

Aus der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik I
der Justus-Liebig-Universität Gießen
Professur für Innere Krankheiten der Kleintiere

**Einführung und Validierung moderner labordiagnostischer und
bildgebender Untersuchungsverfahren zur Diagnostik
akuter und chronischer Erkrankungen des
exokrinen Pankreas beim Hund**

Habilitationsschrift zur Erlangung der *venia legendi*
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Eingereicht von
Dr. med. vet. Thomas Spillmann

Gießen 2002

Mit Genehmigung des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen
Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. Bernd Hoffmann

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. vet. E.- G. Grünbaum

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. A. Sziegoleit

Verzeichnis der Abkürzungen

AUC	Area under curve
BT-PABA	N-benzoyl-L-tyrosyl-P-aminobenzoessäure
CT	Computertomographie
cTLI	canine trypsin-like immunoreactivity
cEI	canine pankreatische Elastase
DSH	Deutscher Schäferhund
DPC	Diagnostic Products Corporation
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EPI	exokrine Pankreasinsuffizienz
ERCP	endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie
ERC	Endoskopisch retrograde Cholangiographie
ERP	Endoskopisch retrograde Pankreatikographie
et al.	et alii
D	Duodenum
G	Gaster
H	Hepar
R	Ren dexter
i.v.	intravenös
KM	Körpermasse
Lnn.	Lymphonodii
MVK I	Medizinische und Gerichtliche Veterinärklinik I
n.d.	nicht durchgeführt
PLT	Pankreolauryltest
RCC	Rough coated Collie
RHD	Rauhaardackel
RIA	Radioimmunoassay
ROC	Receiver operating characteristic
S	Splen
SEPI	subklinische exokrine Pankreasinsuffizienz

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Zielstellungen	2
3	Literatur	4
3.1	Anatomie, Funktion und Selbstschutzmechanismen des exokrinen Pankreas	4
3.2	Erkrankungen des exokrinen Pankreas und ihre klinischen Symptome beim Hund	6
3.2.1	Akute Pankreatitis	7
3.2.2	Chronische Pankreatitis	11
3.3.3	Pankreasatrophie	12
3.3.4	Tumore des exokrinen Pankreas	13
3.3.	Spezielle labordiagnostische Methoden zum Nachweis von Pankreaserkrankungen	14
3.3.1	Spezielle Pankreasparameter zur Labordiagnostik der akuten Pankreatitis	14
3.3.1.1	Amylase- und Lipaseaktivität	16
3.3.1.2	Canine pankreatische Lipase Immunreaktivität (cPLI)	17
3.3.1.3	Canine trypsin-like immunoreactivity (cTLI)	18
3.3.1.4	Trypsin aktivierendes Peptid (TAP)	19
3.3.1.5	Canine pankreatische Elastase (cE1)	20
3.3.1.6	Canines alpha-Makroglobulin und Alpha-1-Proteaseinhibitor-Trypsin-Komplex	21
3.3.1.7	Canines C-reaktives Protein (cCRP)	22
3.3.2	Spezielle Pankreasparameter und Funktionstests zur Labordiagnostik chronischer Pankreaserkrankungen	23
3.3.2.1	Pankreasparameter im Blutplasma/-serum	24
3.3.2.1.1	Amylase- und Lipaseaktivität	24
3.3.2.1.2	Canine trypsin-like immunoreactivity (cTLI)	25
3.3.2.2	Pankreasparameter im Kot	27
3.3.2.2.1	Fäkale Chymotrypsinaktivität	28
3.3.2.2.2	Fäkale canine pankreatische Elastase (cE1)	29

3.3.2.3 Pankreasfunktionstests	30
3.3.2.3.1 Fettbelastungstest	30
3.3.2.3.2 BT-PABA-Test	30
3.3.2.3.3 Pankreolauryl-Test	31
3.3.2.3.4 Ceruletid-Test	33
3.4. Bildgebende Verfahren in der Pankreasdiagnostik	34
3.4.1 Röntgen	34
3.4.2 Abdominale Sonographie	36
3.4.3 Endosonographie	37
3.4.4 Laparoskopie	38
3.4.5 Computertomographie	39
3.4.6 Endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP)	41
4. Material und Methoden sowie Ergebnisse der Studien zum Teilprojekt I: „Labormethoden und Funktionstests zur Diagnostik akuter und chronischer Erkrankungen des exokrinen Pankreas“	44
4.1. Untersuchungen zur Blutserumkonzentration der caninen pankreatischen Elastase (cE1) und des caninen C-reaktiven Proteins (cCRP) in der Diagnostik der akuten Pankreatitis des Hundes	44
4.1.1 Material und Methode	45
4.1.1.1 Auswahl der Hunde und Verifizierung der Diagnose	45
4.1.1.2 Labordiagnostische Methoden	46
4.1.1.3 Statistische Methoden	47
4.1.2 Ergebnisse der Untersuchungen zur cE1- und cCRP-Konzentration im Blutserum	48
4.1.2.1 Rassen-, Alters- und Geschlechtsverteilung von gesunden Hunden, Patienten mit akuter Pankreatitis und Hunden mit primärer Niereninsuffizienz	48
4.1.2.2 Pathohistologische Befunde von Hunden mit akuter Pankreatitis	50
4.1.2.3 Harnstoff- und Kreatininkonzentration im Blutplasma von Hunden mit akuter Pankreatitis oder mit primärer Niereninsuffizienz	51
4.1.2.4 Amylase- und Lipaseaktivität im Blutplasma von Hunden mit akuter Pankreatitis oder mit primärer Niereninsuffizienz	52

4.1.2.5 Konzentration caniner pankreatischer Elastase (cE1) im Blutserum von gesunden Hunden, Patienten mit akuter Pankreatitis und Hunden mit primärer Niereninsuffizienz	53
4.1.2.6 Konzentration des caninen C-reaktiven Proteins (cCRP) im Blutserum von Hunden mit ödematöser und nekrotisierender Pankreatitis	57
4.2. Untersuchungen zum Ergebnisvergleich eines Radioimmunoassays (RIA) und eines Enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) für die Ermittlung der Blutserumkonzentration von caniner trypsin-like immunoreactivity (cTLI)	59
4.2.1 Material und Methoden	59
4.2.1.1 Verifizierung der Diagnose	59
4.2.1.2 Labordiagnostische Methoden zur cTLI-Bestimmung	61
4.2.1.3 Statistische Methoden	61
4.2.2 Ergebnisse der Untersuchungen zum Vergleich zwischen cTLI-RIA und ELISA	62
4.2.2.1 Rassen-, Alters-, Geschlechtsverteilung und Leitsymptome von Hunden mit chronischen gastrointestinalen Störungen	62
4.2.2.2 Ergebnisse des Ceruletid-Tests und der cTLI-Bestimmung mittels RIA und ELISA	64
4.2.2.3 Ergebnisse der fäkalen Chymotrypsinaktivität, der Verdaulich- keitsuntersuchungen und des Fettbelastungstests in den Patientengruppen „EPI“ und „Enteropathie“	66
4.2.2.4 Ergebnisse des statistischen Vergleiches der cTLI-Meßwerte aus RIA und ELISA	67
4.3. Untersuchungen zur diagnostischen Relevanz der caninen pankreatischen Elastase (cE1) im Kot zum Nachweis einer exokrinen Pankreasinsuffizienz beim Hund	70
4.3.1 Material und Methoden	71
4.3.1.1 Gesunde Hunde	71
4.3.1.2 Patienten und Verifizierung der Diagnosen	72
4.3.1.3 Labordiagnostische Methoden	74

4.3.1.3	Aufbau der experimentellen Studie zum Einfluß der Fütterungsfrequenz auf die cE1-Konzentration im Dünndarminhalt und Kot gesunder Hunde	75
4.3.1.4	Statistische Methoden	76
4.3.2	Ergebnisse der Untersuchungen zur cE1-Konzentration im Darminhalt und Kot	78
4.3.2.1	Einfluß der Fütterungsfrequenz auf die cE1-Konzentration und Chymotrypsinaktivität im Dünndarminhalt und Kot von gesunden Beagles	78
4.3.2.1.1	Konzentration der cE1 im Dünndarminhalt und Kot von gesunden Beagles nach zwei- oder einmaliger täglicher Fütterung	78
4.3.2.1.2	Chymotrypsinaktivität im Dünndarminhalt und Kot von gesunden Beagles nach zwei- oder einmal täglicher Fütterung	83
4.3.2.1.3	Gegenüberstellung von Dreitagesmedianen der cE1-Konzentration und Chymotrypsinaktivität im Dünndarminhalt und Kot von gesunden, zweimal täglich gefütterten Beagles	87
4.3.2.1.4	Gegenüberstellung von Dreitagesmedianen der cE1-Konzentration und Chymotrypsinaktivität im Dünndarminhalt und Kot von gesunden, einmal täglich gefütterten Beagles	94
4.3.2.1.5	Ergebnisse der statistischen Gruppenvergleiche und Korrelationsanalysen	97
4.3.2.2	Verteilung der cE1 in Kotproben	99
4.3.2.3	Intestinale Stabilität der cE1	100
4.3.2.4	Fäkale cE1-Konzentration bei klinisch gesunden Hunden und Patienten mit chronischen Enteropathien oder EPI	102
4.3.2.4.1	cE1-Konzentration im Kot klinisch gesunder Hunde	102
4.3.2.4.2	cE1-Konzentration im Kot von Hunden mit chronischen Enteropathien	103
4.3.2.4.3	cE1-Konzentration im Kot von Hunden mit EPI	103

4.3.2.4.4	Sensitivität und Spezifität der cE1-Konzentration im Kot zur EPI-Diagnostik beim Hund	105
4.3.2.4.5	Prädiktive Werte der cE1-Konzentration im Kot zur EPI-Diagnostik beim Hund	105
4.3.2.5	Fäkale cE1-Konzentration und cTLI-Konzentration im Blutserum von Hunden mit morphologisch verifizierten Pankreasbefunden	106
4.4	Untersuchungen zur diagnostischen Relevanz des Pankreolauryl-Tests zum Nachweis einer exokrinen Pankreasinsuffizienz beim Hund	108
4.4.1	Material und Methoden	108
4.4.1.1	Hunde mit Pankreasatrophie	108
4.4.1.2	Hunde mit chronischer Pankreatitis	108
4.4.1.3	Hunde mit unauffälligem Pankreas	109
4.4.1.4	Labordiagnostische Methoden	109
4.4.1.5	Statistische Methoden	110
4.4.2	Ergebnisse der Untersuchungen zum Pankreolauryl-Test	111
4.4.2.1	Ergebnisse der diagnostischen Referenzmethoden	111
4.4.2.2	PLT 1 und PLT 2 bei Hunden mit Pankreasatrophie	114
4.4.2.3	PLT 1 und PLT 2 bei Hunden mit chronischer Pankreatitis	117
4.4.2.4	PLT 1 und PLT 2 bei Hunden mit unauffälligem Pankreas	119
4.4.2.5	Ergebnisse des Pankreolauryl-Tests im statistischen Gruppenvergleich	121
4.5	Untersuchungen zur diagnostischen Relevanz des Ceruletid-Tests zum Nachweis einer exokrinen Pankreasinsuffizienz	123
4.5.1	Material und Methoden	123
4.5.1.1	Durchführung des Ceruletid-Tests und labordiagnostische Methoden	123
4.5.1.2	Statistische Methoden	124
4.5.2	Ergebnisse der Untersuchungen zum Ceruletid-Test	124
4.5.2.1	Ergebnisse der morphologischen Pankreasuntersuchungen	125
4.5.2.2	Ergebnisse des Ceruletid-Tests	128

5. Material und Methoden sowie Ergebnisse der Studien zum Teilprojekt II: „Bildgebende Verfahren zur Diagnostik von Erkrankungen des exokrinen Pankreas“	132
5.1 Untersuchungen zur diagnostischen Relevanz des Laparoskopie zum Nachweis einer chronischen Erkrankung des exokrinen Pankreas beim Hund	132
5.1.1 Material und Methoden	132
5.1.2 Ergebnisse der Untersuchungen zur Laparoskopie	134
5.2 Untersuchungen zur diagnostischen Relevanz des kontrastmittelverstärkten Computertomographie zum Nachweis von Erkrankungen des exokrinen Pankreas beim Hund	144
5.2.1 Material und Methoden	144
5.2.2 Ergebnisse der Untersuchungen zur Computertomographie	145
5.2.2.1 Computertomographisches Bild des unauffälligen exokrinen Pankreas	146
5.2.2.2 Computertomographisches Bild der Pankreasatrophie / Teilatrophie	148
5.2.2.3 Computertomographisches Bild der akuten und chronischen Pankreatitis	150
5.2.2.4 Computertomographisches Bild von Verwachsungen des exokrinen Pankreas mit Nachbarorganen	153
5.2.2.5 Computertomographisches Bild des Pankreaskarzinoms	155
5.3 Untersuchungen zur diagnostischen Anwendbarkeit der endoskopisch- retrograden Cholangio-Pankreatikographie beim Hund	158
5.3.1 Material und Methoden	158
5.3.2 Ergebnisse der Untersuchungen zur ERCP	159
5.3.2.1 Erfolgsrate der ERCP beim Hund	159
5.3.2.2 Physiologische und pathologische ERCP-Befunde beim Hund	161
6. Diskussion	165
6.1 Blutserumkonzentration der caninen pankreatischen Elastase (cE1) und des caninen C-reaktiven Proteins (cCRP) in der Diagnostik und Prognostik der akuten Pankreatitis des Hundes	166
6.1.1 Diagnostische Relevanz der cE1-Konzentration im Blutserum	166
6.1.2 Prognostische Relevanz der cCRP-Konzentration im Blutserum	170

6.2 Neue labordiagnostische Methoden und Funktionstests zur Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz des Hundes	172
6.2.1 Ergebnisvergleich eines RIA und eines ELISA zur Ermittlung der cTLI-Konzentration im Blutserum von Hunden	172
6.2.2 Die diagnostische Relevanz der fäkalen caninen pankreatischen Elastase (cE1) zum Nachweis einer exokrinen Pankreasinsuffizienz	176
6.2.2.1 Einfluß der Fütterungsfrequenz auf die cE1-Konzentration und die Chymotrypsinaktivität im Dünndarminhalt und Kot gesunder Hunde	176
6.2.2.2 Verteilung der cE1 in Kotproben	180
6.2.2.3 Intestinale Stabilität der cE1	181
6.2.2.4 Fäkale cE1-Konzentration bei klinisch gesunden Hunden und Patienten mit chronischen Enteropathien oder EPI	182
6.2.2.5 Konzentration der cE1 im Kot und der cTLI im Blutserum von Hunden mit Pankreasatrophie oder morphologisch unauffälligem Pankreas	186
6.2.3 Die diagnostische Relevanz des Pankreolauryl-Tests zum Nachweis einer exokrinen Pankreasinsuffizienz	187
6.2.3 Die diagnostische Relevanz des Ceruletid-Tests zum Nachweis einer exokrinen Pankreasinsuffizienz	190
6.3 Moderne bildgebende Verfahren zur Diagnostik von Erkrankungen des exokrinen Pankreas	194
6.3.1 Die Wertigkeit der Laparoskopie in der Diagnostik von Erkrankungen des exokrinen Pankreas	194
6.3.2 Die Anwendbarkeit der Computertomographie in der Diagnostik von Erkrankungen des exokrinen Pankreas	196
6.3.3 Die Anwendbarkeit der ERCP beim Hund	199
6.4 Bewertung der Untersuchungen zu neuen labordiagnostischen und bildgebenden Verfahren in der Diagnostik von Erkrankungen des exokrinen Pankreas beim Hund	201
6.4.1 Einsatzmöglichkeiten der cE1- und cCRP-Ermittlung im Blutserum innerhalb der Diagnostik der akuten Pankreatitis des Hundes	201
6.4.2 Der Stellenwert unterschiedlicher Labormethoden und Funktionstests in der Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz des Hundes	203

6.4.3 Der Stellenwert unterschiedlicher bildgebender Verfahren in der Diagnostik von Erkrankungen des exokrinen Pankreas des Hundes	204
7. Zusammenfassung	206
8. Summary	216
8. Literatur	224
9. Danksagung	244

1 Einleitung

Pankreatopathien werden beim Hund häufig erst während einer Laparotomie oder Sektion diagnostiziert, da sie oft unspezifische klinische Symptome und eingeschränkt interpretierbare labordiagnostische Befunde zeigen. Anhand der Auswertung des klinischen Patientengutes von 20 US-amerikanischen Veterinärkliniken mittels Veterinary Medical Database an der Purdue University, West Lafayette, Indiana, wurde in den USA eine klinische Prävalenz der Erkrankungen des exokrinen Pankreas bei Hunden von 0,86% ermittelt (STEINER 1995). In Deutschland fehlen entsprechende Daten. Im Sektionsgut der Institute für Tier- bzw. Veterinär-Pathologie an der Ludwig-Maximilians-Universität, München (HÄNICHEN und MINKUS, 1990) und der Justus-Liebig-Universität, Gießen (DRIVER, 1997), lag die Prävalenz von Pankreaserkrankungen hingegen bei 1,7 % bzw. bei 1,09 %.

Fehlende klinische Daten zur Prävalenz von Erkrankungen des exokrinen Pankreas und die aufgeführten Unterschiede in der klinisch und pathologisch – anatomisch / histologisch diagnostizierten Pankreatopathiehäufigkeit beim Hund ergeben sich aus der Problematik der klinisch exakten Diagnostik bei dieser Tierart. Die Prävalenz akuter und chronischer Pankreatopathien muß im klinischen Patientengut weit höher liegen, als dies bisher diagnostiziert werden konnte. Da Erkrankungen nur dann erfolgreich zu therapieren sind, wenn sie zutreffend diagnostiziert werden, besteht die zwingende Notwendigkeit, die klinische intra-vitam-Diagnostik zu verbessern.

So bestehen derzeit umfangreiche internationale Bemühungen, neue spezifische Laborparameter zu etablieren, um die labordiagnostischen Möglichkeiten zum Nachweis akuter und chronischer Pankreatopathien zu erweitern. Dazu gehören Blutserumparameter, wie die canine trypsin-like immunoreactivity (cTLI), canines alpha-Makroglobulin, Trypsinogen activation Peptid (TAP), alpha-1-Proteaseinhibitor-Trypsin-Komplex und canine pankreatische Lipase-Immunoreaktivität (cPLI) (WILLIAMS und BATT, 1988; SIMPSON et al., 1991; SPILLMANN et al., 1994; SPILLMANN, 1995/1996; ROUAUX et al., 1999, WIBERG et al., 1999; MANSFIELD und JONES 2000; SUCHODOLSKI et al., 2000; STEINER et al., 2001a/b/c/d). Zu den auf ihre diagnostische und prognostische Aussagekraft bisher wenig untersuchten labordiagnostischen Pankreasparameter und Pankreasfunktionstests zählen die Konzentration an caniner pankreatischer Elastase (cE1) in Blutserum und Kot, der Pancreolauryl-Test und der Ceruletid-Test mit Ermittlung der Blutserumkonzentration an

cTLI (SPILLMANN et al., 1994; SPILLMANN, 1995; EIM, 1998; CHAUDHRY et al., 1999; DICK et al., 2001, TEIGELKAMP et al., 2001). Ein für die akute Pankreatitis in der Humanmedizin prognostisch wichtiger Entzündungsparameter ist die Konzentration an C-reaktivem Protein (CRP) im Blutserum. Da CRP in seiner Molekularstruktur speziesspezifisch ist, kann dieser Parameter erst durch die Entwicklung spezifischer Labormethoden zum Nachweis des caninen CRP beim Hund zuverlässig nachgewiesen und somit eingesetzt und bezüglich seiner prognostischen Aussagekraft in der Pankreatitisiagnostik beurteilt werden (ECKERSALL et al., 1989/1991; YAMAMOTO et al., 1992a/1993a,c; BÖRNGEN, 1999, KORRELL et al., 1999).

An bildgebenden Untersuchungsverfahren stehen in der Veterinärmedizin für die Pankreasdiagnostik Röntgen, Sonographie und Laparoskopie zur Verfügung (GEYER, 1973; GEYER und SCHÄFER, 1979; MAGNE, 1990; KRAFT, 1993; GERWING, 1996; RUPPERT, 1999; TWEDT, 1999, SPILLMANN et al., 2000, TWEDT, 2001). Darüber hinaus besteht die Möglichkeit der chirurgischen Intervention mittels Laparotomie. In der Humanmedizin werden außerdem die Endosonographie, die Computertomographie und die endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie mit Erfolg angewendet (DEMLING et al., 1979; HAFTER, 1988; ZEHNTER et al., 1992; ZIRNGIEBEL und LESER, 1994).

2 Zielstellungen

Die vorliegenden Untersuchungen haben die Zielstellung, neue labordiagnostische und bildgebende Verfahren zur Erkennung und Differenzierung von Pankreaserkrankungen beim Hund einzuführen sowie ihren diagnostischen Wert unter Klinikbedingungen zu überprüfen. Sie gliedern sich in 2 ineinander verzahnte Teilprojekte mit den im Folgenden dargestellten Zielen und Fragestellungen.

Im Teilprojekt 1 „Labormethoden und Funktionstests zur Diagnostik akuter und chronischer Erkrankungen des exokrinen Pankreas“ werden zur Verbesserung von Diagnostik und Prognostik der akuten Pankreatitis des Hundes die neuen Laborparameter canine pankreatische Elastase (cE1) und C-reaktives Protein (cCRP) im Blutserum betroffener Tiere erstmalig näher untersucht.

Innerhalb der Untersuchungen zur Diagnostik der Pankreasatrophie des Hundes fokussiert sich das Hauptinteresse auf die Ermittlung der diagnostischen Wertigkeit der caninen trypsin-like immunoreactivity im Blutserum und der caninen pankreatischen Elastase im Kot mit Klärung methodischer und individueller Einflußfaktoren auf die Untersuchungsergebnisse beider Parameter. Des weiteren sollen der Pankreolauryl-Test zur Digestions- und Absorptionsüberprüfung und der Ceruletid-Test mit Bestimmung der cTLI im Blutserum bezüglich ihrer Einsetzbarkeit und diagnostischen Aussagekraft untersucht werden.

Im Teilprojekt 2 „Minimalinvasive bildgebende Verfahren“ stehen die diagnostische Verwertbarkeit der Laparoskopie, der kontrastmittelgestützten Computertomographie (CT) und der endoskopisch retrograden Cholangio-Pankreatikographie (ERCP) bei Patienten mit dem klinischen und labordiagnostischen Verdacht auf eine Pankreaserkrankung im Mittelpunkt der Untersuchungen. Bezüglich der Laparoskopie erfolgt neben der Beurteilung des diagnostischen Wertes auch eine Risikoeinschätzung dieser Untersuchungsmethode. Des weiteren soll geklärt werden, ob beim Hund die CT-gestützte Darstellung des normalen und pathologisch veränderten exokrinen Pankreas diagnostisch verwertbar ist. Im Mittelpunkt der Untersuchungen zur ERCP liegt die Erarbeitung einer geeigneten Methodik mit hoher Erfolgsrate, um dieses in der Humanmedizin zur Diagnostik der chronischen Pankreatitis zum Goldstandard avancierte Verfahren auch in der Tiermedizin anwenden zu können.

In Auswertung der Ergebnisse beider Teilprojekte soll der diagnostische Stellenwert der einzelnen labordiagnostischen und bildgebenden Verfahren zum Nachweis oder zur Differenzierung von Pankreatopathien eingeschätzt werden.

3 Literatur

3.1 Anatomie, Funktion und Selbstschutzmechanismen des exokrinen Pankreas

Die tubuloalveoläre Drüse des exokrinen Hundepankreas gliedert sich in den Corpus pancreatis, den Lobus pancreatis dexter (Duodenalschenkel) und in den Lobus pancreatis sinister (Milz- oder Magenschenkel). Die einzelnen Drüsenläppchen werden durch Bindegewebe locker zusammengehalten. Die Größe und Länge des Pankreas ist individuell unterschiedlich, und das relative Gewicht beträgt 0,135 – 0,356 % der Körpermasse. Das Pankreas liegt als U-förmige Schleife peritoneal im Bereich zwischen 12. Brust- und 4. Lendenwirbel, wobei sich das Corpus und der Lobus pancreatis dexter dextralateral der Wirbelsäule befinden, und der Lobus pancreaticus sinister kaudal des Magens über die Körperachse nach links zieht. Der Duodenalschenkel verläuft im Mesoduodenum dorsomedial des Duodenum. Der Magenschenkel ist in die zwei Serosalamellen des großen Netzes eingebettet und liegt Teilen des Magens, der Leber und des Colon transversum an. Meist erreicht er den kranialen Pol der linken Niere. Über den Dorsalrand des Pankreas (Incisura pancreatis) zieht die Pfortader zur Leber (ACKERKNECHT, 1974, POPESCO, 1979; SCHUMMER und VOLLMERSHAUS, 1987 a/b; KEALY, 1991).

Die Gefäßversorgung des Pankreas erfolgt für den Lobus pancreatis sinister und den Lobus pancreatis dexter getrennt. Die Stammgefäße des arteriellen Zuflusses entspringen der Aorta abdominalis und sind für den Magenschenkel die aus der A. coeliaca abzweigende A. lienalis, für den kranialen Duodenalschenkel die A. hepatica gleichen Ursprungs und für den kaudalen Anteil die A. mesenterialis cranialis. Zielgefäße des venösen Abflusses sind die V. lienalis (Magenschenkel) und die V. gastroduodenalis caudalis (Duodenalschenkel). Beide Venen münden in die V. portae. Vom kaudalen Duodenalschenkel zieht außerdem eine zusätzliche venöse Verbindung (V. pancreaticoduodenalis) direkt in die Pfortader (SCHUMMER und VOLLMERSHAUS, 1987a/b). Das Pankreas ist über das Lymphocentrum coeliacum an das Lymphsystem angeschlossen, wobei die Lymphe der Lnn. pancreaticoduodenales durch die Lnn. hepatici seu portales fließt (KOCH, 1976, PISSAS, 1984 a/b, SCHUMMER und VOLLMERSHAUS, 1987a/b).

Die Sekretion des in den Azini gebildeten Pankreassaftes erfolgt laut einer Studie von NIELSON und BISHOP (1954) bei der Mehrzahl der Hunde (ca. 84%) über zwei und in der

Minderzahl über einen (8 %) oder drei (8%) Ausführungsgänge, selten mehr. Die Pankreasgänge münden dabei hauptsächlich in die Papilla duodeni minor, wobei zu 92 % auch eine Verbindung zur Papilla major besteht. Der Abstand zwischen Pylorus sphincter und Papilla duodeni major beträgt durchschnittlich 4,8 cm (3,0 – 7,0). Die Papilla duodeni minor liegt kaudal der Papilla major. Ist eine Papilla accessoria angelegt, ist sie zwischen den Papillae major und minor positioniert. (NIELSON und BISHOP, 1954; BECKER, 1973; ACKERKNECHT, 1974; SCHUMMER und VOLLMERSHAUS, 1987a/b).

Die Funktion des exokrinen Pankreas besteht in der Synthese, Speicherung und gesteuerten Sekretion von Verdauungsenzymen, Chlorid-Ionen, Bicarbonat, einem Cobalamin-Intrinsic Faktor sowie bakterioziden Peptiden. Zu den im Golgi-Apparat der Azinuszellen gebildeten und im luminalen Bereich dieser Zellen als inaktive Zymogengranula gelagerten Verdauungsenzymen zählen die Proteasen, wie z.B. Trypsin, Chymotrypsin, Elastase und Carboxypeptidase, die Kohlenhydrat-spaltende Amylase und lipolytische Enzyme, wie Lipase und Phospholipasen. Die Enzyme werden mit Freisetzung in das Darmlumen in ihre aktive Form umgewandelt. Dabei gilt Trypsin als das Schlüsselenzym, das alle anderen Pankreasdigestionsproenzyme und sich selbst aktiviert (RINDERKNECHT 1986; MÖSSNER, 1989; SIMPSON 1993; MÜLLER und ALBRECHT 1994; SIMPSON, 1998; WILLIAMS, 2000; WILLIAMS und STEINER 2000).

Das Pankreas verfügt über drei, im Folgenden aufgeführte Sicherungssysteme gegen die Selbstverdauung durch pankreatogene Enzyme:

- Kompartierung der Verdauungsenzyme im Lumen des endoplasmatischen Retikulums und in den Zymogengranula in Form von inaktiven Proenzymen (Zymogenen) zur Vermeidung eines Kontaktes zum Zytosol oder zu potentiell zymogenaktivierenden, lysosomalen Enzymen,
- intra- und extrapancreatische Bildung der Enzyminhibitoren Pankreassekret-Trypsininhibitor, Alpha-1-Antitrypsin, Alpha-2-Makroglobulin und Antichymotrypsin,
- extrapancreatische Aktivierung des Proenzym Trypsinogen durch die duodenale Enterokinase unter Abspaltung des Trypsin activation Peptids.

Zusätzlich wird die Autoaktivierung der Verdauungsenzyme durch einen basischen pH-Wert und sehr geringe Kalziumkonzentrationen in den Azini verhindert (RINDERKNECHT 1986; WILLIAMS, 1991; MÖSSNER; 1995; LEIDINGER, 1997; SIMPSON, 1998; WILLIAMS 1996; WILLIAMS, 2000; WILLIAMS und STEINER 2000).

3.2 Erkrankungen des exokrinen Pankreas und ihre klinischen Symptome beim Hund

Die Erkrankungen des exokrinen Pankreas des Hundes werden in akute und chronische Pankreatitis, Pankreasatrophie und Tumoren des exokrinen Pankreas eingeteilt. Die in der Tabelle 1 zusammengestellten Daten reflektieren einen Überblick von Prävalenzschätzungen unterschiedlicher Autoren für diese Erkrankungen.

Tabelle 1: Prävalenz von Pankreatopathien beim Hund im Patienten- und im Sektionsgut

Pankreatopathie	Prävalenz im Patientengut in % (1, 2, 3, 4)	Prävalenz im Sektionsgut in % (4,5)
Gesamtzahl aller Pankreatopathien	0,86	1,09 – 1,70
Akute Pankreatitis (Pankreasnekrose)	0,32 – 2,0 %	0,42 – 0,71
Chronische Pankreatitis	k.A.*	0,16 – 0,32
Pankreaszirrhose	k.A.	0,05 – 0,06
Atrophie/Hypoplasie	0,03 – 0,14 (0,8**)	0,11 – 0,21
Tumore (Adenokarzinome)	0,02 – 0,03	0,35 – 0,43

* k.A. = keine Angaben

** höchste Angabe als Rassenprävalenz beim DSH

(1) FREUDIGER (1976)

(4) MURTAUGH et al. (1985)

(2) STROMBECK und GUILFORD(1991)

(5) HÄNICHEN UND MINKUS (1990)

(3) STEINER (1995)

(6) DRIVER (1997)

Die Daten der Prävalenzschätzungen im Patientengut reflektieren die Probleme bei der sicheren klinischen Diagnostik der meisten Erkrankungen des exokrinen Pankreas. Wie die Sektionsstatistiken zeigen, ist die in der Autopsie am häufigsten diagnostizierte Pankreatopathie des Hundes die akute Pankreatitis, gefolgt vom Pankreaskarzinom und den chronischen Pankreatitiden, zu denen auch die Pankreaszirrhose zu zählen ist. Da die Pankreasatrophie zu einer exokrinen Pankreasinsuffizienz (EPI) führt, die entsprechende Verdauungs- und Absorptionsstörungen sowie typische labordiagnostische Veränderungen zur Folge hat, wird diese Erkrankung meist intra vitam und seltener postmortal diagnostiziert (SPILLMANN, 1995, 1996, WILLARD, 1998; SPILLMANN et al., 2000; SIMPSON, 1998; WILLIAMS 2000). Die starke Streuung der klinischen Prävalenz der Pankreasatrophie ergibt sich aus der Heredität dieser Erkrankung, die für die Rassen Deutscher Schäferhund und Collie nachgewiesen wurde und zu unterschiedlichen, rassenabhängigen Häufungen führt (VON WEBER und FREUDIGER, 1977; WESTERMARCK, 1980; WESTERMARCK et al., 1989; MOELLER et al., 2000).

3.2.1 Akute Pankreatitis

Die akute Pankreatitis ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, deren Diagnostik einige Probleme bereitet, da weder klinisch noch labordiagnostisch Befunde erhoben werden können, die pathognomonisch sind. Eine zutreffende Diagnose ist schwierig und kann unter Umständen nur im Ausschluß gestellt werden. Die Erkrankung tritt in jedem Lebensalter auf, häufiger jedoch bei Tieren mittleren bis höheren Alters. Rassendispositionen existieren für Dackel, Zwergschnauzer, Zwergpudel und Cocker Spaniel. Insbesondere für die Zwergschnauzer wird in den USA eine hereditär bedingte Fettstoffwechselstörung als Ursache einer höheren Pankreatitisprävalenz in dieser Rasse angesehen (SIMPSON 1993). Rüden und kastrierte Hündinnen scheinen ebenfalls häufiger betroffen zu sein als nicht kastrierte Hündinnen (COOK et al., 1993; DRIVER, 1997; SIMPSON, 1998; WILLARD, 1998; HESS et al., 1999; WILLIAMS, 2000; WILLIAMS und STEINER 2000).

Die Ätiologie der akuten Pankreatitis ist vielgestaltig und bleibt daher häufig unklar. Ursächlich in Frage kommende Risikofaktoren sind Adipositas, zu fettreiche Nahrung, Hyperlipidämie (z.B. Zwergschnauzer), Traumen, Ischämien, schwerwiegende intestinale Infektionen, Endokrinopathien (Cushing Syndrom, Diabetes mellitus) und/oder Medikamente wie Azathioprin, Chlorpromazin, Furosemid, Hydrochlorothiazid, L-Asparaginase, Sulfonamide und Tetrazykline (POLZIN et al., 1981; MORIELLO et al., 1987; HOUSTON und TAYLOR 1991; COOK et al., 1993; SIMPSON 1993; LEIDINGER, 1997; WILLIAMS, 1996; SIMPSON, 1998; WILLARD, 1998; WILLIAMS, 2000; WILLIAMS und STEINER 2000). Die Rolle der Kortikosteroide in der Ätiologie wird kontrovers eingeschätzt. Da sie die Sensitivität des exokrinen Pankreas auf Pankreozymin-Cholezystokinin steigern (OTSUKI et al., 1989) und eine Hyperlipidämie bedingen können, werden sie als potentiell Pankreatitis-induzierend angesehen (SIMPSON, 1993; WILLIAMS 1997). Demgegenüber wurde durch STUDLEY und SCHENK (1982) nachgewiesen, daß sich durch die Verabreichung von Kortisonpräparaten bei Hunden mit experimentell induzierter Pankreatitis der pankreatische Blutfluß verbesserte und die Überlebensrate erhöhte.

Zu den eine Pankreatitis induzierenden Toxinen zählen Organophosphate und Gifte bestimmter Skorpione, deren Wirkung ähnlich einer supramaximalen Ceruleinstimulation sein soll (NIEDERAU et al., 1986, MARSH et al., 1988; LIU et al., 1990; SIMPSON, 1993, WILLIAMS, 1996).

Zur Klärung der Pathogenese der akuten Pankreatitis wurden verschiedene tierexperimentelle Verfahren der Pankreatitisinduktion bei unterschiedlichen Tierarten eingesetzt. Dazu gehören folgende Methoden:

- Retrograde Perfusion des Pankreasgangsystems (AHO et al., 1980; BORGSTRÖM und OHLSON, 1980; ATTIX, 1981; IZEQUIRDO et al., 1983; MURTAUGH et al., 1985; NIEDERAU et al., 1986; MÖSSNER, 1989; SCHMIDT und SCHMIDT, 1992),
- Prograde Perfusion des Pankreasganges (NIEDERAU, 1986; MÖSSNER, 1995),
- Reflux duodenalen Inhaltes durch Duodenumligatur (NIEDERAU et al., 1986; LERCH und ADLER, 1995; MÖSSNER, 1995),
- Pankreasgangligatur (SIMPSON et al., 1989),
- Diätetische Induktion mit Ethionin-angereichertem und cholinarmem Futter (KOIKE et al., 1982; STEER et al., 1984; STEER und MALDOLESI, 1987; MÖSSNER, 1989; SCHÖNBERG et al., 1991),
- Supramaximale Pankreasstimulation mit Cholezystokinin-Oktapeptid (CCK-8) oder Cerulein (SALUJA, 1985; MÖSSNER, 1989; NIEDERAU et al., 1990; MÜLLER und ALBRECHT, 1994; SIMPSON et al., 1995),
- Hyperkalzämie (LAYER et al., 1987; MÖSSNER, 1989; FRICK et al., 1990; MARTEAU und GEROLAMI, 1994; GUPTA und AL-KAWAS, 1995).

Da die bisherigen Kenntnisse zur Pathogenese der akuten Pankreatitis auf diesen tierexperimentellen Untersuchungen beruhen und für die Induktion und den Verlauf der akuten Pankreatitis vielfältige ätiologische Faktoren in Frage kommen, existiert kein einheitliches Konzept über pathophysiologische Prozesse während der spontanen Ausbildung und Entwicklung der Erkrankung. Eine besondere Rolle wird der intrapankreatischen Aktivierung proteolytischer und lipolytischer Enzyme und nachfolgenden autodigestiven Prozessen beigemessen.

Als zentrales Aktivierungsenzym gilt das Trypsin, das physiologischer Weise erst durch die Wirkung der Enterokinase im Intestinum durch die Abspaltung des „trypsinogen activating peptids“ vom Trypsinogen aktiviert wird. Aufgrund möglicher, akzidentell induzierter intrapankreatischer Aktivierungsprozesse hat das Enzym in der Pathogenese der akuten Pankreatitis große Bedeutung (RINDERKNECHT 1986; WILLIAMS, 1996, 2000). Infolge der unter 3.1 aufgeführten Selbstschutzmechanismen des Pankreas findet die benannte Enzymaktivierung nur dann im Organ selbst statt, wenn der für die intrapankreatische Umkehrung der Aktivierung von Trypsinogen verantwortliche „pancreatic trypsin secretory

inhibitor“ vermindert ist bzw. durch die Wirkung lysosomaler Enzyme gehemmt wird (SIMPSON, 1993) und/oder die lysosomale Hydrolase Kathepsin B Trypsinogen bereits intrazellulär aktiviert. Dies tritt ein, wenn es durch Krinophagie zu einer intraazinären Fusion von Lysosomen und Zymogengranula kommt oder wenn Verdauungsenzyme infolge einer supramaximalen Pankreasstimulation nicht mehr in die Zymogengranula gelangen, sondern sich im Randbereich des Golgi-Apparates in „Condensing vacuols“ ansammeln und dort mit lysosomalen Enzymen in Kontakt kommen (GREENBAUM und HIRSHKOWITZ, 1961; KOIKE et al. 1982; STEER et al. 1984; STEER und MELDOLESI, 1987; NIEDERAU et al., 1986; RINDERKNECHT, 1986; FIGARELLA et al., 1988; MÖSSNER, 1989; WILLEMER et al., 1990; COOK et al., 1993; DUGERNIER et al., 1996). Zusätzlich besteht die Möglichkeit der Autoaktivierung von Trypsinogen innerhalb der Aziniszellen, des pankreatischen Interstitiums oder der Pankreasgänge (RINDERKNECHT 1986; SIMPSON, 1993) sowie einer intraduktalen Wirkung von Enterokinase durch Reflux von Duodenalininhalt in das Pankreasgangsystem (HENDRICKS et al., 1980; MÖSSNER, 1989).

Des Weiteren wurden folgende pathogenetische Faktoren benannt und untersucht: Bildung von Sauerstoffradikalen, Induktion von Cytochrom P 450 mit gestörtem Abbau freier Radikale, immunologische Prozesse, gefäßbedingte Durchblutungsstörungen, Ischämien, Hyperkalzämie, Überstimulation des exokrinen Pankreas durch Cholezystokinin/Acetylcholin sowie Prostaglandin bedingte Dysregulation der Durchblutung. Durch die Freisetzung der aktivierten Enzyme Trypsin, Lipase, Kolipase, Phospholipase A und Elastase kommt es zu Gefäßschädigungen und Nekrosen (STUDLEY und SCHENK 1982; MÖSSNER 1989; SCHÖNBERG et al., 1992; SIMPSON 1993; YOTSUMOTO 1993; MÜLLER und ALBRECHT 1994; BIRK et al., 1995; MÖSSNER, 1995; WILLIAMS, 1996; SIMPSON, 1998; WILLARD, 1998; WILLIAMS, 2000; WILLIAMS und STEINER 2000).

Das ätiopathogenetisch multifaktorielle Geschehen hat zwei mögliche Verlaufsformen der akuten Pankreatitis zur Folge. Entweder tritt eine ödematöse oder interstitiellen Pankreatitis (interstitielles Speichelödem) auf oder die intrapancreatischen Störungen münden in die oft fatal endende akut-nekrotisierende Pankreatitis. Die autodigestiven Prozesse können dabei lokal auf das Pankreas begrenzt sein oder die umgebenden Organe wie Darm, Magen und Leber schädigen und zu systemischen Komplikationen wie Niereninsuffizienz, Hypotonie, Schock, akute pulmonale Insuffizienz, Komplementaktivierung und disseminierte intravasale Koagulation (DIC) mit letalem Krankheitsverlauf führen (WILLIAMS, 1996; LEIDINGER

1997; SIMPSON, 1998; WILLARD, 1998; HERMANN, 1999; WILLIAMS, 2000; WILLIAMS und STEINER 2000).

Die mild verlaufende, ödematösen Pankreatitis heilt in den meisten Fällen ohne Folgeschäden aus, kann aber auch aus ungeklärter Ursache in die akut-nekrotisierende Form umschlagen. Wird letztere überstanden, sind sowohl eine Heilung oder Folgekomplikationen, wie Verwachsungen mit Nachbarorganen, Pseudozysten, Abszesse und chronische oder chronisch-rezidivierende Pankreatitis möglich. Pseudozysten sind intra- oder peripankreatisch gelegene Hohlräume, die im Gegensatz zu echten Zysten keine Epithelauskleidung besitzen. Sie entstehen als Folge autodigestiver Prozesse und können nekrotisches Gewebe enthalten oder stellen eine Retentionszyste durch Stenosierung des abführenden Ganges mit nachfolgendem Epithelverlust dar. Wird die Pseudozyste sekundär infiziert, entwickelt sich ein Pankreasabszeß, der in die Bauchhöhle perforieren kann (WOLFSHEIMER et al., 1991; BÜCHLER et al., 1996, SIMPSON, 1998; SMITH und BILLER, 1998; WILLARD, 1998; MARCHEWSKI et al., 2000; WILLIAMS, 2000; WILLIAMS und STEINER 2000).

Die klinischen Symptome der akuten Pankreatitis sind in Abhängigkeit von der jeweiligen Verlaufsform sehr variabel und in ihrem Erscheinungsbild ähnlich akuten, primär gastrointestinalen Störungen anderer Genese. So können die Patienten vorberichtlich plötzlich auftretende Apathie, Anorexie, Vomitus, abdominelle Schmerzen und gelegentlich auch Diarrhoe (ggf. blutig) zeigen. Seltener werden die Tiere im Schock bzw. komatös vorgestellt. Dyspnoe tritt auf, wenn die Patienten infolge einer durch autodigestive Prozesse bedingten akuten Lungenschädigung und erhöhten Kapillarpermeabilität ein nicht kardiales Lungenödem entwickeln, das mit dem klinischen Bild der lebensbedrohlichen „Akuten Respiratorische Insuffizienz“ (Synonyme: acute respiratory distress syndrome = ARDS; Schocklunge) einher geht (LEIDINGER 1997, WILLIAMS, 1996; SIMPSON, 1998; WILLARD, 1998; WILLIAMS, 2000; WILLIAMS und STEINER 2000). Die klinische Untersuchung ergibt vorwiegend unspezifische, nicht pathognomonische Befunde wie Schwäche, Fieber, Exsikkose, Tachykardie, palpatorisch schmerzhaftes Abdomen im kranialen Bereich und ggf. eine in dieser Lokalisation fühlbare Umfangsvermehrung. Hinweise auf systemische Komplikationen sind Ikterus, gemischte Dyspnoe, DIC bedingte hämorrhagische Diathese und Herzrhythmusstörungen (MURTAUGH, 1987; LEIDINGER 1997; WILLIAMS 1997; SIMPSON, 1998; WILLARD, 1998; WILLIAMS, 2000; WILLIAMS und STEINER 2000).

3.2.2 Chronische Pankreatitis

Die chronische Pankreatitis wird als chronisch entzündliche Erkrankung definiert, die durch eine irreversible morphologische Schädigung der Bauchspeicheldrüse unklarer Ätiologie gekennzeichnet ist und permanente Funktionsstörungen zur Folge haben kann. Sie verläuft einerseits mild und mit einem subklinischen Verlust an exo- und endokrinem Gewebe. Andererseits führt die schwere Verlaufsform zu ausgeprägten Schäden und letztendlich zur exokrinen und endokrinen Pankreasinsuffizienz. Histologisch kann man zwischen der chronisch-fibrosierenden Pankreatitis mit intralobulärer Fibrose und chronisch entzündlichen Reaktionen sowie der chronisch-rezidivierenden Pankreatitis mit wiederholten Schüben lokal begrenzter, akut-nekrotisierender Entzündungsprozesse unterscheiden. Letztere ist histologisch dadurch gekennzeichnet, daß neben Herden mit akuter eitriger Steatitis und Pankreasnekrose größere Teile des Pankreas durch faserreiches Bindegewebe mit wechselndem Gehalt an Lymphozyten und Plasmazellen ersetzt werden, was letztendlich die endo- und exokrine Insuffizienz des Organs zur Folge hat. Als Folgekomplikationen der chronischen Pankreatitis sind Pseudozysten, Pankreasabszesse und Verwachsungen mit Nachbarorganen beschrieben (STROMBECK et al., 1984; WOLFSHEIMER et al., 1991; BARNHARD und SMEAK, 1998; HERMANNNS, 1999; VAN ENKEFORT et al., 1999; MARCHEVSK et al., 2000).

Die klinischen Symptome sind aufgrund der schwierigen Diagnosestellung nur ungenügend dokumentiert. Die milde Form kann subklinisch verlaufen und ist gelegentlich ein Nebenbefund bei Sektionen. Die schwereren Verlaufsformen können folgende, permanent oder rezidivierend auftretenden Symptome zeigen: Abdominalschmerz, Diarrhoe, Vomitus und Schwäche. Entwickeln die Patienten in seltenen Fällen eine „ausgebrannte“ chronische Pankreatitis, treten, wie für den Menschen bekannt, Diabetes mellitus und exokrine Pankreasinsuffizienz (EPI) auf. Im Verlauf der chronisch-rezidivierenden Pankreatitis gehen schwerwiegende, lokal auftretende nekrotisierende Prozesse gelegentlich mit dem klinischen Symptomenbild einer akuten, z.T. letal endenden Pankreatitis einher (ZIRNGIEBEL und LESER, 1994; SIMPSON, 1998; WILLARD, 1998; WILLIAMS, 2000).

3.2.3 Pankreasatrophie

Die Pankreasatrophie ist die Hauptursache der exokrinen Pankreasinsuffizienz (EPI) des Hundes. Ihre Ätiologie war lange unbekannt, und es wurde eine Vielzahl von Ursachen für den starken Verlust an exokrinem Pankreasgewebe ohne die Entwicklung einer endokrinen Insuffizienz diskutiert. Studien haben für die Rassen Deutscher Schäferhund (DSH) und Collie einen autosomal rezessiven Erbgang mit wahrscheinlich polygenen Erbeigenschaften nachgewiesen (VON WEBER und FREUDIGER 1977, WESTERMARCK 1980, WESTERMARCK et al., 1989; MOELLER et al., 2000). Obwohl die Erkrankung bei DSH und Collie im Alter zwischen 2 – 5 (7) Jahren gehäuft auftritt, kann sie bei allen Hunderassen vorkommen und jede Altersgruppe betreffen (RIMAILA-PÄRNÄNEN und WESTERMARCK, 1982; REUSCH, 1986; KERBER-PINHO und WIRTH, 1986; WILLIAMS und MINNICH, 1990; DELIUS et al., 1991; STROMBECK und GUILFORD, 1991; SPILLMANN 1995, 1996). Bei Junghunden kommt eine selten beschriebene Kombination aus exo- und endokriner Insuffizienz vor (NEIGER et al., 1996).

Gemäß neueren Erkenntnissen muß die Pankreasatrophie als Endstadium einer lymphozytären Pankreatitis definiert werden, da sie infolge eines Entzündungsprozesses mit deutlichen Infiltrationen an CD3-positiven T-Lymphozyten in der Grenzzone zwischen unauffälligem und atrophiertem Drüsenparenchym entsteht (WIBERG et al., 1999b). Die Zerstörung des exokrinen Pankreasgewebes ist hauptsächlich T-Zell-vermittelt, obwohl die Präsenz von B-Lymphozyten im Entzündungsprozeß und von pankreasspezifischen Antikörpern im Blutserum einiger betroffener Hunde darauf hinweisen, daß auch humorale Prozesse involviert sind (WIBERG et al., 2000a). Die Heredität der Erkrankung und die lymphozytäre Entzündung rechtfertigen die Annahme, daß es sich bei der Pankreasatrophie des Hundes um eine Autoimmunerkrankung handelt (WIBERG et al., 1999b, 2000a).

Bezüglich der klinischen Symptome verläuft die Pankreasatrophie laut WIBERG et al. (1999a, b, 2000a) in 2 Stadien: (1) dem subklinischen, meist asymptomatischen Stadium der lymphozytären Pankreatitis mit aktiver Zerstörung der Drüsenstruktur (Pankreasteilatrophie) und (2) dem klinisch manifesten Endstadium mit schwerer Pankreasatrophie, das infolge der eingetretenen schweren exokrinen Pankreasinsuffizienz (EPI) mit der klassischen Symptomentrias Polyphagie, grauer oder ockerfarbener bis gelber Massenkot und Gewichtsverlust einhergeht. Koprophagie und Allotriophagie treten ebenfalls häufig auf. Zusätzlich können betroffene Hunde wiederkehrende Episoden mit abdominellen Schmerzen,

Erbrechen, Borborygmus, Flatulenz und Bradykardie aufweisen. Durch lang andauernde Malassimilation hervorgerufene Mangelsymptome sind Haar- und Hautprobleme sowie eine leichte Anämie. Die klinische Untersuchung ergibt eine geringe oder deutliche Abmagerung bis hin zur Kachexie bei meist ungestörtem Allgemeinbefinden. Die Hunde können infolge von Flatus und mit Fettstuhl verschmutztem Haarkleid ranzig-faulig riechen. Die Palpation des Abdomens ergibt gelegentlich verdickte oder dilatierte Darmschlingen (SPILLMANN, 1995, 1996; LEIDINGER 1997; SIMPSON 1998; WILLARD; 1998; WIBERG et al., 1999a, b; RUTZ et al., 2000; SPILLMANN et al., 2000; WIBERG et al., 2000b; WILLIAMS 2000; JERGENS, 2001).

3.2.4 Tumoren des exokrinen Pankreas

Die seltenen Tumoren des exokrinen Pankreas sind in der Mehrzahl Adenokarzinome und gelegentlich Adenome. Die Neoplasien können duktalem, azinären oder intraduktal papillären Ursprungs sein, wenn sie von den großen Ductus ausgehen. Sie treten eher bei Hunden mittleren und höheren Alters auf. Boxer sind signifikant häufiger betroffen als andere Rassen, aber auch für Springer-Spaniel wird eine Rassendisposition vermutet (BRIGHT, 1985; DAVENPORT et al., 1986; HÄNICHEN und MINKUS, 1990; STROMBECK und GUILFORD 1991; HOEFER et al., 1992; BOND et al., 1995; DRIVER, 1997; WILLIAMS, 1996; SIMPSON, 1998; WILLARD, 1998; HERMANN, 1999; NEUMANN und GESSLER, 1999; WILLIAMS 2000).

Die klinischen Symptome sind unspezifisch. So können Adenome sogar symptomlos bleiben (WILLIAMS 2000). Adenokarzinome gehen mit Inappetenz, Vomitus, posthepatischem Ikterus, schmerzhaftem Abdomen, Aszites, palpierbarer Umfangsvermehrung im kranialen Bauchbereich, epidermalen Nekrosen und in seltenen Fällen mit einer EPI einher. Pankreaskarzinome neigen zum infiltrativen Wachstum in die Wand des Duodenums oder durch das Zwerchfell in das Mediastinum und die Lunge. Sie metastasieren sehr früh portogen über die Leber, lymphogen in die regionären Lymphknoten und durch Implantationsmetastasen in die Bauchhöhle. In Abhängigkeit vom Metastasierungsgrad treten Leberfunktionsstörungen, Lungensymptome, blutige abdominale Ergüsse und Kachexie auf. Zusätzlich kann der Symptomenkomplex einer akuten Pankreatitis auftreten. Da durch das Fehlen geeigneter diagnostischer Nachweisverfahren in der Tiermedizin keine frühzeitige Diagnose eines Adenokarzinoms möglich ist, besteht aufgrund der hohen

Metastasierungstendenz bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine aussichtslos Prognose (BRIGHT, 1985; DAVENPORT et al., 1986; HÄNICHEN und MINKUS, 1990; STROMBECK und GUILFORD 1991; HOEFER et al., 1992; BOND et al. 1995; DRIVER, 1997; WILLIAMS, 1996; SIMPSON, 1998; WILLARD, 1998; HERMANN, 1999; NEUMANN und GESSLER, 1999; WILLIAMS 2000).

3.3 Spezielle labordiagnostische Methoden zum Nachweis von Pankreaserkrankungen

Die Diagnostik akuter und chronischer Pankreaserkrankungen des Hundes gestaltet sich schwierig, da es keine eindeutig pathognomonischen, klinischen Symptome gibt. Somit müssen zur Diagnosestellung labordiagnostische, bildgebende und mitunter sogar invasivdiagnostische Verfahren wie Laparoskopie oder Laparotomie hinzugezogen werden.

Die Labordiagnostik stellt im gesamten Gefüge an notwendigen weiterführenden Untersuchungen eine Schlüsselrolle dar, da durch die Ermittlung pankreasspezifischer Parameter in Blut-, Kot-, Urin- oder Punktatproben bedeutende Hinweise auf das Bestehen einer Pankreatopathie gefunden werden. Durch die Anwendung von Pankreasfunktionstests können außerdem Rückschlüsse über die exokrine Sekretionsfähigkeit des Organs gezogen werden.

3.3.1 Spezielle Pankreasparameter zur Labordiagnostik der akuten Pankreatitis

Der labordiagnostische Nachweis der akuten Pankreatitis beruht hauptsächlich auf der Ermittlung erhöhter Aktivitäten oder Konzentrationen pankreasassoziierter Enzymparameter im Blutplasma/-serum oder Abdomenpunktat (SIMPSON, 1993; WILLIAMS 1994; WILLIAMS; 1996; SIMPSON, 1998; WILLARD, 1998; WILLIAMS 2000). Dabei zählen die Aktivitäten der α -Amylase (im folgenden als Amylase bezeichnet) und Lipase im Blutplasma oder Abdomenpunktat zu den klassischen Pankreatitis-Parametern. Zu den neueren, in der Erprobung befindlichen diagnostischen Tests gehören die Pankreasparameter canine pankreatische Lipase Immunoreaktivität (cPLI), canine trypsin-like immunoreactivity (cTLI), Trypsinogen activation Peptid (TAP), canine pankreatische Elastase (cEI), canines alpha-Makroglobulin, alpha-1-Proteaseinhibitor-Trypsin-Komplex und als unspezifischer Entzündungsparameter das canine C-reaktive Protein (cCRP) (ARCHER et al., 1997; EIM,

1998; KORRELL et al., 1999; ROUAUX et al., 1999, MANSFIELD und JONES, 2000; SUCHODOLSKI et al., 2000; STEINER et al., 2001b).

Besteht der klinische Verdacht auf schwere systemische Störungen, muß die Labordiagnostik um die Ermittlung von Entzündungs- und Organparametern erweitert werden, die das Bestehen und den Schweregrad möglicher Komplikationen und Organausfälle abschätzen lassen. Dazu gehören hämatologische Untersuchungen, blutchemische Profile anderer intraabdominaler Organe, Urinanalyse sowie bei entsprechendem Verdacht mikrobiologische und parasitologische Kotuntersuchungen (WILLIAMS 1994, 1997, 2000; SIMPSON 1998; WILLARD 1998).

Der Hämatokritwert dient dem Nachweis einer Anämie bzw. einer Hämokonzentration infolge von Vomitus und/oder Diarrhoe. Im weißen Blutbild zeigen die Patienten ggf. eine Leukozytose. Häufige Befunde der biochemischen Blutplasma- und –serumuntersuchung sind Azotämie, erhöhte Aktivität der sog. Leberenzyme, Hyperglykämie und Hypercholesterinämie. Elektrolytwertverschiebungen und Störungen im Säuren-Basen-Haushalt (metabolische Azidose) sind meist durch gastrointestinale Verluste infolge von Diarrhoe und/oder Vomitus möglich. Insbesondere muß auf die Entwicklung einer Hyper- oder Hypokaliämie und Hypokalzämie geachtet werden. Eine mögliche Hyperbilirubinämie entsteht entweder posthepatisch (Verschluß des Ductus choledochus durch das entzündlich geschwollene Pankreas) oder hepatisch (autodigestiv bedingte Leberschädigung). Es ist zu beachten, daß alle Blutwertveränderungen auch Folge primärer Erkrankungen der im Rahmen einer akuten Pankreatitis sekundär betroffenen Organe sein können und somit weder Ein- noch Ausschlußkriterium dieser Pankreatopathie sind. Die Ermittlung der genannten Parameter ist jedoch wichtig, um im Falle einer akuten Pankreatitis das Ausmaß multisystemischer Störungen im Rahmen der Schweregradbeurteilung objektiv erfassen zu können. Die Urinanalyse ergibt nur dann pathologische Befunde (Proteinurie, Hämaturie, Pyurie, Bakteriurie), wenn durch systemische autodigestive Prozesse Nierenschädigungen eintreten (WILLIAMS 1994, 1997, 2000; SIMPSON 1998; WILLARD 1998).

3.3.1.1 Amylase- und Lipaseaktivität

Die Aktivitäten der Amylase und Lipase im Blutplasma gehören zu den klassischen Pankreatitisparametern, da beide Enzyme hauptsächlich im Pankreas gebildet werden. So ist die Amylase-Aktivität im Pankreas 55mal höher als in anderen Organen, wie Darm, Leber, Speicheldrüsen und Muskeln (KELLER, 1981; OUEDRAOGO et al., 1990). Die im Blutplasma bestimmbare Lipaseaktivität stammt ebenfalls hauptsächlich vom Pankreas, hat ihren Ursprung aber auch in der Magenschleimhaut (CARRIÈRE et al., 1992, 1993).

Bei einer akuten Pankreatitis sind die Enzymaktivitäten der Amylase und Lipase in den meisten Fällen deutlich erhöht, weswegen die Parameter in der Pankreatisdiagnostik des Hundes breite Anwendung finden (JACOBS et al., 1985; SIMPSON et al., 1989; STROMBECK und GUILFORD, 1991; WILLIAMS, 1996; SIMPSON, 1998; WILLARD; 1998; WILLIAMS 2001; JERGENS 2001). Im Verlauf der Erkrankung steigt die Aktivität der Amylase früher an und sinkt auch früher wieder ab als die der Lipase (STROMBECK und GUILFORD, 1991).

Von Nachteil in der Diagnostik der akuten Pankreatitis ist das Auftreten sekundärer Aktivitätserhöhungen beider Enzyme, z.B. bei Niereninsuffizienzen, Hepatopathien, Neoplasien und nach der Applikation bestimmter Arzneimittel (z.B. Dexamethason, Glukantime), ohne daß eine morphologisch nachweisbare Pankreatitis bestehen muß (HUDSON und STROMBECK; 1977; POLZIN et al., 1981; MURTAUGH und JACOBS, 1984; MURTAUGH, 1987; SIMPSON und LAMB 1995; STROMBECK und GUILFORD, 1991; KRAFT und BAUER, 1994, WILLIAMS und STEINER 2001). Daß auch bei akuten Pankreatitiden Normoamylasämien auftreten können, schränkt den diagnostischen Wert dieses Parameters weiter ein (STROMBECK und GUILFORD 1991). MANSFIELD und JONES (2000) ermittelten für die kombinierte Bestimmung der Amylase- und Lipaseaktivität eine Sensitivität von 66,6 % und eine Spezifität von 48,3 % zur Ermittlung einer spontan auftretenden akuten Pankreatitis beim Hund, was den eingeschränkten diagnostischen Wert der Parameter belegt.

Da in der Humanmedizin die Bestimmung einer pankreasspezifischen Isoamylase erfolgreich in der Pankreatisdiagnostik angewendet wird (STERNBY et al., 1996), bestand auch in der Tiermedizin das Bestreben, die Isoamylasen des Hundes zu ermitteln und ihren

diagnostischen Wert einzuschätzen (MURTAUGH und JACOBS, 1984; SIMPSON et al., 1991). Allerdings sind die bei Hunden chromatographisch isolierten 4 Isoamylasen auch nach Pankreatektomie im Blutserum nachweisbar (SIMPSON et al., 1991), was zu der Auffassung führte, daß sie nicht rein pankreatogenen Ursprungs sind.

Eine weitere diagnostische Möglichkeit besteht in der Analyse von Abdomenpunktat, das sich im Verlauf einer akuten Pankreatitis in Form eines modifizierten Transudates entwickeln kann. Liegt die Amylase- und Lipaseaktivitäten im Punktat deutlich höher als im Blutserum gilt dies als Hinweis auf eine akute Pankreatitis (MURTAUGH, 1987; SIMPSON, 1998; WILLARD, 1998; WILLIAMS, 1996, 2000). Problematisch hierbei ist allerdings, daß Peritonitiden die Zusammensetzung des Punkates beeinflussen und es oftmals schwierig ist, eine ausreichende Flüssigkeitsmenge zu punktieren (STROMBECK und GUILFORD 1991; SIMPSON; 1998).

3.3.1.2 Canine pankreatische Lipase Immunoreaktivität (cPLI)

Zum immunologischen Nachweis der caninen pankreatischen Lipase (cPLI) im Blutserum von Hunden wurde ein speziesspezifischer sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (EILSA) entwickelt und validiert. Der bei 74 klinisch gesunden Probanden ermittelte Referenzbereich beträgt 2,2 – 102,1 µg/l (STEINER et al., 2001d). Hunde (n = 11) mit einer akuten Pankreatitis wiesen hingegen mit einem Median von 676,8 µg/l signifikant höhere cPLI-Werte auf als gesunde Hunde (cPLI-Median: 16,3 µg/l; $p < 0,0001$). Die ermittelte Sensitivität für diesen Parameter zum Nachweis einer akuten Pankreatitis lag bei 81,8 % (STEINER et al., 2001a). Es konnte nachgewiesen werden, daß der Parameter in seiner Blutserumkonzentration durch eine Niereninsuffizienz beeinflusst wird. So lag die cPLI-Konzentration bei Hunden mit experimentell induzierter chronischer Niereninsuffizienz im Median mit 43,4 µg/l signifikant höher als bei gesunden Hunden, jedoch deutlich unter dem empirisch gewählten Cut off von 250,0 µg/l zum Nachweis einer akuten Pankreatitis (STEINER et al., 2001b). Somit scheint die cPLI im Vergleich zur Lipaseaktivität im Blutserum diagnostische Vorteile zu bieten, die im Rahmen größerer klinischer Studien zu überprüfen sind.

3.3.1.3 Canine trypsin like immunoreactivity (cTLI)

Im Gegensatz zur Aktivität der Amylase und Lipase im Blutserum stammt das mittels speziesspezifischem Radioimmunoassay (RIA) oder ELISA als canine trypsin-like immunoreactivity (cTLI) nachweisbare Trypsin(ogen) ausschließlich vom Pankreas (WILLIAMS und BATT, 1983; SPILLMANN, 1995; SPILLMANN et al., 1998). Die tägliche Abgabe von kationischem Trypsinogen an das Blut beträgt 0,01% - 0,1% der täglichen Gesamtproduktion, und sein Abbau erfolgt ausschließlich durch die Zellen der Nierentubuli (BORGSTRÖM und OHLSSON 1980; BORGSTRÖM, 1981, SIMPSON et al., 1989). Nach einer Pankreatektomie ist seine Konzentration deutlich reduziert (SIMPSON et al., 1991; SPILLMANN et al., 1994; SPILLMANN, 1995).

Die theoretische Vorstellung, daß die cTLI-Bestimmung in der Diagnostik einer Pankreatitis hilfreich sein könnte, mußte anhand der Ergebnisse mehrerer Studien verworfen werden. Im Zusammenhang mit einer experimentell induzierten akuten Pankreatitis läßt sich zwar ein den Aktivitäten der Amylase und Lipase paralleler Anstieg der cTLI-Konzentration im Blutserum nachweisen, allerdings fallen die cTLI-Werte schneller ab als die Aktivitäten der anderen Enzyme. Die cTLI-Konzentration liegt wenige Stunden nach der Induktion einer Pankreatitis bereits wieder im Referenzbereich, obwohl die Organentzündung weiterhin besteht (SIMPSON et al., 1995). Daß dies von Nachteil für die diagnostische Verwendung des Parameters ist, konnten ARCHER et al. (1995), MANSFIELD und JONES (2000a/b) sowie STEINER et al. (2001) anhand klinischer Studien belegen. Vergleicht man die cTLI-Konzentrationen von Hunden mit akuter Pankreatitis und Tieren einer gesunden Kontrollgruppe, liegt die durchschnittliche cTLI-Konzentration in der Pankreatitisgruppe zwar signifikant höher, jedoch nur ein sehr geringer Prozentsatz der Pankreatitis-Patienten erreicht cTLI-Werte oberhalb des Referenzbereiches (ARCHER et al., 1995). Die Sensitivität des Parameters zum Nachweis einer akuten Pankreatitis liegt zwischen 33,3 % - 36,4 % (MANSFIELD und JONES, 2000 b; STEINER et al., 2001c). MANSFIELD und JONES (2001 b) ermittelten eine Spezifität von 65,4 %.

Die hauptsächliche diagnostische Bedeutung des Parameters liegt somit nicht in der Pankreatisdiagnostik, sondern im Nachweis der mit einer exokrinen Pankreasinsuffizienz einhergehenden Pankreasatrophie des Hundes (s. 3.3.2.1.2)

3.3.1.4 Trypsinogen activation Peptid (TAP)

Im Rahmen der intrainestinalen Aktivierung von Trypsinogen zu Trypsin wird durch die Enterokinase das bei allen Spezies gleich aufgebaute und als „trypsin activation peptide“ (TAP) bezeichnete Hexapeptid Asp-Asp-Asp-Asp-Lys abgespalten (RINDERKNECHT, 1986; HURLEY et al., 1988). Sämtliche in der Pathogenese der akuten Pankreatitis möglichen Formen der Aktivierung von Trypsinogen zu Trypsin führen zur Abspaltung von TAP, das bei intrapancreatischer Freisetzung nicht intestinal abgegeben sondern über den Blutkreislauf renal eliminiert wird (HURLEY et al., 1988). Durch die Entwicklung eines Radioimmunoassays (HURLEY et al., 1988) und eines kompetitiven Immunoassays (Fa. Biotrin, Dublin, Ireland) wurde es möglich, TAP im Blutplasma und Urin zu messen, die Änderung seiner Blutplasmakonzentration im Verlauf experimentell ausgelöster und spontan auftretender akuter Pankreatitiden zu untersuchen sowie die Bedeutung des Parameters in der Diagnostik und Schweregradeinschätzung der akuten Pankreatitis bei Mensch und Hund abzuklären. So gelang der Nachweis erhöhter TAP-Konzentrationen im Blutplasma und Urin von Hunden mit experimentell ausgelöster Pankreatitis (BEECHEY-NEWMAN et al., 1994; SIMPSON et al., 1995). MANSFIELD und JONES (2000) belegten anhand einer klinischen Studie an gesunden Hunden und Patienten mit spontaner akuter Pankreatitis oder anderen systemischen Grunderkrankungen, daß die Blutplasmakonzentration an TAP ein guter prognostischer Marker für die spontan auftretende akute Pankreatitis bei dieser Spezies ist. Allerdings tritt bei milden Verlaufsformen kein Anstieg der TAP auf. Im Gegensatz dazu können Niereninsuffizienzen zu erhöhten TAP-Blutplasmawerten führen, was den diagnostischen Wert deutlich einschränkt. Auffällig war jedoch, daß alle Hunde, die erhöhte TAP-Konzentrationen im Blut und Urin sowie eine erhöhte „Urine-TAP-Creatinin-Ratio“ (UCTR) aufwiesen, an einer nekrotisierenden Pankreatitis verstarben. Auf der Basis einer Kooperationsarbeit zwischen dem Department of Small Animal Clinical Studies der Faculty of Veterinary Medicine, Dublin (C. Mansfield, B. Jones), und der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik I der Justus-Liebig-Universität, Gießen (T. Spillmann), konnte in einer weiteren Studie die hohe prognostische Relevanz der UCTR bei der spontanen akuten Pankreatitis des Hundes belegt werden (MANSFIELD et al., 2002). Der statistische Vergleich zwischen zwei Patientengruppen mit milder, ödematöser bzw. schwerer, nekrotisierender Pankreatitis ergab einen signifikanten Unterschied in der UCTR. Die Sensitivität und Spezifität dieses Index zum Nachweis einer schweren Pankreatitis betrug bei einem Cut off Wert von 3,78 immerhin 85,7 % bzw. 100,0 %.

Von Nachteil für diesen Parameter sind die lange Dauer und die hohen Kosten des Analyseverfahrens sowie die fehlende allgemeine Verfügbarkeit für die Veterinärmedizin, so daß er als Notfallparameter leider noch nicht in Frage kommt.

3.3.1.5 Canine pankreatische Elastase (cE1)

Bei der pankreatischen Elastase 1 handelt es sich um eine Endoprotease, die ausschließlich in den Azinuszellen des exokrinen Pankreas synthetisiert wird und deren Funktionen darin bestehen, Elastin und Casein zu hydrolysieren und, ähnlich einem Lipoprotein, mit Cholesterin und seinen Abbauprodukten Koprostanon und Koprostanol wasserlösliche, absorbierbare Komplexe zu bilden. Somit hat sie möglicherweise in der intestinalen Cholesterinresorption eine Bedeutung (GULLO et al., 1987; SZIEGOLEIT und LINDER 1991).

Im Rahmen der Pathogenese der akuten Pankreatitis spielt die Elastase 1 aufgrund ihrer elastolytischen Aktivität eine bedeutende Rolle (GEOKAS 1968; HAMANO, 1987), so daß in der Humanmedizin die Ermittlung ihrer Konzentration im Blutserum diagnostische Bedeutung erlangte. Neben einer sehr hohen Sensitivität (85–100%) und Spezifität (92,4–98,5 %) in der Pankreatisdiagnostik zeigt die humane Elastase im Gegensatz zu allen anderen Pankreatisparametern ein längere Persistenz im Blutkreislauf, die sich in einer über Tage gesteigerten Blutserumkonzentration zeigt (UMEKI et al., 1985; BÜCHLER et al., 1986; BENINI et al., 1987; MALFERTHEINER et al., 1986; CLAVIEN et al., 1989; VENTRUCCI et al., 1989; SCHEEFERS-BORCHEL 1992; UHL und BÜCHLER, 1995; MALFERTHEINER und DOMINGUEZ-MUNOS, 1995). Allerdings korreliert die Höhe der Elastasekonzentration im Blutserum nicht mit dem Schweregrad einer akuten Pankreatitis (BÜCHLER et al., 1986; MALFERTHEINER 1987, CLAVIEN et al., 1989). Erhöhungen der Enzymwerte lassen sich auch bei Hepatopathien und schweren Niereninsuffizienzen nachweisen, dennoch wird der Parameter im Vergleich zu anderen Enzymaktivitäten oder -konzentrationen am wenigsten von der Nierenfunktion beeinflusst (HAMANO, 1987; MALFERTHEINER et al., 1986; SCHEEFERS-BORCHEL et al., 1992; MALFERTHEINER und KENNER 1991; GUMASTE, 1994; MILLSON et al., 1998). Der quantitative Nachweis des Enzyms kann beim Menschen mittels RIA (MURATA et al., 1983) oder ELISA (SZIEGOLEIT et al., 1989, SZIEGOLEIT und LINDER 1991) erfolgen.

Mit der Entwicklung speziesspezifischer Antikörper gegen canine pankreatische Elastase (cE1) durch EIM (1998) wurde es möglich, die cE1-Konzentration in Kotproben von Hunden zu messen. Untersuchungen zur Elastasekonzentration im Blutserum gesunder Hunde und Patienten mit einer akuten Pankreatitis fehlen bisher, deshalb sind sie Bestandteil der vorliegenden Arbeit.

3.3.1.6 Canines alpha-Makroglobulin und alpha-1-Proteaseinhibitor-Trypsin-Komplex

Zur quantitativen Ermittlung der Konzentration an caninem alpha-Makroglobulin entwickelten RUAUX et al., (1999) einen Enzymimmunoassay. Die alpha-Makroglobuline sind als spezifische Proteaseinhibitoren bei der Regulation und Clearance biologisch aktiver Proteasen von Bedeutung. Es wird angenommen, daß Störungen dieser Makromoleküle an der Pathogenese der akuten Pankreatitis beteiligt sein können. Im Vergleich der alpha-Makroglobulin-Konzentration zwischen gesunden Hunden und Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad einer akuten Pankreatitis zeigten erkrankte Tiere zwar geringere alpha-Makroglobulin-Werte als gesunde Hunde, es bestanden jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen. Somit kann dieser Parameter für die Schweregradbeurteilung einer akuten Pankreatitis nicht herangezogen werden (RUAUX und ATWELL, 1999).

Im Gegensatz dazu entwickelten SUCHODOLSKI et al. (2001a) einen ELISA zur quantitativen Messung eines Komplexes aus alpha-1-Proteaseinhibitor (α_1 -PI) und caninem kationischem Trypsin (cCT) im Blutserum von Hunden. Der α_1 -PI geht als Blutplasmaprotein während einer Pankreatitis eine reversible Bindung mit Trypsin ein und somit könnte die Konzentration dieses Komplexes im Blutserum ein Marker für den Schweregrad einer Pankreatitis sein. Untersuchungen an Hunden mit experimentell induzierter und spontan auftretender akuter Pankreatitis zeigten, daß in den experimentellen Studien die Blutserumkonzentration an α_1 -PI/cCT nach supramaximaler Stimulation des Pankreas mit CCK-8, nach Ligatur des Pankreasganges und nach intraduktaler Injektion von Enterokinase mit autologer Galle in Abhängigkeit vom Stimulus auf 150 % – 1918 % des Ausgangswertes anstieg. Diese Konzentrationserhöhung erreichte ihr Maximum nach 1 – 5 Stunden, um danach wieder abzufallen. Hunde mit spontaner Pankreatitis zeigten hingegen keine signifikant höheren α_1 -PI/cCT-Werte als gesunde Hunde (SUCHODOLSKI et al., 2001b). Die Ergebnisse führten zu der Schlußfolgerung, daß α_1 -PI/cCT nur im frühen Stadium einer

akuten Pankreatitis transient erhöht ist und die Höhe der Werte kurzzeitig den Schweregrad eines experimentell gesetzten Insults reflektieren. Da sich bei spontaner Pankreatitis keine Unterschiede dieses Parameters gegenüber gesunden Hunden zeigen, wird auch der α_1 -PI/cCT-Komplex keine Bedeutung in der Diagnostik und Schweregradeinteilung einer akuten Pankreatitis des Hundes erlangen.

3.3.1.7 Canines C-reaktives Protein (cCRP)

Ein Laborparameter, der in der Diagnostik und Schweregradeinschätzung der akuten Pankreatitis des Menschen große Bedeutung hat, ist das C-reaktive Protein (CRP). Klinische Studien aus der Humanmedizin belegen, daß die CRP-Konzentration im Blutserum ein guter Marker zur Differenzierung zwischen ödematöser und nekrotisierender Pankreatitis ist. So liegt seine Sensitivität zum Nachweis schwerwiegender pankreatischer Entzündungsprozesse je nach Studie bei 73 % bis 95 % und die Spezifität bei 71 % – 86 % (PUOLAKKAINEN et al., 1987; CHEN et al., 1992; MALFERTHEINER und DOMINGUEZ-MUNOZ, 1993; RAU et al., 1998). Im Verlauf einer akuten Pankreatitis werden die höchsten CRP-Werte drei Tage nach dem auslösenden Insult gemessen (UHL et al., 1991). Im Vergleich mit anderen Markern oder Scoring-Systemen zum Nachweis einer nekrotisierenden Pankreatitis beim Menschen hat sich die CRP-Messung als die prognostisch sicherste Methode erwiesen (BÜCHLER et al., 1986b).

Humanes und canines CRP besitzen trotz partieller Strukturähnlichkeiten keine gemeinsame Antigenität (YAMAMOTO et al., 1993b). Somit sind humane Testverfahren nicht zum quantitativen Nachweis von caninen CRP (cCRP) geeignet. Daher wurden das cCRP isoliert und gereinigt (CASPI et al., 1984; FUJISE et al., 1992; YAMAMOTO et al., 1992b / 1993a; ONISHI et al., 1993) sowie speziesspezifische Nachweisverfahren für das cCRP entwickelt, die entweder als Elektroimmunoassay konzipiert sind (CASPI et al., 1984, 1987), auf der Basis eines ELISA funktionieren (ECKERSALL et al., 1989; YAMAMOTO et al., 1994b, BÖRNGEN, 1999), immuno-turbidimetrische Testverfahren darstellen (ECKERSALL et al., 1991) oder als Latexagglutinationstest Anwendung finden (YAMAMOTO et al., 1992a/1993d; TAGATA et al., 1996).

Untersuchungen von YAMAMOTO et al. (1992b) und OTABE et al. (1998) an Hunden haben belegt, daß die cCRP-Konzentration im Blutserum weder alters- noch geschlechtsabhängig ist und keinem zirkadianen Rhythmus oder Tag-zu-Tag-Schwankungen

unterliegt. Erhöhte cCRP-Werte wurden nach operativen Eingriffen, bei verschiedenen Infektionen und Entzündungsprozessen sowie bei einigen Tumorerkrankungen ermittelt (CASPI et al., 1984; CONNOR und ECKERSALL, 1988; YAMAMOTO et al., 1993c / 1994a,b; BURTON et al., 1994; BÖRNGEN 1999). SMITH und MCDONALD (1992) und BURTON et al. (1994) konnten nachweisen, daß die Höhe der cCRP-Konzentration nicht durch eine Prednisolonapplikation oder Anästhesie beeinflusst wird.

Aufgrund der Erfahrungen aus der Humanmedizin und den bisherigen Studien zur Konzentration des caninen CRP im Blutserum von Hunden mit Infektionen oder schweren Gewebsschädigungen erscheint es wahrscheinlich, daß dieser Parameter auch beim Hund in der Schweregradeinschätzung einer akuten Pankreatitis Bedeutung erlangen kann. Daher wurde die Ermittlung der cCRP-Konzentration in die vorliegenden Studien zur akuten Pankreatitis des Hundes mit aufgenommen.

3.3.2 Spezielle Pankreasparameter und Funktionstests zur Labordiagnostik chronischer Pankreaserkrankungen

Zum Nachweis chronischer Pankreaserkrankungen des Hundes wurden eine große Anzahl labordiagnostischer Methoden und Pankreasfunktionstests entwickelt und klinisch eingesetzt, die in ihrer diagnostischen Sicherheit sehr unterschiedlich zu bewerten sind. Da die chronische Pankreatitis, die Pankreasatrophie und Tumoren des exokrinen Pankreas unterschiedliche morphologische und funktionelle Störungen des Organs hervorrufen, besteht die Hauptaufgabe pankreasspezifischer labordiagnostischer Verfahren bei der Diagnostik chronischer Pankreatopathien darin, die Zerstörung von Azinuszellen mit Übertritt von Pankreasenzymen in die Blutbahn während einer chronischen Pankreatitis oder tumoröser Pankreaserkrankungen zu erfassen, oder die Einschränkung der exokrinen Funktion des Organs nachzuweisen. Der Fokus veterinärmedizinischer Forschungsvorhaben lag dabei insbesondere auf der Entwicklung und klinischen Validierung von Pankreasparametern im Blutplasma/-serum oder Kot sowie von Pankreasfunktionstests zum sicheren Nachweis der klinisch häufig zu diagnostizierenden exokrinen Pankreasinsuffizienz (EPI).

3.3.2.1 Pankreasparameter im Blutplasma/-serum

Zu den diagnostisch relevanten Blutplasma/-serumparametern in der Diagnostik chronischer Pankreaserkrankungen zählt unter Einschränkungen die Amylase- und Lipaseaktivität. Besondere Bedeutung zum Nachweis einer EPI erlangte die Konzentration der caninen trypsin-like immunoreactivity (cTLI) im Blutserum. Ein weiterer, vielversprechender Parameter ist die Blutserumkonzentration der caninen pankreatischen Lipase Immunoreaktivität (cPLI). In einer ersten Studie konnte nachgewiesen werden, daß die Konzentration an cPLI bei Hunden mit exokriner Pankreasinsuffizienz signifikant niedriger liegt als bei gesunden Hunden (STEINER et al., 2002c).

3.3.2.1.1 Amylase- und Lipaseaktivität

Der Untersuchung der Blutplasma- oder -serumaktivitäten von Lipase und Amylase wird in der Literatur eine untergeordnete Rolle beigemessen, da die Aktivitäten dieser Enzyme bei der chronischen Pankreatitis und der Pankreasatrophie mit EPI meist im Referenzbereich liegen oder leicht erniedrigt sind (FREUDIGER, 1971; SÄTERI, 1975; FREUDIGER, 1976; STROMBECK, 1984; SIMPSON, 1991; SPILLMANN 1995).

Für die chronische Pankreatitis des Hundes wiesen STROMBECK et al., (1984) in einem experimentellen Modell nach, daß die Aktivität der Amylase und Lipase im Blutserum nach der Induktion der Entzündung mittels intraduktaler Infusion von Oleinsäure nur kurzzeitig erhöht war und innerhalb von 3 Wochen wieder in den Referenzbereich hinein absank. Im Gegensatz dazu können allerdings Hunde mit spontaner, chronisch nekrotisierender Pankreatitis stark erhöhte Lipase- und Amylaseaktivitäten im Blutserum aufweisen (VAN ENKEFORT et. al., 1999; MANSFIELD et al., 2002).

Im experimentellen Modell einer vollständigen EPI zeigten SIMPSON et al., (1991), daß nach einer Pankreatektomie lediglich die Aktivität der Isoamylase 4 signifikant erniedrigt war, wobei die Werte jedoch noch im Referenzbereich lagen. Die Enzymaktivitäten von Amylase und Lipase wiesen hingegen keine signifikanten Veränderungen auf. Ähnliche Ergebnisse zeigten eigene Untersuchungen zum Vergleich der Amylase- und Lipaseaktivitäten bei gesunden und pankreatektomierten Hunden (SPILLMANN; 1995). Es ist jedoch bekannt, daß die Amylaseaktivität bei Hunden mit spontaner EPI infolge einer Pankreasatrophie im Gruppenmittel signifikant niedriger liegt als bei gesunden Tieren. Allerdings streuen die

Werte in beiden Gruppen so stark, daß deutliche Überschneidungen auftreten, die im Einzelfall eine Diagnosestellung anhand dieses Parameters nicht erlauben (SÄTERI 1975; SPILLMANN 1995).

Hunde mit einem Pankreaskarzinom zeigen variabel erhöhte Amylase- und Lipaseaktivitäten, wobei die Lipaseaktivität z.T. exorbitant stark erhöht sein kann (BROWN et al., 1994; OGILVIE and MOORE, 1995; NEUMANN und GESSLER, 1999; SIMPSON und BIRNBAUM; 2000). Da die Aktivitäten beider Enzyme auch bei der akuten und der chronisch nekrotisierenden Pankreatitis ansteigen können, ist ihr diagnostischer Wert zum Nachweis eines Pankreastumors stark eingeschränkt.

3.3.2.1.2 Canine Trypsin-like immunoreactivity (cTLI)

Trypsinogen wird im Gegensatz zu Amylase und Lipase ausschließlich vom Pankreas gebildet und ist nach Pankreatektomie deutlich reduziert (SIMPSON et al., 1991; SPILLMANN et al., 1994; SPILLMANN, 1995). Die speziesspezifische Bestimmung der Trypsin(ogen)-Konzentration in Form der caninen trypsin-like immunoreactivity (cTLI) im Blutserum des Hundes wurde durch einen speziesspezifischen Radioimmunoassay (RIA) möglich (WILLIAMS und BATT, 1983). Zusätzlich existiert ein ELISA zum cTLI-Nachweis (RMB Associate). Eine exokrine Pankreasinsuffizienz (EPI) gilt als gesichert, wenn bei typischer klinischer Symptomatik die cTLI-Konzentration nach 12stündigem Fasten $< 2,5 \mu\text{g/l}$ ist (WILLIAMS und BATT, 1983 / 1988; WILLIAMS, 1987; SPILLMANN, 1994; 1995; 1996; WIBERG 1999a).

WILLIAMS und BATT (1988) ermittelten eine Sensitivität und Spezifität von 100 % für die Erkennung einer EPI. Die hohe Spezifität ist allerdings anzuzweifeln, da laut WILLIAMS (1987) theoretischer Weise falsch-physiologische TLI-Konzentrationen trotz bestehender EPI bei einer Verlegung der Ausführungsgänge des Pankreas, angeborenem Mangel an Darmenteropeptidasen (Enterokinasen), Mangel an Pankreasenzymen außer Trypsinogen und EPI infolge rezidivierender Pankreatitis auftreten können. Außerdem beschrieb KELLER (1990) das Auftreten physiologischer cTLI-Werte bei einem Hund mit EPI in der Phase einer akuten Pankreatitis ohne Amylase- und Lipase-Aktivitätserhöhung. Physiologische cTLI-Werte trotz morphologisch bestätigter Pankreasatrophie konnten anhand eigener Untersuchungen bei 2 Hunden nachgewiesen werden (SPILLMANN 1996). Als Ursache für dieses Phänomen sind neben den bereits genannten Gründen auch methodische Probleme bei

der labordiagnostischen Bestimmung der cTLI-Konzentration im Blutserum zu diskutieren, da die Ergebnisse dieser Patienten auf dem ELISA beruhten. Zur Klärung dieser Hypothese wurde ein Befundvergleich der cTLI-Ermittlung mittels RIA und ELISA in die vorliegenden Untersuchungen mit aufgenommen.

SIMPSON et al. (1992) zeigten bei Hunden mit experimenteller chronischer Niereninsuffizienz, daß bereits eine geringfügige Einschränkung der Nierenfunktion ohne Azotämie zu einem Anstieg der cTLI-Werte im Blutserum führt. Somit kann eine zusätzlich zu einer EPI bestehende Niereninsuffizienz ebenfalls Einfluß auf die Interpretation von cTLI-Ergebnissen haben.

WESTERMARCK und RIMAILA-PÄRNÄNEN (1989); WESTERMARCK et al. (1993) und WIBERG et al. (1999a) untersuchten an der University of Helsinki das Phänomen subnormaler und pathologischer cTLI-Werte bei Hunden ohne klinische Symptome einer EPI. WIBERG et al. (1999a) konnten nachweisen, daß Hunde mit einer partiellen Pankreasatrophie und klinisch inapparenter, subklinischer EPI wiederholt cTLI-Werte im fraglichen Bereich (2,5–5,0 µg/l) aufweisen, was diagnostisch nutzbar ist. Die Untersuchungen der Arbeitsgruppe führten letztendlich zur Klärung der Ätiopathogenese der hereditären Pankreasatrophie von Deutschen Schäferhunden und Collies (WIBERG et al., 1999b, 2000a).

In der Humanmedizin wird die Sensitivität der Blutserum-TLI-Bestimmung in der EPI-Diagnostik als gering bewertet (DOMSCHKE et al., 1989). Schon LANKISCH (1982) berichtete von einer Sensitivität dieser Untersuchungsmethode bei der Ermittlung einer chronischen Pankreatitis zwischen 33% und 65%, so daß nur in ca. 60% aller Fälle von unkomplizierten chronischen Pankreatitiden abnorme Serum-TLI-Werte zu erwarten sind. Im Vergleich zum Hund ist jedoch zu bemerken, daß bei dieser Spezies die Hautursache einer EPI nicht wie beim Menschen in der chronischen Pankreatitis sondern wie unter 3.2.3 beschrieben in der hereditären, autoimmun bedingten lymphozytären Pankreasatrophie liegt, bei der der Verlust an exokrinem Pankreasgewebe deutlich drastischer verläuft als bei der chronischen Pankreatitis.

3.3.2.2 Pankreasparameter im Kot

Beim Verdacht des Bestehens einer EPI werden auch Kotuntersuchungen zur Abklärung von Verdauungsstörungen oder Enzymmangelzuständen herangezogen. Dazu gehören der semiquantitative oder quantitative Nachweis unverdauter Nährstoffe und die Bestimmung von Enzymaktivitäten oder -konzentrationen im Kot.

Der semiquantitative Nachweis unverdauter Nährstoffe im Kot gilt in der EPI-Diagnostik allgemein als unsichere Methode, da eine Steatorrhoe, Amylorrhoe oder Kreatorrhoe nicht nur Folge einer EPI bedingten Maldigestion, sondern auch primärer Darmerkrankungen mit Malabsorption oder Resultat cholestatischer Prozesse sein kann. Große Mengen an fäkalem Fett sind zwar hochverdächtig für eine EPI, ihr Nachweis identifiziert aber nur 50 % der betroffenen Hunde, weil in den meisten EPI-Fällen nur eine leichte oder mittlere Steatorrhoe besteht. Die einfachen Färbemethoden zum Nachweis unverdauter Nahrungsbestandteile im Kot sind somit wenig zuverlässig, da häufig falsch-negative oder falsch-positive Ergebnisse auftreten (WILLIAMS, 1991 / 1996 / 2000).

Die Bestimmung von Enzymaktivitäten oder -konzentrationen im Kot ist eine weitere Möglichkeit zur Funktionsüberprüfung des exokrinen Pankreas. Dabei haben insbesondere quantitative Proteasenachweise, wie die Bestimmung der radialen Enzymdiffusion (RED), der proteolytischen Enzymaktivität im Azokasein-Substrat, der fäkalen Chymotrypsinaktivität und der Konzentration an fäkaler pankreatischer Elastase Bedeutung erlangt.

Für die RED haben WESTERMARCK und SANDHOLM (1980) nachgewiesen, daß ihr diagnostischer Wert aufgrund einer weiten Streuung der Enzymaktivitäten nur gering ist. Er kann durch eine fütterungsbedingte Stimulation der exokrinen Pankreasfunktion mittels Soyabohnen-Schrot (sog. Soybean-Stimulation-Test; SST) erhöht werden.

Bei der Azokasein-Methode nach HILL und KIDDER (1970) genügt es zur Diagnostik einer EPI nicht, nur eine Kotprobe zu untersuchen, da die tägliche proteolytische Enzymaktivität bei gesunden Hunden stark schwankt. WILLIAMS und BATT (1988) ermittelten für diese Methode zur Diagnostik der caninen EPI eine Sensitivität und Spezifität von 95 % bzw. 79%.

Auf die in dieser Arbeit verwendeten Pankreasparameter fäkale Chymotrypsinaktivität und fäkale pankreatische Elastase soll im Folgenden näher eingegangen werden.

3.3.2.2.1 Fäkale Chymotrypsinaktivität

Für der Ermittlung der fäkale Chymotrypsinaktivität beim Hund hat sich eine photometrische Methode durchgesetzt. Die untere Referenzwertgrenze für diesen Parameter variiert von Autor zu Autor, sie reicht von 0,3 U/g (KERBER-PINHO und WIRTH, 1986) über 1,0 U/g (REUSCH, 1986; FISCHER und MÜLLER, 1993) bis zu 1,5 U/g Kot (FREUDIGER, 1991). REUSCH (1986) gelang unter Verwendung der photometrischen Methode die eindeutige Abgrenzung gesunder Hunde von chronisch pankreaskranken Tieren. Allerdings ist darauf hinzuweisen, daß nicht durch das Pankreas verursachte Darmstörungen ebenfalls sehr niedrige Chymotrypsinaktivitäten zur Folge haben können, so daß bei der Chymotrypsin-Bestimmung im Kot mit 20-30% falsch-pathologischen Werten zu rechnen ist (REUSCH, 1986; FLASSHOFF und HEUSINGER, 1990). Diese entstehen nach FISCHER und MÜLLER (1993) hauptsächlich durch stark reduziertes, eiweißarmes Futter, verstärkten Enzymabbau und bakterielle Überbesiedlung im Dünndarm oder durch eine stark beschleunigte Darmassage. Aber auch falsch-physiologische Werte sind in Betracht zu ziehen, die durch orale Enzymsubstitution, leichte Formen der EPI und Entzündungsschübe der chronisch rezidivierenden Pankreatitis bedingt sein können (FLASSHOFF und HEUSINGER, 1990; FISCHER und MÜLLER, 1993). Dies führt zu der Schlußfolgerung, daß einmalig erniedrigte Chymotrypsinwerte keine diagnostische Sicherheit zum Nachweis einer EPI bieten und zur Erlangung einer definitiven Diagnose Mehrfachuntersuchungen von Kotproben unterschiedlicher Tage nötig sind, wobei eine Enzymsubstitution einige Tage vor Testdurchführung abgesetzt werden muß.

Beim Menschen haben STOCK et al. (1981) für die titrimetrische Chymotrypsinbestimmung bei grenzwertig eingeschränkter Pankreasfunktion eine Sensitivität von 31 % und bei manifester exokriner Pankreasinsuffizienz von 62 % ermittelt. Die Spezifität lag bei 82 %.

3.3.2.2 Fäkale canine pankreatische Elastase (cE1)

Eine neue Möglichkeit zur Funktionsdiagnostik des exokrinen Pankreas in der Humanmedizin ist die Bestimmung der in den Azinuszellen des exokrinen Pankreas synthetisierten Endoprotease „pankreatische Elastase 1“ im Stuhl mittels eines hochempfindlichen, humanspezifischen ELISA-Tests (SZIEGOLEIT et al., 1989; SZIEGOLEIT und LINDER, 1991). Untersuchungen beim Menschen haben ergeben, daß dieses Enzym eine hohe intestinale Stabilität besitzt und im Darm weder von körpereigenen noch von mikrobiellen Proteasen abgebaut wird. Daher läßt es sich gut mit Hilfe immunologischer Verfahren im Stuhl quantifizieren, und seine Bestimmung hat sich in der Humanmedizin als nichtinvasiver Pankreasfunktionstest mit einer Sensitivität und Spezifität von jeweils ca. 93 % etabliert. Die Ergebnisse korrelieren in hohem Maße mit den Resultaten des beim Menschen als Goldstandard angesehenen Sekretin-Pankreozymin-Tests, der Chymotrypsinbestimmung und dem Pankreolauryl-Test, wobei die Elastase 1 eine deutlich höhere Sensitivität zum Nachweis einer EPI aufweist als die Chymotrypsinbestimmung (DOPPL et al., 1994; STEIN et al., 1994; LIPPS, 1996).

Vortests haben ergeben, daß der ELISA zum Nachweis humaner E1 keine nachweisbaren Reaktionen mit caniner cE1 in Kotproben von Hunden zeigt. Die canine fäkale pankreatische Elastase (cE1) weist jedoch mit humanen Anti-Elastase-1-Antikörper in der Rocket-Immunelektrophorese Kreuzreaktionen auf, deren diagnostischer Wert zum Nachweis einer EPI beim Hund aufgrund einer geringen Spezifität von 56,5 % eingeschränkt ist (SPILLMANN et al., 1998). Daraufhin wurde ein speziesspezifischer ELISA zum Nachweis der caninen E1 entwickelt und validiert, der die Ermittlung auch von geringen cE1 Konzentrationen ermöglicht (EIM, 1998; SPILLMANN et al., 2001). Um den Wert der cE1 als Laborparameters beim Hund zu klären, wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit anhand experimenteller und klinischer Studien ausführlich untersucht, ob dieser ELISA diagnostisch verwendbar ist bzw. welche Einflußfaktoren auf die Interpretierbarkeit der mit ihm gewonnenen Ergebnisse einwirken.

3.3.2.3 Pankreasfunktionstests

Zur Überprüfung der digestiven Funktion des exokrinen Pankreas finden in der klinischen Veterinärmedizin ausschließlich indirekte, sondenlose Testverfahren, wie der Fettbelastungs- oder Lipidassimilationstest und der BT-PABA-Test, Anwendung. Da der BT-PABA-Test in Deutschland vom Markt genommen wurde, könnte der in der Humanmedizin eingesetzte Pankreolauryl-Test eine mögliche Alternative sein. Zu diesem Test existieren bisher jedoch keine wissenschaftlichen Untersuchungen für seinen klinischen Einsatz beim Hund. Die indirekte Überprüfung der exokrinen Pankreasfunktion kann zusätzlich unter Nutzung des Ceruletid-Tests stattfinden, bei dem die Reaktion der Konzentration an cTLI im Blutserum nach parenteraler Gabe eines synthetischen Pankreozymon-Analogons überprüft wird.

3.3.2.3.1 Fettbelastungstest

Das Prinzip des Fettbelastungstests als indirektem Pankreasfunktionstest besteht in der oralen Administration von Lipiden zum Nachweis einer Lipämie (SIMPSON und DOXEY 1983; COLES 1986; LEIB 1991; MURDOCH 1991, BUNCH 1992). Die normale Absorption des Fettes weist auf eine volle Funktionsfähigkeit des gesamten Spektrums der Fettverdauung hin, d.h. auf eine intakte Mizellenbildung mit den biliären Salzen, Spaltung durch die Lipase, Absorption durch die Enterozyten und Aufnahme durch die Lymphe. Ein abnormes Testergebnis zeigt aber nicht, an welcher Stelle diese Funktionskette gestört ist (MURDOCH, 1991), weshalb WILLIAMS (1992) die Überprüfung der Fettassimilation anhand der Plasmatrübung für unzuverlässig hält. Allerdings findet sie als preiswerte Screening-Methode weiterhin Anwendung.

3.3.2.3.2 BT-PABA-Test

Der BT-PABA- oder Bentriomid-Test ermöglicht den Nachweis eines EPI-bedingten Mangels an Chymotrypsin, das unter physiologischen Bedingungen die Verbindung des N-Benzoyl-L-Tyrosil (BT) mit der intestinal resorbierbaren Paraaminobenzoessäure (PABA) spaltet und so den Nachweis von PABA im Blutplasma von Hunden ermöglicht (FREUDIGER und BIGLER, 1979; BATT und MANN, 1981; ZIMMER und TODD, 1985). Der Test ist somit ein Indikator für die Funktion der Proteinverdauung. WILLIAMS und BATT (1988) ermittelten für ihn eine Sensitivität von 95% und eine Spezifität von 63 % in der EPI-

Diagnostik. Die niedrige Spezifität weist darauf hin, daß trotz manifester EPI das Ergebnis eines BT-PABA-Tests normal sein kann, wie es WILLIAMS und BATT (1986) bei einem Hund mit manifester EPI und pathologischem cTLI-Wert beschrieben.

Für den Menschen betrug die Sensitivität des BT-PABA-Tests in Untersuchungen von STOCK et al. (1981) bei grenzwertig eingeschränkter Pankreasfunktion 40 % und bei manifester Pankreasinsuffizienz 63 %, die Spezifität lag bei 75 %. EHRHARD-SCHMELZER und LANKISCH (1981) geben eine Sensitivität 89,6 % und eine Spezifität von 92,9 % an.

Da der in Deutschland von der Fa. Hoffmann-LaRoche vertriebene BT-PABA-Test vom Markt genommen wurde, besteht für die Veterinärmedizin Bedarf an der Etablierung eines neuen, kommerziell erhältlichen Pankreasfunktionstests, wobei sich der im Folgenden aufgeführte Pankreolauryl-Test anbietet.

3.3.2.3.3 Pankreolauryl-Test

Der Pankreolauryl-Test (PLT) wird als Urin- oder Blutserumtest bisher nur in der Humanmedizin angewendet (EHRHARD-SCHMELZER und LANKISCH, 1981; LANKISCH, 1982; DOMSCHKE et al., 1989). Sein Prinzip beruht auf der Spaltung eines oral aufgenommenen Fluoreszein-Dilaurin-Esters durch die pankreasspezifische Cholesterolester-Hydrolase (CEH). CEH ist ein in den Azinuszellen des Pankreas gebildetes und im Rahmen der intestinalen Verdauung sezerniertes und aktiviertes Pankreasenzym, dessen natürliches Substrat lipophile Verbindungen sind (MEYER, 1989). Fluoreszeindilaurat bildet bei ungestörter Verdauungsfunktion im Intestinum eines gesunden Probanden zusammen mit Gallensäuren und Mono- sowie Diglyceriden wasserlösliche polymolekulare Aggregate, die Mizellen, wobei Fette und Gallensäuren als Lösungsvermittler des wasserunlöslichen Fluoreszeindilaurats dienen und somit eine Spaltung des Moleküls durch die CEH ermöglichen. CEH kann aber nur dann wirken, wenn infolge der Verseifung von Triglyceriden durch die Colipase A und Lipase Mono- und Triglyceride zur Mizellenbildung mit dem Fluoreszeindilaurat vorliegen. Somit ist die Menge gebildeter Mizellen und indirekt auch die Spaltung des Fluoreszeindilaurates zusätzlich von der Lipaseaktivität abhängig (RENCZES, 1985).

Durch enzymatische Hydrolyse entsteht wasserlösliches Fluoreszein, das intestinal resorbiert, in der Leber teilweise an Glukuronsäure gebunden wird und einen enterohepatischen Kreislauf durchläuft. Seine Elimination erfolgt renal (BARRY und BEHREND, 1985).

Die Fluoreszeinkonzentration im Urin, Blutplasma oder -serum läßt sich photometrisch ermitteln (RÖSCH und LORENZ, 1980). Die gemessene Fluoreszeinmenge ist proportional zur Aktivität der CEH und erreicht beim Menschen seinen Peak durchschnittlich nach ca. 4 Stunden. Bei Patienten mit einer EPI wird das Fluoreszeindilaurat in unveränderter Form mit den Fäzes ausgeschieden (KAFFARNIK et al., 1977; BARRY und BEHREND, 1985).

Die Testdurchführung erfolgt an 2 Tagen, wobei der Patient am ersten Testtag, dem PLT 1, in Kapseln verbrachtes Fluoreszeindilaurat aufnimmt. Für eine erfolgreiche Testdurchführung ist die parallele orale Verabreichung der Testkapseln und einer fettreichen Testmahlzeit essentiell (RENCZES, 1985). Die Bioverfügbarkeit des Fluoreszeindilaurates liegt bei 56 % (BARRY und BEHREND, 1985).

Zur Überprüfung einer möglichen Beeinflussung des Testergebnisses durch intestinale Resorptionsstörungen oder Ausscheidung des Fluoreszeins bei ungestörter Pankreasfunktion wird am Folgetag ein PLT 2 mit einer dem Fluoreszeindilaurat äquimolaren Menge unveresterten Fluoreszeins durchgeführt (MEYER-BETENRATH et al., 1978). Unverestertes Fluoreszein erreicht seine höchste Konzentration im humanen Blutserum nach 2 Stunden. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Aufnahme beträgt beim Menschen unter Einhaltung der empfohlenen Testdosis 100 % (BARRY und BEHRENDT, 1985). Auf die Anwendung des PLT 2 kann verzichtet werden, wenn anhand eines ausreichenden Anstieges der Fluoreszeinkonzentration im PLT 1 von einer ungestörten Pankreasfunktion ausgegangen werden kann (RÖSCH und LORENZ, 1980).

Die Sensitivität des Pankreolauryl-Tests liegt laut STOCK et al. (1981) bei grenzwertig eingeschränkter Pankreasfunktion des Menschen um 38 % und bei manifester Pankreasinsuffizienz um 67%, die Spezifität geben die Autoren mit 88 % an.

Beim Tier wurde der PLT bisher nur in einer experimentellen Studie bei Katzen eingesetzt. Anhand des Vergleiches der PLT-Ergebnisse von gesunden Katzen, Tieren mit experimentell induzierter chronischer Pankreatitis bzw. totaler Pankreasobstruktion zeigte sich, daß Katzen

mit gestörter Pankreasfunktion pathologisch veränderte PLT-Werte aufwiesen. Dabei nahm die Fluoreszeinkonzentration im Verlauf von Testwiederholungen über 9 Monate bei Katzen mit chronischer Pankreatitis kontinuierlich ab, wobei Tiere mit einer vollständigen Gangobstruktion sofort deutlich geringere Fluoreszeinkonzentrationen aufwiesen als gesunde Katzen (ZHAO et al., 1996).

Die Erfahrungen mit dem PLT bei Mensch und Katze lassen den Schluß zu, daß es sinnvoll erscheint, die diagnostische Relevanz des Testes zum Nachweis chronischer Pankreaserkrankungen des Hundes zu untersuchen. Daher wurde er in die vorliegende Arbeit mit aufgenommen.

3.3.2.3.4 Ceruletid-Test

Eine weitere Möglichkeit zur Pankreasfunktionsdiagnostik beim Hund stellt der Ceruletid-Test dar (SPILLMANN et al., 1994, SPILLMANN, 1995). Bei gesunden Hunden steigt die TLI-Konzentration im Blutserum nach Stimulation des exokrinen Pankreas mittels Bolusinjektionen von 0,3 µg/kg KM Ceruletid (Takus^(R); Pharmazia-Upjohn) intramuskulär nach durchschnittlich 20 min. hochsignifikant an ($p < 0,001$). Bei pankreatektomierten Beagles hingegen blieben die TLI-Basal- und Stimulationswerte unter 2,5 µg/l.

Untersuchungen an Patienten mit chronischer Enteritis oder klinisch manifester EPI haben gezeigt, daß durch die Anwendung des Ceruletid-Tests statistisch gesichert eine deutliche Unterscheidung zwischen Normfunktion und hochgradiger Pankreasinsuffizienz getroffen werden kann. Die Ergebnisse der klinischen Untersuchungen stützen die Hypothese, daß dieser hormonstimulierte Pankreasfunktionstest zur Einschätzung des Schweregrades einer Störung des exokrinen Pankreas einsetzbar ist (SPILLMANN et al., 1994, SPILLMANN, 1995). Inwieweit er jedoch zur Gradeinteilung der Pankreasinsuffizienz herangezogen werden kann, war Gegenstand von Untersuchungen im Vergleich mit morphologischen Methoden, die in der vorliegenden Arbeit vorgestellt werden.

3.4 Bildgebende Verfahren in der Pankreasdiagnostik

Die Rolle bildgebender Verfahren in der Diagnostik von Pankreaserkrankungen wird in der Humanmedizin darin gesehen, folgende vier Aufgaben zu erfüllen: (1) eine Organdiagnose zu stellen, (2) die räumliche Ausdehnung einer Pankreaserkrankung zu erfassen, (3) zur Abklärung der Differentialdiagnostik und der Ätiologie der Erkrankung beizutragen und (4) zu klären, ob ein chirurgischer Eingriff indiziert und auch durchführbar ist (VOGEL, 1993).

Zu den in der Pankreasdiagnostik verwendbaren bildgebenden Verfahren zählen Nativ- und Kontrastströntgen, Sonographie, Endosonographie, Laparoskopie, Computertomographie und endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP). Darüber hinaus besteht die Möglichkeit der chirurgischen Intervention mittels diagnostischer Laparotomie, die gleichzeitig therapeutische Eingriffe ermöglicht.

In der Veterinärmedizin existieren bisher Untersuchungen zur Bedeutung von Röntgen, Sonographie und Laparoskopie in der Pankreasdiagnostik des Hundes. Zu den in der Pankreasdiagnostik des Menschen diagnostisch wertvollen bildgebenden Verfahren wie der Endosonographie, der Computertomographie und der ERCP bestehen kaum oder keine Erfahrungen zur Anwendung beim Hund.

3.4.1 Röntgen

Röntgenaufnahmen des Abdomens können beim Hund nur Hinweise auf Veränderungen in der Pankreasregion geben, jedoch zu keiner eindeutigen Diagnose führen. Eine direkte röntgenologische Darstellung des Organs ist beim Hund nicht möglich und indirekt auf eine Pankreaserkrankung hinweisende Befunde gelten weder einzeln noch in der Kombination als pathognomonisch. Somit können Pankreaserkrankungen weder eindeutig nachgewiesen noch ausgeschlossen werden (OWENS, 1989; BURK und ACKERMANN, 1991; MALLECZEK, 1993).

Bei einer akuten oder chronischen Pankreatitis aber auch bei Tumoren des exokrinen Pankreas können folgende, einzelne, oder in unterschiedlichen Kombinationen auftretende Befunde erhoben werden, wobei die in Klammern angegebenen Prozentzahlen die Häufigkeit

nachgewiesener Veränderungen in einer Studie von HORNBUCKLE und KLEINE (1975) an 186 Hunden mit akuter Pankreatitis zeigen:

- 1 erhöhte Weichteildichte und verminderter Kontrast im rechten kranialen Abdomen (58 %)
- 2 nach links verlagertes Antrum des Magens mit gleichzeitiger Rechtsverlagerung des proximalen Duodenums (42 %)
- 3 starres, mit Gas gefülltes Duodenum (23 %)
- 4 nach kaudal verlagertes und gasgefülltes Colon transversum (9 %)
- 5 deutlicher Verlust der Detaillierbarkeit als Anzeichen einer Peritonitis
- 6 Verkalkungen im Pankreasparenchym bei einer chronischen Pankreatitis
- 7 gewellte Duodenal- oder Magenwand bei infiltrativ wachsendem Pankreastumor

(GIBBS et al., 1972; SUTER und LOWE, 1972; HORNBUCKLE und KLEINE, 1975; O'BRIEN, 1978; OWENS, 1989; BURK und ACKERMANN, 1991; KEALY, 1991; 1996; 2000).

Eine Kontrastmittelpassage unter röntgenologischer Kontrolle kann dazu beitragen, die Lage- und Wandveränderungen von Antrum, Pylorus und Duodenum besser darzustellen. Außerdem weist sie eine verzögerte Magenentleerungs- und Dünndarmpassagezeit infolge einer Reduktion der Peristaltik des Duodenums nach, die durch morphologische Pankreasveränderungen hervorgerufen wird (OWENS, 1989; KEALY, 1991).

Zusammenfassend ist einzuschätzen, daß eine Röntgenuntersuchung des Abdomens im Rahmen der Diagnostik einer akuten oder chronischen Pankreatopathie beim Hund nur Hinweise auf mögliche Veränderungen geben kann, aber immer mit der Gefahr einer Fehldiagnose im Sinne einer Über- oder Unterinterpretation erhobener Befunde verbunden ist.

In der Humanmedizin hat das Röntgen durch die Einführung der Sonographie, Computertomographie und der ERCP nur noch eine sehr untergeordnete Bedeutung in der Diagnostik von Pankreaserkrankungen, da es nur zum Nachweis von Kalkeinlagerungen oder Weichteilverschattungen im Pankreasbereich und von Gasansammlungen im Darm herangezogen werden kann (KRAMANN, 1989; CLASSEN, et al., 1991; VOGEL, 1993).

3.4.2 Abdominale Sonographie

Aufgrund seiner geringen Invasivität, der zunehmenden Verfügbarkeit und der Verbesserung der Qualität der Technik sowie der Untersucher gewinnt die abdominale Sonographie zunehmend auch in der Veterinärmedizin Bedeutung in der bildgebenden Diagnostik von Pankreaserkrankungen.

Das normale Pankreas stellt sich in seiner Echogenität weitgehend wie das umgebende Fettgewebe dar, was laut LAMB (1990) und GERWING (1993) eine eindeutige Organabgrenzung verhindert und eine sichere Identifikation nur unter Zuhilfenahme der umgebenden Organe ermöglicht. So verläuft der rechte Pankreasschenkel medio-dorsal des Duodenum descendens bis zur rechten Niere. Der linke Schenkel liegt zwischen der großen Krümmung des Magens und dem Colon transversum, dorsal der Leber und der Vena lienalis. Er endet am Milzhilus und dem kranialen Pol der linken Niere (KASER-HOTZ, 1993; RUPPERT, 1999b). SAUNDERS (1991) beschreibt den rechten Pankreasschenkel in seiner Echogenität ähnlich der des Lobus caudatus der Leber. Er kann auch leicht echogener sein. Der linke Pankreasschenkel hingegen ist etwas echoärmer als die Milz.

Ein weiteres Problem in der sonographischen Darstellung der Bauchspeicheldrüse besteht in seiner engen Assoziation zum Duodenum, so daß intraintestinales Gas die Pankreasdarstellung erschweren oder unmöglich machen kann. Gelegentlich ist es jedoch möglich, störendes Gas durch eine Umlagerung des Patienten zu verdrängen (BARR, 1992). Eine sonographisch unauffällige Pankreasregion schließt eine Pankreaserkrankung nicht aus (FLÜCKIGER, 1991), und Probleme in der Akzeptanz der abdominalen Sonographie durch Patienten mit schmerzhaftem Abdomen schränken zusätzlich die diagnostischen Möglichkeiten der an sich schon schwierigen Untersuchung der Pankreasregion deutlich ein (SAUNDERS 1991). Somit können sonographische Befunde zwar eine Diagnose stützen aber nicht sichern. Zusätzlich lassen sich pathologische Veränderungen durch akute oder chronische Pankreatitiden oder Tumoren des exokrinen Pankreas sonographisch nicht differenzieren (GERWING, 1993; LAMB et al., 1995; HITTMAYER, 1997).

Ödeme, Nekrosen oder Blutungen stellen sich als inhomogene, echoarme oder echoreiche Strukturen in der Pankreasregion dar. Sonographisch nachweisbare Veränderungen des Duodenum descendens beinhalten Starrheit, Dickwandigkeit und Gasfüllung. Außerdem sind

je nach Erkrankungsstadium eine Hypomotilität von Magen und Duodenum sowie Verklebungen mit Nachbarorganen beobachtet worden (NYLAND et al., 1983). Anzeichen einer akuten Pankreatitis sind häufig zu beobachtende, unklare Organgrenzen und extrapankreatische Veränderungen bzw. Nekrosen (RUPPERT, 1999a). Selten zu findende Veränderungen sind Erweiterungen des Pankreasganges, Vergrößerung der in der Duodenalwand gelegenen Pankreaspapille (LAMB, 1989; RUPPERT, 1999a) oder Pseudozysten (RUTGERS et al., 1985; SMITH und BILLER, 1998; VAN ENKEFORT et al., 1999). Die kleinsten, sonographisch noch nachweisbaren Neoplasien haben einen Mindestdurchmesser von 1–2 cm. Sie stellen sich entzündlichen Pankreaserkrankungen ähnlich echoarm dar (GERWING, 1993).

In der Humanmedizin gilt die abdominale Sonographie als Basisverfahren in der bildgebenden Diagnostik von Pankreatopathien (CLASSEN et al., 1991). Ihr Vorteil liegt insbesondere in der Möglichkeit, beliebig häufige Verlaufskontrollen durchführen zu können (THIEL, 1989; VOGEL, 1993). Allerdings bestehen auch beim Menschen Probleme in der eindeutigen sonographischen Differenzierung von chronischer Pankreatitis und Pankreaskarzinom, wofür technisch und methodisch aufwendigere Verfahren herangezogen werden müssen (THIEL, 1989; VOGEL, 1993).

3.4.3 Endosonographie

Die endosonographische Untersuchung des Pankreas erfolgt unter Verwendung von Geräten, die eine Kombination von Endoskopie und Ultraschalluntersuchung über natürliche Körperöffnungen ähnlich einer Gastroduodenoskopie oder über einen laparoskopischen Arbeitskanal ermöglichen. Aufgrund der hohen Gerätekosten wird diese Technik in der Veterinärmedizin bisher äußerst selten und nur innerhalb von Studien eingesetzt (LECOINDRE, 1993).

In der Humanmedizin liegt die Hauptindikation zur Endosonographie in der Suche von Kleinsttumoren und Metastasen in Leber und Pankreas, die mittels abdomineller Sonographie oder Computertomographie nicht darstellbar sind (CUESTA et al., 1993). Es lassen sich sogar Metastasen entdecken, die weder mit anderen, hochauflösenden Bildverfahren noch durch direkte Organpalpation erfaßbar sind (CLARKE et al., 1989), wobei über Erfolgsraten zwischen 80-100 % berichtet wird (RÖSCH et al., 1992; PIETRABIASSA et al., 1993). Von

Vorteil sind zusätzlich die punktgenaue Entnahme von Biopsieproben aus sonographisch auffälligen Herden (FORNARI et al., 1989) sowie die Möglichkeit, bereits präoperativ genaue Lage- und Größenangaben von Tumoren zu erhalten und somit das Ausmaß des chirurgischen Aufwandes einzuschätzen (CUESTA et al., 1993).

3.4.4 Laparoskopie

Die Laparoskopie ist in der abdominalen Diagnostik von der weniger invasiven Sonographie weitestgehend verdrängt worden (STROMBECK und GUILFORD 1991). Verschiedene Autoren dokumentierten jedoch die hervorragenden Möglichkeiten, die dieses minimalinvasive Verfahren in der morphologischen Pankreasdiagnostik auch durch die Gewinnung von Pankreasbiopstaten besitzt (GEYER, 1973; GEYER und SCHÄFER, 1979; MAGNE, 1990; KRAFT, 1993; WACKES 1996; TWEDT, 1999/2001).

Indikationen zur Laparoskopie ergeben sich bei klinischen und labordiagnostischen Hinweisen auf ein Malassimilationssyndrom insbesondere dann, wenn Labordiagnostik und Gastroduodenoskopie keine diagnostisch verwertbaren Befunde zur Therapie einer chronisch rezidivierenden, dünndarmassoziierten Diarrhoe erbringen. Auch chronisch rezidivierende Abdominalschmerzen und röntgenologische sowie sonographische Hinweise auf Pankreasveränderungen stellen Indikationen für eine Laparoskopie dar. Treten widersprüchliche Befunde zwischen den labordiagnostischen Pankreasparametern und pankreasspezifischen Funktionstests auf, die keine klare Diagnose hinsichtlich einer Organerkrankung ermöglichen, liegt eine weitere Indikation zur Laparoskopie vor.

Zielstellung dieser minimalinvasiven Untersuchungsmethode ist es, eine direkte visuelle Organbeurteilung des Pankreas mit der Möglichkeit zur Biopsieentnahme zu erreichen. Dabei ist sie in der Differenzierung zwischen Hepato- und Pankreatopathien und der histologischen Abgrenzung unterschiedlicher Pankreaserkrankungen hilfreich. Desweiteren wird eine Schweregradeinteilung und Malignitätsbeurteilung pathologischer Veränderungen möglich (TWEDT, 1999/2001). Die Laparoskopie dient somit als Entscheidungshilfe zur Festlegung einer konservativen oder chirurgischen Therapie.

Kontraindikationen für die Laparoskopie ergeben sich bei Narkoseunfähigkeit des Patienten, hämorrhagischer Diathese und sonographischen oder labordiagnostischen Hinweisen auf

intrabdominale Flüssigkeiten, die keine optimale Visualisierung in der Bauchhöhle ermöglichen. Im letzteren Fall sollte die Laparotomie vorgezogen werden. Dies ist auch angezeigt bei einer septischen Peritonitis und dem Verdacht auf multiple intraabdominale Adhäsionen. Das Vorliegen einer Zwerchfellshernie stellt eine weitere Kontraindikation dar, da für die Laparoskopie ein Kapnoperitoneum angelegt werden muß (TWEDT, 1999/2001).

Komplikationen, die beachtet werden müssen, sind in Rahmen der Laparoskopie provozierte Blutungen, Organperforationen und infektiös bedingte Peritonitiden bei ungenügender antiseptischer Vorbereitung von Patient, Instrumenten und Untersucher. Um Narkosezwischenfällen rechtzeitig begegnen zu können, ist ein intensives Patientenmonitoring notwendig. Des weiteren ist auf die Dichtigkeit der Trokare zu achten, um ein subkutanes Emphysem zu vermeiden. Nach Pankreasbiopsien können lokale Pankreatitiden und in seltenen Fällen Pankreaszysten auftreten (ADAMEK et al., 1996; TWEDT, 1999).

Die Laparoskopie ist bei ausreichender Erfahrung in der Methode als komplikationsarmes Verfahren anzusehen (ADAMEK et al., 1996). Schwerwiegende Komplikationen nach Pankreasbiopsien beim Hund wurden von unterschiedlichen Untersuchern bisher nach Laparoskopien oder Laparotomien nicht beobachtet (GEYER, 1973; GEYER und SCHÄFER, 1979; KRAFT 1993; WESTERMARCK et al., 1993; TWEDT 1999/2001).

Ziel der vorliegenden Untersuchungen ist es, die klinische Einsatzmöglichkeit und diagnostische Relevanz der Laparoskopie zur Ermittlung und Feindifferenzierung von Pankreatopathien beim Hund zu beurteilen.

3.4.5 Computertomographie

Die Computertomographie (CT) findet trotz ihres hohen technischen und finanziellen Aufwandes zunehmend auch beim Hund Anwendung und wird in der Veterinärmedizin als große Bereicherung in der bildgebenden Diagnostik angesehen (MAYRHOFER et al., 1995; VOORHOUT, 1995; MALLECZEK, 1996/1997). So wurden bereits Untersuchungsmethoden zur Diagnostik von Erkrankungen des Kopfes, des Gehirns und einzelner Gelenke etabliert, die z.T. schon routinemäßig Anwendung finden (LANG et al., 1988; FEENY und HARDY, 1992; MAYRHOFER et al., 1995; FRANKS et al., 1999; KNEISSL und HENNINGER,

2000; WALLA, 2000). In der Tumordiagnostik ist die Thorax-CT zum Mammatumorstaging beim Hund einsetzbar (FREDERIKSEN et al., 2000).

Auf der Basis der Kenntnis physikalischer Grundlagen und diagnostischer Möglichkeiten der CT (HATHCOCK und STICKLE, 1993; STICKLE und HATHCOCK, 1993; OTTENSEN und MOE, 1996) sowie CT-Studien zur caninen Anatomie ergeben sich auch neue Indikationsfelder zur Anwendung der CT in der Diagnostik abdominaler Erkrankungen (FIKE et al., 1980; RHODE et al., 1980; MAYRHOFER et al., 1995; VOORHOUT, 1995; ASSHEUER und SAGER, 1996; MALLECZEK, 1996/1997; KNEISSL et al., 1997). So eignet sich die abdominale CT beim Hund zum Nachweis von Lebertumoren (WOLFF et al., 1988), Nierentumoren (YAMAZOE et al., 1994) und portosystemischen Shunts (KLEITER et al., 1999).

Ein besonderer Vorteil der CT besteht in der möglichen Darstellung des Pankreas durch Röntgenstrahlen. Die Untersuchungsmethode avancierte in der Humanmedizin zum wichtigsten bildgebenden Verfahren in der Diagnostik von Pankreaserkrankungen. Dabei bestehen Indikationen zur Anwendung der CT in der Diagnostik akuter und chronischer Pankreatitiden, der Bestimmung von Ausdehnung und Stadium entzündlicher Prozesse, dem Nachweis von pankreatischen Pseudozysten und Abszessen sowie in der Tumorsuche (ANACKER et al., 1977; CLASSEN, 1991).

Erste physiologische CT-Befunde vom Pankreas des Hundes finden sich bei ASSHEUER und SAGER (1996). KNEISSL und POSCH (1999) führten einen Vergleich zwischen Sonographie und CT zum Nachweis pathologischer Pankreasbefunde beim Hund und publizierten Untersuchungen zur Lage und Form des unveränderten caninen Pankreas unter Verwendung von Tierkörpern und gesunden Kontrolltieren (PROBST und KNEISSL; 2001).

Von Nachteil für die Veterinärmedizin ist die unumgängliche Notwendigkeit, zu untersuchende Patienten für die CT-Untersuchung zu anästhesieren, was die Untersuchungsdauer erheblich verlängert (MAYERHOFER et al., 1995). Durch die extrem hohen Anschaffungs- und Betriebskosten sind zusätzlich durch die Tierbesitzer hohe Untersuchungskosten zu tragen, so daß die Einsetzbarkeit der CT bei veterinärmedizinischen Patienten derzeit noch deutlich reduziert ist (OTTENSEN und MOE, 1998).

Durch die Möglichkeit der Übernahme von Gebrauchtgeräten aus der Humanmedizin und der Entwicklung von privat geführten, spezialisierten diagnostischen Zentren wird der Nachteil hoher Kosten in Zukunft weniger Bedeutung haben, was die weitere wissenschaftliche Untersuchung der Möglichkeiten der CT insbesondere in der Pankreasdiagnostik des Hundes als sinnvoll erachten läßt. Daher wurde die kontrastmittelverstärkte CT in das vorliegende Untersuchungsvorhaben mit aufgenommen.

3.4.6 Endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP)

Die endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP) findet in der Humanmedizin Anwendung zur Diagnostik und Therapie von Erkrankungen des Gallengangsystems und des exokrinen Pankreas. In der Diagnostik ermöglicht sie die endoskopische Darstellung der Papillae und die röntgenologische Visualisierung der Gangsysteme des hepatobiliären Systems (Cholangiographie) und des exokrinen Pankreas (Pankreatikographie). Die Untersuchung kann durch Bürstenzytologien aus den Gangsystemen und eine Sphincter-Oddi-Manometrie erweitert werden. In der Humanmedizin avancierte dieses bildgebende Verfahren zum Goldstandard für den Nachweis einer chronischen Pankreatitis. Die therapeutischen Möglichkeiten der ERCP erstrecken sich beim Menschen von Papillotomie über Papillektomie, Drainierung und Stentung der Gallen- und Pankreasgänge bis hin zur Extraktion von Steinen aus den Gangsystemen (SOEHENDRA et al., 1987; HAFTER, 1988; POTT und SCHRAMEYER, 1992).

Indikationen zur endoskopisch retrograden Cholangiographie (ERC) sind posthepatischer Ikterus bzw. extrahepatische Cholestase infolge obstruierender Gallensteine, chronischer Entzündungsprozesse, Neoplasien oder postoperativer Gallengangsveränderungen. Außerdem kommt die ERC zur Anwendung, wenn aufgrund unklarer Ergebnisse einer intravenösen Cholangiographie Gallengangserkrankungen vermutet werden, Patienten auf intravenös verabreichte Kontrastmittel allergisch reagieren, der Verdacht auf eine akut-obstruktive Pankreatitis oder auf Papillenstenosen besteht bzw. eine Gallenblasenoperation vorbereitet wird. Die Indikation zur endoskopisch retrograden Pankreatikographie (ERP) wird in der Humanmedizin gestellt, wenn eine chronische Pankreatitis nachgewiesen und vom Pankreaskarzinom differenziert werden soll. (DICKINSON et al., 1973; REUBEN und COTTON, 1979; NAGATA et al., 1981; PAUL et al., 1993; RABAST, 1994).

Beim Einsatz der ERCP ist zu beachten, daß dieses Verfahren aufgrund seiner Invasivität die Gefahr einer Reihe von Komplikationen in sich birgt. So hat die Erfahrung in der Humanmedizin gezeigt, daß ein besonders hohes Komplikationsrisiko besteht, wenn Patienten an schweren kardiopulmonalen Erkrankungen, akuten Infektionen, Ösophagus- und Fundusvarizen, blutenden peptischen Ulzera und großen Pankreaszysten leiden oder ihre körperliche Verfassung einen chirurgischen Eingriff nicht zulassen würde (PAUL et al., 1993). Wird die Komplikationsrate in den 70iger und 80iger Jahren des letzten Jahrhunderts noch mit 2,2 % - 6,6% angegeben (NEBEL et al., 1975; BERNOULLI et a. 1977; BRANDES et al., 1981), lag sie in den 90iger Jahren ungefähr bei 0,7 – 2,0 % (POTT und SCHRAMEYER, 1992; PAUL et al., 1993). Mögliche Komplikationen können laut Angaben von PAUL et al., (1993) akute Pankreatitis (0,2 %), purulente Cholangitis (0,16%), Sepsis (0,12 %) sowie Verletzung des Ductus choledochus, Fehlinterpretation von Artefakten und durch eine Sedation bedingte Störungen sein (je 0,08%). Eine weitere Komplikation stellt die Superinfektion von Pankreaszysten dar. Durch Sepsis oder Sedation bedingte Komplikationen endeten in 0,04% der von PAUL et al. (1993) ausgewerteten Fälle letal.

Die Literaturrecherche zur ERCP beim Hund zeigte, daß sie bisher nur in einer einzigen Studie bei 10 Hunden (Körpermasse 15 – 20 kg) mit einer Erfolgsrate für die Papillendarstellung von 70 % und für die Pankreas- oder Gallengangdarstellung von 40 % eingesetzt wurde, um diese Methode beim Hund als Modell für die Ausbildung von Humanmedizinern zu etablieren (FALKENSTEIN et al., 1974). Dies weist auf erhebliche methodisch-technische Probleme hin, so daß die ERCP beim Hund bisher weder als Übungsmodell in der Humanmedizin noch als diagnostisches Verfahren in der Tiermedizin Anwendung fand.

Es ist bekannt, daß beim Hund im Gegensatz zu Mensch und Katze der Ductus choledochus und der Hauptgang des Pankreas nicht gemeinsam in einer Papille münden. Es kann zwar ein Verbindungsgang zwischen beiden bestehen, die Hauptpapille des Ductus choledochus ist beim Hund jedoch die Papilla major und die des Pankreasgangsystems die Papilla minor und 1-3 Papillae accessorii (NIELSON und BISHOP, 1954). Dieses getrennte Münden kann von Nutzen für die ERCP bei dieser Spezies sein.

Mögliche Indikationen zur ERCP beim Hund sind die Diagnostik und Differenzierung von chronischer Pankreatitis und Pankreaskarzinom sowie die differentialdiagnostische Abklärung

posthepatischer Cholestasen oder chronisch wiederkehrender Abdominalschmerzen, die u.a. auch durch Gallengangserkrankungen oder Papillenstenosen hervorgerufen werden können. Innerhalb der vorliegenden klinischen Studie soll in Analogie zur Humanmedizin die ERCP zur röntgenologischen Darstellung des Gallen- und Pankreasgangsystems von Hunden eingesetzt werden. Es ist Ziel, einen Untersuchungsmodus zu entwickeln, der beim Hund eine sichere endoskopische Darstellung und Kanülierung der Papillae major und minor ermöglicht und erste physiologische und pathologische ERCP-Befunde erheben läßt.

In Auswertung der Literatur wurden die Schwerpunkte der vorliegenden Arbeit im Hinblick auf eine klinische Umsetzung der Ergebnisse gelegt. So gehen die Untersuchungen zur Blutserumkonzentration der caninen pankreatischen Elastase und des caninen C-reaktiven Proteins der Fragestellung nach, ob durch die Verwendung dieser Parameter die Diagnostik und Schweregradeinteilung der akuten Pankreatitis des Hundes verbessert werden kann. Aufgrund der verwirrenden Fülle an Untersuchungsmöglichkeiten zur Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz des Hundes befaßt sich eine Reihe von Studien mit neuen labordiagnostischen Methoden und Pankreasfunktionstests. Dabei besteht die Forschungsaufgabe in der Klärung möglicher methodischer und patientenbezogener Einflüsse auf die diagnostische Relevanz der Laborparameter canine cTLI-Konzentration im Blutserum und canine pankreatische Elastasekonzentration im Kot. Gleiches gilt für die Überprüfung des Pankreolauryl- und Ceruletid-Tests, die ebenfalls zur Beurteilung von der Pankreasfunktionsstörungen eingesetzt werden können.

Wie die Literaturrecherche und die klinische Erfahrung zeigen, bestehen derzeit erhebliche Probleme, morphologisch bedingte Erkrankungen des exokrinen Pankreas zutreffend klinisch zu diagnostizieren. Hier können moderne bildgebende Verfahren eine hilfreiche Ergänzung bisheriger diagnostischer Methoden darstellen. Ob dabei die Laparoskopie, die Computertomographie oder die ERCP als Untersuchungsverfahren aufschlußreiche Befunde liefern können, soll ebenfalls im Rahmen der im Folgenden vorgestellten Studien untersucht werden.

4. Material und Methoden sowie Ergebnisse der Studien zum Teilprojekt I: „Labormethoden und Funktionstests zur Diagnostik akuter und chronischer Erkrankungen des exokrinen Pankreas“

Um die diagnostischen Möglichkeiten neuer labordiagnostischer Untersuchungsverfahren und Funktionstests zum Nachweis akuter und chronischer Erkrankungen des exokrinen Pankreas möglichst umfassend einschätzen zu können, wurden mehrere Studien durchgeführt. Im Rahmen der Diagnostik der akuten Pankreatitis des Hundes befaßte sich eine Studie mit der Einsetzbarkeit und der prognostischen Relevanz der speziespezifischen Blutserumparameter canine pankreatische Elastase (cE1) und canines C-reaktives Protein (cCRP). In der Labordiagnostik chronischer Erkrankungen des exokrinen Pankreas standen die Parameter canine trypsin-like immunoreactivity (cTLI) im Blutserum und cE1-Konzentration sowie Chymotrypsinaktivität im Chymus und Kot im Mittelpunkt des Interesses. Von den Pankreasfunktionstests wurde der diagnostische Wert des Pankreolauryl-Tests und des Ceruletid-Tests näher untersucht.

4.1 Untersuchungen zur Blutserumkonzentration der caninen pankreatischen Elastase (cE1) und des caninen C-reaktiven Proteins (cCRP) in der Diagnostik der akuten Pankreatitis des Hundes

Die innerhalb eines Kooperationsvorhabens mit Herrn Dr. S. Teigelkamp (Fa. ScheBo•Biotech AG, Gießen), Frau Prof. Dr. M. Krüger und Frau Dr. S. Börngen (Institut für Bakteriologie und Mykologie, Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Leipzig) sowie Herrn TA Jörg Korrell (MVK I, Justus-Liebig-Universität, Gießen) durchgeführten Untersuchungen zur Bestimmung der caninen pankreatischen Elastase (cE1) und des caninen C-reaktiven Proteins (cCRP) im Blutserum von Hunden hatten zum Ziel, die diagnostische und prognostische Relevanz dieser mittels speziesspezifischer ELISA quantitativ erfaßbaren Parameter zum Nachweis einer akuten Pankreatitis einzuschätzen. Anhand von Gruppenvergleichen beider Parameter bei Hunden mit ödematöser und nekrotisierender Pankreatitis sowie Patienten mit einer Niereninsuffizienz sollte geklärt werden, ob Gruppenunterschiede entsprechend der Grunderkrankung oder des Schweregrades auftreten.

4.1.1 Material und Methoden

Die Untersuchungen zur diagnostischen Relevanz der cE1- und cCRP-Konzentration im Blutserum von Hunden erfolgten mit klinisch gesunden Tieren sowie Patienten der MVK I, die entsprechend ihrer Grunderkrankungen in die Hauptgruppen „Akute Pankreatitis“ und „Primäre Niereninsuffizienz“ eingeteilt wurden. Innerhalb der Hauptgruppe „Akute Pankreatitis“ war außerdem eine Subdifferenzierung in die Untergruppen „Ödematöse Pankreatitis“ und „Pankreasnekrosen“ möglich. Die Patientengruppe „Primäre Niereninsuffizienz“ wurde in die Untersuchungen mit aufgenommen, da bekannt ist, daß Hunde mit einer eingeschränkten Nierenfunktion erhöhte Blutplasmaaktivitäten der Amylase und Lipase aufweisen können, obwohl keine Pankreatitis besteht (HUDSON und STROMBECK, 1977; POLZIN et al., 1981).

4.1.1.1 Auswahl der Hunde und Verifizierung der Diagnosen

Da die Konzentration der caninen cE1 im Blutserum klinisch gesunder Hunde bisher unbekannt ist, wurde dieser Parameter bei 16 gesunden Hunden, 13 Beagles und 3 Hunden der Rasse Foxhound Boehringer Ingelheim (FBI), untersucht, die an der MVK I als Blutspender Einsatz fanden und deren Gesundheitsstatus somit unter regelmäßiger klinischer und labordiagnostischer Kontrolle stand. Allen Hunden wurde im Rahmen von Routineblutentnahmen über die V. cephalica antebrachii mittels Kanüle Blut in ein Serumröhrchen entnommen. Innerhalb von maximal 1 Stunde erfolgte die Zentrifugation der Blutröhrchen bei 3000 U/min über 10 Minuten, um den Serumüberstand abzupipettieren und anschließend bis zur Analyse bei -18° C zu lagern. Der Versand der Proben an die Fa. ScheBo•Biotech AG, Gießen, sowie an das Institut für Bakteriologie und Mikrobiologie, Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig, erfolgte unter Verwendung von Trockeneis.

Die Patientengruppe „Akute Pankreatitis“ umfaßte 13 Hunde, die entsprechende klinische, plötzlich auftretende und differentialdiagnostisch auf eine akute Pankreatitis hinweisende Symptome zeigten und bei denen die Aktivität von mindestens einem der klassischen Pankreatitisparameter Amylase und Lipase im Blutplasma deutlich um mehr als das 3fache des oberen Referenzwertes erhöht war. Eine pathologisch-anatomische und histologische Verifizierung der Diagnose erfolgte zusätzlich bei 9 Tieren (Sektion: n = 5; Teilsektion: n = 2;

Laparotomie: n = 2), wobei Mitarbeiter des Institutes für Veterinär-Pathologie (Leitung: Prof. Dr. M. Reinacher) die histologischen Befunde erhoben. Die diagnostischen Laparotomien wurden an der Chirurgischen Veterinärklinik (Leitung: Prof. Dr. E. Schimke) durchgeführt.

Anhand des klinischen Verlaufes und/oder der morphologischen Diagnose wurden die Patienten in die Untergruppen „Ödematöse Pankreatitis“ und „Pankreasnekrosen“ eingeteilt. Ein Patient (Cocker „Yola“, 2 Jahre, weiblich) kam im zeitlichen Abstand von einem Jahr zweimal zur Vorstellung. Bei der Erstvorstellung litt das Tier an einer akut-nekrotisierenden und bei der Zweitvorstellung an einer akut-ödematösen Pankreatitis. Aufgrund der unterschiedlichen Diagnosen kamen die zu den jeweiligen Vorstellungszeitpunkten erhobenen Daten getrennt zur Auswertung, so daß der Patient doppelt aufgeführt wird. Daraus ergab sich für die Gruppe „Ödematöse Pankreatitis“ eine Patientenzahl von 6 und für die Gruppe „Pankreasnekrosen“ von 8 Tieren.

In die Hauptgruppe „Primäre Niereninsuffizienz“ wurden 6 Hunde aufgenommen, die im Blutplasma neben den deutlich erhöhten Nierenretentionsparametern Harnstoff und Kreatinin auch einen Anstieg der Amylase- und Lipaseaktivität aufwiesen, ohne jedoch klinische Hinweise auf eine akute Pankreatitis zu zeigen.

4.1.1.2 Labordiagnostische Methoden

Die Bestimmung der Amylaseaktivität im heparinisierten Blutplasma erfolgte mit dem kolorimetrischen Testkit Unimate 3 Amylase EPS (Roche), der die von der International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) empfohlene Referenzmethode zur Ermittlung der Amylaseaktivität darstellt (LORENTZ 1998). Sie beruht auf der enzymatischen Spaltung von 5 Ethyliden-G7-PNP durch die Amylase und der nachfolgenden Freisetzung von p-Nitrophenol durch Hydrolyse mittels α -Glucosidase. Die Intensität einer bei 405 nm gemessenen Gelbfärbung ist direkt proportional der Amylaseaktivität in der Probe. Die obere, an der MVK I verwendete Referenzwertgrenze liegt für die Amylaseaktivität bei 1970 U/l.

Die Lipaseaktivität wurde im heparinisierten Blutplasma mit den Testkits MPR1 und 3 (Boehringer) ermittelt, wobei Triolein durch die Einwirkung der Lipase enzymatisch in Monoglycerid und Ölsäure gespalten wird. Die entstehende Trübungsabnahme im Substrat

wird photometrisch bei 365 nm gemessen. Die an der MVK I verwendete obere Referenzwertgrenze beträgt 300 U/l.

Die Elastasekonzentration im Blutserum konnte durch Mitarbeiter der Fa. ScheBo•Biotech AG (Gießen) unter Verwendung eines speziesspezifischen ELISA gemessen werden, in dem monoklonale anti-canine-Elastase-Antikörper zur Anwendung kommen (EIM, 1998; SPILLMANN et al., 2001).

Die Ermittlung der cCRP-Konzentration im Blutserum erfolgte im Institut für Bakteriologie und Mykologie, Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Leipzig unter Verwendung eines speziesspezifischen ELISA (BÖRNGEN, 1999).

Die Bestimmung der Harnstoff- und Kreatininkonzentration im heparinisierten Blutplasma zur Abklärung einer dekompensierten Niereninsuffizienz wurde durch die medizinisch-technischen Assistentinnen des Labors der MVK I unter Verwendung des Autanalyzers Cobas-Mira (Hofmann La Roche) durchgeführt.

4.1.1.3 Statistische Methoden

Zur statistischen Datenbearbeitung erfolgte in Absprache mit Dr. K. Failing, Arbeitsgruppe Datenverarbeitung und Biomathematik am Institut für Veterinär-Physiologie (Leiter Prof. Dr. R. Gerstberger) die diskriptive Aufbereitung der Ergebnisse entsprechend der Kontroll- und Patientengruppen mit Hilfe des Computerprogrammes „Microsoft® Excell 97“ (Microsoft Corporation). Da die cE1-Konzentration der Kontroll- und Patientengruppe keiner Normalverteilung folgten, wurden die Urdaten zur statistischen Berechnung der Gruppenunterschiede logarithmisch transformiert und geometrische Mittelwerte (x_g) sowie Streufaktoren (SF) ermittelt. Gleiches gilt für die Amylase- und Lipaseaktivität der untersuchten Patientengruppen. Die cCRP-Konzentration wies in allen Patientengruppen eine Normalverteilung auf, so daß für diesen Parameter die Berechnung gruppenabhängiger Mittelwerte und Standardabweichungen notwendig war. Für die grafische Darstellung wurden „Box-and-Whisker-Plots“ unter Angabe der Gruppen-Mediane, Minima, Maxima und Quartile gewählt, wobei das Programm PlotIT for Windows 95/NT, Version 3.20 (Scientific Programming Enterprises, Haslett) zur Anwendung kam. Der statistische Gruppenvergleich erfolgte für alle Parameter mittels zweiseitigem t-Test für nicht verbundene Stichproben.

4.1.2 Ergebnisse der Untersuchungen zur cE1- und cCRP-Konzentration im Blutserum

Entsprechend der Patientenhauptgruppe „Akute Pankreatitis“ mit den Untergruppen „Ödematöse Pankreatitis“ und „Pankreasnekrosen“ sowie der Hauptgruppe „Primäre Niereninsuffizienz“ ergaben sich die im Folgenden aufgeführten Ergebnisse in der Rassen-, Alters- und Geschlechtsverteilung, der pathohistologischen Untersuchungen, der Harnstoff- und Kreatininkonzentration sowie der Amylase- und Lipaseaktivität im Blutplasma bzw. der Konzentrationen an cE1 und cCRP im Blutserum.

4.1.2.1 Rassen-, Alters- und Geschlechtsverteilung von gesunden Hunden, Patienten mit akuter Pankreatitis und Hunden mit Niereninsuffizienz

Von 16 klinisch gesunden Hunden gehörten 13 Tiere der Rasse Beagle und 3 der Rasse Foxhound Boehringer Ingelheim (FBI) an. Der Altersmedian lag bei 6 Jahren (2 – 11). Von 9 männlichen Tieren waren 4 kastriert von 7 weiblichen Hunden 2 Tiere (s. Tabelle 2).

Tabelle 2: Rassen-, Alters- und Geschlechtsverteilung von 16 klinisch gesunden Hunden

Nr.	Name	Rasse	Alter in Jahren	Geschlecht
1	Lasse	Beagle	3	männlich – kastriert
2	Minou	Beagle	6	weiblich
3	Marie	Beagle	6	weiblich
4	Ferdi	Beagle	2	weiblich
5	Paula	Beagle	9	weiblich – kastriert
6	Samson	Beagle	7	männlich
7	James	Beagle	6	männlich – kastriert
8	Nina	Beagle	8	weiblich – kastriert
9	Francis	Beagle	4	männlich
10	Marko	Beagle	11	männlich
11	Nino	Beagle	11	männlich – kastriert
12	Henry	Beagle	6	männlich – kastriert
13	Doro	Beagle	9	weiblich
14	Ulli	FBI*	2	männlich
15	Undine	FBI	5	weiblich – kastriert
16	Rob	FBI	3	männlich

*FBI: Foxhound Boehringer Ingelheim

Wie der Tabelle 3 zu entnehmen ist, setzt sich die Gruppe „Akute Pankreatitis“ aus 5 Mischlingen und 8 reinrassigen Hunden zusammen. Die Cocker-Hündin Yola wurde im Abstand von einem Jahr zweimal vorgestellt. Die Diagnostik ergab eine akut-nekrotisierende

Pankreatitis bei der Erstvorstellung (Patient Nr. 7; Yola 1) und eine ödematöse Pankreatitis bei der Zweitvorstellung (Patient Nr. 6, Yola 2). Da die Einteilung der Patienten sowie die Datenauswertung anhand der Diagnose erfolgten, und die Hündin zu getrennten Zeitpunkten beide Formen der akuten Pankreatitis aufweis, wurde sie entsprechend doppelt aufgeführt (s. Tabelle 3).

Tabelle 3: Rassen-, Alters- und Geschlechtsverteilung von 14 Hunden mit akuter Pankreatitis

Nr.	Name	Rasse	Alter in Jahren	Geschlecht
1	Dandy	Dogge	5	männlich
2	Dasti	Zwergschnauzer	13	männlich
3	Lucky	Mischling	7	männlich
4	Bill	Rottweiler	8	männlich
5	Charlie	Mischling	5	männlich – kastriert
6	Yola 2	Cocker	4	weiblich
7	Yola 1	Cocker	3	weiblich
8	Osa	Mischling	3	weiblich
9	Chipsie	Yorkshire Terrier	7	weiblich
10	Jack	Rottweiler	12	männlich
11	Domino	Pudel	9	männlich
12	Enzi	Rauhaardackel	14	weiblich
13	Moritz	Mischling	7	männlich
14	Viky	Mischling	6	männlich

Das Alter der Tiere mit einer akuten Pankreatitis lag im Median bei 7 Jahren (3 – 14) und es handelte sich um 8 männliche sowie 4 weibliche Hunde und einen kastrierten Rüden (s. Tabelle 3).

In der Gruppe „Primäre Niereninsuffizienz“ waren jeweils ein Hund der Rassen Collie, Boxer, Deutscher Schäferhund (DSH), Berner Sennenhund und Dogo Argentino sowie ein Mischling vertreten. Der Altersmedian lag bei 6 Jahren lag (4 – 8). Drei Tiere waren weiblich – kastriert, zwei männlich und ein Hund weiblich (s. Tabelle 4)

Tabelle 4: Rassen-, Alters- und Geschlechtsverteilung von 6 Hunden mit primärer Niereninsuffizienz

Nr.	Name	Rasse	Alter in Jahren	Geschlecht
15	Daisy	Collie	6	weiblich
16	Genia	Boxer	8	weiblich – kastriert
17	Till	Deutscher Schäferhund	8	männlich
18	Bijou	Berner Sennenhund	4	weiblich – kastriert
19	Juline	Dogo Argentino	6	weiblich – kastriert
20	Nero	Mischling	3	männlich

4.1.2.2 Pathohistologische Befunde von Hunden mit akuter Pankreatitis

Von 14 Hunden der Hauptgruppe „Akute Pankreatitis“ konnten bei 9 Tieren das Pankreas oder Biopate aus dem Organ pathohistologisch untersucht werden (s. Tabelle 5).

Tabelle 5: Pathomorphologische und -histologische Befunde von 9 Hunden mit akuter Pankreatitis

Pat.-Nr.	Name	Pathomorphologische und pathohistologische Befunde
5	Charlie	Pankreas: interstitielle Infiltrate mit Plasmazellen, Lymphozyten und Histiocyten, deutlicher Gehalt von neutrophilen Granulozyten in den Kapillarlumina, meist Kapillarendothel anhaftend Niere: chronische Nephritis, herdförmige gemischtzellige Infiltrate
6	Yola 2	Laparoskopie /-tomie: schwere Verwachsungen zwischen Pankreas, Darm und Leber, Pankreasbiopsie aus erreichbarem Gewebe Pankreasbiopsie: unauffälliger Befund
8	Osa	Pankreas: kleine Gruppennekrosen sowie mononukleäre, herdförmige interstitielle Infiltrate Niere: chronische Nephritis
9	Chipsie	Pankreas: massive, chronisch rezidivierende, nekrotisierende Pankreatitis mit Übergreifen auf die Duodenalwand und umliegendes Fettgewebe (Teilsektionspräparat)
10	Jack	Pankreas: hochgradig eitrig-nekrotisierende Pankreatitis
11	Domino	Pankreas: massive, chronisch rezidivierende, nekrotisierende Pankreatitis mit Übergreifen auf die Duodenalwand und umliegendes Fettgewebe (Teilsektionspräparat)
12	Enzi	Pankreas: herdförmige peri- und intrapankreatische Fettgewebsnekrosen mit pyogranulomatöser entzündlicher Reaktion
13	Moritz	Laparotomie: Im Corpus pancreatis dexter faustgroße Verdickung, mit Leber und Milz verwachsen, Corpus sinister und Caput derb, hart, höckrig Pankreasbiopsie: chronisch rezidivierende, nekrotisierende Pankreatitis
14	Viky	Pankreas: Nekrose, vakuolisierte Inselzellen

Innerhalb der pathohistologischen Untersuchungen konnten bei 7 Hunden (Patient 8 – 14) Nekrosen im Pankreas nachgewiesen werden. Bei den Patienten 9, 11, 12 traten die Pankreasnekrosen in Verbindung mit einer chronischen Pankreatitis auf. Da die Hunde mit schwerwiegenden akuten klinischen Symptomen vorgestellt wurden und somit den klinischen Verlauf einer akut-nekrotisierenden Pankreatitis zeigten, kamen auch sie in die Patientengruppe „Akute Pankreatitis“. Bei den Patienten 5 und 6 konnten keine Hinweise auf Nekrosen nachgewiesen werden. Es bestanden jedoch makroskopische (Patient 6) und histologische Hinweise (Patient 5) auf eine Pankreatitis.

4.1.2.3 Harnstoff- und Kreatininkonzentration im Blutplasma von Hunden mit akuter Pankreatitis oder mit primärer Niereninsuffizienz

Zur Abklärung einer dekompensierten Niereninsuffizienz als Ursache für den Anstieg der Blutplasmaaktivitäten von Amylase und Lipase wurde bei allen Patienten der Gruppen „Akute Pankreatitis“ und „Primäre Niereninsuffizienz“ die Konzentration von Harnstoff und Kreatinin im Blutplasma bestimmt (s. Tabellen 6 und 7).

Tabelle 6: Harnstoff- und Kreatininkonzentration im Blutplasma von 14 Hunden mit akuter Pankreatitis

Pat.-Nr.	Name	Harnstoffkonzentration in mmol/l	Kreatininkonzentration in $\mu\text{mol/l}$
1	Dandy	14,4	99,0
2	Dasti	9,7	84,2
3	Lucky	3,7	66,7
4	Bill	8,0	91,7
5	Charlie	139,2	1175,9
6	Yola 2	1,4	49,5
7	Yola 1	1,9	30,1
8	Osa	51,6	725,6
9	Chipsie	61,0	256,2
10	Jack	56,3	344,0
11	Domino	1,9	43,9
12	Enzi	2,3	44,2
13	Moritz	9,1	110,9
14	Viky	1,2	47,8

Von 14 Hunden der Gruppe „Akute Pankreatitis“ zeigten 4 Tiere (Patienten 5, 8, 9, 10) Erhöhungen der Harnstoff- und Kreatininkonzentration im Blutplasma als Hinweis auf eine Niereninsuffizienz. Wie der Tabelle 5 zu entnehmen ist, konnte bei den Patienten 5 und 8 zusätzlich zur Pankreatitis eine chronische Nephritis nachgewiesen werden.

Die Harnstoff- und Kreatininkonzentration der Hunde mit primärer Niereninsuffizienz war in jedem Fall deutlich erhöht (s. Tabelle 7). Eine morphologische Pankreasuntersuchung war bei keinem der Tiere möglich.

Tabelle 7: Harnstoff- und Kreatininkonzentration im Blutplasma von 6 Hunden mit Niereninsuffizienz

Pat.-Nr.	Name	Harnstoffkonzentration in mmol/l	Kreatininkonzentration in $\mu\text{mol/l}$
15	Daisy	18,1	227,7
16	Genia	27,8	294,2
17	Till	18,2	155,7
18	Bijou	30,4	439,6
19	Juline	14,9	529,4
20	Nero	25,4	341,7

4.1.2.4 Amylase- und Lipaseaktivität im Blutplasma von Hunden mit akuter Pankreatitis oder mit primärer Niereninsuffizienz

Wie der Tabelle 8 zu entnehmen ist, lag die Amylaseaktivität im Blutplasma von 14 Hunden der Patientengruppe „Akute Pankreatitis“ im Median bei 3.961 U/l (997 – 4.8880) bei einem geometrische Mittelwert $x_g = 5.012$ (SF = 2,51). Die Lipaseaktivität betrug im Median 8.445 U/l (506 – 94300), $x_g = 10.000$ U/l (SF = 5,01).

Tabelle 8: Amylase- und Lipaseaktivität im Blutserum von 15 Hunden mit akuter Pankreatitis unter Angabe von Median, Minimum und Maximum sowie geometrischem Mittelwert (x_g) und Streufaktor (SF)

Patient – Nr.	Name	Amylaseaktivität in U/l	Lipaseaktivität in U/l
1	Dandy	3.020	11.900
2	Dasti	4.775	1.665
3	Lucky	2.453	7.360
4	Bill	3.150	9.530
5	Charlie	8.064	38.750
6	Yola 2	2.699	5.380
7	Yola 1	8.060	20.130
8	Osa	24.010	94.300
9	Chipsie	48.880	90.300
10	Jack	3.430	16.780
11	Domino	1.679	3.865
12	Enzi	997	4.968
13	Moritz	4.492	506
14	Viky	5.590	3.900
Median		3.961	8445
Minimum		997	506
Maximum		48.880	94300
geometrischer Mittelwert (x_g)		5.012	10.000
Streufaktor (SF)		2,51	5,01

Patienten mit einer primären Niereninsuffizienz zeigten ebenfalls deutlich erhöhte Amylase- und Lipaseaktivitäten im Blutplasma (s. Tabelle 9).

Tabelle 9: Amylase- und Lipaseaktivität im Blutserum von 6 Hunden mit Niereninsuffizienz unter Angabe von Median, Minimum und Maximum sowie geometrischem Mittelwert (x_g) und Streufaktor (SF)

Patient - Nr.	Name	Amylaseaktivität in U/l	Lipaseaktivität in U/l
15	Daisy	3.501	6.930
16	Genia	4.704	25.170
17	Till	1.217	2.210
18	Bijou	2.012	1.230
19	Juline	1.647	1.208
20	Nero	2.620	19.180
Median		2.316	4.570
Minimum		1.217	1.208
Maximum		4.704	25.170
geometrischer Mittelwert (x_g)		2.512	5.012
Streufaktor (SF)		1,58	3,98

Bei den Patienten der Gruppe „Primären Niereninsuffizienz“ wurden geringere Aktivitätswerte ermittelt als in der Pankreatitisgruppe (s. Tabelle 9, Abbildung 1). So betrug die Amylaseaktivität im Median 2.316 U/l (1.217 – 4.704), $x_g = 2.512$ U/l (SF = 1,58) und die Lipaseaktivität 4.570 U/l (120 - 5170), $x_g = 5.012$ U/l (SF = 3,98).

Der statistische Gruppenvergleich mittels t-Test unter logarithmischer Transformation der Meßwerte ergab keinen signifikanten Unterschied in der Lipaseaktivität der Gruppen „Akute Pankreatitis“ und „Niereninsuffizienz“ ($p = 0,344$). Der Gruppenunterschied für die Amylaseaktivität verfehlte knapp die Signifikanz ($p = 0,0523$), wobei die Amylaseaktivität in der Gruppe „Niereninsuffizienz“ im Durchschnitt geringer war als in der Gruppe „Akute Pankreatitis“.

4.1.2.5 Konzentration caniner pankreatischer Elastase (cE1) im Blutserum von gesunden Hunden, Patienten mit akuter Pankreatitis und Hunden mit primärer Niereninsuffizienz

Bei 16 gesunden Hunden wurde im Median eine cE1-Konzentration von 55,8 ng/ml (32,1 – 659,3) ermittelt. Der geometrische Mittelwert x_g lag bei 79,4 ng/ml (SF = 2,23; s. Tabelle 10).

Tabelle 10: Elastasekonzentration im Blutserum von 16 klinisch gesunden Hunden unter Angabe von Median, Minimum und Maximum sowie geometrischem Mittelwert (x_g) und Streufaktor (SF)

Hund - Nr.	Name	Elastasekonzentration in ng/ml
1	Lasse	34,5
2	Minou	42,6
3	Marie	80,9
4	Ferdi	52,3
5	Paula	193,9
6	Samson	39,2
7	James	61,8
8	Nina	659,3
9	Francis	52,2
10	Marko	32,1
11	Nino	112,8
12	Henry	33,5
13	Doro	128,8
14	Ulli	121,6
15	Undine	45,9
16	Rob	59,3
Median		55,8
Minimum		32,1
Maximum		659,3
Geometrischer Mittelwert (x_g)		79,4
Streufaktor (SF)		2,23

Bei Hunden mit einer akuten Pankreatitis lagen die cE1-Werte im Median mit 160 ng/ml (24 – 1720), $x_g = 199,5$ (SF = 3,55) deutlich höher als bei gesunden Probanden (s. Tabelle 11).

Um zu klären, ob anhand der cE1- und/oder cCPR-Konzentration im Blutserum Hinweise auf nekrotisierende Prozesse im Pankreas gefunden werden können wurden entsprechend des klinischen Verlaufs und/oder morphologischer Befunde die Untergruppen „Ödematöse Pankreatitis“ (Patienten 1 - 6) und „Pankreasnekrosen“ (Patienten 7 - 14) gebildet. Die 6 Hunde mit einer ödematösen Pankreatitis zeigten im Median cE1-Konzentrationen von 226,7 ng/ml (47 – 1096), $x_g = 199,5$ (SF = 4,26). Die 8 Tiere mit Pankreasnekrosen wiesen cE1-Median-Werte von 160 ng/ml (24 – 1720) auf, wobei der geometrische Mittelwert bei $x_g = 199,5$ (SF = 3,39) lag.

Tabelle 11: Elastasekonzentration im Blutserum von Hunden mit ödematöser Pankreatitis (Patienten Nr. 1 – 6) und Pankreasnekrosen (Patienten 7 – 14) unter Angabe von Median, Minimum und Maximum

Patient - Nr.	Name	Elastasekonzentration in ng/ml
1	Dandy	1096
2	Dasti	47
3	Lucky	65
4	Bill	845
5	Charlie	388,3
6	Yola 2	52
7	Yola 1	164
8	Osa	476
9	Chipsie	152
10	Jack	24
11	Domino	1720
12	Enzi	156
13	Moritz	104
14	Viky	268
Median		164
Minimum		24
Maximum		1720
Geometrischer Mittelwert (x_g)		199,5
Streu faktor (SF)		3,55

Die 6 Hunde mit einer Niereninsuffizienz wiesen im Median cE1-Werte von 43,3 ng/ml (5,0 – 182,0) auf. Der geometrische Mittelwert x_g betrug 31,6 ng/ml (SF = 4,89; s. Tabelle 12).

Tabelle 12: Elastasekonzentration im Blutserum von 6 Hunden mit Niereninsuffizienz unter Angabe von Median, Minimum und Maximum sowie geometrischem Mittelwert (x_g) und Streufaktor (SF)

Patient - Nr.	Name	Elastasekonzentration in ng/ml
16	Daisy	132
17	Genia	182
18	Till	5,0
19	Bijou	76
20	Juline	10,5
21	Nero	7,5
Median		43,3
Minimum		5,0
Maximum		182
Geometrischer Mittelwert (x_g)		31,6
Streu faktor (SF)		4,89

In der Abbildung 1 sind die Unterschiede in der cE1-Konzentration zwischen den Gruppen „Gesunde Hunde“, „Akute Pankreatitis“ und „Niereninsuffizienz“ im Form von Box-and-Whisker-Plots für die Median-Konzentration grafisch dargestellt.

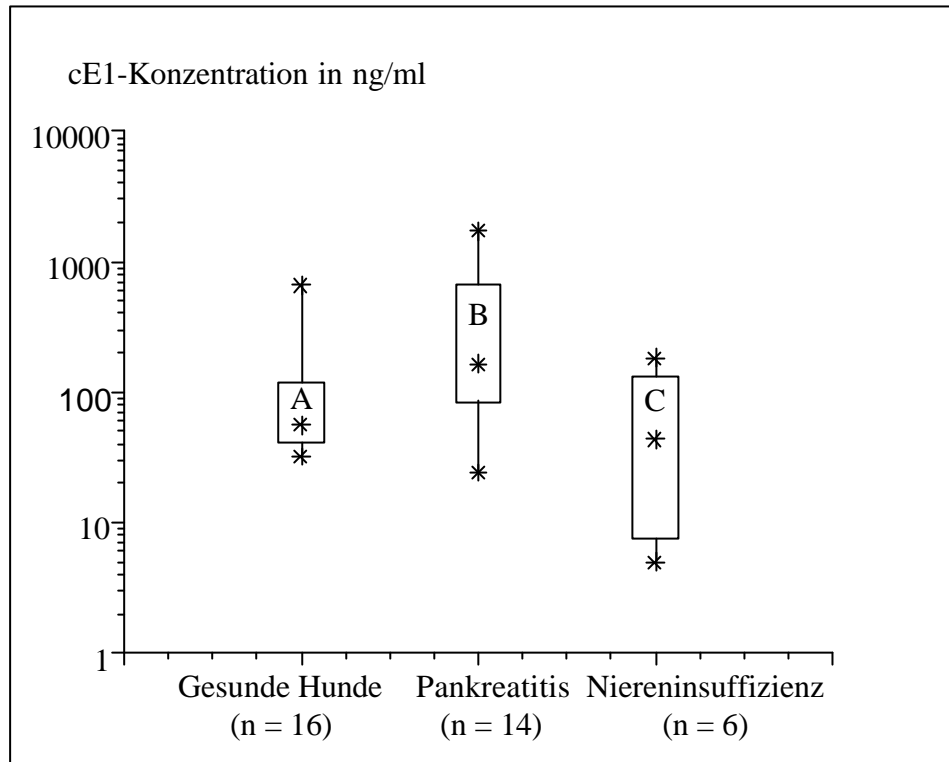


Abbildung 1: Box-and-Whisker-Plots für die Median-Konzentration der pankreatischen Elastase (cE1) im Blutserum von gesunden Hunden (n = 16), Hunden mit akuter Pankreatitis (n = 14) und Patienten mit Niereninsuffizienz (n = 6)

Da die Meßwerte der cE1-Konzentration aller Gruppen keiner Normalverteilung folgten, wurden sie für den statistischen Gruppenvergleich mittels t-Test logarithmisch transformiert. Die Berechnungen ergaben, daß zwischen den Gruppen „Gesunde Hunde“ und „Niereninsuffizienz“ kein signifikanter Unterschied in der Höhe der cE1-Werte bestand ($p = 0,243$). Dem gegenüber lagen die cE1-Werte der Gruppe „Akute Pankreatitis“ signifikant höher als die der Gruppen „Gesunde Hunde“ ($p = 0,019$) und „Niereninsuffizienz“ ($p = 0,033$). Die Prüfung auf einen Gruppenunterschied zwischen Patienten mit einer ödematösen Pankreatitis (n = 6) oder Pankreasnekrosen (n = 8) ergab keine Signifikanz ($p = 0,996$).

4.1.2.6 Konzentration des caninen C-reaktiven Proteins (cCRP) im Blutserum von Hunden mit ödematöser und nekrotisierender Pankreatitis

Die Konzentration der cCRP im Blutserum wurde bei 14 Hunden mit einer akuten Pankreatitis ermittelt, die anhand des klinischen Verlaufes und/oder des pathohistologischen Befundes in die Untergruppen „Ödematöse Pankreatitis“ (n = 6) und „Pankreasnekrosen“ (n = 8) eingeteilt wurden. Wie den Tabellen 13 und 14 zu entnehmen ist, zeigte sich dabei, daß Patienten der Untergruppe „Ödematöse Pankreatitis“ im Mittelwert geringere cCRP-Werte von $70,0 \pm 67,9 \mu\text{g/ml}$ aufwiesen als Hunde der Untergruppe „Pankreasnekrosen“ von $385,6 \pm 239,6 \mu\text{g/ml}$.

Tabelle 13: Konzentration an caninem C-reaktivem Protein (cCRP) im Blutserum von 6 Hunden der Untergruppe „Ödematöse Pankreatitis“ unter Angabe von Mittelwert und Standardabweichung

Patient - Nr.	Name	cCRP – Konzentration in $\mu\text{g/ml}$
1	Dandy	52
2	Dasti	119
3	Lucky	28
4	Bill	7
5	Charlie	30
6	Yola 2	184
Mittelwert		70,0
Standardabweichung		67,9

Tabelle 14: Konzentration an caninem C-reaktivem Protein (cCRP) im Blutserum von 8 Hunden der Untergruppe „Pankreasnekrosen“ unter Angabe von Mittelwert und Standardabweichung

Patient - Nr.	Name	cCRP-Konzentration in $\mu\text{g/ml}$
7	Yola 1	817
8	Osa	120,7
9	Chipsie	430
10	Jack	244
11	Domino	390
12	Enzi	109
13	Moritz	602
14	Viky	372
Mittelwert		385,6
Standardabweichung		239,6

Die Abbildung 2 veranschaulicht die Unterschiede in den cCRP-Konzentrationen zwischen den Patientengruppen „Ödematöse Pankreatitis“ und „Pankreasnekrosen“. Die Meßwerte beider Patientengruppen folgten einer Normalverteilung.

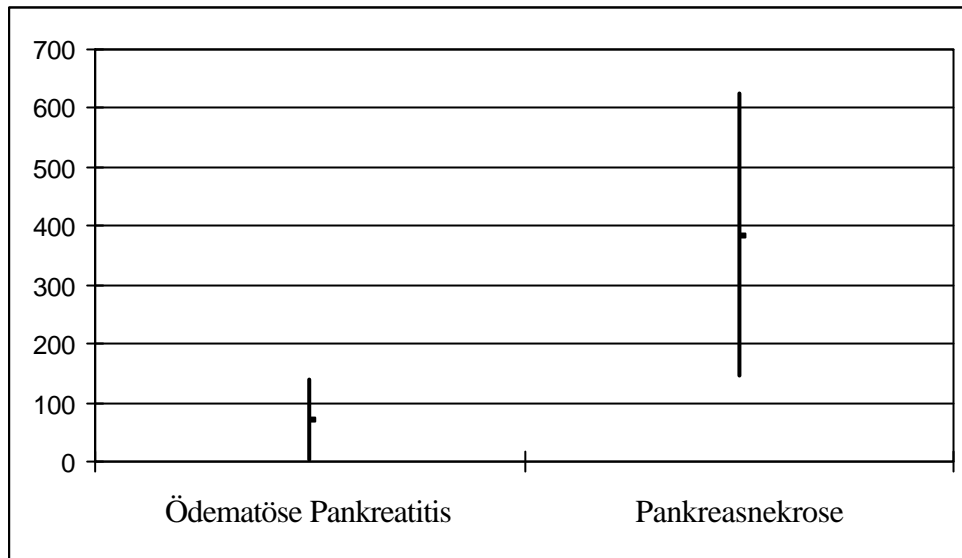


Abbildung 2: Konzentration des caninen C-reaktiven Proteins (cCRP) im Blutserum von Hunden mit ödematöser Pankreatitis (n = 6) und Patienten mit Pankreasnekrosen (n = 8) dargestellt als Mittelwerte und Standardabweichungen

Der statistische Gruppenvergleich im t-Test ergab einen signifikanten Unterschied in der cCRP-Konzentration zwischen beiden Patientengruppen ($p = 0,007$).

4.2 Untersuchungen zum Ergebnisvergleich eines Radioimmunoassay (RIA) und eines Enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) für die Ermittlung der Blutserumkonzentration von caniner trypsin-like immunoreactivity (cTLI)

Studien und Einzelfallberichte zur Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz (EPI) beim Hund anhand des Nachweises der caninen trypsin-like immunoreactivity (cTLI) im Blutserum unter Verwendung eines ELISA belegten, daß bei Patienten mit nachgewiesener EPI cTLI-Werte in Referenzbereich auftreten können (SPILLMANN, 1995 / 1996). Als möglich Ursachen wurden unterschiedliche Verläufe in der Entwicklung einer EPI diskutiert. Ein weiterer Grund für falsch negative cTLI-Befunde können ELISA-bedingte Fehlmessungen sein, da in diesen Untersuchungen nicht der anhand mehrerer Studien validierte RIA verwendet werden konnte (WILLAMS und BATT 1982 / 1988). Um zu klären, ob die Höhe der im Blutserum von Hunden ermittelten cTLI-Werte von der verwendeten Testmethode abhängig ist, kamen zur cTLI-Ermittlung bei Hunden mit chronischen gastrointestinalen Störungen parallel der RIA und ELISA zur Anwendung.

4.2.1 Material und Methoden

Im Rahmen der Studie wurden 36 Blutserumproben von 17 Hunden untersucht, die an der MVK I mit dem Leitsymptom chronische Diarrhoe mit Gewichtsverlust oder chronisch rezidivierende gastrointestinale Störungen vorgestellt wurden und bei denen eine Indikation zur Abklärung einer EPI bestand.

4.2.1.1 Verifizierung der Diagnosen

Um eine EPI zu bestätigen oder auszuschließen, kamen bei allen 17 Tieren die Ermittlung der Chymotrypsinaktivität im Kot (REUSCH, 1986; FISCHER und MÜLLER, 1993) und bei 15 Hunden der Nachweis unverdauter Nahrungsbestandteile im Kotausstrich (Verdaulichkeitsuntersuchung) zur Anwendung (CANFIELD und FAIRBURN, 1981; COLES, 1986; SIMPSON und DOXEY, 1988). Als Funktionstests wurden bei 16 Tieren der Ceruletid-Test und bei 10 Patienten der einfache und der erweiterte Fettbelastungstest durchgeführt (SIMPSON und DOXEY 1983; BUNCH, 1992; SPILLMANN et al., 1994; SPILLMANN, 1995).

Die photometrische Ermittlung der fäkalen Chymotrypsinaktivität erfolgte im Labor Laboklin (Bad Kissingen) unter Verwendung des Monotest[®] Chymotrypsin (Boehringer Mannheim). Der pathologische Bereich für diesen Parameter liegt bei Werten < 1,0 U/g. Werte zwischen 1,0 und 3,0 U/g werden als für eine EPI fraglich angesehen (REUSCH, 1986; FISCHER und MÜLLER, 1993).

Zur Verdaulichkeitsuntersuchung kamen Ausstriche von Kotproben zur Anwendung, in denen mikroskopisch im Nativpräparat der Anteil an Muskelfasern und nach Färbung mittels Sudan-III- oder Lugol-Lösung der Gehalt an Fettkügelchen bzw. Stärke semiquantitativ ermittelt wurde. Patienten mit einer EPI können aufgrund der bestehenden Maldigestion einen erhöhten Gehalt an unverdauten Nahrungsbestandteilen im Kot aufweisen (CANFIELD und FAIRBURN, 1981; COLES, 1986; SIMPSON und DOXEY, 1988).

Im Rahmen des Ceruletid-Tests wurde bei 16 Hunden nach intramuskulärer Applikation von 0,3 µg/kg KM Ceruletid (Takus[®], Pharmacia & Upjohn) und 0,1 ml Lidocain 2% in der Mischspritze zu den Zeitpunkten 0 und 20 Minuten Blutproben zur cTLI-Bestimmung mittels RIA und ELISA entnommen (SPILLMANN et al., 1994; SPILLMANN, 1995). Bei einem Patienten fand nach 4 Wochen eine wiederholte Durchführung des Ceruletid-Tests statt.

Der Fettbelastungstest ermöglicht eine Beurteilung der Fettdigestion und -absorption nach oraler Gabe von 2,0 ml Maiskeimöl und somit den Nachweis von Verdauungsstörungen (SIMPSON und DOXEY 1983; BUNCH, 1992). Den 10 Tieren wurden zur Basalwertbestimmung der Blutplasmakonzentration an Triglyceriden Blut entnommen. Im einstündigen Abstand über 4 Stunden erfolgten danach Blutentnahmen zur Verlaufskontrolle der Triglyceridkonzentration. Fand kein Anstieg der Triglyceridwerte statt, wurde der Test am Folgetag unter Zusatz von Pankreasenzymen wiederholt.

Eine direkte morphologische Untersuchung des Pankreas mittels Laparoskopie/-tomie oder Sektion war bei 4 Hunden möglich. Zur differentialdiagnostischen Abklärung chronischer Enteropathien kam bei 10 Patienten eine Gastroduodenoskopie mit Biopsie zur Anwendung.

4.2.1.2 Labordiagnostische Methoden zur cTLI-Bestimmung

Innerhalb der Routinediagnostik wurden die Serumproben bei Zimmertemperatur an das Labor Laboklin, Bad Kissingen (Dr. E. Müller), versendet und dort einen Tag nach der Blutentnahme die cTLI-Konzentration in den Serumproben unter Anwendung eines ELISA ermittelt. Zur cTLI-Analyse mittels RIA wurden 1,0 ml des gewonnenen Blutserums bis zur Testdurchführung im Labor biocontrol, Mainz (Dr. K. Laidinger), bei -20°C eingefroren.

Der im Labor Laboklin verwendete cTLI-ELISA (RCB Associate) besteht aus antikörperbeschichteten Mikrotiterplatten, 6 Standardlösungen, mit 0 (NSB); 0,3; 1,0; 3,0; 10,0 und 30,0 ng/ml caninem Trypsin, einer Positivkontrolle, Antikörperlösung, Avidin-Alkalische-Phosphatase-Konjugat, Peroxidase-Substrat-Tabletten, Substratpuffer, Hydroxygenperoxid (30%) und Stopreagenz ($2\text{NH}_2\text{SO}_4$). Die Testreaktionen auf der Platte wurden mit einem 492-nm-Absorptionsfilter gemessen.

Für den cTLI-RIA kam im Labor biocontrol das Testsystem von Diagnostic Products Corporation (DPC) entsprechend den Herstelleranweisungen zum Einsatz.

4.2.1.3 Statistische Methoden

Der statistische Ergebnisvergleich der ELISA- und RIA-Resultate erfolgte durch die Arbeitsgruppe Datenverarbeitung und Biostatistik (Leiter AOR Dr. K. Failing) am Institut für Veterinär-Physiologie (Prof. Dr. R. Gerstberger) unter Verwendung des Statistikprogrammpaketes BMDP (DIXON, 1993). Zur Datenbeschreibung wurden die Meßwerte als Korrelationsdiagramm im Original und im doppeltlogarithmischen Papier graphisch dargestellt. Die Auswertung der Unterschiede zwischen den Resultaten beider Labormethoden wurde mit dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen (Programm BMDP3D) vorgenommen. Die Untersuchung der Zusammenhänge der Meßdaten erfolgte durch Regressionsanalyse (Programm BMDP6D) unter Berechnung der Hauptkomponentengeraden für gleichberechtigte Variable und der Korrelationskoeffizienten (r) sowie der Überprüfung auf Signifikanz. Im Gegensatz zur gewöhnlichen Regressionsanalyse wurden bei der Berechnung der Hauptkomponentengleichung die Summe der quadrierten, senkrecht zum Graphen der resultierenden Geraden liegenden Abweichungen zu den Meßzeitpunkten gebildet und so beide Meßgrößen gleichberechtigt behandelt.

4.2.2 Ergebnisse der Untersuchungen zum Vergleich zwischen cTLI-RIA und ELISA

Bei den in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten zeigten sich die im Folgenden aufgeführte Rassen-, Alters- und Geschlechtsverteilungen sowie Leitsymptome. Die Patienten wurden entsprechend des im RIA ermittelten cTLI-Ergebnisses in die Gruppen „EPI“ und „Enteropathie“ eingeteilt, da für dieses Untersuchungsverfahren eine hohe diagnostische Sicherheit nachgewiesen wurde (WILLIAMS und BATT, 1988). Danach erfolgten Gruppenvergleiche für die Ergebnisse der fäkalen Chymotrypsinaktivität, der Verdaulichkeitsuntersuchung und des Fettbelastungstests. Zur Ermittlung der Korrelation der cTLI-Ergebnisse aus RIA und ELISA wurden die Resultate beider Testverfahren aus allen 36 Serumproben herangezogen.

4.2.2.1 Rassen-, Alters-, Geschlechtsverteilung und Leitsymptome von Hunden mit chronischen gastrointestinalen Störungen

Die bei 17 an der MVK I vorgestellten Hunden erhobenen Daten zur Rassen-, Alters und Geschlechtsverteilung sowie zu den klinischen Leitsymptomen sind in der Tabelle 14 zusammengestellt.

Innerhalb der Studie wurden 9 Deutsche Schäferhunde (DSH), 3 Mischlinge, und jeweils ein Bernhardiner, Hovawart, Husky, Pudelpudel sowie Riesenschnauzer untersucht. Das Alter der Tiere lag im Median bei einem Jahr (0,5 – 8,0) und die Erkrankungsdauer zwischen 10 Tagen und 4 Jahren. Bei allen Tieren standen gastrointestinale Störungen im Vordergrund des Erkrankungsgeschehens.

Tabelle 14: Rassen-, Alters-, Geschlechtsverteilung und klinische Leitsymptome von 17 Hunden mit chronischen gastrointestinalen Störungen

Pat.-Nr.	Rasse	Alter (Jahre)	Geschlecht	Leitsymptome
1	Bernhardiner	3	weiblich	seit 7 Monaten rezidivierend Vomitus und Diarrhoe
2	DSH	1	männlich	seit 9 Monaten breiiger Kot, häufiger Kotabsatz, Gewichtsverlust, Tenesmus ani
3	DSH	3	männlich	seit 3 Monaten Polyphagie, Massenkot gelb, Borborygmus, Gewichtsverlust
4	DSH	7	weiblich	seit 4 Monaten rezidivierende Diarrhoe, Borborygmus, Bauchschmerzen
5	DSH	5	männlich	seit 2,5 Wochen Diarrhoe 3x täglich, Gewichtsverlust, Leistungsabfall
6	DSH	1	weiblich	seit 5 Wochen Polyphagie, Massenkot, Gewichtsverlust, Polydipsie
7	DSH	2	weiblich – kastriert	seit 4 Wochen Polydipsie, Polyurie, Diarrhoe, Gewichtsverlust, Krampfanfälle
8	DSH	1	männlich	seit 3 Wochen rezidivierende Diarrhoe, Vomitus
9	DSH	1	weiblich	seit 2 Monaten Polyphagie, Allotriophagie, breiiger Kot
10	DSH	1	männlich	seit 6 Wochen breiige Diarrhoe
11	DSH-Mischling	1	männlich	seit 2 Monaten Polyphagie, Massenkot gelb, Gewichtsverlust
12	Hovawart	6	weiblich	seit 2 Jahren Diarrhoe mit rezidivierender Apathie und Bauchschmerz
13	Husky	0,5	weiblich	seit 4 Monaten Diarrhoe, Polyphagie
14	Mischling	8	männlich	seit 4 Jahren Polyphagie, Massenstuhl, Gewichtsverlust (Enzymsubstitution)
15	Mischling	1	männlich	seit 9 Monaten Koprophagie, 5-6x täglich Vomitus, Allotriophagie
16	Pudel	7	männlich	seit 5 Jahren rezidivierend Vomitus und Diarrhoe mit Bauchschmerzen
17	Riesenschnauzer	0,75	weiblich	seit 10 Tagen breiiger Kot, Gewichtsverlust, Besserung auf Enzymsubstitution

4.2.2.2 Ergebnisse des Ceruletid-Tests und der cTLI-Bestimmung mittels RIA und ELISA

Von 17 untersuchten Hunden konnte bei 16 Tieren der Ceruletid-Test durchgeführt werden. Bei einem Tier (Patient 6) erfolgte im Abstand von 4 Monaten eine cTLI-Einmalbestimmung. Unter Verwendung des RIA wurden bei 9 Tieren (Patienten 2, 3, 4, 5, 6, 11, 12, 14, 16) cTLI-Werte $< 5,0 \mu\text{g/l}$ ermittelt, wobei nur 2 Tiere (Patient 4, 16) im Ceruletid-Test cTLI-Konzentrationen im fraglichen Bereich zwischen $2,5$ und $5,0 \mu\text{g/l}$ aufwiesen. Die übrigen Tiere zeigten stets cTLI-Werte $< 2,5 \mu\text{g/ml}$. Aufgrund der im RIA ermittelten cTLI-Ergebnisse wurden bei allen 9 Hunden die Enddiagnose „EPI“ gestellt. Die morphologische Verifizierung einer Pankreasatrophie war bei 4 Tieren möglich (Patienten 5, 6, 12, 14). Patient 16 litt zusätzlich zur EPI noch an einem manifesten Diabetes mellitus. Im ELISA zeigten 3 von 9 Hunden mit EPI (Patienten 4, 5, 7) cTLI-Werte im fraglichen und 2 Tiere (Patienten 6, 14) im Referenzbereich $> 5,0 \mu\text{g/l}$ (s. Tabelle 15).

Bei 8 von 17 Hunden wurden mittels RIA cTLI-Werten $> 5,0 \mu\text{g/l}$ ermittelt und somit eine EPI als Ursache für die gastrointestinalen Störungen ausgeschlossen, was zur Einordnung der Tiere in die Patientengruppe „Enteropathie“ führte. Ein Tier dieser Gruppe (Patient 17) zeigte im ELISA pathologische cTLI-Ergebnisse $< 2,5 \mu\text{g/ml}$. Bei 6 Tieren (Patienten 1, 8, 9, 13, 15, 17) konnte mittels Endoskopie eine chronisch infiltrative Enteritis verifiziert werden. Als Krankheitsursache wurde für die Patienten 7 und 10 ein Diabetes mellitus bzw. eine Enteritis parasitaria (*Toxocara leonina*) nachgewiesen. Bei Patient 1 wurde der Ceruletid-Test zweimal im Abstand von 4 Wochen durchgeführt.

Tabelle 15: Ergebnisse der cTLI-Bestimmung mittels RIA und ELISA bei 9 Hunden mit EPI und 8 Patienten mit Enteropathien

Enddiagnose	Pat.-Nr.	Meßzeitpunkt im Ceruletid-Test in Minuten	cTLI im RIA in µg/l	cTLI im ELISA in µg/l
EPI	2	0	2,0	0,2
		20	1,7	0,2
	3	0	0,9	0,3
		20	0,9	1,4
	4	0	2,6	1,0
		20	4,6	2,5
	5	0	1,4	0,3
		20	1,6	3,1
	6*	0	0,7	21,8
	6*	0	0,7	8,1
	11	0	0,9	0,6
		20	0,7	0,7
	12	0	0,7	0,7
		20	0,8	3,4
	14	0	2,3	14,7
		20	2,1	15,5
16	0	2,9	1,5	
	20	3,2	2,2	
Enteropathien	1**	0	20,0	60,0
		20	22,0	60,0
	1**	0	14,8	27,7
		20	25,0	60,0
	7	0	19,2	37,0
		20	31,0	38,5
	8	0	9,1	7,9
		20	12,4	14,7
	9	0	10,2	9,7
		20	13,6	20,7
	10	0	10,1	22,8
		20	11,5	31,0
	13	0	11,3	9,9
		20	13,7	16,3
	15	0	9,9	17,2
		20	16,7	34,3
17	0	7,9	0,9	
	20	10,2	2,2	

* Patient 6: cTLI-Einmalbestimmung im Abstand von 4 Monaten

** Patient 1: Zweimalige Durchführung des Ceruletid-Tests im Abstand von 4 Wochen

4.2.2.3 Ergebnisse der fäkalen Chymotrypsinaktivität, der Verdaulichkeitsuntersuchung und des Fettbelastungstests in den Patientengruppen „EPI“ und „Enteropathie“

Wie der Tabelle 16 zu entnehmen ist, zeigten von 9 Hunden der Gruppe „EPI“ 5 Tiere (Patienten 2, 3, 6, 11, 14) fäkale Chymotrypsinaktivitäten im pathologischen Bereich < 1,0 U/g. Fragliche Werte zwischen 1,0 bis 3,0 U/g wiesen 3 Tiere auf (Patienten 5, 12, 16). Bei einem Hund wurden Enzymaktivitäten im Referenzbereich ermittelt (REUSCH 1986; FISCHER und MÜLLER, 1993).

Tabelle 16: Ergebnisse der fäkalen Chymotrypsinaktivität, der Verdaulichkeitsuntersuchung und des Fettbelastungstests (FBT) bei 9 Hunden mit exokriner Pankreasinsuffizienz (EPI)

Pat.-Nr.	Chymotrypsinaktivität in U/g	Verdaulichkeitsuntersuchung			FBT Beurteilung
		Fett	Stärke	Muskelfasern	
2	0,2	++	neg.	++	Maldigestion
3	0,1	n.d.	n.d.	n.d.	Maldigestion
4	14,1	neg.	neg.	neg.	n.d.
5	1,7	neg.	(+)	neg.	n.d.
6	0,1	+++	++	++	Maldigestion
11	0,1	+++	++	++	Malabsorption
12	1,3	++	neg.	neg.	Maldigestion
14	0,1	++	neg.	neg.	Normalbefund
16	1,5	+++	++	neg.	n.d.

n.d. = nicht durchgeführt; FBT = Fettbelastungstest

In der Verdaulichkeitsuntersuchung zeigten 6 von 8 Patienten eine mittel- bis hochgradige Steatorrhoe (fäkales Fett ++/+++). Bei 2 Tieren war der Fettnachweis negativ. Jeweils 3 Hunde wiesen eine mittelgradige Amyllorrhoe bzw. Kreatorrhoe auf (s. Tabelle 16).

Im Fettbelastungstest wurde bei 4 von 6 Hunden (Patienten 2, 3, 6, 12) eine Maldigestion nachgewiesen. Jeweils ein Hund zeigte eine Malabsorption (Patient 11) bzw. einen Normalbefund (Patient 14).

In der Tabelle 17 finden sich die Ergebnisse der fäkalen Chymotrypsinaktivität, der Verdaulichkeitsuntersuchung und des Fettbelastungstests (FBT) bei 8 Hunden mit Enteropathien. Die Chymotrypsinaktivität lag bei 5 Tieren im Referenzbereich (Patienten 1, 7, 8, 13, 15). Fragliche Enzymwerte traten bei 2 Hunden (Patienten 9, 10) und pathologische bei einem Tier (Patient 17) auf.

Tabelle 17: Ergebnisse der fäkalen Chymotrypsinaktivität, der Verdaulichkeitsuntersuchung und des Fettbelastungstests (FBT) bei 8 Hunden mit Enteropathien

Pat.-Nr.	Chymotrypsinaktivität in U/g	Verdaulichkeitsuntersuchung			FBT - Beurteilung
		Fett	Stärke	Muskelfasern	
1	12,7	(+)	neg.	neg.	Normalbefund
7	10,8	+	neg.	neg.	n.d.
8	3,8	+	neg.	neg.	n.d.
9	1,4	(+)	neg.	(+)	Normalbefund
10	2,5	+++	neg.	(+)	n.d.
13	10,6	n.d.	n.d.	n.d.	Normalbefund
15	3,2	(+)	neg.	++	n.d.
17	0,3	neg.	neg.	neg.	Normalbefund

Die Verdaulichkeitsuntersuchungen und der Fettbelastungstest ergaben, soweit durchgeführt, weitestgehend unauffällige Ergebnisse. Lediglich bei jeweils einem Hund war eine hochgradige Steatorrhoe (Patient 10) bzw. eine mittelgradige Kreatorrhoe (Patient 15) zu verzeichnen.

4.2.2.4 Ergebnisse des statistischen Vergleiches der cTLI-Meßwerte aus RIA und ELISA

Die statistische Auswertung der Unterschiede zwischen den Resultaten aus RIA und ELISA erfolgte zunächst anhand der Ur- bzw. Meßdaten. Unter Verwendung des Wilcoxon-Tests für Paardifferenzen konnte nachgewiesen werden, daß die Ergebnisse des ELISA mit einer durchschnittlichen Differenz von $6,9 \pm 12,0 \mu\text{g/l}$ signifikant höher lagen als die des RIA ($p < 0,01$). In diesem Zusammenhang zeigte sich, daß die cTLI-Konzentrationsdifferenz zwischen ELISA und RIA mit dem Konzentrationszuwachs im RIA statistisch hochsignifikant zunahm ($p < 0,001$). Die ermittelte Regressionsgerade lautete: $y \text{ (ELISA - RIA)} = - 0,28 + 0,87 * x$ (RIA-Wert). Der bemerkenswert hohe Regressionskoeffizient weist darauf hin, daß die Konzentrationsdifferenz zwischen ELISA und RIA um durchschnittlich $0,87 \mu\text{g/l}$ zunimmt, wenn der RIA-Meßwert um $1,0 \mu\text{g/l}$ zunimmt (s. Abbildung 3).

Anhand von Korrelations- und Regressionsanalysen wurden die Zusammenhänge der Meßdaten untersucht, wobei die x-Werte dem RIA und die y-Werte dem ELISA zugeordnet wurden. Unter Verwendung der Meßdaten errechnete sich ein hochsignifikanter Zusammenhang der Ergebnisse beider Tests ($r = 0,839$, $p < 0,001$). Wie in der Abbildung 3 dargestellt, lautet die Hauptkomponentengleichung für die Meßdaten $y = 2,516 * x - 5,67$.

Diese Gleichung ist somit nur für x-Werte über ca. 2,3 zutreffend, da sich bei niedrigeren x-Werten negative y-Werte errechnen.

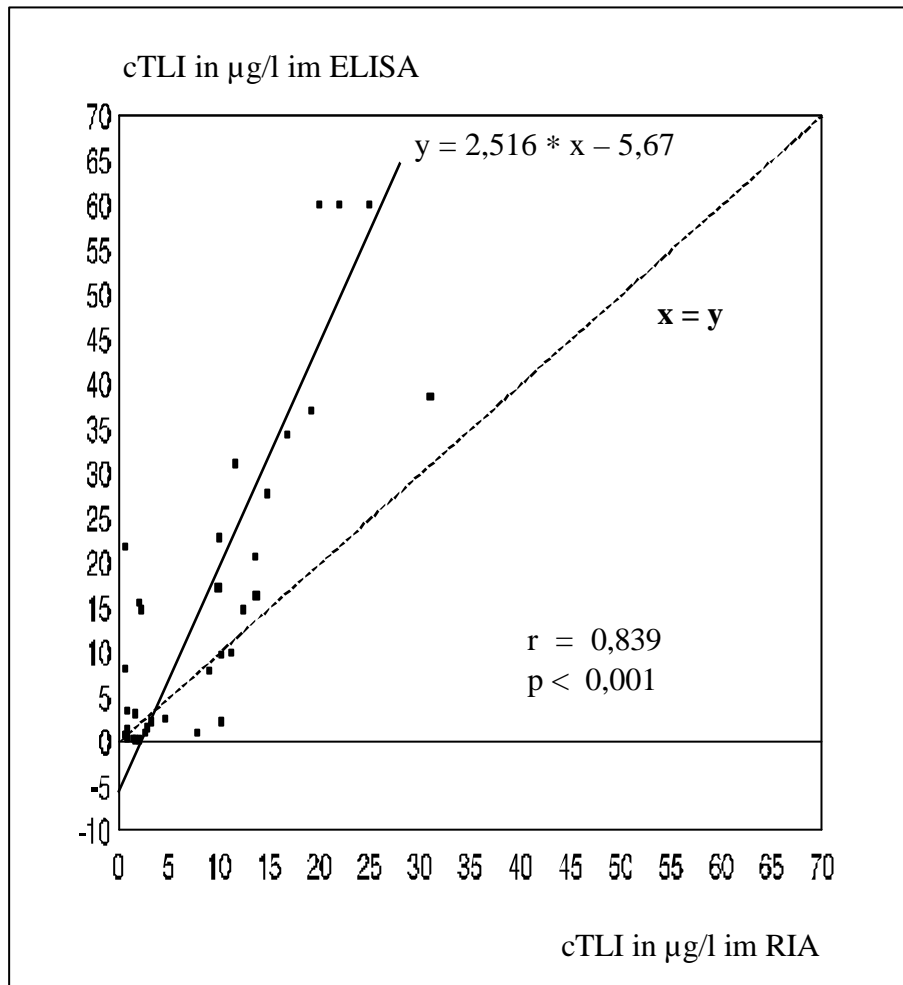


Abbildung 3: Korrelation der cTLI-Konzentration nach Bestimmung mittels RIA und ELISA bezogen auf die Meßwerte in der gleichen Blutserumprobe von 17 Hunden mit chronischen gastrointestinalen Störungen (SPILLMANN et al., 1999)

Da die Meßdaten keine Normalverteilung aufwiesen, ergab sich zur weiteren statistischen Untersuchung des Zusammenhangs der Ergebnisse beider Tests die Notwendigkeit der Logarithmierung der Werte, wobei sich eine signifikante Korrelation ergab ($r = 0,702$, $p < 0,001$). Die geringere Korrelation erklärt sich durch die relative Vergrößerung der Abstände zwischen den Daten im niedrigen Meßbereich. Die Hauptkomponentengleichung für die logarithmierten Daten lautet $\lg(y) = 1,16167 * \lg(x) - 0,3211$ (s. Abbildung 4).

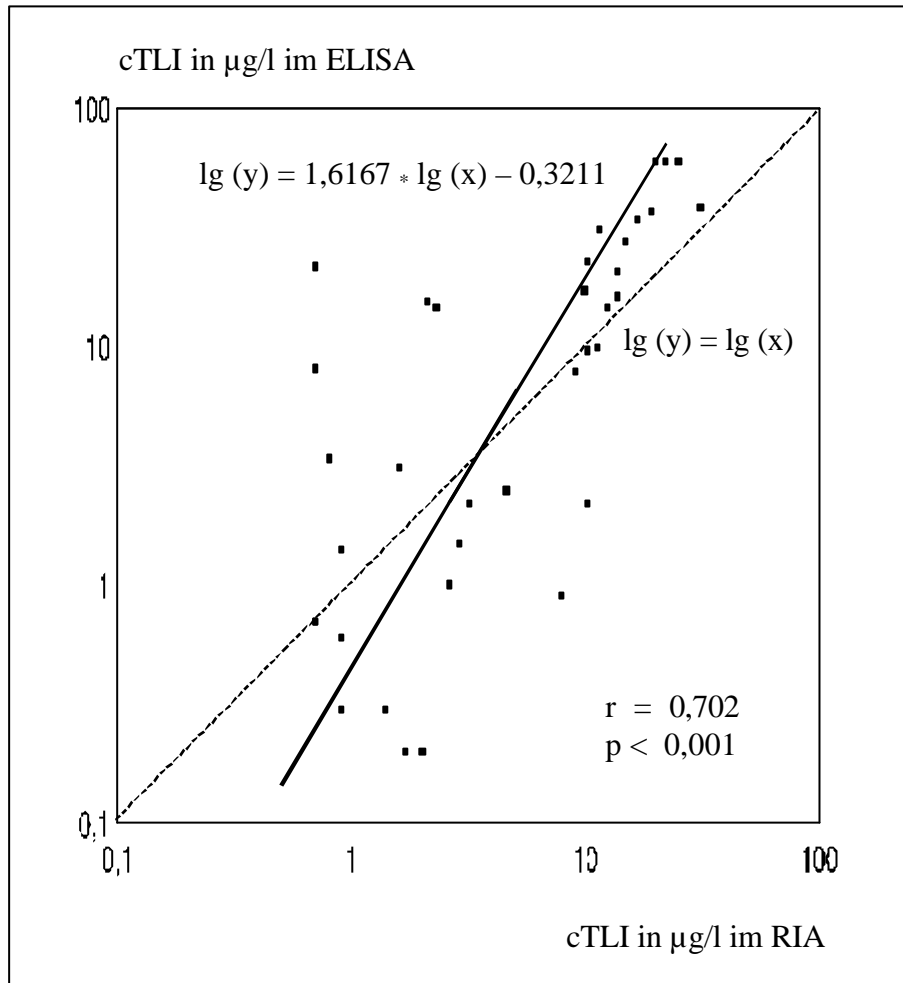


Abbildung 4: Korrelation der cTLI-Konzentration nach Bestimmung mittels RIA und ELISA bezogen auf die Meßwerte in der gleichen Blutserumprobe von 17 Hunden mit chronischen gastrointestinalen Störungen in doppeltlogarithmischer Darstellung (SPILLMANN et al., 1999)

4.3 Untersuchungen zur diagnostischen Relevanz der caninen pankreatischen Elastase (cE1) im Kot zum Nachweis einer exokrinen Pankreasinsuffizienz beim Hund

Zur quantitativen Bestimmung der in der Rocket-Imunoelektrophorese mit humanen Anti-Elastase-1-Antikörpern kreuzreagierenden caninen pankreatischen Elastase (cE1) (SPILLMANN et al., 1998) wurde ein speziesspezifischer ELISA entwickelt und validiert (EIM, 1998; SPILLMANN et al., 2001). Anhand experimenteller und klinischer Studien erfolgte im Rahmen der vorliegenden Arbeit die Untersuchung möglicher Einflußfaktoren auf die Interpretierbarkeit der mit diesem immunologischen Verfahren gewonnenen Ergebnisse und der diagnostischen Verwertbarkeit der Resultate des ELISA zum Nachweis einer EPI beim Hund. Bei den einzelnen Untersuchungen handelte es sich um zwei experimentelle Studien an 6 gesunden Beagles mit permanenten Dünndarmfisteln und um eine klinische Studien an gesunden Hunden, Patienten mit einer chronischen Enteropathie oder einer EPI sowie um zwei Studien an Tieren, bei denen eine morphologische Beurteilung des exokrinen Pankreas möglich war.

Im Mittelpunkt einer experimentellen Studie bei gesunden Beagles mit einer permanenten Dünndarmfistel lag die Klärung des Einflusses der Fütterungsfrequenz auf die cE1-Konzentration im Dünndarm und im Kot im Vergleich zur Chymotrypsinaktivität. Eine weitere Studie befaßte sich mit der Verteilung der cE1 im Kot, wobei mehrere Kotproben aus definierten Bereichen eines Stuhlganges gesunder Beagles entnommen und analysiert wurden.

Die intestinale Stabilität der cE1 wurde anhand von postmortal gewonnenen Chymus- und Kotproben von Hunden untersucht, bei denen das Pankreas makroskopisch und histologisch unverändert war.

Im Rahmen einer klinischen Studien erfolgte ein Ergebnisvergleich der fäkalen cE1-Konzentration bei gesunden Hunden, Patienten mit einer chronischen Enteropathie und Hunden mit klinisch manifester EPI.

Um den diagnostischen Wert der cE1-Konzentration im Kot und der TLI-Konzentration im Blutserum vergleichen zu können, wurden beide Parameter bei Hunden ermittelt, bei denen als Goldstandard eine makroskopische und histologische Untersuchung des Pankreas erfolgte.

4.3.1 Material und Methoden

Im Rahmen der Untersuchungen zur caninen pankreatischen Elastase wurden experimentelle und klinische Untersuchungen an gesunden Hunden sowie klinische Studien an Patienten mit einer chronischen Enteropathien oder EPI durchgeführt.

4.3.1.1 Gesunde Hunde

Im Rahmen der Untersuchungen zur caninen pankreatischen Elastase wurden mehrere Studien an klinisch gesunden Hunden durchgeführt, um den Einfluß der Fütterungsfrequenz auf die cE1-Konzentration und die Chymotrypsinaktivität im Dünndarminhalt und Kot zu klären, die Konzentration und Verteilung der cE1 im Kot gesunder Hunde zu untersuchen und mögliche Rasseneinflüsse auf die cE1-Konzentration zu erkennen.

Innerhalb der experimentellen Studie zur Klärung des Einflusses der Fütterungsfrequenz (einmal oder zweimal täglich) auf die cE1-Konzentration und Chymotrypsinaktivität im Dünndarminhalt (Chymus) und im Kot gesunder Hunde kamen innerhalb eines Forschungsaufenthaltes an der University of Helsinki, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Clinical Veterinary Sciences (Prof. Dr. E. Westermarck) 6 Beagles mit permanenten Dünndarmfisteln zum Einsatz. Es handelte sich bei den Tieren um 5 kastrierte Rüden und eine kastrierte Hündin mit einem durchschnittlichen Alter von $3,2 \pm 1,3$ Jahren und einem Durchschnittsgewicht von $12,4 \pm 2,1$ kg. Den Tieren wurde im Zusammenhang mit einer durch die Ethikkommission der University of Helsinki genehmigten Studie zur bakteriellen Besiedlung des Dünndarms eine permanente Dünndarmfistel im kranialen Jejunumbereich gelegt. Die Hunde zeigten zu Beginn der Studie cTLI-Werte im Referenzbereich (Median: $11,5 \mu\text{g/l}$; Range: $8,2 - 20,3$). Die Klärung der Verteilung der cE1-Konzentration im Kot gesunder Hunde erfolgte unter Verwendung von Kotproben der 6 Beagles.

Innerhalb der klinischen Studie zur fäkalen cE1-Konzentration wurden während einer Rassehundausstellung des Verbandes für das Deutsche Hundewesen e.V. (VDH) in Dortmund Einzelkotproben von 288 laut Besitzerangaben klinisch gesunden Hunden unterschiedlichen Geschlechts gewonnen, die 98 unterschiedlichen Rassen angehörten. Der

Altersmedian lag bei 2 Jahren (0,25 – 18). Bei diesen Tieren war es nicht möglich, Blutproben zur Messung der cTLI-Konzentration im Blutserum zu gewinnen.

Um mögliche Rassenunterschiede in der fäkalen cE1-Konzentration zu erfassen, erfolgte außerdem die Ermittlung der cE1-Konzentration in Kotproben von klinisch gesunden Hunden der Rassen Beagle (n = 23), Deutscher Schäferhund (n = 24) und Rough coated Collie (RCC; n = 3) an 3 aufeinander folgenden Tagen. Bei den Tieren konnte eine klinisch manifeste EPI mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, da die cTLI-Konzentration im Median 9,2 µg/l (5,7 – 31,1) betrug und somit im Referenzbereich lag (WILLAMS und BATT 1982 / 1988). Die Rassen wurden gewählt, weil die Pankreasatrophie als Hauptursache der EPI bei Beagles selten ist. Im Gegensatz dazu wurde ihre Heredität bei DSH und RCC eindeutig belegt (VON WEBER und FREUDIGER 1977, WESTERMARCK 1980, WESTERMARCK et al., 1989; MOELLER et al., 2000).

4.3.1.2 Patienten und Verifizierung der Diagnosen

Die in den Studien zur caninen pankreatischen Elastase verwendeten Patientendaten galten der Untersuchung der intestinalen Stabilität des Parameters, der Klärung von Konzentrationssunterschieden im Kot von Hunden mit chronischen Enteropathien oder einer EPI sowie der vergleichenden Bewertung der diagnostischen Anwendbarkeit dieses Kotparamters im Bezug zur cTLI-Konzentration im Blutserum.

In der Studie zur Klärung der intestinalen Stabilität wurde die cE1-Konzentration in postmortal von 8 Hunden aus dem Darminhalt von Duodenum, Ileum, Jejunum, Colon und Rektum gewonnenen Proben ermittelt, die nicht auf Grund einer Erkrankung des exokrinen Pankreas verstorben waren oder schmerzlos eingeschlafert werden mußten. Der Ausschluß einer Pankreatopathie erfolgte anhand der histologische Untersuchung von Pankreasbiopsaten durch Prof. Dr. E. Burkhardt (Institut für Veterinär-Pathologie, Prof. Dr. M. Reinacher). Zur Untersuchung kamen 3 Mischlinge und jeweils ein Vertreter der Rassen Deutsch Drahthaar, Jagdterrier, Neufundländer, Pudel, und Retriever, wobei 5 Tiere weiblich (1 x kastriert) und 3 Hunde männlich waren. Der Altersmedian lag bei 7 Jahren (1 – 11). Die ermittelten Erkrankungs- bzw. Todesursachen waren Epilepsie (n = 2), Diabetes insipidus, eitrig erosive Ösophagitis, Schrumpfnieren, chronische Glomerulonephritis, lymphatische Leukose und

Magenkarzinom. Keiner der 8 Patienten zeigte makroskopisch oder histologisch Hinweise auf eine Erkrankung des exokrinen Pankreas.

Innerhalb der klinischen Studie stammten Einzelkotproben zur Ermittlung der cE1-Konzentration bei Hunden mit chronischen Enteropathien von 39 Patienten mit chronischen gastrointestinalen Störungen, bei denen eine EPI als Erkrankungsursache ausgeschlossen werden konnte. Bei 8 Patienten konnten zusätzlich Kotproben von 3 aufeinander folgenden Tagen gewonnen werden. In diese Patientengruppe gehörten 12 Tiere der Rasse DSH und jeweils 3 Hunde den Rassen Dackel und Husky an. Des Weiteren waren 3 Mischlinge und jeweils 2 Vertreter der Rassen RCC, Boxer, Golden Retriever, Zwergschnauzer sowie Tibetterrier vertreten. Die weiteren 8 Tiere stammten aus jeweils einer anderen Rasse.

Alle 39 Hunde, bei denen die Enddiagnose „Enteropathie“ gestellt wurde, zeigten durchgängig cTLI-Werte $> 5,0 \mu\text{g/l}$ (Median: $10,8 \mu\text{g/l}$, Bereich: $5,4 - 35,0 \mu\text{g/dl}$), so daß eine klinisch manifeste EPI als Erkrankungsursache ausgeschlossen wurde. Bei 5 Tieren konnte außerdem anhand von Laparoskopie und histologischer Untersuchung entnommener Pankreasbiopsien ein unverändertes Pankreas nachgewiesen werden.

Zur Einschätzung des diagnostischen Wertes der Ermittlung der fäkalen cE1-Konzentration bei Hunden mit chronischen gastrointestinalen Störungen wurden zusätzlich Einzelkotproben untersucht, die von 43 Hunden mit manifester EPI der Rassen DSH ($n = 28$), RCC ($n = 11$), Hovawart ($n = 1$) und Zwergschnauzer ($n = 1$) stammten. Außerdem gehörten in diese Patientengruppe 2 Mischlinge. Zusätzlich kamen bei 39 Tieren Kotproben von 3 aufeinander folgenden Tagen zur cE1-Analyse.

Die Verifizierung der Diagnose „EPI“ erfolgte bei allen 43 Tieren anhand des Nachweises einer cTLI-Konzentration im pathologischen Bereich $< 2,5 \mu\text{g/l}$ (WILLIAMS und BATT 1982). Im Median lagen die cTLI-Werte bei $0,8 \mu\text{g/l}$ ($0,3 - 2,3$). Bei 5 Hunden konnte die Diagnose zusätzlich morphologisch verifiziert werden (Laparoskopie: $n = 3$; Laparotomie: $n = 1$; Sektion: $n = 1$).

Um den diagnostischen Wert der fäkalen cE1-Konzentration mit dem der cTLI-Konzentration im Serum vergleichen zu können, wurden bei 17 Hunden von 14 Rassen beide Parameter parallel bestimmt. Die Patienten litten an unterschiedlichen Grunderkrankungen

(Lymphoplasmazelluläre Enteritis n = 2; Tumorerkrankungen n = 5; Chronische Niereninsuffizienz n = 3; Thoraxerguß, Hepatopathie, Echinococcus multilocularis je n = 1). Bei allen Patienten konnte morphologisch-histologisch mittels Sektion (n = 12) oder Laparoskopie (n = 5) eine Pankreatopathie ausgeschlossen werden, so daß sie bezüglich ihrer cE1 und cTLI-Werte als Kontrollgruppe im Vergleich zu 6 Hunden fungierten, bei denen sich in der Laparoskopie (n = 5), Laparotomie (n = 1) oder Sektion (n = 1) der Verdacht einer schweren Pankreasatrophie bestätigte.

4.3.1.3 Labordiagnostische Methoden

Die Ermittlung der cE1-Konzentration in Chymus- und Kotproben von Hunden erfolgte unter Verwendung des speziesspezifischen ELISA „ScheBo[®] • Elastase 1 – Canine“ (ScheBo[®] • BioTech AG, Gießen). Der kommerziell vertriebene Testkit ist wie im Folgenden aufgeführt zusammengesetzt:

- 12 ELISA-Streifen mit jeweils 8 Vertiefungen, die mit einem monoklonalen Antikörper gegen canine pankreatische Elastase 1 beschichtet sind
- Proben-/Waschpuffer (Phosphatgepufferte Kochsalzlösung mit Detergenz, pH 7,2)
- Extraktionspuffer (Phosphatgepufferte Kochsalzlösung mit Detergenz und Natriumazid, pH 7,2)
- Canine pankreatische Elastase 1 in wässriger Lösung mit Natriumazid als Standards mit 4, 20, 80 und 240 µg/g cE1
- Gebrauchsfertige Kontrolle mit cE1 (40 µg/g ± 10 %) in wässriger Lösung mit Natriumazid
- Zweiter monoklonaler anti-cE1-Antikörper biotinyliert (anti cE1-bio) in wässriger Lösung mit Natriumazid
- POD-Streptavidin in wässriger Lösung
- Substratlösung (ABTS in wässriger Lösung)
- Stopplösung (wässrige alkalische Lösung)

Zur quantitativen Bestimmung der cE1-Konzentration wurden die Fäzesproben entsprechend der Testanleitung des Herstellers extrahiert und verdünnt (SCHEBO TECH, 1999), wobei das Untersuchungsmaterial aus der experimentellen Studie eigenständig untersucht wurde. Die Analyse der Patientenproben aus der klinischen Studie erfolgte durch Mitarbeiter der Fa. ScheBo[®] • BioTech AG, Gießen.

Den analytischen Nachweis der Chymotrypsinaktivität in den von 6 gesunden Beagles gewonnenen Darminhalts- und Kotproben führte Frau H. Stünn im Labor der Medizinische Klinik III und Poliklinik, Abteilung Gastroenterologie (Prof. Dr. H.-U. Klör) unter Verwendung des Testkits „Chymo MPR 1 Chymotryosin“ (Boehringer, Mannheim) entsprechend der Herstellerangaben durch.

Zum quantitativen Nachweis der als Referenzmethode zur EPI-Diagnostik genutzten cTLI-Konzentration in Blutserum von Hunden kam im Labor biocontrol, Mainz (Dr. K. Leidinger), ein kommerzieller RIA (Diagnostic Products Corporation) entsprechend der Herstelleranweisungen zum Einsatz.

4.3.1.3 Aufbau der experimentellen Studie zum Einfluß der Fütterungsfrequenz auf die cE1-Konzentration und die Chymotrypsinaktivität im Dünndarminhalt und Kot gesunder Hunde

Um der Fragestellung nachzugehen, ob die Fütterungsfrequenz die cE1-Konzentration und die Chymotrypsinaktivität im Dünndarminhalt und Kot von Hunden beeinflusst, wurde bei 6 klinisch gesunden Hunden mit permanenten Dünndarmfisteln eine experimentelle Studie durchgeführt, die in die Untersuchungsphasen 1 und 2 eingeteilt wurde.

In der Untersuchungsphase 1 bekamen die Hunde zweimal täglich zu den Zeitpunkten 7:30 und 14:00 Uhr ein Standardfutter. An drei aufeinander folgenden Tagen erfolgte zur Ermittlung der präprandialen cE1-Konzentration und Chymotrypsinaktivität 0,5 Stunden vor der ersten bzw. der zweiten Fütterung die Entnahmen von Darminhalt durch die Dünndarmfistel in ein verschließbares Sammelröhrchen unter Verwendung eines 10 cm langen Plastikschlauches, wobei für jeden Hund und jede weitere Probenentnahme ein neuer Schlauch und weitere Sammelröhrchen verwendet wurden. Postprandiale Probenentnahmen erfolgten im Abstand von jeweils einer Stunde im Zeitraum von 8:30 – 11:30 Uhr (Untersuchungsphase 1A; 4 Proben) und 15:00 – 18:00 (Untersuchungsphase 1B; 4 Proben). Somit lagen für jeden der 6 Hunde zwei prä- und 8 postprandiale Darminhaltsproben je Untersuchungstag vor.

Da unveröffentlichte Voruntersuchungen an der University of Helsinki ergeben haben, daß die intestinale Passagezeit beim Hund ca. 12-18 Std. beträgt, wurden an jedem Folgetag

zusätzlich um 7:00 Uhr Fäzesproben vom nachts abgesetzten Kot gesammelt und um 11:30 rektal entnommen. Dabei wurde unterstellt, daß die morgendlichen Fäzes der ersten und die mittags gewonnen Kotproben der zweiten Fütterung des Vortages zuzuordnen sind.

Die Untersuchungsphase 2 begann nach einer 6tägigen Umgewöhnungsperiode auf eine täglich einmalige Fütterung um 10:30. Die präprandiale Chymusprobenentnahme erfolgte wiederum 0,5 Stunden vor der Fütterung, die nachfolgenden 4 postprandialen Proben wurden im Abstand von einer Stunde im Zeitraum von 11:30 – 14:30 und die zugehörige Kotprobe am Morgen des Folgetages gewonnen.

Zur Klärung der Verteilung der cE1-Konzentration in den Fäzes kamen zusätzlich von allen 6 Beagles je 3 Kotproben aus einem kompletten Stuhlgang (a 3,0 g von jedem Endbereich und aus dem Mittelbereich) zur labordiagnostischen Untersuchung.

Sämtliche Proben beider Untersuchungsphasen wurden jeweils portioniert und bis zur Analyse der cE1-Konzentration und der Chymotrypsinaktivität bei – 20°C gelagert.

4.3.1.4 Statistische Methoden

Innerhalb der experimentellen Studie zum Einfluß der Fütterung auf die cE1-Konzentration und Chymotrypsinaktivität in Darminhalts- und Kotproben erfolgte die Erfassung, Beschreibung und graphische Darstellung der Daten mittels Microsoft[®] Excell 97 (Microsoft Corporation). Zur Aufhebung der deutlichen Tag-zu-Tag-Schwankungen wurde zur Erfassung des durchschnittlichen Einflusses der Fütterung auf beide Parameter und möglicher Unterschiede zwischen den Untersuchungsphasen 1A, 1 B und 2 von jedem Meßzeitpunkt der Dreitagesmedian ermittelt, da die jeweiligen Meßdaten keine Normalverteilung aufwiesen.

Die durch die Arbeitsgruppe Datenverarbeitung und Biomathematik (AOR Dr. K. Failing) durchgeführten statistischen Analysen umfaßten folgende Fragestellungen, wobei das statistischen Softwarepaket BMDP (DIXON, 1993) zum Einsatz kam:

1. Ist die Änderung der cE1-Konzentration bzw. der Chymotrypsinaktivität in Darminhaltsproben in Abhängigkeit von der Zeit signifikant und bestehen für beide Parameter signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungsphasen 1A und 1B bzw. 1A und 2? Für die statistischen Berechnungen kam die zweifaktorieller Varianzanalyse

mit Meßwiederholungen in den Faktoren „Untersuchungsphase“ und „Zeit“ zum Einsatz (BMDP 2 V).

2. Bestehen Gruppenunterschiede in der cE1-Konzentration bzw. Chymotrypsinaktivität in den Kotproben im Vergleich der Untersuchungsphasen 1A und 1B bzw. 1A und 2 ? Hierfür wurde eine einfache Varianzanalyse mit Meßwiederholungen im Faktor „Untersuchungsphase“ (BMDP 2 V) und der t-Test für verbundene Stichproben (BMDP 3 D) verwendet.
3. Wie eng ist eine mögliche Korrelation zwischen cE1-Konzentration und Chymotrypsinaktivität in gleichen Darminhalts- oder Kotproben? Die Korelationsanalysen erfolgte auf Einzelprobenbasis unter Verwendung des Programmes BMDP 6 D.

Innerhalb der klinischen Studie wurden zur nichtparametrischen statistischen Ermittlung von Unterschieden in der cE1-Konzentration zwischen den gesunden Hunden und Patienten mit chronischer Enteropathie oder EPI sowohl für Ergebnisse aus Einzel- als auch aus Drei-Tages-Kotproben der Kruskal-Wallis-Test mit nachfolgenden multiplen Vergleichen mittels Nemeji-Tests im statistischen Software-Paket BMDP angewendet (DIXON, 1993). Dabei lag das genutzte Signifikanzniveau bei $\alpha = 0,05$.

Der diagnostische Wert der cE1-Einzelwertbestimmung im Kot für die Ermittlung oder den Ausschluß einer EPI wurde in Form von ROC-Kurven und Sensitivität-Spezifitäts-Plots zur Cut-off-Ermittlung untersucht. Dabei erfolgte die Gegenüberstellung der cE1-Konzentration von EPI-Hunden mit denen von gesunden Beagles, von gesunden Deutschen Schäferhunden und RCC sowie von Patienten mit chronischer Enteritis.

4.3.2 Ergebnisse der Untersuchungen zur cE1-Konzentration im Darminhalt und Kot

Zur Darstellung der Ergebnisse aus den unterschiedlichen Studien zur cE1-Konzentration im Darminhalt und Kot von gesunden Hunden und Patienten mit chronischen Enteropathien oder EPI werden im Folgenden zunächst die Resultate der experimentelle Studie zum Einfluß der Fütterungsfrequenz auf die cE1-Konzentration und Chymotrypsinaktivität im Dünndarminhalt und Kot gesunder Hunde aufgeführt. Danach wird auf die Ergebnisse der Untersuchungen zur Verteilung der cE1 in Kotproben und zur intestinalen Stabilität der cE1 eingegangen. Im Anschluß daran erfolgt die Präsentation der Resultate aus der klinischen Studie und den Untersuchungen zum Vergleich des diagnostischen Wertes der fäkalen cE1-Konzentration mit der cTLI-Konzentration im Serum bei Hunden mit morphologisch nachgewiesenem unveränderten Pankreas bzw. schwerer Pankreasatrophie.

4.3.2.1 Einfluß der Fütterungsfrequenz auf cE1-Konzentration und Chymotrypsinaktivität im Dünndarminhalt und Kot von gesunden Beagles

Die Ergebnisse der Untersuchungen zur cE1-Konzentration und Chymotrypsinaktivität im Dünndarminhalt und Kot von gesunden Hunden, die in einer ersten Studienphase zweimal und nach einer Umgewöhnungsphase von 6 Tagen einmal gefüttert wurden, weisen darauf hin, daß beide Parameter von der Fütterungsfrequenz beeinflußt werden. Zusätzlich zeigten sich insbesondere in den gewonnenen Kotproben deutliche individuelle Tag-zu-Tag-Schwankungen der untersuchten Enzymwerte.

4.3.2.1.1 Konzentration der cE1 im Dünndarminhalt und Kot von gesunden Beagles nach zwei- oder einmaliger täglicher Fütterung

In der Tabelle 18 sind sämtliche, in der Untersuchungsphase 1A vor und nach der morgendlichen Fütterung (07:00 Uhr) der 6 Beagles (I – VI) im Dünndarminhalt und Kot ermittelten cE1-Konzentrationen aller Untersuchungstage und Meßzeitpunkten unter Angabe der Dreitagesmediane aufgelistet.

Auffällig sind deutliche Tag-zu-Tag-Schwankungen der cE1-Werte im Dünndarminhalt von fast allen Hunden zum Zeitpunkt 0,5 Stunden vor der Fütterung, wobei die Datenunterschiede ca. das 2fache (Beagle II) bis 127fache (Beagle I) betragen. Die zu diesem Meßzeitpunkt

gewinnbare Probenmenge war mit max. 1,0 – 2,0 ml äußerst gering. Im Gegensatz dazu konnten nach der Fütterung bis zu 10,0 ml Dünndarminhalt entnommen werden. Im Zeitraum von 0,5 Stunden vor und 1 Stunde nach der Fütterung stieg die cE1-Konzentration im Median sehr stark an. Im Verlauf von 3 weiteren Stunden konnten nur geringfügig cE1-Wertzunahmen registriert werden (s. Tabelle 18).

Tabelle 18: Konzentration der cE1 im Dünndarminhalt 0,5 h vor und 1, 2, 3 bzw. 4 Stunden nach der ersten Fütterung um 07:00 Uhr (Untersuchungsphase 1A) und in den zugehörigen Kotproben von zweimal täglich gefütterten Beagle-Hunden (n = 6) an 3 Folgetagen (A, B, C) unter Angabe der Dreitagesmediane

Beagle	Datum	Tag	cE1-Konzentrationen (µg/g) im Dünndarminhalt zu den Zeitpunkten					im Kot
			-0,5 h	1 h	2 h	3 h	4 h	
I	07.05.01	A	3,0	191,7	173,6	243,1	224,2	296,6
	08.05.01	B	255,3	219,1	216,5	231,5	198,2	345,6
	09.05.01	C	2,0	175,6	199,1	195,2	212,1	241,0
	Dreitagesmediane			3,0	191,7	199,1	231,5	212,1
II	07.05.01	A	124,2	205,9	180,8	212,9	214,1	273,3
	08.05.01	B	244,2	196,7	201,2	208,0	260,8	234,4
	09.05.01	C	251,2	192,2	198,2	187,7	242,9	285,0
	Dreitagesmediane			244,2	196,7	198,2	208,0	242,9
III	07.05.01	A	46,5	228,8	188,1	192,6	234,4	301,8
	08.05.01	B	106,5	182,8	185,2	225,9	281,1	24,3
	09.05.01	C	142,7	166,5	185,4	187,7	185,4	234,2
	Dreitagesmediane			106,5	182,8	185,4	192,6	234,4
IV	07.05.01	A	2,1	238,2	254,9	237,7	203,6	278,9
	08.05.01	B	110,2	224,2	200,1	247,5	202,8	249,7
	09.05.01	C	179,5	168,0	170,9	219,1	185,1	275,6
	Dreitagesmediane			110,2	224,2	200,1	237,7	202,8
V	07.05.01	A	237,6	214,5	195,3	242,8	240,0	255,9
	08.05.01	B	198,0	229,2	220,9	248,2	254,8	172,3
	09.05.01	C	195,1	193,9	186,5	220,9	224,7	204,9
	Dreitagesmediane			198,0	214,5	195,3	242,8	240,0
VI	07.05.01	A	27,9	237,7	203,2	208,8	225,1	256,7
	08.05.01	B	146,5	221,7	226,9	192,5	283,5	239,2
	09.05.01	C	168,3	210,3	194,8	202,1	220,9	239,4
	Dreitagesmediane			146,5	221,7	203,2	202,1	225,1

Die in der Untersuchungsphase 1A zu den postprandialen Meßzeitpunkten gewonnenen Proben des Dünndarminhaltes zeigten im Vergleich der Untersuchungstage A, B, und C eine relativ gleichmäßige cE1-Konzentration, die im Median von den Zeitpunkten 1 Stunde bis 4 Stunden nach Fütterung leicht anstieg, wie die Dreitagesmediane in der Tabelle 18 verdeutlichen. Auffällige Unterschiede ergaben sich bei einigen Hunden in den an einzelnen Untersuchungstagen gemessenen cE1-Konzentrationen im Kot, die von Tag zu Tag um ca. das 1,5fache (Beagle V) bis zehnfache (Beagle III) differierten. Der niedrigste im Kot ermittelte cE1-Wert lag bei 24,3 µg/g (Beagle III).

Die in der Untersuchungsphase 1B zum Zeitpunkt 0,5 Stunden vor der zweiten Fütterung (14:00 Uhr) ermittelten cE1-Konzentrationen lagen deutlich höher als vor der ersten Fütterung (Untersuchungsphase 1A). Die postprandialen cE1-Werte verhielten sich nach der zweiten Fütterung in ihrer Verteilung ähnlich den nach der ersten Fütterung ermittelten Resultaten, wobei allerdings zwischen den Zeitpunkten – 0,5 und 1 Stunde im Median ein leichter Konzentrationsabfall zu verzeichnen war (s. Tabelle 19).

Wie der Tabelle 19 außerdem zu entnehmen ist, traten in den Kotproben die größten Tag-zu-Tag-Schwankungen in der cE1-Konzentrationen auf. Dabei zeigte Beagle V die größten cE1-Konzentrationsunterschiede von 44,4 µg/g an Tag B und 129,9 µg/g an Tag C (2,9facher Werteunterschied).

Tabelle 19: Konzentration der cE1 im Dünndarminhalt 0,5 h vor und 1, 2, 3 bzw. 4 Stunden nach der zweiten Fütterung um 14:00 Uhr (Untersuchungsphase 1B) und in den zugehörigen Kotproben von zweimal täglich gefütterten Beagle-Hunden (n = 6) an 3 Folgetagen (A, B, C) unter Angabe der Dreitagesmediane

Beagle	Datum	Tag	cE1-Konzentrationen (µg/g) im Dünndarminhalt zu den Zeitpunkten					im Kot
			-0,5 h	1 h	2 h	3 h	4 h	
I	07.05.01	A	247,3	212,7	221,5	210,1	285,1	291,8
	08.05.01	B	267,7	197,3	184,9	201,7	190,4	276,1
	09.05.01	C	205,7	178,6	178,0	164,6	195,6	232,6
	Dreitagesmediane		247,3	197,3	184,9	201,7	195,6	276,1
II	07.05.01	A	245,7	216,4	225,9	247,2	211,5	251,3
	08.05.01	B	280,9	258,2	181,7	225,6	241,8	266,7
	09.05.01	C	211,0	217,4	228,6	211,4	240,1	294,0
	Dreitagesmediane		245,7	217,4	225,9	225,6	240,1	266,7
III	07.05.01	A	165,3	203,4	216,1	224,1	279,2	260,2
	08.05.01	B	285,0	224,2	206,4	227,8	226,5	269,2
	09.05.01	C	220,9	198,2	205,1	197,5	211,0	276,3
	Dreitagesmediane		220,9	203,4	206,4	224,1	226,5	269,2
IV	07.05.01	A	232,1	205,0	216,1	240,9	303,0	298,7
	08.05.01	B	250,3	228,4	235,6	207,8	238,8	293,2
	09.05.01	C	183,6	203,9	231,1	230,5	219,9	316,1
	Dreitagesmediane		232,1	205,0	231,1	230,5	238,8	298,7
V	07.05.01	A	215,2	215,9	258,1	250,2	327,3	52,8
	08.05.01	B	292,3	259,5	199,8	213,3	210,4	44,4
	09.05.01	C	199,4	225,2	223,3	222,0	219,7	129,9
	Dreitagesmediane		215,2	225,2	223,3	222,0	219,7	52,8
VI	07.05.01	A	264,4	241,7	199,6	272,0	280,3	272,8
	08.05.01	B	236,3	228,4	212,1	227,6	194,6	260,6
	09.05.01	C	192,8	238,2	227,7	208,7	233,9	271,9
	Dreitagesmediane		236,3	238,2	212,1	227,6	233,9	271,9

In der Untersuchungsphase 2 wurden die 6 Beagles nur einmal täglich gefüttert (10:00 Uhr). Im 0,5 Stunden vor der Fütterung über die Dünndarmfistel entnommenen Darminhalt war die cE1-Konzentration im Median bis auf Beagle I nahezu genauso hoch wie in den postprandial gewonnenen Proben. Die Streuung der cE1-Werte insbesondere in den niedrigen Konzentrationsbereich hinein war jedoch vor der Gaben von Futter deutlich stärker (s. Tabelle 20).

Tabelle 20: Konzentration der cE1 im Dünndarminhalt 0,5 h vor und 1, 2, 3 bzw. 4 Stunden nach einer Fütterung um 10:00 Uhr (Untersuchungsphase 2) und in den zugehörigen Kotproben von einmal täglich gefütterten Beagle-Hunden (n = 6) an 3 Folgetagen (D, E, F) unter Angabe der Dreitagesmediane

Beagle	Datum	Tag	cE1-Konzentrationen (µg/g) im Dünndarminhalt zu den Zeitpunkten					im Kot
			-0,5 h	1 h	2 h	3 h	4 h	
I	07.05.01	D	2,0	188,3	179,0	166,4	198,0	255,1
	08.05.01	E	178,3	176,9	181,2	206,6	193,5	343,7
	09.05.01	F	2,0	179,0	217,3	180,8	203,2	279,2
	Dreitagesmediane			2,0	179,0	181,2	180,8	198,0
II	07.05.01	D	162,7	196,4	191,5	235,9	239,5	243,3
	08.05.01	E	226,7	188,1	190,6	227,1	230,0	269,4
	09.05.01	F	248,7	189,7	189,5	209,2	221,2	264,7
	Dreitagesmediane			226,7	189,7	190,6	227,1	230,0
III	07.05.01	D	203,6	185,7	171,6	191,3	196,4	180,5
	08.05.01	E	184,9	173,4	212,1	183,1	213,0	199,2
	09.05.01	F	107,4	180,3	206,5	222,6	214,2	32,4
	Dreitagesmediane			184,9	180,3	206,5	191,3	213
IV	07.05.01	D	164,0	129,1	177,4	202,9	177,9	281,3
	08.05.01	E	230,1	164,0	191,6	218,5	225,9	299,3
	09.05.01	F	205,7	195,0	223,7	224,3	231,0	270,1
	Dreitagesmediane			205,7	164,0	191,6	218,5	225,9
V	07.05.01	D	189,4	222,6	208,9	197,1	201,0	80,8
	08.05.01	E	168,4	169,3	174,3	167,1	196,3	159,0
	09.05.01	F	136,7	173,1	179,5	204,3	212,3	310,7
	Dreitagesmediane			168,4	173,1	179,5	197,1	201,0
VI	07.05.01	D	165,1	220,7	176,4	189,4	219,9	160,3
	08.05.01	E	249,1	234,0	219,8	200,3	221,2	378,3
	09.05.01	F	57,8	231,6	196,1	186,8	204,7	422,1
	Dreitagesmediane			165,1	231,6	196,1	189,4	219,9

Die Tabelle 20 zeigt, daß bei einmaliger Fütterung die Schwankungen der cE1-Konzentration im Kot von Tag zu Tag außerordentlich groß sind. So betragen die höchsten cE1-Werteunterschiede bei Beagle III das 6,1fache bzw. bei Beagle V das 3,8fache des jeweils niedrigsten Meßwertes.

Zusammenfassend bleibt festzustellen, daß bei gesunden Beagles deutliche, individuelle Tag-zu-Tag-Schwankungen in der cE1-Konzentration zu verzeichnen sind, unabhängig davon, ob

die Tiere ein- oder zweimal täglich gefüttert werden. Dabei traten im Dünndarminhalt die stärksten Wertunterschiede vor der morgendlichen Fütterung während der Untersuchungsphasen 1A und 2 auf. Nach der Fütterung blieb die Verteilung der cE1-Werte im Dünndarminhalt relativ stabil. In den untersuchten Kotproben traten dann wieder starke Differenzen in der cE1-Konzentration auf, die in den Untersuchungsphasen 1B und 2 deutlicher ausfielen als in der Untersuchungsphase 1A.

4.3.2.1.2 Chymotrypsinaktivität im Dünndarminhalt und Kot von gesunden Beagles nach zwei- oder einmaliger täglicher Fütterung

Parallel zu den cE1-Konzentrationen wurde in allen Darminhalts- und Kotproben die Chymotrypsinaktivität ermittelt. Die in der Untersuchungsphase 1A vor und nach morgendlicher Fütterung gewonnen Ergebnisse finden sich in der Tabelle 21. So lag die präprandiale Chymotrypsinaktivität zum Zeitpunkt -0,5 h im Median an allen Untersuchungstagen deutlich niedriger als zu den postprandialen Meßzeitpunkten. Die höchsten Chymotrypsinaktivitäten im Dünndarminhalt wurden 4 Stunden nach der Fütterung ermittelt.

Die größten Schwankungen der Chymotrypsinaktivitäten innerhalb eines bzw. aller drei Untersuchungstage traten in den der ersten Fütterung zugehörigen Kotproben auf. Dabei wurden sogar Werte im diagnostisch für eine EPI fraglichen (1,0 – 3,0 U/g, Beagle I) bzw. pathologischen Bereich (< 1,0 U/g; Beagle III) gemessen (REUSCH, 1986; FISCHER und MÜLLER, 1993).

Tabelle 21: Chymotrypsinaktivität im Dünndarminhalt 0,5 h vor und 1, 2, 3 bzw. 4 Stunden nach der ersten Fütterung um 07:00 Uhr (Untersuchungsphase 1A) und in den zugehörigen Kotproben von zweimal täglich gefütterten Beagle-Hunden (n = 6) an 3 Folgetagen (A, B, C) unter Angabe der Dreitagesmediane

Beagle	Datum	Tag	Chymotrypsinaktivität (U/g) im Dünndarminhalt zu den Zeitpunkten					im Kot
			-0,5 h	1 h	2 h	3 h	4 h	
I	07.05.01	A	2,3	18,6	9,8	24,7	42,1	33,1
	08.05.01	B	12,4	21,4	13,2	16,6	26,7	2,5
	09.05.01	C	1,1	23,1	28,5	26,4	27,5	99,3
	Dreitagesmediane			2,3	21,4	13,2	24,7	27,5
II	07.05.01	A	6,2	15,1	14,7	17,7	27,2	29,7
	08.05.01	B	9,4	37,2	16,5	21,0	32,6	28,5
	09.05.01	C	30,3	12,2	15,4	31,1	25,9	37,4
	Dreitagesmediane			9,4	15,1	15,4	21,0	27,2
III	07.05.01	A	0,3	24,4	12,7	16,8	18,5	25,8
	08.05.01	B	3,8	10,2	12,7	14,8	42,1	0,8
	09.05.01	C	6,0	14,8	20,0	20,3	42,6	97,7
	Dreitagesmediane			3,8	14,8	12,7	16,8	42,1
IV	07.05.01	A	1,5	30,1	6,6	10,8	18,3	80,3
	08.05.01	B	4,1	30,2	11,2	17,4	10,9	27,8
	09.05.01	C	4,5	17,3	12,4	30,9	24,1	24,9
	Dreitagesmediane			4,1	30,1	11,2	17,4	18,3
V	07.05.01	A	59,3	24,8	26,7	25,7	33,0	18,1
	08.05.01	B	26,6	19,2	16,7	17,1	20,8	8,4
	09.05.01	C	2,7	44,1	37,4	32,8	38,0	33,6
	Dreitagesmediane			26,6	24,8	26,7	25,7	33,0
VI	07.05.01	A	0,5	21,6	23,1	5,8	50,7	22,6
	08.05.01	B	9,8	16,6	20,6	21,0	77,4	49,0
	09.05.01	C	7,2	37,2	26,6	30,8	38,0	77,6
	Dreitagesmediane			7,2	21,6	23,1	21,0	50,7

In der Untersuchungsphase 1B lag die Chymotrypsinaktivität im Darminhalt 0,5 Stunden vor der um 14:00 erfolgenden zweiten Fütterung an den Untersuchungstagen A und B im Median deutlich höher als in den postprandial entnommenen Proben (s. Tabelle 22). Am Tag C zeigten sich in den zum Zeitpunkt -0,5 h und 1 h gewonnen Dünndarmproben ähnliche Chymotrypsin-Werte.

Tabelle 22: Chymotrypsinaktivität im Dünndarminhalt 0,5 h vor und 1, 2, 3 bzw. 4 Stunden nach der zweiten Fütterung um 14:00 Uhr (Untersuchungsphase 1B) und in den zugehörigen Kotproben von zweimal täglich gefütterten Beagle-Hunden (n = 6) an 3 Folgetagen (A, B, C) unter Angabe der Dreitagesmediane

Beagle	Datum	Tag	Chymotrypsinaktivität (U/g) im Dünndarminhalt zu den Zeitpunkten					im Kot
			-0,5 h	1 h	2 h	3 h	4 h	
I	07.05.01	A	62,0	17,4	27,9	15,5	24,8	12,2
	08.05.01	B	56,7	15,1	21,7	14,6	18,3	10,1
	09.05.01	C	12,5	28,5	35,0	17,0	20,6	35,8
	Dreitagesmediane			56,7	17,4	27,9	15,5	20,6
II	07.05.01	A	66,8	22,3	20,9	14,9	19,4	49,3
	08.05.01	B	46,0	12,9	21,0	41,5	36,2	43,7
	09.05.01	C	14,3	20,8	24,4	26,9	27,3	50,0
	Dreitagesmediane			46,0	20,8	21,0	26,9	27,3
III	07.05.01	A	4,8	7,1	4,3	11,6	12,7	47,9
	08.05.01	B	41,4	10,9	24,4	38,8	36,0	70,2
	09.05.01	C	28,1	15,7	16,6	34,2	18,2	33,6
	Dreitagesmediane			28,1	10,9	16,6	34,2	18,2
IV	07.05.01	A	50,7	23,2	14,9	21,0	20,0	37,6
	08.05.01	B	37,3	16,9	19,6	13,3	45,2	27,4
	09.05.01	C	40,8	27,0	12,2	30,2	27,3	53,8
	Dreitagesmediane			40,8	23,2	14,9	21,0	27,3
V	07.05.01	A	33,8	37,5	16,8	23,6	34,6	1,7
	08.05.01	B	53,5	45,8	33,8	31,6	19,1	1,0
	09.05.01	C	36,7	40,0	32,1	24,9	29,9	57,3
	Dreitagesmediane			36,7	40,0	32,1	24,9	29,9
VI	07.05.01	A	98,6	26,9	19,5	22,1	28,8	31,6
	08.05.01	B	38,0	19,4	17,5	11,3	48,7	63,7
	09.05.01	C	24,3	42,7	25,0	18,1	27,0	44,6
	Dreitagesmediane			38,0	26,9	19,5	18,1	28,8

Auch in der Untersuchungsphase 1B wurden die größten Aktivitätsschwankungen im präprandial gewonnenen Dünndarminhalt und in den Kotproben ermittelt. Ein Hund (Beagle V) wies sogar Meßwerte im pathologischen, fraglichen und physiologischen Bereich < 3,0 U/l auf (REUSCH, 1986; FISCHER und MÜLLER, 1993).

Die während der Untersuchungsphase 2 vor und nach einer einmaligen, um 10:00 stattfindenden Fütterung ermittelten Resultate der Chymotrypsinaktivität im Dünndarminhalt

und Kot gesunder Hunde sind in der Tabelle 23 zusammengefaßt. Wie den Einzelwerten und den Dreitagesmedianen der präprandialen Proben zu entnehmen ist, wiesen die Mehrzahl der Hunde an jedem Untersuchungstag im Dünndarminhalt höhere Chymotrypsinaktivitäten auf als vor der Fütterung während der Untersuchungsphase 1A. Die Tag-zu-Tag-Schwankungen der Werte waren hingegen wieder sehr deutlich.

Tabelle 23: Chymotrypsinaktivität im Dünndarminhalt 0,5 h vor und 1, 2, 3 bzw. 4 Stunden nach einer Fütterung um 10:00 Uhr (Untersuchungsphase 2) und in den zugehörigen Kotproben von einmal täglich gefütterten Beagle-Hunden (n = 6) an 3 Folgetagen (D, E, F) unter Angabe der Dreitagesmediane

Beagle	Datum	Tag	Chymotrypsinaktivität (U/g) im Dünndarminhalt zu den Zeitpunkten					im Kot
			-0,5 h	1 h	2 h	3 h	4 h	
I	07.05.01	D	2,1	20,6	15,2	13,1	13,7	41,1
	08.05.01	E	25,8	14,6	24,0	12,8	8,5	23,0
	09.05.01	F	1,1	13,8	17,3	8,6	22,7	37,3
	Dreitagesmediane			2,1	14,6	17,3	12,8	13,7
II	07.05.01	D	7,1	38,0	23,5	23,2	23,2	82,7
	08.05.01	E	51,3	24,6	25,4	14,4	10,1	59,0
	09.05.01	F	122,2	16,1	13,8	8,2	29,7	38,8
	Dreitagesmediane			51,3	24,6	23,5	14,4	23,2
III	07.05.01	D	21,1	25,9	13,7	20,7	23,9	20,3
	08.05.01	E	3,4	16,8	21,6	18,9	12,2	2,4
	09.05.01	F	2,5	43,6	8,3	16,0	24,8	1,9
	Dreitagesmediane			3,4	25,9	13,7	18,9	23,9
IV	07.05.01	D	6,3	16,1	22,8	24,2	34,3	58,4
	08.05.01	E	21,3	22,4	18,9	12,5	17,6	53,1
	09.05.01	F	25,1	14,6	12,9	16,3	18,1	78,7
	Dreitagesmediane			21,3	16,1	18,9	16,3	18,1
V	07.05.01	D	21,9	38,9	31,4	24,9	24,3	8,5
	08.05.01	E	14,5	15,0	27,1	14,3	18,5	n.d.*
	09.05.01	F	3,7	21,4	18,8	17,8	24,9	19,5
	Dreitagesmediane			14,5	21,4	27,1	17,8	24,3
VI	07.05.01	D	14,7	24,6	9,4	22,3	21,1	27,3
	08.05.01	E	24,1	15,4	10,4	8,8	16,3	50,6
	09.05.01	F	1,9	13,3	8,2	7,1	14,6	30,1
	Dreitagesmediane			14,7	15,4	9,4	8,8	16,3

* n.d. = nicht durchgeführt (Probenverlust)

Aus der Tabelle 23 ist zu entnehmen, daß bei Beagle III die Chymotrypsiaktivitäten von 2 Tagen wieder im für eine EPI fraglichen Bereich lagen, obwohl der Hund weder klinisch noch labordiagnostisch Hinweise auf diese Pankreasfunktionsstörung aufwies. Die cTLI-Konzentration dieses Hundes lag mit 11,0 µg/l eindeutig im Referenzbereich von 5,0 – 35 µg/l (WILLAMS und BATT 1982 / 1988). Bei Beagle V konnten aufgrund eines transportbedingten Probenverlustes die Chymotrypsinaktivitäten von nur zwei Tagen im Kot bestimmt werden, was die Gesamtauswertung aller Daten nicht negativ beeinflusste.

Für die Chymotrypsinaktivität ist zusammenfassend festzustellen, daß in den morgendlich über die Dünndarmfistel gewonnen Proben und in den Kotproben der Untersuchungsphasen 1 A und 2 die stärksten Wertschwankungen innerhalb eines Untersuchungstages bzw. im Vergleich aller 3 Testtage auftraten. Nach den Fütterungen waren die Unterschiede in der Chymotrypsinaktivität zwischen den drei Untersuchungstagen A, B C bzw. D, E, F deutlich geringer. Eine auffällige Beobachtung war das Auftreten pathologischer und fraglicher Chymotrypsinwerte im Kot klinisch gesunder Hunde (Beagle A, C, E), bei denen aufgrund physiologischer cTLI-Konzentrationen im Blutserum eine klinisch manifeste EPI ausgeschlossen werden konnte.

4.3.2.1.3 Gegenüberstellung von Dreitagesmedianen der cE1-Konzentration und Chymotrypsinaktivität im Dünndarminhalt und Kot von gesunden, zweimal täglich gefütterten Beagles

Um das von der Fütterungsfrequenz abhängige Verhalten der cE1-Konzentration und der Chymotrypsinaktivität vergleichend bewerten zu können, wurden zur Nivellierung der Tag-zu-Tag-Schwankungen für die Werte beider Parameter zu den jeweiligen Meßzeitpunkten Dreitagesmediane gebildet.

Die Ergebnisse beider Parameter vor und nach der ersten Fütterung in der Untersuchungsphase 1A sind unter Angabe der aus den Dreitagesmedianen ermittelten Gesamtmedianen, Minima und Maxima in den Tabellen 24 (cE1-Konzentration) und 25 (Chymotrypsinaktivität) aufgeführt.

Für beide Parameter zeigte sich nach der ersten Fütterung in der Untersuchungsphase 1A im Gesamtmedian ein deutlicher Anstieg der ermittelten Meßwerte. (Tabelle 24, 25).

Tabelle 24: Dreitagesmediane der cE1-Konzentration im Dünndarminhalt 0,5 h vor und 1, 2, 3 bzw. 4 Stunden nach der ersten Fütterung um 07:00 Uhr (Untersuchungsphase 1A) und in den zugehörigen Kotproben von zweimal täglich gefütterten Beagle-Hunden (n = 6) mit Angabe von Gesamtmedian, Minimum und Maximum

Beagle	Dreitagesmediane der cE1-Konzentrationen (µg/g)					im Kot
	im Dünndarminhalt zu den Zeitpunkten					
	-0,5 h	1 h	2 h	3 h	4 h	
I	3,0	191,7	199,1	231,5	212,1	296,6
II	244,2	196,7	198,2	208,0	242,9	273,3
III	106,5	182,8	185,4	192,6	234,4	234,2
IV	110,2	224,2	200,1	237,7	202,8	275,6
V	198,0	214,5	195,3	242,8	240,0	204,9
VI	146,5	221,7	203,2	202,1	225,1	239,4
Gesamtmedian	128,4	205,6	198,7	219,8	229,8	256,4
Minimum	3,0	182,8	185,4	192,6	202,8	204,9
Maximum	244,2	224,2	203,2	242,8	242,9	296,6

Die cE1-Konzentrationen und Chymotrypsinaktivitäten stiegen im postprandialen Zeitraum zwischen 1 und 4 Stunden an. Der Zwei-Stunden-Wert lag bei beiden Parametern im Median etwas niedriger als der Ein-Stunden-Wert. Vier Stunden nach Futteraufnahme wurden im Median die höchsten cE1- und Chymotrypsinwerte nachgewiesen (Tabelle 24, 25). Dabei legen die zu den postprandialen Meßzeitpunkten ermittelten Wertebereiche relativ eng um den Gesamtmedian, wie die Minima und Maxima in den Tabellen 24 und 25 zeigen.

Die zur ersten Fütterung der Untersuchungsphase 1A gehörende Kotprobe wurde am Morgen des Folgetages gewonnenen. Die Median-cE1-Konzentration in diesen Proben lag geringfügig höher als in den Vier-Stunden-Proben aus dem Dünndarminhalt. Im Vergleich dazu war die Chymotrypsinaktivität in den gleichen Kotproben im Median nahezu im selben Wertebereich wie in Darminhaltsproben, die 4 Stunden postprandial über die Dünndarmfistel gewonnen wurden. Die geringsten in Kotproben ermittelten cE1-Werte betragen im Gesamtminimum 204,9 µg/l.

Das anhand der Dreitagesmediane ermittelte Minimum der Chymotrypsinaktivität lag bei 18,1 U/l. Beide Werte stammten von Beagle V (s. Tabelle 24, 25) jedoch nicht aus der gleichen Kotprobe sondern von unterschiedlichen Tagen (s. Tabelle 18, Tag C und Tabelle 21, Tag A).

Tabelle 25: Dreitagesmediane der Chymotrypsinaktivität im Dünndarminhalt 0,5 h vor und 1, 2, 3 bzw. 4 Stunden nach der ersten Fütterung um 07:00 Uhr (Untersuchungsphase 1A) und in den zugehörigen Kotproben von zweimal täglich gefütterten Beagle-Hunden (n = 6) unter Angabe von Gesamtmedian, Minimum und Maximum

Beagle	Dreitagesmediane der Chymotrypsinaktivität (U/g)					Im Kot
	Im Dünndarminhalt zu den Zeitpunkten					
	-0,5 h	1 h	2 h	3 h	4 h	
I	2,3	21,4	13,2	24,7	27,5	33,1
II	9,4	15,1	15,4	21,0	27,2	29,7
III	3,8	14,8	12,7	16,8	42,1	25,8
IV	4,1	30,1	11,2	17,4	18,3	27,8
V	26,6	24,8	26,7	25,7	33,0	18,1
VI	7,2	21,6	23,1	21,0	50,7	49,0
Gesamtmedian	5,7	21,5	14,3	21,0	30,3	28,8
Minimum	2,3	14,8	11,2	16,8	18,3	18,1
Maximum	26,6	30,1	26,7	25,7	50,7	49,0

Die tabellarisch angegebenen Ergebnisse werden in den Abbildungen 5 und 6 graphisch dargestellt und verdeutlicht. Die Abbildung 5 zeigt den individuellen Anstieg der cE1-Konzentration während der Untersuchungsphase 1A. Streute der cE1-Werte im Dünndarminhalt 0,5 Stunden präprandial noch sehr stark, lagen sie postprandial deutlich enger. Im Kot lag der cE1-Werteunterschied zwischen Gesamtminimum und Maximum bei einem Faktor von 1,45.

In der Abbildung 6 ist der Verlauf der Chymotrypsinaktivität grafisch dargestellt. Bei diesem Parameter wurden ebenfalls präprandial deutliche Werteunterschiede ermittelt. Im Zeitraum 1 – 3 Stunden nach Fütterung lagen die individuellen Mediane der Chymotrypsinaktivität relativ eng. Zum Zeitpunkt 4 Stunden war die Streuung deutlicher. Das für die Chymotrypsinaktivität im Kot ermittelte Gesamtmaximum lag 2,71mal höher als das Minimum.

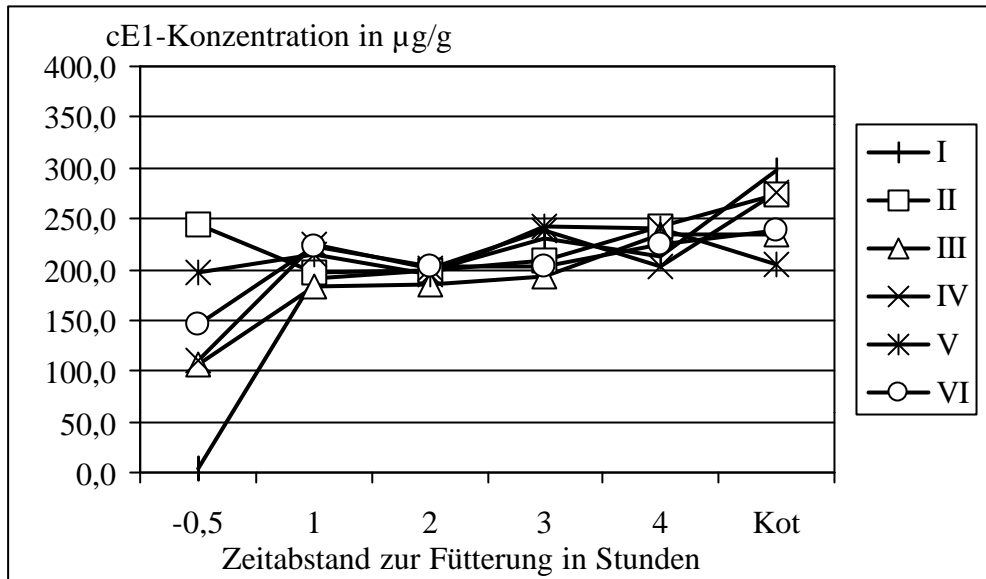


Abbildung 5: Verlauf der cE1-Konzentration im Dünndarminhalt 0,5 h vor und 1, 2, 3 bzw. 4 Stunden nach der ersten Fütterung (Untersuchungsphase 1A) und in den zugehörigen Kotproben von zweimal täglich gefütterten Beagles (I - VI) unter Verwendung der cE1-Dreitagesmediane

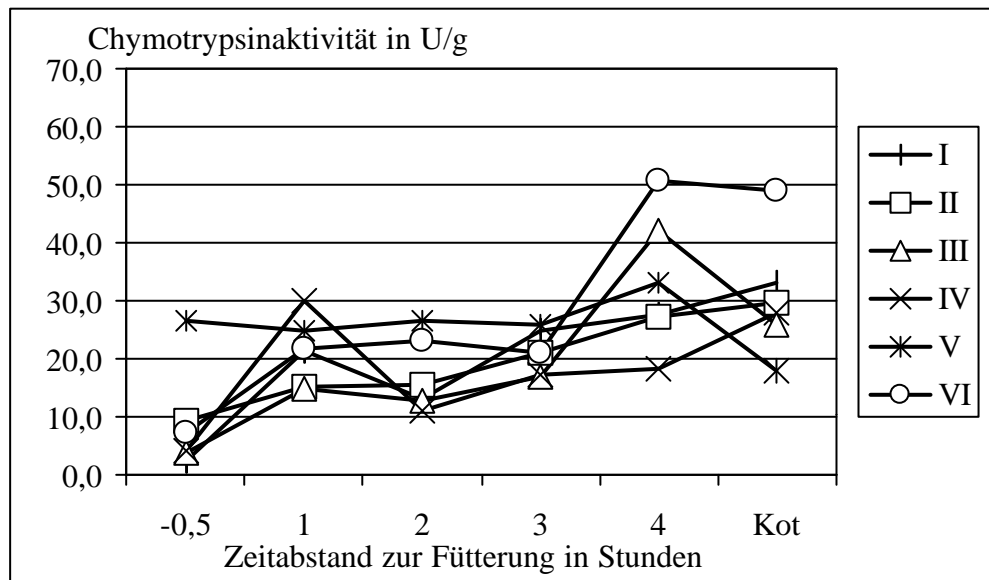


Abbildung 6: Verlauf der Chymotrypsinaktivität im Dünndarminhalt 0,5 h vor und 1, 2, 3 bzw. 4 Stunden nach der ersten Fütterung (Untersuchungsphase 1A) und in Kotproben von zweimal täglich gefütterten Beagles (I - VI) unter Verwendung der Dreitagesmediane

Die Abbildungen 5 und 6 verdeutlichen, daß in der Untersuchungsphase 1A die cE1-Konzentration im Kot eine deutlich geringere Streuung aufwies als die Chymotrypsinaktivität.

In den Darminhaltsproben, die in der Untersuchungsphase 1 vor und nach der zweiten Fütterung um 14:00 gewonnen wurden (Untersuchungsphase 1B), traten präprandial ähnlich hohe Meßwerte der cE1-Konzentrationen und der Chymotrypsinaktivitäten auf, wie sie 4 Stunden nach der ersten Fütterung ermittelt wurden (Tabelle 26, 27; Abbildung 7, 8).

Tabelle 26: Dreitagesmediane der cE1-Konzentration im Dünndarminhalt 0,5 h vor und 1, 2, 3 bzw. 4 Stunden nach der zweiten Fütterung um 14:00 Uhr (Untersuchungsphase 1B) und in den zugehörigen Kotproben von zweimal täglich gefütterten Beagle-Hunden (n = 6) unter Angabe von Gesamtmedian, Minimum und Maximum

Beagle	Dreitagesmediane der cE1-Konzentrationen ($\mu\text{g/g}$) im Dünndarminhalt zu den Zeitpunkten					im Kot
	-0,5 h	1 h	2 h	3 h	4 h	
I	247,3	197,3	184,9	201,7	195,6	276,1
II	245,7	217,4	225,9	225,6	240,1	266,7
III	220,9	203,4	206,4	224,1	226,5	269,2
IV	232,1	205,0	231,1	230,5	238,8	298,7
V	215,2	225,2	223,3	222,0	219,7	52,8
VI	236,3	238,2	212,1	227,6	233,9	271,9
Median	234,2	211,2	217,7	224,9	230,2	270,6
Minimum	215,2	197,3	184,9	201,7	195,6	52,8
Maximum	247,3	238,2	231,1	230,5	240,1	298,7

Auffällig ist ein deutlicher postprandialer Abfall der cE1-Konzentration und Chymotrypsinaktivität bis zur ersten Stunde nach der Fütterung. Im weiteren Verlauf stiegen die Werte beider Parameter wieder an, erreichten jedoch im Median nicht mehr die vor der zweiten Fütterung gemessenen Konzentrationen bzw. Aktivitäten.

Deutliche Unterschiede zeigten sich in der Verteilung der Medianwerte in den am Mittag des Folgetages gewonnenen und somit zur zweiten Fütterung gehörigen Kotproben. Traten bei der cE1 ähnliche Konzentrationen auf wie in der zur ersten Fütterung gehörigen Kotprobe (Ausnahme Beagle V), lagen die Chymotrypsinaktivitäten im Median zwar höher als in den morgendlichen Kotproben, es war jedoch eine größere Streuung der Werte zu verzeichnen.

Die minimale Chymotrypsinaktivität betrug im Median 1,7 U/g und lag somit im für eine EPI fraglichen Bereich (REUSCH 1986; MÜLLER und FISCHER 1993). Auch das Minimum der cE1-Medianwerte war mit 52,8 µg/g weit niedriger als die minimale cE1-Konzentration in den zur ersten Fütterung gehörenden Kotproben. Beide Werte stammten aus der gleichen Kotprobe von Beagle V (s. Tabelle 19, 22).

Tabelle 27: Dreitagesmediane der Chymotrypsinaktivität im Dünndarminhalt 0,5 h vor und 1, 2, 3 bzw. 4 Stunden nach der zweiten Fütterung um 14:00 Uhr (Untersuchungsphase 1B) und in den zugehörigen Kotproben von zweimal täglich gefütterten Beagle-Hunden (n = 6) unter Angabe von Gesamtmedian, Minimum und Maximum

Beagle	Dreitagesmediane der Chymotrypsinaktivität (U/g)					Im Kot
	Im Dünndarminhalt zu den Zeitpunkten					
	-0,5 h	1 h	2 h	3 h	4 h	
I	56,7	17,4	27,9	15,5	20,6	12,2
II	46,0	20,8	21,0	26,9	27,3	49,3
III	28,1	10,9	16,6	34,2	18,2	47,9
IV	40,8	23,2	14,9	21,0	27,3	37,6
V	36,7	40,0	32,1	24,9	29,9	1,7
VI	38	26,9	19,5	18,1	28,8	44,6
Median	39,4	22,0	20,3	23,0	27,3	41,1
Minimum	28,1	10,9	14,9	15,5	18,2	1,7
Maximum	56,7	40,0	32,1	34,2	29,9	49,3

Wie der nachfolgenden Abbildung 7 anhand der individuellen cE1-Konzentrationsverläufe veranschaulicht, lagen die cE1-Mediane der einzelnen Beagle zu den prä- und postprandialen Meßzeitpunkten relativ eng. Bei den cE1-Konzentration im Kot fällt der deutlich niedrige cE1-Medianwert von Beagle V mit 52,8 µg/g aus dem allgemeinen Werteverlauf heraus, was einem maximalen Wertunterschied zwischen Minimum und Maximum um eine Faktors von 29,0 entspricht. Da sich die cE1-Werte der übrigen Beagle innerhalb eines Bereiches von 266,7 – 298,7 µg/g bewegten und somit der Befund von Beagle V als „Ausreißer“ gewertet werden könnte, läßt sich für den maximalen Wertunterschied dieser Tiere ein korrigierter Faktor von 1,12 ermitteln.

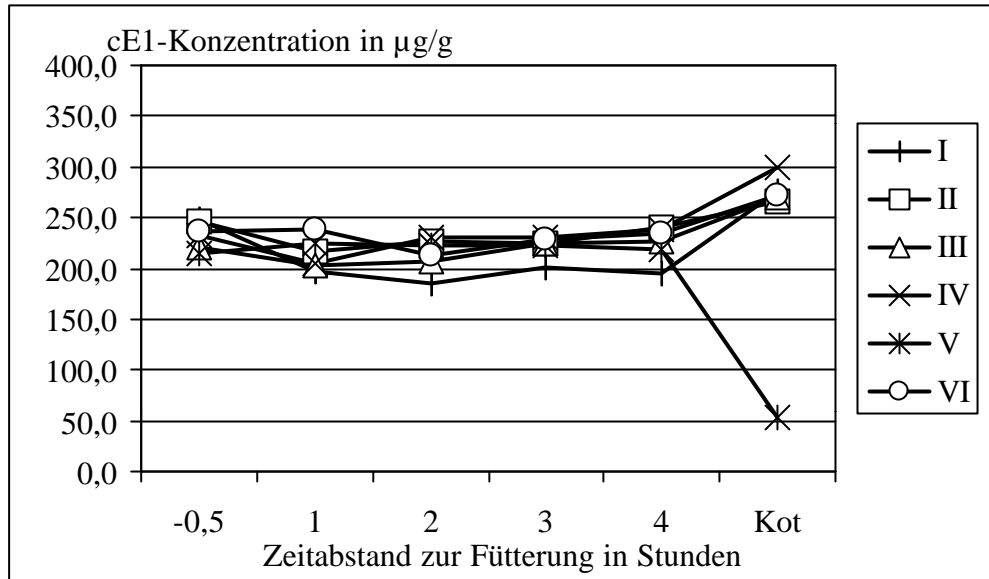


Abbildung 7: Verlauf der cE1-Konzentration im Dünndarminhalt 0,5 h vor und 1, 2, 3 bzw. 4 Stunden nach der zweiten Fütterung (Untersuchungsphase 1B) und in den zugehörigen Kotproben von zweimal täglich gefütterten Beagles (I - VI) unter Verwendung der cE1-Dreitagesmediane

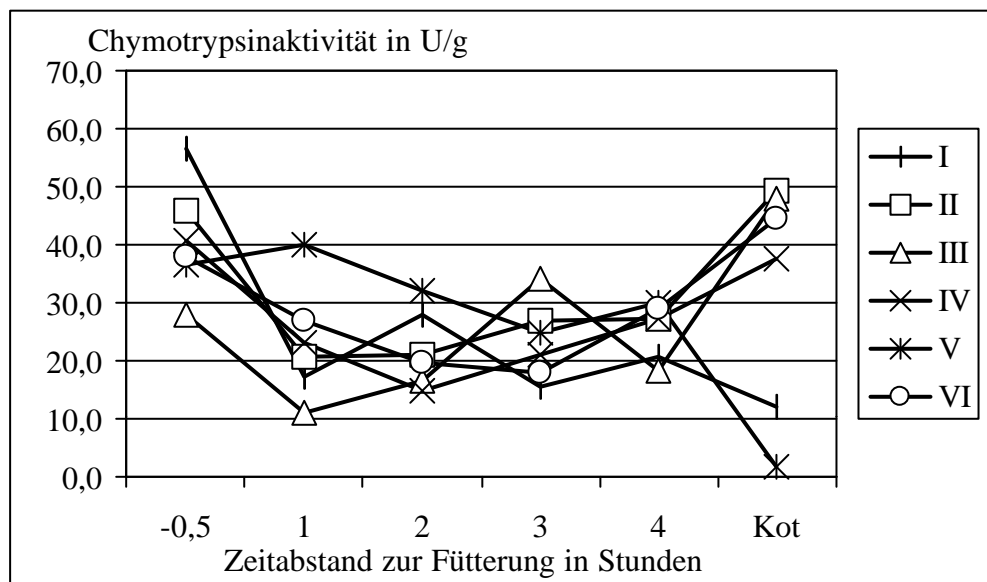


Abbildung 8: Verlauf der Chymotrypsinaktivität im Dünndarminhalt 0,5 h vor und 1, 2, 3 bzw. 4 Stunden nach der zweiten Fütterung (Untersuchungsphase 1B) und in den zugehörigen Kotproben von zweimal täglich gefütterten Beagles (I - VI) unter Verwendung der cE1-Dreitagesmediane

Die in der Abbildung 8 aufgeführten Verläufe Chymotrypsinaktivität zeigen deutlich den allgemeinen postprandialen Abfall dieses Parameters mit Ausnahme des Beagles V. Im Kot schwankt die Chymotrypsinaktivität um einen Faktor von 29,0, bezieht man Beagle V in die Berechnung mit ein. Betrachtet man den Chymotrypsin-Wert dieses Hundes als sog. „Ausreißer“ ergibt sich ein Faktor von 4,04 für den maximalen Werteunterschied der übrigen 5 Tiere.

Anhand der Gegenüberstellung der Abbildungen 5 und 6 sowie 7 und 8 zeigt sich, daß die cE1-Konzentrationen und Chymotrypsinaktivitäten in den Kotproben der Untersuchungsphase 1B stärkeren individuellen Schwankungen unterlagen als in den zur Untersuchungsphase 1A gehörigen Proben.

Auffällig sind die Meßwerte beider Parameter von Beagle V. Dieser Hund zeigte am 2. Untersuchungstag der Untersuchungsphase 1 ein leicht eingeschränktes Allgemeinbefinden sowie ein verspanntes Abdomen. Eine Röntgenaufnahme des Abdomens zeigte knochendichte Fremdkörper im Magen des Hundes, die er beim Freigang aufgenommen haben muß. Da diese Störung das Nahrungsaufnahmeverhalten des Hundes kaum beeinträchtigte und der Fremdkörper unter Einsatz von Metoclopramid (0,2 mg/kg, 2 x täglich s.c. über einen Tag) per via naturalis abging, wurde der Hund nicht aus der Studie genommen. Die mit ihm ermittelten Werte müssen jedoch gesondert betrachtet werden.

4.3.2.1.4 Gegenüberstellung von Dreitagesmedianen der cE1-Konzentration und Chymotrypsinaktivität im Dünndarminhalt und Kot von gesunden, einmal täglich gefütterten Beagles

Die in der Tabelle 28 aufgeführten Dreitagesmediane der cE1-Konzentration im Darminhalt und Kot einmal täglich gefütterter, gesunder Beagle-Hunde zeigen, daß in der Untersuchungsphase 2 die cE1-Werte ab der zweiten Stunde nach Fütterung leicht anstiegen und im Kot am höchsten waren, wobei die fäkalen cE1-Konzentrationen jedoch die deutlichsten Schwankungen aufwiesen (s. Abbildung 9). Die geringsten im Median ermittelten Werte lagen bei 159 µg/g (Beagle V).

Die Dreitagesmediane der Chymotrypsinaktivitäten der Untersuchungsphase 2 sind in der Tabelle 29 zusammengestellt.

Tabelle 28: Dreitagesmediane der cE1-Konzentration im Dünndarminhalt 0,5 h vor und 1, 2, 3 bzw. 4 Stunden nach der Fütterung um 10:00 Uhr und in den zugehörigen Kotproben von einmal täglich gefütterten Beagle-Hunden (n = 6) unter Angabe von Median, Minimum und Maximum der Gesamtgruppe zu den Meßzeitpunkten

Beagle	Dreitagesmediane der cE1-Konzentrationen (µg/g) im Dünndarminhalt zu den Zeitpunkten					im Kot
	-0,5 h	1 h	2 h	3 h	4 h	
I	2,0	179,0	181,2	180,8	198,0	279,2
II	226,7	189,7	190,6	227,1	230,0	264,7
III	184,9	180,3	206,5	191,3	213,0	180,5
IV	205,7	164,0	191,6	218,5	225,9	281,3
V	168,4	173,1	179,5	197,1	201,0	159,0
VI	165,1	231,6	196,1	189,4	219,9	378,3
Median	176,6	179,6	191,1	194,2	216,5	272,0
Minimum	2,0	164,0	179,5	180,8	198,0	159,0
Maximum	226,7	231,6	206,5	227,1	230,0	378,3

Tabelle 29: Dreitagesmediane der Chymotrypsinaktivität im Dünndarminhalt 0,5 h vor und 1, 2, 3 bzw. 4 Stunden nach der Fütterung um 10:00 Uhr und in den zugehörigen Kotproben von einmal täglich gefütterten Beagle-Hunden (n = 6) unter Angabe von Median, Minimum und Maximum der Gesamtgruppe zu den Meßzeitpunkten

Beagle	Dreitagesmediane der Chymotrypsinaktivität (U/g) im Dünndarminhalt zu den Zeitpunkten					im Kot
	-0,5 h	1 h	2 h	3 h	4 h	
I	2,1	14,6	17,3	12,8	13,7	37,3
II	51,3	24,6	23,5	14,4	23,3	59,0
III	3,4	25,9	13,7	18,9	23,9	2,4
IV	21,3	16,1	18,9	16,3	18,1	58,4
V	14,5	21,4	27,1	17,8	24,3	14,0
VI	14,7	15,4	9,4	8,8	16,3	30,1
Median	14,6	18,8	18,1	15,4	20,7	33,7
Minimum	2,1	14,6	9,4	8,8	13,7	2,4
Maximum	51,3	25,9	27,1	18,9	24,3	59,0

Die in der Tabelle 29 dargestellten Chymotrypsinaktivitäten stiegen im Median nach Fütterung kurz an, fielen bis zur 3. Stunde ab und zeigten in den 4 Stunden-Proben und im Kot wieder höhere Werte, wobei in den Kotproben den höchsten Wertschwankungen auftraten (s.

Abbildung 10). Der geringste Dreitagesmedianwert lag mit 2,4 U/g im für eine EPI fraglichen Bereich (REUSCH 1986; MÜLLER und FISCHER 1993) und stammte von Beagle III.

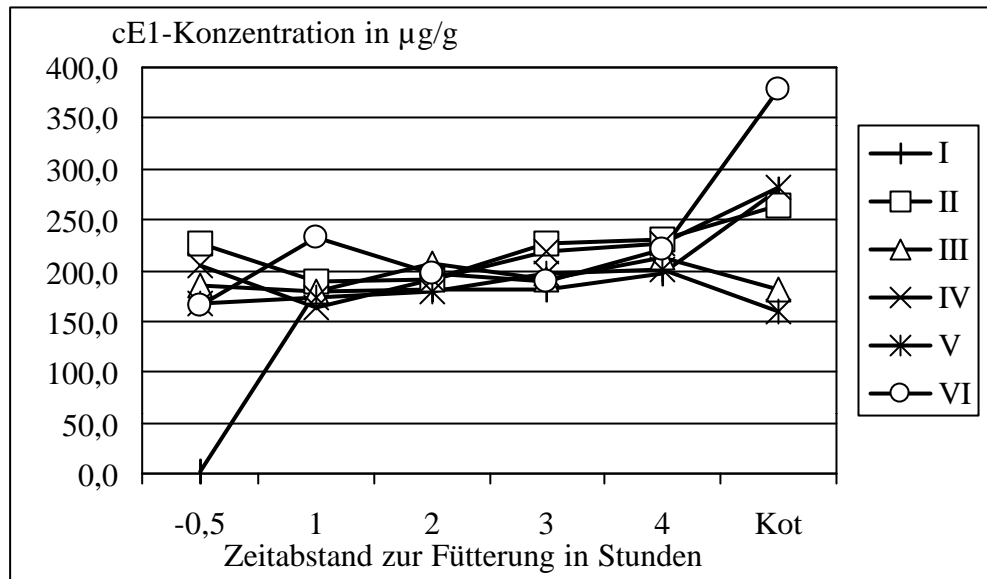


Abbildung 9: Verlauf der cE1-Konzentrtrion im Dünndarminhalt 0,5 h vor und 1, 2, 3 bzw. 4 Stunden nach der Fütterung (Untersuchungsphase 2) und in den zugehörigen Kotproben von einmal täglich gefütterten Beagles (I - VI) unter Verwendung der cE1-Dreitagesmediane

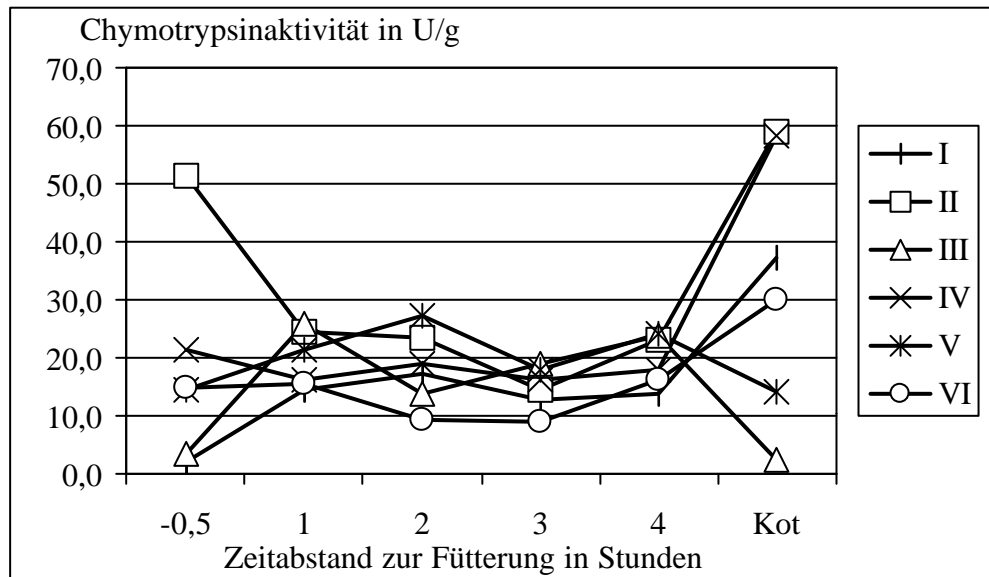


Abbildung 10: Verlauf der cE1-Konzentrtrion im Dünndarminhalt 0,5 h vor und 1, 2, 3 bzw. 4 Stunden nach der Fütterung (Untersuchungsphase 2) und in den zugehörigen Kotproben von einmal täglich gefütterten Beagles (n = 6) unter Verwendung der cE1-Dreitagesmediane

Wie die Abbildungen 9 und 10 zeigen, lagen die Meßwerte beider Parameter in der Untersuchungsphase 2 postprandial recht eng. Es traten jedoch deutliche Streuungen in den präprandial gewonnen Dünndarminhaltsproben und in den Kotproben auf. Von diagnostischer Relevanz ist die Feststellung, daß die maximalen Werteunterschiede für die cE1-Konzentrationen in Kotproben der Untersuchungsphase 2 mit einem Faktor von 2,38 deutlich höher lagen als in den Untersuchungsphasen 1A (Faktor 1,45) und 1B (Faktor 1,12). Zum Vergleich wurden dabei die korrigierten Faktoren der Untersuchungsphasen 1 A und 1B unter Ausschluß der Daten von Beagle V herangezogen.

4.3.2.1.5 Ergebnisse der statistischen Gruppenvergleiche und Korrelationsanalysen

Zur Beantwortung der Frage, ob die Änderung der cE1-Konzentration bzw. der Chymotrypsinaktivität in Darminhaltsproben in Abhängigkeit von der Zeit signifikant ist und ob für beide Parameter signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungsphasen 1A und 1B bzw. 1A und 2 bestehen, wurden die erhobenen Daten mittels zweifaktorieller Varianzanalyse ausgewertet.

Bezogen auf die cE1-Konzentration im Dünndarminhalt ergaben sich bei der Gegenüberstellung der Untersuchungsphasen 1 A, 1B und 2 signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungsphasen ($p = 0,0001$) und eine signifikante Änderung der cE1-Konzentration über die Zeit ($p < 0,001$). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei der Gegenüberstellung der Untersuchungsphasen 1A und 1B ($p < 0,001$). Im Gegensatz dazu bestand kein signifikanter Unterschied in der cE1-Konzentration zwischen den Untersuchungsphasen 1 A und 2 ($p = 0,4201$). Jedoch war auch hier in beiden Gruppen die Änderung der cE1-Werte über die Zeit signifikant ($p = 0,0002$).

Die statistische Analyse der Chymotrypsiaktivität im Dünndarminhalt ergab ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den 3 Untersuchungsphasen ($p = 0,0178$) jedoch keine signifikanten Unterschiede in der Änderung der Enzymaktivität über die Zeit ($p = 0,0723$). Die Gegenüberstellung der Untersuchungsphasen 1 A und 1B erbrachte sowohl signifikante Unterschiede in der jeweiligen Enzymaktivität ($p = 0,0029$) als auch in der Änderung der Werte über die Zeit ($0,0168$). Wie für die cE1-Konzentration bestand auch für die Chymotrypsinaktivität kein signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungsphasen 1A und 2 ($p = 0,5376$). Allerdings war die Änderung der Enzymaktivität in Abhängigkeit vom Faktor Zeit wieder signifikant ($p = 0,0346$).

Um die Frage zu beantworten, ob Gruppenunterschiede in der cE1-Konzentration bzw. Chymotrypsinaktivität in den Kotproben im Vergleich der Untersuchungsphasen 1A und 1B bzw. 1A und 2 bestehen, kam die einfache Varianzanalyse mit Meßwiederholungen im Faktor „Untersuchungsphase“ und anschließend der t-Test für verbundene Stichproben zur Anwendung. Keine der statistischen Tests erbrachte signifikante Werteunterschiede in der fäkalen cE1-Konzentration und Chymotrypsinaktivität.

Weitere statistische Berechnungen bezogen sich auf eine mögliche Korrelation zwischen cE1-Konzentration und Chymotrypsinaktivität in den gleichen Darminhalts- oder Kotproben. Die auf der Basis von Einzelproben durchgeführten Korrelationsanalysen erbrachten für den Zusammenhang zwischen cE1-Konzentration und Chymotrypsinaktivität im Dünndarminhalt ein Korrelationskoeffizient von $r = 0,464$ ($p < 0,001$) Die ermittelte Gleichung für die Regressionsgerade lautet $y = -7,5204 + 0,14749 * x$. Die Korrelation beider Parameter im Kot lag bei $r = 0,332$ ($p = 0,015$) und die Regressionsgerade errechnet sich anhand der Gleichung $y = 12,798 + 10147 * x$.

4.3.2.2 Verteilung der cE1 in Kotproben

Um zu klären, ob die starken Tag-zu-Tag-Schwankungen der cE1-Konzentration in Kotproben, die insbesondere bei einmal täglich gefütterten, gesunden Hunden festzustellen waren, durch eine ungleichmäßige Verteilung des Enzyms im Kot hervorgerufen werden, erfolgte die Entnahme von Kotproben aus drei definierten Lokalisationen einer Defäkation (Endstück 1, Mittelstück, Endstück 2). Der cE1-Wertevergleich ergab deutliche, individuell sehr unterschiedliche Schwankungen, wobei der Unterschied zwischen der höchsten und niedrigsten aus einer Defäkation ermittelten cE1-Konzentration bei einem Faktor von 1,01 bis 2,15 lag (s. Tabelle 30). Eine Korrelation zwischen Entnahmeort der Probe und der Höhe der cE1-Werte zeigte sich jedoch nicht (Abbildung 19).

Tabelle 30: Konzentration der cE1 an 3 unterschiedlichen Lokalisationen einer Defäkation von 6 gesunden Beagles unter Angabe der maximalen Wertdifferenz

Beagle	cE1-Konzentration in $\mu\text{g/g}$ in Kotproben aus den Lokalisationen			Faktor des maximalen Wertunterschiedes
	Endstück 1	Mittelstück	Endstück 2	
A	343,7	338,4	368,1	1,09
B	269,4	309,3	300,1	1,15
C	199,2	152,5	328,4	2,15
D	299,3	303,0	299,3	1,01
E	159,0	113,6	142,4	1,39
F	378,3	407,6	345,5	1,18

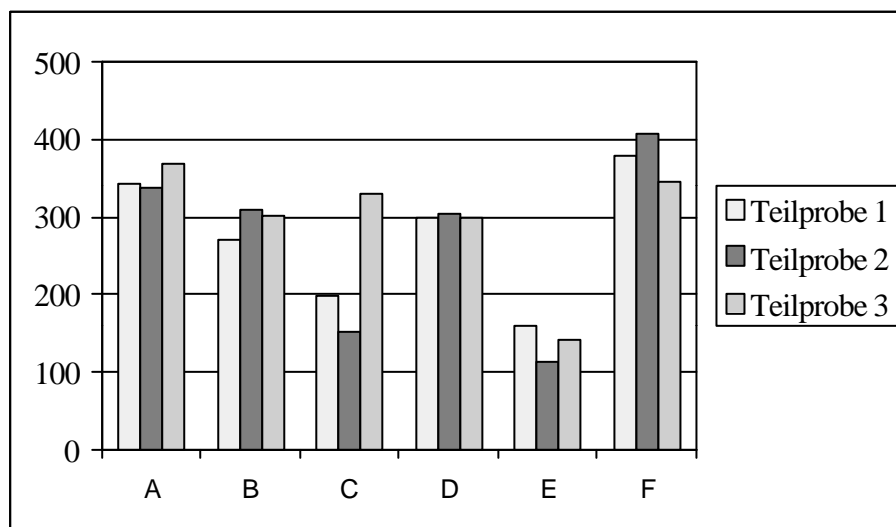


Abbildung 11: Säulendiagramm der cE1-Konzentration in 3 aus verschiedenen Lokalisationen gewonnenen Teilproben einer Defäkation von einmal täglich gefütterten Beagle-Hunden (n = 6)

4.3.2.3 Intestinale Stabilität der cE1

Zur Überprüfung der intestinalen Stabilität der caninen pankreatischen Elastase erfolgte die Ermittlung der cE1-Konzentration in Pankreasgewebe- und in Darminhaltsproben aus Duodenum, Jejunum, Ileum, Colon und Rektum von acht Hunden, die im Institut für Veterinär-Pathologie der Justus-Liebig-Universität, Gießen, obduziert wurden. Bei allen Tieren bestanden weder makroskopische noch pathohistologische Hinweise auf eine Erkrankung des exokrinen Pankreas. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 31 zusammengefaßt und in der Abbildung 12 grafisch dargestellt.

Tabelle 31: Konzentrationen der cE1 in Pankreasgewebsproben und im Darminhalt von Duodenum, Jejunum, Ileum, Colon und Rektum aus Sektionsmaterial von 8 Hunden ohne Erkrankung des exokrinen Pankreas unter Angabe von Median, Minimum und Maximum

Patient	cE1-Konzentration ($\mu\text{g/g}$) in den Lokalisationen					
	Pankreas	Duodenum	Jejunum	Ileum	Colon	Rektum
Mischling	217,1	33,0	64,0	518,0	1074,0	1204,0
Mischling	6324,0	82,0	1124,0	720,0	405,0	1262,0
Mischling	3636,0	15,4	48,0	262,0	707,0	2204,0
Deutsch-Drahthaar	1320,0	19,0	2,2	0,5	830,0	47,0
Jagdterrier	4107,0	169,0	486,0	1057,0	1337,0	1912,0
Neufundländer	5428,0	63,0	6,8	951,0	2464,0	1254,0
Pudel	225,2	133,0	71,0	1543,0	1364,0	998,0
Retriever	4860,0	3,9	198,2	169,0	484,1	403,0
Median	3871,5	48,0	67,5	619,0	952,0	1229,0
Minimum	217,1	3,9	2,2	0,5	405,0	47,0
Maximum	6324,0	169,0	1124,0	1543,0	2464,0	2204,0

Die höchsten cE1-Konzentrationen wurden im Median im Pankreasgewebe und im Probenmaterial aus dem Rektum ermittelt. Während der Darmpassage zeigte sich ein starker Anstieg der cE1-Werte vom Duodenum zum Rektum, mit jedoch z.T. deutlichen individuellen Schwankungen (s. Tabelle 31, Abbildung 20).

Die niedrigsten cE1-Konzentrationen traten im Probenmaterial auf, das aus nahezu leeren Darmabschnitten stammte, wie es z.B. bei dem Deutsch Drahthaar in den Darminhaltsproben aus Duodenum, Jejunum und Colon der Fall war. Der Hund litt an einer chronischen Niereninsuffizienz infolge einer Schrumpfniere und zeigte somit vor der Euthanasie bereits längere Zeit eine verminderte bzw. keine Futteraufnahme.

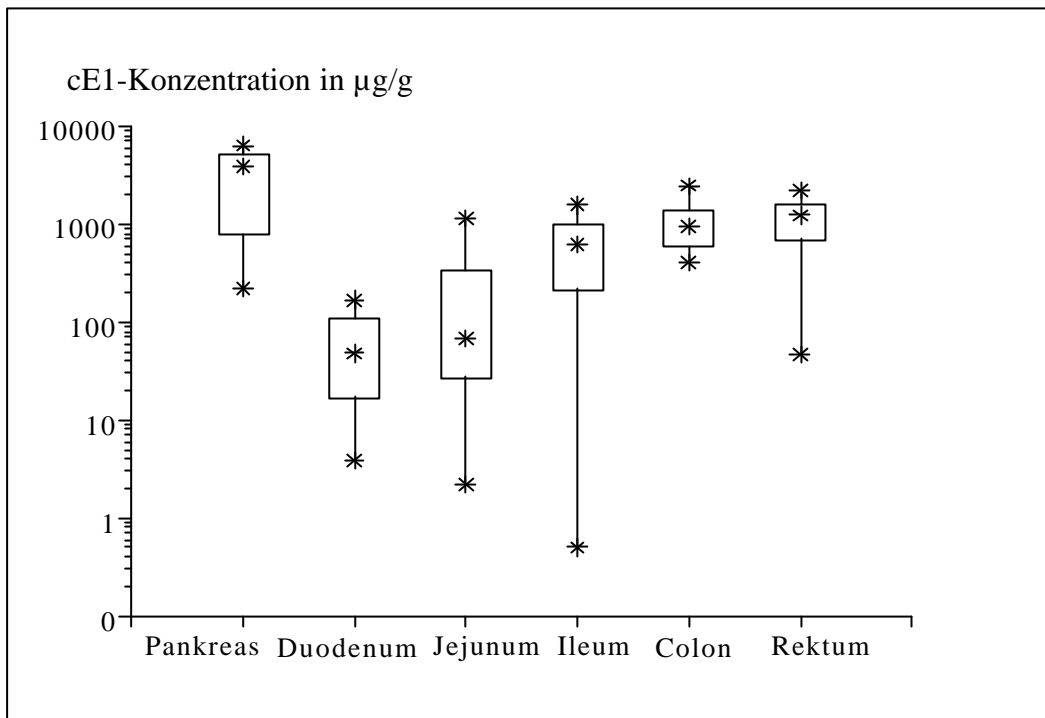


Abbildung 12: Box-und-Whisker-Plots der Median-cE1-Konzentrationen im Pankreas, Duodenum, Jejunum, Ileum, Colon und Rektum von 8 Hunden ohne Erkrankungen des exokrinen Pankreas

Wie die Abbildung 12 verdeutlicht, wurden die höchsten cE1-Konzentrationen im Pankreas ermittelt. Die Untersuchung der Darminhaltsproben belegt, daß während der intestinalen Passage vom Duodenum zum Rektum die cE1-Werte im Median deutlich anstiegen. Dabei lag die niedrigste im Kot ermittelten cE1-Konzentration bei $47,0 \mu\text{g/g}$ (s. Tabelle 31).

4.3.2.4 Fäkale cE1-Konzentration bei klinisch gesunden Hunden und Patienten mit chronischen Enteropathien oder EPI

Um die diagnostische Relevanz der cE1-Konzentration in Kotproben von Hunden zum Nachweis oder Ausschluß einer EPI zu klären, wurde dieser Parameter bei klinisch unauffälligen Hunden untersucht, die den drei Gruppen „Gesunde Rassehunde“, „Gesunde Beagles“ und „Gesunde DSH/Collies“ angehörten. Außerdem erfolgte die Ermittlung der cE1-Konzentration bei Patienten, die der Gruppe 4 „Chronischen Enteropathie“ oder der Gruppe 5 „EPI“ angehörten, wobei der Parameter als Einzelwert oder an drei aufeinander folgenden Tagen bestimmt wurde. Danach erfolgte ein statistischer Vergleich der gewonnenen Ergebnisse entsprechend der 5 Diagnosegruppen und die Ermittlung von Sensitivität, Spezifität und positivem bzw. negativem prädiktivem Wert für den Nachweis/Ausschluß einer exokrinen Pankreasinsuffizienz beim Hund.

4.3.2.4.1 cE1-Konzentration im Kot klinisch gesunder Hunde

Die Gruppe 1 „Gesunde Rassehunde“ enthielt 288 klinisch unauffällige Vertreter von 98 Rassen, bei denen die fäkale cE1-Konzentration in Einzeltagesproben im Median 253,2 µg/g (0–3952,0) betrug. (s. Abbildung 13).

Zur Klärung möglicher Rasseinflüsse auf die fäkale cE1-Konzentration gesunder Hunde wurde sie zusätzlich in Kotproben klinisch unauffälliger Beagles (Gruppe 2) sowie Deutscher Schäferhunde (DSH) und Rough coated Collies (Gruppe 3) ermittelt. Alle Tiere wiesen im Blutserum eine cTLI-Konzentration im Referenzbereich $> 5,0 \mu\text{g/l}$ auf und galten somit als pankreasgesund. Für die cE1-Konzentration ergab sich in Einzeltagesproben für die Gruppe 2 „Gesunde Beagles“ ein Median von 618,2 µg/g (6,6-2929,0). In der Gruppe 3 „Gesunde DSH/Collies“ lag der cE1-Median bei 49,0 µg/g (0-567,0) (s. Abbildung 13).

Die statistischen Gruppenvergleiche mittels Nemenyi-Test belegten bei cE1-Einmalbestimmungen keine statistisch signifikanten Unterschiede in der fäkalen cE1-Konzentration zwischen der Gruppe 1 „Gesunde Rassehunde“ und der Gruppe 2 „Gesunde Beagles“ ($p = 0,343$). Die Gruppe 3 „Gesunde DSH/RCC“ hatte hingegen signifikant niedrigere cE1-Werte als die Gruppe 1 ($p = 0,049$) und die Gruppe 2 ($p = 0,006$, s. Abbildung 13).

Die cE1-Konzentrationen in Kotproben von drei aufeinander folgenden Tagen betrug in der Gruppe 2 „Gesunde Beagles“ im Median 410,3 µg/g (111,00–1721,0) und in der Gruppe 3 „Gesunde DSH/RCC“ nur 49,0 µg/g (1,9–567,0). Der Gruppenunterschied war signifikant ($p < 0,0001$).

4.3.2.4.2 cE1-Konzentration im Kot von Hunden mit chronischen Enteropathien

Die Patienten mit chronischen gastrointestinalen Störungen, bei denen anhand einer cTLI-Konzentration im Blutserum $> 5,0$ µg/l eine klinisch manifeste EPI als Erkrankungsursache ausgeschlossen wurde, kamen in die Gruppe 4 „Chronische Enteropathie“ ($n = 39$).

In Kotproben von 39 Patienten der Gruppe 4, die an Einzeltagen gewonnen wurden, lagen cE1-Median-Konzentrationen von 360,0 µg/g (0–3472,0) vor, die statistisch nicht verschieden waren von den cE1-Werten der Gruppe 1 „Gesunde Rassehunde“ ($p = 0,84$) und der Gruppe 2 „Gesunde Beagles“ ($p = 0,92$), jedoch signifikant höher ausfielen als bei den Hunden der Gruppe 3 „Gesunde DSH/RCC“ ($p = 0,029$; s. Abbildung 13).

Messungen der fäkalen cE1-Konzentrationen in Kotproben von drei aufeinander folgenden Tagen waren bei acht Hunden der Gruppe 4 möglich. Sie ergaben einen cE1-Gruppen-Median von 262,0 µg/g (30,0–1694,0). Dabei bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zu den cE1-Werten der Gruppe 2 „Gesunde Beagles“ und Gruppe 3 „Gesunde DSH/RCC“ ($p = 0,79$, s. Abbildung 14).

4.3.2.4.3 cE1-Konzentration im Kot von Hunden mit EPI

Der Gruppe 5 „EPI“ wurden 43 Hunde mit manifester EPI zugeordnet, bei denen die cTLI-Konzentration im Blutserum $< 2,5$ µg/l lag. Die cE1-Konzentration in Kotproben von Einzeltagen betrug in dieser Gruppe im Median 1,6 µg/g (0–18,0) (s. Abbildung 13).

Bei Messungen in Kotproben von drei aufeinander folgenden Tagen zeigten 39 dieser Hunde einen cE1-Gruppen-Median von 1,3 µg/g (0–10,8, s. Abbildung 14).

Die cE1-Werte der Einzeltages- und der Drei-Tages-Messungen waren stets signifikant niedriger als in den Gruppen 1, 2, 3 und 4 ($p < 0,01$).

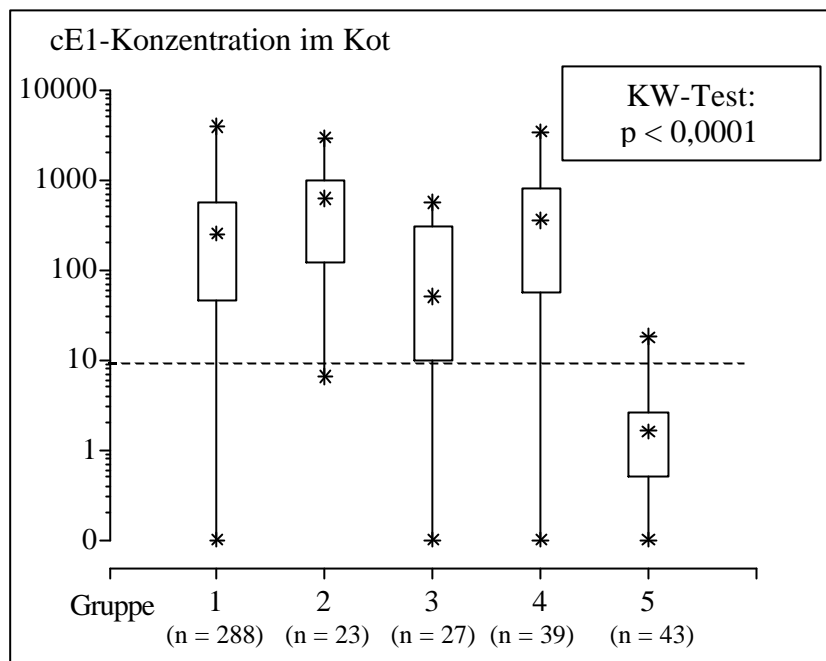


Abbildung 13: Box-und-Whisker-Plots der Median-cE1-Konzentration in Einzelkotproben von Hunden der Gruppen 1 „Gesunde Rassehunde“, 2 „Gesunde Beagles“, 3 „Gesunde DSH/RCC“, 4 „Chronische Enteropathie“ und 5 „EPI“ mit Angabe der Signifikanz der Gruppenunterschiede (Kruskal-Wallis-Test)

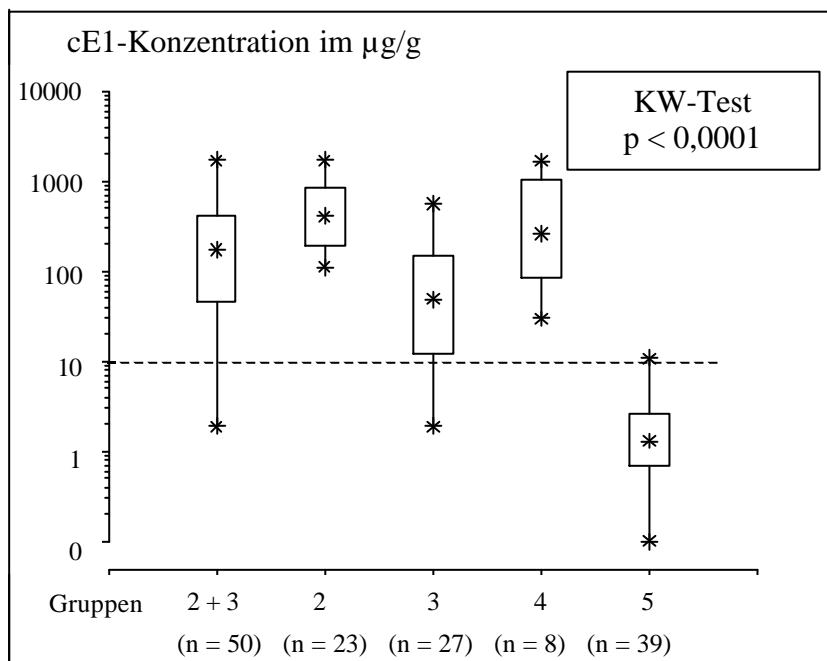


Abbildung 14: Box-und-Whisker-Plots der Median-cE1-Konzentration in Dreitageskotproben von Hunden der Gruppen 2 „Gesunde Beagles“, 3 „Gesunde DSH/RCC“, 4 „Chronische Enteropathie“ und 5 „EPI“ mit Angabe der Signifikanz der Gruppenunterschiede (Kruskal-Wallis-Test)

4.3.2.4.4 Sensitivität und Spezifität der cE1-Konzentration im Kot zur EPI-Diagnostik beim Hund

Die Sensitivität der cE1 Bestimmung für eine manifeste EPI betrug für Einzeltages-Kotproben bei einem Cut-off-Wert von 10,0 µg/g 95,3% und 96,3% bei Verwendung der cE1-Median-Werte von drei aufeinander folgenden Tagen. Sie lag beim Cut off von 20,0 µg/g stets bei 100%.

Die Spezifität war bei einem Cut off von 10,0 µg/g 92,0 % und 85,5 % beim Cut off von 20,0 µg/g, verglich man die cE1 Werte gesunder Hunde unterschiedlicher Rassen mit denen von Hunden mit manifester EPI. Für den Vergleich der cE1 Werte in Eintages-Kotproben von Hunden mit manifester EPI und von gesunden Beagles betrug die Spezifität 91,3 % bei beiden Cut-off-Werten. Sie lag bei 100 %, erfolgte ihre Schätzung für cE1-Median-Werte von 3 aufeinander folgenden Tagen. Die Schätzung der Spezifität zwischen EPI-Hunden und unauffälligen DSH/RCC ergab 70,4% für Eintagesproben bzw. 77,8 % für cE1-Median-Werte von drei Tagen (Cut off 10,0 µg/g). Sie lag bei 62,0% (Einzeltages-Werte) oder 59,3 % (Drei-Tages-Werte) beim Cut off von 20,0 µg/g.

4.3.2.4.5 Prädiktive Werte der cE1-Konzentration im Kot zur EPI-Diagnostik beim Hund

Der positive prädiktive Wert für die manifeste EPI betrug beim Cut off von 10,0 (20,0) µg/g 64,4 % (50,6 %), verglich man Hunde unterschiedlicher Rassen mit EPI-Hunden. Beim Vergleich der cE1 Werte von EPI-Hunden mit denen von Beagles lag der positive prädiktive Wert bei 95,3 % (95,5 %). Im Vergleich mit unauffälligen DSH/RCC war er jedoch 83,7 % (81,0 %). Bei Verwendung von cE1-Median-Werten von drei aufeinander folgenden Tagen wurde für die beiden letztgenannten Gruppen positive prädiktive Werte von 100 % bzw. 83,8% (74,4 %) geschätzt.

Im Gegensatz dazu lag der negative prädiktive Wert für den Cut off von 10,0 µg/g > 90,0 % bei allen Gruppenvergleichen und bei 100 %, kam ein Cut off von 20,0 µg/g zur Anwendung.

4.3.2.5 Fäkale cE1-Konzentration und cTLI-Konzentration im Blutserum von Hunden mit morphologisch verifizierten Pankreasbefunden

Um zu klären, ob Unterschiede in der diagnostischen Relevanz der fäkalen cE1 und der cTLI im Blutserum zur Ermittlung oder Ausschluß einer EPI bestehen, wurden beide Parameter bei 17 Hunden untersucht, bei denen eine Pankreatopathie anhand histologischer Pankreasuntersuchungen sicher ausgeschlossen werden konnte. Gleiches erfolgte für 6 Patienten, die nachweislich an einer klinischen manifesten EPI infolge einer schweren Pankreasatrophie litten. Da im Rahmen einer Pankreasatrophie eine deutliche Verminderung der cE1-Konzentration zu erwarten ist, wurden Kotproben, die bei der Laboruntersuchung im Elastase-ELISA cE1-Werte $> 240,0 \mu\text{g/g}$ zeigten keinen weiteren Nachmessungen unterzogen.

Von 17 Patienten ohne Erkrankung des exokrinen Pankreas wiesen 15 Tiere cE1-Konzentrationen $> 10,0 \mu\text{g/g}$ auf. Bei zwei Hunden wurden Werte $< 10 \mu\text{g/g}$ ermittelt. Die cTLI-Konzentration im Blutserum lag bei 13 Tieren im Referenzbereich von $5,0 - 35,0 \mu\text{g/l}$. Drei Hunde zeigten höhere cTLI-Werte und ein Hund wies eine cTLI-Konzentration im fraglichen Bereich zwischen $2,5$ und $5,0 \mu\text{g/l}$ auf (s. Tabelle 32).

Tabelle 32: Konzentrationen der cE1 im Kot und der cTLI im Blutserum von 17 Hunden mit makroskopisch und pathohistologisch unauffälligem exokrinen Pankreas

Rasse	Alter in Jahren	Geschlecht	Fäkale cE1 in $\mu\text{g/g}$	Serum cTLI in $\mu\text{g/l}$
DSH	9	männlich	240,0	11,2
DSH	6	weiblich	3,0	9,2
DSH-Mix	6,5	männlich	240,0	14,8
DSH-Mix	6,5	männlich	231,5	6,3
Rottweiler	10	männlich	240,0	13,3
Rottweiler	10,5	weiblich	240,0	7,4
Rottweiler	3,5	männlich	240,0	13,7
Beagle	8	weiblich	240,0	24,3
Berner Sennehund	10	weiblich	24,5	7,4
Dackel	7	weiblich	227,0	36,5
Foxterrier	8,5	männlich	4,0	36,4
Golden Retriever	3	weiblich	240,0	31,6
Hirtenhund	7,5	weiblich	240,0	70,4
Neufundländer	1	männlich	50,2	10,5
Scotch Terrier	7,5	weiblich	240,0	3,6
Wachtel	6	weiblich	35,8	7,7
Zwergschnauzer	8	männlich	240,0	10,8

Bei keinem der 6 Hunde mit einer schweren Pankreasatrophie traten cE1-Konzentrationen über 10,0 µg/g Kot auf. Vier Tiere zeigten cTLI-Werte im pathologischen Bereich < 2,5 µg/l und ein Hund wies eine cTLI-Konzentration im fraglichen Bereich auf (s. Tabelle 33).

Tabelle 33: Fäkale cE1-Konzentration und cTLI-Konzentration im Blutserum von 8 Hunden mit makroskopisch und/oder pathohistologisch nachgewiesener Pankreasatrophie

Rasse	Alter in Jahren	Geschlecht	Fäkale cE1 in µg/g	Serum cTLI in µg/l
DSH	1	weiblich	1,0	0,7
DSH	6	männlich	0,5	2,0
DSH	5	männlich	0,4	2,7
DSH-Mix	8	männlich	0,0	2,3
Hovawart	4	weiblich	0,0	0,7
Zwergschnauzer	5	weiblich	0,4	0,3

Wie den Tabellen 32 und 34 zu entnehmen ist, zeigen Patienten mit einer Pankreasatrophie deutlich niedrigere fäkale cE1- und cTLI-Werte als Hunde ohne Erkrankung des exokrinen Pankreas. Allerdings können bei pankreasgesunden Hunden auch cE1-Werte < 10,0 µg/g auftreten. Fragliche cTLI-Werte sind gelegentlich sowohl bei pankreasgesunden Hunden und bei Patienten mit einer Pankreasatrophie nachweisbar.

4.4 Untersuchungen zur diagnostischen Relevanz des Pankreolauryl-Tests zum Nachweis einer exokrinen Pankreasinsuffizienz beim Hund

Der Pankreolauryl-Tests (PLT, Temmler Pharma, Marburg) wurde zur Überprüfung seiner Aussagekraft in der Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz (EPI) des Hundes im Rahmen der vorliegenden Arbeit und des Dissertationsvorhabens von Frau TÄ Yvonne S. Chaudhry (CHAUHRY, 2002) bei Patienten angewendet, die an einer Pankreasatrophie oder an einer chronischen Pankreatitis litten. Als Referenzgruppe dienten Hunde, bei denen eine Pankreatopathie definitiv ausgeschlossen werden konnte.

4.4.1 Material und Methoden

Der PLT kam bei 10 Hunden mit nachgewiesener Pankreasatrophie, 5 Tieren mit chronischer Pankreatitis und 14 Hunden mit unauffälligem Pankreas zur Anwendung. Die Testergebnisse der einzelnen Patientengruppen wurden statistisch verglichen und Sensitivitäts-Spezifitäts-Kurven zur Ermittlung eines optimalen Cut-off-Wertes zur Unterscheidung zwischen den Gruppen „Pankreasatrophie“ und „Unauffälliges Pankreas“ erstellt.

4.4.1.1 Hunde mit Pankreasatrophie

Der Patientengruppe „Pankreasatrophie“ gehörten 10 Hunde an. Die Bestätigung der Diagnose erfolgte bei 6 Tieren anhand des laparoskopischen Nachweises einer deutlichen Pankreasatrophie und bei 4 weiteren Tieren durch die Ermittlung einer cTLI-Konzentration im Blutserum $< 2,5 \mu\text{g/l}$, da bei diesen cTLI-Werten eine Pankreasatrophie sehr wahrscheinlich ist (WILLIAMS und BATT, 1982/1988; WIBERG et al., 1999).

4.4.1.2 Hunde mit chronischer Pankreatitis

Zur Patientengruppe „Chronische Pankreatitis“ zählten 5 Hunde, die bei der histologischen Untersuchung von Pankreasbiopsaten Hinweise auf eine chronische Pankreatitis zeigten.

4.4.1.3 Hunde mit unauffälligem Pankreas

In die Patientengruppe „Unauffälliges Pankreas“ wurden 14 Hunde eingeordnet, bei denen morphologisch-histologisch ein unverändertes Pankreas verifiziert wurde.

4.4.1.4 Labordiagnostische Methoden

Zur Ermittlung der cTLI-Konzentration im Blutserum aller Patienten kam ein Radioimmunoassay (RIA, DPC Biermann) zum Einsatz, der im Labor „biocontrol“, Mainz (Leiter Dr. K. Leidinger), nach den Herstelleranweisungen durchgeführt wurde.

Die histologische Untersuchung von Pankreasbiopsaten mittels Hämatoxylin-Eosin-Färbung erfolgte durch Herrn Prof. Dr. E. Burkhardt, Institut für Veterinär-Pathologie der Justus-Liebig-Universität, Gießen (Leiter: Prof. Dr. M. Reinacher).

Der PLT wurde in Anlehnung an RÖSCH und LORENZ (1980) bei allen Patienten als Blutserum-Test angewendet. Zur Überprüfung der pankreatischen Digestionsfunktion erhielten die Patienten mit einer Körpermasse (KM) > 15 kg nach einer Nüchternphase von 12-18 Stunden am ersten Testtag (PLT 1) zwei Testkapseln mit Fluoreszeindilaurat (0,5 mmol/Tier) in der zeitlichen Mitte einer definierten Testmahlzeit (2,0 ml/ kg KM Maiskeimöl) oral eingegeben. Hunde mit einer Körpermasse < 15,0 kg bekamen eine Kapsel (0,25 mmol/Tier) verabreicht. Um die intestinale Fluoreszeinabsorption zu testen, erfolgte bei allen Tieren am Folgetag eine Testwiederholung (PLT 2) unter Verabreichung von Fluoreszein in der zum PLT 1 äquimolaren Menge, die ebenfalls von der Körpermasse abhängig war (0,5 bzw. 0,25 mmol/Tier).

Um die Änderung der Fluoreszeinkonzentration im Blutserum nach Gabe von Fluoreszeindilaurat (PLT 1) bzw. reinem Fluoreszein (PLT 2) erfassen zu können, wurden in den Testphasen PLT1 und PLT2 vor (0-Wert) und 1, 2, 3 sowie 4 Stunden nach der Gabe der jeweiligen Testmahlzeit Blutproben entnommen und in heparinisierte Probengefäße verbracht. Die Blutentnahmen erfolgten patientenbezogen über die V. cephalica antibrachii mittels Luer Kanüle oder über die V. jugularis unter Verwendung eines zentralen Venenkatheters. Das nach Zentrifugation der Proben bei 10.000 U/min gewonnene Blutplasma wurde bis zur photometrischen Fluoreszeinanalyse bei -20°C gelagert.

Bei dem im Institut für Biochemie und Endokrinologie der JLU Gießen (Leiter: Prof. Dr. M. Schoner) durch Frau Y. Chaudhry genutzten Photometer handelte es sich um das Lambda 2 UV/VIS Spectrometer (Fa. Perkin Elmer). Die Ermittlung der Fluoreszeinkonzentration erfolgte unter Verwendung einer eigens für Hunde erstellten, linear durch den Nullpunkt verlaufenden Fluoreszein-Standardkurve (CHAUDHRY, 2002), wobei jeweils 3 Ansätze gemessen wurden, deren Mittelwert als der gültige Extinktionswert galt. In Auswertung der Standardkurve errechnete sich die Fluoreszeinkonzentration nach der Formel:

$$\text{Fluoreszein (mg/ml)} = \text{Extinktionswert} \times 0,48^{-1}.$$

Für die Messungen wurde folgendes Arbeitsprotokoll angewendet (CHAUDHRY, 2002):

1. 250 ml Blutplasma mit 250 ml 0,5 n KOH versetzt gut schütteln
2. Proben bei 70°C über 60 Minuten im Wasserbad inkubieren
3. Auf Zimmertemperatur abkühlen lassen
4. 500 ml einer 0,15 m MgSO₄ Lösung hinzufügen
5. Ansätze gut schütteln
6. Zentrifugation bei 15.000 U/min über 3 Minuten und klaren Überstand abpipetieren
7. Proben bei 492 nm gegen gleich behandeltes Nüchternplasma messen.

4.4.1.5 Statistische Methoden

In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung (Leiter AOR Dr. K. Failing) am Institut für Veterinär-Physiologie wurde unter Verwendung des statistischen Softwareprogrammes BMDP 3 D (BMDP Statistical Software 7.0) je Patientengruppe für den PLT 1 und den PLT 2 die „area under curve“ (AUC) ermittelt. In allen Gruppen erfolgte danach die Prüfung auf Unterschiede zwischen der AUC des PLT 1 und des PLT 2 anhand des t-Tests. Daran schloß sich ein statistischer Vergleich der AUC des PLT 1 bzw. des PLT 2 zwischen den drei Patientengruppen mittels t-Test an. Dabei galt für die Beurteilung der Unterscheide zwischen PLT 1 und 2 sowie den Gruppen $p < 0,05$ als signifikant. Zur Ermittlung der diagnostischen Wertes des PLT 1 zur Differenzierung zwischen den Patientengruppen „Pankreasatrophie“ und „Unauffälliges Pankreas“ und wurde außerdem eine receiver operating characteristic (ROC) – Kurve erstellt. Anhand der Erstellung eines Sensitivitäts-Spezifitäts-Plots erfolgte die Festlegung eines optimalen Cut-off-Wertes.

4.4.2 Ergebnisse der Untersuchungen zum Pankreolauryl-Test

Anhand der im Folgenden aufgeführten Resultate der Referenzmethoden (morphologische Pankreasbefunde, cTLI-Konzentration im Blutserum) fand eine Einteilung der untersuchten 49 Hunde in die Patientengruppen „Pankreasatrophie“, „Chronische Pankreatitis“ und „Unauffälliges Pankreas“ statt. Die Darstellung der Ergebnisse des Pankreolauryl-Tests wird jeweils für die drei Patientengruppen vorgenommen und nachfolgend statistisch ausgewertet.

4.4.2.1 Ergebnisse der diagnostischen Referenzmethoden

In der Patientengruppe „Pankreasatrophie“ wiesen 7 von 10 Tieren cTLI-Werte im pathologischen Bereich $< 2,5 \mu\text{g/l}$ auf, die in 3 Fällen morphologisch bestätigt wurden (s. Tabelle 32).

Tabelle 32: cTLI-Konzentration und morphologische Pankreasbefunde bei 10 Hunden der Patientengruppe „Pankreasatrophie“

Nr.	Rasse	Alter in Jahren	Geschlecht	cTLI in $\mu\text{g/l}$	Morphologischer Pankreasbefund	
					makroskopisch	histologisch
1	Hovawart	6	weiblich	0,7	schwere Pankreasatrophie	n.d. **
2	DSH*	5	männlich-kastriert	2,7	schwere Pankreasatrophie	n.d.
3	Zwerg-schnauzer	5	weiblich	0,3	schwere Pankreasatrophie	Pankreasatrophie
4	DSH	3,5	männlich	1,0	schwere Pankreasatrophie	Pankreasatrophie
5	DSH	6	männlich	7,7	Teilatrophie des Pankreas (Duodenalanteil)	unauffällig, vereinzelt interstitielle mononukleäre Infiltrationen
6	DSH	5,5	männlich	9,3	deutliche Pankreasatrophie	unauffällig, vereinzelt interstitielle mononukleäre Infiltrationen
7	DSH	1	weiblich	1,0	n.d.	n.d.
8	DSH	2	männlich	0,6	n.d.	n.d.
9	Mischling	1,5	weiblich-kastriert	1,0	n.d.	n.d.
10	Mischling	9	weiblich	0,7	n.d.	n.d.

* DSH = Deutscher Schäferhund

**n.d. = nicht durchgeführt

Bei einem Hund mit morphologisch bestätigter Pankreasatrophie lag die cTLI-Konzentration mit 2,7 µg/l im fraglichen Bereich (2,5 – 5,0 µg/l). Interessanter Weise zeigten 2 Hunde cTLI-Werte im Referenzbereich, wobei Patient Nr. 5 einen cTLI-Wert von 7,7 µg/l und in der Laparoskopie eine Teilatrophie des Pankreas im Bereich des Duodenalschenkels aufwies. Bei Patient Nr. 6 konnte laparoskopisch eine deutliche Pankreasatrophie nachgewiesen werden, obwohl der cTLI-Wert bei 9,3 µg/l lag. In einer Nachuntersuchung lag die cTLI-Konzentration mit 4,0 µg/l im subnormalen Bereich. Bioptisch gewonnenenes Pankreasparenchym war bei beiden Patienten bis auf vereinzelte mononukleäre Zellinfiltrate in Interstitium (Lymphozyten) histologisch unauffällig.

In der Patientengruppe „Chronische Pankreatitis“ lag die cTLI-Konzentration bei Patient Nr. 11 mit deutlicher Atrophie des exokrinen Pankreas im pathologischen Bereich. Die übrigen Patienten wiesen keinen Pankreasparenchymverlust und cTLI-Werte im Referenzbereich auf (s. Tabelle 33).

Tabelle 33: cTLI-Konzentration und morphologische Pankreasbefunde bei 5 Hunden der Patientengruppe „Chronische Pankreatitis“

Nr.	Rasse	Alter in Jahren	Geschlecht	cTLI in µg/l	Morphologischer Pankreasbefund makroskopisch	histologisch
11	DSH	6	männlich	2,0	schwere Atrophie des Duodenalteils Magenschenkel nicht einsehbar (Gastropexie)	chronische Pankreatitis mit Fibrose und partieller Parenchymatrophie
12	Griffon	5	männlich	9,4	- CT-Befund: Verkalkungsherde im Pankreas - Laparoskopie: Pankreas erscheint geschwollen	geringe interstitielle mononukleäre Infiltrationen
13	Pudel	9	männlich	23,8	Pankreas deutlich geschwollen	geringe diffuse und herdförmig deutliche mononukleäre Infiltrationen
14	Mischling	7	männlich	12,3	Verwachsungen des Pankreas mit Nachbarorganen, Nekroseherd	chronisch eitrig Pankreatitis
15	DSH	4	männlich	9,7	Nekroseherd im Magenschenkel, Verwachsungen mit dem Netz	chronisch eitrig Pankreatitis

Wie der Tabelle 33 zu entnehmen ist, lag bei Patient Nr. 11 bereits eine deutlicher Pankreasparenchymverlust im Duodenalschenkel vor. Da der Hund vorberichtlich an einer Magendrehung operiert wurde und eine Gastropexie in der Linea alba erhielt, konnte der Magenschenkel des Pankreas nicht eingesehen werden. Aufgrund der klinischen Symptomatik (Polyphagie, Massenkot, Gewichtsverlust) und des pathologischen cTLI-Wertes war jedoch davon auszugehen, daß der Patient an einer klinisch manifesten EPI litt. Bei den übrigen Hunden (Patient Nr. 12 – 15) lag noch kein deutlicher Parenchymverlust vor. Klinisch zeigten sie neben rezidivierenden Durchfällen Phasen von Vomitus, der z.T. blutig war (Patient Nr. 12). Auffällig waren zusätzlich vorliegende Anzeichen abdomineller Schmerzhaftigkeit, die rezidivierend oder permanent bestanden. In der weiterführenden Diagnostik zeigte Patient Nr. 12 in der kontrastmittelverstärkten Computertomographie (CT) außerdem Verkalkungsherde im Pankreas als Hinweis auf eine chronische Pankreatitis.

Die Patientengruppe „Unauffälliges Pankreas“ enthält 14 Tiere, bei denen die cTLI-Konzentration $> 5,0 \mu\text{g/l}$ war und morphologisch-histologisch ein unauffälliges exokrines Pankreas nachgewiesen wurde. Alle Tiere zeigten chronische gastrointestinale Störungen, so daß differentialdiagnostisch eine chronische Pankreatopathie in Betracht gezogen werden mußte, die anhand einer Laparoskopie mit Pankreasbiopsie ausgeschlossen wurde.

Die cTLI-Konzentration der in der Tabelle 34 zusammengefaßten Patienten lag im Median bei $10,5 \mu\text{g/l}$ ($5,7 - 82,4 \mu\text{g/l}$). Bei zwei Tieren (Patienten Nr. 27 und 28) befand sich der cTLI-Wert oberhalb des von WILLIAMS und BATT (1982, 1988) angegebenen Referenzbereiches ($5,0 - 35,0 \mu\text{g/l}$). Da sie weder makroskopisch noch histologisch Hinweise auf eine Pankreatopathie zeigten, wurden sie als pankreasgesund eingeschätzt.

Als Grunderkrankungen lagen in 11 Fällen endoskopisch bestätigte chronisch idiopathische Enteritiden vor (Patienten Nr. 17, 18, 19, 20, 21, 22, 24, 25, 26, 27, 29), wovon die Patienten Nr. 19 und 29 zusätzlich histologisch Hinweise auf eine chronische Hepatitis zeigten. Ein Hund (Patient Nr. 16) litt an einer Colitis und der Patient Nr. 28 mit Verwachsungen des Pankreas mit der Leber und dem Darm wies in der Leberbiopsie periportale Infiltrationen mit neutrophilen Granulozyten, Itozellverfettungen und hydropischen Hepatozyten sowie Kupferzellhyperplasie mit Hämosiderose als Hinweise auf eine akute Hepatitis auf.

Tabelle 34: cTLI-Konzentration und morphologische Pankreasbefunde bei 14 Hunden der Patientengruppe „Unauffälliges Pankreas“

Nr.	Rasse	Alter in Jahren	Geschlecht	cTLI in µg/l	Morphologischer Pankreasbefund makroskopisch	histologisch
16	Tibet-Terrier	0,8	weiblich	7,7	unauffällig	unauffällig, vereinzelt fehlender Gehalt an Zymogengranula in Drüsenepithelien
17	Afghane	5	weiblich kastriert	10,4	unauffällig	unauffällig
18	Retriever	3	weiblich kastriert	10,6	unauffällig	unauffällig
19	Husky	1,5	männlich	5,7	leicht granuliert	unauffällig
20	DSH	6	männlich	9,2	leicht rötlich fleckig	unauffällig
21	Leonberger	2	männlich	13,2	unauffällig	unauffällig
22	Pudel	7	männlich kastriert	8,5	leicht granuliert	unauffällig
23	Zwergpudel	2	männlich	6,6	unauffällig	unauffällig
24	WHWT	7	männlich	15,7	leicht fleckig	unauffällig
25	Mittelschnauzer	3	männlich	11,7	unauffällig	unauffällig
26	Zwergschnauzer	8	männlich	8,2	leicht granuliert	unauffällig
27	Jack-Russel-Terrier	3	männlich	82,4	unauffällig	unauffällig (sehr kleine Inselzellbereiche)
28	Dackel	7	weiblich kastriert	36,5	Verwachsungen mit Leber und Darm	unauffällig
29	Neufundländer	1	männlich	10,5	unauffällig	unauffällig

4.4.2.2 PLT 1 und PLT 2 bei Hunden mit Pankreasatrophie

Im Rahmen des Pankrolauryl-Tests wurde die Fluoreszeinkonzentration im Blutserum nach oraler Gabe der Fluoreszeindilaurat-Verbindung (PLT 1) bzw. der äquimolaren Menge an Fluoreszein (PLT 2) ermittelt, um im PLT 1 die pankreatische Digestionsfunktion und im PLT 2 die intestinale Absorptionsfunktion zu testen. Die in allen Patientengruppen auftretenden negativen Fluoreszeinwerte sind methodisch bedingt, da die Extinktionsmessung in den nach der Testmahlzeit gewonnenen Blutproben im Vergleich zur Nullwertprobe des jeweiligen Patienten erfolgten (s. 4.4.1.4.).

In der Tabelle 35 sowie den Abbildungen 15 und 16 sind nachfolgend die Ergebnisse des Pankreolauryl-Tests bei 10 Hunden mit morphologisch oder labordiagnostisch nachgewiesener Pankreasatrophie dargestellt.

Tabelle 35: Fluoreszeinkonzentration im Blutplasma von 10 Hunden der Patientengruppe „Pankreasatrophie“ im Pankreolauryl-Test 1 (PLT 1) und 2 (PLT 2)

Pat. Nr.	PLT 1				PLT 2			
	Fluoreszeinkonzentration im mg/ml				Fluoreszeinkonzentration in mg/ml			
	Stunden nach Testmahlzeit				Stunden nach Testmahlzeit			
*	1	2	3	4	1	2	3	4
1	-0,01	0,00	-0,02	-0,04	0,00	0,00	-0,01	0,02
2	0,00	0,00	0,00	0,02	-0,02	-0,01	0,01	0,02
3	-0,04	-0,03	-0,02	0,00	1,60	0,89	0,36	0,16
4	0,00	0,01	0,04	0,05	0,22	0,22	0,19	0,16
5	-0,02	-0,01	-0,02	-0,01	0,03	0,06	0,04	0,06
6	-0,02	0,01	0,06	0,03	0,15	0,24	0,20	0,22
7	-0,03	-0,01	-0,02	0,03	0,01	0,30	0,12	-0,02
8	-0,02	-0,02	0,00	-0,01	0,17	0,19	0,41	0,20
9	-0,02	-0,03	-0,03	-0,04	0,02	0,09	0,18	0,41
10	0,11	0,02	0,08	0,10	0,07	0,15	0,25	0,16

* Signalement s. Tabelle 32

Während des PLT 1 schwankten die erhobenen Fluoreszeinkonzentrationen weitestgehend um den Nullwert. Der vereinzelte Nachweis geringer Mengen an Fluoreszein gelang bei 4 Hunden (Patienten Nr. 2, 4, 6 und 7), wobei der maximal ermittelte Fluoreszeinwert 0,06 mg/ml betrug (Patient Nr. 6). Lediglich Patient Nr. 10 zeigte im gesamten Testverlauf Fluoreszeinkonzentrationen zwischen 0,02 und 0,11 mg/ml mit einem Maximum zum Meßzeitpunkt 1 Stunde nach Gabe von Fluoreszeindilaurat (s. Tabelle 35, Abbildung 15).

Im PLT 2 wiesen die Patienten Nr. 1 und 2 kaum Fluoreszein im Blutplasma auf. Die Maxima betragen 4 Stunden nach der oralen Gabe von reinem Fluoreszein 0,02 mg/ml. Bei den übrigen Patienten traten individuell unterschiedliche maximale Fluoreszeinkonzentrationen zwischen 0,06 mg/ml (Patient Nr. 5) und 1,6 mg/ml (Patient Nr. 3) auf. Die Werte lagen damit im PLT 2 deutlich höher als im PLT 1 (s. Tabelle 35, Abbildung 16).

Auffällig sind die individuellen Unterschiede in der Höhe und im Verlauf der Fluoreszeinkonzentration im PLT 2 in Abhängigkeit von der Zeit. Trat bei Patient Nr. 3 das Maximum bereits 1 Stunde nach Gabe der Testmahlzeit auf, wurde es bei 4 Hunden

(Patienten Nr. 4, 5, 6, 7) nach 2 Stunden, bei 2 Tieren (Patienten Nr. 8, 10) nach 3 Stunden bzw. beim Patient 9 nach 4 Stunden erreicht (s. Tabelle 35, Abbildung 16).

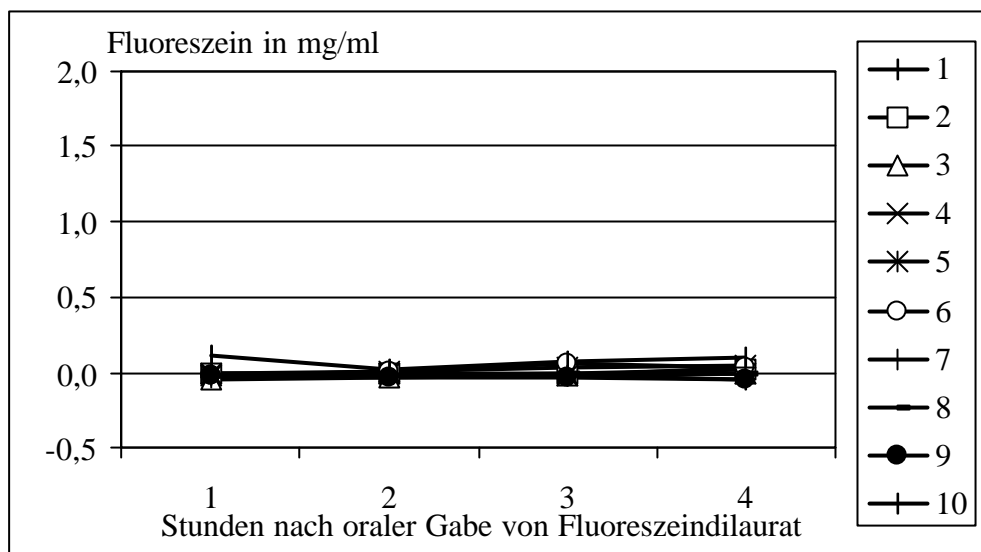


Abbildung 15: PLT 1, Patientengruppe „Pankreasatrophie“

Verlauf der Fluoreszeinkonzentration im Blutserum von 10 Hunden 1 – 4 Stunden nach der oralen Gabe von Fluoreszeindilaurat

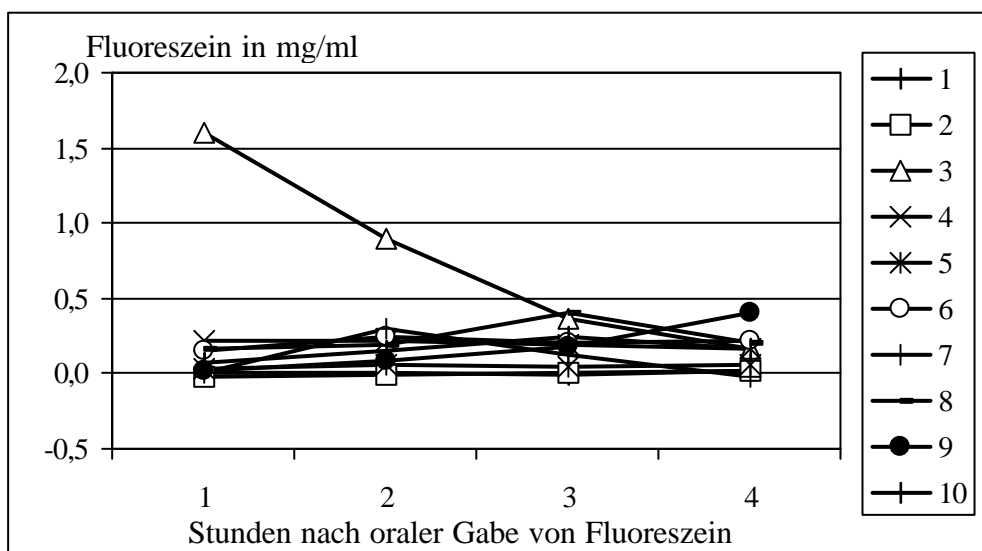


Abbildung 16: PLT 2, Patientengruppe „Pankreasatrophie“

Verlauf der Fluoreszeinkonzentration im Blutserum von 10 Hunden 1 – 4 Stunden nach der oralen Gabe von Fluoreszein

4.4.2.3 PLT 1 und PLT 2 bei Hunden mit chronischer Pankreatitis

In der Patientengruppe „Chronische Pankreatitis“ zeigte sich im PLT 1, daß bei den Patienten Nr. 11 und 13 kein Fluoreszein im Blutplasma nachgewiesen werden konnte. Die ermittelten Extinktionswerte lagen stets unter den Extinktionen der vor dem Test gewonnenen Vergleichsprobe. Die übrigen 3 Hunde wiesen Fluoreszeinkonzentrationen zwischen 0,01 mg/ml (Patienten 14, 15) und 0,07 mg/ml (Patient 12) auf (s. Tabelle 36).

Tabelle 36: Fluoreszeinkonzentration im Blutplasma von 5 Hunden der Patientengruppe „Chronische Pankreatitis“ im Pankreolauryltest 1 (PLT 1) und 2 (PLT 2)

Pat. Nr.	PLT 1				PLT 2			
	Fluoreszeinkonzentration in mg/ml				Fluoreszeinkonzentration in mg/ml			
	Stunden nach Testmahlzeit				Stunden nach Testmahlzeit			
*	1	2	3	4	1	2	3	4
11	-0,03	-0,01	-0,01	-0,03	-0,02	0,02	0,05	0,22
12	-0,03	-0,03	0,06	0,07	-0,03	-0,03	0,06	0,07
13	-0,13	-0,08	-0,11	-0,10	0,04	0,19	0,29	0,43
14	-0,02	0,01	0,00	0,01	0,02	0,11	0,09	0,07
15	0,00	-0,01	0,01	0,02	0,03	0,39	0,15	0,10

* Signalement s. Tabelle 33

Wie der Tabelle 36 zu entnehmen ist, konnte innerhalb des PLT 2 bei jedem der 5 Patienten Fluoreszein im Blutserum nachgewiesen werden, wobei die Konzentrationsmaxima zwischen 0,11 mg/ml (Patient Nr. 14) und 0,43 mg/ml (Patient Nr. 11) lagen. Bei drei Hunden (Patienten Nr. 11, 12, 13) wurden die höchsten Fluoreszeinwerte 4 Stunden nach der oralen Verabreichung von Fluoreszein ermittelt, bei den Patienten Nr. 14 und 15 hingegen bereits nach 2 Stunden.

Wie die im Folgenden aufgeführten Abbildungen 17 und 18 verdeutlichen, führte der PLT 2 bei Patienten mit einer chronischen Pankreatitis zu höheren Fluoreszeinkonzentrationen im Blutserum als der PLT 1.

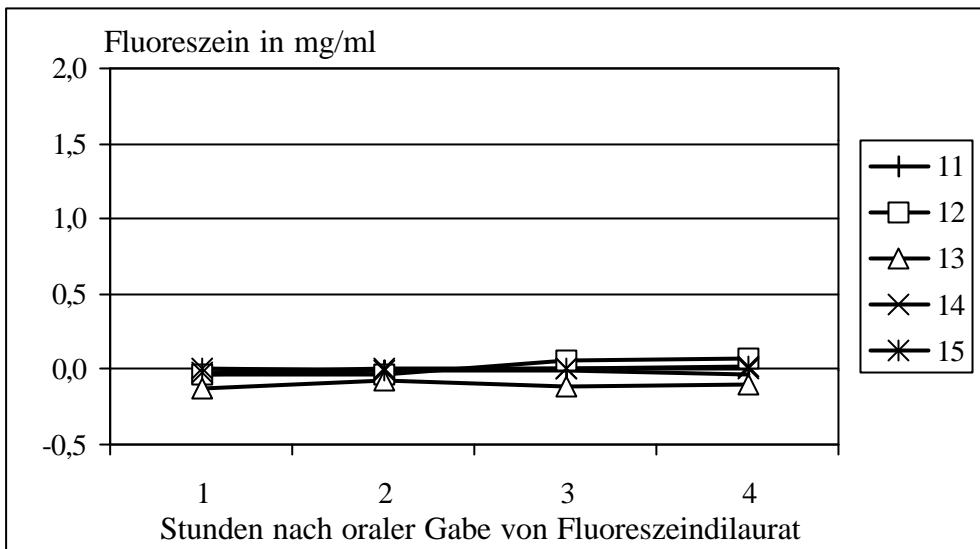


Abbildung 17: PLT 1, Patientengruppe „Chronische Pankreatitis“

Verlauf der Fluoreszeinkonzentration im Blutserum von 5 Hunden 1 – 4 Stunden nach der oralen Gabe von Fluoreszeindilaurat

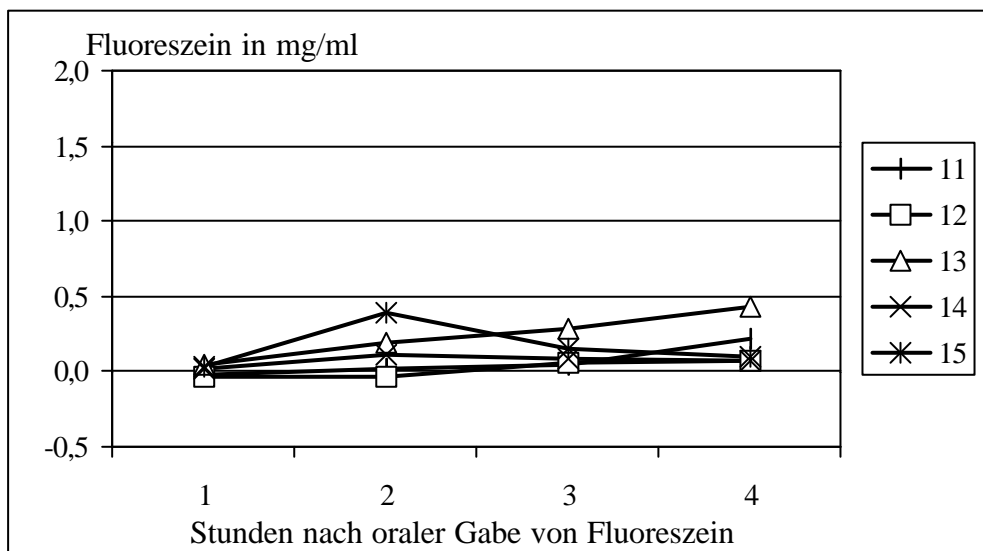


Abbildung 18: PLT 2, Patientengruppe „Chronische Pankreatitis“

Verlauf der Fluoreszeinkonzentration im Blutserum von 5 Hunden 1 – 4 Stunden nach der oralen Gabe von Fluorescein

4.4.2.4 PLT 1 und PLT 2 bei Hunden mit unauffälligem Pankreas

Im PLT 1 war in dieser Gruppe nur bei Patient Nr. 20 kein Fluoreszein im Blutserum nachweisbar. Die übrigen Hunde zeigten Fluoreszeinanstiege mit Maxima zwischen 0,03 mg/ml (Patient Nr. 18) und 0,53 mg/ml (Patienten Nr. 19, 22). Die Höchstwerte traten bei drei Hunden (Patienten Nr. 21, 24, 26) nach 2 Stunden, bei sechs Tieren nach 3 Stunden (Patienten Nr. 16, 22, 25, 27, 28, 29) und bei den Patienten Nr. 17, 18, 19 und 23 nach 4 Stunden (s. Tabelle 37, Abbildung 19) und somit zu individuell unterschiedlichen Zeitpunkten auf.

Tabelle 37: Fluoreszeinkonzentration im Blutplasma von 14 Hunden der Patientengruppe „Unauffälliges Pankreas“ im Pankreolauryltest 1 (PLT 1) und 2 (PLT 2)

Pat. Nr.	PLT 1				PLT 2			
	Fluoreszeinkonzentration in mg/ml				Fluoreszeinkonzentration in mg/ml			
	Stunden nach Testmahlzeit				Stunden nach Testmahlzeit			
*	1	2	3	4	1	2	3	4
16	0,01	0,03	0,39	0,39	0,79	0,61	0,46	0,54
17	0,00	0,00	0,03	0,06	0,51	0,47	0,41	0,48
18	0,01	0,01	0,02	0,03	0,37	0,36	0,13	0,09
19	0,02	0,13	0,27	0,53	0,12	0,49	0,51	0,24
20	-0,05	-0,03	-0,05	-0,01	0,01	0,10	0,15	0,10
21	0,02	0,37	0,14	0,10	0,06	0,65	0,74	0,47
22	0,02	0,33	0,53	0,37	0,66	0,91	1,25	0,78
23	0,04	0,14	0,21	0,27	0,00	1,34	0,88	0,24
24	0,19	0,51	0,27	0,14	0,59	0,68	0,61	0,30
25	0,01	0,01	0,09	0,04	0,03	0,62	0,72	0,44
26	0,20	0,39	0,29	0,18	-0,02	0,83	0,54	0,29
27	0,05	0,13	0,26	0,12	0,75	0,45	0,26	0,52
28	0,00	0,03	0,18	0,13	0,01	0,75	0,15	0,11
29	-0,01	0,01	0,17	0,09	0,04	0,04	0,17	0,14

* Signalement s. Tabelle 34

Der im PLT 1 keine Fluoreszeinabsorption zeigende Patient Nr. 20 wies im PLT 2 einen Anstieg des Fluoreszeins im Blutserum bis zu 0,15 mg/ml auf. Der Wert lag niedriger als bei den übrigen Hunden dieser Gruppe, die maximale Fluoreszeinkonzentrationen zwischen 0,17 mg/ml (Patient 29) und 1,34 mg/ml (Patient 23) zeigten (s. Tabelle 37). Auch in dieser Testphase traten die Fluoreszeinmaxima zu individuell sehr unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Fluoreszeingabe auf. So war der Höchstwert bei vier Patienten bereits 1 Stunde nach Fluoreszeingabe erreicht. Bei vier Tieren wurden die höchsten Fluoreszeinkonzentrationen nach 2 Stunden und bei sechs Hunden nach 3 Stunden ermittelt (s. Tabelle 37, Abbildung 20).

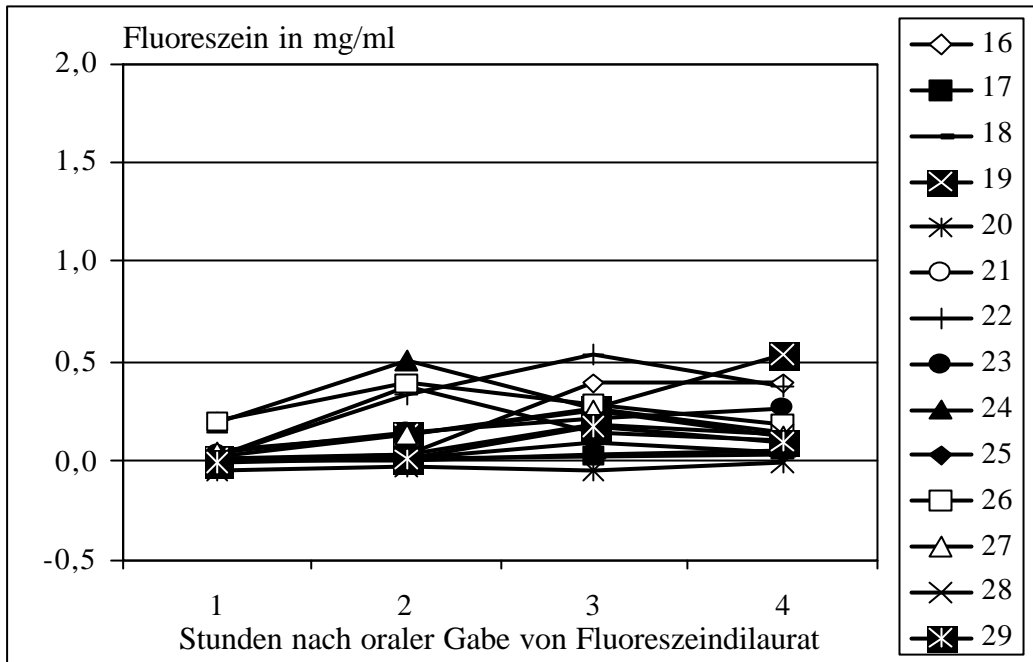


Abbildung 19: PLT 1, Patientengruppe „Unauffälliges Pankreas“

Verlauf der Fluoreszeinkonzentration im Blutserum von 14 Hunden 1 – 4 Stunden nach der oralen Gabe von Fluoreszeindilaurat

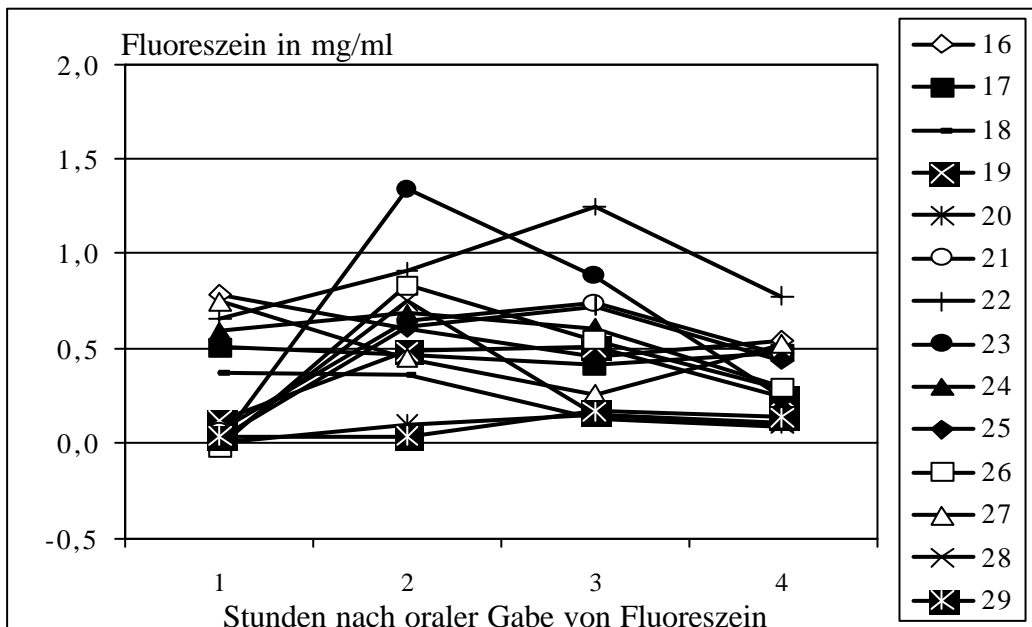


Abbildung 20: PLT 2, Patientengruppe „Unauffälliges Pankreas“

Verlauf der Fluoreszeinkonzentration im Blutserum von 14 Hunden 1 – 4 Stunden nach der oralen Gabe von Fluoreszeindilaurat

4.4.2.5 Ergebnisse des Pankreolauryl-Tests im statistischen Gruppenvergleich

Die statistische Aufarbeitung der Ergebnisse des PLT 1 und PLT 2 anhand der Ermittlung der area under curve (AUC) ergaben signifikante Unterschiede zwischen den AUC des PLT 1 und PLT 2 bei den Patientengruppen „Pankreasatrophie“ ($p = 0,0194$) und „Unauffälliges Pankreas“ ($p = 0,0001$). In der Patientengruppe „Chronische Pankreatitis“ waren die Unterschiede zwischen beiden Test nicht signifikant ($p = 0,081$).

Die statistische Vergleich der Patientengruppen ergab für den PLT 1 signifikante Unterschiede bei der Gegenüberstellung der Gruppe „Unauffälliges Pankreas“ mit der Gruppe „Pankreasatrophie“ ($p = 0,001$) bzw. der Gruppe „chronische Pankreatitis“ ($p = 0,035$). Zwischen den Patientengruppen „Pankreasatrophie“ und „Chronische Pankreatitis“ zeigten sich hingegen keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,427$). Im Gruppenvergleich des PLT 2 wurden keine signifikanten Unterschiede ermittelt ($p > 0,05$).

Zur Beurteilung der diagnostischen Relevanz des PLT 1 in der Diagnostik der Pankreatrophie wurde anhand der Daten der Patientengruppen „Pankreasatrophie“ und „Unauffälliges Pankreas“ eine ROC-Kurve erstellt (s. Abbildung 21). Für die ROC betrug die area under curve 0,879, was eine befriedigenden diagnostischen Wert hindeutet.

Im nachfolgenden ROC-Plot (Abbildung 22) schneiden sich die Sensitivitäts- und Spezifitätskurve im Datenpunkt 0,075 mg/ml, bei dem die für den PLT 1 ermittelte Sensitivität und Spezifität für die Diagnostik einer Pankreasatrophie bei 80,0 % bzw 78,6 % liegen.

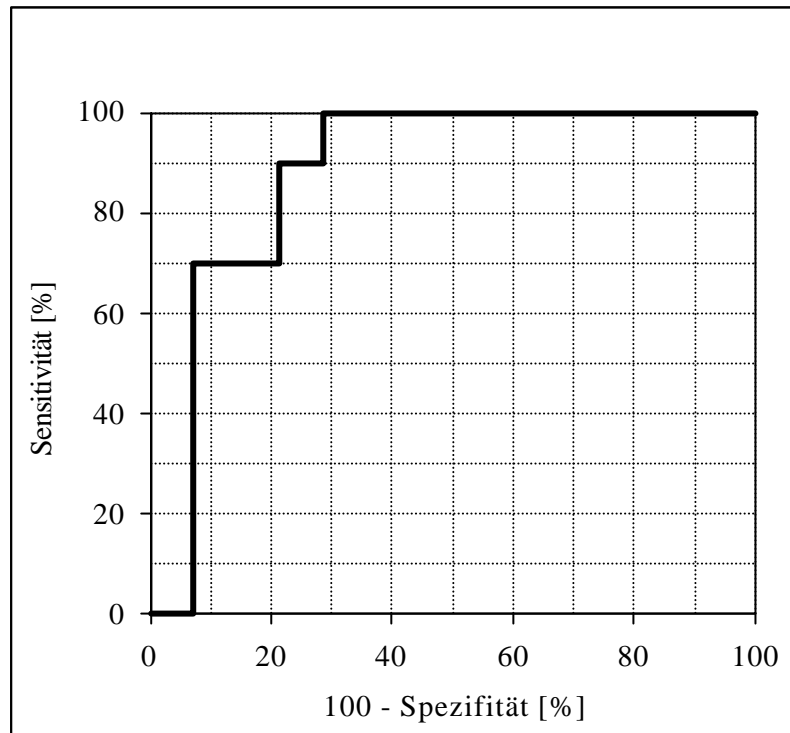


Abbildung 21: ROC-Plot für die AUC des PLT 1 anhand der Gegenüberstellung der Patientengruppen „Pankreasatrophie“ und „Unauffälliges Pankreas“

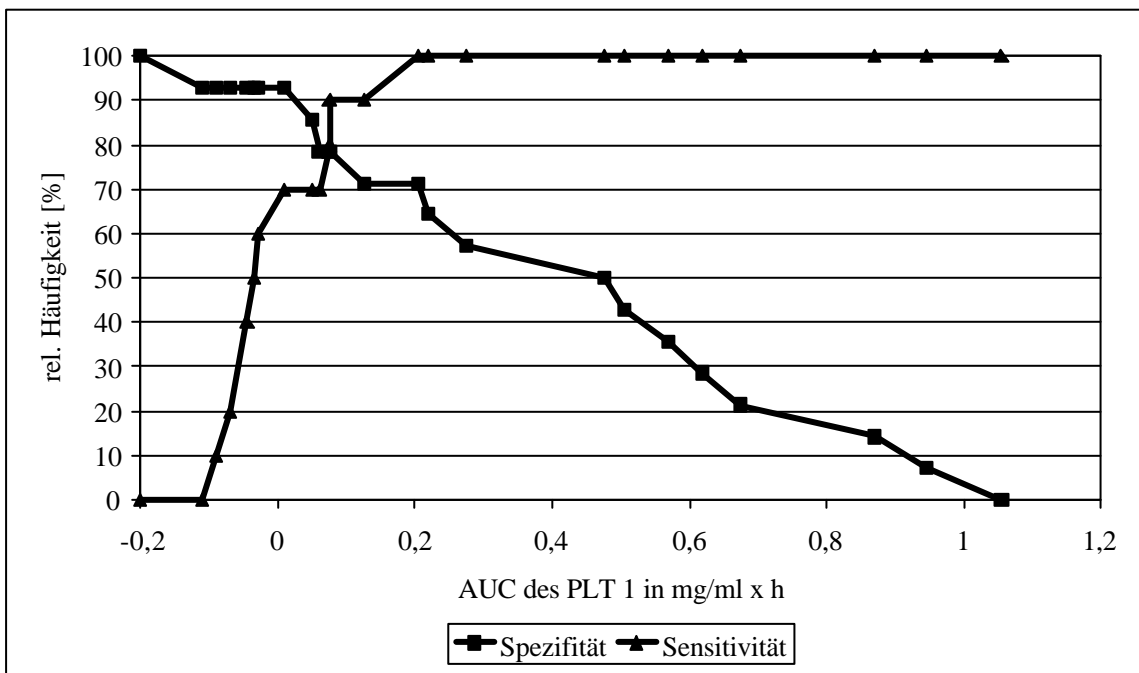


Abbildung 22: Sensitivitäts-Spezifitäts-Plot für die AUC des PLT 1 anhand der Gegenüberstellung der Patientengruppen „Pankreasatrophie“ und „Unauffälliges Pankreas“

4.5 Untersuchungen zur diagnostischen Relevanz des Ceruletid-Tests zum Nachweis einer exokrinen Pankreasinsuffizienz beim Hund

Der Ceruletid-Test wurde für die Spezies Hund entwickelt, um die Funktion des exokrinen Pankreas anhand der Stimulationsreaktion der cTLI im Blutserum nach Gabe des synthetischen Cholezystokinin-Pankreozymmin-Analogons Ceruletid überprüfen zu können (SPILLMANN et al., 1994, SPILLMANN 1995). Bei den Basisuntersuchungen zu diesem Pankreasfunktionstest kam für die cTLI-Ermittlung ein ELISA zur Anwendung, für den in einer späteren Studie die Möglichkeit falscher Meßwerte nachgewiesen wurde (SPILLMANN et. al., 1999). Daher war es Aufgabe der nachfolgend dargestellten Untersuchungen zu klären, ob der Ceruletid-Test über die Ermittlung der Nüchternkonzentration an cTLI im Blutserum hinaus zusätzliche Informationen zur Funktionstüchtigkeit des exokrinen Pankreas liefert, wobei für die Bestimmung der cTLI-Konzentration im Blutserum ein RIA verwendet wurde.

4.5.1 Material und Methoden

Die Untersuchungen zum Ceruletid-Test erfolgten an 25 Hunden, die als Patienten an der MVK I zur Abklärung einer chronischen Pankreaserkrankung vorgestellt wurden und bei denen die Besitzer mit einer direkten morphologischen Untersuchung des Organs ausdrücklich einverstanden waren. Zur Verifizierung oder zum Ausschluß einer chronischen Pankreaserkrankung wurden die Befunde von Laparoskopien (n = 21), Laparotomien (n = 2) oder Sektionen (n = 2) herangezogen und die Hunde in die 4 Patientengruppen „Hochgradige Pankreasatrophie“ (n = 7), „Pankreasteilatrophie“ (n = 4), „Chronische Pankreatitis“ (n = 4) und „Unauffälliges Pankreas“ (n = 10) eingeteilt. Die Auswertung der Ergebnisse des Ceruletid-Tests erfolgte entsprechend der Patientengruppen.

4.5.1.1 Durchführung des Ceruletid-Tests und labordiagnostische Methoden

Zur Ermittlung der cTLI-Konzentration im Blutserum aller Patienten kam ein Radioimmunoassay (RIA, DPC Biermann) zum Einsatz, der im Labor „biocontrol“, Mainz (Leiter Dr. K. Leidinger) entsprechend den Herstelleranweisungen durchgeführt wurde.

Die histologische Untersuchung von Pankreasbiopsaten mittels Hämatoxylin-Eosin-Färbung erfolgte durch Herrn Prof. Dr. E. Burkhardt, Institut für Veterinär-Pathologie der JLU Gießen (Leiter: Prof. Dr. M. Reinacher).

Zur Stimulation des exokrinen Pankreas wurden jedem Patienten 0,3 µg/kg KM Ceruletid (Takus®, Pharmazia-Upjohn) gemeinsam mit 0,1 ml 2%iger Lidocain-Lösung intramuskulär in den M. semitendinosus appliziert. Blutentnahmen zur Ermittlung des cTLI-Basal- und der Stimulationswerte erfolgten kurz vor und 20 Minuten nach der Applikation von Ceruletid (SPILLMANN et al., 1994; SPILLMANN 1995).

4.5.1.2 Statistische Methoden

Zur Ermittlung von Gruppenunterschieden wurden die Mittelwerte der cTLI-Basal- und Stimulationskonzentrationen sowie der Stimulationsdifferenzen der beiden größten Patientengruppen „Hochgradige Pankreasatrophie“ (n = 7) und „Unauffälliges Pankreas“ (n = 10) statistisch mittels t-Test für unabhängige Stichproben verglichen. Die Prüfung der Daten auf Normalverteilung und der t-Test erfolgten nach Absprache mit Dr. K. Failing (Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung; Institut für Veterinär-Physiologie) unter Nutzung des Statistik Software Programms GraphPad Prism (Version 3.0, GraphPad Software Incorporated).

Die Patientengruppen „Pankreasteilatrophie“ und „Chronische Pankreatitis“ waren mit jeweils 4 Patienten zu klein, um statistische Auswertungen zu ermöglichen. Sie konnten daher nur im Vergleich zu den Resultaten der anderen beiden Patientengruppen beurteilt werden.

4.5.2 Ergebnisse der Untersuchungen zum Ceruletid-Test

Um die Ergebnisse des Ceruletid-Tests objektiv bewerten zu können, wurden die Befunde morphologischer und histologischer Pankreasuntersuchungen als „Goldstandard“ herangezogen. Dabei zeigte sich, daß die Patienten mit einer Pankreasatrophie unterschiedliche Grade des Parenchymverlustes aufwiesen. Da sich die cTLI-Konzentration im Blutserum proportional zum Pankreasgewicht verhält (SIMPSON et al., 1992) und die Fragestellung bestand, ob anhand des Ceruletid-Tests die Restfunktion des Organs beurteilbar

ist, wurden die von einer Pankreasatrophie betroffenen Hunde entsprechend des Anteils an noch unauffälligem Pankreasgewebe gruppiert.

4.5.2.1 Ergebnisse der morphologischen Pankreasuntersuchungen

In der Patientengruppe „Hochgradige Pankreasatrophie“ wurden die Hunde zusammengefaßt, bei denen makroskopisch erkennbar eine vollständige Atrophie des Organs vorlag (Patient Nr. 1 und 2), so daß Biopsieentnahmen unmöglich. Weiterhin kamen Patienten in diese Gruppe, bei denen Parenchymverlust soweit fortgeschritten war, daß nur noch Inseln des exokrinen pankreatischen Gewebes bestanden, die biopsiert werden konnten (Patienten Nr. 3 – 7, s. Tabelle 38).

Tabelle 38: Morphologische und histologische Pankreasbefunde bei 7 Hunden der Patientengruppe „Hochgradige Pankreasatrophie“

Nr.	Rasse	Alter in Jahren	Geschlecht	Makroskopischer Pankreasbefund	Histologie von Pankreasbiopsien
1	Hovawart	6	weiblich	Vollständige Atrophie	makroskopisch kein Gewebe für Biopsie
2	DSH	5	männlich	Vollständige Atrophie	makroskopisch kein Gewebe für Biopsie
3	Collie	3	weiblich	Hochgradige Atrophie	Atrophie
4	Mix	8	männlich	Hochgradige Atrophie	Atrophie
5	DSH	4	männlich	Hochgradige Atrophie	Atrophie
6	DSH	6	männlich	Hochgradige Atrophie	Atrophie und chronische Pankreatitis
7	Eurasier	2	weiblich	Hochgradige Atrophie	unauffällige Befunde

Von den in der Tabelle 38 aufgeführten Hunden zeigten die Patienten Nr. 1 – 6 die typischen Symptome einer klinisch manifesten EPI. Die Eurasier-Hündin (Patient Nr. 7) hingegen war klinisch unauffällig. Bei diesem Hund wurde während einer Routineuntersuchung ein pathologischer cTLI-Wert ermittelt, und die Besitzer wünschten die morphologische Verifizierung der Diagnose „Pankreasatrophie“.

Die makroskopische Bestätigung der Pankreastrophie erfolgte mittels Laparoskopie (Patienten Nr. 1, 2, 5-7) oder Sektion (Patient Nr. 3 und 4). Auffällig war, daß die histologische Untersuchung der Pankreasbiopate von Patient Nr. 7 im Gegensatz zu den Befunden der Patienten Nr. 3 – 6 ein unauffälliges exo- und endokrines Pankreasgewebe ergab.

Wie der nachfolgend aufgeführten Tabelle 39 zu entnehmen ist, wurden in die Gruppe „Pankreasteilatrophie“ die Patienten eingeordnet, die noch deutliche Anteile unveränderten Pankreasgewebes aufwiesen.

Tabelle 39: Morphologische und histologische Pankreasbefunde bei 4 Hunden der Patientengruppe „Pankreasteilatrophie“

Nr.	Rasse	Alter in Jahren	Geschlecht	Makroskopischer Pankreasbefund	Histologie von Pankreasbiopsien
8	Zwerg-schnauzer	5	weiblich	Ausgeprägte Teilatrophie	Atrophie mit fokaler chronischer Entzündung
9	DSH	8	männlich	Ausgeprägte Teilatrophie	nicht durchgeführt
10	DSH	6	männlich	Ausgeprägte Teilatrophie	unauffällige Befunde, vereinzelt interstitielle mononukleäre Infiltrate
11	DSH	6	männlich	Teilatrophie im Duodenalteil	unauffällige Befunde vereinzelt interstitielle mononukleäre Infiltrate

In dieser Patientengruppe wiesen 4 Tiere (Patienten Nr. 8 – 10) bereits deutliche Parenchymverluste auf. Sie zeigten das klinisch das Vollbild einer manifesten EPI. Zur morphologischen Untersuchung des Pankreas wurde bei den Patienten Nr. 8, 10 und 11 eine Laparoskopie mit Pankreasbiopsie durchgeführt. Die Feststellung einer Pankreasteilatrophie bei Patient Nr. 9 erfolgte während der chirurgischen Therapie einer Magendrehung. Auf eine Pankreasbiopsie mußte unter den Umständen einer Notfalloperation verzichtet werden. Bei Patient Nr. 11 war die Teilatrophie auf den Duodenalschenkel des Pankreas beschränkt (s. Tabelle 39). Klinisch zeigte der Patient seit 4 Jahren rezidivierende Durchfälle mit ockerfarbenem Kot, Gewichtsverlust und eine Tendenz zur Allotriophagie.

Von den 4 Patienten der Gruppe „Chronische Pankreatitis“ wiesen die Patienten Nr. 12, 13 und 15 Hinweise auf schmerzhafte Zustände im Abdomen auf. Drei Hunde (Patienten Nr. 12, 13, 14) litten an chronisch rezidivierendem Erbrechen, wobei Patient Nr. 12 in den Symptomphasen zusätzlich Inappetenz und Gebetshaltung zeigte bzw. bei Patient Nr. 13 blutiges Erbrechen und Durchfall, Inappetenz und Apathie auftraten. Zusatzsymptome bei Patient Nr. 14 waren Diarrhoe und Borborygmus. Bei Patient Nr. 15 waren die Leitsymptome rezidivierende Anorexie und Bewegungsunlust.

Die makroskopischen und histologischen Befunde der Patienten der Gruppe sind in der nachfolgenden Tabelle 40 zusammengefaßt. Die Beurteilung des Pankreas und die

Probenentnahmen erfolgten bei drei Hunden (Patienten Nr. 12 – 14) laparoskopisch und bei Patient Nr. 15 mittels Laparotomie, da sich in der Laparoskopie starke Verwachsungen zwischen Leber, Darm und Pankreas zeigten, die eine Visualisierung des Pankreas und die Entnahme von Biopstaten verhinderten.

Tabelle 40: Morphologische und histologische Pankreasbefunde bei 4 Hunden der Patientengruppe „Chronische Pankreatitis“

Nr.	Rasse	Alter in Jahren	Geschlecht	Makroskopischer Pankreasbefund	Histologie von Pankreasbiopsien
12	Griffon	5	männlich	unauffällig, ggf. leichte Schwellung der Drüsenläppchen	chronische Pankreatitis
13	Boxer	3	männlich	unauffällig, ggf. leichte Schwellung der Drüsenläppchen	chronische Pankreatitis
14	Pudel	9	männlich	deutliche Organschwellung	chronische Pankreatitis
15	Mix	7	männlich	Verwachsungen mit Darm, Netz und Leber, Knotige Veränderungen mit zentralen Nekrosen	chronisch rezidivierende Pankreatitis mit akuter Nekrose

Bei den 10 laparoskopisch untersuchten Patienten der Gruppe „Unauffälliges Pankreas“ lag die durchschnittliche Erkrankungsdauer bei $1,6 \pm 1,1$ Jahren, wobei 4 Hunde (Patienten Nr. 16 – 19) eine chronisch permanente Dünndarmdiarrhoe mit Gewichtsverlust zeigten, die bei einem Tier (Patient Nr. 19) mit rezidivierendem Vomit verbunden war. Der Patient Nr. 20 litt an einer Colitis und die übrigen 5 Hunde (Patienten Nr. 21 – 25) an einer chronisch rezidivierenden Dünndarmdiarrhoe, die bei 3 Tieren (Patienten Nr. 23 – 25) mit Phasen von Vomit einher ging. Jeweils 2 Hunde zeigten zusätzlich rezidivierend Inappetenz oder Anorexie (Patienten Nr. 24, 25) bzw. Flatus (Patienten Nr. 23, 24). Weitere, bei Einzeltieren rezidivierend auftretende Leitsymptome waren Polyphagie und Gewichtsverlust (Patient 22) sowie Abdominalschmerz (Patient 23).

Neun Tiere der Gruppe „Unauffälliges Pankreas“ zeigten weder makroskopisch noch histologisch Hinweise auf Veränderungen oder Verlust von Pankreasparenchym. Wie der nachfolgend aufgeführten Tabelle 41 zu entnehmen ist, wurden bei Patient Nr. 25 in der Laparoskopie Briden zwischen Pankreas, Leber und Bauchwand festgestellt. Da die

histologische Untersuchung von Pankreasbiopsaten jedoch unauffällige Befunde ergab, kam der Dackel ebenfalls in die Patientengruppe „Unauffälliges Pankreas“.

Tabelle 41: Morphologische und histologische Pankreasbefunde bei 10 Hunden der Patientengruppe „Unauffälliges Pankreas“

Nr.	Rasse	Alter in Jahren	Geschlecht	Makroskopischer Pankreasbefund	Histologie von Pankreasbiopsien
16	Husky	1,5	männlich	unauffällige Befunde	unauffällige Befunde
17	Neufundländer	1	männlich	unauffällige Befunde	unauffällige Befunde
18	DSH	6	männlich	unauffällige Befunde	unauffällige Befunde
19	Leonberger	2	männlich	unauffällige Befunde	unauffällige Befunde
20	Tibet-Terrier	0,8	weiblich	unauffällige Befunde	unauffällige Befunde, fokal fehlender Gehalt an Zymogengranula
21	Afghane	5	weiblich kastriert	unauffällige Befunde	unauffällige Befunde
22	Retriever	3	weiblich kastriert	unauffällige Befunde	unauffällige Befunde
23	Zwergpudel	2	männlich	unauffällige Befunde	unauffällige Befunde
24	Zwergschnauzer	8	männlich	unauffällige Befunde	unauffällige Befunde
25	Dackel	7	weiblich kastriert	Pankreas unauffällig jedoch z.T. mit Darm, Leber und Bauchwand verwachsen	unauffällige Befunde

4.5.2.2 Ergebnisse des Ceruletid-Tests

In der Tabelle 42 sind sämtliche Ergebnisse des Ceruletid-Tests aller 4 Patientengruppen zusammengefaßt.

Von den 7 Patienten der Gruppe „Hochgradige Pankreasatrophie“ zeigten 6 Hunde pathologische cTLI-Basalwerte $< 2,5 \mu\text{g/l}$ (WILLIAMS und BATT 1982). Bei Patient 2 lag die cTLI-Konzentration zu Testbeginn mit $2,7 \mu\text{g/l}$ im fraglichen Bereich ($2,5 - 5,0 \mu\text{g/l}$, WILLIAMS und BATT 1982). Der mittlere cTLI-Basalwert betrug $1,4 \pm 0,9 \mu\text{g/l}$.

Beim cTLI- Stimulationswert wiesen 5 von 7 Tieren pathologische cTLI-Werte auf, wobei der Gruppenmittelwert $2,5 \pm 2,3 \mu\text{g/l}$ betrug. Die Patienten Nr. 2 und 5 hatten mit $4,4 \mu\text{g/l}$ und $6,6$

µg/l cTLI-Stimulationswerte im fraglichen bzw. Referenzbereich (> 5,0 – 35,0 µg/l, WILLIAMS und BATT, 1982).

Bezüglich der Stimulationsdifferenz war festzustellen, daß 5 Hunde (Patienten 1, 3, 4, 6, 7) mit Werten zwischen –0,2 und 0,1 µg/l praktisch keine Stimulationsreaktion zeigten. Dem gegenüber reagierten die Patienten 2 und 5 mit Stimulationsdifferenzen von 1,7 bzw. 5,7 µg/l deutlich auf die Gabe von Ceruletid (s. Tabelle 42, Abbildung 23). In der Patientengruppe „Hochgradige Pankreasatrophie“ lag der für die cTLI-Stimulationsdifferenz ermittelte Gruppenmittelwert bei $1,07 \pm 2,14$ µg/g.

Tabelle 42: Ergebnisse des Ceruletid-Tests bei Hunden der Patientengruppen „Hochgradige Pankreasatrophie“, „Pankreasteilatrophie“, „Chronische Pankreatitis“ und „Unauffälliges Pankreas“

Patienten- gruppe	Nr.	Rasse	cTLI-Konzentration im Ceruletid-Test (µg/l)		
			Basalwert	Stimulationswert	Differenz
Hochgradige Pankreas- atrophie	1	Hovawart	0,7	0,8	0,1
	2	DSH	2,7	4,4	1,7
	3	Collie	0,4	0,4	0
	4	Mix	2,3	2,1	-0,2
	5	DSH	0,9	6,6	5,7
	6	DSH	2,0	2,1	0,1
	7	Eurasier	0,6	0,8	0,1
Pankreasteil- atrophie	8	Zwergschnauzer	0,3	0,2	-0,1
	9	DSH	3,2	2,8	-0,4
	10	DSH	4,0	4,9	0,9
	11	DSH	7,7	13,2	5,5
Chronische Pankreatitis	12	Griffon	9,4	10,5	1,1
	13	Boxer	15,7	62,3	46,6
	14	Pudel	15,5	16,4	0,9
	15	Mix	12,3	10,8	-1,5
Unauffälliges Pankreas	16	Husky	5,7	6,0	0,3
	17	Neufundländer	31,6	36,4	4,8
	18	DSH	9,2	23,3	14,1
	19	Leonberger	7,4	15,6	8,2
	20	Tibet-Terrier	7,5	10,2	2,7
	21	Afghane	10,7	77,0	66,3
	22	Retriever	10,6	90,1	79,5
	23	Zwergpudel	8,1	71,2	63,1
	24	Zwergschnauzer	8,2	51,5	43,3
25	Dackel	14,5	35,3	20,8	

Wie die Tabelle 42 zeigt, lagen in der Gruppe „Pankreasteilatrophie“ die cTLI-Basal- und Stimulationswerte bei jeweils einem Hund (Patient Nr. 8) im pathologischen bzw. im Referenzbereich (Patient Nr. 11) und bei zwei Tieren (Patienten Nr. 9, 10) traten subnormale Werte auf, die als Hinweis auf eine subklinische EPI gelten (WIBERG, 1999a,b). Während zwei Tiere (Patienten Nr. 8, 9) keinen Anstieg der cTLI-Konzentration nach Gabe von Ceruletid zeigten, war bei den zwei anderen Hunden (Patienten Nr. 10, 11) mit einer Stimulationsdifferenz von 0,9 $\mu\text{g/l}$ eine leichte bzw. von 5,5 $\mu\text{g/l}$ eine deutliche Konzentrationserhöhung zu verzeichnen (s. Abbildung 23).

In der Gruppe „Chronische Pankreatitis“ traten im Ceruletid-Test durchgehend cTLI-Werte im Referenzbereich auf, wobei ein Hund (Patient Nr. 15) auf die Pankreasstimulation nicht mit einem Anstieg der cTLI-Konzentration reagierte. Fiel die Stimulation bei den Patienten 12 und 14 mit 1,1 bzw. 0,9 $\mu\text{g/l}$ gering aus, zeigte Patient 14 eine überaus starke cTLI-Werterhöhung um 46,6 $\mu\text{g/l}$ (s. Tabelle 42, Abbildung 23).

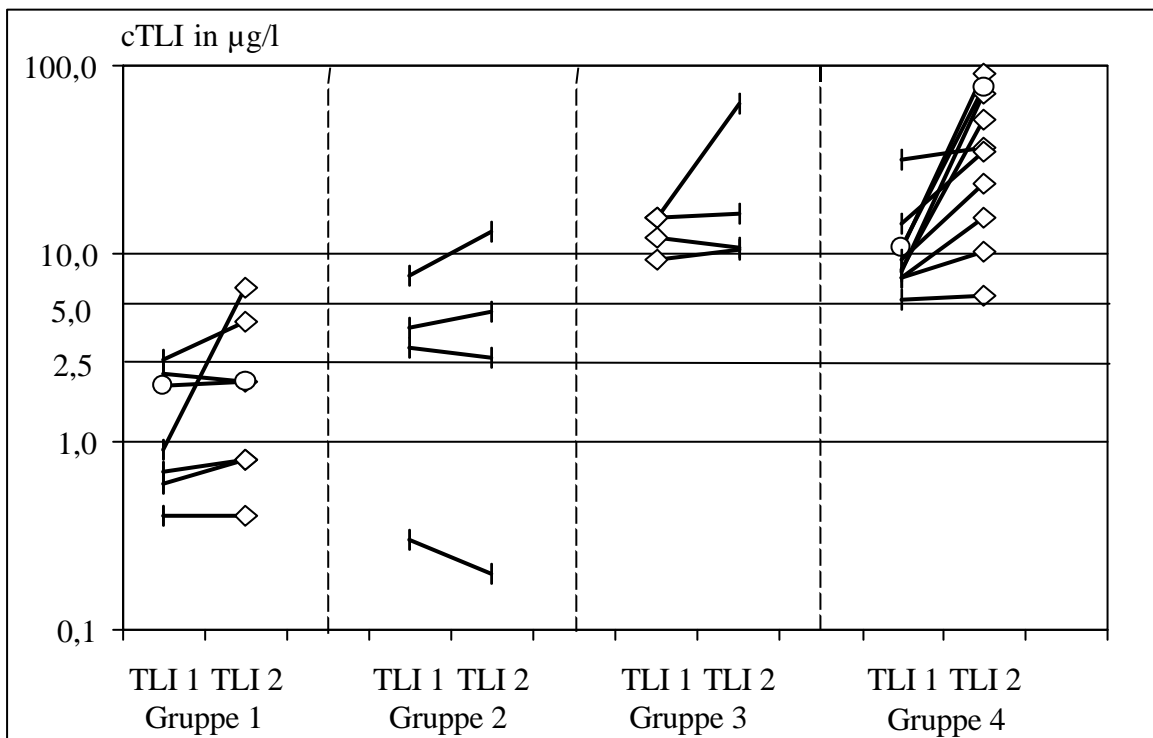


Abbildung 23: Basal- (TLI 1) und Stimulationswerte (TLI 2) der cTLI-Konzentration im Verlauf des Ceruletid Tests im Blutserum von Hunden der Patientengruppen „Hochgradige Pankreasatrophie“ (Gruppe 1), „Pankreasteilatrophie“ (Gruppe 2), „Chronische Pankreatitis“ (Gruppe 3) und „Unauffälliges Pankreas“ (Gruppe 4)

Sämtliche Patienten der Gruppe „Unauffälliges Pankreas“ zeigten im Ceruletid-Test cTLI-Konzentrationen im Referenzbereich (s. Tabelle 42, Abbildung 23). Mit einem Mittelwert von $11,35 \pm 7,5 \mu\text{g/l}$ lag der cTLI-Basalwert dieser Gruppe signifikant höher als in der Gruppe „Hochgradige Pankreasatrophie“ mit $1,4 \pm 0,9 \mu\text{g/l}$ ($p = 0,0035$). Gleiches gilt für den Stimulationswert, der in der Gruppe „Unauffälliges Pankreas“ $41,7 \pm 29,65 \mu\text{g/l}$ und in der Gruppe „Hochgradige Pankreasatrophie“ $2,5 \pm 2,3 \mu\text{g/l}$ betrug ($p = 0,0035$). Die Stimulationsreaktion fiel mit einem Mittelwert von $30,3 \pm 30,0 \mu\text{g/l}$ individuell sehr unterschiedlich aus, lag jedoch signifikant höher als in der Gruppe „Hochgradige Pankreasatrophie“ mit $1,07 \pm 2,14 \mu\text{g/g}$ ($p = 0,0223$). Zeigte sich bei Hunden mit chronisch permanenter Dünndarmdiarrhoe (Patienten Nr. 16 – 19) ein cTLI-Wertanstieg zwischen $0,3 \mu\text{g/l}$ (Patient Nr. 16) und $14,1 \mu\text{g/l}$ (Patient Nr. 18), wiesen die Tiere mit chronisch rezidivierenden gastrointestinalen Störungen (Patienten 21 – 25) Stimulationsdifferenzen zwischen $20,8 \mu\text{g/l}$ (Patient 25) und $79,5 \mu\text{g/l}$ auf (Patient 22).

5. Material und Methoden sowie Ergebnisse der Studien zum Teilprojekt II: „Bildgebende Verfahren zur Diagnostik von Erkrankungen des exokrinen Pankreas“

Zur Klärung der Einsetzbarkeit und diagnostischen Relevanz der bildgebenden Verfahren Laparoskopie, Computertomographie und endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP) wurden im Rahmen dieses Untersuchungsvorhabens 3 Studien durchgeführt, deren Aufbau und Ergebnisse im Folgenden vorgestellt werden.

5.1 Untersuchungen zur diagnostischen Relevanz der Laparoskopie zum Nachweis einer chronischen Erkrankung des exokrinen Pankreas beim Hund

Die Laparoskopie bietet als minimalinvasives bildgebendes Verfahren die Möglichkeit der direkten, makroskopischen Beurteilung intraabdominaler Organe in Verbindung mit der Entnahme von Biopaten zur weiteren histologischen Untersuchung. Daher wurde eine klinische Studie zur Beurteilung der klinischen Einsatzmöglichkeit und der diagnostischen Relevanz in der Pankreasdiagnostik sowie der Sicherheit für den Patienten konzipiert und durchgeführt.

5.1.1 Material und Methoden

Im Rahmen der Diagnostik von Pankreaserkrankungen erfolgte bei 26 Hunden mit dem klinischen und/oder labordiagnostischen Verdacht auf eine Pankreatopathie eine laparoskopische Untersuchung. Die Mehrzahl der Hunde war reinrassig. Neben 2 Mischlingshunden waren die Rassen Deutscher Schäferhund (DSH, n = 6), Pudel (n = 3), Zwergschnauzer (n = 2), Afghane, Boxer, Cocker Spaniel, Eurasier, Husky, Golden Retriever, Griffon, Hovawart, Leonberger, Neufundländer, Dackel und Tibet Terrier (je Rasse n = 1) vertreten. Bezüglich der Geschlechtsverteilung waren 15 Hunde männlich, 3 männlich-kastriert, 5 weiblich und 3 Tiere weiblich-kastriert. Der Altersdurchschnitt lag bei $5,0 \pm 2,3$ Jahren (s. Tabelle 43).

Tabelle 43: Rasse, Alter und Geschlecht von 26 laparoskopierten Hunden

Patient-Nr.	Name	Rasse	Alter in Jahren	Geschlecht
1	Lara	Hovawart	6,0	weiblich
2	Olly	DSH	5,0	männlich-kastriert
3	Felix	DSH	3,6	männlich
4	Sato	DSH	6,0	männlich
5	Bella	Eurasier	2,0	weiblich
6	Debby	Zwergschnauzer	5,0	weiblich
7	Rico	DSH	6,0	männlich
8	Basco	DSH	7,8	männlich
9	Joschi	Pudel	9,0	männlich
10	Burzel	Mix	6,0	männlich-kastrier
11	Wiesel	Dackel	7,0	weiblich kastriert
12	Yola	Cocker	4,0	weiblich
13	Moritz	Mix	7,0	männlich
14	Paco	Griffon	5,0	männlich
15	Leopold	Boxer	3,0	männlich
16	Wotan	Husky	1,5	männlich
17	Benji	Neufund-länder	1,0	männlich
18	Kim	DSH	6,0	männlich
19	Erec	Leonberger	2,0	männlich
20	Julchen	Tibet-Terrier	0,8	weiblich
21	Tessa	Afghane	5,0	weiblich kastriert
22	Aisha	Retriever	3,0	weiblich kastriert
23	Alex	Zwergpudel	2,0	männlich
24	Strolchi	Zwerg-schnauzer	8,0	männlich
25	Sherry	Pudel	3,0	männlich-kastriert
26	Lutz	Mittelschnauzer	3,0	männlich

Bei 22 Patienten konnten während der Laparoskopie Pankreasbioptate zur histologischen Untersuchung entnommen werden. In zwei Fällen war eine Pankreasatrophie soweit fortgeschritten, daß für Bioptate kein Pankreasgewebe mehr zur Verfügung stand und bei zwei weiteren Tieren führte erst eine Laparotomie zur Enddiagnose. Die diagnostischen Operationen erfolgten durch Dr. M. Gerwing und Dr. M. Kramer in der Chirurgischen Veterinärklinik der JLU - Gießen (Leiter: Prof. Dr. E. Schimke).

Zur histologischen Untersuchung wurden die ca. 3 x 5 mm großen, mit einer Biopsiezange gewonnenen 1 – 2 Pankreasproben in 10%iger, ungepufferter Formalinlösung über Nacht fixiert. Die Entwässerung in der aufsteigenden Alkoholreihe und die Einbettung in Paraffinersatz erfolgte im Einbettautomaten Tissue-Tek® V.I.P.TM (Fa. Vogel, Gießen). Als

Paraffinersatz kam das Gewebeeinbettmittel Histo-Comp[®] (Fa. Vogel, Gießen) zum Einsatz. Im Anschluß an das Färben mit Hämatoxilin und Eosin im Färbeautomaten Shandon[®] Varistain 24-3 wurden die angefertigten Schnitte mikroskopisch durch Prof. Dr. E. Burkhardt im Institut für Veterinär-Pathologie, JLU - Gießen (Leiter: Prof. Dr. M. Reinacher) untersucht.

Zur Einschätzung des Risikos systemischer Komplikationen nach Pankreasbiopsie beim Hund erfolgte im Rahmen der postlaparoskopisch durchgeführten klinischen und labordiagnostischen Kontrolluntersuchungen bei 16 Tieren die Ermittlung der Blutplasmaaktivitäten von Amylase und Lipase mit dem Cobas-Mira Autoanalyser[®] (Hoffmann La Roche) über einen Zeitraum von 2 – 8 Tagen. Bei diesen Untersuchungen im Labor der MVK I kamen der Monotest-Lipase[®] (Boehringer-Mannheim) und der α -Amylase-Test[®] (Hoffmann LaRoche) zur Anwendung.

5.1.2 Ergebnisse der Untersuchungen zur Laparoskopie

Makroskopisch und histologisch unauffällige Befunde waren bei 11 der 26 laparoskopisch untersuchten Hunde (Patienten Nr. 16 – 26) zu erheben. Die Abbildungen 24 und 25 zeigen beispielhaft den makroskopischen Befund und die Art der laparoskopisch geführten Biopsieentnahme bei einem 2jährigen, männlichen Leonberger. Die Abbildung 26 spiegelt den histologisch unauffälligen Befund dieses Patienten wider (SPILLMANN et al. 2000).

Abbildung 24:
Laparoskopiebefund
Leonberger, 2 Jahre, männlich
unauffälliges Pankreas

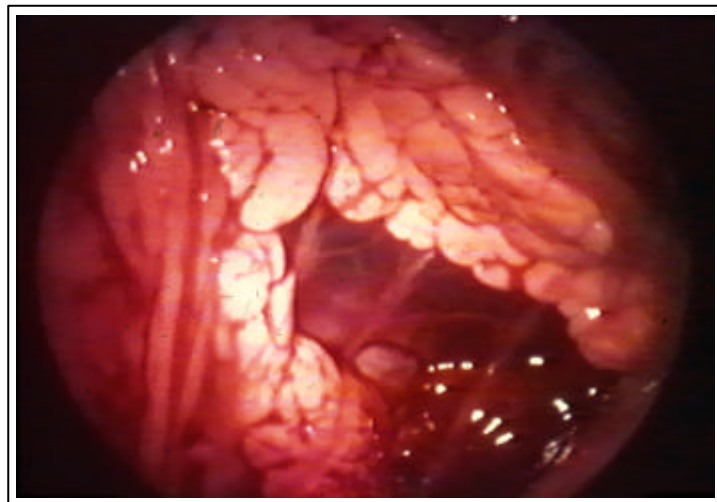


Abbildung 25:
Laparoskopiebefund
Leonberger, 2 Jahre, männlich:
Biopsieentnahme

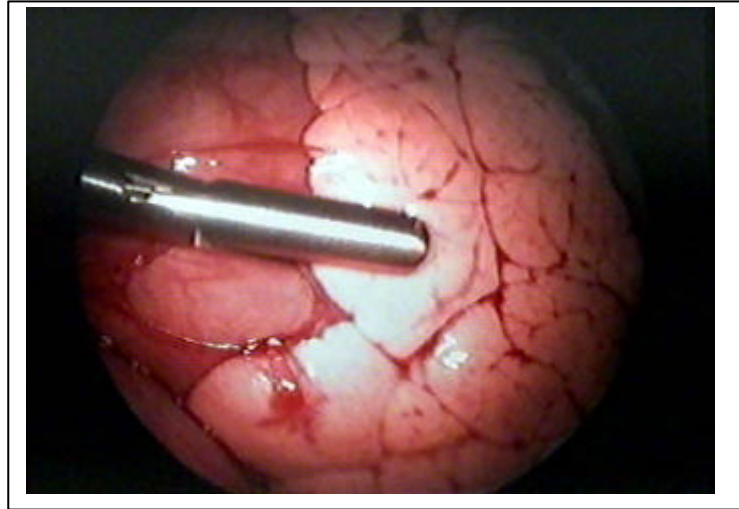
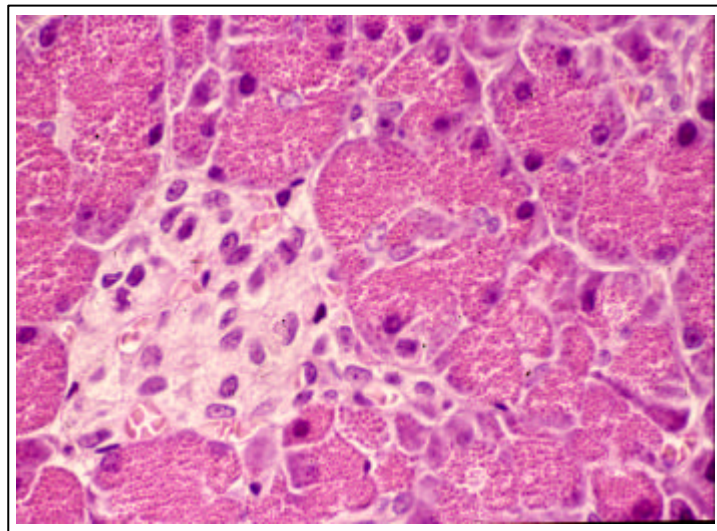


Abbildung 26:
Histologiebefund
Leonberger, 2 Jahre, männlich:
Unverändertes Pankreas mit
azidophilen Granula in den
Drüsenzellen und
Inselzellapparat,
HE-Färbung, Vergrößerung x 160



Die Laparoskopie führte bei 15 von 26 untersuchten Hunden zu den nachfolgend in der Tabelle 44 zusammengestellten pathologischen Befunden. In 2 Fällen (Patienten Nr. 1, 2) konnten aufgrund einer vollständigen Pankreasatrophie keine Bioptate gewonnen werden. Bei zwei Hunden (Patienten 13, 14) bestanden massive Verwachsungen zwischen Pankreas, Netz, Magen, Dünndarm und Leber, so daß eine Pankreasbiopsie erst mittels Laparotomie möglich war.

Bezüglich der Rassenverteilung zeigte sich, daß hauptsächlich Deutsche Schäferhunde (DSH) von einer Pankreasatrophie unterschiedlichen Ausmaßes betroffen waren (n = 6). Weitere

Hunde gehörten den Rassen Hovawart, Zwergschnauzer und Eurasier an (s. Tabelle 43). Chronische Pankreatitiden und Verwachsungen mit Nachbarorganen traten bei 2 Mischlingen und jeweils einem Boxer, Cocker Spaniel, Dackel, Griffon und Pudel auf (s. Tabelle 43).

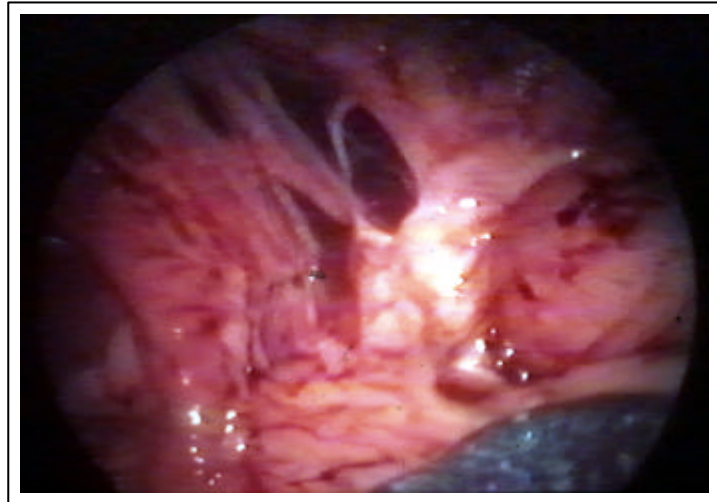
Tabelle 44: Laparoskopisch erhobene, makroskopische und histologische Befunde von 15 Hunden mit pathologischen Veränderungen des exokrinen Pankreas

Patient-Nr.	Rasse	Makroskopischer Befund	Histologie
1	Hovawart	Vollständige Atrophie	makroskopisch kein Gewebe für Biopsie
2	DSH	Vollständige Atrophie	makroskopisch kein Gewebe für Biopsie
3	DSH	Hochgradige Atrophie	Atrophie
4	DSH	Hochgradige Atrophie Lobus dexter wegen Gastropexie nicht einsehbar	Atrophie und chronische Pankreatitis
5	Eurasier	Hochgradige Atrophie	unauffällige Befunde
6	Zwergschnauzer	Ausgeprägte Teilatrophie	Atrophie mit fokaler chronischer Entzündung
7	DSH	Ausgeprägte Teilatrophie	unauffällige Befunde, vereinzelt interstitielle mononukleäre Infiltrate
8	DSH	Teilatrophie im Duodenalteil	unauffällige Befunde, vereinzelt interstitielle mononukleäre Infiltrate
9	Pudel	deutliche Organschwellung	chronische Pankreatitis
10	Mix	deutliche Organschwellung, Verwachsungen Duodenalschenkel mit Bauchwand	ödematöse Pankreatitis
11	Dackel	Pankreas unauffällig jedoch z.T. mit Darm, Leber und Bauchwand verwachsen	unauffällige Befunde
12	Cocker	massive Verwachsungen mit Darm, Netz und Leber	unauffällige Befunde (chirurgische Biopsie)
13	Mix	massive Verwachsungen mit Darm, Netz und Leber	chronisch rezidivierende Pankreatitis mit akuter Nekrose (chirurgische Biopsie)
14	Griffon	unauffällig, leichte Schwellung der Drüsenläppchen	chronische Pankreatitis
15	Boxer	unauffällig, leichte Schwellung der Drüsenläppchen	chronische Pankreatitis

Von den in der Tabelle 43 aufgeführten pathologischen Veränderungen handelte es sich in 7 Fällen um eine Pankreasatrophie, die bei 2 Hunden (Patienten 1, 2) so vollständig war, daß für eine Biopsieentnahme kein Gewebe zur Verfügung stand (SPILLMANN et al. 2000, s. Abbildung 27).

Abbildung 27:

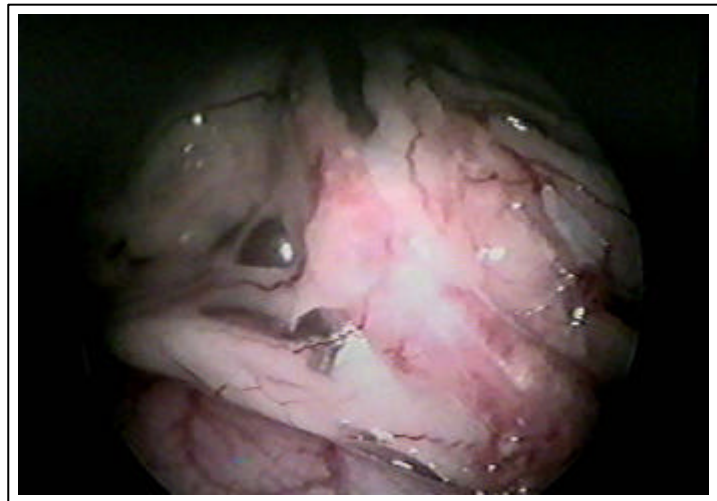
Laparoskopiebefund Patient 1,
Hovawart, 6 Jahre, weiblich:
Vollständige Pankreasatrophie



Eine hochgradige Atrophie mit sehr geringem noch biopsierbarem Parenchymanteil wiesen 3 Tieren (Patienten 3, 4, 5) auf (s. Abbildung 28).

Abbildung 28:

Laparoskopiebefund Patient 4
DSH, 6 Jahre, männlich:
Hochgradige Pankreasatrophie



Pankreasteilatrophien mit noch deutlich vorhandenen Anteilen an Pankreasparenchym unterschiedlichen Ausmaßes waren bei den Patienten Nr. 6 – 8 nachweisbar. In den Abbildungen 29 und 30 sind der Laproskopiebefund von Patient Nr. 9 und der Histologiebefund von Patient Nr. 6 aufgeführt (SPILLMANN et al.2000).

Abbildung 29:

Laparoskopiebefund Patient Nr. 8,
DSH, 6 Jahre, männlich:
Pankreasteilatrophie

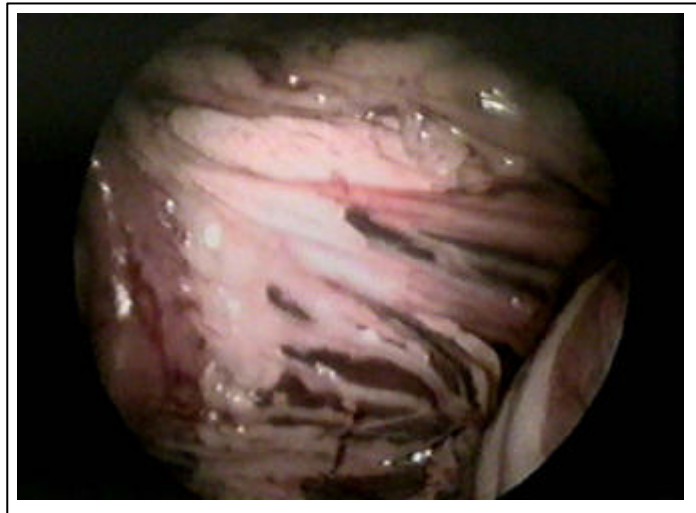
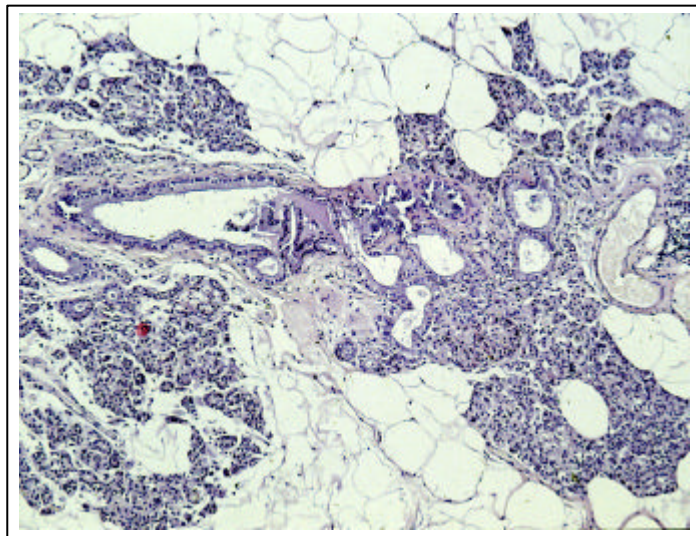


Abbildung 30:

Histologiebefund Patient Nr. 6,
Zwergschnauzer, 5 Jahre, weiblich:
Pankreasatrophie mit überwiegend
atrophischem exokrinen
Pankreasgewebe und erhaltenen
Pankreasgängen,

HE-Färbung, Vergrößerung x 40



Die Pankreasbiopate der Patienten Nr. 7 und 8 zeigten bei der histologischen Untersuchung bis auf vereinzelt interstitielle, mononukleäre Infiltrate keine deutlichen pathologischen Veränderungen (s. Tabelle 43).

Eine weitere Befundgruppe waren entzündliche Pankreasveränderungen, die z.T. ohne deutliche makroskopische Hinweise auftraten (Patienten 14, 15) oder mit Organschwellungen (Patienten 9, 10) bzw. mehr oder weniger ausgeprägten Verwachsungen des Pankreas mit

umliegenden Nachbarorganen einher gingen (Patienten 10 – 13). Von den Hunden mit deutlicher Schwellung des Pankreasparenchyms (s. Abbildung 31) zeigte sich histologisch bei Patient 9 eine chronische Pankreatitis (SPILLMANN et al. 2000, s. Abbildung 32).

Abbildung 31:

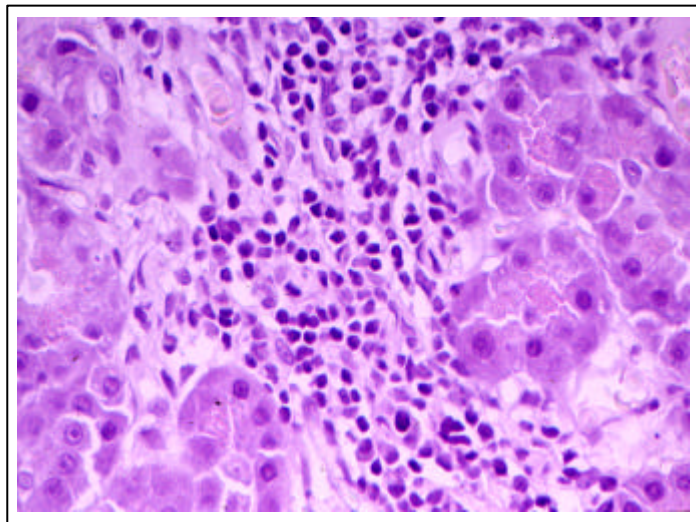
Laparoskopiebefund Patient Nr. 9,
Pudel, 9 Jahre, männlich:
Pankreasschwellung



Abbildung 32:

Histologiebefund Patient Nr. 9,
Pudel, 9 Jahre, männlich:
Chronische Pankreatitis mit
interstitieller Fibrose und deutlich
interstitieller mononukleärer
Infiltration,

HE-Färbung, Vergrößerung x 160



Beim Patient Nr. 10, der zusätzlich Verwachsungen des Lobus pancreaticus dexter mit der Bauchwand zeigte (Abbildung 33), wurde in den bioptisch gewonnenen Organproben histologisch ein Speichelödem mit herdförmigen Blutungen nachgewiesen (SPILLMANN et al. 2000; Abbildung 34). Der Hund entwickelte im Laufe von 2 Jahren rezidivierend fokale Pankreasnekrosen, die als akute Entzündungsschübe einer histologisch verifizierten chronischen Pankreatitis zu werten sind und in der Chirurgischen Veterinärklinik durch Dr. M. Gerwing operativ entfernt worden sind.

Abbildung 33:

Laparoskopiebefund Patient Nr. 10,
Mischling, 6 Jahre, männlich -
kastriert:
Pankreasschwellung und
Verwachsung des Lobus
pancreaticus dexter mit der
Bauchwand

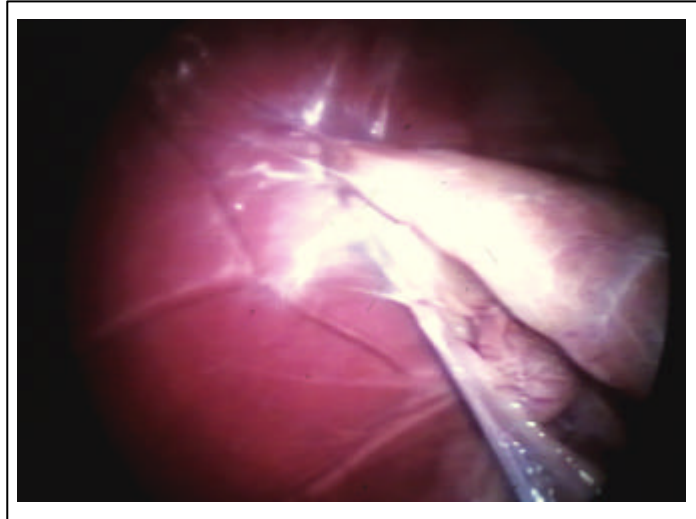
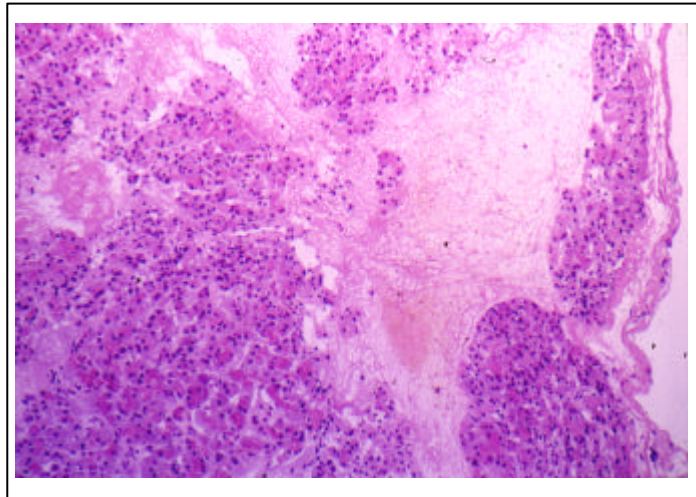


Abbildung 34:

Histologiebefund Patient Nr. 10,
Mischling, 6 Jahre, männlich -
kastriert:
Speichelödem mit herdförmiger
Blutung,

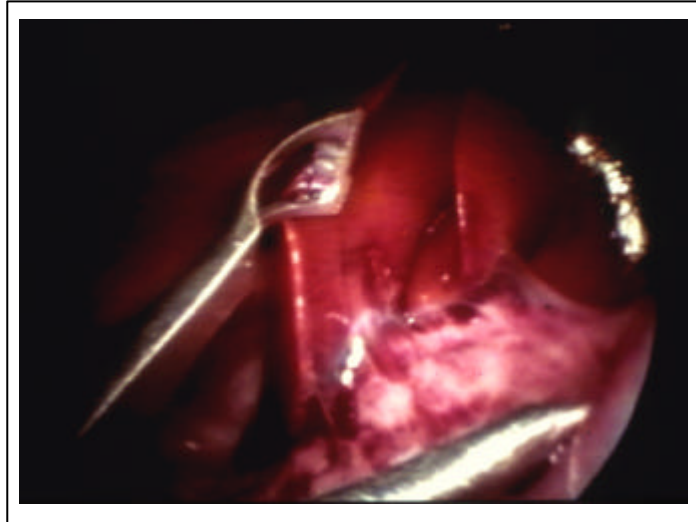
HE-Färbung, Vergrößerung x 40



In 3 weiteren Fällen wurden Verwachsungen diagnostiziert, wovon Patient Nr. 11 Briden zwischen Leber, Duodenum, Bauchwand und dem makroskopisch sowie histologisch unauffälligen Pankreas zeigte. Die histologischen Befunde einer gleichzeitig entnommenen Leberbiopsie bei diesem Patienten belegten eine akut eitrige Hepatitis. Bei zwei Hunden (Patienten Nr. 12, 13) ergab die Laparoskopie so massive Verwachsungen des Pankreas mit Dünndarm-, Leber- und Netzanteilen, daß weder eine laparoskopische Darstellung des Organs noch eine Biopsieentnahme möglich waren (SPILLMANN et al. 2000, s. Abbildung 35). Die nachfolgend durchgeführte Laparotomie mit chirurgischer Biopsieentnahme aus dem Pankreas erbrachte bei Patient 12 einen unauffälligen Befund, bei Patient 13 hingegen eine chronisch rezidivierende Pankreatitis mit akuter Nekrose (s. Tabelle 43).

Abbildung 35:

Laparoskopiebefund Patient Nr. 12,
Cocker, 4 Jahre, weiblich:
Massive Verwachsungen von
Darm, Leber und Pankreas



Zusammengefaßt läßt sich feststellen, daß bei 7 von 27 laparoskopisch untersuchten Hunden Widersprüche zwischen makroskopischem und histologischem Befund auftraten. Zwei Tieren (Patienten Nr. 14, 15) hatten ein makroskopisch nahezu unauffälliges Pankreas, histologisch zeigten sich jedoch Hinweise auf eine chronische Pankreatitis. Ein Hund mit einer hochgradigen Pankreasatrophie (Patient Nr. 5), ein Tier mit einer Pankreasteilatrophie (Patient Nr. 8) und zwei Hunde mit Verwachsungen zwischen Pankreas und Nachbarorganen (Patienten Nr. 11, 12) wiesen in der Biopsie histologisch unauffällige Befunde auf. Ein weiterer Hund mit Pankreasverwachsungen (Patient Nr. 10) zeigte entgegen der erwarteten chronischen Pankreatitis akut ödematöse Entzündungserscheinungen.

An Komplikationen traten während der Laparoskopie bei 2 Hunden (Patienten Nr. 8, 19) subkutane Emphyseme auf, die problemlos resorbiert wurden. Bei einem Tier (Patient Nr. 21) kam es zu einer minimalen arteriellen Blutung nach Pankreasbiopsie, die durch Ablassen des Kapnoperitoneums spontan aufhörte. Bei der Lösung von Verwachsungen wurde bei Patient Nr. 11 ein Ductus hepaticus durchtrennt, der mittels Clips ligiert werden konnte. Keine dieser Komplikationen führte bei den betroffenen Patienten zu Folgeschäden.

Alle 23 Hunde, bei denen laparoskopisch Pankreasbioptate entnommen wurden, waren nach dem Eingriff klinisch unauffällig. Die im Rahmen der postlaparoskopischen Verlaufsuntersuchung im Labor der MVK I erhobenen Befunde der Amylase- und Lipaseaktivität im Blutplasma von 16 Hunden sind in den Abbildungen 36 und 37 dargestellt (SPILLMANN et al. 2000).

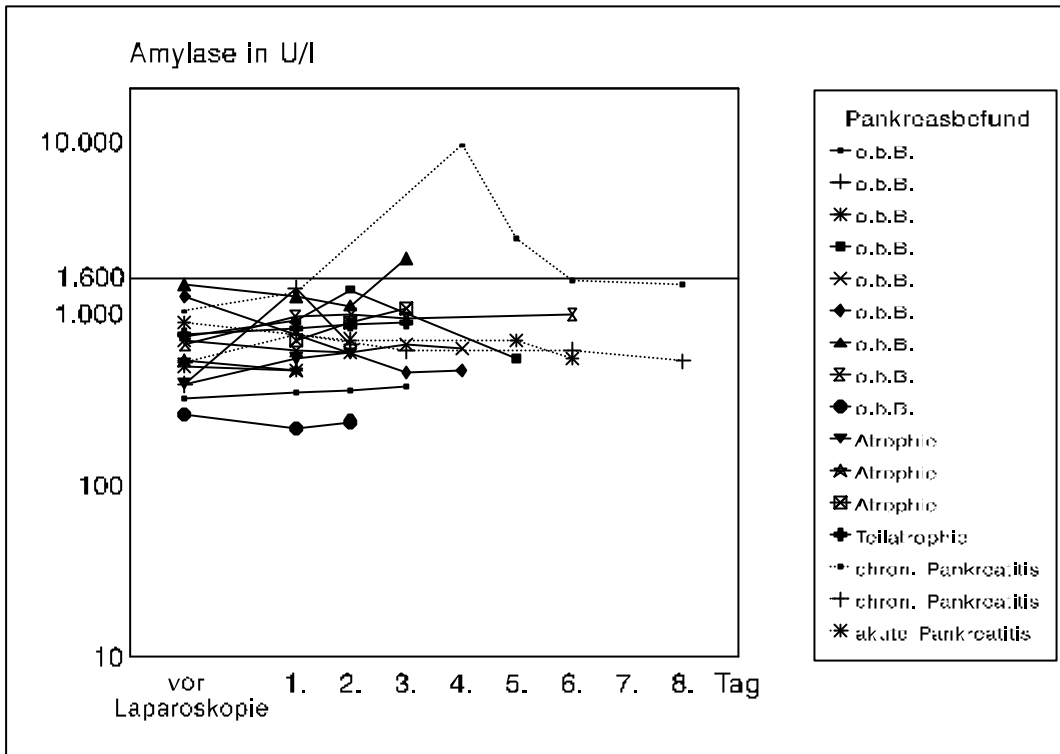


Abbildung 36: Verlauf der Amylaseaktivität im Blutplasma von 16 Hunden vor und nach einer laparoskopisch entnommenen Pankreasbiopsie

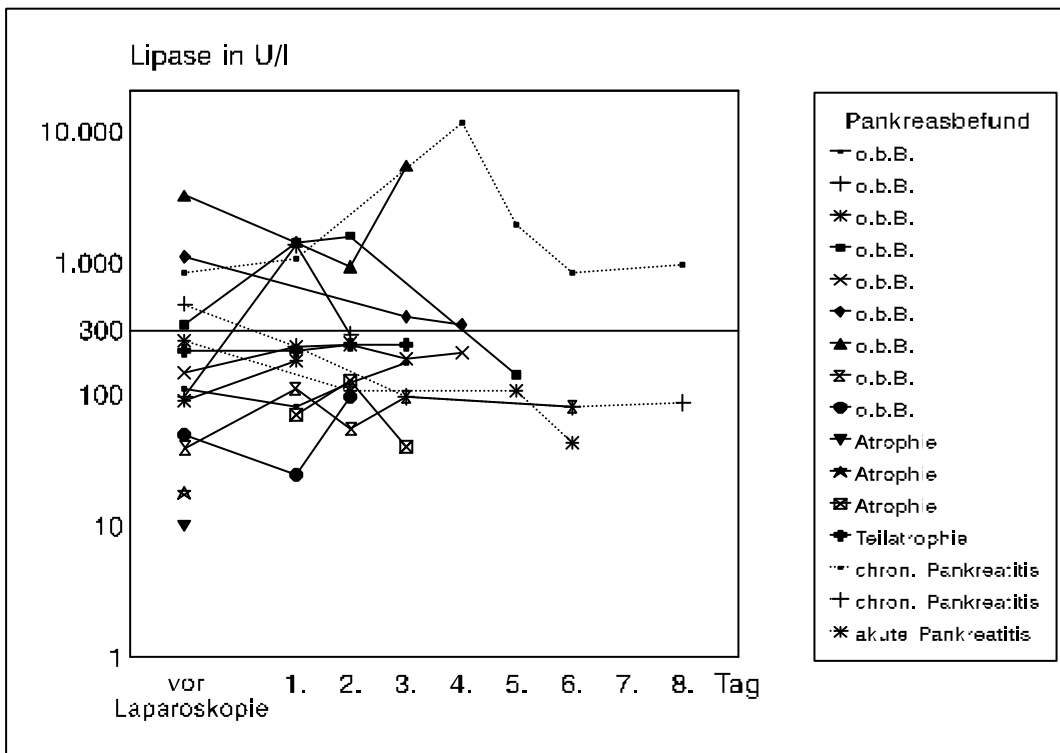


Abbildung 37: Verlauf der Lipaseaktivität im Blutplasma von 16 Hunden vor und nach einer laparoskopisch entnommenen Pankreasbiopsie

Wie den Abbildungen 36 und 37 zu entnehmen ist, trat bei 2 von 16 Hunden Erhöhungen der Amylaseaktivität auf, ohne daß die Tiere klinische Hinweise auf eine akute Pankreatitis zeigten. Insbesondere bei einem Tier mit histologisch nachgewiesener chronischer Pankreatitis (Patient 9) traten Amylaseaktivitäten bis zu 9440 U/l auf.

Erhöhungen der Lipaseaktivität im Blutplasma ohne Hinweise auf klinisch relevante, systemische Störungen traten bei 6 von 16 Hunden auf, wobei 5 Tiere bereits vor der Laparoskopie Enzymwerte oberhalb des Referenzbereiches aufwiesen. Die höchsten Lipasewerte wies wiederum Patient 9 auf.

5.2 Untersuchungen zur diagnostischen Relevanz der kontrastmittelverstärkten Computertomographie zum Nachweis von Erkrankungen des exokrinen Pankreas beim Hund

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit und innerhalb des Dissertationsvorhabens von Frau Dr. med. vet. Sabine Rüst (Rüst, 2001) wurden zusammen mit Dr. med. H.-D. Litzlbauer (Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen, Abteilung Diagnostische Radiologie, Prof. Dr. W. S. Rau) Hunde mit dem Verdacht auf eine Pankreatopathie einer computertomographischen Untersuchung unterzogen. Es sollte geklärt werden, ob dieses diagnostische Verfahren auch bei der Spezies Hund eine Differenzierung intrapankreatischer morphologischer Veränderungen ermöglicht und somit als Entscheidungshilfe für die Invasivdiagnostik bzw. chirurgische Therapie geeignet ist.

5.2.1 Material und Methoden

Innerhalb der Untersuchungen zur Diagnostik von Pankreaserkrankungen des Hundes mittels kontrastmittelverstärkter Computertomographie (CT) wurden die CT-Bilder von 18 Hunden ausgewertet, bei denen im Verlauf der weiterführenden Diagnostik eine Erhebung morphologischer Pankreasbefunde möglich war. Als Referenzmethoden fungierten die Laparoskopie und/oder Laparotomie mit Pankreasbiopsie. In Einzelfällen konnte die Enddiagnose anhand von Sektionsbefunden erhoben werden.

Die Computertomographie wurde durch unter Nutzung des Spiral-Computertomographen SOMATOM PLUS 4 (Siemens) am anästhesierten Tier durchgeführt. Die Prämediation erfolgte mittels Atropin (0,025 mg/kgKM i.v.; Atropinsulfat-Lösung[®] 0,5 mg/ml, Fresenius) und Diazepam (0,5 mg/kg KM i.v.; Valium 10 Roche[®], Roche). Nach der Einleitung und unter Erhaltung der Narkose mittels Ketaminhydrochlorid (10,0 mg/kg KM i.v.; Ketamin Gräub[®], Albrecht) und Xylacinhydrochlorid (1,0 mg/kg KM, Rompun[®], Bayer) in der Mischspritze, wurden die Hunde in Rückenlage verbracht und mittels Schaumstoffkeilen und Klebestreifen auf den Untersuchungstisch des CT fixiert.

Bei jedem Patienten fand initial eine von der Leberkuppel bis zum 3. Lendenwirbel reichende CT-Nativuntersuchung statt, der ein kontrastmittelverstärkter CT-Scan über die gleiche Untersuchungsstrecke folgte. Als nicht-ionisches Jod-Kontrastmittel diente Ultravist 300[®]

(Schering), das mittels automatischer Kontrastmittelspritze als Bolus in einer Dosierung von 2,0 ml/kg KM verabreicht wurde. Die Geschwindigkeit der Injektion und die Verzögerung sowie Schichtdicke, Vorschub und Rotationszeit variierten in Abhängigkeit von der Körpermasse. Die technischen Untersuchungsparameter sind in der Tabelle 45 zusammengefaßt.

Tabelle 45: Technische Untersuchungsparameter zur Kontrastmittelverstärkten Computertomographie beim Hund (LITZLBAUER et al., 1999)

Körpermasse	Technische Untersuchungsparameter				
	Injektionsgeschwindigkeit	Verzögerung	Schichtdicke	Vorschub	Rotationszeit
< 10,0 kg	0,6 ml/sec	25 sec	2 mm	3,0 mm/sec	0,75 sec 120 KV – 50 mA
10 – 25 kg	1,0 ml/sec	30 sec	3 mm	4,5 mm/sec	0,75 sec 120 KV – 200 mA
> 25 kg	1,4 ml/sec	35 sec	3 mm	4,5 mm/sec	0,75 sec 120 KV – 240 mA

Die Auswertung der gewonnenen CT-Bilder erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. med. H.-D. Litzlbauer und Dr. med. vet. Sabine Rüst.

Die zur Verifizierung der CT-Diagnosen durchgeführten laparoskopischen Untersuchungen (n = 13) fanden im Rahmen der weiterführenden Diagnostik in der MVK I statt. Die Laparotomien (n = 5) erfolgten durch Dr. M. Gerwing und Dr. M. Kramer in der Chirurgischen Veterinärklinik (Prof. DR. E. Schimke) und die Sektionen (n = 4) durch die Mitarbeiter des Instituts für Veterinär-Pathologie der JLU-Gießen (Prof. M. Reinacher). Die Erhebung histologischer Befunde übernahm Prof. Dr. E. Burkhardt (Institut für Veterinär-Pathologie).

5.2.2 Ergebnisse der Untersuchungen zur Computertomographie

Anhand morphologisch-histologischer Untersuchungen konnten die Enddiagnosen unauffälliges Pankreas (n = 4), Pankreasatrophie / Teilatrophie (n = 4), akute oder chronische Pankreatitis (n = 3), Verwachsungen des Pankreas mit Nachbarorganen (n = 4) und Pankreaskarzinom (n = 3) gestellt werden, auf die im Folgenden einzeln eingegangen wird.

5.2.2.1 Computertomographisches Bild des unauffälligen exokrinen Pankreas

Vier Hunde, bei den mittels Laparoskopie und Pankreasbiopsie ein morphologisch-histologisch unauffälliges Pankreas nachgewiesen wurde, zeigten die in der Tabelle 46 aufgeführten CT-Befunde.

Tabelle 46: Befunde morphologischer und computertomographischer Untersuchungen bei 4 Hunden mit unauffälligem Pankreas

Nr.	Rasse	Alter in Jahren	Geschlecht	Morphologischer Pankreasbefund	Kontrastmittelverstärkte Computertomographie
1	Tibet-Terrier	0,8	weiblich	<u>Laparoskopie:</u> unauffälliges Pankreas	scharf von Umgebung abgegrenztes Pankreas, homogene Kontrastmittelanreicherung
2	Afghane	4,7	weiblich kastriert	<u>Laparoskopie:</u> unauffälliges Pankreas	scharf von Umgebung abgegrenztes Pankreas, homogene Kontrastmittelanreicherung
3	Zwerg-schnauzer	8	männlich	<u>Laparoskopie:</u> unauffälliges Pankreas	scharf von Umgebung abgegrenztes Pankreas, homogene Kontrastmittelanreicherung
4	Neufundländer	1,1	männlich	<u>Laparoskopie:</u> unauffälliges Pankreas	Pankreas weder nativ noch mit Kontrast nachweisbar

Drei Tiere (Patienten Nr. 1 – 3) wiesen ein scharf begrenztes, in der Nativaufnahme und im kontrastmittelverstärkten Bild homogen erscheinendes Pankreas auf. Die Abbildung 38 zeigt beispielhaft eine CT-Aufnahme des Patienten 2.

Das Pankreas von Patient Nr. 4 ließ sich weder in den nativen noch in den kontrastmittelverstärkten CT-Aufnahmen darstellen (s. Abbildung 39).

Alle im folgenden zur Illustration der Befunde abgebildeten Aufnahmen stammen aus der Dissertation von Frau Dr. Sabine K. Rüst (RÜST, 2001). In den Bildern sind die wichtigsten anatomischen Strukturen anhand der Anfangsbuchstaben der jeweiligen Organbezeichnungen wie folgt gekennzeichnet: G = Gaster, D = Duodenum, H = Hepar, S = Splen, R = Ren (rechte Niere).

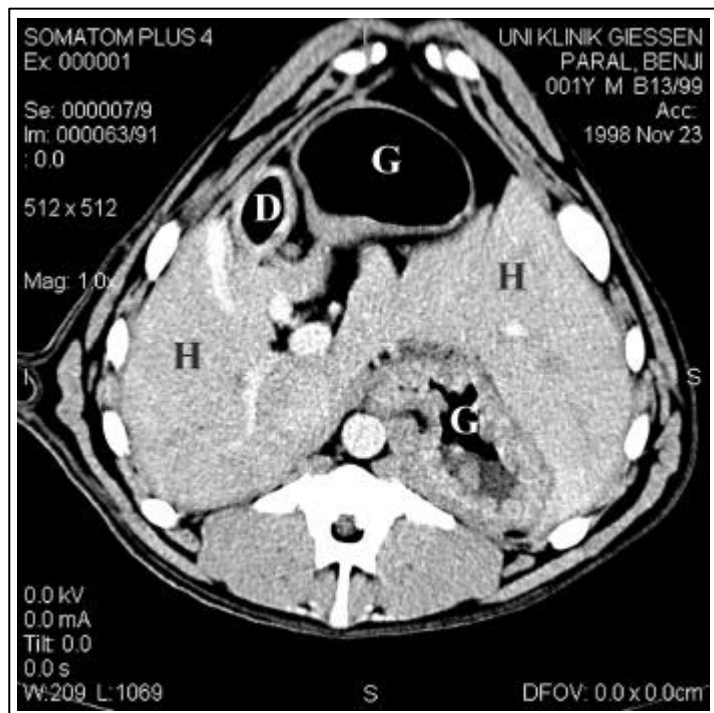
Abbildung 38:

CT-Befund Patient Nr. 3,
Afghane, 4,7 Jahre, weiblich-
kastriert mit unauffälligem
Pankreas (Pfeil):
Kontrastaufnahme, frühe Phase
der Kontrastierung
(RÜST, 2001)



Abbildung 39:

CT-Befund Patient Nr. 4,
Neufundländer, 1,08 Jahre,
männlich mit unauffälligem
Pankreas:
Pankreas im CT nicht darstellbar
Bild mit Kontrastmittel
(RÜST, 2001)



5.2.2.2 Computertomographisches Bild der Pankreasatrophie / Teilatrophie

Aufgrund labordiagnostischer und morphologischer Untersuchungsmethoden (Laparoskopie mit Pankreasbiopsie konnte bei 4 Hunden ein unterschiedlich ausgeprägter Grad der Pankreasatrophie nachgewiesen werden. Die im folgenden in der Tabelle 47 aufgeführten Patienten Nr. 5, 6, 7 und 8 sind mit den in der Studie zur Laparoskopie aufgeführten Patienten Nr. 3, 4, 6 und 8 identisch (s. 5.1.2; Tabellen 43, 44)

Tabelle 47: Befunde morphologischer und computertomographischer Untersuchungen bei 4 Hunden mit Pankreasatrophie / Teilatrophie

Nr.	Rasse	Alter in Jahre	Geschlecht	Morphologischer Pankreasbefund	Kontrastmittelverstärkte Computertomographie
5	DSH	3,6	männlich	<u>Laparoskopie:</u> Hochgradige Pankreasatrophie	Pankreas nicht darstellbar
6	DSH	6	männlich	<u>Laparoskopie:</u> Hochgradige Atrophie des Lobus pancreatis dexter, Lobus sinister wegen Gastropexie nicht darstellbar	Lobus pancreatis dexter nicht darstellbar, Lobus sinister sehr klein, verlagert
7	Zwerg-schnauzer	5	weiblich	<u>Laparoskopie:</u> Ausgeprägte Teilatrophie des Pankreas	Lobus pancreatis dexter nicht darstellbar, Lobus sinister schmal, ein kleiner Verkalkungsherd, Pankreasgang leicht erweitert
8	DSH	7,8	männlich	<u>Laparoskopie:</u> Teilatrophie des Lobus pancreaticus dexter	Lobus pancreatis dexter nicht darstellbar, Lobus sinister verkleinert, Gang erweitert und kleine Hypodensität

Bei einem von vier mittels CT untersuchten Hund (Patient Nr. 5) konnte kein Pankreas mehr nachgewiesen werden (s. Abbildung 40). Bei den restlichen 3 Tieren waren noch Pankreasanteile darstellbar. Beispielhaft dafür wird nachfolgend eine CT-Aufnahme von Patient Nr. 8 abgebildet (Abbildung 41).

Abbildung 40:
CT-Befund Patient Nr. 5,
DSH, 3,6 Jahre, männlich mit
hochgradiger Pankreasatrophie:
Durch Kontrastmittel angefärbtes
Gefäß im Pankreasbereich (Pfeil).
Kontrastaufnahme
(RÜST, 2001)

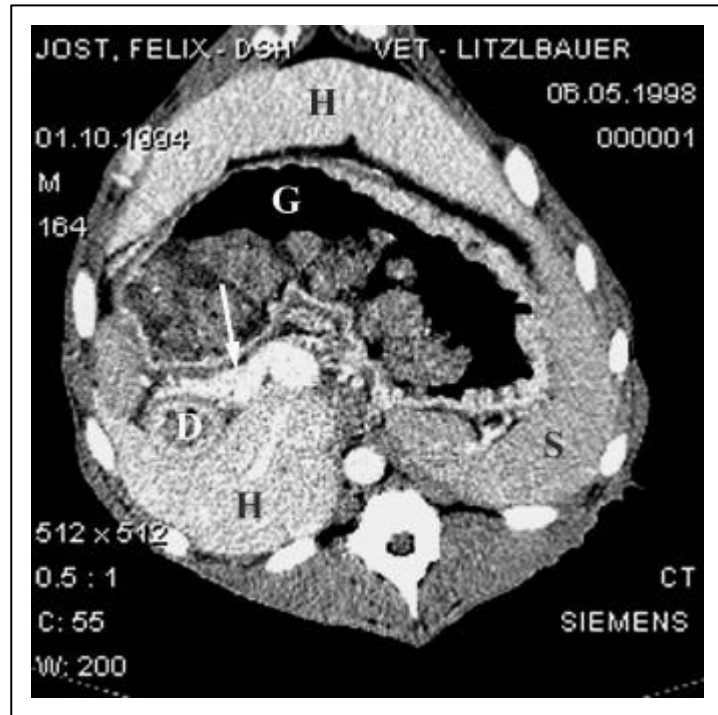
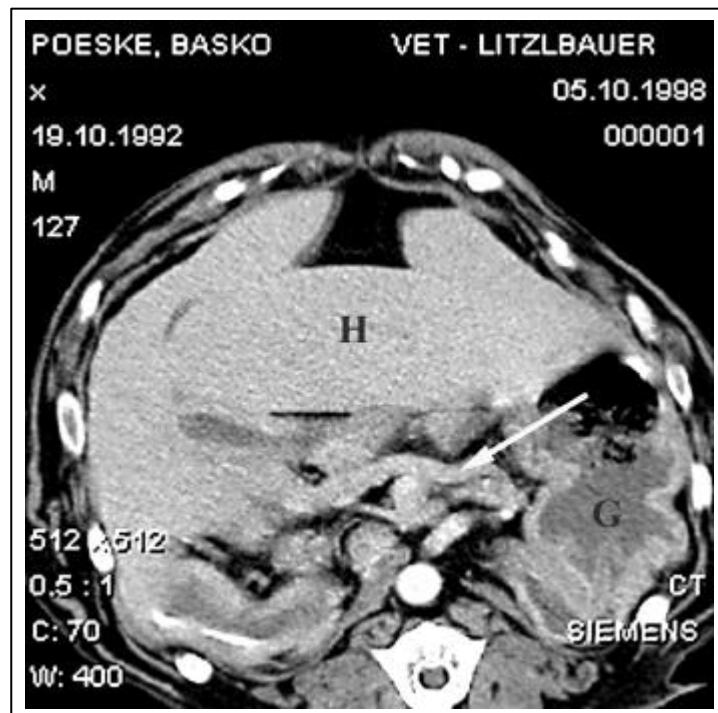


Abbildung 41:
CT-Befund Patient Nr. 8,
DSH, 7,8 Jahre, männlich mit
Pankreasteilatrophie:
Deutlich verkleinerter Magen-
schenkel.
Kontrastaufnahme
(RÜST, 2001)



5.2.2.3 Computertomographisches Bild der akuten und chronischen Pankreatitis

Von den 3 Hunden, bei denen morphologisch-histologisch Entzündungen des exokrinen Pankreas nachweisbar waren, zeigten Patient Nr. 9 eine nekrotisierende Pankreatitis, Patient Nr. 10 deutete Hinweise auf eine chronische Pankreatitis und Patient Nr. 11 als Folge einer chronischen Pankreatitis einen sterilen Nekroseherd im Pankreas (s. Tabelle 48).

Tabelle 48: Befunde morphologischer und computertomographischer Untersuchungen bei Hunden mit akuter oder chronischer Pankreatitis

Nr.	Rasse	Alter in Jahren	Geschlecht	Morphologischer Pankreasbefund	Kontrastmittelverstärkte Computertomographie
9	Dackel	14,1	weiblich	<u>Sektion:</u> kleine gelbliche Herde im Pankreasparenchym und umgebenden Fettgewebe <u>Histologie Pankreas:</u> herdförmige peri- und intrapankreatische Fettgewebsnekrosen mit pyogranulomatös entzündlicher Reaktion	Pankreas vergrößert, inhomogen, unscharfe Begrenzung zum umgebenden Fettgewebe, Exsudationen im Bereich Leber und Duodenum, Nekrosen in Form optisch leerer Räume, intra-abdominales Fettgewebe stark kontrastanreichernd und verwaschen, Pleuraerguss rechts
10	Griffon	5	männlich	<u>Laparoskopie:</u> Drüsenläppchen leicht geschwollen, Pankreas sonst unauffällig <u>Histologie Pankreas:</u> interstitielle Infiltration mit mononukleären Entzündungszellen	Pankreasgröße unauffällig, scharfe Organabgrenzung, kleine Verkalkungen in Pankreas, Leber und Gallenblase
11	Mix	8	männlich	<u>Laparotomie:</u> Pankreas vergrößert, fokaler Nekroseherd im Pankreas <u>Histologie Pankreas:</u> Chronisch fibrosierende und pyogranulomatöse Entzündung <u>Bakteriologie:</u> negativ	Pankreas leicht vergrößert, im Lobus sinister kontrastarmer, gekammerter, ovaler Bezirk mit deutlicher, stark kontrastmittelanreichernder Begrenzung, kleine, völlig kontrastlose Bezirke im Hohlraum, Verwachsungen zur parietalen Bauchwand

In den Abbildung 42 und 43 sind CT-Aufnahmen der Nativbefunde von Patient 9 (nekrotisierende Pankreatitis) und Patient 10 (chronische Pankreatitis) dargestellt. Die Abbildungen 44 und 45 zeigen Aufnahmen des Patienten 11 (Fokale Nekrose).

Abbildung 42:

CT-Befund Patient Nr. 9,
Dackel, 14,1 Jahre, weiblich mit
nekrotisierende Pankreatitis:
Inhomogener, vergrößerter Duo-
denalschenkel mit Nekrosen in
Form optisch leerer Räume
(Pfeil).
Nativaufnahme (leicht veratmet)
(RÜST, 2001)

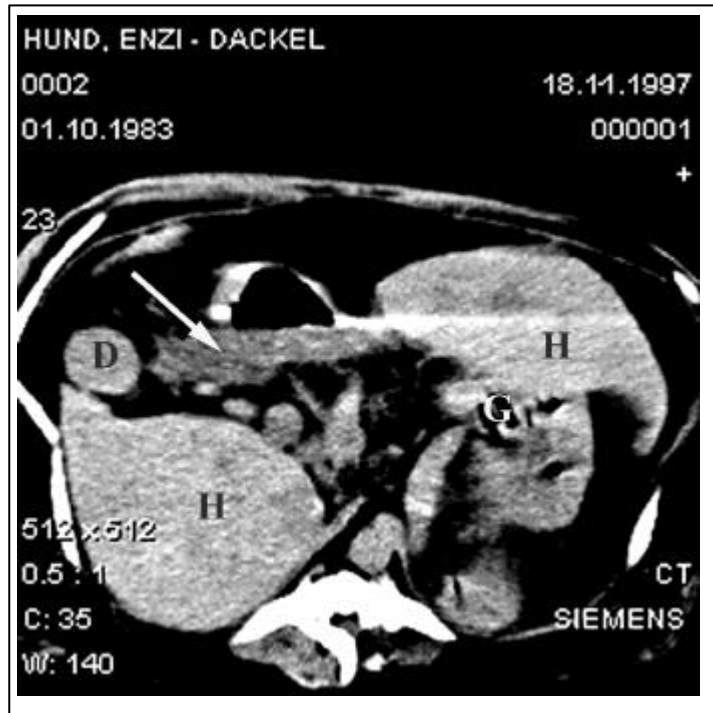


Abbildung 43:

CT-Befund Patient Nr. 10,
Griffon, 5 Jahre, männlich mit
chronischer Pankreatitits:
Duodenschenkel mit dezenten
Verkalkungen im Parenchym
(Pfeil)
Nativaufnahme
(RÜST, 2001)

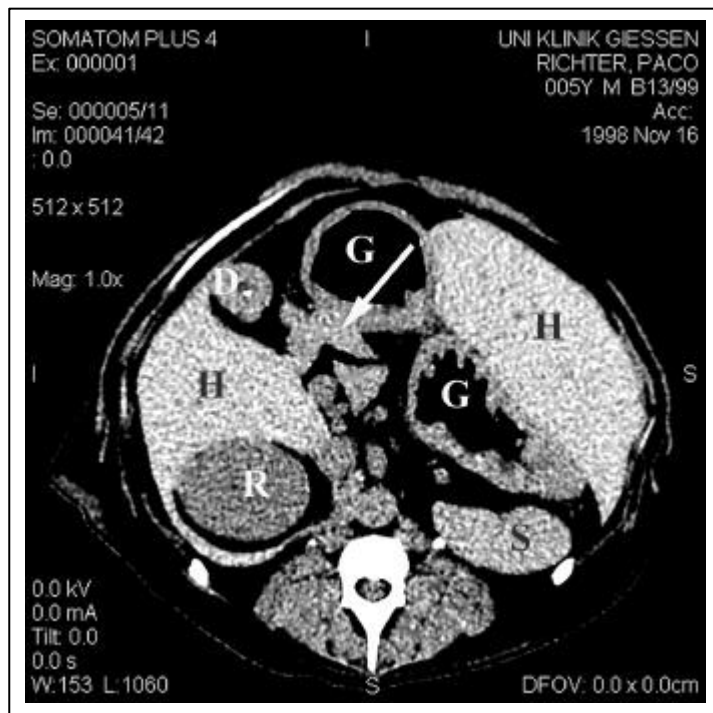


Abbildung 44:
CT-Befund Patient Nr. 10,
Mix, 8 Jahre, männlich-kastriert
mit fokalem Nekroseherd (steril):
Magenschenkel lokal deutlich
aufgetrieben (Pfeil).
Nativaufnahme
(RÜST, 2001)

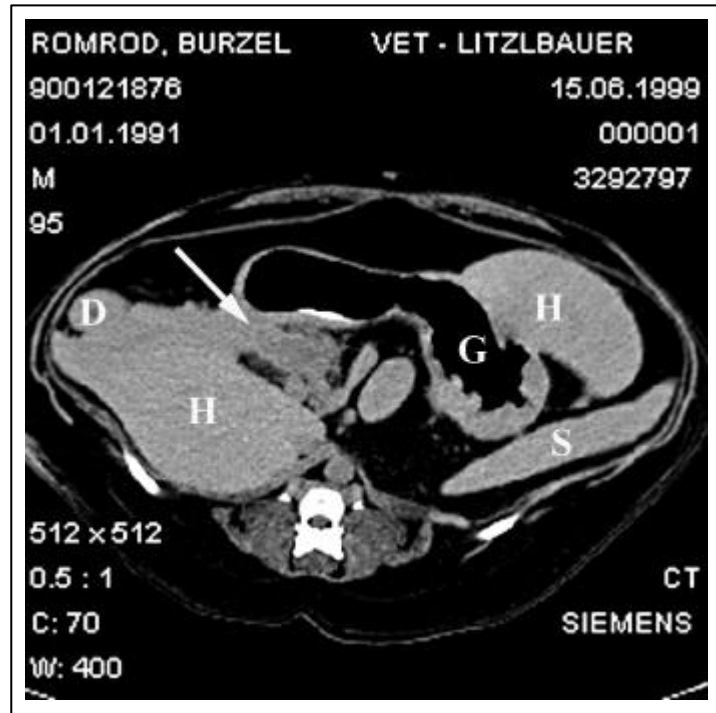
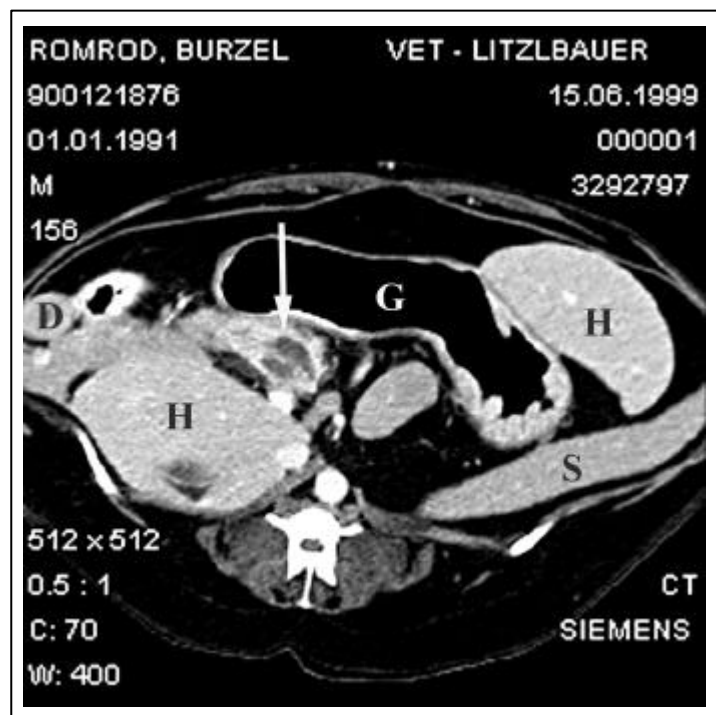


Abbildung 45:
CT-Befund Patient Nr. 10,
Mix, 8 Jahre, männlich-kastriert
mit fokalem Nekroseherd (steril):
Gekammerter Nekroseherd
(Pfeil).
Kontrastaufnahme
(RÜST, 2001)



Bei Patient Nr. 10 (Abbildungen 44 und 45) bestand aufgrund der makroskopischen Befunde mit deutlichen Nekroseerscheinungen während der Laparotomie erst der Verdacht auf einen Pankreasabszeß. Die nachfolgenden bakteriologischen Untersuchungen wiesen jedoch auf einen sterile Nekroseherd hin, der auch als Pseudozyste mit nekrotischem Inhalt gewertet werden kann.

5.2.2.4 Computertomographisches Bild von Verwachsungen des exokrinen Pankreas mit Nachbarorganen

Verwachsungen des Pankreas mit seinen Nachbarorganen wurden in 4 Fällen mittels Laparoskopie oder Laparotomie nachgewiesen, wobei 2 Hunde (Patienten 12 und 15) zusätzlich Verwachsungen mit der parietalen Fläche der Bauchwand aufwiesen (s. Tabelle 49).

Tabelle 49: Befunde morphologischer und computertomographischer Untersuchungen bei 4 Hunden mit Verwachsungen des Pankreas mit Nachbarorganen

Nr.	Rasse	Alter in Jahre	Geschlecht	Morphologischer Pankreasbefund	Kontrastmittelverstärkte Computertomographie
12	Mischling	6	männlich kastriert	<u>Laparoskopie:</u> Verwachsungen des Lobus pancreatis dexter mit Bauchwand und Nierenfett, Pankreas geschwollen, im Pankreas helle Herde <u>Histologie Pankreas:</u> interstitielles Ödem	Pankreas vergrößert, lobuläre Parenchymdarstellung, Anheftung des Pankreas an parietale Bauchwand
13	Mischling	7	männlich	<u>Laparoskopie/-tomie:</u> Verwachsungen des Pankreas mit Leber und Netz, Lobus sinister derb und höckrig, im Corpus dexter faustgroße Verdickung <u>Histologie Pankreas:</u> chron. rezidivierende Pankreatitis mit akuter Nekrose	Pankreas vergrößert, nach Kontrastmittelanreicherung homogen, keine Organabgrenzung zu Leber und Duodenum, lokaler, hypodenser Bereich im Lobus dexter, Erweiterung des Pankreasgangs
14	Cocker	4	weiblich	<u>Laparoskopie/-tomie:</u> Verwachsungen des Pankreas mit Netz, rechtem Leberlappen und Magen <u>Histologie Pankreas:</u> unauffällig	Pankreas vergrößert mit hypodensem Saum, im Bereich des rechten Leberlappens und Magens dichter erscheinend, nach mesenterial absteigend
15	Dackel	7	weiblich kastriert	<u>Laparoskopie:</u> Pankreas unauffällig jedoch z.T. mit Leber, Darm und Bauchwand verwachsen (Briden) <u>Histologie Pankreas:</u> unauffällig	Lobus dexter nicht von Dünndarm abgrenzbar, Fettgewebe im gesamten Abdomen stark kontrastmittelanreichernd

Beispiele für die CT-Befunde von Organverwachsungen unterschiedlichen Ausmaßes zeigen im Folgenden die Abbildungen 46 und 47, die von den Patienten Nr. 12 und 13 stammen.

Abbildung 46:

CT-Befund Patient Nr. 12,
Mischling, 6 Jahre, männlich –
kastriert:

Verwachsungen des Lobus
pancreaticus dexter mit der
parietalen Bauchwand (Pfeil)
Nativaufnahme
(RÜST, 2001)

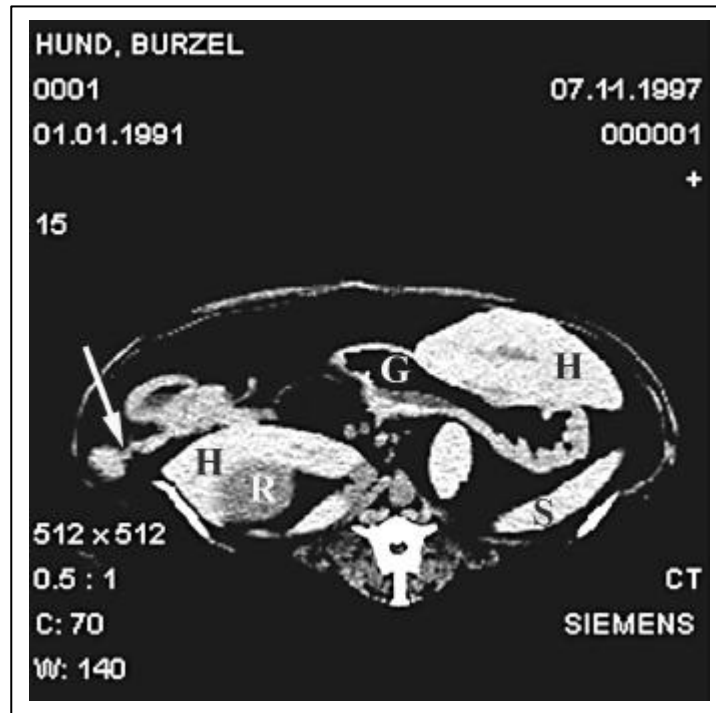
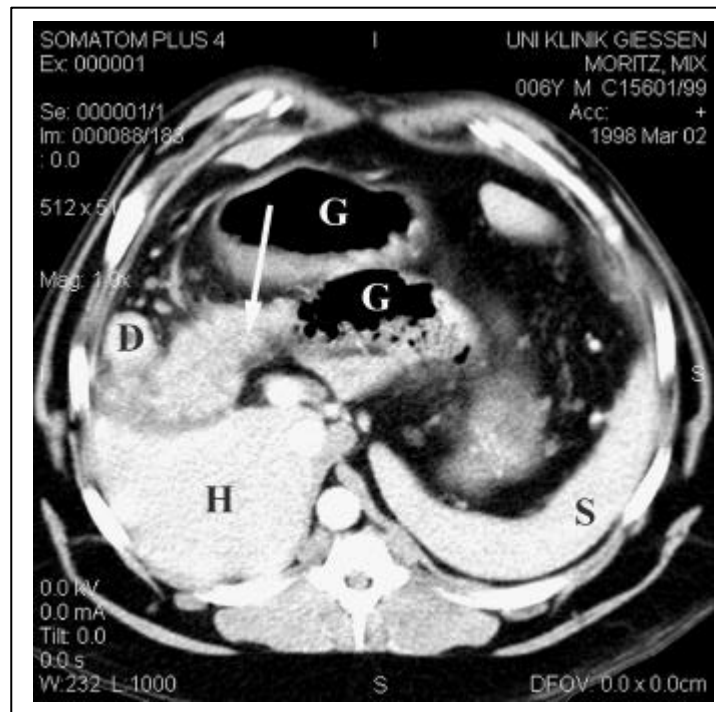


Abbildung 47:

CT-Befund Patient Nr. 13,
Mischling, 7 Jahre, männlich:
Akutes Stadium einer
chronischen Pankreatitis und
massiven Verwachsungen des
Pankreas mit Netz und Leber
Pankreasgängerweiterung (Pfeil)
Kontrastmittelaufnahme
(RÜST, 2001)



Bei Patient Nr. 13 zeigte sich neben den unklaren Organgrenzen des Pankreas eine deutliche Erweiterung des Pankreasganges.

5.2.2.5 Computertomographisches Bild des Pankreaskarzinoms

Die Befunde der 3 Hunde mit einem morphologisch verifizierten Pankreaskarzinom (Patienten Nr. 16, 17, 18) sind in der Tabelle 50 zusammengefasst. Sie ist nach den als Befundbeispiel aufgeführten CT-Aufnahmen und Laparotomie- bzw. Sektionsbefunden des Patienten Nr. 16 zu finden.

Abbildung 48:

CT-Befund Patient Nr. 16,
Dackel, 8,7 Jahre, weiblich mit
metastasierendem Pankreas-
karzinom:

Vergrößerter, inhomogener Lobus
pancreatis dexter und verdickte
Wand des Duodenums (Pfeil).

Kontrastaufnahme
(RÜST, 2001)



Abbildung 49:

CT-Befund Patient Nr. 16,
Dackel, 8,7 Jahre, weiblich mit
metastasierendem Pankreas-
karzinom:

Verkalkung in der Papilla minor
(Pfeil).

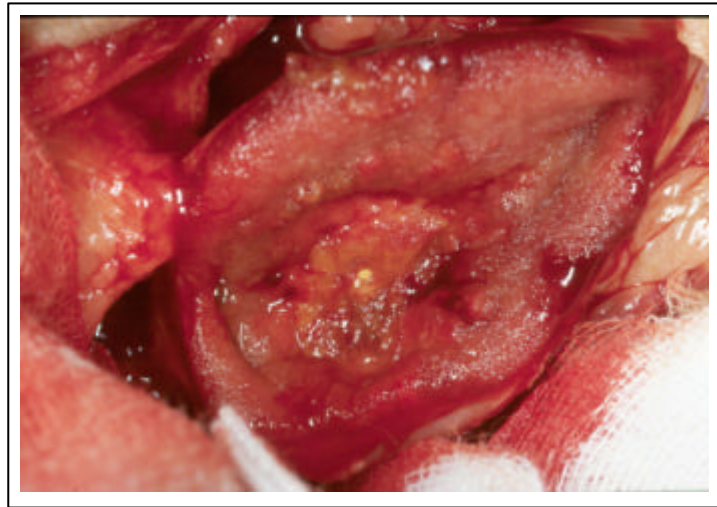
Kontrastaufnahme
(RÜST, 2001)



Abbildung 50:

Laparotomiebefund Patient Nr. 16, Dackel, 8,7 Jahre, weiblich mit metastasierendem Pankreaskarzinom:

Mit Konkrementen gefüllte Pankreaspapille, verdickte Duodenalwand.



(Foto: Dr. M. Gerwing, Chirurgische Veterinärklinik, JLU-Gießen)

Abbildung 51:

Sektionsbefund Patient Nr. 16, Dackel, 8,7 Jahre, weiblich mit metastasierendem Pankreaskarzinom:



(Foto: Prof. Dr. E. Burkhardt, Institut für Veterinär-Pathologie, JLU-Gießen)

Wie der nachfolgenden Befundzusammenstellung in Tabelle 50 zu entnehmen ist, zeigten alle Patienten mit einem Pankreaskarzinom im CT ein deutlich vergrößertes und inhomogenes Pankreas, eine verdickte Duodenalwand und Hinweise auf Metastasierungen. Konkreme waren bei zwei Hunden (Patienten 16, 18) nachweisbar, wobei die des Patienten Nr. 16 zu 90% aus Karbonataftratit, einer sich im basischen Milieu bildenden Verbindung zwischen Kalziumphosphat und Karbonat, sowie zu 10 % aus Protein bestanden.

Tabelle 50: Befunde morphologischer und computertomographischer Untersuchungen bei 3 Hunden mit Pankreaskarziomen

Nr.	Rasse	Alter in Jahren	Geschlecht	Morphologischer Pankreasbefund	Kontrastmittelverstärkte Computertomographie
16	Dackel	9	weiblich	<u>Laparotomie/Sektion:</u> Pankreastumor, in der Leber miliare gelbfleckige Herde mit zentraler Einsenkung, Duodenalwand stark verdickt, in Papilla minor Konkremente, Ductus choledochus und pancreaticus nicht zu sondieren <u>Histologie:</u> metastasierendes Pankreaskarzinom	Lobus dexter deutlich vergrößert, unregelmäßig begrenzt, zum Duodenum keine Abgrenzung, Duodenalwand deutlich verdickt, verkalkte Papillenkongremente, Gallenblasenwand verkalkt. Kleinste Metastasen im intraabdominalen Fettgewebe und in der Leber
17	Kleiner Münsterländer	8	männlich kastriert	<u>Laparotomie/Sektion:</u> Inoperabler Pankreastumor mit Abklatschmetastasen in der Bauchhöhle <u>Histologie:</u> undifferenziertes Pankreaskarzinom mit Lymphagiosis carcinomatosa	Lobus dexter deutlich vergrößert und inhomogen, Ränder unregelmäßig, nativ hypodense Räume, große Verkalkung, Abgrenzung zu Duodenum descendens nicht möglich, verdickte Duodenalwand. Umfangsvermehrung nach Kontrastmittelanreicherung hypodens mit kontrastmittelanreicherndem Saum, Metastasen im intraabdominalen Fettgewebe
18	Mischling	14	männlich kastriert	<u>Sektion:</u> Pankreas knotig weiß durchsetzt, grißkornartige Knötchen diffus im Peritoneum, Mesenterium und Mesometrium verteilt, mehrere bis zu kirschgroße weißgraue Knoten in der Leber, ein stecknadelkopfgroßer Knoten in linker Niere <u>Histologie:</u> metastasierendes Pankreaskarzinom	Pankreas massiv vergrößert und inhomogen, Ränder unscharf, Gangerweiterung, Duodenalwand verdickt, keine Abgrenzung zum Pankreas, diffuse Lebermetastasen, deutlicher Gallestau, Konkremente in den Gallengängen, diffuse Umfangsvermehrungen im abdominalen Fettgewebe

5.3. Untersuchungen zur diagnostischen Anwendbarkeit der endoskopisch-retrograden Cholangio-Pankreatikographie beim Hund

Die endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP) findet ihre Anwendung in der Humanmedizin zur Diagnostik und Therapie von Erkrankungen der gallenabführenden Wege und des exokrinen Pankreas. In der Tiermedizin wurde dieses Verfahren bisher noch nicht innerhalb klinischer Studien auf seine Anwendbarkeit beim Hund überprüft. Die folgenden Untersuchungen widmeten sich erstmals dieser Fragestellung.

5.3.1 Material und Methoden

Im Untersuchungszeitraum Juni 1999 bis November 2001 sind 31 Hunden aufgrund chronischer gastrointestinaler Störungen sowie klinischer und labordiagnostischer Befunde mittels Gastroduodenoskopie untersucht worden. Bei 3 Hunden erfolgte eine Wiederholung dieser Untersuchung im Abstand von acht Wochen bis einem Jahr. In Absprache mit den Besitzern wurde die diagnostisch indizierte Gastroduodenoskopie durch eine ERCP erweitert, die anfänglich aktiv, später beratend durch Dr. med. H. Schnell-Kretschmer (Medizinische Klinik III und Poliklinik, Abteilung Gastroenterologie; Prof. Dr. H.-U. Klör) begleitet wurde.

Zur Durchführung der diagnostischen ERCP wurden die Hunde nach einer Nüchternphase von 12 – 18 Stunden unter Isofluran-Inhalations-Narkose auf die linke Seite gelagert und mittels Geradeaus-Optik-Endoskop (Fa. Dr. Fritz, Tuttlingen) entsprechend der diagnostischen Fragestellung orientierend gastroduodenoskopierte. War der Pylorus frei passierbar, kam ein Seitenblick-Endoskop (Fa. Olympus) zum Einsatz. Lag die Endoskopspitze sicher im Duodenum, wurde der Patient in Rückenlage verbracht, damit das Seitenblickfenster des Endoskops zur Medianen des Hundes zeigte, um beim langsamen Zurückziehen des Endoskops in Richtung Pylorus die Darstellung der Papilla major und minor zu ermöglichen. Nach Kanülierung einer der Papillen mittels bereits vorher kontrastgefülltem Katheter (Iomeprol, Imeron[®] 300, Bracco Byk Gulden) wurde zur Gangdarstellung unter röntgenologischer Durchleuchtungskontrolle so lange Kontrastmittel appliziert, bis sich die Pankreasgänge darstellten (ca. 1,0 - 2,0 ml) oder der Ductus choledochus, die Gallengänge und die Gallenblase kontrastiert sichtbar waren (ca. 20,0 – 40,0 ml).

5.3.2 Ergebnisse der Untersuchungen zur ERCP

Zur Einschätzung der Anwendbarkeit der diagnostischen ERCP beim Hund erfolgte die Ermittlung von Erfolgsraten für die Papillendarstellung mittels Seitenblickendoskop und für die endoskopisch retrograde Cholangio- (ERC) bzw. Pankreatikographie (ERP). Außerdem wurden erste physiologische und pathologische Befunde erhoben.

5.3.2.1 Erfolgsrate der ERCP beim Hund

Bei 16 weiblichen und 18 männlichen Hunden unterschiedlicher Rassen und einem Altersdurchschnitt von $5,3 \pm 3,7$ Jahren erfolgten insgesamt 34 ERCP-Untersuchungen (s. Tabelle 50). Dabei war es in 29 Fällen möglich, mindestens eine der beiden Papillen (Papilla major bzw. minor) mittels Seitenblickendoskop im Duodenum darzustellen (ERCP Nr. 6 – 34). Dies entspricht einer Erfolgsrate von 85,3 %. Eine Visualisierung beider Papillen war in 21 von 34 Untersuchungen möglich (ERCP Nr. 14 – 34; Erfolgsrate 61,8 %).

Die in der nachfolgenden Tabelle 51 aufgeführten erfolglosen Papillendarstellungen bei 5 ERCP-Untersuchungen (ERCP-Nr. 1 – 5) waren durch unterschiedliche Ursachen bedingt. Bei den Patienten 3 und 4 (ERCP-Nr. 1, 2) mit einer Körpermasse < 10,0 kg (6,0 bzw. 9,8 kg) lag die Optik des Seitenblick-Endoskopes der Darmwand an. Die Hunde 20 und 21 (ERCP-Nr. 3, 4) hatten einen so stark herabgesetzten Magentonus, daß die Spitze des Seitenblickendoskopes nur bis in den pylorusnahen Anteil des Duodenums reichte. Während der ERCP-Nr. 4 (Patient 25) zeigten sich massive Schleimhautveränderungen, so daß sich die Papillen nicht sicher von der Umgebung differenzieren ließen.

Bei vier weiteren Patienten (ERCP-Nr. 6 – 9) konnte jeweils nur eine Papille bildlich dargestellt werden, die jedoch aufgrund einer ungünstigen Katheterposition in 3 Fällen (ERCP-Nr. 6, 7, 9) und Darmverunreinigungen in einem Fall (ERCP-Nr. 8) nicht katheterisierbar waren. Das erfolglose Auffinden der zweiten Papille war durch Schleim- bzw. Haaransammlungen auf der Darmschleimhaut oder durch Kot infolge von Koprophagie bedingt.

Tabelle 50: ERC- und ERP-Erfolg von 34 ERCP-Untersuchungen bei 31 Hunden im Zeitraum Juni 1999 bis November 2001, geordnet nach der Anzahl dargestellter Papillen

ERCP Nr.	Patient Nr.	Rasse	Alter in Jahren	Geschlecht	Anzahl dargestellter Papillen	ERC-Erfolg	ERP-Erfolg
1	3	Jack-Russel-Terrier	3	männlich	0	negativ	negativ
2	4	Deutscher SH*	0,2	männlich	0	negativ	negativ
3	20	Mischling	0,8	männlich	0	negativ	negativ
4	21	Mischling	5	weiblich	0	negativ	negativ
5	25	Amerikanischer SH	4	männlich	0	negativ	negativ
6	7b	Golden Retriever	3,5	männlich	1	negativ	negativ
7	10a	Beagle	7	weiblich	1	negativ	negativ
8	24	Berner Sennenhund	2	weiblich	1	negativ	negativ
9	31	Eurasier	2	weiblich	1	negativ	negativ
10	1	Golden Retriever	12	männlich	1	negativ	positiv
11	5	Pyrenäenhund	6	männlich	1	negativ	positiv
12	15	Deutscher SH	8	männlich	1	negativ	positiv
13	10b	Beagle	8	weiblich	1	positiv	negativ
14	2	Deutscher SH	1	weiblich	2	positiv	negativ
15	7a	Golden Retriever	3	männlich	2	positiv	negativ
16	19	Mischling	7	männlich	2	positiv	positiv
17	13	Kl. Münsterländer	12	weiblich	2	positiv	positiv
18	26	Mischling	5	weiblich	2	positiv	positiv
19	18a	Gr. Münsterländer	12	männlich	2	positiv	positiv
20	18b	Gr. Münsterländer	12	männlich	2	positiv	positiv
21	23	Collie	3	weiblich	2	positiv	positiv
22	6	Deutscher SH	5	weiblich	2	positiv	positiv
23	8	Mischling	3	weiblich	2	positiv	positiv
24	9	Deutscher SH	5	männlich	2	positiv	positiv
25	11	Husky	1	weiblich	2	positiv	positiv
26	12	Boxer	3	männlich	2	positiv	positiv
27	14	Kanadischer SH	6	weiblich	2	positiv	positiv
28	16	Labrador	4	weiblich	2	positiv	positiv
29	17	Husky	3	männlich	2	positiv	positiv
30	22	Deutscher SH	3	männlich	2	positiv	positiv
31	27	Mischling	8	männlich	2	positiv	positiv
32	28	Foxhound Boehringer Ingelheim	4	männlich	2	positiv	positiv
33	29	Entlebucher	10	weiblich	2	positiv	positiv
34	30	Collie	3	weiblich	2	positiv	positiv

* SH = Schäferhund

Ein Teilerfolg konnte bei den ERCP-Untersuchungen 10 – 15 verzeichnet werden. Von 6 Untersuchungen ließen vier eine Darstellung einer Papille zu und zwei ermöglichten das Auffinden beider Papillen. Eine erfolgreiche ERP bzw. ERC waren in jeweils 3 Fällen möglich (s. Tabelle 50). Ursachen für Mißerfolge waren wiederum Darmverunreinigungen oder ungünstige Katheterpositionierungen, die ein erfolgreiches Kanülieren sichtbarer Papillen verhinderten.

Eine vollständige ERCP war in 19 Fällen möglich (ERCP-Nr. 16 – 34). Das entspricht einer Erfolgsrate von 55,9 %. Bezieht man die Teilerfolge in die Berechnung mit ein, ergibt sich eine Gesamterfolgsrate von 73,5 %.

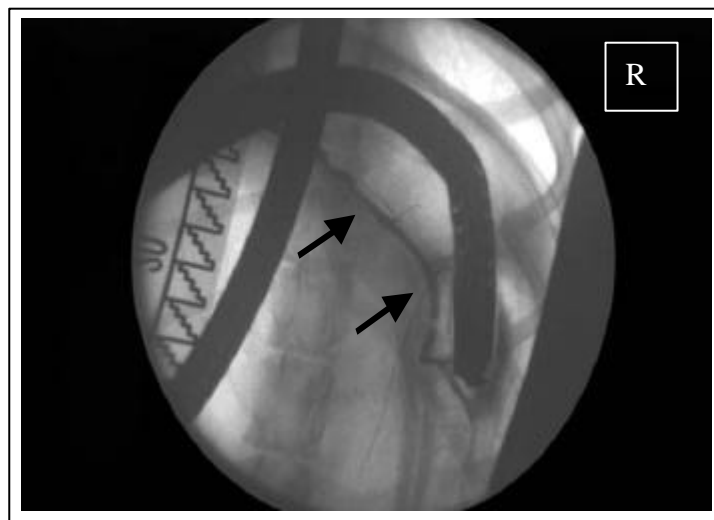
5.3.2.2 Physiologische und pathologische ERCP-Befunde beim Hund

Bei 21 erfolgreichen ERC-Untersuchungen zeigten 17 Patienten einen gerade gestreckten, schmalen Ductus choledochus von scharfer Begrenzung und eine unterschiedlich anfüllbare Gallenblase (s. Abbildung 52). Bei einzelnen Hunden stellten sich auch einige intrapankreatische Gallengänge als scharf abgegrenzte, astartig aufzweigende Gefäße dar.

Abbildung 52:

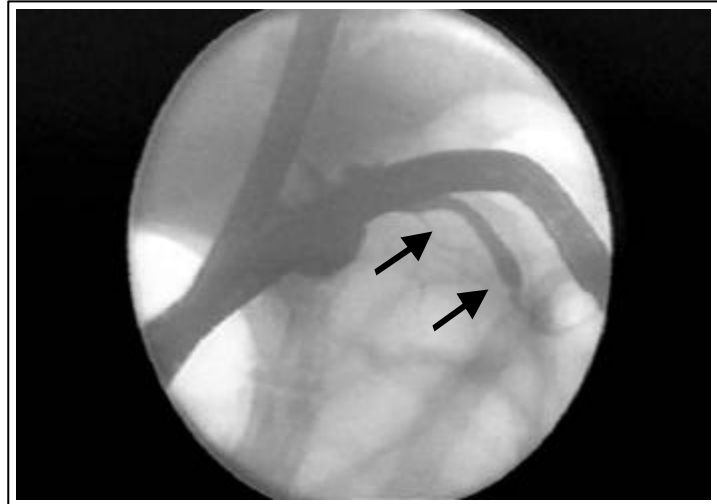
Befund ERCP-Nr. 34 (Patient Nr. 30):

Unauffälliger Ductus choledochus (Pfeile)



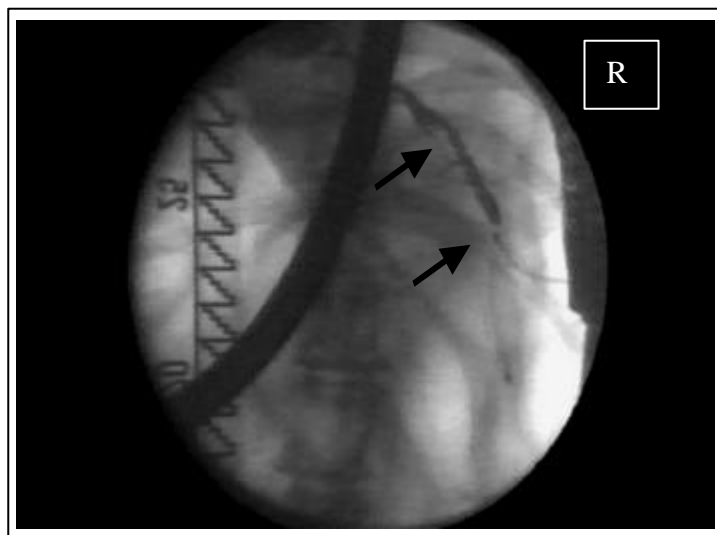
Auffällige ERC-Befunde waren bei 4 Patienten (ERCP-Nr. 15, 16, 17, 19) zu beobachten, wovon drei Hunde deutliche Dilatationen des Ductus choledochus aufwiesen (s. Abbildung 53). Nach der intravenösen Gabe des Cholezystokinin/Pankrezymon-Analogons Ceruletid (0,1 ml/kg KM, Takus[®], Pharmazia/Upjohn) wurde das Kontrastmittel bei zwei Patienten problemlos in das Duodenum sezerniert.

Abbildung 53:
Befund ERCP-Nr. 17 (Patient Nr. 13):
Dilatierter Ductus choledochus
(Pfeile).



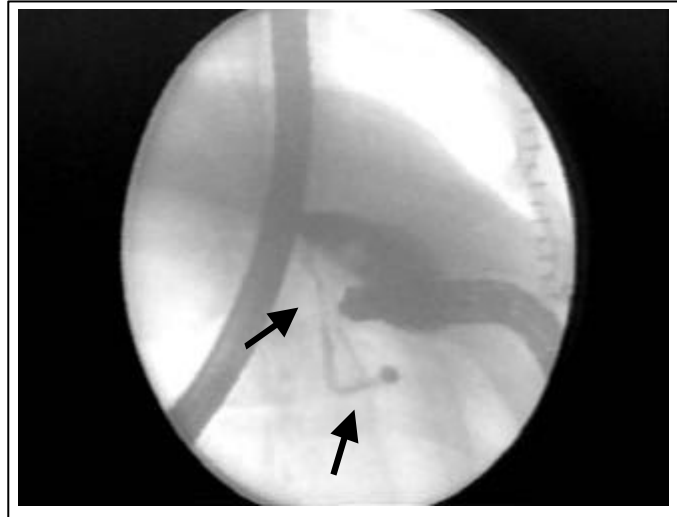
Im Gegensatz zu den Patienten Nr. 13 und 19 (ERCP-Nr. 17, 16) entleerte sich der dilatierte, kontrastgefüllte Ductus choledochus des Patienten Nr. 18 (ERCP-Nr. 19) nach Gabe von Ceruletid nicht. Zusätzlich wies der Patient nicht schattengebende Konkreme in diesem Gallengang auf (s. Abbildung 54). Die Befunde wurden als Hinweis auf eine Stenose der Papilla major mit Gallengangskonkrementen bewertet und der Hund einer endoskopisch geführten Papillotomie unterzogen. Vier Wochen nach diesem Eingriff entleerte sich der Ductus choledochus nach Kontrastgabe während der ERCP-Nr. 20 spontan und eine Ceruletid-Stimulation führte zum vollständigen Ausstoß des Jodkontrastmittels aus der Gallenblase in das Darmlumen.

Abbildung 54:
Befund ERCP-Nr. 19 (Patient Nr. 18):
Dilatierter Ductus choledochus
infolge einer Stenose der Papilla
major und nicht schattengebender
Konkremente (Pfeile).



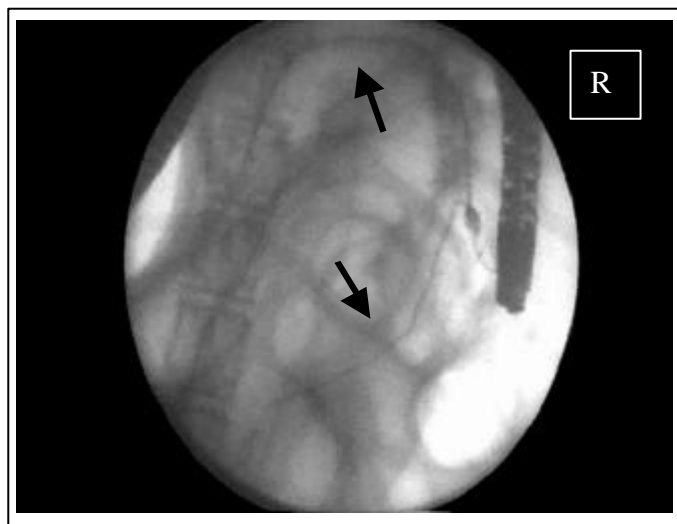
Eine anatomische Auffälligkeit zeigte der Patient Nr. 7 (ERCP-Nr. 15), bei dem der Ductus choledochus halbkreisförmig um das Duodenum herum verlief (s. Abbildung 55).

Abbildung 55:
Befund ERCP-Nr. 15 (Patient Nr. 7):
Ductus choledochus im Halbkreis
um das Duodenum verlaufend (Pfeil)



Von den 21 erfolgreich durchgeführten ERP-Untersuchungen wiesen nach bisherigen Erkenntnissen 19 Tiere unauffällige, scharf abgrenzbare Ducti pancreatici auf, wobei der Gang des Lobus pancreatis dexter entlang des Duodenum und der des Lobus pancreatis sinister über die Körpermediane nach links verliefen (s. Abbildung 56)

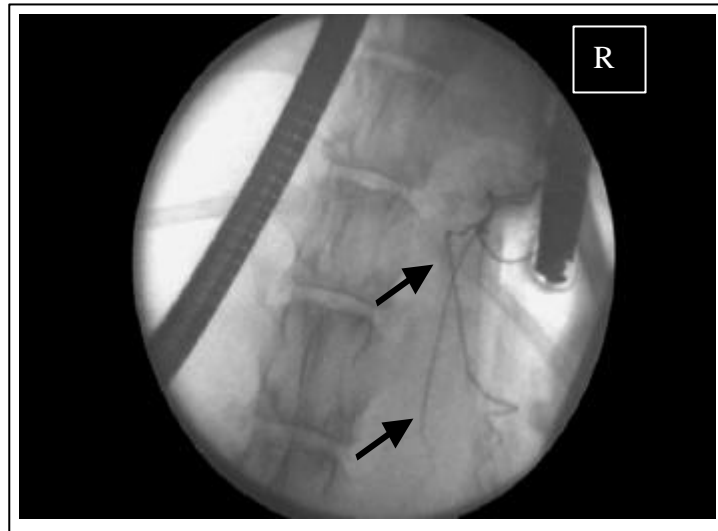
Abbildung 56:
Befund ERCP-Nr. 17
(Patient Nr. 13):
unauffällige Pankreasgänge (Pfeile).



Veränderte Gangverhältnisse zeigten zwei Hunde mit einer morphologisch verifizierten Pankreasatrophie. Bei den Patienten 15 und 30 (ERCP-Nr. 12, 34) verlief der Ductus

pancreaticus des Lobus pancreatis sinister nicht über die Körpermediane nach links sondern parallel zum Gang des Lobus pancreatis dexter (s. Abbildung 57).

Abbildung 57:
Befund ERCP-Nr. 12 (Patient Nr.
15):
Paralleler Verlauf der
Pankreasgänge bei einer
Pankreasatrophie (Pfeile).



Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß bei 21 erfolgreichen ERC- und ERP-Untersuchungen erstmals unauffällige und auffällige Befunde erhoben werden konnten, die in einem Fall zur endoskopischen Therapie (Papillotomie) führten und in zwei Fällen eng mit dem morphologischen Befund einer Pankreasatrophie assoziiert waren. In 17 Fällen erschienen die ERCP-Befunde nach dem heutigen Wissenstand unauffällig.

6 Diskussion

Die vorliegenden Untersuchungen zur Diagnostik akuter und chronischer Pankreaserkrankungen beim Hund untergliederten sich in zwei Teilstudien, wobei sich die Teilstudie 1 mit neuen Labormethoden und Funktionstests zur Diagnostik akuter und chronischer Erkrankungen des exokrinen Pankreas befaßte und in der Teilstudie 2 die Darstellbarkeit des Pankreas und seiner pathologischen Veränderungen unter Verwendung neuer bildgebender Verfahren überprüft wurde.

Ein Schwerpunkt der Teilstudie 1 bezog sich auf die Fragestellung, ob die speziesspezifischen Laborparameter canine pankreatische Elastase und canines C-reaktives Protein erfolgreich in der Diagnostik und Schweregradeinschätzung einer akuten Pankreatitis Anwendung finden können. Unter Verwendung neuer labordiagnostischer Untersuchungsmethoden im Rahmen der Diagnostik der EPI sollte geklärt werden, ob die Ergebnisse eines RIA und eines ELISA zum quantitativen Nachweis der cTLI-Blutserumkonzentration korrelieren und welche Faktoren die Konzentration an caniner pankreatischer Elastase im Dünndarminhalt und Kot von Hunden beeinflussen bzw. ob dieser Parameter zum Nachweis/Ausschluß der EPI des Hundes angewendet werden kann. Des weiteren erfolgte eine vergleichende Untersuchung zur Diagnostik der EPI des Hundes anhand der cTLI-Konzentration im Blutserum und der cE1-Konzentration im Kot. Im Mittelpunkt der Untersuchungen zur Überprüfung der Pankreasfunktion anhand von Digestions- oder Stimulationstests standen der Pankreolauryl-Tests und der Ceruletid-Test.

Zu den in der Teilstudie 2 näher untersuchten bildgebenden Verfahren zählten die Laparoskopie, die kontrastmittelverstärkte Computertomographie und die endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP).

Die Ergebnisse der innerhalb der Teilstudien 1 und 2 durchgeführten Untersuchungen werden nachfolgend diskutiert.

6.1 Blutserumkonzentration der caninen pankreatischen Elastase (cE1) und des caninen C-reaktiven Proteins (cCRP) in der Diagnostik und Prognostik der akuten Pankreatitis des Hundes

Mit der Entwicklung und Etablierung speziesspezifischer ELISA-Tests zum Nachweis der caninen pankreatischen Elastase (EIM, 1998) und des caninen C-reaktiven Proteins (YAMAMOTO et al., 1994b; BÖRNGEN 1999) bestand erstmalig die Möglichkeit, die diagnostische und prognostische Relevanz dieser Parameter in der Pankreatitisdiagnostik des Hundes zu überprüfen. Die Notwendigkeit der vorliegenden Untersuchungen begründete sich aus den aktuell bestehenden Schwierigkeiten bei der klinischen Diagnostik der akuten Pankreatitis des Hundes (WILLIAMS, 1996; LEIDINGER, 1997; SIMPSON, 1998; WILLARD, 1998; WILLIAMS, 2000; WILLIAMS und STEINER 2000) und der nachweislich erfolgreichen Anwendung speziesspezifischer Testmethoden zur Ermittlung der Blutserumkonzentration der humanen pankreatischen Elastase und des humanen CRP für die Diagnostik und Schweregradbeurteilung der akuten Pankreatitis des Menschen (UMEKI et al., 1985; BÜCHLER et al., 1986a/b; MALFERTHEINER et al., 1986; BENINI et al., 1987; PUOLAKKAINEN et al., 1987; CLAVIEN et al., 1989; VENTRUCCI et al., 1989; CHEN et al., 1992; SCHEEFERS-BORCHEL et al., 1992; MALFERTHEINER und DOMINGUEZ-MUNOZ, 1993; UHL und BÜCHLER, 1995; MALFERTHEINER und DOMINGUEZ-MUNOS, 1995; RAU et al. 1998).

6.1.1 Diagnostische Relevanz der cE1-Konzentration im Blutserum

Um die diagnostische Verwendbarkeit von Konzentrationsänderungen der caninen pankreatischen Elastase (cE1) zum Nachweis oder Ausschluß einer akuten Pankreatitis des Hundes untersuchen zu können, wurde der Parameter bei 16 gesunden Hunden als Kontrollgruppe, 14 Patienten mit einer akuten Pankreatitis und 6 Tieren mit einer primären Niereninsuffizienz und erhöhten Amylase- und Lipaseaktivitäten im Blutserum näher untersucht. Dabei erfolgte der Nachweis der akuten Pankreatitis anhand derzeit gültiger klinischer und labordiagnostischer Parameter sowie in 9 Fällen morphologisch (WILLIAMS, 1996; LEIDINGER 1997; SIMPSON, 1998; WILLARD, 1998; WILLIAMS, 2000; WILLIAMS und STEINER 2000). Die Schweregradeinteilung beruhte bei 5 Tieren auf dem klinischen Verlauf und bei 9 Patienten auf dem histologischen Nachweis bzw. Ausschluß von Pankreasnekrosen. Eine Besonderheit stellte dabei die Cockerhündin „Yola“ dar, bei der im

Abstand von einem Jahr zweimal eine akute Pankreatitis diagnostiziert wurde. Zeigte sich bei der Erstvorstellung ein schwerer Erkrankungsverlauf mit hochgradig gestörtem Allgemeinbefinden, so bestand bei der Zweitvorstellung eine mildere klinische Symptomatik. Die sonographischen, computertomographischen und laparoskopischen Befunde bei der Zweitvorstellung führten zur diagnostischen Laparotomie, die deutliche Verwachsungen des Pankreas mit den Nachbarorganen ergab. Anhand der Pankreasbioptate konnte jedoch histologisch keine Entzündung im Organ belegt werden. Der fehlende Nachweis von Entzündungsprozessen in den Pankreasbiopaten läßt sich daraus ableiten, daß der Hund erst einige Tage nach Beginn der Erkrankung und bei gebessertem Allgemeinbefinden der diagnostischen Operation unterzogen wurde, und somit ödematöse Entzündungen bereits abgeklungen sein konnten. Die erhobenen Befunde aus beiden Erkrankungsphasen rechtfertigen die Annahme, daß der Hund bei der Erstvorstellung an einer nekrotisierenden Pankreatitis litt, die zu peripankreatischen Nekrosen mit nachfolgenden Verwachsungen in Form einer Defektheilung führten und die Ursache der Zweitvorstellung des Patienten in einer ödematösen Pankreatitis begründet war (BÜCHLER et al., 1996, SIMPSON, 1998; WILLARD, 1998; WILLIAMS, 2000; WILLIAMS und STEINER 2000). Da bei diesem Patienten beide Formen der akuten Pankreatitis diagnostiziert und als Kriterium zur Einteilung in die jeweilige Patientengruppe die Enddiagnosen herangezogen wurden, war es legitim, den Hund als „Yola 1“ in die Untergruppe „Pankreasnekrosen“ und als „Yola 2“ in die Untergruppe „Ödematöse Pankreatitis“ aufzunehmen.

Die Ermittlung der cE1-Konzentration im Blutserum von gesunden Hunden ergab cE1-Konzentrationen im Bereich zwischen 32,1 und 659,3 ng/ml (Median = 50,3 ng/ml), wobei die Werte von 15 Tieren (93,8 %) < 200 ng/ml bzw. von 11 Probanden (68,8 %) < 100 ng/ml lagen. Bei gesunden Menschen wurden unter Verwendung eines RIA ähnliche cE1-Konzentrationen zwischen 63,0 und 370,0 ng/ml ermittelt (SATAKE et al., 1982; UMEKI et al., 1985; MALFERTHEINER et al., 1987).

Auffällig ist das Auftreten einer stark von der Gesamtgruppe abweichenden cE1-Konzentration von 659,3 ng/ml bei einem Kontrolltier. Ähnliche Beobachtungen wurden durch UMEKI et al. (1985) und GULLO et al. (1987) beim Menschen beschrieben. Als Ursachen für hohe cE1-Werte ohne klinische Symptome einer akuten Pankreatitis kommen eine chronische Entzündung des Organs oder Magen-Darm-Erkrankungen in Frage, wie es durch BÜCHLER et al. (1986) beim Menschen beobachtet wurde. Der Hund zeigte jedoch

keine klinischen Hinweise auf gastrointestinale Störungen. Eine morphologische Untersuchung des Pankreas zum Ausschluß einer chronischen Pankreatitis war nicht möglich. Ob asymptomatische Anstiege der cE1-Werte infolge von Medikamenten, Infektionen oder Niereninsuffizienz auftreten, ist bisher beim Hund nicht untersucht. Für die Amylase- und Lipaseaktivität hingegen ist bekannt, daß die genannten Faktoren und Erkrankungen von Organen, die extrapancreatisch Amylase bzw. Lipase bilden, zu Erhöhungen der Serumaktivität führen, obwohl keine Pankreatitis besteht (HUDSON und STROMBECK, 1977; POLZIN et al., 1981; MURTAUGH und JACOBS, 1984; MURTAUGH, 1987; SIMPSON und LAMB 1995; STROMBECK und GUILFORD, 1991; KRAFT und BAUER, 1994, WILLIAMS und STEINER 2000). Beim Menschen kann außerdem das Phänomen der Makroamylasämie Ursache einer asymptomatischen Erhöhung der Amylaseaktivität sein (BÜCHLER et al. 1996).

Hunde mit einer nachgewiesenen akuten Pankreatitis (n = 14) zeigten cE1-Konzentrationen zwischen 24,0 und 1720,0 ng/ml (Median: 164 ng/ml), die signifikant höher lagen als bei klinisch gesunden Hunde ($p < 0,019$). Der Vergleich der cE1-Werte von Tieren mit ödematöser Pankreatitis (n = 6) und Patienten mit Pankreasnekrosen (n = 8) ergab keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,996$). Diese Beobachtungen decken sich mit den Erfahrungen aus der Humanmedizin, die zwar eine diagnostische Relevanz der cE1-Konzentration im Blutserum von Menschen belegen, jedoch eine prognostische Bedeutung dieses Parameters ausschließen (SATAKE et al., 1982, BÜCHLER et al., 1986; MALFERTHEINER et al., 1987; SCHEEFERS-BORCHEL et al., 1992).

Im Rahmen der Untersuchungen bei Hunden fiel auf, daß eine deutliche Überschneidung der Meßwerte zwischen der Pankreatitis-Gruppe und der Kontrollgruppe bestand. So lagen die cE1-Werte bei 8 Hunden (57,1 %) der Pankreatitis-Gruppe < 200 ng/ml und bei 4 von 14 Tieren (28,6 %) sogar < 100 ng/ml. Das Auftreten niedriger cE1-Werte trotz akuter Pankreatitis kann in der Dynamik des cE1-Anstieges während des Erkrankungsprozesses begründet sein. So ist in der Humanmedizin bekannt, daß die Sensitivität der humanen E1-Konzentration bei Vorstellung eines Patienten in der Klinik bei 97 % und 48 Stunden nach Erkrankungsbeginn bei 100 % liegt, da der Anstieg der Enzymkonzentration verzögert verläuft und länger bestehen bleibt als es für die Amylase- und Lipaseaktivität der Fall ist. Die Ermittlung der humanen E1-Konzentration hat 48 Stunden nach Erkrankungsbeginn einen höheren diagnostischen Aussagewert als die Blutserumwerte von Trypsin, pankreatischer

Lipase oder pankreatischer Amylase (BÜCHLER et al., 1986b). Da entsprechende Verlaufsuntersuchungen beim Hund noch fehlen, kann derzeit keine Aussage darüber getroffen werden, ob die Messung der cE1-Konzentration zu einem späteren Zeitpunkt im Erkrankungsverlauf eine deutlichere Diskriminierung zwischen gesunden Hunden und Patienten mit einer akuten Pankreatitis erbringt. Die ersten Ergebnisse lassen jedoch die Schlußfolgerung zu, daß die cE1-Konzentration im Blutserum ein vielversprechender Parameter in der Pankreatititsdiagnostik des Hundes ist, der weiteren wissenschaftlichen Untersuchungen unterzogen werden kann. Den vorliegenden Untersuchungen sollten Studien zur Ermittlung eines optimalen Cut-off-Wertes sowie der Sensitivität und Spezifität dieses Parameters in der Pankreatititsdiagnostik des Hundes folgen.

Laut BÜCHLER et al. (1996) kann die Ermittlung der humanen E1 bei Bestehen einer akuten Niereninsuffizienz mit Hyperamylasämie oder Hyperlipasämie ohne Schädigung des Pankreas zu diagnostisch wertvollen Zusatzinformationen führen, da die E1-Konzentration bei primären Niereninsuffizienzen in der Regel nicht erhöht ist. Laut einer Studie von MALFERTHEINER et al. (1987) lag der Prozentsatz an Patienten mit einer schweren chronischen Nierenerkrankung und erhöhten E1-Werten bei 33 % und somit im für die Amylase- und Lipaseaktivität beschriebenen Bereich. Im Gegensatz dazu belegte eine Studie von STANESCU et al. (1990) bei Menschen mit chronischer Niereninsuffizienz, daß 42,2 % bzw. 78,1 % der Patienten erhöhte Amylase bzw. Lipaseaktivitäten zeigten. Ein Anstieg der E1-Konzentration war hingegen nur in 10,9 % der Fälle zu verzeichnen. Bezüglich der vorliegenden Untersuchungen bei Hunden wiesen 6 Tiere mit einer primären Niereninsuffizienz und erhöhten Amylase- bzw. Lipaseaktivitäten im Blutserum cE1-Konzentrationen zwischen 5,0 und 182 ng/ml (Median 43,3 ng/ml) auf, die sich von den cE1-Werten gesunder Hunde nicht unterschieden ($p = 0,243$), jedoch signifikant niedriger lagen, als bei Hunden mit einer akuten Pankreatitis ($p = 0,033$). Bezieht man diese Beobachtung auf die Erfahrungen in der Humanmedizin, verspricht die Ermittlung der cE1-Konzentration im Blutserum von Hunden eine Verbesserung der Differenzierung zwischen akuter Pankreatitis mit sekundärer Niereninsuffizienz und primärer Niereninsuffizienz mit sekundär erhöhten Amylase- oder Lipaseaktivitäten, die in größeren klinischen Studien geprüft werden sollte.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß es sich bei der cE1-Konzentration mit Blutserum von Hunden nicht nur um einen weiteren Parameter in der Diagnostik der akuten Pankreatitis handelt. Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse stützen die Annahme, daß die Ermittlung

der cEI eine Verbesserung der Pankreatisdiagnostik ermöglichen kann, zumal vielversprechende Hinweise bestehen, die bisher unter den Bedingungen der tierärztlichen Praxis sehr komplizierte Differenzierung zwischen primärer Niereninsuffizienz und akuter Pankreatitis zu ermöglichen.

6.1.2 Prognostische Relevanz der cCRP-Konzentration im Blutserum

Da aus der Humanmedizin bekannt ist, daß im Rahmen der Pankreatitis-Diagnostik die Ermittlung der CRP-Konzentration im Blutserum eine gute Differenzierung zwischen ödematöser und nekrotisierender Pankreatitis und somit eine Schweregradeinschätzung erlaubt, wurde dieser Parameter mit in die vorliegenden Untersuchungen aufgenommen (BÜCHLER et al., 1986a; PUOLAKKAINEN et al., 1987; CHEN et al., 1992; MALFERTHEINER und DOMINGUEZ-MUNOZ, 1993; BÜCHLER et al., 1996; RAU et al., 1998). Bisher existieren keine Untersuchungen zur CRP-Konzentration bei der akuten Pankreatitis des Hundes, da Labormethoden zum Nachweis der humanen CRP nicht mit der caninen CRP kreuzreagieren (YAMAMOTO et al., 1993b). Auf der Basis eines speziesspezifischen ELISA-Tests (BÖRNGEN, 1999) war es erstmals möglich, die canine CRP-Konzentration bei 6 Hunden mit einer ödematösen Pankreatitis und 8 Tieren mit Pankreasnekrosen zu ermitteln und zu vergleichen. Die Untersuchungen ergaben signifikante Unterschiede zwischen beiden Entzündungsformen des Pankreas ($p = 0,007$), wobei Hunde mit einer ödematösen Pankreatitis durchschnittlich cCRP-Werte von $70,0 \pm 67,9 \mu\text{g/ml}$ aufwiesen und Patienten mit Pankreasnekrosen cCRP-Konzentrationen von $385,6 \pm 239,6 \mu\text{g/ml}$ zeigten. Traten in der Untergruppe „Ödematöse Pankreatitis“ in 2 von 6 Fällen cCRP-Werte über der oberen Referenzwertgrenze von $70 \mu\text{g/ml}$ (BÖRNGEN, 1999) auf, war dies in der Untergruppe „Pankreasnekrosen“ bei allen 8 Patienten der Fall, wobei die cCRP-Konzentrationen von 6 Hunden (75 %) mehr als das Doppelte der oberen Referenzwertgrenze betragen.

Anhand von Untersuchungen bei Menschen mit morphologisch verifizierter ödematöser bzw. nekrotisierender Pankreatitis konnte nachgewiesen werden, daß die Sensitivität der humanen CRP-Konzentration zur Diskriminierung zwischen den beiden Entzündungsformen bei 85 - 95 % liegt, wobei die höchsten CRP-Konzentrationen 3 - 4 Tage nach dem Beginn der Erkrankung auftreten (BÜCHLER et al., 1986a/b; UHL et al., 1991; BÜCHLER, 1996). Der

Parameter wird daher in der Humamedizin routinemäßig zur Schweregradeinschätzung der akuten Pankreatitis herangezogen.

In der Tiermedizin ist der Erkrankungsbeginn zum Zeitpunkt der Erstvorstellung meist unbekannt. Treten im Zusammenhang mit einer akuten Pankreatitis jedoch hohe cCRP-Werte auf, lassen sich, schlußfolgernd aus den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchungen, jetzt auch bei dieser Spezies nekrotisierende Prozesse im Organ vermuten, die entsprechende Konsequenzen in der Wahl der weiterführenden Diagnostik (Sonographie, Computertomographie, Laparotomie) bzw. der Invasivität der Therapie (ggf. chirurgisches Vorgehen) nach sich ziehen. Die Untersuchungsergebnisse zum cCRP bei der akuten Pankreatitis des Hundes belegen erstmalig die hohe prognostische Relevanz dieses Parameters und begründen den Bedarf einer weiteren wissenschaftlichen Klärung des diagnostischen Wertes dieser Untersuchungsmethode anhand von Studien zur Sensitivität und Spezifität bei größeren Patientenkollektiven.

6.2 Neue labordiagnostische Methoden und Funktionstests zur Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz des Hundes

Der differentialdiagnostische Nachweis/Ausschluß von Störungen des exokrinen Pankreas beruht im Rahmen der Abklärung chronischer Durchfallerkrankungen oder Verdauungsstörungen hauptsächlich auf der Labordiagnostik, die auf der Untersuchung von Blutserum, Kotproben und der Bewertung von Digestions- oder Stimulationstests basiert.

Innerhalb der vorliegenden Arbeit wurde im Zusammenhang mit der Diagnostik der EPI die Ermittlung der cTLI-Konzentration im Blut mittels RIA oder ELISA sowie die Konzentration der cEI im Dünndarminhalt und Kot von gesunden Hunden bzw. im Kot von Patienten mit chronischen gastrointestinalen Störungen näher untersucht. Als Digestionstest kam erstmalig der Pankreolauryl-Test beim Hund zum Einsatz. Weitere Untersuchungen galten der Beurteilung der Reaktion der cTLI im Blutserum während des Ceruletid-Tests bei Hunden mit unterschiedlichem Grad einer Pankreasatrophie und Patienten mit einer chronischen Pankreatitis bzw. einer chronischen Enteropathie.

6.2.1 Ergebnisvergleich eines RIA und eines ELISA zur Ermittlung der cTLI-Konzentration im Blutserum von Hunden

Innerhalb einer Studie zur Korrelation der Meßdaten eines RIA (DPC) und eines ELISA (RMB Associate) zum Nachweis der caninen cTLI im Blutserum von Hunden wurden 17 Tiere mit chronischen gastrointestinalen Störungen untersucht, von denen 9 nachweislich an einer EPI und 8 an einer chronischen Enteropathie litten. Die Einschätzung der Pankreasfunktion erfolgte anhand des derzeit gültigen „Goldstandards“ zum Nachweis einer EPI, der cTLI-Ermittlung mittels RIA (WILLIAMS, 1987; WILLIAMS, 1992; WILLIAMS und BATT, 1983/1988, WIBERG et al., 1999a). Zur Bestätigung der Diagnose wurde in Kotproben von 17 Hunden mit einer EPI bzw. Enteropathie die Chymotrypsinaktivität im Kot quantitativ und bei 16 Tieren der Anteil an unverdauten Nahrungbestandteilen (Fett, Stärke, Muskelfasern) semiquantitativ ermittelt. Ein Fettbelastungstest war zusätzlich bei 6 Hunden mit einer EPI und 4 Hunden mit einer chronischen Enteropathie möglich. Bei 4 Tieren konnte eine Pankreasatrophie als Ursache der EPI morphologisch bestätigt werden.

Der Ergebnisvergleich der cTLI-Meßdaten aus RIA und ELISA wurde unter Verwendung von 36 Blutserumproben der untersuchten Hunde durchgeführt, wobei die Gewinnung der Serumproben bei 16 Patienten während des Ceruletid-Tests erfolgte.

Die in der vorliegenden Arbeit vorgestellten Ergebnisse zum Vergleich der Resultate beider Testmethoden zeigen, daß die erhobenen Meßdaten je nach Bestimmungsmethode im Einzelfall deutlich voneinander abweichen. Die Resultate des ELISA korrelierten zwar insgesamt hochsignifikant mit denen des RIA, in Abhängigkeit vom Meßbereich waren jedoch erhebliche Unterschiede nachweisbar.

Die statistische Untersuchung der Korrelation der Meßdaten belegte, daß die arithmetische Hauptkomponentengleichung nur für x-Werte $> ca. 2,3$ anwendbar ist. In der Mehrzahl der Messungen lagen dabei die cTLI-Werte im ELISA deutlich höher als im RIA, wie die Punktwolke über der Winkelhalbierenden in Abbildung 3 zeigt. Wie der Abbildung 4 zu entnehmen ist, kann durch eine Logarithmierung die weite Streuung der höheren cTLI-Werte aufgehoben werden. Die Daten scharen sich dann relativ eng um die logarithmische Hauptkomponentengerade, allerdings nehmen die Streuungen im unteren Konzentrationsbereich zu (s. Kap. 4.2.2.4.).

Somit zeigt der ELISA häufig höhere Werte als der RIA, was jedoch bei cTLI-Einmalbestimmungen ohne Auswirkungen auf die Diagnostik einer EPI bleibt, da in beiden Tests die cTLI-Konzentrationen über der für den RIA ermittelten unteren Referenzwertgrenze von $5,0 \mu\text{g/l}$ liegen (WILLIAMS und BATT, 1983/1988; WILLIAMS, 1987; WIBERG et al., 1999a). Legt man die logarithmische Hauptkomponentengerade zur Umrechnung der Testergebnisse vom RIA auf den ELISA zugrunde, so entspricht eine cTLI-Konzentration von $5,0 \mu\text{g/l}$ im RIA einer Enzymkonzentration von $6,4 \mu\text{g/l}$ im ELISA. Somit muß bei Verwendung des ELISA die untere Referenzwertgrenze höher gesetzt werden als im RIA, da sonst Patienten, die im RIA bereits cTLI-Werte im subnormalen Bereich zeigen und somit verdächtig für eine Pankreasteilatrophy sind (WIBERG et al. 1999 a/b, 2000), anhand der höheren ELISA Resultate nicht erkannt würden. Die Folge wäre eine Fehleinschätzung der Pankreasfunktion anhand falsch normaler Werte.

Im unteren Meßbereich $< 5,0 \mu\text{g/l}$ zeigte sich eine sehr starke Streuung der cTLI-Werte (Abbildung 4). Bezieht man die Ergebnisse beider Tests mittels der logarithmischen

Hauptkomponentengleichung aufeinander, so ergibt sich bei einem Ergebnis von 2,5 µg/l im RIA eine cTLI-Konzentration von 2,1 µg/l im ELISA. Somit liegen in diesem Meßbereich in der Mehrzahl der Fälle die cTLI-Werte im ELISA niedriger als im RIA. Von diagnostischer Relevanz ist dabei der Nachweis subnormaler cTLI-Werte im RIA (2,5 - 5,0 µg/l) bei 2 Hunden der EPI-Gruppe (Patienten 4 und 16), die im ELISA pathologische Werte aufwiesen. Klinisch zeigten die Patienten nicht die typische Symptomatik einer manifesten EPI, sondern chronisch-rezidivierende Diarrhoe mit Bauchschmerzen, wobei Patient Nr. 16 zusätzlich an rezidivierendem Vomitus und einem Diabetes mellitus litt. Wies Patient Nr. 4 eine unauffällige fäkale Chymotrypsinaktivität von 14,1 U/g auf (Referenzbereich > 1,0 U/g, REUSCH, 1986; FISCHER und MÜLLER, 1993), lag dieser Parameter bei Patient Nr. 16 mit 1,5 U/g nahe dem pathologischen Bereich. Ähnliche Werte wurden bei den Hunden Nr. 5 und 12 (s. Tabelle 16) ermittelt, die im RIA deutlich pathologische cTLI-Werte zeigten (s. Tabelle 15). Zusätzlich konnte bei Patient 16 im Gegensatz zu Patient 4 eine massive Steatorrhoe und deutliche Amylorrhoe nachgewiesen werden.

Da in diesen Fällen die morphologische Untersuchung des Pankreas durch die Besitzer der Tiere abgelehnt wurden, sind nur theoretische Rückschlüsse auf die Art der jeweils zugrunde liegenden Pankreatopathie möglich. Das Auftreten subnormaler cTLI-Werte im RIA spricht für das Vorliegen eines partiellen Verlustes an exokrinem Pankreasgewebe, der bei der Schäferhündin (Patient 4) höchstwahrscheinlich in der hereditären, autoimmunbedingten Pankreasatrophie begründet lag und zu einer subklinischen EPI mit atypischen klinischen Symptomen führte (WIBERG et al. 1999a/b). Da Patient 16 im Gegensatz zu Patient 4 zusätzlich einen Diabetes mellitus zeigte und als Pudel keiner für eine Pankreasatrophie prädisponierten Rasse angehörte, beruht der bereits klinisch relevante Verlust an exokrinem und endokrinem Pankreasgewebe bei diesem Hund mit hoher Wahrscheinlichkeit auf einer chronischen Pankreatitis (BÜCHLER et al. 1996).

Im Vergleich der Testmethoden ist die Beobachtung, daß in 4 Serumproben von zwei Hunden (Patienten 6, 14) im RIA pathologische cTLI-Konzentrationen, jedoch mittels ELISA cTLI-Werte innerhalb des Referenzbereiches ermittelt wurden, von besonderer diagnostischer Bedeutung. Die parallel angewendeten zusätzlichen Pankreasfunktionstests und die morphologische Untersuchung des Pankreas beider Patienten belegten jedoch eindeutig eine klinisch manifeste EPI infolge einer Pankreasatrophie und somit die Richtigkeit der RIA-

Resultate. Würde bei diesen Patienten die Diagnose allein auf dem Ergebnis des ELISA beruhen, hätte dies eine gravierende Fehlinterpretation der Pankreasfunktion zur Folge.

Welche Ursachen zur Fehlmessung im ELISA im Serum dieser Tiere geführt haben, ist unklar. Da der Untersuchungsabstand bei einem der betroffenen Hunde (Patient 6) 4 Monate betrug, muß davon ausgegangen werden, daß dieser Fehler nicht zufällig in einer Meßreihe auftrat, sondern wiederholbar ist und somit möglicherweise im Testsystem selbst begründet liegt.

Die Untersuchungen zum Testvergleich zwischen RIA und ELISA belegen zwar eine enge Korrelation der Testmethoden, im Einzelfall können jedoch im ELISA Fehlmessungen in Form falsch physiologischer Werte auftreten, die zu Fehlinterpretationen und somit zu eindeutigen Fehldiagnosen führen. Dies führt zu der Schlußfolgerung, daß der ELISA für die Diagnostik der EPI zwar geeignet, für ihren sicheren Nachweis bzw. Ausschluß und für wissenschaftliche Fragestellungen der methodisch stabilere RIA jedoch zu bevorzugen ist. Somit wurden sämtliche, innerhalb der vorliegenden Arbeit angegebenen cTLI-Werte unter Verwendung des RIA ermittelt.

6.2.2 Die diagnostische Relevanz der fäkalen caninen pankreatischen Elastase (cE1) zum Nachweis einer exokrinen Pankreasinsuffizienz

Im Rahmen der klinischen Validierung der caninen pankreatischen Elastase (cE1) als Laborparameter im Kot von Hunden zum Nachweis oder Ausschluß einer EPI wurden innerhalb der vorliegenden Arbeit umfangreiche Untersuchungen durchgeführt. Dabei erfolgte eine Einschätzung möglicher Einflußfaktoren auf ermittelte cE1-Werte in Kotproben von Hunden anhand der Auswertung einer experimentellen Studie zum Einfluß der Fütterungsfrequenz auf die Höhe der cE1-Konzentration und der Chymotrypsinaktivität im Dünndarminhalt und Kot gesunder Hunde. Außerdem wurden die Verteilung der cE1-Konzentration im Kot und die intestinale Stabilität des Enzyms untersucht. Um den diagnostischen Wert der fäkalen cE1-Konzentration beurteilen zu können, wurde der Parameter bei gesunden Hunden sowie Patienten mit einer chronischen Enteropathie bzw. nachgewiesenen EPI bestimmt und die Ergebnisse der Patientengruppen statistisch verglichen. Abschließend erfolgte ein Ergebnisvergleich zwischen der cTLI-Konzentration im Blutserum und der cE1-Konzentration im Kot von Hunden, bei denen eine morphologische Untersuchung des Pankreas möglich war.

6.2.2.1 Einfluß der Fütterungsfrequenz auf die cE1-Konzentration und die Chymotrypsinaktivität im Dünndarminhalt und Kot gesunder Hunde

Der Einfluß der Fütterungsfrequenz auf die cE1-Konzentration und die Chymotrypsinaktivität im Dünndarminhalt und Kot gesunder Hunde wurde an klinisch unauffälligen Tieren der Rasse Beagle untersucht, denen an der Veterinary Faculty der University of Helsinki, Finnland, eine permanente Dünndarmfistel gelegt wurde. Aufgrund dieses Zuganges zum Dünndarm der Hunde konnte die Studie an unsedierten Tieren unter weitestgehend physiologischen Bedingungen durchgeführt werden. Dies erlaubt direkte Rückschlüsse auf das Verhalten der cE1-Konzentration und der Chymotrypsinaktivität im Intestinum der Zielspezies Hund, für die ein speziesspezifischer ELISA zur cE1-Messung im Kot als diagnostischer Test entwickelt und labordiagnostisch validiert wurde (EIM, 1998; SPILLMANN et al., 2001). Die parallele Ermittlung der Chymotrypsinaktivität erfolgte, weil dieser Parameter seit Jahren in der klinischen Diagnostik der EPI des Hundes Anwendung findet (KERBER-PINHO und WIRTH, 1986; REUSCH, 1986; FLASSHOFF und HEUSINGER, 1990; FREUDIGER, 1991; FISCHER und MÜLLER, 1993).

Der Einfluß der Fütterungsfrequenz wurde als Untersuchungskriterium gewählt, da privat gehaltene Hunde entweder einmal oder zweimal täglich gefüttert werden und diese unterschiedlichen Regime der Nahrungszufuhr von Einfluß auf die Sekretionstätigkeit des Pankreas und somit auf den Gehalt an cE1 im Kot sein können. Erste Untersuchungen zur Konzentration der cE1 im Kot haben ergeben, daß dieser Parameter bei Hunden sehr starken Tag-zu-Tag-Schwankungen unterworfen ist, deren Ursache bisher noch nicht geklärt werden konnte (WIBERG et al., 2000; SPILLMANN et al., 2001). So könnte eine ungleichmäßige Sekretion oder Zusammensetzung des Pankreassekrets Ursache starker Schwankungen der Enzymwerte im Kot sein. Bezüglich der vom Pankreas intestinal sezernierten Enzymkonzentration ist bekannt, daß ihre Höhe direkt von der mit der Nahrung aufgenommenen Menge an Proteinen, Fetten und Kohlenhydraten abhängt. Tiere, die mit einer proteinarmeren Diät gefüttert werden, zeigen im Pankreassekret verminderte Mengen an Trypsinogen und Chymotrypsinogen, die bei Fütterung einer proteinreichen Diät innerhalb weniger Tage wieder ansteigen (WORMSLEY und GOLDBERG, 1972). Untersuchungen von CARRO und WILLIAMS (1989) bei Hunden haben ergeben, daß eine direkte, signifikante Korrelation zwischen Proteingehalt der Nahrung und der cTLI-Konzentration als Marker der Pankreasfunktion im Blutserum besteht. Der Einfluß der Fütterungsfrequenz auf die cE1-Konzentration und Chymotrypsinaktivität im Dünndarm wurde bisher noch nicht am wachen Hunde untersucht.

Um mögliche Interferenzen zwischen der Untersuchungsphase 1 (zweimalige Fütterung) und der Untersuchungsphase 2 (einmalige Fütterung) zu vermeiden, lag zwischen beiden Studienabschnitten eine Adaptationszeit von 6 Tagen, in der die Hunde einmal täglich gefüttert wurden. Die Gesamtmenge und die Zusammensetzung des zugeführten Standardfutters blieb konstant, um zusätzliche Einflußfaktoren auf den Enzymgehalt im Dünndarm und Kot auszuschließen.

Die Ergebnisse der Untersuchungen führten zu den im folgenden diskutierten Schlußfolgerungen.

Eine ein- bzw. zweimal tägliche Fütterung gesunder Beagles führt zu einem deutlichen postprandialen Anstieg der cE1-Konzentration und der Chymotrypsinaktivität im Dünndarminhalt, wobei die Änderung der Enzymwerte in Abhängigkeit vom Zeitverlauf signifikant ist. Des weiteren zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Höhe der

Enzymwerte zwischen der Untersuchungsphase 1A und der Untersuchungsphase 2, in der die Hunde einmal täglich gefüttert wurden.

Signifikante Unterschiede ergaben sich für beide Parameter zwischen den Untersuchungsphasen 1A (erste Fütterung) und 1 B (zweite Fütterung) sowohl in der Höhe der Werte als auch im Zeitverlauf. Die Unterschiede liegen darin begründet, daß die Höhe der präprandialen Ausgangswerte in Abhängigkeit von Fütterungszeitpunkt deutlich differierte. Die Meßwerte beider Enzyme lagen vor der ersten Fütterung deutlich niedriger als in allen postprandial gewonnenen Proben. Im Gegensatz dazu wiesen die vor der zweiten Fütterung aus dem Dünndarm entnommenen Proben ähnlich hohe cE1-Konzentrationen und Chymotrypsinaktivitäten auf, wie der zum Meßzeitpunkt 4 Stunden nach der Erstfütterung entnommene Darminhalt.

Bezüglich der postprandialen Enzymwerte fiel auf, daß die Chymotrypsinaktivitäten deutlicheren individuellen Schwankungen unterworfen waren als die cE1-Konzentrationen, die in den Untersuchungsphasen 1A und 1 B postprandial bei allen Probanden im nahezu gleichen Wertebereich blieben. Im Gegensatz dazu stieg die Chymotrypsinaktivität kurz vor der zweiten Fütterung deutlich an, so daß 4 Stunden nach der Erstfütterung und kurz vor der Zweitfütterung die höchsten Aktivitäten gemessen wurden. Über die Ursachen für dieses Phänomen des voneinander abweichenden Verhaltens zweier Pankreasenzyme läßt sich nur spekulieren. So könnte eine durch das distale Intestinum vermittelte Hemmung der Pankressekretion Ursache einer spät-postprandialen Verminderung der Sekretion von Pankreasenzymen sein, wie sie beim Menschen durch Fette oder Kohlenhydrate im Ileumlumen induziert wird (LAYER, 1995). Da aber bei den untersuchten Hunden allein die Aktivität des Chymotrypsin stark schwankt bzw. nach der Zweitfütterung absinkt, scheidet dieser Regulationsmechanismus als Ursache für Enzymaktivitätsschwankungen aus. Ein weiterer Grund für die deutlichen Werteunterschiede im postprandialen Verlauf der Chymotrypsinaktivität könnte eine stärkere intestinale Labilität dieses Enzyms gegenüber der cE1 sein. So wird das Enzym beim Menschen während der Darmpassage inaktiviert und nur 0,5 % der vom Pankreas sezernierten Aktivität wird im Stuhl nachgewiesen. Im Gegensatz dazu zeichnet sich die humane pankreatische Elastase durch eine deutliche Darmstabilität aus (SCHEEFERS-BORCHEL et al., 1992). Die Korrelationsanalyse bestätigt zwar einen signifikanten Zusammenhang zwischen cE1-Konzentration und Chymotrypsinaktivität im

Dünndarm ($p = 0,001$). Der niedrige Korrelationskoeffizient ($r = 0,464$) weist aber auf das Bestehen von Unterschieden zwischen beiden Parametern hin.

Die Untersuchungen zur cE1-Konzentration und Chymotrypsinaktivität im Dünndarminhalt bei einmaliger und zweimaliger Fütterung belegen, daß unabhängig von der Fütterungsfrequenz postprandial die cE1 im Dünndarminhalt in nahezu konstanter Konzentration vorliegt, was den Schluß auf eine kontinuierliche Sekretionstätigkeit des Pankreas zuläßt. Somit ist unwahrscheinlich, daß eine ungleichmäßige Pankreassaftsekretion Ursache der beobachteten starken Tag-zu-Tag-Schwankungen der cE1-Konzentration im Kot von Hunden ist. Die Aktivität des Chymotrypsins scheint hingegen intestinal negativ beeinflußt zu werden.

Diese Vermutung bestätigt sich bei der Auswertung der Chymotrypsinaktivität und der cE1-Konzentration im Kot gesunder Hunde. Es konnte zwar eindeutig belegt werden, daß die Fütterungsfrequenz und der Zeitpunkt der Kotentnahme keinen signifikanten Einfluß auf die Höhe der Werte beider Enzyme in den Kotproben hat und die Parameter signifikant korrelieren ($p = 0,015$), wobei der Korrelationskoeffizient mit $r = 0,332$ relativ niedrig lag. Es fiel aber auf, daß die Chymotrypsinaktivität im Kot gesunder Hunde im pathologischen oder auch für eine EPI fraglichen Bereich liegen kann. Im Gegensatz dazu traten in den gleichen Kotproben keine pathologischen cE1-Werte $< 10,0 \mu\text{g/g}$ auf (SPILLMANN et al., 2000b), was die Hypothese der deutlich höheren Darmstabilität dieses Parameters beim Hund stützt. Untersuchungen von KATSCHINSKI et al. (1997) zum Vergleich von duodенaler Sekretion und fäkaler Exkretion der humanen E1 und der Chymotrypsinaktivität ergaben für die E1 eine deutlich höhere Korrelation der Werte beider Lokalisationen als für die Chymotrypsinaktivität.

Bei der Ermittlung der cE1-Konzentration im Kot fiel auf, daß in der Untersuchungsphase 1 die Enzymwerte der einzelnen Hunde in morgendlich gewonnenen Proben deutlich enger beieinander lagen als in Proben, die nachmittags oder in der Untersuchungsphase 2 entnommen wurden. Die beobachteten Gruppenunterschiede waren jedoch nicht signifikant, und dürften daher nicht zur Beeinflussung der diagnostischen Wertigkeit des Parameters führen.

Die Untersuchungen zur cE1-Konzentration und Chymotrypsinaktivität im Kot haben zusammenfassend ergeben, daß die Fütterungsfrequenz und der Zeitpunkt der Probenentnahme keinen signifikanten Einfluß auf die Höhe der Enzymwerte hat. Allerdings traten im Vergleich zu postprandialen Proben aus dem Darminhalt deutlich höhere individuelle Wertunterschiede in beiden Parametern auf. Die für die cE1 ermittelten Konzentrationen lagen dabei stets oberhalb des pathologischen Bereiches (SPILLMANN et al., 2000). Von Nachteil für die diagnostische Verwendbarkeit der fäkalen Chymotrypsinaktivität ist das Auftreten pathologischer Befunde bei gesunden Hunden (KERBER-PINHO und WIRTH, 1986; REUSCH, 1986; FLASSHOFF und HEUSINGER, 1990; FREUDIGER, 1991; FISCHER und MÜLLER, 1993).

6.2.2.2 Verteilung der cE1 in Kotproben

Da anhand der Studie zum Einfluß der Fütterungsfrequenz auf die cE1-Konzentration im Dünndarminhalt eine ungleichmäßige Pankreassekretion als Ursache von Tag-zu-Tag-Schwankungen in der fäkalen cE1-Konzentration ausgeschlossen werden konnte, wurde untersucht, ob die Verteilung der cE1 im Kot von Einfluß auf ein mögliches Meßergebnis sein kann. So zeigten sich in Kotproben aus drei Lokalisationen der gleichen Defäkation von 6 Hunden deutliche Schwankungen um das 1,01 – 2,15fache des geringsten gemessenen Wertes. Somit kann die Ursache deutlicher Tag-zu-Tag-Schwankungen in einer ungleichmäßigen cE1-Verteilung im Kot begründet sein. Dieses Ergebnis bestätigt Beobachtungen von HAMWI et al. (2000), die in einer ähnlichen Studie in Stuhlproben von 8 Menschen Schwankungen der Elastasekonzentration zwischen 4,6 – 83,1 % nachwiesen. In der gleichen Studie wurden auch deutliche Tag-zu-Tag-Schwankungen des Parameters beschrieben, wie sie von WIBERG et al. (2000b) und SPILLMANN et al. (2001) für den Hund geschildert wurden. Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß im Rahmen von Routine-Analysen mehrere Stuhlproben untersucht werden sollten, die von unterschiedlichen Tagen stammen. Eine sinnvolle Alternative zur Mehrfachuntersuchungen würde die Entnahme mehrerer Proben aus einer Defäkation mit anschließender Homogenisierung darstellen.

Von weiterem Einfluß auf die cE1-Konzentration im Kot ist der Kotwassergehalt (FISCHER et al., 2001). So lag die humane Elastase in Stuhlproben von Patienten mit einer Diarrhoe nach einer Lyophilisation signifikant höher als in der Originalprobe. Bei einem Teil der

Patienten mit Elastasewerten im pathologischen Bereich ergaben sich nach der Lyophilisation Enzymkonzentrationen im Referenzbereich. Die Autoren kommen zu der Schlußfolgerung, daß nicht pankreatogene Durchfälle zu falsch pathologischen Elastasekonzentrationen im Kot führen können und empfehlen daher die Lyophilisation von Kotproben mit einem zu hohen Kotwassergehalt.

6.2.2.3 Intestinale Stabilität der cE1

Für die pankreatische Elastase des Menschen ist bekannt, daß sie eine sehr hohe intestinale Stabilität aufweist und ihre Konzentration im Kot daher direkt die Pankreasfunktion widerspiegelt (SZIEGOLEIT et al., 1989a/b; SCHEEFERS-BORCHEL et al., 1992; KATSCHINSKI et al., 1997). Um die Stabilität der caninen E1 während der Darmpassage von Hunden zu testen, wurde die Konzentration des Parameters in Proben aus dem Pankreas, Duodenum, Jejunum, Colon und Rektum ermittelt, die während der Sektion von acht Hunden gewonnen wurden. Die Untersuchungen erfolgten unter ausschließlicher Verwendung von Sektionsmaterial von Hunden, bei denen pathologische Veränderungen des Pankreas als Erkrankungs- oder Todesursache histologisch ausgeschlossen wurden. Die Untersuchungen bestätigen im Wesentlichen ähnliche Beobachtungen aus der Humanmedizin (SZIEGOLEIT et al., 1989). Der Anstieg der cE1-Konzentration während der Darmpassage belegt eindeutig die intestinale Stabilität dieses Enzyms. Ausgesprochen niedrige Werte in den Dünndarmabschnitten eines Hundes sind darauf zurückzuführen, daß der Patient bereits längere Zeit anorektisch und der vordere Darmabschnitt somit nahezu leer war. Auffällig war bei diesem Patienten zusätzlich eine geringere cE1-Konzentration im Rektum als bei allen anderen Hunden. Untersuchungen von VENTRUCCI et al. (2000) haben ergeben, daß Menschen mit einer urämischen Pankreatopathie signifikant niedrigere fäkale Elastasewerte aufweisen als gesunde Probanden. Da die betroffenen Patienten weder klinisch noch hämatologisch oder sonographisch Hinweise auf eine Pankreatopathie zeigten, wird dieser Befund als urämisch bedingte Funktionsstörung des Organs gewertet.

6.2.2.4 Fäkale cE1-Konzentration bei klinisch gesunden Hunden und Patienten mit chronischen Enteropathien oder EPI

Die Untersuchungen zur Konzentration der cE1 im Kot von gesunden Hunden und Patienten mit einer chronischen Enteropathie oder EPI wurden konzipiert, um unter Verwendung eines speziesspezifischen ELISA den diagnostischen Wert des Parameters zum Nachweis oder Ausschluß einer EPI bewerten zu können. Dazu wurden Kotproben von klinisch unauffälligen Rassehunden (Gruppe 1) während einer Hundausstellung des VDH gewonnen. Als Einschlußkriterium in die Studie galt die Bestätigung der vollständigen Gesundheit des Probanden und der Ausschluß von gastrointestinalen Störungen anhand der Befragung der Tierbesitzer. Da die Entnahme von Blutserum unter den Bedingungen einer Rassenschau nicht möglich war, mußte auf die Ermittlung der cTLI-Konzentration im Blutserum als Vergleichsmethode bei diesen Hunden verzichtet werden. Derzeit gilt die Ermittlung der cTLI im Blutserum unter Verwendung eines RIA als Methode der Wahl zum Nachweis einer EPI beim Hund. Daher wurde die cTLI-Konzentration in den anderen Untersuchungsgruppen als Referenzmethode und zur Diagnosestellung genutzt (WILLIAMS und BATT, 1983 / 1988; SIMPSON et al., 1991; SPILLMANN et al., 1994; WILLIAMS, 1995; WILLARD, 1998; WIBERG et al., 1999a).

Auffällig in der Gruppe 1 „Unauffällige Rassehunde“ war das Auftreten sehr niedriger cE1-Konzentrationen bei mehreren, anscheinend klinisch gesunden Hunden, die weit unter dem für Menschen angegebenen unteren Referenzwertgrenzen von 200 µg/g lagen (SCHEEFERS-BORCHELT et al., 1992; LÖSER et al., 1996, AMANN et al., 1996). Somit gingen nachfolgende Untersuchungen der Fragestellung nach, ob als Ursachen für deutlich niedrige cE1-Werte bei klinisch unauffälligen Tieren spezies- oder hunderassenspezifische Besonderheiten bzw. subklinische Erkrankungen des exokrinen Pankreas in Frage kommen.

Um die Fragestellung des Rasseneinflusses zu klären, wurden Untersuchungen mit gesunden Rassehunden durchgeführt, bei denen anhand einer unauffälligen cTLI-Konzentration im Blutserum eine EPI ausgeschlossen werden konnte. Dabei erfolgte eine Ermittlung der cE1-Konzentration im Kot gesunder Beagles (Gruppe 2) und gesunder Deutscher Schäferhunde sowie Rough Coated Collies (DSH/RCC). Die Rassen wurden gewählt, da die Pankreasatrophie als Hauptursache der EPI des Hundes beim Beagle äußerst selten auftritt (PRENTICE et al. 1980). Beim DSH und RCC hingegen ist die Heredität der autoimmun

bedingten Atrophie des exokrinen Pankreas nachgewiesen (VON WEBER und FREUDIGER, 1977; WESTERMARCK, 1980; WESTERMARCK et al., 1989; MOELLER et al., 2000).

Die Ergebnisse der Untersuchungen zu Rassenunterschieden in der fäkalen cE1-Konzentration bestätigten den Verdacht, daß gesunde DSH und RCC niedrigere cE1-Werte als andere Rassehunde aufweisen könnten. Unterschieden sich die cE1-Konzentrationen der Gruppe 1 „Gesunden Rassehunde“ nicht von denen der Gruppe 2 „Gesunde Beagles“ ($p = 0,343$), lagen die cE1-Werte der Gruppe 3 „Gesunde DSH/RCC“ signifikant niedriger als in den Gruppen 1 ($p < 0,049$) und 2 ($p < 0,006$). Die vergleichende Untersuchung der cE1-Medianwerte aus Kotproben von 3 aufeinander folgenden Tagen verstärkte noch die Unterschiede zwischen den Gruppen 2 und 3 ($p < 0,0001$)

Diese Resultate sind von klinisch-diagnostischer Relevanz, da bei klinisch unauffälligen DSH/RCC auch cE1-Werte im pathologischen Bereich auftreten können, obwohl keine Hinweise auf Verdauungsstörungen bestehen. Ob niedrige cE1-Konzentrationen im Kot dieser Rassen auf eine subklinische EPI (SEPI) hinweisen können, wurde in einer Studie von WIBERG et al. (2000) bei Hunden mit partieller Pankreasatrophie und SEPI untersucht. So zeigten Patienten mit einer SEPI signifikant niedrigere fäkale cE1-Werte als gesunde Beagles jedoch keinen signifikanten Unterschied zu gesunden DSH/RCC. Die Autoren kommen zu der Schlußfolgerung, daß niedrige cE1-Werte zwar auf eine SEPI hinweisen können, der diagnostische Wert beim Einzelpatienten aufgrund starker Tag-zu-Tag-Schwankungen der Enzymkonzentration im Kot jedoch fraglich ist.

Bei den in der Gruppe 4 „Chronische Enteropathie“ zusammengefaßten Patienten mit chronischen gastrointestinalen Störungen und cTLI-Werten im Referenzbereich konnten in Einzelproben und in Kotproben von 3 aufeinander folgenden Tagen cE1-Werte ermittelt werden, die sich nicht signifikant von denen der gesunden Hunde der Gruppen 1 und 2 unterschieden. Im Vergleich zur Gruppe 3 (DSH/RCC) lagen die Enzymkonzentrationen von Einzelkotproben sogar signifikant höher. Diese Ergebnisse sind von besonderer diagnostischer Bedeutung, da sie belegen, daß chronische gastrointestinale Störungen zu keiner signifikanten Verminderung der cE1-Konzentration im Kot führen. Dabei ist jedoch der Hinweis von FISCHER et al. (2001) zu beachten, daß ein hoher Kotwassergehalt, wie er bei wässrigen Diarrhoen auftritt, zu falsch pathologischen Werten führen kann. CARROCCIO et al. (2001) berichten von niedrigen Elastasewerten bei Menschen mit intestinaler Giardiose,

Kurzdarmsyndrom und intestinaler Pseudoobstruktion. Somit sind falsch pathologische Werte bei der Ermittlung der cE1-Konzentration im Kot von Patienten mit chronischen gastrointestinalen Störungen nicht auszuschließen.

Die cE1-Konzentrationen der Patienten der Gruppe 5 „EPI“ unterschieden sich in Einzelkotproben oder Proben von drei aufeinander folgenden Tagen signifikant von denen aller anderen Gruppen ($p < 0,01$). Mit Werten zwischen 0 – 18,0 $\mu\text{g/g}$ wiesen Hunde mit einer klinisch manifesten EPI wesentlich niedrigere Elastasekonzentrationen im Kot auf als Menschen, für die eine untere Referenzwertgrenze von 200 $\mu\text{g/g}$ ermittelt wurde (SCHEEFERS-BORCHELT et al., 1992; LÖSER et al., 1996, AMANN et al., 1996). Alle in dieser Studie als pankreasinsuffizient eingeschätzten Hunde litten an der klinisch manifesten Form dieser Erkrankung mit pathologischen cTLI-Werten $< 2,5 \mu\text{g/l}$ im Blutserum (WILLIAMS und BATT, 1983 / 1988; SIMPSON et al., 1991; SPILLMANN et al., 1994; WILLIAMS, 1995; WILLARD, 1998; WIBERG et al., 1999a). Somit beziehen sich die nachfolgenden Sensitivitäts- und Spezifitätsschätzungen auf die Unterscheidung der klinisch manifesten EPI von gesunden Hunden.

So lag bei einem cE1-Cut-off Wert von 10 $\mu\text{g/g}$ die Sensitivität für die Ermittlung einer manifesten EPI im Vergleich der Gruppe 5 „EPI“ mit allen anderen Gruppen stets über 95 %, unabhängig davon, ob Ein- bzw. Dreitageswerte als Basis der Berechnungen herangezogen wurden. Bei einem Cut-off-Wert von 20 $\mu\text{g/g}$ lag die Sensitivität im Vergleich zu allen Gruppen bei 100 %. Obwohl die Cut-off-Werte beim Hund zehnfach niedriger liegen als beim Menschen, entspricht dies weitestgehend den in der Humanmedizin ermittelten Sensitivitätswerten für eine chronische Pankreatitis mit schwerer pankreatischer Maldigestion und Steatorrhoe (DOMINGUEZ-MUNOZ et al., 1995; GLASBRENNER et al., 1996; LÖSER et al., 1996; GULLO et al., 1999; MASOERO et al., 2000; LUTH et al., 2001; CARROCCIO et al., 2001).

Die Spezifität der cE1-Konzentration war abhängig vom jeweiligen Gruppenvergleich und dem gewählten Cut off Wert. So lag die Spezifität allgemein höher (85,5 – 100 %), wenn man die Gruppe 5 „EPI“ mit gesunden Hunden von Rassen verglich, die keine ausgeprägte Prädisposition für eine Pankreastrophie haben (Gruppe 1 „Gesunde Rassehunde“ und Gruppe 2 „Gesunde Beagles“). Eine deutlich niedrigere Spezifität (59,3 – 77,8 %) ergab sich im Gruppenvergleich mit gesunden Hunden der Rassen DSH/RCC (Gruppe 3), die

bekanntermaßen häufiger an einer Pankreasatrophie erkranken als Hunde anderer Rassen. Auch in der Humanmedizin wurden in Abhängigkeit von unterschiedlichen Gruppenvergleichen und Cut-off-Werten verschiedene Spezifitäten berechnet. So ermittelten LÖSER et al. (1986) bei einem Cut-off von 200 µg/g für die fäkale Elastase beim Menschen eine Spezifität von 93 %. Es wurden aber auch Spezifitäten von 83 % (DOMINGUEZ-MUNOZ et al., 1995), 62 % (GLASBRENNER et al., 1996), 95,8 % (GULLO et al., 1999), 84% (MASOERO et al., 2000), 86 – 100 % (CARROCCIO et al., 2001) und 55 % (LUTH et al., 2001) angegeben.

Die Ermittlung eines positiven prädiktiven Wertes zwischen 64,4 % und 95,3 % bei einem Cut-off-Wert von 10,0 µg/g belegt die Abhängigkeit der diagnostischen Relevanz der cE1-Ermittlung vom jeweiligen Gruppenvergleich und der Anzahl verwendeter Kotproben (Einzelprobe oder Proben von drei aufeinander folgenden Tagen). Aufgrund der vorliegenden Untersuchungen sind bei der Verwendung dieses Testsystems somit 4,7 – 35,6 % falsch pathologische Werte zu erwarten. Ähnliche Werte wurden beim Menschen durch MASOERO et al. (2000) ermittelt (positiver prädiktiver Wert = 66 %), da pathologische cE1-Werte auch im Rahmen von chronischer Diarrhoe oder entzündlichen Darmerkrankungen auftreten können. Diese Verminderung ist wahrscheinlich durch einen bakteriellen Abbau der Elastase bedingt oder durch eine transiente Störung der Pankreasfunktion. Die Annahme wird durch Studien von WALKOWIAK und HERZIG (2001) gestützt, die belegen, daß Patienten mit einer Villusatrophie pathologisch verminderte Elastasekonzentrationen aufweisen, auch wenn keine primäre Pankreatopathie vorliegt. Im Verlauf der Mukosaregeneration können die Elastasewerte wieder in den Referenzbereich ansteigen.

In der vorliegenden Studie betrug der negative prädiktive Wert 100 % bei einem Cut-Off-Wert von 20,0 µg/g, unabhängig davon, ob in die Berechnung die Daten von Einzelkotproben oder von drei aufeinander folgenden Tagen einfließen. Dieser Wert wurde auch durch MASOERO et al. (2000) beim Menschen ermittelt. Die Autoren kommen zu der Schlußfolgerung, daß der Nachweis von cE1-Werten oberhalb des Cut-offs pankreatogen bedingte Verdauungsstörung ausschließt.

6.2.2.5 Konzentration der cE1 im Kot und der cTLI im Blutserum von Hunden mit Pankreasatrophie oder morphologisch unauffälligem Pankreas

Als letzte Studie zur Validierung der fäkalen cE1-Konzentration in der Diagnostik der klinisch manifesten EPI wurde der Parameter vergleichend zur cTLI-Bestimmung im Blutserum untersucht. Diese Studie belegt eindeutig die gute Differenzierbarkeit zwischen unauffälligem Pankreas und einer Pankreasatrophie, wobei wiederum bei zwei Patienten ohne morphologische Veränderungen im Pankreas pathologische cE1-Werte $< 10,0 \mu\text{g/g}$ gemessen wurden. Bei allen Hunden mit einer Pankreasatrophie lagen die Werte hingegen im eindeutig pathologischen Bereich.

Die Befunde stützen die von MASOERO et al. (2001) getroffene Aussage, daß bei normalen Elastasewerten im Kot eine EPI nahezu ausgeschlossen werden kann. Bei pathologischen Werten muß die Möglichkeit falsch positiver Befunde in Betracht gezogen werden.

Ein zusätzlicher Befund ist das Auftreten von cTLI-Konzentrationen im subnormalen Bereich zwischen $2,5$ und $5,0 \mu\text{g/l}$ (WIBERG et al., 1999a/b) sowohl bei einem Hund mit histologisch unauffälligem Pankreas und einem Patient mit einer Pankreasatrophie. Diese Werte weisen darauf hin, daß auch mittels der cTLI-Bestimmung nicht in jedem Fall eine eindeutige Aussage zur Pankreasfunktion getroffen werden kann. WIBERG et al. (1999a) empfehlen die Wiederholung der cTLI-Bestimmung, da Hunde mit einer Pankreasteilatrophie wiederholt subnormale cTLI-Werte zeigen.

6.2.3 Die diagnostische Relevanz des Pankrolauryl-Tests zum Nachweis einer exokrinen Pankreasinsuffizienz

Der Pankreolauryl-Test (PLT) ermöglicht die Überprüfung der Digestionsfunktion und wurde ursprünglich als Urintest entwickelt (KAFFARNIK und MEYER-BERTENRATH, 1970). Da sich die daraus resultierende Notwendigkeit der Gewinnung von Sammelurin über 10 Stunden als Nachteil insbesondere bei älteren Menschen und Kindern erwies (CAVALLINI et al., 1985, ROSEMEYER et al., 1986), findet mittlerweile ein durch RÖSCH und LORENZ (1980) entwickelter Blutserumtest häufiger Anwendung. Auch in der Tiermedizin bereitet die Gewinnung von Sammelurin Probleme, so daß bei der Anwendung des PLT die Blutserumtestmethode als Blutplasmatest modifiziert und etabliert wurde. Die Modifikation war notwendig, da CHAUDHRY (2002) feststellte, daß beim Hund im Rahmen der labordiagnostischen Aufarbeitung des PLT die Blutserumproben im Gegensatz zu Blutplasmaproben (heparinstabilisiert) häufig hämolytisch waren. Somit wurde in der vorliegenden Studie vor und nach Gabe von Fluoreszeindilaurat (PLT 1) oder Fluoreszein (PLT 2) Blutplasma für die weitere Analyse gewonnen.

Um die Ergebnisse des PLT zum Nachweis einer klinisch manifesten EPI beim Hund bewerten zu können, kam als diagnostische Referenzmethode die morphologische Untersuchung des Pankreas mittels Laparoskopie oder Laparotomie zum Einsatz. Bei Patienten mit der typischen klinischen Symptomatik einer EPI, die keiner morphologischen Untersuchung des Pankreas unterzogen werden konnten, galt eine pathologische cTLI-Konzentrationen $< 2,5 \mu\text{g/l}$ im Blutserum (RIA-Messung) als beweisend für eine EPI / Pankreasatrophie (WILLIAMS und BATT, 1983 / 1988; SIMPSON et al., 1991; SPILLMANN et al., 1994; WILLIAMS, 1995; WILLARD, 1998; WIBERG et al., 1999a). Zusätzlich wurden 5 Hunde in die Studie mit aufgenommen, bei denen histologisch eine chronische Pankreatitis nachgewiesen wurde.

Anhand dieser eindeutigen diagnostischen Kriterien konnten die Patientengruppen „Pankreasatrophie“ (n = 10), „Chronische Pankreatitis“ (n = 5) und „Unauffälliges Pankreas“ (n = 14) gebildet werden. Diese Gruppenbildung war Voraussetzung für eine objektive Bewertung der Unterschiede in der postprandialen Fluoreszeinkonzentration während des PLT 1 und PLT 2 bei Hunden, die nachweislich an einer Pankreatopathie litten bzw. keine Hinweise auf morphologische Veränderungen des exokrinen Pankreas aufwiesen.

Wie die Ergebnisse des PLT der einzelnen Patientengruppen zeigten, bestehen signifikante Unterschiede im Anstieg der postprandialen Fluoreszeinkonzentration in Abhängigkeit von der verwendeten Testsubstanz (Fluoreszeindilaurat im PLT 1 und Fluoreszein im PLT 2) sowie von der Grunderkrankung. Für die statistischen Vergleiche wurde die AUC (area under curve) herangezogen, da die maximale Fluoreszeinkonzentration im PLT 1 und PLT 2 zu individuell unterschiedlichen Zeiten auftraten. Dieses Phänomen ist bereits vom Fettbelastungstest bekannt. Es beruht auf der individuell unterschiedlichen Magenentleerungszeit mit nachfolgend unterschiedlichem zeitlichen Verlauf der Absorption einer Testsubstanz (SPILLMANN, 1995).

Anhand der statistischen Gegenüberstellung der Resultate des PLT 1 und PLT 2 zeigten sich deutlich signifikante Unterschiede in den Patientengruppen „Pankreasatrophie“ und „Unauffälliges Pankreas“, wobei die Fluoreszeinwerte im PLT 2 stets höher lagen. Der Vergleich der drei Patientengruppen im PLT 2 ergab hingegen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Diese Resultate sind Beleg einer höheren Absorption von freiem Fluoreszein als Hinweis auf eine ungestörte intestinale Absorption in allen Patientengruppen, wenn auch im PLT 2 die Absorptionsraten bei Patienten mit chronischen Pankreatopathien geringer erscheinen als in der Gruppe „Unauffälliges Pankreas“. Bei einzelnen Patienten der Gruppen „Pankreasatrophie“ und „Chronische Pankreatitis“ traten auch im PLT 2 äußerst geringe Mengen an Fluoreszein auf, was durch eine intestinal bedingte Malabsorption bedingt sein kann.

In der Gruppe „Chronische Pankreatitis“ war der Unterschied zwischen PLT 1 und PLT 2 nicht signifikant ($p = 0,081$), obwohl Unterschiede in der Höhe der Fluoreszeinkonzentration zwischen beiden Testphasen bestanden. Die Ursache für das Verfehlen der Signifikanz kann in der geringen Gruppengröße liegen.

Von diagnostischer Relevanz zum Nachweis einer EPI ist das Ergebnis des PLT 1, da in dieser Testphase die Spaltung des Fluoreszeindilaurates durch die pankreatogene Cholesterolester-Hydrolase überprüft wird, und der Grad des Anstieges der Fluoreszeinkonzentration im Blutplasma somit die Überprüfung der exokrinen Pankreasfunktion ermöglicht (MEYER-BERTENRATH, 1982). Die statistischen Untersuchungen ergaben signifikant niedrigere Fluoreszeinkonzentrationen bei Patienten mit einer Pankreasatrophie oder chronischen Pankreatitis als bei Hunden mit unauffälligem Pankreasbefund. Dabei bestanden keine

signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen „Pankreasatrophie“ und „Chronische Pankreatitis“. Dies bestätigt eindeutig die Erfahrungen aus der Humanmedizin (LANKISCH et al., 1983; LANKISCH, 1993; DOMINGUEZ-MUNOZ et al., 1995; LEODOLTER et al., 2000).

Um den diagnostischen Wert dieses signifikanten Gruppenunterschiedes im PLT 1 für den Nachweis oder Ausschluß einer EPI/Pankreasatrophie abschließend beurteilen zu können, wurde anhand der Gegenüberstellung der AUC-Daten aus den Gruppen „Pankreasatrophie“ und „Unauffälliges Pankreas“ eine ROC-Kurve (receiver operating characteristics) und ein Sensitivitäts-Spezifitäts-Plot erstellt. Die AUC der ROC betrug 0,879 und bestätigt einen befriedigenden diagnostischen Wert. Im Schnittpunkt der Sensitivitäts- und Spezifitätskurven beim Datenpunkt $0,075 \text{ mg/ml} \cdot \text{h}$ lag die Sensitivität des PLT 1 zum Nachweis einer EPI/Pankreasatrophie bei 80,0 % und die Spezifität bei 78,6 %.

Untersuchungen von LEODOLTER et al. (2000) beim Menschen haben für den PLT unabhängig vom Schweregrad einer EPI eine Sensitivität von 82 % ermittelt. Anhand der in der Humanmedizin unter Verwendung des Sekretin-Cerulein-Tests als direkten Pankreasfunktionstest möglichen Differenzierung der Schweregrade einer EPI, wiesen die Autoren Sensitivitäten für eine schwere EPI von 100 % und für eine milde bis moderate EPI von 70 % nach. Die Spezifität wurde in der angegebenen Studie im Vergleich zu gesunden Probanden bei 100 % ermittelt. Die niedrigere Spezifität der vorliegenden Untersuchungen beruht nicht auf dem Gruppenvergleich von Hunden mit einer Pankreasatrophie und gesunden Tieren, sondern mit Patienten, die an chronischen gastrointestinalen Störungen litten, jedoch morphologisch keine Hinweise auf eine Pankreatopathie aufwiesen. Eine Anzahl von MALFERTHEINER und GLASBRENNER (1995) zusammengefaßten Studien in der Humanmedizin ergaben in Abhängigkeit vom Stadium einer chronischen Pankreatitis und der ausgewählten Kontrollkollektive Sensitivitäten und Spezifitäten für den PLT zwischen 39 – 100% bzw. 55 – 100 %, wobei die globale Sensitivität und Spezifität in der Humanmedizin mit 82 % bzw. 90 % angegeben wird. Somit sind die jeweiligen mathematischen Parameter zur Beurteilung der diagnostischen Wertigkeit eines Testes stark abhängig von den verglichenen Patientenkollektiven.

Zusammenfassend läßt sich für die Untersuchungen zum PLT beim Hund schlußfolgern, das anhand dieses Digestionstests eine Einschätzung der Pankreasfunktion bei dieser Spezies

grundsätzlich möglich ist. Es ist bei seiner Anwendung jedoch zu beachten, daß auch Hunde ohne nachgewiesene Pankreaserkrankungen im PLT pathologische Fluoreszeinkonzentrationen mit einer $AUC < 0,075 \mu\text{g/ml} \cdot \text{h}$ zeigen, was eine geringe Spezifität des Tests zur Folge hat (76,8 %). Diese falsch pathologischen Testergebnisse sind durch sekundäre Pankreasfunktions- oder intestinale Absorptionsstörungen bedingt. Der Test kann somit eine sekundäre Pankreasfunktionsstörung nicht von einer primären unterscheiden (MALFERTHEINER und GLASBRENNER, 1995).

6.2.4 Die diagnostische Relevanz des Ceruletid-Tests zum Nachweis einer exokrinen Pankreasinsuffizienz

Beim Ceruletid-Test beruht die Überprüfung der exokrinen Pankreasfunktion auf dem Nachweis einer Änderung der cTLI-Konzentration im Blutserum nach der parenteralen Applikation des synthetischen Pankreozymin-Cholezystokinin-Analogons Ceruletid (SPILLMANN et al., 1994; SPILLMANN, 1995). Um die diagnostische Relevanz des Tests zur Einschätzung des Grades einer exokrinen Pankreasfunktionsstörung einschätzen zu können, wurden die Testergebnisse von 25 Hunden ausgewertet, bei denen eine morphologische Beurteilung des Pankreas möglich war. Im Gegensatz zu früheren, eigenen Untersuchungen erfolgte dabei die Ermittlung der cTLI-Konzentration anhand eines RIA, der wie in der vorliegenden Arbeit nachgewiesen, verlässlichere Meßdaten liefert als der zuvor verwendete ELISA.

Die Verwendung der Testdaten von Hunden mit morphologisch verifiziertem Pankreasbefund ermöglichte eine eindeutige Gruppeneinteilung der 15 Patienten mit einer Pankreatopathie anhand der Ausprägung des Verlustes an exokrinem Pankreasgewebe (Hochgradige Atrophie, Pankreasteilatrophy) und des histologischen Befundes (Chronische Pankreatitis). Außerdem gelang der Nachweis unauffälliger Pankreata bei 10 Hunden.

Die Auswertung der cTLI-Basalwerte ergab in Übereinstimmung mit der Literatur bei 6 von 7 Tieren der Gruppe „Hochgradige Pankreasatrophie“ pathologische und bei einem Hund subnormale Werte, die im Gruppenmittel signifikant niedriger lagen als bei Patienten der Gruppe „Unauffälliger Pankreasbefund“ (WILLIAMS und BATT, 1983 / 1988; SIMPSON et al., 1991; SPILLMANN et al., 1994; WILLIAMS, 1995; WILLARD, 1998; WIBERG et al., 1999a). Im Gegensatz dazu befanden sich die cTLI-Basalwerte bei 3 von 4 Hunden der

Gruppe „Pankreasteilatrophie“ im subnormalen bzw. Referenzbereich. Laut WIBERG et al. (1999a) weisen Patienten mit einer Pankreasteilatrophie und einer subklinischen EPI wiederholt Werte im subnormalen Bereich auf. Außerdem können bei einem Teil der Tiere cTLI-Konzentrationen im pathologischen oder Referenzbereich auftreten. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen diese Aussage.

Hunde der Gruppe „Chronische Pankreatitis“ und Patienten der Gruppe „Unauffälliges Pankreas“ zeigten cTLI-Basalwerte im Referenzbereich (WILLIAMS und BATT, 1983 / 1988; SIMPSON et al., 1991; SPILLMANN et al., 1994; WILLIAMS, 1995; WILLARD, 1998; WIBERG et al., 1999a). Da bei den Patienten mit einer chronischen Pankreatitis noch kein Substanzverlust an exokrinem Pankreasparenchym auftrat und die Höhe der cTLI-Konzentration mit dem Pankreasgewicht korreliert (SIMPSON et al., 1992), war dieses Ergebnis auch zu erwarten.

Bezüglich der Stimulationsreaktion bei Hunden der Gruppe „Hochgradige Pankreasatrophie“ fiel auf, daß 5 von 7 Tieren nahezu keine Stimulationsreaktion zeigten, was mit eigenen Untersuchungen zum Ceruletid-Test unter Verwendung eines ELISA zur cTLI-Bestimmung übereinstimmt (SPILLMANN et al. 1994, SPILLMANN 1995). Im Gruppendurchschnitt fiel die Stimulationsreaktion signifikant geringer aus als in der Gruppe „Unauffälliges Pankreas“. WIBERG et al. (1999a) beschrieben ähnliche Ergebnisse unter Verwendung eines modifizierten TLI-Stimulationstest, bei dem Cholezystokinin und Sekretin zur Anregung der Pankreasfunktion eingesetzt wurde.

Bei zwei Hunden mit hochgradiger Atrophie traten deutliche Stimulationsreaktionen auf, obwohl beide Tiere kaum noch exokrines Gewebe aufwiesen. Sie erreichten dabei cTLI-Werte im subnormalen oder Referenzbereich, wie es auch bei Patienten mit einer Pankreasteilatrophie der Fall war. Von den 4 Hunden dieser Patientengruppe reagierten die zwei Tiere auf die Pankreasstimulation, die bereits die höheren cTLI-Basalwerte aufwiesen. Die Ergebnisse belegen eine Überlappung der Stimulationswerte zwischen Patienten mit hochgradiger Pankreasatrophie oder Pankreasteilatrophie, was die diagnostische Verwertung des Ceruletid-Tests zur Differenzierung des Grades eines Parenchymverlustes fraglich erscheinen läßt, zumal WIBERG et al. (1999a) nachwiesen, daß bei Hunden mit einer subklinischen EPI infolge einer Pankreasteiltrophie weder anhand der cTLI-Basalwerte noch anhand der Stimulationstreaktion eingeschätzt werden kann, ob der Patient einer

Enzymsubstitution bedarf oder nicht. Dies war nur durch die Beurteilung klinischer Symptome möglich. Die Autoren schlußfolgern daraus, daß zum Nachweis einer subklinischen EPI infolge einer partiellen Pankreasatrophie wiederholte cTLI-Messungen einem Pankreasstimulationstest vorzuziehen sind.

In der Gruppe „Chronische Pankreatitis“ reagierten 3 von 4 Hunden kaum auf die Pankreasstimulation mit Ceruletid und ein Hund zeigte eine Stimulation über den oberen Referenzwert von 35,0 µg/l hinaus (WILLIAMS und BATT, 1983 / 1988). Ähnliche Reaktionen waren bei Hunden der Gruppe „Unauffälliges Pankreas“ zu beobachten. So blieb bei einem Hund die Stimulationsreaktion nahezu aus, und 5 Hunde zeigten Stimulationswerte, die deutlich über den oberen Referenzwert hinaus gingen. Bei nur 4 Hunden blieb die cTLI-Konzentration im Referenzbereich.

Untersuchungen zur Überprüfung der Reaktion von Enzymen im Blutserum auf eine Evokation im Rahmen der Diagnostik der chronischen Pankreatitis führten beim Menschen zu der Einschätzung, daß diese Tests aufgrund ihrer geringen Spezifität keine diagnostische Bedeutung haben (MALFERTHEINER und GLASBRENNER, 1995). Da in den vorliegenden Untersuchungen sowohl bei Hunden mit einer chronischen Pankreatitis als auch bei Patienten ohne morphologische Pankreasveränderungen keine oder übersteigerte Reaktionen auf die Stimulation mit Ceruletid auftraten, ist es im Bezug zu den humanmedizinischen Erkenntnissen unwahrscheinlich, daß man anhand des Ceruletid-Tests im Einzelfall eindeutig eine chronische Pankreatitis bestätigen oder ausschließen kann. Zu einer ähnlichen Einschätzung führte eine Studie zum Ceruletid-Test bei der Katze (SPILLMANN et al. 2000). Interessant bleibt jedoch die Fragestellung, ob Abflußstörungen im Pankreasgangsystem oder der Papilla minor zu einem Rückstau an Pankreassekret und somit zur erhöhten Regurgitation von Trypsinogen ins Blut führen, wenn das Pankreas exogen stimuliert wird. Da diese Störungen primär durch Erkrankungen der Ausflußbahnen des Pankreas oder indirekt durch Entzündungen der Duodenalschleimhaut bedingt sein könnten, wäre es hypothetisch möglich, anhand des Ceruletid-Tests eine Indikationsstellung zur ERCP beim Hund zu finden. Dieser Fragestellung sollte im Zusammenhang mit der Etablierung dieses bildgebenden Verfahrens beim Hund nachgegangen werden.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß anhand der cTLI-Reaktion im Blutserum von Hunden nach parenteraler Stimulation mit Ceruletid eine deutliche Unterscheidung zwischen

Hunden mit einer Pankreasatrophie und einem unauffälligen Pankreas getroffen werden kann. Der Test erbringt jedoch weder zusätzliche Informationen über die funktionelle Reservekapazität der Bauchspeicheldrüse noch vermag er Patienten mit einer chronischen Pankreatitis eindeutig von Hunden mit einem gesunden Pankreas zu unterscheiden. Seine klinische Bedeutung könnte gegebenenfalls darin bestehen, daß eine ausbleibende oder übersteigerte Stimulationsreaktion bei Hunden mit cTLI-Basalwerten im Referenzbereich als Hinweis auf eine primäre Pankreatopathie oder sekundäre Sekretionsstörung des Pankreas gewertet werden könnte. Die Bestätigung oder Ablehnung dieser Hypothese kann nur im Zusammenhang mit der Etablierung der ERCP als Diagnostikum zum Nachweis von Pankreasgangveränderungen erfolgen.

6.3 Moderne bildgebende Verfahren zur Diagnostik von Erkrankungen des exokrinen Pankreas

Neben der Labordiagnostik besitzen die bildgebenden Verfahren eine entscheidende Rolle in der Diagnostik von Erkrankungen des exokrinen Pankreas. Durch die Schwierigkeit der bildlichen Wiedergabe morphologischer Veränderungen des Organs mittels konventioneller Röntgenmethoden, ist die Human- und Veterinärmedizin auf die Nutzung fortgeschrittenerer Verfahren angewiesen. Ein Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit war daher die Bewertung der Laparoskopie und kontrastmittelverstärkten Computertomographie zum Nachweis des caninen Pankreas und seiner morphologischen Veränderungen. Zusätzlich wurde untersucht, ob die in der Humanmedizin routinemäßig in der Pankreasdiagnostik eingesetzte, endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie als ein diagnostisches Verfahren beim Hund in die Veterinärmedizin eingeführt werden sollte und kann.

6.3.1 Die Wertigkeit der Laparoskopie in der Diagnostik von Erkrankungen des exokrinen Pankreas

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführten Untersuchungen zur Laparoskopie konnten im Einklang mit der Literatur eindeutig nachweisen, daß dieses bildgebende Verfahren beim Hund neben einer direkten visuellen Beurteilung des gesamten Pankreas mit der Entnahme von Biopaten zur histologischen Untersuchung auch das Lösen kleinerer Verwachsungen mittels minimalinvasiver Chirurgie ermöglicht (GEYER, 1973; GEYER und SCHÄFER, 1979; MAGNE, 1990; KRAFT, 1993; WACKES, 1996; SOPRIA et al., 1998; TWEDT, 1999/2001). Bei starken Verwachsungen im Pankreas-Leber-Bereich hingegen ist der diagnostische Nutzen des Verfahrens im Sinne einer Organdarstellung deutlich eingeschränkt. In diesen Fällen bleibt weiterhin der diagnostische und therapeutische Einsatz einer Laparotomie indiziert.

Der diagnostische Wert einer Pankreasbiopsie ist hoch einzuschätzen, zumal nachgewiesen werden konnte, daß das Risiko systemischer Komplikationen infolge lokaler Verletzungen des Pankreas durch die Probenentnahme mittels Biopsiezange gering ist. Die histologische Untersuchung ermöglicht eine Differenzierung zwischen nicht entzündlich und entzündlich bedingten Pankreatopathien sowie den Nachweis akuter oder chronischer Entzündungsprozesse. Einschränkungen ergeben sich bei fokalen Pankreasveränderungen,

wenn diese während der Laparoskopie nicht biopsiert wurden. Dies ist für zwei Patienten mit leichten bzw. schweren Verwachsungen des Pankreas mit den Nachbarorganen anzunehmen, bei denen das Drüsengewebe in der Biopsie jedoch histologisch unauffällig war. Gleiches gilt für 2 Hunde, die makroskopisch eine fast vollständige Atrophie bzw. eine Teilatrophie des Pankreas aufwiesen. Durch die Biopsientnahme aus Bereichen mit herdförmig erhaltenem Drüsengewebe wurden histologisch unauffällige Proben gewonnen. WIBERG et al. (1999a) schildern ähnliche Beobachtungen und weisen auf ein ungleichmäßiges Verteilungsmuster pathologischer Veränderungen im Pankreas hin. Somit kann die Wahl der Biopsiestelle das histologische Ergebnis maßgeblich beeinflussen.

In Auswertung der postlaparoskopischen Verlaufsuntersuchungen ist festzustellen, daß kein Eingriff zu systemischen Komplikationen geführt hat, obwohl in einigen Fällen starke Erhöhungen der Blutplasmaaktivitäten von Amylase und Lipase auftraten. Dennoch scheint es zur Verhinderung von Folgekomplikationen ratsam, den Patienten nach dem Eingriff noch einen Tag lang nüchtern zu halten und das Anfüttern vom klinischen Allgemeinbefinden, dem abdominalen Palpationsbefund sowie den Resultaten hämatologischer und blutchemischer Untersuchungen abhängig zu machen. Im Rahmen der postoperativen Patientenüberwachung sollten die Blutplasma-Aktivitäten von Amylase und Lipase über 2-3 Tage hinweg kontrolliert werden, um bei einem starken Anstieg der Parameter rechtzeitig vorbeugende therapeutische Maßnahmen zu ergreifen, die eventuelle Komplikationen im Sinne einer akuten Pankreatitis mit systemischen Störungen verhindern.

Zu ähnlichen Erkenntnissen führte eine experimentelle Studie von HARMOINEN et al. (2002), in der bei gesunden 4 Hunden laparoskopisch Pankreasbiopsate entnommen wurden. Nach einer klinischen und labordiagnostischen Kontrollphase von 7 bzw. 21 Tagen wurden die Tiere euthanasiert und das Pankreas morphologisch-histologisch untersucht. Alle Tiere zeigten postoperativ keine Hinweise auf lokale oder systemische Störungen, und die labordiagnostische Kontrolle der Amylase- und Lipaseaktivität sowie der cTLI-Konzentration im Blutserum ergaben lediglich bei einem Tier einen kurzfristigen Anstieg dieser Pankreasparameter. In der Sektion waren nur bei zwei Hunden morphologisch und histologisch lokale Veränderungen im Sinne einer nicht eitrigen Entzündung festzustellen. Auch die Autoren dieses Artikels kommen zu der Auffassung, daß die Laparoskopie beim Hund ein sicheres diagnostisches Verfahren darstellt.

Zusammenfassend läßt sich schlußfolgern, daß die Laparoskopie mit Pankreasbiopsie zur sinnvollen Erweiterung der diagnostischen Möglichkeiten bei der Erkennung und Feindifferenzierung morphologisch bedingter Pankreaserkrankungen des Hundes beiträgt. Dadurch werden neue Wege in der prognostischen Beurteilung und Therapie von Pankreatopathien eröffnet.

6.3.2 Die Anwendbarkeit der Computertomographie in der Diagnostik von Erkrankungen des exokrinen Pankreas

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen wurden computertomographische Aufnahmen des Abdomens von 18 Hunden ausgewertet, bei denen in der weiteren Diagnostik das Pankreas während einer Laparoskopie, Laparotomie oder Sektion morphologisch untersucht werden konnten. Die Studie belegt, daß sich die Bauchspeicheldrüse des Hundes und ihre pathologischen Veränderungen sehr gut mittels kontrastmittelverstärkter Computertomographie darstellen lassen. Zu ähnlichen Einschätzungen gelangten ASSHEUER und SAGER (1996), KNEISSL und POSCH (1999) sowie PROBST und KNEISSL (2001). Dabei lagen die in der vorliegenden Arbeit zur Kontrastierung der intraabdominalen Organe verwendete Jodkontrastmittelmenge von 2,0 ml/kg KM und die gewählte Schichtdicke von 2 – 3 mm in ähnlichen Bereichen, wie sie KNEISSL und POSCH (1999) sowie PROBST und KNEISSL (2001) für ihre Untersuchungen wählten.

In den CT-Aufnahmen von 4 Hunden mit laparoskopisch bestätigtem unauffälligen Pankreas stellte sich bei 3 Tieren das Organ im Nativbild und in der Kontrastdarstellung als scharf vom umgebenden Gewebe abgegrenztes, homogenes Organ dar, das sich gut von den umliegenden Strukturen differenzieren ließ. Dies entspricht den in der Humanmedizin gültigen Grundsätzen (WEGENER, 1992; HAAGA, 1994). Wie auch durch PROBST und KNEISSL (2001) beschrieben, konnte der Lobus pancreatis dexter entlang des Duodenum nach kaudal verfolgt werden und der Lobus pancreatis sinister verlief kaudal des Magens nach links. Die Pankreasgänge waren nicht darstellbar.

Bei einem Hund mit nachweislich unauffälligem Pankreas war das Organ weder nativ noch im kontrastmittelverstärkten CT-Bild nachweisbar. Da das Tier ausgesprochen mager war, besteht der Verdacht, daß die schlechte röntgenologische Abgrenzbarkeit des Organs durch ungenügendes intraabdominales Fettgewebe bedingt war, wie es für dünne Menschen

beschrieben ist (ANACKER et al., 1977; WEGENER, 1992). Bei diesen Patienten ist das Pankreas jedoch durch eine Kontrastmittelverstärkung darstellbar, was sich bei dem in der vorliegenden Arbeit untersuchten Hund nicht verwirklichen ließ. Als Ursachen dafür kommen methodische Fehler in Frage. So bekam das Tier aufgrund eines Gerätefehlers nur die Hälfte der Kontrastmitteldosis, was zur mangelhaften Kontrastierung des Organs geführt haben kann. Auch ist infolge der bei diesem Hund aufgetretenen, hochgradigen intestinalen Aufgasungen eine Dislokation des Organs in Richtung Leber zu diskutieren. Da eine CT-Kontrolluntersuchung nicht möglich war, bleiben diese Überlegungen spekulativ. Für nachfolgende Untersuchungen ist jedoch die Schlußfolgerung zu ziehen, daß bei abgemagerten bis kachektischen Tieren eine Differenzierung des Pankreas in der Nativaufnahme schwierig sein kann und darauf geachtet werden muß, daß die nachfolgende Kontrastmitteldarstellung *lege artis* verläuft, um nicht die Fehldiagnose einer Pankreasatrophie zu provozieren.

Das atrophierte Pankreas ist bei hochgradigem Ausmaß des Parenchymverlustes in der CT nicht zu sehen. Bei Patienten mit einem Anteil an Restgewebe läßt sich dieses im CT auch darstellen, wobei sogar eine Differenzierung der betroffenen Pankreasschenkel möglich ist. Da es für den Hund im Gegensatz zum Menschen aufgrund der rassenbedingten, stark unterschiedlichen Körpergrößen keine einheitlichen Pankreasdimensionen gibt, können die Ausmaße des Organs stets nur subjektiv beurteilt werden. Bei den Patienten mit einer Pankreasteilatrophie war die Verminderung der Organgröße jedoch gegenüber den CT-Bildern unauffälliger Patienten deutlich zu erkennen. Vergleichbare Untersuchungen finden sich in der Literatur bisher nicht.

Bei den drei Hunden, die morphologisch-histologisch im exokrinen Pankreas akute oder chronische Entzündungen mit bzw. ohne Nekroseherde aufwiesen, waren im CT-Bild Veränderungen darstellbar, die den in der Humanmedizin beschriebenen Erkrankungsbildern entsprachen (WEGENER, 1992; VOGEL, 1993; HAAGA, 1994). Dabei konnte anhand der Kontrastdarstellung eindeutig zwischen nekrotischem und vitalem Gewebe unterschieden werden, was eine Einschätzung des Ausprägungsgrades, der Verteilung und der Größe von Nekroseherden ermöglicht und somit für die Indikationsstellung und Planung notwendiger invasivtherapeutischer Eingriffe herangezogen werden kann. In der Humanmedizin wird dies als der entscheidende Vorteil der CT gegenüber anderen bildgebenden Verfahren gewertet (VOGEL, 1993, HAAGA 1994).

Für den bei einem Patienten mit chronischer Pankreatitis festgestellten, gekammerten Nekroseherd im Lobus pancreatis sinister kommen differentialdiagnostisch Pseudozyste, Abszeß oder zystische Tumore in Frage (ANACKER et al., 1977; HAAGA, 1994). Die chirurgische Intervention bei diesem Patienten bestätigte einen Nekroseherd im bezeichneten Pankreasteil, der entfernt wurde. Die bakteriologische Untersuchung ergab einen sterilen Prozeß, der als steriler Abszeß oder als Pseudozyste gewertet werden kann. Ähnliche Befunde schildern BELLENGER et al. (1989). Pseudozysten treten beim Hund selten infolge entzündlicher Pankreaserkrankungen oder Traumen auf, sind bereits sonographisch darstellbar und können mit farbloser bis pink-cremiger, visköser Flüssigkeit gefüllt sein (BELLENGER et al., 1983; RUTGERS et al., 1985; WOLFSHEIMER et al., 1991; SMITH und BILLER, 1998; VAN ENKEFORT et al., 1999). Der Vorteil der CT gegenüber der Sonographie ist darin zu sehen, daß eine eindeutigere Einschätzung des räumlichen Ausmaßes und der Lokalisierung intrapankreatischer Prozesse möglich ist, die für den Chirurgen in der Planung eines therapeutischen Eingriffes genutzt werden kann.

Das verhältnismäßig häufige Auftreten von Verwachsungen des Pankreas mit umliegenden Organen (22,2 % aller Fälle) stellt eine Besonderheit dar, da sie in der beim Hund beobachteten Form beim Menschen nicht beschrieben ist. Sie werden als Fehlheilung einer akuten Pankreatitis angesehen (BELLENGER et al., 1989), die höchstwahrscheinlich darin begründet ist, daß im Gegensatz zum Menschen das Pankreas des Hundes nicht retroperitoneal liegt (SCHUMMER und VOLLMERSHAUS, 1987 a/b). Diese Veränderung stellt die höchste Herausforderung an die Interpretation eines CT-Bildes beim Hund dar, da sich Verwachsungen mit Nachbarorganen computertomographisch ähnlich darstellen, wie Exsudationen bei einer akuten Pankreatitis. Lokale Verwachsungen mit der Bauchwand lassen sich relativ klar erkennen, wie die Bilder eines Patienten zeigen. Treten jedoch diffuse Adhäsionen mit den Nachbarorganen des Pankreas auf, ist eine Differenzierung zu Exsudationen, wie sie in der Humanmedizin beschrieben werden, schwierig (WEGENER, 1992; HAAGA, 1994; KEOGAN und BAKER, 1995). Als Hinweis auf Entzündungsprozesse kann ein erweiterter Pankreasgang gewertet werden, wie er bei einem Patient mit schwersten Verwachsungen infolge einer chronischen Pankreatitis mit akuter Nekrose beobachtet wurde. Differentialdiagnostisch kommen für einen erweiterten Pankreasgang im CT auch maligne Prozesse in Frage (ANACKER et al., 1977; WEGENER, 1992; VOGEL, 1993; HAAGA, 1994). Beim Hund wurden sonographisch darstellbare Gangerweiterungen bisher im Zusammenhang mit der akuten Pankreatitis beschrieben (LAMB, 1989). Die endgültige

Differenzierung zwischen Verwachsung und Exsudation erfolgte bei allen in der vorliegenden Arbeit untersuchten Tieren letztendlich laparoskopisch oder mittels Laparotomie. Die CT war in diesen Fällen letzte Entscheidungshilfe zur Invasivdiagnostik und nicht das endgültige Untersuchungsverfahren zur Verifizierung der Enddiagnose.

Die letzte Untersuchungsgruppe enthielt 3 Patienten mit einem Pankreaskarzinom. Bei allen Hunden wurden übereinstimmend ein deutlich vergrößertes, unregelmäßig begrenztes Pankreas, Verkalkungen in unterschiedlichen Lokalisationen, stark verdickte Duodenalwände sowie Hinweise auf intraabdominale Metastasen gefunden. Bei zwei Tieren war zusätzlich das Pankreas nicht von Duodenum zu differenzieren. Die nachgewiesenen pathologischen Veränderungen werden in der Humanmedizin als deutliche Hinweise auf ein Pankreaskarzinom bewertet (ANACKER et al., 1977; WEGENER, 1992; HAAGA, 1994). Insbesondere der Nachweis von Metastasen ermöglicht eine eindeutige Abgrenzung des Erkrankungsprozesses von einer chronischen Pankreatitis (ANACKER et al., 1977).

Schlußfolgernd läßt sich zusammenfassen, das anhand der kontrastmittelgestützten CT sowohl das normale Pankreas des Hundes als auch intra- und peripankreatische Veränderungen klar dargestellt werden können. Die Untersuchungen belegen, daß die CT eine Erweiterung der Diagnostik von akuter und chronischer Pankreatitis, pankreatischen Pseudozysten/Abszessen und Tumoren des exokrinen Pankreas darstellt. Da die Pankreasatrophie des Hundes bereits labordiagnostisch diagnostiziert werden kann, ist die CT bei dieser Erkrankung nicht unbedingt indiziert. Probleme in der Interpretation von CT-Befunden können sich bei sehr mageren Tieren oder bei der Differenzierung zwischen akuten Exsudationen und Verwachsungen des Pankreas mit umliegenden Organen ergeben.

6.3.3 Die Anwendbarkeit der ERCP beim Hund

Die Untersuchungen zur ERCP belegen erstmalig anhand einer größeren klinischen Studie, daß dieses bildgebende Verfahren bei Hunden > 10 kg KM durchführbar ist. Die Erfolgsraten in der Darstellung von mindestens einer Papille (85,3 %) bzw. von 2 Papillen (61,8 %) sind vielversprechend und bestätigen die Untersuchungen von FALKENSTEIN et al. (1974).

Durch Behebung der Ursachen, die ein Auffinden der Papilla major oder minor verhindern, ist eine deutliche Verbesserungen der endoskopischen Darstellung dieser anatomischen

Strukturen möglich. So können die Duodenalschleimhaut verunreinigende und dadurch die Sicht behindernde Schleim-, Haar- und Kotablagerungen durch eine intensive, endoskopisch geführte Spülung des Duodenums beseitigt werden. Für Hunde mit einer Körpermasse < 10,0 kg und Katzen sind spezielle Endoskope mit kleinerem Außendurchmesser wünschenswert. Dennoch ist bei einem gewissen Prozentsatz der Patienten auch in Zukunft zu erwarten, daß eine Papillendarstellung nicht möglich ist, wie es bei Hunden mit vermindertem Magentonus und hochgradigen Veränderungen der Duodenalschleimhaut beobachtet wurde.

Lag die Erfolgsrate von FALKENSTEIN et al. (1974) zur Darstellung eines der beiden Gangsysteme bei 40 %, betrug sie in der vorliegenden Studie 73,5 %, wobei in jeweils 61,8 % der Fälle eine Cholangiographie bzw. Pankreatikographie möglich war. Die Darstellung des Ductus choledochus und der Ducti pancreatici beim gleichen Patienten war in 55,9% der durchgeführten 34 Untersuchungen möglich. Studien zum Trainingserfolg beim Erlernen der Methodik der ERCP haben gezeigt, daß Humanmediziner innerhalb gastroenterologischer Fortbildungen eine ausreichende Sicherheit in der Methode erst erreichten, nachdem sie 160 Cholangiographien und 140 Pankreatikographien durchgeführt hatten. Ein vollständiges Beherrschen sämtlicher diagnostischer und therapeutischer ERCP Methoden lag nach einer Anzahl von 180 – 200 eigenständigen, unter Anleitung durchgeführten Untersuchungen vor (JOWELL et al., 1996). Eine weitere prospektive Studie zum Lernerfolg belegt, daß die Anzahl erfolgreicher Kanülierungen einer Papille bis zur 40. ERCP sehr stark linear ansteigt. Eine 85%ige Sicherheit der selektiven Kanülierung des Ductus pancreaticus des Menschen wird jedoch nicht erreicht, bevor 70 ERCP eigenständig durchgeführt wurden. Die 85%ige Sicherheit der selektive Kanülierung des Ductus choledochus ist erst nach mindestens 100 ERCP zu erwarten (WATKINS et al., 1996).

Die in der vorliegenden Studie bereits nach wenigen Untersuchungen erzielte hohe Erfolgsrate bei Hunden > 10,0 kg KM läßt den Schluß zu, daß die Bestrebungen fortgesetzt werden sollten, dieses bildgebende Verfahren in der Diagnostik morphologischer Störungen der duodenalen Papillen und der Gallen- bzw. Pankreasgänge einzusetzen. Erste Nachweise pathologischer Befunde und der erfolgreiche therapeutische Einsatz der endoskopisch geführten Papillotomie bei einem Hund belegen, daß die ERCP eine wertvolle Ergänzung in der Diagnostik und minimalinvasiven Therapie von Gallen- und Pankreasgangveränderungen bei dieser Spezies darstellen wird.

6.4 Bewertung der Untersuchungen zu neuen labordiagnostischen und bildgebenden Verfahren in der Diagnostik von Erkrankungen des exokrinen Pankreas beim Hund

Um den diagnostischen Stellenwert der innerhalb dieser Habilitationsschrift vorgestellten labordiagnostischen Methoden, Funktionstests und bildgebenden Verfahren in der Pankreasdiagnostik des Hundes abschließend zu bewerten, sollen im Folgenden die Möglichkeiten des Einsatzes der Bestimmung der cE1- und cCRP-Konzentration zum Nachweis und zur Schweregradeinteilung einer akuten Pankreatitis vorgestellt werden. Danach erfolgt die Angabe der Schlußfolgerungen, die sich aus den Studien zu unterschiedlichen Labormethoden und Funktionstests in der Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz ergeben haben. Den Abschluß bilden Ausführungen zum möglichen Stellenwert der untersuchten bildgebenden Verfahren Laparoskopie, CT und ERCP bei der Erkennung und Differenzierung von Pankreatopathien des Hundes.

6.4.1 Einsatzmöglichkeit der cE1- und cCRP-Ermittlung im Blutserum innerhalb der Diagnostik der akuten Pankreatitis des Hundes

Im Sinne einer effektiven und zeitökonomischen Diagnostik und Schweregradeinteilung einer akuten Pankreatitis stellt sich die Frage, an welcher Stelle der diagnostischen Aufarbeitung eines Falles die Ermittlung der cE1- und cCRP-Konzentration indiziert ist.

Derzeit beruht die Diagnostik und Schweregradeinteilung einer akuten Pankreatitis auf der Ermittlung und Beurteilung klinischer Symptome und der labordiagnostischen Überprüfung der Amylase- und Lipaseaktivität im Blutserum. Der Nachweis möglicher Organinsuffizienzen und Stoffwechsellentgleisungen erfolgt anhand der blutchemischen Organprofile als Hinweis auf systemische Komplikationen. Bei Erhärtung des Verdachtes auf eine akute Pankreatitis kommt die abdominelle Sonographie oder die Laparotomie zur Anwendung, wobei nicht selten die Pankreatitis Zufallsbefund einer Laparotomie aufgrund des Verdachtes auf eine andere intraabdominale Erkrankung ist. Röntgenologische Untersuchungen sind nur im Sinne einer differentialdiagnostischen Abklärung anderer, schmerzhafter intraabdominaler Erkrankungen zu werten, da die Darstellbarkeit des Pankreas mittels konventioneller Röntgenmethoden sehr starken Einschränkungen unterliegt.

Probleme in diesem diagnostischen Ablauf zeigen sich bei der Differenzierung zwischen akuter Pankreatitis mit sekundärer Niereninsuffizienz und primärer Niereninsuffizienz mit sekundärer Erhöhung der Amylase- und Lipaseaktivität im Blutplasma sowie bei der Abgrenzung nicht pankreatogener Ursachen des Anstieges dieser Enzyme. Zur Lösung dieses diagnostischen Dilemmas scheint in Auswertung der vorliegenden Untersuchungen die Ermittlung cE1-Konzentration im Blutserum eine wichtige Hilfestellung geben zu können. Aufgrund ihres rein pankreatogenen Ursprungs und der Erkenntnis, daß die Konzentration des Enzyms bei Niereninsuffizienzen nicht signifikant erhöht ist, kann sie dazu beitragen, eine echte Pankreatitis von anderen Grunderkrankungen zu differenzieren, die zur Erhöhung der Amylase- und Lipaseaktivität ohne Pankreaserkrankung führen. Wird die Indikation zur cE1-Bestimmung im Blutserum in diesem Zusammenhang gesehen, kann eine durch die ELISA-Methode bedingte, relativ lange Bestimmungszeit toleriert werden. Im Gegensatz zur Ermittlung der Amylase- und Lipaseaktivität besteht für den cE1-Nachweis bisher keine Schnelltestmethode, so daß er an ein Speziallabor gebunden ist.

Ein weiteres Problem in der Pankreatitisdiagnostik beim Hund stellt der rechtzeitige Nachweis von Pankreasnekrosen dar, die im hohen Maße mit einem letalen Verlauf der Erkrankung einhergehen. Sie können zwar durch die verbesserte Ultraschalldiagnostik sonographisch erkannt werden, das Verfahren steht aber in der tierärztlichen Praxis nicht in jedem Fall zur Verfügung oder intestinale Aufgasungen verhindern eine Darstellung des Organs und somit eine exakte Diagnosestellung. Hier bietet sich der Einsatz der cCRP-Bestimmung im Blutserum an. Schlußfolgernd aus den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchungen ist zu erwarten, daß bei klinischen und labordiagnostischen Hinweisen auf eine akute Pankreatitis hohe cCRP-Werte auf nekrotische Prozesse im Organ hindeuten und somit zur Indikationsstellung für weiterführende diagnostische Verfahren wie Sonographie, Computertomographie oder Laparotomie herangezogen werden können. Obwohl Untersuchungen zur Sensitivität und Spezifität des Parameters in der Schweregradeinteilung noch fehlen, verspricht die Ermittlung der cCRP-Konzentration im Blutserum in Anlehnung an die Erfahrungen in der Humanmedizin eine Verbesserung der Prognostik akuter Pankreatitiden beim Hund.

6.4.2 Der Stellenwert unterschiedlicher Labormethoden und Funktionstests in der Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz des Hundes

Die Fülle unterschiedlicher Labormethoden und Funktionstests zur Diagnostik einer exokrinen Pankreasinsuffizienz beim Hund wirft die Frage auf, welcher Test denn nun geeignet ist, diese meist durch eine Pankreasatrophie hervorgerufene Funktionsstörung des caninen Pankreas sicher auszuschließen oder nachzuweisen.

Anhand der vorliegenden Untersuchungen kann die Ermittlung der cE1-Konzentration im Kot aufgrund des hohen negativen prädiktiven Wertes (100 %) für den sicheren Ausschluß der klinisch manifesten EPI herangezogen werden, wenn die ermittelten Meßwerte $> 20,0 \mu\text{g/g}$ liegen. Dies ist von Vorteil, da die EPI mit einer rasseabhängigen Prävalenz von maximal 0,03 - 0,8 % relativ selten vorkommt. Der Parameter wird weder vom Zeitpunkt der Kotentnahme, der Fütterungsfrequenz noch von einer Enzymsubstitution beeinflusst. Allerdings empfiehlt sich aufgrund der ungleichmäßigen Verteilung der cE1 im Kot, daß die an ein Speziallabor zu versendende Probe aus mehreren Lokalisationen eine Defäkation gewonnen und nachfolgend homogenisiert wird. Treten pathologische cE1-Werte auf, muß das Ergebnis in Abhängigkeit von der Rasse und des Kotwassergehaltes beurteilt werden, da auch klinisch gesunde Tiere der für eine Pankreasatrophie prädisponierten Rassen DSH und Collie gelegentlich pathologische cE1-Werte aufweisen können und wässrige Diarrhoen zu einer Verdünnung der cE1-Konzentration führen. Durch die Möglichkeit falsch pathologischer Werte ist die diagnostische Möglichkeit der cE1-Ermittlung im Kot zwar eingeschränkt, dies kann durch Wiederholungsuntersuchungen jedoch ausgeglichen werden, da Patienten mit einer klinisch manifesten EPI permanent pathologische cE1-Werte zeigen. Der Parameter ist aber nicht geeignet, die subklinische EPI (SEPI) infolge einer Pankreasteilatrophy sicher nachzuweisen. Niedrige Werte $< 60 \mu\text{g/g}$ können nur hinweisend sein.

Zur Diagnostik der SEPI eignet sich hingegen der wiederholte Nachweis subnormaler cTLI-Konzentrationen im Blutserum ($2,5 - 5,0 \mu\text{g/l}$) bei klinisch unauffälligen Hunden oder Patienten mit gastrointestinalen Symptomen, die untypisch für eine klinisch manifeste EPI sind. Wie den vorliegenden Untersuchungen zu entnehmen ist, sollte zur Ermittlung der cTLI-Konzentration im Blutserum ein speziesspezifischer RIA verwendet werden.

Besitzt die cE1-Ermittlung einen hohen diagnostischen Wert zum Ausschluß einer klinisch manifesten EPI, liegt der Vorteil der Messung der cTLI-Konzentration im Blutserum darin, daß dieser Parameter einen ausgesprochen hohen diagnostischen Wert zum Nachweis einer klinisch manifesten EPI besitzt, wenn die Werte $< 2,5 \mu\text{g/l}$ sind. Somit eignet sich der cTLI-Wert zur Bestätigung eines EPI Verdachtes. Die vorliegende Arbeit konnte jedoch im Einklang mit der Literatur nachweisen, daß cTLI-Werte im Referenzbereich das Bestehen einer Pankreasteilatrophie oder chronischen Pankreatitis nicht ausschließen, und ein Hund trotz normaler cTLI-Werte an dieser Störung leiden kann. Bisher gibt es keine labordiagnostische Nachweismethode, betroffene Patienten sicher zu erkennen. Die Vermutung, daß eine exogene Pankreasstimulation im Rahmen des Ceruletid-Tests diese diagnostische Lücke schließen kann, konnte anhand der hier dargestellten Untersuchungen nicht bestätigt werden. Ob der Ceruletid-Test eine diagnostische Bedeutung zum Nachweis von Ausflußstörungen des Pankreassekretes erlangen könnte, bleibt weiterführenden Untersuchungen im Zusammenhang mit der Etablierung der ERCP beim Hund vorbehalten.

Der Pankreolauryl-Test wird sich in der Diagnostik der EPI des Hundes aufgrund seiner aufwendigen Durchführung und geringen Spezifität nicht durchsetzen können, obwohl Hinweise bestehen, daß er bereits bei Pankreasfunktionsstörungen infolge einer chronischen Pankreatitis ohne schwerwiegenden Pankreasparenchymverlust pathologische Testergebnisse zeigt.

6.4.3 Der Stellenwert unterschiedlicher bildgebender Verfahren in der Diagnostik von Erkrankungen des exokrinen Pankreas des Hundes

Anhand der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen zur diagnostischen Einsetzbarkeit der bildgebenden Verfahren Laparoskopie, CT und ERCP konnte festgestellt werden, daß alle drei Methoden eine Erweiterung der bisherigen diagnostischen Möglichkeiten, wie konventionelles Röntgen und abdominelle Sonographie, darstellen.

Die Laparoskopie mit Pankreasbiopsie trägt dahingehend zur sinnvollen Erweiterung der diagnostischen Möglichkeiten bei, daß sie Nachweis und Feindifferenzierung insbesondere chronischer Erkrankungen des Pankreas ermöglicht, wie z.B. die bisher kaum diagnostizierbare chronische Pankreatitis, die Pankreasteilatrophie oder pankreatische Adhäsionen. Dabei ist das Risiko systemischer Komplikationen bei diesem Verfahren äußerst

gering. Sein einziger Nachteil besteht in der Aufwendigkeit und den Kosten der Methode sowie der Notwendigkeit einer Anästhesie, so daß ihr Einsatz nur unter strenger Indikationsstellung und Beachtung der Narkosefähigkeit des Patienten gerechtfertigt ist.

Die ebenfalls unter Vollnarkose des Hundes durchzuführende kontrastmittelgestützte CT kann mit zunehmender räumlicher und finanzieller Zugänglichkeit in der Veterinärmedizin zu einer wichtigen Ergänzung der sonographischen Untersuchung des exokrinen Pankreas werden. Die Möglichkeit, das normale Pankreas des Hundes und intra- sowie peripankreatische Veränderungen in ihrer Lokalisation und Ausdehnung eindeutig darstellen zu können, verspricht eine Erweiterung der Diagnostik akuter und chronischer Pankreatitiden, pankreatischer Pseudozysten und Abszesse sowie Tumoren des exokrinen Pankreas. Dies ist insbesondere im Hinblick auf die Indikationsstellung und Planung minimalinvasiver oder chirurgischer Eingriffe von Vorteil.

Die Untersuchungen zur ERCP erlauben die Einschätzung, daß dieses bildgebende Kombinationsverfahren aus Endoskopie und Röntgen neue Möglichkeiten des Nachweises und der Therapie morphologischer Störungen der intraduodenalen Papillae major, minor und accessorius sowie der gallenabführenden Wege und der Pankreasgänge in sich birgt. Mit zunehmender Erfahrung und methodischer Sicherheit in dieser Methode kann sie in der Kleintiermedizin einen ähnlichen Stellenwert wie in der Humangastroenterologie erlangen.

7. Zusammenfassung

Im Rahmen der Diagnostik akuter und chronischer Erkrankungen des exokrinen Pankreas des Hundes wurden eine Reihe neuer labordiagnostischer Methoden, Pankreasfunktionstests sowie bildgebender Verfahren eingesetzt und im Hinblick auf ihre diagnostische Relevanz beurteilt. So gingen die Untersuchungen zur Blutserumkonzentration der caninen pankreatischen Elastase (cE1) und des caninen C-reaktiven Proteins (cCRP) der Fragestellung nach, ob durch die Verwendung dieser Parameter die Diagnostik und Schweregradeinteilung der akuten Pankreatitis des Hundes verbessert werden kann. Des Weiteren befaßte sich eine Reihe von Studien mit neuen labordiagnostischen Methoden und Funktionstests zur Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz (EPI) des Hundes. Dabei standen die Laborparameter canine trypsin-like-immunoreactivity (cTLI) im Blutserum und cE1-Konzentration im Kot sowie der Pankreolauryl-Test (PLT) und der Ceruletid-Tests im Mittelpunkt des Interesses. Ob moderne bildgebende Verfahren eine hilfreiche Ergänzung bisheriger diagnostischer Methoden zum Nachweis morphologischer Veränderungen des exokrinen Pankreas darstellen, wurde anhand von Studien zur Laparoskopie, Computertomographie und endoskopisch retrograden Cholangio-Pankreatikographie (ERCP) untersucht.

Ad 1. Innerhalb einer klinischen Studie zur **Pankreatitisiagnostik mittels cE1- und cCRP-Konzentration im Blutserum** wurden beide Parameter bei klinisch gesunden Hunden (n = 16), Patienten mit einer primären Niereninsuffizienz und sekundärer Erhöhungen der Amylase- und Lipaseaktivität im Blutplasma (n = 6) sowie Tieren mit einer nachgewiesenen akuten Pankreatitis (n = 14) ermittelt. Bei Patienten mit einer akuten Pankreatitis erfolgte anhand klinischer und morphologischer Befunde eine Einteilung in Hunde mit ödematöser Pankreatitis (n = 6) und Tiere mit Pankreasnekrosen (n = 8).

Die cE1-Konzentration im Blutserum von gesunden Hunden betrug im Median 55,8 ng/ml (32,1 – 659,3). Hunde mit einer Niereninsuffizienz zeigten cE1-Werte von 43,3 ng/ml (5,0 – 182,0) und Patienten mit einer akuten Pankreatitis von 164 ng/ml (24 – 1720). Dabei lagen die cE1-Konzentrationen bei Patienten mit akuter Pankreatitis signifikant höher als bei gesunden Hunden (p = 0,019) und Tieren mit einer Niereninsuffizienz (p = 0,033), die sich untereinander nicht signifikant in der Höhe der cE1-Werte unterschieden (p = 0,243). Des Weiteren ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit ödematöser

Pankreatitis (cE1-Median = 226,7 ng/ml; 47 – 1096) oder Pankreasnekrosen (cE1-Median = 160 ng/ml; 24 – 1720; $p = 0,996$).

Die Untersuchungen zur cCRP-Konzentration zeigten, daß Hunde mit Pankreasnekrosen im Durchschnitt signifikant höhere cCRP-Konzentrationen ($x = 385,6 \pm 239,6 \mu\text{g/ml}$) aufwiesen als Patienten, die an einer ödematösen Pankreatitis litten ($x = 70,0 \pm 67,9 \mu\text{g/ml}$; $p = 0,007$).

Die Ergebnisse führen zu der Schlußfolgerung, daß die diagnostische Relevanz der cE1-Konzentration im Nachweis einer akuten Pankreatitis liegt. Dabei könnte sie Bedeutung in der Unterscheidung zwischen primärer Pankreatitis mit sekundärer Niereninsuffizienz und primärer Niereninsuffizienz mit sekundärem, nicht pankreatogenem Anstieg der Amylase- und Lipaseaktivität im Blutserum erlangen. Die Möglichkeit der Schweregradeinteilung einer Pankreatitis anhand der Höhe der cE1-Werte im Blutserum erscheint eher unwahrscheinlich. Im Gegensatz dazu kann die Ermittlung der cCRP-Konzentration im Zusammenhang mit einer Pankreatitis von prognostischer Relevanz sein, da Tiere mit Nekroseprozessen im Organ, die zu tödlichen Komplikationen führen können, signifikant höhere cCRP-Werte aufwiesen. Somit erscheint der klinische Einsatz beider Parameter gerechtfertigt. Die Sensitivität und Spezifität ihrer Ergebnisse muß jedoch anhand von Studien mit größeren Patientenzahlen untersucht werden.

Ad 2. Zur Beurteilung der diagnostischen Relevanz von Laborparametern und Funktionstests zum Nachweis einer EPI beim Hund wurde die **Korrelation der Meßergebnisse eines RIA (DPC) und eines ELISA (RMB Associate) zum Nachweis der cTLI** in 36 Blutseren von 17 Hunden untersucht, bei denen eine EPI klinisch und labordiagnostisch bestätigt bzw. ausgeschlossen worden war. In 4 Fällen führte eine Laparoskopie/Laparotomie zur Enddiagnose. Die Korrelations- und Regressionsanalysen der Meßergebnisse ergaben einen signifikanten Zusammenhang beider Methoden ($r = 0,839$, $p < 0,001$). Da die Daten keiner Normalverteilung folgten, wurde der Zusammenhang der Ergebnisse zusätzlich unter logarithmischer Transformierung der Urwerte geprüft, wobei sich aufgrund einer relativen Vergrößerung der Abstände zwischen den Daten im niedrigen Bereich eine geringere Korrelation ergab ($r = 0,702$; $p < 0,001$). Die Meßergebnisse des ELISA lagen mit einer durchschnittlichen Differenz von 6,9 – 12,0 $\mu\text{g/l}$ signifikant höher als die des RIA ($p < 0,01$), wobei im oberen Meßbereich $> 2,3 \mu\text{g/l}$ (RIA-Meßwert) die cTLI-Konzentrationsdifferenz zwischen ELISA und RIA bei einem Konzentrationszuwachs im RIA signifikant zunahm ($p < 0,001$). Im Gegensatz dazu lagen die ELISA-Meßwerte im unteren Meßbereich niedriger als

die des RIA. Auffällig war, daß bei Verwendung des ELISA Meßfehler in Form falsch normaler cTLI-Werte in 4 Blutserumproben von 2 Hunden auftraten, bei denen eine EPI eindeutig bestätigt und in den gleichen Proben pathologische RIA-Ergebnisse ermittelt wurden. Außerdem wiesen Serumproben von 2 Hunden im RIA subnormale, jedoch im ELISA pathologische cTLI-Werte auf. Der Nachweis von Meßfehlern im lege artis durchgeführten ELISA begründet die Schlußfolgerung, daß im Rahmen der Diagnostik der EPI anhand der cTLI-Messung im Blutserum der RIA dem ELISA, trotz der guten Korrelation beider Testverfahren, vorzuziehen ist, da so der Gefahr von labortechnisch bedingten Fehldiagnosen begegnet werden kann. Beruhend darauf wurden in den nachfolgend aufgeführten Studien die cTLI-Werte allein mittels RIA-Methode bestimmt.

Ad 3. Die Abklärung von **Einflußfaktoren auf die cE1-Konzentration im Kot** erfolgte anhand einer Reihe unterschiedlicher experimenteller Untersuchungen. So wurde eine mögliche **Abhängigkeit der cE1-Konzentration und der Chymotrypsinaktivität von der Fütterungsfrequenz** innerhalb einer experimentellen Studie an 6 nicht sedierten und klinisch gesunden Hunden mit permanenter Dünndarmfistel überprüft. Den Tieren wurden unter zwei verschiedenen Fütterungsregimen (einmal oder zweimal tägliche Fütterung) jeweils an drei aufeinander folgenden Tagen präprandial und 1 – 4 Stunden postprandial Proben aus dem Dünndarm entnommen. In den Dünndarminhaltsproben und den zur jeweiligen Fütterung gehörenden Kotproben erfolgte die Ermittlung der cE1-Konzentration und der Chymotrypsinaktivität.

Die Untersuchungen belegen, daß die cE1-Konzentration im Dünndarminhalt gesunder Hunde unabhängig von einer einmaligen oder zweimaligen Fütterung postprandial signifikant ansteigt und dann in nahezu konstanter Konzentration vorliegt, was den Schluß auf eine kontinuierliche Sekretionstätigkeit des Pankreas zuläßt. Die in früheren Untersuchungen festgestellten starken Tag-zu-Tag-Schwankungen der cE1-Konzentration im Kot von Hunden können somit nicht durch eine ungleichmäßige Pankreassaftsekretion bedingt sein. Die Höhe der Chymotrypsinaktivität war ebenfalls unabhängig von der Fütterungsfrequenz und stieg wie die cE1-Konzentration postprandial signifikant an. Sie unterlag sehr deutlichen Schwankungen, so daß die Korrelation zwischen beiden Enzymwerten zwar signifikant, jedoch gering war ($r = 0,464$; $p < 0,001$). Im Gegensatz zur cE1- scheint somit die Chymotrypsinaktivität intestinal negativ beeinflußt zu werden.

Bezüglich der Untersuchungen in Kotproben konnte eindeutig belegt werden, daß die Fütterungsfrequenz und der Zeitpunkt der Kotentnahme keinen signifikanten Einfluß auf die

Höhe der Werte beider Enzyme hat. Die Parameter korrelieren signifikant ($p = 0,015$), wobei der Korrelationskoeffizient mit $r = 0,332$ relativ niedrig lag. Es fiel auf, daß die Chymotrypsinaktivität im Kot einzelner gesunder Hunde im pathologischen oder auch für eine EPI fraglichen Bereich lag, die cE1-Konzentration hingegen nicht. Dies läßt die Schlußfolgerung zu, daß die cE1-Konzentration deutlich weniger intestinalen Einflüssen unterworfen ist als die Chymotrypsinaktivität.

Ad 4. Mit dem Einfluß der cE1-Verteilung im Kot auf ein mögliches Testergebnis befaßte sich eine Untersuchung in Kotproben, die aus 3 unterschiedlichen Lokalisationen einer Defäkation von 6 Hunden gewonnen wurden. Dabei zeigten sich deutliche Werteunterschiede in der Höhe der cE1-Konzentrationen innerhalb eines Kotabsatzes. Der Unterschied zwischen der höchsten und der niedrigsten aus einer Defäkation ermittelten cE1-Konzentration lag bei einem Faktor zwischen 1,01 bis 2,15 des jeweils niedrigsten Meßwertes. Somit kann davon ausgegangen werden, daß die cE1 relativ ungleichmäßig im Kot verteilt ist, was in Abhängigkeit von der Lokalisation der Probenentnahme Auswirkungen auf die gemessene cE1-Konzentration hat.

Ad 5. Die intestinale Stabilität der cE1 wurde unter Verwendung von Pankreasgewebe und Darminhaltsproben aus dem Duodenum, Jejunum, Ileum, Colon und Rektum von 8 Hunden untersucht, die im Rahmen einer Routinesektion keine morphologisch-histologischen Hinweise auf eine Erkrankung des exokrinen Pankreas zeigten. Dabei lag die cE1-Konzentration im Pankreas mit einem Median von 3871,5 mg/g (217,1 – 6324,0) am höchsten. Im Dünndarm betrug sie im Median 48,0 µg/g (3,9 – 169,0). Im Verlauf der Darmpassage war ein kontinuierlicher Anstieg der cE1-Konzentration mit einem Maximum von 1229,0 µg/g (47,0 – 220,4) im Rektum zu verzeichnen. Die Ergebnisse belegen die Darmstabilität der cE1.

Ad 6. Die diagnostischen Relevanz der cE1-Ermittlung im Kot wurde in einer klinischen Studie an klinisch unauffälligen Rassehunden ($n = 288$), gesunden Beagles ($n = 23$) und gesunden Hunden der Rassen Deutscher Schäferhund (DSH; $n = 24$) und Rough coated Collie (RCC, $n = 3$) überprüft. Außerdem konnten cE1-Konzentrationen im Kot von 39 Patienten mit einer chronischen Enteropathie und 43 Hunden mit einer EPI ermittelt werden. Unter Verwendung von Einzelproben betrug die cE1-Konzentration im Kot gesunder Rassehunde im Median 253,2 µg/g (0-3952,0), bei gesunden Beagles 618,2 µg/g (6,6-2929,0) und bei

gesunden DSH/RCC 49,0 µg/g (0-567,0), wobei cE1-Werte der DSH/RCC signifikant geringer waren als bei gesunden Rassehunden ($p = 0,049$) und gesunden Beagles ($p = 0,006$). Die cE1-Konzentrationen in Kotproben von drei aufeinander folgenden Tagen betrug in der Gruppe 2 „Gesunde Beagles“ im Median 410,3 µg/g (111,00–1721,0) und in der Gruppe 3 „Gesunde DSH/RCC“ nur 49,0 µg/g (1,9–567,0). Der Gruppenunterschied war signifikant ($p < 0,0001$).

Hunde mit chronischen Enteropathien zeigten bei der Untersuchung von Einzelkotproben cE1-Median-Konzentrationen von 360,0 µg/g (0-3472,0). Unter Verwendung von Kotproben von drei aufeinander folgenden Tagen ergab sich ein cE1-Gruppen-Median von 262,0 µg/g (30,0 – 1694,0). Die Werte unterschieden sich unabhängig von der beim Einzelpatienten gewonnenen Probenzahl nicht signifikant von denen klinisch unauffälliger Rassehunde sowie gesunder Beagles bzw. DSH/RCC. Bei der Verwendung von Meßdaten aus Einzelkotproben traten bei Hunden mit einer Enteropathie signifikant höhere cE1-Werte auf als bei gesunden DSH/RCC ($p = 0,029$).

Patienten mit einer klinisch manifesten EPI wiesen stets signifikant niedrigere cE1-Werte auf als die gesunden Hunde und Hunde mit einer Enteropathie ($p < 0,01$), wobei die cE1-Konzentrationen in Einzelkotproben im Median bei 1,6 µg/g (0 – 18,0) und in Kotproben von drei aufeinander folgenden Tagen bei 1,3 µg/g (0 – 10,8) lagen.

Die Sensitivität der cE1 Bestimmung für eine manifeste EPI betrug für Einzeltages-Kotproben bei einem Cut-off-Wert von 10,0 µg/g 95,3% und 96,3% bei Verwendung der cE1-Median-Werte von drei aufeinander folgenden Tagen. Sie lag beim Cut off von 20,0 µg/g stets bei 100%. Die Spezifität war bei einem Cut off von 10,0 µg/g 92,0 % und 85,5 % beim Cut off von 20,0 µg/g, verglich man die cE1 Werte gesunder Hunde unterschiedlicher Rassen mit denen von Hunden mit manifester EPI. Für den Vergleich der cE1 Werte in Eintages-Kotproben von Hunden mit manifester EPI und von gesunden Beagles betrug die Spezifität 91,3 % bei beiden Cut-off-Werten. Sie lag bei 100 %, erfolgte ihre Schätzung für cE1-Median-Werte von 3 aufeinander folgenden Tagen. Die Schätzung der Spezifität zwischen EPI-Hunden und unauffälligen DSH/RCC ergab 70,4% für Eintagesproben bzw. 77,8 % für cE1-Median-Werte von drei Tagen (Cut off 10,0 µg/g). Sie lag beim Cut off von 20,0 µg/g bei 62,0% (Einzeltages-Werte) oder 59,3 % (Drei-Tages-Werte).

Der positive prädiktive Wert für die manifeste EPI betrug beim Cut off von 10,0 (20,0) $\mu\text{g/g}$ 64,4 % (50,6 %), wurden Hunde unterschiedlicher Rassen mit EPI-Hunden verglichen. Bei der Gegenüberstellung der cE1 Werte von EPI-Hunden mit denen von Beagles lag der positive prädiktive Wert bei 95,3 % (95,5 %) jedoch mit denen von unauffälligen DSH/RCC bei 83,7 % (81,0 %). Bei Verwendung von cE1-Median-Werten von drei aufeinander folgenden Tagen wurde für die beiden letztgenannten Gruppen positive prädiktive Werte von 100 % bzw. 83,8% (74,4 %) geschätzt. Im Gegensatz dazu lag der negative prädiktive Wert für den Cut off von 10,0 $\mu\text{g/g}$ > 90,0 % bei allen Gruppenvergleichen und bei 100 %, kam ein Cut off von 20,0 $\mu\text{g/g}$ zur Anwendung.

Die klinische Studie zur diagnostischen Wertigkeit der cE1-Konzentration im Kot führte zu der Schlußfolgerung, daß die Ermittlung der cE1-Konzentration im Kot aufgrund des hohen negativen prädiktiven Wertes (100 %) für den sicheren Ausschluß der klinisch manifesten EPI herangezogen werden kann, wenn die ermittelten Meßwerte in Einzelkotproben > 20,0 $\mu\text{g/g}$ liegen. Dies ist von Vorteil, da die EPI mit einer rasseabhängigen Prävalenz von maximal 0,03 - 0,8 % relativ selten vorkommt. Der Parameter wird weder vom Zeitpunkt der Kotentnahme, der Fütterungsfrequenz noch von einer Enzymsubstitution beeinflusst. Allerdings empfiehlt sich aufgrund der ungleichmäßigen Verteilung der cE1 im Kot, daß die an ein Speziallabor zu versendende Probe aus mehreren Lokalisationen einer Defäkation gewonnen und danach homogenisiert wird. Treten pathologische cE1-Werte auf, muß das Ergebnis in Abhängigkeit von der Rasse und des Kotwassergehaltes beurteilt werden, da auch klinisch gesunde Tiere der für eine Pankreasatrophie prädisponierten Rassen DSH und Collie gelegentlich pathologische cE1-Werte aufweisen können.

Ad 7. Die Gegenüberstellung der fäkalen cE1-Konzentration und der cTLI-Blutserumkonzentration bei 17 Hunden mit morphologisch unverändertem Pankreas und 6 Tieren mit schwerer Pankreasatrophie ergaben, daß beide Werte zur zuverlässigen Differenzierung zwischen gesunden Hunden und Tieren mit einem hochgradigen Verlust an Pankreasparenchym herangezogen werden können. Bei allen Patienten erfolgte die Verifizierung des Pankreasbefundes morphologisch. So lag die cE1-Konzentration bei 15 von 17 Tieren mit unauffälligem Pankreas > 20,0 $\mu\text{g/g}$ und die cTLI bei 16 Tiere > 5,0 $\mu\text{g/l}$. Von 6 Patienten mit einer Pankreasatrophie wiesen alle Tiere cE1-Werte < 10,0 $\mu\text{g/g}$ und 5 Tiere cTLI-Werte < 2,5 $\mu\text{g/l}$ auf. Das gelegentliche Auftreten von falsch pathologischen cE1-Werten < 10,0 $\mu\text{g/g}$ bei Hunden mit unauffälligem Pankreas und subnormalen cTLI-Werten

im Bereich 2,5 – 5,0 µg/l in beiden Diagnosegruppen, bestätigt die Ergebnisse vorangegangener Studien und weist auf die Grenzen beider Verfahren hin.

Ad 8. Die diagnostische Relevanz des Pankreolauryl-Tests (PLT) wurde anhand einer klinischen Studie bei Hunden mit einer Pankreasatrophie (n = 10) bzw. einer chronischen Pankreatitis (n = 5) im Vergleich zu Patienten untersucht, bei denen morphologisch-histologisch ein unverändertes Pankreas nachgewiesen wurde (n = 14). Die statistische Aufarbeitung der Ergebnisse des PLT 1 und PLT 2 anhand der Ermittlung der area under curve (AUC) ergab signifikante Unterschiede zwischen PLT 1 und PLT 2 bei den Patientengruppen „Pankreasatrophie“ (p = 0,0194) und „Unauffälliges Pankreas“ (p = 0,0001). In der Patientengruppe „Chronische Pankreatitis“ waren die Unterschiede zwischen beiden Test nicht signifikant (p = 0,081). Die statistischen Vergleiche der Patientengruppen untereinander ergaben für den PLT 1 signifikante Unterschiede bei der Gegenüberstellung der Gruppe „Unauffälliges Pankreas“ mit der Gruppe „Pankreasatrophie“ (p = 0,001) bzw. der Gruppe „chronische Pankreatitis“ (p = 0,035). Zwischen den Patientengruppen „Pankreasatrophie“ und „Chronische Pankreatitis“ zeigten sich hingegen keine signifikanten Unterschiede (p = 0,427). Im Gruppenvergleich des PLT 2 wurden keine signifikanten Unterschiede ermittelt (p > 0,05). Die AUC für die im Vergleich der Patientengruppen „Pankreasatrophie“ und „Unauffälliges Pankreas“ gebildeten receiver operating characteristic (ROC)-Kurve betrug 0,879, was auf einen befriedigenden diagnostischen Wert hindeutet. Bei einem Cut-off-Wert der AUC für den PLT 1 von 0,075 mg/ml * h lag die Sensitivität und Spezifität des PLT 1 für die Diagnostik einer Pankreasatrophie bei 80,0 % bzw. 78,6 %. Die Ergebnisse lassen die Schlußfolgerung zu, daß anhand des PLT eine Einschätzung der Pankreasfunktion beim Hund grundsätzlich möglich ist. Es ist bei seiner Anwendung jedoch zu beachten, daß auch Hunde ohne nachgewiesene Pankreaserkrankungen im Blutplasma pathologische Fluoreszeinkonzentrationen zeigten, was eine geringe Spezifität des Tests zur Folge hat. Das Auftreten falsch pathologischer Testergebnisse ist durch sekundäre Pankreasfunktions- oder intestinale Absorptionsstörungen bedingt. Der Test kann somit eine sekundäre Pankreasfunktionsstörung nicht von einer primären unterscheiden.

Ad 9. Die diagnostische Relevanz des Ceruletid-Tests konnte durch die Auswertung der cTLI-Reaktion im Blutserum nach exogener Stimulation des Pankreas mit Ceruletid von 25 Hunden mit morphologischem Pankreasbefund bewertet werden, anhand dessen die Patienten in die Gruppen „Hochgradige Pankreasatrophie“ (n = 7), „Pankreasteilatrophie“ (n = 4),

„Chronische Pankreatitis“ (n = 4) und „Unauffälliges Pankreas“ (n = 10) eingeteilt wurden. Die Auswertung der cTLI-Basalwerte ergab bei 6 von 7 Tieren der Gruppe „Hochgradige Pankreasatrophie“ pathologische und bei einem Hund subnormale Werte, die im Gruppenmittel signifikant niedriger lagen als bei Patienten der Gruppe „Unauffälliger Pankreasbefund“ (p = 0,0035). Im Gegensatz dazu befanden sich die cTLI-Basalwerte bei 3 von 4 Hunden der Gruppe „Pankreasteilatrophie“ im subnormalen bzw. Referenzbereich. Hunde der Gruppe „Chronischen Pankreatitis“ und Patienten der Gruppe „Unauffälliges Pankreas“ zeigten cTLI-Basalwerte im Referenzbereich.

Bezüglich der Stimulationsreaktion bei Hunden der Gruppe „Hochgradige Pankreasatrophie“ fiel auf, daß 5 von 7 Tieren nahezu keine Stimulationsreaktion zeigten und im Gruppendurchschnitt die Stimulationsreaktion signifikant geringer war als in der Gruppe „Unauffälliges Pankreas“ (p = 0,0223). Bei zwei Hunden mit hochgradiger Atrophie traten deutliche Stimulationsreaktionen auf, wobei sie cTLI-Werte im subnormalen oder Referenzbereich erreichten. Von den 4 Hunden der Patientengruppe „Pankreasteilatrophie“ reagierten zwei Tiere auf die Pankreasstimulation. In der Gruppe „Chronische Pankreatitis“ reagierten 3 von 4 Hunden kaum auf die Pankreasstimulation mit Ceruletid und ein Hund zeigte eine Stimulation über den oberen Referenzwert von 35,0 µg/l hinaus. Ähnliche Reaktionen waren bei Hunden der Gruppe „Unauffälliges Pankreas“ zu beobachten.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß anhand der cTLI-Reaktion im Blutserum von Hunden nach parenteraler Stimulation mit Ceruletid eine deutliche Unterscheidung zwischen Hunden mit einer Pankreasatrophie und einem unauffälligen Pankreas getroffen werden kann. Der Test erbringt jedoch weder zusätzliche Informationen über die funktionelle Reservekapazität der Bauchspeicheldrüse noch vermag er Patienten mit einer chronischen Pankreatitis eindeutig von Hunden mit einem gesunden Pankreas zu unterscheiden. Seine klinische Bedeutung könnte gegebenenfalls darin bestehen, daß eine übersteigerte Stimulationsreaktion bei Hunden mit cTLI-Basalwerten im Referenzbereich als Hinweis auf eine primäre oder sekundäre Sekretionsstörung des Pankreas gewertet werden könnte. Die Bestätigung oder Ablehnung dieser Hypothese kann nur im Zusammenhang mit der Etablierung der ERCP als Diagnostikum zum Nachweis von Pankreasgangveränderungen erfolgen.

Ad 10. Die Möglichkeiten der Laparoskopie in der Pankreasdiagnostik wurde anhand einer klinisch indizierten Durchführung dieser Methode und einer postlaparoskopischen Verlaufskontrolle bei 26 Hunden eingeschätzt. Dabei zeigten 11 Patienten ein makroskopisch und histologisch unauffälliges Pankreas. Bei 15 Tieren konnten pathologische Pankreasveränderungen festgestellt werden, zu denen Pankreasatrophien unterschiedlichen Ausprägungsgrades (n = 8), Verwachsungen des Pankreas mit umliegenden Organen (n = 4) und chronische Pankreatitiden (n = 3) gehörten. In zwei Fällen mit schwersten intrabdominalen Verwachsungen im Pankreasbereich führte erst die diagnostische Laparotomie zur Enddiagnose. Komplikationen während der Laparoskopie waren minimal und traten in nur 4 Fällen und infolge adäquater, minimalinvasiver Versorgung ohne Folgekomplikationen auf (subkutanes Emphysem n = 2; minimale partielle Blutung n = 1; Durchtrennung eines Ductus hepaticus n = 1). Die anschließende Verlaufskontrolle ergab bis auf eine temporäre Erhöhung der Lipaseaktivität bei ca. der Hälfte der Tiere keine Hinweise auf systemische Folgekomplikationen. Die Laparoskopie kann somit als ein sicheres, minimalinvasives Diagnostikum mit der Möglichkeit zur Differenzierung von Pankreaserkrankungen eingeschätzt werden.

Ad 11. Die Darstellung des Pankreas mittels Computertomographie (CT) konnte anhand von Auswertungen der CT-Bilder von 18 Hunden bewertet werden, bei denen nachfolgend eine morphologische Untersuchung des Organs mittels Laparoskopie, Laparotomie oder Sektion möglich wurde. Es war möglich mittels CT das gesunde Pankreas in 3 von 4 Fällen, die Pankreasatrophie/Teilatrophie in 4 von 4 Fällen, Pankreatitiden unterschiedlichen Ausmaßes und Pankreaskarzinome in jeweils in 3 von 3 Fällen zutreffend zu erkennen. Probleme ergaben sich in der Differenzierung von Verwachsungen des Pankreas mit Nachbarorganen von Exsudationen, wie sie bei einer akuten Pankreatitis auftreten können in 3 von 4 Fällen mit nachgewiesenen Adhäsionen. Die Untersuchungen belegen, daß die CT eine Erweiterung der bildgebenden Diagnostik von akuter und chronischer Pankreatitis, pankreatischen Pseudozysten/Abszessen und Tumoren des exokrinen Pankreas darstellt. Die Interpretation von CT-Befunden kann bei sehr mageren Tieren mit unauffälligem Pankreas oder bei der Differenzierung zwischen akuten Exsudationen und Verwachsungen des Pankreas mit umliegenden Organen problematisch sein. Die Notwendigkeit zur Anästhesie bedarf einer engen Indikationsstellung, die möglichst an eine sonographische Voruntersuchung gebunden sein sollte.

Ad 12. Die Anwendbarkeit der endoskopisch retrograden Cholangio-Pankreatikographie (ERCP) beim Hund wurde im Rahmen von 34 indizierten Gastroduodenoskopien bei 31 Hunden überprüft. Dabei lag die Erfolgsrate einer endoskopischen Darstellung mindestens einer duodenalen Papille bei 85,3 %. Die Visualisierung von 2 Papillen gelang in 61,8 % der Fälle. Eine vollständige Kontrastdarstellung des Ductus choledochus und des Ductus pancreaticus mittels ERCP gelang zu 55,9 %. Zusätzlich war in jeweils 3 Fällen eine singuläre Cholangiographie oder Pankreatikographie möglich, was einer Gesamterfolgsrate von 73,5 % entspricht. Erste pathologische Befunde umfaßten die Dilatation des Ductus choledochus (n = 3) mit intraductalen Konkrementen in einem Fall. Bei Hunden mit einer Pankreasatrophie verlief der Ductus pancreaticus des Lobus sinister nicht mehr über die Körpermediane nach links, sondern lag parallel zum Lobus dexter / Duodenum (n = 2). Keiner der bisher untersuchten Patienten zeigte nach der Untersuchung Hinweise auf Komplikationen. Die hohen Erfolgsraten bei kleiner Fallzahl weisen darauf hin, daß die ERCP beim Hund methodisch durchführbar ist und bei entsprechender Erfahrung eine Bereicherung der gastroenterologischen Diagnostik darstellt, zumal, wie in einem Fall bereits erfolgreich durchgeführt, auch ein therapeutischer Einsatz des Verfahrens zur Erweiterung von Papillenstenosen mittels Papillotomie möglich ist.

8 Summary

Within the diagnosis of acute and chronic diseases of the exocrine pancreas in dogs several new laboratory methods, pancreatic function tests and imaging techniques were used for assessment of their diagnostic value. Studies in the serum concentration of canine pancreatic elastase (cE1) and canine C-reactive protein (cCRP) dealt with the question whether these parameters can be used to improve the diagnosis and assessment of severity of acute pancreatitis. Further on several studies focused on new laboratory methods and function tests for the diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency (EPI) in dogs. The tests of interest were serum canine trypsin-like immunoreactivity (cTLI), faecal cE1, the pancreolauryl-test and the ceruletid-test. To assess whether modern imaging techniques could be a helpful completion of previous diagnostic procedures to diagnose pancreatic diseases was the aim of studies in laparoscopy, computed tomography and endoscopic retrograde cholangio-pancreaticography (ERCP).

Ad 1. Within a study about the **diagnosis of pancreatitis by serum cE1- and cCRP-concentration** both parameters were determined in normal dogs (n = 16), dogs with primary renal insufficiency and secondary elevated serum activities of amylase and lipase (n = 6) and dogs with proven acute pancreatitis (n = 14). In addition to this dogs with acute pancreatitis were divided into patients with oedematous pancreatitis (n = 6) or pancreatic necroses (n = 8) using clinical and morphologic findings.

Median cE1 concentration in normal dogs was 55.8 ng/ml (32.1-659.3), in dogs with renal failure 43.3 ng/ml (5.0-182.0) and in dogs with acute pancreatitis 164 ng/ml (24-1720). Serum cE1 was significantly higher in dogs with acute pancreatitis than in normal dogs (p = 0,019) or dogs with renal insufficiency (p = 0,033). Serum cE1 did not differ significantly between normal dogs and dogs with renal insufficiency (p = 0,234) or between dogs with oedematous pancreatitis (Median-cE1 = 226 ng/ml; 47-1096) or pancreatic necroses (Median-cE1 = 106 ng/ml; 24-1720; p = 0,996).

The studies in serum cCRP showed that dogs with pancreatic necrosis have significantly higher cCRP-concentrations (Mean = 385,6 ± 239,6 µg/ml) than dogs with oedematous pancreatitis (Mean = 70,0 ± 67,9 µg/ml; p = 0,007).

The results lead to the conclusion, that the diagnostic value of cE1 could to reveal acute pancreatitis with the possibility of differentiation between primary pancreatitis with secondary

renal insufficiency and primary renal insufficiency with secondary elevation of amylase and lipase activities of non pancreatic origin. However, it is unlikely that the parameter can help to assess the severity of an acute pancreatitis. In contrast to this it is likely, that serum cCRP can be of prognostic value since it's concentration is significantly higher in dogs with pancreatic necroses. Thus the clinical use of both parameters cE1 and cCRP seems to be justified. Further studies are needed to estimate sensitivity and specificity.

Ad 2. To assess the diagnostic value of laboratory methods and function tests for the diagnosis of EPI the **correlation between serum cTLI results of a RIA (DPC) and an ELISA (RMB Associate)** was calculated in 36 blood samples of 17 dogs in which EPI was confirmed or excluded by clinical signs and laboratory diagnosis. In 4 cases the final diagnoses based on laparoscopy or laparotomy. The correlation and regression analyses revealed a significant correlation of both methods ($r = 0,839$, $p < 0,001$). Since the data were not normally distributed correlation was again estimated after their logarithmic transformation. Due to a relative increase in distances between the data obtained in lower cTLI values estimated correlation was lower ($r = 0,702$; $p < 0,001$). The ELISA results were significantly higher than the RIA results ($p < 0.01$) with an average difference of 6.9 – 120 $\mu\text{g/l}$. There was a significant increase in difference between results of ELISA and RIA with increasing RIA results starting from a RIA ranges $> 2.3 \mu\text{g/l}$ ($p < 0,001$). In contrast to this ELISA results were less than the RIA results in the lower range < 2.3 . It was conspicuous that the ELISA showed false normal cTLI results in 4 serum samples of 2 dogs with confirmed EPI and pathologic RIA results. Further more two dogs had pathologic results using the RIA but subnormal cTLI values using the ELISA method. Revealing false normal cTLI-results in a faultless performed ELISA support the conclusion, that the RIA is superior to the ELISA for the use as a diagnostic tool for EPI although both test correlate well. Otherwise there would be the danger of misdiagnosis due to laboratory mistakes. According to this findings cTLI RIA was used within all following laboratory studies.

Ad 3. To investigate **possible factors which influence the cE1-concentration in faeces** several experimental studies were performed. The **influence of feeding frequency on the cE1-concentration and chymotrypsin activity in jejunal content and faeces** was studied in 6 non sedated and healthy beagles with permanent jejunal fistulas. The dogs underwent the withdrawal of jejunal content before and 1 4 hours after feeding on three consecutive days using two different feeding trial (feeding once or twice daily). Concentration of cE1 and

chymotrypsin activity were parallelly determined in all jejunal samples as well as in faeces samples belonging to the previous feeding.

The studies prove that cE1-concentration in jejunal content of normal dogs increases independently from the feeding frequency but significantly after feeding and stays in a nearly constant level. This supports the conclusion that there is a continuous pancreatic secretion. Therefore marked day to day variations in faecal cE1-concentration observed in previous studies can not be caused by discontinuous pancreatic secretion. The level of chymotrypsin activity was also increasing significantly and independently from feeding frequency. The values showed marked variations causing a significant but relatively low correlation between cE1-concentration and chymotrypsin activity ($r = 0,464$; $p < 0,001$). In contrast to cE1 chymotrypsin activity seems to be negatively influenced by intestinal factors. According the studies in faecal samples it was proven, that feeding frequency and time of sampling does not significantly influence the level of both enzymes in faeces. Both parameters correlated significantly ($p < 0.015$) but relatively poor ($r = 0.332$). It was seen that the chymotrypsin activity was within the pathologic or subnormal range in some normal dogs but not cE1 concentration indicating that cE1 is less influenced by intestinal factors than the chymotrypsin activity.

Ad 4. The next study dealt with the influence of **cE1 distribution in faeces** on a possible test result. Therefore cE1 concentration was determined in faeces samples out of 3 different localisations of one bowel movement of 6 healthy dogs. There were marked differences in cE1 levels within one bowel movement. Concentrations of cE1 differed with a factor of 1.01 – 2.15 according to the lowest value determined in one bowel movement. It can be concluded that cE1 is relatively uneven distributed in faeces. Therefore the localisation of sampling can influence the test result.

Ad 5. The **intestinal stability of cE1** was tested by using pancreatic tissue and intestinal content out of duodenum, jejunum, ileum, colon and rectum of 8 dogs taken during routine necropsy. In all dogs normal pancreas was macroscopically and histologically confirmed. The median concentration of cE1 was highest in pancreas (3871.5 mg/g; 217.1 – 6324.0). Within the duodenum a cE1 median value of 48.0 $\mu\text{g/g}$ (3.9 – 169.0) was found. During intestinal passage a continuous increase in cE1 concentration was seen with a maximum in the rectum (1229.0 $\mu\text{g/g}$; 47.0 – 220.4). This results prove the intestinal stability of cE1.

Ad 6. The **diagnostic value of faecal cE1 concentration** was assessed within a clinical study in normal dogs of different breeds (n = 288), healthy beagles (n = 23), healthy German Shepherd dogs (GSD, n = 24) and Rough coated Collies (RCC, n = 3). Furthermore it was possible to determine cE1-concentrations in 39 dogs with chronic enteropathies and 43 dogs with clinical EPI. Using single faeces samples median cE1 concentration was 253.2 µg/g (0-3952.0) in normal dogs of different breeds, 618.2 µg/g (6.6-2929.0) in normal beagles and 49.0 µg/g (0-567.0) in GSD/RCC which was significantly lower than in normal dogs of different breeds (p = 0.049) and beagles (p = 0.006). Using faeces samples from three consecutive days median cE1-concentration in normal beagles was 410.3 µg/g (111.00–1721.0) but significantly lower in GSD/RCC (49,0 µg/g; 1.9-567.0, p < 0.0001).

Dogs with chronic enteropathies had median cE1 values of 360.0 µg/g (0-3472.0) using single day faeces samples. Using samples from there consecutive days median cE1 concentration was 262.0 µg/g (30.0-1694.0). The results were not significantly different from normal dogs of different breeds, beagles or GSD/RCC. Using single day samples cE1 value of dogs with chronic enteropathies were significantly higher than in normal GSD/RCC (p = 0.029).

Dogs with clinical EPI had significantly lower faecal cE1 concentrations than all normal dogs or dogs with chronic enteropathies (p < 0,01). The median cE1 value was 1.6 µg/g (0 – 18.0) using single day faeces samples but 1.3 µg/g (0 – 10.8) using faeces samples from three consecutive days.

Sensitivity of cE1 for clinical EPI was 95.3 % using single samples and a cut off value of 10.0 µg/g and 96.3. % using samples from three consecutive days with the same cut of value. It was 100 % using a cut of value of 20 µg/g. The specificity was 92.0 % at a cut off value of 10.0 µg/g and 85.5 % at 20.0 µg/g comparing single samples from normal dogs of different breeds with EPI dogs. Comparing EPI dogs with normal beagles specificity was 100 % at both cut off values. It was 100 % using results from samples of three consecutive days for estimation. The estimation of the specificity in comperison of EPI-dogs with normal GSD/RCC was 70,4 % for single samples and 77.8 % for samples from three consecutive days (Cut off 10.0 mg/g). At a cut of value of 20.0 µg/g specificity was 62.0 %(single day samples) or 593 % (three day samples).

The positive predictive value for clinical EPI was 64.4 % or 50.6 % at an cut off value of 10.0 or 20.0 µg/g comparing normal dogs of different breeds with EPI dogs but 95,3 % or 95.5 % comparing EPI-dogs with normal beagles. In comparison with normal GSD/RCC the positive predictive value was 83.7 % or 81.0 %. Using median cE1 values from three consecutive days positive predictive value was 100 % in comparison to normal beagles and 83.8 % or 74.4 % in comparison with normal GSD/RCC. However, the negative predictive value was > 90% for all group comparisons at a cut of value of 10,0 µg/g but 100 % at an cut off value of 20.0 µg/g

The results of the clinical studies concerning the diagnostic value of faecal cE1 lead to the conclusion that cE1 concentration can be used for a safe exclusion of clinical EPI due to the high negative predictive value (100 %) at an cut off value of 20.0 mg/g. This can be seen as an advantage since EPI is a rare disease with an breed dependent prevalence of 0.03 – 0,8 %. The parameter is not influenced by time of sampling the faeces, feeding frequency and enzyme supplementation. However, it has to be suggested to take several faeces samples from one bowel movement and to homogenise them before analysis since cE1 is not evenly distributed in the faeces. In case of pathologic cE1 concentrations the result has to be interpreted in connection with the breed, and the faecal water content, since normal dogs of EPI predisposed breeds like GSD and RCC may have occasionally pathologic values.

Ad 7. The **comparison of faecal cE1 and serum cTLI** in 17 dogs with morphologically proven normal pancreas and 6 dogs with severe pancreatic acinar atrophy (PAA) revealed a reliable differentiation between normal dogs and dogs with severe loss of exocrine pancreatic tissue. All 6 dogs with PAA had faecal cE1 concentrations < 10,0 µg/g and 5 of them cTLI values < 2.5 µg/g. The occasional appearance of false pathological cE1 results in dogs with normal pancreas and subnormal cTLI values 2.5 – 5.0 µg/l confirms the results of previous studies and shows the limits of both tests.

Ad 8. The **diagnostic value of the pancreolauryl-test (PLT)** was assessed within a clinical study comparing dogs with morphologically proven pancreatic acinar atrophy (n = 10) or chronic pancreatitis (n = 5) and dogs with morphologically proven normal pancreas (n = 14). The statistical analysis revealed a significant difference between the areas under curve (AUC) of PLT 1 and PLT 2 in dogs with PAA (p = 0.0194) and dogs (p = 0.0001). There was no significant differences between both test-parts in dogs with chronic pancreatitis (0.081). PLT 1 was significantly different comparing dogs with normal pancreas with PAA-dogs (p <

0.001) or dogs with chronic pancreatitis ($p = 0.035$). There were no significant differences in PLT 1 between dogs with PAA and dogs with chronic pancreatitis ($p = 0.427$). PLT 2 did not show any significant differences between all groups ($p > 0,05$). The AUC of the ROC curve calculated for the group comparison between dogs with PAA and dogs with normal pancreas was 0.879 indicating a sufficient diagnostic value. For the AUC of the PLT 1 a cut off value of 0,075 mg/ml * h was linked with a sensitivity and specificity of 80.0 % or 78.6 %.

The results support the conclusion that it is possible to assess the pancreatic function by using the PLT. However, it has to be taken into consideration that also dogs without pancreatic diseases can show pathologic fluorescein concentrations which leads to a low specificity of the test. False pathologic test results can be caused by secondary pancreatic dysfunction or intestinal malabsorption. Therefore the test can not differentiate between primary and secondary failure of pancreatic function.

Ad 9. The **diagnostic value of the ceruletide-tests** could be assessed by evaluation of serum cTLI-reaction after exogenous pancreatic stimulation with ceruletide in 25 dogs with confirmed pancreatic diagnosis. on the basis of morphologic findings the dogs were divided into the groups “severe pancreatic acinar atrophy (PAA)” ($n = 7$), “partial PAA” ($n = 4$), “chronic pancreatitis” ($n = 4$) and “normal pancreas” ($n = 10$). Serum cTLI baseline values were pathologic in 6 of 7 dogs with severe PAA and subnormal in one. The mean cTLI value of this group was significantly lower than in dogs with normal pancreas ($p = 0.0035$). In contrast to this cTLI baseline values were within the subnormal or reference value in 3 of 4 dogs with partial PAA but pathologic in one dog of this group. Dogs with chronic pancreatitis and dogs with normal pancreas had cTLI baseline and stimulation values within the reference range.

Concerning the stimulation reaction in dogs with severe PAA it was seen that 5 of 7 dogs did not show any increase in cTLI. The stimulation reaction was significantly lower than in dogs with normal pancreas ($p = 0.0223$). However, in two dogs with severe PAA distinct stimulation reactions were recorded and serum cTLI concentration increased to subnormal or normal values. Two of four dogs with partial PAA reacted to pancreatic stimulation but 3 dogs with chronic pancreatitis did not. In contrast to this one dog out of this group showed an increase in cTLI which was higher than the upper reference value of 35,0 µg/l. Dogs with normal pancreas showed similar test results.

In summary it can be concluded that it is possible to differentiate between dogs with severe PAA and normal pancreas in accordance to their cTLI reaction after exogenous stimulation with ceruletide. However the test does neither reveal any further information about the functional reserve capacity of the canine pancreas nor differentiates between dogs with pancreatitis or dogs with normal pancreas. Its clinical importance could be that stimulation reactions exceeding the upper reference range could be an indication for primary or secondary pancreatic outflow disturbance. The prove or disprove of the hypotheses has to be ruled out during the establishment of ERCP in dogs as an diagnostic tool for pancreatic duct changes.

Ad 10. The possibilities of laparoscopy in the diagnosis of pancreatic diseases was assessed by clinically indicated performance of this procedure in 26 dogs. No macroscopic or histological changes were seen in 11 dogs but in 15 dogs pathologic changes of the pancreas were found like pancreatic acinar atrophy of different degree (n = 8), adhesions of the pancreas with adjacent organs (n = 4) and chronic pancreatitis (n = 3). In two cases with severe intraabdominal adhesions final diagnosis was made by laparotomy. Complications during laparoscopy were minimal seen in 4 cases (subcutaneous emphysema n 0 2; minimal arterial bleeding n = 1; cut of an ductus hepaticus). Minimal invasive procedures did not lead further complication. Post laparoscopic monitoring revealed no clinical abnormalities but a temporary increase in serum lipase activity in about half of the patients. Therefore laparoscopy can be seen as a safe minimal invasive diagnostic procedure which can be used to differentiate pancreatic diseases.

Ad 11. The imaging of the pancreas with computed tomography (CT) was assessed by the reading of CT-scans of 18 dogs in which morphologic confirmation of normal pancreas or pancreatic changes were possible by laparoscopy, laparotomy or necropsy. It was possible to visualise the normal pancreas in 3 of 4 cases, total or partial pancreatic acinar atrophy in 4 of 4 cases and pancreatitis of different degree or pancreatic adenocarcinoma in 3 of 3 cases each. Problems occur with the differentiation between adhesion of the pancreas with adjacent organs and exsudation due to acute pancreatitis in 3 of 4 cases. The results indicate that CT can be a useful additional technique for imaging of acute and chronic pancreatitis, pancreatic pseudocysts/abscesses and tumours of the exocrine pancreas. However, the interpretation of CT-results can be difficult in differentiation between acute exsudations and adhesions of the pancreas with other organs. Since anaesthesia is necessary for the procedure indication should be made carefully using abdominal ultrasound before if possible.

Ad 12. The possible use of endoscopic retrograde cholangio-pancreaticography was (ERCP) in dogs was assessed within 34 indicated gastroduodenoscopies of 31 dogs. The success rate to visualise at least one duodenal papilla was 85.3 %. It was possible to see the both papillae in 61.8 %. Total contrast study of the common bile duct and the pancreatic ducts was possible in 55.9 %. Additionally a singular cholangiography or pancreaticography each was possible in 3 cases indication a total success rate for contrast studies of 73.5 %. First pathologic findings include dilated common bile duct (n = 3) with intraductal concretions in one case. The left pancreatic duct was parallel to the right and the duodenum in 2 dogs with pancreatic acinar atrophy. None of the examined patients showed any clinical signs of complications after the procedure. High succes rates in small amount of cases indicate taht ERCP can be performed in dogs and is likely to become an enrichment of gastroenterological diagnostic and therapeutic tools with growing experience since also endoscopic papillotomy was successful in one dog with papillar stenosis.

8. Literatur

- ACKERKNECHT, E. (1974): Die Bauchspeicheldrüse, Pankreas. In: Ellenberger, Baum: Handbuch der vergleichenden Anatomie der Haustiere. Springer Verlag, Berlin, 18. Auflage: 414
- ADAMEK HE, MAIER M, BENZ C, HUBER T, SCHILLING D, RIEMANN JF.(1996): Schwerwiegende Komplikationen der diagnostischen Laparoskopie. Med. Klin. 91: 694-7
- AHO, H.J.; KOSKENSALO, M.L.; NEVALAINEN, T.J. (1980): Experimental pancreatitis in the rat. Scand. J. Gastroent 15: 411-416
- AMANN, S.T.; BISHOP, M.; CURINGTON, C.; TOSKES, P.P. (1996): Fecal pancreatic elastase 1 is inaccurate in the diagnosis of chronic pancreatitis. Pancreas 13: 226-230
- ANACKER,H.; HELLER, H.J.; RUPP, N.; WEISS, H.D.; FUCHS, H. (1977): Die Computertomographie des Pankreas. Dt. Med. Wschr. 102: 2-5
- ARCHER, F.J.; KERR, M.E.; Houston, D.M. (1997)1997: Evaluation of three pancreas specific protein assays, TLI (trypsin-like immunoreactivity),PASP (pancreas specific Protein) and CA 19-9 (glycoprotein) for use in the diagnosis of canine pancreatitis. J. Vet. Med. 44: 109-113
- ASSHEUER, J.; SAGER, M. (1996): Pancreas. In: Assheuer, J.; Sager, M.: MRI Atlas ogf the dog. Blackwell Berlin. 1. Aufl.: 350-351
- ATTIX, E.; STROMBECK, D.R., WHEELDON, E.B.; STERN, J.S. (1981): Effects of anticholinergic and corticosteroid on acute pancreatitis in experimental dogs. Am. J. Vet. Res. 10: 1668-1674
- BARNHART M.D., SMEAK D.(1998): Pericolonic mass containing chyle as a presumed sequela to chronic pancreatitis in dogs. J. Am. Vet. Med. Assoc., 212: 70-73
- BARR, F. (1992): Das Pankreas. In: Barr, F.: Ultraschalldiagnostik bei Hund und Katze. Fischer, Stuttgart, 1. Aufl.: 104-106
- BECKER, V. (1973): Bauchspeicheldrüse (Inselapparat ausgenommen). In: Doerr, W.; Seifert, G.; Uehlinger, E. (Hrsg.): Spezielle Pathologische Anatomie, Bd. 6. Springer Verlag Berlin, 1. Auflage: 18-55
- BEECHEY-NEWMAN, N.; SIMPSON, K.W.; RAE, D.; SUMAR, N.; HERMON-TAYLOR, J.(1994): Specific diagnosis of canine acute pancreatitis by an ELISA for trypsinogen activation peptide. J. Vet. Intern. Med. 8: 151
- BELLENGER, C.R.; ALLAN, G.S.; COOPER, N.A. (1983): Pancreatic pseudocyst in a dog. Aust. Vet. Pract. 13: 67-68
- BELLENGER, C.R.; ILKIW, J.E.; MALIK, R. (1989): Cystogastrostomy in the treatment of pancreatic pseudocyst /abscess in two dogs. Vet. Rec. 125: 181-184
- BENINI, L.; RIZOTTI, P.; VAONA, B.; SEMBENINI, C.; BROCCO, G.; MICCIOLO, R.; CHIARIONI, G.; PEDERZOLI, P.; VANTINI, I.; CAVALLINI, G.; MARINI, M.; SCURO, L.A. (1987): Elastase-1 vs. trypsin, lipase and amylase serum levels in pancreatic diseases. Int. J. Pancreat. 2: 361-370
- BERNOULLI. R.; FAUST, H.; GYR, K.; THURNHERR, N.; AENISHAENSLIN, W.; STALDER, G.A. (1977): Prospektive Studie der ersten 197 endoskopisch retrograden Cholangio-Pankreatikographien (ERCP) in Basel (1973-75). Schw. Med. Wschr. 107: 1287-1291

- BIRK, D.; SCHOENBERG, M.H.; EISELE, S.; MBOCK, A.; RAU, B.; BEGER, H.G. (1995): Die Bedeutung der Sauerstoffradikale bei akuter Pankreatitis. *Med. Klein.* 90: 32-35
- BOND, R., MCNEIL, P.E., EVANS, H., SREBERNIK, N.(1995): Metabolic epidermal necrosis in two dogs with different underlying diseases. *Vet. Rec.* 1995, 136: 466-471
- BORGSTRÖM, A. (1981): The fate of intravenously injected trypsinogens in dogs. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 16, 281 - 287
- BORGSTRÖM, A.; OHLSON, K. (1980): Immunreactive trypsin in sera from dogs before and after induction of experimental pancreatitis. *Z. Physiol. Chem.* 361: 625-631
- BÖRNGEN, S. (1999): Nachweis von C-reaktivem Protein beim Hund. *Vet.-med. Diss., Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig*
- BRANDES, J.-W.; SCHEFFER, B.; LORENZ-MEYER, H.; KÖRST; H.A.; LITTMANN, K.-P. (1981): ERCP: Complications and prophylaxis, a controlled study. *Endoscopy* 13, 27-30
- BRIGHT JM (1985): Pancreatic adenocarcinoma in a dog with a maldigestion syndrome. *J Am Vet Med Assoc* 187: 420-421
- BÜCHLER, M.W.; MALFERTHEINER, P.; SCHOETENSACK, C.; UHL, W.; BEGER, H.G. (1986a): Sensitivity of antiprotease, complement factors and C-reactive protein in detecting pancreatic necrosis. Results of a prospective clinical study. *Int. J.Pancreat.* 1: 227-235
- BÜCHLER, M.W.; MALFERTHEINER, P.; UHL, W.; BEGER, H.G. (1986b): Diagnostic and prognostic value of serum elastase 1 in acute pancreatitis. *Klein. Wschr.* 64: 1186-1191
- BÜCHLER, M.W.; UHL, W.; MALFERTHEINER, P. (1996): *Pankreaserkrankungen.* Karger, Basel
- BUNCH, S. E. (1992): The exocrine pancreas. In: Nelson, R.W., Couto, C.G.: *Essentials of Small Animal Internal Medicine,* Mosby Year Book, St. Louis: 432-443
- BURK, R.L.; ACKERMANN, N. (1991): Die Bauchspeicheldrüse. In: Burk, R.L.; Ackermann, N.: *Lehrbuch und Atlas der Kleintierradiologie.* Fischer, Stuttgart, 2. Aufl.: 280-288
- BURTON, S.A.; HONOR, D.J.; MACKENZIE, A.L.; ECKERSALL, P.D.; MARKHAM, R.J.F.; HORNEY, B.S. (1994): C-reactive protein concentrations in dogs with inflammatory leukogramms. *Am. J. Vet. Res.* 55: 613-618
- CANFIELD, P.J.; FAIRBURN, A.J. (1981): For the diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in dogs. *Aust. Vet. Pract.* 11: 88-93
- CARRIÈRE, F.; LAUGIER, R.; BARROWMAN, J.A.; DOUCHET, I.; PRIYMENKO, N.; VERGER, R. (1993): Gastric and pancreatic lipase levels during a test meal in dogs. *Scan. J. Gastroent.* 28, 443 - 454
- CARRIÈRE, F.; RAPHEL, V.; MOREAU, H.; BERNADAC, A.; DEVAUX, M.-A.; GRIMAUD, R.; BARROWMAN, J.A.; BÈNICOURT, C.; JUNIEN, J.L.; LAUGIER, R.; VERGER, R. (1992): Dog gastric lipase: Stimulation of its secretion in vivo and cytolocalization in mucous pit cells. *Gastroent.* 102, 1535 – 1545
- CARRO, T.; WILLIAMS, D.A.(1989): Relationship between dietary protein concentration and serum trypsin-like immunoreactivity in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 50: 2105-2107

- CARRPOCCIO, A.; VERGHI, F.; SANTINI, B.; LUCIDI, V.; IACONMO, G.; CAVATAIO, F.; SORESI, M.; ANSALDI, N.; CASTRO, M.; MONTALDO, G. (2001): Diagnostic accuracy of fecal elastase 1 assay in patients with pancreatic maldigestion or intestinal malabsorption: a collaborative study of the Italian Society of Paediatric Gastroenterology and Hepatology. *Dig. Dis. Sci.* 46: 1335-1342
- CASPI, D.; BALTZ, M.L.; SNELL, F.; GRUYS, E.; NIV, D.; BATT, R.M.; MUNN, E.A.; BUTT, N.; PEBYS, M.B. (1984): Isolation and characterisation of C-reactive protein from the dog. *Immunol.* 53: 307-313
- CASPI, D.; SNELL, J.J.; BATT, R.M.; BENNETT, D.; RUTTEMANN, G.R.; HARTMANN, G.; BALTZ, M.L.; GRUYS, E.; PEBYS, M.B. (1987): C-reactive protein in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 6: 919-921
- CAVALLINI, G.; PIUBELLO, W.; BROCCO, G.; MICCIOLO, R.; CHECH, G.; ANGELINI, G.; BENINI, L.; RIELA, A.; DALLE MOLLE, L.; VANTINI, I.; SCURO, L.A. (1985): Serum PABA and fluorescein in the course of Bz-Ty-PABA and Pancreolauryl Test as an index of exocrine pancreatic insufficiency. *Dig. Dis. Sci.* 30: 655-663
- CHAUDHRY, Y.S. (2002): Der Pancreolauryl-Test in der Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz beim Hund. *Vet. med. Diss., Gießen*
- CHAUDHRY, Y.; SPILLMANN, T.; GRÜNBAUM, E.-G. (1999): Der Pancreolauryltest in der Pankreasfunktionsdiagnostik des Hundes. 8. Jahrestagung der Fachgruppe Innere Medizin und Klinische Labordiagnostik der DVG, München, 04. – 06. März
- CHEN, C.-C.; WANG, S.-S.; CHAO, Y.; LU, C.-W.; LEE, S.-D.; TSAI, Y.-T.; LO, K.-J. (1992): C-reactive protein and lactate dehydrogenase isoenzymes in the assessment of the prognosis of acute pancreatitis. *J. Gastroent. Hepatol.* 7: 363-366
- CLARKE, M.P.; KANE, R.A.; STEELE, G. Jr. (1989): Prospective comparison of preoperative imaging and intraoperative ultrasonography in the detection of Liver tumours. *Surgery* 106: 849-855
- CLASSEN, M.; DIEHL, V.; KOCHSIEK, K. (1991): Prinzipien der internistischen Diagnostik: Bildgebende Verfahren: Pankreas. In: Classen, M.; Diehl, V.; Kochsiek, K.: *Innere Medizin.* Urban und Schwarzenberg, München, 3. Aufl.: 42-43
- CLAVIEN, P.A.; BURGAN, S.; MOOSA, A.R. (1989): Serum enzymes and other laboratory tests in acute pancreatitis. *Brit. J. Surg.* 76: 1234-1243
- COLES, E.H. (1986): Carbohydrate metabolism and function of the pancreas and digestive tract. In: Coles, E.H.: *Veterinary Clinical Pathology,* Saunders, Philadelphia: 152-170
- CONNOR, J.G.; ECKERSALL, P.D. (1988): Acute phase response in the dog following surgical trauma. *Res. Vet. Sci.* 45: 107-110
- COOK, A.D.; BREITSCHWERDT, E.B.; LEVINE, J.F.; BUNCH, S.E., LINN, L.O. (1993): Risk factors associated with acute pancreatitis in dogs: 101 cases (1985-1990). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 5: 673-679
- CUESTA, M. A.; MEIJER, S.; BORGSTEIN, P.J.; MULDER, L.S.; SIKKENK, A.C. (1993): Laparoscopic ultrasonography for hepatobiliary and pancreatic malignancy. *Brit. J. Surg.* 80, 1571-1574
- DAVENPORT, D.J., CHEW, D.J., JOHNSON, G.C. (1986): Diabetes insipidus associated with metastatic pancreatic carcinoma in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 189: 204-205

- DELIUS, D.; WIRTH, W.; BERGMEISTER, M. (1991): Zur Therapie der chronisch exokrinen Pankreasinsuffizienz des Hundes – Klinische Erfahrungen anhand von 19 Fällen aus den Jahren 1986-1989. *Kleintierprax.* 36: 505-510
- DEMLING L, KOCH H, RÖSCH W. (1979): Endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie - ERCP. Schattauer Verlag, Stuttgart
- DICK, M.; SPILLMANN, T.; BURKHARDT, E.; GRÜNBAUM, E.-G. (2001): Comparison of faecal pancreatic elastase (cE1) and serum trypsin-like immunoreactivity (cTLI) with morphological-histological findings in the exocrine pancreas of dogs. 7. FECAVA und 47. DVG –Jahreskongress, Berlin 2001
- DICKINSON, P.B.; ELISTO, A.A.; CRAMER, G.G. (1973): Diagnostic value of endoscopic cholangiopancreatography. *J. Am. Med. Assoc.* 225: 944-948
- DIXON, J.W. (1993): BMDP Statistical Software Manual, Volume 1 and 2. Berkeley: University of California Press.
- DOMINGUEZ-MUNOZ, J.E.; HIERONYMUS, C.; SAUERBRUCH, T.; MALFERTHEINER, P. (1995): Fecal elastase test: evaluation of a new noninvasive pancreatic function test. *Am. J. Gastroenterol.* 90: 1834-1837
- DOMSCHKE, E.; DOMSCHKE, S.; RUPPIN, H.; LEDERER, P. (1989): Pankreas. In: Scheuerlen, P.G.: *Differentialdiagnose in der Inneren Medizin*, Springer Verlag, Berlin: 452-462
- DOPPL, W.E.; SCHNELL-KRETSCHMER, H.; SZIEGOLEIT, A.; KLÖR, H.U. (1994): Pankreaselastase 1 im Stuhl - ein neuer Parameter zur Funktionsdiagnostik des exokrinen Pankreas. *Med. Welt* 45, 97 - 99
- DRIVER J. (1997): Statistische Untersuchungen zu Abgangsursachen bei Hunden anhand des Sektionsgutes des Institutes für Veterinär-Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen aus den Jahren 1978 - 1992. *Vet.Med.Diss*, Gießen
- DUGERNIER, T.; STARKEL, P.; LATERRE, P.F.; REYNAERT, M.S. (1996): Severe acute pancreatitis: pathophysiologic mechanisms underlying pancreatic necrosis and remote organ damage. *Acta Gastro-Enterolog.* 59: 178-185
- ECKERSALL, P.D.; CONNOR, J.G.; HARVIE, J. (1991): An immunoturbidimetric assay for canine C-reactive protein. *Vet. Res. Commun.* 15: 17-24
- ECKERSALL, P.D.; CONNOR, J.G.; PARTON, H. (1989): An enzyme linked immunosorbent assay for canine C-reactive protein. *Vet. Rec.* 124: 490-491
- EIM, C. (1998): Herstellung und Charakterisierung monoklonaler Antikörper gegen die Pankreaselastase-1 des Hundes zur Entwicklung eines ELISA für die Pankreasdiagnostik. *Vet.-med. Diss*, Gießen
- FALKENSTEIN, D.B.; ABRAMS, R.M.; KESSLER, R.E.; JONES, B.; JOHNSON, G.; ZIMMON, D.S. (1974): Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the dog: a model for training and research. *Gastroint. Endosc.* 21-22
- FEENY, D.A.; HARDY, R.M. (1992): Veterinary computed tomography. In: Kirk, R.W., Bonagura, J.D.: *Current Veterinary Therapy XI, Small animal practice*, Sanders, 1st ed., 10-18
- FERNANDEZ-DEL-CASTILLO, C.; SCHMIDT, J.; WARSHAW, A.L.; RATTNER, D.W. (1994): Interstitial protease activation is the central event in progression to necrotizing pancreatitis. *Surgery* 116: 497-504

- FIGARELLA, C.; MISZCZUK-JAMSKA, B.; BARRET, A.J. (1988): Possible lysosomal activation of pancreatic zymogens: activation of both human trypsinogens by cathepsin B and spontaneous acid activation of human trypsinogen. *J. Biol. Chem.* 369: 293-298
- FIKE, J.R.; DRUY, E.M.; ZOOK, B.C.; DAVIS, D.O.; THOMPSON, J.E.; CHANEY, E.; BRADLEY, E.W. (1988): Canine anatomy as assessed by computerized tomography. *Am. J. Vet. Res.* 41: 1823-1832
- FISCHER, B.; HOH, S.; WEHLER, M.; HAHN, E.G.; SCHNEIDER, H.T. (2001): Faecal elastase -1: lyophilization of stool samples prevents false low results in diarrhoea. *Scand. J. Gastroenterol.* 36: 771-774
- FISCHER, S.; MÜLLER, E. (1993): Exokrine Pankreasinsuffizienz beim Hund. *Prakt. Tierarzt, Collegium veterinarium XXIV*: 116 - 117
- FLASSHOFF, H.J.; HEUSINGER, A. (1990): Krankheiten des exokrinen Pankreas und das differentialdiagnostische Umfeld. *Prakti. Tierarzt* 6: 5 - 11
- FLÜCKIGER, M. (1991): Ultraschalldiagnostik bei Hund und Katze. *Klinische Anwendung – Eine Übersicht. Schw. Arch. Tierheilk.* 133: 101-111
- FORNARI, F.; CIVARDI, G.; CAVANNA, L.; SBOLLI, G.; ROSSI, S.; DI STASI, M.; BUSCARINI, E.; BUSCARINI, L. (1989): Laparoscopic ultrasonography in the study of liver disease: preliminary results. *Surg. Endosc.* 3: 33-37
- FRANKS, J.N.; DEWEY, C.W.; WALKER, M.A.; STORTS, R.W. (1999): Computed tomographic findings of ceroid lipofuscinosis in a dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 35: 430-435
- FREDERIKSEN, M.; MEYER-LINDENBERG, A.; NOLTE, I. (2000): Einfluß des Mammatumorstagings durch Thorax-CT beim Hund. Vortrag. Jahrestagung der Fachgruppe „Innere Medizin und Klinische Laboratoriumsdiagnostik“ der DVG, 6.-8. April 2000, München, 82-83
- FREUDIGER, U. (1976): Epidemiologie, Ätiologie, Klinik und Diagnose der chronisch exokrinen Pankreasinsuffizienz. *Prakt. Tierarzt* 57: 300-14
- FREUDIGER, U. (1991): Physiologie, Pathologie, Labor und Therapie der exokrinen Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse beim Hund. *Kleintierprax.* 36: 5 - 16
- FRICK, T.W.; HAILEMARIAM, S.; HEITZ, P.U.; LARGIADER, F.; GOODALE, R.L. (1990): Acute hypercalcemia induces acinar cell necrosis and intraductal protein precipitates in the pancreas of cats and guinea pigs. *Gastroent.* 98: 1675-1681
- FUJISE, H.; TAKANAMI, H.; YAMAMOTO, M.; OHTA, I.; YAMAMOTO, S.; FUKASE, T.; NAIKI, M.; AKIHAMA, S.; OGAWA, E.; TAKAHASHI, R. (1992): Simple isolation of canine C-reactive protein (CRP) by phosphorylcholine (PC) affinity chromatography. *J. Vet. Med. Sci.* 54: 165-167
- GEOKAS, M.C.; MURPHY, D.R.; MCKENNA, R.D. (1968): The role of elastase in acute pancreatitis I – III. *Arch. Path.* 117 - 141
- GERWING, M. (1993): Pankreas. In: Fritsch R, Gerwing M: *Sonographie bei Hund und Katze.* 1, Enke, Stuttgart: 156-157
- GEYER, S. (1973): Die laparoskopische Darstellung des Pankreas des Hundes. *Tierärztl. Prax.* 1: 433-5.
- GEYER, S.; SCHÄFER, E.H. (1979): Beitrag zur Laparoskopie und Biopsie des Hundepankreas. *Tierärztl. Prax.*; 7: 367-77.

- GIBBS, C.; DENNY, H.R.; MINTER, H.M.; PEARSON, H. (1972): Radiological features of inflammatory conditions of the canine pancreas. *J. Small Anim. Pract.* 13: 531-544
- GLASBRENNER, B.; SCHON, A.; KLATT, S.; BECKH, K.; ADLER, G. (1996): Clinical evaluation of the faecal elastase test in the diagnosis and staging of chronic pancreatitis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 8: 1117-1120
- GOEBELL H. (1991) Akute und chronische Pankreatitis. Classen, M.; Diehl, V.; Kochsiek, K.: *Innere Medizin. Urban und Schwarzenberg, München, 3. Aufl.:* 631-9
- GREENBAUM, L.M.; HIRSHKOWITZ, A. (1961): Endogenous cathepsin activation of trypsinogen in extracts of dog pancreas. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 107: 74-76
- GULLO, L.; VENTRUCCI, M.; PEZILLI, R.; PLATE, L.; NALDONI, P. (1987): Diagnostic value of serum elastase 1 in pancreatic disease. *Brit J. Surg.* 74: 44-47
- GULLO, L.; VENTRUCCIO, M.; TOMASSETTI, P.; MIGLIORI, M.; PEZZILLI, R. (1999): Fecal elastase 1 determination in chronic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 44: 210-213
- GUMASTE, V.V. (1994): Diagnostic tests for acute pancreatitis. *The Gastroenterologist* 2: 119-130
- GUPTA, P.K.; AL-KAWAS, F.H. (1995): Acute pancreatitis: diagnosis and management. *Am Fam. Physic.* 2: 435-443
- HAAGA, J.R. (1994): The pancreas. In Haaga, J.R.; Lanzieri, C.F.; Sartoris, D.J.; Zerhouni, E.A.: *Computed tomography and magnetic resonance imaging of the whole body.* Mosby, St. Louis, 3rd. ed.: 1027-1130
- HAFTER E. (1988) Erkrankungen des Pankreas. In: Hafter, E: *Praktische Gastroenterologie, 7. Auflage,* Thieme Verlag, Stuttgart: 389-408.
- HAMANO, H.; HAYAKAWA, T.; KONDO, T. (1987): Serum immunoreactive elastase in diagnosis for pancreatic disease. *Dig. Dis. Sci* 32: 50-56
- HAMWI, A.; VEITL, M.; MAENNER, G.; VOGELSANG, H.; SZEKERES, T. (2000): Pancreatic elastase 1 in stool: variations within one stool passage and individual changes from day to day. *Wien. Klin. Wochenschr.* 14: 32-35
- HARMOINEN, J.; SAARI, S.; RINKINEN, M.; WESTERMARCK; E. (2002): Evaluation of pancreatic forceps biopsy by laparoscopy in healthy beagles. *Vet. Therapeut.* 3: 31-36
- HÄNICHEN T, MINKUS G. (1990): Retrospektive Studie zur Pathologie der Erkrankungen des exokrinen Pankreas bei Hund und Katze. *Tierärztl. Umschau* 45: 363-368.
- HATHCOCK, J.T.; STICKLE, R.L. (1993): Principles and concepts of computed tomography. *Vet. Clin. North Am.: Small Anim. Pract.* 23: 399-415
- HÄUSSINGER, D., LAUSEN, M. (1994) Chronische Pankreatitis. Schölmerich, J, Lausen, M, Gerok, W, und Farthmann, EH: *MEMO Gastroenterologie und Hepatologie.* 1. Auflage, Enke Verlag, Stuttgart; 137-142.
- HENDRICKS, J.C.; DIMAGNO, E.P.; LIANG, V.; GO, W.; DOZOIS, R.R. (1980): Reflux of duodenal contents into the pancreatic duct of dogs. *J. Lab. Clin. Med.* 5: 912-921
- HERMANN, W. (1999): Bauchspeicheldrüse, exokriner Anteil. In: Dahme, E., Weiss, E.: *Grundriß der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere,* 5. Auflage, Enke, Stuttgart: 233-242
- HESS, R.S.; KASS, H.P.; SHOFER, F.S.; VAN WINKLE, T.J.; WASHABAU, R.J. (1999): Evaluation of risk factors for fatal acute pancreatitis in dogs. *J Am. Vet. Assoc.* 214: 46-51

- HILL, F.W.G.; KIDDER, D.E. (1970): The estimation of daily faecal trypsin levels in dogs as an indicator of gross pancreatic exocrine insufficiency. *J. Small Anim. Pract.* 11, 191 - 195
- HITTMAIR, K. (1997): Pankreas. In: Hitmair, K.: *Ultraschall in der Kleintierpraxis*. Enke, Stuttgart, 1. Aufl.: 99-102
- HOEFER, H.L.; PATNIAK, A.K.; LEWIS, A.D. (1992): Pancreatic adenocarcinoma with metastasis in two ferrets. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 201: 466-467
- HOUSTON, D.M.; TAYLOR, J.A. (1991): Acute pancreatitis and bone marrow suppression in a dog given azathioprine. *Can Vet J*, 496-497
- HUDSON, E.B.; STROMBECK, D.R. (1977): Effects of functional nephrectomy on the disappearance rates of canine serum amylase and lipase. *Am. J. Vet. Res.* 8: 1316-1321
- HURLEY, P.R.; COOK, A.; JEHANLI, A.; AUSTEN, B.M.; HERMON-TAYLER, J. (1988): Development of radioimmunoassays for free tetra-1-aspartyl-1-lysine trypsinogen activation peptides (TAP). *J. Immunol. Methods* 111: 195-203
- IZQUIERDO, R.; SANDBERG, L.; NORA, M.O. , SQILLACI, G.; HOPPENSTAEDT, D.; WALENGA, J.; FAREED, J.; PRINZ, R.A. (1983): Comparative study of protease inhibitors on coagulation abnormalities in canine pancreatitis. *J. Surg. Res.* 36, 606-613
- JACOBS, R. MURTAUGH, R.J.; DEHOFF, W.D. (1985): Review of the clinicopathological findings of acute pancreatitis in the dog: use of an experimental model. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 21: 795-800
- JERGENS, A.E. (2001): Diseases of the exocrine pancreas Part 1 – EPI. Proceedings of the 19th ACVIM-Forum, Dencer, CO: 56 – 57
- JOWELL, P.S.; BAILLIE, J.; BRANCH, M.S.; AFFRONTI, J.; BROWNING, B.; BUTE, B.J. (1996): Quantitative assessment of procedural competence. A prospective study of training in endoscopic retrograde cholangiography. *Ann. Intern. Med.* 125: 983-989
- KAFFARNIK, H.; MEYER-BERTENRATH, J.-G. (1970): Zur klinischen Wertigkeit des oralen Pankreasfunktionstests mit Fluoreszein-Dilaurat. *Münch. Med. Wschr.* 45: 1467-1470
- KATSCHINSKI, M.; SCHIRRA, J.; BROSS, A.; GOKE, B.; ARNOLD, R. (1997): Duodenal secretion and fecal excretion of pancreatic elastase in healthy humans and patients with chronic pancreatitis. *Pancreas* 15: 191-20
- KASER-HOTZ, B. (1993): Gastrointestinal ultrasonography. Vortrag beim WALTHAM/ESCG Symposium zum 18. WSAVA-Kongreß, Berlin
- KEALY, J.K. (1991): Pankreas. In: Kealy, J.K.: *Röntgendiagnostik bei Hund und Katze*. Enke, Stuttgart, 2. Aufl., 34-37
- KELLER, E.T. (1990): High serum trypsin-like immunoreactivity secondary to pancreatitis in a dog with exocrine pancreatic insufficiency. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 196: 623 – 626
- KELLER, P. (1981): Enzyme activities in the dog : tissue analyses, plasma values, and intracellular distribution. *American Journal of Veterinary Research* 42, 575 – 582
- KEOGAN, M.T.; BAKER, M.E. (1995): Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of pancreatic disease. *Gastroint. Endosc. Clin. North Am.* 5: 31-59
- KERBER-PINHO, M.; WIRTH, W. (1986): Zur Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz des Hundes. *Kleintierprax.* 31: 137-138

- KLEINE, K.J.; HORNBUCKLE, W.E. (1975): Acute pancreatitis: The radiographical findings in 182 dogs. *J. Am. Vet. Radiol. Soc.* 19: 102-106
- KLEITER, HENNINGER, W.; HIRT, R.; LORINSON, D. (1999): Portosystemischer Shunt bei einem Hund – Diagnosestellung mit Hilfe der Computertomographie. *Wien. Tierärztl. Mschr.* 86: 64-70
- KNEISSL, S.; HENNINGER, W. (2000): Darstellung von Tumoren extraneuralen Ursprungs mit neurologischer Symptomatik mittels CT und MRT. Vortrag, 46. Jahrestagung der FK-DVG, 9.-12.11.2000, Düsseldorf, Referatefassung Sonntag: 87-88
- KNEISSL, S.; POSCH, B. (1999): Selected computed tomography of sonographically altered pancreas. Vortrag anlässlich der 6. Jährlichen Konferenz der EAVDI, 5.-9.7.1999, Wien: 39
- KNEISSL, S.; PROBST, A.; HENNINGER, W.; KÜNZEL, W. (1997): Computertomographische Differenzierung der Leberlappen des Hundes. *Wien. Tierärztl. Mschr.* 84, 162-170
- KOCH, T. (1976): Das Lymphsystem, Lymphocentrum coeliacum. In: Koch, T.: *Lehrbuch der Veterinäranatomie Band III, Die Versorgungs- und Steuerungssysteme.* Gustav Fischer Verlag, Jena, 3. Auflage: 268-271
- KOIKE, H.; STEER, M.L.; MALDOLESI, J. (1982): Pancreatic effects of ethionine: blockade of exocytosis and appearance of crinophagy and autophagy precede cellular necrosis. *Am. J. Phys.* 242 (G): 297-307
- KORRELL, J.; SPILLMANN, T.; BÖRNGEN, S.; KRÜGER, M.; GRÜNBAUM, E.-G.; LEIDINGER, K. (1999): Pankreatitis assoziiertes Protein (PAP) und canines C-reaktives Protein (cCRP) bei der akuten Pankreatitis des Hundes. 8. Jahrestagung der Fachgruppe Innere Medizin und Klinische Labordiagnostik der DVG, München, 04. – 06. März
- KRAFT, W. (1993): *Tierärztliche Endoskopie.* 1. Auflage, Schattauer, Stuttgart; 164.
- KRAFT, W.; BAUER, G. (1994): Akute Pankreatopathien als Nebenwirkungen der Leishmaniose-Therapie? *Kleintierprax.* 39, 309-310
- KRAMANN, B. (1989): Röntgendiagnostik bei gastrointestinalen und abdominalen Krankheiten: Pankreas. In: Scheuerlen, P.G.: *Differentialdiagnose in der Inneren Medizin,* Springer, Berlin: 470-471
- LAMB C.R.; SIMPSON, K.W.; BOSWOOD, A.; MATTHEWMAN, L.A. (1995): Ultrasonography of pancreatic neoplasia in the dog: a retrospective review of 16 cases. *Vet. Rec.* 137: 65-68
- LAMB, C.R. (1989): Dilatation of the pancreatic duct: An ultrasonographic finding in acute pancreatitis. *J. Small Anim. Pract.* 30: 410-413
- LAMB, C.R. (1990): Abdominal ultrasonography in small animals: Examination of the liver, spleen and pancreas. *J. Small Anim. Pract.* 31, 5-14
- LANG, J.; HUBER, P.; VANDEVELDE, M. (1988): Erfahrungen mit der Computertomographie in der Kleintierneurologie. *Schw. Arch. Tierheilk.* 130: 167-183
- LANKISCH, P.G. (1982): Exocrine pancreatic function tests. *Gut* 23, 777 – 798
- LANKISCH, P.G. (1993): Function tests in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Int. J. Pancreatol.* 14: 9-20
- LANKISCH, P.G.; SCHREIBER, A.; OTTO, J. (1983): Evaluation of a tubeless pancreatic function test in comparison with other indirect and direct tests for exocrine pancreatic function. *Dig. Dis. Sci.* 28: 490-493

- LAYER, P. (1995): Entero-exokrine Funktionsachse. In: Mössner, J.; Adler, G.; Fölsch, U.R.; Singer, M.V.: Erkrankungen des exokrinen Pankreas. Fischer, Jena, 1. Aufl.: 66-72
- LAYER P, GRANDT D, GOEBELL H(1994). Update Gastroenterologie. Med. Klinik 89: 18-24.
- LAYER; P.; HOTZ, J.; CHERIAN, L.; GOEBELL, H. (1987): In vitro stimulation of pancreatic enzyme discharge by calcium. Gut 28: 1215-1220
- LECOINDRE P. (1993) Endosonography of the pancreas und the biliary tract. Vortrag, ESCG/Waltham Symposium, WSAVA Congress, Berlin
- LEIDINGER, E. (1997): Exokrine Pankreasinsuffizienz bei Hund und Katze. Wien. Tierärztl. Mschr. 1997, 84: 355-8
- LEIDINGER, J. (1997): Akute Pankreatitis beim Hund. Wien Tierärztl. Mschr. 84: 359-365
- LEODOLTER, A.; KAHL, S.; DOMINGUEZ-MUNOZ, J.E.; GERARDS, C.; GLASBRENNER, B.; MALFERTHEINER, P. (2000): Comparison of two tubeless function tests in the assessment of mild-to-moderate exocrine pancreatic insufficiency. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 12: 1335-1338
- LERCH, M.M.; ADLER, G. (1995): Akute Pankreatitis: Tierexperimentelle Modelle. In: Gülzow, M.: Erkrankungen des exkretorischen Pankreas, Fischer Verlag, Jena, 1. Auflage: 218-231
- LIPPS G. (1996): Pankreatische Elastase 1 - Sichere Diagnostik von chronischer und akuter Pankreatitis. Klinikarzt 2: 65-6
- LITZLBAUER, H.-D.; SPILLMANN, T.; RÜST, S.; BURKHARDT, E. (1999): Computertomographie in der Pankradiagnostik beim Hund. Vortrag, 45. Jahrestagung der FK-DVG, 7.-10.10.1999, Gießen
- LIU, S.; OGUCHI, Y.; BORNER, J.W.; RUNGE, W.; DRESSEL, T.D.; GOODALE, R.L. (1990): Increased canine pancreatic acinar cell damage after organophosphate and acetylcholine or cholecystokinin. Pancreas 5: 177-182
- LÖSER, C.; MOLLGAARD, A.; FÖLSCH, U.R. (1996): Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. Gut 39: 580-586
- LUTH, S.; TEYSSEN, S.; FORSSMANN, K.; KOLBEL, C.; KRUMMENAUER, F.; SINGER, M.V. (2001): Fecal elastase-1 determination: „gold-standard“ of indirekt pancreatic function tests? Scand. J. Gastroenterol. 36: 1092-1099
- MAGNE ML. (1990): Laparoscopy: Instrumentation and technique. In: In: Tams, TR: Small Animal Endoscopy. 1, The C.V. Mosby Company, St. Luis; 367-375.
- MALFERTHEINER, P.; BÜCHLER, M.; STANESCU, A.; UHL, W.; DITSCHUNEIT, H. (1987): Serum elastase 1 in inflammatory pancreatic and gastrointestinal disease and in renal insufficiency. A comparison with other serum pancreatic enzymes. Int. J. Pancreat. 2: 159-170
- MALFERTHEINER, P.; DOMINGUEZ-MUNOZ, J.E. (1993): Prognostic factors in acute pancreatitis. Int. J. Pancreat. 1; 1-8
- MALFERTHEINER, P.; DOMINGUEZ-MUNOZ, J.E. (1995): Clinical and laboratory diagnosis of acute pancreatitis. Ann. Ital. Chir. 2: 165-170
- MALFERTHEINER, P.; GLASBRENNER, B. (1995): Exokrine Pankreasfunktion. In: Mössner, J.; Adler, G.; Fölsch, U.R.; Singer, M.V.: Erkrankungen des exokrinen Pankreas. Fischer, Jena, 1. Aufl.: 147-159

- MALFERTHEINER, P.; KEMMER, T.P. (1991): Clinical picture and diagnosis of acute pancreatitis. *Hepato-Gastroenterology* 38: 97-100
- MALLECZEK, D. (1996): Bildgebende Untersuchungsverfahren bei Lebererkrankungen. *Wien. Tierärztl. Mschr.* 83: 324-328
- MALLECZEK, D. (1997): Möglichkeiten und Grenzen der bildgebenden Diagnostik bei gastrointestinalen Erkrankungen. *Wien. Tierärztl. Mschr.* 84: 348-354
- MANSFIELD, C.S.; JONES B.R. (2000a): Plasma and urinary trypsinogen activation peptide in healthy dogs, dogs with pancreatitis and dogs with other systemic diseases. *Aust. Vet. J.* 78: 416-422
- MANSFIELD, C.S.; JONES B.R. (2000b): Trypsinogen activation peptide in the diagnosis of canine pancreatitis. *Proceedings of the 18th ACVIM Forum, Seattle, WA:* 723
- MANSFIELD, C.S.; JONES, B.R.; SPILLMANN, T. (2002): Predicting the severity of canine pancreatitis. *Res Vet. Sci.* : im Druck
- MARCHEVSKY, A.M.; YOVICH, J.C.; WYATT, K.M. (2000): Pancreatic pseudocyst causing extrahepatic biliary obstruction in a dog. *Aust. Vet. J.* 78: 99-101
- MARSH, W.H.; VUKOV, G.A.; CONRADI, E.C. (1988): Acute pancreatitis after cutaneous exposure to an organophosphate insecticide. *Am. J. Gastroent.* 83: 1158-1160
- MARTEAU, C.; GEROLAMI, A. (1994): Influence of hypercalcemia on ionized calcium concentration in pancreatic juice of the dog. *J Lab Clin Med* 123: 565-573
- MASOERO, G.; ZAFFINO, C.; LAUDI, C.; LOMBARDO, L.; ROCCA, R.; GALLO, L.; DELLA MONICA, P.; PERA, A. (2000): Fecal pancreatic elastase 1 in the work up of patients with chronic diarrhoea. *Int. J. Pancreatol.* 28:175-179
- MAYRHOFER, E.; HENNINGER, W.; HITTMAIR, K.; KNEISSL, S. (1995): Röntgenstrahlen, Ultraschall, Magnetresonanz – Möglichkeiten ihres Einsatzes in der Veterinärmedizin. *Wien. Tierärztl. Mschr.* 82, 276-288
- MEYER-BERTENRATH, J.G. (1982): Pancreolauryl tests measures the lipolytic activity of pancreatic cholesterol ester hydrolase. *Digestion* 25: 54
- MILLSON, C.E.; CHARLES, K.; MACFIE, J.; MITCHEL, C.J. (1998): A prospective study of serum pancreatic elastase-1 in the diagnosis and assessment of acute pancreatitis. *Scand. J. Gastroent.* 33: 664-668
- MOELLER, E.M., STEINER, J.M., MURPHY, K.E.; WILLIAMS, D.A., STANKOVICS, M., VOSE, A. (2000): Inheritance of pancreatic acinar atrophy in German Shepherd Dogs in the USA. Abstract, *Proceedings of the 18th ACVIM Forum, Seattle, WA:* 754
- MORIELLO, K.A.; BOWEN, D.; MEYER, D.J. (1987): Acute pancreatitis in two dogs given azathioprine and prednison. *J Am Vet Med Assoc* 6: 695-696
- MÖSSNER, J. (1989): Akute Pankreatitis: Ätiologie und Pathogenese der akuten Pankreatitis. In: Gülzow, M.: *Erkrankungen des exkretorischen Pankreas.* Fischer Verlag, Jena, 1. Auflage: 232-245
- MÖSSNER, J. (1995): Ätiologie, Pathogenese und Pathophysiologie der akuten Pankreatitis. *Internist* 30, 705-717
- MÜLLER, M.K.; ALBRECHT, M. (1994): Systemische Komplikationen bei akuter Pankreatitis. *Med. Klin.* 6: 324-329

- MURATA, A.; OGAWA, M.; FUJIMOTO, K.-I.; KITAHARA, T.; MATSUDA, Y., KOSAKI, G. (1983): Radioimmunoassay of human pancreatic elastase 1. *Enzyme* 30, 29-37
- MURTAUGH, R.J. (1987): Acute pancreatitis: diagnostic dilemmas. *Sem. Vet. Met. Surg.* 4: 282-295
- MURTAUGH, R.J., HERRING, D.S.; JACOBS, R.M.; DE HOEFS, W.D. (1985): Pancreatic ultrasonography in dogs with experimentally induced acute pancreatitis. *Vet. Radiol.* 26: 27-32
- MURTAUGH, R.J.; JACOBS, R.M. (1984): Serum amylase and isoamylase and their origins in healthy dogs and dogs with experimentally induced pancreatitis. *Am. J. Vet. Res.* 3: 742-747
- NAGATA, A.; HOMMA, T.; TAMAI, K.; UENO, K.; SHIMAKURA, K.; OGUCHI, H.; FURUTA, S.; MASAYUKI, O. (1981): A study of chronic pancreatitis by serial endoscopic pancreatography. *Gastroenterology* 81: 884-891
- NEBEL, O.T.; SILVIS, S.E.; ROGERS, G.; SUGAWA, C.; MANDELSTAM, P. (1975): Complications associated with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Results of the 1974 A/S/G/E survey. *Gastroint. Endosc.* 22: 34-36
- NEIGER, R., JAUNIN, V.B., BOUJON, C.E. (1996): Exocrine pancreatic insufficiency combined with insulin-dependent diabetes mellitus in a juvenile German shepherd dog. *J Small Anim. Pract.* 37: 344-9
- NEUMANN, S., GESSLER, A. (1999): Pathophysiologie neoplastischer Erkrankungen des exokrinen Pankreas. *Tierärztl. Prax.* 27: 99-103
- NIEDERAU, C.; FERELL, L.D.; GRENDALL, J.H. (1986): Experimentelle akute Pankreatitis. *Internist* 27, 681-696
- NIEDERAU, C.; NIEDERAU, M.; LÜTHEN, R.; SROHMEYER, G.; FERREL, L.D.; GRENDALL, J.H. (1990): Pancreatic exocrine secretion in experimental pancreatitis. *Gastroent.* 99: 1120-1127
- NIELSON, S.W.; BISHOP, E.J. (1954): The duct system of the canine pancreas. *Am. J. Vet. Res.* 15: 266-271
- NYLAND, T.G.; MULVANY, M.H.; STROMBECK, D.R. (1983): Ultrasonographic features of experimentally induced acute pancreatitis. *Vet. Radiol.* 24: 260-266
- O'BRIEN, T.R. (1978): Radiographic diagnosis of abdominal disorders in the dog and cat. W.B. Saunders, Philadelphia, 1st ed.: 460-479
- OGILVIE, G.K.; MOORE, A.S. (1995): Tumours of the exocrine pancreas. In: Ogilvie, G.K., Moore, A.S.: *Managing the Veterinary Cancer Patient: A practical Manual*. Veterinary Learning Systems. Trenton, New Jersey: 365-366
- ONOSHI, T.; SHIMIZU, T.; KAJIKAWA, T. (1993): Simple and efficient purification of C-reactive protein from canine serum. *J. Vet. Med. Sci.* 56: 417-419
- OTABE, K.; SUGIMOTO, T.; JINBO, T.; HONDA, M.; KITAO, S.; HAYASHI, S.; SHIMIZU, M.; YAMAMOTO, S. (1998): Physiological levels of C-reactive protein in normal canine sera. *Vet. Res. Comm.* 22: 77-85
- OTSUKI, M., OKABAYASHI, Y., NAKAMURA, T.; FUJI, M.; TANI, S.; OHKI, A.; BABA, S. (1989): Hydrocortisone treatment increases the sensitivity and responsiveness to cholecystokinin in rat pancreas. *Am. J. Physiol.* 257: G364-370

- OTTENSEN, N.; MOE, L. (1996): An introduction to computed tomography (CT) in the dog. *Norsk Vet Tidsskrift* 108: 803-809
- OUEDRAOGO, G.A.; BRAUN, J.P.; RICO, A.G. (1990): Importance diagnostique de l'alpha-Amylase chez le chien. *Revue Méd.vét.* 141, 95 – 100
- OWENS I.M. (1989): Pankreas. In: Owens, I.M.: *Röntgenbildinterpretation für den Kleintierpraktiker*. Enke, Stuttgart, 1. Aufl.: 160-161
- PAUL, F., W. SIMON, W. BARINA, G. STRAKA (1993): Die endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie in der Diagnostik und Therapie von Pankreaserkrankungen. *Medwelt*, 44: pp. 54-59
- PIETRABIASSA, A.; SHIMI, S.; VANDER VELPEN, G.; CUSCHIERI, A. (1993): Detection of occult insulinoma by laparoscopic infragastric inspection of the pancreas and contact ultrasonography. *Surg Oncol.* 2: 83-86
- PISSAS, A.J. (1984a): Anatomoclinical and anatomosurgical essay of lymphatic circulation of the pancreas. *Clin Anat.* 6: 255-280
- PISSAS, A.J. (1984b): Clinical and surgical anatomy of the lymphatic circulation of the pancreas. *J de Chirurg (Paris)* 121, 557-571
- POLZIN, D.J.; OSBORN, C.A.; STEVENS, J.B.; HAYDEN, D.W. (1981): Serum amylase and lipase activities in dogs with chronic primary renal failure. *Am J Vet Res* 44: 404-410
- POPESCO, P. (1979): *Atlas der topographischen Anatomie der Haustiere*; Bd. II, Brust- und Bauchhöhle. Enke Verlag, Stuttgart, 1. Auflage, 164-178
- POTT, G.; SCHRAMEYER, B. (1992): *ERCP-Atlas*. Schattauer, Stuttgart, 2. Aufl.
- PRENTICE, D.E.; JAMES, R.W.; WADSWORTH, P.F. (1980): Pancreatic atrophy in young beagle dogs. *Vet. Pathol.* 17: 575-580
- PROBST A, KNEISSL S (2001): Computed tomographic anatomy of the canine pancreas. *Vet Radiol Ultrasound* 42(3):226-30
- PUOLAKKAINEN, P.; VALTONEN, V.; PAANANEN, A.; SCHRÖDER, T. (1987): C-reactive protein (CRP) and serum phospholipase A2 in the assessment of the severity of acute pancreatitis. *Gut* 28: 764-771
- RABAST, U. (1994): Häufige und seltene Befunde bei der interventionellen endoskopisch-retrograden Cholangio-Pankreatikographie (ERCP), Klinische Erfahrungen und praktische Hinweise. *MedWelt* 45: 272-280
- RAU, B.; CEBULLA, M.; UHL, W.; SCHOENBERG, M.H.; BEGER, H.G. (1998): The clinical value of human pancreas-specific protein procarboxypeptidase B as an indicator of necrosis in acute pancreatitis: comparison to CRP and LDH. *Pancreas* 17: 134-139
- REUBEN, A.; COTTON, P.B. (1979): Endoscopic retrograde cholangiopancreaticography in cancer of the pancreas. *Surg. Gyn. Obstetrics* 148: 179-184
- REUSCH, C. (1986): Photometrische Chymotrypsinbestimmung im Kot des Hundes. Eine neue Methode in der Diagnostik der chronisch exokrinen Pankreasinsuffizienz. *Tierärztl. Prax.* 14: 147 - 152
- RHODE, U. WISKOTT, U.; KÖNIG, H.E. (1980): Computertomographie des Abdomens beim Mensch und Hund - Eine vergleichende Studie. *Kleintierprax.* 25: 135-142
- RIMAILA-PÄRNÄNEN, E.; WESTERMARCK, E. (1982): Pancreatic degenerative atrophy and chronic pancreatitis in dogs. *Acta vet. scan.* 23: 400-406

- RINDERKNECHT, H. (1986): Activation of pancreatic zymogens: normal activation, premature intrapancreatic activation, protective mechanisms against inappropriate activation. *Dig. Dis. Sci.* 31: 314-321
- ROSEMAYER, D.; BRACKMANN, P.; BOER de, H.; FREITAG, J.; KOBLITZ, D.-K.; MÜLLER, K. (1986); 1000 Pancreolauryl-Tests: Beurteilung von Sensitivität, Spezifität und Verwendbarkeit in der klinischen Routine. *Zeitsch. Gastroenterol.* 24: 635 –644).
- RÖSCH, J.F.; LORENZ, L. (1980): Eine Modifikation des Pancreolauryl-Tests zum Fluoreszein-Nachweis im Blut und deren klinische Erprobung. Inaugural-Dissertation, Ruprecht-Karl-Universität, Heidelberg
- RÖSCH, T.; LIGHTDALE, C.J.; BOTET, J.F.; BOYCE, G.A.; SIVAK, M.V.; YASUDA, K.; HEYDER, N.; PALAZZO, L.; DANCYGIER, H.; SCHUSDZIARRA, V.; CLASSEN, M. (1992): Localisation of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *New Engl. J. Med.* 326: 1721-1726
- RUAUX C.G.; ATWELL, R.B. (1999): Levels of total alpha-macroglobulin and trypsin-like immunoreactivity are poor indicators of clinical severity in spontaneous canine acute pancreatitis. *Res. Vet. Sci.* 67: 83-87
- RUAUX, C.G.; LEE, R.P.; ATWELL, R.B. (1999): Detection and measurement of canine alpha-macroglobulins by enzyme immuno-assay. *Res. Vet. Sci.* 66: 185-90
- RUPPERT C. (1999a) Sonographische Befunde bei Pankreatitis. Vortragszusammenfassung der 8. Jahrestagung der Fachgruppe "Innere Medizin und Klinische Laboratoriumsdiagnostik" der DV München 4.-6. März 1999; 66.
- RUPPERT, C. (1999b): Der Stellenwert der Sonographie in der Pankreadiagnostik beim Hund. Vortrag, 45. Jahrestagung der FK-DVG, 7.-10.10.1999, Gießen
- RÜST, S.K. (2001): Computertomographische Darstellung des Pankreas beim Hund. *Vet.med.Diss.*, Gießen
- RUTGERS, C.; HERRING, D.S.; ORTON; E.C. (1985): Pancreatic pseudocyst associated with acute pancreatitis in a dog: ultrasonographic diagnosis. *J. Am.Anim. Hosp. Assoc.* 21: 411-416
- RUTZ, G.M.; STEINER, J.M.; HIRSCHBERGER, J. (2000): Exokrine Pankreasinsuffizienz des Hundes. *Tierärztl. Prax.* 28 (K): 138-44
- SALUJA, A.; SAITO, I.; SALUJA, M.; HOULIHAN, M.E.; POWERS, R.E.; MELDOLESI, J.; STEER, M. (1985): In vivo rat pancreatic acinar cell function during supramaximal stimulation with caerulein. *Am J. Physiol.* 249: 702-709
- SATAKE, K.; CHUNG, Y.-S.; UMEYAMA, K. (1982): Serum elastase-1 levels in pancreatic disease. *Am J. Surg.* 144, 239-242
- SÄTERI, H. (1975): Investigations on the exocrine pancreatic function in the dogs suffering from chronic exocrine pancreatic insufficiency. *Acta vet. scand.*, Supplement 53: 1-86
- SAUNDERS, H.M. (1991): Ultrasonography of the pancreas. *Problems in Vet .Med.* 3: 583-603
- SCHEEFERS-BORCHEL, U.; SCHEEFERS, H.; ARNOLD, R.; FISCHER, P.; SZIEGOLEIT, A. (1992): Pankreatische Elastase-1: Parameter für die chronische und akute Pankreatitis. *Lab. Med.* 16, 427-432
- SCHMIDT, E.; SCHMIDT, F.W. (1992): Advances in the enzyme diagnosis of pancreatic disease. *Clin Biocem.* 23: 383-394

- SCHUMMER, A.; VOLLMERSHAUS, B. (1987a): Rumpfdarm: Allgemeine und vergleichende Betrachtungen: Anhangsdrüse des Darmes: Bauchspeicheldrüse, Pankreas. In: Schummer, A.; Nickel, R.; Habermehl, K.-H.; Volmershausen, B.; Wilkens, H.: Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Band II: Eingeweide. Parey Verlag, Berlin, 6. Auflage: 128-131
- SCHUMMER, A.; VOLLMERSHAUS, B. (1987b): Rumpfdarm der Fleischfresser: Anhangsdrüsen des Darmes. In: Schummer, A.; Nickel, R.; Habermehl, K.-H.; Volmershausen, B.; Wilkens, H.: Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Band II: Eingeweide. Parey Verlag, Berlin, 6. Auflage: 146
- SIMPSON, J.W.; DOXEY, D.L. (1983): Quantitative assessment of fat absorption and its diagnostic value in exocrine pancreatic insufficiency. *Res. Vet. Sci.* 35: 249-251
- SIMPSON, J.W.; DOXEY, D.L. (1988): Evaluation of faecal analysis as an aid to the detection of exocrine pancreatic insufficiency. *Br. Vet. J.* 144: 174-178
- SIMPSON, K.W. (1993): Current concepts of the pathogenesis and pathophysiology of acute pancreatitis in the dog and cat. *Small Anim. Comp.* 15: 247-253
- SIMPSON, K.W. (1998): Diseases of the exocrine pancreas. In: Gorman, N.: *Canine Medicine and Therapeutics*, 4th ed., Blackwell Science, Oxford, 1998: 556-573
- SIMPSON, K.W.; BATT, R.M.; MCLEAN, L.; MORTON, D.B. (1989): Circulating concentration of trypsin-like immunoreactivity and activities of lipase and amylase after pancreatic duct ligation in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 5: 629-632
- SIMPSON, K.W.; BEECHY-NEWMAN, N.; LAMB, C.R.; SMITH, J.B.A.; HUGHES, G.; COOMBE, K.; SUMAR, N.; HERMON-TAYLOR, J. (1995): Cholecystokinin-8 induces edematous pancreatitis in dogs associated with short burst of trypsinogen activation. *Dig. Dis. Sci.* 40: 2152-2161
- SIMPSON, K.W.; BIRNBAUM, N. (2000): Tumoren des exokrinen Pankreas. In: Kessler, M. (Hrsg.): *Kleintieronkologie*, 1. Auflage, Parey, Berlin: 368-369
- SIMPSON, K.W.; LAMB, C.R. (1995): Acute pancreatitis in the dog. *In. Pract.* 17: 328-337
- SIMPSON, K.W.; SIMPSON, J.W., MORTON, D.B., BATT, R.M. (1991): Effect of pancreatectomy on plasma activities of amylase, isoamylase, lipase and trypsin-like immunoreactivity in dogs. *Res Vet Sci*, 51: 78-82
- SIMPSON, K.W.; STARKEY, R.; DIBARTOLA, S.; CHEW, D., McLAUGHLIN, M., WILLIAMS, D.A. (1992a): The effect of sub-total nephrectomy on circulating trypsin-like immunoreactivity, amylase, lipase and gastrin in the dog. 10th ACVIM FORUM, Official Abstract Form for Oral and Poster Presentations
- SMITH, J.W.; MCDONALD; T.L. (1992): Production of serum amyloid A and C-reactive protein by HepG2 cells stimulated with combinations of cytokines or monocyte conditioned media: the effects of prednisolone. *Clin. Exp. Immunol.* 90, 293-299
- SMITH, S.A., BILLER, D.S. (1998): Resolution of a pancreatic pseudocyst in a dog following percutaneous ultrasonographic-guided drainage. *J Am Anim Hosp Assoc* 1998, 34: 515-22
- SMITH, S.A.; BILLER, D.S. (1998): Resolution of a pancreatic pseudocyst in a dog following percutaneous ultrasonographic-guided drainage. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 34, 515-522

- SOEHENDRA, N., K.F. BINMOELLER, H. SEIFERT, H.W. SCHREIBER (1997): Praxis der therapeutischen Endoskopie – Operative Technik im Gastrointestinaltrakt. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 91-161
- SORIA, F.; SANCHES, F.M.; USON, J.; CLIMENT, S. (1998): Laparoscopic exploration in dogs. *Europ. J. Comp. Gastroent.* 3: 27-34
- SPILLMANN, T. (1995): Zur Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz beim Hund. *Vet.-med. Diss. Fachbereich Veterinärmedizin, Justus-Liebig-Universität Gießen*
- SPILLMANN, T. (1996): Zur Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz beim Hund - Möglichkeiten und Grenzen der Labordiagnostik chronischer Pankreatopathien. *Kleintierpraxis*, 41, 653 – 668
- SPILLMANN, T.; MORITZ, A.; BURKHARDT, E. (2000): Die Stellung der Laparoskopie in der Diagnostik von Pankreaserkrankungen des Hundes. *Tierärztl. Prax.* 28(K): 349-55.
- SPILLMANN, T.; MÜLLER, E., GRÜNBAUM, E.-G. (1994): Pancreatic Stimulation Test - A new technique for the diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency, *Focus on Gastroenterology, Proceedings of the WALTHAM/ESCG Symposia*, 55 – 57
- SPILLMANN, T.; WIBERG, M.E.; TEIGELKAMP, S.; FAILING, K.; CHAUDHRY, Y.S.; KIRSCH, A.; EIFLER, R.; WESTERMARCK, E.; EIGENBRODT, E.; SZIEGOLEIT, A. (2000): Canine faecal pancreatic elastase (cEI) in dogs with clinical exocrine pancreatic insufficiency, normal dogs and dogs with chronic enteropathies. *Europ. J. Comp. Gast.* 5: 5-10.
- SPILLMANN, T.; LEIDINGER, K.; MÜLLER, E.; FAILING, K. (1999): Zur Bestimmung der Blutserumkonzentration caniner Trypsin-like immunoreactivity (cTLI) – Testvergleich zwischen Radioimmunoassay und Enzyme-linked immunosorbent assay. *Tierärztl. Prax.* 27 (K): 74-80
- SPILLMANN, T.; WITTKER, A.; TEIGELKAMP, S.; EIM, C.; BURKHARDT, E.; EIGENBRODT, E.; SZIEGOLEIT, A. (2001): An immunoassay for canine pancreatic elastase 1 as an potential indicator for exocrine pancreatic insufficiency in dogs. *J. Vet. Diagnost. Invest.* 13: 468-474
- STANESCU, A.; MAYER, D.; ROSENTHAL, J.; MALFERTHEINER, P. (1990): Effect of chronic renal failure and hemodialysis on the pncreas-specific enzyme pattern in the serum. *Leber Magen Darm* 2: 83-89
- STEER, M.L.; MALDOLESI, J. (1987): The cell biology of experimental pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 316: 144-149
- STEER, M.L.; MALDOLESI, J.; FIGARELLA, C. (1984): Pancreatitis. The role of lysosomes. *Dig Dis Sci* 29: 934-938
- STEIN, J.; JUNG, M.; ZEUZEM, S.; LEMBKE, B.; CASPARY, W.F. (1994): Faecal elastase-1 in pancreatic insufficiency: Correlation with the Secretin-Pancreozymin Test. Abstract, 10th World Congress of Gastroenterology, Los Angeles, California, USA
- STEINER, J.M. (1995): Trypsin bei der Katze. Inaugural-Dissertation der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München
- STEINER, J.M.; BROUSSARD, J.; MANSFIELD, C.S.; GUMMINGER, S.R.; WILLIAMS, D.A. (2001a): Serum canine pancreatic lipase immunoreactivity (cPLI) concentrations in dogs with spontaneous pancreatitis. *Proceedings of the 19th ACVIM Forum*, Denver, CO: 839

- STEINER, J.M.; FINCO, D.R.; GUMMINGER, S.R.; WILLIAMS, D.A. (2001b): Serum canine pancreatic lipase immunoreactivity (cPLI) in dogs with experimentally induced chronic renal failure. Proceedings of the 19th ACVIM Forum, Denver, CO: 876
- STEINER, J.M.; GUMMINGER, S.R.; RUTZ, G.M.; WILLIAMS, D.A. (2000c): Serum canine pancreatic lipase immunoreactivity (cPLI) concentrations in dogs with exocrine pancreatic insufficiency (EPI). Proceedings of the 19th ACVIM Forum, Denver, CO: 839
- STEINER, J.M.; GUMMINGER, S.R.; WILLIAMS, D.A. (2001d): Development and validation of an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the measurement of canine pancreatic lipase immunoreactivity (cPLI) in serum. Proceedings of the 19th ACVIM Forum, Denver, CO: 876
- STERNBY, B.; O'BRIEN, J.F.; ZINSMEISTER, A.R.; DIMAGNO, E.P. (1996): What is the best biochemical test to diagnose acute pancreatitis? A prospective clinical study. Mayo Clin. Proc. 71: 1138-1144
- STICKLE, R.L.; HATHCOCK (1993): Interpretation of computed tomographic images. Vet. Clin. North Am.: Small Anim. Pract. 23, 417-435
- STOCK, K.- P.; SCHENK, J.; SCHMACK, B.; DOMSCHKE, W. (1981): Funktions-"Screening" des exokrinen Pankreas. Dt. Med. Wschr. 106: 983 - 987
- STROMBECK, D.R., GUILFORD, G.W. (1991): The pancreas. In: Strombeck, D.R., Guilford, G.W.: Small Animal Gastroenterology. 2. Auflage, Wolfe, London: 429-459
- STROMBECK, D.R.; WHEELDON, E.; HARROLD, D. (1984): Model of chronic pancreatitis in the dog. Am. J. Vet. Res. 45: 131-136
- STUDLEY, J.G.N.; SCHENK, W.G. (1982): Pathophysiology of acute pancreatitis. Am. J. Surg. 143: 761-764
- SUCHODOLSKI, J.S.; COLLARD, J.C.; STEINER, J.M.; RUAUX, C.G.; WILLIAMS, D.A. (2001a): Development and validation of an enzyme-linked immunosorbent assay for measurement of α_1 -proteinase inhibitor/trypsin complexes in canine sera. Proceedings of the 19th ACVIM Forum, Denver, CO: 876
- SUCHODOLSKI, J.S.; RUAUX, C.G.; STEINER, J.M.; COLLARD, J.C.; SIMPSON, K.W.; WILLIAMS, D.A. (2001b): Serum α_1 -proteinase inhibitor/trypsin complex as a marker for canine pancreatitis. Proceedings of the 19th ACVIM Forum, Denver, CO: 838
- SUTER, P.F.; LOWE, R. (1972): Acute pancreatitis in the dog: a clinical study with emphasis on radiographic diagnosis. Acta Radiol. 319: 195-208
- SZIEGOLEIT, A.; KNÄPLER, H.; PETERS, B. (1989a): ELISA for human pancreatic elastase 1. Clin. Biochem. 22, 79-83
- SZIEGOLEIT, A.; KRAUSE, E.; KLÖR, H.U.; KANACHER, L.; LINDNER, D. (1989b): Elastase 1 and chymotrypsin B in pancreatic juice and feces. Clin. Biochem. 22: 85-89
- SZIEGOLEIT, A.; LINDER, D. (1991) Die menschliche Pankreaselastase 1. Med. Welt 42, 682-684
- TAGATA, K.; YOKOYAMA, S.; GINBO, T.; HONDA, M.; OKIMURA, T.; ODAKURA, M.; NOMURA, T.; YAMAMOTO, S. (1996): Quantitative capillary reversed passive latex agglutination test for C-reactive protein in the dog. Vet. Res. Comm. 20: 21-30
- THIEL, H. (1989): Sonographie von Abdominalorganen, 3. Pankreas; ERCP und PTC. In: Scheuerlen, P.G.: Differentialdiagnose in der Inneren Medizin. Springer, Berlin: 464-465; 474-475

- TWEDT, D.C. (1999): Laparoscopy of the liver and pancreas. In: Tams, TR: Small Animal Endoscopy. 1, The C.V. Mosby Company, St. Luis 1999; 377-391.
- TWEDT, D.C. (2001): Diagnostic laparoscopy. Proceedings of the 19th ACVIM FORUM, Denver, CO: 665 - 667
- UHL, W.; BÜCHLER, M. (1995): Akute Pankreatitis: Labordiagnostik und Prognosefaktoren. In: Gülzow, M.: Erkrankungen des exkretorischen Pankreas, 1. Auflage, Fischer Verlag, Jena: 211-217
- UHL, W.; BÜCHLER, M.; MALFERTHEINER, P.; MARTINI, M.; BEGER, H.G. (1991): PMN-Elastase in comparison with CRP, antiproteases and LDH as indicators of necrosis in human acute pancreatitis. *Pancreas* 6: 253-259
- UMEKI, S.; SATOH, T.; UEDA, S. (1985): Alterations in serum pancreatic elastase 1 content in acute and chronic pancreatitis: Comparison with amylase activity. *J. Lab. Clin. Med.* 106: 578-582
- VAN ENKEFORT, B. A.; O'BRIEN, R.T.; YOUNG, K.M. (1999): Pancreatic Pseudocysts in 4 dogs and 2 cats: Ultrasonographie and clinicopathologic findings. *J. Vet. Int. Med.* 13: 309-313
- VENTRUCCI, M.; PEZILLI R.; GULLO, L.; PLATE, L.; SPROVIERI, G.; BARBARA, L. (1989): Role of serum pancreatic enzyme assays in diagnosis of pancreatic disease. *Dig. Dis. Sci.* 34: 39-45
- VENTRUCCI, M. CIPOLLA, A.; MIDDONNO, M.; RACCINI, C.; SIMONI, P.; AFANDI, K.; GRAMMATICO, F.; CAMPIERI, C. (2000): Impaired fecal elastase excretion in uremic pancreatopathy. *Dig. Dis. Sci.* 45: 2265-2269
- VOGEL, H.M. (1993): Bildgebende Verfahren bei Pankreaserkrankungen. *MedWelt* 44: 49-53
- VON WEBER, W., FREUDIGER, U.(1977): Erbanalytische Untersuchungen über die chronische exokrine Pankreasinsuffizienz beim Deutschen Schäferhund. *Schw. Arch. Tierheilk.* 119: 257-63
- VOORHOUT, G. (1995): Diagnostic imaging in dogs: radiography, ultrasonography and computed tomography for examination of the abdomen. *Vet. Quart.* 17: 30-31
- WACKES, J. (1996): Laparoskopische und thorakoskopische Biopsieentnahme bei Hund und Katze. *Kleintierprax.* 41: 411-418
- WALKOWIAK, J.; HERZIG, K:H: (2001): Fecal elastase-1 is decreased in villous atrophy regardless of the underlying disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 31: 425-430
- WALLA, L. (2000): CT – Ein Baustein zur Diagnostik von Gelenkserkrankungen. Vortrag, 46. Jahrestagung der FK-DVG, 9.-12.11.2000, Düsseldorf, Referatlangfassung Freitag: 70-71
- WATKINS, J.L.; ETZKORN, K.P.; WILEY, T.E.; DE GUZMAN, L.; HARIG, J.M. (1996): Assessment of technical competence during ERCP training. *Gastrointest. Endosc.* 44: 411-5
- WEGENER, O.H. (1992): Ganzkörpertomographie, Blackwell, Berlin, 2. Auflage
- WESTERMARCK, E. (1980): The hereditary nature of canine pancreatic degenerative atrophy in the German Shepherd Dog. *Acta vet. scand.* 21: 389-94
- WESTERMARCK, E. (1982) The diagnoses of pancreatic degenerative atrophy in dogs - a practical method. *Acta veterinaria scandinavica* 23, 197 - 203

- WESTERMARCK, E.; BATT RM, VAILLANT C, WIBERG M. (1993) Sequential studies of pancreatic structure and function during development of pancreatic acinar atrophy in a German shepherd dog. *Am.J.Vet.Res.* 54: 1088-94.
- WESTERMARCK, E., PAMILO, P., WIBERG, M. (1989): Pancreatic degenerative atrophy in the Collie breed: A hereditary disease. *J Vet. Med. A* 36: 549-54
- WESTERMARCK, E.; BATT, R.M.; VAILLANT, C.; WIBERG, M. (1993): Sequential study of pancreatic structure and function during development of pancreatic acinar atrophy in a German Shepherd Dog. *American Journal of Veterinary Research* 54, 1088-1094
- WESTERMARCK, E.; RIMAILA-PÄRNÄNEN, E. (1989): Two unusual cases of canine exocrine pancreatic insufficiency. *Journal of Small Animal Practice* 30, 32-34
- WESTERMARCK, E.; SANDHOLM, M. (1980): Faecal hydrolase activity as determined by radial enzyme diffusion - a new method for detecting pancreatic dysfunction in the dog. *Res. Vet. Sci.* 28: 341 – 346
- WHITNEY, S. (1993): The laboratory assessment of canine and feline pancreatitis. *Vet. Med.* 85: 1045-1052
- WIBERG, M.E., NURMI, A.-K., WESTERMARCK, E. (1999a): Serum trypsin-like immunoreactivity measurement for the diagnosis of subclinical exocrine pancreatic insufficiency. *J Vet Intern Med* 1999, 13:426-32
- WIBERG, M.E., SAARI, S.A.M., WESTERMARCK, E. (1999b): Exocrine pancreatic atrophy in German Shepherd dogs and Rough-coated Collies: An end result of lymphocytic pancreatitis. *Vet Pathol* 1999, 36: 530-41
- WIBERG, M.E.; SAARI, S.A.M.; WESTERMARCK, E.; MERI, S. (2000a): Cellular and humoral immune response in atrophic lymphocytic pancreatitis in German shepherd dogs and rough-coated collies. *Vet. Immun. Immunopath.* 76: 103-115
- WIBERG, M.E.; WESTERMARCK, E., SPILLMANN, T., TEIGELKAMP, S. EIFLER, R. (2000b): Canine faecal pancreatic elastase (cE1) for the diagnosis of subclinical exocrine pancreatic insufficiency in dogs. *Europ. J. Comp. Gast.* 2000, 5: 21-5
- WILLARD, M.D. (1998): The exocrine pancreas. In: Nelson R.W., Couto, C.G.: *Small Animal Internal Medicine*, 2nd. ed. Mosby, St. Louis: 555-570
- WILLEMER, S.; BIALEK, R.; ADLER, G. (1990): Localization of lysosomal and digestive enzymes in cytoplasmic vacuoles in caerulein-pancreatitis. *Histochemistry* 94: 161-170
- WILLIAMS, D.A. (1987): New tests of pancreatic and small intestinal function. *Compendium Small Animal* 9: 1167-1174
- WILLIAMS, D.A. (1991): Exocrine pancreatic disease. In: Chandler, E.A.; Thompson, D.J.; Sutton; J.B.; Price, C.J.: *Canine Medicine and Therapeutics*, Blackwell Scientific Publications, Oxford: 561 – 577
- WILLIAMS, D.A. (1996): The pancreas. In: Strombeck, D.A.; Guilford, W.G.; Center, S.A.; Williams, D.A.; Meyer, D.A.: *Small Animal Gastroenterology*, 3. Auflage, Saunders, Philadelphia: 381-392
- WILLIAMS, D.A.(2000): Exocrine pancreatic disease. In : Ettinger, S.J.; Feldman, E.C. : *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Saunders, Philadelphia, 5th ed., Vol. 2: 1345-1367

- WILLIAMS, D.A.; BATT, R.M. (1983): Diagnosis of canine exocrine pancreatic insufficiency by the assay of serum trypsin - like immunoreactivity. *J. Small Anim. Prac.* 24, 583-588
- WILLIAMS, D.A.; BATT, R.M. (1988): Sensitivity and specificity of radioimmunoassay of serum trypsin-like immunoreactivity for the diagnosis of canine exocrine pancreatic insufficiency. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 192:195-201
- WILLIAMS, D.A.; MINNICH, F. (1990): Canine exocrine pancreatic insufficiency - a survey of 640 cases by assay of serum trypsin-like immunoreactivity. *J. Vet. Int. Med.* 4: 123
- WILLIAMS, D.A.; STEINER, J.M. (2000): Canine pancreatitis. In: Bonagura JD : *Kirk's current veterinary therapy XIII*. 13 ed. W.B. Saunders, Philadelphia: 697-700
- WOLFF, R.K.; BEIERMAN; W.F.; MASON, M.J.; HARKEMA, J.R.; MUGGENBURG, B.A. (1988): Detection of a liver tumor in a beagle dog using photon emission computed tomography. *Vet. Radiol.* 29: 179-183
- WOLFSHEIMER, K.; HEDLUND, C.S.; PECHMAN, R.D. (1991): Pancreatic pseudocyst in a dog with chronic pancreatitis. *Can. Pract.* 16: 6-9
- WORMSLEY, R.G.; GOLDBERG, D.M. (1972): The interrelationships of pancreatic enzymes. *Gut* 13, 398 - 412
- YAMAMOTO, S.; ABE, N.; SANTSUKA, H., SHIDA, T.; KISHIDA, K.; KUWAJIMA, S.; YAMADA, M.; MORIMATSU, M.; NAIKI, M. (1993a): Efficient preparation of monospecific anti canine C-reactive protein serum and purification of canine C-reactive protein by affinity chromatography. *Vet. Immun. Immunopath.* 36: 293-301
- YAMAMOTO, S.; MIYAJI, S.; ABE, N.; OTABE, K.; FURAKAWA, E.; NAIKI, M. (1993b): Canine C-reactive protein does not share common antigenicity with human CRP. *Vet. Res. Commun.* 17: 259-266
- YAMAMOTO, S.; SHIDA, T.; HONDA, M.; ASHIDA, Y.; RIKISHISA, Y.; ODAKURA, M.; HAYASHI, S.; NOMURA, M.; SAYAMY, Y. (1994a): Serum C-reactive protein and immune response in dogs inoculated with *Bordetella bronchiseptica*. *Vet. Res. Comm.* 18: 347-357
- YAMAMOTO, S.; SHIDA, T.; MIYAJI, S.; SANTSUKA, H.; FUJISE, H.; MUKAWA, K.; FURAKAWA, E.; NAGAE, T.; NAIKI, M. (1993c): Changes in serum C-reactive protein levels in dogs with various disorders and surgical traumas. *Vet. Res. Comm.* 17: 85-93
- YAMAMOTO, S.; SHIDA, T.; OKIMURA, T.; OTABE, K.; HONDA, M.; ASHIDA, Y.; FURAKAWA, E.; SARIKAPUTI, M.; NAIKI, M. (1994b): Determination of C-reactive protein in serum and plasma from healthy dogs and dogs with pneumonia by ELISA and slide reverse passiv latex agglutination test. *Vet. Quart.* 16: 74-77
- YAMAMOTO, S.; TAGATA, K.; ISHIKAWA, Y.; FUJISE, H.; NAGAHATA, H.; YAMADA, M.; SAKANO, T.; MORIMATSU, M.; NAIKI, M. (1992a): Preparation of latex sensitized with rabbit IgG antibody for slide reversed passive agglutination. *Vet. Res. Comm.* 16: 265-272
- YAMAMOTO, S.; TAGATA, K.; ISHIKAWA, Y.; SANTSUKA, H.; YAMADA, M.; MORIMATSU, M.; NAIKI, M. (1993d): Avidity of antibody and agglutinability of antibody-sensitized latex in latex agglutination test. *Vet. Immunol. Immunopath.* 36: 257-264

- YAMAMOTO, S.; TAGATA, K.; NAGAHATA, H.; ISHIKAWA, Y.; MORIMATSU, M.; NAIKI, M. (1992b): Isolation of canine C-reactive Protein and characterisation of its properties. *Vet. Immun. Immunopathol.* 30: 329-339
- YAMAZOE, K.; OHASHI, F.; KADOSAWA, T.; NISHIMURA, R.; SASKI, N.; TAKEUCHI, A. (1994): Computed tomography on renal masses in dogs and cats. *J. Vet. Med. Sci.* 56: 813-816
- YOTSUMOTO, F.; MANABE, T.; OHISHO, G.; IMANISHI, K.; ANDO, K.; KYOGOKO, T.; HIRANDO, T.; TOBE, T. (1993): Role of pancreatic blood flow and vasoactive substances in the development of canine acute pancreatitis. *J. Surg. Res.* 55: 531-536
- ZEHNTER, E.; ZIEGENHAGEN, D.; TACKE, W.; KRUIS, W. (1992): Stufendiagnostik in der Gastroenterologie. *Leber, Galle, Pankreas. Med.Klinik*; 87: 323-8.
- ZIRNGIEBL, H., LESER, H.-G. (1994): Chronische Pankreatitis. In: Schölmerich, J., Holstege, A., Hohenberger, W., Zirngiebl: *Gastroenterologische Therapie.* Urban & Schwarzenberg, München: 252-2

Danksagung

Hier soll allen ganz herzlich Dank gesagt werden, die aufgrund der fachlichen Zusammenarbeit oder freundschaftlichen Verbundenheit zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. E.- G. Grünbaum nennen, dem ich die Möglichkeit einer intensiven Auseinandersetzung mit einem interessanten und vielfältigen Thema verdanke, und dem ich mich aufgrund seiner menschlichen und fachlichen Integrität sehr verbunden fühle. Ein herzlicher Dank gilt der exzellenten Betreuung dieser Arbeit und der wohlwollenden Begleitung meines beruflichen und persönlichen Lebensweges.

Ein besonderer Dank ist an Herrn Ak.-Dir. Dr. H. Neu gerichtet, vor allem für die vielen fachlich und persönlich wertvollen Gespräche, die bei nicht selten aufgetretenen Problemen häufig einen entscheidenden Lösungsansatz lieferten.

Im Zusammenhang mit dem über 10 Jahre gleichen beruflichen Weg soll an dieser Stelle Herrn HDoz. Dr. A. Moritz und Herrn Dr. M. Schneider für die freundschaftliche, zum gegenseitigen Nutzen beitragende Zusammenarbeit herzlich gedankt werden.

Durch die enge Zusammenarbeit mit einer Vielzahl von Kliniken und Instituten im In- und Ausland möchte ich nun all denen danken, die einen direkten Anteil an der Arbeit hatten. Am Fachbereich Veterinärmedizin bildete die durch freundliche Kollegialität geprägte Zusammenarbeit mit Herr Prof. Dr. E. Burkhardt (Institut für Veterinär-Pathologie) einen der wichtigsten Bausteine dieser Arbeit. Durch seinen aktiven Einsatz bei der Klärung anatomischer Grundlagen trug Herr Prof. Dr. R. Leiser (Institut für Veterinär-Anatomie) zur Etablierung der ERCP beim Hund bei. Herrn Prof. Dr. E. Eigenbrodt (Institut für Endokrinologie und Biochemie) bin ich wegen seiner Unterstützung der Arbeit zur caninen Elastase zu Dank verpflichtet. Prof. Dr. E. Schimke, Prof. Dr. M. Kramer und PD Dr. M. Gerwing danke ich für die exzellente chirurgische Versorgung von Patienten dieser Arbeit und für die jahrelange ausgesprochen gute Zusammenarbeit im klinischen Bereich. Herrn Dr. K. Failing und Herrn H. Heiter (AG Biomathematik und Datenverarbeitung) sei für die Klärung statistischer Probleme insbesondere in der Endphase dieser Arbeit Dank gesagt.

Innerhalb der Justus-Liebig-Universität Gießen war die sehr kollegiale Kooperation mit Herrn Prof. Dr. A. Sziegoleit (Institut für Medizinische Mikrobiologie der JLU Gießen) Basis sämtlicher Studien zur caninen pankreatischen Elastase. Herrn Dr. H.-D. Litzlbauer (Diagnostische Radiologie am Klinikum) sei für die unkomplizierte Terminisierung und Durchführung der meist nur am späten Abend möglichen CT-Untersuchungen gedankt. Prof. Dr. U. Klör und Dr. H. Schnell-Kretschmer (Abteilung Gastroenterologie am Zentrum für Innere Medizin), danke ich für die aktive und beratende Begleitung der Untersuchungen zur ERCP beim Hund.

Außerhalb der JLU-Gießen bin ich Frau Prof. Dr. M. Krüger und Frau Dr. S. Börngen (Institut für Mikrobiologie der Veterinärmedizinischen Fakultät, Universität Leipzig) im Zusammenhang mit den Untersuchungen zum caninen C-reaktiven Protein zu Dank verpflichtet. Auch die reibungslose Kooperation mit Frau Dr. E. Müller (Laboklin, Bad Kissingen), Herrn Dr. K. Leidinger (biocontrol, Mainz) und Herrn Dr. S. Teigelkamp (ScheBo-Biotech AG, Gießen) zählt zu meinen positiven Erfahrungen.

Zu einer der wichtigsten Erfahrungen gehörte die ausgezeichnete Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. E. Westermarck, Frau Prof. Dr. S. Sankari und Frau DVM J. Harmoinen (Faculty of Veterinary Medicine, University of Helsinki). Dafür sei herzlichst gedankt.

An dieser Stelle möchte ich allen Kolleginnen und Kollegen der MVK I für die über Jahre sehr angenehme Arbeitsatmosphäre in unserer Klinik danken, insbesondere allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe „Gastroenterologie“, deren Engagement zum Gelingen der Projekte entscheidend beigetragen hat. Dazu gehörten Dr. Ines Jacob, Dr. Sabine Rüst, Dr. Yvonne Chaudhry, Dr. Andreas Kirsch, TÄ Katharina Gröndahl, TÄ Martina Dick, TA Jörg Korrell, TA Tobias Lenhard. Zudem möchte ich nicht vergessen, allen technischen Angestellten zu danken, mit denen ich die Freude hatte, zusammen arbeiten zu können. Ein herzliches Dankeschön an Frau H. Trampnau vom Röntgen und Frau C. Bender, Frau I. Klein, Frau H. Schulte sowie Frau U. Weiß vom Labor.

Diese Arbeit wäre nicht zustande gekommen, ohne die Menschen, die bei allen Höhen und Tiefen an meiner Seite standen und mich in Ihrem Vertrauen zu mir bestärkt haben, weiterzugehen. Herzlichen Dank Dir, Maria, und Euch, meinen Eltern und meiner Schwester.