

Aus der Klinik für Allgemeine Innere Medizin
(Chefarzt Prof. Dr. med. P. G. Lankisch)
des Medizinischen Zentrums (Leitung Prof. Dr. med. P. G. Lankisch)
des Städtischen Klinikums Lüneburg

**Exokrine Pankreasinsuffizienz bei Patienten mit
terminaler Niereninsuffizienz
unter einer Hämodialyse-Therapie**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Jochen Griesche-Philippi
aus Bad Wildungen

Göttingen 2009

Dekan:

Prof. Dr. med. C. Frömmel

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. P. G. Lankisch

2. Berichterstatter/in:

3. Berichterstatter/in:

Tag der mündlichen Prüfung:

Inhaltsverzeichnis		Seite
1.	Einleitung	5
2.	Patienten und Methodik	8
2.1.	Patienten	8
2.2.	Methodik	8
2.2.1.	Berechnung des Body Mass Index (BMI)	8
2.2.2.	Fäkale Elastase-1-Messung mit einem monoklonalen Test	9
2.2.2.1.	Testprinzip	9
2.2.2.2.	Durchführung	10
2.2.2.3.	Bewertung	12
2.2.3.	Fäkale Elastase-1-Messung mit einem polyklonalen Test	12
2.2.3.1.	Testprinzip	13
2.2.3.2.	Durchführung	13
2.2.3.3.	Bewertung	16
2.2.4.	Stuhlgewichtsbestimmung	16
2.2.5.	Quantitative Stuhlfettanalyse	17
2.2.5.1.	Durchführung	17
2.2.5.2.	Bewertung	18
2.3.	Statistik	19
2.4.	Ethik-Votum	19
3.	Ergebnisse	20
3.1.	Demografische Angaben der Patienten	20
3.2.	Messergebnisse der Patienten	29
3.3.	Elastase-1-Messungen im Stuhl	29
3.3.1.	Bioserv-Diagnostics-Methode	29
3.3.2.	ScheBo-Biotech-Methode	29

3.4.	Exokrine Pankreasinsuffizienz versus Geschlecht und Alter, Body Mass Index (BMI), Dialysedauer sowie Ursache der terminalen Niereninsuffizienz der Patienten	32
3.5.	Stuhlgewichts- und Stuhlfettbestimmung	32
3.6.	Stuhlgewichts- und Stuhlfettmessergebnisse versus Elastase-1-Messergebnisse im Stuhl	38
3.7.	Stuhlgewichts- und Stuhlfettmessergebnisse versus Therapie mit Phosphatbindern	38
4.	Diskussion	41
4.1.	Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz	41
4.2.	Diagnostik einer Diarrhoe und/oder Steatorrhoe	48
4.3.	Das Pankreas bei Niereninsuffizienz	50
4.3.1.	Morphologische Untersuchungen des Pankreas bei Niereninsuffizienz	50
4.3.2.	Funktionsuntersuchungen des Pankreas bei Niereninsuffizienz	51
4.4.	Diarrhoe und Steatorrhoe bei Niereninsuffizienz	56
4.5.	Schlussfolgerungen	59
5.	Zusammenfassung	61
6.	Literaturverzeichnis	64

1. Einleitung

Die Beziehungen zwischen Pankreas- und Nierenerkrankungen wurden schon vor Jahrzehnten untersucht beziehungsweise sind schon seit langem bekannt (Schimmelpfennig u. Schimmelpfennig 1969).

Wahrscheinlich als Erster berichtete Rasumowsky (1899) über eine Anurie als Komplikation einer schweren akuten Pankreatitis. Auch später wurde mehrfach über die Häufigkeit des akuten Nierenversagens bei akuter Pankreatitis berichtet und geschildert, wie häufig diese Komplikation in den einzelnen Zentren auftritt (Übersicht bei Schimmelpfennig u. Schimmelpfennig 1969).

In den letzten Jahren galt ein erhöhtes Kreatinin (>2 mg/dl nach Rehydratation) nach den Atlanta-Kriterien als ein Zeichen einer schweren Erkrankung (Bradley III 1994). Kürzlich wurde ein erhöhtes Serum-Kreatinin bei Aufnahme als Hinweis auf Pankreasnekrosen beschrieben (Talamini et al. 1999). Auch wenn dies zurzeit noch umstritten ist, gilt, dass bei einem normalen Serum-Kreatinin bei Aufnahme eine kontrastmittelverstärkte Computertomografie (CT) zum Nachweis von Pankreasnekrosen nicht nötig ist, weil diese bei dieser Konstellation nicht auftreten (Lankisch et al., 2009, eingereicht Am. J. Gastroenterol.). Zusammen mit einem normalen Untersuchungsbefund des Bauches und einem normalen Serum-Hämatokrit bei Aufnahme gilt auch ein normaler Serum-Kreatininwert bei Aufnahme als Hinweis auf einen harmlosen Verlauf der Pankreatitis und ist zusammengefasst im „Harmless Acute Pancreatitis Score“ (HAPS) (Lankisch et al. 2009).

Bei Dialyse, speziell bei chronischen Peritonealdialyse-Patienten, besteht ein erhöhtes Risiko für die Patienten, an einer akuten Pankreatitis zu erkranken (Bruno et al. 2000; Quraishi et al. 2005; Lankisch et al. 2008), ohne dass genau geklärt ist, warum dieses Risiko besteht.

Ferner wurde eine Substanz, das Phenacetin, das früher häufig Bestandteil von Kopfschmerztabletten war, als Ursache einer interstitiellen Nephritis identifiziert. Offensichtlich führte dieses Analgetikum nicht nur zu einer Nierenschädigung, sondern auch zu einer chronischen Pankreatitis (Ammann et al. 1981; Wisotzky et al. 1996).

Unabhängig von einer akuten oder chronischen Pankreatitis wurde in den 70er bis 80er Jahren mehrfach untersucht, ob bei einer chronischen Niereninsuffizienz auch eine exokrine Pankreasinsuffizienz vorliegt und ob diese möglicherweise für den schlechten Ernährungszustand der Dialyse-Patienten in damaliger Zeit verantwortlich war. Mehrere Untersucher (Wittich et al. 1968; Bartos et al. 1970; Gerhardt et al. 1974; Poll et al. 1979) konnten mithilfe des Sekretin-Pankreozymin-Tests (SPT) beziehungsweise eines seiner Modifikationen zeigen, dass ein sehr hoher Prozentsatz von niereninsuffizienten Patienten unter einer exokrinen Pankreasinsuffizienz leidet. Diese Studien führten jedoch nicht zu klinischen Konsequenzen, weil nicht untersucht wurde, ob die exokrine Pankreasinsuffizienz noch kompensiert (keine Steatorrhoe) oder bereits dekompenziert (Steatorrhoe vorhanden) war. Im letzteren Fall wäre es für niereninsuffiziente Patienten entscheidend, eine entsprechende Therapie zu erfahren, um Spätfolgen der exokrinen Pankreasinsuffizienz wie Osteoporose, Nachtblindheit und andere nicht erleiden zu müssen.

Da der SPT ein sehr aufwendiger und kostspieliger Test ist, wird er praktisch weltweit nicht mehr durchgeführt. Als Goldstandard zur Überprüfung der exokrinen Pankreasfunktion gilt jetzt die Elastase-1-Messung im Stuhl. Für diesen Test sind zwei verschiedene Messverfahren beschrieben worden, die beide in dieser Studie angewendet wurden.

Primäres Studienziel der hier vorgelegten Untersuchung war es, mithilfe dieser relativ neuen indirekten Pankreasfunktionstests festzustellen, wie viele chronische Hämodialyse-Patienten an einer exokrinen Pankreasinsuffizienz leiden. Sekundäres Ziel war es, in dieser Studienpopulation den Schweregrad der exokrinen Pankreasinsuffizienz zu etablieren. Aufgrund

dieses sekundären Ziels war es notwendig, bei diesen Patienten das Stuhlgewicht und den Stuhlfettgehalt zu bestimmen und den Anteil chronischer Hämodialyse-Patienten festzulegen, bei denen es zu einer Diarrhoe beziehungsweise Steatorrhoe kommt.

2. Patienten und Methodik

2.1. Patienten

Die hier vorgelegte Untersuchung umfasst 50 Patienten, die wegen einer terminalen Niereninsuffizienz hämodialysiert werden.

Bei allen Patienten wurde vor Aufnahme in die Studie mit einer TSH-(Thyreoidea stimulierendes Hormon-)Bestimmung eine Schilddrüsenüberfunktion und durch eine sorgfältige Ultrasonografie eine chronische Pankreatitis nach den Cambridge-Kriterien (Sarner u. Cotton 1984a. b) ausgeschlossen. Außerdem wurden keine Patienten in die Studie aufgenommen, bei denen ein Zustand nach Magenresektion (mögliche postzibale Asynchronie) oder nach Dünndarm-(teil-)resektion vorlag. Ferner wurden die Patienten ausgeschlossen, bei denen anamnestisch eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung mit Beteiligung des terminalen Ileums bekannt war. In den beiden letzteren Fällen wäre eine fehlende Rückresorption von Gallensäuren möglich, die ihrerseits bei der Mizellenbildung im Duodenum gefehlt hätten, was zu einer Steatorrhoe hätte führen können (dekompensiertes Gallensäureverlustsyndrom). Auch wurden Patienten, die geistig und körperlich nicht in der Lage waren, eine sorgfältige Stuhlsammlung über 3 Tage durchzuführen, nicht in die Studie einbezogen.

2.2. Methodik

2.2.1. Berechnung des Body Mass Index (BMI)

Wie üblich wurde die Messung des BMI nach folgender Formel vorgenommen: Kilogramm durch Quadratmeter. Ein Normalgewicht lag vor, wenn der BMI zwischen 20 und 25 lag, ein Übergewicht bei einem BMI von >25—30 und eine Adipositas bei einem BMI >30.

2.2.2. Fäkale Elastase-1-Messung mit einem monoklonalen Test

Die Testkits zur Bestimmung der Pankreas-Elastase-1 werden von der Firma ScheBo-Biotech AG (Netanyastr. 3, 35394 Giessen) hergestellt.

Bei der Untersuchungsmethode der Firma ScheBo-Biotech handelt es sich um ein so genanntes Sandwich-ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) mit zwei monoklonalen Antikörpern, die hochspezifisch die pankreatische Elastase-1 erkennen. Sensitivität und Spezifität werden jeweils mit 93% angegeben.

Die Haltbarkeit der zu verwendenden Stuhlproben wird bei Kühlschranklagerung mit 4–8°C und 3 Tagen angegeben, tief gefroren bei –20°C können die Proben ein Jahr lang aufbewahrt werden.

Nach Angaben der Herstellerfirma zeigen Werte >200 µg Elastase/g Stuhl bei den Referenzkonzentrationen eine normale exokrine Pankreasfunktion an, Werte unter 200 µg eine exokrine Pankreasinsuffizienz.

Die Elastase kann in einem Messbereich zwischen 15 und 500 µg Elastase-1/g Stuhl bestimmt werden, Werte darunter oder darüber sollen mit <15 oder >500 µg/g Stuhl angegeben werden.

Der mittlere Variationskoeffizient der Methode liegt nach Angaben der Herstellerfirma bei 5,8%.

2.2.2.1. Testprinzip

Die ELISA-Platte ist mit einem spezifischen monoklonalen Antikörper, der ausschließlich humane Elastase-1 erkennt, bestückt. Die Elastase-1 aus einer Stuhlprobe oder einem Standard wird durch Bindung an diesen Antikörper immobilisiert.

Im nächsten Schritt erfolgt eine Inkubation mit einem monoklonalen Anti-E1-Biotin-Peroxidase-(POD-)Streptavidin-Komplex. Die darin enthaltene Peroxidase oxidiert das Substrat ABTS (2,2'-Azino-bis-(3-ethylbenzothiazolin-6-sulfonsäure). Anschließend erfolgt die fotometrische Bestimmung des oxidierten ABTS.

2.2.2.2. Durchführung

Vorbereitungsarbeiten. Zur Bestimmung genügt eine erbsengroße Stuhlprobe, die vorher extrahiert und verdünnt wurde.

Der Extraktionspuffer wird aus dem im Testkit enthaltenen Extraktionspuffer hergestellt, wobei 100 ml mit 400 ml Aqua bidest. verdünnt werden.

Das Einwiegen der Stuhlproben erfolgte mit dem Probenvorbereitungssystem der Firma Roche, wobei eine genaue Einwaage mit einer Impföse sowie einer digitalen Laborwaage durchgeführt wurde. Etwa 100 mg Stuhl werden in die Einweg-Probenröhrchen verbracht. Der eingewogenen Stuhlmenge entsprechend wird der vorbereitete Extraktionspuffer zugegeben (z. B. 10 ml Puffer zu 100 mg Stuhl, 7,5 ml Puffer zu 75 mg Stuhl etc.).

Diese Proben werden dann mittels eines Reagenzglasschüttelgerätes vorgemixt, anschließend in einem Schüttler (z. B. IKA-VIBRAX VXR basic) ca. 30 min geschüttelt und über Nacht in einen Kühlschrank (4–8°C) gestellt. Am nächsten Morgen erfolgt ein erneutes Durchmischen mittels Schüttler, dann wartet man, bis sich die Schwebstoffe am Boden abgesetzt haben.

Anschließend erfolgt die weitere Verdünnung der Proben mit dem im Testkit enthaltenen Proben-/Waschpuffer, wobei durch das Zusammenbringen von jeweils 10 µl Stuhlprobenextrakt und 2,5 ml Proben-/Waschpuffer eine 1:250-Verdünnung erzeugt wird.

Probeninkubation: Jetzt beginnt die eigentliche Durchführung: Es werden jeweils 50 µl Stuhlextrakte, Standards oder Kontrollen nach dem entsprechenden Pipettierschema (siehe unten) in einen der enthaltenen ELISA-Streifen mit 96 Vertiefungen pipettiert. Der Streifen ist mit dem monoklonalen Antikörper gegen humane Elastase-1 beschichtet.

Die Proben werden dann 30 min bei Raumtemperatur inkubiert.

Anschließend erfolgt das Waschen, wobei der Inhalt der Vertiefungen verworfen und anschließend 3x mit Proben-/Waschpuffer pro Vertiefung

gewaschen wird (jeweils 250 µl über eine Pipette). Man lässt den Puffer 1–2 min einwirken, anschließend werden die Flüssigkeitsreste durch vorsichtiges Ausklopfen auf Papiertücher entfernt.

Danach erfolgt die Zugabe von jeweils 50 µl des mitgelieferten gebrauchsfertigen monoklonalen Anti-Elastase-1-Biotin-POD-Streptavidin-Komplexes pro Vertiefung und die erneute Inkubation bei Raumtemperatur über 15 min. Es erfolgt wiederum eine Waschung, wie oben beschrieben.

Anschließend wird die Farbreaktion erzeugt, indem jeweils 100 µl der gebrauchsfertigen ABTS-Substratlösung in die Vertiefungen gegeben und erneut über 15 min bei Raumtemperatur und Dunkelheit inkubiert werden.

Danach erfolgt die Zugabe der gebrauchsfertigen Stopplösung (jeweils 100 µl).

Angewendetes Pipettierschema bei der Testdurchführung:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Blank	Blank	P 3	P 3	P 11	P 11	P 19	P 19	P 27	P 27	P 35	P 35
B	S 1	S 1	P 4	P 4	P 12	P 12	P 20	P 20	P 28	P 28	P 36	P 36
C	S 2	S 2	P 5	P 5	P 13	P 13	P 21	P 21	P 29	P 29	P 37	P 37
D	S 3	S 3	P 6	P 6	P 14	P 14	P 22	P 22	P 30	P 30	P 38	P 38
E	S 4	S 4	P 7	P 7	P 15	P 15	P 23	P 23	P 31	P 31	P 39	P 39
F	K	K	P 8	P 8	P 16	P 16	P 24	P 24	P 32	P 32	P 40	P 40
G	P 1	P 1	P 9	P 9	P 17	P 17	P 25	P 25	P 33	P 33	P 41	P 41
H	P 2	P 2	P 10	P 10	P 18	P 18	P 26	P 26	P 34	P 34	P 42	P 42

S = Standard; K = Kontrolle; P 1–P 42 = Patientenkontrollen

Auswertung der Ergebnisse: Die fotometrische Messung wird bei einer Wellenlänge von 405 nm innerhalb von 5–30 min nach Zugabe der Stopplösung durchgeführt, wobei die Messplatte vor der Messung nochmals geschüttelt wird.

Anschließend erfolgt die quantitative Auswertung, wobei zunächst anhand der gemessenen Standards eine Standardkurve erzeugt wird. In einem Koordinatensystem wird dabei auf der x-Achse die Konzentration, an der y-Achse die jeweilige Absorption aufgetragen (log-log). Anhand der so erzeugten Standardkurve können die Werte der Patientenstuhlproben abgelesen werden.

2.2.2.3. Bewertung

Werte von $>200 \mu\text{g}$ Elastase/g Stuhl zeigen eine normale exokrine Pankreasfunktion an und Werte zwischen 100 und 200 μg eine leichte bis mäßig schwere exokrine Pankreasinsuffizienz. Bei Werten von $<100 \mu\text{g}$ liegt eine schwere, in der Regel pankreasenzymsubstitutionsbedürftige exokrine Pankreasinsuffizienz vor.

2.2.3. Fäkale Elastase-1-Messung mit einem polyklonalen Test

Die Testkits werden von der Firma Bioserv Diagnostics GmbH (Dr.-Lorenz-Weg 1, 18059 Rostock) hergestellt und von der Firma Hain Lifescience GmbH (Hardwiesenstraße 1, 72174 Nehren) vertrieben.

Bei dem Test handelt es sich um ein Festphasen-Enzymimmunoassay (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay = **ELISA**) zur quantitativen Bestimmung pankreatischer Elastase im Stuhl und Diagnose einer exokrinen Pankreasinsuffizienz auf der Basis der Doppelsandwich-Technik. Verwendet werden zwei polyklonale Antikörpergemische. Als Antigen für die Immunisierung werden synthetische Peptidsequenzen aus der menschlichen Pankreaselastase eingesetzt.

Die Antikörper sind in der Lage, jeweils zahlreiche verschiedene Epitope auf genau definierten spezies- und organspezifischen Elastase-Aminosäuresequenzen zu erkennen.

Durch das Detektieren zahlreicher unterschiedlicher Epitope wird die Sensitivität und Spezifität erhöht. Die diagnostische Spezifität wird mit 95% angegeben, die diagnostische Sensitivität beträgt 94% für eine schwere

chronische Pankreatitis (Werte <100 μg pankreatische Elastase/g Stuhl) und 63% für eine mittlere bis leichte chronische Pankreatitis ($100\text{--}200$ μg pankreatische Elastase/g Stuhl).

Die intraserialen Variationskoeffizienten liegen bei 5,2% für die Entscheidungsgrenze 100 μg Elastase/g Stuhl und bei 4,3% für die Entscheidungsgrenze 200 $\mu\text{g/g}$ Stuhl, die interserialen Variationskoeffizienten bei 7,7% für die Entscheidungsgrenze 100 μg Elastase/g Stuhl und 7,9% für die Entscheidungsgrenze 200 $\mu\text{g/g}$ Stuhl.

Werte von <100 μg Elastase/g Stuhl zeigen eine schwere exokrine Pankreasinsuffizienz an, Werte zwischen 100 und 200 μg eine leichte bis mäßig schwere exokrine Pankreasinsuffizienz und >200 μg eine normale exokrine Pankreasfunktion. Der Test ist linear bis 500 $\mu\text{g/g}$.

2.2.3.1. Testprinzip

Die Vertiefungen der ELISA-Platte sind mit den oben genannten Antikörpern beschichtet. Im ersten Inkubationsschritt werden humane Pankreaselastasemoleküle aus Patientenstuhlproben, aus Kalibratoren (Standards) und Kontrollen durch Antigen-Antikörper-Bindung immobilisiert. Im zweiten Inkubationsschritt werden mit Biotin markierte polyklonale Antikörper zugegeben und an die immobilisierte humane Elastase gebunden. In einem dritten Schritt bindet das Biotin ein Streptavidin-Peroxidase-Konjugat.

Durch die Peroxidase wird das Substrat TMB (3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin) oxidiert; dies führt zu einer blauen Farbreaktion. Die Farbreaktion wird nach einer definierten Zeit (siehe unten) durch die Zugabe von $0,25$ molare Schwefelsäure gestoppt, anschließend wird das oxidierte TMB bei 450 nm fotometrisch bestimmt.

2.2.3.2. Durchführung

Vorbereitungsarbeiten: Bei Aufbewahrung bis 40°C können bis zu fünf Tage alte Stuhlproben verwendet werden; im Kühlschrank bei $2\text{--}6^\circ\text{C}$ blei-

ben die Proben eine Woche für den Test verwendungsfähig, tief gefroren bei -18°C bis zu einem Jahr.

Die Komponenten und Reagenzien des Kits werden zunächst auf Raumtemperatur ($15-30^{\circ}\text{C}$) gebracht.

Danach erfolgt die Herstellung der Extraktionspufferlösung, indem ein Teil des im Kit befindlichen Pufferkonzentrates mit neun Teilen Aqua bidest. verdünnt wird. In gleicher Weise wird der Waschpuffer mit dem Waschpufferkonzentrat hergestellt.

Anschließend erfolgt die Einwaage der Stuhlproben, in dem ein vorher auf einer Feinwaage austariertes Röhrchen mithilfe einer Impföse oder einem Spatel mit etwa $30-100\text{ mg}$ Stuhl befüllt wird. Auf jeweils 1 mg Stuhl wird dann $0,1\text{ ml}$ Extraktionspuffer gegeben.

Die Ansätze werden dann mittels Rotationsschüttler (z. B. Fa. Vortex) $15-30\text{ min}$ durch Schütteln homogenisiert, anschließend werden die festen Bestandteile wiederum $15-30\text{ min}$ sedimentiert und die Überstände abgenommen.

Die je nach Anzahl der Proben benötigte Zahl der Teststreifen mit den Vertiefungen wird entsprechend beschriftet und in einer Halterung befestigt.

Inkubation: Die Stuhlprobenextrakte werden anschließend $1:201$ ($1+200$ Teile) mit Waschpuffer verdünnt. Die mitgelieferten Standards sind bereits gebrauchsfertig und brauchen nicht mehr verdünnt zu werden.

Entsprechend einem beigefügten Pipettierschema (siehe unten) werden anschließend jeweils $50\text{ }\mu\text{l}$ Waschpuffer als „blank“ in zwei Vertiefungen gefüllt, ebenso die Standards $1-4$ in jeweils zwei Vertiefungen (Doppelbestimmungen!) sowie in gleicher Weise die Positivkontrollen und die Patientenstuhlproben. Danach erfolgt die Inkubation der Ansätze für 60 min bei Raumtemperatur.

Die Ansätze werden dann aus den Vertiefungen abgeschüttelt und anschließend 4x mit jeweils 200 µl Waschpuffer gewaschen und der Waschpuffer durch Ausklopfen auf Papiertücher komplett entfernt.

Danach wird der im Testkit enthaltene biotinylierte Anti-Elastase-Antikörper zunächst mit Waschpuffer 1:201 verdünnt (ein Teil biotinylierter Antikörper + 200 Teile Waschpuffer) und davon jeweils 50 µl in die Vertiefungen pipettiert und 30 min bei Raumtemperatur inkubiert. Die Inkubationslösung wird wieder verworfen und anschließend wie im vorigen Schritt wieder 4x mit Waschpuffer gewaschen und die Pufferreste entfernt.

Im nächsten Schritt werden 50 µl des beigefügten gebrauchsfertigen Streptavidin-Peroxidase-Konjugates in die Vertiefungen gegeben, anschließend wieder für 30 min bei Raumtemperatur inkubiert, gewaschen und von Pufferresten befreit (wie oben).

Es folgt die Zugabe von jeweils 100 µl Substratlösung in die Vertiefungen, anschließendes Inkubieren bei Raumtemperatur und in Dunkelheit für 20 min, ab der ersten Substratzugabe gemessen. Nach dieser Zeit wird die enzymatische Reaktion mit jeweils 100 µl Stopplösung pro Vertiefung gestoppt. Das Pipettieren erfolgt in der gleichen Reihenfolge und Geschwindigkeit wie die Zugabe der Substratlösung.

Angewendetes Pipettierschema bei der Testdurchführung:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Blank	Blank	P 3	P 3	P 11	P 11	P 19	P 19	P 27	P 27	P 35	P 35
B	S 1	S 1	P 4	P 4	P 12	P 12	P 20	P 20	P 28	P 28	P 36	P 36
C	S 2	S 2	P 5	P 5	P 13	P 13	P 21	P 21	P 29	P 29	P 37	P 37
D	S 3	S 3	P 6	P 6	P 14	P 14	P 22	P 22	P 30	P 30	P 38	P 38
E	S 4	S 4	P 7	P 7	P 15	P 15	P 23	P 23	P 31	P 31	P 39	P 39
F	K	K	P 8	P 8	P 16	P 16	P 24	P 24	P 32	P 32	P 40	P 40
G	P 1	P 1	P 9	P 9	P 17	P 17	P 25	P 25	P 33	P 33	P 41	P 41
H	P 2	P 2	P 10	P 10	P 18	P 18	P 26	P 26	P 34	P 34	P 42	P 42

S = Standard; K = Kontrolle; P 1–P 42 = Patientenkontrollen

Messung: Die Extinktion wird in jeder Vertiefung bei 450 nm mit einem Mikrotiterplatten-Fotometer bestimmt, wobei die Messung 10 min nach Abstoppen der Farbreaktion erfolgt. Eine Referenzmessung bei 550 nm Wellenlänge wird ebenfalls durchgeführt.

Auswertung der Ergebnisse: Nach Abzug der Werte der beiden Blanks werden die durchschnittlichen Extinktionswerte für die Standardreihe, die Kontrollen sowie für die Stuhlproben der Patienten errechnet.

Anschließend wird die Extinktion der Standardwerte an die y-Achse im Verhältnis zur zugehörigen Konzentration der Elastase an der x-Achse aufgetragen und so eine Standardkurve erzeugt. Den Extinktionen der Patientenstuhlproben werden dann anhand dieser Standardkurve die entsprechenden Patienten-Elastase-Konzentrationen zugeordnet.

Es ist darauf zu achten, dass der Wert der Positivkontrolle zwischen 170 und 230 µg/g liegt, bei Werten darunter oder darüber muss das Kit verworfen und ein neuer Test durchgeführt werden.

2.2.3.3. Bewertung

Zur Beurteilung gelangten nur die Mittelwerte der jeweils drei Bestimmungen mit der jeweiligen Messmethode. Wenn nur ein oder zwei Einzelwerte vorhanden waren, das heißt, der Patient an ein oder zwei Tagen keinen Stuhlgang hatte, wurde trotzdem – wie üblich – der Mittelwert (jeweils geteilt durch 3) berechnet.

Werte von >200 µg Elastase/g Stuhl zeigen eine normale exokrine Pankreasfunktion an und Werte zwischen 100 und 200 µg eine leichte bis mäßig schwere exokrine Pankreasinsuffizienz. Bei Werten von <100 µg liegt eine schwere, in der Regel pankreasenzymsubstitutionsbedürftige exokrine Pankreasinsuffizienz vor.

2.2.4. Stuhlgewichtsbestimmung

Die Patienten wurden aufgefordert, über 3 aufeinander folgende Tage unter der für sie normalen Ernährung quantitativ ihren Stuhl in 3 Töpfen

zu sammeln. Die Einzelmengen dieser drei Tagesmengen wurden addiert und anschließend gemittelt. Ein Stuhlgewicht <200 g/Tag galt als normal, ein Wert zwischen 200 und 300 g/Tag als leichte bis mäßig schwere und ein Stuhlgewicht >300 g/Tag als schwere Diarrhoe (Lankisch et al. 2006).

2.2.5. Quantitative Stuhlfettanalyse

Die Bestimmung des Stuhlfettgehaltes erfolgte mittels physikalischer Nah-Infrarot-Reflexions-Spektrografie (NIRS). Dieses Verfahren ist im Vergleich zu den chemischen Analysen sehr zügig durchführbar (eine Analyse erfolgt in weniger als einer Minute), erfordert nur kleine Stuhlproben und benötigt keine chemischen Reagenzien.

Grundlagen und Bestimmungsprinzip: Die Grundlage der NIRS ist die Tatsache, dass in organischen Molekülen „funktionelle Gruppen“, wie zum Beispiel CH-, NH- oder OH-Gruppen enthalten sind. Diese Molekülgruppen werden durch Bestrahlung mit Infrarotlicht des nahen Infrarotbereiches (ca. 760–2500 nm) angeregt und schwingen. Die einzelnen Gruppen besitzen eine charakteristische Schwingungsfrequenz, wobei es unter anderem zu Oberton- beziehungsweise Kombinationsschwingungen der Grundschiwingung im mittleren Infrarotbereich kommt. Werden diese Moleküle also mit Licht einer bestimmten Wellenlänge bestrahlt, die der Schwingungsfrequenz einer bestimmten Gruppe entspricht, so wird ein Teil der Strahlung absorbiert, der übrige Anteil wird reflektiert. Aufgrund der charakteristischen Schwingungsfrequenz und der entsprechenden Absorption hat jede Substanz ein charakteristisches Nahinfrarot-Spektrum und kann auf diese Weise detektiert beziehungsweise quantifiziert werden.

2.2.5.1. Durchführung

Die Analyse der Proben erfolgte mit dem Laborgerät Esetek Analyser Fenir 8820 (Firma Esetek, Rom, Italien). Mit diesem Gerät lassen sich Stuhlproben auf Wasser, Stickstoff und Fett, bei einigen Geräteausführungen zusätzlich auch auf Kohlenhydrate, untersuchen. Der Stuhl wird auf spe-

zielle, weitgehend luftdicht abgeschlossene Petrischalen aus Glas gegeben, welche gleichzeitig auch zur (geruchsfreien) Aufbewahrung der Proben und damit gegebenenfalls zur Reproduktion der Ergebnisse dienen können. Zur Verbesserung des Bedienungskomforts ist das Gerät im Pankreaslabor der Universitätsmedizin Göttingen mit einem Computer verbunden.

Der Stuhl wird vorher durch Rühren ohne Verdünnung homogenisiert und so in die Schalen gegeben, dass der gesamte Schalenboden bedeckt ist; ein Einwiegen der Stuhlmenge ist nicht notwendig. Die Schale mit der Stuhlprobe wird mit einem entsprechenden Glasdeckel verschlossen und in eine am Gerät vorhandene, nach unten teilweise offene Vertiefung eingelegt, unter der sich die Infrarotbeleuchtungs- und Messeinrichtung befindet. Die Analyse erfolgt also direkt von unten durch den Boden des Probenbehälters hindurch. Die Fläche der Petrischale wird durch automatische Vorschaltung entsprechender Filter mit Licht zwischen 1400 und 2500 nm bestrahlt und die Reflexion in einem Kugelspiegel gemessen. Für die Analyse von Stuhlfett ist die Frequenz der CH-Gruppen entscheidend, deren Absorptionseigenschaften verwendet werden.

Ein im Gerät integrierter Mikroprozessor vergleicht und errechnet simultan und vollautomatisch die reflektierte Energie der einzelnen Wellenlängen mit entsprechend gespeicherten Daten. Die Messung wird mittels Mausklick gestartet, das Ergebnis erscheint nach ca. 30 sec auf einem mit dem Gerät verbundenen Monitor in g Fett/100 g Stuhl. Dieser Wert wird dann mit dem gesammelten Tagesstuhlgewicht verrechnet und so der Stuhlfettgehalt pro Tag ermittelt.

2.2.5.2. Bewertung

Ein täglicher Stuhlfettgehalt von <7 g gilt als normal. Bei Werten zwischen 7 und 15 g liegt eine leichte bis mäßig schwere Steatorrhoe, also eine nicht substitutionsbedürftige Stuhlfetterhöhung vor. Eine Stuhlfettausscheidung von >15 g/Tag gilt als schwere Steatorrhoe. In diesem Fall

werden in den Leitlinien zur Therapie der chronischen Pankreatitis der Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (Mössner et al. 1998) Pankreasenzyme zur Behandlung einer pankreatogenen Steatorrhoe empfohlen.

2.3. Statistik

Zur statistischen Auswertung wurden „Fishers exakter Test“ und der „Mantel-Haenszel-Test“ für eine Trendanalyse, wie in den Tabellen angegeben, angewendet.

2.4. Ethik-Votum

Die Studie war von dem Ethik-Komitee der Georg-August-Universität unter der Nr. 6/3/08 genehmigt worden.

3. Ergebnisse

3.1. Demografische Angaben der Patienten

Die Mehrheit der untersuchten Patienten war männlichen Geschlechts (n=30, 60%) (Tabelle 1).

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 57 ± 15 (20–83) Jahre. Das Alter der 20 Patientinnen lag mit 59 ± 13 (34–80) Jahren leicht über dem der 30 Männer mit 56 ± 15 (20–83) Jahren. Die Anzahl der Patienten waren nahezu gleichmäßig auf alle Altersklassen verteilt (Tabelle 1).

Etwas mehr als ein Drittel der Patienten (n=19, 38%) war normalgewichtig. Nur zwei von ihnen waren mit einem Body Mass Index (BMI) von 19 kg/m^2 (Patientin 4, Patient 17; Tabelle 2) leicht untergewichtig, wurden aber trotzdem in die Normalgewichtsklasse aufgenommen. Bei 19 (38%) der Patienten bestand Übergewicht, 12 (24%) waren adipös (Tabelle 1).

Im Durchschnitt hatten die 50 Patienten ein leichtes Übergewicht (BMI 27 ± 6 (19–51) kg/m^2). Der durchschnittliche BMI lag bei Frauen mit 27 ± 8 (19–51) kg/m^2 leicht über dem der Männer mit 26 ± 4 (19–35) kg/m^2 . Immerhin 31 (62%) Patienten hatten entweder ein Übergewicht oder eine Adipositas 1. Grades (Tabelle 1).

Die durchschnittliche Dialysedauer der 50 Patienten betrug 36 ± 34 (1–169) Monate; Männer waren mit 35 ± 39 (4–169) Monaten länger als Frauen mit 22 ± 21 (1–71) Monaten dialysiert worden. Fast zwei Drittel (68%) der Patienten war zum Zeitpunkt der Pankreasfunktionsprüfung mehr als 1 Jahr lang dialysiert worden (Tabelle 1).

Bei den Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz überwogen die hypertensive und die autoimmune Nephropathie, gefolgt von der diabetischen, der hereditären und den sonstigen Nephropathien (Tabelle 1).

Tabelle 1
Demografische Angaben zu den 50 untersuchten
Hämodialyse-Patienten

Parameter	n (%)
Geschlecht	
Männer	30 (60)
Frauen	20 (40)
Alter (Jahre)	
○ <50	13 (26)
○ 50–59	12 (24)
○ 60–69	13 (26)
○ ≥70	12 (24)
Body Mass Index (BMI) (kg/m²)	
○ <25	19 (38)
○ 25–29	19 (38)
○ ≥30	12 (24)
Ursache der terminalen Niereninsuffizienz (Diagnoseklassen)	
○ Hypertensiv	14 (28)
○ Diabetisch	10 (20)
○ Hereditär	8 (16)
○ Autoimmun	13 (26)
○ Sonstige	5 (10)
Dauer der Dialyse (Monate)	
○ <12	16 (32)
○ 12–24	12 (24)
○ 25–36	5 (10)
○ >36	17 (34)

Tabelle 2. Geschlecht, Alter und BMI, die Dialysedauer und Diagnoseklasse (1: hypertensive Nephropathie; 2: diabetische Nephropathie; 3: hereditäre Nephropathie; 4: Autoimmunnephropathie; 5: sonstige Nephropathien) der Patienten und folgende bei ihnen gemessene Parameter: Stuhlgewicht, Stuhlfett sowie Elastase 1 im Stuhl (pathologische Werte eingekastelt).

Patientendaten	BMI	Dialyse- dauer (Monate)	Diag- nose- klasse (siehe Über- schrift)	Stuhlgewicht (normal <200 g/Tag)		Stuhlfett (normal <7 g/Tag)		Elastase 1 (normal >200 µg/g Stuhl)			
				g/Tag	Mittelwert g/Tag	g/Tag	Mittelwert g/Tag	<i>Methode Bioserv Diagnostics</i> µg/g Stuhl	Mittel- wert µg/g Stuhl	<i>Methode ScheBo- Biotech</i> µg/g Stuhl	Mittel- wert µg/g Stuhl
1. F.K. ♂ 61 Jahre	27	5	1	<u>252</u> <u>274</u> <u>232</u>	<u>255</u>	8,3 9,6 8,7	<u>8,9</u>	346 220 285	284	<u>141</u> <u>112</u> 228	<u>160</u>
2. E.G. ♀ 60 Jahre	29	71	2	49 60 80	63	2,5 2,6 2,3	2,5	>500 442 427	456	420 315 408	381
3. T.S. ♂ 20 Jahre	24	36	3	51 0 30	27	1,3 0 *)	0,4	>500 >500	>500	>500 >500	>500
4. N.A. ♀ 38 Jahre	19	24	1	31 0 0	10	1,1 0 0	0,4	490	490	380	380
5. H.S. ♂ 53 Jahre	28	15	1	150 56 95	100	<u>10,0</u> 4,9 5,0	6,6	207 287 270	255	212 360 <u>150</u>	241
6. I.M. ♀ 45 Jahre	33	36	2	110 <u>245</u> 200	185	5,7 9,2 4,1	6,3	490 450 425	456	300 300 260	287
7. H.P. ♀ 50 Jahre	29	12	1	90 181 186	152	3,1 7,6 5,7	5,4	490 465 480	478	320 365 320	335
8. C.N. ♂ 54 Jahre	27	43	4	160 <u>320</u> <u>300</u>	<u>260</u>	6,0 <u>9,2</u> 6,8	7,3	460 430 420	437	396 340 275	337

Patientendaten	BMI	Dialyse- dauer (Monate)	Diag- nose- klasse (siehe Über- schrift)	Stuhlgewicht (normal <200 g/Tag)		Stuhlfett (normal <7 g/Tag)		Elastase 1 (normal >200 µg/g Stuhl)			
				g/Tag	Mittelwert g/Tag	g/Tag	Mittelwert g/Tag	<i>Method Bioserv Diagnostics</i> µg/g Stuhl	Mittel- wert µg/g Stuhl	<i>Method ScheBo- Biotech</i> µg/g Stuhl	Mittel- wert µg/g Stuhl
9. M.S. ♂ 54 Jahre	29	64	4	288 161 0	150	14,3 8,0 0	7,4	490 485	488	315 355	335
10. E.S. ♂ 60 Jahre	27	20	4	141 54 84	93	9,0 3,6 3,7	5,4	458 475 400	444	260 240 260	253
11. H.W. ♀ 62 Jahre	24	18	3	172 68 118	120	3,4 1,5 3,9	2,9	420 400 485	435	400 440 440	427
12. U.W. ♀ 34 Jahre	23	45	3	127 262 145	180	5,6 12,2 5,5	7,8	440 395 388	408	290 268 250	269
13. U.S. ♀ 64 Jahre	20	3	1	110 96 290	165	2,3 2,4 3,4	2,7	410 >500 455	455	460 465 460	462
14. K.E. ♂ 38 Jahre	21	5	1	126 89 73	96	3,4 2,2 2,1	2,6	>500 >500 450	483	>500 >500 >500	>500
15. U.R. ♀ 55 Jahre	39	7	2	88 196 52	112	8,3 11,7 4,1	8,0	>500 >500 >500	>500	390 336 426	384
16. M.B. ♂ 48 Jahre	21	11	5	98 216 171	162	5,2 10,7 9,0	8,3	297 201 200	233	260 247 335	281

Patientendaten	BMI	Dialyse- dauer (Monate)	Diag- nose- klasse (siehe Über- schrift)	Stuhlgewicht (normal <200 g/Tag)		Stuhlfett (normal <7 g/Tag)		Elastase 1 (normal >200 µg/g Stuhl)			
				g/Tag	Mittelwert g/Tag	g/Tag	Mittelwert g/Tag	<i>Method Bioserv Diagnostics</i> µg/g Stuhl	Mittel- wert µg/g Stuhl	<i>Method ScheBo- Biotech</i> µg/g Stuhl	Mittel- wert µg/g Stuhl
17. M.K. ♂ 32 Jahre	19	55	5	120 52 0	57	11,6 2,0 0	4,5	300 208	254	312 212	262
18. H.D. ♂ 56 Jahre	26	4	1	380 180 165	240	5,1 3,5 3,0	3,9	345 400 404	383	294 416 400	370
19. W.D. ♂ 66 Jahre	27	49	1	56 102 0	53	7,5 7,7 0	5,1	>500 >500	>500	445 445	445
20. B.K. ♂ 54 Jahre	31	169	4	163 92 128	128	10,5 5,3 6,6	7,5	460 437 410	436	495 490 490	492
21. W.F. ♂ 60 Jahre	27	20	3	44 177 102	108	2,4 6,5 4,9	4,6	>500 >500 >500	>500	424 365 488	426
22. B.S. ♀ 51 Jahre	31	54	2	170 160 217	182	3,9 3,4 4,1	3,8	366 342 330	346	>500 >500 >500	>500
23. H.Dr. ♂ 56 Jahre	23	156	4	54 0 106	55	1,3 0 2,6	1,2	450 425	438	494 498	496
24. M.M. ♀ 48 Jahre	51	4	2	0 0 105	35	0 0 7,2	2,4	445	445	310	310

Patientendaten	BMI	Dialyse- dauer (Monate)	Diag- nose- klasse (siehe Über- schrift)	Stuhlgewicht (normal <200 g/Tag)		Stuhlfett (normal <7 g/Tag)		Elastase 1 (normal >200 µg/g Stuhl)			
				g/Tag	Mittelwert g/Tag	g/Tag	Mittelwert g/Tag	<i>Method Bioserv Diagnostics</i> µg/g Stuhl	Mittel- wert µg/g Stuhl	<i>Method ScheBo- Biotech</i> µg/g Stuhl	Mittel- wert µg/g Stuhl
25. K.G. ♂ 52 Jahre	21	5	4	182 56 155	131	2,1 0,6 4,3	2,3	<u>125</u> <u><50</u> 220	<u>132</u>	<u>120</u> <u>120</u> 300	<u>180</u>
26. E.Go. ♂ 64 Jahre	27	25	5	166 <u>271</u> 174	<u>205</u>	<u>14,0</u> <u>16,3</u> <u>12,3</u>	14,2	>500 450 >500	483	397 380 411	396
27. B.Kö. ♂ 63 Jahre	25	16	4	<u>298</u> 159 <u>383</u>	<u>280</u>	<u>13,5</u> 5,0 <u>12,5</u>	<u>10,3</u>	278 <u>188</u> 230	232	<u>127</u> <u>135</u> <u>140</u>	<u>134</u>
28. E.B. ♀ 58 Jahre	31	63	4	171 <u>234</u> <u>236</u>	<u>214</u>	4,5 6,7 3,6	4,9	<u>150</u> <u>160</u> 222	<u>177</u>	210 210 287	236
29. V.T. ♂ 53 Jahre	35	5	1	<u>238</u> 175 <u>202</u>	<u>205</u>	<u>9,6</u> <u>10,4</u> <u>7,4</u>	<u>9,1</u>	>500 >500 >500	>500	400 437 470	436
30. A.F. ♀ 42 Jahre	45	1	4	<u>386</u> 155 <u>286</u>	<u>275</u>	5,5 4,2 4,2	4,6	<u>160</u> 222 300	227	230 236 263	243
31. S.H. ♂ 23 Jahre	21	53	3	144 110 0	85	4,9 3,0 0	2,6	430 490	460	470 495	483
32. D.S. ♀ 65 Jahre	33	13	2	86 141 0	76	4,3 7,0 0	3,8	485 435	460	370 370	370

Patientendaten	BMI	Dialyse- dauer (Monate)	Diag- nose- klasse (siehe Über- schrift)	Stuhlgewicht (normal <200 g/Tag)		Stuhlfett (normal <7 g/Tag)		Elastase 1 (normal >200 µg/g Stuhl)			
				g/Tag	Mittelwert g/Tag	g/Tag	Mittelwert g/Tag	<i>Method Bioserv Diagnostics</i> µg/g Stuhl	Mittel- wert µg/g Stuhl	<i>Method ScheBo- Biotech</i> µg/g Stuhl	Mittel- wert µg/g Stuhl
33. E.Bi. ♀ 80 Jahre	23	45	4	0 178 0	59	0 <u>12,7</u> 0	4,2	>500	>500	490	490
34. A.K. ♂ 76 Jahre	24	23	1	64 144 85	98	4,3 <u>7,4</u> 6,7	6,1	450 413 360	408	310 300 230	280
35. W.T. ♂ 72 Jahre	31	40	2	176 133 10	106	6,4 4,6)	3,7	317 334 220	290	<u>156</u> <u>153</u> <u>102</u>	<u>137</u>
36. H.B. ♀ 71 Jahre	24	21	1	30 187 198	138	1,1 2,9 1,1	1,7	390 350 325	355	>500 >500 >500	>500
37. C.T. ♀ 78 Jahre	26	7	1	19 0 52	24	1,2 0 3	1,4	>500 >500	>500	>500 >500	>500
38. K.S. ♀ 77 Jahre	23	13	5	93 50 29	57	3,9 2,5 1,7	2,7	330 385 435	383	300 360 400	353
39. O.W. ♀ 65 Jahre	22	2	3	60 79 64	68	3,8 4,7 4,2	4,2	>500 >500 >500	>500	>500 >500 >500	>500
40. H.Bi. ♂ 74 Jahre	34	7	2	131 80 89	100	<u>7,4</u> 5,7 5,5	6,2	385 460 420	422	290 350 300	313

Patientendaten	BMI	Dialyse- dauer (Monate)	Diag- nose- klasse (siehe Über- schrift)	Stuhlgewicht (normal <200 g/Tag)		Stuhlfett (normal <7 g/Tag)		Elastase 1 (normal >200 µg/g Stuhl)			
				g/Tag	Mittelwert g/Tag	g/Tag	Mittelwert g/Tag	<i>Method Bioserv Diagnostics</i> µg/g Stuhl	Mittel- wert µg/g Stuhl	<i>Method ScheBo- Biotech</i> µg/g Stuhl	Mittel- wert µg/g Stuhl
41. K.R. ♂ 68 Jahre	26	25	1	0 156 293	150	0 6,4 6,0	4,1	>500 >500	>500	>500 >500	>500
42. I.S. ♀ 73 Jahre	23	18	4	108 141 180	143	6,1 6,6 6,4	6,4	>500 >500 >500	>500	445 460 480	455
43. G.F. ♂ 79 Jahre	29	34	2	384 109 228	240	7,5 1,5 5,2	4,7	300 260 250	270	454 440 495	463
44. E.M. ♂ 49 Jahre	26	9	3	160 95 0	85	7,7 3,3 0	3,7	487 445	466	375 320	348
45. B.M. ♂ 46 Jahre	23	5	3	108 91 72	90	3,3 4,3 2,4	3,3	360 325 260	315	>500 >500 >500	>500
46. U.G. ♀ 62 Jahre	27	2	1	0 35 0	12	0 1,7 0	0,6	>500	>500	430	430
47. W.M. ♂ 83 Jahre	30	13	2	124 230 147	167	3,6 3,8 2,4	3,3	>500 >500 480	493	>500 >500 >500	>500
48. W.U. ♂ 70 Jahre	24	46	5	22 201 0	74	1,8 8,6 0	3,5	>500 >500	>500	>500 >500	>500

Patientendaten	BMI	Dialyse- dauer (Monate)	Diag- nose- klasse (siehe Über- schrift)	Stuhlgewicht (normal <200 g/Tag)		Stuhlfett (normal <7 g/Tag)		Elastase 1 (normal >200 µg/g Stuhl)			
				g/Tag	Mittelwert g/Tag	g/Tag	Mittelwert g/Tag	<i>Methode Bioserv Diagnostics</i> µg/g Stuhl	Mittel- wert µg/g Stuhl	<i>Methode ScheBo- Biotech</i> µg/g Stuhl	Mittel- wert µg/g Stuhl
49. O.G. ♂ 26 Jahre	26	73	4	0 196 0	65	0 <u>13,9</u> 0	4,6	>500	>500	>500	>500
50. K.Sch. ♂ 75 Jahre	29	31	4	123 <u>220</u> <u>241</u>	195	4,3 5,5 4,0	4,6	>500 500 480	493	395 430 395	407

*) Zu geringe Stuhlmenge für eine Stuhlfettanalyse

3.2. Messergebnisse der Patienten

Sämtliche Angaben für alle Patienten zu Geschlecht, Alter, BMI, Dialyse-dauer, Diagnoseklassen sowie sämtliche Messwerte der Stuhlgewichts-, Stuhlfett- und Elastase-1-Bestimmungen finden sich in Tabelle 2. Die Gegenüberstellung der Ergebnisse beider Enzymmessmethoden findet sich in Tabelle 3, die Einzelwerte der Patienten mit einem pathologischen Mittelwert für die Stuhlenzymmessungen finden sich in Tabelle 4.

3.3. Elastase-1-Messungen im Stuhl

3.3.1. Bioserv-Diagnostics-Methode

Der Mittelwert der Elastase-1-Messung im Stuhl nach der Bioserv-Diagnostics-Methode fiel bei 48 (96%) der Patienten normal aus und lag in zwei (4%) Fällen (Patienten 25 u. 28) im pathologischen Bereich (Tabellen 2–4). Nur bei einer Bestimmung (Patient 25) lag der Elastase-1-Wert unterhalb des Grenzwertes von 100 µg/g Stuhl, also in einem Bereich, in dem eine Pankreasenzymsubstitution erforderlich gewesen wäre. An den beiden anderen Tagen lagen die Messwerte jedoch nur im leicht bis mäßig reduzierten beziehungsweise im Normbereich (Tabelle 2).

In zwei (4%) weiteren Fällen (Patienten 27 u. 30) fiel einer der drei Messwerte pathologisch aus, der Mittelwert lag jedoch im Normbereich. Diese Patienten wurden nicht zu denen mit einer exokrinen Pankreasinsuffizienz gezählt (Tabelle 2).

3.3.2. ScheBo-Biotech-Methode

Mit der ScheBo-Biotech-Methode gemessen, lagen 46 (92%) Patienten mit ihren Messwerten im Normbereich, in vier (8%) Fällen (Patienten 1, 25, 27 u. 35) fiel der Mittelwert pathologisch aus (Tabellen 2–4).

Die beiden Elastase-1-Methoden stimmten nur bei einem (2%) Patienten (Patient 25) überein und differierten in weiteren 4 (8%) Fällen in ihren Messergebnissen (Tabellen 2–4). Bei einem weiteren Patienten (Patient 5) war zwar ein Einzelwert pathologisch, jedoch lag der Mittelwert im Normbereich. Dieser Patient wurde vereinbarungsgemäß nicht als „pankreasinsuffizient“ gezählt.

Tabelle 3. Kumulative Gegenüberstellung der Elastase-1-Messung im Stuhl mit den beiden Messmethoden

		ScheBo-Biotech-Methode			Insgesamt	
		Exokrine Pankreasinsuffizienz				
		Keine	Leicht bis mäßig schwer	Schwer		
Bioserv-Diagnostics-Methode	Exokrine Pankreasinsuffizienz	Keine	45	3	—	48
		Leicht bis mäßig schwer	1	1	—	2
		Schwer	—	—	—	—
		Insgesamt	46	4	—	50

Tabelle 4.

Detaillierte Darstellung der Messwerte bei den 5 Patienten, bei denen mit einem oder beiden Elastase-1-Messungen eine exokrine Pankreasinsuffizienz diagnostiziert wurde. Die Angaben in der Tabelle entsprechen jeweils Mittelwerten von 3 Bestimmungen (pathologische Werte eingekästelt)

Patienten	Elastase 1 (normal >200 µg/g Stuhl)		Stuhlgewicht (normal <200 g/d) g/d	Stuhlfett (normal <7 g/d) g/d
	Bioserv-Diagnostics-Methode µg/g Stuhl	ScheBo-Biotech-Methode µg/g Stuhl		
25	<u>132</u>	<u>180</u>	131	2.3
28	<u>177</u>	236	<u>214</u>	4.9
1	284	<u>160</u>	<u>255</u>	<u>8.9</u>
27	232	<u>134</u>	<u>280</u>	<u>10.3</u>
35	290	<u>137</u>	106	3.7

3.4. Exokrine Pankreasinsuffizienz versus Geschlecht und Alter, Body Mass Index (BMI), Dialysedauer sowie Ursache der terminalen Niereninsuffizienz der Patienten

Die Ergebnisse der beiden Stuhlmessmethoden korrelierten weder allein noch in Kombination signifikant mit Geschlecht und Alter der Patienten, auch nicht mit dem BMI, der Hämodialysedauer und der Ursache der terminalen Niereninsuffizienz (Tabelle 5).

3.5. Stuhlgewichts- und Stuhlfettbestimmung

In neun (18%) Fällen (Patienten 1, 8, 18, 26–30, 43; Tabellen 2, 6 und 7) bestand eine Diarrhoe. Diese Diarrhoe trat isoliert, das heißt ohne gleichzeitige Steatorrhoe in vier (8%) Fällen (Patienten 18, 28, 30, 43) beziehungsweise kombiniert mit einer Steatorrhoe in fünf (10%) Fällen (Patienten 1, 8, 26, 27, 29) auf. Bei allen Patienten lagen die Messwerte jedoch in einem Bereich zwischen 200 g und 300 g/Tag, also in einem Bereich, in dem man klinisch noch von einer „leichten Diarrhoe“ spricht (Tabellen 2, 6 und 7).

Eine Steatorrhoe war in zehn (20%) Fällen nachweisbar (Patienten 1, 8, 9, 12, 15, 16, 20, 26, 27, 29). Sie trat – wie oben bereits erwähnt – isoliert auf in fünf (10%) (Patienten 9, 12, 15, 16, 20) und war kombiniert mit einer Diarrhoe in weiteren fünf (10%) Fällen (Patienten 1, 8, 26, 27, 29). Die Messwerte lagen bei allen Patienten zwischen 7–15 g/Tag (Tabellen 2, 6. u. 7).

Nur bei zwei (4%) Patienten mit einer Steatorrhoe (Patienten 1 u. 27) lagen auch die Elastase-1-Messungen im pathologischen Bereich (Tabellen 2 u. 4). Die Elastase-1-Werte lagen jedoch nicht unter 100 µg/g Stuhl, also nicht in einem Bereich, in dem eine Steatorrhoe als pathologisch hätte angenommen werden müssen.

Tabelle 5. Elastase-1-Messungen mit beiden Methoden versus Alter und Geschlecht, Body Mass Index (BMI), Ursache der terminalen Niereninsuffizienz und Dauer der Dialyse

Parameter	Elastase-1 (Methode: Bioserv Diagnostics)			Elastase-1 (Methode ScheBo-Biotech)			Elastase 1 (Methode Bioserv Diagnostics oder ScheBo-Biotech)			
	Mittelwert		p-Wert	Mittelwert		p-Wert	Mittelwert		p-Wert	
	Normal >200 µg/g Stuhl	Patholo- gisch ≤200 µg/g Stuhl		Normal >200 µg/g Stuhl	Patholo- gisch ≤200 µg/g Stuhl		Normal >200 µg/g Stuhl	Patholo- gisch ≤200 µg/g Stuhl		
Alter (Jahre)	<50	13	0		13	0		13	0	
	50–59	10	2		11	1		10	2	
	60–69	13	0		11	2		11	2	
	≥70	12	0	0,98*	11	1	0,26*	11	1	0,30*
Geschlecht	Männlich	29	1		26	4		26	4	
	Weiblich	19	1	1,00*	20	0	0,14*	19	1	0,64*
BMI (kg/m ²)	<25	18	1		18	1		18	1	
	25–29	19	0		17	2		17	2	
	≥30	11	1	0,85*	11	1	0,69*	10	2	0,31*
Ursache der terminalen Nieren- insuffizienz										
	Hypertensive Nephropathie	14	0		13	1		13	1	
	Diabetische Nephropathie	10	0		9	1		9	1	
	Hereditäre Nephropathie	8	0		8	0		8	0	
	Autoimmune Nephropathie	11	2		11	2		10	3	
	Sonstige Nephropathien	5	0	0,32**	5	0	0,89**	5	0	0,58**
Dialysedauer (Monate)	<12	15	1		14	2		14	2	
	12–24	12	0		11	1		11	1	
	>24–36	5	0		5	0		5	0	
	>36	16	1	0,95*	16	1	0,45*	15	2	0,92*

*Mantel-Haenszel-Test für eine Trendanalyse

**Fishers exakter Test

Tabelle 6. Auswertung der Stuhlgewichts- und Stuhlfettbestimmung im Vergleich zur Applikation von Phosphatbindern (Renagel® [Sevelamer] bzw. Fosrenol® [Lanthancarbonat]; pathologische Werte eingekästelt)

Patientendaten	Stuhlgewicht (normal <200 g/Tag)		Stuhlfett (normal <7 g/Tag)		Phosphatbinder	
	g/Tag	Mittelwert g/Tag	g/Tag	Mittelwert g/Tag	Renagel® (Sevelamer)	Fosrenol® (Lanthan- carbonat)
1. F.K. ♂ 61 Jahre	<u>252</u> <u>274</u> <u>232</u>	<u>255</u>	<u>8,3</u> <u>9,6</u> <u>8,7</u>	<u>8,9</u>	Ja	Nein
2. E.G. ♀ 60 Jahre	49 60 80	63	2,5 2,6 2,3	2,5	Ja	Nein
3. T.S. ♂ 20 Jahre	51 0 30	27	1,3 0 *)	0,4	Nein	Ja
4. N.A. ♀ 38 Jahre	31 0 0	10	1,1 0 0	0,4	Nein	Ja
5. H.S. ♂ 53 Jahre	150 56 95	100	<u>10,0</u> 4,9 5,0	6,6	Nein	Nein
6. I.M. ♀ 45 Jahre	110 <u>245</u> 200	185	5,7 <u>9,2</u> 4,1	6,3	Ja	Nein
7. H.P. ♀ 50 Jahre	90 181 186	152	3,1 <u>7,6</u> 5,7	5,4	Ja	Nein
8. C.N. ♂ 54 Jahre	160 <u>320</u> <u>300</u>	<u>260</u>	6,0 <u>9,2</u> 6,8	<u>7,3</u>	Nein	Ja
9. M.S. ♂ 54 Jahre	<u>288</u> 161 0	150	14,3 <u>8,0</u> 0	<u>7,4</u>	Nein	Nein
10. E.S. ♂ 60 Jahre	141 54 84	93	<u>9,0</u> 3,6 3,7	5,4	Nein	Ja
11. H.W. ♀ 62 Jahre	172 68 118	120	3,4 1,5 3,9	2,9	Nein	Nein
12. U.W. ♀ 34 Jahre	127 <u>262</u> 145	180	5,6 <u>12,2</u> 5,5	<u>7,8</u>	Nein	Ja
13. U.S. ♀ 64 Jahre	110 96 <u>290</u>	165	2,3 2,4 3,4	2,7	Nein	Nein

Patientendaten	Stuhlgewicht (normal <200 g/Tag)		Stuhlfett (normal <7 g/Tag)		Phosphatbinder	
	Nr./Initialen/ Geschlecht/Alter	g/Tag	Mittelwert g/Tag	g/Tag	Mittelwert g/Tag	Renagel® (Sevelamer)
14. K.E. ♂ 38 Jahre	126 89 73	96	3,4 2,2 2,1	2,6	Nein	Nein
15. U.R. ♀ 55 Jahre	88 196 52	112	8,3 11,7 4,1	8,0	Ja	Nein
16. M.B. ♂ 48 Jahre	98 216 171	162	5,2 10,7 9,0	8,3	Nein	Ja
17. M.K. ♂ 32 Jahre	120 52 0	57	11,6 2,0 0	4,5	Nein	Nein
18. H.D. ♂ 56 Jahre	380 180 165	240	5,1 3,5 3,0	3,9	Ja	Nein
19. W.D. ♂ 66 Jahre	56 102 0	53	7,5 7,7 0	5,1	Ja	Nein
20. B.K. ♂ 54 Jahre	163 92 128	128	10,5 5,3 6,6	7,5	Nein	Ja
21. W.F. ♂ 60 Jahre	44 177 102	108	2,4 6,5 4,9	4,6	Nein	Ja
22. B.S. ♀ 51 Jahre	170 160 217	182	3,9 3,4 4,1	3,8	Nein	Ja
23. H.Dr. ♂ 56 Jahre	54 0 106	55	1,3 0 2,6	1,2	Nein	Nein
24. M.M. ♀ 48 Jahre	0 0 105	35	0 0 7,2	2,4	Ja	Nein
25. K.G. ♂ 52 Jahre	182 56 155	131	2,1 0,6 4,3	2,3	Nein	Ja
26. E.Go. ♂ 64 Jahre	166 271 174	205	14,0 16,3 12,3	14,2	Ja	Nein
27. B.Kö. ♂ 63 Jahre	298 159 383	280	13,5 5,0 12,5	10,3	Ja	Nein
28. E.B. ♀ 58 Jahre	171 234 236	214	4,5 6,7 3,6	4,9	Nein	Ja

Patientendaten Nr./Initialen/ Geschlecht/Alter	Stuhlgewicht (normal <200 g/Tag)		Stuhlfett (normal <7 g/Tag)		Phosphatbinder	
	g/Tag	Mittelwert g/Tag	g/Tag	Mittelwert g/Tag	Renagel® (Sevelamer)	Fosrenol® (Lanthan- carbonat)
29. V.T. ♂ 53 Jahre	<u>238</u> 175 <u>202</u>	<u>205</u>	<u>9,6</u> <u>10,4</u> <u>7,4</u>	<u>9,1</u>	Nein	Nein
30. A.F. ♀ 42 Jahre	<u>386</u> 155 <u>286</u>	<u>275</u>	5,5 4,2 4,2	4,6	Nein	Nein
31. S.H. ♂ 23 Jahre	144 110 0	85	4,9 3,0 0	2,6	Ja	Nein
32. D.S. ♀ 65 Jahre	86 141 0	76	4,3 7,0 0	3,8	Nein	Nein
33. E.Bi. ♀ 80 Jahre	0 178 0	59	0 <u>12,7</u> 0	4,2	Nein	Nein
34. A.K. ♂ 76 Jahre	64 144 85	98	4,3 <u>7,4</u> <u>6,7</u>	6,1	Nein	Nein
35. W.T. ♂ 72 Jahre	176 133 10	106	6,4 4,6)	3,7	Nein	Nein
36. H.B. ♀ 71 Jahre	30 187 198	138	1,1 2,9 1,1	1,7	Nein	Ja
37. C.T. ♀ 78 Jahre	19 0 52	24	1,2 0 3	1,4	Nein	Nein
38. K.S. ♀ 77 Jahre	93 50 29	57	3,9 2,5 1,7	2,7	Ja	Nein
39. O.W. ♀ 65 Jahre	60 79 64	68	3,8 4,7 4,2	4,2	Ja	Nein
40. H.Bi. ♂ 74 Jahre	131 80 89	100	<u>7,4</u> <u>5,7</u> 5,5	6,2	Ja	Nein
41. K.R. ♂ 68 Jahre	0 156 <u>293</u>	150	0 6,4 6,0	4,1	Nein	Nein
42. I.S. ♀ 73 Jahre	108 141 180	143	6,1 6,6 6,4	6,4	Ja	Nein
43. G.F. ♂ 79 Jahre	<u>384</u> 109 <u>228</u>	<u>240</u>	<u>7,5</u> 1,5 5,2	4,7	Nein	Ja
44. E.M. ♂ 49 Jahre	160 95 0	85	<u>7,7</u> 3,3 0	3,7	Ja	Nein

Patientendaten	Stuhlgewicht (normal <200 g/Tag)		Stuhlfett (normal <7 g/Tag)		Phosphatbinder	
	Nr./Initialen/ Geschlecht/Alter	g/Tag	Mittelwert g/Tag	g/Tag	Mittelwert g/Tag	Renagel® (Sevelamer)
45. B.M. ♂ 46 Jahre	108 91 72	90	3,3 4,3 2,4	3,3	Ja	Nein
46. U.G. ♀ 62 Jahre	0 35 0	12	0 1,7 0	0,6	Nein	Ja
47. W.M. ♂ 83 Jahre	124 <u>230</u> 147	167	3,6 3,8 2,4	3,3	Nein	Nein
48. W.U. ♂ 70 Jahre	22 <u>201</u> 0	74	1,8 <u>8,6</u> 0	3,5	Nein	Nein
49. O.G. ♂ 26 Jahre	0 196 0	65	0 <u>13,9</u> 0	4,6	Nein	Ja
50. K.Sch. ♂ 75 Jahre	123 <u>220</u> <u>241</u>	195	4,3 5,5 4,0	4,6	Nein	Ja

*Zu wenig Stuhl für eine Stuhlfettanalyse, Stuhlfettgehalt als 0 bewertet.

Tabelle 7. Kumulative Gegenüberstellung von Patienten mit/ohne Diarrhoe beziehungsweise mit/ohne Steatorrhoe

		Diarrhoe			Insgesamt
		Keine	Leicht bis mäßig schwer	Schwer	
Steatorrhoe	Keine	36	4	—	40
	Leicht bis mäßig schwer	5	5	—	10
	Schwer	—	—	—	—
	Insgesamt	41	9	—	50

3.6. Stuhlgewichts- und Stuhlfettmessergebnisse versus Elastase-1-Messergebnisse im Stuhl

Die Ergebnisse der Stuhlgewichts- und Stuhlfettanalyse korrelierten nicht signifikant mit den Ergebnissen der Elastase-1-Messungen (Tabelle 8).

3.7. Stuhlgewichts- und Stuhlfettmessergebnisse versus Therapie mit Phosphatbindern

Bei sechs (67%) der neun Patienten mit einer leichten bis mäßig schweren Diarrhoe wurde auch eine Therapie mit einem der beiden Phosphatbinder Sevelamer oder Lanthanarbonat durchgeführt (Tabelle 6). Ebenso wurde eine Phosphatbindertherapie bei fünf (50%) der zehn Patienten mit einer Steatorrhoe vorgenommen (Tabelle 6). Die fünf weiteren Patienten mit leichter bis mäßig schwerer Steatorrhoe sowie drei Patienten mit leichter bis mäßig schwerer Diarrhoe nahmen keine entsprechenden Medikamente. Alles in allem bestand keine signifikante Korrelation zwischen Stuhlgewicht und Stuhlfett und der Gabe von Phosphatbindern (weder allein noch in Kombination) (Tabelle 9).

Tabelle 8.

Ergebnisse der Stuhlgewichts- und Stuhlfettbestimmung versus Elastase-1-Messung

Messparameter	Elastase-1-Messung					
	Bioserv-Diagnostics-Methode pathologisch?			ScheBo-Biotech-Methode pathologisch?		
	Nein	Ja	p-Wert*	Nein	Ja	p-Wert*
Stuhlgewicht (Mittelwert)						
Normal (<200 g/Tag)	40	1		39	2	
Pathologisch (Diarrhoe)	8	1	0,33	7	2	0,14
Stuhlfett (Mittelwert)						
Normal (<7 g/Tag)	38	2		38	2	
Pathologisch (Steatorrhoe)	10	0	1,00	8	2	0,17

*Fisher's exakter Test

Tabelle 9.

Ergebnisse der Stuhlgewichts- und Stuhlfettbestimmung versus Therapie mit Phosphatbindern (Renagel® [Sevelamer] und Fosrenol® [Lanthancarbonat])

Messparameter	Therapie mit Phosphatbindern								
	Renagel® (Sevelamer) pathologisch			Fosrenol® (Lanthancarbonat) pathologisch			Renagel® (Sevelamer) oder Fosrenol® (Lanthancarbonat) pathologisch		
	Nein	Ja	p-Wert*	Nein	Ja	p-Wert*	Nein	Ja	p-Wert*
Stuhlgewicht (Mittelwert)									
Normal (<200 g/Tag)	28	13		28	13		15	26	
Pathologisch (Diarrhoe)	5	4	0,47	6	3	1,00*	2	7	0,70
Stuhlfett (Mittelwert)									
Normal (<7g/Tag)	27	13		28	12		15	25	
Pathologisch (Steatorrhoe)	6	4	0,72	6	4	0,71*	2	8	0,46

*Fisher's exakter Test

4. Diskussion

4.1. Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz

Zur Untersuchung der exokrinen Pankreasfunktion stehen zwei Möglichkeiten zur Verfügung:

- Direkte, invasive Verfahren, mit denen die Produkte der Pankreassekretion wie Bikarbonat und Enzyme erfasst werden
- Indirekte, nicht invasive Verfahren, bei denen der Nachweis einer verminderten Verdauungsleistung (Maldigestion) auf eine verminderte Pankreassekretion schließen lässt.

Der Sekretin-Pankreozymin-Test (SPT) und seine Modifikationen sind das genaueste Verfahren zum Beweis oder Ausschluss einer exokrinen Pankreasinsuffizienz (Lankisch 1982; 1993). Dieser Test gilt als aufwendig, kostspielig und belastend für den Patienten und war daher auch schon früher in nur wenigen Kliniken etabliert. Der Aufwand und die Kosten sind vergleichbar mit denen der bildgebenden Verfahren wie endoskopisch-retrograde Cholangio-Pankreatikografie (ERCP), Magnet-Resonanz-Cholangio-Pankreatikografie (MRCP) oder Computertomografie (CT). Auch kann die Duodenalsonde heutzutage endoskopisch und damit rasch platziert werden, da zur Abklärung von Oberbauchbeschwerden ohnehin eine Ösophagogastroduodenoskopie erforderlich ist. Trotzdem muss es als realistisch angesehen werden, dass dieser Test in Deutschland und auch weltweit nur noch ganz vereinzelt – wenn überhaupt – durchgeführt wird.

In der Praxis werden derzeit zur Überprüfung der Pankreasfunktion weit weniger sensitive und spezifische indirekte Pankreasfunktionstests wie die fotometrische Chymotrypsinbestimmung im Stuhl oder die Elastase-1-Messung eingesetzt.

Zur Chymotrypsinbestimmung ist es – im Gegensatz zur Elastase-1-Messung – erforderlich, die Pankreasenzymtherapie fünf Tage vor der Untersuchung abzusetzen. Falsch-pathologische Ergebnisse sind möglich

- bei Durchfallerkrankungen anderer Genese
- bei einheimischer Sprue (verminderte Freisetzung der Hormone, die das Pankreas stimulieren)
- nach Billroth-II-Gastrektomie (postzibale Asynchronie)
- bei reduzierter Ernährung bei Kachexie (verminderte Pankreasenzym-synthese durch Eiweißmangel) und
- bei Verschlussikterus (fehlende Stimulation des Pankreas durch die Galle).

Die Sensitivität der fäkalen Elastase-1-Messung zur Diagnose einer chronischen Pankreatitis beziehungsweise einer exokrinen Pankreasinsuffizienz ist mehrfach untersucht worden (Tabelle 10). Wenn im Vergleich zu der Enzymbestimmung die Ergebnisse der ERCP herangezogen wurden, kamen in der Regel die Cambridge-Klassifikation (Sarner u. Cotton 1984a; b) oder zur Prüfung der exokrinen Pankreasfunktion der SPT beziehungsweise einer seiner Modifikationen zum Einsatz (Tabelle 10). Die exokrine Pankreasinsuffizienz wurde in der Regel als „leicht“, „mäßig schwer“, „mäßig schwer bis schwer“ und „schwer“ eingestuft.

Wenn chronische Pankreatitis und exokrine Pankreasinsuffizienz zusammen genommen wurden, ergaben sich folgende Ergebnisse: In den meisten Studien hatte die fäkale Elastase-1-Messung in schweren Fällen eine Sensitivität von 100% (Domínguez-Muñoz et al. 1995; Glasbrenner et al. 1996; Löser et al. 1996; Gullo et al. 1999; Lüth et al. 2001).

Tabelle 10.

Sensitivität der Bestimmung der fäkalen Elastase-1 zur Diagnose einer chronischen Pankreatitis/exokrinen Pankreasinsuffizienz (Lankisch 2004)

Autoren*	Goldstandard zum Vergleich	Chronische Pankreatitis/ exokrine Pankreasinsuffizienz			
		Leicht	Mäßig schwer	Mäßig schwer bis schwer	Schwer
Choi et al. (1998)	Intraduktaler Sekretintest	33%	—	78%*	—
Domínguez-Muñoz et al. (1995)	ERCP**	0	100%	—	100%
Glasbrenner et al. (1996)	ERCP**	47%	49%	—	100%
Gullo et al. (1999)	Ultrasonografie plus ERCP	22%	77%	—	100%
Lankisch et al. (1998)	Sekretin-Pankreozymintest	40%	33%	—	82%
Löser et al. (1996)	Sekretin-Caeruleintest	63%	100%	—	100%
Lüth et al. (2001)	Sekretin-Caeruleintest	65%	89%	—	100%

*Die Autoren differenzieren die exokrine Pankreasinsuffizienz unterschiedlich: Choi et al. (1998) in „leicht“ und „mäßig schwer bis schwer“, die anderen Autoren in „leicht“, „mäßig schwer“ und „schwer“

**Beurteilt nach der Cambridge-Klassifikation (Sarner u. Cotton 1984a; b)

Tabelle 11

Spezifität der fäkalen Elastase-1-Messung zur Diagnose einer chronischen Pankreatitis beziehungsweise einer exokrinen Pankreasinsuffizienz

Autoren	Goldstandard zum Vergleich	Elastase-1 (<200 µg/g Stuhl)	Chymotrypsin (<3 U/g Stuhl)
Amann et al. (1996)	Kombination von Tests ¹	71	—
Choi et al. (1998)	Intraduktaler Sekretin-Test	83	—
Domínguez-Muñoz et al. (1995)	ERCP*	90	100 ²
Domínguez-Muñoz et al. (1995)	ERCP*	81	88 ³
Glasbrenner et al. (1996)	ERCP	78	82
Gullo et al. (1999)	Ultraschografie plus ERCP	96	85 ⁴
Lankisch et al. (1998)	Sekretin-Pankreozymmin-Test	94	91 ⁴
Löser et al. (1996)	Sekretin-Caerulein-Test	93	89
Lüth et al. (2001)	Sekretin-Caerulein-Test	57	54 ⁴

*Beurteilt nach der Cambridge-Klassifikation (Sarner u. Cotton 1984a; b)

¹Kombination von typischem Krankheitsverlauf und einem oder mehreren der folgenden Parameter: Intraduktaler Sekretin-Test (IDST), Nachweis von Pankreasverkalkungen, pathologische ERCP, oder frühere Operationen wegen einer chronischen Pankreatitis

²Gastrointestinale Erkrankung mit Einfluss auf die Verdauung

³Gastrointestinale Erkrankung ohne Einfluss auf die Verdauung

⁴Chymotrypsin <6 U/g

In mäßig schweren Fällen lag die Sensitivität nur in zwei Studien bei 100% (Domínguez-Muñoz et al. 1995; Löser et al. 1996), während in den anderen Studien die Sensitivität zwischen 33% und 89% lag (Glasbrenner et al. 1996; Choi et al. 1998; Lankisch et al. 1998; Gullo et al. 1999; Lüth et al. 2001). Bei der leichten Form ergab sich eine Sensitivität zwischen 0 und 65% (Domínguez-Muñoz et al. 1995; Glasbrenner et al. 1996; Löser et al. 1996; Choi et al. 1998; Lankisch et al. 1998; Gullo et al. 1999; Lüth et al. 2001).

Manche Autoren verglichen die Spezifität der Elastase-1-Bestimmung mit dem Chymotrypsin und anderen, älteren indirekten Pankreasfunktions-tests (Tabelle 11).

Gewöhnlich wurde eine Chymotrypsin-Konzentration von <3 U/g Stuhl als pathologisch eingestuft, während bei einem Wert von 3–6 U/g Stuhl der Verdacht auf eine exokrine Pankreasinsuffizienz bestand. Unter Nutzung des Grenzwertes von 3 U/g Stuhl für Chymotrypsin war die Elastase-1-Messung spezifischer in zwei Studien (Löser et al. 1996; Gullo et al. 1999), aber nicht in anderen Untersuchungen (Domínguez-Muñoz et al. 1995; Glasbrenner et al. 1996). Unter Zugrundelegung eines Grenzwertes von 6 U/g Stuhl lag die Spezifität beider Bestimmungen in etwa gleich in zwei Untersuchungen (Lankisch et al. 1998; Lüth et al. 2001), aber in einer dritten (Gullo et al. 1999) fielen die Werte für die Elastase-1-Messung besser aus.

In einer weiteren Untersuchung, die allerdings mit 13 U/g Stuhl für Chymotrypsin einen weitaus höheren Grenzwert annahm, war die Elastase-1 dem Chymotrypsin in der Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz erneut überlegen (Brydon et al. 2004).

Stuhlenzymbestimmungen sind nicht voll verwertbar bei Diarrhoe, da es dabei zu einer Verdünnung der Enzymkonzentration kommt, was offenbar besonders für die Elastase-1-Messung im Stuhl gilt (Fischer et al. 2001; Brydon et al. 2004;).

Alles in allem ergeben sich durch den ELISA-Test unabhängig von dem gewählten Verfahren im Zusammenhang mit morphologischen Methoden wie Ultraschall und Computertomografie folgende Interpretationsmöglichkeiten:

- Der ELISA-Test fällt ebenso wie die morphologischen Untersuchungsverfahren pathologisch aus: dann liegt eine chronische Pankreatitis vor.
- Mit beiden Untersuchungsmethoden werden normale Befunde erzielt: dann ist eine chronische Pankreatitis ausgeschlossen, eine leichte bis mäßige exokrine Pankreasinsuffizienz jedoch möglich.
- Die morphologischen Verfahren zeigen ein normales Pankreas, während die Elastase-1 erniedrigt ist: es liegt eine exokrine Pankreasinsuffizienz vor, deren Ätiologie zu klären ist.

Alles in allem ist also die fäkale Elastase-1-Messung ein gut brauchbarer Test zur Erkennung der schweren exokrinen Pankreasinsuffizienz, Fälle mit leichter bis mäßig schwerer Insuffizienz können jedoch mit dieser Untersuchungsmethode unentdeckt bleiben.

Die Pankreas-Elastase-1 stellt ein vom exokrinen Pankreas sezerniertes Enzym dar, das den Darm ohne einen nennenswerten Abbau passiert.

Der heutzutage am weitesten verbreitete Test für die fäkale Elastase-1-Messung ist der kommerziell erhältliche monoklonale ELISA-Test der Firma ScheBo-Biotech, Wittenberg. Der später entwickelte, ebenfalls kommerziell erhältliche Test der Firma Bioserv Diagnostics, Rostock, ist ein polyklonaler ELISA-Test. Nach Untersuchungen im Städtischen Klinikum Lüneburg hat er eine höhere Spezifität als der Test der Firma ScheBo-Biotech (Hahn et al. 2005). Es wird aber spekuliert, dass dieser Test ein bislang unbekanntes antigenes Epitop diagnostiziert, das sich von der Pankreas-Elastase-1 unterscheidet (Schneider et al. 2005). Zu dieser Diskussion trägt bei, dass bis heute nicht ganz geklärt ist, welche Identität die Hauptpankreas-Elastase hat. Das beruht darauf, dass das humane

Genom sechs Elastase-Gene besitzt mit strukturell ähnlichen Elastase-Proteinen: Elastase-1 (Keratinozyten), Elastase-2 (Neutrophile), Elastase-2A, -2B, -3A und -3B (alle aus dem Pankreas). Das menschliche Pankreas-Elastase-1-Gen wird nicht transkribiert, und bis heute wurde eine Elastase-1-Expression nur in den Keratinozyten der Haut, aber nicht im Pankreas festgestellt. Elastase-3B, andererseits, hat nur eine geringe Elastin (= Skleroprotein) spaltende Aktivität, die möglicherweise andere Verdauungsaufgaben im Darm hat. Die rekombinante Elastase-2B besitzt nach neueren Untersuchungen keinerlei proteolytische Aktivität (Szepessy u. Sahin-Tóth 2006).

Die unterschiedlichen Ergebnisse dieser Untersuchungen der exokrinen Pankreasinsuffizienz könnten auf der unterschiedlichen Messweise der beiden Elastase-Tests beruhen. Während der monoklonale Antikörper der Elastase-1-ELISA-Bestimmung der Firma ScheBo-Biotech tatsächlich gegen die Elastase-2 gerichtet ist, beruht der Test der Firma Bioserv Diagnostics auf einer Mischung polyklonaler Seren mit besonderer Spezifität für Elastase-3A. Die unterschiedliche Spezifität gegenüber spezifischen Pankreas-Elastasen könnte die hier beobachteten Unterschiede erklären. Bis heute wurden die Unterschiede der Exprimierung, der Sekretion und der spezifischen Funktion der Pankreas-Elastasen 2 und 3 beim Menschen noch nicht untersucht, und ihr spezifischer prognostischer Wert bei der Beurteilung der exokrinen Pankreasfunktion bedarf weiterer Untersuchungen.

In dieser letztlich noch nicht geklärten Situation wurde beschlossen, bei der Untersuchung der exokrinen Pankreasfunktion bei niereninsuffizienten Patienten beide Tests einzusetzen und auch Patienten, bei denen nur ein oder zwei Elastase-Tests zu einem pathologischen Ergebnis führten, als exokrin pankreasinsuffizient einzustufen.

4.2. Diagnostik einer Diarrhoe und Steatorrhoe

Eine Diarrhoe liegt vor, wenn die Stuhlfrequenz mehr als dreimal pro Tag oder das Stuhlgewicht mehr als 200 g/Tag beträgt. Die Stuhlkonsistenz ist vermindert oder flüssig (Wassergehalt mehr als 80%). Alle drei Parameter werden durch den Ballaststoffgehalt der Nahrung, durch Medikamente, Stress und Extremsport (zum Beispiel Marathonlauf) beeinflusst (Lankisch et al. 2006).

Zur Diagnostik der Diarrhoe werden üblicherweise – und das ist auch in dieser Untersuchung geschehen – die Patienten gebeten, ihren Stuhlgang über drei Tage in Töpfen zu sammeln. Das Stuhlgewicht wird durch Wiegen ermittelt, eine Diarrhoe ist als Stuhlgewicht von >200 g/Tag definiert. Stuhlgewichte zwischen 200 und 300 g werden in der Regel als leichte bis mäßig schwere, Stuhlgewichte über 300 g als schwere Diarrhoe bezeichnet.

Zur Messung der Stuhlfettausscheidung wird ebenfalls der Stuhlgang, der zur Diagnostik der Diarrhoe an drei aufeinander folgenden Tagen gesammelt wurde, genutzt. Die Messung des Stuhlfettes erfolgt entweder nach der van-de-Kamer-Methode (Van de Kamer et al. 1949) oder mithilfe der hier benutzten Methode der physikalischen Nah-Infrarot-Reflexions-Spektrografie (NIRS). Eine Steatorrhoe liegt dann vor, wenn die tägliche Stuhlfettausscheidung auf >7 g/Tag erhöht ist. Eine Stuhlfettausscheidung zwischen 7 und 15 g wird als leichte bis mäßig schwere Steatorrhoe, eine Stuhlfettausscheidung >15 g als schwere, in der Regel pankreasenzym-substitutionsbedürftige Steatorrhoe bezeichnet.

Eine Steatorrhoe beweist eine Störung digestiv-resorptiver Funktionen proximal des Kolons. Differenzialdiagnostisch muss an eine Erkrankung des Dünndarms oder des Pankreas, an eine Gallensäurestoffwechselstörung, eine Erkrankung des lymphatischen Resorptionsweges der Neutralfette oder aber an endokrine Erkrankungen gedacht werden (Lembcke et al. 1994; Lankisch et al. 2006; Camilleri u. Murray 2008).

Zur Diagnostik einer solchen Steatorrhoe sind in der Regel folgende Untersuchungen sinnvoll:

1. Zum Nachweis oder Ausschluss einer schweren exokrinen Pankreasinsuffizienz dienen direkte oder indirekte Pankreasfunktionstests. Zum Beispiel der SPT mit seinen Modifikationen oder die fäkale Elastase-1- bzw. Chymotrypsinbestimmung im Stuhl.
2. Zum Ausschluss einer strukturellen Dünndarmerkrankung ist eine Ösophagogastroduodenoskopie mit tiefen Dünndarmbiopsien, zum Beispiel zum Nachweis einer einheimischen Sprue beziehungsweise einer Lamblienbesiedlung notwendig. Ferner muss eine Ileokoloskopie mit Biopsien aus dem terminalen Ileum zum Nachweis eines Gallensäureverlustsyndroms bei chronisch-entzündlicher Darmerkrankung erfolgen.
3. Zum Nachweis endokriner Erkrankungen sollte eine Chromogranin-A-Bestimmung, eine 5-Hydroxyindolessigsäure-Messung (Karzinoid?), eine Gastrinbestimmung (Zollinger-Ellison-Syndrom?) und/oder ein H₂-Glukose-Atemtest (bakterielle Besiedlung bei autonomer diabetischer Neuropathie?) durchgeführt werden (Lankisch et al. 2006).

Die Durchführung all dieser Untersuchungen hätte die hier in Lüneburg zur Verfügung stehenden Möglichkeiten apparativ und kostenmäßig überschritten. Deshalb beschränkt sich diese Untersuchung darauf, Patienten mit Erkrankungen beziehungsweise Zuständen auszuschließen, die in der Regel zu einer Steatorrhoe führen, nämlich ein Zustand nach akuter Pankreatitis, eine bereits diagnostizierte chronische Pankreatitis, eine exokrine Pankreasinsuffizienz, ein Zustand nach Resektion des Magens beziehungsweise nach Teilresektion des Dünndarms, die anamnestische Angabe einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung sowie eine Hyperthyreose. Ausgeschlossen wurden auch Patienten mit unklaren Oberbauchbeschwerden, deren Ursache eine bislang noch nicht erkannte Pankreaserkrankung hätte sein können.

4.3. Das Pankreas bei Niereninsuffizienz

4.3.1. Morphologische Untersuchungen des Pankreas bei Niereninsuffizienz

Frühere pathologisch-anatomische Untersuchungen bei verstorbenen urämischen Patienten zeigten bei bis zu 60% der Fälle Veränderungen im Pankreas, die manchmal, jedoch nicht immer, als Ausdruck einer chronischen Pankreatitis angesehen wurden.

Baggenstoss (1948) untersuchte histologisch das Pankreas von 85 konsekutiven Patienten mit chronischer Glomerulonephritis mit Urämie, 85 konsekutiven Patienten mit Hypertonie und Urämie und 100 weiteren konsekutiven Patienten mit Urämie, hervorgerufen durch Hydronephrose, Pyelonephritis oder extrarenale Faktoren. Dilatation der Azini unterschiedlichen Ausmaßes, Abflachung des Epithelsaumes und Eindickung des Sekretes fanden sich bei 33 (39%), 36 (42%) beziehungsweise 52 (52%) dieser Patienten, aber auch bei 40 (20%) von 200 Patienten, die zu Lebzeiten nicht an einer Urämie gelitten hatten. Die Diagnose einer chronischen Pankreatitis wurde bei den genannten Patienten jedoch nicht gestellt.

Avram (1977) fand Pankreasveränderungen bei 12 (57%) von 21 autopsierten Hämodialyse-Patienten und sieben (12%) von 60 Patienten, die zu Lebzeiten nicht an Nieren- und/oder Pankreaserkrankungen gelitten hatten.

Avram u. Iancu (1982) fanden bei 15 (71%) von 21 verstorbenen Hämodialyse-Patienten, aber bei keinem von 60 Patienten ohne Niereninsuffizienz histologische Veränderungen im Sinne einer chronischen Pankreatitis. Die Veränderungen korrelierten mit einem hohen Parathormonspiegel, dessen Rolle als multisystemisches urämisches Toxin diskutiert wurde.

Vaziri et al. (1987) berichteten über Pankreasveränderungen bei 47 (60%) von 78 verstorbenen Hämodialyse-Patienten. Die häufigste Ursache war eine Pankreatitis, die bei 22 (28%) Patienten nachgewiesen wurde.

Araki et al. (1992) fanden histologische Hinweise auf eine Pankreatitis bei 14 (52%) von 27 Hämodialyse-Patienten im Vergleich zu vier (15%) von 27 Kontrollpatienten. Die Pankreatitis wurde bei zwölf (44%) der 14 Patienten als chronisch eingestuft, als subakut bei einem und als akut bei einem weiteren (jeweils 4%). Bei den untersuchten 27 Kontrollpatienten fand sich eine chronische Pankreatitis bei drei (11%), eine subakute Pankreatitis bei einem (4%) Patienten.

Ferner untersuchte die Gruppe zwölf weitere Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nach Sekretiongabe und fand bei nur einem Patienten einen Anstieg der Gesamt- beziehungsweise Pankreasoamylase.

Die Autoren folgerten, dass die bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz häufig beobachteten Pankreasoamylase-Anstiege nicht auf die histologisch diagnostizierte chronische Pankreatitis bei diesen Patienten zurückzuführen seien.

4.3.2. Funktionsuntersuchungen des Pankreas bei Niereninsuffizienz

Eine Reihe von Autoren hat in den 60er, 70er und 80er Jahren des letzten Jahrhunderts untersucht, ob die nach den geschilderten histologischen Untersuchungen so häufigen Pankreasveränderungen bei niereninsuffizienten Patienten Auswirkungen auf die Bauchspeicheldrüsenfunktion haben. Es gibt allerdings keine Studie, in der gleichzeitig die Pankreasfunktion und die Morphologie des Pankreas untersucht wurden. In keiner Untersuchung (Tabelle 12) wurde überprüft, ob die gemessene Funktionseinbuße tatsächlich morphologischen Veränderungen des Pankreas entsprach. Wahrscheinlich ist dies darauf zurückzuführen, dass zum Zeitpunkt der Untersuchung bildgebende Verfahren wie Ultraschall, Computertomografie, Endosonografie oder Magnetresonanz-Untersuchungen noch nicht bekannt waren oder noch nicht überall zur Anwendung kamen.

In keiner Untersuchung aber wurde versucht, festzustellen, ob der beobachtete exokrine Pankreasfunktionsverlust eventuell eine lebenslange teure Pankreasenzymsubstitution erforderlich gemacht hätte. Das bedeutet, dass bei keiner dieser Untersuchungen eine Stuhlgewichts- und Stuhlfettbestimmung erfolgte. Dies ist zum ersten Mal in der hier vorgelegten Untersuchung geschehen.

Vier Untersucherguppen (Wittich et al. 1968; Bartos et al. 1970; Gerhardt et al. 1974; Poll et al. 1979;) fanden, dass eine normale Pankreasfunktion nur bei 19–46% der untersuchten Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vorlag. Die Art der Funktionseinbuße war jedoch inhomogen: normale beziehungsweise reduzierte Bikarbonatkonzentration, normale beziehungsweise reduzierte Enzymsekretion. Drei weitere Untersuchungen (Otte et al. 1975; Dinoso et al. 1982; Owyang et al. 1982) machten keine Angaben über einzelne Patienten, sondern berichteten nur über die von ihnen untersuchten Patienten als Gruppe. Auch in diesen Untersuchungen fand sich ein exokriner Pankreasfunktionsverlust bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Tabelle 12).

In keiner der in Tabelle 12 gezeigten Untersuchungen wurde überprüft, ob bei einer eventuellen Enzymsekretionsminderung diese in einem enzymsubstitutionsbedürftigen Bereich lag. Immerhin haben Wittich et al. (1968) und Sachs et al. (1983) eine Verminderung der Lipasesekretion gefunden, die möglicherweise zu einer Steatorrhoe hätte führen können.

Zwei Arbeitsgruppen wiesen auf die besondere Bedeutung der verminderten Bikarbonatkonzentration hin. Bartos et al. (1970) glaubten, dass durch die verminderte Bikarbonatkonzentration eine Veränderung des alkalischen Milieus im Duodenum zum Säuren hin bewirkt werde, womit die Entstehung von *Ulcera duodeni* beziehungsweise Blutungen aus diesem Bereich erklärt werden könnten. Beides ist bei Hämodialyse-Patienten häufig (Shepherd et al. 1973; Wasse et al. 2003; Furkert et al. 2008).

Dinoso et al. (1982) fanden eine Magensäure-Hypersekretion in Verbindung mit einer Bikarbonat-Hyposekretion, die verantwortlich sein könnte für die bereits geschilderte Häufigkeit gastrointestinaler beziehungsweise speziell duodener Erkrankungen bei Hämodialyse-Patienten.

Tabelle 12

Pankreasfunktionsuntersuchungen (SPT, Sekretin-Pankreozymintest; SMT, Sekretin-Methacholintest; ST, Sekretintest; CCK, Cholecystikintest) bei chronischer Niereninsuffizienz, ergänzt beziehungsweise modifiziert nach Abu-Alfa et al. (Abu-Alfa et al. 1988)

Autoren	Anzahl der untersuchten Patienten	Pankreasfunktions-test	Patienten mit normalem Testergebnis	Bikarbonat-Konzentration	Amylase	Lipase	Trypsin
Wittich et al. (1968)	25 ¹	SPT	6 (24%)	Normal	↓	↓	Normal
Bartos et al. (1970)	16 ¹	SPT	3 (19%)	↓	Normal	Normal	—
Gerhardt et al. (1974)	24	SMT	13 (46%)	Normal	Normal	—	Normal
Otte et al. (1975)	15 ²	SPT	—	Normal	↓	Normal	Normal
Poll et al. (1979)	46 ¹	SPT	18 (39%)	↓	↓	—	—
Dinoso et al. (1982)	25	ST	—	↓	—	—	—
Owyang et al. (1982)	8 ³	CCK	—	—	—	Normal	↑
Sachs et al. (1983)	8 ³	SPT	—	Normal	↓	↓	Normal

¹Patienten mit Niereninsuffizienz unterschiedlichen Schweregrades und unterschiedlicher Behandlung

²Hämo- und Peritonealdialyse-Patienten

³Hämodialyse-Patienten

Ein Zusammenhang mit den unterschiedlichen Ursachen einer terminalen Niereninsuffizienz wurde nur einmal untersucht. Wittich et al. (1968) fanden nämlich, dass interstitielle Nephritiden beziehungsweise Pyelonephritiden häufiger zu einer Pankreasbeteiligung prädisponierten als andere Ursachen der Niereninsuffizienz. Dies entspricht nicht den in dieser Untersuchung gemachten Erfahrungen, die Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungen sind jedoch nicht zu erklären.

Stuhlenzymmessungen zur Diagnose einer exokrinen Pankreasinsuffizienz bei terminaler Niereninsuffizienz sind nur selten durchgeführt worden, und zwar zweimal von der gleichen Arbeitsgruppe (Ventrucci et al. 1995; 2000).

Ventrucci et al. (1995) fanden pathologische Chymotrypsinwerte seinerzeit bei 9 (32%) von 28 Hämodialyse-Patienten. Mehrere Jahre später untersuchte die gleiche Arbeitsgruppe (Ventrucci et al. 2000) 25 Hämodialyse-Patienten ohne klinischen Hinweis auf eine Pankreaserkrankung sowie 25 gesunde Kontrollpatienten mithilfe der fäkalen Elastase-1-Messung und der Chymotrypsinbestimmung. Pathologische Chymotrypsinwerte fanden sich bei 10 (40%) von 25 Hämodialyse-Patienten. Pathologische Elastase-1-Werte lagen bei 12 (48%) dieser Patienten vor. Davon hatten 6 (24%) Werte von $<100 \mu\text{g/g}$ Stuhl. Eine Stuhlfettanalyse wurde in dieser Untersuchung nicht durchgeführt.

Wizemann u. Benz (1978) untersuchten 148 Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin $>7 \text{ mg/\%}$), die in eine Gruppe mit kompensierter Retention und einer weiteren Gruppe von Hämodialyse-Patienten gegliedert wurden. Insgesamt sechs (24%) der 26 niereninsuffizienten und drei (21%) der 14 Hämodialyse-Patienten hatten ein erniedrigtes Chymotrypsin.

Aguilera et al. (2003) fanden bei 39 (80%) von 49 Peritonealdialyse-Patienten ebenfalls ein erniedrigtes Chymotrypsin. Allerdings waren prokinetische Medikamente bei acht Patienten nicht abgesetzt worden, so dass

die Chymotrypsinwerte durch den Durchfall beziehungsweise die Verdünnung des Stuhls hätten falsch erniedrigt sein können.

Die Ergebnisse der hier vorgelegten Untersuchung zeigen, dass eine exokrine Pankreasinsuffizienz bei Hämodialyse-Patienten, gemessen mit der ELISA-Methode, nicht häufig und im Vorgriff auf das nächste Kapitel nicht substitutionsbedürftig ist. Die Ergebnisse überraschen ferner dadurch, dass beide Elastase-Messmethoden in ihrem pathologischen Ergebnis nicht überein stimmen. Die Ursache, warum der Anteil Pankreasinsuffizienter bei Patienten mit Niereninsuffizienz so deutlich abgenommen hat, hat mindestens einen sicheren und einen wahrscheinlichen Grund.

1. Der sichere Grund ist, dass die hier vorgelegte Studie wahrscheinlich mehr Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz nachgewiesen hätte, wenn der SPT beziehungsweise eine seiner Modifikationen zur Diagnostik einer exokrinen Pankreasinsuffizienz herangezogen worden wären. Es ist jedoch zurzeit davon auszugehen, dass diese Testmöglichkeit in Deutschland nur noch sehr selten – wenn überhaupt – und zumindest nicht in Lüneburg und Göttingen verfügbar ist und als Goldstandard für die Überprüfung der Pankreasfunktion jetzt die fäkale Elastase-1-Messung zu gelten hat. Diese ist jedoch – wie dargelegt – nicht ausreichend sensitiv für den Nachweis einer leichten bis mäßig schwer ausgeprägten exokrinen Pankreasinsuffizienz. Dies bedeutet allerdings auch, dass bei den jetzt entdeckten Patienten keine schwere exokrine Pankreasinsuffizienz vorliegt, die mit Pankreasenzymen lebenslang substituiert werden müsste. Die bei 10% unserer Patienten beobachtete exokrine Pankreasinsuffizienz ist also kein klinisch relevanter Befund.
2. Ein wahrscheinlicher Grund liegt in dem unterschiedlichen allgemeinen Ernährungszustand der Dialyse-Patienten damals und heute. In den 60er und 70er Jahren standen nicht ausreichend Dialyseplätze zur Verfügung, so dass Patienten mit einer Niereninsuffizienz erst spät in ein Dialyseprogramm aufgenommen werden konnten. Es ist davon aus-

zugehen, dass sie sich dann in einem schlechten Ernährungszustand befanden. Schlechte Ernährungszustände wiederum erklären eine exokrine Pankreasinsuffizienz.

Die im Folgenden geschilderten Beispiele für den Einfluss der Ernährung auf die exokrine Pankreasfunktion entstanden nicht bei Untersuchungen an niereninsuffizienten Patienten, könnten aber vielleicht analog zur Argumentation genutzt werden.

Wenn Patienten freiwillig hungern, das heißt zum Beispiel über 20 Tage eine Nulldiät durchführen, nehmen Volumen, Bikarbonat-, Trypsin- und Amylase-Sekretion bei Funktionstests vor und nach dem Fasten deutlich ab (Fölsch et al. 1984).

Bei Essstörungen nimmt nicht nur das Gewicht des Patienten, sondern auch das Volumen seiner Bauchspeicheldrüse ab. Die Pankreasgröße korreliert nach Untersuchungen von Cuntz et al. (2000) hoch signifikant mit dem BMI. Daraus ist indirekt zu folgern, dass mit der abnehmenden Größe an Volumen sich der Enzymgehalt und damit die exokrine Pankreasfunktion reduzierten.

Mehrere Untersuchungen an Eiweißmangelerkrankten in Indien und Westafrika zeigten eine reduzierte exokrine Pankreasfunktion, die sich nach einer entsprechenden Diät besserte beziehungsweise normalisierte (Tandon et al. 1969, 1970; Kumar et al. 1975; Descos et al. 1977; Sauniere u. Sarles 1988).

4.4. Diarrhoe und Steatorrhoe bei Niereninsuffizienz

Wizemann u. Benz (1978), Sachs et al. (1983) sowie Aguilera et al. (2003) haben auch die Stuhlfettausscheidung bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz gemessen.

Die erste Gruppe (Wizemann u. Benz 1978) fand bei Patienten mit höhergradiger Niereninsuffizienz, das heißt einem Serum-Kreatinin von >7 mg%, eine deutliche pathologische Stuhlfettausscheidung, die im Mittel

bei 12 g/Tag lag. Ein signifikanter Unterschied zwischen den noch nicht dialysepflichtigen und den dialysepflichtigen Patienten bestand nicht. Auch korrelierte die tägliche Stuhlfettausscheidung nicht mit dem urämischen Intoxikationsgrad, bezogen auf das Serum-Kreatinin. Die Autoren versuchten, die beobachtete Steatorrhoe zu normalisieren, indem sie fünf Patienten täglich ein Pankreasenzympräparat zuführten und darunter einen deutlichen Rückgang der Stuhlfettausscheidung sahen. Die Autoren stellten jedoch diese fünf Fälle nicht im Einzelnen dar und erklärten auch nicht, ob bei ihnen das Chymotrypsin im Stuhl erniedrigt gewesen war. In dieser Studie bestand kein Zusammenhang zwischen mithilfe von Elastase-1-Messungen gefundener exokriner Pankreasinsuffizienz und einer Steatorrhoe, so dass eine Therapie mit Pankreasenzympräparaten nicht wirksam sein konnte.

Sachs et al. (1983) berichteten über eine Steatorrhoe bei ihren Patienten mit Niereninsuffizienz (vier [50%] von acht), wobei diese jedoch nicht im Zusammenhang mit der verminderten Lipasesekretion gesehen wurde.

Aguilera et al. (2003) fanden bei 20 (41%) der 49 Patienten eine Steatorrhoe (Stuhlfett >7 g/Tag). Sie berichteten darüber hinaus eine negative Korrelation zum Chymotrypsin, das heißt, ein niedriges Chymotrypsin war mit erhöhtem Fettgehalt verbunden. Auch in diesem Fall erschwert die Zugabe von prokinetischen Medikamenten die Beurteilung, ebenso wie die fehlende Angabe der Einzelwerte. Es wäre interessant gewesen, festzustellen, wie viele Patienten ein normales Chymotrypsin und trotzdem eine Steatorrhoe hatten.

Die hier vorgelegte Untersuchung konzentrierte sich auf die Beziehung der exokrinen Pankreasfunktion zur Niereninsuffizienz. Die weitere Differenzialdiagnostik einer Diarrhoe beziehungsweise Steatorrhoe konnte in dieser Arbeit nicht berücksichtigt werden. Bei der Diarrhoe waren alle akuten Fälle ausgeschlossen, das Stuhlgewicht war in den hier beschriebenen neun Fällen nur leicht und nicht therapiebedürftig erhöht.

Ebenso lag die Steatorrhoe nicht in einem nach den Leitlinien für die chronische Pankreatitis (Mössner et al. 1998) geltenden therapiebedürftigen Bereich. Eine chronische Pankreatitis, eine Schilddrüsenüberfunktion, ein Zustand nach Magenresektion mit konsekutiver postzibaler Asynchronie oder ein Zustand nach Dünndarmresektion in der Anamnese, also klinische Situationen, die eine Steatorrhoe bewirken, führten zum Ausschluss der betroffenen Patienten von dieser Studie.

Fünf Patienten mit gleichzeitiger leichter bis mäßig schwerer Diarrhoe und Steatorrhoe wurden alle, ebenso wie ein weiterer Patient mit leichtem bis mäßig schwerem Durchfall, mit einem Phosphatbinderpräparat therapiert. Die fünf weiteren Patienten mit leichter bis mäßig schwerer Steatorrhoe sowie drei Patienten mit leichter bis mäßig schwerer Diarrhoe nahmen keine entsprechenden Medikamente. Phosphatbinder binden auch Gallensäuren und verhindern ihren Einschluss in den enteropathischen Kreislauf. Dadurch können Gallensäuren im Duodenum bei der Mizellenbildung, einer Voraussetzung für die Fettresorption, fehlen, was eine Steatorrhoe erklären könnte. Möglicherweise führen Gallensäuren, die nicht im terminalen Ileum rückresorbiert werden, im unteren Dünndarm beziehungsweise im Kolon zu wässrigen Diarrhoen (kompensiertes Gallensäureverlustsyndrom) beziehungsweise zu Diarrhoe und Steatorrhoe (dekompensiertes Gallensäureverlustsyndrom). Eine sichere Erklärung für das Auftreten von Diarrhoe und Steatorrhoe ist das jedoch nicht.

Chronische Durchfälle können bei Nierenversagen noch eine Reihe anderer Ursachen haben, die in dieser Studie jedoch nicht berücksichtigt wurden. Ein chronisches Nierenversagen führt zu einer Reihe von klinischen, funktionellen und histopathologischen Veränderungen im Gastrointestinaltrakt einschließlich Reduktion der Höhe der Villi, Vermehrung der Kryptentiefe, einer Beeinträchtigung der intestinalen Permeabilität sowie Veränderungen der Disaccharidasen- und Dipeptidasen-Aktivitäten und resorptiven Funktionen (Denneberg et al. 1974; Goldstein et al. 1981; Arvanitakis et al. 1988; Magnusson et al. 1991; Stein et al. 1994). Eine

besondere Rolle kommt dabei der Plasma-Diaminoxidase-Aktivität zu. Dieses für den Polyaminstoffwechsel wichtige Enzym ist in den Enterozyten lokalisiert und nimmt vom proximalen Dünndarm zum Ileum hin zu. Patienten mit einer Schleimhautatrophie im Dünndarm, wie sie zum Beispiel bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, einheimischer Sprue und einem Hungerzustand bei Anorexia nervosa auftritt, haben signifikant niedrigere Postheparindiaminoxidase-Aktivitäten.

Stein et al. (1994) konnten eine verminderte Diaminoxidase-Freisetzung bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zeigen, was für eine mukosale Störung des Dünndarms bei diesen Patienten spricht.

Eine solche Störung könnte verantwortlich sein für die bei der hier vorgelegten Untersuchung beobachtete Diarrhoe und Steatorrhoe.

4.5. Schlussfolgerungen

Eine exokrine Pankreasinsuffizienz bei Hämodialyse-Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz tritt nach den hier vorgelegten Ergebnissen nicht selten auf. Sie ist jedoch kompensiert und nicht dekomponiert, das heißt, nicht verbunden mit einer (pankreatogenen) Steatorrhoe. Somit bedarf sie keiner lebenslangen und teuren Pankreasenzymsubstitution. Die hier beobachtete exokrine Pankreasinsuffizienz stellt also für den Kliniker kein therapierelevantes Problem dar.

Von klinischer Relevanz könnten jedoch die hier beobachtete ebenfalls nicht seltene Diarrhoe und vor allem die Steatorrhoe sein. Gängige Ursachen einer Steatorrhoe waren Ausschlusskriterien für diese Untersuchung. Die Möglichkeiten beziehungsweise Notwendigkeiten weiterer Untersuchungen bei unklarer Diarrhoe oder Steatorrhoe sind damit jedoch keinesfalls erschöpft. Solche Untersuchungen sollten folgen, wobei vor allem eine Untersuchung des Dünndarms und seiner Resorption bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz von Interesse sein dürfte. Diese Untersuchung wird als sinnvoll erachtet, weil eine unbehandelte

Steatorrhoe sicherlich ein weiterer Risikofaktor für die bei chronischer Niereninsuffizienz nicht selten auftretende Osteoporose ist.

Die exokrine Pankreasinsuffizienz war nicht korreliert mit dem Alter, dem BMI, der durchschnittlichen Dialysedauer und der Ursache des Nierenversagens.

Eine leichte bis mäßig schwere Diarrhoe und Steatorrhoe fanden sich in neun (18%) beziehungsweise zehn (20%) Fällen, wobei bei fünf (insgesamt 10%) dieser Patienten sowohl eine Diarrhoe als auch eine Steatorrhoe vorlagen. Alle Patienten mit Diarrhoe und Steatorrhoe sowie ein Patient mit leichter bis mäßig schwerer Diarrhoe wurden mit einem Phosphatbinder behandelt, so dass ein Teil der pathologischen Befunde möglicherweise auf das Medikament zurückzuführen ist. Andere Ursachen der Diarrhoe und/oder Steatorrhoe konnten im Rahmen dieser Untersuchung nicht abgeklärt werden. Weitere Untersuchungen wären jedoch sehr sinnvoll, weil eine unbehandelte Steatorrhoe sicherlich ein zusätzlicher Risikofaktor für die bei chronischer Niereninsuffizienz nicht selten auftretende Osteoporose ist.

5. Zusammenfassung

1. Frühere Untersuchungen aus den 60er, 70er und 80er Jahren des letzten Jahrhunderts zeigten, dass ein hoher Prozentsatz von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz vor und unter dem Einsatz von Dialyseverfahren nach den Ergebnissen des Sekretin-Pankreozytm-Tests (SPT) beziehungsweise seiner Modifikationen unter einer exokrinen Pankreasinsuffizienz leiden. Es wurde bislang jedoch nicht überprüft, ob es sich hierbei um eine dekompensierte exokrine Pankreasinsuffizienz handelt, also ob eine Steatorrhoe vorliegt, die einer Pankreasenzym-substitution bedarf.
2. Der SPT, der Goldstandard der exokrinen Pankreasfunktionsprüfung, wird jedoch weltweit praktisch nicht mehr durchgeführt, da es sich um einen invasiven, technisch aufwendigen und kostspieligen Test handelt. Als Ersatz des SPT beziehungsweise seiner Modifikationen wird nun ein indirekter exokriner Pankreasfunktionstest, die Elastase-1-Messung im Stuhl, angewendet. Hierzu stehen zwei verschiedene Messmethoden zur Verfügung. Die erste Methode verwendet einen monoklonalen Antikörper, der auf einem enzymgebundenen Immunosorbit-Assay (ELISA) (ScheBo-Biotech, Wittenberg) basiert, die zweite Methode (Bioserv Diagnostics, Rostock) benutzt einen polyklonalen ELISA.
3. Ziel dieser Untersuchung war es, bei 50 Hämodialyse-Patienten der Nephrologischen Praxis am Städtischen Klinikum Lüneburg mit Hilfe beider Elastase-1-Messungen festzustellen, wie häufig bei ihnen eine exokrine Pankreasinsuffizienz besteht. Ferner sollte mithilfe der Stuhlgewichts- und Stuhlfettanalyse ermittelt werden, wie häufig darüber hinaus eine Diarrhoe beziehungsweise Steatorrhoe vorliegt.
4. Bei keinem der Patienten waren früher akute Pankreatitiden abgelaufen oder war zu keinem Zeitpunkt eine chronische Pankreatitis beziehungsweise eine exokrine Pankreasinsuffizienz mit bekannter oder unbekannter Ätiologie festgestellt worden. Ebenso waren bei keinem der Patienten Oberbauchoperationen mit Resektion des Magens

und/oder von Dünndarmanteilen durchgeführt worden, bei keinem bestanden früher oder zum Zeitpunkt der Untersuchung unklare Oberbauchbeschwerden, die den Verdacht auf eine chronische Pankreatitis hätten erwecken können. Bei allen war die TSH-(Thyreoida stimulierendes Hormon-)Bestimmung normal, so dass eine Diarrhoe beziehungsweise Steatorrhoe auf dem Boden einer Hyperthyreose ausgeschlossen war. Eine sorgfältige Ultraschalluntersuchung ergab ferner bei keinem Patienten Hinweise auf eine Pankreaserkrankung oder insbesondere auf eine chronische Pankreatitis.

5. Eine exokrine Pankreasinsuffizienz wurde als sicher angesehen, wenn eine der beiden Messmethoden oder beide pathologisch ausfielen. Lagen die Messwerte zwischen 100 und 200 µg/g Stuhl, wurde eine leichte bis mäßig schwere, darunter eine schwere enzymsubstitutionsbedürftige exokrine Pankreasinsuffizienz angenommen.
6. Nach dieser Definition bestand bei fünf (10%) der Patienten eine exokrine, jedoch nicht therapiebedürftige Pankreasinsuffizienz. Die Pankreasinsuffizienz war nicht signifikant korreliert mit dem Alter, dem Geschlecht, dem BMI, der Dialysedauer, der Ursache der Niereninsuffizienz und dem Stuhlgewicht beziehungsweise Stuhlfettgehalt der Patienten.
7. Neun (18%) Patienten hatten eine Diarrhoe (>200 g Stuhlgewicht/Tag), zehn (20%) hatten eine Steatorrhoe (>7g Fettausscheidung/Tag). Bei fünf dieser Patienten lagen gleichzeitig eine Diarrhoe und eine Steatorrhoe vor. In allen Fällen handelte es sich um eine leichte bis mäßig schwere Diarrhoe beziehungsweise Steatorrhoe bei Stuhlgewichten zwischen 200–300 g/Tag beziehungsweise einem Stuhlfettgehalt zwischen 7–15 g/Tag. Alle fünf Patienten mit gleichzeitiger Diarrhoe und Steatorrhoe sowie ein Patient mit Diarrhoe wurden mit einem Phosphatbinder behandelt, der möglicherweise über eine Bindung der Gallensäuren eine Verminderung der Gallensäuren bei der Mizellenbildung und somit eine Steatorrhoe bewirkte.

8. Eine exokrine Pankreasinsuffizienz bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist also kein seltenes Ereignis. Sie ist jedoch nicht therapiebedürftig, das heißt, eine lebenslange teure Pankreasenzym-substitution ist nicht notwendig. Im Vergleich zu früheren Untersuchungen, die eine exokrine Pankreasinsuffizienz in bis zu 60% der Patienten mit Niereninsuffizienz angaben, liegt die jetzt festgestellte Häufigkeit deutlich niedriger. Ein indirekter Pankreasfunktionstest, wie die Elastase-1-Messung im Stuhl, hat eine sicherlich deutlich niedrigere Sensitivität in der Erkennung einer leichten bis mäßig schweren Insuffizienz als der Goldstandard, der SPT und seine Modifikationen. Das bedeutet, dass in dieser Studie möglicherweise Patienten mit einer leichten bis mäßig schweren Pankreasinsuffizienz nicht erkannt wurden. Vom klinischen Standpunkt aus ist dies jedoch nicht bedeutsam, denn diese Patienten hätten auch keiner Pankreasenzymsubstitution bedurft. Eine weitere Ursache für den hier festgestellten niedrigen Anteil pankreasinsuffizienter Patienten könnte der jetzt deutlich bessere Ernährungszustand von niereninsuffizienten Patienten sein. Der in den 60er, 70er und 80er Jahren bei Niereninsuffizienten, die erst spät einem Dialyseverfahren zugeführt werden konnten, häufig vorliegende schlechte Allgemein- und Ernährungszustand war sicherlich eine Ursache für die seinerzeit höhere Pankreasinsuffizienzrate.
9. Ebenfalls nicht selten ist eine Diarrhoe und/oder Steatorrhoe bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter einer Hämodialyse-Therapie. Wesentliche Ursachen einer Steatorrhoe, wie eine exokrine Pankreasinsuffizienz, Folgezustände nach Magen- und Dünndarmteilresektion, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen und eine Hyperthyreoidose sowie akute Diarrhoezustände, lagen bei den beobachteten Patienten nicht vor. Weitere Untersuchungen sollten klären, welche Ursache insbesondere die Steatorrhoe hat, damit gegebenenfalls durch eine Therapie die Komplikationen einer erhöhten Stuhlfettausscheidung, wie zum Beispiel Osteoporose, bei Niereninsuffizienz verhindert werden können.

6. Literaturverzeichnis

- Abu-Alfa A, Ivanovich P, Mujais SK (1988): Uremic exocrine pancreopathy. *Nephron* 48: 94-100
- Aguilera A, Bajo A, Espinoza M, Olveira A, Paiva AM, Codoceo R, García P, Sánchez S, Celadilla O, Castöro MJ, Selgas R (2003): Gastrointestinal and pancreatic function in peritoneal dialysis: their relationship with malnutrition and peritoneal membrane abnormalities. *Am J Kidney Dis* 42: 787-796
- Amann ST, Bishop M, Curington C, Toskes PP (1996): Fecal pancreatic elastase 1 is inaccurate in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Pancreas* 13: 226-230
- Ammann RW, Bühler H, Tuma J, Schneider J, Siebenmann R, Satz N (1981): Chronic and relapsing acute pancreatitis associated with chronic renal insufficiency and analgesic (phenacetin) abuse. *Gastroenterol Clin Biol* 5: 509-514
- Araki T, Ueda M, Ogawa K, Tsuji T (1992): Histological pancreatitis in end-stage renal disease. *Int J Pancreatol* 12: 263-269
- Arvanitakis C, Nakos V, Kalekou-Greka H, Tourkantonis A (1988): Small intestinal function and structure in patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol* 29: 235-243
- Avram MM (1977): High prevalence of pancreatic disease in chronic renal failure. *Nephron* 18: 68-71
- Avram RM, Iancu M (1982): Pancreatic disease in uremia and parathyroid hormone excess. *Nephron* 32: 60-62
- Baggenstoss AH (1948): The pancreas in uremia: a histopathologic study. *Am J Pathol* 24: 1003-1011
- Bartos V, Melichar J, Erben J (1970): The function of the exocrine pancreas in chronic renal disease. *Digestion* 3: 33-40

- Bradley III EL: The necessity for a clinical classification of acute pancreatitis: the Atlanta system; in: Acute pancreatitis. Diagnosis and therapy; hrsg. v. Bradley III EL. Raven Press, New York 1994, 27-32
- Bruno MJ, van Westerloo DJ, van Dorp WT, Dekker W, Ferwerda J, Tytgat GNJ, Schut NH (2000): Acute pancreatitis in peritoneal dialysis and haemodialysis: risk, clinical course, outcome, and possible aetiology. *Gut* 46: 385-389
- Brydon WG, Kingstone K, Ghosh S (2004): Limitations of faecal elastase-1 and chymotrypsin as tests of exocrine pancreatic disease in adults. *Ann Clin Biochem* 41: 78-81
- Camilleri M, Murray JA: Diarrhea and constipation; in: Harrison's principles of internal medicine; hrsg. v. Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. McGraw Hill Medical, New York etc. 2008, 245-255
- Choi HS, Ham JS, Han DS, Son JH, Jun YC, Lee OY, Yoon BC, Lee MH, Kee CS, Park KN (1998): Clinical evaluation of faecal elastase 1 as an exocrine function test in the diagnosis of chronic pancreatitis (Abstr.). *Gastroenterology* 114: A447
- Cuntz U, Frank G, Lehnert P, Fichter M (2000): Interrelationships between the size of the pancreas and the weight of patients with eating disorders. *Int J Eat Disord* 27: 297-303
- Denneberg T, Lindberg T, Berg NO, Dahlquist A (1974): Morphology, dipeptidases and disaccharidases of small intestinal mucosa in chronic renal failure. *Acta Med Scand* 195: 465-470
- Descos L, Duclieu J, Minaire Y (1977): Exocrine pancreatic insufficiency and primitive malnutrition. *Digestion* 15: 90-95
- Dinosa VP, Jr., Murthy SNS, Saris AL, Clearfield HR, Lyons P, Nickey WA, Simonian S (1982): Gastric and pancreatic function in patients with end-stage renal disease. *J Clin Gastroenterol* 4: 321-324
- Domínguez-Muñoz JE, Hieronymus C, Sauerbruch T, Malfertheiner P (1995): Fecal elastase test: evaluation of a new noninvasive pancreatic function test. *Am J Gastroenterol* 90: 1834-1837
- Fischer B, Hoh S, dWehler M, Hahn EG, Schneider HT (2001): Faecal elastase-1: lyophilization of stool samples prevents false low results in diarrhoea. *Scand J Gastroenterol* 36: 771-774

- Fölsch UR, Dreessen U-W, Talaulicar M, Willms B, Creutzfeldt W (1984): Effect of long-term fasting of obese patients on pancreatic exocrine function, gastrointestinal hormones and bicarbonate concentration in plasma. *Z Gastroenterol* 22: 357-364
- Furkert JD, Zeier M, Schwenger V (2008): Gastrointestinal hemorrhage in hemodialysis patients. *Z Gastroenterol* 46: 1266-1269
- Gerhardt W, Stein G, Bosseckert H, Graupner C, Noske A (1974): Exkretorische Pankreasfunktion bei Niereninsuffizienz. *Z Ges Inn Med* 29: 895-899
- Glasbrenner B, Schön A, Klatt S, Beckh K, Adler G (1996): Clinical evaluation of the faecal elastase test in the diagnosis and staging of chronic pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 8: 1117-1120
- Goldstein DA, Horowitz RE, Petit S, Haldimann B, Massry S (1981): The duodenal mucosa in patients with renal failure response to 1.25(OH)₂D₃. *Kidney Int* 19: 324-331
- Gullo L, Ventrucci M, Tomassetti P, Migliori M, Pezzilli R (1999): Fecal elastase 1 determination in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 44: 210-213
- Hahn J-U, Bochnig S, Kerner W, Koenig H, Sporleder B, Lankisch PG, Maisonneuve P, Lowenfels AB (2005): A new fecal elastase 1 test using polyclonal antibodies for the detection of exocrine pancreatic insufficiency. *Pancreas* 30: 189-191
- Kumar R, Banks PA, George PK, Tandon BN (1975): Early recovery of exocrine pancreatic function in adult protein-calorie malnutrition. *Gastroenterology* 68: 1593-1595
- Lankisch PG (1982): Progress report: exocrine pancreatic function tests. *Gut* 23: 777-798
- Lankisch PG (1993): Function tests in the diagnosis of chronic pancreatitis. Critical evaluation. *Int J Pancreatol* 14: 9-20
- Lankisch PG (2004): Now that fecal elastase is available in the United States, should clinicians start using it? *Curr Gastroenterol Reports* 6: 126-131
- Lankisch PG, Schmidt I, König H, Lehnick D, Knollmann R, Löhr M, Liebe S (1998): Faecal elastase 1: not helpful in diagnosing chronic pancreatitis associated with mild to moderate exocrine pancreatic insufficiency. *Gut* 42: 551-554

- Lankisch PG, Mahlke R, Lübbers H, Lembcke B, Rösch W (2006): Leitsymptom Diarrhö (Zertifizierte medizinische Fortbildung). Dtsch Ärztebl 103: A261-A269
- Lankisch PG, Weber-Dany B, Maisonneuve P, Lowenfels AB (2008): Frequency and severity of acute pancreatitis in chronic dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 23: 1401-1405
- Lankisch PG, Weber-Dany B, Hebel K, Maisonneuve P, Lowenfels AB (2009): The harmless acute pancreatitis score: A clinical algorithm for rapid initial stratification of non-severe disease. Clin Gastroenterol Hepatol 7: 702-705
- Lembcke B, Braden B, Stein J (1994): Diagnostik der Steatorrhoe. Z Gastroenterol 32: 256-261
- Löser C, Möllgaard A, Fölsch UR (1996): Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. Gut 39: 580-586
- Lüth S, Teysen S, Forssmann K, Kölbl C, Krummenauer F, Singer MV (2001): Fecal elastase-1 determination: 'gold standard' of indirect pancreatic function tests? Scand J Gastroenterol 36: 1092-1099

- Magnusson M, Magnusson KE, Sundquist T, Denneberg T (1991): Impaired intestinal barrier function measured by differently sized polyethylene glycosis in patients with chronic renal failure. *Gut* 32: 754-759
- Mössner J, Keim V, Niederau C, Büchler M, Singer MV, Lankisch PG, Göke B (1998): Leitlinien zur Therapie der chronischen Pankreatitis. Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Halle, 21.-23. November 1996. *Z Gastroenterol* 36: 359-367
- Otte M, Stahlheber H, Forell MM, Dobbstein H, Richert J, Thurmayr R, Thurmayr GR (1975): Exokrine Pankreasfunktion bei chronischer Niereninsuffizienz. *Klin Wochenschr* 53: 67-72
- Owyang C, Miller LJ, DiMagno EP, Mitchell III JC, Go VLW (1982): Pancreatic exocrine function in severe human chronic renal failure. *Gut* 23: 357-361
- Poll M, Huber WW, Kempmann G, Willig F (1979): Exokrine Pankreasfunktion bei chronischer Niereninsuffizienz. *Z Gastroenterol* 17: 177-186
- Quraishi ER, Goel S, Gupta M, Catanzaro A, Zasuwa G, Divine G (2005): Acute pancreatitis in patients on chronic peritoneal dialysis: an increased risk? *Am J Gastroenterol* 100: 2288-2293
- Rasumowsky WJ (1899): Apoplexia pankreatis. *Langenbecks Arch Klin Chir* 59: 565-587
- Sachs EF, Hurwitz FJ, Block HM, Milne FJ (1983): Pancreatic exocrine hypofunction in the wasting syndrome of end-stage renal disease. *Am J Gastroenterol* 78: 170-173
- Sarner M, Cotton PB (1984a): Classification of pancreatitis. *Gut* 25: 756-759
- Sarner M, Cotton PB (1984b): Definitions of acute and chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol* 13: 865-870
- Saunier J-F, Sarles H (1988): Exocrine pancreatic function and protein-calorie malnutrition in Dakar and Abidjan (West Africa): silent pancreatic insufficiency. *Am J Clin Nutr* 48: 1233-1238
- Schimmelpfennig W, Schimmelpfennig R (1969): Über die Beziehungen zwischen Pankreas- und Nierenerkrankungen. *Dtsch Gesundheitswesen* 24: 393-399

- Schneider A, Funk B, Caspary W, Stein J (2005): Monoclonal versus polyclonal ELISA for assessment of fecal elastase concentration: pitfalls of a new assay. *Clin Chem* 51: 1052-1054
- Shepherd AMM, Stewart WK, Wormsley KG (1973): Peptic ulceration in chronic renal failure. *Lancet* 301: 1357-1359
- Stein J, Scheuermann EH, Yazdi R, Lembcke B, Caspary WF (1994): Reduced postheparin plasma diamine oxidase activity in patients with chronic renal failure. *Z Gastroenterol* 32: 236-239
- Szepessy E, Sahin-Tóth M (2006): Inactivity of recombinant ELA2B provides a new example of evolutionary elastase silencing in humans. *Pancreatology* 6: 117-122
- Talamini G, Uomo G, Pezzilli R, Rabitti PG, Billi P, Bassi C, Cavallini G, Pederzoli P (1999): Serum creatinine and chest radiographs in the early assessment of acute pancreatitis. *Am J Surg* 177: 7-14
- Tandon BN, George PK, Sama SK, Ramachandran K, Gandhi PC (1969): Exocrine pancreatic function in protein-calorie malnutrition disease of adults. *Am J Clin Nutr* 22: 1476-1482
- Tandon BN, Banks PA, George PK, Sama SK, Ramachandran K, Gandhi PC (1970): Recovery of exocrine pancreatic function in adult protein-calorie malnutrition. *Gastroenterology* 58: 358-362
- Van de Kamer JH, ten Bokkel Huinink H, Weyers HA (1949): Rapid method for the determination of fat in feces. *J Biol Chem* 177: 347-355
- Vaziri ND, Dure-Smith B, Miller R, Mirahmadi M (1987): Pancreatic pathology in chronic dialysis patients — an autopsy study of 78 cases. *Nephron* 46: 347-349
- Ventrucci M, Campieri C, Di Stefano M, Ubalducci GM, Bassi SL, Di Grazia A, Giudicissi A, Festi D (1995): Alterations of exocrine pancreas in end-stage renal disease. Do they reflect a clinically relevant uremic pancreopathy? *Dig Dis Sci* 40: 2576-2581
- Ventrucci M, Cipolla A, Middonno M, Racchini C, Simoni P, Afandi K, Grammatico F, Campieri C (2000): Impaired fecal elastase excretion in uremic pancreopathy. *Dig Dis Sci* 45: 2265-2269

- Wasse H, Gillen DL, Ball AM, Kestenbaum BR, Seliger SL, Sherrard D, Stehman-Breen CO (2003): Risk factors for upper gastrointestinal bleeding among end-stage renal disease patients. *Kidney Int* 64: 1455-1461
- Wisotzky J, Bosseckert H, Jansa U, Stein G (1996): Pankreasveränderungen bei chronischer Nephritis mit und ohne Analgetikaabusus. *Nieren- und Hochdruckkrankh* 25: 82-86
- Wittich K-A, Schmidt H, Scheler F, Creutzfeldt W (1968): Exokrine Pankreasfunktion bei chronischer Niereninsuffizienz. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 74: 1072-1074
- Wizemann V, Benz U (1978): Gastrointestinale Befunde bei chronisch niereninsuffizienten Patienten. *Med Welt* 29: 1025-1029

Danksagung

Allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, möchte ich meinen Dank aussprechen.

Ganz besonders möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Paul Georg Lankisch, danken, der mir freundlicherweise nicht nur das Thema überlassen, sondern mich auch vom ersten Tag an ganz außerordentlich und mit viel Geduld unterstützt hat und jederzeit eine Antwort auf meine Fragen hatte.

Herrn Professor Dr. Patrick Maisonneuve, Mailand, danke ich für die freundliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Besonderer Dank gilt Frau Jutta Otto im Pankreaslabor des Universitätsklinikums in Göttingen, die in allen Belangen der in der Arbeit notwendigen Laboruntersuchungen federführende und absolut akribische Unterstützung gewesen ist.

Mein Dank geht auch an die Dialysepatienten unserer Praxis. Für viele von ihnen war es eine Selbstverständlichkeit, ihrem Arzt zu helfen und vorbehaltlos am praktischen Teil der Arbeit teilzunehmen. Auch dem Pflegepersonal gilt Dank für die geduldige Unterstützung und das Ertragen der Geruchsbelästigung.

Meinen Eltern und meiner Frau Esther danke ich für das kritische Durchsehen der Arbeit.

Lebenslauf

Am 15.03.1966 wurde ich in Bad Wildungen als erster Sohn des Internisten Dr. Hans-Joachim Griesche und der Schneiderin Edith Griesche, geb. Eckell, geboren.

Von 1972 bis 1976 besuchte ich die Grundschule Helenental und anschließend das Gustav-Stresemann-Gymnasium in Bad Wildungen, wo ich im Juni 1985 die Allgemeine Hochschulreife erlangte.

Nach der Durchführung verschiedener Praktika begann ich im Oktober 1987 das Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg, legte am 13.09.1989 die Ärztliche Vorprüfung, am 30.08.1990 das Erste Staatsexamen und am 25.08.1992 das Zweite Staatsexamen ab. Ich beendete mein Studium am 29.11.1993 mit dem dritten Staatsexamen und der Erlangung der Approbation als Arzt.

Von Januar bis Oktober 1994 arbeitete ich als Arzt im Praktikum in der Gefäßchirurgischen Abteilung des Stadtkrankenhauses Bad Wildungen und wechselte zum November 1994 in die Allgemeinchirurgische Abteilung, wo ich bis Ende März 1995 tätig war.

Von April 1995 bis November 1996 war ich, zunächst noch als Arzt im Praktikum, später als Assistenzarzt, in der dortigen Nephrologischen Abteilung tätig und begann dort die Weiterbildung zum Facharzt für Innere Medizin, die ich ab November 1996 bis Ende Dezember 1999 in der Abteilung für Innere Medizin des Kreiskrankenhauses Dannenberg fortsetzte. Dort erlangte ich auch im September 1999 die Zusatzbezeichnung „Rettungsmedizin“ der Ärztekammer Niedersachsen.

Von Januar 2000 bis Juni 2001 war ich anschließend als Assistenzarzt in der Klinik für Innere Medizin am Städtischen Klinikum Lüneburg beschäftigt. Zum Juli 2001 wechselte ich in die nephrologische Praxis Lüneburg; dort war ich bis zum März 2003 als Weiterbildungsassistent tätig, seit 01.04.2003 bin ich in dieser Praxis als niedergelassener Nephrologe tätig.

Seit 02.07.2002 bin ich Facharzt für Innere Medizin (Ärztekammer Niedersachsen), seit 30.01.2003 führe ich die Zusatzbezeichnung „Nephrologie“ (Ärztekammer Niedersachsen), seit dem 16.12.2005 die Bezeichnung „Hypertensiologe DHL“.

Seit Oktober 1998 bin ich mit Esther Philippi, Förderschullehrerin, verheiratet. Wir haben zwei gemeinsame Kinder, eine Tochter, 8 Jahre, und einen Sohn, 5 Jahre alt.