

# **Exokrine Pankreasinsuffizienz bei Cholelithiasis**

**Eine Fall-Kontroll-Studie zur Untersuchung der exokrinen Pankreasfunktion  
und gastrointestinalen Symptomatik bei Gallensteinpatienten**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Lars Dieter Bretz  
aus Wetzlar

Gießen 2005

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin  
Medizinische Klinik III und Poliklinik  
Leiter: Prof. Dr. Bretzel  
des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. Klör

Gutachterin: PD Dr. Grau

Tag der Disputation: 13.07.2005

***Für Susanne***

*"Wer immer in die Fußstapfen anderer tritt, hinterläßt keine Eindrücke."*

R. K. Sprenger

# INHALTSVERZEICHNISS

<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>2 LITERATURÜBERSICHT.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1 Ursachen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz .....</b>	<b>3</b>
<b>2.2 Chronische Pankreatitis .....</b>	<b>4</b>
2.2.1 Definition .....	4
2.2.2 Epidemiologie .....	4
2.2.3 Ätiologie.....	5
2.2.4 Pathogenese.....	10
2.2.5 Klinik .....	12
2.2.6 Diagnose.....	14
<b>2.3 Cholelithiasis und Chronische Pankreatitis .....</b>	<b>19</b>
2.3.1 Pankreasfunktion bei Cholelithiasis .....	22
2.3.2 Pankreasmorphologie bei Cholelithiasis .....	23
2.3.3 Symptome einer chronischen Pankreatitis bei Cholelithiasis.....	25
2.3.4 Pathophysiologie .....	25
<b>3 PATIENTEN UND METHODEN .....</b>	<b>28</b>
<b>3.1 Konzeption der Studie .....</b>	<b>28</b>
<b>3.2 Patienten .....</b>	<b>28</b>
3.2.1 Patienten der Gallensteingruppe.....	28
3.2.2 Patienten der Kontrollgruppe .....	29
<b>3.3 Fragebogen .....</b>	<b>29</b>
<b>3.4 Enzymbestimmungen .....</b>	<b>31</b>
3.4.1 Stuhlproben .....	31
3.4.2 Chymotrypsin im Stuhl .....	31
3.4.3 Elastase 1 im Stuhl .....	32
<b>3.5 Auswertung und statistische Methoden.....</b>	<b>33</b>
<b>3.6 Votum der Ethikkommission .....</b>	<b>35</b>
<b>4 ERGEBNISSE .....</b>	<b>36</b>
<b>4.1 Klinische Daten .....</b>	<b>36</b>
4.1.1 Gesamtgallensteingruppe .....	36
4.1.2 Gallensteinpatienten mit und ohne Diabetes mellitus .....	37
<b>4.2 Symptome .....</b>	<b>38</b>
4.2.1 Gesamtgallensteingruppe .....	38
4.2.2 Gallensteinpatienten mit und ohne Diabetes mellitus .....	39
<b>4.3 Elastase 1 .....</b>	<b>40</b>
4.3.1 Gesamtgallensteingruppe .....	40
4.3.2 Gallensteinpatienten mit und ohne Diabetes mellitus .....	43
<b>4.4 Chymotrypsin.....</b>	<b>45</b>
4.4.1 Gesamtgallensteingruppe .....	45
4.4.2 Gallensteinpatienten mit und ohne Diabetes mellitus .....	46
<b>4.5 Vergleich der Elastase 1-suffizienten und -insuffizienten Patienten .....</b>	<b>48</b>

<b>5 DISKUSSION .....</b>	<b>50</b>
<b>5.1 Studienkonzeption .....</b>	<b>50</b>
<b>5.2 Enzymmessungen.....</b>	<b>52</b>
<b>5.3 Symptomatik .....</b>	<b>54</b>
<b>5.4 Risikofaktoren einer exokrinen Pankreasinsuffizienz in der Studie.....</b>	<b>56</b>
<b>5.5 Mögliche Ursachen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz bei Gallensteinträgern .....</b>	<b>57</b>
<b>5.6 Schlussfolgerungen .....</b>	<b>58</b>
<b>6.1 ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>60</b>
<b>6.2 ABSTRACT .....</b>	<b>62</b>
<b>7 LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>63</b>
<b>8 ANHANG .....</b>	<b>80</b>
<b>8.1 TABELLENANHANG .....</b>	<b>80</b>
<b>8.2 FRAGEBOGEN.....</b>	<b>89</b>
<b>8.3 VERÖFFENTLICHUNG.....</b>	<b>92</b>
<b>9 DANKSAGUNG .....</b>	<b>93</b>
<b>10 LEBENSLAUF .....</b>	<b>94</b>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BMI	Body Mass Index
CCK	Cholecystokinin
CFTR	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
CT	Computertomografie
E1	Elastase 1
ERCP	endoskopische retrograde Cholangiopankreatographie
ERP	endoskopische retrograde Pankreatikographie
SCT	Sekretin-Cerulein-Test
SPINK 1	serine protease inhibitor type Kazal 1
SPT	Sekretin-Pankreozymin-Test
U	Unit (SI-Einheit: $1 \text{ kat} = 60 * 10^6 \text{ U}$ )
US	Ultraschall

## 1 EINLEITUNG

Die erste detaillierte Beschreibung der chronischen Pankreatitis als eigenständige Krankheitsentität erfolgte 1946 durch *Comfort et al.* [38]. Seitdem hat das Wissen über diese Erkrankung stetig zugenommen. Bedeutende Erkenntnisse der letzten Jahre waren die Identifizierung des Krankheitsgens der hereditären Pankreatitis [213] und assoziierter Genmutationen bei der idiopathischen chronischen Pankreatitis [36].

Jedoch bleibt auch heutzutage noch bei 20 bis 30 Prozent der Patienten die Ätiologie der Erkrankung unbekannt [181,201]. Selbst die jüngste Entdeckung mit der Erkrankung assoziierter Genmutationen, schon als “genetische Revolution” für die chronische Pankreatitis bezeichnet [155], brachte hier noch keine endgültige Klärung. Denn diese Genmutationen können alleine keine Pankreatitis auslösen, sondern wirken eher als Krankheitsmodifikatoren [53].

Ein neues Konzept für die Pathogenese der chronischen Pankreatitis, welches heute zunehmend postuliert wird, schlugen *Klöppel und Maillet* [93] vor - die so genannte “Nekrose-Fibrose-Sequenz”-Theorie. Darin wird davon ausgegangen, dass die chronische Pankreatitis sich als Folge von wiederholten Attacken einer akuten Pankreatitis entwickelt [206]. Damit rücken auch Gallensteine, welche die häufigste Ursache einer akuten Pankreatitis darstellen [41,189], in der Ätiologie der chronischen Pankreatitis ins Blickfeld.

Das Fortschreiten der akuten Pankreatitis zu chronischer Pankreatitis wird für verschiedene Ursachen der akuten Pankreatitis, hauptsächlich Alkoholkonsum, diskutiert. Es wurde jedoch bisher angezweifelt, ob dies auch für die Gallenstein-assoziierte akute Pankreatitis zutrifft [53]. Während viele Autoren also weiterhin annehmen, dass Alkoholkonsum der einzig relevante Risikofaktor für die chronische Pankreatitis ist und dass Gallensteine nie oder allenfalls sehr selten eine Ursache der chronischen Pankreatitis darstellen [83], gibt es jedoch verschiedene Anhaltspunkte, die nahe legen, dass Cholelithiasis häufiger eine Ursache der chronischen Pankreatitis ist als bisher angenommen und einen Großteil der so genannten “idiopathischen” chronischen Pankreatitiden verursachen könnte.

So wurde in den letzten Jahren nachgewiesen, dass ein großer Teil der bisher als idiopathisch eingestuften akuten Pankreatitiden durch biliäre Mikrolithiasis verursacht wird [116,123,137,147,166]. Dies könnte auch auf die chronische Pankreatitis zutreffen, da Gallensteine häufig zu einer Stenose der Papilla Vateri führen [55] und diese wiederum zu einer chronischen Pankreatitis führen kann [199].



In mehreren ERCP-Untersuchungen von Gallensteinpatienten wurden immer wieder ganz erhebliche Pankreasgangveränderungen gefunden, die als morphologisches Korrelat einer chronischen Pankreatitis gelten können [20,76,142]. Untersuchungen der Pankreasfunktion ergaben ebenfalls Hinweise auf eine gestörte Funktion bei Gallensteinpatienten [157,174]. Diese Studien wurden jedoch entweder ohne eine Kontrollgruppe [174] oder an einem kleineren Patientenkollektiv durchgeführt [157].

Mit den indirekten Pankreasfunktionstests stehen jetzt geeignete Screeningverfahren zur Untersuchung eines größeren Patientenkollektivs zur Verfügung, da sie gefahrlos für die Probanden [104] und einfach durchzuführen sind [118]. Besonders die Elastase 1 stellt aufgrund guter Sensitivität und Spezifität im Vergleich mit direkten Tests [127] nach Meinung vieler Untersucher den derzeit besten indirekten Test zur Untersuchung der exokrinen Pankreasfunktion dar [68,127] und ist zudem aufgrund ihrer Stabilität [194] besonders auch zur Untersuchung ambulanter Patienten geeignet.

Daher wurden in der vorliegenden Studie die exokrine Pankreasfunktion, ermittelt durch Elastase 1- und Chymotrypsin-Messungen, und die klinische Symptomatik eines Kollektivs von Gallensteinpatienten mit einem vergleichbaren Kontrollkollektiv von Patienten ohne Gallensteinerkrankung verglichen.

Als Hypothese wird postuliert, dass die Gallensteinpatienten häufig und häufiger als die Kontrollgruppe eine gestörte exokrine Pankreasfunktion aufweisen, als Ausdruck einer häufigen, biliär bedingten, chronischen Pankreatitis bei den Gallensteinträgern.

## 2 LITERATURÜBERSICHT

### 2.1 Ursachen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz

Eine ganze Reihe unterschiedlicher Erkrankungen kann zu einer exokrinen Pankreasinsuffizienz führen (Tabelle 1). Die häufigsten Ursachen sind die chronische Pankreatitis und das Pankreaskarzinom [102,105,118,125], andere Ursachen sind selten [124]. *Loeschke* [124] nennt in 85 Prozent die chronische Pankreatitis und in 5 bis 10 Prozent das Pankreaskarzinom als Ursache einer exokrinen Pankreasinsuffizienz.

Tabelle 1: Ursachen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz (nach [26])

<p><b>1. Herabgesetzte intraluminale Enzymsekretion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- herabgesetzte Sekretionskapazität (chronische Pankreatitis, Pankreaskarzinom, Pankreasresektion, Mukoviszidose, Shwachman-Diamond-Syndrom)</li> <li>- kongenitale Enzymdefekte (Lipasedefizit, Co-Lipasedefizit, Trypsinogendefizit, Amylasedefizit)</li> <li>- Verminderte endogene Pankreasstimulation (glutensensitive Enteropathie, Zustand nach Magenresektion)</li> </ul> <p><b>2. Herabgesetzte Enzymaktivierung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kongenitaler Enterokinasemangel</li> <li>- beschleunigte Passage und fehlende Durchmischung mit dem Chymus (Magenresektion, erheblich beschleunigte Dünndarmpassage z.B. bei Zustand nach Dünndarmresektion)</li> </ul> <p><b>3. gesteigerte intraluminale Enzyminaktivierung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zollinger-Ellison-Syndrom (Gastrinom)</li> <li>- Zustand nach ausgedehnten Dünndarmresektionen mit reaktiver gastraler Hypersekretion</li> </ul> <p><u>zusätzlich:</u> [53,102] akute Pankreatitis (meist passagere Insuffizienz), Zustand nach Pankreatrauma (oft passagere Insuffizienz), primär sklerosierende Cholangitis, angeborenes Zystenpankreas, Hämochromatose, Kwashiorkor (Proteinmangelernährung), Pankreasagenesie, kongenitale Pankreashypoplasie, Johanson-Blizzard-Syndrom, adulte Pankreaslipomatose / Pankreasatrophie</p>
---

*Laugier et al.* [112] und *Vellas et al.* [207] fanden bei gesunden Personen ohne Anzeichen abdomineller oder pankreatischer Erkrankungen mittels Sekretin-Cholecystokinin-Test und Sekretin-Cerulein-Test eine signifikante Abnahme der Volumen-, Bikarbonat- und Enzymsekretionsleistung des Pankreas in höherem Alter. Nach einer Attacke einer akuten Pankreatitis kann die exokrine Pankreasfunktion für mehrere Monate gestört sein, ist bei der Mehrzahl der Patienten nach einem Jahr jedoch wieder normalisiert [84,143,159], obgleich eine Studie ein Jahr nach einer nekrotisierenden Pankreatitis noch bei über 80 Prozent eine Pankreasinsuffizienz variablen Ausmaßes fand [27]. Auch ein Diabetes mellitus scheint eine

Ursache einer exokrinen Pankreasinsuffizienz sein zu können, da sowohl bei Typ I- als auch Typ II-Diabetikern häufig eine Insuffizienz beschrieben wurde [74,77,85,164].

## **2.2 Chronische Pankreatitis**

### **2.2.1 Definition**

Auf mehreren internationalen Symposien wurden Definitionen und Klassifikationen der chronischen Pankreatitis erarbeitet: Marseilles 1963, Cambridge 1983 [172], Marseilles 1984 [188] und Marseilles-Rom 1988 [171]. In Marseilles wurde 1963 erstmals zwischen akuter und chronischer Pankreatitis unterschieden [172,180], die Begriffe der akut rezidivierenden und chronisch rezidivierenden Pankreatitis wurden später wieder verlassen [185,188]. Die Klassifikation von Cambridge 1983 erlangte vor allem Bedeutung wegen der Einteilung der chronischen Pankreatitis mittels bildgebender Verfahren [172]. In der revidierten Marseilles Klassifikation von 1984 [188] wurde als Sonderform die obstruktive chronische Pankreatitis beschrieben, welche durch eine Dilatation des Pankreasgangsystems proximal einer Gangobstruktion, sowie morphologische und funktionelle Restitutio nach Beseitigung der Obstruktion gekennzeichnet sein sollte [188]. Anhand der Klassifikation von Marseilles-Rom 1988 [171] kann die chronische Pankreatitis definiert werden als irreversible Schädigung des Pankreas mit histologischem Nachweis von Entzündung, Fibrose und schließlich Zerstörung von exokrinem Azinuszell- und endokrinem Inselzell-Gewebe. Später wurden noch weitere Klassifikationssysteme entworfen, welche die Ätiologie berücksichtigen sollten [9,34], jedoch keine breitere Akzeptanz fanden [53]. Zurzeit existiert wegen zahlreicher Kritikpunkte an den bestehenden Systemen kein allgemein akzeptiertes Klassifikationssystem für die chronische Pankreatitis [53].

### **2.2.2 Epidemiologie**

In zwei Studien der siebziger Jahre aus Kopenhagen wurden jährliche Inzidenzen von 4 [1] und 6,9 bis 10 [16] und eine Prävalenz von 13 [1] Erkrankte pro 100.000 Einwohner ermittelt. Die meisten Autoren gehen davon aus, dass die Inzidenz der chronischen Pankreatitis in den Industrienationen seitdem ansteigt [29,181,200,202,217]. In der Schweiz [7], Kopenhagen [16] und Japan [122] konnte ein solcher Anstieg der Inzidenz nachgewiesen werden. Als Ursachen werden vor allem gesteigener Alkoholkonsum [29,122,181] und verbesserte

diagnostische Möglichkeiten [122] angegeben. Die wahre Häufigkeit der Erkrankung könnte jedoch auch weiterhin unterschätzt werden [53,153]. So fand *Olsen* [153] in Obduktionen wesentlich häufiger, bei 13 Prozent, eine chronische Entzündung des Pankreas, wobei es sich einschränkend jedoch auch um klinisch nicht relevante histologische Veränderungen handeln könnte [57]. *Lin et al.* [122] fanden 1995 in einer landesweiten Erhebung in Japan, diagnostiziert mit modernen bildgebenden Verfahren, eine Gesamtprävalenz für Männer von 45,4 (Spitzenwert 115,5) und für Frauen von 12,4 (Spitzenwert 39,6) Erkrankungen pro 100.000 Einwohner. Da kleinere Kliniken nicht berücksichtigt wurden, könnten nach Meinung der Autoren die wahren Zahlen noch höher liegen.

Männer erkranken insgesamt etwa viermal häufiger an chronischer Pankreatitis als Frauen [7,108,122,186], wofür vor allem deren Überwiegen bei der alkoholischen Form bedingt durch einen höheren Alkoholkonsum verantwortlich gemacht wird [181]. Während in früheren Studien auch bei der idiopathischen Pankreatitis ein Überwiegen der Männer gefunden wurde [4,6], scheinen neueren Studien zufolge Männer und Frauen gleich häufig betroffen zu sein [108,115].

Bei der alkoholischen chronischen Pankreatitis liegt das Alter beim Erkrankungsbeginn gewöhnlich gegen Ende der vierten bis Anfang der fünften Lebensdekade [115,186]. Bei der idiopathischen chronischen Pankreatitis weist die Altersverteilung zwei Gipfel auf, eine frühe "juvenile" Form mit einem Erkrankungsbeginn in der zweiten Dekade und eine späte "senile" Form mit einem Erkrankungsbeginn in der fünften Dekade [4,6,115].

### 2.2.3 Ätiologie

Von verschiedenen Risikofaktoren wurde eine Assoziation mit chronischer Pankreatitis berichtet (Tabelle 2). Bis auf wenige Ausnahmen ist die exakte Ätiologie in den meisten Fällen nur teilweise bekannt, da das Vorhandensein einzelner Risikofaktoren in der Regel nicht ausreicht um die Erkrankung auszulösen [53]. Alkohol wird als die dominierende Ursache der chronischen Pankreatitis in den industrialisierten Ländern weltweit angesehen [53,115,138] und für etwa 70 bis 80 Prozent der Fälle verantwortlich gemacht [108,138]. Beim Großteil der restlichen Erkrankungsfälle, etwa 10 bis 30 Prozent, findet sich keine zugrunde liegende Ursache (idiopathische Pankreatitis) [4,6,108,115,122,138,186,201]. Sonstige Ursachen sind eher selten [115] und machen nur etwa 5 bis 10 Prozent aus [138].

Tabelle 2: Ätiopathogenetische Klassifikation der chronischen Pankreatitis (nach [53])

<i>Toxisch-metabolisch</i>
Alkohol
Tabak-Konsum
Hyperkalzämie (Hyperparathyreoidismus)
Hyperlipidämie (selten und umstritten)
Chronisches Nierenversagen
Medikamente (Phenacetin-Missbrauch - möglicherweise durch chronische Niereninsuffizienz)
Toxine (Organotin-Komponenten)
<i>Idiopathisch</i>
frühe Manifestation
späte Manifestation
Tropisch
(Tropisch kalzifizierende Pankreatitis, Fibrokalkulöser pankreatischer Diabetes)
Sonstige
<i>Genetisch</i>
Autosomal dominant
(Kationisches Trypsinogen-Kodon 29 und 122 Mutationen)
Autosomal rezessiv
(CFTR-Mutationen, SPINK 1-Mutationen, Kationisches Trypsinogen-Kodon 16, 22, 23 Mutationen; $\alpha_1$ -Antitrypsin Mangel - möglich)
<i>Autoimmun</i>
Isolierte autoimmune chronische Pankreatitis
Autoimmunerkrankung-assoziierte chronische Pankreatitis
(Sjögren Syndrom, Entzündliche Darmerkrankungen, Primäre biliäre Zirrhose)
<i>Rezidivierende und schwere akute Pankreatitis</i>
Postnekrotisch (schwere akute Pankreatitis)
Rezidivierende akute Pankreatitis
Vaskuläre Erkrankungen / ischämisch
Postirradiation
<i>Obstruktiv</i>
Pankreas divisum
Sphinkter Oddi - Dysfunktion (umstritten)
Gangobstruktion (z.B. Tumor)
Präampulläre Duodenalwandzysten
Posttraumatische Pankreasgangnarben

### 2.2.3.1 Alkoholische chronische Pankreatitis

In der Regel geht dem Auftreten erster klinischer Symptome ein jahrelanger Alkoholkonsum voraus [186]. *Cavallini et al.* [32] fanden eine durchschnittliche Expositionszeit von  $22 \pm 11$  Jahren, *Dani et al.* [40] von  $21 \pm 8$  Jahren, *Durbec und Sarles* [48] bei Männern von  $18 \pm 11$  Jahren und bei Frauen von  $11 \pm 8$  Jahren. Die Angaben der mindestens erforderlichen Expositionsdauer reichen von 5 bis 15 Jahren [57,62,138]. Für die Erkrankungswahrscheinlichkeit scheint nur die Alkoholmenge, nicht die Art des alkoholischen Getränks oder das Konsumverhalten (kontinuierlich versus episodisch), bedeutsam zu sein [71,215]. Das Risiko einer chronischen Pankreatitis steigt mit der Menge des konsumierten Alkohols [62]. *Dani et al.* [40] fanden einen durchschnittlichen Alkoholkonsum von  $397 \pm 286$  Gramm

pro Tag und *Cavallini et al.* [32] von  $136 \pm 109$  Gramm pro Tag. Die notwendigen Alkoholmengen, um eine chronische Pankreatitis als alkoholinduziert werten zu können, werden mit mehr als 50 [113], 60 [203], 80 [32,73,108] und auch 150 [57] Gramm pro Tag angegeben. Nach *Singer und Müller* beträgt die konsumierte Alkoholmenge praktisch immer mehr als 80 Gramm pro Tag [186]. Ein unterer toxischer Schwellenwert lässt sich jedoch nicht angeben [48,62,73]. Deshalb ist auch der regelmäßige Konsum kleiner Alkoholmengen nicht absolut sicher [138,186]. Bei der alkoholischen Pankreatitis geht man, ebenso wie bei anderen alkoholassoziierten Organschäden, von einer unterschiedlichen individuellen Empfindlichkeit aus [183,187], wobei die verantwortlichen Ursachen bisher unbekannt sind [71]. Bei Frauen kann es im Vergleich zu Männern schon nach kürzerer Expositionszeit und deutlich geringerer Alkoholmenge zu einer chronischen Pankreatitis kommen [186]. Nach *Glasbrenner und Adler* [62] liegen die meisten Angaben der Schwellen des kritischen täglichen Alkoholkonsums für Frauen bei 20 bis 40 Gramm und für Männer bei 60 bis 80 Gramm bei einer Expositionsdauer von 5 bis 15 Jahren.

Die alkoholische chronische Pankreatitis kann auch nach Einstellen des Alkoholkonsums weiter fortschreiten, meist ist die Progression dann jedoch langsamer und weniger schwer als wenn weiterhin Alkohol konsumiert wird [67].

Obwohl epidemiologische Studien nahe legen, dass hoher Alkoholkonsum eine chronische Pankreatitis verursacht [39], gibt es auch Unklarheiten in der verursachenden Rolle von Alkohol [53]. Nur etwa 5 Prozent der Alkoholiker entwickeln eine klinisch manifeste Pankreatitis und nur etwa ein Prozent hat gleichzeitig eine Leberzirrhose und chronische Pankreatitis [181]. Exzessiver Alkoholkonsum alleine ist tierexperimentell nicht ausreichend um eine chronische Pankreatitis zu verursachen [53]. Es scheinen noch andere Kofaktoren notwendig zu sein, bevor sich eine alkoholische Pankreatitis manifestiert [53,186]. Verschiedene Faktoren (z.B. hochkalorische Ernährung, Tabak, Genmutationen) wurden vorgeschlagen, es konnte jedoch keiner eindeutig etabliert werden [71].

### **2.2.3.2 Idiopathische chronische Pankreatitis**

Ein Teil der idiopathischen Pankreatitiden kann möglicherweise auf das Übersehen bekannter Ursachen, heimlichen Alkoholkonsum oder Hypersensitivität für kleine Alkoholmengen zurückgeführt werden [138]. Aufgrund von Unterschieden gegenüber der alkoholischen Pankreatitis in Epidemiologie [4,115], Histologie [49] und Bildgebung [80] ist jedoch davon auszugehen, dass es sich bei der idiopathischen Pankreatitis um eine eigenständige Form

handelt. *Lankisch et al.* [100] fanden bei der spät beginnenden idiopathischen Pankreatitis einen modifizierenden Einfluss von moderatem Alkoholkonsum (weniger als 50 Gramm pro Tag), hin zu früherem Erkrankungsbeginn, früheren Verkalkungen und häufigerem Schmerz und Komplikationen. Es wurden Assoziationen der idiopathischen chronischen Pankreatitis mit Mutationen des CFTR ("cystic fibrosis transmembrane conductance regulator") [36,184] und des pankreatischen sekretorischen Trypsininhibitors (PSTI, "serine protease inhibitor type Kazal 1", SPINK 1) [160,216] gefunden (siehe Genetische Prädispositionen).

Als Sonderform der idiopathischen Pankreatitis stellt die tropische Pankreatitis die häufigste Form der chronischen Pankreatitis in Indien und anderen Ländern in Äquatornähe (Afrika, Asien, Brasilien) dar [57]. Die Ätiologie ist unbekannt, die überwiegend vorgeschlagenen Ernährungsfaktoren liefern keine ausreichende Erklärung [53,57].

### 2.2.3.3 Hereditäre Pankreatitis

Die hereditäre Pankreatitis wurde erstmals 1952 von *Comfort und Steinberg* [37] beschrieben. Es handelt sich um eine autosomal dominante Erkrankung, die durch einen spezifischen genetischen Defekt verursacht wird, der bei allen erkrankten Mitgliedern einer Familie identifiziert werden kann [212]. Der Begriff familiäre Pankreatitis bezeichnet den Umstand, dass mehr Familienmitglieder von einer Pankreatitis betroffen sind, als nach der Häufigkeit in der Bevölkerung zu erwarten wäre [212]. Die hereditäre Pankreatitis zeigt eine Penetranz von etwa 80 Prozent und eine variable Expression [129]. Die hereditäre Pankreatitis beginnt üblicherweise im frühen Erwachsenenalter mit Attacken akuter Pankreatitiden und schreitet oft zu chronischer Pankreatitis fort [129,138]. Das Krankheitsgen wurde als kationisches Trypsinogen-Gen ("protease serine 1", PRSS1) identifiziert [213]. Im Folgenden wurden zahlreiche Mutationen des kationischen Trypsinogens beschrieben, die häufigsten Mutationen sind R122H und N29I [53,212]. Mutationen des kationischen Trypsinogens wurden bei den meisten, jedoch nicht bei allen, Familien mit hereditärer Pankreatitis gefunden [154].

Die stärksten Hinweise auf eine genetische Ursache einer chronischen Pankreatitis liefern eine typische Familienanamnese mit autosomal dominantem Vererbungsmuster und ein frühes Alter bei Symptombeginn [53]. Insgesamt ist die hereditäre Pankreatitis äußerst selten und nur für einen kleinen Teil der Fälle chronischer Pankreatitis verantwortlich [138,181]. Eine genaue Häufigkeitsabschätzung erscheint zurzeit noch nicht möglich, da die Mutationen noch nicht lange und möglicherweise noch unvollständig bekannt sind [181].

#### **2.2.3.4 Genetische Prädispositionen**

Unabhängig von der hereditären Form wurden Assoziationen der chronischen Pankreatitis mit CFTR-Mutationen [36,184] und Mutationen des Trypsininhibitors (SPINK 1) [160,216] gefunden. Diese Mutationen sind für sich alleine nicht ausreichend um eine Erkrankung auszulösen, da nur ein kleiner Teil der betroffenen Personen jemals erkrankt [53]. Sie scheinen eher als Krankheitsmodifikatoren zu wirken, möglicherweise durch Erniedrigung der Schwelle für eine Pankreatitis durch andere Gen- oder Umweltfaktoren [160]. Auch einige Mutationen des kationischen Trypsinogens verursachen keine autosomal dominante Pankreatitis, sondern scheinen ebenfalls lediglich einen prädisponierenden Faktor für eine Pankreatitis darzustellen [53].

#### **2.2.3.5 Progression von akuter zu chronischer Pankreatitis**

Die akute Pankreatitis ist als akuter entzündlicher Prozess des Pankreas in Abwesenheit von Hinweisen auf eine chronische Pankreatitis definiert (Symposium von Atlanta 1992 [28]). Eine Progression von akuter zu chronischer Pankreatitis war in der Vergangenheit umstritten. Man nahm an, dass ein akuter Pankreatitis-Schub bei chronischem Alkoholkonsum nur die Erstmanifestation einer chronischen alkoholischen Pankreatitis darstellt [41]. Inzwischen konnte gezeigt werden, dass etwa ein Drittel dieser Patienten keine chronische Pankreatitis entwickelt [14]. Klinische [182] und pathologische Studien [12,93,94], sowie Verlauf und Pathogenese der hereditären Pankreatitis [65] unterstützen die Hypothese, dass eine Progression von rezidivierender und schwerer akuter zu chronischer Pankreatitis möglich ist. Diese Progression wird für mehrere Ursachen einer akuten Pankreatitis angenommen, bleibt für die Gallenstein-assoziierte Pankreatitis jedoch umstritten [53]. Die pathogenetischen Faktoren, welche die Progression zu chronischer Pankreatitis verursachen, sind unbekannt [14].

#### **2.2.3.6 Obstruktive chronische Pankreatitis**

Hierbei handelt es sich um eine eigenständige klinische Form, bei der eine Strikture des Pankreashauptganges im oberhalb derselben gelegenen Pankreasgewebe eine chronische Pankreatitis auslöst. Gekennzeichnet ist sie durch eine Gangdilatation proximal der Obstruktion und eine charakteristische Histologie. Nach Beseitigung der Obstruktion kann die



Pankreasschädigung stationär bleiben oder sich sogar zurückbilden. Eine solche Obstruktion kann durch Tumore, Narben, Zysten, Stenosen der Papilla Vateri, Traumata, schwere akute Pankreatitiden und Pankreasgangsteine verursacht werden. Das Pankreas divisum als Ursache ist umstritten [57,138]. *Cavallini et al.* [33] zeigten, dass eine obstruktive chronische Pankreatitis häufiger vorkommt als meist angenommen wird und häufig auch mit Verkalkungen auftreten kann. *Tarnasky et al.* [199] fanden bei Patienten mit Spinkter Oddi-Dysfunktion viermal häufiger Anzeichen einer chronischen Pankreatitis. Es ist jedoch unklar, ob die Spinkter Oddi-Dysfunktion Folge oder Ursache der chronischen Entzündung ist [51].

#### **2.2.3.7 Autoimmune Pankreatitis**

Die autoimmune Pankreatitis wird aufgrund charakteristischer histologischer und klinischer Merkmale als weitere Sonderform angesehen [53]. Man findet eine irreguläre Einengung des Pankreashauptganges, diffuse Vergrößerung des Pankreas, Hypergammaglobulinämie und positiven Autoantikörper-Nachweis [86,219]. Weiterhin charakteristisch ist ein gutes Ansprechen auf orale Glukokortikoid-Therapie [86,219]. Die autoimmune Pankreatitis tritt häufig in Kombination mit anderen Autoimmunerkrankungen auf, kann jedoch auch isoliert vorkommen [53,57].

#### **2.2.3.8 Sonstige toxische und metabolische Faktoren**

Tabakrauchen stellt wahrscheinlich einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer chronischen Pankreatitis dar [53,114]. In seltenen Fällen kann eine chronische Pankreatitis möglicherweise durch Hyperparathyreoidismus, Hyperlipidämie oder chronisches Nierenversagen verursacht werden [53].

#### **2.2.4 Pathogenese**

Die Pathogenese der chronischen Pankreatitis ist, mit Ausnahme der hereditären Pankreatitis, nicht genau bekannt [52,57,162,200]. Es wurden mehrere Hypothesen, hauptsächlich zur Pathogenese der alkoholischen Pankreatitis, vorgeschlagen. Die so genannte Obstruktionshypothese von *Sarles et al.* postuliert, dass es durch die Alkoholeinwirkung zu einer gestörten Zusammensetzung des Pankreassekrets kommt, mit der Folge intraluminaler Proteinpräzipitation und Obstruktion kleinster Pankreasgänge, was zu einer chronischen Entzündung

führt [170]. Unklar ist, ob die gefundenen Proteinpräzipitate und Gangsteine die pankreatische Schädigung primär verursachen, oder lediglich Folge des zugrunde liegenden pathophysiologischen Vorgangs sind [57]. Daneben wurde eine toxisch-metabolische Hypothese vorgeschlagen, nach der, in Analogie zu den Abläufen bei der alkoholtoxischen Leberschädigung, Alkohol direkt und indirekt durch seine Metaboliten zu einer Schädigung der Pankreasazinuszellen führt [149,150]. Nach der so genannten Detoxifikationshypothese von *Braganza* kommt es, als Folge einer gestörten hepatischen Entgiftung von Fremdstoffen, zur Bildung freier Sauerstoffradikale mit Zerstörung von Zellmembranen und nachfolgend Freisetzung von Verdauungsenzymen in das Interstitium, wodurch ein chronischer Entzündungsprozess induziert wird [29]. Keines dieser vorgeschlagenen Konzepte konnte einen überzeugenden Zusammenhang zwischen den bekannten ätiologischen Faktoren und den komplexen pathophysiologischen Aspekten der Erkrankung herstellen, weshalb sich keine Theorie allgemein durchsetzen konnte [52,200].

Eine weitere Hypothese ist die „Nekrose-Fibrose-Sequenz“ Theorie. Demnach entwickelt sich eine chronische Pankreatitis als Folge von wiederholten subklinischen oder leichten Episoden akuter Pankreatitiden mit zellulärer Nekrose und Ersatz nekrotischen Gewebes durch Fibrose [57]. Wesentlich für die Entstehung der chronischen Pankreatitis scheint dabei die, durch rezidivierende Entzündungsschübe induzierte Narbenbildung zu sein [200]. Unterstützt wird die Hypothese durch histopathologische und klinische Studien. *Klöppel und Maillet* [93,94] konnten einen Übergang histologischer Läsionen von verschiedenen Stadien akuter hin zu fortgeschrittener chronischer Pankreatitis zeigen. *Ammann et al.* [10,12] fanden in klinischen Längsschnittstudien mit zunehmender Schwere und Häufigkeit akuter Attacken alkoholischer Pankreatitiden einen zunehmend häufigeren Übergang in eine chronische Pankreatitis. *Neuschwander-Tetri et al.* [148] konnten im Tiermodell durch repetitive akute und reversible Pankreasverletzungen eine chronische Pankreatitis induzieren. Weiterhin wird die Hypothese durch die Pathogenese und den Verlauf der hereditären Pankreatitis, welche initial mit akuten Attacken beginnt und später in eine chronische Pankreatitis übergeht, unterstützt [30,65]. Die „Nekrose-Fibrose-Sequenz“ Hypothese ist nach Meinung vieler Autoren am überzeugendsten, wurde jedoch noch nicht ausreichend untersucht [56,162,200]. Ein Kritikpunkt ist die Tatsache, dass einige Patienten mit akuter Pankreatitis eine chronische Pankreatitis entwickeln, obwohl sie nur geringe Nekrosen aufweisen [30,206].

Zur Pathophysiologie der prädisponierenden Genmutationen existieren recht genaue Konzepte. Die Mutationen stören das Proteasen-Antiproteasen-Gleichgewicht im Pankreas, wodurch physiologischerweise die Umwandlung von Trypsinogen in Trypsin und die

Trypsin-vermittelte Aktivierung anderer Proenzyme verhindert wird. Durch die resultierende Erhöhung der Aktivität freien Trypsins werden weitere Enzyme aktiviert, was zur Autodigestion des Pankreas und akuten Organentzündung führen kann. Die Mutationen des kationischen Trypsinogens bewirken dies entweder durch eine erschwerte Autolyse von Trypsin (R122H, möglicherweise auch andere), oder eine erleichterte Trypsinogenaktivierung (D22G, K23R). Die Mutationen des SPINK1-Moleküles führen dazu, dass diese wichtigste pankreatische Antiprotease in ihrer mutierten Form Trypsin nicht mehr effektiv inhibieren kann. Ob diese Hypothesen tatsächlich zutreffen, muss durch weitere Untersuchungen geklärt werden [30,53,200]. Eine Vielzahl von CFTR-Mutationen verursachen bei der zystischen Fibrose Organschäden durch eine gestörte Funktion der zyklischen Adenosin-Monophosphat (AMP)-regulierten Chloridkanäle [30]. Einige CFTR-Mutationen könnten durch den gleichen Mechanismus eine chronische Pankreatitis auslösen, ohne dass die Mutationen ausreichend wären um weitere Organstörungen, wie beim Vollbild der zystischen Fibrose zu bewirken [200].

### **2.2.5 Klinik**

Das führende klinische Symptom bei der chronischen Pankreatitis sind abdominale Schmerzen [57,138], welche zu Erkrankungsbeginn bei der alkoholischen Pankreatitis bei etwa 80 Prozent der Patienten vorhanden sind [7,115]. Bei der früh beginnenden idiopathischen Pankreatitis finden sie sich häufiger (96 Prozent) und in der Intensität schwerer [115]. Dagegen verläuft die spät beginnende idiopathische Pankreatitis häufiger schmerzlos (nur bei 26 bis 54 Prozent Schmerzen) [6,115]. Die Schmerzen sind am häufigsten epigastrisch, mit Ausstrahlung in den Rücken lokalisiert, von einem bohrenden, durchdringendem Charakter und häufig mit Übelkeit und Erbrechen kombiniert, sowie postprandial verstärkt [57,138]. Es gibt jedoch kein charakteristisches oder spezifisches Schmerzmuster [57]. Der Verlauf der Schmerzentwicklung ist individuell sehr unterschiedlich [57].

Die meisten Patienten mit alkoholischer Pankreatitis haben initial mehr attackenartige Schmerzen und im Verlauf wird der Schmerz kontinuierlicher [7,11,57,138]. In vielen Studien wurde eine Abnahme der Schmerzintensität und -häufigkeit mit zunehmender Erkrankungsdauer beobachtet [11,13,108,109,115,144]. *Lankisch et al.* [108,109] fanden allerdings auch nach 10 Jahren noch bei über 50 Prozent der Patienten Schmerzen. In einigen Studien bestand ein Zusammenhang zwischen Schmerzabnahme und Verminderung des Alkoholkonsums

[144] oder Zunahme der exokrinen Insuffizienz [13,108], wohingegen sich dies in anderen Studien nicht bestätigte [108,109,115].

Eine exokrine Pankreasinsuffizienz ist meist gleich zu Erkrankungsbeginn schon nachweisbar [107] und wird mit zunehmender Erkrankungsdauer häufiger [13]. *Lankisch et al.* [108] fanden bei Diagnosestellung bei jeweils etwa einem Drittel eine hochgradige, mäßige und leichte Funktionseinschränkung, nur 2 Prozent hatten eine normale Funktion. Die exokrine Insuffizienz ist jedoch nicht zwangsläufig progredient, sondern kann auch zum Stillstand kommen oder sich bei einer Minderheit sogar wieder bessern [108]. Eine Steatorrhoe tritt in der Regel erst bei fortgeschrittener chronischer Pankreatitis auf [57], da für deren Auftreten die exokrine Pankreassekretion erst auf weniger als 10 Prozent absinken muss [42]. Die Fettmaldigestion ist früher und schwerer, da die Pankreaslipase durch die pathophysiologischen Vorgänge bei der chronischen Pankreatitis stärker gestört wird als die anderen Verdauungsenzyme [57]. Aufgrund der Steatorrhoe kann es zur Diarrhö mit voluminösen, übel riechenden Stühlen in einer Häufigkeit von meist nicht öfter als 3- bis 4-mal pro Tag, kommen [57]. Wässrige Diarrhö, Blähungen und abdominelle Krämpfe werden seltener als bei anderen Malassimilationssyndromen angegeben [57]. Die meisten Patienten mit chronischer Pankreatitis sind untergewichtig [138,205]. Der Gewichtsverlust kann durch Diarrhö, Steatorrhoe [107], Diabetes [205], qualitative Fehlernährung bei chronischen Alkoholikern [107], bakterielle Überwucherung, Malignome [57] und häufig verminderte orale Nahrungsaufnahme aus Angst vor postprandialen Schmerzen [57,107,138,205] verursacht sein. Ein Gewichtsverlust kann jedoch auch minimal sein oder ganz fehlen [57]. Es kann zu einem Mangel an Vitaminen und Spurenelementen kommen, der aber nur selten durch Mangelsyndrome klinisch manifest wird [205]. In fortgeschrittenen Krankheitsstadien kommt es häufig zu verminderten Vitamin D-Spiegeln und einer verminderten Knochendichte [70,135,136].

Eine endokrine Insuffizienz mit sekundärem Diabetes mellitus tritt üblicherweise erst spät im Erkrankungsverlauf auf [57,138] und findet sich zu Beginn nur bei 8 bis 10 Prozent [108,134], kann aber auch Erstsymptom sein [8,115]. *Lankisch et al.* [108] fanden nach 10 Jahren bei 78 Prozent einen Diabetes mellitus, wovon 40 Prozent insulinpflichtig waren. Die Angaben der medianen Zeitintervalle zur Entwicklung eines Diabetes reichen bei der alkoholischen Pankreatitis von 6 [13] bis zu 20 Jahren [115]. Bei früh beginnender idiopathischer Pankreatitis tritt ein Diabetes später auf (medianes Intervall 28 Jahre, späte idiopathische – 12 Jahre) [115]. Wahrscheinlich wirken orale Antidiabetika aus pathophysiologischen Gründen nur gering oder vorübergehend, Studien zum Vergleich mit der

Insulintherapie fehlen jedoch [106]. Alkoholabstinenz kann sich günstig auf die endokrine Funktion auswirken [108]. Das Ausmaß einer endokrinen Funktionsstörung korreliert nicht mit einer exokrinen Störung [108].

Die häufigste Komplikation bei der chronischen Pankreatitis ist das Auftreten pankreatischer Pseudozysten, daneben können gastrointestinale Blutungen, Ductus choledochus-Stenosen, Duodenalstenosen und Pankreasfisteln auftreten. Der Ductus choledochus kann im Pankreaskopfbereich durch entzündliche und fibrotische Vorgänge, Pseudozysten und auch ein Pankreaskarzinom komprimiert werden. Klinisch kommt es zu Leberenzymerrhöhung, Ikterus, biliären Bauchschmerzen oder Cholangitis [57]. Charakteristisch ist eine lange Stenose des distalen Gallengangs [83,169]. Eine symptomatische Gallengangsstenose soll bei etwa 10 Prozent der Patienten auftreten [57,83].

### **2.2.6 Diagnose**

Die Diagnose der chronischen Pankreatitis beruht üblicherweise auf bildgebenden Verfahren, Pankreasfunktionstests und dem Vorhandensein charakteristischer klinischer Symptome [89,202]. Ein einzelnes Testverfahren ist in der Regel nicht ausreichend zur Diagnosestellung [35,57].

Als Goldstandard gilt die Histologie, die in der Routinediagnostik jedoch nur selten verfügbar ist [53,57]. Alle diagnostischen Methoden sind in fortgeschrittenen Krankheitsstadien am genauesten, weshalb sich Schwierigkeiten in der Diagnose früher Krankheitsstadien und Erkrankungen ohne nennenswerte Parenchym- oder Gangveränderungen ("minimal change chronic pancreatitis" [211], "small duct disease" [53]) ergeben können [53,57]. Schwierig kann auch die Differentialdiagnose zum Pankreaskarzinom und zur akut rezidivierenden Pankreatitis sein [53,57]. Es herrscht kein allgemeiner Konsens über das diagnostische Vorgehen und die Wahl des diagnostischen Verfahrens [53]. Besonders der Stellenwert der Pankreasfunktionstests in der Diagnostik der chronischen Pankreatitis ist umstritten [53]. Indirekte Pankreasfunktionstests sind in den Vereinigten Staaten zum Teil nicht erhältlich (z.B. Chymotrypsin) oder werden selten angewandt (z.B. Elastase 1) [53,57,107]. Eine exokrine Pankreasinsuffizienz alleine ist noch nicht beweisend für eine chronische Pankreatitis, da auch andere Ursachen in Betracht kommen, wenn diese auch erheblich seltener sind [5,53]. Daher sehen einige Autoren die Pankreasfunktionstests erst am Ende der diagnostischen Kette als unterstützenden Hinweis z.B. [53], während sie für andere neben den bildgebenden Verfahren weiterhin eine zentrale Rolle in der Diagnostik haben

[89,107,133,202]. Viele Autoren sehen die Diagnose einer chronischen Pankreatitis als gesichert an, wenn pathologische direkte oder indirekte Pankreasfunktionstests in Kombination mit einer typischen Symptomatik oder bildgebenden Hinweisen einer chronischen Pankreatitis vorliegen [73,107,202]. *Lankisch et al.* [111] konnten durch Verlaufsbeobachtung zeigen, dass in Fällen divergierender Testergebnisse der Sekretin-Pankreozymin-Test zuverlässiger eine spätere chronische Pankreatitis vorhersagt als die ERCP, da z.B. nach einer akuten Pankreatitis Pankreasgangnarben persistieren können, ohne dass sich später eine chronische Pankreatitis entwickelt, wie *Seidensticker et al.* [182] und *Angelini et al.* [17] zeigen konnten. Idealerweise sollte die Diagnose jedoch durch die Kombination von bildgebenden Verfahren und Funktionstests gestellt werden [107].

### 2.2.6.1 Funktionstests

Allgemein kann man zwischen direkten Tests mit invasiver Gewinnung von Duodenal- oder Pankreassaft (Sekretin-Pankreozymin-Test, Lundh-Test) und indirekten, sondenlosen Tests (Pankreolauryl-Test, NBT-PABA-Test, Chymotrypsin im Stuhl, Elastase 1 im Stuhl) unterscheiden [126,193]. Der Sekretin-Pankreozymin-Test (Synonym: Sekretin-Cholecystokinin) in seinen verschiedenen Modifikationen hat die höchste Sensitivität und Spezifität für eine exokrine Pankreasinsuffizienz [47,126,133,158,194]. Bei der exokrinen Pankreasinsuffizienz ist die Validität durch die Streubreite der normalen Pankreassekretion begrenzt [101], bei der chronischen Pankreatitis muss erst ein gewisser Teil des Pankreas ausfallen, bevor der Test positiv wird [138]. *Heij et al.* [79] fanden für die Diagnose einer chronischen Pankreatitis eine Sensitivität von 83 und eine Spezifität von 89 Prozent. Nachteilig bei den direkten Tests sind die Invasivität, hohe Belastung für die Patienten, hoher Zeit- und Kostenaufwand, fehlende Standardisierung und Verfügbarkeit nur an spezialisierten Zentren [101,126,158]. Die indirekten Pankreasfunktionstests haben eine geringere Sensitivität und Spezifität, besonders bei leichter Pankreasinsuffizienz und in Frühstadien der chronischen Pankreatitis [101,118]. Sie können dafür jedoch risikolos, einfach und standardisiert durchgeführt werden [103]. Für die Stuhltests von Chymotrypsin und Elastase 1 ist darüber hinaus lediglich die Abgabe einer Stuhlprobe erforderlich [104]. Bei normalen indirekten Funktionstests ist in der Regel eine klinisch relevante Pankreasinsuffizienz ausgeschlossen und Gewichtsverlust und Steatorrhoe haben eine nicht-pankreatogene Ursache [104,118]. Durch die Kombination mehrerer indirekter Funktionstests kann die Spezifität zwar erhöht werden, die Sensitivität verringert

sich jedoch gleichzeitig stark, so dass sich insgesamt kein diagnostischer Vorteil ergibt [69,89].

### 2.2.6.2 Chymotrypsin

Die Chymotrypsinbestimmung im Stuhl ist ein seit längerem etablierter Test der exokrinen Pankreasfunktion [193]. Die frühere titrimetrische Methode wurde durch photometrische Bestimmungen abgelöst, von denen sich vor allem diejenige mit Nitroanilin als Substrat durchgesetzt hat, wobei Studien eine gute Korrelation zwischen den verschiedenen Verfahren zeigten [50,145]. Die Restaktivität des Enzyms ist bei Raumtemperatur sehr stabil, weshalb ein Postversand der Proben möglich ist [118,193]. In tiefgefrorenen Stuhlproben (-20°C) kommt es über Wochen zu keiner nennenswerten Verringerung der Aktivität (Degradationsrate < 6% in 1 Monat) [99]. Der Chymotrypsin-Test korreliert signifikant mit den Ergebnissen des Sekretin-Pankreozymin-Tests [89]. Die Angaben in Studien zum klinischen Nutzen der Chymotrypsinbestimmung im Stuhl schwanken zwischen einer Sensitivität von 27 bis 83 Prozent und einer Spezifität von 46 bis 100 Prozent (Tabelle 3). Aufgrund teilweise verschiedener Cutoff-Werte und unterschiedlicher Studienprotokolle sind die Studien nur schwer vergleichbar. Bei Auswertung von acht Studien mit einem Cutoff von 3 U/g, ergibt sich eine durchschnittliche Sensitivität von 51 Prozent und eine Spezifität von 88 bis 90 Prozent. Ein Hauptgrund für die verschiedenen Ergebnisse liegt in der unterschiedlichen Methode zur Kategorisierung der untersuchten Patientengruppen. Einige Studien verglichen direkt mit einem direkten Pankreasfunktionstest, während andere die Pankreasfunktion bei Patienten mit der Diagnose einer chronischen Pankreatitis aufgrund morphologischer Befunde untersuchten.

Die Sensitivität des Chymotrypsin-Tests steigt mit zunehmendem Schweregrad einer exokrinen Pankreasinsuffizienz und chronischen Pankreatitis an (Tabelle 3). Allgemein ist man der Auffassung, dass der Chymotrypsin-Test bei milder bis mäßiger Pankreasinsuffizienz zu unsensitiv ist um Frühstadien der chronischen Pankreatitis ausreichend sicher erfassen zu können [126,133]. Falsch negative Ergebnisse können außer bei leichter bis mäßiger Insuffizienz auch bei nicht abgesetzter Enzymsubstitution vorkommen [102]. Bei Verwendung des höheren Grenzwertes von 6 U/g ergibt sich im Vergleich zu 3 U/g eine höhere Sensitivität, jedoch sinkt auch die Spezifität deutlich [130]. In den meisten Studien wurden zur Ermittlung der Spezifität auch Patienten mit weiteren gastrointestinalen und

pankreatischen Erkrankungen eingeschlossen ([50,68,99,127]). Bei diesen Patientengruppen ergaben sich teilweise niedrigere Spezifitäten (73-91 % [63], 88-100 % [45]) (Tabelle 3).

Tabelle 3: Sensitivität und Spezifität von Chymotrypsin (Testmethode wenn nicht anders beschrieben photometrisch mit Nitroanilin als Substrat bei 24 °C und Cutoff von 3 U/g; in Klammern: Spannweite oder Sensitivität für unterschiedliche Schweregrade (leicht, mäßig, schwer) im Vergleich mit SPT oder ERP)

Autor	N=	Vergleichs- untersuchung	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Testmethode
Wildgrube et al. (1982) [214]	72	SPT	83	46	titrimetrisch
Ehrhardt-Schmelzer et al. (1984) [50]	54	SPT	73	93	
Lami et al. (1984) [99]	123	SPT, Röntgen, ERP, Biopsie	79	72	photometrisch, N- Acetyl-L-Tyrosine Ethyl Ester (ATEE)
Domínguez-Muñoz et al. (1995) [45]	69	ERP, CT	40 (0,25,70)	88-100	
Löser et al. (1996) [127]	79	SCT	64 (25,50,86)	89	
Glasbrenner et al. (1996) [63]	131	ERP, US, CT	48 (32,36,63)	82 (73-91)	
Stein et al. (1997) [194]	63	SPT	83	92	
Katschinski et al. (1997) [90]	33	Lundh-Test, US, CT, ERP	27	95	
Lankisch et al. (1998) [110]	64	SPT	37 (10,22,73)	91	
Kataoka et al. (1999) [89]	171	Sekretin-Test, US, CT, ERP	83	72	Bei 37 °C
Gullo et al. (1999) [68]	140	US, ERP	57 (11,54,77)	85	Cutoff 6 U/g
Lüth et al. (2001) [130]	127	SCT	35	77	

Falsch positive Befunde werden vor allem bei Diarrhö durch einen Verdünnungseffekt beschrieben [99,209], wobei zwei Studien jedoch nur einen geringeren Einfluss von Diarrhö fanden [45,130]. Daneben werden Eiweißmangelzustand, Zöliakie, Kachexie (chronisch-entzündliche Erkrankungen, Tumoren), Anorexia nervosa, Zustand nach Billroth-II-Resektion des Magens, Verschlussikterus, Laktosemalabsorption und Morbus Crohn als weitere Ursachen falsch positiver Ergebnisse genannt [57,103,130].

### 2.2.6.3 Elastase 1

Die Messung der Elastase 1 im Stuhl ist inzwischen ebenfalls als indirekter Test der Pankreasfunktion etabliert [209]. Ein Vorteil der Elastase 1 gegenüber anderen Pankreas-



enzymen besteht in einer sechsfachen Anreicherung im Stuhl im Vergleich zum Pankreassekret und einer großen Stabilität während der Darmpassage [198]. Elastase 1 ist in Stuhlproben und Pufferlösung bei 4°C über Monate stabil, bei 22°C treten pro Woche etwa 8 Prozent Aktivitätsverlust auf [47,127,194,195,197]. Aufgrund der großen Stabilität in Stuhlproben ist ein Postversand der Proben möglich [127,194]. In gefrorenem Stuhl oder Extraktionsproben (-20°C) ist Elastase 1 über mindestens einen Monat stabil [209]. Es konnte eine hoch signifikante Korrelation der fäkalen Elastase 1 Konzentration mit dem duodenalen Pankreasenzymausstoß gezeigt werden [90,127,194]. *Hardt et al.* [75] konnten eine signifikante Korrelation von Elastase 1 Messungen und Pankreasgangveränderungen zeigen. In Studien mit einem Cutoff von 200 µg/g ergeben sich durchschnittlich eine Sensitivität von 76 Prozent und eine Spezifität von 84 Prozent für die Diagnose einer exokrinen Pankreasinsuffizienz bzw. chronischen Pankreatitis (Tabelle 4).

Tabelle 4: Sensitivität und Spezifität der Elastase 1 (Cutoff wenn nicht anders beschrieben 200 µg/g; in Klammern: Spannweite oder Sensitivität für unterschiedliche Schweregrade (leicht, mäßig, schwer) im Vergleich mit SPT oder ERP)

Autor	N=	Vergleichs-Untersuchung	Sensitivität	Spezifität	Cutoff
Domínguez-Muñoz et al. (1995) [45]	69	ERP, CT	100 (0,100,100)	83 (81-90)	
Löser et al. (1996) [127]	79	SCT	93 (63,100,100)	93	
Glasbrenner et al. (1996) [63]	131	ERP, US, CT	79 (47,79,100)	78 (63,70,93)	
Amann et al. (1996) [3]	36	Sekretin-Test, Röntgen, ERCP	71 (43-100)	58 (29-100)	
Katschinski et al. (1997) [90]	33	Lundh-Test, US, CT, ERP	64	95	
Stein et al. (1997) [194]	63	SPT	93 (88-96)	94	175 µg/g
Lankisch et al. (1998) [110]	64	SPT	53 (37,33,82)	94	
Gullo et al. (1999) [68]	140	US, ERP	77 (22,77,100)	96 (93-98)	190 µg/g
Walkowiak et al. (1999) [210]	28	SPT	89 (25,100,100)	96	
Leodolter et al. (2000) [119]	40	SCT	50 (35-85)	100	
Lüth et al. (2001) [130]	127	SCT	84 (65,86,100)	57	

Die Sensitivität ist in fortgeschrittenen Krankheitsstadien deutlich höher, wobei die Mehrzahl der Studien auch bei nur mäßiger exokriner Pankreasinsuffizienz bzw. chronischer Pankreatitis noch eine hohe Sensitivität der Elastase 1 fand (Tabelle 4). Demgegenüber ist die Sensitivität der Elastase für leichte Pankreasinsuffizienz bzw. chronische Pankreatitis deutlich

eingeschränkt (Tabelle 4). Lediglich eine der Studien, in denen beide Tests angewandt wurden, konnte keinen Vorteil der Elastase 1 gegenüber dem Chymotrypsin zeigen [110], während in den anderen Studien die Elastase 1 dem Chymotrypsin überlegen war [45,63,68,90,127,130,194,209]. Daher sind viele Autoren der Meinung, dass die Elastase 1 Bestimmung der zurzeit sensitivste und spezifischste indirekte Test der Pankreasfunktion ist [46,68,127,194].

In einigen Studien lag die Spezifität in Patientengruppen mit sonstigen gastrointestinalen oder pankreatischen Erkrankungen deutlich niedriger im Vergleich zu gesunden Kontrollpatienten [3,63], während sich in anderen Studien nur geringe Unterschiede ergaben [45,68]. Der Elastase 1 Test ist humanspezifisch, wird deshalb von einer Enzymsubstitution nicht beeinflusst [175], was *Stein et al.* [192,194] auch experimentell nachweisen konnten. Als Störfaktor wird vor allem eine flüssige Stuhlkonsistenz bei wässriger Diarrhö genannt [45,54,63,90,209], was möglicherweise durch Lyophilization der Stuhlproben vermieden werden kann [54]. In zwei Studien war der Einfluss einer Diarrhö nur gering [45,130]. Daneben wurde eine Laktosemalabsorption als Ursache falsch positiver Ergebnisse genannt [130]. Teilweise wird die Bestimmung mehrerer Stuhlproben empfohlen [72,209], im Allgemeinen wird die Bestimmung einer normalen Stuhlprobe jedoch als ausreichend erachtet und lediglich im Grenzbereich um 200 µg/g eine Wiederholung empfohlen [127].

### 2.3 Cholelithiasis und Chronische Pankreatitis

*Gambill et al.* [59] beschrieben bereits 1948 die drei möglichen Zusammenhänge zwischen Gallenerkrankungen und chronischer Pankreatitis: Gallenerkrankungen als Folge einer chronischen Pankreatitis, chronische Pankreatitis als Folge einer Gallenerkrankung und zufällige Koinzidenz von Gallenerkrankungen und chronischer Pankreatitis ohne pathogenetische Beziehung. Der erste Zusammenhang wird als zutreffend angenommen, da es in fortgeschrittenen Stadien einer chronischen Pankreatitis zu einer Gallengangsstenose kommen kann [31,83] und die resultierende extrahepatische Cholestase das sekundäre Entstehen von Pigment-Gallensteinen begünstigen könnte [5,169]. Im Gegensatz zur akuten Pankreatitis, werden Gallensteine jedoch allenfalls als sehr seltene Ursache einer chronischen Pankreatitis angesehen [5,7,53,169,181]. In der Regel sollen Gallenwegserkrankungen zu einer akuten rezidivierenden Pankreatitis führen [5,7,117,163]. Selten und erst nach jahrelangem Verlauf ohne Beseitigung des Hindernisses soll es zu einer chronischen Pankreatitis kommen können [117,163]. Heutzutage wird von den meisten Pankreatologen abgelehnt, dass Gallenwegs-

erkrankungen überhaupt in der Lage sind, eine chronische Pankreatitis zu verursachen [186]. Die Interpretation einer kausalpathogenetischen Rolle von Gallensteinen fand sich vor allem in der älteren Literatur der Vorendoskopieära [5,186]. Aufgrund uneinheitlicher Begriffsbestimmungen der chronischen Pankreatitis ist ein Vergleich älterer Literaturberichte über die chronische Pankreatitis schwierig [23]. Die erste international anerkannte Klassifikation wurde 1963 beschlossen (Symposium von Marseilles) [155]. *Kourias und Papacharalampous* [95] und *Berger* [25] sahen 1966 die so genannte „Begleitpankreatitis“ bei Erkrankungen der Gallenwege als die häufigste Form einer chronischen Pankreatitis in ihrem Patientengut. *Otte* [156] und *Kiefhaber et al.* [91] beschreiben zum einen eine so genannte „Cholecysto-pankreatitis“, welche vor allem im Pankreaskopfbereich lokalisiert ist und durch eine Cholelithiasis mit Begleitcholecystitis verursacht wird. Diese soll durch einen gutartigem Verlauf, meist keine klinische Symptomatik oder Pankreasfunktionseinschränkung, diskrete Veränderungen an den Pankreasgängen und Ausheilung nach Sanierung der Gallenwege gekennzeichnet sein. Diese chronisch entzündliche Veränderung des Pankreas würde der Marseiller Definition der chronischen Pankreatitis genügen. Zum anderen beschreiben sie eine so genannte „Retentionspankreatitis“, welche meist durch sekundäre Papillenstenosen verursacht wird und mit persistierenden morphologischen Veränderungen am Pankreas, meist jedoch ebenfalls keiner Pankreasfunktionseinschränkung einhergeht [91,156]. *Becker* [24] sieht Gallensteinerkrankungen als einen von mehreren individuellen Risikofaktoren für den Erwerb einer chronischen Pankreatitis an. *Kourias und Papacharalampous* [95] und *Schildberg* [176] schildern eine Beschwerdebesserung durch Gallenoperationen bei der Mehrzahl der Patienten mit chronischer Pankreatitis. Als Argument für eine kausale Rolle von Gallensteinen für die chronische Pankreatitis wurde vor allem immer wieder eine hohe Koinzidenz beider Erkrankungen angeführt [24,44,59,95].

Tabelle 5: Häufigkeit von Cholelithiasis bei chronischer Pankreatitis

Autor	Jahr	Patienten-Zahl	Gallensteine (%)
<i>Kourias und Papacharalampous</i> [95]	1966	104	94,2
<i>Berger</i> [25]	1966	49	51
<i>James et al.</i> [87]	1974	107	17
<i>Phillip</i> [161]	1976	150	30,7
<i>Sarles und Sahel</i> [169]	1978	73	8,2
<i>Ammann</i> [7]	1980	258	7,8
<i>Aldrete et al.</i> [2]	1980	101	12,9
<i>Ammann</i> [5]	1985	194	9,8
<i>Layer et al.</i> [115]	1994	315	8,3
<i>Cavallini et al.</i> [33]	1996	75	41,3

Die Häufigkeit von Gallensteinen bei chronischer Pankreatitis wird je nach Patientengruppe und Zeitraum unterschiedlich berichtet, wobei nicht alle Untersucher eine hohe Koinzidenz fanden (Tabelle 5). Zu berücksichtigen ist zum einen, dass die Prävalenz von Gallensteinen in der Gesamtbevölkerung etwa 10 Prozent beträgt [82,120] (bei Frauen unter 50 Jahren etwa 5-20 %, über 50 Jahren etwa 25-30 %, bei Männern in jeder Altersgruppe annähernd die Hälfte derer der Frauen [82]). Zum anderen bestehen signifikante regionale Unterschiede in der Prävalenz von Gallensteinen [96]. Nach *Ammann* [5] ist eine Koinzidenz beider Erkrankungen daher allein schon aufgrund der hohen Prävalenz der Cholelithiasis in der Gesamtbevölkerung zu erwarten. *James et al.* [87] beobachteten, dass die Häufigkeit von Gallensteinen bei chronischer Pankreatitis in einer Studie umso höher war, je niedriger der Anteil an alkoholisch bedingten Pankreatitiden war (>60% alkoholisch: 0-22% Gallensteine; 30-60% alkoholisch: 39-48% Gallensteine; <30% alkoholisch: 15-93% Gallensteine). *Becker* [24] fand unter 1200 Erkrankungsfällen, 850 Operationspräparaten und 12.000 Obduktionspräparaten auch bei der chronischen Pankreatitis eine statistische Häufung von Gallenstein-erkrankungen, wenn auch nicht ganz so häufig wie bei der akuten Pankreatitis. *James et al.* [87] sahen 1974 eine gesunkene Koinzidenz beider Erkrankungen in den neueren Studien und vermuteten ein Zurückdrängen der biliären zugunsten der alkoholischen Ätiologie durch einen gestiegenen Alkoholkonsum. *Sarles und Sahel* [169] führten 1978 einen Anstieg in der Häufigkeit von Gallensteinen bei chronischer Pankreatitis in einigen Ländern und kürzlich publizierten Studien auf eine höhere Lebenserwartung der Patienten durch bessere chirurgische und medizinische Versorgung zurück. *Phillip* [161] begründet die hohe Koinzidenz in älteren Studien durch ein früher in der Pankreaschirurgie übliches Verfahren, der prophylaktischen Entfernung der Gallenblase auch ohne erkennbare Schädigung.

In Publikationen aus Japan und China stellt auch in neueren Artikeln die biliäre chronische Pankreatitis eine eigenständige ätiologische Entität dar [66,122,151]. *Lin et al.* [122] fanden 1995 bei einer landesweiten Erhebung unter 2523 erfassten Patienten einen Anteil der biliär verursachten Pankreatitiden von insgesamt 6,4 Prozent (Männer 4,6 %, Frauen 12,6 %). Bei Frauen stellte die biliäre Pankreatitis die zweithäufigste, bei Männern die dritthäufigste Ursache dar. Sie diagnostizierten eine biliäre Genese, wenn eine chronische Pankreatitis (CT, ERCP) mit Gallensteinen vorlag und andere ätiologische Faktoren (Alkohol, Hyperlipidämie) ausgeschlossen waren. *Gu und Zhang* [66] machen Gallensteine für bis zu 50 Prozent der chronischen Pankreatitiden in China verantwortlich. Sie beschreiben die Symptome einer chronischen Pankreatitis in China als üblicherweise eher mild oder mäßig. Patienten mit hartnäckigen Schmerzen seien im Vergleich zum Westen eher selten.

Nach *Gambill et al.* [59] ist die Hypothese, dass Gallenerkrankungen eine chronische Pankreatitis verursachen, berechtigt, wenn Gallensteine vor der Erstmanifestation einer chronischer Pankreatitis nachgewiesen werden. Eine ätiologische Beziehung zwischen beiden Erkrankungen sei jedoch schwierig nachzuweisen, da sich auch Pankreatitiden ohne Erkrankungen des Gallenttrakts und selbst in Fällen kongenitaler Gallenblasenagenesie entwickeln könnten [59]. Auch *Singer und Müller* [186] sehen den eindeutigen Nachweis einer ätiologischen Beziehung, aufgrund häufiger sekundärer Schädigung der Gallenwege im Verlauf einer chronischen Pankreatitis, als schwierig an.

### 2.3.1 Pankreasfunktion bei Cholelithiasis

*Sato et al.* [174] untersuchten von 1970 bis 1972 bei 119 Patienten mit operativ gesicherten Gallensteinen die exokrine Pankreasfunktion mittels Sekretin-Test. Bestimmt wurde Volumen, maximale Bikarbonat Konzentration und totale Amylase-Produktion. Sie fanden bei 21 Prozent eine leichte, bei 3,4 Prozent eine mäßige und bei 0,8 Prozent eine ausgeprägte Störung der Pankreasfunktion. Es bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen gestörter Pankreasfunktion und Lokalisation oder Art der Gallensteine, Dilatation der Gallengänge oder Dauer der Symptome. Statistisch signifikant häufiger waren pathologische Ergebnisse bei Patienten mit positiver Bakterienkultur der Galle und höheren Serumcholesterin-Werten. Die Ergebnisse des Sekretin-Tests korrelierten signifikant mit Häufigkeit und Ausmaß histologischer Veränderungen in Pankreasbiopsien. Bei der Hälfte der Patienten mit leichter Funktionsstörung (Verminderung der maximalen Bikarbonat-Konzentration) führten sie diese auf Abnormitäten im Gallengangssystem zurück, so dass insgesamt bei 15 Prozent ein pathologischer Sekretin-Test als Ausdruck einer Pankreasfunktionsstörung vorlag. Einen Zusammenhang zwischen Cholelithiasis und chronischer Pankreatitis sahen sie vor allem im Vorhandensein gemeinsamer konstitutioneller Faktoren.

*Otte et al.* [157] untersuchten 1977 die exokrine Pankreasfunktion bei 35 Patienten mit Cholecystolithiasis, 80 Patienten mit gesicherter chronischer Pankreatitis und 32 Gesunden mittels Sekretin-CCK Test. Gemessen wurde Volumen, Bikarbonat-, Enzym- (Amylase, Lipase, Trypsin) und Bilirubinkonzentration im Duodenalsaft und Lipasekonzentration im Serum. Die Patienten mit Cholelithiasis waren im Schnitt 10 Jahre älter und mehr Frauen (2:1) im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen. Patienten mit Choledocholithiasis waren ausgeschlossen. Bei keinem Patient bestanden anamnestische Hinweise auf eine abgelaufene

akute Pankreatitis. Fünf Cholelithiasis-Patienten (14,3 %) wiesen erniedrigte Pankreasenzymkonzentrationen auf. Bei 12 Patienten (34,3 %) fanden sich erniedrigte Bilirubin-konzentrationen im Duodenalsaft, was als Zeichen einer gestörten Gallenblasenfunktion interpretiert wurde. In der Cholelithiasis-Gruppe fanden sich im Vergleich zum gesunden Kontrollkollektiv signifikant niedrigere Amylase- und Trypsinkonzentrationen nach kombinierter Stimulation, signifikant niedrigere Bilirubinkonzentrationen im Duodenalsaft und signifikant höhere Lipasekonzentrationen im Serum. Im Vergleich mit der Gruppe der chronischen Pankreatitis unterschieden sich die Messwerte im Duodenalsaft für alle Variablen signifikant von der Cholelithiasis-Gruppe. Die Autoren folgerten, dass bei Cholelithiasis Abweichungen der Pankreasfunktion von der Norm vorkommen. Sie sahen jedoch in erster Linie eine Verschiebung der Relation der Messwerte zueinander und keine für eine chronische Pankreatitis typische Sekretion. Sie interpretierten dies als Hinweis auf eine Fähigkeit des Pankreas in Form verschiedener Sekretionsmuster differenziert reagieren zu können.

### 2.3.2 Pankreasmorphologie bei Cholelithiasis

Vier ERCP-Studien fanden eine hohe Prävalenz pathologischer Pankreatogramme bei Patienten mit Cholelithiasis [20,76,142,173], eine Studie konnte dies nicht bestätigen [21]. *Satake et al.* [173] beobachteten als Erste bei 33 Prozent der Patienten mit Cholelithiasis und 72 Prozent mit Choledocholithiasis eine ausgeprägte Dilatation des Ductus pancreaticus [173], wobei es jedoch einige Kritikpunkte an der Studie gibt [140]. *Axon et al.* [20] fanden bei 25 (47%) von 53 Patienten mit Gallensteinen abnormale Pankreatogramme verglichen mit nur einem (8%) von 12 Kontrollpatienten. Das Weiterbestehen eines Choledochus-Steins oder eine vorangegangene Operation hatten keinen Einfluss auf die Häufigkeit von Pankreasgangveränderungen. Die Patienten mit abnormalen Pankreatogrammen waren durchschnittlich 11-13 Jahre älter als die Patienten mit normalen Pankreatogrammen oder die Patienten der Kontrollgruppe. Die Autoren schlossen aus der hohen Patientenzahl mit abnormalen Pankreatogrammen, dass eine milde oder subklinische Pankreatitis sehr häufig bei einer Gallensteinerkrankung vorkommt. *Misra et al.* [142] fanden abnormale Pankreatogramme bei 48 Prozent von 50 Patienten mit Gallensteinen im Vergleich zu 6 Prozent von 33 Kontrollpatienten. Der Unterschied war statistisch signifikant. Die Patienten der Kontrollgruppe zeigten nur leichte Veränderungen. Bei den Patienten mit Gallensteinen hatten nach der Cambridge-Klassifikation 32% leichte, 10% mäßige und 6% schwere Veränderungen, insgesamt waren diese bei 16% schwer genug, um als chronische Pankreatitis klassifiziert zu

werden. Die Pankreasgangveränderungen waren schwerer und häufiger bei Patienten mit Choledocholithiasis als bei Patienten nur mit Cholecystolithiasis. Das Alter hatte keinen Einfluss auf Pankreatogramm-Abnormalitäten. *Barthel et al.* [21] fanden dagegen keinen statistisch signifikanten Unterschied in den pankreatographischen Befunden von 165 Patienten mit Gallensteinen und 53 Kontrollpatienten. Die Gallenstein-Patienten waren vom Geschlecht und Alkoholkonsum mit der Kontrollgruppe vergleichbar, waren aber signifikant jünger. Bei Patienten und Kontrollen nahm die Häufigkeit von Pankreatogramm Abnormalitäten statistisch signifikant mit dem Alter zu und bei der multivariaten Analyse war Alter der einzige Faktor mit signifikantem prädiktivem Wert für Pankreatogramm Abnormalitäten. Die Autoren folgerten, dass höheres Alter verantwortlich für die Abnormalitäten in den Pankreatogrammen von Patienten mit Gallensteinen ist und dass Gallensteine selbst kein ätiologischer Faktor für eine chronische Pankreatitis sind. *Hardt et al.* [76] fanden bei 77 Prozent von 60 Patienten mit Gallensteinen deutliche Zeichen einer chronischen Pankreatitis im Vergleich zu 47 Prozent von 32 Kontrollpatienten ohne Nachweis von Gallensteinen und ohne Cholecystektomie. Die Pankreatogramme wurden entsprechend der Cambridge-Klassifikation bewertet. Die Autoren schlossen auf ein erhöhtes Risiko für Pankreasgangveränderungen bei Gallensteinpatienten. Da die Pankreatogramme lediglich Abnormalitäten im Pankreasgangsystem aufzeigen und keine klinische Pankreatitis beweisen [20,140], schlugen *Misra und Dwivedi* [140] eine Langzeitbeobachtung der Gallensteinpatienten mit abnormalen Pankreatogrammen vor, um das Auftreten von Schmerzen, Verschlechterung der exokrinen und endokrinen Pankreasfunktion und das Auftreten von Pankreasverkalkungen zu verfolgen.

*Sato et al.* [174] fanden in Pankreasbiopsien von 151 Patienten mit Gallensteinen und 31 Kontrollpatienten keinen statistisch signifikanten Unterschied in Häufigkeit oder Ausmaß histologischer Veränderungen. Statistisch signifikant häufiger waren histologische Veränderungen bei Patienten mit höheren Serumcholesterin-Werten und positiver Bakterienkultur in der Galle. *Olsen* [153] fand bei 394 Autopsien häufiger eine Cholelithiasis und Cholecystektomie in Fällen chronischer Entzündung des Pankreas, der Unterschied war jedoch statistisch insignifikant (35% versus 24%). Eine signifikant höhere Inzidenz für eine chronische Entzündung des Pankreas lag bei Patienten mit Diabetes mellitus vor.

In mehreren Studien konnte ein Einfluss des Alters auf die Pankreasmorphologie gezeigt werden, durch eine zunehmende Häufigkeit von histologischen Läsionen [177,190], von Pankreasgangsteinen [146] und einer Dilatation des Pankreashauptgangs [15,78,178].

### 2.3.3 Symptome einer chronischen Pankreatitis bei Cholelithiasis

*Otte* [156] fand beim Vergleich der anamnestischen Angaben von 136 Patienten mit chronischer Pankreatitis und 100 Patienten mit Gallensteinen eine hohe Prävalenz gastrointestinaler Beschwerden (5-65%). Bei beiden Erkrankungen wurden bei gleichem Anamneseschema gastrointestinale Symptome (Meteorismus, Völlegefühl, Übelkeit, Speisunenverträglichkeit, Fettunverträglichkeit) etwa gleich häufig angegeben, wobei Schmerzen nicht erfasst wurden. Es fand sich keine spezifische Speisunenverträglichkeit bei chronischer Pankreatitis, da die Gallensteinträger sehr ähnliche Angaben machten. *Kiefhaber et al.* [91] beschreiben, dass die Symptome der so genannten Cholecystopankreatitis durch die Symptome der Gallenwegserkrankung überdeckt werden. *Gambill et al.* [59] bemerken, dass bei gleichzeitigem Auftreten von chronischer Pankreatitis und Gallenerkrankungen, besonders wenn Schmerzen klinisch im Vordergrund stehen, die Diagnose und Unterscheidung beider Erkrankungen durch die Ähnlichkeit der klinischen Syndrome erschwert ist. *Misra und Dwivedi* [140] gehen davon aus, dass der Verlauf und die Symptomatik einer Gallenstein-induzierten chronischen Pankreatitis nicht bekannt sind, sich aber von der Symptomatik anderer Ätiologien unterscheiden könnte. Da in den ERCP-Studien die meisten Gallensteinträger mit abnormalen Pankreatogrammen asymptomatisch und ohne den klassischen Pankreatitisschmerz waren, könnte eine biliäre chronische Pankreatitis im Gegensatz zur klassischen chronischen Pankreatitis symptomarm und nahezu schmerzfrei verlaufen [140]. Die Alters- und Geschlechtsverteilung einer biliären chronischen Pankreatitis sollen nach *Otte* [156] der der Cholelithiasis entsprechen, so dass mit einem Überwiegen von Frauen (2-3 fach) [82], höherem Lebensalter [88,128] und Übergewicht [19,191] zu rechnen wäre.

### 2.3.4 Pathophysiologie

Der Pathomechanismus durch den Gallensteine eine chronische Pankreasschädigung verursachen könnten ist nicht genau definiert [140]. Auch die Pathogenese einer akuten Pankreatitis durch Gallensteine ist nicht genau bekannt [41], obwohl diese einen ätiologischen Hauptfaktor darstellen [139]. Vorgeschlagen wurden Reflux von Galle in den Pankreasgang [131], durch einen in der Ampulle impaktierten Stein ("common channel"-Theorie) oder aus dem Duodenum durch einen insuffizienten, verletzten Spinkter [41], und Obstruktion des Pankreasgangs an der Ampulla Vateri [121]. Da der Pankreasgangdruck höher als der Gallengangdruck ist und in Situationen mit demonstrierbarem Reflux (z.B. bei



Spinkterotomie) keine Pankreatitis auftritt, wird eine Beteiligung von Gallenreflux für eher unwahrscheinlich gehalten [41,92]. Die meisten Autoren favorisieren als pathogenetischen Mechanismus eine Pankreasgangobstruktion an der Ampulle während der Steinpassage, durch den Stein selbst oder ein begleitendes Ödem, mit Auslösung einer nachfolgenden Sekretionsblockade des Pankreas [41,92,121,167]. Analog wird als möglicher Pathomechanismus einer chronischen Pankreatitis verursacht durch Gallensteine eine Beschädigung des Pankreasgangs [142] oder der Papilla Vateri [24] während einer Gallensteinpassage (eventuell auch rezidivierend) vorgeschlagen. Hierdurch käme es zur Abflussbehinderung von Pankreassekret mit der Folge von Rückstau und Entstehung tryptischer Nekrosen, was eine chronische Pankreatitis unterhalten oder sogar neuentstehen lassen könnte [24]. Gallensteine sind die häufigste Ursache einer Stenose der Papilla Vateri [55,97]. Die Sphinkter Oddi-Dysfunktion ist eine gutartige, nichtkalkulöse Obstruktion des Sphinkter Oddi und kann entweder auf eine Stenose (strukturelle Einengung, Synonym: Papillenstenose) oder eine Dyskinesie (Störung der tonisch/phasischen Muskelaktivität) zurückgeführt werden [81]. *Tarnasky et al.* [199] und *Vestergaard et al.* [208] konnten bei Patienten mit chronischer Pankreatitis manometrisch häufig eine Spinkter Oddi-Dysfunktion nachweisen (87% und 73%). Es ist jedoch unklar, ob diese Ursache oder Folge des entzündlichen Prozesses ist [51,208]. *Okolo et al.* [152] erreichten bei fast der Hälfte von 40 Patienten mit chronischer Pankreatitis eine Schmerzverbesserung durch eine endoskopische pankreatische Sphinkterotomie. *Födisch* [55] sah bei der Untersuchung von 410 Pankreata eine Parallelität zwischen Papillenstenosen und histologischen Stauungsschäden am Pankreas (170 Fälle). Als Gegenargument dieser Hypothese wird angeführt, dass nicht bei allen Patienten ein gemeinsamer Endabschnitt von Pankreas- und Gallengang besteht [44,140]. Ein gemeinsamer Endabschnitt ist bei etwa zwei Drittel der Bevölkerung vorhanden [132]. Getrennte Mündungen wurden im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant häufiger bei alkoholischer chronischer Pankreatitis [141,218], nicht jedoch bei idiopathischer chronischer Pankreatitis [141] gefunden.

Als ein zweiter Pathomechanismus wurde vorgeschlagen, dass eine schwere Attacke einer Gallenstein-induzierten akuten Pankreatitis zu Pankreasgangstrikturen führt, welche eine obstruktive chronische Pankreatitis verursachen [140,169].

Als weiterer Pathomechanismus wurde die lymphogene Ausbreitung einer Gallenstein-begleitenden Entzündung zum Pankreaskopf vorgeschlagen [91,95,117], da ein Teil der Lymphgefäße des Ductus choledochus in Lymphknoten in der Nähe des Pankreaskopfes

drainiert [196]. Hierdurch soll jedoch in erster Linie eine akute Entzündung des Pankreas entstehen können [163].

### **3 PATIENTEN UND METHODEN**

#### **3.1 Konzeption der Studie**

Es wurden eine Gruppe von Gallensteinpatienten und eine Kontrollgruppe von Patienten ohne Gallensteinerkrankung bezüglich ihrer exokrinen Pankreasfunktion und ihrer gastrointestinalen Symptome miteinander verglichen. Die klinischen Parameter wurden mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens ermittelt und die exokrine Pankreasfunktion durch Messung von Chymotrypsin und Elastase 1 im Stuhl bestimmt.

#### **3.2 Patienten**

Die Teilnahme jedes Patienten war freiwillig und das Einverständnis wurde nach Aufklärung über Sinn und Ablauf der Studie schriftlich bestätigt.

##### **3.2.1 Patienten der Gallensteingruppe**

Über einen Zeitraum von eineinhalb Jahren konnten 102 Gallensteinpatienten in die Studie eingeschlossen werden. Die meisten Patienten stammten aus dem stationären Bereich der Medizinischen Poliklinik der Universitätsklinik Gießen. Ferner wurden noch Patienten aus der gastroenterologischen Ambulanz der Medizinischen Poliklinik und aus Arztpraxen Gießens und der Gießener Umgebung aufgenommen.

Eingeschlossen wurden symptomatische und asymptomatische Gallensteinträger. Die Patienten mussten entweder anamnestisch vorbestehende Gallensteine, eine Cholecystektomie aufgrund von Gallensteinen oder zum Aufnahmezeitpunkt sonografisch nachgewiesene Gallensteine aufweisen. Dies wurde durch Befragen der Patienten selbst oder Einblick in die Krankenakte ermittelt.

Ausschlusskriterien waren Erkrankungen zum Aufnahmezeitpunkt, die mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer exokrinen Pankreasinsuffizienz führen können (Literaturübersicht, Tabelle 1). Eine abgeheilte akute Pankreatitis oder eine bekannte chronische Pankreatitis waren keine Ausschlusskriterien. Die Vorerkrankungen wurden ebenfalls durch Befragung der Patienten sowie Einblick in die Krankenakte ermittelt. Es wurden keine Personen unter 18 und über 80 Jahre angenommen.

### 3.2.2 Patienten der Kontrollgruppe

Über einen Zeitraum von einem Jahr konnten 105 Patienten als geeignete Kontrollpersonen in die Studie eingeschlossen werden. Für die Kontrollgruppe erschienen Patienten aus einer gastroenterologischen Abteilung, wegen des hohen Anteils an Gallensteinträgern und -erkrankten ungeeignet. Die Mehrzahl der Patienten der Kontrollgruppe stammt daher aus der kardiologischen Rehabilitations-Klinik "Klinik am Südpark" in Bad Nauheim. Ferner wurden noch Patienten aus der Internistischen Abteilung des Krankenhauses Ehringhausen und einige wenige gesunde Probanden aus dem persönlichen Bekanntenkreis eingeschlossen.

Die Patienten der Kontrollgruppe durften keine vorbestehenden oder zum Aufnahmezeitpunkt vorhandenen Gallensteine aufweisen und nicht cholecystektomiert sein. Dies wurde ermittelt durch Befragen der Patienten und Einblick in die Krankenakte. Bei der Mehrzahl der Patienten waren Gallensteine außerdem durch eine, während des stationären Krankenhausaufenthaltes durchgeführte, Ultraschalluntersuchung ausgeschlossen. Um den möglichen Einfluss eines Diabetes mellitus auf die exokrine Pankreasfunktion beurteilen zu können, durften die Kontrollpatienten zum Aufnahmezeitpunkt keinen Diabetes mellitus aufweisen. Dies wurde ebenfalls anamnestisch durch Befragen der Patienten und Einblick in die Krankenakte ermittelt. Während des stationären Aufenthaltes durchgeführte Blutzuckermessungen mussten im Normbereich des jeweiligen Labors liegen.

Für die Patienten der Kontrollgruppe galten die gleichen, oben genannten, Ausschlusskriterien wie für die Patienten der Gallensteingruppe.

### 3.3 Fragebogen

Die Befragung der Patienten erfolgte anhand eines standardisierten Fragebogens (Anhang 8.2) und konnte durch mehrere an der Studie beteiligte Personen erfolgen.

Im ersten Teil wurden allgemeine Angaben zur Person (Personalien, Datum, Geburtsdatum, Geschlecht, Gewicht, Größe) erfragt. Aus Geburtsdatum und Untersuchungszeitpunkt wurde das Alter zum Aufnahmezeitpunkt ermittelt. Der Body Mass Index wurde aus Gewicht und Größe nach der Formel  $BMI (kg/m^2) = \text{Gewicht (kg)} : \text{Größe}^2 (m^2)$  berechnet.

Weiter wurde ermittelt, ob aktuell oder zurückliegend gehäuft gastrointestinale Beschwerden auftraten. Im Einzelnen umfasste dies Druckgefühl im Oberbauch, Blähungen im Oberbauch und Bauchschmerzen. Eine genaue Differenzierung des Zeitpunktes des Auftretens eines Symptoms erfolgte nicht. Besondere Berücksichtigung fanden Bauchschmerzen durch eine

Einordnung der Lokalisation in Quadranten und Intensitätsskalierung in drei Stufen. Die durchschnittliche Häufigkeit dieser drei Beschwerden wurde in drei Stufen unterteilt und ermittelt, ob eine oder mehrere dieser Beschwerden bereits einmal zur Arbeitsunfähigkeit führten. Weiterhin wurde zusätzlich bestehende Übelkeit oder Erbrechen erfasst. Es wurde ermittelt, ob eine Verstärkung dieser Beschwerden nach dem Essen auftrat. Zusätzlich wurden Nahrungsunverträglichkeiten gegen Wurst, Hülsenfrüchte, weitere Nahrungsmittel und Fettunverträglichkeit ermittelt.

Es wurde das Vorhandensein von Gallensteinen, Cholecystektomie, Gallensteinerkrankte in der Familienanamnese, Diabetes mellitus, weitere Erkrankungen und regelmäßig eingenommene Medikamente erfasst. Die Dauer eines Diabetes mellitus wurde in drei Stufen skaliert und die zugehörige Therapie ermittelt. Der Diabetes-Typ wurde bei Beginn des Diabetes vor dem dreißigsten Lebensjahr oder Notwendigkeit der Insulintherapie bei Erkrankungsbeginn als Typ I Diabetes, beim Rest als Typ II Diabetes klassifiziert.

An Stuhlgewohnheiten wurde die Regelmäßigkeit des Stuhlgangs, häufiger auftretende dünnflüssige oder helle Stühle und die Häufigkeit des Stuhlgangs pro Tag in den letzten Wochen erfasst.

Der Alkoholkonsum wurde registriert und durch genaues Nachfragen ermittelt, ob ein Verneinen von Alkoholkonsum glaubhaft war. Bei vorhandenem Alkoholkonsum wurde die Art des konsumierten Getränks mit genauer Mengenangabe pro Zeiteinheit und die Dauer des Alkoholkonsums in vier Skalierungen festgehalten. Von diesen angegebenen Alkoholmengen ausgehend erfolgte die Berechnung des Alkoholkonsums in Gramm Reinalkohol pro Tag. Die alkoholischen Getränke wurden in Bier, Wein und hochprozentige Alkoholika eingeteilt. Für Volumen und Alkoholgehalt wurden handelsübliche Durchschnittswerte eingesetzt. Als Volumina wurden für eine Flasche Bier 0,5 Liter, eine Flasche Wein 1 Liter, eine Flasche Schnaps 1 Liter, ein Glas Bier 0,2 Liter, ein Glas Wein 125 Milliliter und ein Glas Schnaps 20 Milliliter angenommen. Als Alkoholprozent wurde für Bier 4,5 Volumenprozent, für Wein 9 Volumenprozent und für Schnaps 40 Volumenprozent festgelegt [58]. Die Umrechnung von Volumenprozent in Gewichtsprozent erfolgte im Hinblick auf das spezifische Gewicht des Alkohols gerundet durch Multiplikation mit dem Faktor 0,8 nach der Formel:  $\text{Volumenprozent (cm}^3/100 \text{ cm}^3) \cdot 0,8 = \text{Gewichtsprozent (g/100 ml)}$  [165].

Als letztes wurde die Höhe einer Gewichtsabnahme skaliert in fünf Stufen im letzten halben Jahr erfragt und ob diese Gewichtsabnahme bewusst durch eine Diät bedingt war.

## **3.4 Enzymbestimmungen**

### **3.4.1 Stuhlproben**

Die Entnahme der Stuhlproben erfolgte nach Erklärung der Probengewinnung durch die Patienten selbst, durch Einfüllen jeweils einer Probe aus zwei getrennten Stuhlgängen in ein Stuhlprobenröhrchen. Bei den stationären Patienten wurden die Stuhlproben nach der Entnahme für maximal eine Woche auf den Krankenstationen im Kühlschrank aufbewahrt und dort abgeholt. Die ambulanten Patienten konnten ihre Stuhlproben wahlweise persönlich in der Medizinischen Poliklinik abgeben oder mit einem vorfrankiertem Umschlag per Post versenden. Ein Postversand ist aufgrund der hohen Stabilität der beiden Enzyme Chymotrypsin und Elastase 1 im Stuhl möglich [194]. Nach dem Eintreffen wurden die Stuhlproben bei minus 20°C für einige Wochen bis zur Analyse tiefgefroren. Es kann davon ausgegangen werden, dass es bis zum Zeitpunkt der Analytik zu keiner nennenswerten Verringerung der Enzymaktivität kommt [99,209]. Später erfolgte im gastroenterologischen Labor der medizinischen Poliklinik aus 40 bis 50 Proben zuerst die Messung von Chymotrypsin, anschließend von Elastase 1, mit handelsüblichen Testsystemen.

### **3.4.2 Chymotrypsin im Stuhl**

Die Messung des Chymotrypsin erfolgte mit dem "Farbtest zur Bestimmung des Chymotrypsins im Stuhl" der Firma BOEHRINGER-MANNHEIM. Bei der Bestimmungsmethode handelt es sich um eine kinetische, fotometrische Bestimmung der Chymotrypsinaktivität im Stuhl: Das Enzym Chymotrypsin spaltet in wässriger Lösung aus dem Chymotrypsin-Substrat (Succ-Ala-Ala-Pro-Phe-pNA) den p-Nitroanilin-Rest ab, welcher dann kinetisch fotometrisch gemessen werden kann. Aus dem Mittelwert der Extinktionsdifferenzen pro Minute kann die Enzymaktivität berechnet werden (Testprinzip nach Testanleitung).

Die Dosierung der erforderlichen Stuhlprobenmenge erfolgte durch Abwiegen der Stuhlmenge und Zufügen der hundertfachen Menge an Solvens. Es wurden 80 Milligramm Stuhl mit einer empfindlichen digitalen Laborwaage (METTLER "PJ 360 Delta Range") eingewogen. Als Bestimmungsansatz wurden eine Wellenlänge von 405 Nanometern, eine Küvettenschichtdicke von einem Zentimeter und eine Messtemperatur von 25 Grad Celsius gewählt. Zur Einsparung von Testsystemen wurden die Volumina der zu verwendenden

Lösungen im Bestimmungsansatz reduziert. Es wurden 20 µl Zentrifugationsüberstand des Stuhlprobenhomogenisats zu 500 µl Reagenzlösung pipettiert. Die fotometrische Bestimmung des p-Nitroanilins erfolgte mit dem "Humalyzer 2000" von ROLF GREINER BIOCHEMICA.

Referenzwerte nach Testanleitung bei 25 Grad Celsius:

Normalbereich	> 6	Unit / g Stuhl
Kontrollbedürftiger Bereich	3 - 6	Unit / g Stuhl
Pathologischer Bereich	< 3	Unit / g Stuhl

### 3.4.3 Elastase 1 im Stuhl

Die Messung der Elastase 1 erfolgte mit dem Test "Quantitative Bestimmung der pankreatischen Elastase 1 – Stuhltest" der Firma SCHEBO TECH GmbH, jetzt SCHEBO BIOTECH AG, in Giessen. Bei der Bestimmungsmethode handelt es sich um eine Bestimmung der Enzymkonzentration mit Hilfe von spezifischen Antikörpern (enzyme linked immuno sorbent assay, ELISA): Eine Mikrotiterplatte ist mit einem monoklonalen Antikörper beschichtet, der nur humane pankreatische Elastase 1 erkennt. Elastase 1 aus Proben bzw. Standards wird durch Bindung am Antikörper immobilisiert. Anschließend erfolgt eine Inkubation mit einem zweiten monoklonalen Antikörper gegen Elastase 1. Dieser Antikörper ist mit Biotin markiert und reagiert in der nächsten Inkubation mit einem Konjugat von Peroxidase und Streptavidin. Die Peroxidase ihrerseits ist in der Lage, das Substrat 2,2'-Azino-bis-(3-ethylbenzothiazolin-6-sulfonsäure)Diammoniumsalz (ABTS) zu oxidieren. Oxidiertes ABTS wird schließlich fotometrisch gemessen. Durch Vergleich mit den bekannten Enzymkonzentrationen der Standards können die Enzymkonzentrationen der Proben ermittelt werden (Testprinzip nach Testanleitung).

Der Test erlaubt die Bestimmung der pankreatischen Elastase 1 im Messbereich von 0,3 bis 10 ng/ml – dies entspricht einer Stuhlkonzentration von 15 bis 500 µg Elastase 1/g Stuhl. Werte unterhalb des niedrigsten Standards wurden als kleiner 15 µg Elastase 1/g Stuhl und Werte oberhalb des höchsten Standards als größer 500 µg Elastase 1/g Stuhl angegeben.

Für die Messung der Elastase 1 wurden nicht erneut Stuhlproben extrahiert, sondern es wurden die bereits vorhandenen Stuhlprobenextrakte verwendet, welche nach der Chymotrypsin Messung für ein bis zwei Wochen bei minus 20°C tiefgekühlt worden waren.

*Volkman et al.* [209] konnten zeigen, dass die Elastase 1 in Extraktionsproben bei minus 20°C über mindestens einen Monat stabil ist und die Extraktion von Stuhlproben für die Elastase 1-Messung mit gleicher Effizienz mit dem Chymotrypsin-Extraktionspuffer durchgeführt werden kann, ohne das Messergebnis zu beeinflussen. Das weitere Vorgehen erfolgte exakt nach Testanleitung. Auf die Testplatte wurde eine zusätzliche Kontrolle und entsprechend eine Patientenprobe weniger (insgesamt 40) einpipettiert. Die fotometrische Messung erfolgte bei der Wellenlänge von 405 Nanometern mit dem Mikroplattenreader “SLT Spektra” von SLT LABINSTRUMENTS DEUTSCHLAND GmbH. Die Auswertung erfolgte elektronisch durch eine Software von ELIAS MEDIZINTECHNIK, Freiburg.

#### Referenzkonzentrationen nach Testanleitung:

Normal	>200	µg Elastase 1 / g Stuhl
Mittlere bis leichte Insuffizienz	100 – 200	µg Elastase 1 / g Stuhl
Schwere Insuffizienz	< 100	µg Elastase 1 / g Stuhl

### **3.5 Auswertung und statistische Methoden**

Patienten mit unvollständigen Parametern (Fragebogen oder Stuhlprobe) wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Zur Auswertung wurden die Daten der Enzymbestimmungen und Fragebögen in einer Datenbank erfasst. Die Daten wurden von zwei Personen eingegeben und auf Übertragungsfehler kontrolliert. Die Kodierungsvorschrift war bereits durch die Kategorien der Merkmale im Fragebogen vorgegeben. Einige im Fragebogen getrennte, jedoch inhaltlich zusammengehörige Merkmale, wurden zusammengefasst. Jeweils zu einem Punkt zusammengefasst wurden Übelkeit mit Erbrechen und die verschiedenen Nahrungsunverträglichkeiten mit Fettunverträglichkeit. Zwei neue Merkmale wurden eingeführt, hoher Alkoholkonsum und unfreiwillige Gewichtsabnahme. Hoher Alkoholkonsum wurde definiert als Alkoholkonsum von mehr als 60 Gramm pro Tag bei Männern bzw. mehr als 20 Gramm pro Tag bei Frauen über einen Zeitraum von mehr als 10 Jahren. Unter unfreiwilliger Gewichtsabnahme wurde eine Gewichtsabnahme, die nicht durch eine Diät bedingt war, verstanden.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Medizinische Informatik und Statistik der Justus-Liebig-Universität Gießen. Verwendet wurde die Statistik-



Software "SPSS for Windows" in den Versionen 6.1.3 und 10, und die Tabellenkalkulations-Software "Microsoft Excel 97 SR-1".

Da nur von einem Teil der Patienten zwei Stuhlproben gewonnen werden konnte, wurde zur Wahrung einer gleichen Messgenauigkeit, bei Vorliegen mehrerer Messwerte, aus diesen zufällig einer zur Auswertung ausgewählt. Neben den absoluten Messwerten wurden auch die Patientenanteile in den einzelnen Referenzbereichen von Chymotrypsin und Elastase 1 ausgewertet. Die Elastase 1-Messwerte wurden auch in die Kategorien Suffizient ( $> 200 \mu\text{g/g}$ ) und Insuffizient ( $\leq 200 \mu\text{g/g}$ ) eingeteilt.

In einem Screening-Verfahren wurden zuerst beide Patientengruppen auf Strukturgleichheit bezüglich Alter, Geschlecht und Alkoholkonsum untersucht. Dabei zeigten sich die 102 Patienten der Screening-Gallensteingruppe (Mittelwert 62,6 Jahre) statistisch hoch signifikant ( $p = 0,002$  im Welch-Test) älter als die 105 Patienten der Screening-Kontrollgruppe (Mittelwert 57,5 Jahre). In der Screening-Gallensteingruppe waren statistisch höchst signifikant ( $p < 0,0001$  im  $\chi^2$ -Test) weniger Männer (41,2 %) als in der Screening-Kontrollgruppe (68,6 %). Die Screening-Gallensteingruppe wies statistisch signifikant ( $p = 0,043$  im  $\chi^2$ -Test) weniger Alkoholkonsumenten (54,9 %) als die Screening-Kontrollgruppe (68,6 %) auf. Kein Unterschied bestand bezüglich hohem Alkoholkonsum (2,9 % beider Gruppen). Aufgrund dieser Unterschiede erfolgte eine Angleichung der beiden Screening-Gruppen bezüglich des Alters (siehe Diskussion). Aufgrund der unterschiedlichen Geschlechtsverteilung der beiden Screening-Gruppen war eine Bildung von Matched-Pairs [60,168] nicht möglich. Daher erfolgte um die Enzymmesswerte und Symptome altersunabhängig miteinander vergleichen zu können, im Sinne eines Häufigkeitsmatching [204], die Bildung von reduzierten Gruppen durch Streichung der elf ältesten Patienten aus der Screening-Gallensteingruppe und der elf jüngsten Patienten aus der Screening-Kontrollgruppe. Bei gleichem Alter mehrerer Patienten wurden die im Alphabet ersten Patienten gestrichen. Diese Gruppen liegen der deskriptiven statistischen Auswertung zugrunde.

Zur Überprüfung wurde als zweites statistisches Verfahren zum altersunabhängigen Vergleich der Elastase 1-Messwerte eine logistische Regression an beiden Screening-Gruppen durchgeführt, mit zusätzlicher Berücksichtigung eines Diabetes mellitus.

Qualitative Merkmale des Fragebogens und die Patientenanteile in den Referenzbereichen von Chymotrypsin und Elastase 1 wurden zwischen zwei Gruppen mittels  $\chi^2$ -Test für Kreuztabellen verglichen. Falls der  $\chi^2$ -Test nicht durchgeführt werden konnte, weil mehr als 20 Prozent der Felder eine erwartete Häufigkeit unter 5 aufwiesen, wurde bei

Vierfeldertafeln Fishers exakter Test angewandt. Zum Vergleich der Mittelwerte zweier Gruppen wurde bei Varianzhomogenität der T-Test für unabhängige Stichproben, bei Varianzinhomogenität der Welch-Test, durchgeführt. Der Unterschied zwischen den Gruppenvarianzen wurde vorher mittels Levene-Test auf Signifikanz geprüft. Unterschiede zwischen Mittelwerten wurden auch mit Hilfe der einfaktoriellen Varianzanalyse auf Signifikanz geprüft. Die Verteilungen der Elastase 1- und Chymotrypsin- Messwerte verschiedener Gruppen wurden mittels Mann-Whitney U-Test auf signifikante Unterschiede getestet. Als Signifikanzniveau für die statistischen Tests wurde die Grenze von  $p < 0,05$  gewählt ( $p < 0,01$  = hoch signifikant,  $p < 0,001$  = höchst signifikant).

### **3.6 Votum der Ethikkommission**

Dem Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission des Fachbereichs Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen mit der Antragsnummer 52/98 im Schreiben vom 18.06.1998 zugestimmt. Alle angewandten Prozeduren entsprachen der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes von 1983.

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Klinische Daten

#### 4.1.1 Gesamtgallensteingruppe

Die Gallensteingruppe (n=91) und die Kontrollgruppe (n=94) weisen infolge der Alterskorrektur einen bis auf eine Nachkommastelle gleichen Altersmittelwert von 60,8 Jahren (Anhang 8.1, Tabelle 6) und eine ähnliche Altersverteilung auf (Abbildung 1).

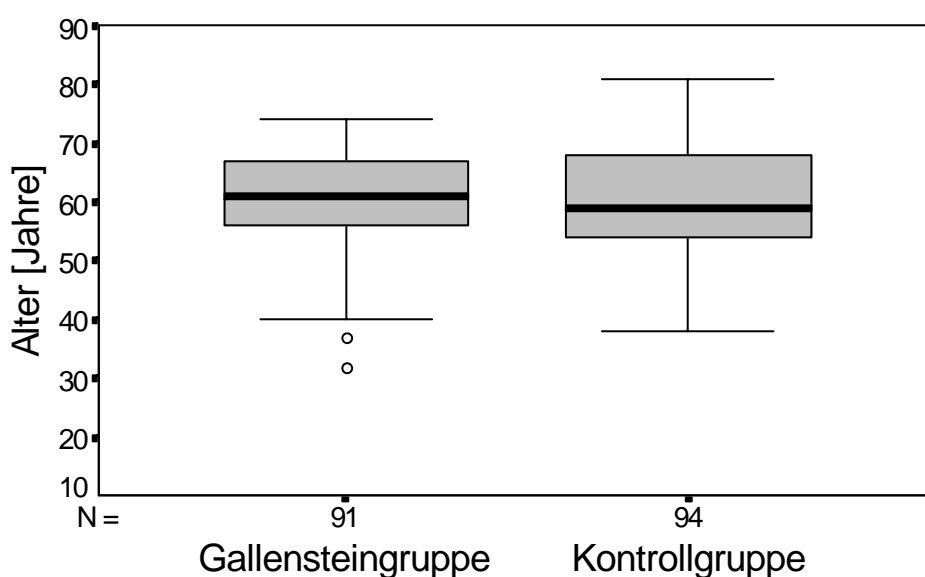


Abb. 1: Boxplot der Altersverteilung der Untersuchungsgruppen

In der Kontrollgruppe befinden sich statistisch höchst signifikant mehr Männer als in der Gallensteingruppe (69,1 % vs. 44 %, Chi<sup>2</sup>-Test: p=0,0005). Die Patienten der Gallensteingruppe haben einen höheren Mittelwert des Body Mass Index als die Patienten der Kontrollgruppe (27,6 kg/m<sup>2</sup> vs. 26,6 kg/m<sup>2</sup>, einfaktorische Varianzanalyse: p=0,07; Tabelle 7). In beiden Gruppen sind die Anteile der unter-, normal-, und übergewichtigen Patienten in etwa gleich hoch, in der Gallensteingruppe ist jedoch der Anteil adipöser Patienten mit einem BMI über 30 kg/m<sup>2</sup> höher (29,7 % vs. 9,6 %; Tabelle 8). Die Kontrollgruppe weist mehr Alkoholkonsumenten auf als die Gallensteingruppe, jedoch statistisch nicht signifikant (66% vs. 54,9%, Chi<sup>2</sup>-Test: p=0,13). Bezüglich Menge oder Dauer des Alkoholkonsums bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Tabellen 9, 10). Daher finden sich in beiden Gruppen auch gleiche Anteile mit hohem Alkoholkonsum, definiert als

Konsum von mehr als 20 Gramm pro Tag für Frauen bzw. mehr als 60 Gramm pro Tag für Männer seit mehr als 10 Jahren (Gallensteingruppe 2,2% vs. Kontrollgruppe 3,2 %, Fishers exakter Test:  $p=1,0$ ). Durch die Einschlusskriterien unterscheiden sich die Untersuchungsgruppen im Vorhandensein von Gallensteinen, Cholecystektomie und Diabetes mellitus. Etwa ein Drittel der Patienten der Gallensteingruppe ist cholecystektomiert und etwa 40 Prozent haben einen Diabetes mellitus (Tabelle 11). Die Diabetiker in der Gallensteingruppe leiden zu 77,1 Prozent an Typ II Diabetes (Tabelle 12), der bei 82,9 Prozent schon länger als 5 Jahre besteht (Tabelle 13) und bei 57,1 Prozent mit Insulin behandelt wird (Tabelle 14). In beiden Gruppen befinden sich jeweils zwei Patienten mit ausgeheilter akuter Pankreatitis. Alle vier haben normale Elastase 1- und Chymotrypsin-Messwerte. In der Gallensteingruppe hat eine Patientin anamnestisch eine vorbestehende chronische Pankreatitis. Die Patientin hat einen normalen Elastase 1- Messwert und einen Chymotrypsin-Messwert im Kontrollbereich. Die Patientin konsumiert Alkohol, jedoch nur in geringem Ausmaß. In der Kontrollgruppe hat ein männlicher Patient eine Pankreaslipomatose. Die Elastase 1- und Chymotrypsin-Messwerte sind bei ihm normal. Eine Pankreasenzym-substitution, ohne dass der genaue Grund bekannt war, erhielten in der Gallensteingruppe ein männlicher Patient und eine weibliche Patientin. Beide haben insuffiziente Elastase 1-Messwerte. Die Patientin hat einen normalen und der Patient einen kontrollbedürftigen Chymotrypsin-Messwert. Eine weibliche Patientin in der Gallensteingruppe nahm ein pankreasenzymhaltiges Antiphlogistikum ein. Sie hat normale Elastase 1- und Chymotrypsin-Messwerte.

#### **4.1.2 Gallensteinpatienten mit und ohne Diabetes mellitus**

Die Patienten mit Gallensteinen und Diabetes mellitus ( $n=35$ ) und die Patienten nur mit Gallensteinen ( $n=56$ ) in der Gallensteingruppe zeigen keine nennenswerten Unterschiede bezüglich der Altersmittelwerte (60,8 Jahre vs. 60,9 Jahre; Tabelle 15), weisen jedoch etwas unterschiedliche Spannweiten in der Altersverteilung auf (Abbildung 2).

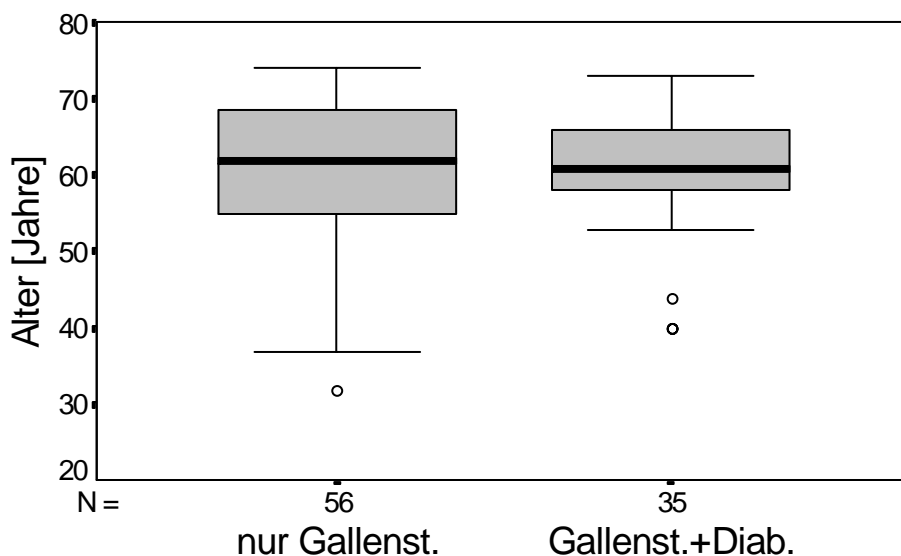


Abb. 2: Boxplot der Altersverteilung der Diabetiker und Nicht-Diabetiker in der Gallensteingruppe

Beide Untergruppen unterscheiden sich ebenfalls nicht wesentlich voneinander in der Geschlechtsverteilung (Chi<sup>2</sup>-Test:  $p=0,87$ ; Tabelle 16), der Höhe des Body Mass Index (Mittelwerte: 27,6 und 27,7 kg/m<sup>2</sup>; Tabelle 17) und bezüglich des Alkoholkonsums und hohen Alkoholkonsums ( $p=0,92$  und 1,0; Tabelle 18). Beim jeweiligen Vergleich der Patienten mit Gallensteinen und Diabetes mellitus ( $n=35$ ) und der Patienten nur mit Gallensteinen ( $n=56$ ) mit der Kontrollgruppe unterscheiden sich die Altersmittelwerte (T-Test:  $p=0,99$  und 0,98) und die Body Mass Index Mittelwerte (Welch-Test:  $p=0,23$  und 0,13) statistisch nicht signifikant. Die Geschlechtsverteilungen der Untergruppen unterscheiden sich ebenso, wie die der gesamten Gallensteingruppe, statistisch signifikant von der Kontrollgruppe (Chi<sup>2</sup>-Test:  $p=0,006$  und 0,003). Bezüglich des Alkoholkonsums (Chi<sup>2</sup>-Test:  $p=0,22$  und 0,19) und hohen Alkoholkonsums (Fishers exakter Test:  $p=1,0$ ) bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

## 4.2 Symptome

### 4.2.1 Gesamtgallensteingruppe

Die Spannweite gastrointestinaler Beschwerden reicht in der Gallensteingruppe von 24,2 bis 65,9 Prozent, in der Kontrollgruppe von 11,7 bis 43,6 Prozent (Tabelle 19). Alle abgefragten gastrointestinalen Beschwerden wurden in der Gallensteingruppe wesentlich häufiger genannt als in der Kontrollgruppe. Statistisch signifikant häufiger wurden Druckgefühl im Oberbauch,

Bauchschmerzen, Übelkeit / Erbrechen, Fett- und allgemeine Nahrungsmittelunverträglichkeiten in der Gallensteingruppe als in der Kontrollgruppe angegeben (Tabelle 19).

Tabelle 19: Prozentuale Patientenanteile mit gastrointestinalen Beschwerden in den Untersuchungsgruppen (Prozentierung auf Patientenzahl in den Gruppen)

	Gallensteingruppe (n=91)	Kontrollgruppe (n=94)	Chi <sup>2</sup> -Test (P=)
<b>Druckgefühl im Oberbauch</b>	49,5 %	19,1 %	<0,0001 ***
<b>Blähungen im Oberbauch</b>	56 %	43,6 %	0,09
<b>Bauchschmerzen</b>	34,1 %	16 %	0,004 **
<b>Arbeitsunfähigkeit wegen o.g. Beschwerden</b>	7,7 % [1,1%]	1,1 %	--
<b>Übelkeit oder Erbrechen</b>	36,3 %	11,7 %	<0,0001 ***
<b>Beschwerdeverstärkung nach dem Essen</b>	36,3 % [1,1%]	11,7 %	--
<b>Fettunverträglichkeit</b>	40,7 %	18,1 %	0,0007 ***
<b>Speisenunverträglichkeiten insgesamt</b>	65,9 %	37,2 %	<0,0001 ***
<b>ungewollte Gewichtsabnahme</b>	24,2 %	14,9 %	0,11

\*\* statistisch hoch signifikant, \*\*\* höchst signifikant

[ ] fehlende Angaben, -- mittels Chi<sup>2</sup>-Test nicht auswertbar

Bei Unterteilung der Bauchschmerzen nach der Intensität ist in der Gallensteingruppe der Patientenanteil in allen Intensitätsstufen höher (Tabelle 20). Die häufigsten Angaben der Lokalisation des Bauchschmerzes sind in der Gallensteingruppe der Oberbauch und der rechte obere Quadrant (beide 32,3 %, Tabelle 21). In der Kontrollgruppe wird bei hoher Anzahl fehlender Lokalisationsangaben (66,7 %) am häufigsten der Oberbauch (20 %) angegeben (Tabelle 21). Die Frequenz von Oberbauch-Druckgefühl, Oberbauch-Blähungen und Bauchschmerzen ist in der Gallensteingruppe statistisch hoch signifikant höher als in der Kontrollgruppe (Chi<sup>2</sup>-Test: p=0,004, Tabelle 22). Bei den Stuhlgewohnheiten kamen in der Gallensteingruppe unregelmäßiger Stuhlgang, dünner und heller Stuhl häufiger vor, der Unterschied ist jedoch statistisch insignifikant (Tabelle 23). Die Mehrzahl der Patienten in beiden Gruppen gibt eine Stuhlgangsfrequenz von ein bis zwei Mal pro Tag an (85,7 % und 89,4 %), andere Häufigkeiten wurden nur vereinzelt genannt (Tabelle 24).

#### 4.2.2 Gallensteinpatienten mit und ohne Diabetes mellitus

Beim Vergleich der Gallensteinpatienten mit und ohne zusätzlichem Diabetes mellitus zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede im Vorhandensein von dünnem und hellem Stuhl (Tabelle 25), der sich bei Gallensteinpatienten mit Diabetes mellitus häufiger findet (Tabelle 26). Es besteht ein Trend zu häufigerem Vorhandensein von Blähungen bei den Gallenstein-

patienten mit Diabetes im Vergleich zu den Gallensteinpatienten ohne Diabetes. Beim Vergleich der Gallensteinpatienten ohne Diabetes mit der Kontrollgruppe finden sich statistisch signifikante Unterschiede in den gleichen Merkmalen, wie beim Vergleich der Gesamtgallensteingruppe mit der Kontrollgruppe (Druckgefühl, Bauchschmerzen, Übelkeit, Fettunverträglichkeit, Speisunverträglichkeit). Bei Fettunverträglichkeit fällt der Unterschied geringer aus. Ein Trend zu häufigeren Blähungen und häufiger hellem Stuhl findet sich dagegen nicht mehr. Bei den Gallensteinpatienten mit Diabetes kommen im Vergleich mit der Kontrollgruppe zusätzlich statistisch signifikant häufiger Blähungen und heller Stuhl vor. Zudem besteht ein Trend zu häufiger dünnem Stuhl. Bauchschmerzen dagegen finden sich nicht statistisch signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe.

### 4.3 Elastase 1

#### 4.3.1 Gesamtgallensteingruppe

Aufgrund des Messbereichs des Elastase 1-Tests von 15-500  $\mu\text{g/g}$  kann die Verteilung der Messwerte nur in diesem stetigen Bereich dargestellt werden. Durch die offenen Endklassen können Mittelwerte und Standardabweichungen nicht berechnet werden.

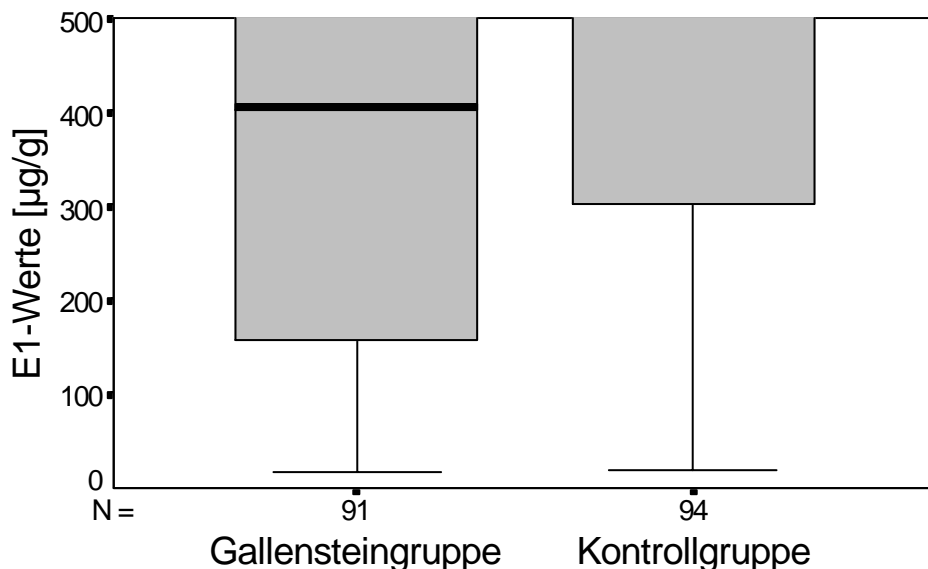


Abb. 3: Boxplot der Verteilung der Elastase 1 - Messwerte in den Untersuchungsgruppen (bis zur Grenze von 500  $\mu\text{g/g}$ )

In der Gallensteingruppe liegen 30,8 Prozent der Elastase 1-Messwerte über 500 µg/g, in der Kontrollgruppe 56,4 Prozent. Die Patienten der Gallensteingruppe haben statistisch hoch signifikant niedrigere Elastase 1-Messwerte als die Patienten der Kontrollgruppe (Mann-Whitney U-Test:  $p=0,0037$ ; Tabelle 27, Abbildung 3).

In der Gallensteingruppe ist der Anteil der Patienten sowohl mit schwer, als auch mittel bis leicht insuffizienten Elastase 1-Messwerten höher (Abbildung 4). Schwer insuffiziente Elastase 1-Messwerte haben in der Gallensteingruppe fast doppelt so viele Patienten wie in der Kontrollgruppe. Der Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant (Chi<sup>2</sup>-Test:  $p=0,17$ ).

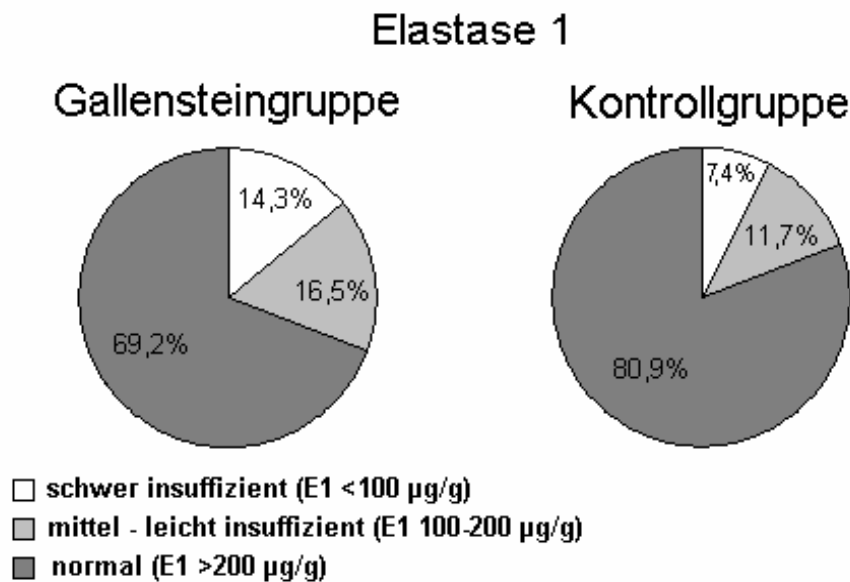


Abb. 4: Prozentuale Patientenanteile der Untersuchungsgruppen in den Referenzbereichen der Elastase 1

Beim Zusammenfassen der beiden insuffizienten Bereiche (schwer und mittel / leicht), weisen 30,8 Prozent der Gallensteingruppe im Vergleich zu 19,1 Prozent der Kontrollgruppe insuffiziente Elastase 1-Werte auf (Abbildung 5). Statistisch betrachtet ist der Unterschied insignifikant, allenfalls als Trend vorhanden (Chi<sup>2</sup>-Test:  $p=0,068$ ).



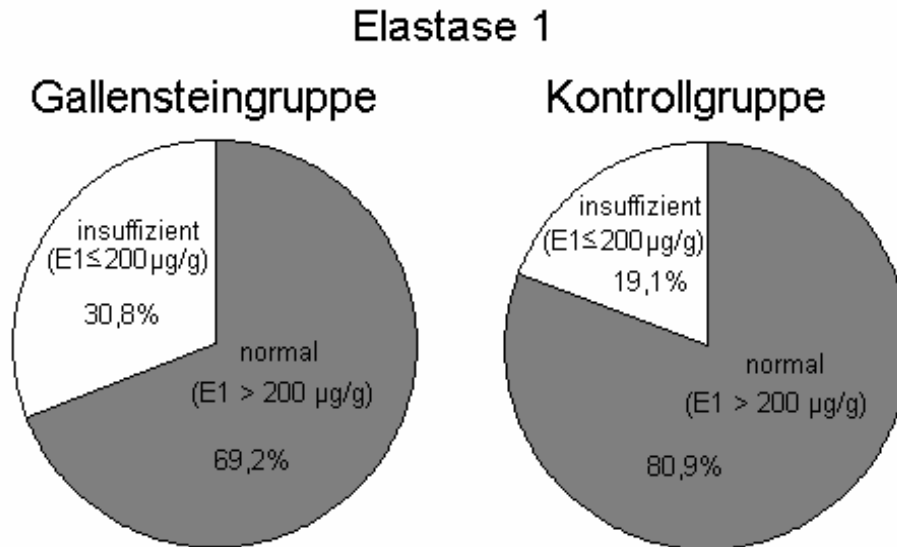


Abb. 5: Prozentuale Patientenanteile der Untersuchungsgruppen mit insuffizienten Elastase 1-Messwerten

Eine logistische Regression zum altersbereinigten Vergleich bezüglich einer Elastase 1-Insuffizienz an allen Patienten der Screening-Gruppen (n=207), mit den Regressionsvariablen Alter und Gruppenzugehörigkeit zu Screening-Gallenstein- oder Screening-Kontrollgruppe und der abhängigen Variablen Vorhandensein einer Insuffizienz des Elastase 1-Messwertes ( $E1 \leq 200 \mu\text{g/g}$ ), liefert ein ähnliches Ergebnis, wie der direkte Vergleich. Hierdurch wurde der Einfluss von Alter und Gruppenzugehörigkeit auf das Vorhandensein einer Elastase 1-Insuffizienz beurteilt und der interne Zusammenhang zwischen den beiden Faktoren berücksichtigt. Dabei zeigt sich für das Vorhandensein von Gallensteinen nach Berücksichtigung des Alterseinflusses ein statistisch insignifikanter, allenfalls trendweiser Zusammenhang mit einer Elastase 1-Insuffizienz ( $p=0,07$ ). Die Patienten der Gallensteingruppe haben durch ihre Gruppenzugehörigkeit im Vergleich zu den Patienten der Kontrollgruppe ein um 87 Prozent erhöhtes Risiko einer Elastase 1 - Insuffizienz (Konfidenzintervall des geschätzten Quotenverhältnisses: 0,94 - 3,7). Das Alter zeigte ebenfalls einen statistisch insignifikanten, jedoch trendweisen Zusammenhang mit einer Elastase 1-Insuffizienz in den untersuchten Screening-Patientengruppen ( $p=0,06$ ). Pro Anstieg des Alters um 1 Lebensjahr steigt das Risiko einer Elastase 1 - Insuffizienz um 3 Prozent an.

### 4.3.2 Gallensteinpatienten mit und ohne Diabetes mellitus

Es erfolgte ein Vergleich der Gallensteinpatienten mit und ohne Diabetes mellitus miteinander sowie jeweils mit der Kontrollgruppe. Die Gallensteinpatienten mit zusätzlichem Diabetes mellitus weisen niedrigere Elastase 1-Messwerte auf als die Gallensteinpatienten ohne Diabetes mellitus (Tabelle 28, Abbildung 6, Mann-Whitney U-Test:  $p=0,085$ ). Beim Vergleich mit der Kontrollgruppe sind die Elastase 1-Messwerte statistisch hoch signifikant niedriger (Mann-Whitney U-Test:  $p=0,0017$ ). Beim Vergleich der Elastase 1-Messwerte der nicht-diabetischen Gallensteinpatienten mit der Kontrollgruppe ist der Unterschied zwischen den Messwerten statistisch nicht signifikant, aber als Trend vorhanden (Mann-Whitney U-Test:  $p=0,061$ ).



Abb. 6: Boxplot der Verteilung der Elastase 1-Messwerte bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern in der Gallensteingruppe und Kontrollpatienten (bis zur Grenze von 500 µg/g)

Die Anteile schwerer und mittlerer bis leichter Insuffizienz sind in beiden Gallensteingruppen höher als in der Kontrollgruppe (Abbildung 7). Dies ist für die Patienten mit Gallensteinen und Diabetes mellitus ausgeprägter. Die Unterschiede der beiden Gallensteingruppen mit und ohne Diabetes untereinander (Chi<sup>2</sup>-Test:  $p=0,3$ ) und der Patienten nur mit Gallensteinen und der Kontrollgruppe (Chi<sup>2</sup>-Test:  $p=0,68$ ) sind nicht signifikant. Der Vergleich zwischen den Patienten mit Gallensteinen und Diabetes mellitus und der Kontrollgruppe kann mittels Chi<sup>2</sup>-Test nicht berechnet werden.

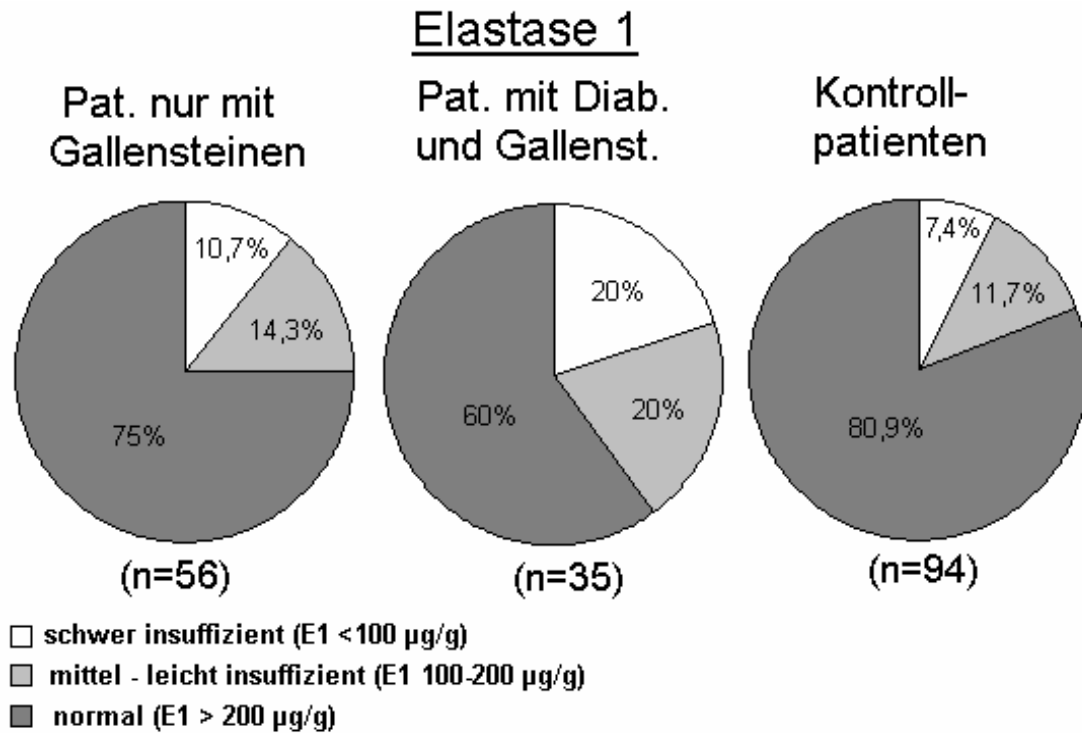


Abb. 7: Prozentuale Patientenanteile in den Referenzbereichen der Elastase 1 bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern in der Gallensteingruppe und Kontrollpatienten

Bei der Aufteilung in Insuffizienz ( $E1 \leq 200 \mu\text{g/g}$ ) und Nicht-Insuffizienz ( $E1 > 200 \mu\text{g/g}$ ) des Elastase 1-Messwertes unterscheiden sich die Gallensteinpatienten mit und ohne Diabetes mellitus nicht signifikant voneinander (Abbildung 8, Chi<sup>2</sup>-Test:  $p=0,13$ ).

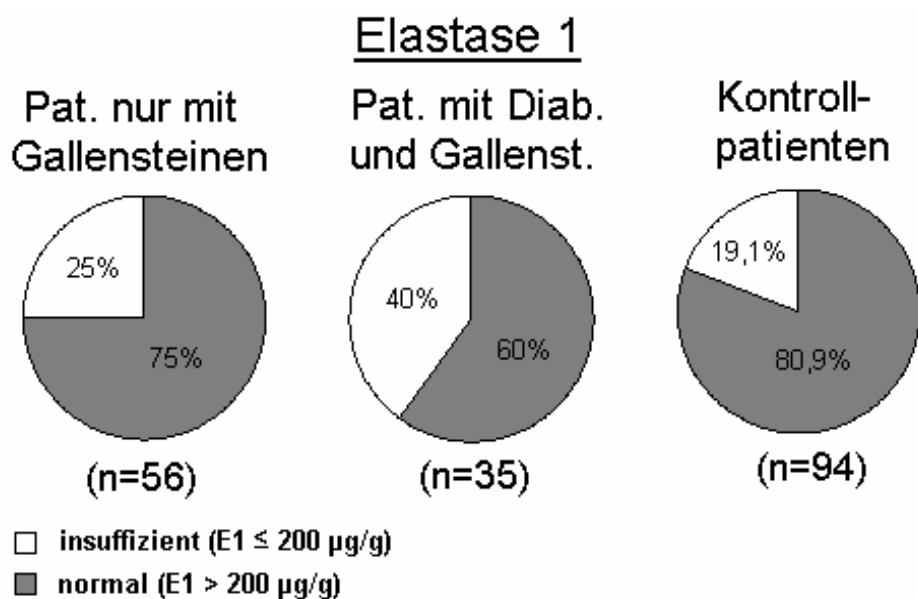


Abb. 8: Prozentuale Patientenanteile mit insuffizienten Elastase 1-Messwerten bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern in der Gallensteingruppe und Kontrollpatienten

Die Gallensteinpatienten mit Diabetes mellitus weisen statistisch signifikant häufiger insuffiziente Elastase 1-Messwerte auf als die Patienten der Kontrollgruppe (Chi<sup>2</sup>-Test:  $p=0,015$ ). Die nicht-diabetischen Patienten mit Gallensteinen unterscheiden sich nicht signifikant von der Kontrollgruppe (Chi<sup>2</sup>-Test:  $p=0,4$ ).

Ein Vergleich der ursprünglichen Screening-Gallenstein- und Screening-Kontrollgruppe bezüglich einer Elastase 1-Insuffizienz unter Berücksichtigung von Alter und Diabetes mellitus mittels logistischer Regression liefert ähnliche Ergebnisse. Zwischen einer Elastase 1-Insuffizienz und dem Vorhandensein von Gallensteinen besteht bei Berücksichtigung von Alter und zusätzlichem Diabetes mellitus kein statistisch signifikanter Zusammenhang ( $p=0,43$ ). Ebenfalls statistisch insignifikant, jedoch als Trend vorhanden ist der Zusammenhang zwischen Elastase 1-Insuffizienz und Alter ( $p=0,062$ ) sowie Diabetes mellitus ( $p=0,098$ ).

#### 4.4 Chymotrypsin

##### 4.4.1 Gesamtgallensteingruppe

Die Patienten der Gallensteingruppe weisen durchschnittlich niedrigere Chymotrypsin-Messwerte auf als die Patienten der Kontrollgruppe (Mittelwerte 11,9 und 15,4 U/g; Tabelle 29, Abbildung 9), der Unterschied zwischen den Mittelwerten ist jedoch statistisch nicht signifikant (Welch-Test:  $p=0,093$ ).

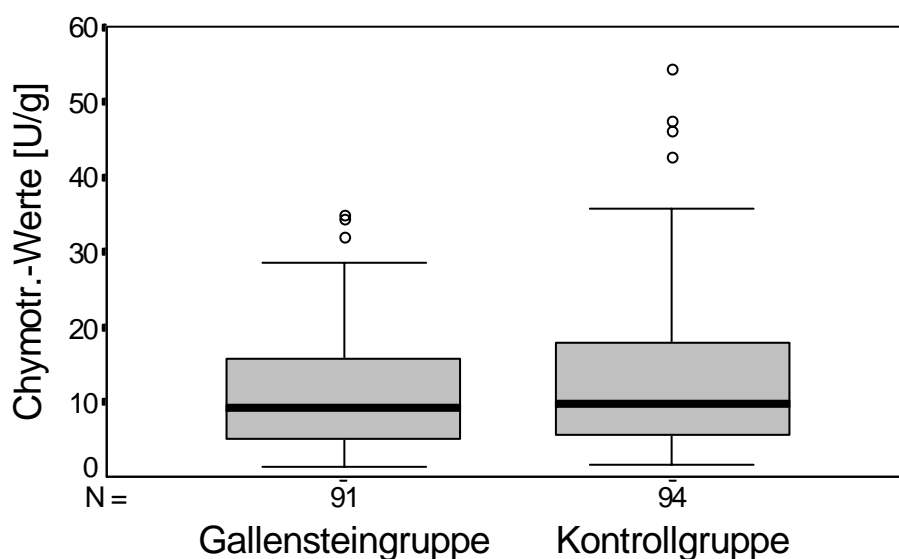


Abb. 9: Boxplot der Verteilung der Chymotrypsin-Messwerte in den Untersuchungsgruppen (ohne Extremwerte)

In der Gallensteingruppe sind die Anteile mit pathologischen und kontrollbedürftigen Messwerten nur geringfügig größer als in der Kontrollgruppe (Abbildung 10, Chi<sup>2</sup>-Test:  $p=0,89$ ).

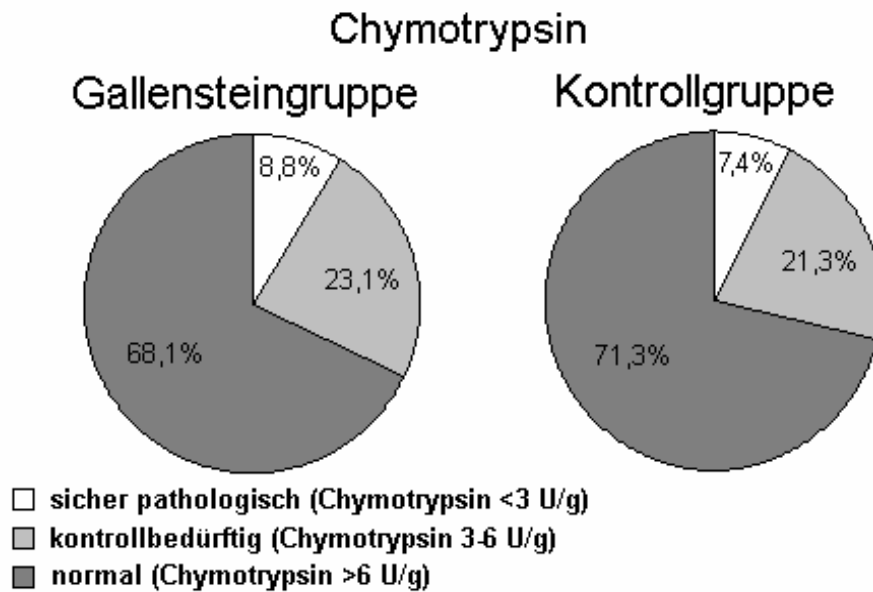


Abb. 10: Prozentuale Patientenanteile der Untersuchungsgruppen in den Referenzbereichen des Chymotrypsin

#### 4.4.2 Gallensteinpatienten mit und ohne Diabetes mellitus

Beim Vergleich der beiden Untergruppen miteinander zeigt sich für die Gallensteinpatienten mit zusätzlichem Diabetes mellitus ein niedrigerer Chymotrypsin-Mittelwert (11,5 U/g) als für die ausschließlichen Gallensteinpatienten (12,2 U/g), bei leicht höherem Median (Abbildung 11, Tabelle 30). Der Mittelwertunterschied ist jedoch statistisch insignifikant (T-Test:  $p=0,75$ ). Beim Vergleich der Kontrollgruppe mit den Gallensteinpatienten mit Diabetes (T-Test:  $p=0,22$ ) und den Gallensteinpatienten ohne Diabetes mellitus (Welch-Test:  $p=0,14$ ) sind die Mittelwertsunterschiede statistisch nicht signifikant.

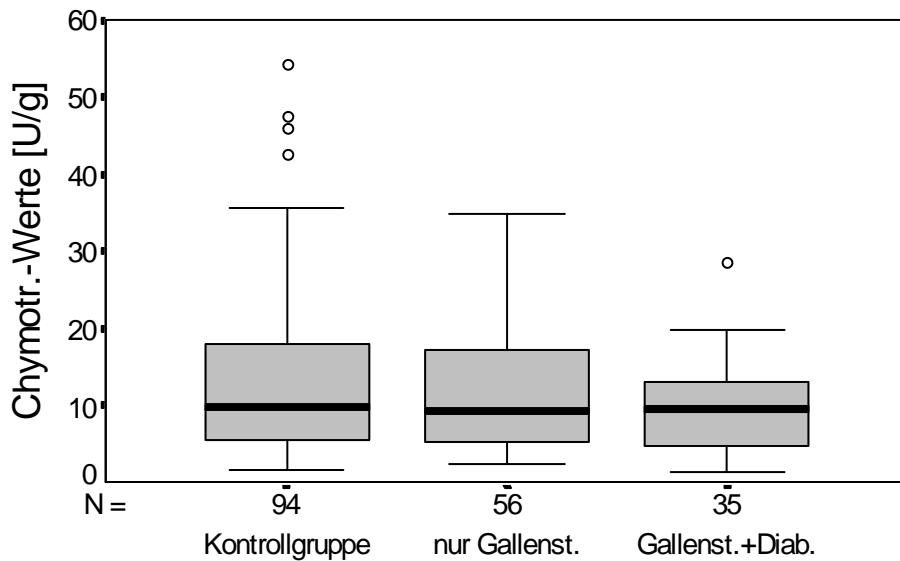


Abb. 11: Boxplot der Verteilung der Chymotrypsin-Messwerte bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern in der Gallensteingruppe und Kontrollpatienten (ohne Extremwerte)

Bei den Gallensteinpatienten mit Diabetes mellitus ist der Anteil mit sicher pathologischen Messwerten höher als bei den nicht-diabetischen Patienten mit Gallensteinen (Abbildung 12; Chi<sup>2</sup>-Test nicht anwendbar).

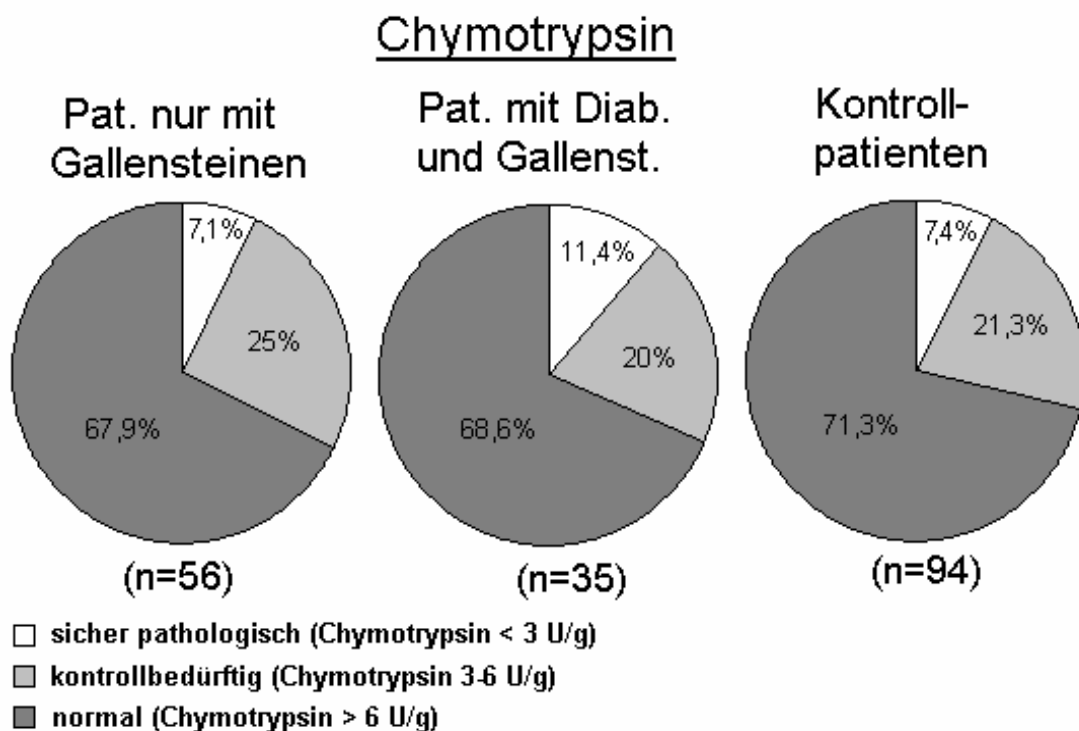


Abb. 12: Prozentuale Patientenanteile in den Referenzbereichen des Chymotrypsins bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern in der Gallensteingruppe und Kontrollpatienten

Beim Vergleich mit der Kontrollgruppe ist der Unterschied statistisch nicht signifikant (Chi<sup>2</sup>-Test:  $p=0,77$ ), ebenso wie der Unterschied zwischen Gallensteinpatienten ohne Diabetes mellitus und Kontrollgruppe (Chi<sup>2</sup>-Test:  $p=0,87$ ).

#### 4.5 Vergleich der Elastase 1-suffizienten und -insuffizienten Patienten

Die Patienten mit insuffizienten ( $n=46$ ; 24,9 %) und suffizienten ( $n=139$ ; 75,1 %) Elastase 1-Werten aus beiden Untersuchungsgruppen ( $n=185$ ) wurden hinsichtlich der Häufigkeit von Merkmalen und Symptomen miteinander verglichen.

Die Elastase 1-Insuffizienten sind durchschnittlich 2,2 Jahre älter als die Elastase 1-Suffizienten (Tabelle 31), der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (Welch-Test:  $p=0,11$ ). In beiden Gruppen überwiegen Männer (54,4 und 57,6 %), ein statistisch signifikanter Unterschied besteht nicht (Chi<sup>2</sup>-Test:  $p=0,7$ ). Die Patienten mit insuffizientem Elastase 1-Messwert haben statistisch signifikant niedrigere Body Mass Index Werte als die Patienten mit suffizientem Elastase 1-Messwert (T-Test:  $p=0,038$ ; Tabelle 32, Abbildung 13). Der Mittelwert liegt auch bei den Elastase 1-Insuffizienten mit  $26 \text{ kg/m}^2$  noch im Übergewichtigen Bereich über  $25 \text{ kg/m}^2$ .

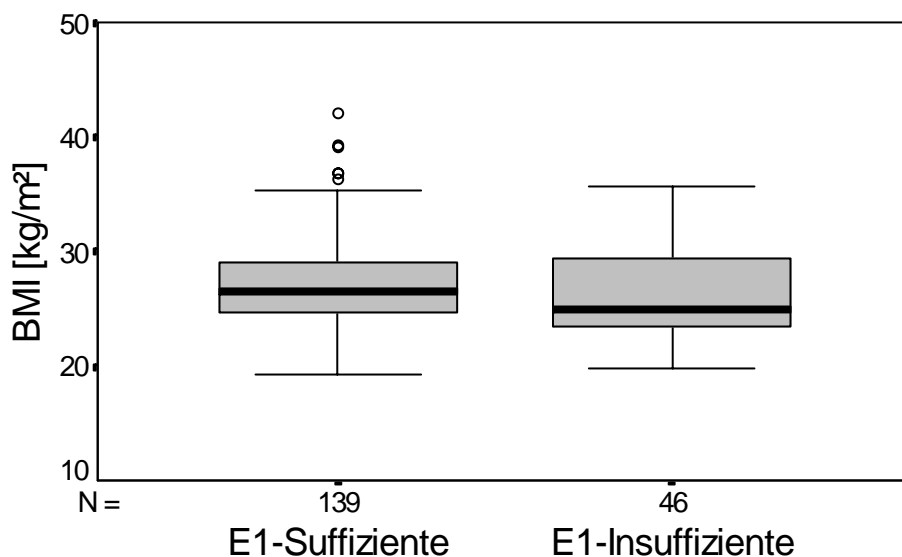


Abb. 13: Boxplot der Verteilung des Body Mass Index bei Elastase 1-Suffizienten und -Insuffizienten

Bei den Elastase 1-insuffizienten Patienten kommt kein Symptom statistisch signifikant häufiger vor als bei den Elastase 1-Suffizienten (Tabelle 33). Lediglich ist ein Trend zu

häufigerer Speisenunverträglichkeit bei den Elastase 1-Insuffizienten (63 %) im Vergleich zu den Elastase 1-Suffizienten (47,5 %) nachweisbar (Chi<sup>2</sup>-Test: p=0,067).

Cholecystektomie ist bei den Elastase 1-Insuffizienten statistisch nicht signifikant häufiger (Chi<sup>2</sup>-Test: p=0,13). Ebenso unterscheiden sich nicht die Häufigkeit und Höhe eines Alkoholkonsums zwischen Elastase 1-Insuffizienten und Suffizienten (Chi<sup>2</sup>-Test: p=0,18, Fishers exakter Test: p=1,0; Tabelle 34).



## 5 DISKUSSION

### 5.1 Studienkonzeption

Bei der Untersuchung eines kausalen Zusammenhangs zwischen Gallensteinen und chronischer Pankreatitis stellt sich das Problem, dass Gallensteine als Komplikation in den Spätstadien einer chronischen Pankreatitis auftreten können [5,83]. Dieser Umstand wurde wiederholt für eine erhöhte Koinzidenz beider Erkrankungen verantwortlich gemacht [169] und ist der Grund dafür, dass der Nachweis einer ursächlichen Rolle von Gallensteinen für die chronische Pankreatitis schwierig zu führen ist [59,186]. Bei der hier vorgenommenen Untersuchung von Gallensteinträgern vor der Erstmanifestation einer chronischen Pankreatitis wird diese Problematik umgangen.

Da über die Pankreasmorphologie bei Gallensteinträgern bereits einige Studien vorliegen [20,21,76,142,173], untersuchten wir ergänzend die Pankreasfunktion an einem größeren Patientenkollektiv. Aufgrund der Verwendung indirekter Pankreasfunktionstests, welche Vorteile als Screeningverfahren bieten, jedoch eine geringere Sensitivität und Spezifität als direkte Pankreasfunktionstests besitzen [104,118], wurde die gleiche Patientengruppe zusätzlich auf Symptome einer exokrinen Pankreasfunktionsstörung untersucht. Da indirekte Pankreasfunktionstests eine gewisse Anzahl falsch-positiver Ergebnisse liefern [130,209], war die Gegenüberstellung einer vergleichbaren Kontrollgruppe notwendig.

Bei einer Fall-Kontroll Studie ist die Vergleichbarkeit zwischen Untersuchungs- und Kontrollgruppe besonders wichtig [60,168,204]. Als relevante Merkmale mit möglichem Einfluss auf die exokrine Pankreasfunktion wurden von uns angesehen: Alkoholkonsum als der akzeptierte ätiologische Hauptfaktor der chronischen Pankreatitis [53,115,138], welche wiederum die häufigste Ursache einer exokrinen Pankreasinsuffizienz darstellt [124], Alter - aufgrund einer Abnahme der Pankreassekretionsleistung mit zunehmendem Alter [112,207] - und Diabetes mellitus [85,164].

Die Screening-Gruppen unterschieden sich statistisch hoch signifikant im Alter ( $p=0,002$  im Welch-Test), jedoch nicht in hohem Alkoholkonsum (beide Gruppen 2,9 %). Das Alter kann als wichtiger Einflussfaktor angesehen wurde, da neben der altersabhängigen Pankreassekretionsleistung [112,207] auch Personen in höherem Alter häufiger von einer chronischen Pankreatitis betroffen sind [122] und höheres Alter wiederholt für morphologische Pankreasveränderungen bei Gallensteinträgern [21] und eine erhöhte Koinzidenz von Gallen-

steinen bei chronischer Pankreatitis [169] verantwortlich gemacht wurde. Daher erfolgte eine Angleichung der Screening-Gruppen bezüglich des Alters.

Die Untersuchungsgruppen (Gallenstein- und Kontrollgruppe) unterscheiden sich nicht statistisch signifikant in Alter, Alkoholkonsumenten, Menge und Dauer des Alkoholkonsums, hohem Alkoholkonsum (siehe 4.1.1), Patienten mit abgeheilte akuter Pankreatitis (beide Gruppen 2 Personen), vorbestehender chronischer Pankreatitis (1 Patientin in Gallensteingruppe) und Multimorbidität (sonstige Erkrankungen, sonstige Medikamenteneinnahme, Anhang 8.1: Tabelle 11). Der Alkoholkonsum wurde anamnestisch ermittelt, wodurch in beiden Gruppen die Angaben etwas niedriger als der tatsächliche Konsum sein können [98]. Die gewählte Grenze zur Bewertung eines Alkoholkonsums als schädlich (Frauen 20 g/Tag, Männer 60 g/Tag) liegt niedriger als die Angaben der meisten Autoren [32,73,108] und an der unteren Grenze der am häufigsten zu findenden Literaturangaben [62]. Der signifikante Unterschied zwischen den Gruppen in der Geschlechtsverteilung (Chi<sup>2</sup>-Test: p=0,0005) spiegelt das erhöhte Risiko für Gallensteine bei Frauen wider [82], ist aufgrund fehlenden Einflusses auf die Pankreasfunktion jedoch zu vernachlässigen. Er könnte, angesichts des Überwiegens von Männern in der Kontrollgruppe (69,1 % vs. 44 %) und der höheren Prävalenz einer chronischen Pankreatitis bei Männern [7,108,122,186], allenfalls zu einer häufigeren exokrinen Pankreasinsuffizienz in der Kontrollgruppe führen. Allerdings war die Zahl der Patienten mit einer diagnostizierten chronischen Pankreatitis in unserem Patientenkollektiv gering (eine Patientin in der Gallensteingruppe).

Da eine Cholecystektomie hauptsächlich wegen Gallensteinen durchgeführt wird, war es unumgänglich, dass die Patienten der Kontrollgruppe nicht cholecystektomiert sein durften. Daher unterscheiden sich die Gruppen auch im Vorkommen einer Cholecystektomie. Eine Cholecystektomie an sich führt nicht zu einer exokrinen Pankreasinsuffizienz [26], da nach einer Cholecystektomie durch den kontinuierlichen Gallenfluss zwar die Mahlzeitenstimulierte Pankreassekretion geringer wird, jedoch eine höhere Basalsekretion auftritt [163]. Zudem besteht in unserem Patientenkollektiv kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer Cholecystektomie und insuffizienten Elastase 1-Messwerten (Chi<sup>2</sup>-Test: p=0,13).

Der ebenfalls relevante Einflussfaktor Diabetes mellitus wurde durch die Auswertung von Untergruppen der Gallensteinpatienten mit und ohne Diabetes mellitus gesondert berücksichtigt. Diese beiden Untergruppen unterscheiden sich voneinander sowie von der Kontrollgruppe ebenfalls nicht statistisch signifikant in Alter, Alkoholkonsum und hohem Alkoholkonsum (siehe 4.1.2).

Die Patienten der Gallenstein- und Kontrollgruppe stammten mehrheitlich aus unterschiedlichen Kliniken, wodurch sich Einschränkungen beim Vergleich ergeben können [168]. Die unterschiedlichen Schwerpunkte der Abteilungen spielen jedoch durch den Ausschluss von Erkrankungen (außer chronischer Pankreatitis), welche mögliche Ursache einer exokrinen Pankreasinsuffizienz sein können, keine Rolle.

Zusammengefasst können die Untersuchungsgruppen bezüglich ihrer exokrinen Pankreasfunktion miteinander verglichen werden, da sie sich in Merkmalen mit relevantem Einfluss auf die exokrine Pankreasfunktion nicht unterscheiden, wobei ein Diabetes mellitus durch die Bildung von Untergruppen bei der Auswertung gesondert berücksichtigt wurde.

## 5.2 Enzymmessungen

Insgesamt findet sich in beiden Gruppen eine hohe Anzahl pathologischer Enzymmesswerte (7-31%). Bei beiden angewandten Funktionstests kommt eine gewisse Anzahl falsch-positiver Ergebnisse vor, vor allem bei flüssiger Diarrhö durch einen Verdünnungseffekt [54,63,90,99,209]. Daher ist ein Teil der pathologischen Testergebnisse möglicherweise auf falsch-positive Ergebnisse zurückzuführen. Bei beiden Tests handelt es sich jedoch um etablierte indirekte Funktionstests der exokrinen Pankreasfunktion [193,209], welche signifikant mit direkten Funktionstests - dem Goldstandard zur Diagnose einer exokrinen Pankreasinsuffizienz [126,158,194] - korrelieren [89,90,127,194]. Besonders die Elastase 1-Bestimmung stellt einen sehr sensitiven und spezifischen Test der exokrinen Pankreasfunktion dar [46,68,127,194]. Unsere Ergebnisse zeigen daher, dass eine exokrine Pankreasinsuffizienz offenbar häufiger vorkommt, als allgemein angenommen wird.

Beim Vergleich beider Enzymbestimmungen fällt auf, dass der Unterschied zwischen den Gruppen (Gesamtgallenstein- und Gallenstein-Untergruppen versus Kontrollgruppe) bei der Chymotrypsin-Messung deutlich geringer ausfällt als bei der Elastase 1-Messung (Abbildungen 3-12). Im Gegensatz zur Elastase 1 ließen sich beim Chymotrypsin bei keinem Gruppenvergleich statistisch signifikante Unterschiede feststellen. Die Elastase 1 besitzt eine höhere Sensitivität als das Chymotrypsin, besonders bei nur mäßiger exokriner Pankreasinsuffizienz [45,63,68,90,127,130,194,209] und ist somit in der Lage Unterschiede in der exokrinen Pankreasfunktion zuverlässiger und früher zu erkennen.

Die Gallensteinpatienten mit begleitendem Diabetes mellitus zeigen bei der Elastase 1-Messung einen deutlicheren Unterschied zur Kontrollgruppe (statistisch hoch signifikant niedrigere ( $p=0,0017$ ) und statistisch signifikant häufiger insuffiziente ( $p=0,015$ ) Elastase 1-

Werte) als die Gallensteinpatienten ohne Diabetes mellitus. Eine Reihe von Studien berichtet über eine hohe Prävalenz pathologischer Elastase 1-Werte bei Diabetikern [77,85,164]. Daher könnte der höhere Anteil insuffizienter Elastase 1-Werte bei den Gallensteinpatienten mit Diabetes mellitus auf den Einfluss des Diabetes mellitus zurückzuführen sein. Umgekehrt könnte aber auch der Diabetes mellitus Ausdruck einer fortgeschrittenen Pankreaserkrankung mit endokriner Insuffizienz sein.

Der von uns gefundene Anteil mit 20 Prozent schwer insuffizienten Elastase 1-Werten ( $<100 \mu\text{g/g}$ ) liegt etwas höher als der von *Rathmann et al.* [164] gefundene Anteil von 11,9 Prozent bei Typ II-Diabetikern (auch bei uns überwiegend Typ II-Diabetiker).

Zur Untersuchung der Fragestellung wird aufgrund des Fehlens eines Diabetes mellitus in der Kontrollgruppe die Gruppe der Gallensteinpatienten ohne Diabetes herangezogen. Bei diesen Gallensteinpatienten fand sich häufig eine exokrine Pankreasinsuffizienz ermittelt durch Elastase 1-Bestimmung (25 %  $E1 \leq 200 \mu\text{g/g}$ ). Diese war auch häufiger als in der Kontrollgruppe, der Unterschied jedoch statistisch insignifikant (Abbildungen 7, 8). Die Gallensteinpatienten zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe einen Trend zu niedrigeren Elastase 1-Messwerten ( $p=0,061$ ). Beim Vergleich der Elastase 1-Messungen zwischen diesen beiden Gruppen ergibt sich - ebenso bei den anderen Gruppenvergleichen - bei Berücksichtigung der absoluten Messwerte ein größerer Unterschied zwischen den Gruppen als bei Zugrundelegen der Referenzbereiche (insuffizient / suffizient). Dies wird verständlich, wenn man bedenkt, dass die Messwerte ein kontinuierliches Spektrum darstellen und die Grenzen der Referenzbereiche artifiziiell sind [68,194]. Vor diesem Hintergrund könnte man den Trend zu niedrigeren Elastase 1-Werten als Hinweis auf eine beginnende oder nur leichtgradige exokrine Pankreasfunktionsstörung bei den Gallensteinpatienten interpretieren, die noch nicht ausgeprägt genug ist, um auch zu einem höheren Anteil eindeutig pathologischer Messwerte im Vergleich zur Kontrollgruppe zu führen.

Zwei andere Studien [157,174] untersuchten ebenfalls die exokrine Pankreasfunktion bei Gallensteinträgern, allerdings mittels direkter Funktionstests. Sie fanden ebenfalls eine hohe Prävalenz (14 [157] und 15 [174] Prozent) exokriner Pankreasfunktionsstörungen bei Gallensteinträgern, können jedoch die Frage nach einem erhöhten Risiko einer exokrinen Pankreasinsuffizienz bei Gallensteinträgern nicht eindeutig beantworten. *Sato et al.* [174] untersuchten keine Kontrollgruppe. Bei *Otte et al.* [157] unterschieden sich einige der untersuchten Variablen bei den Gallensteinträgern zwar statistisch signifikant von einer gesunden Kontrollgruppe, sie interpretierten die Funktionsstörungen aber nicht als exokrine Pankreasinsuffizienz. Als gemeinsames Ergebnis beider Studien kann man jedoch schließen,

dass eine Pankreasfunktionsstörung bei der Mehrzahl der Gallensteinträger nur leichtgradig war. Bei *Sato et al.* [174] lag in etwa zwei Drittel der Fälle eine leichtgradige exokrine Pankreasinsuffizienz vor und die bei *Otte et al.* [157] gefundene exokrine Pankreasfunktionsstörung kann auch allenfalls als leichtgradige exokrine Pankreasinsuffizienz beurteilt werden.

Die direkten Pankreasfunktionstests haben die höchste Sensitivität zur Diagnose einer exokrinen Pankreasinsuffizienz [126,133,158,194], wohingegen die Sensitivität der Elastase 1 zur Diagnose einer nur leichten exokrinen Pankreasinsuffizienz begrenzt ist [119,130,210]. Eine leichtgradige Funktionseinschränkung bei Gallensteinträgern könnte erklären, wieso sich bei uns mittels Elastase 1-Messung kein signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen finden ließ.

Es gibt eine Reihe weiterer Gründe, wieso sich bei uns die Enzymmessungen zwischen Gallensteinpatienten (ohne Diabetes mellitus) und Kontrollpatienten nicht stärker unterscheiden. Eine schwere bis mittlere exokrine Pankreasinsuffizienz ist bei den Gallensteinpatienten häufiger als bei Kontrollpatienten, so dass möglicherweise bei einer größeren Fallzahl dieser Unterschied statistische Signifikanz erreichen würde. Eventuell ist auch die Auswahl der Gallensteinpatienten zu unspezifisch, da sowohl symptomatische, asymptomatische, Cholecysto- und Choledocholithiasis-Patienten mit ganz unterschiedlicher Erkrankungsdauer in die Studie eingeschlossen wurden. Es könnte eine Untergruppe existieren, welche ein höheres Risiko für eine exokrine Pankreasinsuffizienz aufweist. Allerdings fanden *Sato et al.* [174] keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Dauer des Bestehens symptomatischer Gallensteine (<1 bis >10 Jahre) und den Ergebnissen des Sekretin-Tests sowie auch histologischen Veränderungen des Pankreas.

Unter Umständen hätte die Genauigkeit durch die Verwendung mehrerer Stuhlproben erhöht werden können, was teilweise empfohlen wird [72,209], allgemein wird die Bestimmung einer Stuhlprobe jedoch als ausreichend angesehen [104,127]. Da durch die Kombination mehrerer indirekter Funktionstests die Spezifität erhöht wird, die Sensitivität jedoch gleichzeitig stark sinkt [69,89], wurden die Ergebnisse beider Enzymbestimmungen jeweils nur getrennt zur Bewertung einer exokrinen Pankreasinsuffizienz herangezogen.

### 5.3 Symptomatik

Insgesamt wurden bei Gallensteinpatienten und Kontrollen gastrointestinale Beschwerden häufig angegeben (durchschnittlich 23 - 44 %). Die Gallensteinpatienten gaben am häufigsten

Speisenunverträglichkeiten, Oberbauch-Blähungen und Oberbauch-Druckgefühl an. In der Kontrollgruppe wurden am häufigsten Oberbauch-Blähungen und Speisenunverträglichkeiten genannt. *Otte* [156] fand bei der Befragung von 100 Patienten mit Gallensteinen eine ähnlich hohe Prävalenz gastrointestinaler Symptome (durchschnittlich 35 %).

In der Gallensteingruppe (gesamt) fanden sich statistisch signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe Oberbauch-Druckgefühl, Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Fett- und Speisenunverträglichkeit als Zeichen rezidivierender oder persistierender Gallensteinbedingter Symptome bei den gallensteintragenden Patienten [18,82] bzw. als Zeichen eines sogenannten „Post-Cholecystektomie“-Syndroms bei den cholecystektomierten Patienten (~ ein Drittel) [22,61,64]. Bauchschmerzen waren in der Gallensteingruppe in allen Intensitätsstufen höher als in der Kontrollgruppe. Die Bauchschmerzen waren in der Gallensteingruppe am häufigsten im Oberbauch (~ ein Drittel) und rechten oberen Quadranten lokalisiert (~ ein Drittel), typischen Schmerzlokalisationen bei Gallenkoliken [82]. In der Kontrollgruppe konnte die Mehrzahl der Patienten den Schmerz nicht genau lokalisieren.

Interessanterweise fanden sich bei den Gallensteinpatienten mit begleitendem Diabetes mellitus, im Gegensatz zu den Gallensteinpatienten ohne Diabetes, Bauchschmerzen nicht statistisch signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe. Es bleibt offen, ob hierfür eine diabetische Neuropathie verantwortlich ist (83 % Diabetesdauer über 5 Jahre).

Es erscheint kaum möglich die Gallenstein-bedingte Symptomatik von Symptomen einer chronischen Pankreatitis abzugrenzen, was auch *Kiefhaber et al.* [91] und *Gambill et al.* [59] schon beschrieben: Die Symptome einer biliären chronischen Pankreatitis können durch die Symptome einer Gallenwegserkrankung überdeckt werden.

Abdominelle Schmerzen sind das Hauptsymptom einer chronischen Pankreatitis [115,138], jedoch ähneln sich die Schmerzlokalisationen bei chronischer Pankreatitis [7,11] und Gallenkoliken [82]. Es gibt kein für die chronische Pankreatitis diagnostisches Schmerzmuster [57]. *Otte* [156] fand beim Vergleich der anamnestischen Angaben von Gallenstein- und chronisch Pankreatitis-Kranken ähnlich häufige Angaben dyspeptischer Beschwerden (Meteorismus, Völlegefühl, Übelkeit) und von Speisen- und Fettunverträglichkeiten. Er fand keine spezifische Speisenunverträglichkeit bei chronischer Pankreatitis, da die Gallensteinträger sehr ähnliche Angaben machten.

Eine exokrine Pankreasinsuffizienz macht sich klinisch durch eine Steatorrhoe mit Diarrhö, voluminösen, übelriechenden, breiigen Fettstühlen, Blähungen und Gewichtsverlust klinisch bemerkbar [26,43,57]. Die Gallensteinpatienten haben einen durchschnittlich höheren Body Mass Index als die Kontrollgruppe und sind mehrheitlich übergewichtig (Anhang 8.1:

Tabellen 7, 8), worin sich das höhere Risiko für Gallensteine bei Übergewicht widerspiegelt [19,191]. In der Untergruppe der Gallensteinpatienten ohne Diabetes mellitus fanden sich im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht statistisch signifikant häufiger Symptome einer Malassimilation bzw. exokrinen Pankreasinsuffizienz (Blähungen, unfreiwilliger Gewichtsverlust, dünner Stuhl, hohe Stuhlfrequenz). Auch wenn sich mit den abgefragten Merkmalen nur ein Teil der Symptome einer exokrinen Pankreasinsuffizienz erfassen ließ, scheint eine manifeste Steatorrhoe bei den Gallensteinpatienten (ohne Diabetes) nicht häufiger als in der Kontrollgruppe vorzuliegen. Eine Steatorrhoe tritt erst bei einer fortgeschrittenen exokrinen Pankreasinsuffizienz auf, wenn die exokrine Pankreassekretion auf weniger als 10 Prozent abgesunken ist [42]. Der Befund passt zum Ergebnis der Elastase 1-Messungen bei den Gallensteinpatienten ohne Diabetes mellitus.

Dagegen fanden sich bei den Gallensteinpatienten mit begleitendem Diabetes mellitus einige Symptome einer Malassimilation bzw. exokrinen Pankreasinsuffizienz statistisch signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe (Blähungen, Fett- und Speisenunverträglichkeit, heller Stuhl, trendweise dünner Stuhl). Obwohl diese Symptome letztlich unspezifisch sind und es auch keine pathognomonischen Symptome einer Malassimilation (mit Ausnahme einiger Stuhlqualitäten) gibt [124], passt der Befund zum Nachweis einer hohen Prävalenz einer Steatorrhoe bei Diabetikern [74] und stimmt mit dem Ergebnis der Elastase 1-Messungen bei den Gallensteinpatienten mit Diabetes mellitus überein.

#### **5.4 Risikofaktoren einer exokrinen Pankreasinsuffizienz in der Studie**

Aufgrund der höheren Sensitivität und Spezifität wurde die Elastase 1 zur Frage nach weiteren Risikofaktoren einer exokrinen Pankreasinsuffizienz im untersuchten Patientenkollektiv ausgewählt [194,209].

Passend zum Befund einer exokrinen Pankreasinsuffizienz haben die Patienten mit insuffizienten Elastase 1-Messwerten ( $E1 \leq 200 \mu\text{g/g}$ ) statistisch signifikant einen niedrigeren, durchschnittlichen Body Mass Index als die Patienten mit suffizienten Elastase 1-Messwerten ( $E1 > 200 \mu\text{g/g}$ ) ( $p=0,038$ ). Der Mittelwert liegt auch bei den Elastase 1-Insuffizienten, entsprechend der Übergewichtigkeit der Gesamtpatientengruppe, mit  $26 \text{ kg/m}^2$  noch im übergewichtigen Bereich.

Die Patienten mit insuffizienten und suffizienten Elastase 1-Werten der altersangeglichenen Untersuchungsgruppen zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied im Altersdurchschnitt (Welch-Test:  $p=0,11$ ). In der logistischen Regression der Screening-Gruppen

zeigte Alter jedoch einen trendweisen Einfluss auf das Vorliegen einer Insuffizienz des Elastase 1-Wertes ( $p=0,06$ ).

Anhand der Symptomatik konnte keine Patientengruppe mit besonders hoher Prävalenz einer exokrinen Pankreasinsuffizienz identifiziert werden, da kein Symptom bei den Elastase 1-insuffizienten Patienten statistisch signifikant häufiger vorkam (Anhang 8.1: Tabelle 33). Lediglich bei Speisenunverträglichkeit ist ein Trend zu häufigerem Auftreten bei den Elastase 1-Insuffizienten nachweisbar ( $p=0,067$ ).

Passend zum Befund der Enzymmessungen fand sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Elastase 1-Insuffizienz ( $p=0,021$ ).

### **5.5 Mögliche Ursachen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz bei Gallensteinträgern**

*Otte et al.* [157] interpretierten ihre pathologischen Funktionstests bei Gallensteinträgern als Zeichen einer spezifischen Pankreasfunktionsstörung bei Cholelithiasis, da sie kein, für eine chronische Pankreatitis typisches, Sekretionsmuster fanden. Als Mechanismus schlugen sie eine verminderte Stimulation der Pankreassekretion durch einen, bei Cholelithiasis auftretenden, relativen Mangel an Gallensalzen vor.

In der Tat beweist eine exokrine Pankreasinsuffizienz alleine noch nicht eine chronische Pankreatitis, da auch andere Ursachen - wenn auch erheblich seltener - in Betracht kommen [5,53] und eine chronische Pankreatitis üblicherweise durch die Kombination von Funktionstests und Bildgebung diagnostiziert wird [35,89,107,202]. Interessant wäre es daher in diesem Zusammenhang zu wissen, ob Patienten mit exokriner Funktionsstörung auch häufig morphologische Veränderungen z.B. Pankreasgangveränderungen aufweisen, was mit obigem Mechanismus nicht zu erklären wäre. Bei Gallensteinträgern konnte unabhängig von der exokrinen Funktion eine hohe Prävalenz von ERCP-Pankreasgangveränderungen nachgewiesen werden [20,76,142,173]. *Hardt et al.* [75] konnten in einem Patientenkollektiv, welches jedoch nicht nur aus Gallensteinträgern bestand, eine signifikante Korrelation von pathologischen Elastase 1-Messwerten und ERCP-Pankreasgangveränderungen nachweisen. Bei *Sato et al.* [174] korrelierten bei Gallensteinträgern pathologische Sekretin-Tests statistisch signifikant mit Häufigkeit und Ausmaß histologischer Veränderungen in Pankreasbiopsien. Diese Hinweise, dass bei Gallensteinpatienten mit einer exokrinen Funktionsstörung auch die Pankreasmorphologie gestört ist, legen nahe, dass eine exokrine Pankreasfunktionsstörung bei Gallensteinpatienten über den Mechanismus einer chronischen Pankreatitis verursacht wird.



In der Pathogenese, über den Gallensteine eine chronische Pankreatitis verursachen könnten, rückt die Papilla Vateri in den Blickpunkt, da Gallensteine die häufigste Ursache einer Papillenstenose darstellen [55,97] und eine Dysfunktion des Spinkter Oddi - als Teil der Papilla Vateri - bei Patienten mit chronischer Pankreatitis häufig nachgewiesen werden konnte [199,208]. Durch die fortwährende Pankreassekretion gegen das Hindernis der Papillenobstruktion [24], möglicherweise in Kombination mit zusätzlichen Belastungsfaktoren wie z.B. Alkohol, könnte eine obstruktive chronische Pankreatitis entstehen [179].

## 5.6 Schlussfolgerungen

- Eine hohe Prävalenz pathologischer Enzymmesswerte (Elastase 1 und Chymotrypsin) in beiden Gruppen lässt vermuten, dass eine exokrine Pankreasinsuffizienz in der allgemeinen Bevölkerung möglicherweise häufiger vorkommt, als allgemein angenommen wird.
- Die Chymotrypsinbestimmung war aufgrund einer niedrigen Sensitivität, im Gegensatz zur Elastase 1, nicht in der Lage signifikante Gruppenunterschiede aufzuzeigen und erscheint daher für zukünftige Studien weniger geeignet.
- Es konnte - in Übereinstimmung zu anderen Studien - ein signifikanter Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und exokriner Pankreasfunktion bestätigt werden, welcher daher bei zukünftigen Studien der exokrinen Pankreasfunktion berücksichtigt werden muss.
- Als weiterer Einflussfaktor auf die exokrine Pankreasfunktion konnte Alter bestätigt werden, welches somit ebenfalls zu berücksichtigen ist.
- Trotz häufigerer exokriner Pankreasinsuffizienz bei den Gallensteinpatienten im Vergleich zur Kontrollgruppe (25% versus 19 %), ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen nachweisen.
- Es finden sich Anhaltspunkte (niedrigere Elastase 1-Werte, Daten anderer Studien der exokrinen Pankreasfunktion), die darauf hinweisen, dass Gallensteinpatienten ein erhöhtes Risiko für eine leichtgradige exokrine Pankreasinsuffizienz aufweisen.
- Die Gallensteinpatienten wurden von uns nicht weiter differenziert, weshalb einzelne Untergruppen von Gallensteinträgern (z.B. mit Choledocholithiasis) ein erhöhtes Risiko auch für eine schwere und mittelschwere exokrine Pankreasinsuffizienz aufweisen könnten.

- Diese Annahmen sollten in weiteren Untersuchungen bestätigt werden, welche entweder genauere Methoden (direkte Funktionstests) verwenden müssten, oder - um die Vorteile der Elastase 1 als Screeningverfahren zu nutzen - versuchen müssten, Untergruppen von Gallensteinpatienten zu identifizieren, welche eine höhergradige oder häufigere exokrine Pankreasinsuffizienz aufweisen.
- Theoretische Überlegungen legen nahe, dass der Nachweis einer exokrinen Pankreasinsuffizienz bei Gallensteinpatienten einen Hinweis auf eine biliäre chronische Pankreatitis darstellen könnte.

## 6.1 ZUSAMMENFASSUNG

Zur Untersuchung der Prävalenz einer exokrinen Pankreasfunktionsstörung bei Gallensteinträgern wurden 91 Gallensteinpatienten und 94 Kontrollpatienten ohne Gallensteinerkrankung miteinander verglichen. Die exokrine Pankreasfunktion wurde durch Messung der beiden Enzyme Chymotrypsin und Elastase 1 im Stuhl bestimmt. Gastrointestinale Symptome wurden anamnestisch mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens ermittelt.

Die Gallenstein- und Kontrollgruppe unterschieden sich nicht signifikant in Merkmalen mit relevantem Einfluss auf die exokrine Pankreasfunktion (Alter, Alkoholkonsum). Ein Diabetes mellitus wurde durch die Bildung von Untergruppen bei der Auswertung gesondert berücksichtigt.

Gastrointestinale Symptome fanden sich in beiden Gruppen in hoher Prävalenz. In der Gallensteingruppe wurden die meisten Symptome (Oberbauch-Druckgefühl, Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Fett- und Speisenunverträglichkeit) signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe angegeben, als Zeichen einer hohen Prävalenz persistierender und rezidivierender Gallenstein-bedingter Beschwerden bei den untersuchten Gallensteinpatienten.

Pathologische Enzymmesswerte fanden sich in beiden Gruppen ebenfalls in hoher Prävalenz. Trotz einer gewissen Anzahl potentieller falsch-positiver Ergebnisse, kommt demnach möglicherweise eine exokrine Pankreasinsuffizienz in der allgemeinen Bevölkerung wesentlich häufiger vor als bisher angenommen.

Die Chymotrypsinmessung war im Gegensatz zur Elastase 1 - übereinstimmend mit anderen Studien mit dem Nachweis einer geringeren Sensitivität des Chymotrypsin - nicht in der Lage zwischen den Untersuchungs- oder Untergruppen signifikante Unterschiede zu zeigen. Chymotrypsin erscheint daher für zukünftige Untersuchungen der exokrinen Pankreasfunktion weniger geeignet als die Elastase 1.

Bei den Gallensteinpatienten konnte, trotz einer hohen Prävalenz pathologischer Elastase 1-Werte (25 %), eine exokrine Pankreasinsuffizienz (anhand der Elastase 1- und Chymotrypsin-Messungen) nicht signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Auch Symptome einer Malassimilation fanden sich bei den Gallensteinpatienten nicht signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe. Die Gallensteinpatienten zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe jedoch einen Trend zu niedrigeren Elastase 1-Messwerten ( $p=0,061$ ). Hieraus kann - unter Berücksichtigung der Daten anderer Studien der exokrinen Pankreasfunktion bei Gallensteinträgern - geschlossen werden, dass Gallensteinträger möglicherweise ein erhöhtes

Risiko für eine leichtgradige exokrine Pankreasinsuffizienz aufweisen. Diese Annahme muss in weiteren Studien bestätigt werden.

Als Risikofaktoren einer exokrinen Pankreasinsuffizienz konnten in erster Linie ein Diabetes mellitus und in geringerem Umfang Alter bestätigt werden, welche somit auch bei zukünftigen Studien der exokrinen Pankreasfunktion berücksichtigt werden sollten.

## 6.2 ABSTRACT

To investigate the prevalence of exocrine pancreatic functional disorders in persons with gallstones, 91 patients with gallstones and 94 control patients without gallstone disease were compared with each other. The exocrine pancreatic function was determined by the measurement of the chymotrypsin and elastase 1 enzymes in the stool. Gastrointestinal symptoms were ascertained by anamnesis with the aid of a standardized questionnaire.

The gallstone and control group did not differ significantly in characteristics with relevance to exocrine pancreatic function (age, alcohol consumption). The influence of diabetes mellitus was considered separately in the evaluation by the establishment of subgroups.

Gastrointestinal symptoms were found in both groups with high prevalence. In the gallstone group, most symptoms (epigastric sensation of pressure, abdominal pain, nausea and vomiting, fat and food indigestibility) were mentioned significantly more often than in the control group. This was an indication of a high prevalence of persistent and recurrent gallstone-related complaints of the investigated gallstone patients.

In both groups, pathological measured enzyme values were also found with high prevalence. Despite a certain quantity of potentially false-positive results, it seems possible, that an exocrine pancreatic insufficiency is more widespread within the general population than assumed thus far.

In accordance with other studies showing evidence of a lower sensitivity of chymotrypsin, the chymotrypsin measurement, in contrast to elastase 1, was unable to show significant differences between the investigated main or subgroups. Therefore, chymotrypsin seems to be less suitable for future studies of the exocrine pancreatic function than elastase 1.

Despite a high prevalence of pathological elastase 1 values (25%) within the gallstone patient group, a significantly more frequent occurrence of exocrine pancreatic insufficiency (based on the elastase 1 and chymotrypsin measurements) vs. that of the control group could not be determined. Also, malassimilation symptoms were not found significantly more often in the gallstone than in the control group. Nevertheless, the gallstone patients showed, in contrast to the control group, a trend towards lower measured values of elastase 1 ( $p = 0.061$ ). Considering the data from other studies of the exocrine pancreatic function in gallstone patients, it can be concluded, that patients with gallstones possibly have a higher risk for a mild exocrine pancreatic insufficiency. This assumption must be confirmed in further studies. The risk factors for an exocrine pancreatic insufficiency which could be confirmed were primarily diabetes mellitus and, to a lesser extent, age. These factors should be considered in future studies of the exocrine pancreatic function.

---

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Copenhagen pancreatitis study. An interim report from a prospective epidemiological multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 1981; 16: 305-12
- 2 Aldrete JS, Jimenez H, Halpern NB: Evaluation and Treatment of Acute and Chronic Pancreatitis. *Ann Surg* 1980; 191: 664-71
- 3 Amann ST, Bishop M, Curington C, Toskes PP: Fecal pancreatic elastase 1 is inaccurate in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Pancreas* 1996; 13: 226-30
- 4 Ammann R: Die idiopathische "juvenile" chronische Pankreatitis. Zum Problem der Beziehungen zwischen idiopathischer und alkohol-induzierter chronischer Pankreatitis. *Dtsch Med Wschr* 1976; 101: 1789-94
- 5 Ammann R: Diagnose und Therapie der alkoholischen chronischen Pankreatitis. Eine kritische Standortbestimmung. *Schweiz Med Wschr* 1985; 115 Suppl 19: 42-51
- 6 Ammann R, Sulser H: Die "senile" chronische Pankreatitis- eine neue nosologische Einheit ? Beobachtungen an 38 Fällen. Hinweise auf eine vaskuläre Ursache und Beziehungen zur primär schmerzlosen chronischen Pankreatitis. *Schweiz Med Wschr* 1976; 106: 429-37
- 7 Ammann RW: Zur Klinik und Differentialdiagnose der chronischen Pankreatitis. Berücksichtigung des Langzeitverlaufs von 258 Patienten. *Schweiz Med Wschr* 1980; 110: 1322-27
- 8 Ammann RW: Chronic pancreatitis in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 19: 905-14
- 9 Ammann RW: A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of an international workshop on chronic pancreatitis. *Pancreas* 1997; 14: 215-21
- 10 Ammann RW, Muellhaupt B: Progression of alcoholic acute to chronic pancreatitis. *Gut* 1994; 35: 552-6
- 11 Ammann RW, Muellhaupt B: The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1999; 116: 1132-40
- 12 Ammann RW, Heitz PU, Klöppel G: Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study. *Gastroenterology* 1996; 111: 224-31

- 13 Ammann RW, Akovbiantz A, Largiader F, Schueler G: Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. *Gastroenterology* 1984; 86: 820-8
- 14 Ammann RW, Buehler H, Bruehlmann W, Kehl O, Muench R, Stamm B: Acute (nonprogressive) alcoholic pancreatitis: prospective longitudinal study of 144 patients with recurrent alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 1986; 1: 195-203
- 15 Anand BS, Vij JC, Mac HS, Chowdhury V, Kumar A: Effect of aging on the pancreatic ducts: a study based on endoscopic retrograde pancreatography. *Gastrointest Endosc* 1989; 35: 210-13
- 16 Andersen BN, Pedersen NT, Scheel J, Worning H: Incidence of alcoholic chronic pancreatitis in Copenhagen. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 247-52
- 17 Angelini G, Cavallini G, Pederzoli P, Bovo P, Bassi C, Di Francesco V, Frulloni L, Sgarbi D, Talamini G, Castagnini A: Long-term outcome of acute pancreatitis: a prospective study with 118 patients. *Digestion* 1993; 54: 143-47
- 18 Attili AF, De Santis A, Capri R, Repice AM, Maselli S: The natural history of gallstones: the GREPCO experience. The GREPCO Group. *Hepatology* 1995; 21: 655-60
- 19 Attili AF, Capocaccia R, Carulli N, Festi D, Roda E, Barbara L, Capocaccia L, Menotti A, Okolicsanyi L, Ricci G, Lalloni L, Mariotti S, Sama C, Scafato E: Factors associated with gallstone disease in the MICOL experience. Multicenter Italian Study on Epidemiology of Cholelithiasis. *Hepatology* 1997; 26: 809-18
- 20 Axon ATR, Ashton MG, Lintott DJ: Pancreatogram changes in patients with calculous biliary disease. *Br J Surg* 1979; 66: 466-70
- 21 Barthet M, Affriat C, Bernard JP, Berthezene P, Dagorn JC, Sahel J: Is biliary lithiasis associated with pancreatographic changes ? *Gut* 1995; 36: 761-65
- 22 Bates T, Ebbs SR, Harrison M, A'Hern RP: Influence of cholecystectomy on symptoms. *Br J Surg* 1991; 78: 964-7
- 23 Becker V: Pathogenese und pathologische Anatomie der chronischen Pankreatitis. *Schweiz Med Wschr* 1970; 100: 1194-1200
- 24 Becker V: Chronische Pankreatitis. Thieme, Stuttgart, 1984; 83-114
- 25 Berger HJ: Gallenwegserkrankungen und chronische Pankreatitis. *Med Welt* 1966; 47: 2551-52

- 26 Bosseckert H: Die Bedeutung der partiellen und totalen Pankreatektomie für die Digestion. In: Delbrück H, Layer P, Kaiser D, Bosseckert H, Ditschuneit H (Hrsg.): Die Gesichter der Pankreasinsuffizienz. Einhorn-Press, Reinbek, 1994; 71-102
- 27 Bozkurt T, Maroske D, Adler G: Exocrine pancreatic function after recovery from necrotizing pancreatitis. *Hepatology* 1995; 42: 55-8
- 28 Bradley ELr: A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 1993; 128: 586-90
- 29 Braganza JM: A framework for the aetogenesis of chronic pancreatitis. *Digestion* 1998; 59 Suppl 4: 1-12
- 30 Bruno MJ: Current insights into the pathogenesis of acute and chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2001; Suppl 234: 103-8
- 31 Carter DC: Pancreatitis and the biliary tree: the continuing problem. *Am J Surg* 1988; 155: 10-17
- 32 Cavallini G, Frulloni L, Pederzoli P, Talamini G, Bovo P, Bassi C, Di Francesco V, Vaona B, Falconi M, Sartori N, Angelini G, Brunori MP, Filippini M: Long-term follow-up of patients with chronic pancreatitis in Italy. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 880-89
- 33 Cavallini G, Bovo P, Vaona B, Francesco Vd, Frulloni L, Rigo L, Brunori MP, Andreus MC, Tebaldi M, Sgarbi D, Angelini G, Talamini G, Procacci C, Pederzoli P, Filippini M: Chronic obstructive pancreatitis in humans is a lithiasic disease. *Pancreas* 1996; 13: 66-70
- 34 Chari ST, Singer MV: The problem of classification and staging of chronic pancreatitis. Proposals based on current knowledge of its natural history. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 949-60
- 35 Clain JE, Pearson RK: Diagnosis of chronic pancreatitis. Is a gold standard necessary? *Surg Clin North Am* 1999; 79: 829-45
- 36 Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, Knowles MR, Silverman LM, Jowell PS: Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998; 339: 653-58
- 37 Comfort M, Steinberg A: Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology* 1952; 21: 54-63



- 38 Comfort MW, Gambill EE, Baggenstoss AH: Chronic relapsing pancreatitis. A study of twenty-nine cases without associated disease of the biliary or gastro-intestinal tract. *Gastroenterology* 1946; 6: 239-85, 376-408
- 39 Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, Arico S: Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis. *Addiction* 1999; 94: 1551-73
- 40 Dani R, Penna FJ, Nogueira CE: Etiology of chronic calcifying pancreatitis in Brazil: a report of 329 consecutive cases. *Int J Pancreatol* 1986; 1: 399-406
- 41 DiMagno EP, Chari S: Acute Pancreatitis. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (Hrsg.): *Gastrointestinal and Liver Disease*. Band 1, 7. Aufl. Saunders, Philadelphia, London, New York, 2002; 913-941
- 42 DiMagno EP, Go VLW, Summerskill WHJ: Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* 1973; 288: 813-15
- 43 Ditschuneit H: Pankreatogene Maldigestion. In: Delbrück H, Layer P, Kaiser D, Bosseckert H, Ditschuneit H (Hrsg.): *Die Gesichter der Pankreasinsuffizienz*. Einhorn-Press, Reinbek, 1994; 103-23
- 44 Doerr W: Pathogenese der akuten und chronischen Pankreatitis. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 1964; 70: 718-58
- 45 Domínguez-Muñoz JE, Hieronymus C, Sauerbruch T, Malfertheiner P: Fecal elastase test: evaluation of a new noninvasive pancreatic function test. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1834-37
- 46 Dominici R, Franzini C: Fecal elastase-1 as a test for pancreatic function: a review. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 325-32
- 47 Doppl WE, Schnell-Kretschmer H, Sziegoleit A, Klör HU: Pankreaselastase 1 im Stuhl - ein neuer Parameter zur Funktionsdiagnostik des exokrinen Pankreas. *Medwelt* 1994; 45: 97-99
- 48 Durbec JP, Sarles H: Multicenter survey of the etiology of pancreatic diseases. Relationship between the relative risk of developing chronic pancreatitis and alcohol, protein and lipid consumption. *Digestion* 1978; 18: 337-50
- 49 Ectors N, Maillet B, Aerts R, Geboes K, Donner A, Borchard F, Lankisch P, Stolte M, Lüttges J, Kremer B, Klöppel G: Non-alcoholic duct destructive chronic pancreatitis. *Gut* 1997; 41: 263-68

- 50 Ehrhardt-Schmelzer S, Otto J, Schlaeger R, Lankisch PG: Faecal chymotrypsin for investigation of exocrine pancreatic function: A comparison of two newly developed tests with the titrimetric method. *Z Gastroenterologie* 1984; 22: 647-51
- 51 Elta GH: Motility and dysmotility of the biliary tract and sphincter of oddi. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (Hrsg.): *Gastrointestinal and Liver Disease*. Band 1, 7. Aufl. Saunders, Philadelphia, London, New York, 2002; 1043-1050
- 52 Esposito I, Friess H, Büchler MW: Molecular mechanisms in chronic pancreatitis. *Zentralbl Chir* 2001; 126: 867-72
- 53 Etemad B, Whitcomb DC: Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001; 120: 682-707
- 54 Fischer B, Hoh S, Wehler M, Hahn EG, Schneider HT: Faecal Elastase-1: Lyophilization of Stool Samples Prevents False Low Results in Diarrhoea. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 771-4
- 55 Födisch H: Feingewebliche Studien zur Orthologie und Pathologie der Papilla Vateri. Band 24, Georg Thieme, Stuttgart, 1972; 1-58
- 56 Foitzik T, Buhr HJ: Neue Aspekte in der Pathophysiologie der chronischen Pankreatitis. *Chirurg* 1997; 68: 855-64
- 57 Forsmark CE: Chronic pankreatitis. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (Hrsg.): *Gastrointestinal and Liver Disease*. Band 1, 7. Aufl. Saunders, Philadelphia, London, New York, 2002; 943-969
- 58 Freundt KJ: Toxikologie. In: Estler C (Hrsg.): *Pharmakologie und Toxikologie*. 4. Aufl. Schattauer, Stuttgart New York, 1995; 675
- 59 Gambill EE, Comfort MW, Baggenstoss AH: Chronic relapsing pancreatitis: an analysis of 27 cases associated with disease of the biliary tract. *Gastroenterology* 1948; 11: 1-33
- 60 Gaus W: Medizinische Statistik und Informationsverarbeitung. In: Reinhardt G (Hrsg.): *Ökologisches Stoffgebiet*. 2. Aufl. Hippokrates, Stuttgart, 1995; 623-56
- 61 Gilliland TM, Traverso LW: Modern standards for comparison of cholecystectomy with alternative treatments for symptomatic cholelithiasis with emphasis on long-term relief of symptoms. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170: 39-44
- 62 Glasbrenner B, Adler G: Entzündliche Erkrankungen des Pankreas. In: Adler G, Beglinger C, Manns MP, Müller-Lissner S, Schmiegel W (Hrsg.): *Klinische Gastroenterologie und Stoffwechsel*. Springer, Berlin Heidelberg New York, 2000; 369

- 63 Glasbrenner B, Schön A, Klatt S, Beckh K, Adler G: Clinical evaluation of the faecal elastase test in the diagnosis and staging of chronic pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 1117-20
- 64 Glasgow RE, Mulvihill SJ: Surgical management of gallstone disease and postoperative complications. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (Hrsg.): *Gastrointestinal and Liver Disease*. Band 1, 7. Aufl. Saunders, Philadelphia, London, New York, 2002; 1091-1105
- 65 Gorry MC, Ghabbaizedeh D, Furey W, Gates LKJ, Preston RA, Aston CE, Zhang Y, Ulrich C, Ehrlich GD, Whitcomb DC: Mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with recurrent acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1997; 113: 1063-68
- 66 Gu ZY, Zhang KH: Chronic Pancreatitis in China: Etiology and Management. *World J Surg* 1990; 14: 28-31
- 67 Gullo L, Barbara L, Labo G: Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis. *Gastroenterology* 1988; 95: 1063-8
- 68 Gullo L, Ventrucchi M, Tomassetti P, Migliori M, Pezzilli R: Fecal elastase 1 determination in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 210-13
- 69 Gunkel U, Bitterlich N, Keim V: Value of combinations of pancreatic function tests to predict mild or moderate chronic pancreatitis. *Z Gastroenterol* 2001; 39: 207-11
- 70 Haaber AB, Rosenfalck AM, Hansen B, Hilsted J, Larsen S: Bone mineral metabolism, bone mineral density, and body composition in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. *Int J Pancreatol* 2000; 27: 21-7
- 71 Haber P, Wilson J, Apte M, Korsten M, Pirola R: Individual susceptibility to alcoholic pancreatitis: still an enigma. *J Lab Clin Med* 1995; 125: 305-12
- 72 Hamwi A, Veitl M, Maenner G, Vogelsang H, Szekeres T: Pancreatic elastase 1 in stool: variations within one stool passage and individual changes from day to day. *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112: 32-5
- 73 Hanck C, Singer MV: Klassifikation der chronischen Pankreatitis. *Z Gastroenterol* 1999; 37: 113-15
- 74 Hardt PD, Hauenschild A, Jaeger C, Teichmann J, Bretzel RG, Klör HU: High prevalence of steatorrhea in 101 diabetic patients likely to suffer from exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations: a prospective multicenter study. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1688-92

- 75 Hardt PD, Marzeion AM, Schnell-Kretschmer H, Wusten O, Nalop J, Zekorn T, Klör HU: Fecal elastase 1 measurement compared with endoscopic retrograde cholangiopancreatography for the diagnosis of chronic pancreatitis. *Pancreas* 2002; 25: e6-9
- 76 Hardt PD, Bretz L, Krauss A, Schnell-Kretschmer H, Wüsten O, Nalop J, Zekorn T, Klör HU: Pathological pancreatic exocrine function and duct morphology in patients with cholelithiasis. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 536–39
- 77 Hardt PD, Hauenschild A, Nalop J, Marzeion AM, Jaeger C, Teichmann J, Bretzel RG, Hollenhorst M, Klör HU: High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients. *Pancreatology* 2003; 3: 395-402
- 78 Hastier P, Buckley MJ, Dumas R, Kuhdorf H, Staccini P, Demarquay JF, Caroli-Bosc FX, Delmont JP: A study of the effect of age on pancreatic duct morphology. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 53-57
- 79 Heij HA, Obertop H, Schmitz PI, Blankenstein Mv, Westbroek DL: Evaluation of the secretin-cholecystokinin test for chronic pancreatitis by discriminant analysis. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 35-40
- 80 Hoe Lv, Gryspeerdt S, Ectors N, Steenbergen Wv, Aerts R, Baert AL, Marchal G: Nonalcoholic duct-destructive chronic pancreatitis: imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170: 643-47
- 81 Hogan WJ, Geenen JE: Biliary dyskinesia. *Endoscopy* 1988; 20 Suppl 1: 179-83
- 82 Horton JD, Bilhartz LE: Gallstone Disease and its Complications. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (Hrsg.): *Gastrointestinal and Liver Disease*. Band 1, 7. Aufl. Saunders, Philadelphia, London, New York, 2002; 1065-1090
- 83 Huizinga WKJ, Thomson SR, Spitaels J-M, Simjee AE: Chronic pancreatitis with biliary obstruction. *Ann R Coll Surg Engl* 1992; 74: 119-25
- 84 Ibars EP, Sanchez de Rojas EA, Quereda LA, Ramis RF, Sanjuan VM, Peris RT: Pancreatic function after acute biliary pancreatitis: does it change? *World J Surg* 2002; 26: 479-86
- 85 Icks A, Haastert B, Giani G, Rathmann W: Low fecal elastase-1 in type I diabetes mellitus. *Z Gastroenterol* 2001; 39: 823-30
- 86 Ito T, Nakano I, Koyanagi S, Miyahara T, Migita Y, Ogoshi K, Sakai H, Matsunaga S, Yasuda O, Sumii T, Nawata H: Autoimmune pancreatitis as a new clinical entity.

- Three cases of autoimmune pancreatitis with effective steroid therapy. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1458-68
- 87 James O, Agnew JE, Bouchier IAD: Chronic pancreatitis in England: a changing picture ? *Br Med J* 1974; 2: 34-38
- 88 Jensen KH, Jorgensen T: Incidence of gallstones in a Danish population. *Gastroenterology* 1991; 100: 790-4
- 89 Kataoka K, Hosoda M, Yasuda H, Sakagami J, Kato M, Kashima K: Assessment of exocrine pancreatic dysfunction in chronic pancreatitis. *Digestion* 1999; 60 Suppl 1: 86-92
- 90 Katschinski M, Schirra J, Bross A, Göke B, Arnold R: Duodenal secretion and fecal excretion of pancreatic elastase-1 in healthy humans and patients with chronic pancreatitis. *Pancreas* 1997; 15: 191-200
- 91 Kiefhaber P, Klemm J, Moritz K: Endoskopische und endoskopisch-radiologische Pankreasdiagnostik. In: Forell MM (Hrsg.): *Chronische Pankreatitis und Pankreaskarzinom*. Thieme, Stuttgart, 1979; 54-77
- 92 Klar E, Werner J: Neue pathophysiologische Kenntnisse der akuten Pankreatitis. *Chirurg* 2000; 71: 253-64
- 93 Klöppel G, Maillet B: Chronic pancreatitis: evolution of the disease. *Hepatogastroenterology* 1991; 38: 408-12
- 94 Klöppel G, Maillet B: Pseudocysts in chronic pancreatitis: a morphological analysis of 57 resection specimens and 9 autopsy pancreata. *Pancreas* 1991; 6: 266-74
- 95 Kourias B, Papacharalampous NX: Die chronische Pankreatitis als Begleiterkrankung des Gallensteinleidens (Auf Grund von 98 operierten Fällen). *Chirurg* 1966; 37: 11-16
- 96 Kratzer W, Mason RA, Kachele V: Prevalence of gallstones in sonographic surveys worldwide. *J Clin Ultrasound* 1999; 27: 1-7
- 97 Kricke E, Alnor PC: Die Bedeutung der Papilla duodeni im Rahmen der Erkrankungen der Gallenblase und Gallenwege. *Chirurg* 1978; 49: 625-34
- 98 Kufner H, Kraus L: Epidemiologische und ökonomische Aspekte des Alkoholismus. *Dtsch Ärztebl* 2002; 99: A 936-45
- 99 Lami F, Callegari C, Miglioli M, Barbara L: A Single-Specimen Fecal Chymotrypsin Test in the Diagnosis of Pancreatic Insufficiency: Correlation with Secretin-Cholecystokinin and NBT-PABA Tests. *Am J Gastroenterol* 1984; 79: 697-700

- 100 Lankisch MR, Imoto M, Layer P, DiMagno EP: The Effect of Small Amounts of Alcohol on the Clinical Course of Chronic Pancreatitis. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 242-51
- 101 Lankisch P: Stellenwert der Labordiagnostik bei entzündlichen Pankreaserkrankungen. *Medwelt* 1991; 42: 804-810
- 102 Lankisch PG: Exokrine Pankreasinsuffizienz: rationale und rationelle Funktionsdiagnostik. *Dtsch Med Wschr* 1989; 114: 715-17
- 103 Lankisch PG: Function tests in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1993; 14: 9-20
- 104 Lankisch PG: Sicherheit bei der Diagnostik der chronischen Pankreatitis: Was ist wirklich erforderlich ? *Dtsch Med Wschr* 2001; 126 Suppl 2: S 96-101
- 105 Lankisch PG, Schmidt I: Pankreasfunktionstests. Ist der Beste gerade gut genug ? *Dt Ärztebl* 1999; 96: A 344-46
- 106 Lankisch PG, Nauck M: Diabetes und chronische Pankreatitis. Wann, wie oft und wie zu therapieren ? *Dt Ärztebl* 2000; 97: A 1894-95
- 107 Lankisch PG, Layer P: Chronische Pankreatitis. Update: Diagnostik und Therapie 2000. *Dt Ärztebl* 2000; 97: A 2169-77
- 108 Lankisch PG, Lohr-Happe A, Otto J, Creutzfeldt W: Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. *Digestion* 1993; 54: 148-55
- 109 Lankisch PG, Seidensticker F, Lohr-Happe A, Otto J, Creutzfeldt W: The course of pain is the same in alcohol- and nonalcohol-induced chronic pancreatitis. *Pancreas* 1995; 10: 338-41
- 110 Lankisch PG, Schmidt I, König H, Lehnick D, Knollmann R, Löhr M, Liebe S: Faecal elastase 1: not helpful in diagnosing chronic pancreatitis associated with mild to moderate exocrine pancreatic insufficiency. *Gut* 1998; 42: 551-54
- 111 Lankisch PG, Seidensticker F, Otto J, Lübbers H, Mahlke R, Stöckmann F, Fölsch UR, Creutzfeldt W: Secretin-pancreozymin test (SPT) and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): both are necessary for diagnosing or excluding chronic pancreatitis. *Pancreas* 1996; 12: 149-52
- 112 Laugier R, Bernard JP, Berthezene P, Dupuy P: Changes in pancreatic exocrine secretion with age: pancreatic exocrine secretion does decrease in the elderly. *Digestion* 1991; 50: 202-11

- 113 Layer P, Holtmann G: Exokrine Pankreasfunktion bei chronischer Pankreatitis. In: Delbrück H, Layer P, Kaiser D, Bosseckert H, Ditschuneit H (Hrsg.): Die Gesichter der Pankreasinsuffizienz. Einhorn-Press, Reinbek, 1994; 41-57
- 114 Layer P, Keller J: Nichtalkoholische Formen der chronischen Pankreatitis. Dtsch Med Wschr 2001; 126 Suppl 2: S 102-6
- 115 Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, Clain JE, Bakken LJ, Magno EPd: The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. Gastroenterology 1994; 107: 1481-87
- 116 Lee SP, Nicholls JF, Park HZ: Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. N Engl J Med 1992; 326: 589-93
- 117 Lehnert P: Ätiologie und Pathogenese der chronischen Pankreatitis. Internist 1979; 20: 321-330
- 118 Lembcke B, Braden B, Stein J, Lankisch PG: Pankreasfunktionstests: Indirekte Tests, quantitative Stuhlfettbestimmung, Sekretin-Pankreozymin-Test. Verdauungskrankheiten 1995; 13: 248-55
- 119 Leodolter A, Kahl S, Dominguez-Munoz JE, Gerards C, Glasbrenner B, Malfertheiner P: Comparison of two tubeless function tests in the assessment of mild-to-moderate exocrine pancreatic insufficiency. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000; 12: 1335-8
- 120 Lieber MM: The incidence of gallstones and their correlation with other diseases. Ann Surg 1952; 135: 394-405
- 121 Lightner AM, Kirkwood KS: Pathophysiology of gallstone pancreatitis. Front Biosci 2001; 1: E 66-76
- 122 Lin Y, Tamakoshi A, Matsuno S, Takeda K, Hayakawa T, Kitagawa M, Naruse S, Kawamura T, Wakai K, Aoki R, Kojima M, Ohno Y: Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. J Gastroenterol 2000; 35: 136-41
- 123 Liu CL, Lo CM, Chan JK, Poon RT, Fan ST: EUS for detection of occult cholelithiasis in patients with idiopathic pancreatitis. Gastrointest Endosc 2000; 51: 28-32
- 124 Loeschke K: Maldigestion/Malabsorption bei exokriner Pankreasinsuffizienz. Internist 1979; 20: 369-76
- 125 Löser C, Fölsch UR: Differentialtherapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz - Aktuelle Aspekte und zukünftige Perspektiven der Substitutionstherapie mit Pankreasenzymen. Z Gastroenterol 1995; 33: 715-22

- 126 Löser C, Fölsch UR: Diagnostik der chronischen Pankreatitis. *Dtsch Med Wschr* 1996; 121: 243-47
- 127 Löser C, Möllgaard A, Fölsch UR: Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut* 1996; 39: 580-86
- 128 Lowenfels AB, Velema JP: Estimating gallstone incidence from prevalence data. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 984-6
- 129 Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, Elitsur Y, Gates LKJ, Perrault J, Whitcomb DC: Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 442-6
- 130 Lüth S, Teysen S, Forssmann K, Kölbl C, Krummenauer F, Singer MV: Fecal elastase-1 determination: 'gold standard' of indirect pancreatic function tests? *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 1092-9
- 131 Luthen R, Niederau C: Pathophysiologie der akuten Pankreatitis. *Z Gastroenterol* 1990; 28: 211-21
- 132 Magee DJ, Burdick JS: Anatomy, histology, embryology and developmental anomalies of the pancreas. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (Hrsg.): *Gastrointestinal and Liver Disease*. Band 1, 7. Aufl. Saunders, Philadelphia, London, New York, 2002; 859-870
- 133 Malfertheiner P, Glasbrenner B: Exokrine Pankreasfunktionstests. In: Mössner J, Adler G, Fölsch UR, Singer MV (Hrsg.): *Erkrankungen des exkretorischen Pankreas*. Gustav Fischer, Jena Stuttgart, 1995; 147-155
- 134 Malka D, Hammel P, Sauvanet A, Rufat P, O' Toole D, Bardet P, Belghiti J, Bernades P, Ruszniewski P, Lévy P: Risk Factors for Diabetes Mellitus in Chronic Pancreatitis. *Gastroenterology* 2000; 119: 1324-32
- 135 Mann ST, Stracke H, Lange U, Klör HU, Teichmann J: Alterations of bone mineral density and bone metabolism in patients with various grades of chronic pancreatitis. *Metabolism* 2003; 52: 579-85
- 136 Mann ST, Stracke H, Lange U, Klör HU, Teichmann J: Vitamin D3 in patients with various grades of chronic pancreatitis, according to morphological and functional criteria of the pancreas. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 533-8
- 137 Marotta PJ, Gregor JC, Taves DH: Biliary sludge: a risk factor for 'idiopathic' pancreatitis. *Can J Gastroenterol* 1996; 10: 385-88
- 138 Mergener K, Baillie J: Chronic pancreatitis. *Lancet* 1997; 350: 1379-85
- 139 Mergener K, Baillie J: Acute pancreatitis. *BMJ* 1998; 316: 44-48



- 140 Misra SP, Dwivedi M: Do gallstones cause chronic pancreatitis ? *Int J Pancreatol* 1991; 10: 97-102
- 141 Misra SP, Gulati P, Anand BS: Separate pancreatic and biliary ductal openings in alcoholic chronic pancreatitis. *Indian J Gastroenterol* 1991; 10: 86-7
- 142 Misra SP, Gulati P, Choudhary V, Anand BS: Pancreatic duct abnormalities in gall stone disease: an endoscopic retrograde cholangiopancreatographic study. *Gut* 1990; 31: 1073-75
- 143 Mitchell CJ, Playforth MJ, Kelleher J, McMahon MJ: Functional recovery of the exocrine pancreas after acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18: 5-8
- 144 Miyake H, Harada H, Kunichika K, Ochi K, Kimura I: Clinical course and prognosis of chronic pancreatitis. *Pancreas* 1987; 2: 378-85
- 145 Münch R, Bühler H, Ammann R: Chymotrypsinaktivität im Stuhl: Vergleich eines neuen photometrischen Verfahrens mit der titrimetrischen Standardmethode. *Schweiz Med Wschr* 1983; 113: 1794-97
- 146 Nagai H, Ohtsubo K: Pancreatic lithiasis in the aged. Its clinicopathology and pathogenesis. *Gastroenterology* 1984; 86: 331-38
- 147 Neoptolemos JP, Davidson BR, Winder AF, Vallance D: Role of duodenal bile crystal analysis in the investigation of 'idiopathic' pancreatitis. *Br J Surg* 1988; 75: 450-53
- 148 Neuschwander-Tetri BA, Burton FR, Presti ME, Britton RS, Janney CG, Garvin PR, Brunt EM, Galvin NJ, Poulos JE: Repetitive self-limited acute pancreatitis induces pancreatic fibrogenesis in the mouse. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 665-74
- 149 Noronha M, Bordalo O, Dreiling DA: Alcohol and the pancreas. II. Pancreatic morphology of advanced alcoholic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1981; 76: 120-4
- 150 Noronha M, Salgado A, Ferreira De Almeida MJ, Dreiling DA, Bordalo O: Alcohol and the pancreas. I. Clinical associations and histopathology of minimal pancreatic inflammation. *Am J Gastroenterol* 1981; 76: 114-9
- 151 Okazaki K, Yamamoto Y, Nishimori I, Nishioka T, Kagiya S, Tamura S, Sakamoto Y, Nakazawa Y, Morita M, Yamamoto Y: Motility of the sphincter of Oddi and pancreatic main ductal pressure in patients with alcoholic, gallstone-associated, and idiopathic chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 820-26
- 152 Okolo PIr, Pasricha PJ, Kalloo AN: What are the long-term results of endoscopic pancreatic sphincterotomy? *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 15-9
- 153 Olsen TS: The incidence and clinical relevance of chronic inflammation in the pancreas in autopsy material. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]* 1978; 86: 361-65

- 154 O'Reilly DA, Kingsnorth AN: Hereditary pancreatitis and mutations of the cationic trypsinogen gene. *Br J Surg* 2000; 87: 708-17
- 155 O'Reilly DA, Kingsnorth AN: A brief history of pancreatitis. *J R Soc Med* 2001; 94: 130-32
- 156 Otte M: Klinik der chronischen Pankreatitis. In: Forell MM (Hrsg.): *Chronische Pankreatitis und Pankreaskarzinom*. Thieme, Stuttgart, 1979; 4-12
- 157 Otte M, Thurmayr R, Thurmayr R, Forell MM: Pankreasfunktion bei Cholelithiasis. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 1977; 83: 482-5
- 158 Pandol SJ: Pancreatic physiology and secretory testing. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (Hrsg.): *Gastrointestinal and Liver Disease*. Band 1, 7. Aufl. Saunders, Philadelphia, London, New York, 2002; 871-880
- 159 Pareja E, Artigues E, Aparisi L, Fabra R, Martinez V, Trullenque R: Exocrine pancreatic changes following acute attack of biliary pancreatitis. *Pancreatology* 2002; 2: 478-83
- 160 Pfützer RH, Barmada MM, Brunskill AP, Finch R, Hart PS, Neoptolemos J, Furey WF, Whitcomb DC: SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2000; 119: 615-23
- 161 Phillip J: Chronische Pankreatitis. *Med Welt* 1976; 27: 287-91
- 162 Pitchumoni CS: Pathogenesis of alcohol-induced chronic pancreatitis: facts, perceptions, and misperceptions. *Surg Clin North Am* 2001; 81: 379-90
- 163 Pott G: *Krankheiten des exokrinen Pankreas*. Schattauer, Stuttgart, 1984; 61-71, 100-101
- 164 Rathmann W, Haastert B, Icks A, Giani G, Hennings S, Mitchell J, Curran S, Wareham NJ: Low faecal elastase 1 concentrations in type 2 diabetes mellitus. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 1056-61
- 165 Reinhardt G, Mattern R: Rechtsmedizin. In: Reinhardt G (Hrsg.): *Ökologisches Stoffgebiet*. 2. Aufl. Hippokrates, Stuttgart, 1995; 394
- 166 Ros E, Navarro S, Bru C, Garcia-Pugés A, Valderrama R: Occult microlithiasis in 'idiopathic' acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 1991; 101: 1701-9
- 167 Runzi M, Layer P: Ätiologie, Pathogenese und Pathophysiologie der akuten Pankreatitis. *Schweiz Med Wschr* 1997; 127: 849-53
- 168 Sachs L: *Angewandte Statistik. Anwendung statistischer Methoden*. 8. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1997; 307-8, 310

- 169 Sarles H, Sahel J: Cholestasis and lesions of the biliary tract in chronic pancreatitis. *Gut* 1978; 19: 851-57
- 170 Sarles H, Bernard JP, Johnson C: Pathogenesis and epidemiology of chronic pancreatitis. *Annu Rev Med* 1989; 40: 453-68
- 171 Sarles H, Adler G, Dani R, Frey C, Gullo L, Harada H, Martin E, Norohna M, Scuro LA: Classifications of pancreatitis and definition of pancreatic diseases. *Digestion* 1989; 43: 234-36
- 172 Sarner M, Cotton PB: Classification of pancreatitis. *Gut* 1984; 25: 756-59
- 173 Satake K, Umeyama K, Kobayashi K, Mitani E, Tatsumi S, Yamamoto S, Howard JM: An evaluation of endoscopic pancreatocholangiography in surgical patients. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 140: 349-54
- 174 Sato T, Saito Y, Noto N, Matsuno S, Tokutake K: Clinicopathological studies on the relationship between cholelithiasis and chronic pancreatitis. *Tohoku J Exp Med* 1974; 113: 97-111
- 175 Scheefers-Borchel U, Scheefers H, Arnold R, Fischer P, Sziegoleit A: Pankreatische Elastase 1: Parameter für die chronische und akute Pankreatitis. *Lab med* 1992; 16: 427-32
- 176 Schildberg FW: Chirurgische Behandlung von chronischer Pankreatitis und Pankreaskarzinom. In: Forell MM (Hrsg.): *Chronische Pankreatitis und Pankreaskarzinom*. Thieme, Stuttgart, 1979; 81-105
- 177 Schmitz-Moormann P, Hein J: Altersveränderungen des Pankreasgangsystems und ihre Rückwirkungen auf das Parenchym. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1976; 371: 145-52
- 178 Schmitz-Moormann P, Riedel R, Ihm P: Morphometrische Untersuchung der Kaliberschwankungen am normalen Ductus pancreaticus major. *Z Gastroenterol* 1981; 19: 299-306
- 179 Schnell-Kretschmer H: Pankreaselastase 1 im Stuhl als Parameter der exokrinen Pankreasfunktion im Vergleich mit den indirekten Pankreasfunktionstesten Pankreolauryl-Test und Chymotrypsin im Stuhl. *Med. Dissertation, Universität Gießen, 1999*
- 180 Scuro LA, Cavallini G, Angelini G, Pederzoli P, Vantini I: Acute and chronic pancreatitis: an up-date. *Ann Ital Med Int* 1991; 6: 117-25
- 181 Secknus R, Mössner J: Incidenz- und Prävalenzveränderungen der akuten und chronischen Pankreatitis in Deutschland. *Chirurg* 2000; 71: 249-52

- 182 Seidensticker F, Otto J, Lankisch PG: Recovery of the pancreas after acute pancreatitis is not necessarily complete. *Int J Pancreatol* 1995; 17: 225-29
- 183 Seitz HK: Wie viel Alkohol macht krank ? Trägt Alkohol zur Gesundheit bei ? Ergebnisse einer Arbeitstagung der Deutschen Hauptstelle gegen Suchtgefahren. *Dt Ärztebl* 2000; 97: A 1538-41
- 184 Sharer N, Schwarz M, Malone G, Howarth A, Painter J, Super M, Braganza J: Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998; 339: 645-52
- 185 Singer MV: Zur modernen Klassifikation der Pankreatitis. *Internist* 1989; 30: 698-704
- 186 Singer MV, Müller MK: Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese der chronischen Pankreatitis. In: Mössner J, Adler G, Fölsch UR, Singer MV (Hrsg.): *Erkrankungen des exkretorischen Pankreas*. Gustav Fischer, Jena Stuttgart, 1995; 313-324
- 187 Singer MV, Teysen S: Serie - Alkoholismus: Alkoholassozierte Organschäden. Befunde in der Inneren Medizin, Neurologie und Geburtshilfe/Neonatologie. *Dt Ärztebl* 2001; 98: A 2109-20
- 188 Singer MV, Gyr K, Sarles H: Revised classification of pancreatitis. Report of the second international symposium on the classification of pancreatitis in marseilles, France, March 28-30, 1984. *Gastroenterology* 1985; 89: 683-90
- 189 Somogyi L, Martin SP, Venkatesan T, Ulrich CD: Recurrent acute pancreatitis: an algorithmic approach to identification and elimination of inciting factors. *Gastroenterology* 2001; 120: 708-17
- 190 Stamm BH: Incidence and diagnostic significance of minor pathologic changes in the adult pancreas at autopsy: a systematic study of 112 autopsies in patients without known pancreatic disease. *Hum Pathol* 1984; 15: 677-83
- 191 Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA, Manson JE, Willett WC: Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 652-8
- 192 Stein J: Where to place human elastase-1 in the diagnosis of pancreatic insufficiency. *Z Gastroenterol* 1996; 34 Suppl 4: 6-10
- 193 Stein J, Caspary WF: Fecal tests in the diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency. *Clin Lab* 1997; 43: 361-68
- 194 Stein J, Spirchez Z, Lembcke B, Caspary WF: Untersuchungen zur Bedeutung der Elastase-Bestimmung als einen neuen nicht-invasiven Test der exokrinen Pankreasinsuffizienz. *Z Gastroenterol* 1997; Suppl 1: 122-29

- 195 Stein J, Jung M, Sziegoleit A, Zeuzem S, Caspary WF, Lembcke B: Immunoreactive elastase 1: clinical evaluation of a new noninvasive test of pancreatic function. *Clin Chem* 1996; 42: 222-26
- 196 Suchy FJ: Anatomy, histology, embryology, developmental anomalies, and pediatric disorders of the biliary tract. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (Hrsg.): *Gastrointestinal and Liver Disease*. Band 1, 7. Aufl. Saunders, Philadelphia, London, New York, 2002; 1019-1042
- 197 Sziegoleit A, Linder D: Die menschliche Pankreaselastase 1. Biochemische und klinische Aspekte. *Medwelt* 1991; 42: 682-84
- 198 Sziegoleit A, Krause E, Klör HU, Kanacher L, Linder D: Elastase 1 and chymotrypsin B in pancreatic juice and feces. *Clin Biochem* 1989; 22: 85-89
- 199 Tarnasky PR, Hoffman B, Aabakken L, Knapple WL, Coyle W, Pineau B, Cunningham JT, Cotton PB, Hawes RH: Sphincter of Oddi dysfunction is associated with chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1125-29
- 200 Teich N, Keim V: Pathogenetische Konzepte der chronischen Pankreatitis. *Zentralbl Chir* 2001; 126: 884-88
- 201 Testoni PA, Caporuscio S, Bagnolo F, Lella F: Idiopathic recurrent pancreatitis: long-term results after ERCP, endoscopic sphincterotomy or ursodeoxycholic acid treatment. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1702-7
- 202 Thorsgaard Pedersen N, Worning H: Chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31 Suppl 216: 52-58
- 203 Thorsgaard Pedersen N, Nyboe Andersen B, Pedersen G, Worning H: Chronic pancreatitis in Copenhagen. A retrospective study of 64 consecutive patients. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 925-31
- 204 Trampisch HJ, Windeler J, Ehle B, Lange S: *Medizinische Statistik*. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1997; 30-38
- 205 Twersky Y, Bank S: Nutritional deficiencies in chronic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18: 543-65
- 206 Uhlmann D, Ludwig S, Geißler F, Tannapfel A, Hauss J, Witzigmann H: Importance of microcirculatory disturbances in the pathogenesis of pancreatitis. *Zentralbl Chir* 2001; 126: 873-78
- 207 Vellas B, Balas D, Moreau J, Bouisson M, Senegas-Balas F, Guidet M, Ribet A: Exocrine pancreatic secretion in the elderly. *Int J Pancreatol* 1988; 3: 497-502

- 208 Vestergaard H, Kruse A, Rokkjaer M, Frobert O, Thommesen P, Funch-Jensen P: Endoscopic manometry of the sphincter of Oddi and the pancreatic and biliary ducts in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 188-92
- 209 Volkmann M, Hackenberg M, Schiff JH, Fiehn W: Fecal elastase 1, chymotrypsin and fecal fat analysis: comparison in a routine laboratory setting. *Clin Lab* 1998; 44: 989-95
- 210 Walkowiak J, Cichy WK, Herzig KH: Comparison of fecal elastase-1 determination with the secretin-cholecystokinin test in patients with cystic fibrosis. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 202-7
- 211 Walsh TN, Rode J, Theis BA, Russell RC: Minimal change chronic pancreatitis. *Gut* 1992; 33: 1566-71
- 212 Whitcomb DC: Hereditary and Childhood Disorders of the Pancreas, including Cystic Fibrosis. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (Hrsg.): *Gastrointestinal and Liver Disease*. Band 1, 7. Aufl. Saunders, Philadelphia, London, New York, 2002; 881-912
- 213 Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, Martin SP, Gates LKJ, Amann ST, Toskes PP, Liddle R, McGrath K, Uomo G, Post J, Ehrlich GD: Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996; 14: 141-45
- 214 Wildgrube HJ, Schröter R, Classen M: Exkretorische Pankreasfunktion: Vergleich indirekter Funktionsprüfungen mit dem Sekretin-Cholecystokinin-Test. *DMW* 1982; 107: 1751-55
- 215 Wilson JS, Bernstein L, McDonald C, Tait A, McNeil D, Pirola RC: Diet and drinking habits in relation to the development of alcoholic pancreatitis. *Gut* 1985; 26: 882-7
- 216 Witt H, Luck W, Hennies HC, Classen M, Kage A, Lass U, Landt O, Becker M: Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2000; 25: 213-6
- 217 Worning H: Etiologic aspects of chronic pancreatitis. Review of current theories and experimental evidence. *Int J Pancreatol* 1989; 5 Suppl: 1-9
- 218 Yatto RP, Siegel JH: The role of pancreatobiliary duct anatomy in the etiology of alcoholic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 1984; 6: 419-23
- 219 Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N: Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561-68

## 8 ANHANG

### 8.1 TABELLENANHANG

Tabelle 6: Kenngrößen der Altersverteilung der Untersuchungsgruppen

	<b>Gallensteingruppe</b> (n=91)	<b>Kontrollgruppe</b> (n=94)
<b>Minimales Alter</b> (Jahre)	32	38
<b>Maximales Alter</b> (Jahre)	74	81
<b>Spannweite</b> (Jahre)	42	43
<b>Mittelwert</b> (Jahre)	60,8	60,8
<b>Standardabweichung</b> (Jahre)	8,8	9,3
<b>Median</b> (Jahre)	61	59

Tabelle 7: Kenngrößen der Verteilung des Body Mass Index in den Untersuchungsgruppen

	<b>Gallensteingruppe</b> (n=91)	<b>Kontrollgruppe</b> (n=94)
<b>Minimalwert</b> (kg/m <sup>2</sup> )	19,3	19,8
<b>Maximalwert</b> (kg/m <sup>2</sup> )	42,2	39,4
<b>Mittelwert</b> (kg/m <sup>2</sup> )	27,6	26,6
<b>Standardabweichung</b> (kg/m <sup>2</sup> )	4,7	3,1
<b>Median</b> (kg/m <sup>2</sup> )	26,6	26,3

Tabelle 8: Häufigkeit von BMI-Werten in den verschiedenen Kategorien bei den Untersuchungsgruppen (Prozentierung auf Patientenanzahl in den Gruppen)

	<b>Gallensteingruppe</b> (n=91)	<b>Kontrollgruppe</b> (n=94)
<b>Untergewicht</b> (BMI <20 kg/m <sup>2</sup> )	2,2 %	1,1 %
<b>Normalgewicht</b> (BMI 20-25 kg/m <sup>2</sup> )	31,9 %	29,8 %
<b>Übergewicht insgesamt</b> (BMI >25 kg/m <sup>2</sup> ):	65,9 %	69,1 %
- <b>Übergewicht Grad I</b> (BMI >25-30 kg/m <sup>2</sup> )	36,3 %	59,6 %
- <b>Adipositas</b> (BMI >30 kg/m <sup>2</sup> )	29,7 %	9,6 %

Tabelle 9: konsumierte Alkoholmengen in Gramm pro Tag (Prozentierung auf Alkoholkonsumentenanzahl in den Gruppen. Grenzen: für Frauen 20 g/Tag, für Männer 60 g/Tag)

	<b>Alkoholkonsumenten in der</b> <b>Gallensteingruppe</b> (n=50)	<b>Alkoholkonsumenten in der</b> <b>Kontrollgruppe</b> (n=62)
<b>≤ 20 g/Tag (Frauen)</b>	96 %	95,2 %
<b>≤ 60 g/Tag (Männer)</b>		
<b>&gt; 20 g/Tag (Frauen)</b>	4 %	4,8 %
<b>&gt; 60 g/Tag (Männer)</b>		

Fishers exakter Test: p=1,0

Tabelle 10: Dauer des Alkoholkonsums (Prozentierung auf Alkoholkonsumentenanzahl in den Gruppen)

	Alkoholkonsumenten in der Gallensteingruppe (n=50)	Alkoholkonsumenten in der Kontrollgruppe (n=62)
< 1 Jahr	0	0
1 – 5 Jahre	6 %	0
5 – 10 Jahre	4 %	1,6 %
> 10 Jahre	88 %	96,8 %
Dauer unbekannt	2 %	1,6 %

Chi<sup>2</sup>-Test: nicht anwendbar

Tabelle 11: Patientenanteile mit Erkrankungen in den Untersuchungsgruppen  
(Prozentierung auf Patientenanzahl in den Gruppen)

	Gallensteingruppe (n=91)	Kontrollgruppe (n=94)
Cholecystektomie	34,1 %	0
Gallensteine	100 %	0
Gallensteine familiär	39,6 %	18,1 %
Diabetes mellitus	38,5 %	0
Sonstige Erkrankungen	94,5 %	98,9 %
Sonstige Medikamente	90,1 %	96,8 %

keine Angabe zu familiären Gallensteinen bei 1 Patient der Gallensteingruppe

Tabelle 12: Typ des Diabetes mellitus in der Gallensteingruppe  
(Prozentierung auf Diabetikeranzahl in der Gallensteingruppe)

	Diabetiker in der Gallensteingruppe (n=35)
Typ I	17,1 %
Typ II	77,1 %
ohne Typ-Zuordnung	5,7 %

Tabelle 13: Dauer des Diabetes mellitus in der Gallensteingruppe  
(Prozentierung auf Diabetikeranzahl in der Gallensteingruppe)

	Diabetiker in der Gallensteingruppe (n=35)
< ½ Jahr	0
½ – 5 Jahre	14,3 %
> 5 Jahre	82,9 %
Dauer unbekannt	2,9 %



Tabelle 14: Therapie des Diabetes mellitus in der Gallensteingruppe  
(Prozentierung auf Diabetikeranzahl in der Gallensteingruppe)

<b>Diabetiker in der Gallensteingruppe (n=35)</b>	
<b>Nur Diät</b>	8,6 %
<b>Tabletten</b>	34,3 %
<b>Insulin</b>	57,1 %

Tabelle 15: Kenngrößen der Altersverteilung bei Gallensteinpatienten mit und ohne Diabetes mellitus

	<b>Patienten mit Gallensteinen und Diabetes (n=35)</b>	<b>Patienten nur mit Gallensteinen (n=56)</b>
<b>Minimales Alter (Jahre)</b>	40	32
<b>Maximales Alter (Jahre)</b>	73	74
<b>Spannweite (Jahre)</b>	33	42
<b>Mittelwert (Jahre)</b>	60,8	60,9
<b>Standardabweichung (Jahre)</b>	8,3	9,2
<b>Median (Jahre)</b>	61	62

Tabelle 16: Geschlechtsverteilung der Gallensteinpatienten mit und ohne Diabetes mellitus  
(Prozentierung auf Patientenanzahl in den Gruppen)

	<b>Patienten mit Gallensteinen und Diabetes (n=35)</b>	<b>Patienten nur mit Gallensteinen (n=56)</b>
<b>Weiblich</b>	57,1 %	55,4 %
<b>Männlich</b>	42,9 %	44,6 %

Chi<sup>2</sup>-Test: p=0,87

Tabelle 17: Kenngrößen der Verteilung des Body Mass Index bei Gallensteinpatienten mit und ohne Diabetes mellitus

	<b>Patienten mit Gallensteinen und Diabetes (n=35)</b>	<b>Patienten nur mit Gallensteinen (n=56)</b>
<b>Minimalwert (kg/m<sup>2</sup>)</b>	20,2	19,3
<b>Maximalwert (kg/m<sup>2</sup>)</b>	37	42,2
<b>Mittelwert (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,6	27,7
<b>Standardabweichung (kg/m<sup>2</sup>)</b>	4,4	4,9
<b>Median (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,6	26,6

Tabelle 18: Anteil der Alkoholkonsumenten bei Gallensteinpatienten mit und ohne Diabetes mellitus (Prozentierung auf Patientenzahl in den Gruppen)

	Patienten mit Gallensteinen und Diabetes (n=35)	Patienten nur mit Gallensteinen (n=56)	(p=)
<b>Alkoholkonsum</b>	54,3 %	55,4 %	0,92 (Chi <sup>2</sup> -Test)
<b>Hoher Alkoholkonsum</b>	2,9 %	1,8 %	1,0 (Fishers exakter Test)

Tabelle 20: Bauchschmerz nach der Intensität skaliert (Prozentierung auf Patientenzahl in den Gruppen)

	Gallensteingruppe (n=91)	Kontrollgruppe (n=94)
<b>keine Bauchschmerzen</b>	65,9 %	84 %
<b>leichte Bauchschmerzen</b>	12,1 %	4,3 %
<b>mäßige Bauchschmerzen</b>	14,3 %	2,1 %
<b>unerträgliche Bauchschmerzen</b>	6,6 %	2,1 %
<b>Bauchschmerzen ohne Intensitätsangabe</b>	1,1 %	7,4 %

Chi<sup>2</sup>-Test: nicht anwendbar

Tabelle 21: Bauchschmerzlokalisierung (Prozentierung auf Patientenzahl mit Bauchschmerzen in den Gruppen)

	Patienten mit Bauchschmerzen in der Gallensteingruppe (n=31)	Patienten mit Bauchschmerzen in der Kontrollgruppe (n=15)
<b>Rechter oberer Quadrant</b>	32,3 %	6,7 %
<b>Linker oberer Quadrant</b>	9,7 %	0
<b>Rechter unterer Quadrant</b>	6,5 %	0
<b>Linker unterer Quadrant</b>	0	0
<b>Oberbauch</b>	32,3 %	20 %
<b>Unterbauch</b>	0	6,7 %
<b>Diffus</b>	9,7 %	0
<b>Keine Lokalisationsangabe</b>	9,7 %	66,7 %

Chi<sup>2</sup>-Test: nicht auswertbar

Tabelle 22: Häufigkeit von Oberbauch-Druckgefühl, Oberbauch-Blähungen und Bauchschmerzen (Prozentierung auf Patientenzahl in den Gruppen mit diesen Beschwerden)

	Patienten mit o.g. Beschwerden in der Gallensteingruppe (n=71)	Patienten mit o.g. Beschwerden in der Kontrollgruppe (n=53)
<b>Einmal pro Woche</b>	57,7 %	30,2 %
<b>Einmal pro Monat</b>	18,3 %	22,6 %
<b>Einmal pro Jahr</b>	8,5 %	5,7 %
<b>Keine Häufigkeitsangabe</b>	15,5 %	41,5 %

Chi<sup>2</sup>-Test: p=0,004 (\*\*)

Tabelle 23: Stuhlgewohnheiten (Prozentierung auf Patientenzahl in den Gruppen)

	Gallensteingruppe (n=91)	Kontrollgruppe (n=94)	Chi <sup>2</sup> -Test (P=)
<b>Stuhlgang unregelmäßig</b>	17,6 %	16 %	0,77
<b>Stuhl dünn</b>	16,5 %	13,8 %	0,61
<b>Stuhl hell</b>	19,8 %	10,6 %	0,08

Tabelle 24: Stuhlfrequenz (Prozentierung auf Patientenzahl in den Gruppen)

	Gallensteingruppe (n=91)	Kontrollgruppe (n=94)
<b>1x /Woche</b>	0	0
<b>2x /Woche</b>	5,5 %	1,1 %
<b>3x /Woche</b>	5,5 %	6,4 %
<b>4x /Woche</b>	0	2,1 %
<b>5x /Woche</b>	0	0
<b>6x /Woche</b>	0	0
<b>1-2x /Tag</b>	85,7 %	89,4 %
<b>3-4x /Tag</b>	3,3 %	1,1 %
<b>&gt; 4x /Tag</b>	0	0

Chi<sup>2</sup>-Test: nicht anwendbar

Tabelle 25: Signifikanzprüfung der Unterschiede in der Häufigkeit von Symptomen zwischen den verschiedenen Gruppen mittels Chi<sup>2</sup>- und Fishers exaktem Test

	Chi <sup>2</sup> -Test / Fishers exakter Test (P=)		
	Patienten mit Gallensteinen und Diabetes (n=35) vs. Patienten nur mit Gallensteinen (n=56)	Patienten mit Gallensteinen und Diabetes (n=35) vs. Kontrollgruppe (n=94)	Patienten nur mit Gallensteinen (n=56) vs. Kontrollgruppe (n=94)
Druckgefühl im Oberbauch	0,32	0,006 **	< 0,0001 ***
Blähungen im Oberbauch	0,057	0,012 *	0,58
Bauchschmerzen	0,18	0,21	0,0014 **
Arbeitsunfähigkeit wegen o.g. Beschwerden	--	0,47 (F)	--
Übelkeit oder Erbrechen	0,44	0,008 **	< 0,0001 ***
Beschwerdeverstärkung nach dem Essen	--	< 0,0001 ***	--
Fettunverträglichkeit	0,22	0,0005 ***	0,015 *
Speisenunverträglichkeiten insgesamt	0,97	0,004 **	0,0006 ***
ungewollte Gewichtsabnahme	0,82	0,28	0,12
Stuhlgang unregelmäßig	0,3	0,36	0,78
Stuhl dünn	0,014 *	0,052	0,37
Stuhl hell	0,006 **	0,0015 **	0,98

\* signifikant, \*\* hoch signifikant, \*\*\* höchst signifikant

(F) Fishers exakter Test, -- Chi<sup>2</sup>- und Fishers exakter Test nicht anwendbar

Tabelle 26: Häufigkeit gastrointestinaler Symptome bei Gallensteinpatienten mit und ohne Diabetes mellitus (Prozentierung auf Patientenzahl in den Gruppen)

	Patienten mit Gallensteinen und Diabetes (n=35)	Patienten nur mit Gallensteinen (n=56)
Druckgefühl im Oberbauch	42,9 %	53,6 %
Blähungen im Oberbauch	68,6 %	48,2 %
Bauchschmerzen	25,7 %	39,3 %
Arbeitsunfähigkeit wegen o.g. Beschwerden	2,9 %	10,7 % [1,8%]
Übelkeit oder Erbrechen	31,4 %	39,3 %
Beschwerdeverstärkung nach dem Essen	45,7 %	30,4 % [1,8%]
Fettunverträglichkeit	48,6 %	35,7 %
Speisenunverträglichkeiten insgesamt	65,7 %	66,1 %
ungewollte Gewichtsabnahme	22,9 %	25 %
Stuhlgang unregelmäßig	22,9 %	14,3 %
Stuhl dünn	28,6 %	8,9 %
Stuhl hell	34,3 %	10,7 %

[ ] fehlende Angaben

Tabelle 27: Kenngrößen der Verteilung der Elastase 1-Messwerte in den Untersuchungsgruppen

	<b>Gallensteingruppe (n=91)</b>	<b>Kontrollgruppe (n=94)</b>
<b>Minimalwert</b> (µg/g)	18	21
<b>Maximalwert</b> (µg/g)	>500	>500
<b>Mittelwert</b> (µg/g)	--	--
<b>Standardabweichung</b> (µg/g)	--	--
<b>unteres Quartil</b> (µg/g)	157	303
<b>Median</b> (µg/g)	407	>500
<b>oberes Quartil</b> (µg/g)	>500	>500

-- nicht berechenbar

Mann-Whitney U-Test: p=0,0037 (\*\*)

Tabelle 28: Kenngrößen der Verteilung der Elastase 1-Messwerte bei Gallensteinpatienten mit und ohne Diabetes mellitus

	<b>Patienten mit Gallensteinen und Diabetes (n=35)</b>	<b>Patienten nur mit Gallensteinen (n=56)</b>
<b>Minimalwert</b> (µg/g)	18	25
<b>Maximalwert</b> (µg/g)	>500	>500
<b>Mittelwert</b> (µg/g)	--	--
<b>Standardabweichung</b> (µg/g)	--	--
<b>unteres Quartil</b> (µg/g)	112	198
<b>Median</b> (µg/g)	275	470,5
<b>oberes Quartil</b> (µg/g)	>500	>500

-- nicht berechenbar

Tabelle 29: Kenngrößen der Verteilung der Chymotrypsin-Messwerte in den Untersuchungsgruppen

	<b>Gallensteingruppe (n=91)</b>	<b>Kontrollgruppe (n=94)</b>
<b>Minimalwert</b> (U/g)	1,4	1,8
<b>Maximalwert</b> (U/g)	69	111,8
<b>Mittelwert</b> (U/g)	11,9	15,4
<b>Standardabweichung</b> (U/g)	10	17,1
<b>Median</b> (U/g)	9,4	9,8

Tabelle 30: Kenngrößen der Verteilung der Chymotrypsin-Messwerte bei Gallensteinpatienten mit und ohne Diabetes mellitus

	<b>Patienten mit Gallensteinen und Diabetes</b> (n=35)	<b>Patienten nur mit Gallensteinen</b> (n=56)
<b>Minimalwert (U/g)</b>	1,4	2,4
<b>Maximalwert (U/g)</b>	69	35
<b>Mittelwert (U/g)</b>	11,5	12,2
<b>Standardabweichung (U/g)</b>	11,7	8,9
<b>Median (U/g)</b>	9,5	9,3

Tabelle 31: Kenngrößen der Altersverteilung der Elastase 1-Suffizienten und -Insuffizienten

	<b>Elastase 1-Insuffiziente</b> (E1 $\leq$ 200 $\mu$ g/g) (n=46)	<b>Elastase 1-Suffiziente</b> (E1 $>$ 200 $\mu$ g/g) (n=139)
<b>Minimales Alter (Jahre)</b>	40	32
<b>Maximales Alter (Jahre)</b>	78	81
<b>Spannweite (Jahre)</b>	38	49
<b>Mittelwert (Jahre)</b>	62,5	60,3
<b>Standardabweichung (Jahre)</b>	7,5	9,5
<b>Median (Jahre)</b>	61,5	59

Welch-Test:  $p=0,11$

Tabelle 32: Kenngrößen der Verteilung des Body Mass Index der Elastase 1-Suffizienten und -Insuffizienten in den Untersuchungsgruppen

	<b>Elastase 1 - Insuffiziente</b> (E1 $\leq$ 200 $\mu$ g/g) (n=46)	<b>Elastase 1 - Suffiziente</b> (E1 $>$ 200 $\mu$ g/g) (n=139)
<b>Minimalwert (kg/m<sup>2</sup>)</b>	19,8	19,3
<b>Maximalwert (kg/m<sup>2</sup>)</b>	35,8	42,2
<b>Mittelwert (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26	27,4
<b>Standardabweichung (kg/m<sup>2</sup>)</b>	3,8	4
<b>Median (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,1	26,6

T-Test:  $p=0,038$  (\*)

Tabelle 33: Signifikanzprüfung der Unterschiede in der Häufigkeit von Symptomen zwischen Elastase 1-Insuffizienten und -Suffizienten mittels Chi<sup>2</sup>-Test

	<b>Chi<sup>2</sup>-Test (P=)</b>
	<b>Elastase 1 - Insuffiziente (E1 ≤ 200 µg/g) (n=46)</b> vs. <b>Elastase 1 - Suffiziente (E1 &gt; 200 µg/g) (n=139)</b>
<b>Oberbauch-Druckgefühl</b>	0,12
<b>Oberbauch-Blähungen</b>	0,47
<b>Bauchschmerzen</b>	0,54
<b>Bauchschmerzintensität</b>	--
<b>Bauchschmerzlokalisierung</b>	--
<b>Häufigkeit o.g. Beschwerden</b>	0,5
<b>Arbeitsunfähigkeit wegen o.g. Beschwerden</b>	--
<b>Übelkeit oder Erbrechen</b>	0,67
<b>Beschwerdeverstärkung nach dem Essen</b>	--
<b>Fettunverträglichkeit</b>	0,33
<b>Speisenunverträglichkeiten insgesamt</b>	0,067
<b>ungewollte Gewichtsabnahme</b>	0,38
<b>Unregelmäßigkeit des Stuhlgangs</b>	0,44
<b>Dünnflüssigkeit des Stuhls</b>	0,15
<b>Hellfarbigkeit des Stuhls</b>	0,15
<b>Stuhlfrequenz</b>	--

-- mittels Chi<sup>2</sup>-Test nicht auswertbar

Tabelle 34: Signifikanzprüfung der Unterschiede in der Häufigkeit von Erkrankungen zwischen Elastase 1-Insuffizienten und -Suffizienten mittels Chi<sup>2</sup>- und Fishers exaktem Test

	<b>Chi<sup>2</sup>-Test / Fishers exakter Test (P=)</b>
	<b>Elastase 1 - Insuffiziente (E1 ≤ 200 µg/g) (n=46)</b> vs. <b>Elastase 1 - Suffiziente (E1 &gt; 200 µg/g) (n=139)</b>
<b>Cholecystektomie</b>	0,13
<b>Gallensteine</b>	0,068
<b>familiäre Gallensteinanamnese</b>	--
<b>Diabetes mellitus</b>	0,021 *
<b>Diabetes-Typ</b>	--
<b>Diabetes-Dauer</b>	--
<b>Diabetes-Therapie</b>	--
<b>Alkoholkonsum</b>	0,18
<b>Alkoholmenge pro Tag</b>	1,0 (F)
<b>Dauer des Alkoholkonsums</b>	--
<b>Hoher Alkoholkonsum</b>	1,0 (F)

\* statistisch signifikant, (F) Fishers exakter Test, -- mittels Chi<sup>2</sup>-Test nicht auswertbar

## 8.2 FRAGEBOGEN

### Patientenpersonalien

Name:  
 Vorname:  
 Geburtsdatum:  
 Geschlecht:  
 Adresse:  
 Hausarzt:  
 Datum:  
 Gewicht:  
 Größe:  
 BMI:

### Anamnese

#### 1. Schmerzen

Wann ?

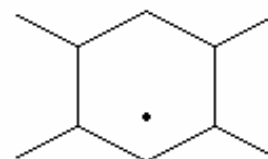
ja

nein

Haben/hatten Sie Druckgefühl im Oberbauch ?  
 Haben/hatten Sie Blähungen im Oberbauch ?  
 Haben/hatten Sie Bauchschmerzen ?  
 Wo traten die Schmerzen auf ? (Quadranten ?) .....

<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>

<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>



Wie oft haben Sie diese Beschwerden ?  
 Wie stark sind die Schmerzen ?

1x/Woche  
 1x/Monat  
 1x/Jahr  
 leicht  
 mäßig  
 unerträglich

<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>

Führten die Beschwerden zur Arbeitsunfähigkeit ?  
 Bestand zusätzlich Übelkeit ?  
 Bestand zusätzlich Erbrechen ?  
 Sind die Beschwerden nach dem Essen verstärkt ?  
 Bestanden Nahrungsunverträglichkeiten ? (Wurst, Hülsenfrüchte, ...)  
 Vertragen Sie fette Speisen ?  
 Weitere Nahrungsunverträglichkeiten:

ja

nein

<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>

<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>



**2. Gallensteine**

Seit wann ?

ja	nein
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ist ihre Gallenblase entfernt worden ?  
 Sind bei Ihnen Gallensteine festgestellt worden ?  
 Sind in Ihrer Familie Gallensteine bekannt ?

**3. Diabetes mellitus**

ja nein

Ist bei Ihnen ein Diabetes mellitus festgestellt worden ?  
 Wann ist der Diabetes mellitus festgestellt worden ?  
 < 6 Monate  
 < 5 Jahre  
 > 5 Jahre  
 Wie wird der Diabetes mellitus behandelt ?  
 Diät  
 Tabletten  
 Insulin

ja	nein
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	

**4. Sonstige Erkrankungen**

ja nein

Sind bei Ihnen sonstige Erkrankungen bekannt ?  
 Welche Erkrankungen sind bekannt ?

ja	nein
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**5. Sonstige Medikamente**

ja nein

Nehmen Sie regelmäßig sonstige Medikamente ein ?  
 Welche Medikamente nehmen Sie ein ?

ja	nein
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**6. Stuhlgewohnheiten**

ja nein

Ist ihr Stuhlgang regelmäßig ?  
 Ist ihr Stuhlgang dünnflüssig ?  
 Hat ihr Stuhl eine helle Farbe ?  
 Wie häufig haben Sie Stuhlgang ?

?/Woche  
 1-2x / Tag  
 3-4x / Tag  
 >5x / Tag

ja	nein
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	

**7. Genussmittel**

Trinken Sie Alkohol ?

**ja**   **nein**

Wieviel Alkohol trinken Sie ?

in ml pro Woche

(g/Tag)

Bier

Wein

Schnaps

anderes:

Über welchen Zeitraum haben Sie die angegebene Alkoholmenge in etwa zu sich genommen ?

&lt; 1 Jahr

1 bis 5 Jahre

5 bis 10 Jahre

mehr als 10 Jahre

**8. Gewichtsabnahme**

Wieviel Gewicht haben Sie in den letzten 6 Monaten verloren

überhaupt nicht

1-2 kg

3-4 kg

5-6 kg

&gt;6 kg

Stand die Gewichtsabnahme im Zusammenhang mit einer Diät ?

**ja**   **nein**

### **8.3 VERÖFFENTLICHUNG**

Hardt PD, Bretz L, Krauss A, Schnell-Kretschmer H, Wüsten O, Nalop J, Zekorn T, Klör HU (2001): Pathological pancreatic exocrine function and duct morphology in patients with cholelithiasis. *Dig-Dis-Sci.* 46: 536-539

---

## 9 DANKSAGUNG

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

- Herrn Prof. Dr. H.-U. Klör für die Überlassung des Themas sowie anregende Diskussionen
- Herrn Dr. P. Hardt für die kollegiale Betreuung während der Durchführung und Auswertung der Arbeit, sowie Durchsehen des Manuskripts
- Den Mitarbeiterinnen des Gastroenterologischen Labors, Frau Schultheiß und Frau Rosenbaum für die Einarbeitung in die Probenanalytik
- Dem Institut für Medizinische Informatik des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen, insbesondere Herrn W. Pabst für die Beratung und Hilfestellung bei der statistischen Auswertung
- ganz besonders Susanne von Frowein für ihre Geduld während der Fertigstellung, wertvolle Ratschläge und Korrekturen
- Der Firma ScheBoTech GmbH in Giessen für Unterstützung und Bereitstellung von Literatur zur Elastase 1-Bestimmung
- Den folgenden Kliniken bzw. internistischen Stationen und Praxen für die Zusammenarbeit bei der Patientensuche:
  - Stationen II und III der Medizinischen Poliklinik der JLU Gießen
  - Gemeinschaftspraxis Hardt/Göbel, Asslar
  - Gemeinschaftspraxis Balsersche Stiftung, Gießen
  - Klinik am Südpark, Bad Nauheim
  - Internistische Belegstation des Krankenhauses Ehringshausen
- Den Ärzten und dem Pflegepersonal auf den beteiligten Stationen der oben erwähnten Einrichtungen, insbesondere Frau Christiane Klein (Klinik am Südpark)
- den teilnehmenden Patienten und allen hier namentlich nicht genannten Personen, die direkt oder indirekt am Gelingen dieser Studie mitgeholfen haben
- meinen Eltern ohne deren Unterstützung mein bisheriger beruflicher Werdegang nicht möglich gewesen wäre

---

## 10 LEBENS LAUF

### Persönliche Daten

Name: Lars Dieter Bretz  
Geburtsdatum/-ort: 16.09.1972, Wetzlar  
Familienstand: ledig

### Schulbildung

1979-1981 Grundschule, Mittelpunktschule Goldener Grund (Selters/Ts.)  
1981-1983 Grundschule, Pestalozzischule (Weilburg)  
1983-1992 Gymnasium, Tilemanschule (Limburg)

### Zivildienst

1992 - 1993 Rettungshelfer beim Deutschen Roten Kreuz in Weilburg

### Hochschulausbildung

1994 - 2001 Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen

### beruflicher Werdegang

2002 - 2003 Arzt im Praktikum (Neurologische Klinik Bad Salzhausen)  
seit 2003 Assistenzarzt (Neurologische Klinik Bad Salzhausen)

---

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“