
Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Professor Dr. med. habil. Stefan Burdach)



**Das Verhalten der granulozytären Elastase-Konzentration im Stuhl bei
ausgewählten gastrointestinalen Erkrankungen im Säuglings- und
Kindesalter**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Christine Renate Gröger
geboren am 5. Oktober 1966 in Querfurt

Betreuer: PD Dr. med. habil. U. Preiß

Gutachter: Prof. Dr. med. habil. T. Richter, Leipzig
Prof. Dr. med. habil. M. Radke, Potsdam
PD Dr. med. habil. U. Preiß, Halle

Öffentliche Verteidigung: 21.10.2003

urn:nbn:de:gbv:3-000005662

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000005662>]

Referat und Bibliographie

Akute infektiöse Gastroenteritiden gehören neben Atemwegserkrankungen zu den häufigsten Erkrankungen im Säuglings- und Kindesalter. Zusätzlich zur Beurteilung klinischer Symptome werden laborchemische und mikrobiologische Untersuchungen im Rahmen der Diagnostik und Therapieüberwachung eingesetzt.

In der vorliegenden Arbeit wurden Stuhlproben von 220 Kindern mit akuten bzw. chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) analysiert und mit einer Kontrollgruppe von 26 beschwerdefreien Patienten verglichen. Parallel dazu wurden im Serum die Entzündungsparameter bestimmt sowie eine mikrobiologische Untersuchung der Stuhlproben vorgenommen. Zur Beurteilung der Entzündungsaktivität wurden die CRP-Werte, BSR und Leukozytenzahl herangezogen. Die Auswertung der Daten erfolgte mittels Spearman-Rang-Korrelationskoeffizient und Mann-Whitney-U-Test.

Für die Kontrollgruppe wurde ein PMN-Elastase-Mittelwert von 144,2 µg/l (Median: 87,2 µg/l) bestimmt.

Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen PMN-Elastase im Stuhl und Leukozytenwerten im Blutbild wurde für die Kontrollgruppe ($r = 0,465$; $p < 0,05$) ermittelt. Eine negative Korrelation trat für diese Parameter in der CED-Gruppe ($r = -0,440$; $p < 0,05$) auf. Signifikante Unterschiede in der Höhe der PMN-Elastasewerte konnten für CED im Vergleich mit allen untersuchten Patientengruppen bestimmt werden. Auffällig im Signifikanzverhalten zeigt sich die Gruppe der Gastroenteritiden ohne Erregernachweis. Im Vergleich mit der Kontrollgruppe und der Gruppe Erregernachweis ohne Enteritis haben diese Patienten signifikant höhere PMN-Elastasewerte im Stuhl ($p < 0,05$). Die Ursache dafür kann anhand der vorliegenden Untersuchungsergebnisse nicht geklärt werden.

Gröger, Christine Renate: Das Verhalten der granulozytären Elastase-Konzentration im Stuhl bei ausgewählten gastrointestinalen Erkrankungen im Säuglings- und Kindesalter.
Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 72 Seiten, 2003

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Gastrointestinale Erkrankungen im Kindesalter	1
1.2	Infektionsabwehr im Gastrointestinaltrakt	3
1.3	Pathobiochemie der Entzündung im Darm.....	4
1.4	Proteine der Granulozyten	6
1.5	Elastase (EC 3.4.21.37)	7
2	Zielstellung	9
3	Patientengut und Methoden	12
3.1	Patientengut.....	12
3.2	Methoden	13
4	Ergebnisse	17
4.1	Deskriptive Statistik.....	17
4.2	Korrelationsuntersuchungen	23
4.3	Analytische Statistik	24
4.3.1	Die PMN-Elastaseaktivität in den einzelnen Patientengruppen	24
4.3.2	Antibiotikatherapie und PMNE-Werte in Gruppe 9.....	25
4.3.3	Die Leukozytenwerte in den einzelnen Patientengruppen	26
5	Diskussion	27
5.1	Bewertung der Elastaseaktivitätsbestimmung im Stuhl.....	31
5.2	Die Elastaseaktivität im Stuhl bei darmgesunden Kindern.....	34
5.3	Das Verhalten der Elastaseaktivität bei Darmerkrankungen	36
5.3.1	Die Elastaseaktivität bei ausgewählten akuten gastrointestinalen Erkrankungen.....	36
5.3.2	PMN-Elastaseaktivität im Stuhl bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen	37
5.3.3	Die Elastaseaktivität bei KMPI	38
5.3.4	Das Verhalten der Elastaseaktivität bei CF und pulmonalen Erkrankungen.....	39
5.4	Die Bewertung der Leukozytenwerte in den einzelnen	

	Patientengruppen.....	40
6	Zusammenfassung	42
7	Literaturverzeichnis.....	45
8	Tabellenanhang.....	53
9	Thesen	70
10	Anhang	
10.1	Lebenslauf	
10.2	Eidesstattliche Erklärung	
10.3	Danksagung	

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
ALAT	Alaninaminotransferase
ASAT	Aspartataminotransferase
BSR	Blutsenkungsreaktion
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CF	cystische Fibrose
CRP	C-reaktives Protein
DIOS	distales intestinales Obstruktionssyndrom
EC	enzyme commission
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
Fab	antigenbindende Stelle des Immunglobulins
G	Gramm
GGTP	γ -Glutamyltranspeptidase
Gpt	Gigapartikel
Hk	Hämatokrit
IgA, G, M	Immunglobulin A, G, M
IL	Interleukin
K	Kalium
KMPI	Kuhmilchproteinintoleranz
MALT	mucosa associated lymphoid tissue
MHC	major histocompatibility complex

mmol/l	Millimol pro Liter
MPO	Myeloperoxidase
MW	molecular weight (Molmasse)
Na	Natrium
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
nmol/lxs	Nanomol pro Liter und Sekunde
pH	negativ dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionen- konzentration in mol/l
PMN	Polymorphonuclear
PMNE	PMN-Elastase
PMNL	polymorphonuclear leucocyte
POD	(Meerrettich) Peroxidase
RES	reticulo-endotheliales System
RIA	Radioimmunassay
s-IgA	sekretorisches Immunglobulin A
TNF- α	Tumornekrosefaktor Alpha
U/min	Umdrehungen pro Minute

1 Einleitung

1.1 Gastrointestinale Erkrankungen im Kindesalter

Akute infektiöse Gastroenteritiden gehören zu den häufigsten Infektionskrankheiten des Menschen. Während die klassischen Enteritiserreger, wie *Salmonella* und *Shigella* bereits im 19. Jahrhundert bekannt wurden, kam erst in den letzten Jahren Licht in das Dunkel der ätiologisch ungeklärten Enteritiden im Säuglings- und Kleinkindesalter.

Häufig sind die Symptome der gastrointestinalen Erkrankungen vielgestaltig und uncharakteristisch und können bei einer Vielzahl von Erkrankungen anderer Organsysteme beobachtet werden (**Nützenadel 2000**). Erwähnt sei das Erbrechen. Im Kindesalter ist es häufig ein Begleitsymptom zahlreicher Erkrankungen (u.a. bei Atemwegs- und Harnwegsinfektionen, Meningitis). Erbrechen kann auch als singuläres Symptom bei gastrointestinalen Erkrankungen auftreten (Azetonämie). Die Ermittlung der Art, des Beginns und des Verlaufs der Symptome ermöglichen häufig eine differentialdiagnostische Abgrenzung zu anderen Erkrankungen mit definierter Pathophysiologie.

Neben Atemwegserkrankungen zählen Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes zu den häufigsten Krankheiten im Kindesalter. Im europäischen Raum sind etwa 60% der akuten Gastroenteritiden auf Viren, 20% auf bakterielle und der Rest auf sonstige (z.B. parasitäre) Infektionen zurückzuführen.

Trotz unterschiedlicher Ätiologie ist das klinische Krankheitsbild bei Säuglingen und Kleinkindern ziemlich uniform.

Gemeinsam mit Zeichen eines Atemwegsinfektes kann es zu Fieber, Erbrechen und Durchfall kommen. Die beiden letztgenannten Symptome und mangelnde Nahrungsaufnahme führen zur Dehydratation mit Exsikkose und Azidose als klinisches bzw. laborchemisches Korrelat. Besonders gravierend ist die hypertone Form der Dehydratation mit Serum-Na-Konzentrationen von mehr als 150-170 mmol/l als Folge des Wasserverlustes via Faeces bzw. Erbrechen.

Für die Beurteilung der Schwere von entzündlichen Erkrankungen des Magen-Darmtraktes sind neben klinischen Befunden die Bestimmung verschiedener Laborparameter, u.a. die Elektrolytkonzentration (Na, K, Cl) im Serum, die Analyse des Säure-Basenhaushaltes, die Serumosmolarität sowie die Bestimmung des Hk und der harnpflichtigen Substanzen erforderlich.

Zum Verständnis der Pathogenese muß zwischen enteroinvasiven und enterotoxinbildenden Enteritiserregern unterschieden werden. Enteroinvasive Erreger sind zum Beispiel Shigellen (außer *Shigella dysenteriae* Typ I), bestimmte *Escherichia-coli*-Stämme, *Staphylococcus aureus*, *Yersinia enterocolitica* und *Entamoeba histolytica*. Wichtigste Vertreter der enterotoxinbildenden Bakterien sind *Escherichia-coli*-Stämme, *Vibrio cholerae*, *Shigella dysenteriae* Typ I, *Clostridium perfringens* und Salmonellen. Die Wirkmechanismen dieser Erreger führen zu einer kausalen klinischen Abgrenzung der gastroenteritischen Symptomatik. Das Ausmaß der klinischen Symptome und das makroskopische Aussehen der Stühle sind für die Beurteilung der Ätiopathogenese, die Einleitung der erforderlichen Therapie und die Prognose vordergründig.

Die meisten Erreger werden mit kontaminierter Nahrung zugeführt. Die spezifische Diagnostik der Durchfallerkrankung erfolgt aus Stuhlproben. Unabhängig von der Ätiologie erfordert die Therapie eine Entlastung der gestörten Verdauungs- und Resorptionsfunktion, eine Vermeidung des Wasser- und Elektrolytverlustes sowie die Sicherung einer kalorisch ausreichenden Ernährung. Gewichtsverluste von mehr als 5% des Körpergewichtes erfordern eine stationäre Behandlung mit intravenöser Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution.

Bei leichteren Diarrhöen sind Diäten dem Alter des Kindes entsprechend ausreichend. Spezifische medikamentöse Therapien sind im Kindesalter nur sehr selten indiziert.

Erwähnenswert ist noch eine Gruppe von Enteritiden nichtinfektiöser Ursache, welche im Rahmen einer Antibiotikatherapie oder unmittelbar im Anschluß an eine solche auftreten kann. Durch die Gabe von Antibiotika können sich Enterotoxine bilden und somit eine Enteritis induzieren (**Hadorn 1991**).

Eine weitere nicht durch Erreger verursachte Enteritisform stellt die Kuhmilchproteinintoleranz dar. Die Kuhmilchproteinintoleranz ist eine passagere sekundäre Störung der Immuntoleranz gegen Kuhmilchproteine mit Läsion der Dünndarmschleimhaut (**Sitzmann 1995**).

Neben den akuten erregerassoziierten Gastroenteritiden gibt es Enteritisformen im Rahmen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen, welche neben dem Symptom Diarrhöe mit einem enteralen Eiweißverlust und/oder Blutungen im Gastrointestinaltrakt einhergehen (z.B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa). Inzidenz und Prävalenz beider Erkrankungen unterscheiden sich nur wenig. Beim Morbus Crohn wird eine Zunahme der Inzidenz bei Jugendlichen und Adoleszenten beschrieben (**Glickmann 1987**). Die Inzidenz wird für Morbus Crohn als auch für Colitis ulcerosa jeweils mit 2-6 Neuerkrankungen pro Jahr und 100000 Einwohnern angegeben (**Remmele 1984**).

1.2 Infektionsabwehr im Gastrointestinaltrakt

Der Gastrointestinaltrakt ist in ständigem Kontakt mit potentiellen Krankheitserregern und Antigenen. Um den Organismus gegen pathogene Mikroorganismen und Antigene zu schützen, besitzt der Intestinaltrakt unspezifische Abwehrmechanismen - z.B. den Schleimbelag der Mukosa, Makrophagen - sowie ein spezialisiertes Immunsystem. Morphologisch wird dieses Immunsystem vom schleimhautassoziierten lymphatischen Gewebe (mucosa-associated lymphoid tissue = MALT) repräsentiert. Dazu gehört das Immunsystem des Darmes (= gut-associated lymphoid tissue = GALT), das mit einer geschätzten Gesamtfläche von 200 m² den bedeutendsten Teil des MALT darstellt (**Zeititz 1992, Seyfarth und Herbst 1996**).

Das MALT zählt zu den sekundären lymphatischen Organen und schützt den Organismus als integraler Bestandteil der Mucosabarriere vor Infekten bzw. darmpathogenen Keimen und Antigenen.

Die einheitliche Reaktionsweise des MALT in seiner Gesamtheit wird durch zirkulierende Lymphozyten vermittelt. Ein Charakteristikum des MALT ist die

als "Homing" bezeichnete Vernetzung der einzelnen Systeme untereinander. Beim selektiven Einwandern von Lymphozyten in bestimmte Zielorgane, z.B. in den Darm, spielen besondere Oberflächenantigene, sog. "Homing"-Rezeptoren auf den Lymphozyten, und Erkennungsstrukturen auf den Gefäßendothelien eine Rolle (**Stoohman 1989**).

Im Bereich der Peyer-Plaques und Lymphfollikel kommt es zu einem Antigenkontakt und zur spezifischen Prägung der Lymphozyten, die über Lymphbahnen, mesenteriale Lymphknoten und die Blutbahn aufgrund spezieller "Homing"-Rezeptoren vorwiegend wieder die intestinale Schleimhaut erreichen (**Fink und Dancygier 1986, Brandtzaeg et al. 1991**).

Die humorale Immunantwort des MALT ist durch das Auftreten von sekretorischen Antikörpern gekennzeichnet. Die sekretorische Komponente hat eine starke Affinität zu den polymeren Immunglobulinen IgA und IgM unter Bildung von s-IgA.

1.3 Pathobiochemie der Entzündung im Darm

Verletzungen oder eingedrungene Krankheitserreger (Viren, Bakterien) sowie abgestorbenes Gewebe lösen im Organismus Entzündungsreaktionen aus. Es werden neben humoralen auch zelluläre Systeme aktiviert. Dabei spielen die Phagozyten insbesondere die polymorphkernigen Granulozyten eine besondere Rolle. Die mobilen Granulozyten sind neben Makrophagen die klinisch bedeutsamsten Effektorzellen bei entzündlichen Prozessen. Der tägliche Umsatz dieser Granulozyten beträgt 10^{11} Zellen. Die PMN-Granulozyten werden durch eine Reihe von Mediatoren (u.a. TNF- α , Interleukine, Endotoxine und Leukotriene) aktiviert und wandern durch chemotaktische Substanzen in den Entzündungsherd. Es folgen eine erhöhte Aufnahme von Sauerstoff und die Bildung reaktiver O₂-Metabolite.

Die aktivierten Granulozyten nehmen Gewebstrümmer und Bakterien auf und inkorporieren sie in Lysosomen. Hier erfolgt der Abbau durch die Enzyme und die gebildeten Sauerstoffradikale. Bei diesem komplexen Vorgang verliert der

Granulozyt natürlich auch Enzyme und Sauerstoffmetaboliten nach außen. Der Verlust ist vom Grad der Stimulation abhängig und kann bei massiver Verletzung oder Infektion zur Degranulation des Granulozyten führen. Dabei treten lysosomale Proteine und oxidatives Material in den interstitiellen Raum. Diese extrazellulären Enzyme und Oxidationssubstrate können Gewebe schädigen und wichtige Proteine abbauen sowie weitere Mediatoren bilden, die den Entzündungsprozeß fördern.

Besonders aggressiv ist dabei die PMN-Elastase (PMNE). In den Geweben und im Blut existieren Proteinase-Inhibitoren, welche die Aktivität der proteolytischen Enzyme, so auch der Elastase hemmen und somit den Organismus schützen.

Inhibitor der Elastase ist Alpha-1-Antitrypsin (Alpha-1-Proteinaseinhibitor). Bedingt durch die hohe Inhibitorkonzentration im Plasma kommt es zur Inaktivierung der PMNE durch Bildung eines Elastase-Inhibitor-Komplexes, der im Blut transportiert und im RES eliminiert wird.

Basierend auf diesen pathobiochemischen Mechanismen läßt sich die Messung der Elastase-Konzentration (als Enzym-Inhibitor-Komplex) im Plasma somit als ein klinisch-chemischer Parameter für die Granulozyten-Aktivität nutzen und eignet sich daher als diagnostischer Marker zur Beurteilung des Verlaufes und Schweregrades von Entzündungen (**Lang et al. 1989, Jochum et al. 1990, Neumann und Lang 1995**).

Ein Akutphase-Protein von erheblicher Bedeutung im Rahmen einer Entzündung stellt das C-reaktive Protein dar. Aufgrund seiner Kinetik und Sensitivität (Plasmahalbwertszeit: 24 Stunden, Reaktionszeit: 6-12 Stunden) ist es besonders geeignet, den Verlauf der Entzündungsaktivität im Blut zu verfolgen (**Genth 1993**).

Das CRP besteht aus 5 identischen nicht-glykosylierten Polypeptidketten globulärer Struktur mit einem MW von je 21000 Dalton. Jede Untereinheit ist in der Lage ein Kalzium-Ion zu binden (**Höffler und Shah 1997**). Das CRP erhöht die unspezifische Immunabwehr, aktiviert das Komplementsystem, trägt durch Steigerung der Phagozytose und durch Opsonisierung zur

Eliminierung von pathogenen Keimen bei (**Siegel et al. 1975, Mold et al. 1981**).

1.4 Proteine der Granulozyten

Bei der Abwehr mikrobieller Krankheitserreger spielen neutrophile Granulozyten eine besondere Rolle. Diese "unspezifischen" Effektorzellen sind neben den Makrophagen als phagozytierende Zellen an der Abwehr bakterieller Infektionen beteiligt.

Die Reifung dieser Leukozyten kann man anhand morphologischer Merkmale verfolgen. Diese Zellen haben ihren Namen nach der Merkmalsausprägung der zytoplasmatischen Granula erhalten. Die membrangebundenen Strukturen kommen in 3 Typen vor. Sie besitzen jeweils ein charakteristisches Proteinmuster. Besonders reich an lysosomalen Enzymen sind die primären (= azurophilen) sowie die sekundären Granula. Die azurophilen Granula enthalten neutrale Proteasen (pH-Wert 6-9) und Elastase (EC 3.4.21.37), Kathepsin G (EC 3.4.21.20), Kallikrein (EC 3.4.21.34) sowie saure Proteasen (pH-Wert 3-7), nämlich die Kathepsine B, H und L. Dazu kommen noch Lysozym (EC 3.2.1.17), Myeloperoxidase und Glukosidasen. In den sekundären Granula, die pro Zelle etwa in doppelt so hoher Zahl wie die azurophilen Granula vorliegen, sind ebenfalls Lysozym, Kollagenase sowie das eisenbindende Lactoferrin lokalisiert (**Thomas 1995, Neumann und Lang 1995**).

Im Zytosol der Granulozyten ist Calprotectin (S100A8 und S100A9) als Heterodimer oder als kalziumbindendes Tetramer lokalisiert. Dieses Protein besitzt mikrobielle, chemotaktische und zytotoxische Eigenschaften (**Fagerhol 2000, Roth et al. 2001**). Calprotectin ist ein Marker für den neutrophilen Turnover und wird bei einer Reihe von Entzündungsprozessen freigesetzt (**Poullis et al. 2002**).

1.5 Elastase (EC 3.4.21.37)

Elastin-spaltende Enzyme sind in polymorphkernigen, neutrophilen Granulozyten (PMN), Makrophagen, Endothelzellen und im Pankreas gefunden worden. Bestimmte Bakterien, z.B. *Pseudomonas aeruginosa* enthalten ebenfalls Elastase. Hier ist dieses Enzym eine Zink-Metalloproteinase, die bei vielen Infektionen, insbesondere der Lunge eine entscheidende Rolle spielt. Bei der Pankreas-Elastase (EC 3.4.21.11) wird die inaktive Vorstufe, die Proelastase (MW 27000 Dalton) im Pankreas gebildet. Im Dünndarm erfolgt dann mit Hilfe von Trypsin die Umwandlung in Elastase (MW 25700 Dalton). Diese Serin-Endoproteinase ist mit anderen Pankreasproteasen verwandt.

Die systematische Erforschung der Leukozyten-Enzyme erfolgte erst in den siebziger Jahren, obwohl Opie schon 1905 über die proteolytische Wirkung von entzündlichen Exsudaten berichtete und 1922 die polymorphkernigen Leukozyten als Träger dieser Eigenschaft erkannte (**Opie 1905, Opie 1922**). 1968 entdeckten Janoff und Scherer die elastinolytische Wirkung und Lazarus et al. im gleichen Jahr die kollagenolytische Wirkung leukozytärer Granula (**Lazarus et al. 1968**). Die Elastase war das erste lysosomale Enzym, welches aus den Granulozyten isoliert und charakterisiert werden konnte (**Janoff und Scherer 1968, Ohlsson 1971, Ohlsson und Ohlsson 1974**).

Die PMNE wird bei der Aktivierung der polymorphkernigen Leukozyten aus den azurophilen Granula freigesetzt und ist damit der bedeutendste Mediator für die Zellzerstörung im Rahmen der Entzündung.

Die PMNE (EC 3.4. 21.37) ist eine Serin-Endoproteinase (MW ca. 30000 Dalton), von der 4 Isoformen bekannt sind. Diese unterscheiden sich nicht in ihrer katalytischen Aktivität und sind auch immunologisch identisch. Ein Pro-Enzym existiert offenbar nicht.

Das Wirkungsoptimum gegenüber Substraten liegt im neutralen bis leicht alkalischen Bereich (pH 7,6-8,6). Der Gesamtgehalt an Elastase in neutrophilen Granulozyten wurde mittels radialer Immundiffusion nach Cetylmethylammoniumbromid-(CTAB) Extraktion mit $27,3 \pm 6,6 \mu\text{g pro } 10^7 \text{ Zellen}$ bestimmt

(**Ohlsson 1971**). Bei einer täglichen Freisetzungsrate von $1,5 \times 10^9$ neutrophilen Granulozyten pro Kilogramm Körpergewicht aus dem Knochenmark gelangen ca. 300 mg Elastase innerhalb der Zellen in die Zirkulation. Aus der mittels RIA gemessenen Serumkonzentration von 135 ng/ml und einer Eliminations-Halbwertszeit des Elastase- α_1 -Antitrypsin-Komplexes ließ sich eine täglich in die Zirkulation freigesetzte Elastasemenge von 10 mg berechnen. Dies entspricht 3 % der gesamten Elastasemenge (**Ohlsson und Olsson 1978, Duswald 1983**).

In Geweben sind verschiedene Proteinaseinhibitoren vorhanden, die aus dem Plasma dorthin gelangen. Der effektivste Hemmstoff ist Alpha-1-Antitrypsin. Weitaus geringere Affinität besitzt das Alpha-2-Makroglobulin. Der Alpha-1-Proteinaseinhibitor (Alpha-1-Antitrypsin) ist ein Glykoprotein mit einem MW von 54000 Dalton, der hauptsächlich in der Leber gebildet wird. Trifft im Entzündungsherd oder im Blut Elastase auf den Inhibitor, so kommt es innerhalb von Millisekunden zu einem irreversiblen bimolekularen PMN-Elastase-Alpha-1-Proteinaseinhibitor-Komplex. Dieser Inhibitor-Komplex ist quantitativ über Immunoassays meßbar und dient als Maß für die Menge der aus PMN-Granulozyten freigesetzten Elastase (**Oremek und Schneider 1995, Thomas 1995**).

Die beschriebene Inhibitor-Komplexbildung zwischen PMNE und Alpha-1-Antitrypsin konnte bisher nur im Plasma eindeutig nachgewiesen werden, obgleich bereits Bestimmungen der Granulozytenelastase im Liquor cerebrospinalis, im Speichel und in der Tränenflüssigkeit vorgenommen wurden.

In den Faeces konnten Saitoh und Mitarbeiter die Form der vorliegenden Elastase (frei oder als Komplex) nicht eindeutig verifizieren. Auffällig erschien, daß die Komplexbildung in den Faeces eher die Ausnahme zu sein scheint. Welche Faktoren die verminderte Komplexbildung verursachen, ist bisher nicht geklärt (**Saitoh et al. 1995**).

2 Zielstellung

Als Marker für die Prognose entzündlicher Prozesse wird die in polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten synthetisierte Elastase (PMNE) seit einigen Jahren angewandt. Die neutrophilen Granulozyten finden sich im unspezifischen zellulären Immunsystem und spielen bei der Abwehr bakterieller Infektionen eine besondere Rolle. Die PMNE ist nicht nur ein wichtiger diagnostischer und prognostischer Parameter in der Pathogenese der Entzündung, sondern dient auch zur Verlaufskontrolle von Infektionen (**Duswald et al. 1985, Peters et al. 1991, Matsui et al. 1991, Oremek und Schneider 1995**).

Bisher liegen wenige Untersuchungen zur PMNE-Bestimmung in den Faeces vor. Diese nicht-invasive Methode erscheint aber besonders geeignet, die Entzündungsaktivität bei akuten oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen im Säuglings- und Kindesalter zu bestimmen.

Bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist nur eine geringe Korrelation zwischen akuter Exazerbation der Erkrankung und der im Plasma gemessenen Höhe der Entzündungsparameter vorhanden (**Adeyemi und Hodgson 1992, van der Sluys Veer et al. 1999**).

Beide Arbeitsgruppen beschreiben hingegen eine gute Korrelation der in den Faeces bestimmten PMNE mit Beginn eines akuten Schubes bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa.

Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es, das Verhalten der granulozytären Elastase-Konzentration bei akuten gastrointestinalen Erkrankungen zu ermitteln und differentialdiagnostisch u.a. zur Unterscheidung bakterieller und viraler Infektionen einzusetzen.

Weiterhin sollte das Verhalten der PMNE bei einzelnen Krankheitsverläufen und der eventuelle Einfluß einer medikamentösen Therapie auf die Enzym-Inhibitor-Konzentration geprüft werden.

Von Interesse war es auch zu ermitteln, ob zwischen PMNE-Konzentration und anderen paraklinischen Entzündungsparametern Korrelationen bestehen.

Wichtig ist ferner die Frage, ob sich die PMNE-Bestimmung in den Faeces zur Beurteilung der entzündlichen Aktivität in der Darmschleimhaut bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen in der Pädiatrie eignet.

Bei Kindern, die an Bronchitis oder Pneumonie erkrankt sind, werden häufig Antibiotika eingesetzt, welche gastrointestinale Nebenwirkungen haben. Es sollte geprüft werden, ob sich ein signifikanter Unterschied in der Höhe der PMNE-Werte zwischen diesen Patienten und den Patienten der Kontrollgruppe aufzeigen läßt.

Bei Patienten mit Mukoviszidose liegen nicht nur chronisch entzündliche Veränderungen der Lunge vor, auch der Gastrointestinaltrakt ist z.B. beim DIOS entzündlich verändert. Smyth et al. haben im Rahmen einer Studie bei Patienten mit CF mit einer drohenden Obstruktion im Intestinum eine gastrointestinale Lavage durchgeführt und darin die Parameter IL-8, IL-1 β , PMNE, Albumin, IgG und IgM bestimmt (**Smyth et al. 2000**).

PMNE als sensitiver Entzündungsmarker wurde bei einer Reihe von Erkrankungen eingesetzt: Bei akut entzündlichen Erkrankungen des ZNS wurden im Liquor stark erhöhte Elastase-Werte bei bakteriellen Meningitiden gemessen (**Stöffler et al. 1989**). Beim Ulcus der Hornhaut konnten signifikant höhere Elastasekonzentrationen in der Tränenflüssigkeit festgestellt werden (**Schmut et al. 1986**). Bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa zog man die PMNE zur Bewertung der Entzündungsaktivität heran, wobei diese Untersuchungen allerdings nicht bei pädiatrischen Patienten durchgeführt wurden (**Fischbach et al. 1987b, Saitoh et al. 1995**).

In der Geburtshilfe setzte man zur Beurteilung der Entzündungsaktivität die Elastase im Plasma bei Amnioninfektionssyndrom und Neugeboreneninfektion ein (**Dudenhausen et al. 1987**). Zur Differentialdiagnose bei Pleuraergüssen hinsichtlich der Genese (maligne oder entzündlich) war die Bestimmung der PMNE im Pleurapunktat ein wichtiger und wertvoller Indikator (**Bager et al. 1983**).

Bestimmungen zur PMNE wurden auch in der Zahnheilkunde zur Beurteilung des Ausmaßes einer Gingivitis angewandt. Es wurde ein signifikanter Unterschied der PMNE-Werte zwischen den Gingivitis-Patientengruppen mit bzw. ohne Rückgang des Zahnfleisches im Sinne einer Periodontitis festgestellt (**Eley und Cox 1996**).

In der pädiatrischen Praxis ist die Elastasebestimmung in den Faeces insbesondere bei akuten entzündlichen gastrointestinalen Erkrankungen bisher offenbar nicht herangezogen worden.

3 Patientengut und Methoden

3.1 Patientengut

Von den ursprünglich 357 erhobenen Patientendaten ließen sich 246 Patienten eindeutig einer der 8 Diagnosegruppen bzw. der Kontrollgruppe zuzuordnen. Diese 246 Patienten waren im Zeitraum von Oktober 1994 bis August 1996 stationär in der Kinderklinik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg behandelt worden. Die Analyse der Untersuchungsergebnisse erfolgte retrospektiv. Die Bestimmung der PMNE sowie die Analyse der "typischen" Laborparameter wurde am Aufnahmetag bzw. beim ersten Auftreten gastroenteritischer Symptome veranlaßt. Die Patienten wurden folgenden Diagnosegruppen zugeordnet:

- Gruppe 1: Kontrollgruppe (Darmgesunde), n= 26
- Gruppe 2: Gastroenteritis ohne Erregernachweis, n= 24
- Gruppe 3: Enteritis mit Erregernachweis, n= 23
- Gruppe 4: Erregernachweis ohne Enteritis, n= 22
- Gruppe 5: Rotavirusenteritis, n= 45
- Gruppe 6: Kuhmilchproteinintoleranz, n= 38
- Gruppe 7: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, n= 12
- Gruppe 8: Mukoviszidose, n= 10
- Gruppe 9: Bronchitis/ Pneumonie, n= 46

Die Einteilung in die Diagnosegruppen 1-9 erfolgte nach anamnestischen Angaben und klinischem Erscheinungsbild. Als Grundlage der Einstufung für die Diagnose Enteritis wurde eine verminderte Stuhlkonsistenz und eine erhöhte Stuhlfrequenz (mindestens 3 Stuhlentleerungen pro Tag) zugrunde gelegt.

Die Kontrollgruppe setzte sich aus darmgesunden Patienten mit chirurgischen Erkrankungen (Trichterbrust, Commotio, Varicocele) und Patienten mit allge-

meinpädiatrischen Krankheiten (Naevuszellnaevus, Hydrocephalus, Sinustachykardie) zusammen.

Die Therapie der akuten Gastroenteritiden erfolgte durch eine altersentsprechende Diät. Nur in der Gruppe der Rotavirusenteritiden war bei 10 Patienten eine i.v. Infusionstherapie erforderlich. 35 Patienten wurden diätetisch behandelt.

Nach Diagnosestellung der Kuhmilchproteinintoleranz bekamen die Patienten eine kuhmilchfreie Hydrolysatnahrung.

Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa erhielten Steroide, Immunsuppressiva bzw. Mesalazin (Salofalk®) je nach Erkrankungsstadium. Ziel der Behandlung ist die Kontrolle des entzündlichen Prozesses.

Von den 10 untersuchten Mukoviszidose-Patienten hatte keiner bisher eine intestinale Komplikation im Sinne eines DIOS (= Distales Intestinales Obstruktionssyndrom).

3.2 Methoden

Laborparameter:

Die Bestimmung der Leukozyten und der neutrophilen Granulozyten sowie weiterer Parameter des Differentialblutbildes wurde mit einem automatischen Analysegerät (Sysmex NE 8000, Digitana Hamburg) durchgeführt.

Die BSR-Bestimmung erfolgte nach Westergren (**Westergren 1926**).

Die quantitative Bestimmung des CRP-Wertes erfolgte immunnephelometrisch (Array, Beckman).

PMN-Elastase Bestimmung im Stuhl:

Die Bestimmung der PMNE-Aktivität erfolgte bei allen Patienten am Aufnahme-tag. Zur Bestimmung der Elastase-Aktivität diente 1 g Faeces. Das

Auswiegen der Stuhlprobe wurde mit einer Analysenwaage der Firma Mettler-Toledo durchgeführt. Der exakt abgewogenen Probe setzte man 5 ml EDTA-Lösung zu. Der Zusatz von EDTA ist notwendig, um eine zusätzliche Elastase-Sekretion in vitro zu inhibieren.

Das EDTA-Reagenz wurde mit 3,72 g EDTA in 100 ml physiologischer Kochsalzlösung hergestellt. Anschließend wurde die Analysenprobe mit einem Homogenizer (TKA Labortechnik, Ultra-Turrax TP) homogenisiert und danach zweimal für 5 Minuten mit einer Zentrifuge (Centrifuge 5415 C, Fa Eppendorf) bei 14000 U/min zentrifugiert. Der klare Überstand diente der Bestimmung der Elastaseaktivität.

Hierbei kommt das Prinzip der Immunaktivierung zur Anwendung (= Homogener Immunaktivierungassay = IMAC). Gearbeitet wurde mit dem PMNE-Kit der Fa. Merck (Darmstadt), Nr. 1.11332.0001.

Dabei wird die unterschiedliche Hemmung des Enzyms Meerrettichperoxidase (POD) durch das Substrat H_2O_2 genutzt, je nachdem ob POD in freier Form oder im Immunkomplex vorliegt. Das Substrat H_2O_2 im Überschuss hemmt POD. Die Hemmung der Meerrettichperoxidase wird auch dann beobachtet, wenn POD in chemischer Bindung an Antikörper oder deren Fab-Fragmente vorliegt. Sobald aber die POD-Fab-Konjugate in Gegenwart eines hochmolekularen Antigens in dreidimensionale vernetzte Antigen-Fab-POD-Aggregate überführt werden, bleibt die Aktivität der Peroxidase auch in Anwesenheit von hohen H_2O_2 -Konzentrationen erhalten. Mit zunehmender Antigen-Konzentration erhält man eine steigende Peroxidase-Aktivität. Das IMAC-Prinzip wird nun bei einem Immunassay zur Bestimmung der Elastasekonzentration in freier Form bzw. des Komplexes mit Alpha-1-Proteinase-Inhibitor genutzt.

Unter geeigneten Reaktionsbedingungen ist die POD-Aktivität, gemessen durch die Bildung des roten Chinoniminfarbstoffes, linear proportional zu der in der Probe vorhandenen Elastasekonzentration.

Ablauf der Bestimmung:

- 1 Antikörperfragmente (Fab) gegen humane PMNE werden kovalent an Meerrettichperoxidase gebunden. Dabei entstehen Antikörperkonjugate.
- 2 Aus diesen Antikörperkonjugaten und der in der Probe vorliegenden PMNElastase in freier bzw. komplexgebundener Form mit α_1 -Proteinaseinhibitor bilden sich in einer Immunreaktion Aggregate.
- 3 In nicht aggregierten Antikörperkonjugaten wird die Peroxidase durch hohe H_2O_2 -Konzentrationen inhibiert (Leerwert).
- 4 Die in den Aggregaten lokalisierte Peroxidase katalysiert folgende Reaktion (**Trinder 1969**):

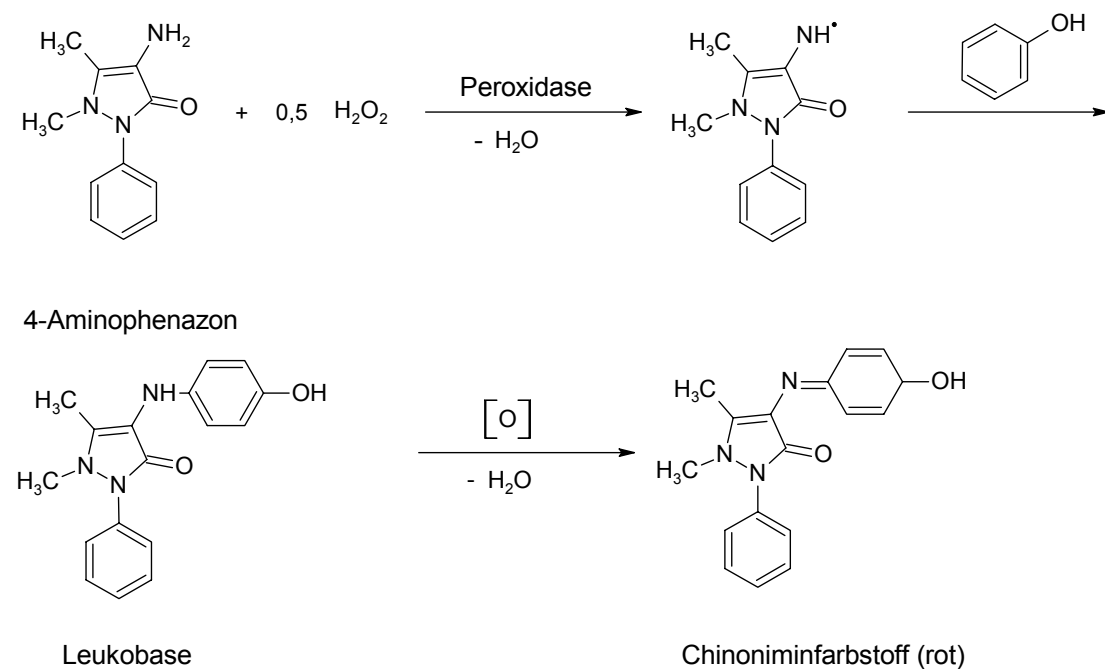


Abb. 1: Trinder Reaktion zum Nachweis der PMN-Elastase

Die Absorption wird bei 505 nm gemessen.

Die Menge an gebildetem Chinoniminfarbstoff ist der Peroxidaseaktivität und damit der Konzentration an PMNE direkt proportional. Die PMNE-Konzentration wird in $\mu\text{g/l}$ angegeben.

Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurden der Spearman-Rang-Korrelationskoeffizient, der U-Test nach Mann-Whitney und der Kruskal-Wallis-Test herangezogen (**Hüsler und Zimmermann 2001**). Die statistische Analyse und Darstellung der erhobenen Daten erfolgte mit Hilfe der Software Microsoft® Excel 2000 (Microsoft Corporation), des Statistikprogrammes KyPlot® 2.0b15 (Kyence Incorporated) und des Programmes Origin® (Microcal Corporation). Als Signifikanzniveau wurde $\alpha=0,05$ gewählt.

Die laborchemischen Parameter und die PMNE im Stuhl wurden am Aufnahme-tag bestimmt. Zur besseren Auswertbarkeit wurden die bestimmten CRP- und BSR-Werte kategorisiert. Die Einteilung in die Klassen ist Tabelle 1 zu entnehmen.

CRP-Werte im Bereich (mg/l)	CRP Klasse	BSR-Werte im Bereich (mm/h)		BSR Klasse
		1. Stunde	2. Stunde	
≤ 5	1	3-10	5-20	1
5,1-30	2	11-25	21-40	2
30,1-60	3	> 25	> 40	3
> 60	4			

Tab. 1: Kategorisierung der CRP und BSR Daten

Die Zuordnung der Patientendaten in die einzelnen Kategorien kann im Tabellenanhang eingesehen werden, wobei das Fehlen einer Eintragung auf eine nicht durchgeführte Untersuchung hinweist.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

Der Mittelwert und der Median für die PMNE im Stuhl und die Leukozytenwerte im Blut wurden mit der entsprechenden Variationsbreite (=Range) ermittelt. Die Ergebnisse der Median-Berechnung für die einzelnen Gruppen sind aus Tabellen 2 und 3 ersichtlich.

Patientengruppe	N=	Stuhl PMN-Elastase [$\mu\text{g/l}$]	
		Median	Range (Min, Max)
Kontrollgruppe	26	87,2	0,1-705
Gastroenteritis ohne Erregernachweis	24	180,3	0,1-2656,7
Enteritis mit Erregernachweis	23	145	14,7-10533,2
Erregernachweis ohne Enteritis	22	76,2	8,8-1465,5
Rotavirusenteritis	45	147	0,1-2224
Kuhmilchproteinintoleranz	38	103,2	6,23-5346,4
CED	12	2874,3	14,2-4628,8
Mukoviszidose	10	150,35	9,3-2186,4
Bronchitis/ Pneumonie	46	99,8	0,1-2049,3

Tab. 2: Median und Range der PMN-Elastase im Stuhl

Patientengruppe	N=	Konzentration Leukozyten [Gpt/l]	
		Median	Range (Min,Max)
Kontrollgruppe	26	8,95	4,1-27,7
Gastroenteritis ohne Erregernachweis	24	9,75	2,9-23
Enteritis mit Erregernachweis	23	9,9	5,7-14,6
Erregernachweis ohne Enteritis	22	6,5	4,3-14,8
Rotavirusenteritis	45	10,5	3,6-19,4
Kuhmilchproteinintoleranz	38	10,85	3-26,1
CED	12	8	3,8-12,9
Mukoviszidose	10	8,1	3,9-12,1
Bronchitis/ Pneumonie	46	8,5	3,6-23,8

Tab. 3: Median und Range der im Blutbild ermittelten Leukozytenwerte

Es folgt eine Charakterisierung der einzelnen Patientengruppen.

Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe besteht aus 26 Patienten, 11 Mädchen und 15 Jungen. Voraussetzung für die Einordnung der Patienten in die Kontrollgruppe ist das Fehlen von Symptomen einer Gastroenteritis. Aufgrund der abdominellen Beschwerdefreiheit wurde in dieser Patientengruppe auf mikrobiologische Stuhluntersuchungen verzichtet. Die Mehrzahl der Patienten (n=11) sind Säuglinge. 9 Klein- und Schulkinder sowie 6 Jugendliche wurden ebenfalls dieser Gruppe zugeordnet. Der für die PMNE in den Faeces bestimmte Mittelwert beträgt 144,2 µg/l.

Gastroenteritiden ohne Erregernachweis

Die Gruppe der Patienten mit Gastroenteritiden ohne Erregernachweis (Gruppe 2) umfaßt 9 Mädchen und 15 Knaben. Es gelang trotz eindeutiger klinischer Symptomatik kein Erregernachweis im Stuhl. Der für die PMNE bestimmte Mittelwert ist 301,2 µg/l.

Gastroenteritiden mit Erregernachweis

Die Patienten mit bakteriellen Enteritiden sind in Gruppe 3 (n=23) zusammengefaßt. Die Geschlechterverteilung ist folgendermaßen: Es wurden 14 Knaben und 9 Mädchen untersucht. Bis auf einen Patienten sind alle Kinder im Säuglings- bzw. Kleinstkindalter. Folgendes Erregerspektrum wurde bei der mikrobiologischen Stuhluntersuchung vorgefunden: Klebsiella oxytoca (n=1), Klebsiella pneumoniae (n=6), Salmonellen (n=4), Escherichia coli (n=4), Yersinia enterocolitica (n=1), Clostridium difficile (n=3) und Protozoen (n=4).

Der PMNE-Mittelwert konnte für diese Gruppe mit 605 µg/l berechnet werden, wobei die PMNE-Werte bei den durch Salmonellen verursachten Enteritiden

im Durchschnitt höher liegen als bei den durch die anderen Erreger verursachten bakteriellen Enteritiden.

Erregernachweis ohne Enteritis

Die Patienten dieser Gruppe (Gruppe 4) wurden wegen rezidivierender Bauchschmerzen stationär aufgenommen. Durch die mikrobiologische Diagnostik im Stuhl konnten *Dientamoeba fragilis* (n=14), *Klebsiella pneu.* (n=6), *Giardia lamblia* (n=1) und *Trichomonas hominis* (n=1) nachgewiesen werden.

Die Gruppe besteht aus 15 Knaben und 7 Mädchen: 12 Patienten sind Jugendliche; bei den weiteren Patienten (n=10) handelt es sich um Kleinkinder. Jünger als 18 Monate ist keiner der Patienten. Der Mittelwert für die PMNE ist 200,2 µg/l.

Rotavirusenteritis

In die Gruppe der Patienten mit Rotavirusenteritis (Gruppe 5) wurden 45 Patienten aufgenommen. 29 sind männlichen Geschlechts und 16 weiblich. Nur ein Patient (Patient-Nr. 54) war älter als 18 Monate. 32 der 45 Patienten wurden diätetisch behandelt. Bei 10 Patienten war eine mindestens 24 Stunden dauernde i.v. Infusionstherapie erforderlich. 3 Patienten wiesen einen blanden Verlauf der Infektion auf und bedurften keiner gesonderten Therapie. Folgende PMNE-Mittelwerte wurden bestimmt: Die Patienten mit einer Infusionstherapie hatten im Durchschnitt PMNE-Werte von 261,23 µg/l. Die diätetisch versorgten Patienten wiesen im Mittel PMNE-Werte von 230,3 µg/l auf. Die Patienten ohne Therapie hatten PMNE-Werte von durchschnittlich 198,3 µg/l.

Kuhmilchproteinintoleranz

Es wurden 38 Patienten im Beobachtungszeitraum diagnostiziert und therapiert. Die Geschlechtsverteilung war folgendermaßen: Es wurden 18 weibliche und 20 männliche Patienten mit KMPI diagnostiziert. Kein Kind war zum Untersuchungszeitpunkt älter als 18 Monate. In 17 Fällen wurden nur sehr

geringfügige Veränderungen der Mukosa gefunden; 13 Patienten hatten eine mittelgradige Zottenatrophie. Eine herdförmige Zottenatrophie wiesen 4 Kinder auf, eine subtotale Zottenatrophie 3 Kinder. Bei einem Patienten zeigte sich eine totale Zottenatrophie. Die Analyse des Schweregrades der Schleimhautschädigung bei KMPI erfolgte mittels Saugbiopsie. Die Biopate wurden stereomikroskopisch beurteilt und histologisch aufgearbeitet. Im Rahmen der stereomikroskopischen Untersuchung erfolgte die Beurteilung nach Shmerling. Die Beurteilung der Schweregrade unterschied sich bei beiden Untersuchungstechniken nicht. Die mikrobiologischen Untersuchungen der Stuhlproben dieser Patienten erbrachten negative Befunde für bakterielle und virale Erreger als Ursache der akuten Gastroenteritiden. Der Mittelwert der PMNE im Stuhl wurde mit 464,2 µg/l berechnet.

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Es wurden 6 Knaben und 6 Mädchen im Jugendalter untersucht. Zum Zeitpunkt der Untersuchung befanden sich 12 Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (6 M.Crohn, 6 Colitis ulcerosa) in Behandlung. Je 3 Patienten hatten histologisch eine chronische Entzündung bzw. eine floride veränderte Darmschleimhaut. Die PMNE beträgt im Mittel 2477,2 µg/l.

Mukoviszidose

Es wurden 6 Knaben und 4 Mädchen untersucht. Nur 2 Patienten konnten dem Kleinkindalter zugeordnet werden, ein Patient war zum Untersuchungszeitpunkt im Vorschulalter. Bei den übrigen Patienten (n=7) handelt es sich um Jugendliche. Die Substitution mit Pankreasfermenten wurde je nach Pankreasinsuffizienz-Grad durchgeführt, so daß 3 Patienten eine hohe Dosis Pankreasfermente (10000-20000 IE Lipase/kg Körpergewicht) und 7 Patienten eine moderate bzw. niedrige Dosis (2000-9000 IE Lipase/kg Körpergewicht) Pankreasenzyme erhielten.

Bei den Patienten mit Mukoviszidose wurden im Sputum folgende Erreger gefunden: 3 Patienten hatten *Pseudomonas aeruginosa*, 6 Patienten waren

mit Staphylococcus aureus infiziert, bei 1 Patienten wurde Escherichia coli im Sekret gefunden. Die PMNE liegt im Mittel bei 399,4 µg/l.

Bronchitis/Pneumonie

In der Gruppe 9 (Bronchitis/ Pneumonie) wurden Daten von insgesamt 46 Patienten analysiert. 17 Patienten waren weiblichen Geschlechts und 29 Patienten männlichen Geschlechts. Kein Kind war zum Untersuchungszeitpunkt älter als 2 Jahre. 18 Kinder wurden mit Erythromycin p.o. behandelt, 9 Patienten erhielten Cephalosporine p.o., 5 Patienten wurden mit einem Antibiotikum der Cephalosporingeneration i.v. therapiert. 6 Patienten erhielten andere Antibiotikapräparate. Alle anderen Patienten (n=8) wurden einer symptomatischen Therapie unterzogen. Der Mittelwert für die PMNE ist 302,6 µg/l.

Abbildung 2 und 3: Graphische Darstellung der PMNE- und Leukozytenwerte für die einzelnen Patientengruppen mit Angabe des 25. und 75. Quantils

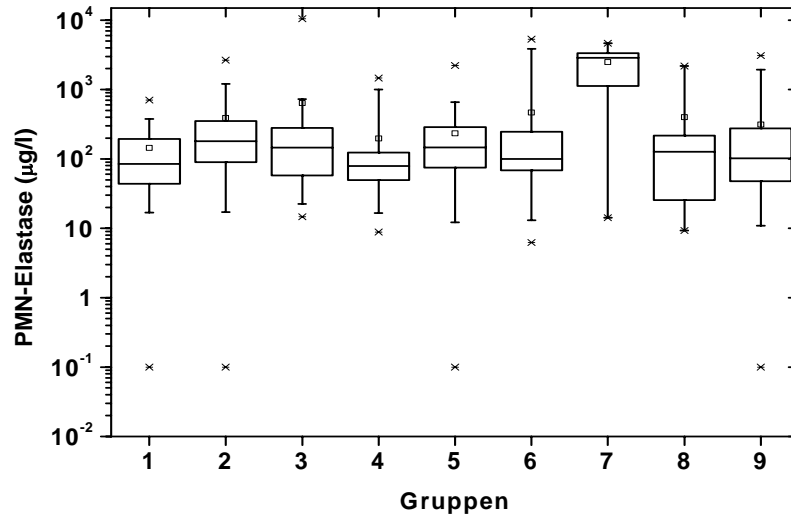


Abb. 2: PMN-Elastasewerte im Stuhl für alle Patientengruppen

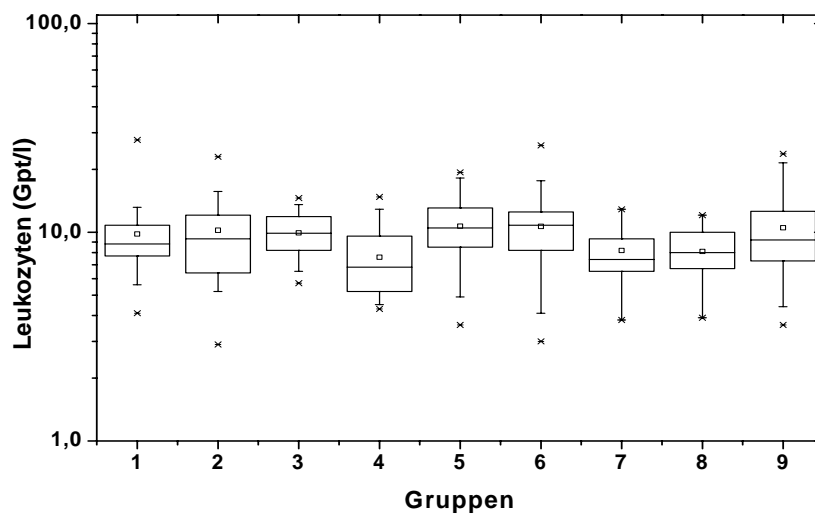


Abb. 3: Leukozytenwerte für alle Patientengruppen

4.2 Korrelationsuntersuchungen

Zur Beurteilung einer vorliegenden Korrelation zwischen im Stuhl bestimmter PMNE und im Serum bestimmtem Entzündungsparameter wurde der Spearman-Rang-Korrelationskoeffizient verwendet. Für die Probanden der Kontrollgruppe konnte eine statistisch signifikante Korrelation für die PMNE im Stuhl und die Leukozytenzahl im Blut gefunden werden ($r= 0,465$; $p< 0,05$). Für die Patienten mit Enteritis ohne Erregernachweis (Gruppe 2) besteht eine schwache Korrelation zwischen den im Blutbild ermittelten Leukozytenwerten und der im Stuhl gemessenen PMNE ($r= 0,320$). In der Patientengruppe der CED besteht eine negative Korrelation zwischen den beiden Parametern ($r= -0,440$). Ein Zusammenhang zwischen PMNE und CRP bzw. PMNE und BSR ist durch die Berechnung des Spearman-Rang-Korrelationskoeffizienten nicht herzustellen. Die ermittelten Korrelationskoeffizienten für die Patientengruppen sind Tabelle 4 zu entnehmen.

Patientengruppe	Spearman-Rang-Korrelationskoeffizient r		
	Leukozyten	CRP	BSR
1	0,465 •	0,247	0,130
2	0,320	0,335	0,100
3	0,009	-0,139	0,006
4	0,051	0,120	0,193
5	0,260	0,088	-0,051
6	-0,072	0,115	0,113
7	-0,440 •	-0,058	0,227
8	0,201	-0,381	0,112
9	0,136	0,029	0,071

Tab. 4: Spearman-Rang-Korrelationskoeffizient zwischen PMNE-Werten und Leukozytenzahl, CRP und BSR in den einzelnen Patientengruppen (• für $p<0,05$)

4.3 Analytische Statistik

Die Datenanalyse erfolgte mit dem Kruskal-Wallis-Test und dem Mann-Whitney-U-Test. Das Signifikanzniveau wird wie folgt ausgedrückt: $p < 0,001$ ***; $p < 0,01$ **; $p < 0,05$ *.

4.3.1 Die PMN-Elastaseaktivität in den einzelnen Patientengruppen

Durch den Kruskal-Wallis-Test konnte ein signifikanter Unterschied zwischen allen analysierten Daten berechnet werden ($p < 0,001$ ***).

Zur Differenzierung der ermittelten Signifikanz wurde durch den Paartest nach Mann-Whitney eine Parameteranalyse durchgeführt. Die Testergebnisse sind numerisch in Tabelle 5 aufgeführt.

Kruskal-Wallis-Test für Gruppe 1-9: $p = 0,00043$	Gruppe:							
	2	3	4	5	6	7	8	9
Kontrollgruppe (1)	0,03 ●	0,25	0,66	0,12	0,33	$5,45 \cdot 10^{-5}$ ●●●	0,65	0,46
Gastroenteritis ohne Erreger (2)		0,33	0,02 ●	0,24	0,14	$1,95 \cdot 10^{-4}$ ●●●	0,43	0,14
Enteritis mit Erregernachweis (3)			0,17	0,92	0,69	$4,2 \cdot 10^{-4}$ ●●●	0,75	0,64
Erregernachweis ohne Enteritis (4)				0,07	0,14	$1,33 \cdot 10^{-4}$ ●●●	0,48	0,26
Rotavirusenteritis (5)					0,52	$1,89 \cdot 10^{-5}$ ●●●	0,78	0,54
Kuhmilchproteinintoleranz (6)						$1,86 \cdot 10^{-4}$ ●●●	0,94	0,79
CED (7)							0,002 ●●	$3,8 \cdot 10^{-5}$ ●●●
Mukoviszidose (8)								0,98
Bronchitis/ Pneumonie (9)								

Tab. 5: Ergebnisse der Signifikanztestung nach Mann-Whitney in den einzelnen Patientengruppen für die PMN-Elastase

In diesem Testverfahren wurde ein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe 2 (Gastroenteritis ohne Erregernachweis) sowie der Gruppe 2 und der Gruppe 4 (Erregernachweis ohne Enteritis) fest-

gestellt ($p < 0,05$ *). Auch für die PMNE-Werte der Patientengruppe 7 (CED) wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied errechnet ($p < 0,001$ ***). Die Werte dieser Patientengruppe weisen auch im Vergleich zu allen untersuchten Patienten einen signifikanten Unterschied auf. Nur im Vergleich der Gruppen 7 (CED) mit der Gruppe 8 (Mukoviszidose) wurde ein schwächerer Signifikanzwert ermittelt ($p < 0,01$ **).

4.3.2 Antibiotikatherapie und PMNE-Werte in Gruppe 9

Nur 8 der 46 untersuchten Patienten dieser Gruppe erhielten bei klinisch vorhandener Bronchitis keine Antibiotika. 18 Patienten wurden mit Erythromycin p.o. behandelt; die übrigen Patienten ($n=20$) erhielten Cephalosporine p.o. oder i.v. bzw. Penicillinpräparate.

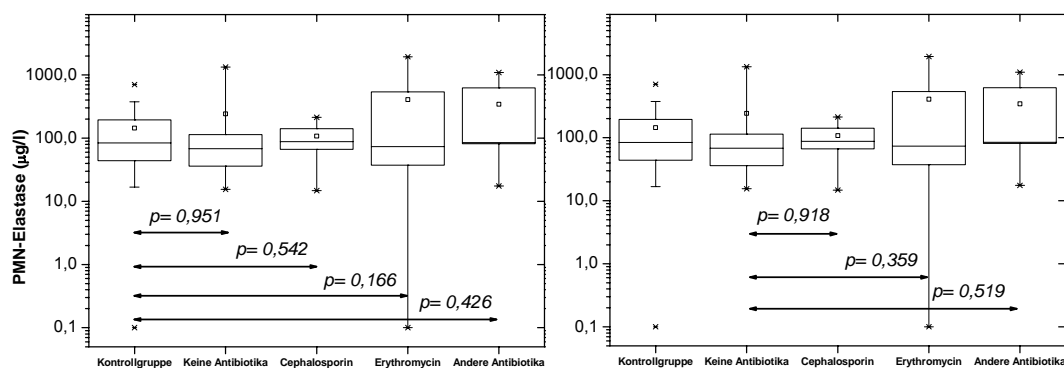


Abb. 4: PMN-Elastasewerte in der Gruppe 9 in Beziehung zur gewählten Therapieform und im Vergleich zur Kontrollgruppe

Mittels Mann-Whitney-U-Test (Abb. 4) konnte zwischen den einzelnen Therapieformen und den bestimmten PMNE-Werten kein signifikanter Unterschied herausgestellt werden ($p > 0,05$). Auch der Vergleich der PMNE-Werte

der einzelnen Therapieformen mit den PMNE-Werten der Kontrollgruppe wies keinen signifikanten Unterschied auf.

4.3.3 Die Leukozytenwerte in den einzelnen Patientengruppen

Durch den Kruskal-Wallis-Test konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den analysierten Daten in den einzelnen Patientengruppen berechnet werden ($p < 0,01$ **).

Zur Differenzierung der ermittelten Signifikanz wurde durch den Paartest nach Mann-Whitney eine Parameteranalyse durchgeführt. Die Testergebnisse sind numerisch in Tabelle 6 aufgelistet.

Kruskal-Wallis-Test für Gruppe 1-9: $p = 0,00694$	Gruppe:							
	2	3	4	5	6	7	8	9
Kontrollgruppe (1)	0,58	0,36	$9,97 \cdot 10^{-3}$ ••	0,15	0,13	0,24	0,24	0,98
Gastroenteritis ohne Erreger (2)		0,99	$1,04 \cdot 10^{-2}$ •	0,55	0,69	0,18	0,16	0,75
Enteritis mit Erregernachweis (3)			$1,79 \cdot 10^{-3}$ ••	0,54	0,46	0,067	0,068	0,62
Erregernachweis ohne Enteritis (4)				$6,95 \cdot 10^{-4}$ •••	$6,59 \cdot 10^{-4}$ •••	0,28	0,32	$1,27 \cdot 10^{-2}$ •
Rotavirusenteritis (5)					0,93	$4,30 \cdot 10^{-2}$ •	$3,16 \cdot 10^{-2}$ •	0,34
Kuhmilchproteinintoleranz (6)						$2,50 \cdot 10^{-2}$ •	$3,19 \cdot 10^{-2}$ •	0,38
CED (7)							1,0	0,30
Mukoviszidose (8)								0,32
Bronchitis/ Pneumonie (9)								

Tab. 6: Ergebnisse der Signifikanztestung nach Mann-Whitney in den einzelnen Patientengruppen für die Leukozytenwerte

5 Diskussion

Bei 220 Patienten mit gastrointestinaler Symptomatik und 26 Patienten der Kontrollgruppe wurden neben den "typischen" Laborparametern auch die PMNE in den Faeces bestimmt. Es sollte geklärt werden, ob sich dieser Parameter als nicht-invasive Methode eignet und bereits vor Erhalt der mikrobiologischen Untersuchungsergebnisse eine Zuordnung zu viralbedingten oder bakteriellen Enteritiden gestattet. Ferner galt es, mögliche Korrelationen zwischen den im Serum gemessenen Entzündungsparametern und der PMNE-Aktivität zu untersuchen.

Seit einigen Jahren wird die Bestimmung der PMNE in den Faeces zur Beurteilung des Krankheitsstadiums bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen herangezogen. Die bisher in der Literatur veröffentlichten Untersuchungen beziehen sich auf Erwachsene. Mehrere Studien haben gezeigt, daß die Messung der fäkalen Entzündungsparameter bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sensitiver und spezifischer ist als die Bestimmung der Parameter im Serum (**Adeyemi und Hodgson 1992, Sugi et al. 1996**).

Da CED immer mit einem Proteinverlust einhergehen, hat man auch radioaktiv markierte Serumproteine bei Patienten mit Morbus Crohn zur Beurteilung der Entzündungsaktivität herangezogen (**Beeken et al. 1972**). In der Arbeit von Saverymuttu wurde 1986 nachgewiesen, daß Indium-111 markierte Leukozyten die akut entzündliche Situation der Darmschleimhaut gut widerspiegeln (**Saverymuttu et al. 1986**). Neben der Belastung der Patienten mit radioaktivem Material sind die hohen Kosten und die geringe Verfügbarkeit von Einrichtungen mit entsprechender Expertise nachteilig für eine weite Verbreitung dieser Methode gewesen.

Eine 1999 von Roseth et al. veröffentlichte Studie zeigt, daß die Bestimmung des Calprotectin verglichen mit der Indium-111 Leukozytenmethode vergleichbare Ergebnisse liefert (**Roseth et al. 1999**).

Dhote et al. untersuchten dagegen die Wertigkeit der PMNE im Vergleich zu mit ^{99m}Tc markierten Leukozyten bei Morbus Crohn Patienten. Sie kamen zu dem Erkenntnis, daß der Wert der PMNE die Stufe der Aktivierung

der neutrophilen Granulozyten wiedergeben kann und eine gelegentlich auftretende Diskrepanz zwischen klinischem und szintigraphischem Befund zu klären vermag (**Dhote et al. 2000**).

Die Bestimmung der Proteine der neutrophilen Granulozyten im Stuhl stellen eine weitere Methode der Entzündungsdiagnostik bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen dar. Neben der PMNE sind Lactoferrin, Lysozym, Leukozyten-Esterase, TNF- α und Calprotectin zur Beurteilung der entzündlichen Aktivität bei CED herangezogen worden (**van der Sluys Veer et al. 1999, Fischbach et al. 1987b, Adeyemi und Hodgson 1992, Roseth et al. 1992**).

Die Arbeitsgruppe von Klass wies erhöhte Lysozymkonzentrationen im Stuhl bei Patienten mit CED und Diarrhöe nach, wobei die gemessenen Werte nicht in Beziehung zum Stadium der Krankheit gesetzt wurden (**Klass und Neale 1978**).

Lactoferrin besitzt eine sehr gute Stabilität im Stuhl, so daß dieses Enzym zur Entzündungsaktivitätsbeurteilung bedeutsam erscheint. Sugi et al. haben gezeigt, daß das Lactoferrin bei CED im akuten Schub erhöht ist (**Sugi et al. 1996**). Aber auch bei Patienten, die sich in Remission der Erkrankung befinden, werden erhöhte Lactoferrinwerte gemessen. Dies schränkt die Aussagekraft dieses Parameters ein (**van der Sluys Veer et al. 1999**). Lactoferrin und Lysozym befinden sich in den spezifischen Granula der Leukozyten. Diese Granula degranulieren beim Phagozytosevorgang früher als die azurophilen Granula, in denen sich die PMNE befindet. Das hat die schnellere Freisetzung von Lactoferrin und Lysozym zur Folge. Besonders Lysozym ist in den Faeces aber sehr instabil, weshalb eine Korrelation der Entzündungsaktivität bei Dünndarmerkrankungen mit dem gemessenen Lysozymwert nicht besteht (**Sugi et al. 1996**).

Kayazawa et al. haben bei 50 Patienten mit CED und 35 Patienten einer Kontrollgruppe folgende Parameter in der gastrointestinalen Lavageflüssigkeit mittels ELISA bestimmt: Lactoferrin, PMNE und Myeloperoxidase. Anhand ihrer Untersuchungsergebnisse messen sie dem Lactoferrin als Entzündungsparameter bei CED eine sehr große Bedeutung bei (**Kayazawa et al. 2002**).

Buderus und Lentze analysierten das fäkale Lactoferrin bei Kindern mit CED sowohl im akuten Krankheitsstadium als auch in der Remissionsphase. Aufgrund der Ergebnisse ihrer Analyse messen sie dem fäkalen Lactoferrin als Maß für die intestinale Entzündungsaktivität besondere Bedeutung bei. Des Weiteren kann die Lactoferrinbestimmung im Stuhl hilfreich bei der Steuerung der CED-Therapie bei pädiatrischen Patienten sein und die Notwendigkeit zur invasiven Diagnostik reduzieren (**Buderus und Lentze 2002**). Der quantitative Nachweis von fäkalem Lactoferrin weist eine hohe Sensitivität und Spezifität bei der Erkennung von entzündlichen Erkrankungen der Darmschleimhaut auf und kann sich als Test zur Früherkennung von CED eignen (**Buderus et al. 2002**).

Der Vergleich der Lactoferrin-Werte in Abhängigkeit zum Krankheitsstadium erbrachte für Infektionen mit *Vibrio cholerae* und Shigellen, daß sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern im akuten Krankheitsstadium deutlich erhöhte Lactoferrin-Werte vorliegen. Allerdings bleiben die Werte bei Kindern länger auf einem höheren Niveau (**Qadri et al. 2002, Raqib et al. 2000**). Diese längere Nachweisbarkeit der erhöhten Lactoferrin-Werte kann ein Hinweis auf die Entwicklung einer chronischen Entzündung im Rektum sein (**Raqib et al. 2000**).

Roseth et al. haben 1992 ein weiteres Protein der Granulozyten erstmals zur Beurteilung der Entzündungsaktivität herangezogen. Es handelt sich um Calprotectin (frühere Nomenklatur: L1-Protein). Dieses Protein ist im Stuhl sehr stabil und korreliert mit der Entzündungsaktivität nicht nur bei CED, sondern ist auch hilfreich bei der Differenzierung zwischen organisch bedingten Darmerkrankungen und dem Colon irritabile (**Roseth et al. 1992, Tibble et al. 2002**).

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt existieren zwei Studien, die die Wertigkeit der Calprotectin-Bestimmung im Kindesalter nicht nur bei CED, sondern auch bei Laktoseintoleranz und rezidivierenden Bauchschmerzen diskutieren. Zum anderen wurden die Calprotectinwerte auch in Abhängigkeit zum Alter der Patienten untersucht (**Olafsdottir et al. 2002, Rugtveit und Fagerhol 2002**).

Der von Fagerhol zur Calprotectin-Bestimmung entwickelte ELISA ist derzeit aber noch recht kostenintensiv, was sich als Nachteil der Methode herausstellt. Bislang existieren noch keine Arbeiten, die einen Vergleich der Calprotectin-Werte im Stuhl und im Serum aufweisen (**Fagerhol 2000**).

In einer Übersichtsarbeit von Poullis et al. werden die Vor- und Nachteile der im Stuhl angewandten Bestimmungsmethoden zur Verifizierung der Entzündungsaktivität diskutiert. Nach Ansicht der Autoren zeigt keiner der untersuchten Marker ideale Eigenschaften. Ein direkter Vergleich der verwendeten Substanzen und ihrer möglichen klinischen Anwendung ist aufgrund ihrer Heterogenität nicht möglich. Ein optimaler Marker wurde bislang nicht gefunden, obgleich diese Autoren dem Calprotectin gegenwärtig die größte Bedeutung beimessen.

Die Suche nach spezifischeren sowie empfindlicheren biochemischen Indikatoren geht weiter. Momentan stellt die Koloskopie noch immer den "Goldstandard" in der Diagnostik und dem follow-up der CED dar (**Poullis et al. 2002**).

5.1 Bewertung der Elastaseaktivitätsbestimmung im Stuhl

Zur Diagnostik der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wird am häufigsten die Endoskopie mit Biopsie herangezogen. Hierbei handelt es sich jedoch um eine invasive Maßnahme, so daß diese Methode von den Patienten - nicht nur in der Pädiatrie - schlecht angenommen wird. Es ist deshalb erforderlich, eine nicht-invasive und sensitive Methode zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes zur Verfügung zu haben. Die Bestimmung der Entzündungsparameter in den Faeces erfüllt diese Kriterien, da hier die von den intestinalen Zellen gebildeten Entzündungsmediatoren direkt gemessen werden können (**van der Sluys Veer et al. 1999**).

Zu Beginn der 90er Jahre haben die Arbeitsgruppen von Adeyemi und Saitoh erste Ergebnisse zur Bestimmung der PMNE in den Faeces veröffentlicht. Beide Arbeitsgruppen haben die Untersuchungen bei erwachsenen Patienten mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, daß die PMNE-Erhöhung in den Faeces spezifischer und sensitiver für die Erkennung eines akuten Krankheitsschubes ist als die im Serum und Plasma gemessenen Entzündungsparameter (**Adeyemi und Hodgson 1992, Saitoh et al. 1995**).

Das α_1 -Antitrypsin ist proteolytischen und digestiven Prozessen gegenüber resistent und zeichnet sich durch eine hohe Stabilität in den Faeces aus. Thomas et al. haben gezeigt, daß α_1 -Antitrypsin im Stuhl bei Kindern mit Morbus Crohn ein exzellenter Indikator für die Entzündungsaktivität ist (**Thomas et al. 1981**). Die Arbeitsgruppe von Fischbach hat allerdings analysiert, daß es Überlappungen der Werte bei akutem Schub und Remission gibt (**Fischbach et al. 1987a**).

Auch die Messungen des Hb-Wertes in den Faeces wurde zur Beurteilung der Entzündungsaktivität herangezogen. Da aber bereits ein fäkaler Blutverlust eine Exazerbation bei chronisch entzündlicher Darmerkrankung anzeigt, wird diesem Parameter relativ wenig Bedeutung beigemessen.

Eine signifikante Korrelation zwischen PMNE-Aktivität und CDAI-Index bei Morbus Crohn und zwischen numerischem Index und PMNE bei Colitis

ulcerosa wurde in der Arbeitsgruppe von van der Sluys Veer nachgewiesen (**van der Sluys Veer et al. 1999**).

Auch Saitoh konnte Korrelationen zwischen PMNE und fäkalem Hb bei Colitis ulcerosa und α_1 -Antitrypsin und PMNE bei Morbus Crohn aufzeigen (**Saitoh et al. 1995**).

In einer weiteren Arbeit fanden Adeyemi und Hodgson eine Korrelation der PMNE-Aktivität in den Faeces mit dem klinischen Aktivitätsindex, nicht aber mit der im Plasma gemessenen PMNE, dem CRP oder der Leukozytenzahl bei Colitis ulcerosa-Patienten. Die Untersuchung der Patienten mit Morbus Crohn hingegen erbrachte bei der aktiven großflächigen Form der Erkrankung eine signifikante Korrelation von Plasma-CRP, BSR und PMNE in den Faeces (**Adeyemi und Hodgson 1992**). Zum PMNE-Nachweis wurde ein ELISA (**Saitoh et al. 1995**) - welcher ursprünglich für den PMNE-Nachweis im Plasma anzuwenden war - benutzt.

2000 wurden von Smyth et al. die Entzündungsparameter bei Mukoviszidose-Patienten und DIOS mittels gastrointestinaler Lavage analysiert. Es wurde eine Korrelation zwischen Ausmaß der Erkrankung und Höhe der Entzündungsparameter in der Lavageflüssigkeit gefunden. Ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe war für Albumin, IgG, IgM, IL-1 β und IL-8 und neutrophiler Elastase vorhanden. Gleichzeitig wurde der Einfluß der Höhe der Pankreasenzymsubstitution untersucht. Es wurde herausgefunden, daß mit zunehmender Höhe der Pankreasenzymsubstitution der IgM-Wert in der gastrointestinalen Lavageflüssigkeit ebenfalls steigt (**Smyth et al. 2000**).

Nach Abschluß unserer Untersuchungen und der Analyse der Daten für die PMNE-Bestimmung im Stuhl bei akuten gastrointestinalen Erkrankungen erschienen Publikationen von Olafsdottir und Rugtveit über die Möglichkeit der Calprotectinbestimmung im Stuhl bei Kindern. Dieses Granulozytenprotein eignet sich nach Angaben der Autoren nicht nur zur Beurteilung der CED, sondern kann ab dem Schulalter auch zur Beurteilung akut entzündlicher Prozesse im Gastrointestinalum herangezogen werden (**Olafsdottir et al. 2002, Rugtveit und Fagerhol 2002**).

Untersuchungen bezüglich der PMNE-Aktivität bei Säuglingen und Kleinkindern bei akuten gastrointestinalen Erkrankungen liegen bisher offenbar nicht vor.

5.2 Die Elastaseaktivität im Stuhl bei darmgesunden Kindern

Die Stabilität der PMNE im Stuhl wurde u.a. von Saitoh dokumentiert. Er konnte nachweisen, daß bei 4 °C die Elastase-Konzentrationen in den Faeces nach 24 Stunden 97,8 %, nach 72 Stunden 93,6 % und nach 168 Stunden 86,6 % betragen. Betrachtet man die Konzentration der Elastase im Stuhl aber bei 25 °C, so wird ersichtlich, daß die Temperatur einen nicht unerheblichen Einfluß auf das Stabilitätsverhalten hat. Folgende Konzentrationen konnten gemessen werden: nach 24 Stunden 79,2 %; nach 72 Stunden 61,9 % und nach 168 Stunden 45,3 % (**Saitoh et al. 1995**). Diese relative Instabilität ist eine mögliche Ursache für die fehlenden Signifikanzen zwischen Kontrollgruppe und der Patientengruppe der akuten Gastroenteritiden.

Im Plasma werden PMNE-Werte in einem Referenzbereich von 22-180 µg/l mit einem Mittelwert von 67 ± 31 µg/l und einem Median von 64 µg/l in der Literatur angegeben (**Neumann et al. 1984**).

Von uns wurden 26 Kinder untersucht, die keinerlei abdominelle Beschwerden aufwiesen. Die von uns ermittelten PMNE-Werte im Stuhl liegen im Mittel bei 144,2 µg/l, der Median beträgt 87,2 µg/l. Damit liegen die Werte oberhalb des angegebenen Mittelwertes bzw. Medians für die Bestimmungen im Plasma. Dies könnte ursächlich darin begründet sein, daß durch den Transport bzw. den Zeitpunkt des Zentrifugierens der Proben eine in vitro-Ausschüttung von PMNE induziert wurde.

Eine andere Möglichkeit dieser über dem Plasmanormbereich liegenden PMNE-Werte könnte sein, daß bei Säuglingen generell höhere Werte im Stuhl vorliegen. Ein solches Verhalten ist z. B. von Olafsdottir für das Calprotectin beschrieben worden. Diese Arbeitsgruppe fand für das Säuglingsalter eindeutig höhere Calprotectinwerte im Vergleich zu Schulkindern (**Olafsdottir et al. 2002**).

Offenbar liegen für das Kindesalter bisher keine Normwerte für die PMNE im Stuhl vor, so daß Werte in dieser Höhe durchaus normal sein könnten.

Sugi et al. haben für die PMNE für darmgesunde Erwachsene einen Normwert von $1,0 \pm 0,3$ µg/g ermittelt (**Sugi et al. 1996**). Die Arbeitsgruppe von

Saitoh et al. bestimmte ebenfalls für darmgesunde Erwachsene einen Normwert für die PMNE, welcher mit $0,6 \mu\text{g/g}$ (Range $0,3\text{-}1,2 \mu\text{g/g}$) vergleichbar mit dem PMNE-Wert der Arbeitsgruppe von Sugi ist (**Saitoh et al. 1995**).

Verglichen mit den Ergebnissen dieser beiden Arbeitsgruppen, liegen die von uns ermittelten PMNE-Werte mit $0,14 \mu\text{g/g}$ ($\approx 144 \mu\text{g/l}$) unterhalb der angegebenen Referenzbereiche für Erwachsene und sind mit den im Plasma bestimmten PMNE-Werten eher vergleichbar.

Für die im Stuhl gemessene PMNE und die im Blut ermittelte Leukozytenanzahl besteht eine signifikante Korrelation ($r= 0,465$; $p< 0,05$).

5.3 Das Verhalten der Elastaseaktivität bei Darmerkrankungen

5.3.1 Die Elastaseaktivität bei ausgewählten akuten gastrointestinalen Erkrankungen

Stellvertretend für die viralen Enteritiden wurde die durch Rotaviren verursachte Enteritis (Gruppe 5) analysiert. Rotaviren kommen ubiquitär vor. Sie weisen eine hohe Wirtsspezifität auf. Am häufigsten sind Kinder im Alter zwischen dem 6. und 24. Lebensmonat erkrankt. In aller Regel werden die Kinder durch Erbrechen und schleimig wässrige Durchfälle auffällig. Schwere Fälle sind durch Zottenverlust und Infiltration der submukösen Strukturen mit Entzündungszellen gekennzeichnet (**Hadorn 1991**).

Eine Korrelation zwischen dem klinischen Bild und dem morphologischen Schleimhautbefund scheint nicht zu bestehen (**Köhler et al. 1990**).

Bakteriell bedingte Enteritiden im Säuglings- und Kindesalter sind vorwiegend durch Salmonellen, Escherichia coli und Klebsiellen verursacht. Es konnte kein signifikanter Unterschied der PMNE-Werte in der Gruppe der bakteriellen Enteritiden und der Rotavirusenteritiden berechnet werden. Auch in Bezug auf die Kontrollgruppe wurde kein signifikanter Unterschied für diese Patientengruppen festgestellt (Tab. 5).

Für die Patienten der Gruppe 2 (Gastroenteritis ohne Erregernachweis) ist ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe vorhanden ($p < 0,05^\circ$). Die Ursache hierfür ist weder pathophysiologisch noch anhand der klinischen Symptomatik zu erklären. Weitere umfassendere Untersuchungen könnten eine Klärung dieser Problematik ermöglichen.

5.3.2 PMN-Elastaseaktivität im Stuhl bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Der Morbus Crohn ist eine durch T-Zellen vermittelte Erkrankung mit genetischer Prädisposition. Die gestörte mukosale Immunantwort auf Darmbakterien stellt das ätiopathogenetische Korrelat dar.

Durch die zunehmende Erforschung des menschlichen Genoms wurden 2001 erste Genorte identifiziert, die für die Entstehung des Morbus Crohn von Bedeutung sind. Von mehreren Autoren wurden Mutationen in der Perizentromer-Region des Chromosom 16 ("NOD-2 Gen") beschrieben, die bei ca. 20 % der Patienten nachzuweisen sind. Weitere mögliche Genorte für Morbus Crohn wurden auf den Chromosomen 5, 6, 12, 14 und 19 lokalisiert (**Shanahan 2002**).

Wie auch beim Morbus Crohn spielt bei der Colitis ulcerosa der Verlust der immunologischen Toleranz eine entscheidende Rolle. Aber auch eine gestörte Barrierefunktion und die damit gesteigerte Aufnahme proentzündlicher bakterieller Bestandteile sind verantwortlich für die Entstehung einer Colitis ulcerosa. Begünstigend für eine Entzündung der Darmschleimhaut soll sich die Mangelernährung der Kolonozyten aufgrund einer abnormen Kolonflora auswirken. Diese Mangelernährung wird ursächlich durch eine verminderte Bereitstellung von kurzkettigen Carbonsäuren begünstigt (**Campieri und Giordietti 2001**).

Bei Morbus Crohn korrelieren die erhöhten CRP-Werte gut mit der Entzündungsaktivität, die BSR dagegen ergab keine eindeutigen Resultate. Bei Patienten mit Colitis ulcerosa treten nur leichte CRP-Erhöhungen auf. Einige dieser Patienten haben sogar normale CRP-Werte (**Fagan et al. 1982**).

Für erwachsene Patienten mit CED in Remission werden von Saitoh et al. für die Colitis ulcerosa PMNE-Werte von 1,3-10,1 µg/g (Median 3,4 µg/g) und für den Morbus Crohn PMNE-Werte von 5,2 µg/g angegeben. Für die aktiven Formen der Colitis ulcerosa bestimmte diese Arbeitsgruppe PMNE-Werte von 54,8 µg/g und für den aktiven Entzündungsprozeß bei Morbus Crohn von 41,5 µg/g (**Saitoh et al. 1995**).

In den von uns durchgeführten Untersuchungen konnten die in der Literatur bereits beschriebenen signifikanten Unterschiede hinsichtlich der PMNE-Konzentration zwischen CED und Darmgesunden bestätigt werden ($p < 0,001$ °°°). Aufgrund der Kleinheit der Stichprobe wurde auf eine Aufschlüsselung in Morbus Crohn- und Colitis ulcerosa-Patienten verzichtet.

Die für die Patienten mit CED ermittelten PMNE-Werte sind im Vergleich mit den PMNE-Werten jeder anderen in dieser Arbeit analysierten Patientengruppe signifikant höher ($p < 0,001$ °°°).

Vergleicht man allerdings die Patienten der Gruppen 7 (CED) und 8 (Mukoviszidose), so zeigt sich eine um eine Zehnerpotenz niedrigere Signifikanz ($p < 0,01$ °°).

5.3.3 Die Elastaseaktivität bei KMPI

Die Kuhmilchproteinintoleranz (Gruppe 6) ist im Säuglingsalter eine wichtige Differentialdiagnose zu erregerbedingten Enteritiden im Kindesalter. Ursache dieser Erkrankung ist die Sensibilisierung gegenüber Kuhmilch. Folge sind akute oder chronische Durchfälle mit Malabsorption (**Hadorn 1991**).

Die Besonderheit dieser Patientengruppe stellt die Lokalisation der pathologischen Veränderung im Darmtrakt dar. Anders als bei den erregerbedingten Gastroenteritiden und den CED sind diese Veränderungen im Dünndarm lokalisiert.

Es war nicht möglich, einen signifikanten Unterschied der PMNE-Werte im Vergleich zu denen in der Kontrollgruppe bestimmten Werten oder in Bezug auf die PMNE-Werte einer anderen Patientengruppe zu bestimmen. Lediglich zur Gruppe der CED konnte ein signifikanter Unterschied ermittelt werden ($p < 0,001$ °°°).

Die Bestimmung der PMNE ist damit nicht geeignet, Rückschlüsse auf den Grad der Dünndarmschädigung zu ziehen.

Die Ursache scheint in der Ätiopathogenese der KMPI zu liegen. Schließlich wird bei der KMPI keine granulozytäre Reaktion ausgelöst, sondern es kommt zu einer T-Zell-Immunreaktion intraepithelial und submukös im Dünndarm. In seltenen Fällen kann auch eine Kolitis entstehen, die in der Sigmoidoskopie keinen Unterschied zu den Veränderungen bei Colitis ulcerosa aufzeigt (**Pichler 1996**).

5.3.4 Das Verhalten der Elastaseaktivität bei CF und pulmonalen Erkrankungen

Patienten mit Mukoviszidose haben neben den oft limitierenden pulmonalen Veränderungen eine ausgeprägte gastrointestinale Beteiligung. Eine schwerwiegende Komplikation der intestinalen Erkrankung stellt das distale intestinale Obstruktionssyndrom (DIOS) dar. Im Rahmen des DIOS werden auch Entzündungsmediatoren freigesetzt.

Die Mechanismen der Entstehung eines DIOS sind nicht genau geklärt. Es wird vermutet, daß die durch hohe Pankreasenzymdosen hervorgerufene Entzündung des Kolons diese Komplikation bei Mukoviszidose begünstigt (**Croft et al. 1995, Müller-Schenker und Belli 2001**).

Weder für die PMNE der Patienten mit Mukoviszidose noch für die PMNE der Patienten mit Bronchitis/Pneumonie wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe in der Höhe der gemessenen Werte gefunden. Ein signifikanter Unterschied in der Höhe der gemessenen PMNE-Werte liegt für beide Gruppen im Vergleich mit der CED-Patientengruppe vor. Obgleich der Signifikanzunterschied zwischen CED- und Mukoviszidose-Patienten um eine Zehnerpotenz niedriger ausfällt (Tab.5). Möglicherweise spielt die chronische Entzündung der intestinalen Schleimhaut im Rahmen eines DIOS bei Mukoviszidose-Patienten eine wichtige Rolle. In einer Arbeit von Smyth et al. wurde in der intestinalen Lavageflüssigkeit von Mukoviszidose-Patienten mit DIOS im Vergleich mit einer Kontrollgruppe neben signifikant höheren IL-8,

IL-1 β , IgG, IgM und Albumin auch eine signifikant höhere PMN-Elastasekonzentration gemessen. Keinen Unterschied fanden die Autoren für α 1-Antitrypsin und Immunglobulin A. Die Höhe der Pankreasenzymsubstitution nimmt laut diesem Autorenkollektiv nur Einfluß auf den IgM-Wert (**Smyth et al. 2000**).

Nicht zu vernachlässigen ist der Tatbestand, daß das Sputum von Mukoviszidosepatienten eine sehr hohe Konzentration an neutrophilen Proteasen und Bakterien aufweist. So wird für die PMNE im Sputum eine Konzentration von $180,5 \pm 31,1 \mu\text{g/g}$ (Range 34,2-411 $\mu\text{g/g}$) und für das Kathepsin G von $29,7 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$ angegeben (**Schuster et al. 1995**).

Man kann also annehmen, daß beim Verschlucken von Sputum trotz Einfluß von Magensäure bei der Magenpassage eine relevante Menge an proteolytischem Material in den Darmtrakt gelangt. Das proteolytische Material ist besonders reich an PMNE und Bakterientoxinen und wird auf diesem Weg via Faeces mit ausgeschieden. Die Höhe der im Stuhl gemessenen PMNE könnte auf diese Weise beeinflusst werden. Arbeiten, welche diese Hypothese bestärken bzw. widerlegen, liegen offenbar bisher noch nicht vor.

Andere Arbeitsgruppen beschreiben eine Häufung im Auftreten von CED und Adenokarzinomen bei Mukoviszidosepatienten (**Fitzsimmons 1993**). Auch diese Aspekte könnten sich in höheren PMNE-Werten im Stuhl niederschlagen.

5.4 Die Bewertung der Leukozytenwerte in den einzelnen Patientengruppen

Hochsignifikante Unterschiede ($p < 0,001$ °°°) in der Höhe der Leukozytenwerte konnten für die Patienten der Gruppe 4 (Erregernachweis ohne Enteritis) und die Patienten der Gruppen 5 (Rotavirusenteritis) und 6 (KMPI) aufgezeigt werden. Aufgrund der vorliegenden Untersuchungsergebnisse ist eine ursächliche Klärung dieses Sachverhaltes nicht möglich.

Die Leukozytenwerte der Kontrollgruppe wiesen lediglich im Vergleich mit Gruppe 4 einen signifikanten Unterschied ($p < 0,01$ °°) auf.

Erwähnenswert ist die Tatsache, daß kein signifikanter Unterschied in der Höhe der Leukozytenzahl im Vergleich zwischen Kontrollgruppe und CED-Patienten nachzuweisen ist. Aus der Literatur ist jedoch bekannt, daß insbesondere bei Patienten mit Colitis ulcerosa die Entzündungsparameter im akuten Schub im Plasma verzögert oder kaum ansteigen (**Adeyemi und Hodgson 1992**).

Basierend auf den Kenntnissen aus der Literatur kann man postulieren, daß die Messung von Entzündungsparametern in den Faeces bei CED zumindest im Rahmen der Verlaufskontrolle spezifischer ist als die Bestimmung der Entzündungsparameter im Blut (**van der Sluys Veer et al. 1999**).

6 Zusammenfassung

Die PMNE ist ein spezifischer Marker der Granulozyten. Sie unterscheidet sich strukturell klar von der Elastase anderer Zellen. Die PMNE wird in den azurophilen Granula der Leukozyten gebildet und bei Entzündungen freigesetzt. Eine wesentliche Aufgabe der PMNE besteht im proteolytischen Abbau von Phagozytosematerial.

Bei Zellzerstörung austretende PMNE wird in der Regel durch die Antiproteasen α_1 -AT und α_2 -Makroglobulin schnell inhibiert (**Havemann und Gramse 1984, Olsson et al. 1978**).

Die Bindung an α_2 -Makroglobulin ist deutlich weniger ausgeprägt, und der so gebildete Inhibitor-Komplex wird sehr schnell aus der Blutbahn eliminiert (**Neumann et al. 1984**).

Durch verschiedene Arbeitsgruppen wurde die PMNE-Bestimmung hinsichtlich der Sensitivität bei Entzündungen untersucht. Verglichen mit dem C-reaktiven Protein und Parametern des weißen Blutbildes erreicht die im Plasma bestimmte Elastase eine Sensitivität von 100 % (**Lang et al. 1989**).

Fischbach et al. bestimmten 1987 erstmals die PMNE im Stuhl bei Patienten mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn (**Fischbach et al. 1987b**).

In den Arbeiten von Adeyemi, Saitoh et al. und Sugi et al. wurde in den Jahren von 1992 bis 1996 ebenfalls das Verhalten der PMNE bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen untersucht. Zusätzlich bestimmte man weitere Parameter wie das Lysozym, das Lactoferrin, das α_1 -Antitrypsin und die Immunglobuline. Alle Autoren gehen davon aus, daß die Elastase im Stuhl nicht als Protease-Inhibitor-Komplex vorliegt (**Adeyemi und Hodgson 1992, Saitoh et al. 1995, Sugi et al. 1996**). Den Arbeiten gemeinsam ist die Aussage, daß die Messungen der Entzündungsparameter im Stuhl zur Diagnostik und zum follow-up der CED geeignet sind (**van der Sluys Veer et al. 1999**). Dies konnte durch die eigenen Untersuchungen, obwohl an einer kleinen Patientengruppe, bestätigt werden.

Die Untersuchung der PMNE in den übrigen 7 Patientengruppen zeigt, daß die von uns verwendete Methode zur Differenzierung zwischen den einzelnen

Krankheitsbildern nicht geeignet zu sein scheint. Allerdings wiesen alle Patientengruppen im Vergleich zur CED-Gruppe signifikant niedrigere PMNE-Werte im Stuhl auf ($p < 0,001^{***}$). Die PMNE-Werte der Patienten mit Mukoviszidose weisen einen um eine Zehnerpotenz geringeren Unterschied auf ($p < 0,01^{**}$). Nur in der Patientengruppe 2 (Gastroenteritis ohne Erregernachweis) wurde ebenfalls, wenn auch ein geringerer signifikanter Unterschied gefunden ($p < 0,05^{\circ}$).

Für die Kontrollgruppe wurde ein PMNE-Mittelwert von 144,2 $\mu\text{g/l}$ (Median 87,2 $\mu\text{g/l}$) ermittelt.

Die Korrelationsuntersuchungen ergaben, daß zwischen CRP und der BSR keine statistisch signifikante Beziehung besteht. Nur in der Kontrollgruppe wurde eine Korrelation zwischen Leukozytenanzahl im Blut und im Stuhl gemessener PMNE ermittelt ($r = 0,465$; $p < 0,05$). Für die Patientengruppe 7 (CED) wurde eine negative Korrelation zwischen PMNE und Leukozytenanzahl bestimmt ($r = -0,440$; $p < 0,05$).

Neuere Untersuchungen haben dem Calprotectin als Parameter für das intestinale Maß der Entzündung besondere Bedeutung beigemessen. Nach Angaben von Olafsdottir et al. kann es nicht nur zur Beurteilung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen herangezogen werden, sondern dient auch zur Unterscheidung zwischen funktionellem und organisch bedingten Bauchschmerz (**Olafsdottir et al. 2002**).

Auch das Lactoferrin scheint aufgrund seiner Stabilität im Stuhl und seiner einfachen Nachweisbarkeit ein geeigneter Marker zur Bestimmung der intestinalen Entzündungsaktivität zu sein. Die Lactoferrin-Bestimmung im Rahmen verschiedener akuter bakterieller gastrointestinaler Erkrankungen wie Vibrio cholerae- und Shigellen-Infektionen hat aufgrund der Persistenz von höheren Lactoferrin-Spiegeln gezeigt, daß diese erhöhten Lactoferrin-Spiegel die Entstehung von chronischen Entzündungen im Bereich des Rektums anzeigen können (**Raqib et al. 2000**).

Die Vielzahl der zur Zeit untersuchten Marker zur Bestimmung des Entzündungsgrades der Darmschleimhaut verdeutlicht, daß der ideale Marker bislang noch nicht gefunden wurde. Mit Zunahme der Kenntnis der Entzün-

dungskaskade bei entzündlichen Darmerkrankungen wird es in Zukunft sensitivere und spezifischere Marker zur Beurteilung der entzündlichen Darmveränderungen geben. Pathophysiologisch bedeutsam scheinen die Marker der neutrophilen Granulozyten zu sein, wobei dem Calprotectin und dem Lactoferrin derzeit die meiste Bedeutung beigemessen wird (**Poullis et al. 2002, Kayazawa et al. 2002**).

7 Literaturverzeichnis

1. Adeyemi EO, Hodgson HJ: Fecal elastase reflects disease activity in active ulcerative colitis. *J Gastroenterol Oslo* 27 (1992) 139-142
2. Bager PM, Landschützer E, Knoth H, Kümmer F: Elastase-Inhibitor-komplexe in der Differentialdiagnose von Pleuraergüssen. *Lab Med* 7 (1983) 106-108
3. Beeken WL, Busch HJ, Sylwester DL: Intestinal protein loss in Crohn's disease. *Gastroenterology* 62 (1972) 207-215
4. Braegger CO, Nicholls S, Murch SH, Stephens S, MacDonald TT: Tumour necrosis factor alpha in stool as a marker of intestinal inflammation. *Lancet* 339 (1992) 89-91
5. Brandtzaeg P, Nilssen DE, Rognum TO, Thrane PS: Ontology of the mucosal immune system and IgA deficiency. *Gastroent Clin N Amer* 20 (1991) 397-439
6. Buderus S, Lentze MJ: Fäkales Lactoferrin: Marker für das Monitoring von pädiatrischen Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. *Monatsschr Kinderheilkd* 150 (2002) 384
7. Buderus S, Lohmann N, Lentze MJ: Evaluation eines neuen Parameters zur Messung intestinaler Entzündungsreaktionen bei Kindern: Fäkales Lactoferrin. *Monatsschr Kinderheilkd* 150 (2002) 378
8. Campieri M, Giondetti P: Bacteria as the cause of ulcerative colitis. *Gut* 48 (2001) 132-135
9. Croft NM, Marshall TG, Ferguson A: Gut inflammation in children with cystic fibrosis on high-dose enzyme supplements. *Lancet* 346 (1995) 1265-1267
10. Dhote R, Dhote-Burger P, Thevenot T, Devaux JY, Beades E, Richard B, Christoforov B: Polymorphonuclear leukocyte-elastase in Crohn's disease: correlation with 99m technetium hexamethyl propylene amine oxime leukocyte scintigraphy. *J Clin Gastroenterol* 31 (2000) 152-155

11. Dudenhausen JW, Langner K, Sonmez M: Elastase der polymorphkernigen Granulozyten. Bestimmung im Plasma während der Schwangerschaft und nach vorzeitigem Blasensprung. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 47 (1987) 597-600
12. Duswald KH, Jochum M, Schramm W, Fritz H: An indicator of pathobiochemical alteration in septicemia after abdominal surgery. *Surgery* 98 (1985) 892-899
13. Duswald KH: Zur Pathobiochemie der Leukozytenelastase und ausgewählter Plasmaproteine bei Sepsis nach abdominalchirurgischen Eingriffen. G-I-T Verlag Ernst Giebeler, Darmstadt, 1983, S. 25-27
14. Eley BM, Cox SW: A 2-year longitudinal study of elastase in human gingival crevicular fluid and periodontal attachment loss. *J Clin Periodontol* 23 (1996) 681-692
15. Fagan EA, Dyck RF, Maton PN, Hodgson HJ, Chadwick VS, Petrie A, Pepys MB: Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest* 12 (1982) 351-359
16. Fagerhol MK: Calprotectin, a fecal marker of organic gastrointestinal abnormality. *Lancet* 356 (2000) 1783-1784
17. Fink R, Dancygier, H: Das Immunsystem des Gastrointestinaltraktes. *Praxis und Klinik* 2 (1986) 93-103
18. Fischbach W, Becher W, Mössner J, Koch W, Reiners C: Fecal alpha-1-antitrypsin and excretion of 111-indium granulocytes in assessment of disease activity in chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 28 (1987a) 386-393
19. Fischbach W, Becher W, Mössner J, Ohlemüller H, Koch W, Börner W: Leucocyte elastase in chronic inflammatory bowel disease : A marker of inflammatory activity. *Digestion* 37 (1987b) 88-95
20. Fitzsimmons SC : The changing epidemiology of cystic fibrosis. *J Pediatr* 122 (1993) 1-9

21. Genth E: Labormedizinische Diagnostik rheumatischer Erkrankungen. Internist 34 (1983) 817-824
22. Glickman RM: Inflammatory bowel disease In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 10th edition, New York, 1987
23. Hadorn HB: Erkrankungen der Abdominalorgane. In: Betke K, Künzer W, Schaub J (Hrsg.): Keller/Wiskott Lehrbuch der Kinderheilkunde. Georg Thieme, Stuttgart, New York, 1991, S.823-827
24. Havemann K, Gramse M: Physiology and pathophysiology of neutral proteases. In: Hörl H, Heideland A (Eds.): Proteases. Plenum Publ. Corp., 1984
25. Höffler D, Shah PM: C-reaktives Protein-die diagnostische Reichweite. Georg Thieme, Stuttgart, New York, 1997
26. Hüsler J, Zimmermann H: Statistische Prinzipien für medizinische Projekte. 3. Auflage, Hans Huber Verlag, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle, 2001
27. Janoff A, Scherer J: Mediators of inflammation in leukocyte lysosomes. J Exp Med. 128 (1968) 1137-1151
28. Janoff A: Purification of human granulocyte elastase by affinity chromatography. Lab Invest 29 (1973) 458-461
29. Jochum M, Fritz H, Nast-Kolb D, Inthorn D: Granulozyten-Elastase als prognostischer Parameter. Dt Ärzteblatt 87 (1990) 487-491
30. Kayazawa M, Saitoh O, Kojima K, Nakagawa K, Tanaka S, Tabata K, Matsuse R, Uchida K, Hoshimoto M, Hirata I, Katsu K: Lactoferrin in whole gut lavage fluid as a marker for disease activity in inflammatory bowel disease: comparison with other neutrophil-derived proteins. Am J Gastroenterol 97 (2002) 360-369
31. Klass HJ, Neale G: Serum and fecal lysozyme in inflammatory bowel disease. Gut 19 (1978) 233-239

32. Köhler T, Erben U, Wiedersberg H, Bannert N: Histologische Befunde der Dünndarmschleimhaut bei Rotavirusinfektionen im Säuglings- und Kleinkindalter. *Kinderärztliche Praxis* 58 (1990) 323-327
33. Lang H, Dreher M, Heubner H: Diagnostische Validität der Plasma-Elastase als prädiktiver, biochemischer Marker für infektiöse bzw. entzündliche Komplikationen. *Dt Ges Klin Chem* (1989) 110-116
34. Lazarus GS, Daniels JR, Brown RS, Bladen HA, Fullmer HM: Degradation of collagen by human granulocyte collagenolytic system. *J Clin Invest* 47 (1968) 2622-2629
35. Matsui N, Morita N, Noshima S, et al.: Polymorphonuclear leucocyte elastase (PMNE) levels in surgical patients with postoperative infections. *Nippon-Geka-Gakkai-Zashi* 92 (1991) 1419-1425
36. Mold C, Rodgers CP, Richards RL, Alving CR, Gewürz H: Interaction of CRP with liposomes. III. Membrane requirements for binding. *J Immunol* 126 (1981) 856-860
37. Müller-Schenker B, Belli DC: Gastrointestinale Manifestation. In: Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni MH (Hrsg.): *Cystische Fibrose*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York usw., 2001, S. 381-400
38. Neumann S, Gunzer G, Hennrich N, Lang H: "PMN-elastase assay": enzyme immunoassay for human polymorphonuclear elastase complexed with alpha 1-proteinase inhibitor. *J Clin Chem Clin Biochem* 22 (1984) 693-697
39. Neumann S, Lang H: Entzündung. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg.): *Lehrbuch der klinischen Chemie und Pathobiochemie*, 3. Neubearb. Auflage, Schattauer, Stuttgart, New York, 1995, S. 1285-1287
40. Nützenadel W : Erkrankungen des Verdauungstraktes. In: Koletzko B (Hrsg): *von Harnack Kinderheilkunde*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2000
41. Ohlsson K, Ohlsson I: The neutral proteases of human granulocytes. Isolation and characterization of granulocyte elastase. *Eur J Biochem* 42 (1974) 519-526

42. Ohlsson K, Olsson AS: Immunoreactive granulocyte elastase in human serum. *Z Physiol Chem* 359 (1978) 1529-1531
43. Ohlsson K: Properties of leukocytic elastase. *Clin Chem Acta* 32 (1971) 399-402
44. Olafsdottir E, Aksnes L, Fluge G, Berstad A: Fecal calprotectin levels in infants with infantile colic, healthy infants, children with inflammatory bowel disease, children with recurrent abdominal pain and healthy children. *Acta Paediatr* 91 (2002) 45-50
45. Olsson I, Odeberg H, Weiss J, Elsbach P: Bacterial cationic proteins of human granulocytes. In: Havemann J (Ed.): *Neutral Proteases*. Baltimore, München, 1978
46. Opie EL: Enzymes and antienzymes of inflammatory exsudates. *J Exp Med* 7 (1905) 316-321
47. Opie EL: Intracellular digestion. The enzymes and antienzymes concerned. *Physiol Rev* (1922) 552-558
48. Oremek GM, Schneider D: PMN-Elastase. Ein Entzündungsparameter in der Labordiagnostik. *mta* 10 (1995) 273-278
49. Peters KM, Koberg K, Kehren H, Zilkens KW: Die PMN-Elastase als Marker in der Diagnostik und Verlaufskontrolle von Knochen- und Gelenkinfektionen. *Unfallchirurg* 94 (1991) 376-379
50. Pichler WJ: Nahrungsmittelallergien. In: Peter HH, Pichler WJ (Hrsg.): *Klinische Immunologie*. 2. Auflage, Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1996, S.671-681
51. Poullis A, Foster R, Northfield TC, Mendall MA: Review article: Fecal markers in assessment of activity in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 16 (2002) 675-681
52. Qadri F, Raqib R, Ahmed F, Rahman T, Wenneras C, Das SK, Alam NH, Mathan MM, Svennerholm AM: Increased levels of inflammatory mediators in children and adults infected with *Vibrio cholerae* O1 and O139. *Clin Diagn Lab Immunol* 9 (2002) 221-229

53. Raqib R, Mia SM, Qadri F, Alam TI, Alam NH, Chowdhury AK, Mathan MM and Andersson J: Innate immune responses in children and adults with Shigellosis. *Infect Immun* 68 (2000) 3620-3629
54. Remmele W: *Kolon und Rectum Pathologie*. Band 2. Springer, Berlin, 1984
55. Roseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjonsby H: Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J Gastroenterol* 27 (1992) 793-798.
56. Roseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK: Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 34 (1999) 50-54.
57. Roth J, Goebeler M, Sorg C: S100A8 and S100A9 in inflammatory diseases. *Lancet* 357 (2001) 1041
58. Rugtveit J, Fagerhol MK: Age-dependent variations in fecal calprotectin concentrations in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 34 (2002) 323-325
59. Saitoh O, Sugi K, Matsuse R, Uchida K, Matsumoto H, Nakagawa K, Takada K, Yoshizumi M, Hirata I, Katsu K: The forms and the levels of fecal PMN-elastase in patients with colorectal diseases. *Am J Gastroenterol* 90 (1995) 388-393
60. Saverymuttu SH, Camilleri M, Rees H, Lavender JP, Hodgson HJ, Chadwick VS: Indium 111-granulocyte scanning in the assessment of disease extent and disease activity in inflammatory bowel disease. A comparison with colonoscopy, histology, and fecal indium 111-granulocyte excretion. *Gastroenterology* 90 (1986) 1121-1128
61. Schmut O, Reich ME, Schumann G: PMN-Elastase-Bestimmung in der Tränenflüssigkeit bei Ulcus corneae. *Klin Mbl Augenheilkunde* 188 (1986) 593-595

62. Schuster A, Fahy JV, Ueki I, Nadel JA: Cystic fibrosis sputum induces a secretory response from airway gland serous cells that can be prevented by neutrophil protease inhibitors. *Eur Respir J* 8 (1995) 10-14
63. Seyfarth M, Herbst EW: Schleimhautimmunität. In: Peter HH, Pichler WJ (Hrsg.): *Klinische Immunologie*. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1996
64. Shanahan F: Crohn's disease. *Lancet* 359 (2002) 62-69
65. Siegel J, Osmand AP, Wilson MF, Gewürz H: Interactions of C-reactive protein with the complement system. II. C-reactive protein-mediated consumption of complement by poly-L-lysine polymers and other polycations. *J Exp Med* 142 (1975) 709-721
66. Sitzmann FC, Dockter G: Gastroenterologie. In: Sitzmann FC (Hrsg.): *Pädiatrie*. Hippokrates, Stuttgart, 1995, S. 300-301
67. Smyth RL, Croft NM, O' Hea U, Marshall TG, Ferguson A: Intestinal inflammation in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 82 (2000) 394-399
68. Stöffler A, Baas H, Fischer PA : PMN-Elastase im Liquor in der Diagnostik akut entzündlicher ZNS-Erkrankungen. *Der Nervenarzt* 60 (1989) 420-424
69. Stoochman LM: Adhesion molecules controlling lymphocyte migration. *Cell* 56 (1989) 907-910
70. Sugi K, Saitoh O, Hirata I, Katsu K: Fecal lactoferrin as a marker for disease activity in inflammatory bowel disease: Comparison with other neutrophil derived proteins. *Am J Gastroenterol* 91 (1996) 927-934
71. Thomas DW, Sinatra FR, Merritt RJ: Random fecal alpha-1-antitrypsin concentration in children with gastrointestinal disease. *Gastroenterology* 80 (1981) 776-782
72. Thomas L (Hrsg.): *Labor und Diagnose*. Medizinische Verlagsgesellschaft Marburg, 1995

73. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Forgacs I, Bjarnason I: Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterology* 123 (2002) 450-460
74. Trinder P: Determination of blood glucose using an oxidase-peroxidase system with a non-carcinogenic chromogen. *J Clin Path* 22 (1969) 158-161
75. van der Sluys Veer A, Biemond I, Verspaget HW, Lamers CB: Fecal parameters in the assessment of activity in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 230 (1999) 106-110
76. Westergren A: The technique of the red cell sedimentation reaction. *Amer Res Tuberc* 14 (1926) 94-101
77. Zeitz M: Der Darm als immunologisches Organ. In: Gerok W (Hrsg.): *Gastroenterologie*. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1992

8 Tabellenanhang

1. Gruppe 1: Kontrollgruppe (Darmgesunde)

Nr.	Patienten-Nr.	Stuhlelastase ($\mu\text{g/l}$)	Leukozyten (Gpt/l)	CRP Klasse	BSR Klasse
1	41	65,5	6,7	1	3
2	61	194,7	10,4		
3	84	44,1	8,5	2	1
4	94	354,5	10,8	2	2
5	98	127,1	10	1	
6	142	27	5,6	1	
7	143	276,6	10,6	1	2
8	144	279,4	27,7	1	2
9	148	110,3	8,7	1	1
10	169	171,4	9,1	1	1
11	184	170,1	8,8	2	2
12	188	375,7	7,7	2	
13	201	16,8	12,9	1	2
14	203	705	11,5	1	
15	205	33,6	6,4	2	2
16	237	82,5	5,9	1	1
17	238	21,2	7,1	1	
18	252	90	10,8	1	1
19	257	76	8,1	1	
20	259	17,4	8	1	
21	292	201,9	12,2	2	
22	296	0,1	4,1	1	1
23	310	48,5	12	1	2
24	340	77,9	13,2	1	
25	343	84,4	8	2	
26	345	98,1	10,2	1	

Tab. 7: Kontrollgruppe (Darmgesunde)

Gruppe 2: Gastroenteritis ohne Erregernachweis

Nr.	Patienten-Nr.	Stuhlelastase ($\mu\text{g/l}$)	Leukozyten (Gpt/l)	CRP Klasse	BSR Klasse
1	1	2656,7	12,5	1	
2	2	33,7	5,2	2	2
3	13	179,3	12,7	4	3
4	17	89,7	11,8	1	
5	27	86,8	15,7	1	
6	37	17,1	2,9	1	
7	101	194,4	5,6	1	3
8	108	120,7	8,4	1	
9	109	18,3	7,9	2	2
10	129	181,3	10,2	1	1
11	162	1017	14,6	2	1
12	186	570,9	9,1	2	3
13	192	104,9	12	2	1
14	194	719,2	8	3	3
15	200	0	6,4	1	2
16	211	132,2	11,9	1	
17	216	458,6	9,1	2	

Nr.	Patienten-Nr.	Stuhlelastase ($\mu\text{g/l}$)	Leukozyten (Gpt/l)	CRP Klasse	BSR Klasse
18	228	351,4	6,2	2	
19	231	294,7	14,9	3	
20	288	154,4	12,1	1	
21	311	258,6	5,4	1	1
22	320	346,4	9,3	1	
23	349	1200,8	23	2	
24	351	153,4	10,7	1	1

Tab. 8: Gastroenteritis ohne Erregernachweis

Gruppe 3: Enteritis mit Erregernachweis

Nr.	Patienten-Nr.	Stuhlelastase ($\mu\text{g/l}$)	Leukozyten (Gpt/l)	CRP Klasse	BSR Klasse
1	7	22,4	11,9	1	2
2	19	77,9	9,9	1	1
3	28	25,5	9,4	1	
4	47	129,1	7,2	1	1
5	48	260,4	10,1	1	
6	60	352,2	7,1	3	3
7	63	145,1	5,7	1	3
8	79	733,2	10,8	1	
9	82	14,7	9,3	3	3
10	87	145,8	11,3	1	3
11	104	279,8	6,5	2	2
12	112	57,6	8,2	1	1
13	115	57,2	10,9	2	1
14	120	62,3	8,8	3	3
15	172	332,2	10,6	1	1
16	176	607,6	12,1	1	1
17	202	119,2	7,1	1	
18	223	10533,2	14,6	1	2
19	249	256,9	12,4	4	3
20	264	145	13,6	1	
21	284	178,8	8,8	2	3
22	309	127,4	8,9	4	3
23	318	28	13,3	2	

Tab. 9: Enteritis mit Erregernachweis

Gruppe 4: Erregernachweis ohne Enteritis

Nr.	Patienten-Nr.	Stuhlelastase ($\mu\text{g/l}$)	Leukozyten (Gpt/l)	CRP Klasse	BSR Klasse
1	5	1001,5	4,5	2	3
2	6	442,5	12,9	1	
3	11	49,1	7,1	1	1
4	14	123,3	14,8	3	3
5	18	1465,5	5,9	1	1
6	25	67,1	7,7	1	
7	51	65,4	5,1	1	1
8	96	94,3	9,1	3	3
9	99	91,3	4,3	2	2
10	102	81,3	4,7	2	1
11	110	18,7	6,2	2	3
12	125	79,2	7,3	2	1
13	175	49,3	5,2	1	1
14	191	263,6	11,1	2	2

Nr.	Patienten-Nr.	Stuhlelastase ($\mu\text{g/l}$)	Leukozyten (Gpt/l)	CRP Klasse	BSR Klasse
15	230	159,1	6,8	1	1
16	260	16,5	10,1	2	1
17	262	63,3	9,6	1	2
18	285	73,3	6	1	2
19	289	95,1	5,9	1	1
20	304	37,4	8	2	2
21	341	58,9	6	1	
22	356	8,8	4,6	1	1

Tab. 10: Erregernachweis ohne Enteritis

Gruppe 5: Rotavirusenteritis

Nr.	Patienten-Nr.	Stuhlelastase ($\mu\text{g/l}$)	Leukozyten (Gpt/l)	CRP Klasse	BSR Klasse
1	24	660,2	15,3	2	1
2	32	69,8	10,6	1	
3	39	234,9	11	1	1
4	42	833,2	10,7	2	
5	44	187,5	10,4	1	
6	54	0	6,4	1	
7	66	32,4	9,2	1	1
8	72	271,4	8,3	2	2
9	76	147	3,6	1	1
10	83	53,4	19,4	1	
11	88	107,8	8		
12	91	417,7	11,7	1	
13	92	147,8	10,9	1	1
14	93	482	12,6	2	
15	95	31,5	10,9	2	
16	111	285,8	13,1	1	
17	121	90,6	10,5	1	2
18	127	2224	15,9	1	
19	131	328,5	9,7	2	2
20	146	85,2	5,3	2	1
21	156	47,8	8,6	3	3
22	160	103,3	8,6	2	1
23	168	349,8	4,9	1	1
24	177	205,5	9,4	3	3
25	195	146,1	14,7	2	2
26	197	348,3	14	4	3
27	206	3,1	5,9	1	2
28	207	85,7	6,8	1	1
29	210	99,9	18,9	1	1
30	215	114,6	9,7	1	
31	219	105,3	5,1	1	
32	222	75,3	8,9	1	2
33	227	325,2	15,8	1	3
34	246	327,1	13,1	1	1

Nr.	Patienten-Nr.	Stuhlelastase (µg/l)	Leukozyten (Gpt/l)	CRP Klasse	BSR Klasse
35	253	161,3	3,7	2	
36	274	155,3	12,3	1	
37	279	248,7	11,2	1	1
38	294	360,1	8,5	1	2
39	313	56,4	10,5	4	3
40	319	206,8	16,7	4	3
41	323	54,2	12,8	1	
42	328	48	13,9	2	
43	334	12,2	6,9	1	
44	348	150,9	8,8	2	
45	350	94,1	18,2	2	2

Tab. 11: Rotavirusenteritis

Gruppe 6: Kuhmilchproteinintoleranz

Nr.	Patienten-Nr.	Stuhlelastase (µg/l)	Leukozyten (Gpt/l)	CRP Klasse	BSR Klasse
1	23	199,5	9,3	1	2
2	34	81,8	11,6	1	1
3	38	83,6	8	2	2
4	40	154	17,7	1	1
5	43	100,4	7,7		
6	45	147,3	12,5		
7	46	98,9	9,6	1	2
8	50	110,9	10,8	2	1
9	58	137	15,6	2	2
10	116	2544,2	4,1	2	2
11	117	91,7	8,1	1	2
12	118	106	12,5	1	2
13	134	345,2	26,1	1	3
14	140	130,6	11,4	1	1
15	145	245,5	6,9	1	1
16	152	24,3	9,5	1	1
17	182	81,6	9,4	1	2
18	204	35,9	13,8	1	2
19	209	455,8	12,1	1	1
20	213	5346,4	8,8	3	3
21	218	54,2	11,4	1	
22	220	1026,4	10,6	1	
23	221	91,9	7,7	1	
24	224	29,9	8,2	1	2
25	245	71,1	5	2	
26	270	262,5	5,1	1	1
27	271	176,1	12	2	
28	272	445,6	11,5	2	
29	273	3850,6	12,6	1	
30	277	68,4	13,5	1	1
31	287	663	11	1	
32	291	45,2	8,3	1	1
33	303	92,2	9,1	1	
34	316	23,4	14,5	2	2
35	322	26,5	10,9	2	
36	327	6,23	11,1	1	
37	329	13,1	14,2	1	
38	355	175,7	3	1	

Tab. 12: Kuhmilchproteinintoleranz

Gruppe 7: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Nr.	Patienten-Nr.	Stuhlelastase ($\mu\text{g/l}$)	Leukozyten (Gpt/l)	CRP Klasse	BSR Klasse
1	30	358,4	9,9	4	3
2	53	14,2	7,2	1	3
3	70	4474,9	6,5	4	3
4	100	4310,3	6,8	3	3
5	105	1236,1	8,6	3	1
6	106	3324,1	7,4	2	3
7	137	2876,1	11,1	2	2
8	138	1121,5	9,3	2	2
9	139	2961,8	12,9	2	2
10	151	2872,5	5,6	3	3
11	179	4628,8	3,8	1	3
12	254	1547,8	9	4	3

Tab. 13: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Gruppe 8: Mukoviszidose

Nr.	Patienten-Nr.	Stuhlelastase ($\mu\text{g/l}$)	Leukozyten (Gpt/l)	CRP Klasse	BSR Klasse
1	9	127,2	10,7	2	2
2	55	25,5	6,7	4	3
3	57	173,5	8	2	2
4	75	981,7	12,1	1	3
5	114	2186,4	8,2	2	3
6	130	10,9	3,9	3	3
7	185	190,9	5	1	1
8	261	72	8,4	2	2
9	336	9,3	10	1	
10	346	217,1	8	1	3

Tab. 14: Mukoviszidose

Gruppe 9: Bronchitis/ Pneumonie

Nr.	Patienten-Nr.	Stuhlelastase ($\mu\text{g/l}$)	Leukozyten (Gpt/l)	CRP Klasse	BSR Klasse
1	21	15,5	18,1	2	2
2	26	25,9	16,8	2	3
3	29	295,2	8,4	3	3
4	65	36,1	5,6	1	2
5	69	73,7	8,3	2	
6	73	1944,1	6,9	1	2
7	77	0	3,6	2	
8	80	81,6	7,3	1	2
9	81	88	15,7	4	3
10	126	37,4	9,5	1	1
11	128	163,9	23,8	4	3
12	132	275,4	21,6	2	3
13	133	207	4,4	2	2
14	141	973,3	11,8	1	3
15	147	108,4	7,3	1	3
16	155	63,2	4,3	1	1
17	158	84,9	18,2	1	2
18	163	405,6	6,6	1	1
19	165	10,9	9,8	1	2
20	171	66,7	8,6	1	1

Nr.	Patienten-Nr.	Stuhlelastase ($\mu\text{g/l}$)	Leukozyten (Gpt/l)	CRP Klasse	BSR Klasse
21	174	287,4	12,1	2	2
22	226	2049,3	7,2	1	
23	239	68,5	6,5	2	
24	240	14,8	5,5	2	2
25	243	81,8	8,2	2	
26	244	81,6	5,3	2	
27	256	141,2	11,5	2	2
28	265	256	9,8	1	
29	269	17,4	12,4	1	
30	275	361,3	11,6	3	3
31	278	115,9	4,8	2	
32	282	48	5	1	
33	290	91,1	7,7	1	1
34	293	113,6	7,4	2	1
35	297	11,6	19,6	2	
36	298	213	21,5	4	1
37	299	77,7	10,3	1	2
38	302	207,5	11,1	1	
39	306	113	16,2	2	2
40	312	20,3	4,7	2	2
41	317	1093,9	12,7	2	3
42	326	623,7	8,2	1	1
43	335	922	7,8	1	
44	339	75,2	12,3	2	3
45	347	539,7	18,7	2	2
46	353	1335,6	8,2	2	1

Tab. 15: Bronchitis/ Pneumonie

Urdaten

Nr.	Diagnosegruppe	Pat.-Nr.	Geschlecht	Geburtsjahr	CRP (mg/l)	PMN-Elastase im Stuhl (µg/l)	Leukozyten (Gpt/l)	Diff. BB: Eosinophile	Stab	Seg	Lymph	Mono	Lymphoid	BSR (mm/h)	IgA (g/l)	IgM (g/l)	IgG (g/l)	ASAT (nmol/lxs)	ALAT (nmol/lxs)	GGTP (nmol/lxs)	Ephorese relative %	Hämoglobin (mmol/l)	Hämatokrit (l/l)	Thrombozyten (Gpt/l)
1	1	41	w	1995	<5	65,5	6,7	0,02	0	0,37	0,54	0,06	0,01	50/95	0,22	0,77	6,1	373	190	208		5,8	0,28	639
2	1	61	m	1995		194,7	10,4	0,02	0,01	0,59	0,33	0,04	0,01					533	696	112		7,3	0,34	534
3	1	84	m	1995	5,2	44,1	8,5	0,01	0	0,28	0,66	0,05	0	6/16				546	286	200		6,7	0,31	345
4	1	94	w	1995	6,9	354,5	10,8	0,02	0	0,15	0,77	0,02	0	10/25	0,16	0,62	3,9	700	351		ja, Alb, 65,8	6,9	0,31	653
5	1	98	w	1994	<5	127,1	10	0,02	0	0,26	0,68	0,04	0					651	313	205		7,3	0,33	413
6	1	142	w	1987	<5	27	5,6	0,05	0	0,29	0,51	0,09	0,05		1,3	2,06	10	432	350	201	ja, Alb, 63,6	8,8	0,42	287
7	1	143	w	1994	<5	276,6	10,6	0,01	0	0,25	0,66	0,08	0	12/25				665	574	482	ja, Alb, 70,7	6,4	0,3	577
8	1	144	m	1995	<5	279,4	27,7	0,01	0,05	0,59	0,22	0,11	0,01	11/30				751	232	956		12,4	0,59	213
9	1	148	w	1994	<5	110,3	8,7	0,04	0	0,28	0,62	0,06	0	5/12				330	282	426		6,5	0,31	432
10	1	169	w	1995	<5	171,4	9,1	0,06	0	0,26	0,61	0,07	0	3/8				447	152	201		10,6	0,48	345
11	1	184	m	1994	5,5	170,1	8,8	0	0,06	0,44	0,44	0,06	0	11/20				465	384	277		6,4	0,29	315
12	1	188	m	1995	5,4	375,7	7,7	0,03	0	0,36	0,39	0,18	0,04		0,07	0,13	14,1	672	212	1238		10,7	0,48	
13	1	201	m	1994	<5	16,8	12,9	0,03	0,01	0,48	0,42	0,02	0	20/54				465	312	455		7,8	0,37	
14	1	203	w	1995	<5	705	11,5	0	0	0,29	0,6	0,11	0					632	448	676		8,4	0,36	
15	1	205	w	1978	5,1	33,6	6,4	0,2	0	0,55	0,22	0,03	0	13/26	1,81	1,45	10,6	271	219	111	ja, Alb, 58,5	8,4	0,39	
16	1	237	m	1984	<5	82,5	5,9	0,04	0,01	0,53	0,39	0,03	0	2/6	1,25	1,91	9,6	353	199	190	ja, Alb, 66,6	9,3	0,41	
17	1	238	w	1993	<5	21,2	7,1	0,01	0,01	0,25	0,63	0,1	0				7,2	477	222	165	ja, Alb, 54,1	6,7	0,33	
18	1	252	m	1995	<5	90	10,8	0,04	0	0,16	0,72	0,08	0	7/11				465	434	1424	ja, Alb, 73,4	6	0,28	
19	1	257	m	1984	<5	76	8,1	0,02	0	0,45	0,47	0	0					446	314	270		8,9	0,39	

Nr.	Diagnosegruppe	Pat.-Nr.	Geschlecht	Geburtsjahr	CRP (mg/l)	PMN-Elastase im Stuhl (µg/l)	Leukozyten (Gpt/l)	Diff. BB: Eosinophile	Stab	Seg	Lymph	Mono	Lymphoid	BSR (mm/h)	IgA (g/l)	IgM (g/l)	IgG (g/l)	ASAT (nmol/lxs)	ALAT (nmol/lxs)	GGTP (nmol/lxs)	Ephorese relative %	Hämoglobin (mmol/l)	Blutbild: Hämoglobin (mmol/l)	Hämatokrit (l/l)	Thrombozyten (Gpt/l)
20	1	259	m	1994	<5	17,4	8	0,01	0,01	0,21	0,7	0,05	0,02					544	254	471		5,3	0,27		
21	1	292	m	1994	8,8	201,9	12,2	0	0,02	0,42	0,49	0,07	0					407	283	353		5,8	0,29		
22	1	296	m	1991	<5	0	4,1	0,06	0,02	0,31	0,51	0,08	0,02	3/				392	269	147		7,8	0,36		
23	1	310	w	1994	<5	48,5	12	0,02	0	0,26	0,68	0,04	0	17/31	0,52	0,82	5	409	313	255		7,5	0,34		
24	1	340	m	1995	<5	77,9	13,2	0,02	0	0,23	0,7	0,05	0									7,3	0,33		
25	1	343	m	1990	5,4	84,4	8	0,05	0,01	0,44	0,43	0,07	0					727	380			8,4	0,39		
26	1	345	m	1995	<5	98,1	10,2	0,01	0	0,16	0,75	0,08	0									7	0,32		
27	2	1	m	1994	<5	2656,7	12,5	0,05	0,03	0,09	0,63	0,14	0,06					556	252	143		8,2	0,35	298	
28	2	2	m	1995	15,2	33,7	5,2	0	0,1	0,22	0,56	0,12	0,01	10/23				886	366			7,3	0,35	225	
29	2	13	m	1995	84,2	179,3	12,7	0,02	0,04	0,47	0,42	0,05	0	33/67				497	364			6,2	0,3		
30	2	17	m	1994	<5	89,7	11,8																7,1	0,34	360
31	2	27	w	1991	<5	86,8	15,7	0,01	0,09	0,79	0,08	0,03	0					656	290	179		8,3	0,38	430	
32	2	37	m	1994	<5	17,1	2,9												580	466			7,9	0,36	325
33	2	101	w	1993	<5	194,4	5,6	0	0	0,38	0,58	0,03	0,01	22/50				762	217	163		7,8	0,40	255	
34	2	108	m	1994	<5	120,7	8,4	0,05	0	0,18	0,68	0,09	0					650	318			7,9	0,37	460	
35	2	109	w	1994	6,2	18,3	7,9	0	0	0,26	0,59	0,15	0	15/40				807	431	207		6,7	0,32	189	
36	2	129	w	1993	<5	181,3	10,2	0,01	0	0,44	0,45	0,1	0	9/17	0,7	2,8	14,8	576	507	143		7,8	0,39	280	
37	2	162	w	1995	18,7	1017	14,6	0	0,06	0,37	0,44	0,13	0	9/20				653	390	526		8,2	0,39	390	
38	2	186	m	1992	11,9	570,9	9,1	0,01	0	0,58	0,36	0,05	0	30/50				529	161	271		6,9	0,36		
39	2	192	m	1996	5,1	104,9	12	0,09	0,01	0,19	0,52	0,16	0,03	6/11				792	1001	465		6,5	0,31		
40	2	194	m	1993	38,3	719,2	8	0,06	0	0,13	0,71	0,05	0,05	45/74				831	376	253		5,9	0,29		
41	2	200	w	1991	<5	0	6,4	0	0,03	0,87	0,05	0,05	0	10/24				1450	629	1680		7,3	0,37		
42	2	211	m	1995	<5	132,2	11,9	0	0,01	0,37	0,56	0,06	0					752	375	182		7,2	0,32		
43	2	216	m	1994	12,2	458,6	9,1	0,1	0,01	0,27	0,55	0,07	0					679	648	481		7,3	0,32		
44	2	228	w	1994	6,7	351,4	6,2	0,02	0,02	0,12	0,8	0,02	0,02					696	363	185		6,9	0,32		
45	2	231	m	1994	36,9	294,7	14,9	0,02	0,01	0,3	0,59	0,08	0									5,3	0,28		
46	2	288	m	1995	<5	154,4	12,1	0,08	0	0,43	0,4	0,09	0					4210	3558	213		7,8	0,37		
47	2	311	w	1994	<5	258,6	5,4	0,02	0,01	0,34	0,53	0,1	0	4/10				705	439	256		7,6	0,34		
48	2	320	w	1995	<5	346,4	9,3	0,01	0	0,19	0,71	0,09	0					507	432	583		7,8	0,35		
49	2	349	w	1994	23,9	1200,8	23	0,02	0,05	0,33	0,52	0,08	0					581	372	311		7,1	0,32		

Nr.	Diagnosegruppe	Pat.-Nr.	Geschlecht	Geburtsjahr	CRP (mg/l)	PMN-Elastase im Stuhl (µg/l)	Leukozyten (Gpt/l)	Diff. BB: Eosinophile	Stab	Seg	Lymph	Mono	Lymphoid	BSR (mm/h)	IgA (g/l)	IgM (g/l)	IgG (g/l)	ASAT (nmol/lxs)	ALAT (nmol/lxs)	GGTP (nmol/lxs)	Ephorese relative %	Hämoglobin (mmol/l)	Hämatokrit (l/l)	Thrombozyten (Gpt/l)
50	2	351	w	1994	<5	153,4	10,7	0,01	0,01	0,37	0,53	0,06	0,02	7/20							ja Alb,66,	8,1	0,38	
51	3	7	w	1993	<5	22,4	11,9	0,01	0	0,61	0,32	0,06	0	10/26	0,64	1	9,3	383	228	319		7,8	0,37	995
52	3	19	w	1994	<5	77,9	9,9	0,01	0,04	0,25	0,55	0,12	0,03	3/5				486	283			8	0,36	170
53	3	28	w	1994	<5	25,5	9,4	0,02	0	0,3	0,68	0,05	0					539	174	717		8,3	0,39	
54	3	47	m	1994	<5	129,1	7,2	0,03	0,03	0,58	0,28	0,06	0,02	8/12	0,96	1,19	8,8	473	275	182		7,7	0,35	330
55	3	48	w	1993	<5	260,4	10,1	0,02	0	0,24	0,7	0,03	0,01					647	234	235	ja, Alb,69,	7,3	0,34	341
56	3	60	w	1994	39,9	352,2	7,1	0	0,15	0,45	0,24	0,14	0	35/60				434	366		ja, Alb, 55,7	6,8	0,31	214
57	3	63	m	1995	<5	145,1	5,7	0	0,08	0,2	0,62	0,08	0,02	30/65				552	561	232		7,8	0,38	427
58	3	79	w	1993	<5	733,2	10,8	0,02	0,02	0,29	0,59	0,08	0					740	334	185		6,8	0,32	502
59	3	82	w	1993	49,4	14,7	9,3	0,03	0,06	0,19	0,68	0,02	0,01	28/	0,52	1,16	6,7				ja, Alb, 56,8	7,1	0,36	294
60	3	87	w	1992	<5	145,8	11,3	0,02	0,06	0,52	0,24	0,13	0,03	15/42				402	155		ja, Alb, 53,0	7,4	0,35	217
61	3	104	m	1993	5,1	279,8	6,5	0,03	0	0,29	0,61	0,07	0	12/41							ja, Alb, 55,1	6,6	0,31	360
62	3	112	m	1987	<5	57,6	8,2	0,02	0,04	0,63	0,23	0,05	0,01	8/				770	384	253	ja, Alb, 62,5	7,8	0,36	238
63	3	115	m	1993	17,1	57,2	10,9	0,01	0,03	0,22	0,66	0,08	0	5/10				666	316	344		7,1	0,34	347
64	3	120	m	1995	39,9	62,3	8,8	0,05	0,01	0,22	0,64	0,07	0,01	60/94	0,52	0,7	3,5					7	0,31	710
65	3	172	m	1994	<5	332,2	10,6	0	0,01	0,5	0,39	0,1	0	7/11				325	201	285		7,5	0,34	501
66	3	176	m	1995	<5	607,6	12,1	0,01	0	0,39	0,48	0,11	0,01	3/10				356	232	190		7,4	0,34	247
67	3	202	m	1995	<5	119,2	7,1	0,01	0,04	0,14	0,74	0,07	0					409	358	283		7,3	0,33	
68	3	223	m	1993	<5	10533, 2	14,6	0	0,01	0,09	0,82	0,05	0,03	12/25	0,22	0,7	5,3	657	462	364	ja, Alb, 65,7	7,1	0,34	
69	3	249	m	1994	259	256,9	12,4	0	0,07	0,43	0,43	0,07	0	68/112				540	369	1133		6,7	0,32	
70	3	264	w	1995	<5	145	13,6	0,02	0,01	0,39	0,51	0,07	0					802	534	281		7,8	0,36	
71	3	284	m	1994	16,2	178,8	8,8	0	0,01	0,52	0,33	0,13	0,01	25/61				502	227	3152		7,6	0,36	389

Nr.	Diagnosegruppe	Pat.-Nr.	Geschlecht	Geburtsjahr	CRP (mg/l)	PMN-Elastase im Stuhl (µg/l)	Leukozyten (Gpt/l)	Diff. BB: Eosinophile	Stab	Seg	Lymph	Mono	Lymphoid	BSR (mm/h)	IgA (g/l)	IgM (g/l)	IgG (g/l)	ASAT (nmol/lxs)	ALAT (nmol/lxs)	GGTP (nmol/lxs)	Ephorese relative %	Hämoglobin (mmol/l)	Blutbild: Hämoglobin (mmol/l)	Hämatokrit (l/l)	Thrombozyten (Gpt/l)
72	3	309	m	1992	253,5	127,4	8,9	0,02	0	0,62	0,3	0,06	0	40/60							ja, Alb, 57,2	8,1	0,38		
73	3	318	m	1995	6	28	13,3	0,01	0	0,13	0,8	0,02	0,04					642	395	407		7,3	0,32		
74	4	5	m	1987	21,1	1001,5	4,5	0,01	0	0,72	0,19	0,08	0	24/51				905	549	215	ja, Alb, 56,8	8,4	0,34	281	
75	4	6	w	1994	<5	442,5	12,9	0,02	0	0,35	0,52	0,06	0									8,4	0,41	128	
76	4	11	w	1992	<5	49,1	7,1	0,01	0	0,72	0,22	0,05	0	6/10	0,48	0,42	4,2	409	250	179	ja, Alb, 65,0	7,5	0,33	354	
77	4	14	m	1994	35	123,3	14,8	0	0,01	0,54	0,37	0,07	0,01	50/82				556	265	158		6,8	0,32	298	
78	4	18	m	1981	<5	1465,5	5,9	0,06	0	0,38	0,42	0,13	0,01	5/16	1,75	1,5	9,2	460	287	237	ja, Alb, 64,8	8,4	0,39	305	
79	4	25	m	1995	<5	67,1	7,7	0,07	0	0,33	0,47	0,12	0,01					536	362	333		6,5	0,31	394	
80	4	51	w	1988	<5	65,4	5,1	0,04	0	0,43	0,46	0,04	0,01	3/8	1,41	1,39	9,5	489	356	199	ja, Alb, 64,4	8,7	0,38	432	
81	4	96	m	1986	40,1	94,3	9,1	0,06	0,01	0,69	0,17	0,07	0	81/120	1,97	1,39	19,3	327	116		ja, Alb, 52,6	6,3	0,32	392	
82	4	99	m	1994	28,8	91,3	4,3	0	0,04	0,54	0,28	0,14	0	12/25				455	288	201		7	0,33	345	
83	4	102	m	1980	5,3	81,3	4,7	0,04	0,02	0,57	0,33	0,04	0	7/18	1,11	0,81	8,9	462	269	170	ja, Alb, 66,2	7,8	0,36	227	
84	4	110	m	1994	9,4	18,7	6,2	0,01	0,02	0,47	0,37	0,1	0,02	48/	0,97	2,49	9,8	540	227		ja, Alb, 48,3	6,9	0,33	676	
85	4	125	m	1995	7,2	79,2	7,3	0	0	0,1	0,84	0,04	0,02	3/13				554	459	836		5,5	0,24	508	
86	4	175	w	1982	<5	49,3	5,2	0,01	0,01	0,51	0,42	0,05	0	6/18	1,27	0,56	11,2	359	269	171	ja, Alb, 56,0	8,2	0,36	280	
87	4	191	w	1990	19,8	263,6	11,1	0,01	0	0,76	0,17	0,06	0	14/35	0,6	1,27	10,8	882	271	312	ja, Alb, 58,9	7,9	0,36		
88	4	230	m	1993	<5	159,1	6,8	0,02	0,02	0,37	0,49	0,1	0	2/7	0,84	1,06	5,2				ja, Alb, 61,8	7,8	0,36		
89	4	260	m	1987	5	16,5	10,1	0,01	0,01	0,6	0,33	0,05	0	3/11	1,33	1,99	7,5	626	310	452	ja, Alb, 65,5	8,4	0,39		

Nr.	Diagnosegruppe	Pat.-Nr.	Geschlecht	Geburtsjahr	CRP (mg/l)	PMN-Elastase im Stuhl (µg/l)	Leukozyten (Gpt/l)	Diff. BB: Eosinophile	Stab	Seg	Lymph	Mono	Lymphoid	BSR (mm/h)	IgA (g/l)	IgM (g/l)	IgG (g/l)	ASAT (nmol/lxs)	ALAT (nmol/lxs)	GGTP (nmol/lxs)	Ephorese relative %	Blutbild: Hämoglobin (mmol/l)	Hämatokrit (l/l)	Thrombozyten (Gpt/l)	
90	4	262	m	1992	<5	63,3	9,6	0,07	0,01	0,51	0,36	0,05	0	11/31				405	224	288	ja, Alb, 57,4	7,8	0,37		
91	4	285	w	1986	<5	73,3	6	0,02	0	0,51	0,43	0,04	0	15/36	0,78	0,66	8,6	396	201	188	ja, Alb, 59,9	7,4	0,35		
92	4	289	w	1984	<5	95,1	5,9	0,05	0,01	0,52	0,35	0,07	0	2/15				446	317	207	ja, Alb, 60,2	8,1	0,37		
93	4	304	m	1986	11,9	37,4	8	0,04	0,02	0,61	0,21	0,12	0	15/35				541	325	244	ja	8,3	0,38		
94	4	341	m	1979	<5	58,9	6	0,08	0,02	0,5	0,35	0,05	0					363	353	336	ja, Alb, 65,8	10	0,45		
95	4	356	m	1983	<5	8,8	4,6	0,04	0,01	0,44	0,44	0,07	0	2/8				376	183	172	ja, Alb, 66,1	7,5	0,35		
96	5	24	m	1993	7,1	660,2	15,3	0,01	0	0,33	0,63	0,02	0,01	4/12				318	243			7,3	0,37	395	
97	5	32	w	1994	<5	69,8	10,6	0,02	0	0,21	0,71	0,06	0		0,09	0,38	4,4						6,6	0,3	436
98	5	39	m	1995	<5	234,9	11	0,04	0	0,13	0,73	0,1	0	7/17				836	514	1365		7,6	0,33	413	
99	5	42	m	1994	9,3	833,2	10,7	0,02	0	0,5	0,38	0,09	0,01		0,16	0,25	3,7	668	540	651		5,3	0,24	329	
100	5	44	w	1994	<5	187,5	10,4											1249	1100			8,5	0,4	340	
101	5	54	m	1992	<5	0	6,4	0,08	0,03	0,31	0,45	0,08	0,04		1,09	0,84	6,5	833	456	200		6,8	0,34	267	
102	5	66	w	1994	<5	32,4	9,2	0	0	0,1	0,75	0,15	0	6/15				692	866	1526		6,1	0,29	514	
103	5	72	m	1994	5,4	271,4	8,3	0	0,02	0,32	0,49	0,16	0,01	9/25								7	0,34	401	
104	5	76	m	1995	<5	147	3,6	0	0,02	0,45	0,38	0,15	0	3/11	0,11	0,53	4,3	843	693	548		5,7	0,28	442	
105	5	83	m	1994	<5	53,4	19,4	0,03	0,03	0,5	0,38	0,08	0		0,4	1,42	5,1	537	475	405		7,6	0,37	414	
106	5	88	m	1994		107,8	8	0,03	0	0,2	0,7	0,07	0		0,17	0,35	3,4	799	939	531	ja, Alb, 70,1	6,9	0,32	555	
107	5	91	m	1994	<5	417,7	11,7	0,06	0	0,18	0,64	0,09	0,03					528	388	204		6,9	0,34	338	
108	5	92	m	1994	<5	147,8	10,9	0,02	0	0,61	0,3	0,07	0	5/16				605	370	144		7,2	0,34	357	
109	5	93	m	1994	5,8	482	12,6	0,04	0	0,34	0,54	0,08	0					440	280	202		6,6	0,33	268	
110	5	95	w	1994	7,4	31,5	10,9	0,01	0,03	0,37	0,5	0,09	0					805	332	378		7,1	0,34	384	
111	5	111	w	1994	<5	285,8	13,1	0,01	0	0,16	0,74	0,07	0,02		0,33	0,55	7,2	1790	529	137		6,4	0,3	476	
112	5	121	w	1994	<5	90,6	10,5	0,02	0,01	0,16	0,72	0,06	0,01	10/26				589	334			7,5	0,33	256	
113	5	127	m	1995	<5	2224	15,9	0,02	0	0,37	0,52	0,03	0,02					659	325	222		8,2	0,41	318	
114	5	131	w	1995	9,3	328,5	9,7	0,03	0,01	0,16	0,71	0,06	0,02	10/24				347	632	201		6,7	0,33	463	

Nr.	Diagnosegruppe	Pat.-Nr.	Geschlecht	Geburtsjahr	CRP (mg/l)	PMN-Elastase im Stuhl (µg/l)	Leukozyten (Gpt/l)	Diff. BB: Eosinophile	Stab	Seg	Lymph	Mono	Lymphoid	BSR (mm/h)	IgA (g/l)	IgM (g/l)	IgG (g/l)	ASAT (nmol/lxs)	ALAT (nmol/lxs)	GGTP (nmol/lxs)	Ephorese relative %	Hämoglobin (mmol/l)	Hämatokrit (l/l)	Thrombozyten (Gpt/l)	
115	5	146	m	1994	11,8	85,2	5,3	0,04	0,01	0,32	0,56	0,07	0	3/10				324	233	190		5,2	0,27	314	
116	5	156	w	1994	47,6	47,8	8,6	0	0	0,54	0,34	0,1	0,02	25/51				1189	533	111		6,8	0,33	368	
117	5	160	m	1994	6,5	103,3	8,6	0,04	0	0,31	0,49	0,15	0,01	7/17				576	591			6,6	0,32	542	
118	5	168	w	1995	<5	349,8	4,9	0,04	0	0,49	0,37	0,1	0	4/10				586	378	245		7	0,34		
119	5	177	m	1994	44,1	205,5	9,4	0,02	0,03	0,36	0,48	0,1	0,01	45/84				948	398	244		6,9	0,33	435	
120	5	195	m	1994	8,8	146,1	14,7	0,11	0	0,29	0,5	0,1	0,01	12/34	0,42	0,61	2,7	515	341	218		6,3	0,32	562	
121	5	197	m	1994	186,9	348,3	14	0,02	0,08	0,49	0,34	0,07	0	68/100	0,39	1,08	4,3	483	1184	1689	ja, Alb, 55,0	6,7	0,33		
122	5	206	w	1994	<5	3,1	5,9	0,01	0,02	0,24	0,64	0,07	0,02	8/25	0,4	0,79	5,8	455	325	286		8,3	0,38		
123	5	207	m	1994	<5	85,7	6,8	0,02	0,01	0,26	0,57	0,12	0,02	10/15				1017	489	189		7	0,32		
124	5	210	m	1994	<5	99,9	18,9	0,01	0,02	0,66	0,31	0	0	5/12									8,2	0,39	
125	5	215	m	1994	<5	114,6	9,7	0,02	0	0,14	0,76	0,08	0					805	654	321		7,6	0,35		
126	5	219	m	1994	<5	105,3	5,1	0	0,03	0,17	0,69	0,11	0					645	468	233		7,3	0,35		
127	5	222	w	1994	5,5	75,3	8,9	0	0	0,18	0,71	0,08	0,03	12/30	0,9	0,88	8,1	682	269	181	ja, Alb, 53,7	6,6	0,31		
128	5	227	m	1994	<5	325,2	15,8	0,01	0,01	0,16	0,64	0,13	0,05	40/70	0,4	1,71	7,5	631	151	221	ja, Alb, 63,0	6,9	0,35		
129	5	246	m	1994	<5	327,1	13,1	0,01	0	0,28	0,63	0,08	0	5/8	0,18	0,7	2,7	640	476	239		7,7	0,37		
130	5	253	w	1995	8,6	161,3	3,7	0,01	0	0,36	0,54	0,09	0					774	458	369		7,5	0,33		
131	5	274	m	1995	<5	155,3	12,3	0,02	0,01	0,37	0,52	0,08	0					780	549	208		7,4	0,34		
132	5	279	w	1994	<5	248,7	11,2	0,01	0,02	0,2	0,63	0,13	0,01	5/10				1214	801	455		7,2	0,33		
133	5	294	m	1995	<5	360,1	8,5	0,02	0	0,11	0,81	0,06	0	11/22				673	496	467	ja, Alb, 71,4	6,9	0,32		
134	5	313	w	1995	100,	56,4	10,5	0	0	0,36	0,54	0,1	0	65/84				572	325	146		6,2	0,29		
135	5	319	m	1994	76,8	206,8	16,7	0,07	0,01	0,46	0,35	0,11	0	55/90								7,2	0,33		
136	5	323	m	1994	<5	54,2	12,8	0,03	0	0,27	0,64	0,06	0										7,9	0,37	
137	5	328	m	1994	9,3	48	13,9	0	0	0,15	0,82	0,03	0										7,3	0,34	
138	5	334	m	1994	<5	12,2	6,9	0,03	0	0,34	0,45	0,16	0					1139	428			7,1	0,35		
139	5	348	w	1995	5,6	150,9	8,8	0,01	0,01	0,28	0,58	0,1	0,02									7,7	0,36		
140	5	350	w	1994	14,4	94,1	18,2	0	0,02	0,37	0,54	0,06	0,01	10/26				761	437	393	ja, Alb, 71,8	6,3	0,3		
141	6	23	w	1995	<5	199,5	9,3	0,03	0,11	0,45	0,36	0,05	0	14/30	1,06	0,99	4,5	763	655	404		7,2	0,34	314	

Nr.	Diagnosegruppe	Pat.-Nr.	Geschlecht	Geburtsjahr	CRP (mg/l)	PMN-Elastase im Stuhl (µg/l)	Leukozyten (Gpt/l)	Diff. BB: Eosinophile	Stab	Seg	Lymph	Mono	Lymphoid	BSR (mm/h)	IgA (g/l)	IgM (g/l)	IgG (g/l)	ASAT (nmol/lxs)	ALAT (nmol/lxs)	GGTP (nmol/lxs)	Ephorese relative %	Hämoglobin (mmol/l)	Blutbild: Hämoglobin (mmol/l)	Hämatokrit (l/l)	Thrombozyten (Gpt/l)
142	6	34	w	1995	<5	81,8	11,6	0,04	0	0,17	0,74	0,05	0	8/13				490	355	204		6,3	0,28	534	
143	6	38	w	1995	7,8	83,6	8	0,04	0,01	0,17	0,65	0,11	0,02	11/30	0,14	0,61	3,7	455	523	611		11,1	0,51	459	
144	6	40	w	1993	<5	154	17,7	0,02	0,01	0,14	0,66	0,13	0,04	6/18	kl,0,1	1,2	3,5	688	423	228		6,9	0,33	193	
145	6	43	w	1992		100,4	7,7	0,04	0,04	0,46	0,29	0,09	0,08		0,07	0,48	11,8	550	285		ja, Alb,51,	7,3	0,35	206	
146	6	45	m	1995		147,3	12,5	0,03	0	0,33	0,58	0,06	0		0,11	0,66	1,6	626	275	295	ja, Alb,71,	7,3	0,34	477	
147	6	46	m	1995	<5	98,9	9,6	0,03	0	0,25	0,63	0,09	0	10/28		0,93	3,7	622	510	577	ja, Alb,67,3	7	0,33	487	
148	6	50	m	1995	5,6	110,9	10,8	0,06	0,01	0,25	0,56	0,09	0,02	6/16				374	434	678	ja, Alb,70,	9,7	0,46	370	
149	6	58	w	1995	5,2	137	15,6	0	0,03	0,22	0,71	0,04	0	8/24				755	379	232		6,4	0,29	499	
150	6	116	w	1994	11,7	2544,2	4,1	0,01	0	0,41	0,48	0,1	0	10/27	0,07	0,29	2,8	758	506	1183	ja, Alb,65,1	5,9	0,29	326	
151	6	117	w	1994	<5	91,7	8,1	0,01	0	0,71	0,2	0,07	0	10/24				690	346	334		7,1	0,33	178	
152	6	118	m	1995	<5	106	12,5	0,02	0	0,42	0,46	0,1	0	10/25				787	457	481		6,7	0,3	577	
153	6	134	m	1994	<5	345,2	26,1	0,01	0,04	0,44	0,31	0,17	0,03	50/80				479	313	1420	ja, Alb,71,7	7,9	0,36	617	
154	6	140	w	1995	<5	130,6	11,4	0	0	27	0,63	0,1	0	4/12				519	489	4083		12,6	0,59	390	
155	6	145	w	1994	<5	245,5	6,9	0,05	0	0,16	0,73	0,06	0	5/10				558	458	336		5,8	0,27	557	
156	6	152	m	1993	<5	24,3	9,5	0,05	0	0,22	0,65	0,08	0	5/9	0,2	0,73	7,3	1089	1252	707		7,7	0,36		
157	6	182	w	1994	<5	81,6	9,4	0,01	0,04	0,1	0,72	0,09	0,04	12/35				707	503	288		5,5	0,3		
158	6	204	w	1995	<5	35,9	13,8	0,03	0,01	0,26	0,58	0,1	0,02	10/23	0,24	1,5	5,5	680	840	1276		7,1	0,33		
159	6	209	w	1993	<5	455,8	12,1	0,01	0,04	0,33	0,53	0,08	0,01	4/8	0,19	1	6,2	546	208	244	ja, Alb,62,5	7	0,34		
160	6	213	w	1994	45,8	5346,4	8,8	0,01	0,32	0,24	0,43	0,18	0,06	29/59	0,68	2	3,7	566	693	291	ja, Alb,53,1	7,2	0,32		
161	6	218	m	1994	<5	54,2	11,4	0,02	0,03	0,51	0,37	0,02	0,05		0,47	1,03	7,2	1018	417	136	ja, Alb,62,6	8	0,4		
162	6	220	w	1994	<5	1026,4	10,6	0,01	0	0,48	0,42	0,09	0					669	500	306		6,7	0,34		
163	6	221	m	1995	<5	91,9	7,7	0,05	0,06	0,61	0,17	0,11	0					687	528	750		6,1	0,28		

Nr.	Diagnosegruppe	Pat.-Nr.	Geschlecht	Geburtsjahr	CRP (mg/l)	PMN-Elastase im Stuhl (µg/l)	Leukozyten (Gpt/l)	Diff. BB: Eosinophile	Stab	Seg	Lymph	Mono	Lymphoid	BSR (mm/h)	IgA (g/l)	IgM (g/l)	IgG (g/l)	ASAT (nmol/lxs)	ALAT (nmol/lxs)	GGTP (nmol/lxs)	Ephorese relative %	Hämoglobin (mmol/l)	Hämatokrit (l/l)	Thrombozyten (Gpt/l)
164	6	224	m	1994	<5	29,9	8,2	0,01	0	0,31	0,59	0,09	0	12/24				405	239	397	ja, Alb, 71,6	6,8	0,31	
165	6	245	m	1995	12,4	71,1	5	0,05	0	0,42	0,46	0,06	0,01					441	318	258		7	0,3	
166	6	270	w	1995	<5	262,5	5,1	0,02	0	0,47	0,44	0,06	0,01	4/7				881	1052	233		7,2	0,33	
167	6	271	m	1995	9,4	176,1	12	0,06	0	0,43	0,41	0,09	0,01		0,48	0,63	4,2					7,5	0,35	
168	6	272	m	1995	5,3	445,6	11,5	0,03	0	0,42	0,42	0,11	0,02					663	588	192		7	0,33	
169	6	273	m	1995	<5	3850,6	12,6	0,03	0,01	0,26	0,65	0,05	0					594	616	724		8,3	0,36	
170	6	277	m	1994	<5	68,4	13,5	0	0,01	0,37	0,55	0,07	0	7/12				682	291	226	ja, Alb, 53,0	7,5	0,33	
171	6	287	m	1995	<5	663	11	0,03	0	0,2	0,72	0,05	0					776	919	884		7	0,32	
172	6	291	m	1995	<5	45,2	8,3	0,02	0,03	0,21	0,55	0,18	0,01	5/15	0,46	0,94	5,9	921	490	143	ja, Alb, 63,3	7,9	0,37	
173	6	303	w	1994	<5	92,2	9,1	0,02	0	0,12	0,81	0,05	0					673	382	385		6,4	0,31	
174	6	316	m	1995	9,2	23,4	14,5	0,02	0,01	0,23	0,68	0,06	0	10/26	0,59	1,02	4,7	1300	1180	511		7,6	0,33	
175	6	322	m	1995	12,3	26,5	10,9	0,08	0	0,24	0,6	0,07	0,01		0,12	0,32	2,6	744	712	401		6,4	0,28	
176	6	327	w	1994	<5	6,23	11,1	0,08	0,01	0,28	0,54	0,09	0					551	388	770		7,3	0,32	
177	6	329	m	1994	<5	13,1	14,2	0,01	0	0,44	0,5	0,05	0					651	248	229		7,9	0,37	
178	6	355	m	1994	<5	175,7	3	0,01	0,01	0,22	0,7	0,06	0					1313	407	662	ja, Alb, 69,7	6,1	0,27	
179	7	30	m	1980	90,8	358,4	9,9	0,01	0	0,78	0,15	0,06	0	52/73	4,24	0,58	13,2	339	164	236	ja, Alb, 50,	7,6	0,36	399
180	7	53	w	1977	<5	14,2	7,2	0	0	0,47	0,48	0,05	0	101/n, a bl,	1,5	2,5	14,4	203	180	170	ja, Alb, 44,	5,6	0,3	565
181	7	70	m	1976	61,3	4474,9	6,5	0,03	0,04	0,72	0,17	0,04	0	56/90	5,52	1,1	11,5	360	193	765	ja, Alb, 47,4	7,5	0,38	360
182	7	100	m	1981	53,1	4310,3	6,8	0,04	0	0,65	0,23	0,08	0	42/80	1,71	0,93	12,3	375	162	178	ja, Alb, 50,0	7	0,34	228
183	7	105	m	1983	34,6	1236,1	8,6	0	0,08	0,61	0,24	0,07	0	8/20	2,13	1,42	9,4	337	191	213	ja, Alb, 55,5	9,3	0,45	361
184	7	106	m	1983	18,6	3324,1	7,4	0,01	0,05	0,07 ₂	0,15	0,06	0	13/50	2,83	1,15	10,5	352	182	170	ja, Alb, 51,4	7,7	0,39	482

Nr.	Diagnosegruppe	Pat.-Nr.	Geschlecht	Geburtsjahr	CRP (mg/l)	PMN-Elastase im Stuhl (µg/l)	Leukozyten (Gpt/l)	Diff. BB: Eosinophile	Stab	Seg	Lymph	Mono	Lymphoid	BSR (mm/h)	IgA (g/l)	IgM (g/l)	IgG (g/l)	ASAT (nmol/lxs)	ALAT (nmol/lxs)	GGTP (nmol/lxs)	Ephorese relative %	Hämoglobin (mmol/l)	Blutbild: Hämoglobin (mmol/l)	Hämatokrit (l/l)	Thrombozyten (Gpt/l)
185	7	137	w	1982	20,1	2876,1	11,1	0,01	0,07	0,4	0,45	0,07	0	15/23	1,31	1,44	6,2	222	385	486	ja, Alb, 55,2	8,6	8,6	0,42	492
186	7	138	w	1982	6,7	1121,5	9,3	0,07	0,04	0,38	0,46	0,05	0	15/37	1,6	1,63	8,1				ja, Alb, 53,9	7,5	7,5	0,37	
187	7	139	w	1982	5,5	2961,8	12,9	0,02	0	0,42	0,49	0,07	0,01	10/26	1,5	1,87	8,1	189	341		ja, Alb, 59,0	7	7	0,36	428
188	7	151	m	1981	57,8	2872,5	5,6	0	0,08	0,59	0,21	0,12	0	59/93	kl,0,0 7	0,49	22	196	179	222	ja, Alb, 35,6	6,2	6,2	0,31	528
189	7	179	w	1980	<5	4628,8	3,8	0,03	0,22	0,31	0,31	0,13	0	20/43	1,36	0,83	8,4	283	201	249	ja, Alb, 58,8	8,3	8,3	0,38	
190	7	254	w	1982	142,4	1547,8	9	0,03	0,01	0,39	0,48	0,09	0	19/45	2,2	2,6	14,5	757	899		ja, Alb, 61,5	8,2	8,2	0,39	
191	8	9	m	1985	5	127,2	10,7	0,05	0,01	0,27	0,59	0,06	0,01	23	2,4	2,1	14,8	363	212		ja, Alb, 55,6	7,5	7,5	0,38	234
192	8	55	m	1979	70,6	25,5	6,7	0	0,12	0,49	0,27	0,11	0,01	28	2,13	1,28	17,8	353	296	177	ja, Alb, 47,7	7,9	7,9	0,38	209
193	8	57	w	1991	5,3	173,5	8	0,01	0	0,28	0,63	0,08	0	10/22	1,43	1,03	10,4	602	601	229	ja, Alb, 60,6	8,2	8,2	0,38	292
194	8	75	m	1993	<5	981,7	12,1	0,02	0,01	0,2	0,72	0,05	0	27	0,53	0,59	4,9	742	271	241		7,7	7,7	0,35	299
195	8	114	w	1980	15,2	2186,4	8,2	0,03	0	0,66	0,23	0,07	0	32/64	2,23	1,2	20,1	1006	556	1218	ja, Alb, 49,8	8,6	8,6	0,42	222
196	8	130	w	1986	51,5	10,9	3,9	0,03	0	0,39	0,45	0,07	0,06	42/	0,93	1,04	8,9	495	273	183		7,1	7,1	0,35	357
197	8	185	m	1985	<5	190,9	5	0,08	0,01	0,43	0,39	0,09	0	5/14	1,24	0,62	9	457	489	222		8,8	8,8	0,4	
198	8	261	m	1982	6,1	72	8,4	0,02	0	0,61	0,36	0,01	0	9/29	2,3	0,69	14,3	556	740	760	ja, Alb, 56,7	7,5	7,5	0,35	
199	8	336	m	1990	<5	9,3	10	0	0,07	0,57	0,32	0,04	0		0,66	0,76	7,2	613	409	156	ja, Alb, 63,7	7,6	7,6	0,37	
200	8	346	w	1981	<5	217,1	8	0,04	0,12	0,41	0,39	0,04	0	26/	2,1	2,92	12,9	354	391	573	ja, Alb, 51,8	9,6	9,6	0,46	

Nr.	Diagnosegruppe	Pat.-Nr.	Geschlecht	Geburtsjahr	CRP (mg/l)	PMN-Elastase im Stuhl (µg/l)	Leukozyten (Gpt/l)	Diff. BB: Eosinophile	Stab	Seg	Lymph	Mono	Lymphoid	BSR (mm/h)	IgA (g/l)	IgM (g/l)	IgG (g/l)	ASAT (nmol/lxs)	ALAT (nmol/lxs)	GGTP (nmol/lxs)	Ephorese relative %	Blutbild: Hämoglobin (mmol/l)	Hämatokrit (l/l)	Thrombozyten (Gpt/l)	
201	9	21	w	1994	7,4	15,5	18,1	0	0,02	0,33	0,56	0,09	0	12/26	0,42	0,83	5,2	965	454	323	ja, Alb, 60,5	6,6	0,32	467	
202	9	26	w	1993	17,2	25,9	16,8							40/80									7,3	0,36	
203	9	29	m	1995	53,2	295,2	8,4	0,03	0	0,27	0,51	0,16	0,03	58/103				585	299	374		7,3	0,34	303	
204	9	65	m	1994	<5	36,1	5,6	0,01	0,02	0,33	0,52	0,11	0,01	14/28				586	557			7,5	0,37	209	
205	9	69	w	1995	5,1	73,7	8,3	0,09	0,01	0,32	0,49	0,09	0			0,88	4	925	486	576	ja, Alb, 66,6	5,6	0,26	336	
206	9	73	m	1994	<5	1944,1	6,9	0	0,02	0,27	0,59	0,09	0,03	15/40									7,4	0,34	195
207	9	77	m	1995	9,6	0	3,6	0,04	0	0,26	0,57	0,13	0		0,08	0,34	5,4	822	576		ja, Alb, 70,0	7,2	0,33	344	
208	9	80	m	1993	<5	81,6	7,3	0,01	0,03	0,23	0,58	0,13	0,02	12/40				1002	690			7,4	0,35	281	
209	9	81	w	1994	21,3	88	15,7	0,01	0,09	0,39	0,34	0,13	0,03	15/45									5,1	0,25	
210	9	126	m	1994	<5	37,4	9,5	0,03	0,01	0,31	0,51	0,14	0	5/15	0,6	0,82	5,2	925	533	266		7,6	0,4	508	
211	9	128	m	1993	118,5	163,9	23,8	0,02	0,03	0,39	0,31	0,22	0,03	17/42	0,23	1,09	4,6	655	219	241	ja, Alb, 61,2	6,3	0,34	489	
212	9	132	m	1993	28,2	275,4	21,6	0,01	0,08	0,56	0,26	0,07	0,02	70/106				906	310	254		7,1	0,35	446	
213	9	133	w	1994	5,1	207	4,4	0	0,13	0,6	0,18	0,08	0,01	15/35	0,96	2,27	7,4	824	243	227		7,3	0,34	215	
214	9	141	m	1993	<5	973,3	11,8							35/74									6,4	0,32	
215	9	147	m	1993	<5	108,4	7,3	0,01	0	0,27	0,63	0,09	0	23/57				658	325	288	ja, Alb, 60,6	7	0,35	251	
216	9	155	m	1994	<5	63,2	4,3	0	0,02	0,24	0,54	0,19	0,01	3/8				328	289	188		7,2	0,31	530	
217	9	158	m	1994	<5	84,9	18,2	0,01	0,02	0,48	0,45	0,02	0,01	15/40									7,3	0,35	321
218	9	163	m	1994	<5	405,6	6,6	0,01	0,08	0,88	0,02	0,01	0	9/22				739	314	254		6,7	0,32		
219	9	165	m	1995	<5	10,9	9,8	0	0,01	0,26	0,6	0,13	0	11/25									7,4	0,35	314
220	9	171	m	1994	<5	66,7	8,6	0,02	0	0,7	0,22	0,06	0	5/10				465	295	311		7,1	0,33	451	
221	9	174	w	1995	10	287,4	12,1	0,03	0,02	0,34	0,52	0,08	0,01	10/25				436	222	356		5,4	0,27	620	
222	9	226	m	1993	<5	2049,3	7,2	0,02	0,02	0,58	0,22	0,13	0,03										7,7	0,37	
223	9	239	w	1995	6,3	68,5	6,5	0	0,01	0,3	0,61	0,08	0					871	417	206		7,7	0,34		
224	9	240	w	1995	6,1	14,8	5,5	0	0	0,24	0,6	0,13	0,03	10/26				424	216			7,3	0,36		
225	9	243	m	1994	20,3	81,8	8,2	0,02	0	0,52	0,39	0,06	0,01					816	499	148		7,6	0,34		
226	9	244	m	1995	8,3	81,6	5,3	0	0,16	0,34	0,35	0,15	0,01									7,2	0,34		
227	9	256	m	1995	5,8	141,2	11,5	0,03	0	0,5	0,36	0,11	0	12/24				519	350	1055		6,1	0,28		
228	9	265	w	1995	<5	256	9,8	0,01	0	0,17	0,73	0,08	0,01					512	709	153		8	0,36		

Nr.	Diagnosegruppe	Pat.-Nr.	Geschlecht	Geburtsjahr	CRP (mg/l)	PMN-Elastase im Stuhl (µg/l)	Leukozyten (Gpt/l)	Diff. BB: Eosinophile	Stab	Seg	Lymph	Mono	Lymphoid	BSR (mm/h)	IgA (g/l)	IgM (g/l)	IgG (g/l)	ASAT (nmol/lxs)	ALAT (nmol/lxs)	GGTP (nmol/lxs)	Ephorese relative %	Hämoglobin (mmol/l)	Hämatokrit (l/l)	Thrombozyten (Gpt/l)
229	9	269	w	1994	<5	17,4	12,4	0	0,03	0,71	0,16	0,1	0		0,22	0,63	5,8					8,5	0,4	
230	9	275	m	1995	39,4	361,3	11,6	0,01	0	0,26	0,62	0,11	0	28/75				608	357	299		7	0,33	
231	9	278	m	1994	21	115,9	4,8	0	0,09	0,37	0,33	0,21	0					639	297	315		6,4	0,32	
232	9	282	w	1993	<5	48	5	0,03	0	0,44	0,44	0,08	0,01									7	0,35	
233	9	290	w	1995	<5	91,1	7,7	0,02	0,02	0,14	0,7	0,11	0,01	2/5				512	363	297		7,4	0,33	
234	9	293	w	1995	17,1	113,6	7,4	0,02	0	0,26	0,64	0,06	0,02	2/4				508	399	231		7,3	0,35	
235	9	297	w	1995	17,5	11,6	19,6	0	0	0,21	0,71	0,08	0					547	340	383		6,7	0,31	
236	9	298	w	1994	67	213	21,5	0	0,06	0,38	0,5	0,06	0	2/5	0,61	1,44	9,2	599	244	185	ja, Alb, 61,3	6,7	0,32	
237	9	299	w	1994	<5	77,7	10,3	0,03	0,02	0,45	0,41	0,07	0,02	12/35	0,19	0,87	6,6	778	376	215		8,9	0,43	
238	9	302	m	1994	<5	207,5	11,1	0,02	0	0,18	0,69	0,09	0,02					586	455	387		6,7	0,32	
239	9	306	m	1995	18,4	113	16,2	0,02	0,03	0,46	0,42	0,07	0	10/29								7,3	0,34	
240	9	312	m	1993	6,4	20,3	4,7	0,03	0,01	0,48	0,44	0,04	0	15/40	0,7	0,82	7	682	478	202	ja, Alb, 58,2	7	0,37	
241	9	317	w	1992	16,3	1093,9	12,7	0,04	0	0,48	0,4	0,05	0,03	50/90				238	138	166		7,4	0,36	
242	9	326	m	1994	<5	623,7	8,2	0,02	0	0,33	0,6	0,02	0,03	7/12	0,1	0,5	3,3	667	323	197	ja	7	0,34	
243	9	335	m	1995	<5	922	7,8	0	0	0,2	0,7	0,04	0,06					546	427	521		7,4	0,33	
244	9	339	m	1994	18,5	75,2	12,3	0,01	0	0,57	0,27	0,11	0,04	48/80				617	391	158		7,1	0,33	
245	9	347	m	1995	13,3	539,7	18,7	0,03	0	0,16	0,74	0,07	0	21/40	0,13	0,44	5,6	609	335	236		7,6	0,34	
246	9	353	m	1994	10,4	1335,6	8,2	0,03	0,03	0,2	0,62	0,11	0,01	5/10	0,2	0,4	2,3	571	315	257		7,4	0,34	

Tab. 16: Urdaten

9 Thesen

1. Akute gastrointestinale Erkrankungen gehören neben Atemwegserkrankungen zu den häufigsten Infektionen im Kindesalter. Außer den erregerbedingten Enteritiden sind die durch Nahrungsmittel (KMPI) oder Medikamente verursachten Enteritiden von Bedeutung. Aber auch die Inzidenz der CED im Kindesalter nimmt ständig zu.
2. Für die Diagnostik der entzündlichen Darmerkrankungen werden im Akutfall die klinische Untersuchung, mikrobiologische Stuhluntersuchungen und laborchemische Analysen herangezogen. Goldstandard der Diagnostik der CED stellt weiterhin die Koloskopie dar.
3. Vor allem in der Pädiatrie sind nicht-invasive Diagnostikmethoden von großer Bedeutung. Die Bestimmung von Proteinen der Granulozyten im Stuhl stellt eine Möglichkeit der nicht-invasiven Diagnostik dar.
4. Ein wichtiger Marker für das Maß der Entzündung ist die PMNE. Mittels ELISA kann die PMNE im Stuhl gemessen werden und Auskunft über den Entzündungsgrad der Darmschleimhaut, insbesondere bei CED, geben.
5. Untersucht wurden 246 Patienten, die aufgrund der klinischen Symptomatik einer der 8 Diagnosegruppen bzw. der Kontrollgruppe zugeordnet wurden.
6. Für die Kontrollgruppe wurde ein mittlerer PMNE Wert von 144,2 µg/l ermittelt. Der Median beträgt 87,2 µg/l. Im Plasma wird für dieses Testverfahren ein Median von 64 µg/l angegeben.
7. Die für die Kontrollgruppe ermittelten Werte der PMNE im Stuhl sind höher als die für das Plasma angegebenen Referenzwerte. Andererseits liegen die in dieser Arbeit gemessenen PMNE-Werte wesentlich niedriger als die für Erwachsene gemessenen Normwerte im Stuhl.
8. In der CED-Gruppe wurden signifikant höhere PMNE Werte gemessen als in der Kontrollgruppe und in den übrigen Patientengruppen ($p < 0,001$).

9. Die Signifikanz zwischen CED- und Mukoviszidosegruppe ist um eine Zehnerpotenz niedriger ($p < 0,01$). Ursache für die höher gemessenen PMNE-Werte im Stuhl bei CF könnte auch die Ingestion von proteasen- und bakterientoxin-reichen Sputum sein, welches nahezu unverändert mit den Faeces ausgeschieden wird.
10. Für die Gastroenteritiden viraler Genese und die Enteritiden mit Erregernachweis sowie die Patienten mit Erregernachweis ohne Enteritis und die Mukoviszidosepatienten konnten keine signifikant unterschiedlichen PMNE-Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe gefunden werden.
11. Daß für die Patienten mit KMPI keine signifikant höheren PMNE-Werte gemessen werden konnten, ist aufgrund der Lokalisation der Schädigung der Darmschleimhaut und der Ätiopathogenese der Erkrankung zu erklären.
12. Für die Patienten der Gruppe 2 (Gastroenteritis ohne Erregernachweis) wurden im Vergleich zur Kontrollgruppe und zur Gruppe 4 (Erregernachweis ohne Enteritis) signifikant höhere PMNE Werte im Stuhl gemessen ($p < 0,05$). Die Ursache hierfür konnte anhand der vorliegenden Befunde nicht aufgeklärt werden.
13. Die Korrelationsuntersuchungen ergaben eine statistisch signifikante Korrelation ($r = 0,465$; $p < 0,05$) zwischen Leukozytenanzahl und der im Stuhl gemessenen PMNE in der Kontrollgruppe. Eine negative Korrelation liegt hingegen bei den Patienten mit CED vor ($r = -0,440$; $p < 0,05$).
14. Eine Korrelation zwischen BSR und PMNE bzw. CRP und PMNE konnte für keine der Patientengruppen ermittelt werden.
15. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse ist die PMNE-Bestimmung zur Beurteilung von akuten gastrointestinalen Erkrankungen und der KMPI nicht geeignet. Für die Beurteilung der CED ist die Ermittlung der PMNE-Konzentration ein wertvoller Indikator, obgleich inzwischen auch andere Marker zur Verfügung stehen.

16. Die Vielzahl der derzeit verwendeten Marker zur Beurteilung der intestinalen Entzündungsaktivität macht deutlich, daß ein idealer Parameter noch nicht existiert.
17. Mit zunehmendem Verständnis der Mechanismen der Entzündungskaskade im Gastrointestinalum werden sensitivere und spezifischere Marker erforscht werden.
18. Momentan werden dem Calprotectin und dem Lactoferrin eine besondere Bedeutung beigemessen, da beide Proteine der Granulozyten eine sehr hohe Stabilität im Stuhl aufweisen und zudem mittels ELISA rasch bestimmt werden können.

10 Anhang

10.1 Lebenslauf

Angaben zur Person:

Name: Gröger, Christine Renate, geb. Berger
Geburtsdatum/-ort: 05. 10. 1966, Querfurt
Staatsangehörigkeit: BRD
Nationalität: Deutsch
Familienstand: Verheiratet
Kinder: 2 Söhne, geb. 26. 02. 1992 und geb. 23. 11. 2001

Ausbildung:

Schulbildung:

1973- 1983 Allgemeinbildende Polytechnische Oberschule, Querfurt
1983- 1985 Erweiterte Oberschule „Wilhelm Pieck“, Querfurt
1985 Abitur

Krankenpflegepraktikum:

1985- 1986 Kreiskrankenhaus Querfurt, Abteilung für Pädiatrie

Studium:

1986 Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
1988 Physikum
1993 Staatsexamen

Beruflicher Werdegang:

1993- 1994 Ärztin im Praktikum an der Klinik für Kinderchirurgie der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
1994- 1995 Ärztin im Praktikum an der Klinik und Poliklinik für Kinder-
heilkunde der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
1995 Approbation als Ärztin
1995- 1999 Assistenzärztin an der Klinik und Poliklinik für Kinder-
heilkunde der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
seit 1999 Ärztin an der Klinik und Poliklinik für Pädiatrische
Kardiologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
2000 Fachärztin für Kinderheilkunde

10.2 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, daß ich den Antrag auf Eröffnung des Promotionsverfahrens erstmalig an die Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg stelle.

Halle/Saale, den 30. April 2003

Hiermit erkläre ich, daß ich diese Arbeit selbständig verfaßt und keine anderen Hilfsmittel als die angegebenen verwendet habe.

Halle/Saale, den 30. April 2003

10.3 Danksagung

Herrn PD Dr. med. habil U. Preiß danke ich sehr für die Überlassung des Themas dieser Dissertation.

Der Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin unter ihrem damaligen kommissarischen Direktor, Herrn Professor Dr. med. habil U. Sitka, danke ich für das gezeigte Interesse an der Fertigstellung dieser Dissertation. Zu Dank verpflichtet bin ich auch der jetzigen Klinikleitung, insbesondere den Herren Professor Dr. med. habil S. Burdach, Kliniksdirektor, und dem Leitendem Oberarzt Herrn PD Dr. med. habil. G. Horneff, die eine Fortführung und den Abschluß dieser Arbeit ermöglichten.

Frau Dr. rer. nat. S. Heins und ihren Mitarbeitern danke ich für die Durchführung der PMN-Elastasebestimmungen.

Meiner Familie möchte ich an dieser Stelle für die gewährte Unterstützung herzlich danken.