

**Untersuchungen zur exokrinen und endokrinen Pankreasfunktion bei
Patienten mit Morbus Crohn**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Giessen

Vorgelegt von Oliver Schaefer
Aus Giessen

Giessen 1999

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik III und Poliklinik
des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Giessen

Gutachter : Prof. Dr. Klör

Gutachter : PD Dr. Grimm

Tag der Disputation : 21. Februar 2000

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. <u>Einleitung und Fragestellung</u>	1
1.1. Morbus Crohn	2
1.2. Pankreasfunktion	5
1.2.1. Exokrine Pankreasfunktion	5
1.2.2. Endokrine Pankreasfunktion	12
1.3. Pankreaserkrankungen bei Morbus Crohn	14
1.3.1. Pankreatitis und Morbus Crohn	14
1.3.2. Asymptomatische Pankreasenzym erhöhungen und Autoantikörper gegen exokrines Pankreas bei Morbus Crohn	20
1.3.3. Pankreasfunktion bei Morbus Crohn	21
1.3.4. Morphologie des Pankreas bei Morbus Crohn	23
2. <u>Patienten und Methoden</u>	26
2.1. Patientengut	26
2.1.1. Allgemeiner Vergleich der Patientenkollektive	27
2.1.2. Einteilung der Patienten mit Morbus Crohn in Untergruppen	28
2.2. Untersuchungsmethoden	29
2.2.1. Untersuchungen zur Überprüfung der exokrinen Pankreasfunktion	29
2.2.2. Untersuchungen zur Überprüfung der endokrinen Pankreasfunktion	33
2.2.3. Methodik der angewandten Untersuchungsverfahren	37
2.2.3.1. Chymotrypsinausscheidung im Stuhl	37
2.2.3.2. Pankreolauryltest	38
2.2.3.3. Bestimmung der pankreatischen Elastase 1 im Stuhl	39
2.2.3.4. Oraler Glukosebelastungstest	40
2.2.3.5. Glukosebestimmung im Serum	40
2.2.3.6. Insulinbestimmung im Serum	41
2.3. Statistik	41

3. <u>Ergebnisse</u>	42
3.1. Ergebnisse der exokrinen Pankreasfunktionstests	42
3.1.1. Vergleich zwischen Patienten mit Morbus Crohn und Patienten der Kontrollgruppe	43
3.3.1.1 Pankreolauryltest	44
3.3.1.2 Chymotrypsinbestimmung im Stuhl	45
3.3.1.3 Pankreaselastase 1 im Stuhl	46
3.1.2. Abhängigkeit von krankheitsbeschreibenden Faktoren	47
3.1.2.1. Pankreolauryltest	47
3.1.2.2. Chymotrypsinbestimmung im Stuhl	47
3.1.2.3. Pankreaselastase 1 im Stuhl	47
3.2. Ergebnisse der endokrinen Pankreasfunktionstests	50
3.2.1 Vergleich zwischen Patienten mit Morbus Crohn und Patienten der Kontrollgruppe	50
3.2.2. Abhängigkeit von krankheitsbeschreibenden Faktoren	52
4. <u>Diskussion</u>	54
5. <u>Zusammenfassung</u>	66
6. <u>Literaturverzeichnis</u>	68
7. <u>Anhang</u>	83
8. <u>Lebenslauf</u>	
9. <u>Danksagung</u>	

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 : Verhalten der Blutglukose und des Seruminsulins im oralen Glukosetoleranztest	36
Abb. 2 : Vergleich beider Patientengruppen	27
Abb. 3 : Patienten mit Morbus Crohn : Einteilung in Untergruppen	28
Abb. 4 : Exokrine Pankreasfunktion : Vergleich Morbus Crohn-Kontrollgruppe	43
Abb. 5 : Pankreolauryltest : Vergleich Patienten mit Morbus Crohn – Kontrollgruppe	44
Abb. 6 : Chymotrypsin im Stuhl : Vergleich Patienten mit Morbus Crohn – Kontrollgruppe	45
Abb. 7 : Pankreatische Elastase : Vergleich Patienten mit Morbus Crohn – Kontrollgruppe	46
Abb. 8 : Exokrine Pankreasfunktion : Abhängigkeit von krankheitsbeschreibenden Faktoren	49
Abb. 9 : Endokrine Pankreasfunktion : Vergleich Patienten mit Morbus Crohn – Kontrollgruppe	51
Abb. 10 : Endokrine Pankreasfunktion : Abhängigkeit von krankheitsbeschreibenden Faktoren	53

Tabellenverzeichnis

Tab. 1 : Extraintestinale Manifestationen und systemische Komplikationen bei Morbus Crohn	4
Tab. 2 : Exokrine Pankreasfunktion	5
Tab. 3 : Ursachen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz	9
Tab. 4 : Ätiologische Faktoren der akuten Pankreatitis	11
Tab. 5 : Fallberichte von Morbus Crohn assoziierter Pankreatitis mit duodenalem Befall	24
Tab. 6 : Fallberichte von Morbus Crohn assoziierter Pankreatitis ohne Befall des Duodenums	25
Tab. 7 : Vergleich der Patientengruppen mittels statistischer Analyse	28
Tab. 8 : Vergleich direkter und indirekter Pankreasfunktionstests	30
Tab. 9 : Blutglukosegrenzwerte bei oralem Glukosetoleranztest	40
Tab. 10 : Untersuchungsergebnisse : Exokrine Pankreasfunktion – Statistische Analyse	43
Tab. 11 : Exokrine Pankreasfunktion - Abhängigkeit von Lokalisation, CDAI, Operation	48
Tab. 12 : Endokrine Pankreasfunktion : Vergleich Patienten mit Morbus Crohn – Kontrollgruppe	51
Tab. 13 : Endokrine Pankreasfunktion : Unterteilung nach Lokalisation der Erkrankung	52
Tab. 14 : Endokrine Pankreasfunktion : Abhängigkeit von CDAI und durchgeführter Operation	52
Tab. 15 : Literaturübersicht Morbus Crohn-Pankreasinsuffizienz	56
Tab. 16 : Mögliche Ursachen der Pankreatitis bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen	65
Tab. 17 : Patienten mit Morbus Crohn : Einteilung in Untergruppen	83
Tab. 18 : Patienten mit Morbus Crohn	84
Tab. 19 : Patienten der Kontrollgruppe	85
Tab. 20 : Untersuchungsergebnisse : Exokrine Pankreasfunktion	86
Tab. 21 : Ergebnisse im oralen Glukosebelastungstest – Patienten mit Morbus Crohn	87
Tab. 22 : Ergebnisse im oralen Glukosebelastungstest : Patienten der Kontrollgruppe	88

1. Einleitung und Fragestellung

Der Morbus Crohn ist eine chronisch rezidivierende Erkrankung unklarer Ätiologie, die klinisch durch die Leitsymptome Leibschmerzen, Gewichtsabnahme, Stuhlgangsunregelmäßigkeiten und zeitweiligem Fieber charakterisiert ist. Überdurchschnittlich häufig kommt es zum Auftreten extraintestinaler Symptome, Manifestationen und Komplikationen, welche den Krankheitsverlauf häufig prognostisch ungünstig beeinflussen.

Zunehmend wurde über das Auftreten von Entzündungen und Funktionseinschränkungen der Bauchspeicheldrüse als extraintestinale Manifestation beim Morbus Crohn berichtet. Dabei sind nicht die medikamentös ausgelösten, bei sklerosierender Cholangitis oder duodenalem Befall durch die Grundkrankheit auftretenden Formen gemeint, sondern Pankreatiden, die mit Morbus Crohn assoziiert vorliegen und bei denen keine der bekannten Ätiologien einer Pankreatitis gefunden werden kann.

Bezüglich der exokrinen Pankreasfunktion ergeben die bisher vorliegenden Arbeiten zum Teil widersprüchliche Aussagen. Sie beziehen sich allerdings nur auf kleine Fallzahlen oder untersuchen nur einzelne Parameter der Pankreasfunktion .

Ziel unserer Studie war es , bei Patienten mit Morbus Crohn aus dem Krankenkollektiv der Medizinischen Poliklinik Giessen die exokrine und endokrine Pankreasfunktion anhand nichtinvasiver Funktionstests zu untersuchen und mit einem Kontrollkollektiv zu vergleichen.

Weiterhin sollten die Ergebnisse unserer Untersuchungen mit den vorliegenden früheren Studien verglichen und kritisch beurteilt werden.

Drittens erfolgte eine Zusammenstellung weiterer Untersuchungsergebnisse und Fallberichte, die sich mit dem Auftreten von Pankreasaffektionen bei Patienten mit Morbus Crohn beschäftigten und deren kritische Wertung.

1.1. Morbus Crohn

Morbus Crohn ist eine chronisch entzündliche Darmerkrankung mit diskontinuierlich auftretender Entzündung auch der tiefen Wandschichten des gesamten Gastrointestinaltraktes mit häufigster Lokalisation im terminalen Ileum und proximalen Kolon [1] .

Die Prävalenz der Erkrankung wird in Mitteleuropa mit 36-55/100000 und in Nordamerika mit 44-106/100000 angegeben [48] .

Obwohl die Ätiologie der Erkrankung letztlich weiter ungeklärt ist, scheint eine immunologische Überreaktion eines genetisch sensiblen Wirtes auf luminale Antigene eine entscheidende Rolle zu spielen [140] .

Hinweise für eine genetische Disposition geben ethnisch unterschiedlich gehäuftes Auftreten [149] , Häufung innerhalb von Familien mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen [115] und bei Zwillingen [1] .

Die häufigsten Symptome eines akuten Schubes des Morbus Crohn sind Diarrhö, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, blutige Stühle und Fieber, wobei interindividuell große Unterschiede der Symptomausprägung bestehen [131] .

Morbus Crohn ist eine chronische Erkrankung , die schubweise verläuft , ohne daß eine Vorhersage über Zeitpunkt oder Häufigkeit der Schübe gemacht werden kann.

Der Krankheitsverlauf ist individuell sehr unterschiedlich .Bei etwa 20 % der Patienten liegt ein kontinuierlicher Verlauf mit ständig vorhandener Entzündungsaktivität vor. Bei 35 % der Patienten ist die Erkrankung nur intermittierend aktiv und bei 45 % der Patienten ist sie im Verlauf (5-10 Jahre nach Erstdiagnose) klinisch inaktiv [87]. Auch nach Operationen, die keine endoskopisch sichtbaren Läsionen hinterlassen, kommt es rasch zu einem endoskopischem Rezidiv (75% nach einem Jahr), die klinischen Rezidive sind allerdings seltener [1] .

Das Überleben ist gegenüber der Normalpopulation geringfügig vermindert.

Die Beurteilung von Krankheitsaktivität, Therapieerfolg und Krankheitsverlauf erfolgt überwiegend nach klinischen Gesichtspunkten, wobei im wesentlichen die Stuhlfrequenz, das Ausmaß der abdominellen Schmerzen und bei Pankolitis auch laborchemische Entzündungsparameter von Bedeutung sind. Zur Objektivierung des Behandlungserfolges wurden verschiedene Aktivitätsindices entwickelt, von denen der CDAI nach *Best et.al.* der gebräuchlichste ist [11] .

Die Diagnostik bei Verdacht auf eine idiopathische, chronisch entzündliche Darmerkrankung dient dem Ausschluß spezifischer entzündlicher Darmerkrankungen, dem Ausschluß anderer Ursachen einer Maldigestion oder Malabsorption, der Beurteilung der Krankheitsaktivität, der Beurteilung der Ausdehnung der entzündlichen Darmerkrankung und der Feststellung bzw. dem Ausschluß von Komplikationen oder extraintestinalen Manifestationen [59, 132] . Eine sorgfältige Anamnese und eine gründliche klinische Untersuchung sind die wesentliche Voraussetzung zur Diagnosestellung .

Danach werden in der Primärdiagnostik Endoskopie mit Biopsie, Sonographie, röntgenmorphologische Untersuchungen, laborchemische und mikrobiologische Untersuchungen eingesetzt [1] .

Sowohl bei Morbus Crohn als auch bei der Colitis Ulcerosa können bei bis zu 60% der Patienten Symptome an verschiedenen Organsystemen auftreten, die extraintestinale Manifestationen, Komplikationen oder Folgekrankheiten darstellen oder Nebenwirkungen der Therapie sind [54, 130]. Diese begleitenden Erkrankungen können den klinischen Verlauf entscheidend mitbestimmen.

Bei extraintestinalen Manifestationen sind Ätiologie und Pathogenese wie die der Grundkrankheit letztlich ungeklärt. Sie treten oftmals parallel zum Ausmaß und der Aktivität der Erkrankung auf.

Komplikationen und Folgeerkrankungen können pathophysiologisch erklärt werden durch Veränderungen der Dünn- und Dickdarmfunktion, hervorgerufen durch Befall der entsprechenden Darmabschnitte durch die Grundkrankheit. In Tabelle 1 sind die wichtigsten extraintestinalen Manifestationen an Haut, Bewegungs- und Skelettsystem, Augen, Leber und Galle zusammenfassend aufgeführt [1].

Durch die medikamentöse Therapie des Morbus Crohn wird versucht, über eine Verringerung der Krankheitsaktivität eine Verbesserung der klinischen Symptomatik sowie eine Steigerung der Lebensqualität des Patienten zu erreichen.

Nach Erreichen einer Remission hat die Behandlung das Ziel, das Auftreten von rezidivierenden Schüben zu vermindern [133].

Die Therapie richtet sich nach Krankheitsaktivität und Befallsmuster und wird entsprechend der Therapieschemata der europäischen und amerikanischen Crohn-Studie durchgeführt. Sie basiert im wesentlichen auf der Gabe von unspezifischen, entzündungshemmenden Substanzen wie Glukokortikoiden und Aminosalizylaten [151].

Tabelle 1. Extraintestinale Manifestationen und systemische Komplikationen bei Morbus Crohn [47]**Ernährung und Stoffwechsel**

Gewichtsverlust, Wachstumsretardierung
 Elektrolytmangel (K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+})
 Hypoalbuminämie (Mangelernährung, enterales Eiweißverlustsyndrom)
 Anämie (chronische Erkrankung, Eisenmangel, Folsäure u. Vitamin B₁₂ Mangel)
 Gallensalz mangel bei Erkrankung des Ileums (Steatorrhoe, Mangel fettlös. Vitamine)
 Nierensteine (reduzierte Oxalatesorption im Kolon)

Muskulatur und Skelettsystem

periphere Arthralgien, Arthritis
 Ankylosierende Spondylitis, Sakroileitis
 Granulomatöse Myositis
 Osteoporose, Osteopenie

Hepatobiliäre Erkrankungen

Fettleber
 Cholelithiasis
 Pericholangitis,
 Sklerosierende Cholangitis
 Gallengangskarzinom
 Chronisch aktive Hepatitis und Zirrhose

Haut- und Schleimhäute

Erythema nodosum
 Pyoderma gangraenosum
 Aphthöse Stomatitis
 Nahrungsbedingte Hautveränderungen, Arzneimittelnebenwirkungen

Auge

Iritis, Uveitis, Episkleritis

Venenthrombose und Thromboembolie

(Hyperkoagulabilität, Dehydratation, Stase)

Neurologische Manifestationen

(autonome und periphere Neuropathie, Folgen von Folsäure- und Vitaminmangel)

1.2. Pankreasfunktion

1.2.1 Exokrine Pankreasfunktion

Das exokrine Pankreas, das 98 bis 99 % des Organgewichtes ausmacht, setzt sich morphologisch und funktionell aus zwei verschiedenen Zelltypen zusammen : die Azinuszellen, die mit den Azine die Endstücke der tubuloazinären Drüse bilden und die Gangepithel- und Schaltstückzellen, die sich mit den Isthmusepithelzellen und den sogenannten zentroazinären Zellen an die Azini anschließen. Die von den Azinuszellen produzierten Enzyme und Inhibitoren sowie die vom Gangepithel gebildeten Elektrolyte und Wasser sind in Tabelle 2 aufgeführt [146] .

Tabelle 2 : Exokrine Pankreasfunktion

<u>Zentroazinäres und distales Gangepithel</u>		<u>Azinuszelle</u>
Wasser		Kohlenhydratspaltende Enzyme
Elektrolyte		a-Amylase
		Glucosidasen
-	Anionen	
	Bicarbonat	Fettspaltende Enzyme
	Chlorid	Lipase
	Phosphat	Phospholipase A und B
-	Kationen	Cholesterinesterase
	Natrium	
	Kalium	Nucleinspaltende Enzyme
	Calcium	Desoxyribonukleasen
	Magnesium	Ribonukleasen
		Eiweißspaltende Enzyme
		Trypsin, Chymotrypsin
		Elastase, Kollagenase
		Kallikrein
		Carboxypeptidase

Die Abgabe von Wasser und Bikarbonat dient der Ausschwemmung der Enzyme und der Neutralisation des Magensaftes. Hierdurch wird ein für die Wirkung der Nahrungsenzyme optimales Milieu gesichert und die Bildung von Duodenalulzera verhütet [85] . Die Hauptanionen der Elektrolytsekretion des Pankreas sind Bikarbonat und Chlorid , die Hauptkationen Natrium und Kalium. Im Gegensatz zum Mundspeichel ist der Bauchspeichel isoton zum Blutplasma und bleibt es auch im maximalen Sekretionszustand. Während die Kationenkonzentrationen bei Stimulation konstant zueinander bleiben, werden Chlorid und Bikarbonat im umgekehrten Verhältnis zueinander sezerniert. Mit Steigerung der Sekretionsleistung kommt es zu einem Anstieg der Bikarbonatkonzentration und entsprechend zu einem Abfall der Chloridkonzentration. Die Zusammensetzung der Anionen im Primärsekret wird während der Passage durch das Gangsystem modifiziert. Abhängig von der Sekretionsrate erfolgt ein Austausch von Bikarbonat gegen Chloridionen der Extrazellulärflüssigkeit. Zusätzlich kommt es zu einer Beimengung eines chloridreichen Sekretes aus den Azinuszellen. Wasser folgt passiv den Elektrolyten [37] .

Die Enzymsekretion des Pankreas wird als ekbolische Funktion bezeichnet [85] . Die Enzyme werden in etwa gleichem Verhältnis zueinander sezerniert, wobei eine Anpassung der Zusammensetzung an unterschiedliche Nahrungsbestandteile erfolgt. Amylase und Lipase werden als aktive Enzyme sezerniert. Im Gegensatz dazu müssen die als Proenzyme (Zymogene) vorliegenden Peptidasen und Phospholipase A durch Trypsin aktiviert werden , welches im Duodenum durch die von der Dünndarmschleimhaut gebildete Enterokinase unter Abspaltung eines Hexapeptids aus Trypsinogen freigesetzt wird. Trypsin setzt autokatalytisch die in Gang gekommene Aktivierung von Trypsinogen und anderer Proteasen weiter fort. Um eine vorzeitige Aktivierung der Zymogene während der Passage durch das Gangsystem und damit verbundener Selbstandauung des Pankreas zu verhindern, wird von den Azinuszellen ein spezifischer sekretorischer Trypsininhibitor gebildet und mit den Enzymen ausgeschieden.

Neben den Verdauungsenzymen und dem sekretorischen Trypsininhibitor werden im Pankreassekret auch Serumproteine, das sekretorische Immunglobulin A, die alkalische Phosphatase und Tumormarker wie CEA und CA 19-9 angetroffen [85] .

Phasen und Regulation der exokrinen Pankreassekretion

Nach traditionellen Vorstellungen läßt sich die exokrine Pankreassekretion in eine interdigestive und eine digestive Phase unterteilen [148] . Die interdigestive oder basale Sekretion besteht bei Nahrungskarenz und tritt unter Alltagsbedingungen dann auf, wenn die aufgenommene Nahrung verdaut und vom Dünndarm resorbiert worden ist. Die digestive(prandiale oder postprandiale) Phase wird aus didaktischen Gründen in eine zephale, gastrale, duodenale und ileale Phase unterteilt, wobei zu beachten ist, daß es unter physiologischen Bedingungen zu einer Überlappung und Beeinflussung der einzelnen Zyklen untereinander kommt.

Die basale Pankreassekretion weist in Korrelation zur interdigestiven Darmmotilität periodische Schwankungen auf und ist eng an die Phase des motorischen Zyklus gekoppelt, das zeitliche Maximum korreliert mit den Phase-III-Wellen der propulsiven Dünndarmperistaltik [18] . Der Bikarbonatausstoß beträgt zwischen 1-29 % , die Enzymsekretion etwa 10 % der maximalen Sekretionskapazität.

Die genauen Regulationsmechanismen sind nicht letztlich geklärt, neben einer Stimulation durch eine basal zirkulierende Plasmakonzentration von Cholezystokinin und anderen Hormonen (Motilin)werden spontane vagale cholinerge Tonusschwankungen für die Modulation der interdigestiven Pankreassekretion verantwortlich gemacht.

In der zephalen Phase wird die Pankreassekretion bereits vor der Nahrungsaufnahme durch Anblick, Geruch und Geschmack der Speisen oder auch durch deren Vorstellung stimuliert. Dieser Effekt, der durch bedingte Reflexe eingeleitet wird, erfolgt im wesentlichen über den N.vagus sowohl durch direkte Pankreasstimulation als auch indirekt über Säuresekretion sowie Sekretinfreisetzung [85] .

Der Magen spielt eine wichtige Rolle in der Regulation der exokrinen Pankreassekretion nach einer Mahlzeit. Zum einen bestimmt er durch portionierte Abgabe des sauren Chymus sowohl Menge als auch Konzentration der ins Duodenum freigesetzten Nahrungsbestandteile und ist dadurch an der Regulation der intestinalen Phase beteiligt. Zum anderen kommt es beim Eintritt der Nahrung in den Magen über eine Dehnung der Magenwand zu einer Aktivierung gastropankreatischer, über den N. vagus vermittelter Reflexe, die eine mäßige Stimulation der Pankreashydrogencarbonat- und Enzymsekretion bewirken. Ein weiterer bedeutsamer Faktor ist die digestive Funktion des Magens, bei der durch Ansäuerung Nahrungsbestandteile in ihrer Struktur modifiziert (Denaturierung und Spaltung von Proteinen durch HCL und Pepsin) werden und dadurch die intestinale Phase der Pankreassekretion vorbereitet wird .

Die intestinale Phase der Pankreassekretion ist die quantitativ bedeutsamste Phase der Enzym- und Bikarbonatproduktion. Sie beginnt mit dem Eintritt von HCL und Nahrungsbestandteilen in das Duodenum.

Die Vermittlung der Pankreassekretionsantwort auf intestinale Stimuli erfolgt auf nervalem, hormonellem und parakrinem Wege. Ihre wichtigsten Mediatoren sind Sekretin und Cholecystokinin, in deutlich geringerem Umfang spielen auch weitere Peptide wie VIP, GRP und Neurotensin eine Rolle.

Sekretin ist ein Peptidhormon, das in der Mukosa des oberen Dünndarms, vor allem im Duodenum, in den sogenannten S-Zellen (small granule cells) gebildet wird und die Wasser- und Bikarbonatsekretion des Pankreas stimuliert. Die Neutralisation des angesäuerten Nahrungsbreies unmittelbar vor Einwirken der Pankreasenzyme ist somit die wesentliche physiologische Konsequenz der Sekretinwirkung. Die höchsten Bildungskonzentrationen von Cholecystokinin, welches mit dem Hormon Pankreozymin identisch ist, finden sich im Duodenum und Jejunum, geringe Mengen sind im terminalen Ileum und im Pankreas nachweisbar. Die biologische Wirkung von Cholecystokinin ist die Stimulierung der Gallenblasenkontraktion sowie die dosisabhängige Steigerung der exokrinen Pankreasenzymsekretion und der durch Sekretin vermittelten Bikarbonat- und Volumenproduktion.

Während Sekretin über zyklisches AMP als second messenger wirkt, ist der genaue Mechanismus der Anregung der Enzymsekretion der Azinuszellen durch Cholecystokinin-Pankreozymin noch nicht bekannt. Eine wesentliche Rolle bei der Freisetzung der Proteine spielt die intrazelluläre Calciumkonzentration.

Gastrin, das in den G-Zellen der Antrum- und Duodenalschleimhaut gebildet wird und vorwiegend die Säuresekretion des Magens stimuliert, stimmt in seinem C-terminalen Pentapeptid mit Cholecystokinin überein. Es hat eine cholecystokininähnliche und indirekt über die Stimulation der Magensäuresekretion auch eine sekretinähnliche Wirkung am exokrinen Pankreas, deren physiologische Bedeutung nicht endgültig geklärt ist.

VIP (vasoactive intestinal peptide) stimuliert die Sekretion von Wasser- und Hydrogencarbonat und übt seine Wirkung durch neurokrine Freisetzung aus intrapankreatischen Nervenendigungen aus.

Magensäure führt im Duodenum im wesentlichen zu einer Freisetzung von Sekretin und damit vor allem zu einer Stimulation der Pankreashydrogenbikarbonatsekretion, sehr große Mengen von HCL stimulieren auch die Enzymproduktion.

Die Verdauungsprodukte der Nahrungsproteine, Peptide und Aminosäuren sind die stärksten bekannten Stimulatoren der Pankreasenzymsekretion.

Die Abbauprodukte von Nahrungsfett, insbesondere Fettsäuren mit einer Kettenlänge unter C8 sowie Monoglyceride, stimulieren sehr stark die Enzymsekretion und geringfügig die Hydrogenkarbonatsekretion. Fettsäuren mit einer Kettenlänge von mehr als 8 C-Atomen stimulieren sowohl die hydrokinetische, als auch die ekbolische Pankreasfunktion. Die Wirkung ist auf eine Freisetzung von Sekretin und Cholecystokinin zurückzuführen.

Auch VIP wird durch die Anwesenheit von HCL und Fettsäuren im Duodenum freigesetzt. Die für bestimmte Aminosäuren und Peptide nachgewiesene starke Stimulation der Enzymsekretion, in geringerem Umfang auch der Wasser- und Bikarbonatsekretion wird über Cholecystokinin vermittelt. Aminosäuren und Peptide wie auch Fettsäuren sind daneben auch über die Auslösung von cholinergen duodenopankreatischen Reflexen wirksam.

Wie das Magensekret übt auch die Galle durch dosisabhängige Steigerung der ekbolischen und hydrokinetischen Pankreassekretion einen Einfluß auf die exokrine Pankreasfunktion aus.

Während der intestinalen Phase der Pankreassekretionsantwort werden bereits Mechanismen ausgelöst, die zu einer Hemmung der Pankreassekretion führen. Eine wesentliche Rolle spielt hier die Hemmung der Cholecystokininfreisetzung durch Anwesenheit von Trypsin und Chymotrypsin im Duodenum im Sinne eines negativen Feedback-Mechanismus.

Hormone mit hemmendem Einfluß auf die exokrine Pankreasfunktion sind Somatostatin, Pankreatisches Polypeptid, Pankreastatin, Glukagon und Thyrotropin-Releasing-Hormon. Somatostatin, das unter anderem in den D-Zellen des Inselapparates, des Magens und des oberen Dünndarms vorkommt, hemmt in physiologischen Mengen sowohl direkt, als auch indirekt (Hemmung der Freisetzung von Sekretin und Cholecystokinin) die exokrine Pankreassekretion.

Neben der oben beschriebenen hormonellen Regulation der exokrinen Pankreasfunktion erfolgt die Stimulation auch über eine nervale Steuerung. Die autonome nervale Versorgung des Pankreas erfolgt über Vagus und Splanchnikus. Sekretorische Fasern stehen in Verbindung mit den Drüsen, motorische mit der glatten Muskulatur der Pankreasgänge und -gefäße.

Innerhalb des Pankreas finden sich zwischen den Lobuli zahlreiche parasymphatische Ganglien, deren postganglionäre Fasern sich über Azinuszellen, Inselzellen und Pankreasgänge ausbreiten. Die sympathischen, bereits postganglionären Fasern ziehen direkt zu den Blutgefäßen.

Daneben existieren auch direkte, cholinerge duodenopankreatische Reflexbögen.

Bei Stimulation der cholinergen Fasern wird Acetylcholin als Überträgersubstanz freigesetzt und stimuliert die pankreatische Enzym-, in geringerem Umfang auch die Volumen- und Bikarbonatsekretion.

Durch cholinerge Reize wird die Reaktion des Pankreas auf hormonelle Stimuli verstärkt.

Durch den Sympathikus wird im wesentlichen die Blutversorgung der Drüse reguliert, Schmerzimpulse werden über ihn weitergeleitet.

Adrenerge Impulse können die Sekretion über eine Drosselung der Blutzufuhr, als auch über eine direkte hemmende Wirkung von Noradrenalin auf die Pankreaszellen reduzieren.

Nach der Darstellung der die Pankreassekretion regulierenden Faktoren erfolgt nun eine Auflistung der Erkrankungen und Funktionszustände, die eine exokrine Pankreasinsuffizienz bedingen können (Tabelle 3) . Begleitend sind bei fortgeschrittenem Verlauf Störungen der endokrinen Funktion mit Entwicklung einer gestörten Glukosetoleranz oder eines Diabetes mellitus möglich [46] .

Tabelle 3 : Ursachen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz

<p>Pankreasinsuffizienz bzw.verminderte Verdauungsleistung</p> <p>Ursachen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Angeborene Störungen <ul style="list-style-type: none"> Mukoviszidose Angeborenes Fehlen einzelner Enzyme 2. Wegfall physiologischer Stimuli <ul style="list-style-type: none"> Verminderte oder fehlende Freisetzung von Sekretin und Cholezystokinin-Pankreozymin bei Zustand nach Magenresektion 3. Ausfall von sezernierendem Parenchym <ul style="list-style-type: none"> Chronische Pankreatitis Pankreaskarzinom Pankreas(teil)resektion Primäre Pankreasatrophie Lipomatose des Pankreas Zystenpankreas 4. Abflußstörungen im Bereich der Ausführungsgänge <ul style="list-style-type: none"> Benigne Abflußstörungen im Bereich des Pankreas und der Papille z.B.im Rahmen eines Gallensteinleidens Chronische, vor allem kalzifizierende Pankreatitis Pankreaskarzinom Papillenkarcinom 5.Verminderte Aktivität der Pankreasenzyme bei normaler Sekretion <ul style="list-style-type: none"> Mangel an Enteropeptidase Mangel an Gallensäure Beschleunigte Dünndarmpassage Bakterielle Besiedlung des Dünndarms Zollinger-Ellison-Syndrom

In der Tabelle sind häufige Faktoren, die zu einer unvollständigen Hydrolyse der Nahrungsbestandteile im Darmlumen führen können, zusammengestellt [19] . Es ist zwischen Störungen der die Pankreassekretion stimulierenden Mechanismen, Ausfallserscheinungen im Bereich des exokrinen Pankreas, Einengungen der Ausführungsgänge sowie Störungen durch fehlende Aktivierung bzw. vorzeitige Inaktivierung der normal sezernierten Proteine zu unterscheiden.

Die beim Gesunden vom Pankreas sezernierten Mengen der verschiedenen Enzyme übersteigen die für einen vollständigen Abbau der Nahrungsstoffe notwendigen Aktivitäten meist ganz erheblich [95]. Diese Reservekapazität des Pankreas ist jedoch für die einzelnen Enzyme unterschiedlich ausgeprägt.

Betrachtet man die Verdauung im Darmlumen, so ist eine Herabsetzung der Lipasesekretion mit Störung der Fettverdauung und Erhöhung der Fettausscheidung im Stuhl der empfindlichste Indikator einer gestörten Pankreasfunktion.

Da an der Proteolyse neben den Proteasen auch das Pepsin beteiligt ist, tritt eine Störung der Eiweißverdauung meist erst sehr spät auf. Ein Mangel an α -Amylase spielt klinisch praktisch keine Rolle [91].

Alle angeführten Ursachen können durch die verminderte Verdauungsleistung zu Gewichtsabnahme, erhöhtem Stuhlgewicht und Steatorrhoe führen. Die genannten Symptome sagen daher nichts über die zugrundeliegende Störung aus. Auch ein Malabsorptionssyndrom infolge der Grunderkrankung ist in differentialdiagnostische Überlegungen einzubeziehen.

Entzündliche Pankreaserkrankungen werden aufgrund klinischer Kriterien hauptsächlich als akute und als chronische Pankreatitis klassifiziert. Wesentlicher Unterschied bezüglich der exokrinen Pankreasfunktion ist, daß es bei der ersteren in der Regel zu einer Wiedererlangung der normalen Funktion kommt, während die chronische Pankreatitis über eine zunehmende Destruktion exokrinen Pankreasgewebes zur bleibenden Funktionseinschränkung führt.

Die pathologischen Formen der akuten Pankreatitis reichen von der ödematösen Pankreatitis, die zumeist leicht verläuft und einen selbstlimitierenden Verlauf zeigt bis zur nekrotisierenden Form, bei der das Ausmaß der Pankreasnekrosen mit der Schwere der Krankheitsschübe und den systemischen Komplikationen korreliert [155].

Ätiologische Faktoren einer akuten Pankreatitis sind in Anlehnung an Siegenthaler in Tabelle 4 [146] wiedergegeben.

Tabelle 4 : Ätiologische Faktoren der akuten Pankreatitis

1.	Gallenwegserkrankungen (Gallensteine)
2.	Erhöhter Alkoholkonsum
3.	Obstruktion im Bereich der Ausführungsgänge und Papille, Pankreasfehlbildungen (Pankreas divisum), Insuffizienz des Sphinkter Oddi
4.	Erkrankungen des Duodenums (Verlegung der Ampulla Vateri, Duodenale Divertikel, Enteritis regionalis)
5.	Traumen, Schock, Operationen, ERCP
6.	Endokrin-metabolische Faktoren (Hyperlipoproteinämie, Hyperparathyreoidismus, Cushing-Syndrom/Glukokortikosteroide, Gravidität/Antioivulantien, Azidose, Urämie)
7.	Infektionen (Viren, Bakterien, Parasiten)
8.	Toxische Faktoren: Gifte (z.B.Methylalkohol, E 605), Toxine
9.	Medikamente Assoziation nachgewiesen Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Sulfonamide, Thiazid-Diuretika, Furosemid, Östrogene, Tetrazykline, Valproinsäure, Assoziation wahrscheinlich Paracetamol, Chlortalidon, Etacrynsäure, Procainamid, Erythromycin, L-Asparaginase, Metronidazol, Nichtsteroidale Antiphlogistika, ACE-Hemmer
10.	Gefäßprozesse(z.B.bei Diabetes mellitus, Periarteritis nodosa)
11.	Autoimmunerkrankungen, Allergien

Die chronische Pankreatitis manifestiert sich in Form von rezidivierenden akut-entzündlichen Schüben oder als chronisch progrediente Zerstörung mit persistierenden Schmerzen und Maldigestion. Die Ursachen der chronischen Pankreatitis sind denen der akuten Form vergleichbar, wobei häufiger Fälle unbestimmter Genese auftreten [152]. In diesem Zusammenhang erlangt die mögliche Verursachung einer chronischen Pankreatitis als Folge rezidivierender Erkrankungsschübe durch verborgene Erkrankungen der Gallenwege und der Pankreasgänge, insbesondere durch unentdeckte Gallensteine (Mikrolithiasis, Sludge, Gries) zunehmendes Interesse [83].

1.2.2. Endokrine Pankreasfunktion

Die endokrinen Anteile des Pankreas werden durch die Langerhansschen Inseln repräsentiert, die im wesentlichen durch Produktion der beiden Hormone Insulin und Glukagon den Kohlenhydratstoffwechsel regulieren. Die Langerhansschen Inseln sind Zellverbände mit einem Durchmesser von 75-300 µm, die verstreut in das exokrine Pankreasgewebe eingelagert und von zahlreichen weitlumigen Gefäßen versorgt sind [177] .

Den Hauptanteil des Inselorgans (ca.60 %) stellen die schwach anfärbbaren B-Zellen (früher β-Zellen) dar, die das Peptidhormon Insulin produzieren. Zweitgrößter Bestandteil des endokrinen Pankreas sind die stark granulierten A-Zellen, die für die Produktion von Glukagon zuständig sind. Die restlichen 15 % entsprechen den D-Zellen, welche im wesentlichen der Produktion von Somatostatin dienen .

Die Senkung des Blutglukosespiegels wird im wesentlichen durch Insulin bewirkt. Insulin ist ein Peptidhormon, welches aus zwei Aminosäureketten besteht, die über eine Disulfidbrücke miteinander verbunden sind. Seine Sekretion wird im wesentlichen direkt durch die Erhöhung der Glukosekonzentration, aber auch durch Aminosäuren sowie Fettsäuren stimuliert, wobei zahlreiche endokrine, parakrine und nervale Mechanismen die Sekretionsantwort hemmend oder verstärkend beeinflussen [42] .

Die Senkung der Blutzuckerkonzentration erfolgt durch die Aktivierung insulinabhängiger Glukosecarrierproteine mit resultierendem gesteigertem Glukosetransport durch die Zellmembran, durch Steigerung des oxidativen Glukoseabbaus, durch Erhöhung der Glykogenbildung in der Leber sowie im Muskel und durch Stimulation der Bildung von Eiweißen und Fetten aus Glukose.

Gegenspieler des Insulins bei der Regulation des Zuckerhaushaltes sind zahlreiche Hormone wie Glukagon, Kortisol, Katecholamine und STH.

Glukagon ist der direkte Gegenspieler des Insulins, vor allem in der Leber, teilweise aber auch im Fettgewebe. Beim Abfall der Glukosekonzentration im Blut wird es in den A-Zellen des Inselorgans sezerniert und sichert so die Versorgung der Gewebe, insbesondere des Gehirns, mit Glukose beziehungsweise Ketonkörpern.

Die Glukagonsekretion ist im Gegensatz zur pulsatilen Sekretion unter basalen Bedingungen mit biphasischer Sekretionsantwort auf Glukosereize des Insulins relativ konstant [42].

Die Hauptstimulatoren der Glukagonausschüttung neben Hypoglykämien sind eine proteinreiche Mahlzeit, Infusion von Aminosäuren sowie langanhaltende körperliche Arbeit und Stress. Diese Effekte werden durch Insulin abgeschwächt. Wesentlicher Effekt des Glukagons ist der Abbau von Glykogen zur Bereitstellung von Glukose.

Neben der Wirkung im Kohlenhydratstoffwechsel nehmen sowohl Insulin als auch Glukagon Einfluß auf den Fett- und Proteinstoffwechsel. Insulin führt zu einer Steigerung der Lipidsynthese und der Glykogensynthese, ist also anabol wirksam, daneben wirkt es durch Hemmung der Lipolyse, der Proteolyse, der Glykogenolyse sowie der Glukogeogenese. Glukagon führt zu einer Steigerung der Lipolyse und zu einer Stimulierung der Ketogenese [42] .

Das in den D-Zellen sezernierte Somatostatin ist ein ubiquitäres Peptid, welches nicht nur im Pankreas vorkommt. In den Langerhanschen Zellen wirkt es auf parakrinem Weg hemmend auf die Insulin- und Glukagonsekretion.

1.3. Pankreaserkrankungen bei Morbus Crohn

Pankreasaffektionen bei Morbus Crohn sind im Vergleich zu anderen extraintestinalen Manifestationen wie Haut- und Gelenkbeteiligung selten. Beschrieben wurden akute Pankreatitiden unterschiedlicher Genese, asymptomatische Pankreasenzym erhöhungen sowie Autoantikörper gegen exokrines Pankreas. Weiterhin liegen Untersuchungen zur exokrinen Pankreasfunktion sowie zur Morphologie der Bauchspeicheldrüse bei Patienten mit Morbus Crohn vor.

1.3.1. Pankreatitis und Morbus Crohn

Berichte über akute Entzündungen der Bauchspeicheldrüse bei Patienten mit Morbus Crohn können zunächst unterteilt werden in Arbeiten, bei denen eine medikamenteninduzierte (Salazosulfapyridin, 5-Aminosalizylsäure, Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Kortikosteroide) Pankreatitis angenommen oder nicht ausgeschlossen werden kann.

Desweiteren lassen sich Fallberichte abgrenzen, bei denen morphologische Veränderungen des oberen Gastrointestinaltraktes (Morbus Crohn des Duodenum; Primär sklerosierende Cholangitis, Pankreas divisum) als mögliche pathogenetische Mechanismen nachgewiesen werden konnten.

Es wurden auch Patienten mit akuter Entzündung des Pankreas beschrieben, bei denen keine der bekannten Ätiologien als auslösende Ursache einer Pankreatitis gefunden werden konnte und die von einigen Autoren als Pankreatitis im engeren Sinne einer extraintestinalen Manifestation bezeichnet wurden. *Gschwantler et.al.* [55] konnten erstmals histologisch eine granulomatöse Entzündung des Pankreas durch Morbus Crohn bei einem Patienten mit Befall von Magen und Duodenum als möglichen Beweis für eine extraintestinale Manifestation des Pankreas finden.

Arbeiten, welche die Häufigkeit und Art des Auftretens von Entzündungen der Bauchspeicheldrüse bei Patienten mit Morbus Crohn an größeren Kollektiven untersuchten, existieren nur von wenigen Autoren.

Medikamentös induzierte Pankreatitiden wurden für praktisch alle in der Behandlung des Morbus Crohn eingesetzten Arzneistoffe beschrieben.

Zunächst finden sich Fallberichte für das Salazosulfapyridin [12] , wobei hier dem Sulfonamidteil die pankreastoxische Komponente zugeschrieben wird [26] . Bei der strukturellen Ähnlichkeit von Salazosulfapyridin mit potentiell pankreasschädigenden Substanzen wie Furosemid und Thiaziden scheint bei dieser Stoffgruppe eine direkt toxische Wirkung der pathogenetisch auslösende Mechanismus zu sein [26] .

Nach Anwendung der Monosubstanz 5-Aminosalicylsäure erschienen in den letzten Jahren dann gehäuft Mitteilungen über wahrscheinlich durch diese Substanz verursachte Entzündungen der Bauchspeicheldrüse, die sowohl bei oraler als auch bei rektaler Anwendung auftraten [24; 31; 41; 70] . Nach Angaben von *Tromm et.al.* [167] handelt es sich um eine dosisunabhängige, seltene Nebenwirkung, welche mit einer Häufigkeit von nur 0,002 Prozent [145] auftreten kann. Die Symptome der Pankreatitis traten nach in den von *Tromm et.al.* zusammengetragenen Fallberichten nach 2-37 (im Mittel 16,7) Tagen auf [170] . Nach einer Zusammenstellung von *Eckhardt et.al.* sprechen einige Daten des Krankheitsverlaufes bei 5-Aminosalicylsäure induzierter Pankreatitis dafür, daß es sich um keine rein toxische, sondern eine allergische Arzneimittelnebenwirkung oder Idiosynkrasie handelt [31] . Hierfür sprechen vor allem das Fehlen einer Dosis-Wirkungsbeziehung sowie die zunehmende Verkürzung der Latenzphase bis zum Symptombeginn bei wiederholter Exposition.

Weiterhin gilt als gesichert, daß es bei der Behandlung mit Azathioprin und dessen Metaboliten 6-Mercaptopurin, welche als Medikamente der zweiten Wahl in der Behandlung des Morbus Crohn eingesetzt werden, in 3-4,4 Prozent der Fälle zur Entwicklung einer medikamenteninduzierten Pankreatitis kommen kann [57; 160] .

Möglicher pathogenetischer Mechanismus könnte nach Angaben von *Dobrilla et.al.* [26] ebenfalls eine immunallergische Reaktion sein.

Weiterhin existieren Berichte über Entzündungen der Bauchspeicheldrüse, die im Rahmen einer Behandlung mit Kortikosteroiden [154] oder Metronidazol [124] auftraten. Ob die genannten Substanzen die allein auslösende Ursache waren, ist allerdings umstritten [26] .

Eine weitere, wenn auch sehr seltene Möglichkeit einer Mitbeteiligung der Bauchspeicheldrüse im Rahmen der Behandlung des Morbus Crohn ist die Entwicklung einer akuten Pankreatitis nach total parenteraler Ernährung mit hochkonzentrierten Fettemulsionen [82] .

Lashiner et. al. berichten über einen 17 jährigen wachstumsgeminderten Jungen, bei dem es nach kombinierter parenteraler Ernährung zu einer Pankreatitis bei gleichzeitiger, aktiver Entzündung des terminalem Ileums sowie Jejunums kam. Die Autoren halten eine Intoleranz des Patienten gegenüber der infundierten hochprozentigen Fettemulsion für den pathogenetisch wahrscheinlichsten auslösenden Mechanismus, obwohl von anderen Autoren [71] eine begleitende Hypertriglyceridämie mit direkter pankreastoxischer Wirkung durch freie Fettsäuren oder eine begleitende Hypercalzämie als möglicher auslösender Mechanismus angegeben wird.

Die erste Beschreibung einer Pankreatitis als extraintestinale Begleiterkrankung bei morphologischen Veränderungen des oberen Gastrointestinaltraktes stammt von *Legge et.al.* [84] , die 1971 bei drei von zehn Patienten mit Morbus Crohn des Duodenums eine Pankreatitis beobachteten.

Ähnliche Beschreibungen folgten von *Altmann* und *Newman* [2; 109] . Als möglichen pathogenetischen Mechanismus vermuten die Autoren einen duodenopankreatischen Reflux bei durch die Entzündung im Rahmen des Morbus Crohn veränderter Papilla Vateri.

Legge et.al. konnten einen solchen Reflux bei den von ihnen vorgestellten Patienten mittels Bariumröntgendarstellung objektivieren [84] . *Altmann et.al.* gelang dieser Nachweis bei ihren Patienten 1983 nicht, so daß sie als weitere mögliche Pathomechanismen eine intermittierende Abflußbehinderung durch eine entzündlich veränderte Papille mit resultierender intraductärer Druckerhöhung beziehungsweise eine duodenopankreatische Fistelbildung diskutierten [2] . Eine solche Fistelbildung konnte von *Simmonds et al* bei einem Patienten dokumentiert werden, der allerdings keine klinischen Zeichen einer Pankreatitis entwickelte [147] .

Newman et.al. beschrieben 1987 den Krankheitsverlauf einer akuten Pankreatitis bei einer 37-jährigen Patientin mit duodenalem Morbus Crohn. Trotz Nachweis einer periampullären Entzündung und Dilatation des Pankreasausführungsganges konnten die Autoren einen Reflux von Darmsekret nicht darstellen, so daß sie ebenfalls die bei *Altmann et.al.* beschriebenen Pathomechanismen anführten [109] .

Bei einer 1988 von *Meltzer et.al.* [103] vorgestellten Patientin mit Morbus Crohn des Duodenum konnte ebenfalls ein duodenopankreatischer Reflux mittels Bariumkontrastdarstellung nachgewiesen werden, bevor sie einige Jahre später klinische und laborchemische Zeichen einer Pankreatitis entwickelte. Andere mögliche Ursachen einer Pankreatitis, wie Gallensteinleiden, Alkoholabusus, abdominelles Trauma oder Einnahme von potentiell pankreasschädigenden Medikamenten konnten von den Autoren nicht gefunden werden, so daß sie den duodenopankreatischen Reflux aufgrund einer durch die Crohn'sche Entzündung veränderten, insuffizienten Papille als pathogenetischen Mechanismus beschrieben.

Barthelmy et.al. [10] dokumentierten den Krankheitsverlauf eines 33-jährigen Patienten mit duodenalem Befall und rezidivierender Pankreatitis. Als möglichen Entstehungsmechanismus für den nachweisbaren duodenopankreatischen Reflux postulierten sie bei postpapillärer duodenoaler Stenosierung eine intraduodenale Druckerhöhung mit resultierender Insuffizienz der Papilla Vateri.

Spiess et.al. [150] berichteten 1992 von einem 42-jährigen Patienten mit entzündlicher Stenose des postpapillären Duodenum, bei dem es im Verlauf der Crohn'schen Erkrankung zu rezidivierenden Pankreatitiden kommt. Erst 10 Jahre nach dem ersten Auftreten einer Pankreatitis kann sonographisch ein extrahepatischer Gallenstein mit Obstruktion des Ductus choledochus nachgewiesen werden. Die Arbeitsgruppe vermutet ähnliche pathogenetische Mechanismen wie *Legge* und *Altmann*, räumten aber ebenfalls ein, daß bei dem gehäuften Auftreten von Cholelithiasis bei Patienten mit Morbus Crohn eine Induktion der Pankreatitis durch sonographisch nicht darstellbare kleine Gallensteine oder Sludge nicht auszuschließen ist.

Eisner et.al. [33] stellten in einer neueren Arbeit 1993 eine Patientin mit duodenalem Crohn-Befall vor, die nach 25-jähriger Krankheitsgeschichte eine akute Pankreatitis entwickelte. In der ERCP war eine Mitbeteiligung der Ampulla Vateri in den entzündlichen Prozeß, sowie eine umschriebene Dilatation des Ausführungsganges mit verzögerter Drainage des Pankreasekretes nachzuweisen, so daß die Autoren die Pankreatitis als durch eine mechanische, partielle Obstruktion des Gallenganges ausgelöst sehen.

Kunovska et.al. stellten 1995 einen 30-jährigen Patienten mit duodenalem Befall und assoziierter Pankreatitis vor, bei dem nach fehlendem Ansprechen der konservativen Therapie mit Kortikosteroiden, H₂-Blockern und parenteraler Ernährung eine chirurgische Intervention zum raschen Ausheilen der Erkrankung führte.

Idiopathische Pankreatitiden bei Patienten mit Morbus Crohn ohne Befall des Duodenums werden als extraintestinale Manifestation im engeren Sinn verstanden, wenn keine der bekannten Ätiologien als Ursache der Pankreatitis nachgewiesen werden kann.

In Krankenkollektiven von *Seyrig et al.* [144] und *Niemelä et al.* [110] lag der Anteil ätiologisch nicht geklärter Pankreatitiden in gemischten Kollektiven von Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa bei 1,5 beziehungsweise 1,2 Prozent.

Seyrig et al. finden, zurückblickend auf einen Behandlungszeitraum zwischen 1976 und 1984, bei sechs von 553 Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung (331 Patienten mit Morbus Crohn, 176 mit Colitis Ulcerosa, 46 mit nichtklassifizierter Colitis) eine idiopathische Pankreatitis. Die Diagnose akute Pankreatitis basierte auf klinischer Symptomatik, Steatorrhoe, Anstieg des Pankreasenzyme auf das sechsfache der Norm und Abdomineller Sonographie. Bei keinem der Patienten lag ein duodenaler Befall oder eine Erkrankung der Gallenwege (primär sklerosierende Cholangitis oder Pericholangitis) vor. Eine der klassischen Ätiologien einer Pankreatitis konnte nach Angaben der Autoren bei keinem der Patienten gefunden werden, wobei auch bei dieser Dokumentation einschränkend angemerkt werden muß, daß eine mögliche medikamentöse Induktion nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden konnte.

Niemelä et al. blicken in ihrer Arbeit retrospektiv auf die Krankheitsverläufe von 513 Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung in den Jahren 1983 bis 1987 zurück. Bei sechs der Patienten fanden sich im Beobachtungszeitraum klinische Zeichen einer akuten Pankreatitis (Oberbauchsymptomatik mit mehr als fünffacher Erhöhung der Serum- oder Urinamylase).

Bei fünf dieser sechs Patienten ergab die endoskopische Untersuchung die Diagnose eines Morbus Crohn, beim sechsten Patienten eine Colitis Ulcerosa.

Da der Anteil von Crohnpatienten am Gesamtkollektiv von 513 Patienten nur etwa 25 Prozent betrug, leiten die Autoren aus dieser Verteilung eine häufigere Assoziation akuter Pankreatitiden bei Patienten mit Morbus Crohn als bei Patienten mit Colitis Ulcerosa ab. Entzündlicher duodenaler Befall war bei keinem der Patienten nachzuweisen, so daß die oben beschriebenen Pathomechanismen für diese Fälle Morbus Crohn assoziierter Pankreatitis nicht in Frage kommen.

Andere nichtintestinale Ursachen einer Pankreatitis waren ebenfalls nicht zu erheben, so daß die Autoren zusammenfassend die Mitbeteiligung der Bauchspeicheldrüse als eine mögliche extraintestinale Manifestation bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen werten.

Beide Autoren halten die oben angegebenen Häufigkeiten für den Mindestanteil von assoziierten Pankreatitiden, da die beiden Kollektive keiner systematischen Pankreasdiagnostik zugeführt wurden.

So könnten bei ähnlichem Beschwerdespektrum der beiden Erkrankungen durch eine Pankreasbeteiligung ausgelöste Symptome als durch die Grunderkrankung hervorgerufen mißgedeutet worden und keiner speziellen Untersuchung zugeführt worden seien.

In einem von *Tromm et.al.* 1991 [168] vorgestellten Patientenkollektiv von 114 Crohn-Patienten fanden sich bei 145 Krankenhausaufenthalten vier Fälle einer akuten Pankreatitis. Je einmal konnte eine primär sklerosierende Cholangitis und ein Pankreas divisum als pathogenetischer Faktor nachgewiesen werden.

Möglicher pathogenetischer Mechanismus bei der primär sklerosierenden Cholangitis [14] könnte ebenfalls eine pathologisch veränderte Papille als mechanisches Hindernis des Pankreas- und Gallensekretes sein.

Das Pankreas divisum stellt eine angeborene Anomalie des Pankreas dar, welche von einigen Autoren als Risikofaktor für die Entstehung einer akuten Pankreatitis gewertet wird [21]. Hinweise auf ein häufigeres Auftreten eines Pankreas divisum bei Patienten mit Morbus Crohn gegenüber der Normalbevölkerung existieren jedoch nicht [16].

Eine weitere Patientin entwickelte nach Erstexposition mit Salazosulfapyridin und Behandlung mit Kortikoiden eine akute Pankreatitis, welche nach Absetzen des Salazosulfapyridin, nicht aber der Kortisontherapie, folgenlos ausheilte. Eine Reexposition wurde nicht durchgeführt. Ätiologisch ungeklärt blieb eine letal verlaufende akut nekrotisierende Pankreatitis einer 23-jährigen wachstumsretardierten Patientin, die seit 14 Jahren an einer Ileocolitis Crohn erkrankt war. Der Anteil ätiologisch nicht geklärter Pankreatitiden lag in dieser Patientengruppe somit bei 0,62%.

In einer weiteren 1993 erschienenen Übersichtsarbeit überblicken *Weber et.al.* [173] retrospektiv die Krankheitsgeschichten von 852 Patienten mit Morbus Crohn. Bei 12 dieser Patienten kam es im Verlauf von 10 Jahren (1981-1991) zur Entwicklung einer akuten Pankreatitis, so daß sich eine den Angaben von *Seyrig* und *Niemela* vergleichbare Häufigkeit von 1,4 % ergibt.

Der klinische Verlauf war bei den meisten Patienten unkompliziert und selbstlimitierend. Ein 22-jähriger Patient mit aktiver entzündlicher Erkrankung des Kolons entwickelte eine nekrotisierende Pankreatitis des Pankreasschwanzes mit Ausbildung von Pseudozysten, so daß chirurgische Intervention (Pankreato-Jejunostomie) notwendig wurde. Bei 8 Patienten ergab die durchgeführte sonographische und computertomographische Untersuchung lediglich ödematöse Auflockerungen der Pankreaskopfregeion, bei drei Patienten waren keine morphologischen Abnormalitäten darstellbar.

Als mögliche ätiologische Faktoren konnte bei drei der Patienten mittels ERCP ein Pankreas divisum dargestellt werden. Bei drei weiteren war die medikamentöse vorbestehende Therapie mit Azathioprin beziehungsweise Salazosulfapyridin der vermutete auslösende pathogenetische Mechanismus. Ein duodenaler Befall lag bei drei der Patienten vor, ohne daß eine Beteiligung der Papille oder eine Pankreasgangobstruktion nachweisbar war. Andere bekannte, eine Pankreatitis induzierende Faktoren (Alkoholanamnese, Trauma, Hyperparathyreoidismus) wurden, da in der Krankengeschichte nicht erwähnt, ausgeschlossen, so daß sich eine sichere Ätiologie bei fünf der 12 Patienten nicht eindeutig eruieren ließ.

Die Auswertung der klinischen Daten ergab Hinweise darauf, daß Patienten mit kürzerer Krankheitsgeschichte und schwerwiegenderem Verlauf des Morbus Crohn tendenziell ein höheres Risiko hatten, eine Pankreatitis zu entwickeln.

In Analogie zu anderen Untersuchungen der selben Autorengruppe [141] ergab die Suche nach Autoantikörpern gegen exokrines Pankreasgewebe (nur bei fünf der 12 Patienten nachweisbar), daß ein positiver Befund nicht obligat für die Entwicklung einer Crohn assoziierten Pankreatitis ist.

Triantafyllou [166] und andere berichten 1997 in einer weiteren retrospektiven Arbeit über Krankheitsfälle von akuten und chronischen Pankreatitiden . Im Verlauf der letzten 20 Jahre fanden sie vier Morbus Crohn assoziierte Pankreatitiden, die sie bei Fehlen anderer ätiologischer Faktoren sowie Ausschluß einer duodenalen Beteiligung als extraintestinale Manifestation bezeichnen. Sie verzeichneten einen Zusammenhang zwischen Pankreatitis und Exacerbation des Morbus Crohn.

Einzelbeschreibungen von Entzündungen der Bauchspeicheldrüse bei Morbus Crohn - Patienten existieren zunächst von *Dobrilla* [25] , der 1972 den ersten Fall einer Crohn - assoziierten Pankreatitis bei einem 52-jährigen Patienten, bei dem kein duodenaler Befall der Grundkrankheit vorliegt, beschreibt.

Meyers et.al. berichteten 1983 über eine 23-jährige Patientin, welche zwei Jahre nach Erstdiagnose eines Morbus Crohn des terminalen Ileums und Colons eine akute Pankreatitis entwickelt. Das Auftreten der Pankreatitis korrelierte mit einem akuten Schub der Crohn´schen Erkrankung, andere mögliche Ursachen konnten nicht gefunden werden. Interessanterweise kam es erst nach operativer Entfernung des entzündlich veränderten Darmabschnittes zu einer langsamen klinischen Ausheilung der Pankreatitis [105] .

Seidman et.al. [143] stellten 1983 zwei Frauen (15 und 18 Jahre) mit Crohn´scher Ileocolitis vor, bei denen es sechs Monate beziehungsweise drei Jahre nach Erstdiagnose der Erkrankung zur Entwicklung von akuten Pankreatitiden mit mehreren Rezidiven kommt. Bei einer der Patientinnen machte der chronisch rezidivierende Verlauf eine Pankreasteilresektion notwendig. Einschränkend muß bei diesen zwei Fällen von Morbus Crohn - assoziierter Pankreatitis die medikamentöse Einnahme von Steroiden und Salazosulapyridin angegeben werden, obwohl die zeitliche Korrelation zwischen Medikamenteneinnahme und Entwicklung der Pankreatitis nach Aussagen der Autoren nicht dem typischen zeitlichen Verlauf entsprach, bei dem es in der Regel innerhalb der ersten zwei Wochen nach Behandlungsbeginn zum Auftreten von klinischen Symptomen kommt [26] .

Matsumato et.al. [159] stellten 1989 zwei Patienten mit Morbus Crohn mit Pankreatitis vor, bei denen sie keine der bekannten Ätiologien eruieren konnten. Sie halten einen Zusammenhang zwischen dem gehäuften Nachweis von Gallensteinen bei Patienten mit Morbus Crohn [60] und der Entwicklung von Pankreatitiden für möglich, auch wenn bei den Patienten trotz mehrfacher sonographischer Untersuchung keine Steine oder Sludge nachgewiesen werden konnten.

Bekannte Ätiologien einer Pankreatitis konnten in den oben beschriebenen Fallberichten von assoziierter Pankreatitis bei Patienten mit Morbus Crohn ohne Befall des Duodenumis ebenso nicht ermittelt werden, wie bei einem 22-jährigen Patienten mit Erkrankung von Ileum und Colon, den *Eisner* [33] in der oben bereits zitierten Arbeit vorstellt.

Tabelle 5 und 6 geben die bisher vorliegenden Fallvorstellungen Morbus Crohn - assoziierter , nicht medikamentös ausgelöster Pankreatitiden wieder.

1.3.2. Asymptomatische Pankreasenzym erhöhungen und Autoantikörper gegen exokrines Pankreas bei Morbus Crohn

Über asymptomatische Pankreasenzym erhöhungen berichten *Katz et.al.* (8 % von 97 Patienten) und *Tromm et.al.* (15,8 % von 114 Patienten).

Die in der Untersuchung von *Katz* [75] von Lokalisation, Krankheitsdauer und Medikation unabhängige Enzymerhöhung blieb in Ursache und klinischer Bedeutung ungeklärt , sie wurde als möglicherweise begleitende subklinische Entzündung des Pankreas im Gefolge der intestinalen Entzündung auf lymphogenem Weg gedeutet.

Bei der von *Tromm et.al.* [168] untersuchten Krankengruppe schien die Enzymerhöhung häufiger bei Patienten mit reinem Kolonbefall aufzutreten, eine Abhängigkeit vom Körpergewicht des Patienten, der Krankheitsdauer und Aktivität der Erkrankung war nicht nachzuweisen. Die Enzymerhöhung war nur passager nachweisbar, so daß *Tromm und Mitarbeiter* aus diesen Befunden nicht auf eine Pankreasaffektion im Sinne einer extraintestinalen Manifestation schließen.

Der von *Stöcker et.al.* 1984 [158]geführte Nachweis von Autoantikörpern gegen exokrines Pankreas bei Patienten mit Morbus Crohn als möglichen Hinweis auf eine Immunpathogenese der Erkrankung bleibt unklar, da sowohl Ak-positive wie Ak-negative Patienten eine Pankreatitis entwickeln. *Stöcker* und Mitarbeiter fanden in ihrer Untersuchung, bei der sie bei Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung ein Antikörperscreening durchführten, bei 39% (23 von 59) der Morbus Crohn - Erkrankten Autoantikörper gegen exokrines Pankreas. Nur bei 2 von 4 Patienten, bei denen in der Anamnese eine Pankreatitis zu eruieren war, waren Autoantikörper nachzuweisen. Bei gleichzeitig untersuchten Patienten mit Colitis Ulcerosa konnten in ihrer Arbeit diese Antikörper nicht nachgewiesen werden.

Goischke et.al. [51] bestimmten 1992 bei 384 Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Autoantikörper gegen intestinale Becherzellen und exokrines Pankreas mittels indirektem Immunfluoreszenztest. Bei Colitis ulcerosa wurden in 17% Autoantikörper gegen intestinale Becherzellen, bei Morbus Crohn in 26% gegen exokrines Pankreas nachgewiesen. Es bestand eine Abhängigkeit der Antikörperprävalenz und -titerhöhe vom Aktivitätsgrad der chronisch entzündlichen Darmerkrankung, jedoch kein Zusammenhang mit der verabreichten Medikation. Bei Morbus Crohn lagen bei hohen Antikörpertitern komplizierte Krankheitsverläufe vor.

1.3.3. Pankreasfunktion bei Morbus Crohn

Die bisher in der vorliegenden Literatur angeführten Untersuchungen zur Beurteilung der exokrinen Pankreasfunktion bei Patienten mit Morbus Crohn ergeben ein zum Teil widersprüchliches Bild :

Die erste vorliegende Untersuchung stammt von *Dreiling et.al.* [29] , die 1953 bei 119 Patienten mit unterschiedlichen gastrointestinalen Erkrankungen die exokrine Pankreasfunktion mittels Sekretintest untersuchten. In ihrem Patientenkollektiv befanden sich auch 22 Patienten mit Morbus Crohn, von denen bei fünf der Patienten eine leichte Pankreasinsuffizienz nachzuweisen war.

1969 führten *Petersen et.al.* [120] bei 17 am Gastrointestinaltrakt operierten Patienten mit Morbus Crohn ebenfalls einen Sekretintest durch und verglichen diese Ergebnisse mit einem Normalkollektiv. Eine Pankreasinsuffizienz konnten die Autoren bei dieser Untersuchung bei keinem Patienten feststellen.

Hoppe-Seyley et al. [65] führten 1981 bei einer Gruppe von 21 Morbus Crohn Patienten unter Verwendung eines volumenverlust-korrigierten Pankreozymin-Sekretin-Tests eine Funktionsuntersuchung des Pankreas durch. Die Autoren zeigten eine bei normaler Flüssigkeitsproduktion erniedrigte Lipase-, Amylase-, Trypsin- und Bikarbonatsekretion. Eine exokrine Pankreasinsuffizienz (definiert als Zustand, bei dem zwei oder mehr der gemessenen Parameter unterhalb des 2s-Bereiches liegen), fand sich bei neun der 21 Crohn-Patienten (42 %) . Eine Abhängigkeit von der Aktivität oder Lokalisation der Erkrankung oder vom Vorliegen oder Fehlen einer medikamentösen Therapie konnte nicht gezeigt werden.

Van de Merve und Mol fanden 1982 [104] mit einer indirekten Pankreasfunktionsprüfung bei einem Drittel aller untersuchten Morbus Crohn Patienten im Vergleich mit einer Kontrollgruppe erhöhte Werte für Trypsin und Chymotrypsin im Stuhl. Die Untersuchung umfasste 20 Patienten, die sich entsprechend einem Aktivitätsindex nach Best von < 150 in klinischer Remission befanden. Es wurden nur Patienten zugelassen, die unter keiner medikamentösen Therapie standen und nicht mehr als zwei geformte Stühle pro Tag hatten. Es waren bei Patienten mit Erkrankung des terminalen Ileums tendenziell höhere Werte zu erheben als bei Patienten mit Befall des Colons. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zur Veröffentlichung von *May und Gries*, die 1977 keine erhöhten Chymotrypsinwerte im Stuhl nachweisen konnten [101] . Deren Patientengruppe umfasste allerdings nur sechs Patienten mit Morbus Crohn, so daß diese Untersuchungsergebnisse nur eingeschränkt aussagekräftig sind.

Wiederum *Dreiling* [30] diskutierte 1983 die Rolle einer häufig subklinischen, leichten Pankreasinsuffizienz bei verschiedenen gastrointestinalen Erkrankungen, unter anderem auch bei Morbus Crohn. Der Autor überblickt in seiner Arbeit retrospektiv die Krankheitsverläufe von annähernd 15000 Patienten, bei denen im Verlauf von 30 Jahren ein standardisierter Sekretin-Test durchgeführt wurde. Genaue Angaben zur Anzahl der Patienten mit Morbus Crohn, der Häufigkeit des Auftretens pathologischer Testergebnisse sowie der Schwere der Pankreasinsuffizienz sind der vorliegenden Arbeit nicht zu entnehmen. Nach Angaben des Autors scheint das Ausmaß der Pankreasinsuffizienz von der Schwere und Dauer der Grunderkrankung abzuhängen. Wesentlich zur Erkennung einer beginnenden Pankreasinsuffizienz ist nach seiner Ansicht das Einbeziehen einer Hypersekretion als initiale Abnormalität.

Seyrig et.al. [144] untersuchten drei der fünf in ihrer Arbeit über Morbus Crohn - assoziierter Pankreatitis 1985 vorgestellten (oben bereits erwähnten) Patienten mit dem Lundhtest und fanden bei ihnen eine totale bis subtotale exokrine Pankreasinsuffizienz. Das in einem Fall mittels Sekretin-Cerulein Test bestätigte Ergebnis korreliert nicht mit den bei drei Patienten durchgeführten Untersuchungsergebnissen der ERCP, bei der nur moderate Veränderungen (leichte Dilatation oder minimale Wandveränderungen) gefunden werden konnten.

Angelini et. al. [4] untersuchten 1988 bei 27 Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, darunter 17 Patienten mit Morbus Crohn die exokrine und endokrine Pankreasfunktion. In neun Fällen lag eine Entzündung des terminalen Ileums vor, bei sechs Patienten handelte es sich um eine Entzündung von Ileum und Colon, bei jeweils einem Patienten um Erkrankung von Duodenum und Colon. Die mittlere Krankheitsdauer betrug drei Jahre (zwei Monate bis 20 Jahre), bei sechs Patienten war in der Vorgeschichte eine Darmresektion notwendig geworden.

Vier Patienten befanden sich unter Medikation mit Salazosulfapyridin, einer unter Kombination von Kortikoiden und Salazosulfapyridin.

Die exokrine Pankreasfunktion wurde mittels Sekretin-Cerulein Test durch Bestimmung von Lipase, Chymotrypsin, Bikarbonat im Duodenalsekret untersucht. Zur Abschätzung der endokrinen Pankreasfunktion wurde ein oraler Glukosetoleranztest mit Bestimmung von Insulinsekretion und Glukosespiegel im Serum durchgeführt. Bei allen Patienten wurde ein Test zum Nachweis von Autoantikörpern gegen exokrines Pankreasgewebe sowie gegen Betazellen des Pankreas durchgeführt.

Die Autoren ermittelten eine kombinierte Sekretionsstörung der Bikarbonat- und Enzymproduktion bei vier der 17 Patienten und eine isolierte Enzyminsuffizienz bei zwei weiteren Patienten. Es war demnach eine Störung der exokrinen Pankreasfunktion bei 35% der Patienten nachweisbar. Es ließ sich eine tendenzielle Abhängigkeit der Pankreasaffektion von der Erkrankungsdauer zeigen.

Eine statistisch signifikante Abhängigkeit der Sekretionsstörungen von Dauer und Lokalisation der Erkrankung oder von vorbestehender Medikation konnte nicht gefunden werden. Bei dem Patienten mit duodenalem Befall war keine Insuffizienz nachweisbar.

Nach oraler Glukosebelastung war bei der Bestimmung von Insulinsekretion und Glukosespiegel im Serum kein signifikanter Unterschied zwischen der Kranken- und Kontrollgruppe nachweisbar. Die durchgeführte Antikörperdiagnostik ergab ebenfalls keine Auffälligkeiten.

Gosch et.al. [53] wiesen 1989 bei 40 nichtoperierten Morbus Crohn - Patienten mit Pankreozymin-Sekretin-Tests eine nicht beeinflusste Pankreasfunktion nach .

Es zeigte sich keine Abhängigkeit von Aktivität und Dauer der Erkrankung.

Die von *Dreiling* im Anfangsstadium einer Pankreasinsuffizienz als typisch beschriebene Hypersekretion konnte in dieser Arbeit nicht beobachtet werden.

Ebenso ergab die Bestimmung von Pankreasautoantikörpern keine statistisch verwertbare Korrelation zu den gemessenen Pankreasfunktionsparametern.

Hegnhoj et. al. [62] wiesen 1990 unter Verwendung einer Lundh Testmahlzeit bei 143 Patienten mit M.Crohn eine gegenüber einer Kontrollgruppe im Mittel signifikant reduzierte Aktivität von Amylase und Lipase im Duodenalaspirat nach. Eine Korrelation zu Aktivität, Dauer, Lokalisation und Ausmaß der Erkrankung war nicht nachzuweisen. Die Kontrollgruppe setzte sich aus Patienten zusammen, die zur Abklärung anderer gastrointestinaler Beschwerden vorstellig geworden waren (persistierende Durchfälle, Irritables Darmsyndrom, Divertikulose, Adipositas). Klinische Zeichen einer chronischen Pankreatitis lagen bei keinem der untersuchten Patienten mit Morbus Crohn vor. Eine ERCP wurde bei keinem der Patienten durchgeführt.

Seibold und Mitarbeiter [142] berichten 1996 über Untersuchungen bei 64 Patienten mit Morbus Crohn, bei denen die Chymotrypsinkonzentration im Stuhl bestimmt sowie ein Pankreolauryltest durchgeführt wurde. 39 Patienten befanden sich gemäß einem CDAI nach Best von weniger als 150 in klinischer Remission. Die Autoren fanden bei sieben der untersuchten Patienten pathologische und bei weiteren drei Patienten im unteren Normbereich liegende T/K-Quotienten .Bei acht Patienten fand sich eine reduzierte Chymotrypsinkonzentration im Stuhl. Zur Überprüfung einer Abhängigkeit wurden bei allen Patienten Antikörper gegen exokrines Pankreasgewebe bestimmt. Hierbei ergab sich, daß in der Gruppe der Patienten mit positivem Antikörpernachweis häufiger erniedrigte Pankreasfunktionsparameter nachweisbar waren, als in der antikörpernegativen Gruppe. Eine klinische Korrelation (Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer, CDAI, Lokalisation der Erkrankung) war nicht zu ermitteln.

1.3.4. Morphologie des Pankreas bei Morbus Crohn

Erste Untersuchungen über den Zusammenhang morphologischer Pankreasveränderungen und Morbus Crohn wurden bereits 1956 von *Chapin et al.* [17] durchgeführt. Bei 39 Patienten mit Morbus Crohn (nur ein Patient mit duodenalem Befall der Erkrankung), die klinisch keinen Anhalt für eine Erkrankung der Bauchspeicheldrüse geboten hatten, fanden sie postmortal histologisch in 38% eine milde interlobuläre Pankreasfibrose und in 31% eine azinäre Dilatation. Weitere mikroskopische Veränderungen waren Fetteinlagerungen, Lymphozyteninfiltration und Amyloideinlagerungen. Einschränkend kamen sie jedoch zu dem Ergebnis, daß die gefundenen Veränderungen nicht spezifisch für Morbus Crohn seien, da sie auch bei anderen chronisch-konsumierenden Erkrankungen auftreten. Eine granulomatöse Infiltration des Pankreas war bei keinem der untersuchten Patienten nachweisbar.

Axon et.al. [6] berichteten 1979 über 59 Patienten mit abnormen Pankreatogrammen, unter denen sich vier Crohn - Patienten ohne duodenalen Befall befanden , bei denen unter dem klinischen Verdacht einer chronischen Pankreatitis eine ERCP durchgeführt wurde. Die Untersucher fanden minimale Veränderungen mit Dilatation des Hauptausführungsganges und initialen Gangveränderungen, die nach Angaben von *Ashton et.al.* [5] mit dem Auftreten einer Pankreasinsuffizienz korrelieren. Bei drei Patienten waren plausible Gründe für die Entwicklung einer Pankreatitis nachzuvollziehen wie chronische Choledocholithiasis, sklerosierende Cholangitis oder Einnahme von Salazosulfapyridin und Steroiden. Die nachgewiesenen Veränderungen bei einem Patienten blieben ätiologisch unklar.

Die gefundenen Veränderungen waren denen ähnlich, die *Seyrig et.al.* 1985 beschrieben [144] . Sie führten bei vier der sechs Patienten mit Morbus Crohn - assoziierter Pankreatitis eine ERCP durch. Bei drei dieser Patienten waren minimale Wandveränderungen, bei einem zusätzlich eine leichte Dilatation des Pankreasganges nachweisbar. Im vierten Fall wurde ein Normalbefund erhoben. Bei einer der Patientinnen mit schwerer Pankreatitis wurden operativ entnommene Gewebeproben analysiert und eine azinäre Pankreasfibrose und polymorphe Infiltrate mit mehreren kleinen Abszessen ohne spezifische granulomatöse Veränderungen gefunden.

Gschwantler et.al. stellten in einer Arbeit aus dem Jahre 1995 eine Patientin mit Morbus Crohn des Magens sowie des Dünndarms (Duodenum) vor, bei der histologisch eine granulomatöse Entzündung des Pankreaskopfes, hervorgerufen durch Morbus Crohn, nachgewiesen werden konnte.

Klinische oder laborchemische Zeichen einer Pankreatitis fanden sich bei dieser Patientin trotz Obstruktion des Ductus Choledochus nicht.

Bei fehlender kontinuierlicher entzündlicher Verbindung zwischen Magen, Duodenum und Pankreas halten Gschwantler und Mitarbeiter einen primären Befall der Bauchspeicheldrüse mit Morbus Crohn als Ursache der Funktionseinschränkungen der Bauchspeicheldrüse für möglich.

Die Autoren werten den histologischen Befund als Beweis für eine mögliche Mitbeteiligung des Pankreas als extraintestinale Manifestation bei Erkrankung mit Morbus Crohn und schließen in einer 1996 veröffentlichten ergänzenden Stellungnahme aufgrund der erhobenen histologischen Befunde die Möglichkeit eines isolierten Auftretens einer Sarkoidose ohne pulmonale Beteiligung in diesem Fall aus [55] .

Zusammenfassend postulieren sie die Aufnahme der Pankreasbeteiligung in die Reihe der möglichen extraintestinalen Manifestationen des Morbus Crohn.

Die nachfolgenden Tabellen geben einen Überblick über die beschriebenen Fallvorstellungen von Patienten mit Morbus Crohn - assoziierten Pankreatitiden mit und ohne Befall des Duodenums durch die Grundkrankheit.

Tabelle 5 : Fallberichte von Morbus Crohn - assoziierter Pankreatitis mit duodenalem Befall

Autor	Patient Alter	Geschlecht	Gallensteine	Pseudozysten
Legge et.al. (84)	41	m	Nein	Nein
Legge et.al. (84)	34	m	Nein	Nein
Legge et.al. (84)	53	w	Nein	Nein
Altmann et.al. (2)	36	m	Nein	Nein
Newman et.al. (109)	46	w	Nein	Nein
Meltzer et.al. (103)	21	w	Nein	Nein
Barthelmy et.al. (10)	33	m	Nein	Nein
Spiess et.al. (150)	42	m	Nein	Nein
Eisner et.al. (33)	64	w	Nein	Ja
Weber et.al. (173)	10	m	Nein	Nein
Weber et.al. (173)	18	w	Nein	Nein
Weber et.al. (173)	22	w	Nein	Nein

Tabelle 6 : Fallberichte von Morbus Crohn - assoziierter Pankreatitis ohne Befall des Duodenums

Autor	Patient Alter	Geschlecht	Lokalisation des Morbus Crohn
Seyrig et.al. (144)	21	m	Colon
Seyrig et.al. (144)	62	m	Ileum, Colon
Seyrig et.al. (144)	30	m	Colon
Seyrig et.al. (144)	18	w	Colon
Seyrig et.al. (144)	31	w	Ileum, Colon
Seyrig et.al. (144)	23	w	Colon
Dobrilla et.al. (26)	52	m	Ileum, Colon
Seidman et.al. (143)	15	w	Ileum, Colon
Seidman et.al. (143)	18	w	Ileum, Colon, Rektum
Meyers et.al. (105)	23	w	Ileum, Colon
Klein et.al. (77)	38	m	Colon
Matzumato et.al. (99)	31	w	Ileum, Colon
Matzumato et.al. (99)	21	m	Ileum, Colon
Axon et.al. (6)	45	w	Ileum, Colon
Niemela et.al. (110)	52	m	Colon
Niemela et.al. (110)	33	m	Ileum, Colon
Niemela et.al. (110)	23	w	Colon
Niemela et.al. (110)	33	m	Ileum, Colon
Niemela et.al. (110)	32	w	Ileum, Colon
Tromm et.al. (167)	23	w	Ileum, Colon
Tromm et.al. (167)	37	w	Ileum, Colon
Eisner et.al. (33)	22	m	Colon
Weber et.al. (173)	23	w	Colon
Weber et.al. (173)	20	w	Ileum
Weber et.al. (173)	22	m	Colon
Weber et.al. (173)	50	w	Ileum, Colon

2. Patienten und Methoden

2.1. Patientengut

In den Jahren 1993 und 1994 wurden bei 40 Patienten mit Morbus Crohn sowie 40 Kontrollpersonen Untersuchungen zur Bestimmung der exokrinen und endokrinen Pankreasfunktion durchgeführt. Es erfolgte eine Bestimmung des Chymotrypsins im Stuhl, eine Bestimmung der pankreatischen Elastase 1 im Stuhl sowie ein Pancreolauryltest. Desweiteren wurden die Patienten einem oralen Glukosetoleranztest mit Bestimmung von Glukose sowie Insulin im Serum nach 0, 60 und 120 Minuten nach Glukosebelastung unterzogen.

Die Patienten mit Morbus Crohn entstammten dem Krankengut der gastroenterologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik III der Justus Liebig Universität Giessen. Die Diagnose Morbus Crohn war in allen Fällen durch radiologische, endoskopische und histologische Untersuchungen sowie klinische Vorgeschichte gesichert. Bei allen Patienten war im Verlauf der letzten 12 Monate vor Bestimmung der Pankreasfunktionsparameter eine endoskopische Untersuchung durchgeführt worden.

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug $35,32 \pm 12,96$ Jahre (zwischen 18 und 64 Jahre), die mittlere Erkrankungsdauer betrug zum Zeitpunkt der Untersuchung $7,85 \pm 5,04$ Jahre (zwischen 2 und 24 Jahre).

Das durchschnittliche Körpergewicht lag bei $73,4 \pm 11,3$ Kg (zwischen 47 und 102 Kg).

Bezüglich der Lokalisation der Erkrankung handelte es sich bei fünf Patienten um eine Colitis (12,5%), bei 14 um eine Ileitis (35%) und bei 21 Patienten um eine Ileocolitis Crohn (52,5%).

Bei 13 der 40 Patienten war im Verlauf der Erkrankung eine Operation beziehungsweise eine Darmresektion durchgeführt worden. Zeitpunkt und Art der Operation sind in Tabelle 17 wiedergegeben.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung befanden sich alle Patienten im Stadium der klinischen Remission. Unter Verwendung des CDAI nach Best ($<100/>100$) wurde eine weitere Unterteilung der Patienten nach vorhandener Krankheitsaktivität durchgeführt.

Die Kontrollgruppe setzte sich aus Patienten der gastroenterologischen Ambulanz unserer Klinik zusammen. Die Vorstellung erfolgte zur Abklärung uncharakteristischer Oberbauchbeschwerden sowie chronischer Diarrhoe. Die Auswahl der Patienten erfolgte als matched pair Analyse, wobei Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht der Patienten berücksichtigt wurden.

Bei keinem der Patienten lag eine Hypercalcämie, ein Hyperparathyreoidismus oder eine Nierenerkrankung mit Anstieg der harnpflichtigen Substanzen vor. Regelmäßiger Alkoholkonsum wurde von allen untersuchten Patienten verneint. Die Sonographie von Gallenblase, Gallenwegen und Pankreas sowie die Bestimmung der cholestaseanzeigenden Parameter ergab keine pathologischen Befunde.

2.1.1. Allgemeiner Vergleich der Patientenkollektive

Die Patienten mit Morbus Crohn entstammten dem Krankengut der gastroenterologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik III der Justus Liebig Universität Giessen. Die Auswahl der Patienten mit Morbus Crohn erfolgte nach den oben genannten Kriterien.

Die Auswahl der Patienten der Kontrollgruppe erfolgte als matched-pair-Analyse, wobei die Parameter Geschlecht, Alter und Gewicht als ausschlaggebende Kriterien berücksichtigt wurden. Demzufolge ergibt der Vergleich der Grunddaten mittels statistischer Analyse eine gute Übereinstimmung der Patientenkollektive.

Das Durchschnittsalter in der Gruppe der Patienten mit Morbus Crohn betrug $35,32 \pm 12,96$ (18 bis 64) Jahre, das Alter der Patienten der Kontrollgruppe betrug im Durchschnitt $36,42 \pm 12,09$ (17 bis 68) Jahre. Beide Gruppen setzten sich aus jeweils 19 Männern und 21 Frauen zusammen. Das durchschnittliche Gewicht der Morbus Crohn Patienten lag bei $73,45 \pm 11,39$ (47 bis 102) kg bei einer durchschnittlichen Größe von $172,12 \pm 8,63$ (158 bis 190) cm.

Das durchschnittliche Gewicht der Patienten der Kontrollgruppe betrug $72,25 \pm 8,08$ (45 bis 104) kg, die durchschnittliche Körpergröße betrug $172,25 \pm 8,08$ (158 bis 196) cm.

Die detaillierten Patientenprofile sind in Tabelle 18 und 19, die entsprechenden Mittelwerte und Standardabweichungen sowie die Berechnungen der statistischen Analyse zum Vergleich beider Gruppen in Tabelle 7 wiedergegeben. Abbildung 2 veranschaulicht die gute Vergleichbarkeit der Patientenkollektive mittels graphischer Darstellung von Minimum, Mittelwert und Maximum der Parameter Alter, Größe sowie Gewicht der beiden Patientenkollektive.

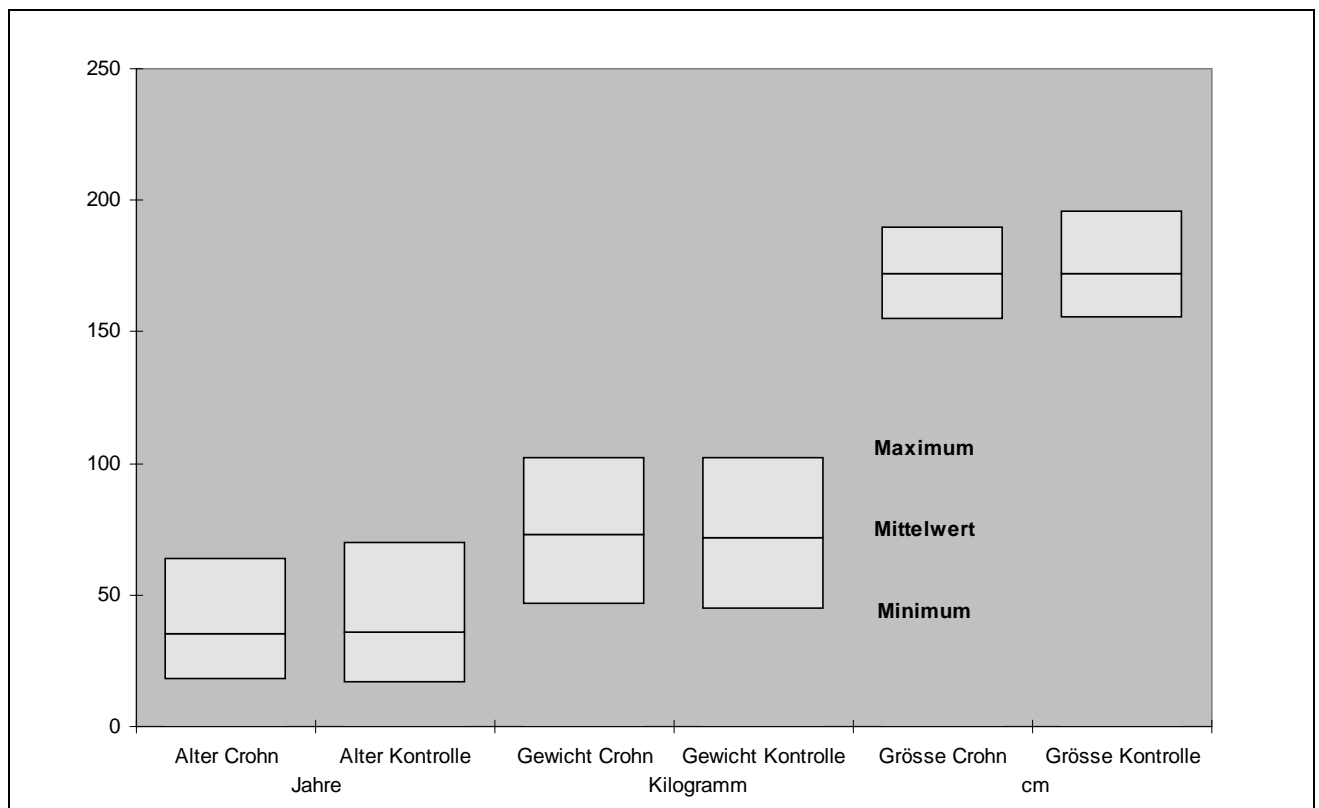


Abbildung 2 : Vergleich beider Patientengruppen

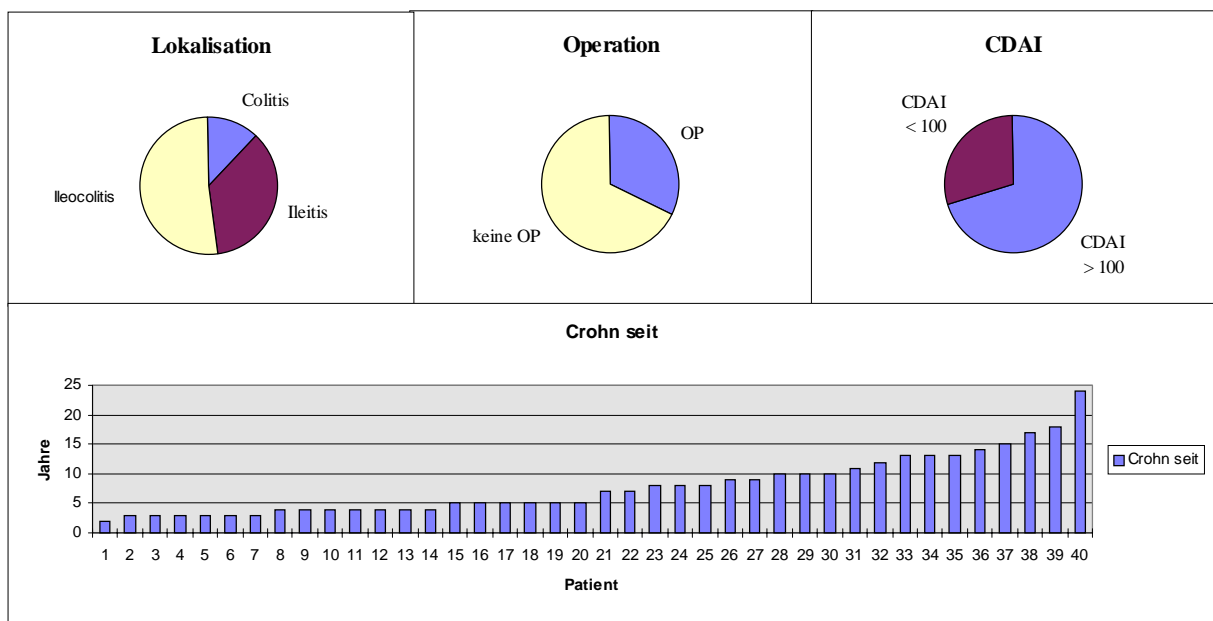
Tabelle 7 : Vergleich der Patientengruppen mittels statistischer Analyse

	Gruppe	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Geschlecht
Minimum	1	18	47	155	1
	2	17	45	156	1
Mittelwert	1	35,32	73,45	172,12	1,52
	2	36,42	72,25	172,2	1,52
Maximum	1	64	102	190	2
	2	68	104	196	2
SD	1	12,96	11,39	8,63	0,50
	2	12,09	12,62	8,08	0,50
Ttest	p	0,6958522	0,6565797	0,9681326	1

2.1.2. Einteilung der Patienten mit Morbus Crohn in Untergruppen

Zur Bewertung einer eventuellen Abhängigkeit der ermittelten Meßwerte der exokrinen und endokrinen Pankreasfunktion von krankheitsbeschreibenden Faktoren erfolgte eine Unterteilung der Morbus Crohn - Patienten in Untergruppen. Hierbei wurden die Parameter Lokalisation der Erkrankung (Colitis, Ileitis, Ileocolitis), Dauer der Erkrankung, Aktivität der Erkrankung (CDAI $>/<$ 100) zum Zeitpunkt der Untersuchung und eventuell stattgehabte Operation verwendet. Die zur Unterteilung in die entsprechenden Gruppen führenden Daten sind in Tabelle 17 wiedergegeben.

Die folgende Abbildung 3 veranschaulicht die Häufigkeitsverteilung der Patienten in den entsprechenden Untergruppen.

**Abbildung 3 : Patienten mit Morbus Crohn : Einteilung in Untergruppen**

2.2. Untersuchungsmethoden

2.2.1. Untersuchungen zur Überprüfung der exokrinen Pankreasfunktion

Die gesunde Bauchspeicheldrüse verfügt über eine große funktionelle Reservekapazität, so daß sich im Verlauf einer chronischen Pankreatitis die exokrine Pankreasinsuffizienz mit den klinischen Zeichen Steatorrhoe und Gewichtsverlust erst nach Ausfall von mehr als 90 % der Drüse klinisch manifestiert [95].

Die Amylase-oder Lipasebestimmung im Serum sind zur Diagnostik einer exokrinen Pankreasinsuffizienz und der hierzu führenden Erkrankungen ungeeignet [27] . Pathologische Enzymanstiege treten bei der chronischen Pankreatitis meist nur während akuter Krankheitsschübe auf. Bei der schmerzlos verlaufenden chronischen Pankreatitis sind, ebenso wie beim Pankreaskarzinom und anderen Ursachen einer Pankreasinsuffizienz, die Enzymwerte in der Regel normal.

Daher ist neben den morphologischen Untersuchungsverfahren, zum Beispiel Sonographie, Computertomographie, ERCP, die Pankreasfunktionsprüfung die wichtigste Untersuchung, mit der der Nachweis einer chronischen Pankreaserkrankung erbracht werden kann [95].

Anhand von Pankreasfunktionstests kann weiterhin zwischen einer akut-rezidivierenden Pankreatitis ohne bleibendem Funktionsausfall und einer chronisch-rezidivierenden Verlaufsform mit bleibendem Funktionsverlust unterschieden werden.

Prinzipiell unterscheidet man zwischen direkten, sondenabhängigen und indirekten, sondenunabhängigen Untersuchungsmethoden [89] .

Zu den direkten Methoden, mit denen Parameter der Pankreasfunktion (Bikarbonat und Enzyme) direkt erfaßt werden, gehören der Sekretin-Pankreozymin-Test und der Lundh-Test.

Bei den indirekten Tests wird entweder mittels der Messung eines Pankreasenzym (Chymotrypsin im Stuhl, Pankreatische Elastase 1 im Stuhl) oder durch Bestimmung einer Enzymleistung (NBT-PABA-Test, Pancreolauryl-Test, Stuhlfettbestimmung) auf die Pankreassekretion geschlossen.

Sensitivstes Verfahren zur Erfassung einer beginnenden exokrinen Pankreasinsuffizienz ist der Sekretin-Pankreozymin-Test. Hierbei wird nach intravenöser oder oraler Stimulation der Bauchspeicheldrüse mittels einer doppellumigen duodenalen Sonde das Pankreassekret abgesaugt und die Parameter der Enzyme (Amylase, Lipase, Trypsin) sowie der hydrokinetischen (Volumen, Bicarbonat) Pankreasfunktion bestimmt [165].

Obwohl dieses Verfahren als Goldstandard der Diagnostik der exokrinen Pankreasfunktion gilt, wurde es aufgrund des hohen zeitlichen und finanziellen Aufwandes, der Notwendigkeit einer Röntgendurchleuchtung sowie der vom Patienten als unangenehm und belastend empfundenen Untersuchung in unserer Studie nicht angewendet.

Zum Einsatz kommen folgende indirekte sondenlose Funktionstests, deren Spezifität und Sensitivität zur Erkennung einer exokrinen Pankreasfunktionsstörung bei Patienten mit chronischer Pankreatitis im Vergleich zum Sekretin-Pankreozymin-Test in Tabelle 8 angegeben wird [88] .

Tabelle 8 : Vergleich direkter und indirekter Pankreasfunktionstests

Studie	Laborparameter	Sensitivität	Spezifität	Diagnosesicherung
Stein et al.	Elastase 1	93%	94%	SCT
1996	Chymotrypsin	83%	91%	
Katschinski et al.	Elastase 1	91%	91%	SCT
1994	Chymotrypsin	27%	95%	
Löser et al.	Elastase 1	91%	92%	SCT
1995	Chymotrypsin	61%	88%	
Dominguez-Munoz	Elastase 1	70%	83%	ERCP,Ct
et.al. 1995	Chymotrypsin	40%	92%	

Nachfolgend werden die gebräuchlichsten Pankreasfunktionstests kurz beschrieben :
(soweit nicht anders erwähnt nach Thomas 1998, Labor und Diagnose [165])

Sekretin-Pankreozyminetest

Der Sekretin-Pankreozyminetest stellt derzeit die Methode mit der höchsten Sensitivität und Spezifität zur Erfassung einer Insuffizienz der exokrinen Pankreasfunktion dar. Durchführung und Testablauf werden zum Teil unterschiedlich gehandhabt, eine Vereinheitlichung aber nach einem Vorschlag des Europäischen Pankreasclubs angestrebt [80] .

Nach Legen einer doppellumigen Sonde unter Röntgenkontrolle in das Duodenum, wird das Pankreas 30 Minuten später mit Sekretin (1KE/kg KG) stimuliert und der Duodenalsaft in sechs zehn-Minutenfraktionen gesammelt.

Anschließend erfolgt eine einstündige kontinuierliche Infusion von Sekretin und Pankreozymin (1KE Sekretin /kg Kg und 1KE Pankreozymin /kg KG), wobei der Duodenalsaft wiederum in sechs Fraktionen gesammelt wird.

Sekretin steigert die Volumen- und Bikarbonatsekretion (hydrokinetische Funktion). Der unter Sekretin beobachtete Enzymanstieg resultiert aus einem Ausspülen des pankreatischen Gangsystems.

Da diese intrakanikuläre Enzymmenge unberechenbar ist und lediglich den wechselnden Enzymgehalt des Gangsystems widerspiegelt, ist eine anschließende Stimulation der Enzymsekretion (ekbole Funktion) mit CCK-PZ erforderlich. Aus dem gesammelten Duodenalsekret wird dann der Gehalt an Bikarbonat, Gesamtprotein, Lipase, alpha-Amylase, Trypsin und Chymotrypsin bestimmt und bei einer Erniedrigung eines oder mehrerer Parameter auf eine exkretorische Pankreasinsuffizienz geschlossen [80] .

Der Lundh-Test ist ein dem Sekretin-Pankreozymin-Test verwandtes Verfahren, bei dem die Stimulation der Pankreassekretion nicht durch Gabe von Sekretin und Pankreozymin erfolgt, sondern durch Einnahme einer standardisierten Testmahlzeit. Der weitere Testablauf entspricht dem des Sekretin-Pankreozyminetest, es ist also ebenfalls die Platzierung einer Duodenalsonde zur Aspiration der Enzymleistung notwendig [90].

Pankreolauryltest :

Beim Pankreolauryltest wird die oral zugeführte Testsubstanz Fluoresceindilaurat durch die pankreasspezifische Cholesterolesterhydrolase(Cholesterinesterase) in Fluorescein-Monolaurat gespalten . In einem zweite Reaktionsschritt wird der Monoester sowohl durch Cholesterolesterhydrolase , als auch durch andere zum Teil nicht pankreasspezifische Enzyme in freies Fluorescein und Laurinsäure gespalten . Das leicht wasserlösliche Fluorescein wird resorbiert und nach Leberpassage glucuronidiert beziehungsweise unverändert über die Niere ausgeschieden. Die ausgeschiedene Fluoresceinkonzentration ist im Urin photometrisch messbar und dient zur Beurteilung der exokrinen Pankreasfunktion.

Um individuelle Funktionsstörungen der Fluorescein-Resorption oder -Ausscheidung aufgrund von Leberstoffwechselstörung oder Niereninsuffizienz auszuschließen , folgt dem eigentlichen Funktionstest nach einer mindestens eintägigen Pause ein Kontrollversuch mit freiem Fluorescein.

Das Verhältnis der Fluoresceinausscheidung von Testtag (T) und Kontrolltag (K) wird als T/K-Quotient angegeben. T/K-Quotienten > 30 weisen auf eine normale exokrine Pankreasfunktion hin , während TK-Quotienten < 20 eine exokrine Pankreasinsuffizienz anzeigen [72].

Präparate zur Pankreasenzymsubstitution müssen 3 Tage vor Testbeginn abgesetzt werden, um falsch negative Ergebnisse zu vermeiden.

NBT-PABA-Test

Die Verwendung des NBT-PABA-Testes ist derzeit in Deutschland nicht gebräuchlich, da er durch Interferenz mit etwa 100 Medikamenten sowie durch bestimmte Darmbakterien störanfällig ist. Das Testprinzip beruht darauf, daß ein als Testsubstanz oral appliziertes synthetisches Tripeptid (N-Benzoyl-L-Tyrosyl-para-Aminobenzoessäure = NBT-PABA) durch das Chymotrypsin des Pankreassekretes hydrolytisch gespalten wird. Ein Spaltprodukt, Paraamonibenzoessäure wird im Dünndarm resorbiert, in der Leber verstoffwechselt und durch die Nieren ausgeschieden. Die Ausscheidungsmenge dient als Maß für die exokrine Pankreasfunktion. Sowohl der NBT-PABA-Test als auch der Pankreolauryltest erfordern eine exakte Versuchsdurchführung, die vom Patienten eine aktive und konstruktive Mitarbeit erfordert [80] .

Stuhlfettbestimmung

Bei der nach *van de Kamer* eingeführten Methode werden quantitativ freie Fettsäuren und Fettsäureester titrimetrisch bestimmt. Als Referenzbereich gilt eine Fettausscheidung von bis zu 7 g/Tag. Die quantitative Stuhlfettanalyse dient als Screeningtest bei Verdacht auf Maldigestion bzw. Malabsorption. Zur Differenzierung sind die oben beschriebenen Tests zur Überprüfung der exokrinen Pankreasfunktion sowie der D-Xylose Test zur Beurteilung der Absorptionsfähigkeit des Darms notwendig. Eine nicht pankreasbedingte Erhöhung der Stuhlfettausscheidung kann sowohl durch Erkrankungen, die eine Maldigestion bedingen (Leberparenchymschäden, Gallengangverschluss, Überwucherung des Dünndarms mit Dickdarmflora, Erkrankungen des Ileums mit verminderter Gallensäurenrückresorption), als auch durch solche, die zur Malabsorption führen (einheimische und tropische Sprue, Enteritis regionalis, intestinale Lymphome, Morbus Whipple, Amyloidose, Sklerodermie, Nahrungsmittelallergie) ausgelöst werden [86].

Chymotrypsinbestimmung im Stuhl

Chymotrypsin wird als exkretorisches Pankreashormon ins Duodenum sezerniert und wirkt dort hydrolytisch auf Nahrungseiweiße. Ein geringer Anteil der aktiven Enzymform wird mit dem Stuhl, gebunden an Stuhlpartikel, ausgeschieden.

Die im Stuhl nachweisbare Enzymmenge beträgt etwa 0,5 % der vom Pankreas sezernierten Enzymmenge. Bei Pankreasinsuffizienz ist die Enzymsekretion eingeschränkt, so daß erniedrigte Chymotrypsinaktivitäten im Stuhl gemessen werden.

In der Regel sind mehrfache Stuhluntersuchungen notwendig, um mögliche Einflußfaktoren wie Nahrungszusammensetzung, Darmpassagezeit, Stuhlkonsistenz sowie hormonelle und neuronale Faktoren beurteilen zu können. Eine eindeutige Beurteilung erfordert das Absetzen etwaiger Pankreasenzympräparate mindestens drei Tage vor der Stuhluntersuchung.

Der Referenzbereich für das verwendete photometrische Verfahren wird mit > 3 U/g Stuhl angegeben. Falsch erniedrigte Chymotrypsinwerte bei normaler Pankreasfunktion können bei Diarrhoe, Zustand nach Bilroth-II-Operation, einheimischer Sprue, stark reduzierter oder eiweißarmer Nahrungszufuhr, Kachexie, Anorexia nervosa oder totalem Verschlußikterus gefunden werden [108].

Pankreatische Elastase 1 im Stuhl

Die Pankreaselastase ist ein von der Bauchspeicheldrüse sezerniertes, proteolytisches Verdauungsenzym, welches die Darmpassage außerordentlich gut übersteht und in etwa fünffach angereicherter Form im Stuhl nachgewiesen werden kann. Im Verlauf der Darmpassage verbindet es sich mit Gallensalzen und kann in diesem Zusammenhang als Transportprotein für Cholesterin und seine bakteriellen Abbauprodukte angesehen werden [163].

Die fäkale Elastase 1-Konzentration korreliert außerordentlich gut mit der duodenalen Konzentration, ermittelt mit Hilfe des invasiven Goldstandards, dem Pankreozymin-Sekretin-Test und gilt somit als aussagefähigster nichtinvasiver Laborparameter einer exokrinen Pankreasinsuffizienz [153].

Die pankreatische Elastase 1 wird mit Hilfe eines hochspezifischen Sandwich-ELISA im Stuhl nachgewiesen. Da die verwendeten monoklonalen Antikörper spezifisch für die humane Pankreaselastase sind, stört eine eventuelle Substitutionstherapie mit Pankreasextrakten tierischen Ursprungs diesen Pankreasfunktionstest nicht.

Von einer regulären Organfunktion des exokrinen Pankreas ist bei Elastasewerten von $> 200 \mu\text{g E/g}$ Stuhl auszugehen. Die derzeit vorliegenden Arbeiten deuten darauf hin, daß die Bestimmung der fäkalen Elastase den derzeit zuverlässigsten nichtinvasiven Parameter zur Beurteilung der exokrinen Pankreasfunktion darstellt [28].

Alle Pankreasfunktionstests dienen nur zur Beurteilung des Funktionszustandes des exokrinen Pankreas und können nicht differenzieren, ob eine Sekretionseinschränkung Folge einer chronischen Pankreatitis, eines Pankreaskarzinoms oder einer anderen, die exokrine Funktion beeinflussenden Erkrankung ist.

2.2.2. Untersuchungen zur Überprüfung der endokrinen Pankreasfunktion

Zur Überprüfung der endokrinen Pankreasfunktion sind labordiagnostisch bei Verdacht auf manifesten Diabetes die Bestimmung der Blutglukose nüchtern und postprandial, der Nachweis von Glukose im Urin sowie die Glykämie-Langzeitparameter HbA1c und Fructosamin von Bedeutung.

Bei Verdacht auf eine gestörte Glukosetoleranz kommen der orale Glukosetoleranztest sowie der i.v. Glukosebelastungstest zur Anwendung [165].

Blutglukose

Die Indikation zur Bestimmung der Glukosekonzentration im Blut ist im klinischen Alltag gegeben zur Erkennung einer diabetischen Stoffwechsellage sowie zur Therapiekontrolle bei Diabetes mellitus durch Arzt oder Patienten

Es existieren verschiedene laborchemische Bestimmungsmethoden [164]:

Glukoseoxidase-Methoden:

Das Enzym Glukoseoxidase katalysiert die Oxidation von Glukose zu Glukuronsäure und H_2O_2 . In der nachfolgenden Peroxidase-vermittelten Indikatorreaktion oxidiert H_2O_2 reduziertes Chromogen unter Bildung eines Farbkomplexes, der photometrisch gemessen wird. Die Farbintensität des Ansatzes ist proportional der Glukosekonzentration.

Hexokinase-Methode:

Glukose wird in Anwesenheit von Hexokinase mit ATP zu Glukose-6-Phosphat phosphoryliert. Dies reagiert mit NADP unter Bildung von 6-Phosphoglukonat und NADPH_2 , die Reaktion wird durch die Glukose-6-Phosphatdehydrogenase katalysiert. Meßgröße ist NADPH_2 , die NADPH_2 -Zunahme wird bis zum Stillstand der Reaktion gemessen. Die ermittelte Extinktionszunahme ist proportional der Glukosekonzentration im Testansatz.

Glukose-Dehydrogenase-Methode :

Glukose wird durch Glukose-Dehydrogenase zu Glukonolacton oxydiert. Der dabei freiwerdende Wasserstoff wird auf NAD unter Bildung von NADH₂ übertragen. Meßgröße ist NADH₂, die NADH₂ -Zunahme wird bis zum Stillstand der Reaktion gemessen. Die ermittelte Extinktionszunahme ist proportional der Glukosekonzentration im Testansatz. Als Referenzbereich beim nüchternen Patienten gilt eine Blutglukosekonzentration von 70-100 mg/dl.

Bewertung:

Eine erhöhte Glukosekonzentration nüchtern oder postprandial spricht für einen manifesten Diabetes mellitus, wenn die Meßwerte bei mehrmaliger Bestimmung eindeutig erhöht sind. Bei Glukosewerten im Grenz- oder Referenzbereich kann unter Umständen eine gestörte Glukosetoleranz vorliegen, Glukosetoleranztests zeigen in solchen Fällen einen typischen Verlauf.

Hyperglykämien können durch einen Diabetes mellitus verursacht sein, bei dem der Mangel an Insulinwirkung ausschlaggebend für das Ausmaß der Stoffwechselstörung ist. Dieser Mangel kann durch eine verminderte Insulinsekretion, eine verminderte Insulinwirkung durch Resistenz der peripheren Zielzellen oder ein Überwiegen kontrainsulinär wirkender Hormone bedingt sein. Weitere mögliche Ursachen einer Hyperglykämie können ein pankreopriver Diabetes (Z.n.Pankreastrauma, Pankreastumor, Z.n.Pankreatektomie), eine akute oder chronische Pankreatitis, ein Diabetes im Rahmen endokriner Erkrankungen (Morbus Cushing, Akromegalie, Hyperthyreose), eine Hämochromatose oder Lebererkrankungen sein [97] .

Glukose im Urin

Der quantitative Nachweis von Glukose im Urin dient der Diagnose einer diabetischen Stoffwechselstörung oder der Therapiekontrolle durch Arzt oder Patienten beim Diabetiker. Der quantitative Nachweis mittels Teststreifen dient häufig als Screeningmethode zur Aufdeckung eines Diabetes mellitus.

Bei positivem Glukosenachweis im Urin müssen differentialdiagnostisch nicht-diabetische Glukosurien wie eine Störung der Glukoserückresorption (renaler Diabetes), eine toxische Nierenschädigung oder eine Schwangerschaftsglukurie durch Erniedrigung der Nierenschwelle für Glukose abgegrenzt werden [164] .

Glykämiezeitparameter

Die Bestimmung von HbA_{1c} oder der Fruktosaminkonzentration dient der Beurteilung der Blutzuckereinstellung über einen längeren Zeitraum. Erhöhte Glukosekonzentrationen bewirken durch Glykierung von Hämoglobin und Plasmaprotein deren chemische Modifikation. Neben dem Ausmaß der Blutzuckererhöhung und deren Dauer sind HbA₁ und Fructosamin von der Erythrozytenüberlebenszeit und der Halbwertszeit der Plasmaproteine abhängig.

Ein niedriger HbA₁-Wert spricht für eine gute Einstellung der Zuckerkrankheit in den vorangegangenen 3 Monaten, eine niedrige Fructosaminkonzentration für die gute Einstellung in den vorangegangenen 2 Wochen [165] .

Oraler Glukosetoleranztest

Die Indikation zur Durchführung eines oralen Glukosebelastungstests ist gegeben bei Verdacht auf eine gestörte Glukosetoleranz, bei im Grenzbereich liegenden Blutglukosewerten, bei Verdacht auf renalen Diabetes und bei klinischen Fragestellungen zur Überprüfung der endogenen Insulinsekretion [164] .

Vorbereitung des Patienten und Durchführung der Untersuchung sind im Kapitel „ Patienten und Methoden“ beschrieben.

Zahlreiche Stoffwechselstörungen und Erkrankungen können zum Teil durch erhöhte kontrainsulinäre Hormone eine gestörte Glukosetoleranz bewirken. Hierzu zählen Hyperlipoproteinämien, Leberzirrhose, metabolische Azidose, lange Bettlägerigkeit, Schilddrüsenüberfunktion, Schwangerschaft, Kaliummangel, hochgradige Herzinsuffizienz, Hungerzustand und Stresseinwirkungen wie zum Beispiel im Rahmen eines Herzinfarktes, einer Operation oder sonstiger Traumen.

Zahlreiche Medikamente (zum Beispiel Saluretika, Kortikosteroide, Schilddrüsenhormone oder nichtsteroidale Antirheumatika) können störend den Glukosestoffwechsel beeinflussen .

Im oralen Glukosetoleranztest ist von einer gestörten oder diabetischen Glukosetoleranz auszugehen, wenn zwei oder mehr Blutglukosewerte im pathologischen Bereich liegen.

Der orale Glukosetoleranztest imitiert eine physiologische Nahrungszufuhr unter Standardbedingungen. Somit gehen auch enterale Faktoren in das Untersuchungsergebnis mit ein, die bei einer intravenösen Glukosebelastung nicht mitbeurteilt werden können, wie zum Beispiel Magenentleerung, intestinale Resorption, Enterohormone und Leberfunktion. Bei Erkrankungen, bei denen eine Malabsorption der Glukose auftritt, könnte der orale Glukosetoleranztest dadurch trotz diabetischer Stoffwechsellage normal ausfallen.

Physiologisch kommt es nach Verabreichung der Glukosemenge zur Resorption durch die intestinale Schleimhaut und zum Transport der Glukose über die Pfortader zur Leber, wo sie teilweise verwertet oder direkt an den großen Kreislauf weitergegeben wird.

Der Anstieg der Glukosekonzentration bewirkt dann eine verstärkte Freisetzung von Insulin aus dem Inselzellapparat. Der Insulinspiegel steigt innerhalb einer halben Stunde auf das Fünffache an und erreicht nach etwa einer Stunde seinen Maximalwert. Gemäß der oben beschriebenen Insulinwirkung werden etwa 80 % der resorbierten Glukosemenge von der Leber aufgenommen und als Glykogen gespeichert, die restliche Menge unter Insulinwirkung von Muskulatur und Fettgewebe verstoffwechselt [164] .

Typische Verläufe der Glukose- und Insulinkonzentration nach oraler Glukosebelastung beim Gesunden sowie beim Diabetiker sind in der folgenden Abbildung 1 wiedergegeben.

Im linken oberen Teil der Abbildung ist das normale Verhalten der Glukose und Insulinkonzentration beim Stoffwechselgesunden dargestellt. Links unten zeigt die Blutglukosekonzentration einen diabetischen Verlauf beim kompletten Insulinmangel des jugendlichen Typ-I-Diabetiker. Rechts oben wird der diabetische Blutglukoseverlauf mit inadäquat verzögerter Insulinreaktion mit Sekretionsstarre beim normalgewichtigen Altersdiabetiker dargestellt. Rechts unten Darstellung des diabetischen Blutglukoseverlaufs mit Hyperinsulinämie beim übergewichtigen Typ-II-Diabetiker.

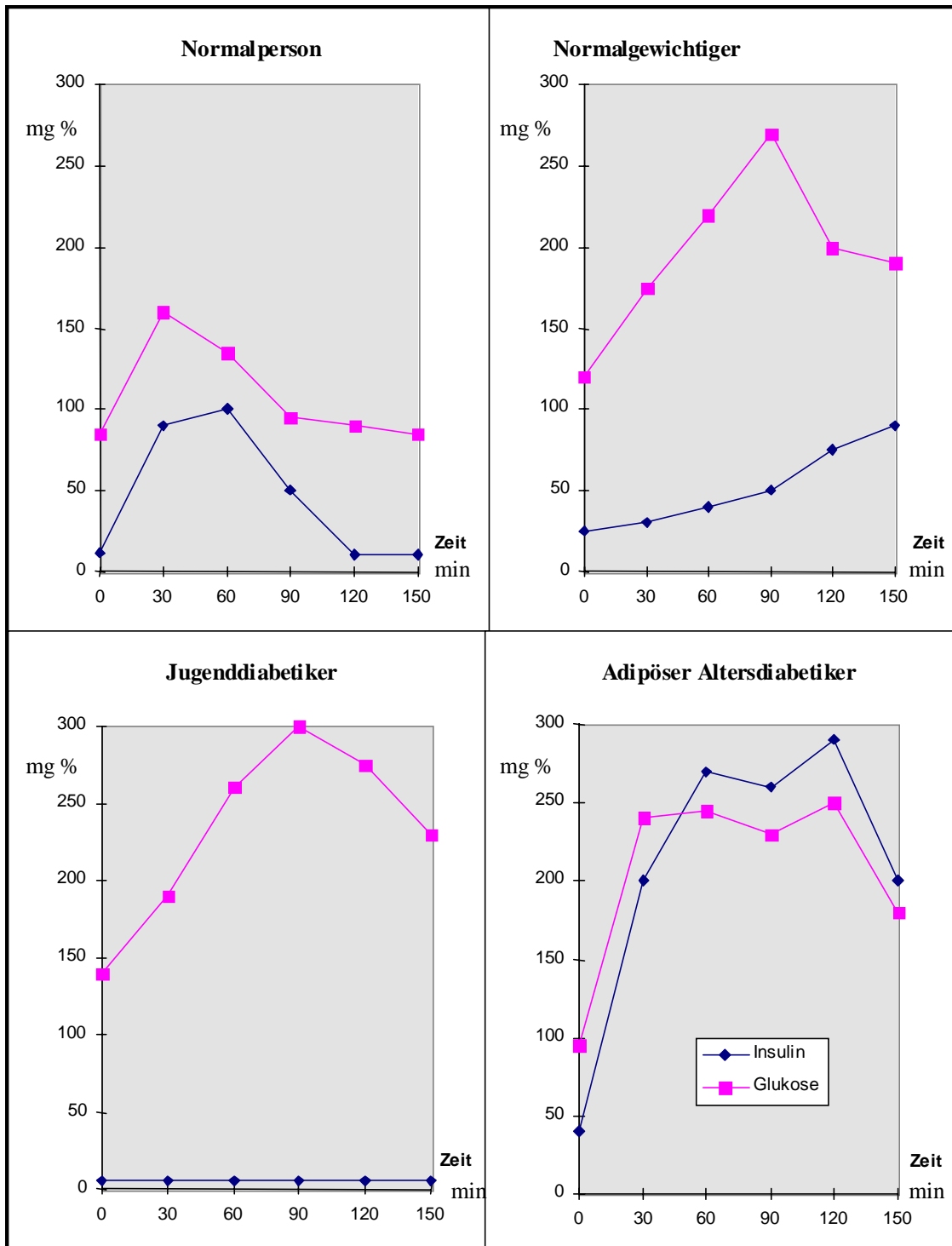


Abbildung 1 : Verhalten der Blutglukose und des Seruminsulins im oralen Glukosetoleranztest
(Erklärung siehe Text)

2.2.3 Methodik der angewandten Untersuchungsverfahren

2.2.3.1. Chymotrypsinausscheidung im Stuhl

Testprinzip:

Die Bestimmung der Chymotrypsinaktivität erfolgte aus drei Stuhlproben mittels eines photometrischen Testverfahrens, hierbei wurde der kommerziell erhältliche „Monotest Chymotrypsin“ (Firma Boehringer, Mannheim) verwendet. 100mg Feuchstuhl werden mit einem Solvens im Verhältnis 1:100 versetzt und mit einem Schüttelvibrator homogenisiert. Das partikelgebundene Stuhlchymotrypsin wird durch den Solvens abgelöst. In einer Folgereaktion wird aus dem Substrat, dem Tetrapeptid Succ-Ala-Ala-Pro-Phe-p-Nitroanilin, durch Chymotrypsinaktivität gelbgefärbtes p-Nitroanilin freigesetzt, das photometrisch fortlaufend gemessen wird. Die freigesetzte p-Nitroanilin-Menge ist der Enzymmenge proportional.

Testdurchführung :

Zunächst wurde ein Puffer-Substrat-Gemisch (100 mM/l Tris; pH 5 ; 0,5 mM/l Succ-Ala-Ala-Pro-Phe-p-Nitroanilin ; 20 mM /l CaCl₂ ; 250 mM/l NaCl) in destilliertem Wasser gelöst und auf 25°C temperiert. Anschließend wurde die gesammelte Stuhlmenge in Stuhl Röhrchen vermischt, 100 mg davon in die Kappe des Probenvorbereitungssystems (Boehringer, Mannheim) gegeben und danach 10 ml Solvens (0,7 % Lauryl-trimethylammoniumchlorid; 500 mM/l NaCl ; 100 mM/l NaCl ; 100 mM/l CaCl₂) zur Stuhlprobe in das Röhrchen des Vorbereitungssystems hinzugefügt. Das Röhrchen wurde verschlossen, der Stuhl mit dem Solvens ungefähr 2 bis 5 Minuten mit einem Schüttelmixer homogenisiert und schließlich bei 3000 g etwa 10 Minuten zentrifugiert. Danach wurden 10µl des Überstandes abpipettiert und in das Puffer-Substrat Gemisch gegeben. Sofort im Anschluß wurde die Extinktionszunahme über 3 Minuten in Minutenabständen bei 405 nm bestimmt. Anschließend wurden die ermittelten Werte gemittelt und die Chymotrypsinaktivitäten anhand einer Umrechnungstabelle bestimmt. Zur Abschätzung einer ausreichenden Meßgenauigkeit wurde bei einer vom Hersteller mitgelieferten Kontrollprobe die Chymotrypsinaktivität mitgemessen und mit dem Sollwert verglichen.

Beurteilung:

Referenzbereich (25°C):

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

Die Sensitivität wird von *Malfertheiner* in einer neueren Übersichtsarbeit mit 60-80 %, die Spezifität mit 70 % angegeben [95] .

2.2.3.2. Pankreolauryltest (Fluorescein-Dilaurat-Test)

Der Pankreolauryltest wurde entsprechend den Anweisungen für den kommerziell erhältlichen Pankreolauryl-Test® (Temmler-Werke Marburg) durchgeführt.

Testablauf:

Am ersten Tag nimmt der Patient zu einem Standardfrühstück eine Testkapsel mit Fluorescein-Dilaurat zu sich. Das Standardfrühstück ist auslösender Stimulus für den endogenen Sekretin-Cholecystokinin Mechanismus und die damit verbundene Pankreassekretion. Am Kontrolltag wird der Test unter identischen Bedingungen mit der Einnahme der Kontrollsubstanz wiederholt . Die hierbei gemessene Fluorescein-Konzentration im Urin gilt als individueller Standard .

Testdurchführung:

Mit Testbeginn trinkt der Patient einen halben Liter Tee. Nach der folgenden halben Stunde wird das Standardfrühstück zusammen mit den Test- bzw. Kontrollkapseln eingenommen. Das Standardfrühstück besteht aus 20 g Butter auf einem Brötchen und einer Tasse Tee. Die Kapseln werden unzerkaut in der Mitte des Frühstücks eingenommen, damit der Stimulus Speisebrei und das Testsubstrat idealerweise gleichzeitig in das Duodenum gelangen. Während der ersten 3 Stunden nach dem Frühstück und der Kapseleinnahme darf der Patient keine Speisen oder Getränke zu sich nehmen , danach soll innerhalb von 2 Stunden ein Liter verdünnter Tee getrunken werden. Anschließend kann der Patient wieder zu seinen normalen Eß- und Trinkgewohnheiten zurückkehren, wobei reichlich Flüssigkeitsaufnahme erforderlich ist, um die Nierenfunktion zu stimulieren.

Unmittelbar nach Einnahme der Kapseln wird über die Dauer von 10 Stunden der gesamte Urin gesammelt.

Farbstoffmessung im Labor:

Der 10-Stunden-Sammelurin wird gemischt, das Volumen exakt bestimmt und anschließend eine Probe von 0,5 ml mit 4,5 ml 0,1 mol/l Natronlauge versetzt. Um den Gesamtanteil an Fluorescein zu messen, wird die Probe 10 Minuten in ein Wasserbad mit 65-70°C gestellt und nach dem Abkühlen abzentrifugiert. Damit werden eventuell vorhandene Fluorescein-Glucuronide hydrolysiert. Der optisch homogene Ansatz wird bei 492 nm gegen Wasser photometriert.

Berechnung der Farbstoffausscheidung:

$$\text{Ausscheidung} = \frac{\text{Extinktion} * \text{Urinvolumen(ml)}}{35}$$

Beurteilung:

Das Verhältnis der Fluoreszeinausscheidung von Testtag (T) und Kontrolltag (K) wird als TK-Quotient angegeben. TK-Quotienten > 30 weisen auf eine normale exokrine Pankreasfunktion hin , während TK-Quotienten < 20 eine exokrine Pankreasinsuffizienz anzeigen.

Die Sensitivität wird von *Malfertheiner* in einer neueren Übersichtsarbeit mit 70-85 %, die Spezifität mit 75 % angegeben [95] .

2.2.3.3. Quantitative Bestimmung der pankreatischen Elastase 1 im Stuhl

Die Bestimmung der pankreatischen Elastase 1 wurde mit einem kommerziell erhältlichen Enzymimmunoassay (Firma ScheBo Tech, Wettenberg) entsprechend der Durchführungsanweisung ausgeführt.

Testprinzip:

Die Bestimmung der pankreatischen Elastase 1 beruht auf dem Nachweis der am Beschichtungsantikörper gebundenen pankreatischen Elastase 1 mit einem Biotin-markierten Elastase 1-spezifischen monoklonalen Antikörper und peroxidasekonjugiertem Streptavidin.

Testvorbereitung:

Nach Herstellung eines Proben-/ Waschpuffers (100 ml Proben-/ Waschpuffers + 400 ml H₂O) erfolgte die Verdünnung der Stuhlprobenextrakte (10 mg Stuhl/ ml verdünntem Extraktionspuffer) im Verhältnis 1:500.

Testdurchführung:

Nach Pipettieren von jeweils 50 µl unverdünnter, gebrauchsfertiger Standardlösung (0,3; 1,0; 2,0; 4,0; 10,0 ng/ml) sowie 50 µl Kontrollösung in die entsprechenden mit monoklonalem Antikörper gegen humane pankreatische Elastase beschichteten Vertiefungen der Elisa-Streifen wurden jeweils 50 µl der 1:500 verdünnten Stuhlprobenextrakte in weitere Vertiefungen pipettiert. Nach einer 60-minütigen Inkubationszeit sowie einem Waschvorgang wurden pro Vertiefung der Elisa-Streifen 50 µl des 1:100 verdünnten biotinylierten zweiten monoklonalen Antikörpers einpipettiert. Nach weiteren 30 Minuten Inkubationszeit sowie einem erneuten Waschvorgang erfolgte die Zugabe von jeweils 50 µl POD-Streptavidin (Verdünnung 1:400) pro Vertiefung. Es folgte eine erneute Inkubationsphase (30 Minuten) mit anschließendem Waschvorgang. Nach Zugabe von 100 µl gebrauchsfertiger Substratlösung in jede Vertiefung sowie einer weiteren 20-minütigen Inkubationsphase mit nachfolgendem Waschvorgang wurden jeweils 100 µl Stopplösung pro Vertiefung zugegeben. Die POD-Messung erfolgt 5-30 Minuten nach Zugabe der Stopplösung bei einer Wellenlänge von 405 nm.

Die Ermittlung der Elastasewerte der Patientenproben erfolgt manuell durch Ablesen der Werte an einer zu bildenden Standardkurve (Auftragen der Konzentrationen der Standards gegen die entsprechenden Absorptionen). Multiplikation dieser Werte mit 50 (entsprechend der Vorverdünnung der Stuhlproben) ergibt die Konzentration der pankreatischen Elastase in µg/g Stuhl.

Beurteilung:

normal	200 µg bis > 500 µg E1 / g Stuhl
mittlere bis leichte Insuffizienz	100-200 µg E1 / g Stuhl
schwere Insuffizienz	< 100 µg E1 / g Stuhl

Die Sensitivität wird von Löser bei schwerer bis mittelschwerer Pankreasinsuffizienz mit 100%, bei milder Pankreasinsuffizienz mit 63% angegeben, die Spezifität beträgt 93% [89].

2.2.3.4 Oraler Glukosebelastungstest

Der orale Glukosetoleranztest wurde mit dem kommerziell erhältlichen Dextro® O.G-T. der Firma Boehringer Mannheim GmbH mit 400 ml Saft, entsprechend 100 g wasserfreier Glukose durchgeführt. Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung wurden gemäß der Gebrauchsinformation angewendet, die beschriebenen Testvorbereitungen, Gegenanzeigen und Vorsichtsmaßnahmen beachtet.

Durchführung des oGTT:

Nach venöser Blutentnahme über eine Venenverweilkanüle zur Bestimmung der Nüchternglukose- sowie Insulinspiegel im Serum wird eine Menge von 100 g Glukose innerhalb von 5 Minuten getrunken. Nach Zufuhr der Glukose erfolgte eine weitere Blutentnahme 1 und 2 Stunden nach der Belastung zur Bestimmung der Blutglukose- sowie Insulinspiegel. Während der Testdurchführung hielten die Patienten eine stressfreie, inaktive Ruhestellung ein, ohne zu rauchen.

Bewertung:

Die Blutglukosegrenzwerte der Epidemiologischen Studiengruppe der Europäischen Diabetesgesellschaft für den oralen Glukosebelastungstest nach Belastung mit 100 g Glukose sind in Tabelle 9 wiedergegeben.

Tabelle 9 : Blutglukosegrenzwerte bei oGTT

	Nüchternblutzucker	Glukose nach 1 Stunde	Glukose nach 2 Stunden
Normal	< 100 mg%	< 200 mg%	< 140 mg%
Pathologische Glukosetoleranz	< 120 mg%	> 200 mg%	140-200 mg%
Diabetes mellitus	> 120 mg%	> 200 mg%	> 200 mg%

2.2.3.5. Glukosebestimmung im Serum

Die Bestimmung der Glukosekonzentration im Serum nüchtern, 60 Minuten und 120 Minuten nach Glukosebelastung erfolgte nach Zentrifugation der Serumproben im Beckmann® Glukose-Analysator 2 mittels kinetischer Meßtechnik. Der bei der Oxidation der Glukose in Gegenwart von Glukoseoxidase verbrauchte Sauerstoff wird mit Hilfe eines Sauerstoffsensors gemessen. Dieser polarographische Sensor befindet sich in einer Meßkammer, in die ein genau dosiertes Volumen der Probe zu einer abgemessenen Reagenzmenge pipettiert wird. Die Sauerstoffabnahme, die der Glukosekonzentration der Probe direkt proportional ist, wird elektronisch zur Abnahmegeschwindigkeit differenziert und das Ergebnis elektronisch in mmol/l angegeben.

2.2.3.6 Insulinbestimmung im Serum

Die Bestimmung der Insulinkonzentration im Serum wurde vollautomatisch mittels Bestimmungsautomat mit dem kommerziell erhältlichen Enzymun-Test[®] Insulin der Firma Boehringer Mannheim durchgeführt.

2.3. Statistik

Zur Prüfung auf statistische Unterschiede zwischen dem Patientenkollektiv und dem Normalkollektiv wurde der T-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Zur Prüfung auf statistische Unterschiede innerhalb der Patientengruppe mit Morbus Crohn nach Aufteilung in Untergruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test sowie der Kruskal-Wallis-Test für mehrere unabhängige Stichproben verwendet.

Die Angabe der Zahlenwerte zur Beschreibung der Meßergebnisse erfolgte als Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum.

3. Ergebnisse

3.1. Ergebnisse der exokrinen Pankreasfunktionstests

Tabelle 20 gibt die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen zur Überprüfung der exokrinen Pankreasfunktion bei den 40 Patienten der Gruppe mit Morbus Crohn sowie bei den 40 Patienten der Kontrollgruppe wieder.

Betrachtet man isoliert die Ergebnisse der Patienten mit Morbus Crohn und wertet eine Erniedrigung der ermittelten Werte in allen drei indirekten Funktionstests als Hinweis auf eine exokrine Pankreasinsuffizienz, so liegt bei zwei der 40 Patienten eine Funktionseinschränkung der Bauchspeicheldrüse vor.

Beim ersten Patienten (Patient Nr.4) handelt es sich um einen zum Zeitpunkt der Untersuchung 20-jährigen Mann, bei dem ein Morbus Crohn des terminalen Ileums seit zwei Jahren bekannt ist. Anamnestisch sind keine der im einführenden Teil angegebenen Faktoren bekannt, die für die Entwicklung einer Pankreasinsuffizienz verantwortlich gemacht werden können. Eine Darmresektion mußte im bisherigen Verlauf der Erkrankung ebenfalls nicht durchgeführt werden. Zum Zeitpunkt der Untersuchung nahm der Patient keine regelmäßige Medikation ein.

Der zweite Patient (Nr.10) , bei dem nach Durchführung der indirekten Pankreasfunktionstests der Verdacht auf eine mäßiggradige Insuffizienz geäußert werden muß, ist ein 63-jähriger Mann, bei dem neun Jahre vor dieser Untersuchung erstmals ein Morbus Crohn des terminalen Ileums und der Coecalklappe diagnostiziert wurde. An weiteren Erkrankungen ist eine koronare Herzerkrankung mit Zustand nach ACVB-Operation bei Hyperlipidämie, ehemaligem Nikotinabusus und Adipositas zu nennen.

Wie unten beschrieben wurde im Rahmen dieser Untersuchung bei Durchführung des oralen Glukosebelastungstests eine diabetogene Stoffwechsellage mit Insulinsekretionsstarre als weiterem kardiovaskulären Risikofaktor festgestellt. Bekannte Ursachen einer Pankreasinsuffizienz konnten anamnestisch bei diesem Patienten ebenfalls nicht eruiert werden.

Bei beiden Patienten lagen die bestimmten Lipase-und Amylasewerte im Serum im Normbereich.

Wie unten beschrieben, wurde bei vier Patienten der Patientengruppe mit Morbus Crohn (Nr.11, 16, 27, 34) ein isoliert niedriges oder im Grenzbereich liegendes Ergebnis im Pankreolauryltest, bei einem Patienten (Nr.17) eine isoliert pathologische Elastasekonzentration und bei weiteren drei Patienten (Nr.14, 25, 26) eine im untersten Normbereich liegende Chymotrypsinkonzentration im Stuhl ermittelt. Normale bis hochnormale Ergebnisse in den übrigen indirekten Pankreasfunktionstests lassen in diesen Fällen eine exokrine Pankreasinsuffizienz jedoch unwahrscheinlich erscheinen. Es handelt sich in diesen Fällen also möglicherweise um falsch positive Ergebnisse.

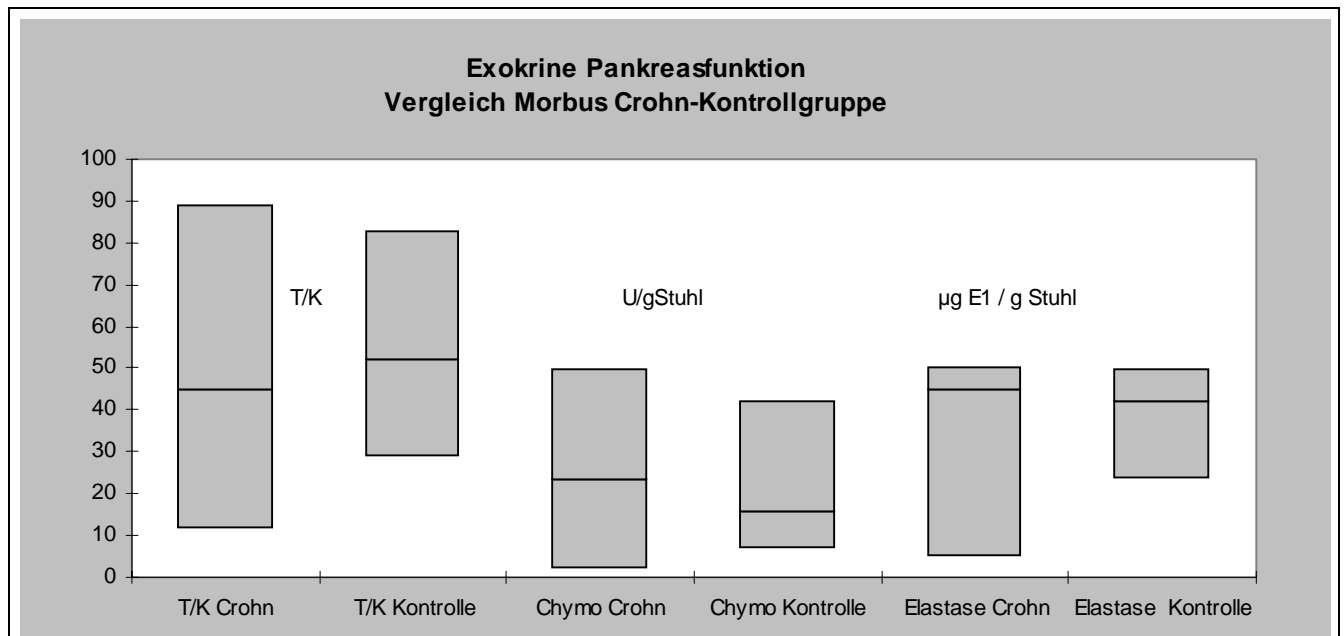
3.1.1.

Vergleich der exokrinen Pankreasfunktion zwischen Patienten mit Morbus Crohn und Patienten der Kontrollgruppe

Die zum Vergleich der Ergebnisse beider Gruppen errechneten Parameter (Minimum, Mittelwert, Maximum, Standardabweichung, T-Test) bei den durchgeführten Bestimmungen (Pankreolauryltest, Chymotrypsin- und Elastasebestimmung im Stuhl) sind in Tabelle 10 wiedergegeben und in Abbildung 4 dargestellt.

Tabelle 10 : Untersuchungsergebnisse : Exokrine Pankreasfunktion – Statistische Analyse

	Gruppe	Pankreolauryltest	Chymotrypsin im Stuhl	Elastase im Stuhl
		T/K	U/g	µg E1 / g
Minimum	1	12	2,6	51
	2	29	7	240
Mittelwert	1	45,15	23,82	456,6
	2	52,02	16,72	423,45
Maximum	1	89	49,2	500
	2	83	42,9	500
SD	1	16,34	12,28	103,88
	2	13,60	7,531	73,18
T-Test		0,04758351	0,00256861	0,10297952

**Abbildung 4 : Exokrine Pankreasfunktion : Vergleich Morbus Crohn-Kontrollgruppe**

3.1.1.1. Pankreolauryltest

Vergleicht man die im Pankreolauryltest ermittelten T/K - Werte der beiden Patientengruppen miteinander, so finden sich bei den Patienten mit Morbus Crohn im Mittel niedrigere Ergebnisse als bei den Patienten der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied ist gemäß der statistischen Analyse unter Verwendung des T-Testes ($p=0,047$) grenzwertig signifikant. Der im Pankreolauryltest errechnete T/K-Quotient betrug bei den Patienten mit Morbus Crohn im Mittel 45,15 (12-89), bei den Patienten der Kontrollgruppe lag der berechnete Mittelwert für den T/K-Wert bei 52,02 (29-83).

In der Gruppe der Patienten mit Morbus Crohn wäre unter alleiniger Berücksichtigung des Pankreolauryltests bei drei der 40 Patienten (7,5%) bei T/K - Werten unter 20 eine exokrine Pankreasinsuffizienz festgestellt worden. Bei weiteren drei Patienten (7,5 %) lagen die ermittelten T/K - Werte im als grenzwertig angegebenen Bereich zwischen 20 und 30. Bei den übrigen 34 Patienten (85 %) läßt sich bei T/K Werten > 30 eine exokrine Pankreasinsuffizienz mittels Pankreolauryltest nicht nachweisen.

Bei den 38 Patienten der Kontrollgruppe, bei denen ein Pankreolauryltest durchgeführt wurde, konnte mittels dieser Untersuchung keine exokrine Pankreasinsuffizienz nachgewiesen werden.

Abbildung 5 versucht, die unterschiedlichen Ergebnisse bei der Durchführung des Pankreolauryltests zwischen den Patienten mit Morbus Crohn sowie Patienten der Kontrollgruppe graphisch darzustellen. Der Trend zu einer breiteren Streuung der Untersuchungsergebnisse bei den Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zu den Patienten der Kontrollgruppe wird angedeutet.

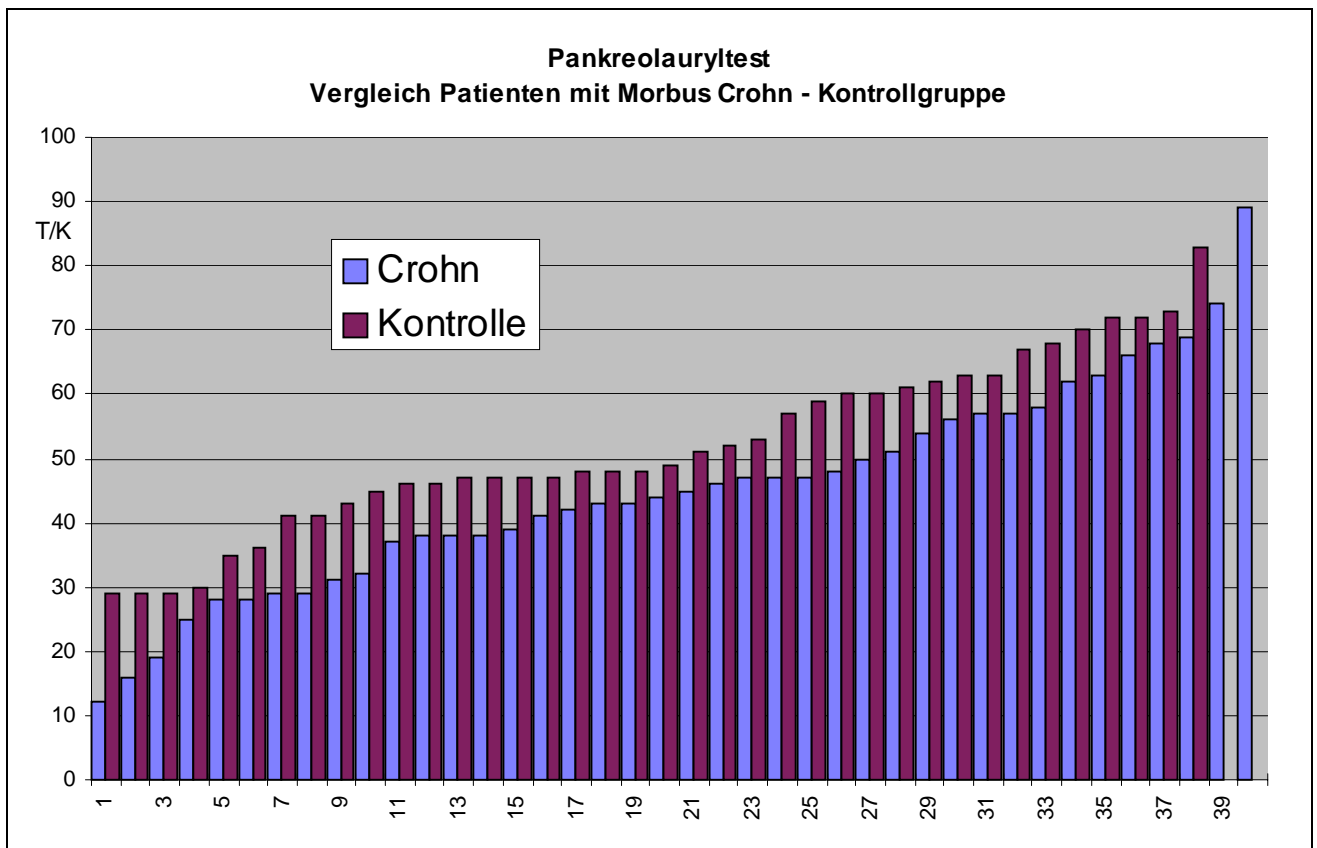


Abbildung 5 : Pankreolauryltest : Vergleich Patienten mit Morbus Crohn - Kontrollgruppe

3.1.1.2. Chymotrypsin im Stuhl

Bei Bestimmung der Chymotrypsinkonzentration im Stuhl läßt sich mittels statistischer Analyse ein Unterschied zwischen den Patienten mit Morbus Crohn und den Patienten der Kontrollgruppe darstellen, der bei einem p-Wert von 0,0025 deutlich signifikant ist.

Bei den untersuchten Patienten mit Morbus Crohn beträgt die gefundene Chymotrypsinkonzentration im Stuhl im Mittel 23,82 (2,6-49,2) U/g und liegt damit höher als der für die Kontrollgruppe errechnete Mittelwert von 16,72 (7-42,9) U/g .

Abbildung 6 versucht diesen Unterschied zu verdeutlichen, zeigt aber auch , daß sich in der Morbus Crohn - Gruppe mehr Patienten mit erniedrigten oder im unteren Normbereich liegenden Chymotrypsinwerten finden als in der Kontrollgruppe. Zusammenfassend findet sich bei den ermittelten Chymotrypsinwerten der Patienten mit Morbus Crohn eine größere Ergebnisstreuung als in der Kontrollgruppe.

Bei der Kontrollgruppe ergab die Chymotrypsinbestimmung bei keinem Patienten einen pathologischen Befund.

Wäre bei den Patienten nur diese Untersuchungsmethode durchgeführt worden, hätte bei fünf der 40 Patienten mit Morbus Crohn der Verdacht auf eine exokrine Pankreasinsuffizienz geäußert werden müssen: die Chymotrypsinwerte von zwei Patienten lagen mit 2,6 bzw.2,8 U/g im pathologischen Bereich, die Werte von drei weiteren Patienten lagen im untersten Normbereich.

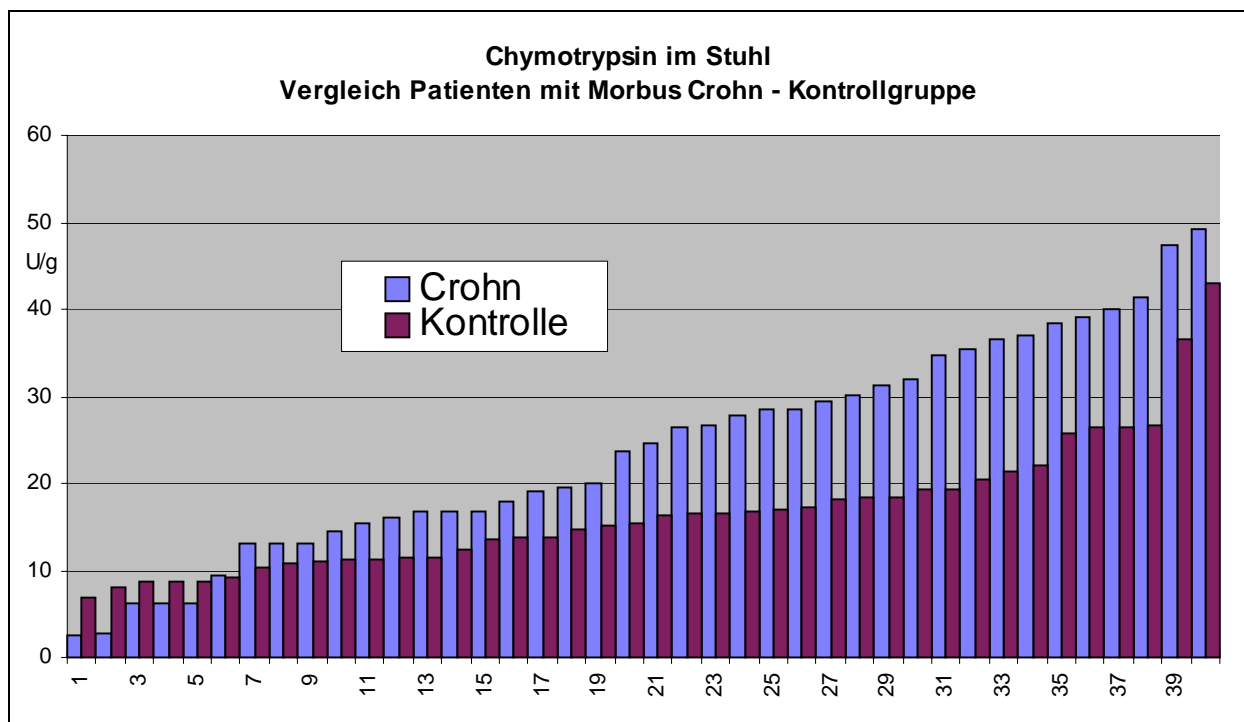


Abbildung 6 : Chymotrypsin im Stuhl : Vergleich Patienten mit Morbus Crohn - Kontrollgruppe

3.1.1.3. Pankreaselastase im Stuhl

Vergleicht man die bei der Bestimmung der pankreatischen Elastase im Stuhl gefundenen Ergebnisse der beiden Gruppen, scheinen bei den Patienten mit Morbus Crohn tendentiell höhere Werte vorzuliegen als bei der Kontrollgruppe.

Der Mittelwert beträgt für die Gruppe mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung 456,6 $\mu\text{g/g}$ gegenüber 423,4 $\mu\text{g/g}$ bei der Vergleichsgruppe. Die statistische Analyse ergibt jedoch, daß dieser Unterschied nicht signifikant ist ($p=0,102$).

In der Gruppe der Patienten mit Morbus Crohn finden sich drei Patienten, bei denen auf Grund der vorgegebenen Normwerte ($> 200 \mu\text{g/g}$) bei Bestimmung der pankreatischen Elastase eine exokrine Pankreasinsuffizienz vermutet werden kann.

In der Kontrollgruppe ergab die Bestimmung der pankreatischen Elastase bei keinem Patienten einen pathologischen Befund.

Die folgende Abbildung 7 stellt die gemessenen Elastasekonzentrationen im Stuhl bei den 40 Patienten mit Morbus Crohn sowie den 40 Patienten der Kontrollgruppe dar.

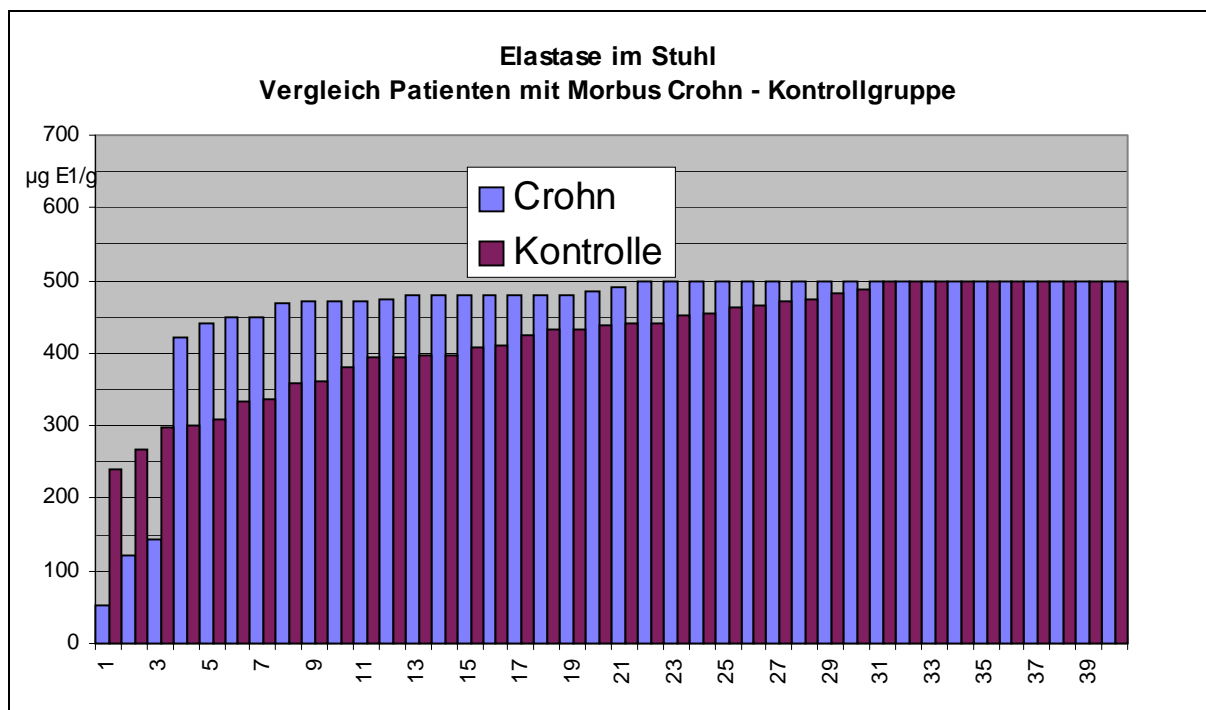


Abbildung 7 : Pankreatische Elastase : Vergleich Patienten mit Morbus Crohn - Kontrollgruppe

3.1.2.

Ergebnisse der exokrinen Pankreasfunktion bei Patienten mit Morbus Crohn in Abhängigkeit von krankheitsbeschreibenden Faktoren

3.1.2.1. Pankreolauryltest

Nach Unterteilung der Patienten mit Morbus Crohn in Untergruppen läßt sich mittels statistischer Analyse keine Abhängigkeit der ermittelten Ergebnisse des Pankreolauryltests von den den Krankheitsprozeß beschreibenden Faktoren darstellen. Die errechneten Ergebnisse unter Berücksichtigung von Lokalisation, Entzündungsaktivität und stattgehabter Operation sind in Tabelle 11 wiedergegeben und in Abbildung 8 graphisch dargestellt. Eine Korrelation zur Dauer der Erkrankung ließ sich ebenfalls nicht darstellen.

3.1.2.2. Chymotrypsin im Stuhl

Der Vergleich der bei den Patienten mit Morbus Crohn in unserer Untersuchung gemessenen Chymotrypsinwerte ergibt, daß die 13 Patienten, bei denen in der Vorgeschichte eine Darmresektion notwendig wurde, im Mittel statistisch signifikant höhere Werte aufweisen als die 27 Patienten, welche nicht operiert wurden. Die mittels CDAI nach Best bestimmte Entzündungsaktivität, die Lokalisation oder Dauer der Erkrankung hatte keinen signifikanten Einfluß auf die gemessenen Chymotrypsinkonzentrationen im Stuhl. Die errechneten Werte sind in Tabelle 11 wiedergegeben, Abbildung 8 veranschaulicht die beschriebenen Ergebnisse.

3.1.2.3. Pankreatische Elastase 1 im Stuhl

Tabelle 11 und Abbildung 8 dokumentieren, daß für die Bestimmung der pankreatischen Elastase 1 im Stuhl keine statistisch signifikante Korrelation zwischen den ermittelten Werten und den aufgeführten krankheitsbeschreibenden Faktoren gefunden werden konnte. Tendenziell höhere Werte scheinen in Analogie zu den Ergebnissen der Chymotrypsinbestimmung im Vergleich nur bei der Patientengruppe vorzuliegen, bei denen eine Darmresektion durchgeführt wurde.

Tabelle 11 : Exokrine Pankreasfunktion - Abhängigkeit von Lokalisation, CDAI, Operation

Lokalisation	Pankreolauryltest	Chymotrypsin	Elastase
	T/K	U/g	µg E1 / g
Colitis			
Minimum	25	13,1	142
Mittelwert	42,6	26,01	412,4
Maximum	62	37	500
Ileitis			
Minimum	12	2,6	120
Mittelwert	46,07	24,05	460,78
Maximum	89	49,2	500
Ileocolitis			
Minimum	28	2,8	51
Mittelwert	45,14	23,16	464,33
Maximum	74	41,4	500
Signifikanz	0,81	0,94	0,58
CDAI	Pankreolauryltest	Chymotrypsin	Elastase
	T/K	U/g	µg E1 / g
> 100			
Minimum	12	2,6	51
Mittelwert	45,15	23,82	457
Maximum	74	49,2	500
< 100			
Minimum	29	6,2	450
Mittelwert	44,14	23,59	445
Maximum	89	41,4	500
Signifikanz	0,89	0,71	0,84
Operation	Pankreolauryltest	Chymotrypsin	Elastase
	T/K	U/g	µg E1 / g
nicht operiert			
Minimum	12	2,6	51
Mittelwert	45,70	20,11	441
Maximum	89	49,2	500
operiert			
Minimum	28	6,2	470
Mittelwert	44	31,58	487
Maximum	63	47,7	500
Signifikanz	0,81	0,0041	0,65

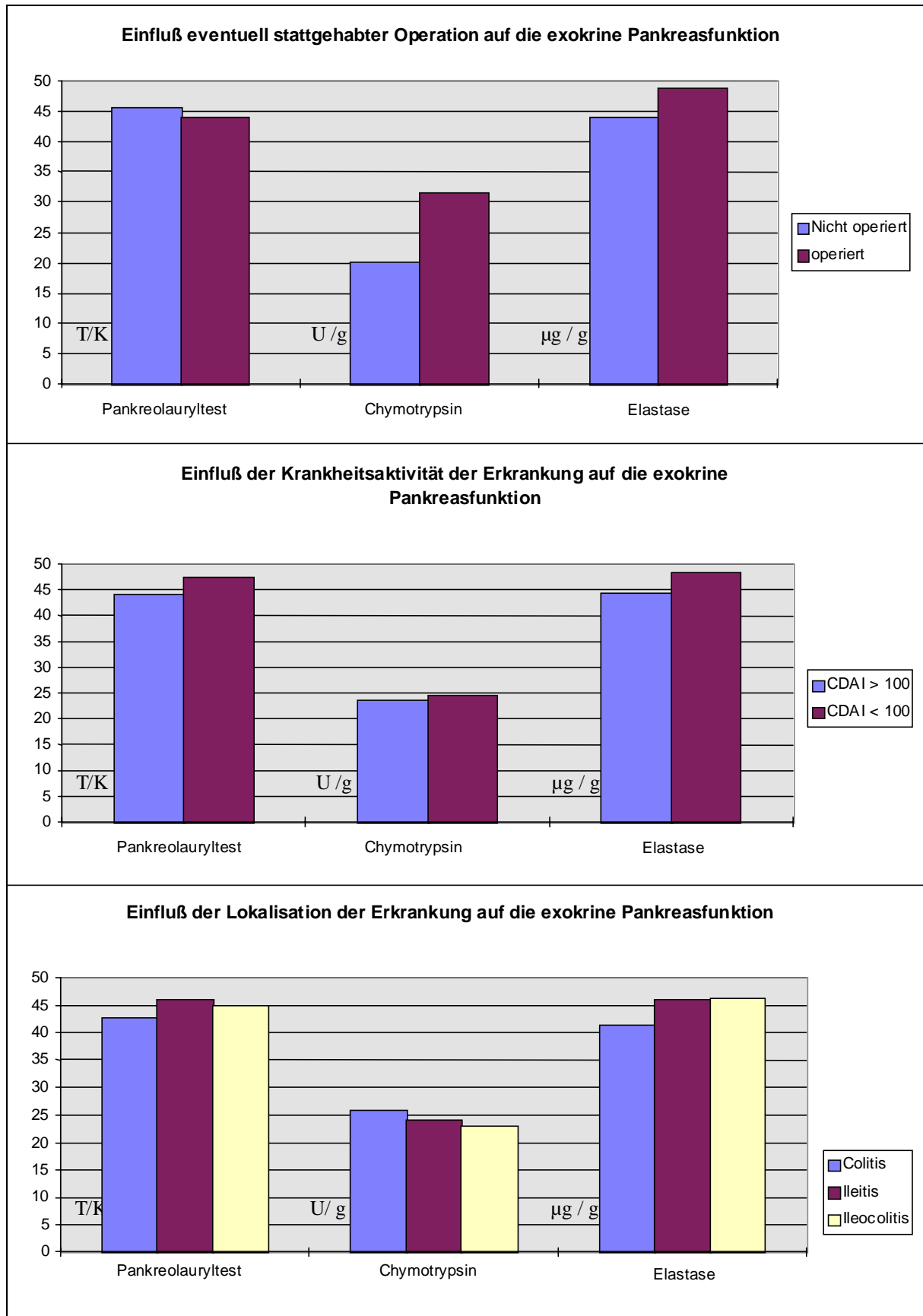


Abbildung 8 :
Exokrine Pankreasfunktion bei Morbus Crohn : Abhängigkeit von krankheitsbeschreibenden Faktoren

3.2. Untersuchungsergebnisse zur Beurteilung der endokrinen Pankreasfunktion

3.2.1

Vergleich zwischen Patienten mit Morbus Crohn und Patienten der Kontrollgruppe

Die Ergebnisse des oralen Glukosebelastungstests mit Glukosebestimmung nüchtern, Glukosebestimmung 60 und 120 Minuten nach Glukosebelastung sowie Insulinbestimmung nüchtern, 60 und 120 Minuten nach Glukosebelastung bei den Patienten mit Morbus Crohn sowie den Patienten der Kontrollgruppe sind in Tabelle 21 und 22 wiedergegeben.

Der Verleich der ermittelten Daten mittels statistischer Analyse ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen für deren endokrine Pankreasfunktion.

Die errechneten Werte zum Vergleich beider Gruppen (Mittelwert, Maximum, Minimum, Standardabweichung sowie T-Test) sind in der folgenden Tabelle 12 dargestellt, Abbildung 9 veranschaulicht in graphischer Form, daß keine wesentlichen Unterschiede nach oralem Glukosebelastungstest zwischen den ermittelten Mittelwerten für Glukose-sowie Insulinspiegel bei beiden Patientengruppen darzustellen waren.

Die bei graphischer Darstellung von Minimum und Maximum dargestellten Spannweiten der ermittelten Untersuchungsergebnisse lassen erkennen, daß in der Gruppe der Patienten mit Morbus Crohn mehr Personen eingeschlossen sind, bei denen ein pathologisch veränderter Glukosestoffwechsel vorliegt.

Bei einem normalgewichtigen Patienten (Patient Nr.10) war mit dem oralen Glukosetoleranztest eine diabetogene Stoffwechsellage (BZ nüchtern 135mg/dl, nach 60 min 254 mg/dl, nach 120 min 268 mg/dl) bei hohen Insulinwerten mit Insulinsekretionsstarre nachzuweisen.

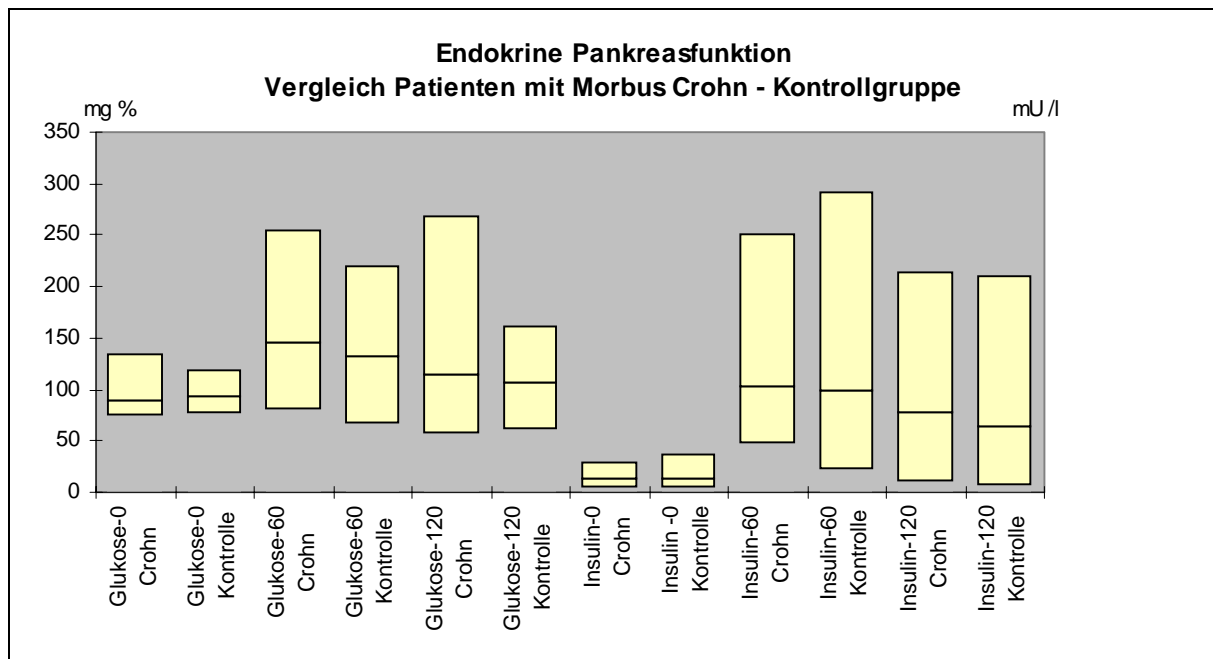
Zwei weitere, ebenfalls normalgewichtige Patienten (Patient Nr.8,23) zeigten 60 und 120 Minuten nach Glukosebelastung eine grenzwertige Blutzuckerkonzentration. Bei ihnen kann, ebenso wie bei drei weiteren Patienten (Patient 13,14,25) , deren Glukosekonzentrationen im Normbereich lagen, aus einer erhöhten Insulinsekretion mit Sekretionsstarre auf eine Tendenz zur Entwicklung einer diabetogenen Stoffwechsellage geschlossen werden.

Bei zwei Patientinnen (Nr.18, 24) ist ein fehlender Glukoseanstieg im Serum 60 und 120 Minuten nach Glukosebelastung bei normaler Insulinsekretion zu verzeichnen.

Berücksichtigt werden muß bei der Beurteilung der gemessenen Parameter zur Beurteilung der endokrinen Pankreasfunktion die bei einem Großteil der Patienten mit Morbus Crohn bestehende Steroiddauermedikation. Die oben aufgeführten Patienten (Nr.8, 10, 13, 23) mit pathologisch veränderten Ergebnissen im oralen Glukosetoleranztest standen alle zum Zeitpunkt der Untersuchung unter einer oralen Dauermedikation von fünf beziehungsweise 10 mg Methylprednisolonäquivalent. Eine statistisch verwertbare unterschiedliche Reaktion im oGTT zwischen den Patienten mit Steroiddauermedikation und solchen, die bei Durchführung des oGTT keine regelmäßige Kortikoideinnahme angaben, war nicht nachzuweisen.

Tabelle 12 : Endokrine Pankreasfunktion : Vergleich Patienten mit Morbus Crohn - Kontrollgruppe

	Gruppe	Gluk-0	Gluk-60	Gluk-120	Ins-0	Ins-60	Ins-120
		mg%	mg%	mg%	mU/l	mU/l	mU/l
Minimum	1	75	82	58	5,5	48,2	11,6
	2	77	68	62	5	23,6	7,9
Mittelwert	1	90,47	146,97	114,2	13,62	103,18	77,23
	2	93,17	132,92	107,87	14,28	99,26	65,40
Maximum	1	135	254	268	28	250	214,9
	2	118	219	161	36	292,2	210,7
SD	1	10,78	40,88	36,93	5,09	44,53	41,04
	2	8,71	36,61	23,60	6,26	60,73	45,78
T-Test	1+2	0,221	0,109	0,360	0,501	0,743	0,227

**Abbildung 9 : Endokrine Pankreasfunktion : Vergleich Patienten mit Morbus Crohn - Kontrollgruppe**

3.2.2.

Ergebnisse der endokrinen Pankreasfunktion bei Patienten mit Morbus Crohn in Abhängigkeit von krankheitsbeschreibenden Faktoren

Die Unterteilung der im oralen Glukosebelastungstest mit Bestimmung der Glukose- und Insulinspiegel gefundenen Werte in die Untergruppen Colitis, Ileocolitis, Ileitis (Lokalisation) ergibt ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied. Dies läßt sich an Hand der in Tabelle 13 wiedergegebenen Berechnungen erkennen. Allenfalls zu erkennen ist die Tendenz, daß bei der Bestimmung 60 beziehungsweise 120 Minuten nach Glukosebelastung die Glukosewerte im Serum bei weiter distal lokalisierter Erkrankung höher liegen als bei proximaler Erkrankung. Abbildung 10 stellt die ermittelten Werte graphisch dar.

Die nach Bestimmung der Entzündungsaktivität zum Zeitpunkt der Untersuchung durchgeführte Unterteilung der Patienten mit Morbus Crohn in zwei Gruppen mit einem CDAI von größer oder kleiner 100 hatte keinen statistisch signifikant meßbaren Einfluß auf die ermittelten Ergebnisse zur Beurteilung der endokrinen Pankreasfunktion. Ebenso bewirkte eine zurückliegende oder bisher nicht durchgeführte Darmresektion keinen signifikanten Unterschied in den bestimmten Glukose- und Insulinwerten nach oraler Glukosebelastung. Die errechneten Mittelwerte sowie die Ergebnisse der statistischen Berechnungen sind in Tabelle 14 wiedergegeben. Abbildung 10 versucht durch graphische Darstellung der Mittelwerte der Bestimmungen nach oGTT den fehlenden Einfluß von Krankheitsaktivität und eventuell stattgefunder Operation auf die endokrine Pankreasfunktion in dieser Untersuchung darzustellen.

Tabelle 13 : Endokrine Pankreasfunktion : Unterteilung nach Lokalisation der Erkrankung

Lokalisation	Gluk-0	Gluk-60	Gluk-120	Ins-0	Ins-60	Ins-120
	mg%	mg%	mg%	mU/l	mU/l	mU/l
Colitis						
Minimum	79	134	101	6,3	75,7	64,7
Mittelwert	88,4	163	124,6	14,34	115,68	90,42
Maximum	92	212	135	18,4	166	111,2
Ileitis						
Minimum	77	86	58	7,7	53,1	22,9
Mittelwert	88,93	139,29	112,64	13,63	107,39	73,13
Maximum	118	196	187	28	250	167,8
Ileocolitis						
Minimum	75	82	58	5,5	48,2	11,6
Mittelwert	92	148,52	112,86	13,44	97,4	76,82
Maximum	135	254	268	22,7	197,8	214,9
Signifikanz	0,6067	0,6675	0,2939	0,9003	0,3839	0,8126

Tabelle 14 : Endokrine Pankreasfunktion : Abhängigkeit von CDAI und durchgeführter Operation

	Gluk-0	Gluk-60	Gluk-120	Ins-0	Ins-60	Ins-120
	mg%	mg%	mg%	mU/l	mU/l	mU/l
CDAI > 100	89,48	149,66	113,62	13,11	101,97	74,40
CDAI < 100	80,75	120,43	92,77	10,61	98,05	67,33
	mg%	mg%	mg%	mU/l	mU/l	mU/l
Nicht operiert	91,29	149,25	118,11	13,93	109,19	82,52
Operiert	88,76	142,61	106,23	12,96	90,69	66,23

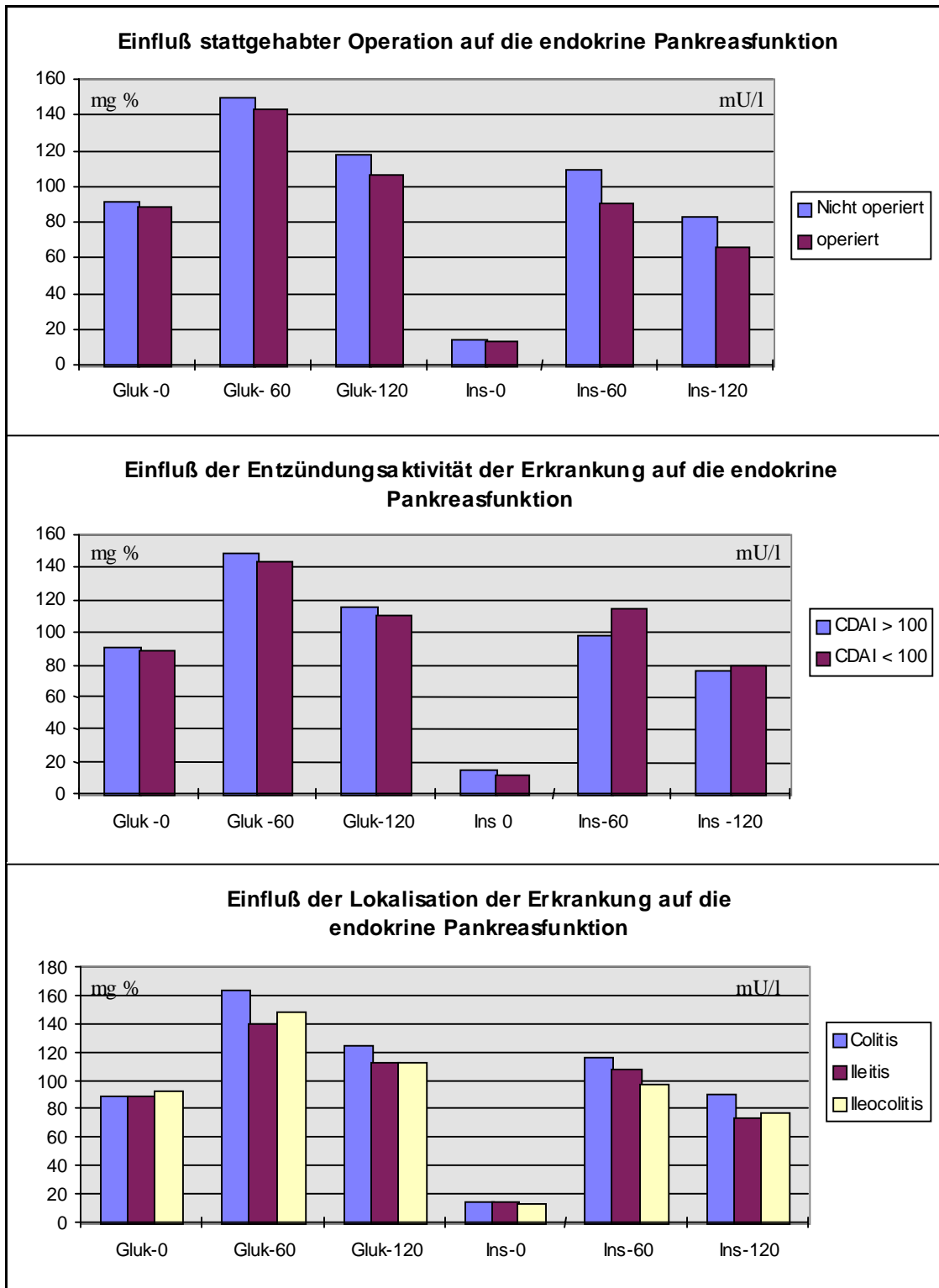


Abbildung 10 Endokrine Pankreasfunktion : Abhängigkeit von krankheitsbeschreibenden Faktoren

4. Diskussion:

Morbus Crohn ist eine vor allem im jüngeren Erwachsenenalter vorkommende, meist schubweise chronisch verlaufende Erkrankung aller Darmwandschichten, die meist die unteren Ileumsegmente befällt, aber auch über den gesamten Gastrointestinaltrakt übergreifen kann [59].

Seit die Erkrankung 1932 von *Crohn, Ginzburg und Oppenheimer* [22] als eigenständiges, auf den Gastrointestinaltrakt begrenztes Erkrankungsbild zusammengefaßt wurde, wächst die Liste der extraintestinalen Manifestationen, Folge- und Begleiterkrankungen stetig an [1]. Dies unterstützt, obwohl die Ätiologie der Erkrankung letztlich weiter nicht endgültig geklärt ist, die Hypothese, daß es sich beim Morbus Crohn um eine Systemerkrankung mit Hauptmanifestation im Magen-Darm-Trakt handelt [140].

Die Bedeutung extraintestinaler Manifestationen wird durch die Tatsache unterstrichen, daß solche Komplikationen häufig Erstmanifestation oder Schwerpunkt der Erkrankung darstellen können und oftmals schwieriger zu kontrollieren und zu therapieren sind als die Grunderkrankung selber [130; 139].

Neben den in Tabelle 1 aufgeführten häufigen extraintestinalen Manifestationen und Begleiterkrankungen an Leber, Gallenwegen, Augen, Haut, Lunge, Nieren, Skelett und Gelenken werden auch Morbus Crohn - assoziierte Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse beschrieben [138].

Hierbei handelt es sich um akute sowie chronische Pankreatitiden unterschiedlicher Ätiologie, Beschreibungen über asymptomatische Pankreasenzym erhöhungen, Nachweis von Autoantikörpern gegen exokrines Pankreas sowie Untersuchungen zur Funktion des exokrinen und endokrinen Pankreas bei Patienten mit Morbus Crohn.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden bei 40 Patienten mit Morbus Crohn Untersuchungen zur Überprüfung der Funktion der Bauchspeicheldrüse durchgeführt.

Die exokrine Sekretionsleistung des Pankreas wurde mittels Pankreolauryltest, Bestimmung der pankreatischen Elastase sowie Nachweis der Chymotrypsinkonzentration im Stuhl untersucht.

Zur Beurteilung der endokrinen Kapazität wurde ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt.

Exokrine Pankreasfunktion

Zur Beurteilung der exokrinen Pankreasfunktion bei Patienten mit Morbus Crohn wurden im Rahmen dieser Untersuchung bei 40 Patienten indirekte Pankreasfunktionstests durchgeführt. Es erfolgte eine Bestimmung der Pankreatischen Elastase sowie der Chymotrypsinkonzentration im Stuhl, des weiteren wurde ein Pankreolauryltest durchgeführt. Die ermittelten Ergebnisse wurden mit den Werten einer Kontrollgruppe verglichen.

Die bisher in der Literatur vorliegenden Untersuchungen zur Beurteilung der exokrinen Pankreasfunktion bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen liefern unterschiedliche, zum Teil deutlich differierende Ergebnisse.

Die überwiegende Anzahl von Autoren (*Dreiling* 1953, *Hoppe-Seyler* 1981, *Dreiling* 1983, *Seyrig* 1985, *Angelini* 1988, *Malfertheimer* 1988) ermittelten eine zum Teil eingeschränkte exokrine Pankreasfunktion bei Patienten mit Morbus Crohn [4; 29; 30; 65; 94; 144].

Andere Untersuchungsgruppen (*Gosch et.al.* 1990) fanden mittels indirekter Funktionstests pathologisch erniedrigte Ergebnisse im Pankreolauryltest sowie der Chymotrypsinbestimmung im Stuhl, die jedoch mittels direkter Kontrolle im Pankreozymin-Sekretintest nicht bestätigt werden konnte, so daß abschließend gefolgert wurde, daß die Malassimilation bei Patienten mit Morbus Crohn nicht durch eine Pankreasinsuffizienz bedingt sei und diesbezügliche Untersuchungen bei fehlenden klinische Hinweisen auf eine Pankreasaffektion nicht erforderlich sind [53] .

Ähnliche Untersuchungsergebnisse dokumentierten *Seibold* und andere, die 1996 bei 64 Patienten mit Morbus Crohn in 15 Prozent erniedrigte T/K Quotienten im Pankreolauryltest und in 14 % pathologische Chymotrypsinkonzentrationen im Stuhl nachwies [142] . Eine Bestätigung der erhobenen pathologischen Befunde mittels direkter Pankreasfunktionstests erfolgte in dieser Studie nicht.

Weiterhin existieren Untersuchungsergebnisse (*Van de Merve und Mol* 1982), bei denen mittels indirekter Pankreasfunktionsprüfung bei einem Drittel aller zwanzig untersuchten Morbus Crohn - Patienten erhöhte Werte für Trypsin und Chymotrypsin im Stuhl gefunden werden konnten [104] .

Eine mögliche Ursache für die zum Teil erheblich differierenden Aussagen könnte zum einen in den unterschiedlichen angewandten Methoden zum Nachweis der Pankreasinsuffizienz liegen.

Dreiling et.al. benutzten 1953 in ihrer Untersuchung nur Sekretin zur Pankreasstimulation, welches, wie oben beschrieben, im wesentlichen die Wasser- und Bikarbonatsekretion und in nur geringem Maße die Enzymsekretion stimuliert . Der nach Sekretingabe beim Gesunden gemessene Anstieg der Enzymsekretion ist im wesentlichen Folge eines Auswascheffektes des Gangsystems [80] . *Dreiling et.al.* zogen für die Diagnose der Pankreasinsuffizienz aber im wesentlichen die reduzierten Amylasewerte heran, was zumindest nur eingeschränkt möglich ist.

Außerdem handelt es sich bei einigen der untersuchten Patientengruppe um selektionierte Kollektive, da nur bei klinisch bestehendem Verdacht auf Pankreasmitbeteiligung eine entsprechende Diagnostik durchgeführt wurde. So wurden in der Untersuchung von *Seyrig et.al.* [144] und anderen nur bei Patienten mit klinisch dokumentierter akuter oder chronischer Pankreatitis eine direkte Funktionsüberprüfung der Bauchspeicheldrüse in Form einer Lundh-Testmahlzeit durchgeführt. Aus der hierbei ermittelten subtotalen bis totalen Insuffizienz konnte demgemäß auch nicht auf ein generell gehäuftes Vorliegen einer Pankreasfunktionsstörung bei Patienten mit Morbus Crohn geschlossen werden.

Einen Überblick über die bisher vorliegenden Untersuchungen zur Beurteilung der exokrinen Pankreasfunktion bei Patienten mit Morbus Crohn liefert Tabelle 15.

Tabelle 15 Literaturübersicht Morbus Crohn-Pankreasinsuffizienz

Autor	Patienten- anzahl	Bemerkungen	Funktionstest	Ergebnisse
<i>Dreiling et.al. 1953</i>	22		Sekretintest mit Messung von Gesamtvolumen/kgKG, max.Bikarbonatkonzentration, Gesamtamylasesekretion/kgKG	verminderte Amylasewerte in 23% der Patienten
<i>Petersen et.al. 1969</i>	17	Z.n.gastrointest.OP, Erkrankungsdauer 6 Jahre, 12 Patienten mit Malabsorption Kontrollgruppe n = 37	Sekretintest mit Messung von Gesamtvolumen, Gesamtbikarbonat, max. Bikarbonatkonzentration	Keine Insuffizienz Männl.Crohn-Pat.mit sign. höherer Volumenauscheidung als männl. Kontrollgruppe
Hoppe-Seyler et.al. 1981	12	Mäßige Erkrankungaktivität Normalkollektiv n = 20	Volumenverlustkorrigierter Sekretin-Pankreozyminetest mit Messung der Bikarbonat-, Amylase-, Lipase-, Trypsin-, Chymotrypsinmenge	Sign. Verminderung für Lipase, Amylase, Trypsin und Bikarbonat
<i>Dreiling et.al. 1983</i>		Rückblick über 30 Jahre	Sekretintest mit Messung von Volumen, max Bikarbonatkonzentration und Amylasesekretion	Geringe Insuffizienz ; Korrelation mit Dauer und Aktivität der Erkrankung; Hypersekretion im Initialstadium
Seyrig et.al. 1985	3	Klinisch chronisch oder akut rezidivierende Pankreatitis	Lundh-Test, bei 1 Patienten zusätzlich Sekretin-Caeruleintest	Subtotale bis totale Insuffizienz
<i>Angelini et.al. 1988</i>	17	Erkrankungsdauer 3 Jahre Z.n.gastrointestinaler OP n =6 Kontrollgruppe n= 21	Sekretin-Caeruleintest mit Messung der Lipase-, Chymotrypsin- und Bikarbonatmenge in Minuten-Fractionen	Insuffizienz in 35 % Korrelation mit Dauer der Erkrankung für Lipase
Gosch et.al. 1990	40	Nichtoperierte Patienten	Pankreozymin-Sekretintest mit Messung von Volumen, Bikarbonat-,Trypsin-,Amylase-, Chymotrypsinkonzentration Pankreolauryltest Chymotrypsin im Stuhl	Keine Insuffizienz im direkten Funktionstest 21 % erniedrigte Chymotrypsinwerte im Stuhl 39 % erniedrigte T/K Werte
Hegnhoj et.al. 1990	143		Lundh-Test mit Bestimmung von Volumen, Lipase, Amylase	Signifikant reduzierte Lipase u. Amylase im Vergleich zur Kontrollgruppe,
Seibold et.al. 1996	64	CDAI n = 25 > 150 n = 39 < 150	Chymotrypsin im Stuhl Pankreolauryltest	Pathologische T/K-Werte in 15 % Chymo-Werte in 14 % Abhängigkeit von AK

Auch mittels der im Rahmen unserer Untersuchung durchgeführten indirekten Untersuchungsmethoden zur Beurteilung der exokrinen Pankreasfunktion ist keine endgültige definierte Aussage über eine gegenüber dem Gesunden veränderte Sekretionskapazität der Bauchspeicheldrüse bei Patienten mit Morbus Crohn möglich.

Die Durchführung des Pankreolauryltestes ergab bei beiden Patientengruppen im Mittel normale Werte. In der Gruppe der Patienten mit Morbus Crohn waren bei sechs der 40 Patienten (15 %) reduzierte oder im Grenzbereich liegende T/K-Quotienten zu ermitteln. Unter Berücksichtigung der bei allen Patienten durchgeführten übrigen Funktionsuntersuchungen der Bauchspeicheldrüse (Chymotrypsin, Elastase im Stuhl) kann, wie im Ergebnisteil dargelegt, davon ausgegangen werden, daß bei zwei dieser Patienten eine manifeste Pankreasinsuffizienz vorliegt. Insgesamt lagen die gemittelten Werte des Pankreolauryltestes bei der Gruppe der Patienten mit Morbus Crohn niedriger als die Mittelwerte der Kontrollgruppe. Der Unterschied war grenzwertig signifikant.

Unter Berücksichtigung der in der Einleitung aufgeführten, pathogenetisch wirksamen Faktoren zur Entwicklung einer Pankreasinsuffizienz wie Medikamenteneinnahme, Anomalien der Gallenwege und des Pankreas, regelmäßigem Alkoholkonsum, Hyperlipoproteinämie, Hyperparathyreoidismus und Trauma, die anamnestisch ausgeschlossen wurden, beziehungsweise für die klinisch kein Anhalt bestand, wäre bei Patienten mit Morbus Crohn eine Beeinträchtigung der Funktion der Bauchspeicheldrüse aus folgenden Gründen denkbar:

Insuffiziente Stimulation der Bauchspeicheldrüse aufgrund ungenügender Bildung und Freisetzung von pankreasstimulierenden Hormonen und Peptiden im entzündlich veränderten Darmabschnitt [53]. Dieser pathophysiologische Ansatz ist vor allem bei duodenalem Befall der Crohn'schen Entzündung nachvollziehbar.

Bei dieser Befallskonstellation wäre auch denkbar, daß die reduzierte Pankreassekretionsleistung infolge der durch die Grunderkrankung hervorgerufenen morphologischen Veränderungen mit resultierenden Umwandlungen im exokrinen Pankreas bedingt sein könnte. So wird zum Beispiel von zahlreichen Autoren ein Reflux von Darminhalt ins Pankreasgangsystem aufgrund einer infolge duodenalen Befalls durch Morbus Crohn entzündlich veränderten, insuffizienten Papille als Ursache einer Pankreasaffektion diskutiert [84]. Weiterhin angeführt wird die Möglichkeit einer duodenopankreatischen Fistelbildung mit resultierender Begleitpankreatitis [2].

Die angeführten möglichen pathophysiologischen Mechanismen bei Befall des oberen Gastrointestinaltraktes werden allerdings in den bisher vorliegenden Untersuchungen zur exokrinen Pankreasfunktion nicht bestätigt.

In keiner Untersuchung konnte eine Abhängigkeit der ermittelten Pankreasfunktionsparameter von der Lokalisation der Erkrankung nachgewiesen werden.

Auch spricht die Tatsache, daß in einigen Untersuchungen auch bei einigen Patienten mit isoliertem Befall des Dickdarms eine reduzierte exokrine Pankreassekretionsleistung nachweisbar war, gegen die beschriebene reduzierte Hormoninduktion als alleinigen pathophysiologischen Mechanismus [62].

Ebenso findet die Hypothese, daß es bei Patienten mit Morbus Crohn des terminalen Ileums beziehungsweise nach Resektion des terminalen Ileums infolge der verminderten Reabsorption von Gallensäuren durch die vermehrte Bildung einer lithogenen Galle und damit durch das gehäufte Auftreten von Gallensteinen [172] über rezidivierende akute Pankreatitiden zur chronischen Schädigung der Bauchspeicheldrüse mit manifester exokriner Funktionseinschränkung [155] kommen könnte, in keiner Studie eine Bestätigung. Ein häufigeres Auftreten einer Pankreasfunktionsstörung bei Patienten mit Lokalisation der Erkrankung im Ileum konnte in keiner Studie nachgewiesen werden.

Dritter möglicher pathophysiologischer Ansatz könnte bei duodenalem Crohn ein direkter Befall der Ampulle mit resultierender Obstruktion des Pankreassekretes und folgender intraductaler Druckerhöhung als Ursache der morphologischen und funktionellen Pankreasveränderungen sein [2] .

Der von einigen Autoren geführte Antikörpernachweis gegen exokrines Pankreasgewebe bei Patienten mit Morbus Crohn bleibt als Ursache einer Funktionsstörung unklar, weil zwischen Patienten mit positivem und negativem Antikörpernachweis kein Unterschied in der Sekretionsleistung im Pankreozymin-Sekretin-Test nachgewiesen werden konnte [53] .

Differierend zu diesen Ergebnissen ermittelten *Seibold und andere* 1996 eine Korrelation des Antikörpernachweises zu einer in indirekten Pankreasfunktionstests nachgewiesenen, eingeschränkten Pankreasfunktion [142] . Die Autoren können bei fehlenden bioptischen Untersuchungen bezüglich des Auftretens morphologischer Veränderungen der Bauchspeicheldrüse bei antikörperpositiven Patienten nicht zwingend auf den pathogenetischen Zusammenhang zwischen Antikörpernachweis und Pankreasinsuffizienz schließen. Sie halten die Induktion der Antikörperbildung durch eine begleitende, subklinische chronische Entzündung der Bauchspeicheldrüse für möglich. Als ergänzenden Beleg für diese Hypothese führen sie die von *Chapin et.al.* [17] beschriebenen morphologischen Veränderungen der Bauchspeicheldrüse bei Morbus Crohn (interlobuläre Pankreasfibrose und azinäre Dilatation) an.

Zuätzlich zu dieser durch zirkulierende Autoantikörper gegen exokrines Pankreasgewebe ausgelösten Mitbeteiligung der Bauchspeicheldrüse wurde auch eine lymphogen vermittelte, begleitende Entzündungsreaktion des Pankreas als Ursache der Funktionseinschränkung diskutiert [171] .

Weiterhin denkbar ist bei chronischem, langem Krankheitsverlauf eine reduzierte Bildung von Pankreasenzymen aufgrund durch Fehl- und Mangelernährung bedingter Malnutrition als Ursache einer eingeschränkten Pankreassekretion. Diese bei Patienten mit Morbus Crohn häufiger als bei der Colitis Ulcerosa auftretenden Folgeerkrankungen haben mehrere Ursachen [1] . Zunächst kommt es aufgrund der Krankheit zur Inappetenz, die durch Erbrechen, Übelkeit ,Bauchschmerzen und Medikamenteneinnahme noch verstärkt werden kann. Bei ausgedehntem Befall der Erkrankung kann es durch verminderte Absorptionsfläche, bakterielle Überwucherung und Gallensalzverlust zur Malabsorption kommen. Bei vermehrtem Verlust von Elektrolyten, Spurenelementen und Blut führt der zum Beispiel bei Sepsis oder Fieber vermehrte Bedarf zum Mangel von zur Proteinsynthese von Pankreasenzymen notwendigen Substanzen.

Einschränkend muß auch bei diesem Denkansatz angeführt werden, daß die vorliegenden Studien keinen Beweis der Hypothese erbringen konnten. So war bei der Untersuchung von *Hegnhoj und Mitarbeitern* [62] kein Zusammenhang zwischen reduzierter exokriner Sekretionsleistung und fortgeschrittener Mangelernährung, beurteilt nach der Serumalbuminkonzentration, zu erbringen.

Eine mögliche Interaktion zwischen den in der Behandlung des Morbus Crohn eingesetzten Medikamenten und der exokrinen Pankreassekretionsleistung war in unserer Untersuchung nicht nachzuweisen. Dies stimmt mit den vorliegenden Ergebnissen anderer Untersucher überein [62].

Die Bestimmung der pankreatischen Elastase 1 bestätigte bei zwei Patienten mit Morbus Crohn eine bestehende exokrine Pankreasinsuffizienz. Ein signifikanter Unterschied der Ergebnisse der Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zur Kontrollgruppe oder Abhängigkeit von Entzündungsaktivität, Lokalisation und Dauer der Erkrankung oder eventuell stattgehabter Operation war nicht nachzuweisen.

Mittels Messung der Chymotrypsinkonzentration im Stuhl war für die Gruppe der Morbus Crohn - Patienten ebenfalls keine im Durchschnitt eingeschränkte exokrine Pankreasfunktion nachweisbar.

Bei fünf der 40 untersuchten Patienten lagen pathologische oder deutlich erniedrigte Chymotrypsinwerte vor. Diese Häufigkeit (12,5 %) entspricht in etwa den von *Seibold et.al.* [142] angegebenen Ergebnissen, die bei 15 % der von ihnen untersuchten Patienten erniedrigte Chymotrypsinkonzentrationen ermittelten. Einschränkend muß bei diesen Ergebnissen berücksichtigt werden, daß falsch positive Resultate der Chymotrypsinkonzentrationsmessung im Stuhl bei Patienten mit Morbus Crohn aufgrund einer diarrhoebedingten Verdünnung des Probenmaterials denkbar sind.

Im Gegensatz zu den im Pankreolauryltest erhobenen Ergebnissen war der Chymotrypsinwert im Mittel für die Gruppe der Morbus Crohn - Patienten höher als der für die Kontrollgruppe ermittelte Wert. Dieser zunächst widersprüchliche Wert korreliert zu den von *van de Merve et.al.* gefundenen Ergebnissen, die bei 20 Patienten mit Morbus Crohn in einem Drittel der Fälle erhöhte Chymotrypsinwerte nachweisen konnten [104].

Als mögliche, theoretische Ursachen dieser erhöhten Chymotrypsinkonzentrationen führten sie eine verkürzte Darmpassagezeit mit zeitlich verkürztem Abfall der Chymotrypsinkonzentration an. Diese Vermutung findet in unseren Ergebnissen Unterstützung durch den Nachweis, daß auch Patienten innerhalb der Gruppe mit Morbus Crohn, bei denen eine Darmresektion durchgeführt wurde, im Mittel höhere Chymotrypsinwerte aufwiesen als nichtoperierte Patienten.

Dieser Befund konnte ebenfalls in der oben angeführten Arbeit von *van de Merve et.al.* erbracht werden. Studien, bei denen die Darmpassagezeit bei Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zu anderen Kollektiven ermittelt wurde, existieren nicht, so daß die vermutete verkürzte Transitzeit hypothetisch bleibt.

Als weitere pathophysiologische Gründe führten sie eine möglicherweise unterschiedliche Beschaffenheit der bakteriellen Darmflora bei Patienten mit Morbus Crohn mit resultierendem reduziertem Enzymverfall oder -abbau sowie eine eventuell generell erhöhte Enzymproduktion der Bauchspeicheldrüse bei Patienten mit Morbus Crohn an.

Andere Untersuchungsgruppen [53] fanden bei Patienten mit Morbus Crohn erniedrigte Chymotrypsinkonzentrationen, die jedoch bei normalen Enzymkonzentrationen im Pankreozymin-Sekretin-Test als falsch positiv beurteilt wurden.

Dieses Patientenkollektiv setzte sich jedoch auch aus Patienten zusammen, welche ein akutes entzündliches Krankheitsgeschehen aufwiesen. Entsprechend dem Aktivitätsindex nach Best befanden sich nur 30 % der Patienten in Remission (CDAI < 150). Bei 45 % der Untersuchten lag ein aktives (CDAI 150-250), bei weiteren 25 % ein hochaktives Krankheitsgeschehen vor.

Somit sind die Patientenkollektive nur eingeschränkt vergleichbar.

Möglicher Erklärungsansatz für erniedrigte Chymotrypsinwerte bei aktivem Morbus Crohn könnte ein Verdünnungseffekt bei häufigem und starkem Durchfall bei aktiver Erkrankung sein.

Dieser Einfluß war bei den im Rahmen unserer Arbeit Untersuchten nicht in diesem Ausmaß zu erwarten, da alle Patienten sich in klinischer Remission befanden und nur eingeschränkt von flüssigen oder sehr weichen Stühlen berichteten.

Einschränkend muß für die in unserer Untersuchung ermittelten Ergebnisse zur Beurteilung der exokrinen Pankreasfunktion festgehalten werden, daß sich die Kontrollgruppe aus Patienten zusammensetzte, die zur Abklärung abdomineller Beschwerden vorstellig wurden. Es handelt sich somit um ein zumindest teilweise selektioniertes Krankengut. Die ermittelten Ergebnisse sind somit nicht automatisch dem eines Normalkollektivs gleichzusetzen.

In Zusammenfassung der erhobenen Befunde zur Überprüfung der exokrinen Pankreasfunktion bei Patienten mit Morbus Crohn unter Berücksichtigung der vorliegenden Voruntersuchungen scheint eine Pankreasinsuffizienz als zusätzliche Erklärung für die häufig festzustellende Malabsorption in Einzelfällen möglich zu sein.

Eine generell eingeschränkte Sekretionsleistung ist nicht regelmäßig nachzuweisen. Bei klinischem Verdacht oder persistierendem Durchfall trotz unter Behandlung rückläufiger Entzündungsaktivität erscheint eine Überprüfung der exokrinen Pankreasfunktion sinnvoll. Gegebenenfalls ist bei nachgewiesener Insuffizienz ein Substitutionsversuch mit Pankreasenzymen zu empfehlen.

Endokrine Pankreasfunktion

Die Beurteilung der endokrinen Pankreasstoffwechselfunktion mittels oralem Glukosebelastungstest ergab bei den im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Patienten mit Morbus Crohn keinen wesentlichen, statistisch signifikanten Unterschied zu den Patienten der Kontrollgruppe.

Dieses Ergebnis korreliert mit den Aussagen von *Angelini et.al.*, die 1988 unter Verwendung eines oralen Glukosetoleranztests bei einer Gruppe von 17 Patienten mit Morbus Crohn ebenfalls keine Einschränkung der endokrinen Pankreasfunktion im Vergleich zu einem Normalkollektiv ermitteln konnten [4] .

Im Unterschied zu der von Angelini untersuchten Patientengruppe, bei der mit Ausnahme eines Patienten alle bestimmten Glukosewerte nach Belastung im Normbereich lagen, zeigte sich bei einem von 40 in unserer Arbeit untersuchten Patienten eine manifeste diabetogene Stoffwechsellage nach Glukosebelastung und bei zwei weiteren eine pathologische Glukosetoleranz.

Diese Anzahl (drei von 40 = 7,5 %) entspricht aber in etwa dem erwarteten Anteil pathologischer Ergebnisse in einem bezüglich der Altersverteilung vergleichbaren Normalkollektiv [164] , so daß aus diesem Ergebnis nicht automatisch auf einen spezifischen Einfluß einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung auf die endokrine Pankreasfunktion geschlossen werden kann.

Da bei dem Patienten mit diabetogener Stoffwechsellage mittels indirekter Pankreasfunktionstests auch eine mittelgradige exokrine Pankreasinsuffizienz festgestellt wurde, ist auch eine sekundäre Stoffwechselstörung im Rahmen einer chronischen Pankreatitis mit Zerstörung sowohl exokriner als auch endokriner Anteile der Bauchspeicheldrüse denkbar.

Ob diese pathologischen Veränderungen im Rahmen des Morbus Crohns entstanden sind oder ob andere, potenziell eine Pankreasschädigung verursachende, eventuell anamnestisch nicht erfaßte Faktoren ätiologisch ausschlaggebend waren, kann abschließend nicht sicher beurteilt werden.

Aufgrund der engen anatomischen und physiologischen Verbindung zwischen Gastrointestinaltrakt und Bauchspeicheldrüse mit Verknüpfung der endokrinen Regulation durch hormonelle und nervale Mechanismen wäre jedoch eine Beeinflussung oder Störung der endokrinen Regulation bei ausgedehntem entzündlich bedingtem Funktionsausfall im Rahmen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung denkbar.

Dieser Einfluß wäre bei der Beurteilung der erhobenen Meßergebnisse um so mehr von Bedeutung, da bei gleicher zugeführter Glukosemenge im Glukosebelastungstest die Insulinsekretion nach oraler Aufnahme von Kohlenhydraten stärker stimuliert wird als bei parenteraler Verabreichung [164] .

Neben der Blutglukosekonzentration sind hierfür einige durch die Nahrungsaufnahme stimulierte gastrointestinale Hormone wie Gastrin, Sekretin, GIP (glucose-dependent insulin-releasing peptide) und das GLP 1 (glucagon-like peptide) verantwortlich [42] .

Ob die sowohl in unserer Untersuchung sowie bei Angelini ermittelte, gegenüber der Kontrollgruppe tendenziell reduzierte Insulinantwort auf oral zugeführte Glukose darauf zurückzuführen ist, daß die durch chronische Entzündung bei Morbus Chron veränderte Darmschleimhaut die Insulinsekretion durch gastrointestinale Hormone im Vergleich zu unveränderter Schleimhaut nur reduziert stimulieren kann, bleibt hypothetische Möglichkeit.

Einige weitere im Rahmen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung auftretende Faktoren, die zumindest theoretisch eine Beeinflussung der Ergebnisse des oralen Glukosebelastungstestes hätten bewirken können, sind Kaliummangel aufgrund langanhaltender Durchfälle, Behandlung mit Kortikosteroiden, Hungerzustand sowie Stresseinwirkung im Rahmen einer chronischen Erkrankung [164] .

Mögliche Erklärung für den fehlenden Effekt dieser Faktoren auf den Vergleich mit der Kontrollgruppe könnte sein, daß sich die untersuchten Patienten mit Morbus Crohn allesamt im Stadium der Remission befanden und oben genannte Folgezustände der Crohnschen Erkrankung somit nicht in ausreichendem Umfang vorlagen, um eine beeinflussende Rolle zu spielen.

Mögliche Erklärung für den bei zwei Patientinnen nachweisbaren fehlenden Glukoseanstieg nach oraler Glukosezufuhr bei normalen Insulinwerten könnte eine Malabsorption der Glukose im Rahmen der chronischen Schädigung der Darmschleimhaut sein [164] .

Diese theoretische, fehlende Resorption mit möglicher osmotischer Wassersekretion führte bei den Patientinnen jedoch nicht zu einem resultierenden Durchfall nach Glukosebelastung.

Die erfolgte Einteilung der Patienten mit Morbus Crohn in Untergruppen nach Lokalisation der Erkrankung, Entzündungsaktivität, Dauer der Erkrankung und stattgehabter Operation erbrachte keinen statistisch relevanten Einfluß auf die zur Beurteilung der endokrinen Pankreasfunktion durchgeführten Untersuchungen.

Diese Beobachtung deckt sich ebenfalls mit den von Angelini erbrachten Ergebnissen, die ebenfalls keine Abhängigkeit von krankheitsbeschreibenden Faktoren ergab.

Pankreatitis

Bei keinem der im Rahmen unserer Arbeit untersuchten Patienten mit Morbus Crohn war anamnestisch eine abgelaufene Pankreatitis zu erfragen. Zum Zeitpunkt der Untersuchung ergaben sich weder klinisch noch laborchemisch Hinweise auf eine bestehende akute Entzündung der Bauchspeicheldrüse.

Nachdem im Rahmen von Veröffentlichungen über größere Pankreatitiden noch nicht zu den klassischen extraintestinalen Manifestationen des Morbus Crohn gezählt wurden [54; 129], führen Autoren in neueren Arbeiten Entzündungen der Bauchspeicheldrüse als mögliche Manifestation der Erkrankung an [1; 171].

Im wesentlichen kann zwischen medikamentös induzierten Pankreatitiden, Pankreatitiden bei morphologischen Veränderungen des oberen Gastrointestinaltraktes und Pankreatitiden als extraintestinale Manifestation im engeren Sinn unterschieden werden.

Die klinische Häufigkeit einer mit Morbus Crohn assoziierten Pankreatitis geben *Weber et.al.* [173] mit 1,4 % an (12 von 852 Patienten). Sie berechneten hieraus eine Erkrankungshäufigkeit von 1400 Pankreatitiden pro 100000 Morbus Crohn - Patienten. Diese Angabe liegt deutlich über der für ein europäisches Normalkollektiv angegebenen Prävalenz von 7,4 pro 100000 Erkrankungen [20] .

Berichte über medikamentös induzierte Pankreatitiden existieren für praktisch alle im Rahmen einer Behandlung des Morbus Crohn eingesetzten Wirkstoffe [96] . Insbesondere nach Einleitung einer Therapie mit Salazosulapyridin, 5-Aminosalizylsäure oder Azathioprin , eingeschränkt auch bei Kortikosteroiden und Metronidazol sollte bei Auftreten oder Verschlimmerung pankreatitisähnlicher Symptome oder begleitender Lipase/Amylaseerhöhungen an die Möglichkeit einer medikamenteninduzierten Pankreatitis gedacht werden.

Die Häufigkeit der durch Azathioprin bzw. seines aktiven Metaboliten ausgelösten Pankreatitiden in der Behandlung des Morbus Crohn wurde im Rahmen der amerikanischen Crohn Studie mit 4,4 % angegeben [160] .

5-Aminosalizylsäure stellt die wirksame Monosubstanz des Doppelmoleküls Salazosulapyridin (=SASP) dar. Bei dieser ursprünglich in der Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen eingesetzten Form wurde das als Trägermolekül dienende Sulfonamid für einen großen Teil der auftretenden Nebenwirkungen verantwortlich gemacht. Auch nach Einführung der 5-ASA Therapie erfolgten Beschreibungen über akute Pankreatitiden nach oraler oder rektaler Applikation. Von *Sharma et.al.* [145] wird die Häufigkeit akuter Pankreatitiden unter 5-ASA-Therapie (Salofalk[®] - Tabletten, Suppositorien, Klysmen) bei 663608 Behandlungszyklen von je sechs Wochen mit 0,002 Prozent angegeben.

Als mögliche pathogenetische Faktoren einer Pankreatitis bei duodenalem Befall des Morbus Crohn gelten zum einen der Reflux von Darminhalt ins Pankreasgangsystem bei durch die Grunderkrankung morphologisch veränderter, insuffizienter Papille. Weiterhin wird die Ausbildung einer duodenopankreatischen Fistel mit entweder kontinuierlich ausgebreiteter oder durch Enzymreflux ausgelöster Entzündung diskutiert. Pathophysiologisch ebenfalls denkbar ist die direkte Einbeziehung der Papille in den entzündlichen Krankheitsprozess mit resultierender Obstruktion und Aufstau des Pankreassekretes und entweder durch Selbstandauung oder durch intraductale Druckerhöhung ausgelöster Pankreatitis.

Als weitere begünstigende Faktoren der Entstehung einer Pankreatitis bei Morbus Crohn auf Grund morphologischer Veränderungen wurden eine primär sklerosierende Cholangitis sowie ein Pankreas divisum beschrieben. Die primär sklerosierende Cholangitis tritt jedoch häufiger im Rahmen einer Colitis ulcerosa auf als beim Morbus Crohn, ohne daß hier häufigeres Auftreten von Pankreatitiden nachzuweisen wäre. Einschränkend muß ebenfalls erwähnt werden, daß es keine Hinweise dafür gibt, daß ein Pankreas divisum häufiger bei Patienten mit Morbus Crohn nachzuweisen wäre als bei der Allgemeinbevölkerung. Desweiteren wird die Rolle des Pankreas divisum in der Pathogenese der Pankreatitis kontrovers diskutiert [44]

Ebenfalls möglich wäre eine biliäre Ursache der Pankreatitis bei Patienten mit Morbus Crohn durch sonographisch nicht dargestellte Gallensteine oder Gallengries, da das Risiko für Patienten mit Morbus Crohn des terminalen Ileums oder mit Zustand nach Ileumresektion, Gallensteine zu entwickeln, erhöht ist. Pathogenetisch ist hierbei die eingeschränkte Reabsorption von Gallensalzen, die zur Bildung einer lithogenen Galle und damit gehäuft zu Gallensteinen führt, von Bedeutung [1] .

Fallbeschreibungen über akute, mit einem Morbus Crohn - assoziierte Pankreatitiden , bei denen weder eine der klassischen Ursachen einer Pankreatitis, noch eine Duodenalbeteiligung der Crohn´schen Erkrankung, eine primär sklerosierende Cholangitis oder eine Pankreatitis induzierende Medikamente als Auslöser nachgewiesen werden konnten, führten zur Aufnahme von Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse in die Liste der extraintestinalen Manifestationen. In größeren Krankenkollektiven lag die Quote ätiologisch nicht geklärt akuter Pankreatitiden bei 0,62 [171] bis 1,5 % [144] .

Einschränkend bleibt bei diesen Veröffentlichungen zum einen zu berücksichtigen, daß auch bei Patienten, die nicht an einem Morbus Crohn leiden, die Ätiologie der Pankreatitis in 10-15 % der Fälle ungeklärt verbleibt [155] . Zum anderen scheinen, wie oben dargelegt, nicht in allen Fallbeschreibungen alle möglichen pathogenetischen Mechanismen zur Entstehung einer Pankreatitis ausreichend ausgeschlossen zu sein. So wurden im Kollektiv von *Niemelä et.al.* nur drei von sechs Patienten mittels ERCP hinsichtlich des Vorliegens einer primär sklerosierenden Cholangitis überprüft. Ein Patient erhielt zudem ein potentiell pankreastoxisches Medikament (SASP) [110]. Ähnliches gilt für die Arbeit von *Seyrig et.al.*, in der zwei der fünf vorgestellten Patienten mit SASP behandelt wurden [144] .

Inwieweit dem von *Katz und Tromm et.al.* geführten Nachweis von Pankreasenzym erhöhungen bei Morbus Crohn eine klinische Bedeutung zukommt oder ob sie eine subklinische Begleitentzündung der Bauchspeicheldrüse im Rahmen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen darstellen, ist derzeit ebenfalls nicht entgültig zu bewerten.

Gschwantler et.al. gelang 1995 erstmals der histologische Nachweis einer granulomatösen Entzündung des Pankreaskopfes hervorgerufen durch Morbus Crohn als möglichen Beweis einer Beteiligung im Sinne einer extraintestinalen Manifestation [55]. Einschränkend wurde in Reaktionen auf diese Arbeit darauf hingewiesen, daß eine granulomatöse Infiltration der Bauchspeicheldrüse auch bei Tuberkulose oder Sarkoidose möglich und eine Differenzierung oftmals schwierig sei [15].

Zusammenfassend ist bei Verdacht auf Vorliegen einer Morbus Crohn assoziierten Pankreatitis eine ausführliche Anamnese, insbesondere Medikamenten- und Alkoholanamnese sowie eine umfassende Diagnostik zum Ausschluß morphologischer Veränderungen des oberen Gastrointestinaltraktes zu fordern, bevor auf das Vorliegen einer extraintestinalen Manifestation geschlossen wird.

Tabelle 16 faßt mögliche Ursachen einer Pankreatitis bei Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung zusammen.

Tabelle 16 : Mögliche Ursachen der Pankreatitis bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Medikamente	
sicher	Salazosulfapyridin 5-Aminosalizylsäure Azathioprin
strittig	Mercaptopurin Glukokortikoide Parenterale Ernährung mit Fettemulsion
Morbus Crohn - assoziierte Cholelithiasis	
Duodenalbefall bei Morbus Crohn	
	Reflux von Duodenalsekret Stenose der Papilla Vateri Duodenopankreatische Fistel
Primär sklerosierende Cholangitis	
Extraintestinale Manifestation	

5. Zusammenfassung

Pankreasaffektionen bei Morbus Crohn sind im Vergleich zu anderen extraintestinalen Manifestationen wie Haut- und Gelenkbeteiligung selten.

Beschrieben wurden akute Pankreatitiden unterschiedlicher Genese, asymptomatische Pankreasenzym erhöhungen, Autoantikörper gegen exokrines Pankreas sowie eingeschränkte exokrine Pankreasfunktion.

Ziel unserer Arbeit war es, bei Patienten mit Morbus Crohn anhand indirekter Funktionstests die exokrine sowie endokrine Sekretionsleistung der Bauchspeicheldrüse zu untersuchen und mit einer Kontrollgruppe zu vergleichen.

Im Rahmen der von uns durchgeführten Untersuchung ließ sich bei zwei von 40 in Remission befindlichen Patienten mit Morbus Crohn anhand indirekter Pankreasfunktionstests (Bestimmung von Chymotrypsin , pankreatischer Elastase 1 im Stuhl, Pancreolauryltest) eine exokrine Pankreasinsuffizienz nachweisen .

Weiterhin zeigte sich im durchgeführten Pancreolauryltest ein im Mittel gegenüber der Kontrollgruppe erniedrigter T/K Quotient .

Neben bekannten pathogenetisch wirksamen Faktoren wie Medikamenteneinnahme , Anomalien der Gallenwege und des Pankreas , Alkohol , Hyperlipoproteinämie., Hyperparathyreoidismus und Trauma könnten mögliche pathophysiologische Ursachen einer reduzierten Pankreasfunktion bei Morbus Crohn sein :

Insuffiziente Stimulation des Pankreas aufgrund ungenügender Produktion von pankreasstimulierenden Hormonen und Peptiden im befallenen Darmabschnitten .

Herabgesetzte Pankreasfunktion aufgrund durch die Grunderkrankung hervorgerufener morphologischer Veränderungen und resultierender Umwandlungen im exokrinen Pankreas (Galleabflußstörungen infolge primär sklerosierender Cholangitis , Reflux von Duodenalinhalt bei entzündlich veränderter Papille) .

Mitbeteiligung des Pankreas durch gegen exokrines Pankreasgewebe gerichtete Autoantikörper oder lymphogen vermittelte begleitende Entzündung .

Malnutrition durch die Grunderkrankung .

Im Vergleich mit der Kontrollgruppe war der Chymotrypsinwert im Mittel signifikant erhöht. Mögliche Ursachen der gefundenen Enzymerhöhung könnten in Anlehnung an van de Merve und Mol eine vermehrte Enzymproduktion des Pankreas bei Patienten mit M. Crohn, eine verkürzte Darmpassagezeit oder eine unterschiedliche Beschaffenheit der bakteriellen Darmflora bei Crohn-Patienten mit resultierendem reduziertem Enzymverfall oder -abbau sein.

Eine pathologische Reaktion im oralen Glukosetoleranztest ließ sich in unserer Patientengruppe nicht darstellen, eine signifikante Differenz der gemessenen Glukose- und Insulinwerte zur Kontrollgruppe oder eine Abhängigkeit von Aktivität, Dauer, Lokalisation und Ausmaß der Erkrankung trat nicht auf.

Zusammenfassend weisen Fallbeschreibungen über Morbus Crohn assoziierte Pankreatitiden, Einschränkungen der exokrinen Pankreasfunktion, asymptomatische Pankreasenzym erhöhungen und Antikörpernachweis gegen exokrines Pankreasgewebe auf die Möglichkeit einer Beteiligung der Bauchspeicheldrüse im Rahmen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung hin.

Ob es sich im Einzelfall um eine extraintestinale Manifestation der Crohn'schen Erkrankung im engeren Sinne oder um eine Folge- oder Begleiterkrankung handelt, scheint nicht immer eindeutig zu klären zu sein.

Aufgrund der ähnlichen Symptomatik der Grunderkrankung und der Affektionen der Bauchspeicheldrüse verbleibt es möglich, daß diese Konstellation häufiger auftritt, als bisher angenommen.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Adler G :
Morbus Crohn-Colitis Ulcerosa
Springer Verlag, 2.Auflage 1996
- [2] Altmann HS, Philipps G, Bank S, Klotz H :
Pancreatitis associated with duodenal Crohn's disease
Am. J. Gastroenterol. 78 : 174-177 , (1983)
- [3] Ammann R :
Medikamentös induzierte Pankreatitis.
Dtsch med Wschr 111 : 1379, (1986)
- [4] Angelini G, Cavallini G; Bovo P, Brocco G, Castagnini A, Lavarini E :
Pancreatic function in chronic inflammatory disease
Int.J.Pancreatol. 3 : 185-193 , (1988)
- [5] Ashton MB, Axon ATR, Lintott DJ :
Lundh test and ERCP in pancreatic disease.
Gut 19 : 910-915, (1978)
- [6] Axon ATR, Ashton MB, Lintott DJ :
Chronic pancreatitis and inflammatory bowel disease
Clin.Radiol. 30 : 179-182 , (1979)
- [7] Balart LA, Ferrante WA :
Pathophysiology of acute and chronic pancreatitis
Arch.Intern.Med 142 : 113-17, (1982)
- [8] Ball Wp, Baggenstoss AH, Barga JA :
Pancreatic lesions associated with chronic ulcerative colitis.
Arch Pathol 50 : 347-58 (1950)
- [9] Bank L, Wright JP :
6-Mercaptopurine related pancreatitis in 2 patients with
inflammatory bowel disease
Dig Dis Sci 29 : 357-359, (1984)
- [10] Barthelemy CR :
Crohn's disease of the duodenum with spontaneous reflux into the
pancreatic duct.
Gastrointest.Radiol. 8 : 19-20 , (1983)
- [11] Best WJ, Bechtel J, Singleton J, Kern F :
Development of a Crohn`s disease activity index.
Gastroenterol 70 : 439-44, (1970)
- [12] Block MB, Genant HK, Kirsner JB :
Pancreatitis as an adverse reaction to salicylazosulfapyridine
New. Engl. J. Med. 282: 380-382, (1970)
- [13] Borchard F :
Pathologie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.
Verdauungskrankheiten 1 : 49-58, (1983)

- [14] Borkje B, Vetvik K, Odegaard S, Schrumpf E, Larssen TB, Kolmannskog F :
Chronic pancreatitis in patients with sclerosing cholangitis and
ulcerative colitis
Scand.J.Gastroenterol. 20 : 539-542 , (1985)
- [15] Boruchowicz A, Vandermolen P, Colombel JF :
Granulomatous pancreatitis: Crohn´s disease or sarcoidosis ?
Gastroenterology 110: 321-326, (1996)
- [16] Burtin P, Person b, Chareau J, Boyer J :
Pancreas divisum and pancreatitis: a coincidental association?
Endoscopy 23: 55-58, (1991)
- [17] Chapin LE, Scudamore HH, Baggenstoss AH :
Regional enteritis : associated visceral changes
Gastroenterology 30: 404-15, (1953)
- [18] Chey WY:
Regulation of pancreatic exocrine secretion
Int J Pancreatol. 9: 7-20, (1991)
- [19] Clain JE :
Natural history of chronic pancreatitis
in AGA Postgraduate course, May 1998:109-115
- [20] Corfield AP, Cooper MJ, Williamson RCN :
Acute pancreatitis: a lethal disease of increasing incidence.
Gut 26: 724-729, (1985)
- [21] Cotton PB :
Congenital anomaly of pancreas divisum as cause of obstructive
pain and pancreatitis.
Gut 21: 104-115, (1980)
- [22] Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD
Regional enteritis. A pathological and clinical entity.
JAMA,1323, (1932)
- [23] Danzi T :
Extraintestinal manifestation of idiopathic inflammatory bowel
disease.
Arch Intern Med 148: 297-302, (1988)
- [24] Deprez P, Descamps C, Fiasse R :
Pancreatitis induced by 5-Aminosalicyl acid.
Lancet 11: 445-446, (1989)
- [25] Dobrilla G :
Regional enteritis and pancreatitis
Gastroenterology 63 : 713-714, (1972)
- [26] Dobrilla G, Felder M, Chilovi F :
Medikamentös induzierte Pankreatitis.
Schweiz med Wschr 115: 550-558, (1985)

- [27] Dominguez JE, Pieramico O, Büchler M, Malfertheimer P :
Ratios of different serum pancreatic enzymes in the diagnosis
and staging of chronic pancreatitis.
Digestion 54: 231-236, (1993)
- [28] Doppl WE, Schnell-Kretschmer H, Szigoleit A, Schäfer A, Klör HU, Federlin K
:
Pancreatic elastase (E1) in feces : a new tubeless pancreatic
function test.
Gastroenterology 104: A301, (1993)
- [29] Dreiling DA :
Studies in the pancreatic function. The use of the secretin test in
the diagnosis of pancreatitis and the demonstration of pancreatic
insufficiencies in gastrointestinal disorders.
Gastroenterology 24 : 540-555, (1953)
- [30] Dreiling DA :
The role of minor pancreatic exocrine deficiency in digestive
disorders. A review.
Am.J.Gastroenterol 78: 732-35 , (1983)
- [31] Eckhardt VF, Kanzler G, Rieder H, Ewe K :
5-Aminosalicylsäure-assoziierte Pankreatitis
Dtsch Med Wochenschr 116: 540-42, (1991)
- [32] Ekbohm A, Helmick C, Zack M et al.
The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large,
population-based study in Sweden.
Gastroenterology 100: 350-358, (1991)
- [33] Eisner TD, Goldman IS,
Crohn`s disease and pancreatitis
Am-J-Gastroenterol. 88: 583-6, (1993)
- [34] Eliakim R, Fich A, Lipson E et al. :
Crohn's disease of the duodenum presented as pancreatitis due to
persimmon bezoar
J.Clin.Gastroenterol.: 553-555, (1987)
- [35] Epstein O, Chapman RWG, Lake G et al. :
The pancreas in primary biliary cirrhosis and sclerosing
cholangitis
Gastroenterology 83 : 1177-82, (1982)
- [36] Evans JS, George DE, Barwick KW, Lafer DJ :
Crohn`s disease presenting as chronic pancreatitis with biliary
tract obstruction
Jour.Ped.Gastroenterol 22: 384-88, (1996)
- [37] Ewe K, Karbach U :
Pankreas - Funktionen des Magen-Darm-Kanals
in Schmidt RF, Thews G : Physiologie des Menschen
27.Auflage, Springer Verlag :544-556, (1997)
- [38] Fahrländer H :
Colitis Ulcerosa u. Enteritis regionalis Crohn
Med.Klin. 70: 1583-94, (1975)

- [39] Faintuch J, Mott JB, Machodo MC :
Pancreatitis and pancreatic necrosis during sulfasalazine therapy. Int Surg 70: 271-272, (1988)
- [40] Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB
Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases.
Gastroenterology 68: 627-635, (1975)
- [41] Fiorentini MT, Fracchia M, Galatola G, Barlotta A :
Acute pancreatitis during oral 5-amino-salicylic acid therapy.
Dig.Dis.Sci. 35: 1180, (1990)
- [42] Förster H, Mehnert H
Insulin, Insulinsekretion und Wirkung des Insulins.
in Siegenthaler, Klinische Pathophysiologie, 7.Auflage: 85-99
(1994)
- [43] Foutch GP, Ferguson DO, Ferguson DR :
Duodenal Crohn's disease complicated by common bile duct obstruction
Am.J.Gastroenterol 79: 520-24, (1979)
- [44] Freedman SD :
Chronic pancreatitis - current insights into causation
in AGA Postgraduate course, May 1998,103-108
- [45] Gilvarry JM, Keeling F, Fitzgerald o et al.
Rheumatic manifestation of inflammatory bowel disease.
Can. J. Gastroenterol.4: 497, (1990)
- [46] Glasbrenner B, Tirpitz C, Malfertheimer P, Adler G :
Endocrine pancreatic function in the diagnosis and staging of chronic pancreatitis
In Diagnostic Procedures in pancreatic diseases,
Malfertheimer et al., Springer Verlag : 303-309, (1997)
- [47] Glickman RM
Entzündliche Erkrankungen des Darms
(Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn)
in Harrison, Innere Medizin 13.Auflage: 1645-1660 , (1994)
Blackwell Wissenschafts Verlag
- [48] Goebell H, Dirks E, Förster S et al.
A prospective analysis of the incidence and prevalence of Crohn's disease in an urban population in Germany.
Eur J Gastroenterol Hepatol 6: 1039-1045, (1994)
- [49] Goebell H, Förster S, Dirks E et al.
Morbus Crohn: Klinische Erkrankungsmuster in Beziehung zur Lokalisation.
Med.Klein. 82: 1-8, (1988)
- [50] Goebell H :
Different activity indices and their possible role.
MTP Press, Lancaster: 233-258, (1988)

- [51] Goischke EM, Zilly W :
Clinical importance of organ-specific antibodies in ulcerative colitis and Crohn's disease
Z-Gastroenterol. 30 : 319-324 (1992)
- [52] Goldberg HI :
Biochemical tests in the diagnosis of chronic pancreatitis and in the evaluation of pancreatic insufficiency.
Clin-Biochem. 26: 253-75, (1993)
- [53] Gosch
Pankreasfunktion bei Morbus Crohn
Dissertation, Lübeck, 1989
- [54] Greenstein AJ, Janowitz HD :
The extraintestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: A study of 700 patients.
Medicine 55: 401-12, (1976)
- [55] Gschwantler M, Kogelbauer G, Klose W, Bibus B, Tscholakoff D, Weiss W :
The pancreas as a site of granulomatous inflammation in Crohn's disease.
Gastroenterology 108: 1246-9, (1995)
- [56] Gschwantler M, Weiss W :
Granulomatous pancreatitis: Crohn's disease or sarcoidosis ?
Gastroenterology 110: 321-326, (1996)
- [57] Haber CJ, Meltzer SJ, Present DH, Korelitz BI :
Nature and cause of pancreatitis caused by 6-Mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease.
Gastroenterology 91: 982-986, (1986)
- [58] Haggert RC, Meissner WA :
Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract.
Am J Clin Pathol 59: 613-22, (1973)
- [59] Hansen WE, Classen M :
Chronisch -entzündliche Darmerkrankungen.
in Classen/Diehl/Kochsieck , Innere Medizin,
4.Auflage: 528-539 (1998)
Urban & Schwarzenberg
- [60] Hutchinson R, Tyrell PNM, Kumar D et al. :
Pathogenesis of gall stones in Crohn's disease: an alternative explanation.
Gut 35: 94-97, (1994)
- [61] Hees PAM van, Elteren PH van, Lier HJJ et al.
An index of inflammatory activity in patients with Crohn's disease.
Gut 21: 279-286, (1980)
- [62] Hegnhøj J, Rannem T, Møller A, Hansen CP, Andersen JR :
Pancreatic function in Crohn's disease
Gut 31: 1076-1079, (1990)

- [63] Hollander, D
Permeability in Crohn's disease: Altered barrier functions in healthy relatives?
Gastroenterology 104: 1848-1873, (1993)
- [64] Hopkins DJ, Horan E, Burton JL, Champs SE, Domabal FT, Gologher JC :
Ocular disorders in a series of 332 patients with Crohn's disease.
B.J.Ophthalmol. 58: 732-737, (1974)
- [65] Hoppe-Seyler P, Holtermann D, Gerok W :
Untersuchung der exokrinen Pankreasfunktion bei M.Crohn
Z.Gastroenterologie 19: 570, (1981)
- [66] Hornstein OP
Dermale und orale Krankheitsmanifestationen in Verbindung mit Morbus Crohn
in Demling, Interdisziplinäre Gesprächsrunde
„Extraintestinale Manifestationen des Morbus Crohn“,
Lingua Med Verlag: 47-54, (1992)
- [67] Huizenga KA, Shorter RG, Philipps SF :
Pancreatitis: a specific complication of azathioprine treatment of Crohn's disease.
Gastroenterology 70: 895, (1976)
- [68] Hulman G :
Crohn's disease, intravenous fat emulsion and acute pancreatitis
Gastroenterology: 1584-1585, (1987)
- [69] Isaacs KL, Murphy D:
Pancreatitis after oral administration of 5-aminosalicylic acid.
Lancet 445 ; 1989/II
- [70] Isaacs KL, Murphy D :
Pancreatitis after rectal administration of 5-aminosalicylic acid
J.Clin.Gastroenterol 12: 198-199, (1990)
- [71] Iszak EM, Shike M, Roulet M et al.:
Pancreatitis in association with hypercalcemia in patients receiving total parenteral nutrition.
Gastroenterology 79: 555-558, (1980)
- [72] Kaffarnik H, Meyer-Bertenrath JG
Zur Methodik und klinischen Bedeutung eines neuen Pankreaslipase-Tests mit Fluoresceindilaurinsäureester.
Klin.Wschr.47: 221-223, (1969)
- [73] Katschinski B, Goebell H :
Risikofaktoren in der Ätiologie des M.Crohn
Z.Gastroenterologie 28: 368-372, (1990)
- [74] Katschinski B, Logan RFA, Langmann MJS
Rauchen und entzündliche Darmerkrankungen
Z. Gastroenterologie 27: 614-618, (1989)

- [75] Katz S, Bank S, Greenberg RE, Lendvai S, Lesser m, Napolitano B :
Hyperamylasemia in inflammatory bowel disease
J.Clin.Gastroenterol. 10: 627-630, (1988)
- [76] Kirsch B, Gerhardt H, Gladisch R et al.
Dermatosen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen
Aktuelle Dermatologie 18: 17-22, (1992)
- [77] Klein S, Greenstein AJ, Sachar DB :
Duodenal fistulas in Crohn`s disease.
J Clin Gastroenterol 84: 804-807, (1989)
- [78] Kruis W :
Morbus Crohn-Untersuchungen zur Pathophysiologie
Fortschr.Med. 19: 363-6, (1987)
- [79] Lankisch PG :
Exokrine Pankreasinsuffizienz: rationale und rationelle
Funktionsdiagnostik
Dtsch.Med.Wschr.114: 715-717 , (1989)
- [80] Lankisch PG:
Function tests in the diagnosis of chronic pancreatitis. Critical
evaluation.
Int J Pancreatol 14: 9-20, (1993)
- [81] Lankisch PG :
Labordiagnostik exokriner Pankreasinsuffizienz
in Labor und Diagnose-Indikation und Bewertung von
Laborbefunden für die klinische Diagnostik
5.Auflage,TH-Books: 416-424 (1998)
- [82] Lashiner BA, Kirsner JB, Hanauer SB :
Acute pancreatitis associated with high-concentration lipid
emulsion during total parenteral nutrition therapy for Crohn's
disease.
Gastroenterology 90: 1039-1041, (1986)
- [83] Lee Sp, Nicholls JF, Park HZ :
Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis
N Engl J Med 326: 589-93, (1992)
- [84] Legge DA, Hoffmann DA, Carlson HC :
Pancreatitis as a complication of regional enteritis of the
duodenum
Gastroenterology 61: 834-837, (1971)
- [85] Lehnert P, Riepl RL :
Pankreas, Physiologische Grundlagen
in Siegenthaler, Klinische Pathophysiologie,7.Auflage, 1994,
Thieme Verlag
- [86] Lempcke B, Braden B, Stein J :
Diagnostik der Steatorrhoe.
Z Gastroenterologie 32: 256-261, (1994)
- [87] Lind E, Fauso o, Elgjo K et al. :
Crohn`s disease, clinical manifestations.
Scand.J.Gastroenterol 20: 665.670, (1985)

- [88] Lipps, G
Pankreatische Elastase 1-Sichere Diagnostik von chronischer und akuter Pankreatitis
Klinikerzt 25: 65-66, (1996)
- [89] Löser C, Fölsch UR :
Diagnostik der chronischen Pankreatitis
Dtsch.med.Wschr.121: 243-247, (1996)
- [90] Lundh G :
Pancreatic exocrine function in neoplastic and inflammatory disease : a simple and reliable new test.
Gastroenterol 42: 275-280, (1962)
- [91] Magno EP di, Go VLM, Summerskill WHJ
Relations between pancreatic enzyme output and malabsorption in severe pancreatic insufficiency
N.Engl.J.Med 288: 813-815, (1973)
- [92] Malchow H, Ewe k :
Localization of Crohn`s diasease.
Gastroenterology 90 : 1531, (1986)
- [93] Malchow H, Ewe K, Brandes JW :
ECCDS: result of drug treatment
Gastroenterology 86: 249-66, (1984)
- [94] Malfertheiner P, Büchler M, Müller A, Ditschuneit H :
Influence of extrapancreatic digestive disorders in the indirect function test with fluorescein-dilaurate
Clin.Physiol.Biochem. 3 :166-173, (1985)
- [95] Malfertheiner P :
Pancreatic function tests in chronic pancreatitis
AGA Postgraduate Course, May 1998, 125-132
- [96] Mallory A, Kern F :
Drug induced pancreatitis: A critical rewiew
Gastroenterology 78: 813-820 , (1980)
- [97] Marks V :
Blood glucose : its measurement and clinical importance.
Clin Chim Acta 251: 3-17, (1996)
- [98] Martini GA
Zur Geschichte der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen(Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn).
Der Internist 32: 505-510 , (1991)
- [99] Matsumoto T, Matsui T, Lida M, Nuno K, Fujishima M :
Acute pancreatitis as a complication of Crohn's disease
Am.J.Gastroenterol. 84: 804-807, (1989)
- [100] May H, Gries G :
Trypsin und Chymotrypsin in der Differentialdiagnose entzündlicher Kolonerkrankungen
MMW 121: 783-84, (1972)

- [101] May H, Gries G
Tryptische Fermente in der Differentialdiagnose entzündlicher
Kolonkrankungen
MMW 119: 155-158, 1977
- [102] Mekhjian HS, Switz Dm, Melynk CS et al
Clinical features and natural history of Crohn's disease
Gastroenterology 77: 898-906, (1979)
- [103] Meltzer SJ, Korrelitz BI :
Pancreatitis and duodenopancreatic reflux in Crohn's disease.
Case report and a review of the literature.
J.Clin.Gastroenterol. 10 : 555-558, (1988)
- [104] Merve JP van de, Mol GJJ :
Levels of trypsin and α -chymotrypsin in feces from patients
with Crohn's Disease
Digestion 24: 1-4, (1982)
- [105] Meyers S, Greenspan J, Greenstein AJ, Cohen B, JanowitzHD :
Pancreatitis coincident with Crohn's ileocolitis.
Report of a case and review of the literature
Dis.Col&Rectum 30: 119-122, (1987)
- [106] Michelassi F, Stella M, Balestracci T et al.
Incidence, diagnosis and treatment of enteric and colorectal
fistulae in Crohn's disease.
Ann.Surg.218: 660-666, (1993)
- [107] Mörl M :
Begleitkrankheiten von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn
Med.Klinik 76: 265-268, (1981)
- [108] Münch R, Bühler H, Ammann :
Chymotrypsinaktivität im Stuhl : Vergleich eines neuen
photometrischen Verfahrens mit der titrimetrischen
Standardmethode.
Schweiz.Med.Wschr. 113: 1794-1797, (1983)
- [109] Newmann LH, Wellinger JR, Present DH, Aufses AH :
Crohn's disease of the duodenum associated with pancreatitis.
A case report and review of the literature
The Mount Sinai Journal of Medicine 54: 429-432, (1987)
- [110] Niemelä S, Lehtola J, Karttunen T, Lähde S :
Pancreatitis in patients with chronic inflammatory disease
Hepato-gastroenterol. 36: 175-177, (1989)
- [111] Nogueira JR, Freedman FA :
Acute pancreatitis as a complication of Imuran therapy in
regional enteritis.
Gastroenterology 62: 1040-41, (1972)
- [112] Nugent FW, Roy MA :
Duodenal Crohn's disease: An analysis of 89 cases.
Am.J.Gastroenterol 84: 249-54, (1984)

- [113] Omata F, Arakawa s, Takahshi H, Ueno F :
Crohn`s disease associated with pancreatitis of unknown etiology: a case report
Gastroenterol.-Jpn 28: 420-3, (1993)
- [114] Okuma K :
Crohn`s disease accompanied with pancreatitis.A report of a case
Nippon Shokakibyō gakkai-Zasshi 94: 124-8, (1994)
- [115] Orholm M, Munkholm P, Langholz E et al.
Familial occurrence of inflammatory bowel disease.
N Engl J Med 324: 84-88, (1991)
- [116] Otte M :
Diagnostic value of direct and indirect pancreatic function test in chronic pancreatitis
Dtsch-Med-Wochenschr. 114:1662-4, (1989)
- [117] Otto HF :
Crohn`s disease: morphologic findings of extra-intestinal disease manifestations
Z-Gastroenterol. 31: 253-9, (1991)
- [118] Otto HF :
Pathologie des Morbus Crohn.
Monatsschr Kinderheilkd 13: 362-8, (1990)
- [119] Paloyan D :
Azathioprine-related pancreatitis in patients with Crohn`s disease
Am.J.Dig.Dis. 22: 839-840 (1977)
- [120] Petersen H, Myren J, Hertzberg JN
Regional enterocolitis (Crohn`s disease).
The pancreatic exocrine function after surgical treatment.
Scandinavian J Gastroenterol. 4 : 575-80, (1969)
- [121] Piontek M, Hengels KJ ,Strohmeyer G :
Crohn's disease: What about the pancreas?
J.Clin.Gastroenterol. 12: 491-493, (1990)
- [122] Piontek M, Hengels KJ, Borchard F, Purmann J, Strohmeyer G :
Late initial manifestation of Crohn`s disease with atypical symptoms
Z-Gastroenterol. 27: 383-7, (1989)
- [123] Piontek M, Hengels K, Strohmeyer G :
Pankreatitis. Neue extraintestinale Manifestation bei M.Crohn.
Dt.Ärztblatt 86: 1675, (1989)
- [124] Plotnick BH, Cohen I, Tsang T, Cullilane T :
Metronidazole-induced pancreatitis.
Ann.Int.Med.103: 891, (1985)

- [125] Podolsky DK, Fournier DA
Alteration in mucosal content of colonic glycoconjugates in inflammatory bowel disease defined by monoclonal antibodies.
Gastroenterology 95: 379-387, (1988)
- [126] Podolsky DK
Inflammatory bowel disease
New Engl. J. Med. 325: 928-937, (1991)
- [127] Poldermanns D, van Blankenstein M :
Pancreatitis induced by disodium azodisalicylate
Am.J.Gastroenterol 83: 578-580, (1988)
- [128] Present DH
Toxic megacolon
Med.Clin.North.Am. 77: 1129-1148, (1993)
- [129] Rankin GB
Extraintestinal and sytemic manifestations of inflammatory bowel disease.
Med.Clin.North.Am. 74: 39-50
- [130] Rankin GB, Watts HD, Melnyk CS, Lelley MJ :
National Cooperative Crohn´s Disease Study:Extraintestinal manifestation
Gastroenterology 77: 914-920, (1979)
- [131] Rath HC, Andus T, Caesar I, Schölmerich J
Erstsymptome, extraintestinale Manifestationen und Schwangerschaftsverlauf bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen
Med.Klein . 93: 395-400, (1998)
- [132] Riemann JF
Diagnostik des Morbus Crohn
Dtsch.med.Wschr.114: 1616-1619, (1989)
- [133] Riemann JF
Therapie des Morbus Crohn
Dtsch.med.Wschr.114: 1620-1622, (1989)
- [134] Roediger WEW
A new hypothesis for the aetiology of Crohn´s disease: Evidence from lipid metabolism and intestinal tuberculosis.
Postgrad.Med.J: 666-671, (1991)
- [135] Sachedina B, Saibil F, Cohen LB, Whittey J :
Acute pancreatitis due to aminosaliclylate
Ann Intern Med 110: 490-492, (1989)
- [136] Schmidt E, Schmidt FW :
Advances in the enzyme diagnosis of pancreatic diseases
Clin.Biochemistry 23: 383-394, (1990)

- [137] Schölmerich J :
Extraintestinale Symptome bei chronisch entzündlichen
Darmerkrankungen
Dtsch.med.Wschr. 114: 911-913, (1989)
- [138] Schölmerich J :
Therapie extraintestinaler Symptome bei chronisch
entzündlichen Darmerkrankungen
Dtsch.med.Wschr. 114: 914-915, (1989)
- [139] Schölmerich J
Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen
aus Klinik der Gegenwart IV, , Urban & Schwarzenberg
Kapitel 16: 1-44 (1996)
- [140] Schreiber S, Stange EF
Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa
Neue Erkenntnisse zur Immunpathogenese
Dt.Ärztebl.94: 1268-1274, (1997)
- [141] Seibold F, Weber P, Jeness H, Wiedmann KH :
Antibodies to a trypsin sensitive pancreatic antigen in chronic
inflammatory bowel disease: specific marker for a subgroup of
patients with Crohn's disease.
GUT 32: 1192-1197, (1992)
- [142] Seibold F, Weber P, Jeness H, Wiedmann KH :
Impaired pancreatic function in patients with Crohn's disease
with and without pancreatic autoantibodies
J Clin Gastroenterol 22: 202-206, (1996)
- [143] Seidman EG, Deckelbaum RJ Owen :
Relapsing pancreatitis in association with Crohn's disease
J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr. 2: 178-182, (1983)
- [144] Seyrig JA, Jian R, Modigliani R, Golfain D, Florent C, Messing B, Bitoun A :
Idiopathic pancreatitis associated with inflammatory bowel
disease.
Dig.Dis Sci. 30: 1121-1126, (1985)
- [145] Sharma VK :
The emerging safety profile of 5-ASA and new salicylate
analogues. Oral presentation at the falk-Symposium No 56.
„Trends in inflammatory bowel disease „,
Halifax, Nova Scotia, Canada, June 6-9, (1990)
- [146] Siegenthaler W :
Pankreas : Physiologische Grundlagen
in Klinische Pathohysiologie, 7.Auflage ,
Thieme Verlag : 910-915 (1994)
- [147] Simmonds S, Pitmann R, Machan L et al. :
Duodenopancreatic fistula accompanying Crohn's disease of
the distal duodenum
Am J Gastroenterol 84: 800-3, (1994)

- [148] Singer MV
Neurohormonale Regulation der exokrinen Pankreassekretion
Exokrines Pankreas
Thieme Verlag 1997
- [149] Sonnenberg A, Mc Carthy DJ, Jacobsen SJ
Geographic variation of inflammatory bowel disease within the
United States.
Gastroenterology 100 : 143-149 , (1991)
- [150] Spiess SE, Braun M, Vogelzang RL et al. :
Crohn's disease of the duodenum complicated by pancreatitis
and common bile duct obstruction.
Am.JGastrenterol. 87: 1033-6, (1992)
- [151] Stange EF, Schreiber S
Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa: Von der
Immunpathogenese zur Therapie
Dt.Ärztebl. 94: 1493-1498, (1997)
- [152] Steer ML, Waxmann I, Freedman SD
Chronic pancreatitis
New Engl J Med 332: 1482-1490, (1995)
- [153] 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 42: 222-226, (1996)
- [154] Steinberg W, Lewis JH :
Steroid-induced pancreatitis: Does it really exist?
Gastroenterology 81: 799-808, (1981)
- [155] Steinberg W, Tenner S :
Acute pancreatitis
N Engl J Med 330: 1198-1209, (1994)
- [156] Steinhardt HJ, Loeschke K, Kasper H et al.
European cooperative Crohn's disease study: Clinical features
and natural history.
Digestion 31: 97-108, (1985)
- [157] Stöcker W, Otte M, Ulrich S, Normann D, Finbeiner H, Stöcker K,
Jantschek G, Scriba PC :
Autoimmunity to pancreatic juice in Crohn's disease.Results of
an autoantibody sreening in patients with chronic inflammatory
bowel disease.
Scand.J.Gastroenterol. 22(Suppl.139): 41-52, (1987)
- [158] Stöcker W, Otte M, Ulrich S, Normann D, Stöcker K, Jantschek K :
Autoantikörper gegen exokrines Pankreas und gegen intestinale
Becherzellen in der Diagnostik des M.Crohn und der Colitis
Ulcerosa
Dtsch.Med.Wschr. 109: 1963-1969, (1984)

- [159] Stöcker W, Otte M, Scriba PC :
Zur Immunpathogenese des Morbus Crohn
Dtsch Med Wschr 109: 1963-9, (1984)
- [160] Sturdevant RAL, Singleton JW, Deren JJ, Law DH, McCleery JJ :
Azthioprine-related pancreatitis in patients with Crohn`s disease.
Gastroenterology 77: 883-6, (1979)
- [161] Suryapranata H, De Vries H :
Pancreatitis associated with sulfasalazine
Br Med J 292: 732, (1986)
- [162] Swaroop VS :
Crohn`s disease of the pancreas
Gastroenterology 110: 322-23, (1996)
- [163] Sziegoleit A, Krause E, Klör HU, Kanacher L, Lindner D :
Elastase 1 and chymotrypsin b in pancreatic juice and feces.
Clin-Biochem. 22: 85-9, (1989)
- [164] Thomas L :
Kohlenhydratstoffwechsel
in Labor und Diagnose-Indikation und Bewertung von
Laborbefunden für die klinische Diagnostik
5.Auflage,TH-Books: 123-130 (1998)
- [165] Thomas L :
Oraler Glukosetoleranztest
in Labor und Diagnose-Indikation und Bewertung von
Laborbefunden für die klinische Diagnostik
5.Auflage,TH-Books: 143-144 (1998)
- [166] Triantafyllou G, Hatzoudis S, Raptis N et al. :
Acute pancreatitis and inflammatory bowel disease
Gastroenterology 112: 1105, (1997)
- [167] Tromm A, Respondek M, Schwegler U, Kuntz HD, May B :
Morbus Crohn assoziierte Pankkreatitis:
Gibt es eine neue extraintestinale Manifestation der Erkrankung
Z. Gastroenterologie 28: 208-210, (1990)
- [168] Tromm A, Höltmann B, Hüppe D, Kuntz HD, Schwegler U, May B :
Hyperamylasämie,Hyperlipasämie und akute Pankreatiden bei
chronisch entzündlichen Darmerkrankungen
Leber Magen Darm 21: 15-22, (1991)
- [169] Tromm A, May B :
5-ASA assoziierte Pankreatitis.
Dtsch.med.Wschr.116: 1125, (1991)
- [170] Tromm A, Hüppe D, Micklefield GH, Schwegler U, May B :
Acute pancreatitis complicating Crohn`s disease- mere
coincidence or causality ?
Gut 33: 1289-92, (1992)

- [171] Tromm A :
Pankreasbeteiligung beim Morbus Crohn
in Demling : Extraintestinale Manifestationen
des Morbus Crohn : 13-19, Lingua Med-Verlag 1992
- [172] Tromm A, Hüppe D, Kuntz HD, Schwegler U, May B :
Thema Pankreatitis
Pankreasbeteiligung bei chronisch entzündlichen
Darmerkrankungen - mögliche Ursachen, Diagnostik und
Bewertung
Der Kassenarzt 18: 49-52, (1993)
- [173] Weber P, Seibold F, Jenns H :
Acute pancreatitis in Crohn´s disease
J.Clin.Gastroenterol 17: 286-91, (1993)
- [174] Weiner SR, Clarke J, Taggart NA et al.
Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease.
Semin. Arthritis.Rheum. 20: 353-366, (1991)
- [175] Wever V, Gluud C, Schlichting P et al.
Prevalence of hepatobiliary dysfunction in a regional group of
patients with chronic inflammatory bowel disease.
Scand.J.Gastroenterol. 26: 97-102, (1991)
- [176] Wilkinson ML, O´Driscoll R, Kiernant J :
Cimetidine and pancreatitis
Lancet 1: 610-611, (1981)
- [177] Wuttke W :
Hormone des Pankreas
in Schmidt, Thews, Physiologie des Menschen
25.Auflage : 756-759, 1997

Tabelle 17 : Patienten mit Morbus Crohn : Einteilung in Untergruppen

Patient	Crohn seit ... Angabe in Jahren	Lokalisation der Erkrankung	OP	Operationen Datum und Lokalisation	CDAI 1= > 100 2= < 100
1	3	Ileitis	Nein	0	1
2	5	Ileocolitis	Nein	0	1
3	3	Colitis	Nein	0	2
4	3	Ileitis	Nein	0	1
5	4	Ileocolitis	Nein	0	1
6	4	Ileitis	Nein	0	2
7	4	Colitis	Nein	0	1
8	17	Colitis	Ja	Hemicolektomie 10/94	2
9	7	Ileocolitis	Nein	0	1
10	10	Ileocolitis	Nein	0	1
11	3	Ileitis	Nein	0	1
12	13	Ileitis	Nein	0	2
13	7	Ileitis	Nein	0	2
14	5	Ileitis	Nein	0	1
15	4	Ileocolitis	Nein	0	1
16	8	Ileocolitis	Nein	0	1
17	2	Colitis	Nein	0	1
18	9	Ileocolitis	Nein	0	2
19	5	Ileocolitis	Ja	Ileocoecalresektion 90	1
20	15	Ileocolitis	Ja	Dünndarmteilresektion 7/88	1
21	10	Ileocolitis	Ja	Ileoascendostomie 91	1
22	5	Ileocolitis	Ja	Ileocoecalresektion 3/90	2
23	13	Ileocolitis	Ja	Dünndarmresektion 90	1
24	13	Ileitis	Ja	Ileoascendostomie 6/91	1
25	8	Ileocolitis	Ja	Z.n.Resektion ter.Ileum 9/87	2
26	4	Ileitis	Nein	0	1
27	3	Ileocolitis	Nein	0	2
28	11	Ileitis	Ja	Ileocoecalresektion 88	1
29	8	Ileitis	Nein	0	1
30	24	Ileitis	Ja	Dünndarmteilresektion 71	1
31	18	Ileocolitis	Nein	0	2
32	9	Ileocolitis	Ja	Ileocoecal-u.Sigmaresektion 87	1
33	14	Ileocolitis	Ja	Ileocoecalres. 77;Hemicolektomie 93	2
34	3	Ileocolitis	Ja	Ileocoecalresektion 89	1
35	10	Colitis	Nein	0	1
36	12	Ileocolitis	Nein	0	1
37	4	Ileocolitis	Nein	0	1
38	5	Ileitis	Nein	0	2
39	4	Ileitis	Nein	0	1
40	5	Ileocolitis	Nein	0	1

Tabelle 18 : Patienten mit Morbus Crohn

Patient	Initialen	Alter	Gewicht	Größe	Geschlecht	Patient	Initialen	Alter	Gewicht	Größe	Geschlecht
Nr.		Jahre	Kg	cm	1=w; 2=m	Nr.		Jahre	Kg	cm	1=w; 2=m
1	A.B.	22	58	172	2	21	E.M.	63	68	160	2
2	N.C.	26	56	155	1	22	C.N.	22	77	178	2
3	S.D.	46	65	163	1	23	A.S.	57	92	187	2
4	M.D.	21	74	186	2	24	A.S.	29	56	168	1
5	H.D.	39	75	165	2	25	R.S.	35	86	178	2
6	J.F.	24	66	175	2	26	M.S.	32	83	184	2
7	S.G.	18	71	168	1	27	S.S.	27	62	170	1
8	C.G.	35	65	168	1	28	F.W.	36	82	180	2
9	P.H.	34	102	175	1	29	H.W.	50	77	169	2
10	H.H.	64	78	165	2	30	H.B.	52	68	171	2
11	J.H.	26	78	180	2	31	M-B.	47	82	170	1
12	H.H.	46	59	169	1	32	R.F.	33	71	173	1
13	R.H.	34	82	173	2	33	K.F.	50	71	171	2
14	R.J.	64	79	158	1	34	A.H.	23	88	175	1
15	M.K.	22	82	185	2	35	U.H.	27	47	160	1
16	T.K.	28	85	174	2	36	W.J.	50	78	172	1
17	S.K.	32	74	173	2	37	M.K.	21	76	174	2
18	E.L.	37	64	165	1	38	M.L.	32	59	160	1
19	S.L.	27	65	181	2	39	F.P.	22	90	185	2
20	C.M.	23	67	190	2	40	I.I.	37	80	160	1

Tabelle 19 : Patienten der Kontrollgruppe

Patient	Initialen	Alter	Gewicht	Größe	Geschlecht	Patient	Initialen	Alter	Gewicht	Größe	Geschlecht
Nr.		Jahre	Kg	cm	1=w; 2=m	Nr.		Jahre	Kg	cm	1=w; 2=m
41	C.H.	22	67	164	1	61	E.C.	68	65	158	1
42	B.R.	27	57	158	1	62	W.R.	30	72	175	2
43	E.H.	47	65	168	1	63	R.P.	39	90	186	2
44	K.Z.	21	77	178	2	64	K.H.	28	52	169	1
45	U.P.	42	76	170	2	65	E.G.	35	80	176	2
46	K.P.	27	104	182	2	66	J.B.	35	63	168	1
47	B.B.	21	59	168	1	67	B.A.	27	64	169	2
48	E.S.	38	45	158	1	68	H.A.	34	78	180	2
49	B.A.	34	94	169	1	69	H.B.	50	71	172	2
50	J.K.	61	80	167	2	70	W.M.	44	67	174	2
51	V.P.	30	76	178	2	71	M.L.	51	79	169	1
52	J.K.	46	62	172	1	72	H.B.	35	72	175	1
53	R.N.	33	78	175	2	73	R.E.	53	69	170	2
54	H.K.	63	69	160	1	74	M.S.	26	87	177	1
55	M.L.	25	92	196	2	75	I.E.	30	54	168	1
56	J.F.	29	85	180	2	76	U.R.	54	52	160	1
57	E.K.	37	80	177	2	77	A.A.	17	74	173	2
58	K.Z.	37	65	170	1	78	L.A.	40	62	163	1
59	E.B.	29	66	177	2	79	J.R.	24	71	180	2
60	H.G.	38	87	183	2	80	E.A.	30	84	176	1

Tabelle 20 : Untersuchungsergebnisse : Exokrine Pankreasfunktion

Patient	Pankreo	Chymo	Elastase	Patient Nr.	Pankreo	Chymo	Elastase
Nr.	T/K	U/g	µg E1 / g	Nr.	T/K	U/g	µg E1 / g
1	47	15,3	480	41	59	18,3	500
2	66	9,5	442	42	68	8,8	240
3	58	28,56	450	43	63	8	300
4	12	2,6	120	44	48	11,2	298
5	69	35,3	469	45	47	15,1	500
6	56	19,1	500	46	67	42,9	361
7	25	23,6	500	47	35	36,5	473
8	37	37	470	48	36	26,4	466
9	38	13,2	500	49	47	15,4	393
10	29	2,8	51	50	29	22	454
11	16	30,2	421	51		19,2	500
12	89	16,7	500	52	60	25,7	394
13	54	24,5	500	53	41	17,2	500
14	43	6,3	480	54	60	16,4	379
15	41	34,6	500	55	43	26,6	500
16	28	20	490	56	46	16,7	488
17	62	13,1	142	57	57	14,8	481
18	38	17,9	500	58	72	12,5	451
19	32	32	500	59	48	20,5	398
20	47	38,4	480	60	51	26,4	439
21	45	16,7	500	61	29	7	409
22	39	31,2	484	62	46	19,2	500
23	63	26,6	480	63	73	13,5	425
24	43	28,4	470	64	83	11,1	308
25	44	6,2	470	65	29	11,6	500
26	68	6,2	500	66	41	8,8	464
27	29	16,8	500	67	53	18,2	334
28	47	36,6	500	68	70	16,6	440
29	57	49,2	500	69	72	18,4	500
30	48	47,3	500	70	61	13,7	470
31	38	13,2	450	71		8,8	432
32	57	39	500	72	63	10,7	500
33	42	41,4	500	73	45	13,7	440
34	28	29,4	480	74	30	11,4	266
35	31	27,8	500	75	62	21,3	412
36	50	19,6	500	76	47	10,4	359
37	74	26,5	475	77	47	16,5	432
38	46	39,9	480	78	52	9,3	335
39	19	14,4	500	79	48	11,2	397
40	51	16	480	80	49	17	500

Tabelle 21 : Ergebnisse im oralen Glukosebelastungstest – Patienten mit Morbus Crohn

Crohn	Gluk-0	Gluk-60	Gluk-120	Ins-0	Ins-60	Ins-120
	mg%	mg%	mg%	mU/l	mU/l	mU/l
1	86	87	58	16	77,7	26,1
2	75	82	86	17,1	101,1	69,4
3	91	136	129	6,3	75,7	71
4	86	95	103	20,7	72,8	53,6
5	85	205	125	11,6	86,1	61,4
6	90	170	112	10,4	191,5	83,9
7	92	167	134	15,6	149,8	111,2
8	88	212	135	15,4	96,3	104,2
9	92	161	123	22,7	134,4	104,4
10	135	254	268	20,6	84,4	214,9
11	89	137	140	16,2	250	129,7
12	77	168	136	10,6	110,4	78,4
13	78	150	145	10,6	180	167,8
14	118	170	187	17,3	53,1	86,2
15	91	190	129	8,5	80,8	46,9
16	94	165	118	15,7	157,7	126,7
17	79	134	124	18,4	90,6	64,7
18	87	88	58	11,6	48,2	11,6
19	89	107	83	18,1	61,8	35,3
20	95	94	90	13,6	71,5	34,3
21	80	148	126	12,2	106,9	77,6
22	96	148	111	10,3	101,2	67,2
23	85	210	165	5,5	89,6	132,2
24	84	86	76	10,4	84,4	34,2
25	108	159	129	18,6	197,8	130,4
26	94	196	91	8,1	79,5	54,9
27	91	92	85	6,4	85,5	35,7
28	92	175	92	11,1	56,6	22,9
29	96	95	107	28	105,6	86,1
30	87	158	121	13,6	68,5	61,3
31	91	157	101	8,8	123,3	88,4
32	83	106	81	8,5	81,7	34,8
33	84	123	91	14,7	91,3	58,2
34	83	128	81	16,6	71,4	68,5
35	92	166	101	16	166	101
36	91	148	78	8,2	71,8	58,3
37	98	168	112	21,6	131,4	102,8
38	82	113	88	7,7	68,5	59,4
39	86	145	121	10,1	104,8	79,3
40	99	186	130	11,4	67,5	54,3

Tabelle 22 : Ergebnisse im oralen Glukosebelastungstest : Patienten der Kontrollgruppe

Kontrolle	Gluk-0	Gluk-60	Gluk-120	Ins-0	Ins-60	Ins-120
	mg%	mg%	mg%	mU/l	mU/l	mU/l
41	88	142	116	21,6	205,2	146,4
42	84	138	119	23	109	81,1
43	88	114	90	8,8	165,9	76,1
44	83	68	90	10,8	59,1	43,5
45	105	131	103	24,6	188,3	96,9
46	79	150	127	23,7	292,2	153,2
47	97	130	115	8,6	39,2	28,2
48	89	125	85	7,8	36,3	15,6
49	100	140	129	18	165,4	210,7
50	101	195	124	19,1	216,6	135,1
51	86	185	161	12,8	87,9	154,3
52	95	107	96	12,2	55	27,7
53	87	104	101	11,9	68,1	51,5
54	93	127	105	13,4	122,3	97,1
55	102	83	72	14,6	83,5	33,8
56	100	125	126	36	117,1	79,3
57	93	133	86	16,1	73,8	21,6
58	85	78	62	9,5	39,5	16,6
59	82	125	86	11,5	156,8	39,9
60	88	121	131	19,8	39,1	23,1
61	118	207	159	6,5	34,3	55,6
62	91	125	85	18,1	98,8	81
63	91	219	128	8,2	61,3	63,7
64	88	120	98	6,9	23,6	42,4
65	97	119	107	18,3	80,7	75,2
66	91	78	71	10,2	36,3	18,1
67	100	140	129	18	165,4	110,7
68	105	191	132	7,9	34,4	24,4
69	93	210	146	9,5	131,6	55,8
70	92	155	132	9,7	38,3	40,8
71	103	152	101	21,9	73,7	40,8
72	101	78	80	11,5	63,7	29,5
73	86	146	109	9,8	119,6	54,2
74	77	127	82	5	62,2	7,9
75	81	146	108	16,1	156,4	92,4
76	94	120	125	14,2	99,3	103,8
77	86	146	109	9,8	119,6	54,2
78	104	126	108	13,6	74,8	60,1
79	102	105	74	17,2	127,2	52
80	102	86	108	15,2	49	22

Lebenslauf**Persönliche Daten:**

Name	Oliver Schaefer
Geburtsdatum	04. Februar 1966
Geburtsort	Gießen
Familienstand	verheiratet, 2 Kinder
Ehefrau	Katrin Schaefer, geb. Wittig, Krankengymnastin
Kinder	Lina, Paula
Eltern	Dr. Hans-Joachim Schaefer, Internist Marlis Schaefer geb. Bock, Hausfrau
Geschwister	Nicole Schaefer, Krankengymnastin

Schulische Ausbildung :

1972-1978	Pestalozzischule Gießen
1978-1985	Liebigschule Gießen

Grundwehrdienst :

01.10.85-30.06.87	Sanitätssoldat/Krankenpfleger Sanitätsschule d.Lw Giebelstadt, Bundeswehrkrankenhaus Gießen
-------------------	---

Berufsausbildung :

Studium der Humanmedizin

12.10.1987-04.05.94	an der Justus-Liebig-Universität in Gießen
07.09.1989	Ärztliche Vorprüfung
30.08.1990	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
05.04.1993	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04.05.1994	Ärztliche Prüfung

Arzt im Praktikum

01.10.1994-30.11.1995	Krankenhaus Balserische Stiftung, Giessen
01.12.1995-31.03.1996	Dr. med. Pfaff Klinik am Südpark, Bad Nauheim Prof. Dr. med. Wüsten

Assistenzarzt

01.04.1996-14.09.1998	Klinik am Südpark, Bad Nauheim Prof. Dr. med. Wüsten
Seit 15.09.1998	Kreiskrankenhaus Schotten PD Dr.med. Graubner

Danksagung

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

- Herrn Prof. Dr. H. U. Klör für die Überlassung des Themas, die Einführung in wissenschaftliche Arbeitsmethoden sowie Beratung und ausführliche Unterstützung
- Herrn Dr. Doppl für die umfangreiche kollegiale Betreuung, Unterstützung im Rahmen der Auswertung sowie ausgiebige und anregende Diskussionen
- Herrn Pabst (Institut für medizinische Statistik)für Beratung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung
- Den Mitarbeiterinnen des Gastroenterologischen Labors (Leiter : Prof.Klör), insbesondere Frau Rosenbaum und Frau Schultheiß sowie des Diabetologischen Labors (Leiter : Prof. Laube) , insbesondere Frau Häuser und Frau Willems.

Mein besonderer Dank gilt meiner Frau Katrin für steten Ansporn und Geduld, Hilfsbereitschaft und zuverlässiges Korrekturlesen, meinen zwei Kindern für die entgangene gemeinsame Zeit sowie meinen Eltern, ohne deren Unterstützung mein bisheriger beruflicher Werdegang nicht möglich gewesen wäre.

