | Kum. Dos./3h (%) | Kum. Dos./4h (%) | Kum. Dos./5h (%) | Kum. Dos./6h (%) | Kum. Dos./7h (%) | Kum. Dos./8h (%) |
|--------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Sensitivität | 70% | 75% | 75% | 85% | 85% | 100% | 100% | 100% |
| Spezifität | 83% | 92% | 92% | 100% | 92% | 92% | 92% | 83% |

3.1.5 ¹³C-Oktansäure-Atemtest (Magenentleerungstest)

Entsprechend der Standardisierung von Ghoo et al. wurde der ¹³C-Oktansäure-Atemtest sowohl bei Gesunden (Brückel 2008) als auch bei Probanden mit vermuteter Pankreasaffektion angewandt.

Die Magenentleerungshalbwertzeiten ($t_{1/2}$: 134±44 min verglichen mit 117±32 min (Gesunde vs. Pankreasaffektion), $p=0,411$) sowie die Zeit bis zur maximalen Magenentleerungsgeschwindigkeit (t_{lag} : 112±53 min verglichen mit 80±31 min (Gesunde vs. Pankreasaffektion), $p=0,174$) ergaben ähnliche Ergebnisse. Verglichen mit den Normwerten, welche bereits aus einer größeren Gruppe gesunder Probanden ermittelt

wurden (Keller et al 2002), zeigten sich für alle Studienteilnehmer normale Magenentleerungsparameter ($t_{1/2} < 200$ min) (Tabelle 6).

Abbildung 11 zeigt den Verlauf über die Zeit von fünf Stunden für die ^{13}C -Exhalation des ^{13}C -Oktansäure-Atemtests. Aufgetragen sind die gesunden Probanden sowie die Patienten mit Pankreasaffektion. Während sich für die ^{13}C -Exhalation nach einer bzw. zwei Stunden keine signifikanten Unterschiede für beide Gruppen ergaben (1h: $p=0,4$; 2h: $p=0,13$), wurden nach drei bis fünf Stunden für die Patienten mit V.a. Pankreasaffektion im Vergleich geringere kumulative Exhalationsdosen ermittelt (3h: $p<0,05$; 4,5h: $p<0,01$).

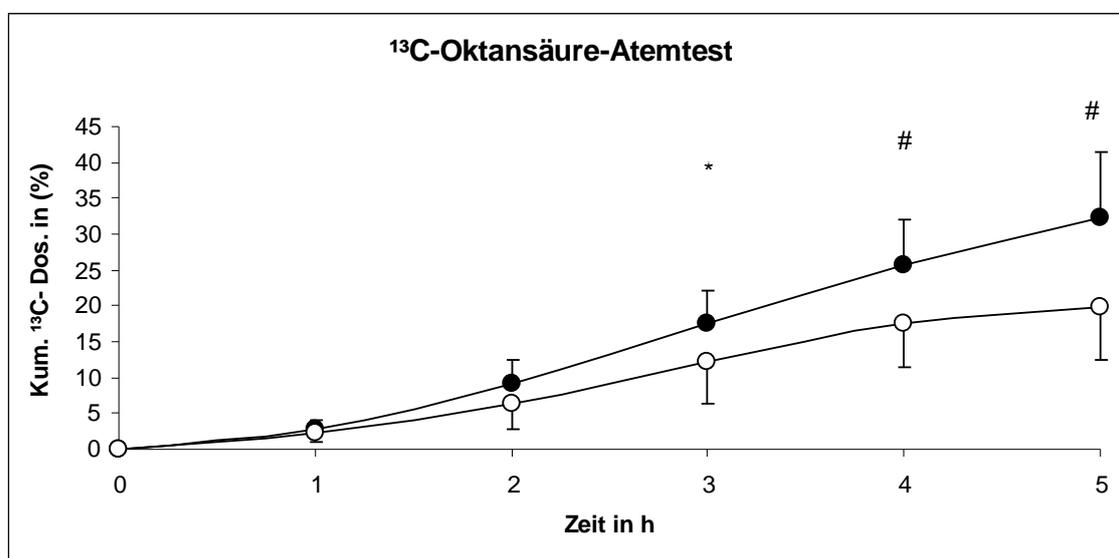


Abbildung 11: ^{13}C -Oktansäure-Atemtest: Aufgetragen ist hier die kumulative ^{13}C -Exhalation in % der Dosis in einem Zeitintervall über fünf Stunden jeweils in Prozent der Dosis. Verglichen wurden die neun Patienten mit V. a. Pankreasaffektion (weiß, $n=9$) sowie die zehn gesunden Probanden (schwarz, $n=10$). *: $p < 0,05$; #: $p < 0,01$.

Tabelle 6: Magenentleerungshalbwertzeiten ($t_{1/2}$) und die Zeit bis zur maximalen Magenentleerungsgeschwindigkeit (t_{lag}) der gesunden Probanden ($n=10$) und der Patienten mit V.a. Pankreasaffektion ($n=9$) (SD=Standardabweichung).

| | $t_{1/2} \pm SD$ | $t_{lag} \pm SD$ |
|---|------------------|------------------|
| Gesunde | 134 \pm 44 | 112 \pm 53 |
| Pat. mit V. a. Pankreasaffektion | 117 \pm 32 | 80 \pm 31 |
| p-Wert | 0,411 | 0,174 |

Es bestand keine Korrelation zwischen den Parametern des ^{13}C -Oktansäure-Atemtests und denen des Atemtests mit ^{13}C -markierten gemischten Triglyzeriden für die maximale oder kumulative ^{13}C -Exhalation oder für die Zeit bis zum Erreichen maximaler Exhalationsraten (T_{max}) ($R < 0,46$) (Abbildungen 12 – 13).

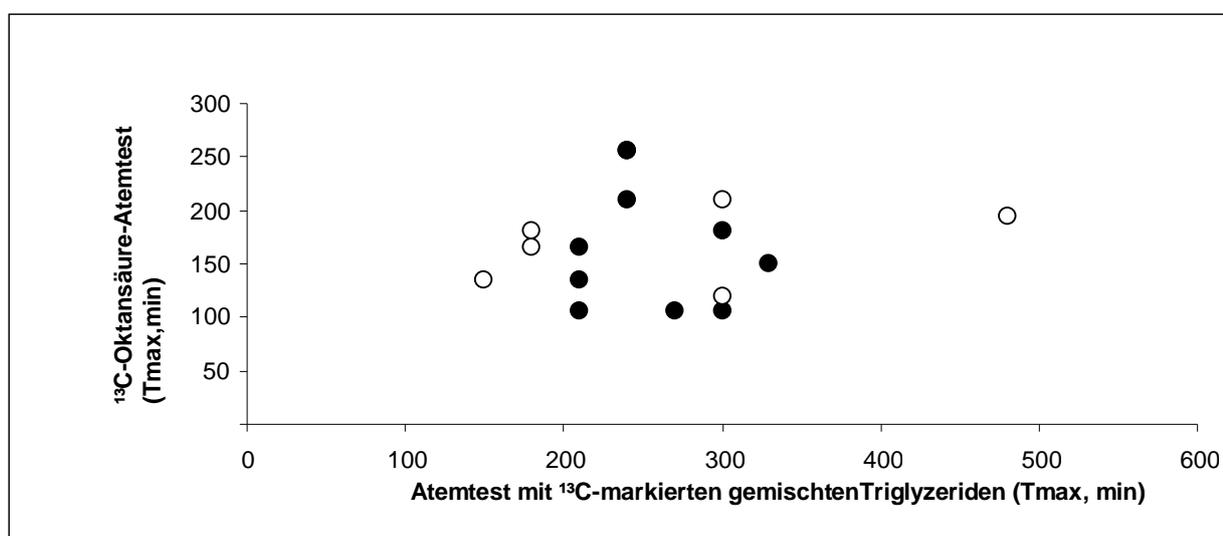


Abbildung 12: Korrelation der Ergebnisse des ^{13}C -Oktansäure-Atemtests mit den Ergebnissen des Atemtests mit ^{13}C -markierten gemischten Triglyzeriden. Die Abbildung zeigt den Zeitpunkt der maximalen ^{13}C -Exhalation in Minuten (T_{max} , min) für den jeweiligen Test. Die einzelnen Punkte demonstrieren jeweils Wertepaare für einzelne Probanden (gesunde Probanden $n=10$ (schwarze Punkte), Patienten mit V.a. Pankreasaffektion $n=6$ (weiße Punkte)). Es besteht keine signifikante Korrelation zwischen den Ergebnissen beider Testverfahren ($R=0,09$; $p=0,74$).

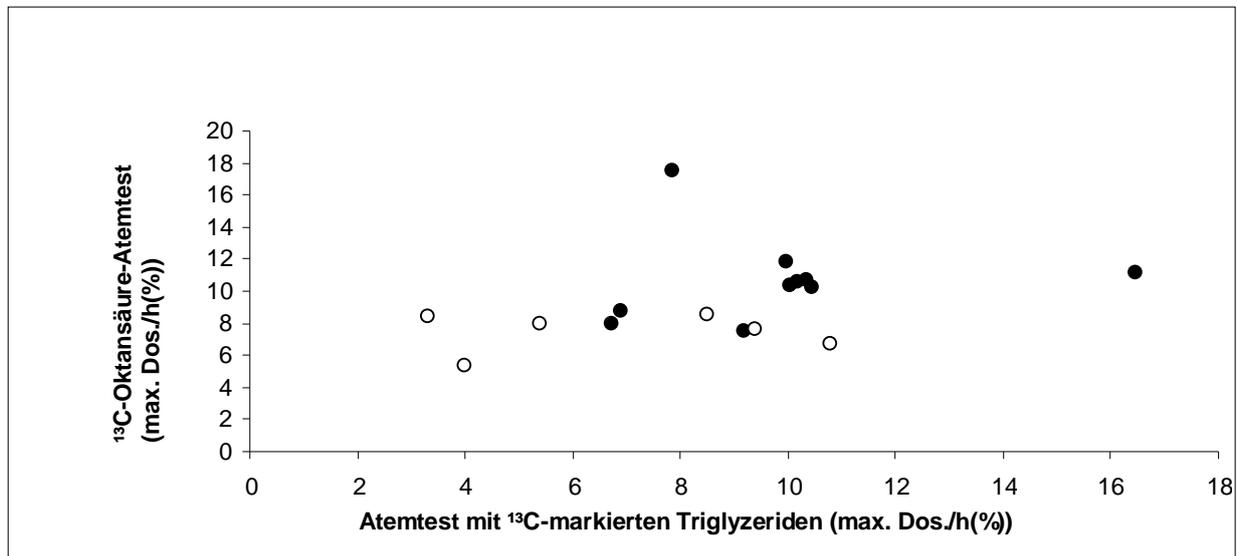


Abbildung 13: Korrelation der Ergebnisse des ¹³C-Oktansäure-Atemtests mit den Ergebnissen des Atemtests mit ¹³C-markierten gemischten Triglyzeriden. Die Abbildung zeigt die maximalen ¹³C-Exhalationen in Prozent der Dosis (max. Dos./h (%)) für den jeweiligen Test. Die einzelnen Punkte demonstrieren jeweils Wertepaare für einzelne Probanden (gesunde Probanden n=10 (schwarze Punkte), Patienten mit V.a. Pankreasaffektion n=6 (weiße Punkte)). Es besteht keine signifikante Korrelation zwischen den Ergebnissen beider Testverfahren (R= 0,32; p= 0,23).

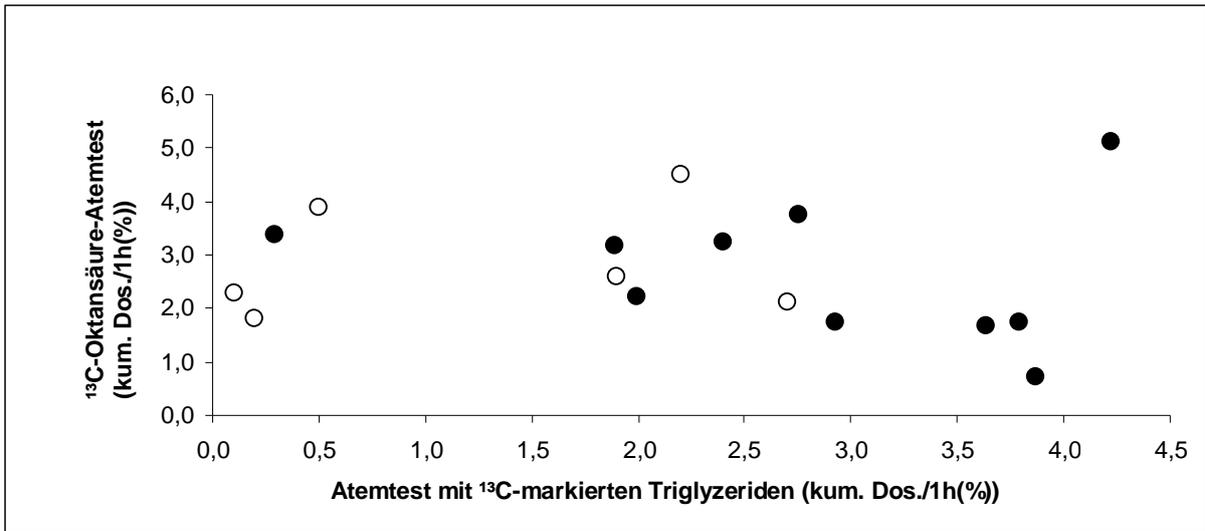


Abbildung 14a: Korrelation der Ergebnisse des ¹³C-Oktansäure-Atemtests mit den Ergebnissen des Atemtests mit ¹³C-markierten gemischten Triglyzeriden. Die Abbildung zeigt die kumulative ¹³C-Exhalation in Prozent der Dosis nach 1h (max. Dos./1h (%)) für den jeweiligen Test. Die einzelnen Punkte demonstrieren jeweils Wertepaare für einzelne Probanden (gesunde Probanden n=10 (schwarze Punkte), Patienten mit V.a. Pankreasaffektion n=6 (weiße Punkte)). Es besteht keine signifikante Korrelation zwischen den Ergebnissen beider Testverfahren (R=0,15; p=0,58).

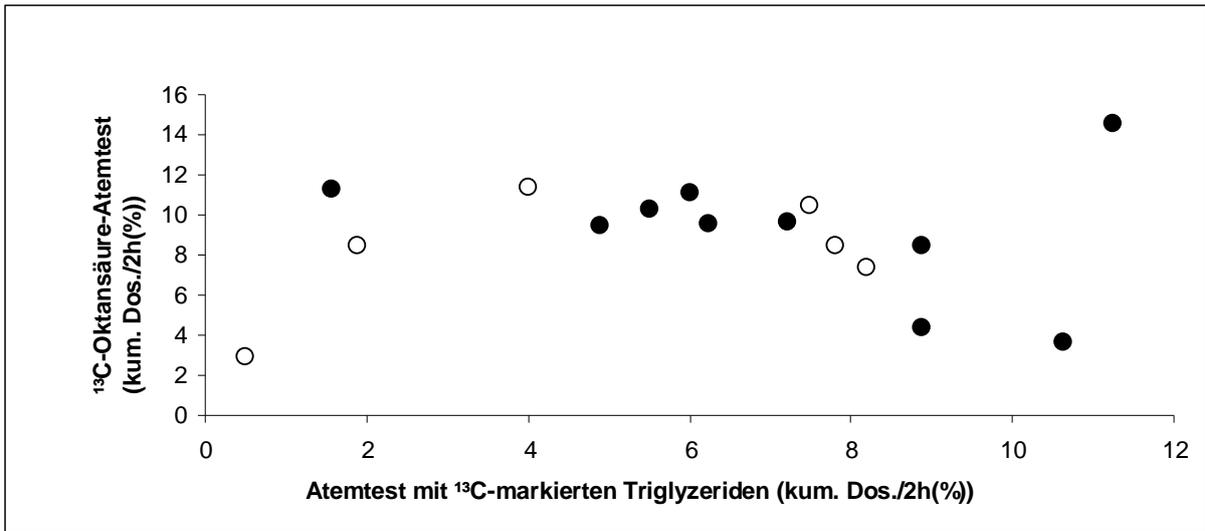


Abbildung 14b: Korrelation der Ergebnisse des ¹³C-Oktansäure-Atemtests mit den Ergebnissen des Atemtests mit ¹³C-markierten gemischten Triglyzeriden. Die Abbildung zeigt die kumulative ¹³C-Exhalation in Prozent der Dosis nach 2h (max. Dos./2h (%)) für den jeweiligen Test. Die einzelnen Punkte demonstrieren jeweils Wertepaare für einzelne Probanden (gesunde Probanden n=10 (schwarze Punkte), Patienten mit V.a. Pankreasaffektion n=6 (weiße Punkte)). Es besteht keine signifikante Korrelation zwischen den Ergebnissen beider Testverfahren (R=0,30; p=0,26).

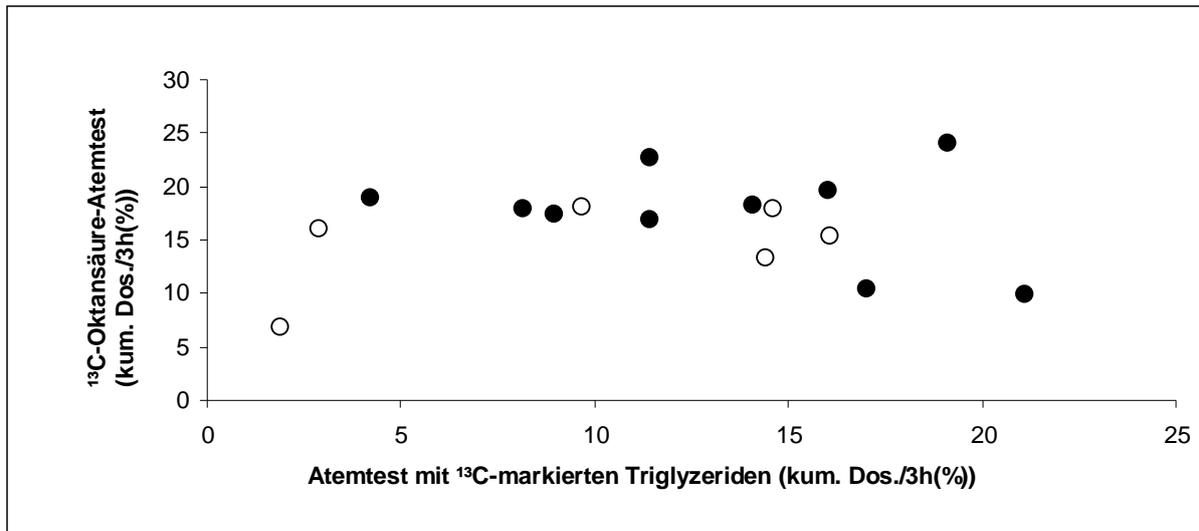


Abbildung 14c: Korrelation der Ergebnisse des ¹³C-Oktansäure-Atemtests mit den Ergebnissen des Atemtests mit ¹³C-markierten gemischten Triglyzeriden. Die Abbildung zeigt die kumulative ¹³C- Exhalation in Prozent der Dosis nach 3h (max. Dos./3h (%)) für den jeweiligen Test. Die einzelnen Punkte demonstrieren jeweils Wertepaare für einzelne Probanden (gesunde Probanden n=10 (schwarze Punkte), Patienten mit V.a. Pankreasaffektion n=6 (weiße Punkte)). Es besteht keine signifikante Korrelation zwischen den Ergebnissen beider Testverfahren (R=0,27; p=0,30).

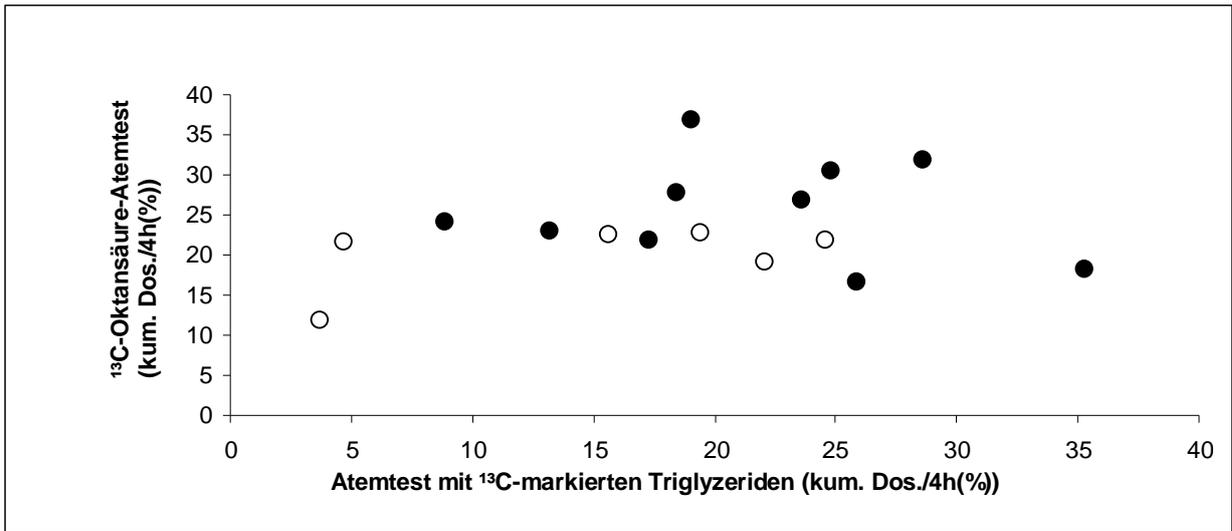


Abbildung 14d: Korrelation der Ergebnisse des ¹³C-Oktansäure-Atemtests mit den Ergebnissen des Atemtests mit ¹³C-markierten gemischten Triglyzeriden. Die Abbildung zeigt die kumulative ¹³C-Exhalation in Prozent der Dosis nach 4h (max. Dos./4h (%)) für den jeweiligen Test. Die einzelnen Punkte demonstrieren jeweils Wertepaare für einzelne Probanden (gesunde Probanden n=10 (schwarze Punkte), Patienten mit V.a. Pankreasaffektion n=6 (weiße Punkte)). Es besteht keine signifikante Korrelation zwischen den Ergebnissen beider Testverfahren (R=0,34; p=0,19).

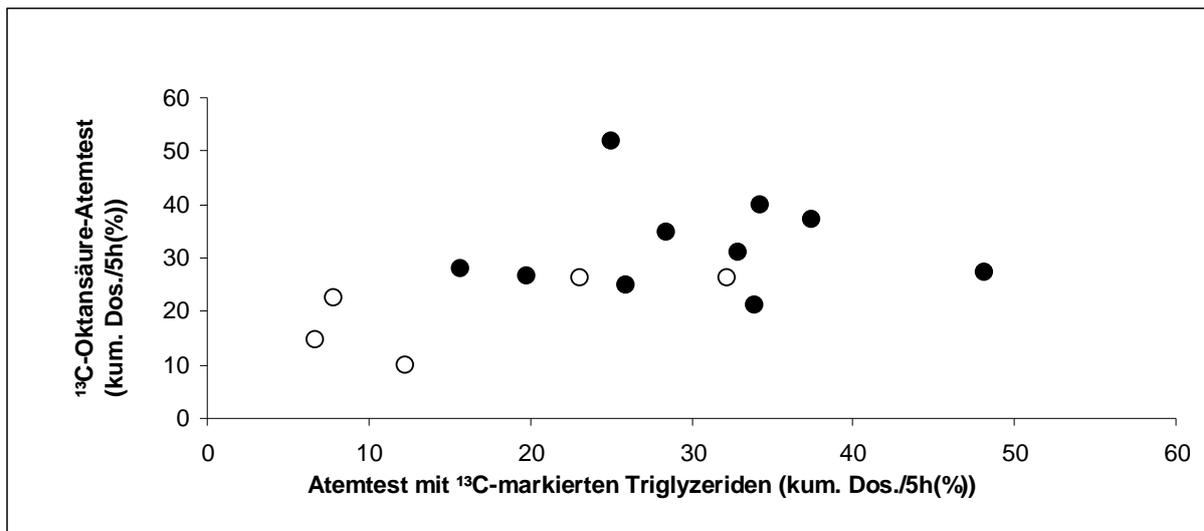


Abbildung 13e: Korrelation der Ergebnisse des ¹³C-Oktansäure-Atemtests mit den Ergebnissen des Atemtests mit ¹³C-markierten gemischten Triglyzeriden. Die Abbildung zeigt die kumulative ¹³C-Exhalation in Prozent der Dosis nach 5h (max. Dos./5h (%)) für den jeweiligen Test. Die einzelnen Punkte demonstrieren jeweils Wertepaare für einzelne Probanden (gesunde Probanden n=10 (schwarze Punkte), Patienten mit V.a. Pankreasaffektion n=5 (weiße Punkte)). Es besteht keine signifikante Korrelation zwischen den Ergebnissen beider Testverfahren (R=0,46; p=0,08).

Die Berücksichtigung der Magenentleerungsparameter, also der Halbwertszeit, der maximalen Magenentleerungsgeschwindigkeit, der Zeit bis zur maximalen Magenentleerungsgeschwindigkeit oder der kumulativen ¹³C-Exhalationsdosis über eine bis fünf Stunden erbrachte keine Verbesserung der Sensitivität oder Spezifität des Atemtests mit ¹³C-markierten Triglyzeriden.

3.2 Klinische Evaluation des ¹³C-Atemtests mit gemischten Triglyzeriden

Für die klinische Evaluation des Tests wurden Daten von 200 Patienten retrospektiv analysiert, bei denen aus klinischen Gründen zum Ausschluss einer exokrinen Pankreasinsuffizienz ein ¹³C-Atemtest mit gemischten Triglyzeriden durchgeführt worden war. Wegen unvollständiger Daten wurden 19 Patienten von der Analyse ausgeschlossen. Unter den verbleibenden 181 Patienten waren 116 Frauen, das mittlere Alter der Patienten betrug 52,0±17,7 Jahre, der mittlere BMI 23,4±4,8 kg/m² (Abb. 14). Die Normwerte für die ¹³C-Exhalation über eine bis sechs Stunden wurden anhand der Daten der gesunden Probanden (Brückel 2008) ermittelt und sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Untere Normwerte für die kumulative ¹³C-Exhalation über 1 bis 6 Stunden

| Kumulative ¹³ C-Exhalation (%der Dosis) | 1 h | 2 h | 3 h | 4 h | 5 h | 6 h |
|--|------|------|------|-------|-------|-------|
| Unterer Normwert | 1,6% | 4,2% | 7,9% | 13,8% | 20,9% | 26,8% |

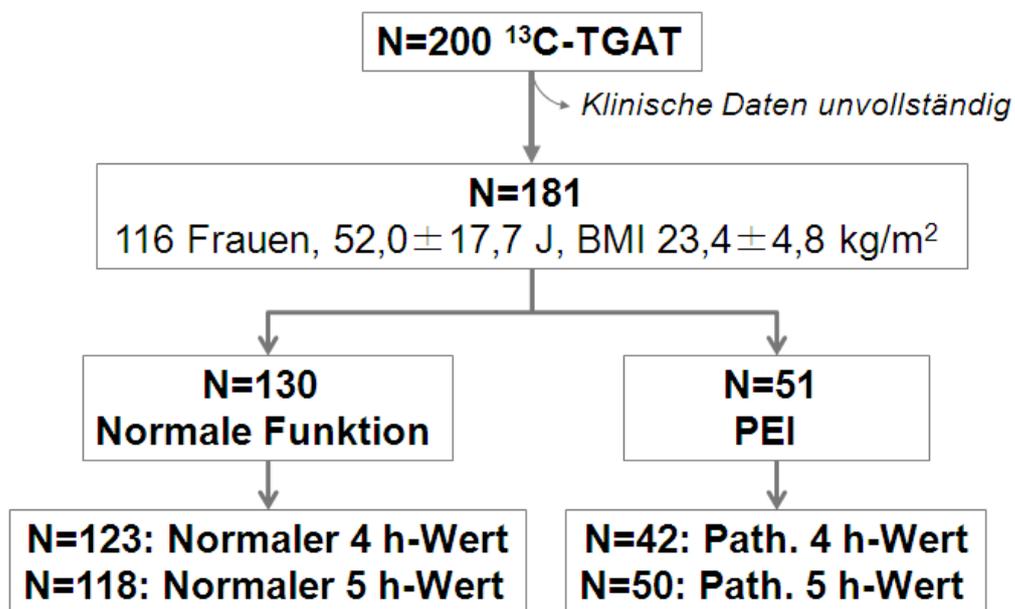


Abbildung 15: Ergebnisse des ¹³C-Atemtests mit gemischten Triglyzeriden (¹³C-TGAT) bei retrospektiver Analyse der Daten von 181 Patienten.

Bei der experimentellen Validierung erwies sich die kumulative ¹³C-Exhalation über 6 Stunden als trennschärfster Parameter (s.o.) und wurde deshalb für die folgenden Analysen als Referenzwert zugrunde gelegt. Bei kürzerer Messzeit, nämlich ein, zwei, drei, vier oder fünf Stunden, korrelierten bereits nach einer Stunde und erst recht für die längeren Messzeiten alle Werte hochsignifikant mit dem Referenzwert (Tabelle 8 und Abb.14). Sensitivität und Spezifität bei Verkürzung der Testdauer ergaben für die ersten

drei Stunden unbefriedigende, für eine 4stündige Testversion gute und nach 5 Stunden sehr gute Werte. Diese sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Sensitivität und Spezifität des ¹³C-Atemtests mit gemischten Triglyzeriden bei Verkürzung der Testzeit

| | Korrelationskoeffizient [§] | Sensitivität | Spezifität |
|-----|--------------------------------------|--------------|------------|
| 1 h | 0,66* | 97% | 38% |
| 2 h | 0,82* | 93% | 71% |
| 3 h | 0,89* | 77% | 88% |
| 4 h | 0,94* | 82% | 95% |
| 5 h | 0,98* | 98% | 91% |

[§] Korrelationskoeffizient R für die kumulative ¹³C-Exhalation über 1 bis 5 Stunden in Abhängigkeit vom Referenzwert (kumulative ¹³C-Exhalation über 6 Stunden), n=181, *p<0,0001

Speziell die kumulative ¹³C-Exhalation nach vier Stunden hatte im Vergleich zum Referenzwert eine hohe Spezifität und erfasste alle Patienten mit schwerer oder zumindest mäßig ausgeprägter exokriner Pankreasinsuffizienz. Lediglich von den Patienten mit gering erniedrigter ¹³C-Exhalation über sechs Stunden wurde etwa ein Viertel nicht erfasst (Abb. 15).

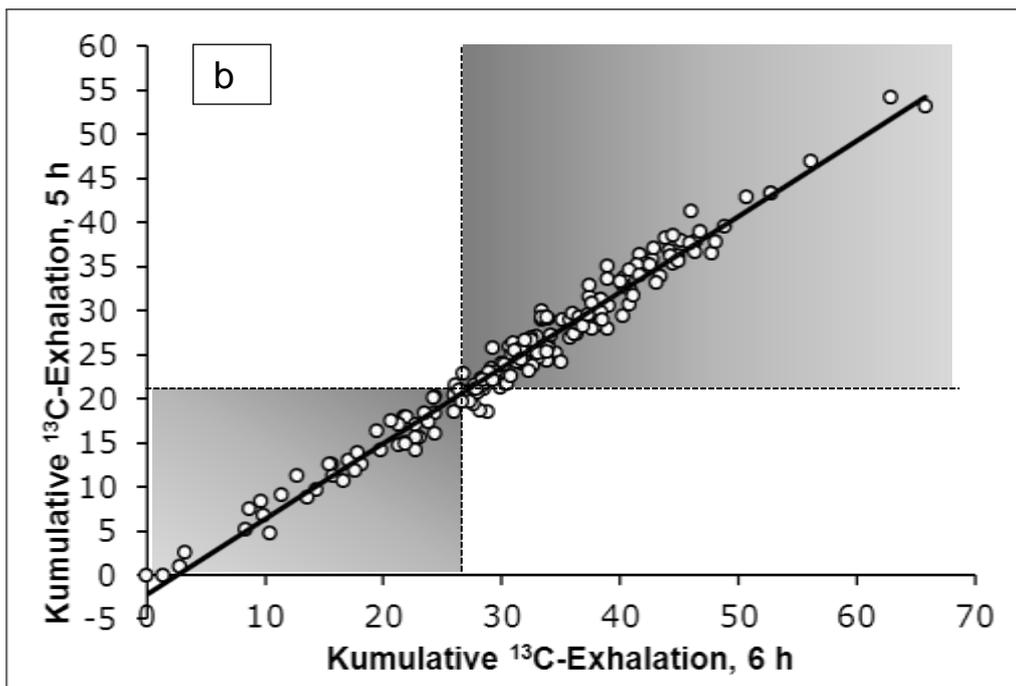
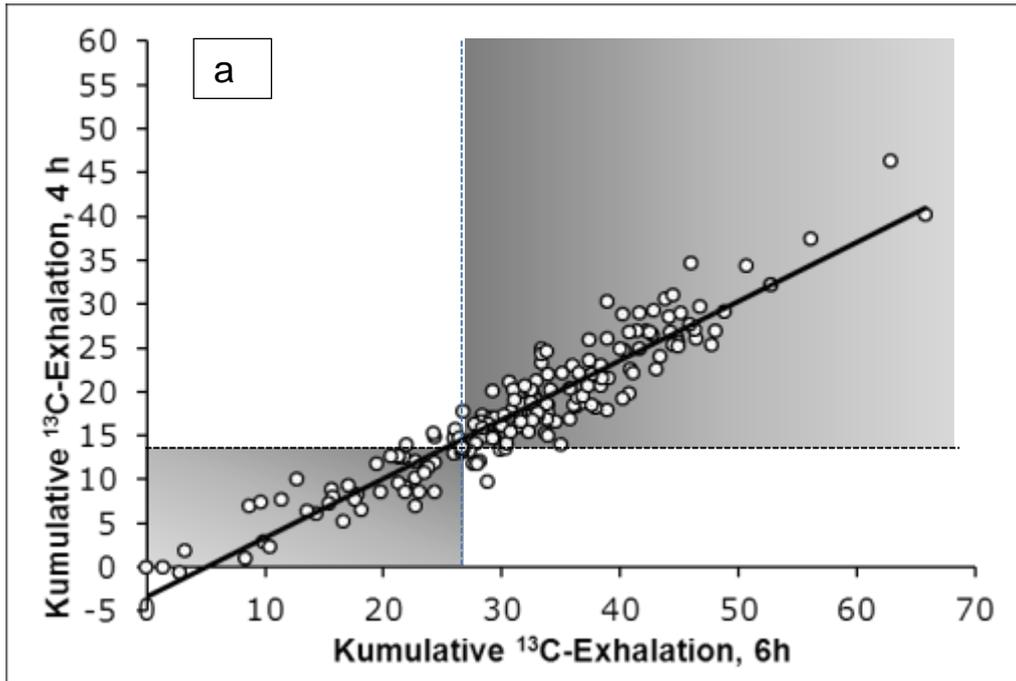


Abbildung 16: Kumulative ^{13}C -Exhalation (in Prozent der Dosis) über 4 (a) und 5 (b) Stunden in Abhängigkeit vom Referenzwert, das heißt der kumulativen ^{13}C -Exhalation über 6 Stunden bei 181 Patienten, die zum Ausschluss einer exokrinen Pankreasinsuffizienz einen ^{13}C -Atemtest mit gemischten Triglyzeriden durchgeführt hatten. Die kumulative ^{13}C -Exhalation über die kürzeren Untersuchungszeiträume korreliert jeweils hochsignifikant mit dem Referenzwert ($R=0,94$ bzw. $R=0,98$, $p<0,0001$). Die grau hinterlegten Bereiche kennzeichnen diejenigen Testwerte, die auch bei Verkürzung der Testdauer korrekt als normal bzw. pathologisch erkannt wurden (vgl. Tab. 8)

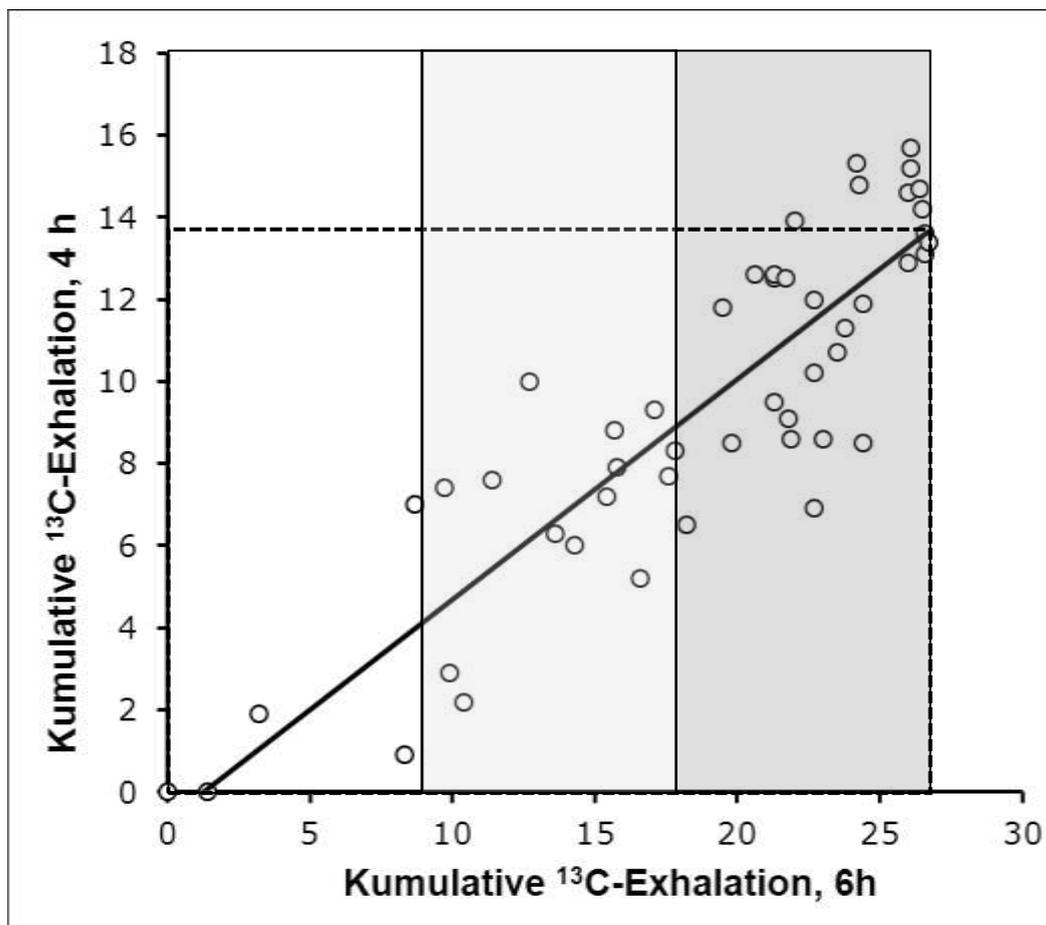


Abbildung 17: Kumulative ^{13}C -Exhalation (in Prozent der Dosis) über 4 Stunden in Abhängigkeit vom Referenzwert, das heißt der kumulativen ^{13}C -Exhalation über 6 Stunden bei 51 Patienten mit pathologischem ^{13}C -Atemtest mit gemischten Triglyzeriden. Der 4 Stunden Wert ist ebenfalls pathologisch bei allen Patienten mit schwerer und moderater exokriner Pankreasinsuffizienz (weiß und hellgrau hinterlegt) sowie bei 22 von 30 Patienten mit gering erniedrigter ^{13}C -Exhalation über 6 Stunden (dunkelgrau hinterlegt). Die unteren Normwerte für die kumulative ^{13}C -Exhalation über 4 bzw. 6 Stunden sind durch gestrichelte Linien markiert.

4 DISKUSSION

In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass ein modifizierter Atemtest mit ¹³C-markierten gemischten Triglyzeriden sich zur Erfassung einer leichten bis moderaten exokrinen Pankreasinsuffizienz eignet, und zwar auch im breiten klinischen Einsatz..

Die Modifikationen des Tests bestanden in einer Einschränkung der körperlichen Aktivität sowie Erhöhung der Lipiddosis und Ausschluss von Patienten mit Magenentleerungsstörungen. Es konnte so eine signifikante lineare Korrelation zwischen den Ergebnissen des nicht-invasiven, indirekten Atemtests mit ¹³C-markierten Triglyzeriden und dem invasiven direkten Sekretin-Test gezeigt werden, der als Referenzverfahren etabliert ist. Das neue Testverfahren zeichnete sich durch eine hohe Sensitivität (100%) und Spezifität (92%) für leichte und mittelschwere Pankreasinsuffizienzen aus.

Beim Einsatz an einem großen klinischen Patientenkollektiv konnte zudem gezeigt werden, dass der ¹³C-Atemtest klinisch praktikabel ist. Zudem ist eine Verkürzung der sonst 6stündigen Testdauer auf 4 Stunden möglich mit nur geringer Einschränkung von Sensitivität und Spezifität.

4.1 Patientenkollektiv

Im Vergleich zum ermittelten Referenzbereich mittels der gesunden Probanden (Brückel 2008) wurden bei fünf der neun mittels Sekretin-Test untersuchten Patienten mit Verdacht auf Pankreasaffektion erniedrigte Enzymwerte im Sekretin-Test nachgewiesen. Bei keinem dieser Patienten war die Enzymsekretion aber auf weniger als 10% des Normalen reduziert. Dies galt auch für das Enzym Lipase. Somit bestand bei keinem der untersuchten Probanden eine schwere exokrine Pankreasinsuffizienz. Im Mittel ergaben sich während der Stimulation mit Sekretin niedrigere Enzymsekretionen bei dem untersuchten Patientenkollektiv im Vergleich zur gesunden Referenzgruppe. Der errechnete Unterschied zwischen diesen Gruppen war aber nicht signifikant. Zu diskutieren wäre an dieser Stelle, ob die fehlende Signifikanz auf der geringen

Ausprägung der exokrinen Pankreasinsuffizienz beruht. Alternativ wäre auch die geringe Probandenzahl in Betracht zu ziehen.

Bisherige, als Alternative zum Sekretin-Pankreozymin-Test eingesetzte Pankreasfunktionstests, konnten bei schweren Pankreasinsuffizienzen Sensitivitäten von mehr als 90% vorweisen (Siegmund 2004). Dies galt allerdings nicht für mittelschwere und leichte Insuffizienzen. Besonders bedeutsam ist deswegen, dass alle Personen mit leichter bis mittelschwerer Pankreasinsuffizienz laut Sekretin-Test auch mittels ^{13}C -Atemtest diagnostiziert wurden. Bei den 200 Patienten, deren Daten retrospektiv untersucht wurden, wurde der ^{13}C -Atemtest mit gemischten Triglyzeriden aus klinischen Gründen zum Ausschluss einer exokrinen Pankreasinsuffizienz durchgeführt. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 50 Jahren, und es handelte sich überwiegend um Frauen. Diese Geschlechtsverteilung ist für das untersuchte Klientel nicht ungewöhnlich, da es sich vielfach um Patienten mit Verdacht auf eine funktionelle gastrointestinale Erkrankung handelte (Layer et al. 2011). Relevante Einflüsse auf die exokrine Pankreassekretion und damit auf die Normwerte des ^{13}C -Atemtests mit gemischten Triglyzeriden sind durch die unterschiedlichen Patientencharakteristika nicht zu erwarten (Keller et al. 2005).

4.2 Bisherige Testversionen des Atemtests mit ^{13}C -markierten Triglyzeriden

Frühere Versionen des ^{13}C -Atemtests mit gemischten Triglyzeriden ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich gesunder Probanden und Patienten mit leichteren Formen einer Pankreasinsuffizienz. Im Jahre 1989 stellten Vantrappen et al. den Atemtest mit ^{13}C -markierten gemischten Triglyzeriden vor. Zuvor waren ähnliche Tests mit ^{13}C -markiertem Tripalmitin, Triolein und Trioctanoin durchgeführt worden (Meeker et al. 1980, Newcomer et al. 1979, Watkins et al. 1977).

Tatsächlich bieten ^{13}C -markierte gemischte Triglyzeride Vorteile (Keller et al. 2005). Es handelt sich hier um mittelkettige Fettsäuren, deren hepatische Metabolisierung schneller erfolgt als die von langkettigen. Dies ermöglicht im Vergleich zum Hiolein-Test eine kürzere Testdauer. Der 1989 von Vantrappen et al. durchgeführte Test an 25 Gesunden und 29 Patienten, die an chronischer Pankreatitis erkrankt waren, sowie 22 Patienten mit

Steatorrhoe lief über sechs Stunden. Im Ergebnis zeigten sich exzellente Werte bei den Patienten mit Steatorrhoe. Dem Test wurde eine gute Korrelation bezüglich der im Sekretin-Test ermittelten Lipase zugeschrieben. Dies galt für eine ausgeprägte Pankreasinsuffizienz. Geringe Sensitivitäten ergaben sich allerdings stets für geringere Ausprägungen der Pankreasinsuffizienz.

In weiteren Versuchen führten Lembcke et al. 1996 einen Atemtest durch, bei welchem ^{13}C -Hiolein ($\text{U-}^{13}\text{C}$) als Substrat verwendet wurde. Als Referenzmethode dienten der Sekretin-Pankreozymin-Test sowie die Fettbestimmung im Stuhl. Getestet wurde an 30 Patienten mit nachgewiesener exokriner Pankreasinsuffizienz, an 16 Patienten mit unauffälliger Pankreasfunktion bei nachgewiesener Pankreaserkrankung und an sieben Freiwilligen, denen keinerlei derartige Erkrankung nachzuweisen war. Allen diesen Probanden wurde $\text{U-}^{13}\text{C}$ mit einer Testmahlzeit verabreicht. Bei Patienten, bei denen im Sekretin-Pankreozymin-Test Einschränkungen der Lipase um bis zu 95% nachzuweisen waren, wies der Atemtest eine Sensitivität von über 92% sowie eine Spezifität von 86% auf. Auch bei den Freiwilligen bestätigte der ^{13}C -Atemtest das Ergebnis des invasiven Sekretin-Tests. Anders bei Patienten mit nicht stark ausgeprägter Insuffizienz. Hier stellte sich eine Sensitivität von lediglich 47% heraus.

Positive Ergebnisse bezüglich des Atemtests mit ^{13}C -markierten gemischten Triglyzeriden stellten Löser et al. 1998 in ihrer Versuchsreihe fest. Auch hier ergab sich für eine schwere Pankreasinsuffizienz eine Sensitivität mit Werten je nach gewähltem Parameter zwischen 92% und 100%. Löser et al. gaben bezüglich der milden Pankreasinsuffizienz Sensitivitäten zwischen 46% und 62% an. Siegmund et al. zeigten 2004 jedoch auf, dass es sich in diesem Fall allerdings eher um eine moderate Insuffizienz handelte, zumal sich diese Pankreasinsuffizienz lediglich durch fehlende Steatorrhoe von der eigentlich schweren Form unterschied.

Einig waren sich bisher alle Autoren bezüglich der Sensitivität bei schwerer Pankreasinsuffizienz. Hier weist der Atemtest mit ^{13}C -markierten Triglyzeriden in den einzelnen Studien Werte von bis zu 100% auf. Bei leichten und mittelschweren Formen einer Pankreasinsuffizienz ergeben sich allerdings lediglich Werte bis 62%. Ähnliches gilt für die Spezifität (Löser et al. 1998).

Wie oben dargestellt, ist es in früheren Studien nicht gelungen, mittels eines ^{13}C -Atemtests mit gemischten Triglyzeriden eine leichte oder mittelschwere Pankreasinsuffizienz sicher von einer normalen exokrinen Pankreasfunktion zu unterscheiden. Wie bereits in der Einleitung beschrieben, zeigten 2004 Siegmund et al. außerdem, dass auch bisher alle anderen nicht-invasiven Pankreasfunktionstests bezüglich einer leichten und mittelschweren Pankreasinsuffizienz nicht sensitiv genug sind.

Daten zum breiten klinischen Einsatz eines ^{13}C -Atemtests mit gemischten Triglyzeriden fehlten bislang völlig.

4.3 Vorteile des modifizierten Atemtests mit ^{13}C -markierten gemischten Triglyzeriden

Ähnliche Versionen des Atemtests mit ^{13}C -markierten gemischten Triglyzeriden zeigten, wie oben dargestellt, verminderte Sensitivitäten und Spezifitäten. Dies kann unter anderem dadurch erklärt werden, dass bei diesem Atemtest diverse komplexe metabolische Schritte durchlaufen werden, bevor überhaupt $^{13}\text{CO}_2$ in der Atemluft gemessen werden kann. So ist nachvollziehbar, dass unterschiedliche körperliche Aktivität die CO_2 -Produktion und damit den Messparameter beeinflusst. Außerdem könnte die Magenentleerung der einzelnen Personen eine entscheidende Rolle gespielt haben, weil das ^{13}C -markierte Substrat den Magen verlassen haben muss, bevor es von der Pankreaslipase gespalten werden kann.

Maes et al. zeigten 1996 die Auswirkung der Magenentleerungsgeschwindigkeit auf die intraluminale Lipolyse. Verglichen wurden gesunde Probanden, Patienten mit nachgewiesener verlangsamter Magenentleerung, sowie Patienten mit Pankreasaffektion und Pankreasinsuffizienz. Nach Testmahlzeit wurden die Magenentleerungshalbwertszeit sowie die Lag-Phase mittels ^{13}C -Atemtest mit Oktansäure ermittelt. Obwohl eindeutig eine verminderte intestinale Lipolyse nachgewiesen wurde, konnte bezüglich der Magenentleerungsparameter kein Unterschied zwischen Patienten mit vermuteter Pankreasaffektion oder Gesunden festgestellt werden. Patienten die nachweislich bereits an einer Magenentleerungsstörung litten, wiesen im Vergleich mit Gesunden eine

verminderte intraluminale Lipolyse auf, was an dem verspäteten Übertritt des Chymus in das Duodenum und der limitierten Untersuchungszeit liegen könnte.

Ähnlich wie in der Untersuchung von Maes et al. konnten auch in dieser Studie bezüglich der Magenentleerungsgeschwindigkeitsparameter ($t_{1/2}$ und t_{lag}) keine signifikanten Unterschiede zwischen Gesunden und Patienten mit Pankreasaffektion nachgewiesen werden.

Während des durchgeführten Tests wurden die Blutglucosewerte regelmäßig überprüft. Ein bisher unbekannter Diabetes mellitus war bei keinem der untersuchten Patienten auffällig geworden. Eine Verlängerung der Magenentleerungshalbwertszeit, welche störend auf den Atemtest mit ^{13}C -markierten Triglyzeriden gewirkt hätte, ließ sich insgesamt nicht nachweisen.

Die Magenentleerung selbst wird durch körperliche Aktivität beeinflusst. Bei körperlicher Aktivität kann die Magenentleerung beschleunigt werden (Lipp et al. 2000). Außerdem führt bereits geringe körperliche Aktivität im Vergleich zum Ruhezustand zu einer deutlichen Steigerung der CO_2 -Produktion. Weil $^{13}\text{CO}_2$ der entscheidende Messparameter bei ^{13}C -Atemtests ist, wirkt sich körperliche Aktivität also störend aus. Deshalb waren die Patienten in der vorliegenden Arbeit angehalten worden während beider ^{13}C -Atemtests strikt sitzen zu bleiben. Auf diese Weise wurde vermutlich eine Verbesserung der Analyse erreicht, und die errechnete Höhe von Sensitivität und Spezifität des ^{13}C -Atemtests mit gemischten Triglyzeriden in der vorliegenden Arbeit wird teilweise hierdurch zu erklären sein. Demgegenüber ließ sich durch Berücksichtigung der individuellen Magenentleerungsgeschwindigkeit die Aussagekraft des Atemtests mit ^{13}C -markierten gemischten Triglyzeriden nicht weiter verbessern, und es bestand keine Korrelation zwischen den Parametern des indirekten Pankreasfunktions- und Magenentleerungstests. Eine generelle Kontrolle der Magenentleerungsgeschwindigkeit ist also nicht erforderlich.

Eine weitere wichtige Modifizierung des Tests betrifft die Steigerung der Lipiddosis auf ca. 26 g. Bei einer zu niedrigen Dosis an Lipiden könnte die Restfunktion des Pankreas eines Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz nämlich ausreichen, um Lipide in ähnlicher Zeit zu verdauen wie bei normaler exokriner Pankreasfunktion.

Die retrospektive Studie an einem großen Patientenkollektiv zeigt darüber hinaus, dass der ^{13}C -Atemtest mit gemischten Triglyzeriden als 6stündige Testversion unter klinischen Bedingungen zuverlässig durchgeführt werden kann. Hierauf deutet unter anderem die geringe Anzahl an Patienten ($n=19$), die aufgrund fehlender Daten nicht in die retrospektive Analyse eingeschlossen werden konnten. Darüber hinaus zeigen die hier erhobenen Daten, dass auch eine 4stündige Testversion eine für klinische Zwecke ausreichende Sensitivität und Spezifität aufweist.

4.4 Assoziationen zwischen den anderen pankreatischen Hauptenzymen und den Parametern des ^{13}C -Atemtests mit gemischten Triglyzeriden

Der Atemtest mit ^{13}C -markierten gemischten Triglyzeriden misst die intestinale Lipolyse. Insofern ist es sinnvoll und naheliegend, die Ergebnisse dieses Tests mit den duodenalen Lipaseflussraten zu vergleichen. Weil aber die Stabilität gerade dieses Enzyms gering ist (Keller & Layer 2005) und weil das verfügbare Messverfahren eine hohe Schwankungsbreite hat (bis zu 20% Abweichung des mitgeführten Standards vom vorgegebenen Wert), bestand ein wesentliches Ziel dieser Studie darin, auch die Assoziationen zwischen den anderen pankreatischen Hauptenzymen und den Parametern des Atemtests mit ^{13}C -markierten gemischten Triglyzeriden zu prüfen. Hierbei ergab sich eine gute Korrelation mit den Sekretin-stimulierten Amylaseflussraten, nicht aber mit den Proteasen Trypsin und Chymotrypsin. Dies dürfte vor allem darauf zurückzuführen sein, dass Sekretin die Freisetzung von Lipase und Amylase stärker stimuliert als die der Proteasen (Del Rosario et al. 2000). Der Vergleich mit der Amylasesekretion erbrachte zudem keine so gute Trennschärfe für den Atemtest mit ^{13}C -markierten gemischten Triglyzeriden, so dass die exakte Analyse dieses Enzyms zu keiner Verbesserung der Aussagekraft führte.

4.5 Limitationen des Testverfahrens

Patienten, die an schweren Magenentleerungsstörungen litten, wurden mittels ¹³C-Oktansäure-Atemtest von vorne herein ausgeschlossen. Einschlusskriterien waren also eine normale oder lediglich geringfügig verzögerte Magenentleerung. Durch diesen Ausschluss ist eventuell die Zahl derjenigen Patienten, die der Atemtest mit ¹³C-markierten Triglyzeriden als falsch positiv erkannt hätte, gesenkt worden, bzw., es ist umgekehrt eine schlechtere Spezifität in einem nicht selektierten Patientenkollektiv zu erwarten.

Ein weiterer möglicher Nachteil lag darin, dass der direkte Pankreasfunktionstest bei den ausführlich experimentell untersuchten Probanden nur mit Sekretin durchgeführt wurde, da kein Cholezystokinin-Analogon mehr zur Verfügung stand. Der Sekretin-Test gilt aber ebenfalls als Referenzverfahren und wurde in sehr vielen Studien angewandt (Keller et Layer 2005, Stevens et al. 2004, Del Rosario et al. 2000). Dieses Hormon steigert die Bicarbonatsekretion maximal und die Enzymsekretion submaximal. Des Weiteren wirkt es stärker auf die Amylase- und Lipaseausschüttung als auf die Ausschüttung der Proteasen (Solomon 1987). Die aktuellen Untersuchungen spiegelten dies in den Korrelationen zwischen Amylase- bzw. Lipaseausschüttung und den Ergebnissen des Atemtests mit ¹³C-markierten gemischten Triglyzeriden wider. Für Chymotrypsin ergaben sich diesbezüglich nur mäßige, für Trypsin keine signifikanten Korrelationen. Mittels des Cholezystokinin-Analogons Takus® hätte die Enzymsekretion sowie die Bicarbonatsekretion maximal gesteigert werden können (Keller et al. 2004). Anzumerken ist allerdings, dass bei mittelschweren Pankreasinsuffizienzen die Bicarbonatsekretion noch normwertig ist, während die Enzymsekretion bereits erniedrigt ist (Dukehart 1989). Da nur in Kombination mit Cholezystokinin publizierte Referenzwerte verfügbar sind, mussten für den Sekretin-Test in dieser Arbeit die Referenzwerte aus den zehn gesunden Probanden (Brückel 2008) ermittelt werden. Aufgrund der hohen Variabilität der Pankreasenzymsekretion wäre eine größere Anzahl von Probanden erstrebenswert.

Patienten, die nicht aufgrund einer Pankreaserkrankung, sondern wegen anderer Ursachen eine reduzierte Fettverdauung aufwiesen, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Dies betraf zum Beispiel Patienten nach kompletter oder teilweiser Magenresektion, nach Resektionen oder Erkrankungen des terminalen Ileums.

Eine totale oder teilweise Gastrektomie führt postprandial zu einem Mangel an Verdauungsenzymen (Ihse 1977). Dies liegt am ehesten an der asynchronen Magenentleerung und dem Abfluss von Galleflüssigkeit sowie pankreatischen Verdauungsenzymen in das Intestinum (postzibale Asynchronie). Ein anderer Grund für den Mangel an pankreatischen Verdauungsenzymen nach Magenresektion könnte die Durchtrennung der Nerven (Vagotomie) zwischen Pankreas und Magen insbesondere bei Entfernung umliegender Lymphknoten sein. Dies kann eine leichte bis mittlere Pankreasinsuffizienz bedingen (Friess 1996). Ähnliches gilt auch bei Resektionen oder Erkrankungen im Bereich des terminalen Ileums und Gallensäurenverlustsyndrom. Eine veränderte Pankreasfunktion wird auch bei Patienten mit Zöliakie beobachtet. Obwohl allgemein vermutet wird, dass das Pankreas selbst nicht bei dieser Erkrankung in Mitleidenschaft gezogen wird (Nousia-Avanitakis 1999). Bei diesen Patienten wird durch die atrophiierte Darmmukosa unter anderem eine verminderte Menge an stimulierenden Mediatoren, vor allem Cholezystokinin, freigesetzt (DiMagno 1972). Ähnlich wie bei Magen- oder Darmresektion besteht auch hier ein asynchrones Verhältnis zwischen dem Transport der Mahlzeit durch den Magen und der Ausschüttung von Galleflüssigkeit und pankreatischen Verdauungsenzymen. Auch hier kann sich dies in einer leichten bis mittleren oder sogar schweren Einschränkung der intestinalen Lipolyse mit den entsprechenden Symptomen äußern. Weil das Ergebnis des ^{13}C -Atemtests mit gemischten Triglyceriden von der intestinalen Lipolyse abhängt, kann es bei den aufgeführten Störungen demnach zu pathologischen Ergebnissen kommen, die in Bezug auf die exokrine Pankreasfunktion als falsch positiv zu werten sind, und es muss prinzipiell mit einer eingeschränkten Spezifität des Testverfahrens gerechnet werden. Andererseits bedeutet dies, dass auch Pankreas-unabhängige Einschränkungen der Lipolyse mittels dieses Tests erfasst werden können. Diese aufgeführten Erkrankungen können ähnlich einer chronischen Pankreatitis zu Diarrhoen führen.

In Bezug auf die klinische Durchführbarkeit stellt vor allem die lange Testdauer einen Nachteil dar. Die retrospektiv erhobenen Daten zeigen aber zum einen, dass sich auch die 6stündige Testversion im klinischen Einsatz bewährt. Hierauf deutet die geringe Zahl an Tests, nämlich weniger als 10%, bei denen unvollständige Datensätze vorlagen. Zum anderen zeigen die erhobenen Daten, dass sich der Test für klinische Fragestellungen

auf 4 Stunden verkürzen lässt mit weiterer Steigerung der Patientenfreundlichkeit und der praktischen Durchführbarkeit.

Der in dieser Studie durchgeführte Atemtest mit ^{13}C -markierten Triglyzeriden ist somit ein gutes Maß, um eine Pankreasinsuffizienz bei Patienten mit Pankreasaffektion zu bestimmen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund und Ziele: Bislang verfügbare nicht invasive Pankreasfunktionstests einschließlich ^{13}C -Atemtests erfassen eine schwere exokrine Pankreasinsuffizienz (PEI) mit hoher Sensitivität, nicht aber leichtere Formen. Vorstudien an Patienten mit Diabetes mellitus lassen erwarten, dass ein modifizierter ^{13}C -Atemtest mit gemischten Triglyceriden (^{13}C -TGAT) eine bessere Aussagekraft hat und klinisch einsetzbar ist. Ziel der Studie war deshalb zum einen die Validierung des ^{13}C -TGAT im Vergleich zum Sekretintest (ST, Referenz) bei Patienten mit Pankreasaffektion. Zudem sollte die Anwendbarkeit des Verfahrens an einem großen Patientenkollektiv geprüft und der Test für die klinische Anwendung optimiert werden. **Methodik:** Bei 9 Patienten mit Pankreasaffektion wurde ein ST mit Messung der duodenalen Pankreasenzymflussraten, ein ^{13}C -TGAT und ein ^{13}C -Oktansäure-Atemtest als Magenentleerungstest durchgeführt. Die Daten dieser Patienten wurden mit denen von 10 Gesunden aus einer Vorstudie verglichen. Zusätzlich wurden die Daten von 200 Patienten retrospektiv evaluiert, bei denen der modifizierte ^{13}C -TGAT klinisch zur Abklärung abdomineller Beschwerden durchgeführt wurde. **Ergebnisse:** Bei den experimentellen Untersuchungen korrelierten die Ergebnisse des ^{13}C -TGAT signifikant mit den stimulierten Lipase- und Amylase-, nicht aber mit den Proteaseflussraten. Bei insgesamt sieben Probanden war die Lipaseausschüttung leicht bis moderat eingeschränkt. Im Vergleich zu Gesunden hatten die Patienten eine signifikant reduzierte kumulative ^{13}C -Exhalation laut ^{13}C -TAGT. Eine unter 27% der Dosis reduzierte kumulative ^{13}C -Exhalation über 6 h (^{13}C -kum-6h) hatte auch ohne Berücksichtigung der Magenentleerung eine Sensitivität von 100% bei einer Spezifität von 92% für die Erfassung einer leichten bis moderaten PEI. Der ^{13}C -TAGT ließ sich in dem zusätzlich untersuchten klinischen Patientenkollektiv über 6 h zuverlässig durchführen. Bei Berücksichtigung der ^{13}C -kum-6h als Referenzwert ergab sich auch bereits für kürzere Testzeiten, nämlich nach 4 bzw. 5 h eine hohe Sensitivität (82% bzw. 95%) und Spezifität (98% bzw. 91%). Nur wenige Patienten mit sehr leichter PEI laut 6stündigem Test hatten nach 4 h noch normale Werte. **Schlussfolgerungen:** Obwohl es sich um ein indirektes und nicht invasives Testverfahren handelt, hat der modifizierte ^{13}C -TGAT mit Ermittlung der kumulativen ^{13}C -Exhalation über 6 h eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Erfassung einer leichten bis mäßigen exokrinen Pankreasinsuffizienz. Unter klinischen Bedingungen lässt sich der Test auf 4 h verkürzen. Nur Patienten mit sehr leichter PEI, laut 6stündigem Test, werden dann nicht sicher erfasst.

LITERATURNACHWEIS

Adler G, Hupp T, Kern HF. Course and spontaneous regression of acute pancreatitis in the rat. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 382: 31-47, 1979.

Ammann RW, Tagwercher E, Kashiwagi H, Rosenmund H. Diagnostic value of fecal chymotrypsin and trypsin assessment for detection of pancreatic disease. *Am J Dig Dis* 13: 123-146, 1968.

Bautz W, Helmberger W. Computertomographie: Hepatobiliäres System, Pankreas und Milz aus : Classen, M.; Siewert, R.: Gastroenterologische Diagnostik. *Stuttgart, New York: Schattauer* 1993; S. 465.

Beglinger C. Effect of cholecystikinin on gastric motility in humans. *Ann N Y Acad Sci* 713: 219-225, 1994.

Bozkurt T, Maroske D, Adler G. Exocrine pancreatic function after recovery from necrotizing pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 42: 55-8, 1995.

Braden B, Caspary WF, Lembcke B. Nondispersive infrared spectrometry for ¹³CO₂/¹²CO₂-measurements: A clinically feasible analyzer for stable isotope breath tests in gastroenterology. *Z Gastroenterol* 37: 477-481.

Braden B. Methods and functions: Breath tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 23:337-52, 2009.

Brückel S. Nicht-invasive Quantifizierung der exokrinen Pankreasfunktion mittels ¹³C-Triglycerid-Atemtest bei Gesunden und Patienten mit Diabetes mellitus. *urn:nbn:de:gbv:18-36897*

Cantor P, Mortensen PE, Myhre J. The effect of the cholecystinin receptor antagonist MK-329 on meal-stimulated pancreaticobiliary output in humans. *Gastroenterology* 102: 1742-51, 1992.

Carriere F, Barrowman JA, Verger R. Secretion and contribution to lipolysis of gastric and pancreatic lipases during a test meal in humans. *Gastroenterology* 105: 876-88, 1993.

Carriere F, Grandval P, Renou C, Palomba, A, Prieri F, Giallo J, Henniges F, Sander-Struckmeier S, Laigier R. Quantitative study of digestive enzyme secretion and gastrointestinal lipolysis in chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3: 28-38, 2005.

Chowdhury R, Bhutani MS, Mishra G, Toskes PP, Forsmark CE. Comparative analysis of direct pancreatic function testing versus morphological assessment by endoscopic ultrasonography for the evaluation of chronic enexplained presumed pancreatic origin. *Pancreas* 31 (1): 63-8, 2005

Conwell DL, Zuccaro G, Vargo JJ. An endoscopic pancreatic function test with cholecystinin-octapeptide for the diagnosis of chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 1: 189-94, 2003.

Czako L, Yamamoto M, Otsuki M. Pancreatic fluid hypersecretion in rats after acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 42: 265-72, 1997.

Delbende B, Perri F, Couturier O, Leodolter A, Mauger P, Bridgi B, Bizais Y, des Varannes SB, Andriulli A, Galmiche JP. ¹³C-octanoic acid breath test for gastric emptying measurement. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 12(1):85-91, 2000

Del Rpsario MA, Fitzgerald JF, Gupta SK, Croffie JM. Direct measurement of pancreatic enzymes after stimulation with secretin versus secretin plus cholecystinin. *J Pediatr. Gastroenterol Nutr* 31: 28-32, 2000.

DiMagno EP, Go VL, Summerskill WH. Impaired cholecystikinin-pancreozyin secretion, intraluminal dilution, and maldigestion of fat in sprue. *Gastroenterology*; 63:25-32, 1972.

DiMagno EP, Go VL, Summerskill WH. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* 288: 813-815, 1973.

DiMagno EP, Malagelada JR, Go VL. Relationship between alcoholism and pancreatic insufficiency. *Ann N Y Acad Sci* 252: 200-7, 1975.

DiMagno EP, Malagelada JR, Go VL. Fate of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency. Comparison of two dosage schedules. *N Engl J Med* 296: 1318-22, 1977.

DiMagno EP, Thiruvengadam R. Inactivation of human lipase by proteases. *Am J Physiol* 255: G476-G481, 1988.

DiMagno EP, Clain JE, Layer P. Chronic pancreatitis. In: Go VL, ed. The pancreas: biology, pathobiology and disease. *New York: Raven Press, 665-706, 1993.*

Dominguez-Munoz JE, Pieramico O, Buchler M. Exocrine pancreatic function in the early phase of human acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 30: 186-91, 1995.

Dreiling DA. Studies in pancreatic function. The use of the secretin test in the diagnosis of the pancreatitis and the demonstrating of pancreatic insufficiencies in gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* ; 24: 540-55, 1953.

Dukehart MR, Dutta SK, Vaeth J. Dietary fiber supplementation: effect on exocrine pancreatic secretion in man. *Am J Clin Nutr*; 50: 1023-8, 1989.

Evenepoel P, Claus D, Geypens B, Maes B, hiele M, Rutgeerts P, Ghooos Y. Evidence for impaired assimilation and increased colonic fermentation of protein, related to gastric acid suppression therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 12: 1011-1019, 1998.

Evenepoel P, Hiele M, Geypens B, Gebotes KP, Rutgeerts P, Ghoo Y. ¹³C-egg white breath test: a non-invasive test of pancreatic trypsin activity in the small intestine. *Gut* 46: 52-57, 2000.

Friess H, Bohm J, Muller MW, et al. Maldigestion after total gastrectomy is associated with pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol*; 91: 341-7, 1996.

Gaia E, Andriulli A, Tappero G. Influence of sex and body size on pancreatic bicarbonate and enzyme output. *J Clin Gastroenterol* 6: 429-33, 1984.

Garnacho MJ, Aznar MA, Corrochano DM. Evolution of exocrine function of the pancreas after acute pancreatitis. Prognosis factors. *Rev Esp Enferm Apar Dig* 76: 19-24, 1989.

Geboes KP, Bammens B, Luypaerts A, Malheiros R, Buyse J, Evenepoel P, Rutgeerts P, Verbeke K. Validation of a new test meal for a protein digestion breath test in humans. *J Nutr.*;134(4):806-10,2004.

Ghoo YF, Maes BD, Geypens B J, Mys G, Hiele MI. by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test. *Gastroenterology*, 1993, Bd. 104, S. 1203 – 1208

Granger M, Abadie B, Marchis-Mouren G. Limited action of Trypsin on porcine pancreatic amylase: characterization of fragments. *FEBS Lett* 56: 189-193, 1975.

Guimbaud R, Moreau JA, Bouisson M, et al. Intraduodenal free fatty acids rather than triglycerides are responsible for the release of CCK in human. *Pancreas* ; 14: 76-82, 1997.

Haisch M, Hering P, Fabinski W, Zöchbauer M. Isotopenselektive Konzentrationsmessungen an Atemgasen mit einem NDIR-Spektrometer. *Technisches Messen* 63: 322-328, 1996.

Holtmann G, Kelly DG, Sternby B, DiMagno EP. Survival of human pancreatic enzymes during small bowel transit: effect of nutrients, bile acids and enzymes. *Am J Physiol* 273: G553-G558, 1997.

Hummel BCW. A modified spectrophotometric determination of Chymotrypsin, Trypsin and thrombin. *Can J Biochem Physiol* 37: 1393-1397, 1959.

Ihse I, Arnesjo B, Kugelberg C. Intestinal activities of Trypsin, lipase and phospholipase after a test meal. An evaluation of 474 examinations. *Scand J Gastroenterol* 12: 663-8, 1977.

Ishibashi T, Matsumoto S, Harada H. Aging and exocrine pancreatic function evaluated by the recently standardized secretin test. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 28: 599-605, 1991.

Kaffarnik H, Meyer-Bertenrath JG. Zur Methodik und klinischen Bedeutung eines neuen Pankreaslipase-Tests mit Fluoresceindilaurinsäureester. *Klin Wochenschr* 47: 221-223, 1969.

Van de Kamer JH, Huinik HB, Weyers HA. Rapid method for the determination of fat in feces. *J Biol Chem* 177: 347-355, 1949.

Katschinski M, Dahmen G, Reinshagen M. Motor and secretory response to cephalic stimulation in man: cholinergic and cholecystokinin mediated regulation. *Gastroenterology* 100:647, 1991

Katschinski M, Adler G. Steuerung der exokrinen Pankreasfunktion- Bedeutung von Motilitätsstörungen. In: Goebell H, Layer P (Hrsg.): Störungen der Motilität des oberen Gastrointestinaltraktes. S. 33-50. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 1992.

Keller J, Layer P. Severe pancreatic insufficiency in inflammatory bowel disease. *Interesting IBD cases* 28: 1-5, 1997.

Keller J, Rünzi M, Goebell H, Layer P. Duodenal and ileal nutrient deliveries regulate human intestinal motor and pancreatic responses to a meal. *Am J Physiol* 272: G632-G637, 1997.

Keller J, Layer P. Circadian pancreatic enzyme pattern and relationship between secretory and motor activity in fasting humans. *J Appl Physiol* 93:592-600,2002

Keller J, Jahr C, Rosien U, Holtmann G, Layer P. Funktionsdiagnostik von Sekretion, Absorption und Motilität. In: Praktische Gastroenterologie, Layer P. Rosie U. (Hrsg), München: Urban & Fischer, 2004, S. 83-97.

Keller J, Brueckel S, Gresens A, Jahr C, Fibbe C, Layer P. Gastric emptying disturbances correlate with pancreatic exocrine dysfunction in patients with long-standing diabetes mellitus. *Gastroenterol* 126: W1232, 2004

Keller J, Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut* 54 Suppl 6: vi1-28, 2005.

Keller J, Franke A, Storr M, Wiedbrauck F, Schirra J. Klinisch relevante Atemtests in der gastroenterologischen Diagnostik-Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität sowie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen. *Z Gastroenterol* 43: 1071-1090, 2005.

Keller J, Holst JJ, Layer P. Inhibition of human pancreatic and biliary output but not intestinal motility by physiological intrailed lipid loads. *Am J Physiol Gastrointest. Liver Physiol* 290: G704-G709, 2006.

Keller J. Diagnosis of Fat Malabsorption by Breath Tests: Just a Breeze? *Digestion* 80:98-103, 2009.

Kruse-Jarres JD, Kaiser C. Evaluation of a new α -amylase assay using 4,6-ethylidene-(G7)-1-4-nitrophenyl-(G1)- α -D-maltoheptaoside as substrate. *J Clin Chem Clin Biochem* 27: 103-113, 1989.

Lankisch PG, Schreiber A, Otto J. Pancreolauryl test. Evaluation of a tubeless pancreatic function test in comparison with other indirect and direct tests for exocrine pancreatic function. *Dig Dis Sci* 28: 490-493, 1983.

Lankisch PG, Seidensticker F, Otto J. Secretin-pancreozymin test (SPT) and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): both are necessary for diagnosing or excluding chronic pancreatitis. *Pancreas* 12: 149-52, 1996.

Laugier R, Bernard JP, Berthezene P. Changes in pancreatic exocrine secretion with age: pancreatic exocrine secretion does decrease in the elderly. *Digestion* 50:202-11, 1991.

Layer P, Go VLW, Di Magno EP. Fate of pancreatic enzymes during aboral small intestinal transit in humans. *Am. J. Physiol.* 251: G475-G480, 1986a.

Layer P, Zinsmeister AR, DiMagno EP. Effects of decreasing intraluminal amylase activity on starch digestion and postprandial gastrointestinal function in humans. *Gastroenterology* 91: 41-48, 1986b.

Layer P, Chan AT, Go VL, DiMagno EP. Human pancreatic secretion during phase II antral motility of the interdigestive cycle. *Am J Physiol* 254: G249-G253, 1988

Layer P, Jansen JB, Cherian L, Lamers CB, Goebell H. Feedback regulation of human pancreatic secretion: effects of protease inhibition on duodenal delivery and small intestinal transit of pancreatic enzymes. *Gastroenterology* 98: 1311-1319, 1990a.

Layer P, Baumann J, Hellmann C, von der Ohe M, Gröger G, Goebell H. Effect of luminal protease inhibition on prandial nutrient digestion during small intestinal chyme transit. *Pancreas* 5: 718, 1990b.

Layer P, Peschel S, Schlesinger T, Goebell H. Human pancreatic secretion and intestinal motility: effects of ileal nutrient perfusion. *Am J Physiol* 258 (Gastrointest Liver Physiol 21): G196-201, 1990c.

Layer P, Holst JJ. GLP-1: A humoral mediator of the ileal brake in humans? *Digestion* 54: 185, 1993.

Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 107: 1481-7, 1994.

Layer PH, Goebell H, Keller J, Dignass A, Klotz U. Delivery and fate of oral mesalamine microgranules within the human small intestine. *Gastroenterology* 108(5): 1427-33, 1995 .

Layer P, DiMagno EP. Natural histories of alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis. *Pancreas* 12: 318-20, 1996.

Layer P, Keller J. Pancreatic enzymes: secretion and luminal nutrient digestion in health and disease. *J Clin Gastroenterol* 28: 3-10, 1999.

Layer P, Andresen V, Pehl C, Allescher H, Bischoff SC, Classen M, Enck P, Frieling T, Haag S, Holtmann G, Karaus M, Kathemann S, Keller J, Kuhlbusch-Zicklam R, Kruis W, Langhorst J, Matthes H, Mönnikes H, Müller-Lissner S, Musial F, Otto B, Rosenberger C, Schemann M, van der Voort I, Dathe K, Preiss JC. Irritable bowel syndrome: German consensus guidelines on definition, pathophysiology and management. *Z Gastroenterol.* 2011 Feb;49(2):237-93, 2011.

Legg EF, Spencer AM. Studies on the stability of pancreatic enzymes in duodenal fluid to storage temperature and pH. *Clin Chim Acta* 65: 175-179, 1975.

Lembcke B, Lankisch PG. Pankreasfunktionstests aus: Classen, M.; Siewert, R.: Gastroenterologische Diagnostik. *Stuttgart, New York: Schattauer* 1993; S. 507 – 508, 51.

Lembcke B, Braden B, Caspary WF. Exocrine pancreatic insufficiency: accuracy and clinical value of the uniformly labelled ¹³C-Hiolein breath test. *Gut.*, Nov. 1996, Bd. 39 (5), S. 668-674.

Lipp RW, Schnedl WJ, Hammer HF, Kotanko P, Leb G, Krejs GJ. Effects of postprandial walking on delayed gastric emptying and intragstric meal distribution in longstanding diabetics. *Am J Gastroenterol* 95 : 419-424, 2000.

Loser C, Brauer C, Aygen S, Hennemann O, Fölsch UR. Comparative clinical evaluation of the ¹³C-mixed triglyceride breath test as an indirect pancreatic function test. *Scand J Gastroenterol* 33: 327-334, 1998.

Macfarlane GT, Macfarlane S. Human colonic microbiota: ecology, physiology and metabolic potential of intestinal bacteria. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 222: 3-9, 1997

Maes BD, Ghooos YF, Geypens BJ, Hiele MI, Rutgeerts PJ. Relation between gastric emptying rate and rate of intraluminal lipolysis. *Gut Jan;* 38 (1): 23-7, 1996

Malagelada JR, Go, VL, Summerskill WH. Different gastric, pancreatic and biliary responses to solid-liquid or homogenized meals. *Dig Dis Sci* 24: 101-10, 1979.

Meeker HE, Chen IW, Connell AM, Saenger EL. Clinical experiences in ¹⁴C-tripalmitin breath test for fat malabsorption. *Am J Gastroenterol.* 1980 Mar; 73(3): 227-31.

Mitchell CJ, Playforth MJ, Kelleher J. Functional recovery of the exocrine pancreas after acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 18: 5-8, 1983.

Newcomer AD, Hofmann AF, DaMagno EP, Thomas PJ, Carlson GL. Triolein breath test a sensitive and specific test for fat malabsorption. *Gastroenterology* 1979 Jan; 76(1): 6-13.

Niederau C, Luthen R, Heintges T. Effects of CCK on pancreatic function and morphology. *Ann N Y Acad Sci* 713: 180-198, 1994.

Nordgaard I, Mortensen PB. Digestive processes in the human colon. *Nutrition* 11: 37-45, 1995.

Nousia-Avanitakis S, Karagiozoglou-Lamboudes T, Aggouridaki C, et al. Influence of jejunal morphology changes on exocrine pancreatic function in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; 29: 81-5, 1999

von der Ohe M, Layer P, Wollny C, Ensinnck JW, Peeters TL, Beglinger C, Goebell H. Somatostatin-28 and coupling of human interdigestive intestinal motility and pancreatic secretion. *Gastroenterology* 103: 974-981.

Picarelli A, Greco M, DiGiovambattista F. Quantitative determination of fecal fat, nitrogen and water by the means of a spectrophotometric technique: near infrared reflectance analysis (NIRA). Assessment of accuracy and reproducibility compared with other methods. *Clin Chim Acta* 234: 147, 1995.

Read NW, McFarlane A, Kinsman RI, Bates TE, Blackhall NW, Farrar GB, Hall JC, Moss G, Morris AP, O'Neill B. Effect of infusion of nutrient solutions into the ileum on gastrointestinal transit and plasma levels of neurotensin and enteroglucagon. *Gastroenterology* 86: 274-280, 1984.

Regan PT, Malagelada JR, Go VL. A prospective study of the antisecretory and therapeutic effects of cimetidine and glucagons in human acute pancreatitis. *Mayo Clin Proc* 56: 499-503, 1981.

Richter T, Müller D, Senger H, Beyreiß K. Bestimmung der exokrinen Pankreasfunktion im Kindesalter mit dem Pankreozymin-Sekretin-Test. *Kinderärztl. Praxis* 60: 226-229, 1992.

Schadewaldt P, Schommartz B, Wienrich G, Brosicke H, Piolot R, Ziegler D. Application of isotope-selective nondispersive infrared spectrometry (IRIS) for evaluation of ¹³C-octanoic acid gastric-emptying breath tests: comparison with isotope ratio-mass spectrometry (IRMS). *Clin Chem* 1997 Bd. 43, S. 518 – 522.

Schneider R, Dürr HK, Bode JC. Diagnostische Wertigkeit der Bestimmung von Chymotrypsin im Stuhl für die Erfassung einer exokrinen Pankreasinsuffizienz. *Dtsch Med Wschr* 99: 1449-1454, 1974.

Siegmund E, Lohr JM, Schuff-Werner P. The diagnostic validity of non-invasive pancreatic function tests-a metaanalysis. *Z Gastroenterol* 42: 1117-1128, 2004.

Solomon TE. Control of exocrine pancreatic secretion. In: Johnson RJ, Christensen J, Jackson MJ, Jacobson ED, Walsh JH (Hrsg.). Physiology of the gastrointestinal tract. New York: Raven Press 1987 S. 1173-1208.

Spiller RC, Trotman IF, Higgins BE, Ghatei MA, Grimble GK, Lee YC, Bloom SR, Misiewicz JJ, Silk DB. The ileal brake-inhibition of jejunal motility after ileal fat perfusion in man. *Gut* 25: 365-374, 1984.

Stevens T, Conwell D, Zuccaro G, van Lente F, Khandwala F, Hanaway P, Vargo JJ, Dumot JA. Analysis of pancreatic elastase-1 concentrations in duodenal aspirates from healthy subjects and patients with chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 49: 1405-1411, 2004.

Thomas PD, Forbes A, Green J, Howdle P, Long R, Playforth R, Sheridan M, Stevens R, Valori R, Walters J, Addison GM, Hill P, Brydon G. Guidelines for the investigation of chronic diarrhea, 2nd edition. *Gut* 52 (Suppl 5): 1-15, 2003.

Tiscornia OM, Cresta MA, de Lehmann ES. Effects of sex and age on pancreatic secretion. *Int J Pancreatol* 1: 95-118, 1986.

Vantrappen GR, Rutgeerts PJ, Ghooos YF, Hiele MI. Mixed triglyceride breath test: a noninvasive test of pancreatic lipase activity in the duodenum. *Gastroenterology*, 1989, Bd. 96, S. 1126 – 1134.

Vellas B, Balas D, Moreau J. Exocrien pancreatic secretion in the elderly. *Int J Pancreatol* 3: 497-502, 1988.

Watkins JB, Schoeller DA, Klein PD, Ott DG, Newcomer AD, Hoffman AF. ¹³C-trioctanoin: a non-radioactive breath test to detect fat malabsorption. *J Lab Clin Med*. 1977 Sep; 90 (3): 422-30.

Wutzke KD, Radke M, Breuel K, Gurk, S, Lafrenz JD, Heine WE. Triglyceride oxidation in cystic fibrosis: a comparison between different ¹³C-labeled tracer substances. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 29: 148-154.

Ziegenhorn J, Neumann U, Knitsch KW, Zvez W. Determination of serum lipase. *Clin Chem* 25: 1067, 1979.

DANKSAGUNG

Folgenden Personen möchte ich für die Unterstützung bei dieser Arbeit danken:

Herrn **Prof. Dr. med. Layer** für die Überlassung des Themas

Frau **PD. Dr. med. Jutta Keller** für die Betreuung während der Bearbeitung des Themas, sowie beim Schreiben dieser Arbeit

den **Mitarbeiterinnen** des Funktionslabors des **Israelitischen Krankenhauses** in Hamburg, insbesondere Frau **Karola Schmidt**

den **Schwestern und Pflegern** sämtlicher an das Labor angrenzender Stationen

allen **Probanden**, die sich freiwillig zur Verfügung gestellt haben

Herrn **Dr. Lars Wolfram** für seine Unterstützung und Aufmunterung ebenso wie für seine unerschütterliche Ruhe und Gelassenheit. Danke!

Mein besonderer Dank gilt meinem Vater und meiner Mutter, deren Unterstützung ich mir stets sicher sein konnte und ohne die mein Werdegang bisher nicht möglich gewesen wäre. Danke!

LEBENS LAUF

Entfällt in der Onlineversion

Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich diese Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Bisherige, als Alternative zum Sekretin-Pankreozymin-Test eingesetzte Pankreasfunktionstests, konnten bei schweren Pankreasinsuffizienzen Sensitivitäten von mehr als 90% vorweisen (Siegmond 2004). Dies galt allerdings nicht für mittelschwere und leichte Insuffizienzen. Besonders bedeutsam ist deswegen, dass alle Personen mit leichter bis mittelschwerer Pankreasinsuffizienz laut Sekretin-Test auch mittels ^{13}C -Atemtest diagnostiziert wurden. Bei