

Aus der Abteilung für Innere Medizin

Israelitisches Krankenhaus Hamburg
Lehrkrankenhaus der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Layer

**Nicht invasive Quantifizierung der exokrinen
Pankreasfunktion mittels ^{13}C -Triglycerid-Atemtest bei Gesunden
und Patienten mit Diabetes mellitus**

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg
vorgelegt von

Sebastian Brückel aus Hamburg

Hamburg 2007

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 28.04.2008

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, die/der Vorsitzende/r: Prof. Dr. P. Layer

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: Prof. Dr. A. de Weerth

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter/in: Prof. Dr. Ch. Bamberger

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Exokrine Pankreasfunktion	1
1.2 Nervale und hormonale Regulation der Pankreassekretion	3
1.3 Exokrine Pankreasinsuffizienz	4
1.4 Exokrine Pankreasfunktion bei Diabetes mellitus	7
1.4.1 Inselzell-Azinus-Achse	7
1.4.2 Pankreasmorphologie bei Diabetes mellitus	8
1.4.3 Exokrine Pankreasinsuffizienz bei Diabetes mellitus	8
1.5 Etablierte Pankreasfunktionstests	9
1.5.1 Sekretin-Pankreozymin-Test	10
1.5.2 Pankreolauryltest® und NBT-PABA-Test	10
1.5.3 Stuhlfettbestimmung, Chymotrypsin und Elastase 1 im Stuhl	11
1.5.4 Pankreasenzyme im Serum	12
1.6 ¹³ C-Atemtests zur Messung der exokrinen Pankreasfunktion	12
1.7 Zusammenfassende Wertung etablierter Pankreasfunktionstests und des ¹³ C-MTG-Tests	14
1.8 Zielsetzung	15
2 Material und Methoden	17
2.1 Probanden	17
2.2 Experimentelles Protokoll	18
2.3 Sekretin-Pankreozymin-Test	18
2.3.1 Intestinale Intubation	18
2.3.2 Hormonale Stimulation	20
2.3.3 Versuchsablauf	20
2.4 Biochemische Analysen	21
2.4.1 Trypsin	21
2.4.2 Chymotrypsin	22
2.4.3 Lipase	22
2.4.4 Amylase	23
2.4.5 Gastrale Salzsäure- und duodenale Bicarbonatkonzentration	23
2.4.6 Materialien und Substanzen	24

2.5	IRIS-Atemgasanalysator und ^{13}C -Atemtest-Parameterdefinitionen	25
2.6	^{13}C -Oktansäure-Atemtest	26
2.7	Test mit ^{13}C -markierten Triglyceriden	27
2.8	Kombination von ^{13}C -MTG-Test und ^{13}C -Oktansäure-Atemtest	29
2.9	Statistische Analysen	31
3	Ergebnisse	32
3.1	Direkte Pankreasfunktionsanalyse	32
3.1.1	Enzymflussraten	33
3.1.2	Volumen und Bicarbonat	34
3.2	Magenentleerung	35
3.3	Indirekte Pankreasfunktionsanalyse	37
3.3.1	^{13}C -MTG-Test	37
3.3.2	Chymotrypsin im Stuhl	38
3.4	Assoziation zwischen Magenentleerung und exokriner Pankreasfunktion	38
3.4.1	Alle Probanden	38
3.4.2	Diabetespatienten	40
3.4.3	Gesunde	42
3.5	Assoziation zwischen direkten und indirekten Pankreasfunktions- Parametern	43
3.5.1	Alle Probanden	43
3.5.2	Diabetespatienten	46
3.5.3	Gesunde	48
3.5.4	Aussagekraft des ^{13}C -MTG-Tests bei Pankreasinsuffizienz	49
3.5.5	Kombination von ^{13}C -MTG-Test und ^{13}C -Oktansäure-Atemtest	51
4	Diskussion	52
4.1	Exokrine Pankreasfunktion bei Patienten mit Diabetes mellitus	52
4.2	Magenentleerungsstörungen bei Patienten mit Diabetes mellitus	53
4.3	Assoziation zwischen Magenentleerung und exokriner Pankreasfunktion	55
4.4	Evaluation des ^{13}C -MTG-Tests	56
5	Zusammenfassung	62
6	Literaturverzeichnis	63

Verzeichnis der Abkürzungen

Arg	Arginin
ATEE	N-Acetyl-tyrosyl-äthyl-ester
BTEE	N-benzoyl-L-tyrosinethyl-ester
C	Kohlenstoff
Ca ⁺⁺	Calcium
CaCl ₂	Calciumchlorid
CCK	Cholecystokinin
Cl ⁻	Chlorid
¹³ C-MTG	¹³ C-markierte gemischte Triglyceride
¹³ C-MTG-Test	¹³ C-mixed-Triglycerid CO ₂ -Atemtest
CO ₂	Kohlendioxid
cPDR	cumulative percentage dose of ¹³ C recovered per hour
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DOB	δ over baseline
ELISA	Enzyme-linked immuno sorbent assay
EPS-G7	4,6-Ethyliden-(G ₇)-p-nitrophenol-(G ₁)-α-D-maltoheptaosid
GEC	Gastric emptying Coefficient
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1
GRP	Gastrin Releasing Peptide
HCl	Salzsäure
HCO ₃	Bicarbonat
IRMS	Isotopenverhältnis-Massenspektrometrie
Lys	Lysin
mRNA	Messenger-Ribonukleinsäure
MW	Mittelwert
NaCl	Natrium chloratum
NaHCO ₃	Natriumbicarbonat
NaOH	Natriumhydroxid
NBT-PABA	N-Benzoyl-L-tyrosyl-paraaminbenzoesäure
NDIRS	nichtdispersive Infrarotspektrometrie
PDR	percentage dose of ¹³ C recovered per hour
PDR _{max}	maximale Wiederfindungsrate
Phe	Phenylalanin
PHM	Peptid Histidin Methionin
RNA	Ribonukleinsäure
R _{PDB}	¹³ C: ¹² C in international standard PeeDeeDelemnite=0.0112372
SE	Standardfehler
SP-Test	Sekretin-Pankreozymin-Test
t _{1/2}	Magenentleerungshalbwertszeit
t _{lag}	Lag-Phase
TAME	p-Tosyl-L-argininmethyl-ester
TLI	trypsin-like immunoreactivity
tPDR _{max}	Zeit bis zur maximalen Wiederfindungsrate
TRIS	Tris-(Hydroxymethyl-)Aminomethan
Trp	Tryptophan
Tyr	Tyrosin
VIP	vasoaktives intestinales Polypeptid
NIRA	Near-Infrarot-Reflexions-Analyse

1 Einleitung

1.1 Exokrine Pankreasfunktion

Im Rahmen der Nahrungsaufnahme ist es erforderlich, die verschiedenen Nahrungsbestandteile in ihre Einzelkomponenten zu zerlegen, damit sie vom Darm in die Blutbahn aufgenommen werden und so dem Intermediärstoffwechsel zur Verfügung stehen können. Das Pankreas hat hierbei eine zentrale Funktion. Die Enzyme der Bauchspeicheldrüse, die postprandial vermehrt in das Duodenum sezerniert werden, sorgen für die Spaltung von mit der Nahrung aufgenommen Fetten, Eiweißen und Kohlenhydraten. Die Spaltprodukte müssen teilweise durch Bürstensaumenzyme des Dünndarmepithels weiter aufgespalten werden, bevor sie resorbiert werden können.

In Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme sezerniert das menschliche Pankreas täglich etwa 1-1½ Liter alkalischen Verdauungssaft, der sich aus zwei isotonen Flüssigkeiten zusammensetzt. Die sogenannten Azinuszellen der beerenförmigen Drüseneinstücke sezernieren einen neutralen, NaCl-reichen Saft, in dem die Verdauungsenzyme gelöst sind, während das Epithel der Drüsenausführungsgänge ein alkalisches, NaHCO₃-reiches Sekret abgibt. Man unterscheidet die wasserproduzierende hydrokinetische von der enzymproduzierenden ekbolischen Pankreasfunktion.

Bei im Ruhezustand geringer pankreatischer Sekretionsrate überwiegt die Azinuszellsekretion, so dass ein Cl⁻-reiches Endsekret resultiert. Das Polypeptidhormon Cholecystokin (CCK) stimuliert dabei insbesondere die Pankreasenzymsekretion. Eine Steigerung der Sekretionsrate wird hingegen vornehmlich durch eine Erhöhung der Gangepithelsekretion hervorgerufen, was ein Überwiegen des Bicarbonatgehaltes im Endsekret zur Folge hat. Die gesteigerte duktale Wasser- und Bicarbonatsekretion führt zur Ausschwemmung der Verdauungsenzyme ins Duodenallumen. Dort vermischt sich das Sekret mit dem HCl-haltigen Chymus und bewirkt die Einstellung eines pH-Wertes für eine optimale Wirksamkeit der Verdauungsenzyme (Young et al. 2001).

Folgende Tabelle (**Tab. 1**) gibt eine Übersicht über die Funktion der wichtigsten Pankreasenzyme (Young et al. 2001).

Tabelle 1: Funktion der wichtigsten Pankreasenzyme

Enzym (Proenzym)	Funktion
Trypsin(ogen)e 1, 2 und 3	Hydrolyse von Arg- und Lys-Peptidbindungen, von besonderer Bedeutung für die Nährstoffdigestion (Trypsin)
Kallikrein(ogen)e 1, 2 und 3	
Chymotrypsin(ogen)e A und B	Hydrolyse von Phe-, Tyr- und Trp-Peptidbindungen, von besonderer Bedeutung für die Nährstoffdigestion
(Pro)Elastasen 1 und 2	Hydrolyse aliphatischer Peptidbindungen
(Pro)Carboxypeptidasen A1 und A2	C-terminale Hydrolyse von Phe-, Tyr- und Trp-Peptidbindungen
(Pro)Carboxypeptidasen A1 und A2	C-terminale Hydrolyse von Arg- und Lys-Peptidbindungen
(Pro)Phospholipase A ₂	Hydrolyse von 1,2-Diacylglycerophosphocholinen an Position 2
Pankreaslipase	Hydrolyse von C ₁ - und C ₃ -Glycerinesterbindungen, von besonderer Bedeutung für die Nährstoffdigestion
(Pro)Colipasen 1 und 2	Kofaktor für Pankreaslipase
RNase	Hydrolyse der Phosphatesterbindungen in der RNA
DNase 1	Hydrolyse der DNA am 3'-Ende der Phosphatesterbindung
DNase 2	Hydrolyse der DNA am 5'-Ende der Phosphatesterbindung
Unspezifische Carboxylesterase	Hydrolyse aller Ester
Pankreas- α -Amylase	Hydrolyse der α -1,4-glykosidischen Bindung in Stärke, von besonderer Bedeutung für die Nährstoffdigestion

Manche Enzyme, wie zum Beispiel Lipase und Amylase, werden in aktiver Form in das Duodenallumen abgegeben, während andere Enzyme, wie die Proteasen Trypsin und Chymotrypsin, in Form inaktiver Zymogene, sezerniert werden. Diese Zymogene werden erst im Duodenum zur enzymatisch wirksamen Form aktiviert. Die Aktivierung von Trypsinogen erfolgt durch Abspaltung eines Hexapeptidrests durch die duodenale Enteropeptidase und durch bereits vorhandenes Trypsin in Gegenwart von Calciumionen. So entstandenes Trypsin aktiviert wiederum durch Spaltung einer Peptidbindung andere Zymogene einschließlich von weiterem Trypsinogen.

1.2 Nervale und hormonale Regulation der Pankreassekretion

Die Innervation des Pankreas erfolgt parasympathisch durch den Nervus Vagus, sympathisch durch die Nervi Splanchnici, sowie durch peptiderge intrapankreatische Nervenfasern. Weiterhin bestehen cholinerge gastro- und enteropankreatische Reflexbögen. Die efferenten Vagusfasern, die im Wesentlichen an der Versorgung der ekbologisch aktiven Azinuszellen beteiligt sind, setzen Acetylcholin und vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP) frei. Acetylcholin aktiviert über M_3 -Cholinozeptoren die Phosphatidylinositol-Signalkette im Inneren der Azinuszellen, was zu einem Anstieg der zytosolischen Ca^{++} -Konzentration führt. Noradrenerge sympathische Fasern wirken hemmend auf die Pankreassekretion (Holst 1990).

Die stärksten humoralen Stimuli des exokrinen Pankreas sind die gastrointestinalen Polypeptidhormone Sekretin und Cholezystokinin. Das in den S-Zellen des duodenalen und zum Teil des jejunalen Epithels gebildete Sekretin stimuliert die Wasser- und Bicarbonatsekretion der Pankreasgänge. Cholecystokinin (CCK) wird hauptsächlich in den I-Zellen des Epithels im Duodenum, in geringeren Mengen auch weiter distal gebildet und stimuliert in den pankreatischen Azinuszellen die Sekretion des neutralen, chloridreichen Saftes, der die Verdauungsenzyme enthält. Man geht davon aus, dass CCK beim Menschen nicht direkt auf die Azinuszellen wirkt, sondern die stimulierende Wirkung der cholinergen Nervenendigungen des Parasympathikus moduliert (Adler et al. 1991, Beglinger et al. 1992, Katschinski et al. 1995). Weitere wichtige Stimulanzien des exokrinen Pankreas sind Gastrin und VIP. Die Hormone Somatostatin,

Glukagon und pankreatisches Polypeptid haben dagegen hemmenden Einfluss auf die pankreatische Enzymsekretion (Schusdziarra 1989). Auch die intestinalen Peptidhormone GLP-1 und PYY hemmen die Pankreasenzymsekretion (Keller et al. 2006).

1.3 Exokrine Pankreasinsuffizienz

Unter einer exokrinen Pankreasinsuffizienz versteht man eine Herabsetzung der exokrinen Sekretion des Pankreas bei Prüfung seiner Funktion unter reproduzierbaren Bedingungen (Rick 1970). Folgende Tabelle (**Tab. 2**) zeigt die häufigsten Ursachen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz (Lankisch 1989).

Tabelle 2: Ursachen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz

-
1. chronische Pankreatitis
 2. Pankreaskarzinom (meist Pankreaskopfkarzinom)
 3. akute Pankreatitis (meist passagere Insuffizienz)
 4. Zustand nach Pankreasresektion
 5. Zustand nach Pankreastrauma (oft passagere Insuffizienz)
 7. Mukoviszidose
 8. Angeborene Insuffizienz (Enzymdefekte, Zystenpankreas; Shwachman-Syndrom = exokrine Pankreasinsuffizienz mit Zwergwuchs, Dysostosen und chronischer Neutropenie)
 9. Hämochromatose
 10. Kwashiorkor (Proteinmangelernährung)
-

Aufgrund einiger anatomischer und physiologischer Besonderheiten reagiert die Lipiddigestion gegenüber störenden Einflüssen sensibler als die Verdauungsmechanismen anderer Nährstoffe.

Die pankreatische Amylase ist ein sehr stabiles Enzym. Deshalb erreicht ein sehr hoher Anteil der in das Duodenum sezernierten Amylase das terminale Ileum in aktiver Form (Layer et al. 1986 a, Layer et al. 1990 a, Layer et al. 1990 b, Holtmann et al. 1997). Demgegenüber erreichen lediglich 20 bis 30 % der pankreatisch sezernierten Proteasen das terminale Ileum. Während der Dünndarmpassage wird von allen Pankreasenzymen jedoch die Lipase am stärksten inaktiviert, so dass nur ein kleiner Anteil des Enzyms in aktiver Form das terminale Ileum erreicht (Layer et al. 1986 a, Granger et al. 1975). Die Inaktivierung der Pankreasenzyme im Dünndarmlumen erfolgt hauptsächlich durch proteolytische Enzyme. Einige Studien weisen darauf hin, dass insbesondere Chymotrypsin für die Deaktivierung der pankreatischen Lipase im Dünndarmlumen verantwortlich ist (Layer et al 1990 a, Thiruvengadam et Di Magno 1988).

Die Proteinverdauung beginnt mit intragastraler proteolytischer Aktivität und wird neben pankreatischen Enzymen durch Bürstensaumenzyme des Dünndarms fortgesetzt. Aufgrund dieser extrapankreatischen proteolytischen Kapazitäten bleibt die Proteinverdauung selbst dann weitgehend erhalten, wenn praktisch alle luminalen proteolytisch aktiven pankreatischen Enzyme unter experimentellen Bedingungen blockiert werden (Layer et al. 1990 b). Ganz ähnlich wird in Abwesenheit der pankreatischen Amylaseaktivität die Stärkeverdauung zwar verringert, aber bis zu 80 % durch Amylase der Ohrspeicheldrüse und Bürstensaumoligosaccharidasen des Dünndarms aufrecht erhalten (Layer et al. 1986 b). Extrapankreatische lipolytische Enzyme, insbesondere die gastrale Lipase, leisten einen nur geringen Beitrag zur Lipidverdauung beim Menschen (Sternby et al. 1992, Layer et Keller 2005, Carriere et al. 2005). Darüber hinaus existiert kein System von Triglycerid-verdauenden Bürstensaumenzymen im Bereich des Dünndarms. Folglich hängt die Lipidverdauung des gesamten Gastrointestinaltraktes in der Hauptsache von der pankreatischen Lipase und deren Kofaktoren ab.

Im Verlaufe einer chronischen Pankreatitis ist die pankreatische Kapazität, Lipase zu synthetisieren und zu sezernieren früher und schwerer beeinträchtigt als bei anderen Pankreasenzymen (Layer et Keller 1999). Die im Zuge einer chronischen Pankreatitis verminderte pankreatische Bicarbonatsekretion in das Duodenum beeinträchtigt die luminale Pankreaslipase insofern besonders, als dass Lipase wegen der damit verbun-

denen intraduodenalen pH-Wert-Senkung stärker inaktiviert wird als andere Enzyme (Di Magno et al. 1977).

Zusammenfassend ist zu bemerken, dass verglichen mit anderen Enzymen wie Trypsin, Chymotrypsin oder Amylase, die pankreatische Synthese und Sekretion von Lipase schneller beeinträchtigt wird, ihre intraluminale Überlebenszeit kürzer ist und ihre luminale Verdauungsaktivität durch nichtpankreatische Mechanismen kaum kompensiert wird (Layer et Keller 1999). Wegen des Bicarbonatmangels erniedrigte intraluminale pH-Werte führen darüber hinaus zur Deaktivierung von Gallensäuren, und die Gallensäuresekretion wird bei Malabsorption weiter besonders stark gehemmt (Keller et al. 2006).

Leitsymptom einer schweren exokrinen Pankreasinsuffizienz ist daher die Steatorrhoe (Mössner 1994). Dazu kommt es allerdings erst bei einem Funktionsausfall der Bauchspeicheldrüse von mehr als 90 % (Di Magno et al. 1973). Eine erhebliche Herabsetzung der exokrinen Pankreassekretion kann demnach schon lange vor Einsetzen einer Steatorrhoe bestehen. Abhängig von Stuhlfettausscheidung und direkt gemessener pankreatischer Sekretionsleistung wird die exokrine Pankreasinsuffizienz in drei verschiedene Schweregrade eingeteilt (Lankisch et al. 1983):

- Leichte Pankreasinsuffizienz: HCO_3 -Sekretion normal, Sekretion eines oder mehrerer Enzyme erniedrigt, normale Stuhlfettausscheidung
- Mittelschwere Pankreasinsuffizienz: HCO_3 -Sekretion und Enzymsekretion reduziert, normale Stuhlfettausscheidung
- Schwere Pankreasinsuffizienz: HCO_3 -Sekretion und Enzymsekretion stark reduziert, Steatorrhoe

Der Messung der Lipaseaktivität beziehungsweise der Lipidverdauung kommt also bei der Pankreasfunktionsdiagnostik eine besondere Bedeutung zu.

1.4 Exokrine Pankreasfunktion bei Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus gehört nicht zu den wesentlichen Ursachen einer mit einer Steatorrhoe einhergehenden schweren exokrinen Pankreasinsuffizienz. Es besteht aber eine Koinzidenz leichter Formen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ I und II (Bretzke 1984, Frier et al. 1976). Zum Verständnis möglicher pathophysiologischer Zusammenhänge ist es wichtig, sich manche Besonderheiten des Pankreas als sowohl endokrin als auch exokrin aktives Organ zu vergegenwärtigen.

1.4.1 Inselzell-Azinus-Achse

Die Aufteilung des menschlichen endokrinen Pankreas in etwa eine Million Inseln, die disseminierte Anordnung dieser Inseln im exokrinen pankreatischen Gewebe und das Vorhandensein kapillärer Anastomosen zwischen Inseln und exokrinem Gewebe führte Henderson 1969 zu der Annahme eines evolutionären Vorteils dieser Morphologie gegenüber einfacheren Vertebraten, bei denen im einfachsten Falle der endokrine Teil des Pankreas aus einem separaten Organ besteht (Henderson 1969). Eine wichtige Konsequenz dieser speziellen Anordnung ist eine enorm hohe Kontaktfläche zwischen beiden Geweben. Das Konzept der Inselzell-Azinus-Achse basiert morphologisch auf diesem besonderen insuloazinären portalen Gefäßsystem und funktionell auf der Beobachtung, dass Inselhormone, insbesondere Insulin, direkt die Azinuszellfunktion regulieren (Williams et Goldfine, 1985).

Es wurde in zahlreichen Experimenten gezeigt, dass durch insuloazinäre portale Perfusion lokal erhöhte Insulinkonzentrationen (Fujita 1973, Fujita et Murakami 1973), insbesondere in sogenannten periinsulären Azini (Malaisse-Lagae et al. 1975, Bhandayan et Ito 1979), zu einer Stimulation und somit Aktivitätssteigerung der exokrinen Pankreassekretion beitragen können (Korc et al. 1981, Sankaran et al. 1981). Umgekehrt führte die Schaffung einer diabetischen Stoffwechsellage zur Reduktion der exokrinen Pankreassekretion (Gröger et Layer 1995). Unter Stimulation des exokrinen Pankreas wirkt Glukagon beim Menschen hemmend auf die pankreatische Enzymse-

kretion (Dyck et al. 1970). Die beim Diabetes mellitus vorliegende α -Zellüberfunktion mit konsekutiver Hyperglukagonämie kann ebenfalls zur Entwicklung einer exokrinen Pankreasinsuffizienz beitragen (Unger et al. 1970).

1.4.2 Pankreasmorphologie bei Diabetes mellitus

Im Sektionsgut von Patienten mit Typ 1 Diabetes zeigte sich eine Reduktion von Gewicht und Volumen des Pankreas, intra- und periinsuläre entzündliche Infiltrate, eine intra- und perilobuläre Sklerose und eine leichte Atrophie der Azini (Gepts 1965, Doniach et Morgan 1973). Bei erst kürzlich an einem Typ 1 Diabetes erkrankten Patienten beobachtete man, dass Langerhans-Inseln mit sehr niedrigem Insulingehalt von atrophischen, kleinen und zymogenarmen Azini umgeben waren, während sich um insulinreiche Inseln normale Azini anordneten (Foulis et Stewart 1984).

1.4.3 Exokrine Pankreasinsuffizienz bei Diabetes mellitus

Die Frage, ob beim Diabetes mellitus auch eine Schädigung der exokrinen Pankreasfunktion vorhanden ist, wird sehr unterschiedlich beurteilt. Obwohl eine Steatorrhoe, als Ausdruck einer schweren Pankreasinsuffizienz, bei gut eingestellten Diabetikern nicht häufiger ist als bei Stoffwechselgesunden, kommt es beim Diabetiker oftmals zu pathologischen Ergebnissen von Pankreasfunktionsuntersuchungen (Bretzke 1984). Es existieren mehrere mögliche Mechanismen, die ursächlich für eine exokrine Pankreasinsuffizienz bei Patienten mit Diabetes mellitus in Frage kommen (Gröger et Layer 1995):

- Fehlende trophische Wirkung auf Azinuszellen durch Insulinmangel
- Pankreasfibrose durch diabetische Mikroangiopathie
- Hemmender Einfluss von Hormonen wie Glukagon, Somatostatin oder pankreatisches Polypeptid
- Zerstörung des endokrinen und exokrinen Pankreas durch einen übergreifenden autoimmunologischen Prozess

Untersuchungen mit intrajejunaler Aminosäure- und intravenöser Sekretin-CCK-Stimulation ergaben bei Diabetespatienten etwa um 60 % reduzierte Sekretionsraten von Amylase und Bicarbonat im Vergleich zu gesunden Personen (el Newihi et al. 1988). Eine andere Studie zeigte ebenfalls eine signifikant reduzierte Sekretion von Bicarbonat, Trypsin und Amylase bei Diabetespatienten im Vergleich zu Nichtdiabetikern unter exogener Stimulation mit Sekretin und CCK. 80 % der Diabetiker hatten pathologische Trypsinwerte und 65 % hatten pathologisch erniedrigte Amylasewerte. Der Grad der Mindersekretion korrelierte dabei mit der Diabetesdauer (Frier et al. 1976). Bei Untersuchungen von Chey et al. fanden sich nach Sekretin- und CCK-Stimulation in 77 % der Diabetespatienten eine Störung der exokrinen Pankreasfunktion, ohne dass eine Korrelation zwischen Ausmaß der Pankreasinsuffizienz und der Dauer oder dem Schweregrad des Diabetes oder der Dosis des benötigten Insulins beobachtet wurde (Chey et al. 1963).

Zusammenfassend ist zu bemerken, dass Diabetespatienten selten eine schwere, häufig jedoch eine leichte bis mäßige Einschränkung der exokrinen Pankreasfunktion aufweisen. Patienten mit Typ 1 Diabetes haben in etwa 25 bis 80 % der Fälle eine leichte bis mittelschwere exokrine Pankreasinsuffizienz, wohingegen die Prävalenz der exokrinen Pankreasinsuffizienz bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mit 15 bis 73 % etwas geringer ist (Keller et al. 2005).

1.5 Etablierte Pankreasfunktionstests

Bei der Diagnostik einer exokrinen Pankreasinsuffizienz unterscheidet man zwischen direkten und indirekten Untersuchungsmethoden. Bei direkten Pankreasfunktionstests werden die Parameter der Pankreassekretion wie Bicarbonatgehalt und Pankreasenzyme direkt gemessen. Bei indirekten Pankreasfunktionstests kann mit Hilfe bestimmter Testsubstrate aus dem Nachweis einer verminderten pankreatischen Verdauungsleistung auf eine verminderte Pankreassekretion geschlossen werden.

Invasive, direkte Pankreasfunktionstests wie der Sekretin-Pankreozymin- bzw. Sekretin-Cerulein-Test haben die höchste Sensitivität und Spezifität bezüglich der Diagnos-

tik einer exokrinen Pankreasinsuffizienz. Sie sind jedoch zeitaufwändig, invasiv, teuer, unkomfortabel und nicht standardisiert. Indirekte Pankreasfunktionstests wie der Pankreolauryltest® oder der NBT-PABA-Test sind in der Handhabung deutlich praktikabler, besitzen jedoch wesentlich niedrigere Sensitivität und Spezifität, besonders bei Vorliegen einer nur leichten oder mittelschweren exokrinen Pankreasinsuffizienz (Löser et al. 1996). In Deutschland sind sie außerdem aktuell nicht verfügbar.

1.5.1 Sekretin-Pankreozymin-Test

Der Sekretin-Pankreozymin-Test (SP-Test) ist ein direkter Pankreasfunktionstest und gilt als Referenzmethode der exokrinen Pankreasfunktionsdiagnostik. Er weist im Vergleich zu anderen Tests im Frühstadium einer chronischen Pankreatitis mit nur leicht eingeschränkter Sekretionsleistung die höchste Sensitivität und Spezifität auf (Schmidt 1997). Durch intravenöse Injektion der Hormone Sekretin und Pankreozymin oder des Analogons Cerulein wird die exokrine Pankreassekretion stimuliert und über eine Duodenalsonde der Chymus mit dem Sekret der Bauchspeicheldrüse aspiriert und analysiert (Rick 1970). Aufgrund des großen Zeit- und Kostenaufwandes und der für den Patienten belastenden und unangenehmen Untersuchung ist dieses Testverfahren für die Routinediagnostik schlecht geeignet und pankreatologisch orientierten Zentren vorbehalten (Löser et Fölsch 1996). Trotz hoher Aussagekraft ist der Test außerdem nicht international standardisiert, und die Ergebnisse und Referenzwerte der verschiedenen Zentren lassen sich nicht miteinander vergleichen (Richter et al. 1992).

1.5.2 Pankreolauryltest® und NBT-PABA-Test

Beim Pankreolauryltest® wird zusammen mit einer Testmahlzeit eine bestimmte Menge Fluoresceindilaurat oral verabreicht, welches durch pankreasspezifische Cholinesterase gespalten wird (Kaffarnik et Meyer-Bertenrath 1969). Untersuchungen an Patienten mit chronischer Pankreatitis ergaben eine Sensitivität von 97,6 % und einer Spezifität von 90 % (Lankisch et al. 1983). Der NBT-PABA-Test ähnelt vom Testprinzip und der Aussagekraft her dem Pankreolauryltest®, verwendet aber N-Benzoyl-

L-tyrosyl-paraaminobenzoessäure (NBT-PABA) als Substrat (Imondi et al. 1972, Thomas et al. 2003). Beide Tests sind aktuell in Deutschland nicht verfügbar.

1.5.3 Stuhlfettbestimmung, Chymotrypsin und Elastase 1 im Stuhl

Die titrimetrische Neutralfettanalyse nach Van de Kamer erfasst quantitativ freie Fettsäuren und Fettsäureester im Stuhl und wird als Referenzmethode der Fettassimilationsdiagnostik eingesetzt (Van de Kamer et al. 1949). Außerdem gibt es die Methode der Near-Infrarot-Reflexions-Analyse (NIRA), um den Stuhlfettgehalt zu quantifizieren (Picarelli et al. 1995). Die normale Assimilation von Nahrungstriglyceriden ist sowohl von der pankreatischen Lipolyse, als auch von funktionierender hepatobiliärer Sekretion für die Mizellenbildung, mukosaler Resorptionsleistung, mukosaler Re-veresterung und lymphatischem Abtransport abhängig. Neben einer Pankreasinsuffizienz kommen also auch Erkrankungen, die andere dieser Partialfunktionen beeinträchtigen, ursächlich für eine Steatorrhoe in Betracht.

Eine Untersuchung von 246 Probanden zeigte für die Bestimmung der Chymotrypsinaktivität im Stuhl (Tympner et al. 1977) eine Sensitivität von 97 % und eine Spezifität von 93 % (Schneider et al. 1974). Die Sensitivität ist jedoch abhängig vom Ausmaß der Insuffizienz. Sie beträgt 95 % im Falle einer schweren Pankreasinsuffizienz und sinkt auf lediglich 67 % bei Vorliegen einer nur leichten Sekretionsstörung (Ammann et al. 1968).

Älteren Untersuchungen zufolge wurde dem Elastase 1-Gehalt einer Stuhlprobe bezüglich einer exokrinen Pankreasinsuffizienz im Rahmen einer chronischen Pankreatitis eine hohe Aussagekraft zugesprochen. Er hatte bei gleicher Sensitivität eine deutlich höhere Spezifität als der Pankreolauryltest® und galt bei vergleichbarer Spezifität sensitiver als der Chymotrypsin-Stuhltest (Dominguez-Munoz et al. 1995). Eine aktuellere Metaanalyse, welche die Testgenauigkeit bei verschiedenen Schweregraden einer exokrinen Pankreasinsuffizienz berücksichtigt, ermittelte jedoch den Pankreolauryltest als diejenige Methode mit der vergleichsweise besten Aussagekraft (Siegmond et al. 2004) (**Tab. 3**):

Tabelle 3: Genauigkeit etablierter Pankreasfunktionstests bei Vorliegen einer leichten (LI), mittelschweren (MI) und schweren (SI) exokrinen Pankreasinsuffizienz

	Sensitivität (LI)	Sensitivität (MI)	Sensitivität (SI)	Spezifität
Pankreolauryl	63%	76%	94%	85%
Elastase-1-Test	54%	75%	95%	79%
Chymotrypsin	54%	53%	89%	74%
NBT-PABA	49%	64%	72%	83%

Aus Tabelle 3 ist ersichtlich, dass keiner der verfügbaren nicht-invasiven Pankreasfunktionstests sensitiv genug ist, um eine leichte bis mittelschwere exokrine Pankreasinsuffizienz zuverlässig nachzuweisen (Sigmund et al. 2004).

1.5.4 Pankreasenzyme im Serum

Die enzymatische Bestimmung der sogenannten trypsin-like immunoreactivity (TLI) und der pankreatischen Isoamylase im Serum erwiesen sich als nicht sensitiv genug, um als Screening-Test für die exokrine Pankreasinsuffizienz eingesetzt zu werden (Lankisch et al. 1986, Jacobson et al. 1984).

1.6 ^{13}C -Atemtests zur Messung der exokrinen Pankreasfunktion

Seit einigen Jahren werden in der gastroenterologischen Funktionsdiagnostik auch Atemtests mit ^{13}C -markierten Substraten verwendet. Diesen Atemtests liegt ein einheitliches Prinzip zugrunde. Nach oraler oder intravenöser Verabreichung des Substrates erfolgt dessen Metabolisierung im Körper zu ^{13}C -markiertem Kohlendioxid, das abgeatmet wird. Dabei kann die $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation nur dann als direkte Messgröße des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes angesehen werden, wenn alle anderen metabolischen und Transportschritte vor- oder nachher unter normalen und pathologischen Bedingungen schneller ablaufen (Braden et al. 1991). In Atemgasproben, die in be-

stimmten zeitlichen Intervallen abgenommen werden, kann das Verhältnis von $^{13}\text{CO}_2$ und $^{12}\text{CO}_2$ als sogenannter δ -Wert ermittelt werden. Aus dem Inkrement über einem zu Testbeginn gemessenen Basalwert (δ over baseline, DOB) kann auf Leistung und Geschwindigkeit des zugrunde liegenden Stoffwechselprozesses rückgeschlossen werden. Je nach Testverfahren kommen dabei einfache Zweipunktmessungen oder aufwendige Integralkurven zur Anwendung (Keller et al. 2005).

Für die indirekte Messung der exokrinen Pankreasfunktion wurden Tests mit ^{13}C -markierten komplexen Kohlenhydraten (^{13}C -Stärke), Proteinen (Hühnereiweiß) und Lipiden (^{13}C -markierte gemischte Triglyceride, ^{13}C -Hiolein, ^{13}C -Triolein, ^{13}C -Palmitin) beschrieben (Keller et al. 2005). Triglyceride können erst vom menschlichen Dünndarm resorbiert werden, nachdem sie durch die Pankreaslipase zu 2-Monoacylglycerol und freien Fettsäuren hydrolysiert wurden. Untersucht wurden bislang ^{13}C -markiertes Tripalmitin, Triolein, Hiolein, Trioctanoin und sogenannte gemischte Triglyceride (^{13}C -MTG), bei denen am zweiten Kohlenstoffatom des Glycerinmoleküls ^{13}C -markierte Oktansäure gebunden ist. ^{13}C -markierte gemischte Triglyceride bieten als Atemtestsubstrat gegenüber anderen Lipiden mehrere Vorteile (Keller et al. 2005): In einer normalen Diät sind nur geringe Mengen Oktansäure enthalten, so dass das markierte Substrat kaum durch unmarkiertes verdünnt wird. Mittelkettige Fettsäuren wie die Oktansäure werden außerdem schneller hepatisch metabolisiert als langkettige Fettsäuren, und $^{13}\text{CO}_2$ wird entsprechend früher abgeatmet. Dies ermöglicht eine kürzere Testdauer. Außerdem wird ^{13}C -markierte Oktansäure in geringerem Maße in körpereigenes Fettgewebe eingebaut. Deshalb kommt es im Vergleich zu anderen markierten Substraten zu einer höheren maximalen ^{13}C -Exhalation und einer höheren Gesamtabatmungsrate (Wutzke et al. 1999). Dies ist vorteilhaft für eine bessere Unterscheidung zwischen normalen und pathologischen Ergebnissen.

Stärke scheint als Substrat zur Messung der exokrinen Pankreasfunktion ungeeignet zu sein. Der Vergleich eines ^{13}C -Atemtests mit 50 g Maisstärke mit dem Sekretin-Pankreozymin-Test und der Elastase-1- sowie Chymotrypsinmessung im Stuhl zeigte eine nur unzureichende Genauigkeit des ^{13}C -Stärke-Atemtests (Loser et al. 1997). Das liegt zum einen daran, dass die Amylasesekretion auch anderer Speicheldrüsen wesentlich zur Stärkespaltung beitragen (Fried et al. 1987) und andererseits werden

selbst bei nahezu vollständiger experimenteller Hemmung der Amylaseaktivität nach Aufnahme von Reisstärke noch ca. 80 % der Kohlenhydrate unabhängig von enzymatischer Spaltung resorbiert (Layer et al. 1986 b).

Auch die Resorption von Proteinen ist nicht nur von der Proteasensekretion des Pankreas abhängig. Neben der Proteolyse im sauren Milieu des Magens und durch Bürstensaumenzyme werden Proteine auch bakteriell verstoffwechselt (Evenepoel et al. 1998, Macfarlane et Macfarlane 1997, Nordgaard et Mortensen 1995). Dennoch zeigten Untersuchungen eine gute Korrelation zwischen der duodenalen Trypsinflussrate und der kumulativen ^{13}C -Exhalation nach Ingestion von ^{13}C -markierten Proteinen (Evenepoel et al. 2000). Der Test befindet sich aber noch im experimentellen Stadium.

1.7 Zusammenfassende Wertung etablierter Pankreasfunktionstests und des ^{13}C -MTG-Tests

Nur direkte Pankreasfunktionstests, wie der Sekretin-Pankreozymin-Test (SP-Test), ermöglichen die Registrierung leichter bis mittelschwerer Formen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz. Im Gegensatz zu diesen, in der Regel invasiven, zeit- und kostenaufwändigen Untersuchungsmethoden gewährleistet der Test mit ^{13}C -markierten gemischten Triglyceriden (^{13}C -mixed-Triglycerid CO_2 -Atemtest oder ^{13}C -MTG-Test) als nicht invasiver, indirekter Pankreasfunktionstest eine wesentlich einfachere Handhabung. Er misst die intestinale Lipolyse und liefert nicht nur Informationen über die kumulative ^{13}C -Exhalation, sondern auch über kinetische Daten. Neben einer guten Sensitivität für eine schwere Pankreasinsuffizienz (92-100 %) bietet der ^{13}C -MTG-Test in seiner bislang üblichen Handhabung eine jedoch deutlich geringere Sensitivität für das Vorliegen leichter und mittelschwerer Formen einer Pankreasinsuffizienz (46-62 %) und eine nur begrenzte Spezifität (69-85 %) (Löser et al. 1998). Ein generelles Problem von Pankreasfunktionsprüfungen und ^{13}C -Atemtests ergibt sich durch die mögliche Beeinflussung von zahlreichen Zwischenschritten bis zur ^{13}C -Exkretion. Störungen der Funktion von Magenentleerung, mukosaler Absorption, hepatischer Zirkulation, endogener CO_2 -Produktion und pulmonaler CO_2 -Exhalation können das Testergebnis beeinflussen und somit zur Reduktion von Sensitivität und Spezifität

beitragen (Löser et al. 1998). Hierbei ist vor allem zu berücksichtigen, dass bereits geringe körperliche Aktivität die CO_2 -Produktion gegenüber dem Ruhezustand um etwa 50 % erhöht (Keim et al. 2004, Westerterp et Plasqui 2004).

Möglichkeiten zur Verbesserung der ^{13}C -MTG-Testgenauigkeit wären somit zum einen die Kontrolle der Magenentleerungsgeschwindigkeit und der endogenen CO_2 -Produktion, als zentrale einflussnehmende Faktoren. Andererseits könnte eine Erhöhung der Lipiddosis in der Testmahlzeit eine bessere Abgrenzung verschiedener Schweregrade einer exokrinen Pankreasinsuffizienz ermöglichen. Bei niedriger Lipiddosis reicht die Lipasesekretion von Patienten mit eingeschränkter exokriner Pankreasfunktion aus, um Lipide ähnlich schnell wie Pankreasgesunde zu spalten. Wenn jedoch eine ausreichend hohe Lipiddosis die lipolytische Kapazität von Personen mit nur leicht reduzierter Enzymsekretion übersteigt, führt dies möglicherweise durch die somit verzögerte ^{13}C -MTG-Digestion und verspätete $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation zur besseren Unterscheidbarkeit von nur leichten und mäßigen Graden einer exokrinen Pankreasinsuffizienz.

1.8 Zielsetzung

Bislang existieren keine nicht-invasiven Verfahren, die mit hinreichender Genauigkeit eine Abgrenzung zwischen normaler Pankreasfunktion und leichter beziehungsweise mittelschwerer Pankreasinsuffizienz erlauben.

Der ^{13}C -Atemtest mit gemischten Triglyceriden (^{13}C -MTG-Test) ist ein nicht-invasives indirektes Verfahren, das die intestinale Lipolyse als Maß für die exokrine Pankreasfunktion bestimmt und somit die klinisch besonders wichtige und besonders anfällige Lipasesekretion erfasst. Allerdings bieten die bislang praktizierten Verfahren bezüglich Sensitivität und Spezifität keinen Vorteil gegenüber anderen nicht-invasiven Verfahren.

Ziel der vorliegenden Studie war es, zu prüfen, ob durch Berücksichtigung der Magenentleerungsgeschwindigkeit, durch Standardisierung der endogenen CO_2 -

Produktion und durch Steigerung der verabreichten Lipiddosis, die Aussagekraft des ^{13}C -MTG-Tests verbessert werden kann. Zu diesem Zweck führten wir einen Sekretin-Pankreozymin-Test zur exakten Quantifizierung der exokrinen Pankreasfunktion, einen ^{13}C -Oktansäure-Atemtest zur Messung der Magenentleerungsgeschwindigkeit und einen modifizierten ^{13}C -MTG-Test mit erhöhter Lipiddosis durch und zwar bei Gesunden und Patienten mit Diabetes mellitus. Während beider Atemtests wurden die Probanden angewiesen sitzende Haltung einzunehmen, um körperliche Aktivität zu meiden. Diabetespatienten waren bei unserer Fragestellung insofern geeignete Probanden, als dass sie, wie in dem vorangehenden Abschnitt dargestellt, häufig pathologisch erniedrigte Pankreasenzymsekretionsraten im Sinne einer leichten bis mittelschweren Pankreasinsuffizienz aufweisen (Gröger et Layer 1995).

2 Material und Methoden

2.1 Probanden

An der Studie nahmen insgesamt 26 Probanden, 12 Gesunde und 14 Diabetespatienten, freiwillig teil.

Die Gruppe der gesunden Probanden bestand aus 6 Frauen und 6 Männern im Alter zwischen 21 und 31 Jahren (mittleres Alter 26,5 Jahre). 7 Frauen und 7 Männer im Alter zwischen 20 und 66 Jahren (mittleres Alter 46,5 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 1 (n=10) und Typ 2 (n=4) bildeten die Patientengruppe. Nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung über Inhalte und Risiken war vor Durchführung jeglicher bezüglich der Studie relevanter Maßnahmen eine schriftliche Einverständniserklärung zu leisten. Das Protokoll wurde von der Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg befürwortet.

Für die Teilnahme an der Studie bestanden folgende Einschlusskriterien: Mit Ausnahme des Diabetes mellitus und den damit assoziierten Begleiterkrankungen innerhalb der Patientengruppe musste ein guter, altersentsprechender Gesundheitszustand vorliegen und dieser durch eine körperliche Untersuchung und ein normales Routinelabor bestätigt werden. Nur Probanden im Alter zwischen 18 und 75 Jahren mit einem „body mass index“ unter 30 kg/m² kamen in Frage. Bei weiblichen Teilnehmern musste eine bestehende Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Es wurde sichergestellt, dass keine Pharmaka eingenommen wurden oder gastrointestinale Voroperationen stattgefunden hatten, welche die Magen-Darm-Motilität und -Funktion beeinträchtigen. Eine stark verzögerte Magenentleerungshalbwertszeit im ¹³C-Oktansäure-Atemtest, beispielsweise verursacht durch eine diabetische Gastroparese, hatte den Ausschluss aus der Studie zur Folge.

Es wurden insbesondere solche Diabetiker untersucht, die eine auf exokrine Pankreasinsuffizienz hinweisende abdominale Symptomatik wie Diarrhoen oder Meteorismus aufwiesen, wobei jedoch kein Patient Anhalt für eine Steatorrhoe und somit eine schwere exokrine Pankreasinsuffizienz hatte. Die Symptome wurden anhand eines

standardisierten Fragebogens quantifiziert. Bei jedem Diabetespatienten wurde außerdem Chymotrypsin im Stuhl bestimmt. Im Gegensatz zum Diabetiker führte ein pathologisches Ergebnis im Sekretin-Pankreozymin-Test beim Gesunden zum Studienabschluss (n=2).

2.2 Experimentelles Protokoll

Gegenstand der Studie waren 3 verschiedene Untersuchungen, welche bei jedem Probanden im Abstand von ca. 1 Woche ambulant im gastroenterologischen Funktionslabor des Israelitischen Krankenhauses in Hamburg durchgeführt wurden. Dabei handelte es sich um den Sekretin-Pankreozymin-Test, den ^{13}C -Oktansäure-Atemtest und den ^{13}C -MTG-Test.

Um Überlappungseffekte zu vermeiden, wurde zwischen den ^{13}C -Atemtests Tests ein Intervall von mindestens 3 Tagen eingehalten. Die einzelnen Untersuchungen, zu denen jeder Proband nüchtern erschien, starteten zwischen 8 und 9 Uhr morgens, wobei bis zum Ende der jeweiligen Untersuchung halbstündig der Blutzucker kontrolliert wurde. Bei Werten über 350 mg/dl oder unter 70 mg/dl oder bei subjektiven Symptomen der Hypoglykämie wurde bei den Diabetikern entsprechend Insulin subkutan oder Glucoselösung intravenös appliziert.

2.3 Sekretin-Pankreozymin-Test

Die Durchführung und Auswertung des Sekretin-Pankreozymin-Tests orientierte sich an den Empfehlungen des Europäischen Pancreasclubs (Rosien et al. 1996).

2.3.1 Intestinale Intubation

Die zur Flüssigkeitsaspiration verwendete flexible, naso-duodenale Lagerlöf-Sonde besteht aus einem 115 cm langen, 5 mm breiten, doppelläufigen, für den intrakorpora-

len Verlauf vorgesehenen Hauptteil, der sich nach außen Y-förmig in zwei 4 mm breite, je 54 und 58 cm lange, einlumige Abschnitte aufgabelt. Über eine Länge von 10 cm befinden sich distal an der Spitze des Hauptteils 9 spiralförmig angeordnete Aspirationsöffnungen mit Verbindung zum etwas längeren extrakorporalen Sondenabschnitt.

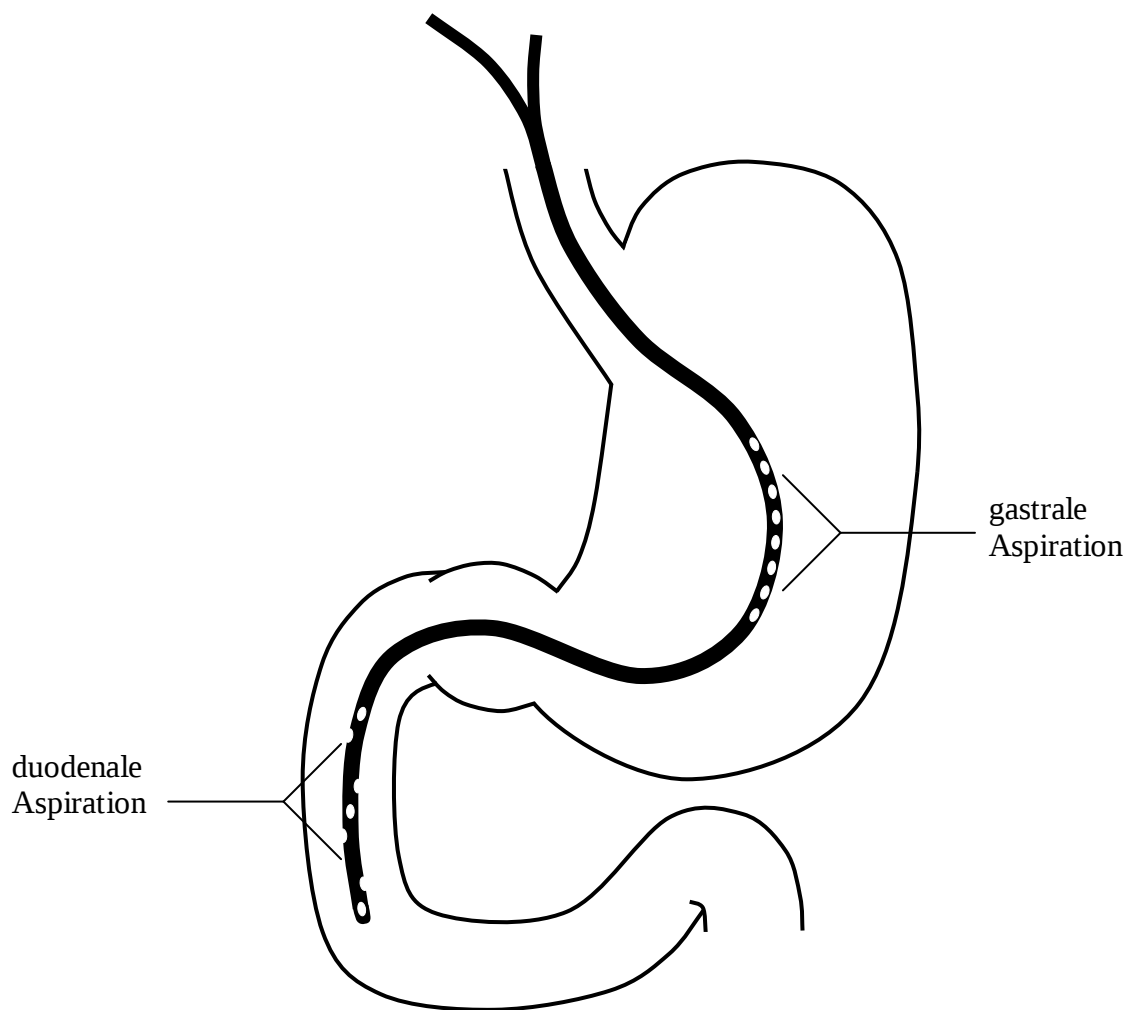


Abbildung 1: Schematische Darstellung der naso-duodenalen, doppel-lumigen Lagerlöf-Sonde zur gastralen und duodenalen Flüssigkeitsaspiration

In einem Abstand von 16 cm weiter proximal sind weitere 8 Öffnungen über eine Länge von 7,5 cm verteilt, die im kürzeren extrakorporalen Sondenabschnitt münden (Abb. 1).

Vor der transnasalen Intubation wurde mit Lidocain (Xylocain® Pumpspray, ASTRA GmbH, Wedel, Deutschland) sowohl Nasenhöhle, als auch Gaumenbereich lokal anästhesiert, um neben Schmerzen auch den Würgereflex zu reduzieren. Nach Einführen der Sonde in den Magen wurde diese unter ständiger Aspiration und Kontrolle von Konsistenz, Farbe und pH-Wert des gewonnenen Sekretes langsam vorgeschoben. Ziel war es, die proximale Aspirationsstelle intragastral und die distale intraduodenal zu platzieren (**Abb. 1**).

Als Anhaltspunkt für die korrekte Sondenlage diente dabei die für das jeweilige Hohlorgan charakteristische Beschaffenheit des drainierten Sekretes, welche im Hinblick auf unterschiedliche Konsistenz, Farbe und pH-Wert eine Abgrenzung gegeneinander ermöglichte (Lagerlöf 1942).

2.3.2 Hormonale Stimulation

Zur exogenen hormonalen Stimulation des Pankreas verwendeten wir Secretin-5HCL (Secrelux®, Goldham Bioglan Pharma GmbH, Zusmarshausen, Deutschland) und das CCK-Analogon Ceruletid, Tris(diethylamin)-Salz $3H_2O$ (Takus®, Pharmacia & Upjohn GmbH, Erlangen, Deutschland). Die intravenöse Verabreichung der Hormone erfolgte über 2 Perfusoren und getrennte periphere Zugänge am rechten und linken Arm. Secrelux® wurde mit 1 IE/kg/h und Takus® mit 75 ng/kg/h dosiert.

2.3.3 Versuchsablauf

Nach erfolgreicher Sondenplatzierung wurde über einen Zeitraum von 2½ Stunden mit Hilfe herkömmlicher 10-ml-Spritzen (Injekt 10 ml, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) separat duodenales und gastrales Sekret vollständig aspiriert. Dabei stimulierten wir nach einem 30-minütigen Basalintervall 1 Stunde lang mit Secrelux® und anschließend eine weitere Stunde lang mit Secrelux® und Takus® (**Abb. 2**).

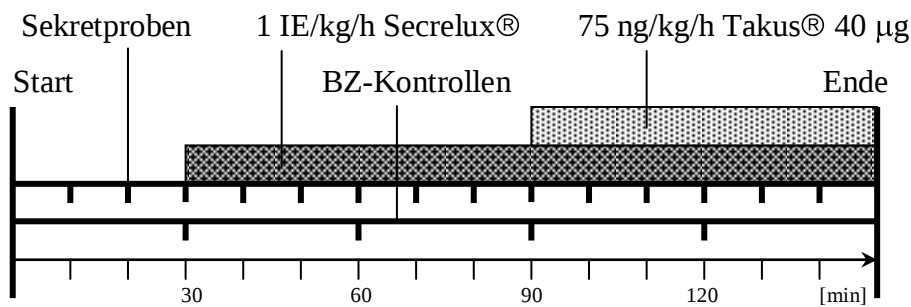


Abbildung 2: Ablauf des Sekretin-Pankreozymin-Tests

Alle 10 Minuten wurden Volumen und pH-Wert der so gewonnenen Flüssigkeiten bestimmt und das Duodenalsekret auf mehrere Aliquots verteilt. Die Proben wurden sofort auf Eis gelegt, nach Versuchsende bei -20°C tiefgefroren und spätestens nach 4 Wochen zur biochemischen Analyse wieder aufgetaut, da der lagerungsbedingte Verlust an initialer Pankreasenzymaktivität auf diese Weise sehr gering gehalten wird (Legg et Spencer 1975). Die Enzymaktivitäten wurden in U/ml bzw. U/min, die Sekretvolumina in ml, die Sekret-pH-Werte in $-\log[\text{H}^+]$ und die gastrale Säure- und duodenale Bicarbonatkonzentration in $\mu\text{val/ml}$ bzw. $\mu\text{val/min}$ angegeben.

2.4 Biochemische Analysen

Für die photometrische Trypsin- und Chymotrypsinbestimmung wurde ein Uvikon 922 Spectrophotometer (Uvikon 922, Kontron Instruments GmbH, Neufahrn, Deutschland) und Quarzküvetten mit einer Schichtdicke von 1 cm verwendet. Die Messung von Lipase und Amylase erfolgte mit dem automatischen Cobas Bio® Analysergerät (Cobas Bio®, Hoffmann-LaRoche Diagnostics, Basel, Schweiz). Es wurden jeweils Doppelbestimmungen durchgeführt.

2.4.1 Trypsin

Die Messung der Trypsinaktivität in den Duodenalsaftproben erfolgte durch Messung der Extinktionsänderung während der Trypsin-katalysierten Hydrolyse von p-Tosyl-L-

argininmethyl-ester, abgekürzt TAME. Durch Zugabe des aus CaCl_2 und Tris-(Hydroxymethyl-)Aminomethan-Lösung bestehenden TRIS-Puffers wurde ein für Trypsin optimaler und stabiler pH-Wert von 8,1 gewährleistet. Bei einer UV-Lichtwellenlänge von 247 nm und 25°C Reaktionstemperatur kommt es durch das stärker absorbierende, sich in der Lösung anreichernde Reaktionsprodukt p-Tosyl-arginin zu einer Extinktionszunahme, welche direkt proportional zur Trypsinaktivität ist (Hummel 1959). Zur Kontrolle wurde jedesmal ein Trypsinstandard mit bekannter Aktivität mitbestimmt.

2.4.2 Chymotrypsin

Chymotrypsin wurde bestimmt durch Messung der Extinktionsänderung während der Chymotrypsin-katalysierten Hydrolyse des in 26 % Methanol gelösten N-benzoyl-L-tyrosinethyl-esters, abgekürzt BTEE. Ein für Chymotrypsin stabiles pH-Optimum von 7,8 wurde ebenfalls durch Zugabe von TRIS-Puffer erreicht. Bei 256 nm Wellenlänge und 25°C Reaktionstemperatur wurde die Extinktionszunahme durch das bei der Reaktion entstehende N-benzoyl-L-tyrosin gemessen (Hummel 1959). Auch hier erfolgte eine Kontrolle durch Mitbestimmung eines Chymotrypsinstandards mit bekannter Aktivität.

2.4.3 Lipase

Zur Bestimmung der Lipaseaktivität wurde bei 340 nm Wellenlänge die Extinktionsabnahme gemessen, welche aus der Lipase-katalysierten Reaktion: Triolein + 2 H_2O $\leftrightarrow$ Monoglycerid + 2 Ölsäure bei 25°C resultiert (Ziegenhorn et al. 1979). Verwendet wurde das TECO•DIA Lipase-Fertigreagenz und die Kontrollseren Preci-norm® U und Precipath® U.

2.4.4 Amylase

Die Amylasebestimmung erfolgte durch einen photometrischen Test, in dem das Substrat 4,6-Ethyliden-(G₇)-p-nitrophenol-(G₁)- α -D-maltoheptaosid (EPS-G7) von α -Amylasen in verschiedene Bruchstücke zerlegt wird. Diese werden in einem zweiten Schritt von α -Glucosidase unter Bildung von Glucose und p-Nitrophenol hydrolysiert. Die bei 405 nm Wellenlänge und 25°C Reaktionstemperatur gemessene Extinktionszunahme ist direkt proportional zur Amylaseaktivität (Kruse-Jarres et Kaiser 1989). Für die Bestimmung wurde das gebrauchsfertige α -Amylase CC FS Reagenz und die Kontrollseren Precinorm® U und Precipath® U verwendet.

2.4.5 Gastrale Salzsäure- und duodenale Bicarbonatkonzentration

Die gastrale Salzsäure- und duodenale Bicarbonatkonzentration wurde durch Titration mit Lauge bzw. Säure ermittelt. Dafür wurde ein elektronisches Titrationsmodul (aku-drive® titration, Hirschmann Laborgeräte GmbH & Co. KG, Eberstadt, Deutschland) und ein Mikroprozessor-pH-Meter (HI 931401, MS Laborgeräte, Heidelberg, Deutschland) verwendet. Unter Annahme der äquimolaren Neutralisation wurden 10 ml Magensaft mit 0,1 M NaOH und 10 ml Duodenalsaftaspirat mit 0,1 M HCl jeweils bis zu einem pH-Wert von 7 titriert. Die Bicarbonatbestimmung erfolgte dabei umgehend nach der Sekretgewinnung, um den Bicarbonatverlust durch Umwandlung in Kohlendioxid möglichst gering zu halten. Die gesuchte Probenkonzentration ließ sich mit Hilfe der Titrationsvolumina berechnen:

$$\text{Probenkonzentration} = \frac{\text{Titrationvolumen} \cdot \text{Titrationskonzentration}}{\text{Probenvolumen}}$$

2.4.6 Materialien und Substanzen

Die folgende Tabelle (**Tab. 4**) gibt eine Übersicht über die zur biochemischen Analyse verwendeten Materialien und Substanzen einschließlich der jeweiligen Bezugsquellen.

Tabelle 4: Verwendete Materialien und Substanzen

Bezeichnung	Verwendungszweck	Bezugsquelle
Natronlauge (0,1 N)	Titration	VWR™ International, Vertriebszentrum Hamburg, Deutschland
Salzsäure (0,1 N)		
p-Tosyl-L-argininmethylester (TAME)	Substrat für Trypsin	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen, Deutschland
N-benzoyl-L-tyrosinethylester (BTEE)	Substrat für Chymotrypsin	
Methanol (≥99,8 %)	Bestandteil der Chymotrypsin-Substratlösung	
Trypsin	Trypsinstandard	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Deisenhofen, Deutschland
Chymotrypsin	Chymotrypsinstandard	
Tris-(Hydroxymethyl)-Aminomethan	Bestandteile des TRIS-Puffers	Merck eurolab GmbH, Hamburg, Deutschland
CaCl ₂		
TECO•DIA Lipasereagenz	Fertigreagenz zur Lipasebestimmung	Diagnostica-Service, K. Wethmar GmbH & Co. KG, Endingen, Deutschland
A-Amylase CC FS Reagenz	Fertigreagenz zur Amylasebestimmung	DiaSys Diagnostic Systems GmbH & Co. KG, Holheim, Deutschland
Precinorm® U	Kontrollseren für Lipase- und Amylasebestimmung	Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, Deutschland
Precipath® U		

2.5 IRIS-Atemgasanalysator und ^{13}C -Atemtest-Parameterdefinitionen

Die nichtdispersive Infrarotspektrometrie (NDIRS) zur Bestimmung des $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnisses in der Atemluft ist eine kostengünstigere und praktikablere Alternative zur Isotopenverhältnis-Massenspektrometrie (IRMS) (Koletzko et al. 1995, Braden et al. 1996). Genauigkeit der NDIRS und hohe Übereinstimmung mit Ergebnissen der IRMS als Goldstandard wurden sowohl für den ^{13}C -Harnstoff-Atemtest als auch für den ^{13}C -Oktansäure-Atemtest nachgewiesen (Braden et al. 1999, Leodolter et al. 2000).

Der von uns verwendete Infrarot-Isotopenanalysator (IRIS®, Wagner Analysen Technik Vertriebs GmbH, Bremen, Deutschland) besteht aus einer Infrarotquelle, zwei Messküvetten, zwei Empfängern sowie der Elektronik und dem Träger mit Thermostat. Über eine digitale Schnittstelle werden messtechnische Daten und Steuersignale zu einem Rechner übertragen (Haisch et al. 1996). Am Gehäuse des Analysators befinden sich 8 Anschlüsse für die Aspiration von Atemgasproben. Bei den von uns durchgeführten Atemtests wurde die Ausatemluft der Probanden in Atembeuteln (IRIS-Atembeutel, Wagner Analysen Technik Vertriebs GmbH, Bremen, Deutschland) mit einem Volumen von 1,3 l gesammelt.

Der vom Atemgasanalysator ermittelte $\delta^{13}\text{C}$ -Wert gibt das $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnis einer Atemgasprobe R_s bezogen auf ein Referenzisotopenverhältnis $R_{\text{PDB}} = 0,0112372$ wieder (Schoeller et al. 1980, Chey et al. 2001). Aus den Messwerten lassen sich die prozentuale ^{13}C -Wiederfindungsrate pro Stunde (percentage dose of ^{13}C recovered per hour, PDR) (Schoeller et al. 1980, Watkins et al. 1982), die maximale Wiederfindungsrate (PDR_{max}), die Zeit bis zur maximalen Wiederfindungsrate (tPDR_{max}) und die kumulative Wiederfindungsrate (cumulative percentage dose of ^{13}C recovered per hour, cPDR) berechnen (Kalivianakis et al. 1997, Swart et al. 1997).

2.6 ^{13}C -Oktansäure-Atemtest

Der ^{13}C -Oktansäure-Atemtest dient dem Nachweis von Magenentleerungsstörungen. Die mit einer Testmahlzeit verabreichte ^{13}C -markierte Oktansäure ($^{13}\text{COOH-CH}_3\text{-(CH}_2)_6$) gelangt dabei nach Passage von Ösophagus und Magen ins Duodenum, wo sie von den Darmepithelzellen rasch resorbiert wird. Das durch hepatische Metabolisierung entstehende $^{13}\text{CO}_2$ kann in der Atemluft spektrometrisch bestimmt werden. Der gastroduodenale Chymustransfer stellt dabei den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt für die Anreicherung von $^{13}\text{CO}_2$ in der Atemluft dar. Deshalb kann der $^{13}\text{CO}_2$ -Anstieg in der Atemluft als indirekter Parameter der Magenentleerung herangezogen werden (Ghoos et al. 1993, Delbende et al. 2000, Keller et al. 2005).

Die bei unserer Studie verwendete Testmahlzeit bestand aus 200 ml Orangensaft, 2 Scheiben Weißbrot, 10 g Butter, 50 g Schinken und einem Rührei, das 91 mg zu 99 % mit pro Molekül einem ^{13}C -Atom markierte Oktansäure (octanoic acid 1- ^{13}C 99 %, Euriso-Top GmbH, Saarbrücken, Deutschland) enthielt. Die 91 mg ^{13}C -Oktansäure wurden vor der Zubereitung in den separierten Eidotter pipettiert und gut vermischt. Für die Einnahme der Testmahlzeit wurde eine maximale Zeit von 10 Minuten angesetzt. Die Probanden wurden außerdem angewiesen, für die gesamte Dauer des Tests in sitzender Haltung zu bleiben. Atemgasproben wurden vor der Testmahlzeit, alle 15 Minuten über 5 Stunden postprandial, zusätzlich alle 5 Minuten während der ersten halben Stunde und alle 10 Minuten während der zweiten halben Stunde postprandial gesammelt (**Abb. 3**). Jede halbe Stunde erfolgte die Kontrolle der Blutzuckerwerte.

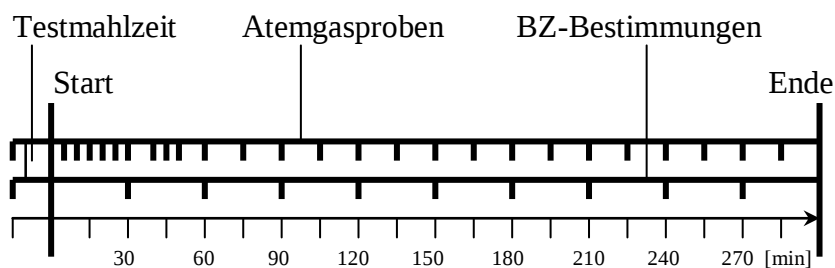


Abbildung 3: Ablauf des ^{13}C -Oktansäure-Atemtests

Die Ergebnisse wurden als PDR, $PDR_{\max}$, $tPDR_{\max}$ und cPDR nach je 1-5 Stunden dargestellt. Außerdem erfolgte die Berechnung von $t_{1/2}$, t_{lag} und GEC, drei weiteren Parametern der Magenentleerung auf der Basis einer nicht-linearen Regressionsanalyse (Delbende et al. 2000, Ghooos et al. 1993) mittels eines Computerprogramms. Dabei bedient man sich Funktionsdarstellungen der PDR als $y = at^b e^{-ct}$ und der cPDR als $y = m(1 - e^{-kt})^\beta$, wobei t die Zeit in Stunden, e die Eulersche Zahl und a, b, c, m, k und β Schätzungskonstanten darstellen.

$$\begin{aligned} t_{1/2(b)} \text{ (Magenentleerungshalbwertzeit) [min]} &= [-1/k] \cdot \ln [1 - (0,5)^{1/\beta}] \\ t_{\text{lag}(b)} \text{ (Lag-Phase) [min]} &= [-1/k] \cdot \ln [1 - (0,1)^{1/\beta}] \\ \text{GEC (Magenentleerungskoeffizient)} &= \ln(a) \end{aligned}$$

Durch Resorption und Oxidation der im Duodenum befindlichen ^{13}C -markierten Oktansäure tritt eine zeitliche Verzögerung auf, bevor sich $^{13}\text{CO}_2$ in der Atemluft anreichert. Es ist eine weitere Umrechnung der so ermittelten Magenentleerungshalbwertzeit und Lag-Phase notwendig, um diese Verzögerung zu neutralisieren und die tatsächliche Magenentleerungskinetik zu beschreiben (Ghooos et al. 1993):

$$t_{1/2} = \frac{(t_{1/2(b)} - 66)}{1,12} \qquad t_{\text{lag}} = \frac{(t_{\text{lag}(b)} - 66)}{0,94}$$

2.7 Test mit ^{13}C -markierten Triglyceriden

Der Test mit ^{13}C -markierten Triglyceriden (^{13}C -mixed-Triglycerid CO_2 -Atemtest oder ^{13}C -MTG-Test) dient der indirekten Beurteilung der pankreatischen Lipaseaktivität. Die mit einer Testmahlzeit verabreichten ^{13}C -markierten Triglyceride (1,3-Distearyl-2- ^{13}C -Octanoyl-Glycerol) gelangen dabei nach der Magenpassage ins Duodenum und werden abhängig von der Aktivität der vom Pankreas sezernierten Lipase gespalten und nach Mizellenbildung von den Darmepithelzellen resorbiert. Durch hepatische Metabolisierung entsteht $^{13}\text{CO}_2$, das über die Lunge abgeatmet wird und spektrometrisch bestimmt werden kann. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt für die Anreicherung des $^{13}\text{CO}_2$ in der Atemluft ist dabei die Hydrolyse der beiden Stearyl-

Gruppen an Position 1 und 3 des Triglyceridmoleküls durch pankreatische Lipase (Swart et al. 1997, Vantrappen et al. 1989). Erst danach kann Glycerol-mono- ^{13}C -Oktansäure vom Darm resorbiert werden. Der $^{13}\text{CO}_2$ -Anstieg in der Atemluft dient somit als indirekter Parameter der pankreatischen Lipaseaktivität im Duodenum.

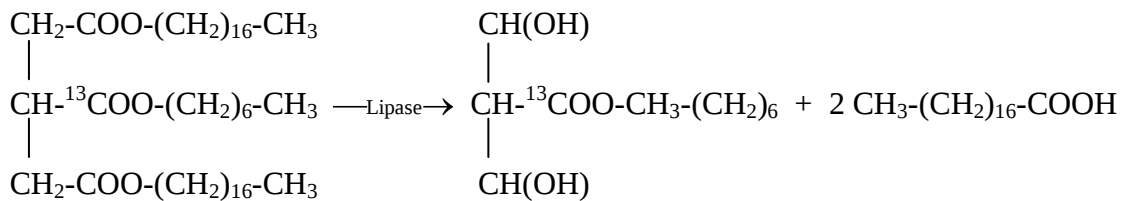


Abbildung 4: Substratmetabolismus beim ^{13}C -MTG-Test

Die Testmahlzeit bestand aus 200 ml Wasser, 100 g Weißbrot, 20 g Butter und 30 g Nutella®, in dem 250 mg zu 99 % mit pro Molekül einem ^{13}C -Atom markierte Triglyceride (mixed Triglyceride (2-Octanoyl), Euriso-Top GmbH, Saarbrücken, Deutschland) enthalten waren (modifiziert nach Löser 1998). Analog zum ^{13}C -Oktansäure-Atemtest war auch bei dieser Untersuchung eine Zeit von maximal 10 Minuten für die Einnahme der Testmahlzeit und sitzende Haltung für die Dauer des gesamten Tests vorgeschrieben. Sammlung von Atemgasproben und Blutentnahmen zur Blutzuckerkontrolle erfolgten vor der Testmahlzeit, und jede halbe Stunde über 8 Stunden postprandial (**Abb. 5**).

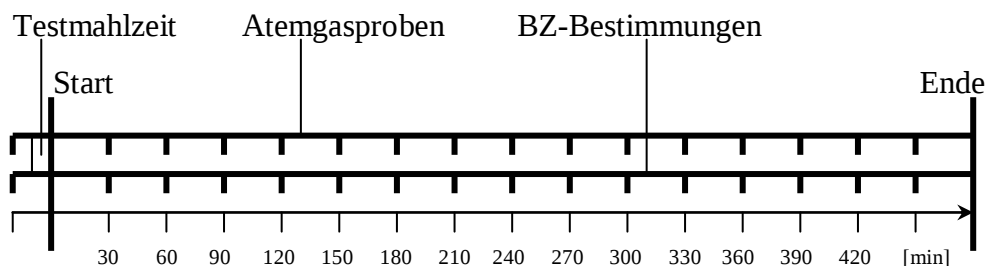


Abbildung 5: Ablauf des ^{13}C -MTG-Tests

Aufgrund der langen Testdauer wurde den Probanden 6 Stunden nach dem Testfrühstück eine Zwischenmahlzeit bestehend aus 150 g Fisch oder Geflügel, 150 g Gemüse und 400 ml Wasser oder ungesüßtem Tee angeboten.

Die Ergebnisse wurden als PDR, $PDR_{\max}$, $tPDR_{\max}$ und cPDR nach je 1-8 Stunden dargestellt.

2.8 Kombination von ^{13}C -MTG-Test und ^{13}C -Oktansäure-Atemtest

Wir versuchten die Parameter des ^{13}C -MTG-Tests, die ja von der Magenentleerungszeit mit beeinflusst werden, mit Parametern des ^{13}C -Oktansäure-Atemtests zu kombinieren, um dadurch die Einflüsse von verzögerter oder beschleunigter Magenentleerung und sonstigen Metabolisierungsprozessen zu neutralisieren und Parameter zu gewinnen die nun möglichst genau die Lipasedigestion repräsentieren und quantifizieren, um sie mit Werten der direkten Pankreasfunktionsanalyse zu vergleichen.

Der ösophagogastroduodenale Transport, die Resorption, Metabolisierung und Exhalation der Substrate bzw. der ^{13}C -markierten Atome sind beim ^{13}C -MTG-Test und ^{13}C -Oktansäure-Atemtest sehr ähnlich. Der Unterschied ist lediglich, dass an Position 1 und 3 eines Glycerinrestes gebundene Stearylgruppen beim ^{13}C -MTG-Test erst durch Lipase abgespalten werden müssen, bevor Glycerol-mono- ^{13}C -Oktansäure im Duodenum resorbiert wird. Deshalb spiegelt der ^{13}C -Oktansäure-Atemtest sämtliche Transport- und Stoffwechselschritte wider, die auch beim ^{13}C -MTG-Test durchlaufen werden, mit Ausnahme der Lipase-abhängigen Spaltung der Triglyceride. Aus diesem Grunde subtrahierten wir die prozentualen Exhalationsraten beider Atemtests voneinander, um so die gemeinsamen Transport- und Metabolisierungsschritte zu neutralisieren.

Eine andere bewährte Methode, welche Prozesse wie Magenentleerung, Resorption, Metabolismus und Abatmung zu diskriminieren vermag, ist unter dem mathematischen Prinzip des Konvolutionsproduktes bekannt (Maes et al. 1998). In unseren Analysen wurde sie wie folgt angewendet: Die Rate der $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation beim ^{13}C -MTG-

Test während eines bestimmten Zeitintervalls ist das Resultat eines akkumulierten Effektes von Substraten, welche in den vergangenen Intervallen aus dem Magen ins Duodenum übergetreten sind. Zum Beispiel ist die Marker-Dosis, welche sich im dritten Zeitintervall (M_3) in der Atemluft ansammelt, das Resultat des Anteiles des Markers, welcher im ersten Zeitintervall aus dem Magen ins Duodenum übertritt (O_1) und im zweiten Zeitintervall im Duodenum durch Lipase verstoffwechselt wird (L_2), plus den Anteil des Markers, welcher im zweiten Zeitintervall aus dem Magen ins Duodenum übertritt (O_2) und bereits im ersten Zeitintervall im Duodenum durch Lipase verstoffwechselt wird (L_1). Mathematisch wird dies folgendermaßen beschrieben:

$$M_2 = O_1 L_1$$

$$M_3 = O_1 L_2 + O_2 L_1$$

$$M_4 = O_1 L_3 + O_2 L_2 + O_3 L_1$$

$$M_5 = O_1 L_4 + O_2 L_3 + O_3 L_2 + O_4 L_1$$

oder generell:

$$M_n = \sum_{i=1}^{n-1} L_{n-i} O_i$$

M steht dabei für jeweilige Intervall-Parameter des ^{13}C -MTG-Tests, O für Parameter des ^{13}C -Oktansäure-Atemtests und L für die zu berechnende Lipaseaktivität. Durch Umformen ist dann nach der gesuchten Lipaseaktivität aufzulösen:

$$L_1 = \frac{M_2}{O_1}$$

$$L_2 = \frac{M_3 - O_2 L_1}{O_1}$$

$$L_3 = \frac{M_4 - O_3 L_1 - O_2 L_2}{O_1}$$

wobei auch hier generell formuliert werden kann:

$$L_n = \frac{M_{i+1} \sum_{j=1}^{i-1} O_{i+1-j} O_j}{O_1}$$

2.9 Statistische Analysen

Die relevanten Daten waren normal verteilt (Kolmogoroff-Smirnoff-Test). Deshalb wurden die Ergebnisse der Untersuchungen, soweit nicht anders vermerkt, als Mittelwert $\pm$ Standardfehler dargestellt (MW $\pm$ SE). Signifikante Unterschiede zwischen einzelnen Gruppen wurden mit dem t-Test für verbundene oder unverbundene Stichproben ermittelt. Zur Quantifizierung der Stärke eines Zusammenhanges von Maßzahlen erfolgte die Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson. Normalbereiche waren definiert als Mittelwert $\pm$ 2 Standardabweichungen der Werte von den 10 untersuchten gesunden Probanden.

3 Ergebnisse

3.1 Direkte Pankreasfunktionsanalyse

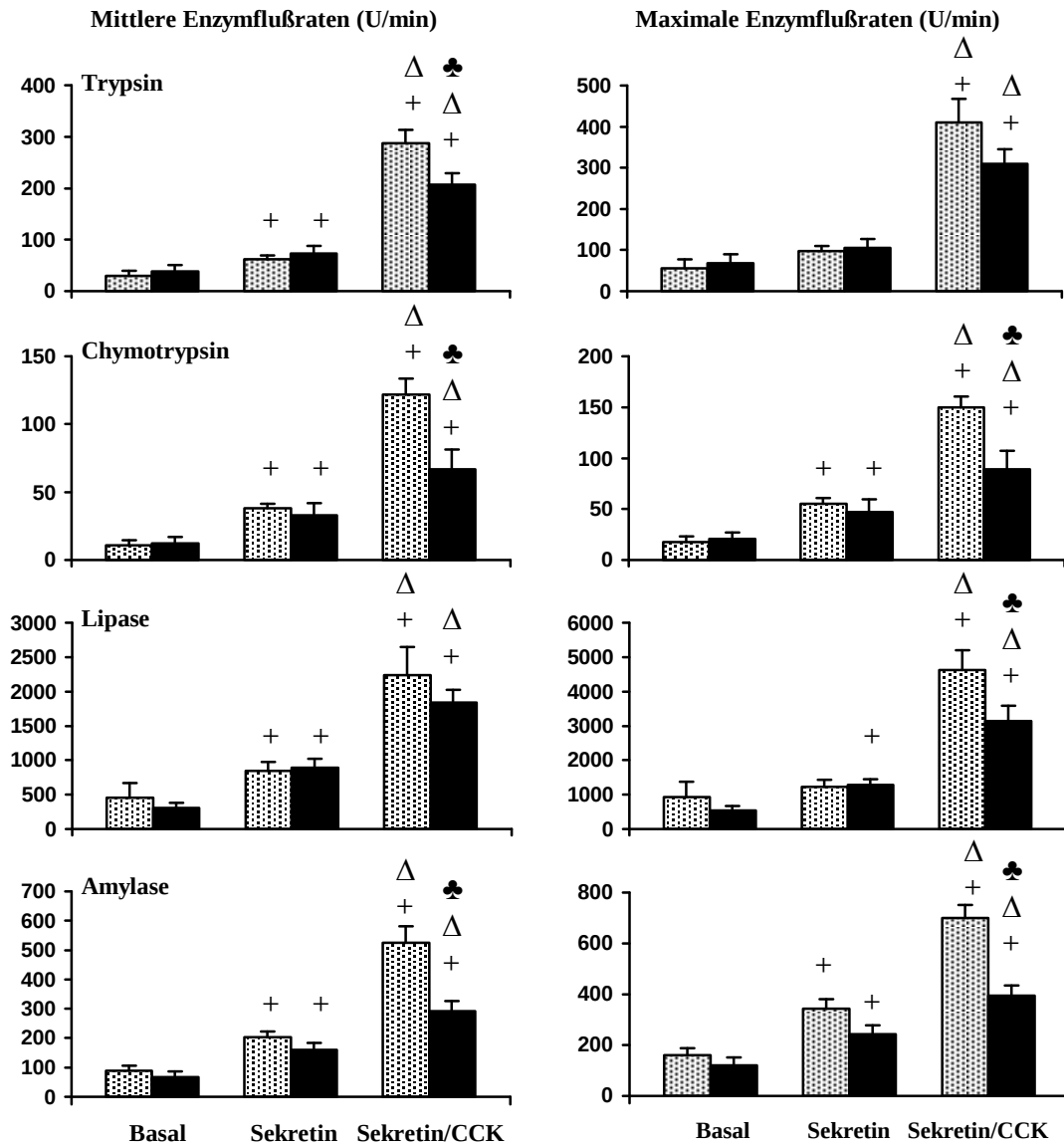


Abbildung 6: Basale und hormonal stimulierte Pankreasenzymflußraten in U/min (MW $\pm$ SE), ▨ : Gesunde (n=10), ■ : Diabetiker (n=14), +: $p < 0,05$ gegenüber Basal, Δ: $p < 0,05$ gegenüber Sekretin, ♣: $p < 0,05$ gegenüber Gesunden

3.1.1 Enzymflussraten

Sowohl bei den Gesunden, als auch bei den Diabetespatienten waren die pankreatischen Enzymflussraten während der Stimulation mit Sekretin und Ceruletid höher, verglichen mit der Basalflussrate und der Flussrate unter solitärer Sekretinstimulation (**Abb. 6**). Während simultaner Sekretin- und Ceruletid-Stimulation waren die Mittel- und Maximalwerte aller Enzymflussraten bei den Diabetespatienten niedriger als bei den Gesunden (**Abb. 6**). Die pankreatische Mindersekretion betraf dabei besonders die Enzyme Chymotrypsin und Amylase. Im Mittel waren die Flussraten beider Enzyme im Vergleich zu den gesunden Probanden auf 55-60 % reduziert. Bei nur 4 der 14 Diabetespatienten befanden sich alle Enzymflussraten im Normalbereich, welcher definiert war als Mittelwert ± 2 Standardabweichungen der Werte von den 10 untersuchten gesunden Probanden (**Tab. 5**).

Tabelle 5: *Mittlere (Mi.) und maximale (Ma.) Werte der Enzym- [U/min], Wasser- [ml] und Bicarbonatflussraten [μ val/min] unter Sekretin- und Ceruletid-Stimulation bei Diabetespatienten, -: im Normalbereich, ▼: pathologisch erniedrigt*

Diabetes-Patient	Trypsin		Chymotrypsin		Lipase		Amylase		Volumen		Bicarbonat	
	Mi.	Ma.	Mi.	Ma.	Mi.	Ma.	Mi.	Ma.	Mi.	Ma.	Mi.	Ma.
1	-	-	-	▼	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	▼	▼	-	-	-	▼	▼	-	▼	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-	▼	▼	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	▼	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	▼	-	-	-	-
6	-	-	-	▼	-	-	-	▼	▼	-	▼	▼
7	-	-	-	▼	-	-	-	▼	▼	▼	▼	▼
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	▼	-	-	▼	▼
11	-	-	▼	▼	-	-	▼	▼	▼	-	▼	-
12	-	-	▼	▼	-	-	▼	▼	-	-	-	-
13	▼	-	▼	▼	-	-	▼	▼	▼	▼	▼	▼
14	-	-	▼	▼	-	-	-	-	▼	▼	▼	▼

2 Diabetiker hatten eine isolierte Amylase-, ein Patient eine isolierte Chymotrypsinmindersekretion, 5 hatten reduzierte Amylase- und Chymotrypsinsekretion, einer hatte verminderte Amylase-, Chymotrypsin- und Trypsinwerte und ein Diabetespatient hatte erniedrigte Werte für die beiden Proteasen Trypsin und Chymotrypsin (**Tab. 5**).

3.1.2 Volumen und Bicarbonat

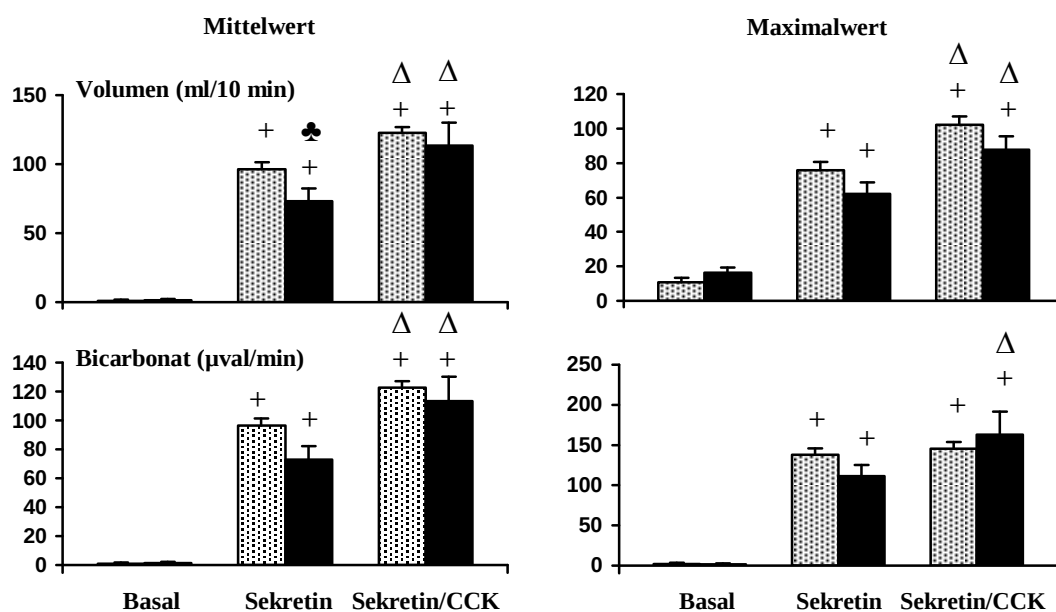


Abbildung 7: Basale und hormonale stimulierte pankreatische Wasser- und Bicarbonatflussrate (MW ± SE), : Gesunde (n=10), : Diabetiker (n=14), +: p < 0,05 gegen-über Basal, Δ: p < 0,05 gegenüber Sekretin, ♣: p < 0,05 gegenüber Gesunden

Analog zu den Enzymflussraten waren die pankreatischen Wasser- und Bicarbonatflussraten der gesunden Probanden und der Diabetespatienten während simultaner Sekretin- und Ceruletidstimulation höher, verglichen mit der Basalflussrate und der Flussrate unter solitärer Sekretinstimulation (**Abb. 7**).

Unter solitärer Sekretinstimulation waren die Maximal- und insbesondere die Mittelwerte von Volumen und Bicarbonatflussrate bei den Diabetespatienten niedriger als bei den Gesunden. Signifikant war der Unterschied jedoch nur bei den Mittelwerten

der Sekretvolumina (**Abb. 7**). Während der Sekretin/Ceruletid-Stimulationsperiode befanden sich bei nur 5 der 15 Diabetespatienten die Volumen- und Bicarbonatwerte in dem von den gesunden Probanden vorgegebenen Normalbereich, 2 Diabetiker hatten ein solitär reduziertes Sekretionsvolumen, 1 Patient hatte pathologisch erniedrigte Werte nur die Bicarbonatflussrate betreffend und 6 Diabetiker hatten kombiniert reduzierte Volumen- und Bicarbonatwerte (**Tab. 5**).

3.2 Magenentleerung

Unter Berücksichtigung der Parameter, die üblicherweise für die Messung der Magenentleerung mittels ^{13}C -Oktansäure-Atemtest verwendet werden (Ghoos et al. 1993), ergab die Magenentleerungsgeschwindigkeit von fester Nahrung für Gesunde und Diabetespatienten keinen signifikanten Unterschied ($t_{1/2}$ für Gesunde bzw. Diabetiker: $141,16 \pm 14,07$ gegenüber $168,31 \pm 28,37$ min, $p=0,456$; t_{lag} : $135,05 \pm 27,16$ gegenüber $115,39 \pm 23,12$, $p=0,587$). Bezogen auf den von den 10 gesunden Probanden vorgegebenen Normalbereich hatten 3 Diabetespatienten eine verzögerte Magenentleerung ($t_{1/2} > 218,5$ min) und 1 Diabetespatient eine grenzwertig beschleunigte Magenentleerung ($t_{1/2} < 49,7$ min).

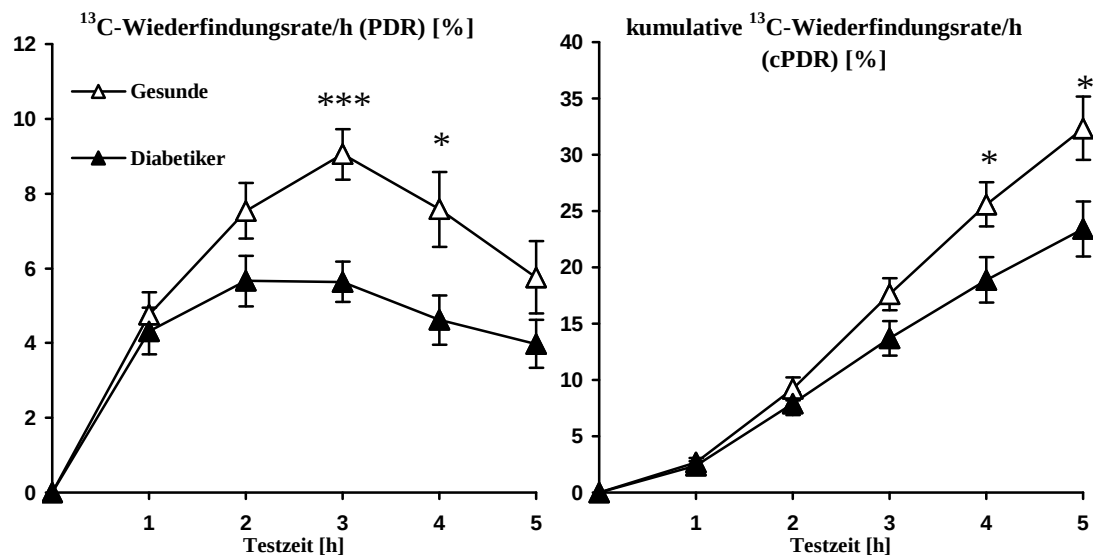


Abbildung 8: ^{13}C -Oktansäure-Atemtest: Prozentuale ^{13}C -Wiederfindungsrate (PDR) und kumulative ^{13}C -Wiederfindungsrate (cPDR) bei Gesunden und Diabetikern ($MW \pm SE$), *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$

Die prozentuale ^{13}C -Wiederfindungsrate (PDR) nach 3 und 4 Stunden, die kumulative ^{13}C -Wiederfindungsrate (cPDR) nach 4 und 5 Stunden und die maximale ^{13}C -Wiederfindungsrate (PDR_{max}) waren jedoch bei den Diabetespatienten im Vergleich zu den Gesunden signifikant reduziert (**Abb. 8**).

3.3 Indirekte Pankreasfunktionsanalyse

3.3.1 ^{13}C -MTG-Test

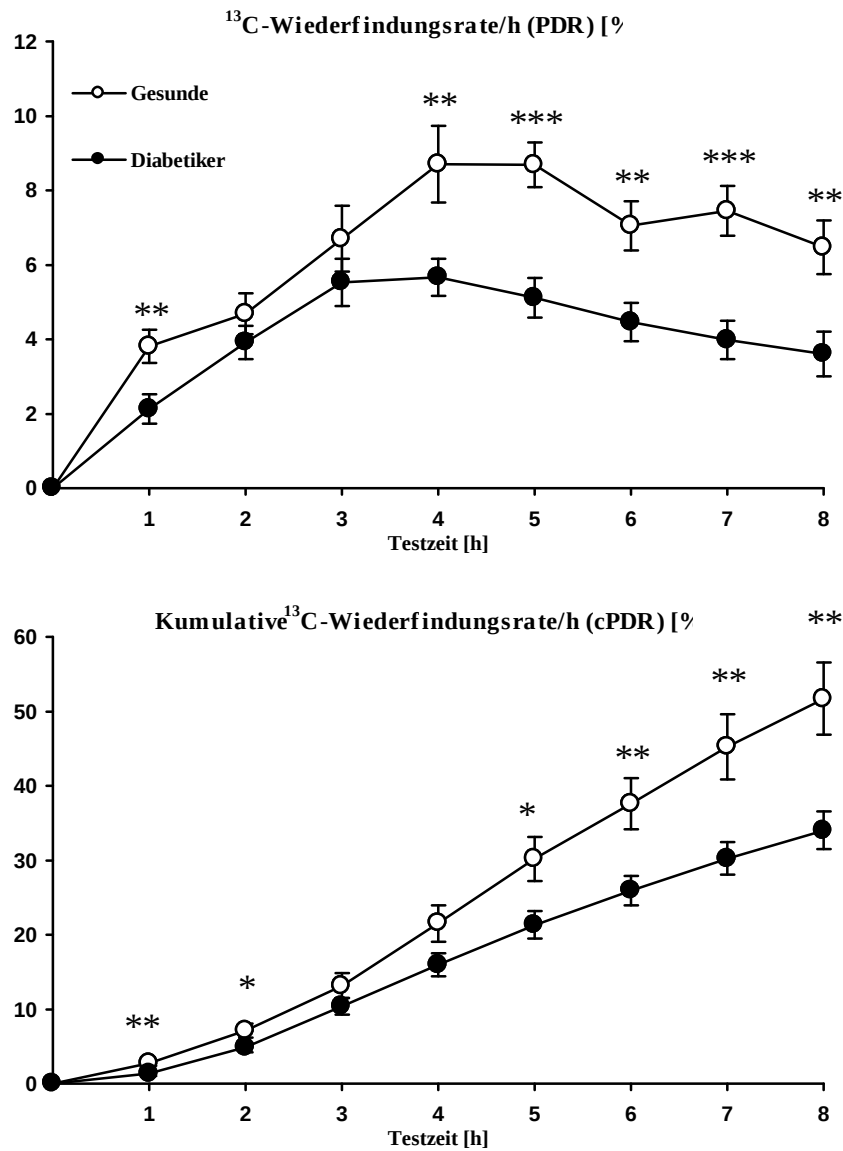


Abbildung 9: ^{13}C -MTG-Test: Prozentuale ^{13}C -Wiederfindungsrate (PDR) und kumulative ^{13}C -Wiederfindungsrate (cPDR) bei Gesunden und Diabetikern (MW $\pm$ SE), *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$

Auch beim ^{13}C -MTG-Test war die maximale ^{13}C -Wiederfindungsrate ($\text{PDR}_{\max}$) der Diabetespatienten im Vergleich zu den Gesunden signifikant reduziert ($7,13 \pm 0,34$

gegenüber $9,82 \pm 0,86 \%$, $p=0,004$). Weiterhin waren bei den Diabetikern die prozentuale ^{13}C -Wiederfindungsrate (PDR) nach 1, 4, 5, 6, 7 und 8 Stunden und die kumulative ^{13}C -Wiederfindungsrate (cPDR) nach 1, 2, 5, 6, 7 und 8 Stunden gegenüber den Gesunden signifikant reduziert (**Abb. 9**).

3.3.2 Chymotrypsin im Stuhl

Die nur bei den Diabetespatienten durchgeführte Bestimmung von Chymotrypsin im Stuhl ergab einen Mittelwert von $7,29 \pm 1,09 \text{ U/g}$ (Normalwert $> 6 \text{ U/g}$). 9 Patienten hatten normale und 5 hatten pathologisch erniedrigte Werte.

3.4 Assoziation zwischen Magenentleerung und exokriner Pankreasfunktion

3.4.1 Alle Probanden

Unter Berücksichtigung aller Probanden, Gesunde und Diabetespatienten, zeigten die zur Magenentleerungsgeschwindigkeit erhobenen Parameter ($t_{1/2}$, t_{lag} und $t\text{PDR}_{\text{max}}$) eine signifikante Assoziation zur direkt mit dem SP-Test gemessenen und zur indirekt mit dem ^{13}C -MTG-Test gemessenen exokrinen Pankreasfunktion. Die unter hormonaler Stimulation gemessenen Enzymaktivitäten im Duodenalsaft korrelierten dabei positiv mit der maximalen und kumulativen ^{13}C -Exkretion nach Ingestion von ^{13}C -Oktansäure und negativ mit $t_{1/2}$, t_{lag} und $t\text{PDR}_{\text{max}}$. Hohe Enzymsekretionsraten im SP-Test waren demnach mit schneller Magenentleerung und hoher ^{13}C -Exkretion während des ^{13}C -Oktansäure-Atemtests assoziiert. Im Allgemeinen waren die Assoziationen für Lipase und Amylase unter solitärer Sekretinstimulation ausgeprägter als für Trypsin, Chymotrypsin und simultane Sekretin/Ceruletid-Stimulation (**Abb. 10** und **Abb. 11**).

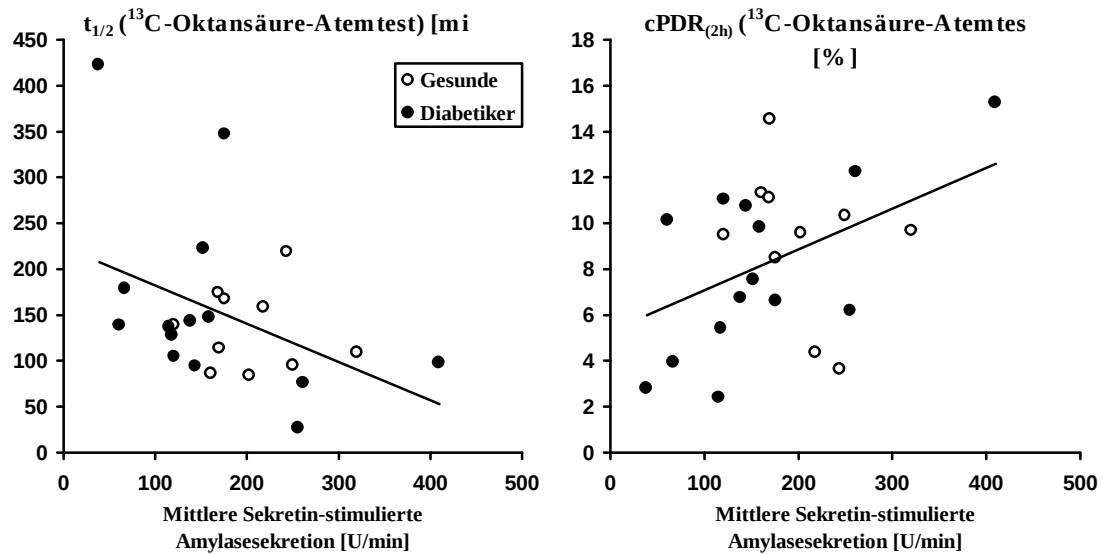


Abbildung 10: Assoziation zwischen Parametern des ^{13}C -Oktansäure-Atemtests und der mittleren Sekretin-stimulierten Amylasesekretion bei Gesunden und Diabetikern ($t_{1/2}$: $r = -0,405$; $p < 0,05$; $\text{cPDR}_{(2h)}$: $r = 0,455$; $p < 0,05$)

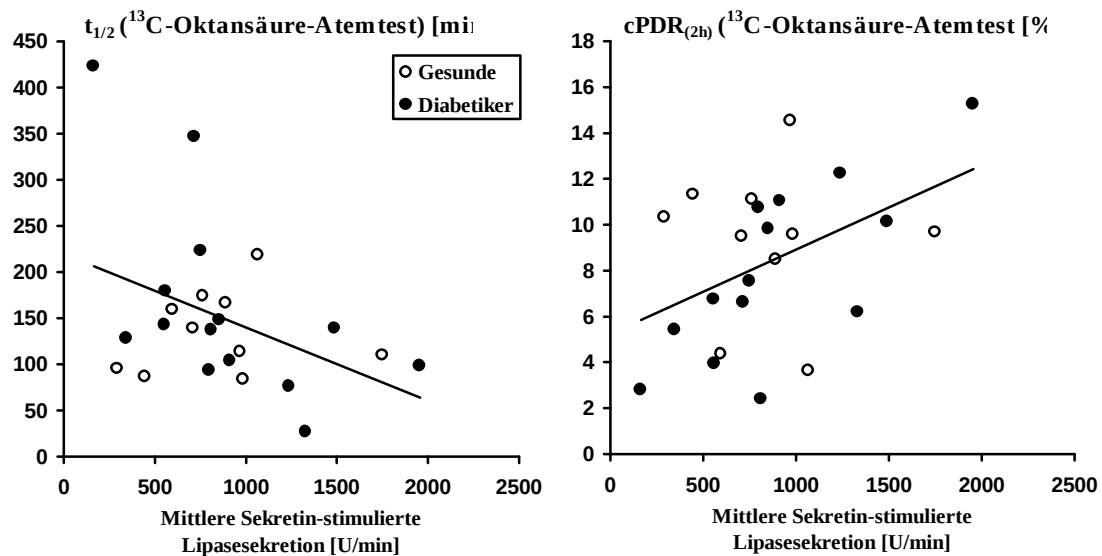


Abbildung 11: Assoziation zwischen Parametern des ^{13}C -Oktansäure-Atemtests und der mittleren Sekretin-stimulierten Lipasesekretion bei Gesunden und Diabetikern ($t_{1/2}$: $r = -0,408$; $p < 0,05$; $\text{cPDR}_{(2h)}$: $r = 0,422$; $p < 0,05$)

In ähnlicher Weise waren die Parameter der Magenentleerung mit den im ^{13}C -MTG-Test gemessenen indirekten Parametern der exokrinen Pankreasfunktion assoziiert. Die kumulative ^{13}C -Exkretion nach ^{13}C -MTG-Ingestion, die jeweils nach 1-8 Stunden bestimmt wurde, zeigte immer eine signifikante positive Korrelation gegenüber der maximalen ^{13}C -Exkretion nach Aufnahme von ^{13}C -Oktansäure ($p < 0,05$).

3.4.2 Diabetespatienten

Die beschriebenen Assoziationen waren bei solitärer Betrachtung der Diabetespatienten besonders ausgeprägt (**Abb. 12** und **Abb. 13**). Bei den Diabetikern korrelierten die mittleren und maximalen Sekretin- oder Sekretin/Ceruletid-stimulierten Enzymaktivitäten von Trypsin, Lipase und Amylase positiv mit der kumulativen ^{13}C -Exkretion nach Ingestion von ^{13}C -Oktansäure und negativ mit den Magenentleerungsparametern $t_{1/2}$, t_{lag} und tPDR_{max} .

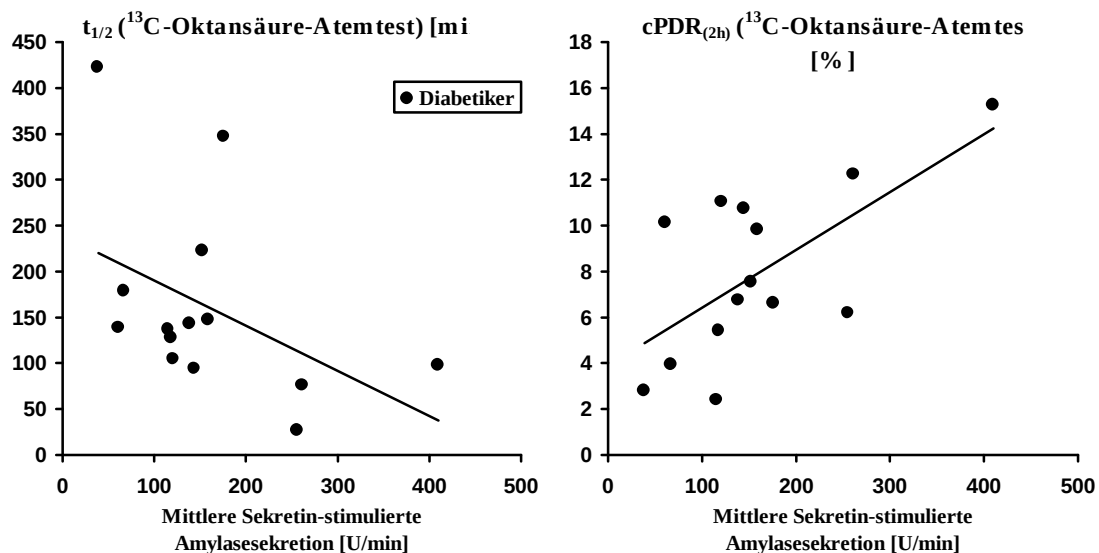


Abbildung 12: Assoziation zwischen Parametern des ^{13}C -Oktansäure-Atemtests und der mittleren Sekretin-stimulierten Amylasesekretion bei Diabetikern ($t_{1/2}$: $r = -0,447$; $p > 0,05$; $\text{cPDR}_{(2h)}$: $r = 0,649$; $p < 0,05$)

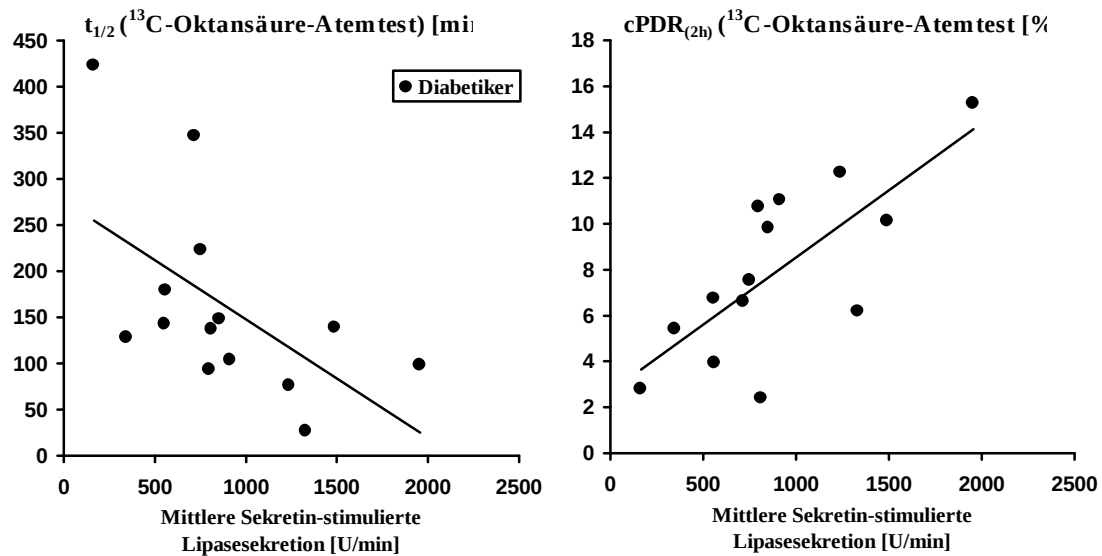


Abbildung 13: Assoziation zwischen Parametern des ^{13}C -Oktansäure-Atemtests und der mittleren Sekretin-stimulierten Lipasesekretion bei Diabetikern ($t_{1/2}$: $r = -0,572$; $p < 0,05$; $c\text{PDR}_{(2h)}$: $r = 0,738$; $p < 0,01$)

Es bestand darüber hinaus eine signifikante negative Korrelation zwischen der Zeit bis zur maximalen prozentualen ^{13}C -Wiederfindungsrate ($t\text{PDR}_{\max}$) nach ^{13}C -MTG-Ingestion und der $\text{PDR}_{\max}$ und $c\text{PDR}_{(1-5\text{ h})}$ nach Aufnahme von ^{13}C -Oktansäure (**Abb. 14**).

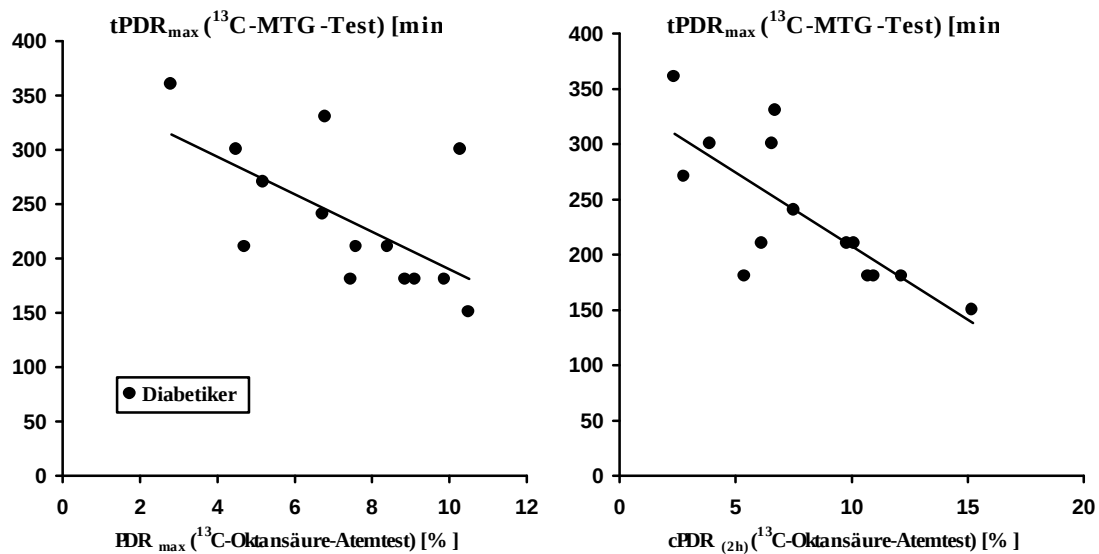


Abbildung 14: Assoziation zwischen der $tPDR_{max}$ nach ^{13}C -MTG-Ingestion und Parametern des ^{13}C -Oktansäure-Atemtests bei Diabetikern (PDR_{max} : $r = -0,624$; $p < 0,05$; $cPDR_{(2h)}$: $r = -0,763$; $p < 0,01$)

3.4.3 Gesunde

Die unter Berücksichtigung aller Probanden gefundenen Assoziationen wurden bei solitärer Betrachtung der gesunden Probanden nicht beobachtet. Statt dessen waren bei den Gesunden die simultan mit Sekretin und Ceruletid stimulierten mittleren und maximalen Enzymflussraten von Lipase und Amylase positiv korreliert mit niedriger frühpostprandialer kumulativer ^{13}C -Exhalation ($cPDR_{(1h)}$) nach Aufnahme von ^{13}C -Oktansäure (**Abb.15**). Außerdem fand sich eine signifikante positive Korrelation zwischen der Magenentleerungshalbwertszeit ($t_{1/2}$) und der PDR_{max} und $cPDR_{(1-8 h)}$ nach Aufnahme von ^{13}C -MTG (**Abb. 15**).

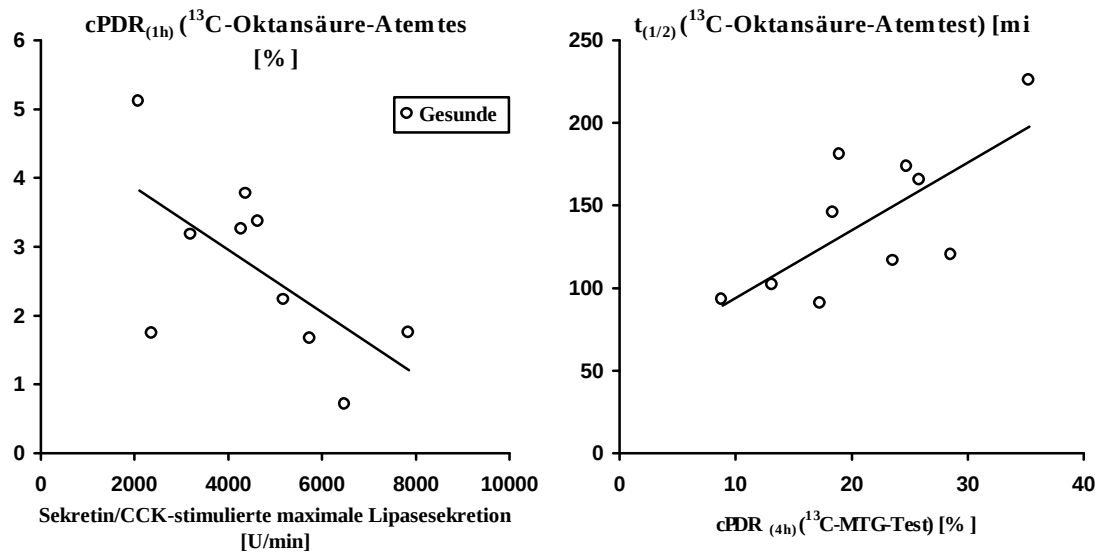


Abbildung 15: Links: Assoziation zwischen $cPDR_{(1h)}$ nach ^{13}C -Oktansäure-Ingestion und Sekretin/Ceruletid-stimulierter maximaler Lipasesekretion bei Gesunden ($r = -0,634$; $p < 0,05$), rechts: Assoziation zwischen Magenentleerungshalbwertszeit ($t_{1/2}$) und $cPDR_{(4h)}$ nach ^{13}C -Oktansäure-Ingestion bei Gesunden ($r = 0,714$; $p < 0,05$)

3.5 Assoziation zwischen direkten und indirekten Pankreasfunktions-Parametern

3.5.1 Alle Probanden

Unter Berücksichtigung aller untersuchten Probanden waren die mittleren und maximalen Aktivitäten sämtlicher Enzyme im Duodenalsaft unter simultaner Sekretin- und Ceruletid-Stimulation assoziiert mit allen 1-8 Stunden nach ^{13}C -MTG-Ingestion gemessenen kumulativen ^{13}C -Exhalationen. Insbesondere die $cPDR_{(2h)}$ zeigte dabei gegenüber Trypsin, Chymotrypsin und Amylase eine signifikante positive Korrelation (**Abb. 16-18**), nicht dagegen bei Lipase. Außerdem bestand eine negative Korrelation zwischen Sekretin-stimulierter mittlerer und maximaler Lipasesekretion und der Zeit bis zur maximalen ^{13}C -Exkretion nach ^{13}C -MTG-Ingestion ($r = -0,46$; $p < 0,05$ und $r = -0,491$; $p < 0,05$). Hohe Lipasesekretionsraten waren demzufolge signifikant mit im ^{13}C -MTG-Test gemessener schneller Lipiddigestion assoziiert.

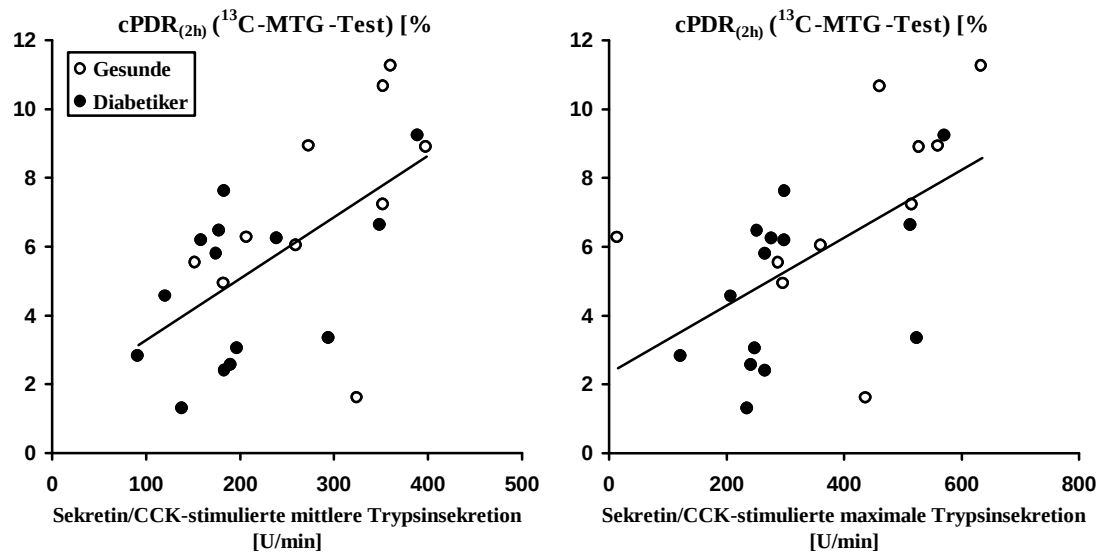


Abbildung 16: Assoziation zwischen der cPDR_(2h) nach ¹³C-MTG-Ingestion und der Sekretin/Ceruletid-stimulierten mittleren (links) und maximalen (rechts) Trypsinsekretion bei Gesunden und Diabetikern ($r = 0,594$; $p < 0,05$ und $r = 0,56$; $p < 0,05$)

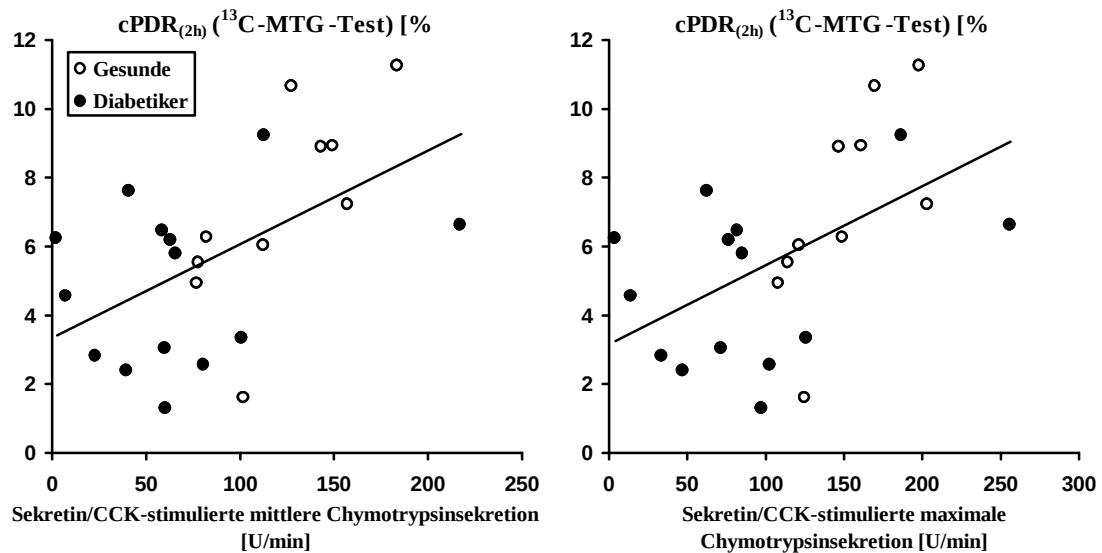


Abbildung 17: Assoziation zwischen der cPDR_(2h) nach ¹³C-MTG-Ingestion und der Sekretin/Ceruletid-stimulierten mittleren (links) und maximalen (rechts) Chymotrypsinsekretion bei Gesunden und Diabetikern ($r = 0,53$; $p < 0,05$ und $r = 0,519$; $p < 0,05$)

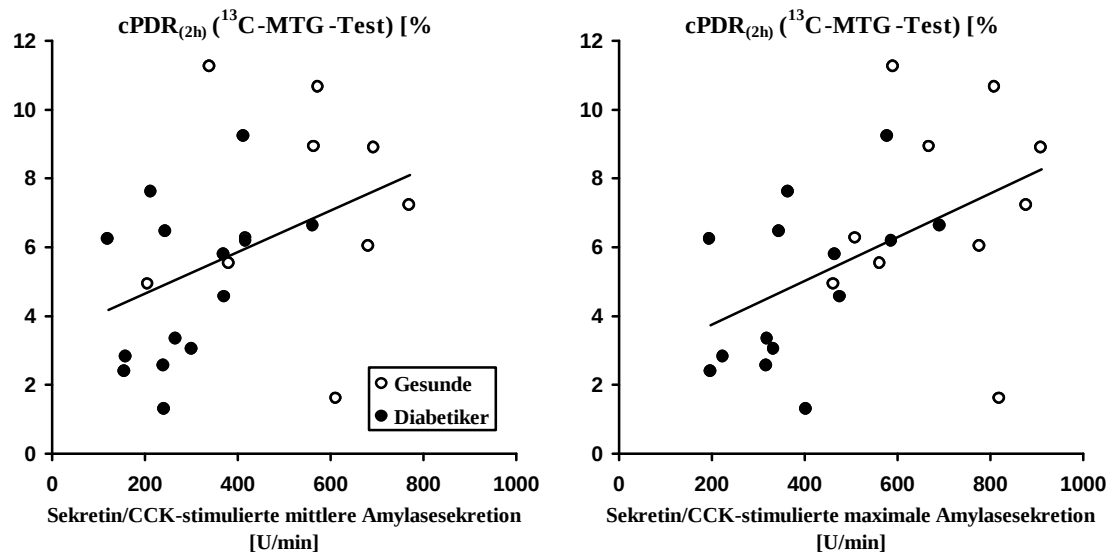


Abbildung 18: Assoziation zwischen der cPDR_(2h) nach ¹³C-MTG-Ingestion und der Sekretin/Ceruletid-stimulierten mittleren (links) und maximalen (rechts) Amylasesekretion bei Gesunden und Diabetikern ($r = 0,408$; $p < 0,05$ und $r = 0,498$; $p < 0,05$)

Darüber hinaus ergab sich eine signifikante positive Korrelation zwischen der cPDR_(2h) nach ¹³C-MTG-Ingestion und der mittleren und maximalen Lipasesekretion unter alleiniger Sekretin-Stimulation ($r = 0,483$; $p < 0,05$ und $r = 0,443$; $p < 0,05$) (Abb. 19).

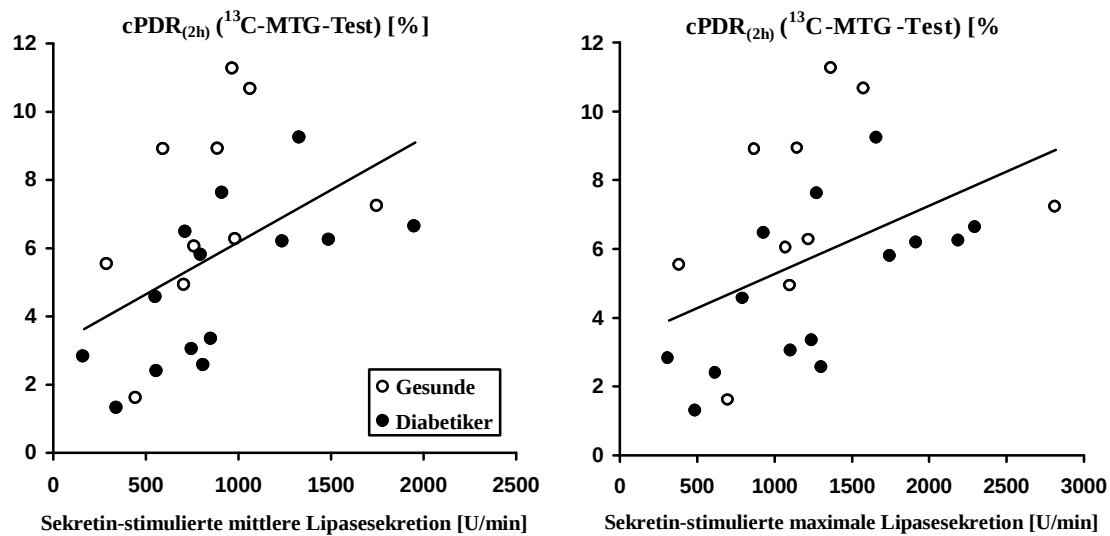


Abbildung 19: Assoziation zwischen der $cPDR_{(2h)}$ nach ^{13}C -MTG-Ingestion und der Sekretin-stimulierten mittleren (links) und maximalen (rechts) Lipasesekretion bei Gesunden und Diabetikern ($r = 0,483$; $p < 0,05$ und $r = 0,443$; $p < 0,05$)

3.5.2 Diabetespatienten

Unter alleiniger Berücksichtigung der Diabetespatienten ergaben sich ähnlich hohe Korrelationskoeffizienten zwischen der $cPDR$ 2 Stunden nach Aufnahme von ^{13}C -MTG und den Enzymsekretionen unter simultaner Sekretin- und Ceruletid-Stimulation. Aufgrund des geringeren Stichprobenumfanges ($n=14$) ergab sich jedoch nur für die mittlere Trypsinsekretion eine signifikante Korrelation (**Abb. 20**). Auch für die Diabetespatienten ergab sich eine signifikante positive Korrelation zwischen der $cPDR_{(2h)}$ nach ^{13}C -MTG-Ingestion und der mittleren und maximalen Lipasesekretion unter alleiniger Sekretin-Stimulation ($r = 0,669$; $p < 0,05$ und $r = 0,652$; $p < 0,05$) (**Abb. 21**).

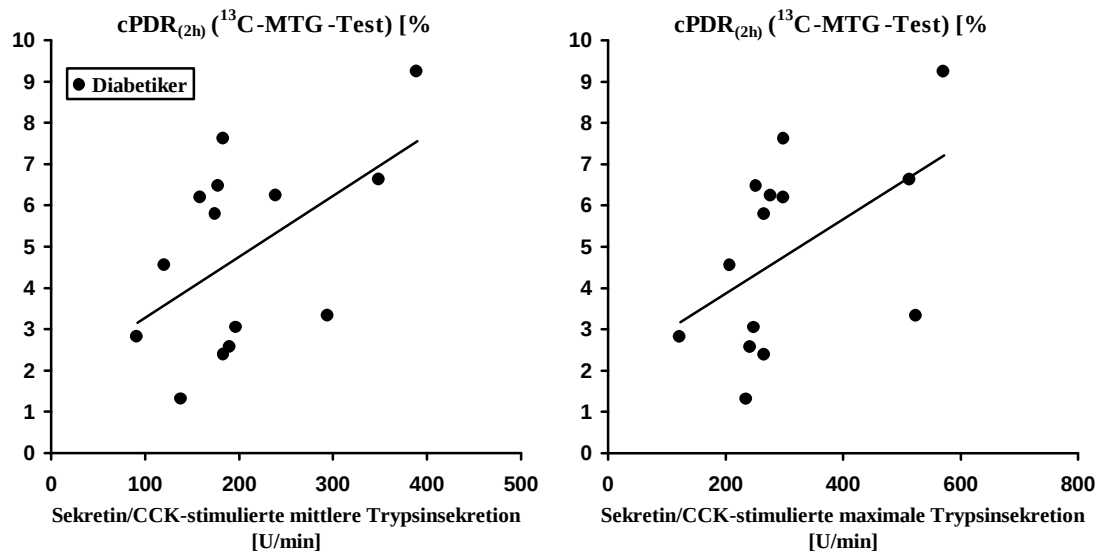


Abbildung 20: Assoziation zwischen der cPDR_(2h) nach ¹³C-MTG-Ingestion und der Sekretin/Ceruletid-stimulierten mittleren (links) und maximalen (rechts) Trypsinsekretion bei Diabetikern ($r = 0,534$; $p < 0,05$ und $r = 0,505$; $p > 0,05$)

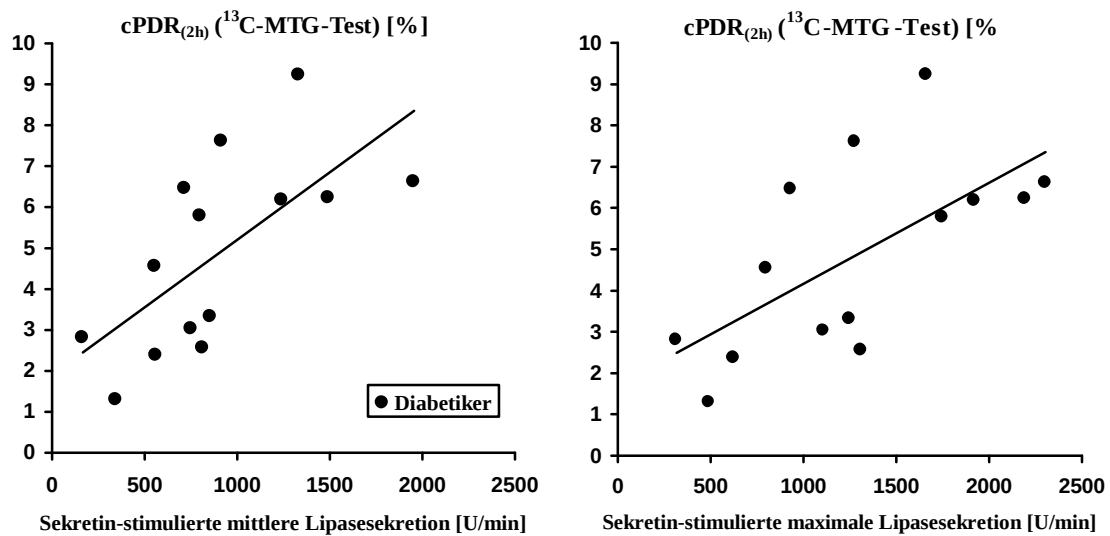


Abbildung 21: Assoziation zwischen der cPDR_(2h) nach ¹³C-MTG-Ingestion und der Sekretin-stimulierten mittleren (links) und maximalen (rechts) Lipasesekretion bei Diabetikern ($r = 0,669$; $p < 0,01$ und $r = 0,652$; $p < 0,05$)

Die bei den Diabetespatienten bestimmten Chymotrypsinaktivitäten im Stuhl ergaben weder gegenüber den im SP-Test direkt gemessenen Enzymaktivitäten noch gegenüber den im ^{13}C -MTG-Test erhobenen Parametern signifikante Korrelationen.

3.5.3 Gesunde

Unter alleiniger Berücksichtigung gesunder Probanden ergaben sich wiederum insgesamt kaum signifikante Korrelationen zwischen der cPDR 2 Stunden nach Aufnahme von ^{13}C -MTG und den Enzymflussraten unter simultaner Sekretin- und Ceruletid-Stimulation, mit Ausnahme der Chymotrypsinsekretion, bei welcher sowohl Mittelwerte, als auch Maximalwerte signifikant korrelierten ($r = 0,714$; $p < 0,05$ und $r = 0,692$; $p < 0,05$) (**Abb. 22**).

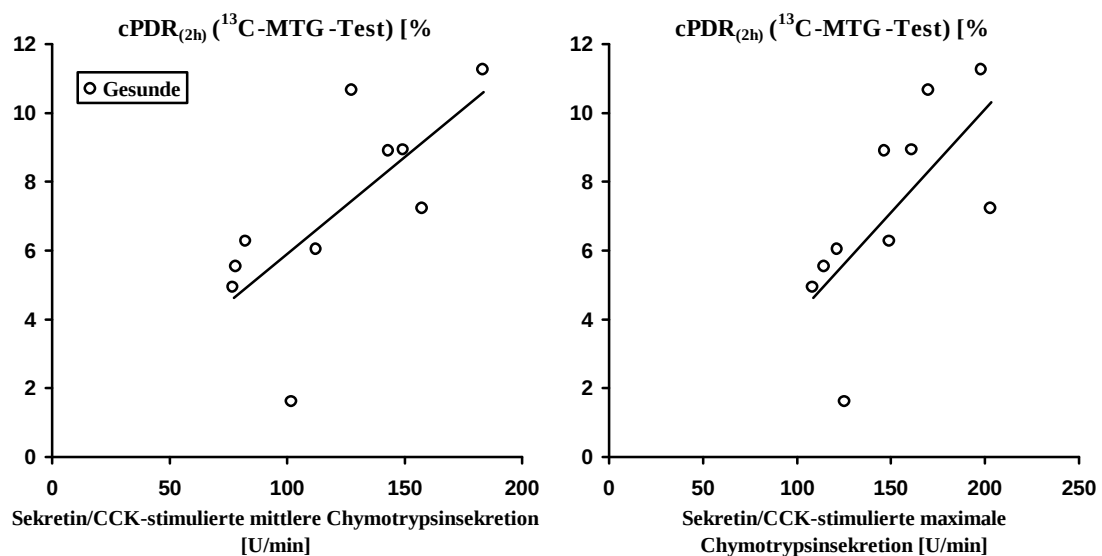


Abbildung 22: Assoziation zwischen der cPDR_(2h) nach ^{13}C -MTG-Ingestion und der Sekretin/Ceruletid-stimulierten mittleren (links) und maximalen (rechts) Chymotrypsinsekretion bei Gesunden ($r = 0,714$; $p < 0,05$ und $r = 0,692$; $p < 0,05$)

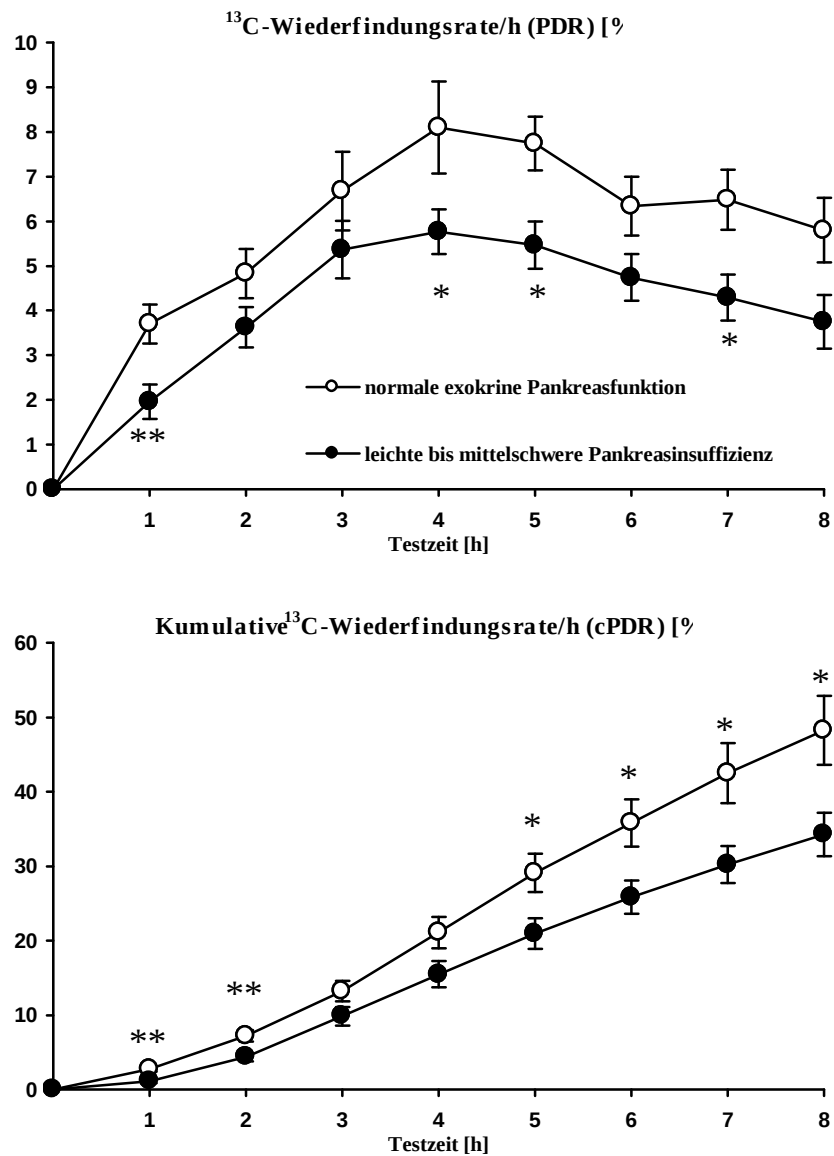
3.5.4 Aussagekraft des ^{13}C -MTG-Tests bei Pankreasinsuffizienz

Abbildung 23: ^{13}C -MTG-Test: Prozentuale ^{13}C -Wiederfindungsrate (PDR) und kumulative ^{13}C -Wiederfindungsrate (cPDR) bei Personen ohne und solchen mit leichter bis mittelschwerer Pankreasinsuffizienz (MW $\pm$ SE), *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$

Es fanden sich bei den von uns untersuchten Personen 12 Probanden (10 Gesunde, 2 Diabetespatienten) ohne Pankreasinsuffizienz, bezogen auf den von den 10 gesunden Probanden vorgegebenen Normalbereich. Die übrigen 12 Diabetespatienten zeigten alle eine Einschränkung eines oder mehrerer Sekretionsparameter im Sekretin-

Pankreozymin-Test, jedoch ohne klinischen Anhalt für eine Steatorrhoe. Sie hatten demzufolge alle eine nur leichte bis mittelschwere Pankreasinsuffizienz.

Bei Personen mit leichter bis mittelschwerer Pankreasinsuffizienz war die prozentuale ^{13}C -Wiederfindungsrate (PDR) nach 1, 4, 5 und 7 Stunden und die kumulative ^{13}C -Wiederfindungsrate (cPDR) nach 1, 2, 5, 6, 7 und 8 Stunden gegenüber den Personen mit normaler exokriner Pankreasfunktion signifikant reduziert (**Abb. 23**).

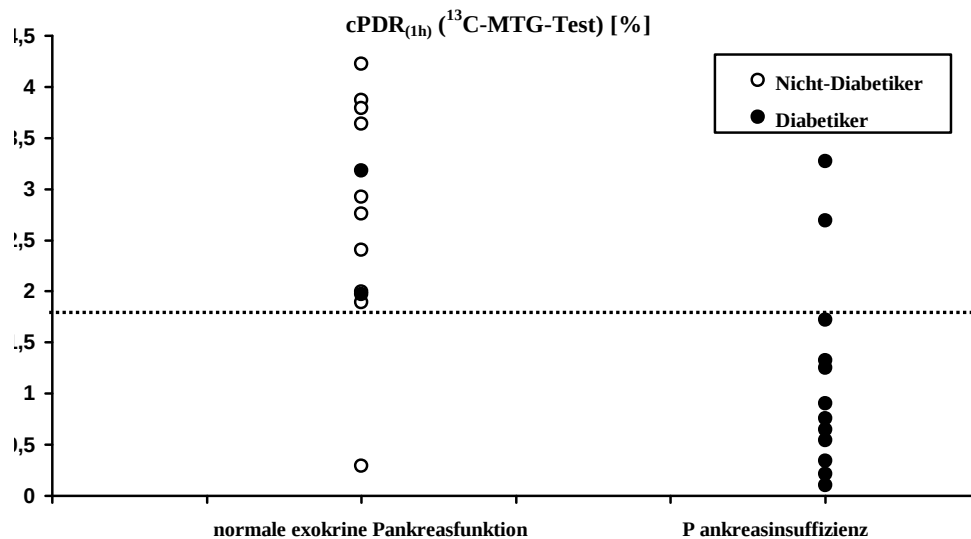


Abbildung 24: $cPDR_{(1h)}$ nach ^{13}C -MTG-Ingestion bei Probanden ohne und solchen mit leichter bis mittelschwerer Pankreasinsuffizienz (SP-Test)

Bei einem Grenzwert von 1,8 % erwies sich die kumulative prozentuale ^{13}C -Wiederfindungsrate 1 Stunde nach Aufnahme von ^{13}C -MTG-Tests ($cPDR_{(1h)}$) mit einer Sensitivität von 83,3 % und einer Spezifität von 91,7 % als geeignetster Parameter, Personen mit vorhandener leichter oder mittelschwerer Pankreasinsuffizienz gegen solche mit normaler exokriner Pankreasfunktion abzugrenzen (**Abb. 24**). Wegen zu großer Überlappung der Messwerte war es jedoch kaum möglich, eine leichte gegen eine mittelschwere Form der Pankreasinsuffizienz abzugrenzen.

3.5.5 Kombination von ^{13}C -MTG-Test und ^{13}C -Oktansäure-Atemtest

Verschiedene Kombinationen von ^{13}C -MTG-Test und ^{13}C -Oktansäure-Atemtest, zwecks Neutralisation gemeinsamer und für die Quantifizierung der lipolytischen Aktivität unerheblicher Transport- und Stoffwechselschritte, ermöglichten keine Verbesserung der Aussagekraft der indirekten Pankreasfunktionsanalyse. Weder die Subtraktionen der prozentualen Exhalationsraten beider Atemtests, noch die Anwendung des Konvolutionsproduktes (Maes et al. 1998) ergaben bessere Korrelationen mit den direkten Pankreasfunktionsparametern, als die nicht korrigierten Ausgangswerte des ^{13}C -MTG-Tests.

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die Parameter des unter Ruhebedingungen und mit einer erhöhten Lipiddosis durchgeführten modifizierten ^{13}C -MTG-Tests bei Gesunden und Diabetikern mit der invasiv gemessenen Pankreasenzymsekretion signifikant korrelieren. Es besteht also eine signifikante Assoziation zwischen den Ergebnissen des direkten, invasiven und des indirekten, nicht invasiven Pankreasfunktionstests bei gleichzeitig hoher Sensitivität und Spezifität des ^{13}C -MTG-Tests für eine exokrine Pankreasinsuffizienz. Dies ist besonders bedeutsam, da die untersuchten Patienten höchstens milde bis mäßige Formen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz aufwiesen, der Test also auch leichte exokrine Sekretionsstörungen des Pankreas zu erkennen vermag.

4.1 Exokrine Pankreasfunktion bei Patienten mit Diabetes mellitus

In zahlreichen Studien wird eine erhöhte Prävalenz der exokrinen Pankreasinsuffizienz sowohl bei Typ 1-, als auch bei Typ 2 Diabetespatienten beschrieben, wobei aber insgesamt sehr unterschiedliche Angaben gemacht werden. Während manche Studien keine Reduktion der digestiven pankreatischen Funktion bei Diabetikern erheben (Peters et al. 1966, Aktan et Klotz 1958) beschreiben andere Autoren bei bis zu 93 % der Diabetespatienten eine exokrine Pankreasinsuffizienz unterschiedlichen Ausmaßes (Baron et Nabarro 1973). Zu einem großen Anteil wird die Differenz zwischen diesen Ergebnissen darauf zurückzuführen sein, dass in den verschiedenen Studien unterschiedliche Untersuchungsmethoden mit unterschiedlicher Sensitivität und Spezifität zum Einsatz kamen, um die exokrine Pankreasfunktion zu quantifizieren. Der häufig verwendete Sekretin-Pankreozymin-Test ist darüber hinaus nicht international standardisiert und die Ergebnisse und Referenzwerte der verschiedenen Zentren lassen sich nicht miteinander vergleichen (Richter et al. 1992). Außerdem dürfte die Patientenselektion wesentlichen Einfluss auf die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen haben, da es Hinweise auf eine deutlich höhere Prävalenz der exokrinen Pankreasinsuffizienz bei Typ 1 Diabetespatienten im Vergleich zu Typ 2 Diabetikern gibt (Frier et al. 1976, Bretzke 1984, Chey et al. 1963). Pathologisch erniedrigte

Elastase 1-Konzentrationen im Stuhl finden sich häufiger bei Typ 1 Diabetespatienten als bei Typ 2 Diabetikern (Hardt et al. 2000). Frier et al. fanden bei 9 Typ 1 Diabetespatienten mit noch teilweise erhaltener Betazellfunktion eine signifikante positive Korrelation zwischen der residualen Insulinsekretionskapazität und der exokrinen Pankreasfunktion (Frier et al. 1978). Eine solche direkte Abhängigkeit der exokrinen Pankreasfunktion von der lokalen Insulinkonzentration liefert eine mögliche Erklärung für eine beim Typ 2 Diabetespatienten weniger ausgeprägte exokrine pankreatische Funktionsstörung, aufgrund der noch vorhandenen, wenn auch relativ zu geringen Insulinsekretion.

Im Vergleich zum Normalbereich hatten 12 der 14 von uns untersuchten Diabetespatienten (85 %) pathologisch erniedrigte Pankreasfunktionsparameter im Sekretin-Pankreozymin-Test. Während simultaner Sekretin- und Ceruletid-Stimulation waren alle Enzymflussraten bei den Diabetespatienten signifikant niedriger als bei den Gesunden. Die pankreatische Mindersekretion betraf dabei besonders die Enzyme Chymotrypsin und Amylase. Im Mittel waren die Flussraten beider Enzyme im Vergleich zu den gesunden Probanden auf 55-60 % reduziert.

4.2 Magenentleerungsstörungen bei Patienten mit Diabetes mellitus

Messbare Magenentleerungsstörungen treten bei Patienten mit Diabetes mellitus häufiger auf als bei Gesunden. Etwa 50 % der Patienten mit Diabetes mellitus haben eine Magenentleerungsverzögerung (Horowitz et al. 1986, Keshavarzian et al. 1987, Horowitz et al. 1989).

Hyperglykämie reduziert die postprandiale antrale Kontraktionsaktivität bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und autonomer Neuropathie. Es wird vermutet, dass diese Veränderungen der antroduodenalen Motilität die Magenentleerungsverzögerung bei diesen Patienten im Zuge einer Hyperglykämie verursachen (Samsom et al. 1997). Umgekehrt reduziert wiederum eine verzögerte Magenentleerung im Zuge einer diabetischen Gastroparese das Ausmaß einer postprandialen Hyperglykämie (Camilleri 2007). Zwischen Magenentleerung und Blutzuckerspiegel bestehen somit durchaus

gegenseitige Beeinflussungen. Vornehmlich jedoch wird die diabetische Gastroparese zurückgeführt auf eine irreversible Schädigung des autonomen Nervensystems im Zuge einer diabetischen Neuropathie (Feldman et Schiller 1983, Camilleri et Malagelada 1984, Malagelada et al. 1980). Sie tritt sowohl bei Typ 1, als auch bei Typ 2 Diabetespatienten auf (Samsom et al. 2003, Pfaffenbach et al. 1995, Folwaczny et al. 2003), verstärkt sich mit zunehmendem Alter und zunehmender Diabetesdauer (Lacigova et al. 2000) und gilt als typische diabetische Spätkomplikation (Tomi et al. 2002).

Die seltenere pathologische beschleunigte Magenentleerung manifestiert sich bei etwa 20 % der erst kürzlich an Diabetes mellitus erkrankten Patienten (Tomi et al. 2002). Sie tritt hauptsächlich bei Typ 2 Diabetespatienten auf (Schwartz et al. 1997, Bertin et al. 2001) und ist assoziiert mit vermehrten proximalen gastralen phasischen Kontraktionen (Frank et al. 1995).

Anders als erwartet zeigten aktuelle Untersuchungen, dass Patienten mit autonomer Dysfunktion häufiger eine beschleunigte als eine verzögerte Magenentleerung aufweisen. 44 % der Patienten mit nachweislichen sudomotorischen, thermoregulatorischen, kardiovagalen und vasomotorisch-adrenergen Funktionsstörungen hatten eine beschleunigte Magenentleerung. Die übrigen Patienten hatten zu jeweils 27 % eine normale und verzögerte Magenentleerung (Lawal et al. 2007). Zu bemerken ist dabei, dass es sich um Patienten mit gastrointestinalen Symptomen und autonomer Dysfunktion handelte, ohne dass jedoch eine zugrunde liegende, die autonome Dysfunktion erklärende Störung, wie zum Beispiel ein Diabetes mellitus, dabei eine besondere Berücksichtigung fand. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen haben, wie bereits oben beschrieben, etwa 50 % der Patienten mit Diabetes mellitus vergleichsweise deutlich häufiger eine Magenentleerungsverzögerung. Eine mögliche Erklärung für diese Häufigkeitsunterschiede sind Hyperglykämien, die ja bei Diabetespatienten neben einer autonomen Neuropathie zu Magenentleerungsverzögerungen beitragen (Fraser et al. 1990, Schvarcz et al. 1997).

Bezogen auf den von den 10 gesunden Probanden vorgegebenen Normalbereich hatten 3 (21 %) der 14 von uns untersuchten Diabetespatienten eine verzögerte und ein

Patient (7 %) eine beschleunigte Magenentleerung. Im Wesentlichen entsprechen somit unsere Ergebnisse den in der Literatur angegebenen Häufigkeiten.

Ähnlich wie in anderen Studien (Pfaffenbach et al. 1995, Folwaczny et al. 2003) zeigten unsere Untersuchungen keinen signifikanten Unterschied der Magenentleerungshalbwertzeiten von Diabetespatienten im Vergleich zu Gesunden, mit lediglich einer Tendenz zu durchschnittlich längeren Magenentleerungshalbwertzeiten bei Diabetikern. Diese Tatsache reflektiert jedoch das größere Spektrum der pathologischen, teils beschleunigten, teils verzögerten Magenentleerungsgeschwindigkeiten bei Diabetespatienten, so dass es bei der Mittelwertbildung zu einem Aufhebungseffekt kommt. Dabei scheint jedoch auch die Konsistenz der verabreichten Testmahlzeit eine Rolle zu spielen, zumal bei Verwendung einer flüssigen Testmahlzeit signifikant verzögerte Magenentleerungshalbwertzeiten bei Diabetespatienten beschrieben werden (Pfaffenbach et al. 1995, Folwaczny et al. 2003).

4.3 Assoziation zwischen Magenentleerung und exokriner Pankreasfunktion

Unter Berücksichtigung aller Probanden, Gesunde und Diabetespatienten, zeigten die zur Magenentleerungsgeschwindigkeit erhobenen Parameter ($t_{1/2}$, t_{lag} und $tPDR_{max}$) eine signifikante Assoziation zur direkt mit dem SP-Test gemessenen und zur indirekt mit dem ^{13}C -MTG-Test gemessenen exokrinen Pankreasfunktion. Die unter hormonaler Stimulation gemessenen Enzymaktivitäten im Duodenalsaft korrelierten dabei positiv mit der maximalen und kumulativen ^{13}C -Exkretion nach Ingestion von ^{13}C -Oktansäure und negativ mit der Magenentleerungshalbwertzeit, der Lag-Zeit und der Zeit bis zur maximalen Wiederfindungsrate. Hohe Enzymsekretionsraten im SP-Test waren demnach mit schneller Magenentleerung und hoher ^{13}C -Exkretion während des ^{13}C -Oktansäure-Atemtests assoziiert. Die beschriebenen Assoziationen waren bei alleiniger Betrachtung der Diabetespatienten besonders ausgeprägt, fanden sich hingegen nicht bei isolierter Betrachtung der Gesunden.

Bemerkenswert ist insbesondere, dass die direkt mittels SP-Test gemessenen Enzymflussraten, welche durch exogene, von der Magenentleerung vollständig unabhängigen

Stimulation des exokrinen Pankreas resultieren, signifikant mit den Magenentleerungsparametern korrelierten. Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass CCK beim Menschen nicht direkt auf die Azinuszellen zu wirken scheint, sondern über CCK-Rezeptoren auf cholinergen Nervenfasern (Adler et al. 1991, Beglinger et al. 1992, Katschinski et al. 1995). Pathologisch erniedrigte Enzymflussraten unter maximaler exogener Sekretin- und CCK-Stimulation im SP-Test können somit zumindest partiell auf ein geschädigtes zwischengeschaltetes Nervensystem zurückzuführen sein.

Die beschriebenen Korrelationen und insbesondere die stärkere Ausprägung bei Diabetespatienten weisen aber darauf hin, dass die für die diabetische Gastroparese vornehmlich verantwortliche autonome Neuropathie (Feldman et Schiller 1983, Camilleri et Malagelada 1984, Malagelada et al. 1980), neben humoralen, autoimmunen und perfusionsbedingten Störungen (Gröger et Layer 1995), möglicherweise zu einem nicht unerheblichen Anteil auch an der Entwicklung einer exokrinen Pankreasinsuffizienz beim Diabetespatienten beteiligt sein kann. Auch wenn eine diabetische Polyneuropathie nur bei zwei der untersuchten Patienten bekannt war, könnte sie bei etlichen Patienten subklinisch vorgelegen haben und die gleichzeitige Reduktion von Magenentleerungsgeschwindigkeit und Pankreasenzymausschüttung erklären.

4.4 Evaluation des ^{13}C -MTG-Tests

Frühere Untersuchungen fanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen gesunden Kontrollpersonen und Patienten mit leichter exokriner Pankreasfunktion unter Verwendung des ^{13}C -MTG-Tests (Löser et al. 1998). Darüber hinaus ergab eine 2004 veröffentlichte Metaanalyse, dass auch keiner der anderen verfügbaren nicht-invasiven Pankreasfunktionstests sensitiv genug ist, um eine leichte bis mittelschwere exokrine Pankreasinsuffizienz zuverlässig nachzuweisen (Sigmund et al. 2004).

Ziel der vorliegenden Studie war die Verbesserung des ^{13}C -MTG-Tests zwecks besserer Abgrenzung zwischen normaler Pankreasfunktion und leichter beziehungsweise mittelschwerer Pankreasinsuffizienz. Deshalb führten wir unsere Untersuchungen gezielt an Diabetespatienten durch. Sie waren bei unserer Fragestellung insofern geeig-

nete Probanden, als dass sie häufig pathologisch erniedrigte Pankreasenzymsekretionsraten im Sinne einer leichten bis mittelschweren Pankreasinsuffizienz aufweisen (Gröger et Layer 1995, Keller et al. 2005). Es fanden sich bei den von uns untersuchten Personen 12 Probanden (10 Gesunde, 2 Diabetespatienten) ohne Pankreasinsuffizienz, bezogen auf den von den 10 gesunden Probanden vorgegebenen Normalbereich. Die übrigen 12 Diabetespatienten zeigten alle eine Einschränkung eines oder mehrerer Sekretionsparameter im Sekretin-Pankreozymin-Test. Sie hatten aufgrund des Fehlens einer entsprechenden Symptomatik (Lankisch et al. 1983) definitionsgemäß eine nur leichte bis mittelschwere Pankreasinsuffizienz.

In unserer Studie war bei Personen mit leichter bis mittelschwerer Pankreasinsuffizienz die prozentuale ^{13}C -Wiederfindungsrate (PDR) nach 1, 4, 5 und 7 Stunden und die kumulative ^{13}C -Wiederfindungsrate (cPDR) nach 1, 2, 5, 6, 7 und 8 Stunden gegenüber solchen mit normaler exokriner Pankreasfunktion signifikant reduziert (**Abb. 23**). Bei einem Grenzwert von 1,8 % erwies sich die kumulative prozentuale ^{13}C -Wiederfindungsrate 1 Stunde nach Aufnahme von ^{13}C -MTG-Tests (cPDR_(1h)) mit einer Sensitivität von 83,3 % und einer Spezifität von 91,7 % als geeignetster Parameter, Personen mit vorhandener leichter oder mittelschwerer Pankreasinsuffizienz gegen solche mit normaler exokriner Pankreasfunktion abzugrenzen (**Abb. 24**).

Im Vergleich zu früheren Studien wurde in der aktuellen Untersuchung ein modifiziertes Testverfahren eingesetzt:

- Es wurde beim ^{13}C -MTG-Tests eine vergleichsweise hohe Lipiddosis in der Testmahlzeit verwendet.
- Es wurde die Magenentleerungsgeschwindigkeit, welche auch die Parameter des ^{13}C -MTG-Tests beeinflusst, mittels ^{13}C -Oktansäure-Atemtest kontrolliert.
- Sowohl während des ^{13}C -Oktansäure-Atemtests, als auch während des ^{13}C -MTG-Tests wurden die Probanden angewiesen, für die gesamte Dauer des Tests in sitzender Haltung zu bleiben.

Welchen relativen Einfluss die Modifikationen der einzelnen Parameter auf die Ergebnisse haben, lässt sich aufgrund des Studiendesigns nicht differenzieren.

Im einzelnen kann die Erhöhung der Lipiddosis in der Testmahlzeit insofern eine bessere Abgrenzung verschiedener Schweregrade einer exokrinen Pankreasinsuffizienz ermöglichen, indem bei niedriger Lipiddosis die Lipasesekretion von Patienten mit eingeschränkter exokriner Pankreasfunktion ausreicht, um Lipide ähnlich schnell wie Pankreasgesunde zu spalten. Wenn jedoch eine ausreichend hohe Lipiddosis die lipolytische Kapazität von Personen mit nur leicht reduzierter Enzymsekretion übersteigt, führt dies möglicherweise durch die somit verzögerte ^{13}C -MTG-Digestion und verspätete $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation zur besseren Unterscheidbarkeit von nur leichten und mäßigen Graden einer exokrinen Pankreasinsuffizienz.

Wie bereits in Kapitel 2 aufgeführt, ist der wesentliche Unterschied zwischen den für den ^{13}C -Oktansäure-Atemtest und ^{13}C -MTG-Test verwendeten Substraten lediglich der, dass an Position 1 und 3 eines Glycerinrestes gebundene Stearylgruppen beim ^{13}C -MTG-Test erst durch Lipase abgespalten werden müssen, bevor Glycerol-mono- ^{13}C -Oktansäure im Duodenum resorbiert wird, während beim ^{13}C -Oktansäure-Atemtest freie ^{13}C -Oktansäure resorbiert wird. Deshalb kann es zu einer gewissen zeitlichen Verzögerung der Substratverarbeitung gegenüber der freien ^{13}C -Oktansäure kommen, welche beim ^{13}C -Oktansäure-Atemtest ohne pankreatische Digestion resorbiert wird. Aus diesem Grunde subtrahierten wir die prozentualen Exhalationsraten beider Atemtests zu allen Zeitpunkten voneinander, um so die gemeinsamen Transport- und Metabolisierungsschritte zu neutralisieren und möglicherweise ein exakteres Maß für die Lipaseaktivität zu erhalten. Die Subtraktionen der prozentualen Exhalationsraten beider Atemtests ergaben jedoch keine besseren Korrelationen mit den direkten Pankreasfunktionsparametern, als die nicht korrigierten Ausgangswerte des ^{13}C -MTG-Tests, so dass hierdurch keine Verbesserung der Aussagekraft der indirekten Pankreasfunktionsanalyse ermöglicht werden konnte.

Eine andere bewährte Methode, welche Prozesse wie Magenentleerung, Resorption, Metabolismus und Abatmung zu diskriminieren vermag, ist unter dem mathematischen Prinzip des Konvolutionsproduktes bekannt (Maes et al. 1998). In unseren Analysen wurde es wie folgt angewendet: Die Rate der $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation beim ^{13}C -MTG-Test während eines bestimmten Zeitintervalls ist das Resultat eines akkumulierten Effektes von Substraten, welche in den vergangenen Intervallen aus dem Magen

ins Duodenum übergetreten sind. Durch Umformen des sich ergebenden mathematischen Ausdruckes (vgl. Material und Methoden) kann nach der gesuchten Lipaseaktivität aufgelöst werden.

Auch die Anwendung des Konvolutionsproduktes ergab keine besseren Korrelationen mit den direkten Pankreasfunktionsparametern als die nicht korrigierten Ausgangswerte des ^{13}C -MTG-Tests, so dass auch hierdurch keine Verbesserung der Aussagekraft der indirekten Pankreasfunktionsanalyse ermöglicht werden konnte.

Es bleibt jedoch zu berücksichtigen, dass den ^{13}C -MTG-Test beeinflussende Magenentleerungsstörungen insofern kontrolliert wurden, als dass nur solche Probanden eingeschlossen wurden, die laut ^{13}C -Oktansäure-Atemtest eine normale oder allenfalls mäßig verzögerte Magenentleerung hatten. Im Gegensatz zu den nicht lukrativen Kombinationsversuchen von ^{13}C -MTG-Test und ^{13}C -Oktansäure-Atemtest, kann dieser Sachverhalt zur Verbesserung der Aussagekraft der indirekten Pankreasfunktionsanalyse beigetragen haben. Durch Ausschluss von Patienten mit ausgeprägter Magenentleerungsstörung wurde vermutlich die Zahl falsch positiver Befunde reduziert, weil eine stark verzögerte Entleerung von Nährstoffen in das Duodenum zu einer Reduktion der endogenen Stimulation führt.

Körperliche Aktivität kann in zweierlei Hinsicht die Ergebnisse von ^{13}C -Atemtests beeinflussen: Moderate körperliche Aktivität führt zu einer deutlichen Beschleunigung der Magenentleerung (Lipp et al. 2000, Neufer et al. 1989) und etwa zu einer Verdoppelung der CO_2 -Produktion (Keim et al. 2004, Westerterp et Plasqui 2004). Magenentleerungsgeschwindigkeit, $^{13}\text{CO}_2$ -Produktion und -Exhalation sind entscheidende Zwischenschritte bzw. die entscheidenden Größen sowohl des ^{13}C -Oktansäure-Atemtests als auch des ^{13}C -MTG-Tests. Die oben beschriebenen Veränderungen dieser Prozesse durch körperliche Aktivität führen folglich zur Beeinflussung der Testergebnisse. Während der Durchführung der ^{13}C -Atemtests wurden alle Probanden angewiesen, körperliche Aktivität zu meiden, wodurch diesbezügliche Testungenauigkeiten minimiert wurden und wahrscheinlich die Aussagekraft der indirekten Pankreasfunktionsanalyse verbessert wurde.

Signifikante Korrelationen zwischen ^{13}C -MTG-Test-Parametern und sämtlichen im Sekretin-Pankreozymin-Test gemessenen Enzymflussraten zeigten sich sowohl bei Betrachtung aller Probanden, als auch zumindest für einen Teil der Enzyme bei der alleinigen Betrachtung von Diabetespatienten oder Gesunden. Bei Betrachtung aller Probanden zeigte insbesondere die $\text{cPDR}_{(2\text{h})}$ dabei gegenüber Trypsin, Chymotrypsin und Amylase unter simultaner Sekretin- und Ceruletid-Stimulation eine signifikante positive Korrelation, nicht dagegen bei Lipase. Da der ^{13}C -MTG-Test ein Maß für die intestinale lipolytische Aktivität darstellt, ist dieser Befund zunächst unerwartet.

Eine mögliche Erklärung dafür ist ein methodisches Problem: Die verwendeten Analysemethoden hatten für Lipase einen wesentlich größeren Schwankungsbereich als für die anderen Enzyme, woraus eine geringere Messgenauigkeit für die Lipaseaktivität resultiert. Bei der Messung des Lipaseenzymstandards wurden Schwankungen von bis zu 20 % um den erwarteten Mittelwert toleriert, während für die Messung der übrigen Enzyme nur Schwankungen von 10 % auftraten. Die mittels ^{13}C -MTG-Test indirekt gemessene Lipaseaktivität korrelierte also möglicherweise mit den im Sekretin-Pankreozymin-Test direkt exakter gemessenen anderen Pankreasenzymen besser, als mit der direkt weniger exakt gemessenen Lipaseaktivität selbst.

Demgegenüber ergab sich eine signifikante positive Korrelation zwischen der $\text{cPDR}_{(2\text{h})}$ und der mittleren und maximalen Lipasesekretion unter alleiniger Sekretin-Stimulation. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass sowohl die alleinige Sekretininfusion als auch die Testmahlzeit beim ^{13}C -MTG-Test einen nur submaximalen und dadurch vergleichbaren Stimulus für die exokrine Pankreassekretion darstellen und die jeweils direkt und indirekt gemessenen Lipaseaktivitäten nur unter Gewährleistung dieser submaximalen Stimulation gute Korrelationen aufweisen.

Sekretin führt bekanntermaßen zu einer maximalen Steigerung der Bicarbonatsekretion bei nur submaximaler Stimulation der Enzymflussraten und wirkt stärker auf die Lipase- und Amylasesekretion als auf die Proteasenausschüttung (Solomon 1987). Eine in hoher Dosierung gegebene Sekretininfusion führt beim Menschen innerhalb von einer Stunde zu einer maximalen Lipaseausschüttung. Die Sekretion von Lipase ist dann nicht mehr durch zusätzliche Gabe von CCK zu steigern, während Trypsin

und Chymotrypsin unter alleiniger Sekretininfusion nur zu einem Drittel stimuliert werden und anschließend durch CCK vermehrt sezerniert werden (Schusdziarra et Classen 1988).

Auf der anderen Seite ist nicht davon auszugehen, dass die durch eine Testmahlzeit ausgelöste endogene Stimulation zu ähnlich hochdosierter Stimulation führt, wie es bei der simultanen intravenösen Dauerinfusion im SP-Test der Fall ist.

Dieses Konzept einer durch bestimmte Mediatorkonstellationen bevorzugten physiologischen Enzymsekretion liefert eine mögliche Erklärung für das bereits oben beschriebene Phänomen, dass die direkt gemessenen Flussraten von Trypsin und Chymotrypsin nur unter simultaner Sekretin- und Ceruletid-Stimulation, Lipase jedoch unter alleiniger Sekretin-Stimulation besser und signifikant mit den im ^{13}C -MTG-Test indirekt gemessenen Pankreasfunktionsparametern korrelierten.

Zusammenfassend konnten in unserer Studie durch Ausschluss von Patienten mit Magenentleerungsstörungen, Kontrolle der körperlichen Aktivität zur Begrenzung des Einflusses einer unterschiedlichen CO_2 -Produktion während der ^{13}C -Atemtests und durch Erhöhung der verabreichten Lipiddosis signifikante Korrelationen zwischen den Ergebnissen des direkten, invasiven und des indirekten, nicht invasiven Pankreasfunktionstests und eine hohe Sensitivität und Spezifität des ^{13}C -MTG-Tests erzielt werden. Dies ist besonders bedeutsam, da keiner der untersuchten Patienten eine schwere exokrine Pankreasinsuffizienz aufwies, sondern alle höchstens milde bis mäßige Formen. Die aktuelle Studie zeigt, dass der modifizierte ^{13}C -MTG-Test im Gegensatz zu den wenigen anderen nicht invasiven Pankreasfunktionstests, die derzeit klinisch zur Verfügung stehen (Sigmund et al. 2004), auch milde bis mäßige Einschränkungen der exokrinen Pankreasfunktion zuverlässig erfassen und somit die diagnostischen Möglichkeiten sinnvoll ergänzen kann.

5 Zusammenfassung

Die bislang verfügbaren nicht-invasiven Pankreasfunktionstests erlauben zwar die sensitive Erfassung einer schweren exokrinen Pankreasinsuffizienz, aber keine hinreichend genaue Abgrenzung zwischen normaler und leicht bis mäßig eingeschränkter Funktion. Dies gilt auch für den Atemtest mit ^{13}C -markierten gemischten Triglyceriden (^{13}C -MTG-Test) in etablierter Form. Ziel der vorliegenden Studie war es zu prüfen, ob durch Berücksichtigung der Magenentleerungsgeschwindigkeit, durch Standardisierung der endogenen CO_2 -Produktion und durch Steigerung der verabreichten Lipiddosis die Aussagekraft des ^{13}C -MTG-Tests verbessert werden kann. Wir führten den Sekretin-Pankreozymin-Test (SP-Test) zur exakten Quantifizierung der exokrinen Pankreasfunktion, einen standardisierten ^{13}C -Oktansäure-Atemtest zur Messung der Magenentleerungsgeschwindigkeit und einen modifizierten ^{13}C -MTG-Test mit erhöhter Lipiddosis (250 mg 1,3-Distearyl-2- ^{13}C -Octanoyl-Glycerol) durch und zwar bei 10 gesunden Probanden und 14 Patienten mit Diabetes mellitus. Diabetiker wurden als Kontrollgruppe ausgewählt, weil sie bekanntermaßen häufig eine moderat erniedrigte Enzymsekretion aufweisen. Während beider Atemtests wurde auf das Meiden von körperlicher Aktivität zwecks Standardisierung der endogenen CO_2 -Produktion besondere Rücksicht genommen. Insgesamt 12 der 14 untersuchten Diabetespatienten (85 %) hatten mindestens einen pathologisch erniedrigten Sekretionsparameter im SP-Test, 5 hatten eine leichte, 7 eine moderate exokrine Pankreasinsuffizienz. Die mittlere Magenentleerungsgeschwindigkeit war bei Gesunden und Diabetespatienten vergleichbar ($t_{1/2}$ für Gesunde bzw. Diabetiker: 141 ± 14 vs. 168 ± 28 min, $p=0,456$; t_{lag} : 135 ± 27 vs. 115 ± 23 , $p=0,587$), von den Diabetikern wiesen allerdings 3 eine mäßig verzögerte, einer eine grenzwertig beschleunigte Magenentleerung auf. Derjenige Parameter des ^{13}C -MTG-Tests, der am besten mit der im SP-Test gemessenen Enzymsekretion korrelierte, war die kumulative prozentuale ^{13}C -Wiederfindungsrate nach 2 h ($\text{cPDR}_{(2\text{h})}$). Sie korrelierte mit den Sekretionsraten von Trypsin, Chymotrypsin und Amylase bei maximaler Stimulation (Chymotrypsin, $n=24$: $r=0,53$; $p<0,05$). Die Lipasesekretion korrelierte dagegen besser mit der $\text{cPDR}_{(2\text{h})}$ nach ^{13}C -MTG-Ingestion unter submaximaler Stimulation (Gesamtgruppe, $n=24$: $r=0,483$; $p<0,05$; Diabetiker, $n=14$: $r=0,669$; $p<0,01$). Die kumulative prozentuale ^{13}C -Wiederfindungsrate 1 Stunde nach Aufnahme von ^{13}C -MTG ($\text{cPDR}_{(1\text{h})}$) erwies sich bei einem Grenzwert von 1,8 % mit einer Sensitivität von 83,3 % und einer Spezifität von 91,7 % als geeignetster Parameter, Diabetiker mit exokriner Pankreasinsuffizienz gegen Gesunde abzugrenzen. Die Berücksichtigung unterschiedlicher Magenentleerungsparameter bei der Analyse des ^{13}C -MTG führte zu keiner Verbesserung von Sensitivität und Spezifität im Vergleich zum SP-Test. Die Ergebnisse zeigen, dass bei Kontrolle der körperlichen Aktivität zur Begrenzung des Einflusses einer unterschiedlichen CO_2 -Produktion während des ^{13}C -MTG-Tests und Erhöhung der hierbei verabreichten Lipiddosis die Ergebnisse des direkten, invasiven SP-Tests und des indirekten, nicht invasiven Atemtests signifikant miteinander korrelieren. Zudem fanden sich eine hohe Sensitivität und Spezifität für bestimmte Parameter des ^{13}C -MTG-Tests. Der modifizierte ^{13}C -MTG-Test kann, im Gegensatz zu den wenigen anderen nicht invasiven Pankreasfunktionstests, die derzeit klinisch zur Verfügung stehen, auch milde bis mäßige Einschränkungen der exokrinen Pankreasfunktion zuverlässig erfassen und somit die diagnostischen Möglichkeiten sinnvoll ergänzen.

6 Literaturverzeichnis

Adler, G., Beglinger, C., Braun, U., Reinshagen, M., Koop, I., Schafmayer, A., Rovati, L., Arnold, R. (1991): Interaction of the cholinergic system and cholecystokinin in the regulation of endogenous and exogenous stimulation of pancreatic secretion in humans. *Gastroenterology*. 100, 537-543.

Aktan, H. S., Klotz, A. P. (1958): Fat absorption and pancreatic function in diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* 49, 820-828.

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

Baron, J. H., Nabarro, J. D. N. (1973): Pancreatic exocrine function in maturity onset diabetes mellitus. *Br. Med. J.* 4, 25-27.

Beglinger, C., Hildebrand, P., Adler, G., Werth, B., Luo, H., Delco, F., Gyr, K. (1992): Postprandial control of gallbladder contraction and exocrine pancreatic secretion in man. *Eur. J. Clin. Invest.* 22, 827-834.

Bendayan, M., Ito, S. (1979): Immunohistochemical localization of exocrine enzymes in normal rat pancreas. *J. Histochem. Cytochem.* 27, 1029-1034.

Bertin, E., Schneider, N., Abdelli, N., Wampach, H., Cadiot, G., Loboguerrero, A., Leutenegger, M., Liehn, J. C., Thieffn, G. (2001): Gastric emptying is accelerated in obese type 2 diabetic patients without autonomic neuropathy. *Diabetes Metab.* 27, 357-364.

Braden, B., Caspary, W. F., Lembcke, B. (1999): Nondispersive infrared spectrometry for $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -measurements: A clinically feasible analyzer for stable isotope breath tests in gastroenterology. *Z. Gastroenterol.* 37, 477-481.

Braden, B., Lembcke, B., Caspary, W. F. (1991): Stabile Isotope in Diagnostik und Forschung. *Dtsch. Med. Wschr.* 116, 1721-1727.

Braden, B., Schafer, F., Caspary, W. F., Lembcke, B. (1996): Nondispersive isotope-selective infrared spectroscopy: a new analytical method for ^{13}C -urea breath tests. *Scand. J. Gastroenterol.* 31, 442-445.

Bretzke, G. (1984): Diabetes mellitus und exokrine Pankreasfunktion. *Z. Ges. Inn. Med.* 39, 388-390.

Camilleri, M. (2007): Clinical practice. Diabetic gastroparesis. *N. Engl. J. Med.* 356, 820-829.

Camilleri, M., Malagelada, J.-R. (1984): Abnormal intestinal motility in diabetics with the gastroparesis syndrome. *Eur. J. Clin. Invest.* 14, 420-427.

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

Chey, W. D., Shapiro, B., Zawadski, A., Goodman, K. (2001): Gastric emptying characteristics of a novel ^{13}C -octanoate-labeled muffin meal. *J. Clin. Gastroenterol* 32, 394-399.

Chey, W. Y., Shay, H., Shuman, C. R. (1963): External pancreatic secretion in diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* 59, 812-821.

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

Di Magno, E. P., Malagelada, J. R., Go, V. L. W., Moertel, C. G. (1977): Fate of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency: comparison of two dosage schedules. *N. Engl. J. Med.* 296, 1318-1322.

Di Magno, E. P., Go, V. L. W., Summerskill, W. H. J. (1973): Relation between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *New Engl. J. Med.* 288, 813-815.

Dominguez-Munoz, J. E., Hieronymus, C., Sauerbruch, T., Malfertheiner, P. (1995): Fecal elastase test: Evaluation of a new noninvasive pancreatic function test. *Am. J. Gastroenterol.* 90, 1834-1837.

Doniach, I., Morgan, A. G. (1973): Islets of Langerhans in juvenile diabetes mellitus. *Clin. Endocrinol.* 2, 233-248.

Dyck, W. P., Texter, E. C., Lasater, J. M., Hightower, N. C. (1970): Influence of glucagon on pancreatic exocrine secretion in man. *Gastroenterology* 58, 532-539.

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

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

Feldman, M., Schiller, L. R. (1983): Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* 98, 378-384.

Folwaczny, C., Wawarta, R., Otto, B., Friedrich, S., Landgraf, R., Riepl, R. L. (2003): Gastric emptying of solid and liquid meals in healthy controls compared with

long-term type-1 diabetes mellitus under optimal glucose control. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 111, 223-229.

Foulis, A. K., Stewart, J. A. (1984): The pancreas in recent-onset type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: insulin content of islets, insulitis and associated changes in the exocrine acinar tissue. *Diabetologia* 26, 456-461.

Frank, J. W., Saslow, S. B., Camilleri, M., Thomforde, G. M., Dinneen, S., Rizza, R. A. (1995): Mechanism of accelerated gastric emptying of liquids and hyperglycemia in patients with type II diabetes mellitus. *Gastroenterology* 109, 755-765.

Fraser, R. J., Horowitz, M., Maddox, A. F., Harding, P. E., Chatterton, B. E., Dent, J. (1990): Hyperglycemia slows gastric emptying in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 33, 675-680.

Fried, M., Abramson, S., Meyer, J. H. (1987): Passage of salivary amylase through the stomach in humans. *Dig. Dis. Sci.* 32, 1097-1103.

Frier, B. M., Faber, O. K., Binder, C., Elliot, H. L. (1978): The effect of residual insulin secretion on exocrine pancreatic function in juvenile-onset diabetes mellitus. *Diabetologia* 14, 301-304.

Frier, B. M., Saunders, J. H. B., Wormsley, K. G., Bouchier, I. A. D. (1976): Exocrine pancreatic function in juvenile-onset diabetes mellitus. *Gut* 17, 685-691.

Fujita, T. (1973): Insulo-acinar portal system in the horse pancreas. *Arch. Histol. Jpn.* 35, 161-171.

Fujita, T., Murakami, T. (1973): Microcirculation of monkey pancreas with special reference to insulo-acinar portal systems. A scanning electron microscope study of vascular casts. *Arch. Histol. Jpn.* 35, 255-263.

Gepts, W. (1965): Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes* 14, 619-633.

Ghoos, Y. F., Maes, B. D., Geypens, B. J., Mys, G., Hiele, M. I., Rutgeerts, P. J., Vantrappen, G. (1993): Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic breath test. *Gastroenterology* 104, 1640-1647.

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

Gröger, G., Layer, P. (1995): Exocrine pancreatic function in diabetes mellitus. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 7, 740-746.

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

Hardt, P.D., Krauss, A., Bretz, L., Porsch-Ozcürümez, M., Schnell-Kretschmer, H., Mäser, E., Bretzel, R. G., Zekhorn, T., Klör, H. U. (2000): Pancreatic exocrine function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 37, 105-110;

Henderson, J. R. (1969): Why are the islets of Langerhans. *Lancet* 30, 469-470.

Holst, J. J. (1990): Neuronal control of pancreatic exocrine secretion. *Europ. J. Clin. Invest.* 20 (Suppl. 1), 33-39.

Holtmann, G., Kelly, D. G., Sternby, B., Di Magno, E. P. (1997): Survival of human pancreatic enzymes during small bowel transit: effect of nutrients, bile acids, and enzymes. *Am. J. Physiol.* 273, G553-G558.

Horowitz, M., Harding, P. E., Maddox, A., Wishart, J. M., Akkermans, L. M. A., Chatterton, B. E., Shearman, D. J. C. (1989): Gastric and esophageal emptying in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 32, 151-159.

Horowitz, M., Harding, P. E., Maddox, A., Maddern, G. J., Collins, P. J., Chatterton, B. E., Wishart, J., Shearman, D. J. C. (1986): Gastric and esophageal emptying in insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1, 97-113.

Hummel, B. C. W. (1959): A modified spectrophotometric determination of chymotrypsin, trypsin and thrombin. *Can. J. Biochem. Physiol.* 37, 1393-1397.

Imondi, A. R., Stradley, R. P., Wolgemuth, R. (1972): Synthetic peptides in the diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in animals. *Gut* 13, 726-731.

Jacobson, D. G., Curington, C., Connery, K., Toskes, P. P. (1984): Trypsin-like immunoreactivity as a test for pancreatic insufficiency. *New. Engl. J. Med.* 310, 1307-1309.

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

Kalivianakis, M., Verkade, H. J., Stellaard, F., van der Werf, M., Elzinga, H., Vonk, R. J. (1997): The ¹³C-mixed triglyceride breath test in healthy adults: determinants of the ¹³CO₂ response. *Europ. J. Clin. Invest.* 27, 434-442.

Katschinski, M., Steinicke, C., Reinshagen, M., Dahmen, G., Beglinger, C., Arnold, R., Adler, G. (1995): Gastrointestinal motor and secretory responses to cholinergic stimulation in humans. Differential modulation by muscarinic and cholecystokinin receptor blockade. *Eur. J. Clin. Invest.* 25, 113-122.

Keim, N. L., Blanton, C. A., Kretsch, M. J. (2004): America's obesity epidemic: measuring physical activity to promote an active lifestyle. *J. Am. Diet. Assoc.* 104, 1398-1409.

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

Keller, J., Franke, A., Storr, M., Wiedbrauck, F., Schirra, J. (2005): 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.

Keshavarzian, A., Iber, F. L., Vaeth, J. (1987): Gastric emptying in patients with insulin-requiring diabetes mellitus. *Am. J. Gastroenterol.* 82, 29-35.

Koletzko, S., Haisch, M., Seeboth, I., Braden, B., Hengels, K., Koletzko, B., Hering, P. (1995): Isotope-selective non-dispersive infrared spectrometry for detection of *Helicobacter pylori* infection with ¹³C-urea breath test. *Lancet* 345, 961-962.

Korc, M., Owerbach, D., Quinto, C., Rutter, W. J. (1981): Pancreatic islet-acinar interaction: amylase messenger RNA levels are determined by insulin. *Science* 213, 351-353.

Kruse-Jarres, J. D., Kaiser C. (1989): 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.

Lacigova, S., Rusavy, Z., Mindlova, J., Malinkova, M., Zahlava, J. (2000): Gastric emptying in diabetics. *Vnitr. Lek.* 46, 213-217.

Lagerlöf, H. O. (1942): Pancreatic function and pancreatic disease. Studied by means of secretin. Stockholm: P. A. Norstedt & Söner.

Lankisch, P. G. (1989): Exokrine Pankreasinsuffizienz: rationale und rationelle Funktionsdiagnostik. *Dtsch. Med. Wschr.* 114, 715-717.

Lankisch, P. G., Koop, H., Otto, J. (1986): Estimation of serum pancreatic isoamylase: its role in the diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency. *Am. J. Gastroenterol.* 81, 365-368.

Lankisch, P. G., Schreiber, A., Otto, J. (1983): 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.

Lawal, A., Barboi, A., Krasnow, A., Hellman, R., Jaradeh, S., Massey, B. T. (2007): Rapid gastric emptying is more common than gastroparesis in patients with autonomic dysfunction. *Am. J. Gastroenterol.* 102, 618-623.

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

Layer, P., Go, V. L. W., Di Magno, E. P. (1986 a): Fate of pancreatic enzymes during aboral small intestinal transit in humans. *Am. J. Physiol.* 251, G475-G480.

Layer, P., Jansen, J. B. M. J., Cherian, L., Lamers, C. B. H. W., Goebell, H. (1990 b): Feedback regulation of human pancreatic secretion: effects of protease inhibition on duodenal delivery and small intestinal transit of pancreatic enzymes. *Gastroenterology* 98, 1311-1319.

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

Layer, P., Keller, J. (2005): Gastric lipase and pancreatic exocrine insufficiency. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 3, 25-27.

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

Legg, E. F., Spencer, A. M. (1975): Studies on the stability of pancreatic enzymes in duodenal fluid to storage temperature and pH. *Clin. Chim. Acta* 65, 175-179.

Leodolter, A., von Armin, U., Gerards, C., Glasbrenner, B., Malfertheiner, P. (2000): Is the accuracy of isotope-selective non-dispersive infrared spectrometry (NDIRS) sufficient for determination of gastric emptying using the ¹³C-octanoic acid breath test (¹³C-OABT): comparison with isotope-ratio mass spectrometry (IRMS). *Gastroenterology* 118, A144.

Lipp, R. W., Schnedl, W. J., Hammer, H. F., Kotanko, P., Leb, G., Krejs, G. J. (2000): Effects of postprandial walking on delayed gastric emptying and intragastric meal distribution in longstanding diabetics. *Am. J. Gastroenterol.* 95, 419-424.

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

Löser, C., Fölsch, U. R. (1996): Diagnostik der chronischen Pankreatitis. *Dtsch. Med. Wschr.* 121, 243-247.

Löser, C., Möllgaard, A., Fölsch, U. R. (1996): Fecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut* 39, 580-586.

Löser, C., Mollgaard, A., Aygen, S., Hennemann, O., Fölsch, U. R. (1997): ¹³C-starch breath test--comparative clinical evaluation of an indirect pancreatic function test. *Z. Gastroenterol.* 35, 187-194.

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

Maes, B. D., Mys, G., Geypens B. J., Evenepoel, P., Ghoo, Y. F., Rutgeerts, P. J. (1998): Gastric emptying flow curves separated from carbon-labeled octanoic acid breath test results. *Am. J. Physiol.* 275, G169-G175

Malagelada, J.-R., Rees, W. D. W., Mazzotta, L. J., Go, V. L. W. (1980): Gastric motor abnormalities in diabetic and postvagotomy gastroparesis, effect of metoclopramide and bethanechol. *Gastroenterology* 78, 286-293.

Malaisse-Lagae, F., Ravazzola, M., Robberecht, P., Vandermeers, A., Malaisse, W. J., Orci, L. (1975): Exocrine pancreas: evidence for topographic partition of secretory function. *Science*. 190, 795-797.

Mössner, J. (1994): Sinn und Unsinn der Therapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz. *Schweiz. Rundschau Med. (PRAXIS)* 83, 873-876.

Neufer, P. D., Young, A. J., Sawka, M. N. (1989): Gastric emptying during walking and running: effects of varied exercise intensity. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 58, 440-445.

el Newihi, H., Dooley, C. P., Saad, C., Staples, J., Zeidler, A., Valenzuela, J.E. (1988): Impaired exocrine pancreatic function in diabetics with diarrhea and peripheral neuropathy. *Dig. Dis. Sci.* 33, 705-710.

Nordgaard, I., Mortensen, P. B. (1995): Digestive processes in the human colon. *Nutrition* 11, 37-45.

Peters, N., Dick, A. P., Hales, C. N., Orrell, D. H., Sarner, M. (1966): Exocrine and endocrine pancreatic function in diabetes mellitus and chronic pancreatitis. *Gut*. 7, 277-281.

Pfaffenbach, B., Wegener, M., Adamek, R. J., Wissuwa, H., Schaffstein, J., Aygen, S. Hennemann, O. (1995): Nicht-invasiver ¹³C-Oktansäureatemtest zur Messung der Magenentleerung einer festen Testmahlzeit – Korrelation mit der Szintigraphie bei Diabetikern und Reproduzierbarkeit bei gesunden Probanden. *Z. Gastroenterol.* 33, 141-145.

Picarelli, A., Greco, M., DiGiovambattista, F. (1995): 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.

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

Rick, W. (1970): Der Secretin-Pankreozymin-Test in der Diagnostik der Pankreasinsuffizienz. *Internist* 11, 110-117.

Rosien, U., Holtmann, G., Layer, P. (1996): Funktionsdiagnostik von Sekretion, Absorption und Motilität. In: Layer, P., Rosien, U., Goebell, H. (Hrsg.): *Praktische*

Gastroenterologie. 1. Auflage, 54-79. München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg.

Samsom, M., Akkermans, L. M., Jebbink, R. J., van Isselt, H., van Berge-Henegouwen, G. P., Smout, A. J. (1997): Gastrointestinal motor mechanisms in hyperglycemia induced delayed gastric emptying in type I diabetes mellitus. *Gut* 40, 641-646.

Samsom, M., Vermeijden, J. R., Smout, A. J., Van Doorn, E., Roelofs, J., Van Dam, P. S., Martens, E. P., Eelkman-Rooda, S. J., Van Berge-Henegouwen, G. P. (2003): Prevalence of delayed gastric emptying in diabetic patients and relationship to dyspeptic symptoms: a prospective study in unselected diabetic patients. *Diabetes Care* 26, 3116-3122.

Sankaran, H., Iwamoto, Y., Korc, M., Williams, J. A., Goldfine, I. D. (1981): Insulin action in pancreatic acini from streptozotocin-treated rats. II. Binding of ^{125}I -insulin to receptors. *Am. J. Physiol.* 240, G63-G68.

Schmidt, W. E. (1997): Diagnostische Verfahren: Labor- und Funktionstests bei Pankreaserkrankungen. In: Schölmerich, J., Bischoff, S. C., Manns, M. P. (Hrsg.): *Diagnostik in der Gastroenterologie und Hepatologie*. 2. Auflage, 56-65. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.

Schneider, R., Dürr, H. K., Bode, J. C. (1974): Diagnostische Wertigkeit der Bestimmung von Chymotrypsin im Stuhl für die Erfassung einer exokrinen Pankreasinsuffizienz. *Dtsch. Med. Wschr.* 99, 1449-1454.

Schoeller, D. A., Klein, P. D., Watkins, J. B., Heim, T., MacLean, W. C. (1980): ^{13}C abundances of nutrients and the effect of variations in ^{13}C isotopic abundances of test meals formulated for $^{13}\text{CO}_2$ breath tests. *Am. J. Clin. Nutr.* 33, 2375-2385.

Schusdziarra, V. (1989): Nahrungsgesteuerte Pankreassekretion und -adaption. *Z. Gastroenterol.* 27 (Suppl. 3), 29-31.

Schusdziarra, V., Classen, M. (1988): Thr28, Nle31 CCK-9--an useful CCK analogue in stimulation tests of pancreatic exocrine function. *Z. Gastroenterol.* 12, 762-766.

Schwarcz, E., Palmer, M., Aman, J., Horowitz, M., Stridsberg, M., Berne, C. (1997): Physiological hyperglycemia slows gastric emptying in normal subjects and patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Gastroenterology* 113, 60-66.

Schwartz, J. G., Green, G. M., Guan, D., McMahan, C. A., Phillips, W. T. (1997): Rapid gastric emptying of a solid pancake meal in type II diabetic patients. *Diabetes Care* 19, 468-471.

Siegmund, E., Lohr, J. M., Schuff-Werner, P. (2004): The diagnostic validity of non-invasive pancreatic function tests--a meta-analysis. *Z. Gastroenterol.* 42, 1117-1128.

Solomon, T. E. (1987): Control of exocrine pancreatic secretion. In: Johnson, R. J., Christensen, J., Jackson, M. J., Jacobson, E. D., Walsh, J. H. (Hrsg.): Physiology of the gastrointestinal tract. S. 1173-1208. New York: Raven Press.

Sternby, B., Holtmann, G., Kelly, D. G., Di Magno, E. P. (1992): Effect of gastric or duodenal nutrient infusion on gastric and pancreatic lipase secretion. *Gastroenterology* 102, A292.

Swart, G. R., Baartman, E. A., Wattimena, J. L. D., Rietveld, T., Overbeek, S. E., van den Berg, J. W. O. (1997): Evaluation studies of the ^{13}C -mixed triglyceride breath test in healthy controls and adult cystic fibrosis patients with exocrine pancreatic insufficiency. *Digestion* 58, 415-420.

Thiruvengadam, R., Di Magno, E. P. (1988): Inactivation of human lipase by proteases. *Am. J. Physiol.* 255, G476-G481.

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

Tomi, S., Plazinska, M., Zagorowicz, E., Ziolkowski, B., Muszynski, J. (2002): Gastric emptying disorders in diabetes mellitus. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 108, 879-886.

Tympner, F., Reiner, T., Domschke, W. (1977): Pankreas-Funktionsanalyse. Chymotrypsin-Bestimmung im Stuhl und Sekretin-Pankreozymin-Test. Eine vergleichende Untersuchung. *Fortschr. Med.* 95, 1711-1714.

Unger, R. H., Aguilar-Parada, E., Müller, W. A., Eisentraut, A. M. (1970): Studies of pancreatic alpha cell function in normal and diabetic subjects. *J. Clin. Invest.* 49, 837-848.

Van de Kamer, J. H., Huinik, H. B., Weyers, H. A. (1949): Rapid method for the determination of fat in feces. *J. Biol. Chem.* 177, 347-355.

Vantrappen, G. R., Rutgeerts, P. J., Ghoo, Y. F., Hiele, M. I. (1989): Mixed triglyceride breath test: a noninvasive test of pancreatic lipase activity in the duodenum. *Gastroenterology* 96, 1126-1134.

Watkins, J. B., Klein, P. D., Schoeller, D. A., Kirschner, B. S., Park, R., Perman, J. A. (1982): Diagnosis and differentiation of fat malabsorption in children using ^{13}C -labeled lipids: Trioctanoin, Triolein, and palmitic acid breath tests. *Gastroenterology* 82, 911-917.

Westerterp, K. R., Plasqui, G. (2004): Physical activity and human energy expenditure. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 7, 607-613.

Williams, J. A., Goldfine, I. D. (1985): Review: The insulin-pancreatic acinar axis. *Diabetes* 34, 980-986.

Wutzke, K. D., Radke, M., Breuel, K., Gurk, S., Lafrenz, J. D., Heine, W. E. (1999): Triglyceride oxidation in cystic fibrosis: a comparison between different ^{13}C -labeled tracer substances. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 29, 148-154.

Young, J. A., Cook, D. I., Lingard, J. M., Van Lennep, E. W., Wegman, E. A. (2001): Funktion des Magen-Darm-Trakts. In: Klinker, R., Silbernagl, S. (Hrsg.): Lehrbuch der Physiologie. 3. Auflage, S. 393-441. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.

Ziegenhorn, J., Neumann, U., Knitsch, K. W., Zvez, W. (1979): Determination of serum lipase. Clin. Chem. 25, 1067.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Peter Layer, in dessen Abteilung diese Studie durchgeführt wurde, danke ich für die Überlassung des Themas sowie für stete Unterstützung bei der Durchführung des Projekts.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Jutta Keller für die fortlaufende und kompetente Betreuung der Arbeit von der Planung und der Durchführung der Untersuchungen bis zum Lesen des Manuskripts, vor allem auch für die stete Bereitschaft, mich bei theoretischen und praktischen Problemen anzuleiten sowie mit hilfreicher Kritik und wertvollen Anregungen zu unterstützen.

Frau Christine Jahr, Herrn Dr. Carsten Pachmann und Frau Irina Ulmer danke ich für die kompetente und erfahrene Unterstützung bei der technischen Durchführung der Sondenversuche und der Betreuung der Probanden.

Frau Maren Wilder danke ich für die freundliche Betreuung sowie die sorgfältige und geduldige Einarbeitung in die Laboranalysen.

Herrn Axel Gresens danke ich für die ausdauernde, freundschaftliche und zuverlässige Zusammenarbeit, die wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat.

Meiner Mutter Annette Brückel und Herrn Dr. Johannes Szuba danke ich für die letzten Korrekturarbeiten.

Mein besonderer Dank gilt den Patienten und Probanden, darunter auch viele Freunde und Bekannte, die durch ihre Geduld und Mitarbeit den entscheidenden Beitrag bei der Durchführung der Sondenversuche leisteten.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Brückel
Vorname	Sebastian
Geburtsdatum	09.01.1976
Geburtsort	Hamburg
Anschrift	Kellinghusenstraße 18, 20249 Hamburg
Familienstand	ledig
Konfession	evangelisch

Schulbildung

1982-1984	Grundschule Oberweschnegg, Schwarzwald
1984-1986	Grundschule Moordorf, Ostfriesland
1986-1988	Orientierungsstufe Moordorf, Ostfriesland
1988-1995	Gymnasium Ulricianum Aurich, Ostfriesland
	Abschluss: Abitur

Zivildienst

1995-1996	Stationsassistent auf der Intensivstation für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie im Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg
-----------	--

Universitätsausbildung

1997-2003	Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg
1999	Ärztliche Vorprüfung
2000	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2002	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2003	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Arzt im Praktikum

2004	Israelitisches Krankenhaus Hamburg, Abteilung für Innere Medizin
------	--

Assistenzarzt

2004-2007	Israelitisches Krankenhaus Hamburg, Abteilung für Innere Medizin
-----------	--

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, 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.

Sebastian Brückel