

# **Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf**

**Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie**

Prof. Dr. med. Prof. h.c. Jakob R. Izbicki

## **Therapeutische Intervention mit CCK-8 bei der schweren akuten Pankreatitis im Großtiermodell**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Sarah Lena Johanna Bonk  
aus Duisburg

Hamburg 2018

**Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 09.10.2018**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Kai Bachmann**

**Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: PD Dr. Constantin Trepte**

# Inhaltsverzeichnis

1. Arbeitshypothese und Fragestellung.....	5
2. Einleitung .....	6
2.1 Grundlagen der Pankreatitis.....	6
2.2 Wissenschaftliche Relevanz der Fragestellung.....	7
3. Material und Methoden .....	9
3.1 Tierhaltung und Genehmigung.....	9
3.2 Gruppeneinteilung .....	9
3.3 Versuchsablauf.....	10
3.3.1 Anästhesie und Instrumentierung .....	10
3.3.2 Laparotomie und Präparation des Bauchraums .....	12
3.3.3 Induktion der Pankreatitis .....	13
3.3.4 Therapeutische Intervention .....	14
3.3.5 Intraoperative Überwachung.....	14
3.3.6 Beendigung des Eingriffs.....	15
3.3.7 Postoperative Überwachung.....	15
3.3.8 Sektion .....	16
3.3.9 Schematische Darstellung des Versuchsablaufes.....	17
3.4 verwendete Messverfahren und verfügbare Messwerte.....	18
3.4.1 Licox Sonde .....	18
3.4.2 Makrozirkulation .....	18
3.4.3 BGA .....	19
3.4.4 Laborparameter .....	19
3.4.5 Scores.....	20
3.4.6 histologische Auswertung .....	22
3.4.7 Zusammenfassung der verfügbaren Messwerte.....	24
3.5 Biometrische Planung und Statistik .....	25
4. Ergebnisse .....	26
4.1 Gruppenvergleich .....	26
4.2 Intraoperative Messungen .....	26
4.2.1 Flüssigkeitshaushalt, Temperatur und Katecholaminbedarf.....	26
4.2.2 Makrozirkulation.....	27
4.2.2.1 Herzfrequenz.....	27
4.2.2.2 arterieller Mitteldruck.....	28
4.2.2.3 Schlagvolumenvarianz .....	29
4.2.2.4 Weitere Parameter der Hämodynamik.....	30
4.2.3 Mikrozirkulation des Pankreas .....	31
4.2.4 BGA venös.....	32
4.2.4.1 venöser pH, pCO <sub>2</sub> , pO <sub>2</sub> , Hb und sO <sub>2</sub> .....	32
4.2.4.2 venöser Elektrolytgehalt.....	33
4.2.4.2.1 Kalium .....	33
4.2.4.2.2 Natrium.....	34
4.2.4.2.3 Calcium .....	35
4.2.4.2.4 Chlorid.....	36
4.2.4.3 Venöser Glukosegehalt.....	37

4.2.4.4 Venöser Laktatgehalt .....	38
4.2.5 BGA arteriell.....	39
4.2.6 Laborwerte intraoperativ .....	40
4.2.6.1 Blutbild.....	40
4.2.6.2 Pankreas spezifische Amylase (PAMY).....	40
4.2.6.3 Lipase.....	41
4.3 Postoperative Messungen .....	42
4.3.1 Vitalparameter.....	42
4.3.1.1. Atemfrequenz .....	43
4.3.1.2. Fitnessscore .....	44
4.3.1.3. Porcine-Wellbeing-Score.....	45
4.3.2 BGA postoperativ .....	46
4.3.2.1 Blutgase .....	46
4.3.2.2 Elektrolyte.....	47
4.3.2.2.1 Kalium .....	47
4.3.2.2.2 Natrium.....	48
4.3.2.2.3 Calcium .....	49
4.3.2.2.4 Chlorid .....	50
4.3.2.3 Glukose .....	51
4.3.2.4 Laktat.....	52
4.3.3 Labor postoperativ .....	53
4.3.3.1 Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten.....	53
4.3.3.2 Leukozyten .....	54
4.3.3.3 Pankreasspezifische Amylase.....	55
4.3.3.4 Lipase.....	56
4.3.4 Überleben .....	57
4.3.5 Pathologie-Score .....	58
5. Diskussion.....	59
5.1 Pathogenese und Verlaufsformen der akuten Pankreatitis .....	59
5.2 Therapie der akuten Pankreatitis.....	62
5.3 Experimentelle Therapieansätze .....	65
5.4 Stand der Forschung zu CCK-8 .....	67
5.5 Tiermodell.....	69
5.6 Beurteilung der vorliegenden Ergebnisse.....	70
6. Zusammenfassung.....	75
7. Abkürzungsverzeichnis .....	77
8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....	78
9. Literaturverzeichnis .....	79
10. Danksagung.....	89
11. Lebenslauf.....	90
12. Eidesstattliche Versicherung.....	91

## **1. Arbeitshypothese und Fragestellung**

Die folgende Arbeit soll die therapeutische Intervention mit CCK-8 bei der schweren akuten Pankreatitis im Großtiermodell untersuchen. Es werden dabei vor allem die folgenden Fragen überprüft:

- Resultiert aus der therapeutischen Intervention mit CCK-8 eine geringere histologische Schädigung?
- Resultiert eine geringere histologische Schädigung in einem Überlebensvorteil oder einem mildereren Verlauf?
- Lässt sich durch die Intervention eine Verbesserung der Mikrozirkulation des Pankreasgewebe erreichen?

## 2. Einleitung

### 2.1 Grundlagen der Pankreatitis

Die Geschichte der Erforschung des Pankreas beginnt vergleichsweise spät in der wissenschaftlichen und medizinischen Entwicklung. Lange Zeit galt dieses Organ als simple Polsterung für den Magen ohne klare Zuordnung einer Funktion. Ebenso wenig wie über die physiologische Bedeutung war über seine pathophysiologische Komplexität bekannt.

1609 wurde der erste Abszess des Pankreas durch „Obstruktion“ beschrieben. 1842, also über 200 Jahre später, wurde schließlich die akute hämorrhagische Pankreatitis beschrieben, noch ohne eine genaue Darstellung einer Ursache (K. v. Rokitansky). Schließlich beschrieben Oser und Körte 1898/1899 Gallensteine, welche sich in den Gängen verkeilten und diese verschlossen, Cullen und Turner hingegen beschrieben die nach Ihnen benannten klinischen Zeichen der akuten Pankreatitis erst 1918/1920. (Beger 2008, Irvin M. Modlin MD 2009) Die Forschung in die detaillierte Physiologie des Pankreas und der Pathogenese der Erkrankungen ist in den letzten Jahrzehnten weit voran geschritten, doch noch immer gibt es deutliche Lücken in unserem Wissen um die zugrunde liegenden Mechanismen in diesem wichtigen Organ.

Seit der Erstbeschreibung sind multiple Ursachen der akuten Pankreatitis gefunden worden, die in ihren Risikofaktoren unterschiedlich aber in der klinischen Charakteristik gleich sind.

Zu nennen ist hier vor allem die mechanische Gangobstruktion (Lerch, Saluja et al. 1993) (Gallensteine, Divertikel, Karzinome), wobei Gallensteine für 35-40% der Fälle der akuten Pankreatitis verantwortlich sind (Forsmark, Baillie et al. 2007). Weiterhin gibt es die toxisch verursachte akute Pankreatitis (Yang, Vadhavkar et al. 2008) (Ethanol, Methanol, Skorpiongift), wobei die Alkohol induzierte akute Pankreatitis 30% der akuten Pankreatitiden ausmacht und diese sowohl auf dem Boden einer chronische Pankreatitis und auch als alleinstehende Entität ohne chronische Erkrankung zustande kommen kann (Hanck and Singer 1997). Weiterhin wird die akute Pankreatitis durch Hyperlipidämie oder Hypercalcämie, Infektion, iatrogen nach endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP), nach Trauma, idiopathisch oder genetisch verursacht. (Mithofer, Fernandez-del Castillo et al. 1995, Aliperti 1996, Parenti, Steinberg et al. 1996, Scherer, Singh et al. 2014)

Die berichtete Inzidenz der akuten Pankreatitis variiert zwischen 4,9 bis 35 pro 100.000. (Secknus and Mossner 2000, Vege SS 2007) und ist im Verlauf der vergangenen Jahrzehnte eher gestiegen (Eland, Sturkenboom et al. 2000) Es zeigen sich dabei zwar Unterschiede in den einzelnen Ländern, dies jedoch eher aufgrund der unterschiedlichen Risikofaktoren in der Bevölkerung. (Yadav and Lowenfels 2006) Der Anstieg der Inzidenz ist vor allem vor dem Hintergrund der hohen Mortalität der Erkrankung zu bedenken. Es ließ sich durch diagnostische und therapeutische Fortschritte zwar eine Verbesserung der Mortalität bewirken, jedoch liegt sie bei der schweren akuten Pankreatitis auch heute noch immer bei bis zu 30% und kausale Therapien bislang nicht etabliert. (Bhatia, Wong et al. 2005, Petrov, Shanbhag et al. 2010)

## **2.2 Wissenschaftliche Relevanz der Fragestellung**

Die Therapie der akuten Pankreatitis beruht weiterhin weitgehend auf einem symptomatischen Therapieregime, abgesehen von wenigen Ausnahmen besteht keine kausale Therapie. Ein frühzeitiger und nachhaltiger Eingriff in die zugrunde liegenden Pathomechanismen könnte schwere Verläufe vermeiden, das Outcome verbessern und die Lebensqualität der betroffenen Patienten nachhaltig beeinflussen. Insbesondere in Bezug auf die noch immer hohe Mortalität sieht man den Bedarf an neuen Therapieansätzen. Unabhängig von der Mortalität darf auch das Fortbestehen der Organdysfunktion nach schwerem Verlauf nicht außer Acht gelassen werden und stellt für die Patienten eine immense Belastung dar. Zusätzlich unterliegen die Empfehlungen zur richtigen Ernährung während und nach der Pankreatitis immer wieder Veränderungen, auch hier sind neue Erkenntnisse für die Patientenversorgung von Bedeutung.

Es gibt immer wieder neue Therapieansätze für die schwere akute Pankreatitis, welche auf diversen Levels der Pathogenese ansetzen sollen. Bei Cholezystokinin-Octapeptid (CCK-8) liegt der Ansatz auf Rezeptorebene der Pankreaszellen und soll die Regeneration des Pankreasgewebe stimulieren.

Sollte es gelingen, frühzeitig in die Pathogenese einzugreifen, lässt sich möglicherweise das reparative Potential des Pankreas verstärken, bleibende Schäden am Pankreasparenchym verhindern, sowie die Immunantwort und Mikrozirkulation verbessern. Bereits im Kleintiermodell ließ sich das Potential des eingesetzten CCK-8 belegen, jedoch sind diese Modelle in ihrer direkten Übertragbarkeit auf den menschlichen Organismus eingeschränkt, so dass sich das Großtiermodell anbietet.

Die vorliegenden Studien konnten dabei zeigen das CCK-8 sowohl die Atrophie des Gewebes vermindern konnte, als auch den Regenerationsprozess beschleunigt. (Hegyí, Takacs et al. 1997, Jia, Yamamoto et al. 2015) Interessant wird dies auch vor dem Hintergrund, dass CCK als Antwort auf eine proteinreiche Nahrungsaufnahme ausgeschüttet wird.

Zusammenfassend stellen sich aus der Literatur die oben angeführten Fragen, welche im Rahmen der Versuchsreihe untersucht werden sollen.



### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Tierhaltung und Genehmigung

Die Genehmigung für die Versuche erfolgte durch die Behörde für Soziales, Familie, Gesundheit und Verbraucherschutz der freien und Hansestadt Hamburg (Genehmigungsnummer: 70/11) Für die Versuche wurden 38 Tiere der Rasse deutsches Hybrid-Schwein aus dem Bundeshybridzuchtprogramm Garlitz verwendet. Die Tiere wurden artgerecht in Gruppen von bis zu fünf Tieren in der Tierversuchshaltung des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) nach den Richtlinien des deutschen Tierschutzgesetzes gehalten und der Gesundheitszustand veterinärmedizinisch überwacht. Die Ernährung erfolgte gewichtsadaptiert mit nährstoff- und vitaminbilanziertem Futter (Standarddiät für Schweine in der Tierversuchshaltung UKE). Es wurde ein 12h Tag/Nacht Rhythmus eingehalten, die Luftfeuchte wurde bei 40-70% gehalten und die Raumtemperatur bei 15-20°C. Zur Gewährleistung standardisierter Ausgangsbedingungen und zur Verbesserung der Präparationsbedingungen wurden die Tiere ab 24 Stunden vor Versuchsbeginn einer Nahrungskarenz bei freiem Zugang zu Wasser und 20% Glukoselösung unterworfen.

#### 3.2 Gruppeneinteilung

Am Versuchstag wurden die Tiere randomisiert einer der zwei Gruppen zugeteilt.

<b>Gruppe</b>	<b>Kontrolle</b>	<b>CCK-8</b>
<b>Anzahl</b>	n=20	n=18
<b>Therapie</b>	Keine	Beginn 120 min. nach Induktion

### 3.3 Versuchsablauf

#### 3.3.1 Anästhesie und Instrumentierung

Am morgen des jeweiligen OP Tages erhielten die Tiere zur Stressminderung als Prämedikation 10mg/kgKG Esketamin (Ketanest S®, Pfizer Pharma GmbH, Berlin), 4mg/kgKG Azaperon (Stresnil®, Janssen-Cliag GmbH, Neuss), 0,02mg/kgKG Atropinsulfat (Atropin®, Braun, Melsungen) und 0,6mg/kgKG Midazolam (Dormicum®, Roche Pharma AG, Grenzach-Whylen) i.m.

Anschließend wurden die Tiere gewogen, von der Schnauze bis zum Schwanzansatz vermessen und in den OP überführt. Hier erfolgte die Anlage eines 3-poligen EKG zur Überwachung der Herzaktivität sowie eines SpO<sub>2</sub> Sensors am Schwanz zur pulsoxymetrischen Überwachung der peripheren Sauerstoffsättigung. Am Ohr wurde eine periphere Venenverweilkanüle (Vasofix Safety 29G®, Braun, Melsungen) eingelegt und die Narkose durch kontinuierliche i.v. Injektion von 0,017mg/kg KG Fentanyl (Fentanyl-Janssen®, Janssen-Cliag GmbH, Neuss) mittels Perfusor (Perfusor® fm, Braun, Melsungen) eingeleitet.



Bild 1: Präoxygenierung des Versuchstieres

Direkt im Anschluss erfolgte nach ausreichender Präoxygenierung (Bild 1) die endotracheale Intubation (Tubusgröße 5,0-6,5 mm I.D., Lo-Contur™ Murphy, Mallinckrodt Medical, Athlone, Irland) und die druckkontrollierte, volumengesteuerte Beatmung (Zeus®, Dräger Medical Systems AG, Lübeck) mit einem positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) von 5mmHG und einer inspiratorischen Sauerstofffraktion (FiO<sub>2</sub>) von 40%, unter welchem der endexpiratorische Kohlendioxid-Partialdruck (pCO<sub>2</sub>) bei 36-38mmHG gehalten wurde. Für die Dauer des Versuchs erfolgte die Aufrechterhaltung der Narkose

balanciert mit Sevoflurane bei einer endexpiratorischen Menge von 2-2,5 Vol% (Sevorane, Abott GmbH & CoKG, Wiesbaden) und kontinuierlicher i.v. Injektion von 0,017mg/kg KG Fentanyl (Fentanyl-Janssen ®, Janssen-Cilag GmbH, Neuss) mittels Perfusor (Perfusor® fm, Braun, Melsungen). Zur möglichen Entlastung des Magens wurde eine Magensonde (zweilumige Magensonde 18Fr, Laboratoires Pharmaceutiques Vygon, Ecouen, Frankreich) eingelegt und zum Abfließen mit einem Sekretbeutel konnektiert. Die Körpertemperatur der Tiere wurde mittels Wärmematte (Norm-o-Temp, Cincinnati-Sub-Zero Products Inc, Cincinnati, USA) und klimatisierter Raumluft möglichst um 38°C gehalten.

Auf dem Steiß wurde die Neutralelektrode (REM Polyhesive Gegenelektrode, Covidien Ilc, Mansfield, USA) für die Diathermie (Valleylab Force 40 Elektrosurgical Generator, Pfizer, Hamburg) geklebt. Danach wurden die Tiere in Rückenlage mit leicht abgespreizten Vorderbeinen fixiert und der Bauch- sowie der rechte Halsbereich rasiert. (Bild 2) Um möglichst keimfreie Bedingungen zu schaffen wurde das zuvor rasierte Gebiet anschließend ausgiebig mit gefärbter Desinfektionslösung (Cutasept G, Bode Chemie Hamburg, Hamburg) desinfiziert und steril abgedeckt.

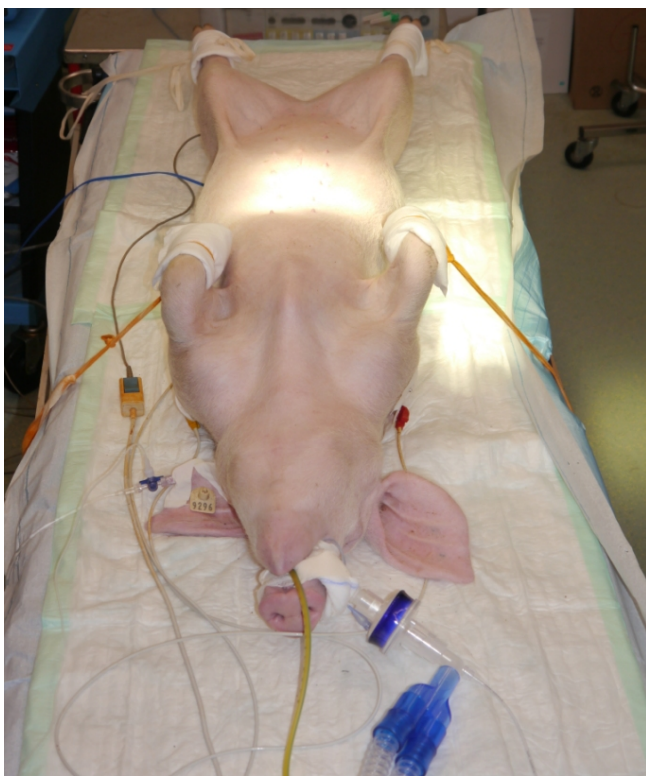


Bild 2: Lagerung der Versuchstiere

Zur invasiven Blutdruckmessung wurde die rechte A. Femoralis distal des Leistenbandes palpirt, punktiert und in Seldinger Technik ein Thermodilutionskatheter (Pulsioath, 5F Thermodilutions-Katheter, Pulsion Medical Systems AG, Münschen) eingebracht und fixiert.

Anschließend wurde an der rechten Halsseite ein ca. 6cm langer Hautschnitt vom Jugulum dem Verlauf des M. Sternocleidomastoideus folgend vorgenommen und das Platysma durchtrennt. Um eine bessere Übersicht zu erhalten wurde ein selbthaltender Wundspreizer eingesetzt. Daraufhin wurde die V. Jugularis interna präpariert, kranial ligiert und kaudal umschlungen. Nach einer fischmaulartigen Inzision wurde ein dreilumiger Sheldon Katheter (Certofix-Trio HF S1220, B Braun, Melsungen) sowie ein einlumiger zentraler Venenkatheter (ZVK) (Certofix Mono S 320, B Braun, Melsungen) nach zentral eingebracht und das Gefäß um die Katheter ligiert. Beide Katheter wurden mittels Naht an der Haut fixiert. Das Wundgebiet wurde gereinigt und provisorisch verschlossen.

Zur kontinuierlichen Volumengabe wurde über ein Lumen des Sheldon-Katheters Ringerlösung (Ringer-Infusionslösung 500ml, B Braun, Melsungen) infundiert, welche mittels Infusomat (Ivac 591 Star Flow, Ivac Corporation, San Diego, USA) mit einer Basalrate von 6ml/kg KG/h gegeben wurde.

Zur Überwachung der erweiterten Hämodynamik wurden sowohl der arterielle Thermodilutionskatheter, als auch der einlumige ZVK mit Druckabnehmern mittels Druckschlauchsystem angeschlossen. Zusätzlich wurde an das distale Lumen des Sheldon-Katheters ein Injektatsensor angeschlossen und wie auch die Druckabnehmer mit dem PiCCO<sub>2</sub> System (Pulsion Medical Systems AG, München) verbunden.

### **3.3.2 Laparotomie und Präparation des Bauchraums**

Der Bauchraum wurde über eine quere Oberbauchlaparotomie unterhalb des zweiten Mamillenpaares eröffnet. Anschließend wurde die Blase aufgesucht und an der Vorderwand eine Tabaksbeutelnaht vorgelegt. Nach Stichinzision wurde ein Blasenkatheeter (Nelaton 2-way CH14, Asid Bonz GmbH, Herrenberg) zur kontinuierlichen Harnableitung eingelegt, geblockt und mit der vorgelegten Tabaksbeutelnaht fixiert. Der Blasenkatheeter wurde mit einem Urinbeutel (UD3- plus Urindrainage-System, Sarstedt, Nümbrecht) konnektiert.

Die Lage der Magensonde wurde manuell kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert.

Nun wurde das Pankreas im Duodenalen C aufgesucht und Duodenum mit Pankreaskopf mobilisiert. Das mobilisierte Duodenum wurde am Pankreaskopf mit Vesselloops (Identiloops Gefäßschlingen maxi blau, P.J. Dahlhausen & Co. GmbH, Köln) umschlungen und spannungsfrei fixiert

Anschließend wurde der Ductus Pancreaticus am Übergang zum Duodenum aufgesucht, dargestellt und nah am Duodenum ligiert. Für die Induktion der Pankreatitis wurde eine Venenverweilkanüle (Vasofix Safety 22G, B Braun, Melsungen) in den Gang eingelegt und mit Ligaturen am Gang fixiert.

Am Übergang vom Pankreaskopf zum -Corpus wurde eine Licox Sonde (Licox CC1.P1, Integra, Hampshire, Great Britain) zur Messung der Gewebeoxygenierung eingebracht und mit einem Monitor (Licox-LMP Tissue Oxygen Pressure & Temperature Monitor, Hampshire, Great Britain) verbunden.

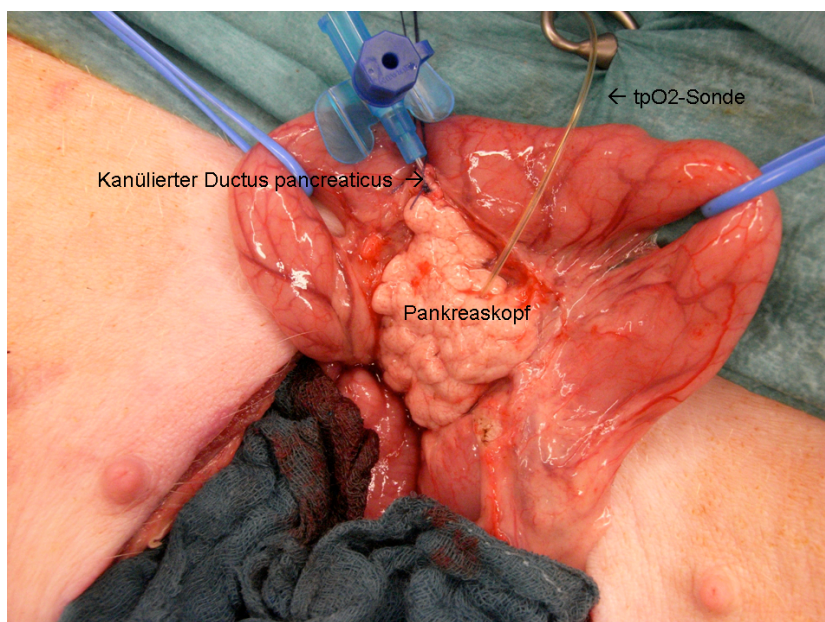


Bild 3: Mobilisiertes Pankreas mit einliegender Licox Sonde

### 3.3.3 Induktion der Pankreatitis

Nach einer kurzen Äquibrilierungsphase von circa 15 Minuten folgte der Messzeitpunkt 0 (M0) welcher die basalen Werte ermittelt. Anschließend wurde die Pankreatitis durch intraduktale Injektion von 1,6ml/kg KG Glykodeoxycholsäure (Sodium glycodeoxycholate 10mmol/l, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim) kontinuierlich über 15 Minuten mittels Perfusor (Perfusor® fm, Braun, Melsungen) induziert. Gleichzeitig wurde ein Perfusor gestartet, der über eine Stunde hinweg 5µg/kg KG Cerulein (Caerulein Sulfated Synthetic

4µg/ml, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim) über einen Schenkel des Sheldon Katheters i.v. injizierte. Der Pankreasgang wurde nach vollständiger Injektion der Glykocodeoxycholsäure dekanüliert und ligiert. Nach Ende der Cerulein Injektion wurde der Messpunkt 1 (M1) durchgeführt, eine weitere Stunde später der nächste Messpunkt (M2).

### **3.3.4 Therapeutische Intervention**

Unmittelbar nach Erhebung der Daten für M2 erfolgte bei den Tieren der CCK-8 Gruppe die erste Medikamentengabe von 0,5µg/kg KG CCK-8 i.v. (Cholezystokinin Oktapeptid, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim). Zur besser gewichtsadaptierten Dosierung wurde die gelieferte Menge von CCK-8 (1mg/Flasche) in 500ml destilliertem Wasser gelöst für eine Konzentration von 2mg/ml CCK-8. Zu Messzeitpunkt 8 erfolgte erneut eine i.v. Gabe der gleichen Menge und ab dem ersten Tag postoperativ jeweils morgens und abends erneut 0,5µg/kg KG i.v. zusammen mit der Schmerzmedikation. Bei den Tieren der Kontrollgruppe erfolgte keine therapeutische Intervention.

### **3.3.5 Intraoperative Überwachung**

Ab M2 erfolgte bei allen Tieren eine Optimierung der Makrozirkulation durch Volumengabe nach einem definierten Algorithmus zur Optimierung des Flüssigkeitsmanagement. (Reuter, Bayerlein et al. 2003, Kubitz, Anneck et al. 2007, Kubitz, Forkl et al. 2008) Dafür wurden den Tieren zusätzlich zur Basalrate von 6ml/kg KG/h Ringerlösung zu jedem Messpunkt Volumenboli gegeben von 7ml/kg KG aus kristalloider Ringerlösung (Ringer-Infusionslösung 500ml, B Braun, Melsungen) und kolloider Voluven (6% HES 130/0,4 500ml, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad-Homburg v.d.H.) im Verhältnis 1:1.

Als Kontrollparameter für die Volumenoptimierung diente der mittels PiCCO<sub>2</sub> berechnete und der aufgezeichnete SVI (Schlagvolumenindex). Bei einem Abfall des SVI um mehr als 15% des Ausgangswertes wurden solange Volumenboli gegeben bis die SVI durch Bolusgabe nicht mehr um >15% anstieg. Zusätzlich wurde im Falle eines mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) von <60mmHg mit der Gabe von Noradrenalin (Arterenol, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main) mittels Perfusor begonnen.

30 Minuten nach M2 folgte der nächste Messpunkt (M3), nachfolgend in einem Abstand von 60 Minuten fünf weitere Messpunkte (M4-M8). Zu jedem Messpunkt erfolgte eine erneute Thermodilution zum Eichen der PiCCO<sub>2</sub>-Messung, jeweils die Entnahme einer arteriellen als auch einer venösen Blutgasanalyse (BGA) und die Erfassung von

Temperatur, Gewebssauerstoffpartialdruck (tpO<sub>2</sub>) des Pankreas, Volumenstatus und ggf. Noradrenalingabe. Zusätzlich wurde zu den Messpunkten 0, 2 und 8 Vollblut entnommen zur Bestimmung der weiteren Laborparameter.

### **3.3.6 Beendigung des Eingriffs**

Anschließend an M8 wurde die Licox Sonde aus dem Pankreas entfernt und die Vessel Loops am Duodenum gelöst. Danach wurde der Katheter in der Blase entblockt, entfernt und der Defekt in der Blasenvorderwand übernäht.

Nach Lavage des Bauchraumes mit warmer, physiologischer Kochsalzlösung wurde das Abdomen schichtweise verschlossen. Im Anschluss an die Hautnaht wurde ein Sprühpflasterverband (Hansaplast Sprüh-Pflaster, BDF Beiersdorf AG, Hamburg) aufgetragen und ein Verba-Bauchverband (ABE-Leibbandage, Beese Medical, Karl Beese GmbH & Co., Barsbüttel) angelegt.

Der einlumige ZVK wurde an der linken Halsseite Richtung Nacken getunnelt ausgeleitet um zu den Messpunkten 9-15 eine leichtere und für die Tiere stressfreiere Blutentnahme zu ermöglichen. Die restlichen Katheter wurden gezogen, die V. Jugularis ligiert und die Halswunde verschlossen. Auch hier wurde Sprühpflaster aufgebracht und der ZVK im Nackenbereich mit Pflaster (Leukoplast hospital, BSN medical GmbH, Hamburg) fixiert.

Anschließend wurde die Narkose ausgeleitet und die Tiere in eine Einzelbox der Tierversuchshaltung mit Wärmelampe gebracht.

### **3.3.7 Postoperative Überwachung**

Postoperativ wurden alle Tiere viermal täglich vom Versuchsleiter und einmal täglich von einem Veterinärmediziner der Tierversuchshaltung visitiert. Die Tiere hatten freien Zugang zu Wasser und wurden wie auch präoperativ gefüttert. Alle 6 Stunden (ggf. zusätzlich bei Bedarf) erhielten die Tiere 7,5mg i.v. Dipidolor (Piritramid, 7,5mg/ml, Janssen-Cliag GmbH, Neuss) zur Analgesie. Einmal am Tag erfolgte ein weiterer Messpunkt (M9-M15), bei dem durch den ZVK Vollblut sowie eine venöse BGA abgenommen wurde. Periphere Sättigung und Herzfrequenz (HF) der Tiere wurden erfasst mit einem tragbaren Monitor (Dash 3000, GE Marquette Medical Systems, Milwaukee, USA), die Temperatur rektal gemessen, sowie die Atemfrequenz (AF) gezählt. Zusätzlich wurde ein Fitnessscore und ein Porcine Well Being Score erhoben.

### **3.3.8 Sektion**

Nach M15 folgte eine erneute Narkose mit Ketanest i.v. und die Tötung durch Überdosis von T61 ad us.vet. i.v. (T61 Injektionslösung, Intervet Deutschland GmbH, Unterschleißheim), einem für die Tötung von narkotisierten Versuchstieren zugelassenem Medikament. Direkt im Anschluss wurden Gewebeprobeen entnommen von Lunge, Leber, Niere, Pankreaskopf, -Corpus und -Schwanz, welche unmittelbar nach Entnahme in Formalin eingebettet wurden. Im Verlauf wurden diese weiter aufgearbeitet, in Paraffin eingebettet, 5µm Schnitte angefärbt und Hämatoxylin-Eosin gefärbt.



### 3.3.9 Schematische Darstellung des Versuchsablaufes

Anästhesie und Instrumentierung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Isolation und Nahrungskarrenz für 24h</li> <li>• Randomisieren in Gruppe 1=Kontrolle (n=20) und Gruppe 2=CCK-8 (n=18)</li> <li>• Prämedikation und Narkose</li> <li>• Anlage von EKG, Pulsoxymetrie, Jugularis- und Femoralis-Katheter; Anschluss ans PICCO2 System</li> </ul>
Laparotomie und Präparation des Bauchraumes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• quere Oberbauchlaparotomie</li> <li>• Blasenkatheter</li> <li>• Präparation des Pankreas</li> <li>• Einlage der Licox-Sonde</li> <li>• etwa 15min Äquibrierungsphase</li> <li>• M0</li> </ul>
Induktion der Pankreatitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Injektion von Glykodeoxycholsäure in den Pankreas über 15 min</li> <li>• Parallel Injektion von Cerulein i.v. über 60 min</li> <li>• M1 (nach Ende der Cerulein Injektion)</li> <li>• M2 (+60min)</li> </ul>
Therapeutische Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gruppe 2 CCK-8 Gabe nach M2 und M8 sowie postoperativ 2 mal täglich</li> </ul>
Intraoperative Überwachung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Optimierung der Makrozirkulation ab M2</li> <li>• M3 (+30min) danach stündlich M4 bis M8</li> </ul>
Beendigung des Eingriffs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Entfernung der Licox-Sonde, des Blasenkatheters und Verschluss der Bauchwand</li> <li>• Einbringen des einlumigen ZVKs am Hals und Verschluss der Halswunde</li> <li>• Ausleitung</li> </ul>
Postoperative Überwachung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Haltung in Einzelboxen mit Wärmelampen und freiem Zugang zu Wasser und Futter</li> <li>• Alle 6 Stunden Analgesie</li> <li>• M9-M15: täglich ein Messpunkt</li> <li>• Gruppe 2: 2 mal täglich CCK-8 Gabe</li> </ul>
Sektion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nach M15 Tötung durch T61-Injektion in Ketanest-Narkose</li> <li>• Entnahme der Gewebeproben</li> </ul>

Tabelle 1: schematischer Versuchsablauf

### **3.4 verwendete Messverfahren und verfügbare Messwerte**

#### **3.4.1 Licox Sonde**

Die Gewebeoxygenierung des Pankreas wurde während der intraoperativen Messpunkte mittels einer Clark-Elektrode, in diesem Fall einer Licox Sonde, überwacht.

Die intraoperativ eingebrachte Sonde misst den Gewebssauerstoffpartialdruck ( $tpO_2$ ) der umgebenden interstitiellen Flüssigkeit, was der Verfügbarkeit von Sauerstoff auf zellulärer Ebene entspricht. Bei der Licox Sonde handelt es sich um eine flexible Mikrokathetersonde, welche nach dem polarographischen Messprinzip arbeitet. Im Prinzip besteht sie aus einer Edelmetall- und einer geeigneten Referenzelektrode, welche eingetaucht in eine Elektrolytlösung und von einer dünnen Membran umgeben sind, die nur für den Sauerstoff permeabel ist. Zur Messung des Sauerstoffpartialdruckes des umliegenden Gewebes wird nach anlegen einer Polarisationsspannung der Sauerstoff zur Kathode diffundieren und dort reduziert. Dabei ergibt sich ein Strom, der dem Partialdruck des Sauerstoffes direkt proportional ist. Sowohl die Diffusion des Sauerstoffs über die Membran, als auch die Löslichkeit sind temperaturabhängig. Um dies zu korrigieren ist die Licox Sonde gleichzeitig mit einem Temperaturfühler ausgestattet. Die so ermittelten Daten werden auf dem Licox Monitor kontinuierlich angezeigt und können zu den intraoperativen Messzeitpunkten abgelesen werden. Eine Kalibrierung des Gerätes ist nicht nötig, da vom Hersteller zu jeder Sonde korrespondierend eine Chipkarte zur Einstellung des Licox Monitors auf die Eichung der Sonde mitgeliefert wird.

Diese Methode der Messung des Sauerstoffpartialdruckes im Gewebe ist bereits gut etabliert und obwohl sie eigentlich für die Neurochirurgie entwickelt wurde, findet sie auch in anderen Bereichen Anwendung. (Kehrl, Sagowski et al. 2001, Obermaier, Benz et al. 2001, Strate, Mann et al. 2003, Morgalla, Haas et al. 2012, Trepte, Bachmann et al. 2013) Hier ermöglicht sie die frühzeitige Erfassung von Mikrozirkulationsstörungen im Pankreas und Gewebehypoxien.

#### **3.4.2 Makrozirkulation**

Die invasive Messung des Blutdrucks (systolisch, diastolisch und mittlerer arterieller Blutdruck) sowie der Pulsfrequenz erfolgte kontinuierlich über den in der A. femoralis eingebrachten Katheter. Über den eingebrachten zentralvenösen Katheter in der V. jugularis wurde kontinuierlich der zentralvenöse Druck (ZVD) abgeleitet. Zusätzlich erfolgte ein erweitertes hämodynamisches Monitoring durch das PiCCO<sub>2</sub> der Firma Pulsion Medical Systems AG aus München mit Messung und Aufzeichnung von Herzzeitvolumen, Schlagvolumenvarianz (SVV) und  $-index$  (SVI), Pulsdruck-Variation (PPV), Herzindex (CI), globaler enddiastolischer Volumenindex (GEDI), extravaskulärer

Lungenwasserindex (ELWI), Systemisch vaskulärer Widerstand (SVRI) und pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex (PVPI). Die Ermittlung dieser Parameter erfolgte nach Eichung durch Thermodilution mittels einer Pulsconturanalyse. Seine Genauigkeit ist hinreichend belegt für kontrolliert beatmete Patienten mit regelmäßigem Herzrhythmus. (Reuter, Bayerlein et al. 2003, Saugel and Reuter 2015, Saugel, Trepte et al. 2015) Hieraus wurde nach den erhobenen Parametern wie oben angeführt die Volumentherapie nach festgelegtem Algorithmus bestimmt.

### **3.4.3 BGA**

An jedem Messpunkt M0-M8 wurden durch ein Blutgasanalysegerät (ABL90 Flex Radiometer, Radiometer GmbH, Bad Homburg) je eine arterielle und venöse Blutgasanalyse durchgeführt. Während der Messpunkte M9-M15 wurden hingegen nur venöse Proben bestimmt. Als Messwerte wurden die in der Klinik bei BGA üblichen Parameter inklusive Elektrolyte, Glukose und Laktat erhoben.

### **3.4.4 Laborparameter**

Die Blutproben wurden im Zentrallabor des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf nach etablierten Standardverfahren untersucht. Es wurden eine kleines Blutbild, Amylase und Lipase bestimmt. Aufgrund der unterschiedlichen Konfigurationen der weiteren laborchemischen Entzündungszeichen zwischen Mensch und Schwein konnte eine standardisierte Auswertung von beispielsweise CRP und IL-6 nicht erfolgen.

### **3.4.5 Scores**

Zur klinischen Einschätzung der Versuchstiere wurden postoperativ zu den Messzeitpunkten M9-M15 sowohl ein etablierter Fitnessscore als auch ein für die Sepsis des Schweines entwickelter Porcine Well Being Score erhoben.

Der Fitnessscore kann Werte zwischen 0 und 4 annehmen, 0 Punkte entsprechen dabei einem toten Tier, 1 Punkt wird vergeben für ein Schwein welches nur noch liegt und nicht aufstehen kann. Für ein Tier, welches spontan sitzt oder nach dem Aufstehen selbstständig laufen kann, sind 2 Punkte vorgesehen. 3 Punkte stehen für ein Tier, welches aufstehen kann, läuft und trinkt, aber in seiner Gesamtaktivität eingeschränkt ist. Eine volle Punktzahl von 4 Punkte werden für ein Versuchstier vergeben, dass vom Verhalten einem gesunden Tier nahe kommt. (Freitag, Standl et al. 2006)

Beim Porcine Wellbeing Score handelt es sich um eine evaluierte Beurteilung klinischer Parameter und tierischen Verhaltens, wobei für die diversen Beobachtungen bis zu 4 Punkte vergeben werden können. Insgesamt können dabei zwischen 0-50 Punkte vergeben werden, womit das Wohlbefinden insgesamt differenzierter Dargestellt werden kann. (siehe Tabelle 2) (Bloechle, Emmermann et al. 1998)

<b>1. Körpergewicht</b> Zunahme Keine Veränderung Abnahme	4 Punkte 2 Punkte 0 Punkte
<b>2. Rektale Körpertemperatur</b> 38,3-39,3 °C 37,5-38,2 und 39,4-40 °C <37,5 und >40 °C	3 Punkte 1 Punkt 0 Punkte
<b>3. Herzfrequenz (ohne vorherige Erregung des Tieres durch Manipulation)</b> 60-120 Schläge/min 40-59 und 121-140 Schläge/min <40 und >140 Schläge/min	3 Punkte 1 Punkt 0 Punkte
<b>4. Atemfrequenz (ohne vorherige Erregung des Tieres durch Manipulation)</b> 15-30 Atemzüge/min 10-14 und 31-40 Atemzüge/min <10 und >40 Atemzüge/min	3 Punkte 1 Punkt 0 Punkte
<b>5. Schleimhäute</b> Physiologisch (rosig) Abnorm (gerötet, anämisch, cyanotisch, ikterisch)	3 Punkte 0 Punkte
<b>6. Bauchdeckenspannung</b> Physiologisch (weich) Peritonismus	4 Punkte 0 Punkte
<b>7. Umfangsvermehrung des Abdomens</b> Nicht vorhanden Vorhanden	3 Punkte 0 Punkte
<b>8. Defäkation</b> Ja Nein	3 Punkte 0 Punkte
<b>9. Miktion (Harnabsatz)</b> Ja Nein	3 Punkte 0 Punkte
<b>10. Futteraufnahme</b> Vollständige Aufnahme des angebotenen Futter Partielle Aufnahme des angebotenen Futter Keine Aufnahme des angebotenen Futter	4 Punkte 1 Punkt 0 Punkte
<b>11. Wasseraufnahme</b> Ja Nein	3 Punkte 0 Punkte
<b>12. Teilnahme an der Umwelt</b> Normale Aktivität (gelassen, neugierig) Hypersensitiv (schreckhaft, aggressiv) Trauernd (teilnahmslos, herabhängender Kopf und Ohren) Inaktivität (Abschalten des optischen und akustischen Apparats)	4 Punkte 3 Punkte 2 Punkte 0 Punkte
<b>13. Körperhaltung</b> Physiologisch Abnormal (aufgezogene Bauchdecke, gekrümmter Rücken, Seitenlage, Auftreiben sehr mühevoll, hundesitzartige Stellung)	3 Punkte 0 Punkte
<b>14. Gang</b> Normal Gestört (steif, unkoordiniert, Lahmheit, Wegschleudern einzelner Gliedmaßen)	3 Punkte 0 Punkte
<b>15. Stimmliche Äußerung</b> Normal Abnormal (grelles Schreien, tonloses Stöhnen, Zusammenpressen der Schnauze verbunden mit Zähneknirschen)	2 Punkte 0 Punkte
<b>16. Sozialverhalten</b> Interesse an Artgenossen vorhanden Interesselosigkeit	2 Punkte 0 Punkte

Tabelle 2: Porcine Wellbeing Score

#### **3.4.6 histologische Auswertung**

Die Proben wurden unmittelbar nach Entnahme in 3,5%iger Formalinlösung fixiert, nachfolgend in einer aufsteigenden Alkoholreihe entwässert und in Paraffin eingebettet. Aus den gewonnenen Gewebeproben wurden zunächst 5µm dicke Schnitte angefertigt, welche anschließend mit Haematoxylin und Eosin (HE-Färbung) eingefärbt wurden. Die Auswertung erfolgte durch einen unabhängigen Pathologen ohne Kenntnis der Gruppenzuteilung. Hierbei erfolgte die Beurteilung in Anlehnung an einen validierten Score in den das Ausmaß von Azinusnekrose, Fettgewebsnekrosen, Ödem und Inflammation eingeht. Dabei entspricht ein Wert von 12 einer schwersten histologischen Schädigung. (Schmidt, Rattner et al. 1992, Freitag, Standl et al. 2006)

### Histologischer Score zur Klassifizierung der akuten Pankreatitis :

<b>Azinusnekrosen</b>	
0 Punkte	Keine Nekrose
1 Punkt	<10 Einzelnekrosen/Läppchen
2 Punkte	≥10 Einzelnekrosen/Läppchen
3 Punkte	Mindestens ein Drittel der Fläche

<b>Fettgewebsnekrosen (Nekroseanteil bezogen auf die Fläche)</b>	
0 Punkte	Keine Nekrose
1 Punkt	<1/3 der Fläche
2 Punkte	≥1/3 und <2/3 der Fläche
3 Punkte	≥2/3 der Fläche

<b>Inflammation (Plasmazellen, Lymphozyten und Granulozyten außerhalb der Fettgewebs- und Parenchymnekrosen)</b>	
0 Punkte	Keine Zellen
1 Punkt	Lockere Infiltrate (< 30 Zellen/HPF)
2 Punkte	Mäßige Infiltrate (30-99 Zellen/HPF)
3 Punkte	Dichte Infiltrate (≥100 Zellen/HPF)

<b>Ödem</b>	
0 Punkte	Kein Ödem
1 Punkt	Interlobuläres Ödem
2 Punkte	Interazinäres Ödem, mind. in 2 Läppchen
3 Punkte	Interzelluläres Ödem, mind. in 2 Läppchen

Tabelle 3: histologischer Score

### 3.4.7 Zusammenfassung der verfügbaren Messwerte

Es ergibt sich durch die verwendeten Methoden über den Beobachtungszeitpunkt ein umfassendes Bild der akuten Pankreatitis.

M0, M2, M8	<ul style="list-style-type: none"><li>• BGA (arteriell und venös)</li><li>• Labor</li><li>• Temperatur</li><li>• Zielparameter der Makrodynamik</li><li>• tpO2 des Pankreas</li></ul>
M1, M3-M7	<ul style="list-style-type: none"><li>• BGA (arteriell und venös)</li><li>• Temperatur</li><li>• Zielparameter der Makrodynamik</li><li>• tpO2 des Pankres</li></ul>
M9-M15	<ul style="list-style-type: none"><li>• BGA (venös)</li><li>• Labor</li><li>• Fitnessscore und Porcine Well Being Score</li><li>• Sättigung, Temperatur, HF, AF</li></ul>

Tabelle 4: Zusammenfassung der verfügbaren Messwerte



### **3.5 Biometrische Planung und Statistik**

Bei einer Unterschiedlichkeitswahrscheinlichkeit von  $p=50\%$  und bei einer Untersuchungsplanung mit multiplen Vergleichen ist bei einem angenommenen alpha-Fehler von 5% und einem angenommenen beta-Fehler von 20% eine Gruppengröße von  $n=18$  erforderlich. Aufgrund der Komplexität des Versuchs ist nach unseren vorher gesammelten Erfahrungen (Genehmigungsnummer 37/08 bei ähnlichem Versuchsdesign) von einem Ausschuss von 5-10% auszugehen. Daher werden 2 Tiere zusätzlich benötigt.

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Die parametrischen Daten wurden mittels Student t-Test, die nicht-parametrischen Daten mittels Mann-Whitney-U Test verglichen. Die Normalverteilung wurde mittels Kolmogorov-Smirnov- Test evaluiert. Das Überleben wurde mittels Kaplan-Meier-Kurven dargestellt und die Signifikanz mittels Log-rank Test errechnet. Bei den wiederholten Messungen wurden Gruppenunterschiede mit einer Varianzanalyse für wiederholte Messungen (ANOVA) untersucht. Fand sich ein Gruppen-Effekt und eine Interaktion zwischen Zeit und Therapie (Time-by-Treatment interaction test), wurde zusätzlich die Fläche unter der Kurve (Area under the curve, AUC) berechnet und mittels one-way ANOVA verglichen. Beginn der Berechnung der Fläche unter der Kurve war unmittelbar vor Beginn der Therapie bis zum letzten Messzeitpunkt (M8 bzw M15).

Das Signifikanzniveau wurde für alle Tests bei  $p<0,05$  festgesetzt. Die Daten wurden als Mittelwert und Standardabweichung angegeben.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Gruppenvergleich**

Die insgesamt 38 Tiere wurden am Versuchstag jeweils randomisiert einer der zwei Gruppen zugeordnet, dabei wurde der Versuch in oben beschriebener Weise durchgeführt und als einziger Unterschied bestand in der CCK-Gruppe die therapeutische Intervention bei 120 min nach Induktion der Pankreatitis mit CCK-8.

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied bei der durchschnittlichen Schnauze-Schwanz-Länge (CCK-Gruppe  $98,4\text{cm} \pm 4,3\text{cm}$  und Kontroll-Gruppe  $98,3\text{cm} \pm 3,7\text{cm}$ ). Ebenso ließ sich kein Unterschied beim Gewicht der Tiere vor Versuchsbeginn feststellen (CCK-Gruppe  $30,2\text{kg} \pm 3,1\text{kg}$  und Kontroll-Gruppe  $30,7\text{kg} \pm 2,7\text{kg}$ ).

### **4.2 Intraoperative Messungen**

Die intraoperativen Messungen beginnen bei Messpunkt M0 kurz vor Induktion der Pankreatitis, M1 nach Ende der einstündigen Cerulein-Injektion und M2 nach weiteren 60 Minuten. Nach dem Messpunkt M2 erfolgte in der CCK-Gruppe die gewichtsadaptierte Therapie, sowie die weiteren Messpunkte in beiden Gruppen über die nächsten 330 Minuten.

#### **4.2.1 Flüssigkeitshaushalt, Temperatur und Katecholaminbedarf**

Es erfolgte in beiden Gruppen das gleiche oben beschriebene standardisierte Volumenmanagement, hierbei zeigte sich in der statistischen Kontrolle kein Unterschied zwischen den Gruppen sowohl in der Menge der verwendeten Kolloide (Kontroll-Gruppe  $929\text{ml} \pm 532\text{ml}$  und CCK-Gruppe  $1092\text{ml} \pm 610\text{ml}$ ;  $p=0,383$ ) als auch der Menge der verwendeten Kristalloide (Kontroll-Gruppe  $2296\text{ml} \pm 401\text{ml}$  und CCK-Gruppe  $2531\text{ml} \pm 612\text{ml}$ ;  $p=0,165$ ). Ebenso ließ sich bei der ausgeschiedenen Urinmenge kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellen (Kontroll-Gruppe  $1271\text{ml} \pm 365\text{ml}$  und CCK-Gruppe  $1357\text{ml} \pm 466\text{ml}$ ;  $p=0,529$ ). Die durchschnittliche Temperatur der Tiere war im Normbereich und zwischen den Gruppen ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich (CCK-Gruppe  $36,4^{\circ}\text{C} \pm 1,3^{\circ}\text{C}$  und Kontroll-Gruppe  $36,9^{\circ}\text{C} \pm 1,0^{\circ}\text{C}$ ). Entsprechend dem Versuchsprotokoll erfolgte die Katecholamingabe bei einem  $\text{MAP} < 60\text{mmHg}$ , dabei wurde dies in der CCK-Gruppe bei 5 von 18 Tieren und in der Kontroll-Gruppe bei 11 von 20 Tieren notwendig. Bei der Menge des verwendeten Arterenol zeigte sich zwar eine durchschnittlich niedrigere Dosierung in der CCK-Gruppe, jedoch war kein signifikanter Unterschied zwischen Therapie- und Kontrollgruppe festzustellen. (CCK-Gruppe  $0,37\mu\text{g}/\text{min} \pm 0,79\mu\text{g}/\text{min}$  und Kontroll-Gruppe  $0,85\mu\text{g}/\text{min} \pm 1,88\mu\text{g}/\text{min}$ ;  $p=0,321$ ).

## 4.2.2 Makrozirkulation

### 4.2.2.1 Herzfrequenz

Bei statistischer Auswertung der Herzfrequenz über den Beobachtungszeitraum ließ sich bei Berechnung der Fläche unter der Kurve (ab therapeutischer Intervention zum Zeitpunkt M2) kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellen ( $p=0,33$ ). Bei der Auswertung der einzelnen Messpunkte ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Fläche unter der Kurve ab Messzeitpunkt M2 (Mittelwerte und SD),  $p=0,33$

CCK-Gruppe:  $473,9 \pm 80,2$

Kontroll-Gruppe:  $522,7 \pm 87,1$

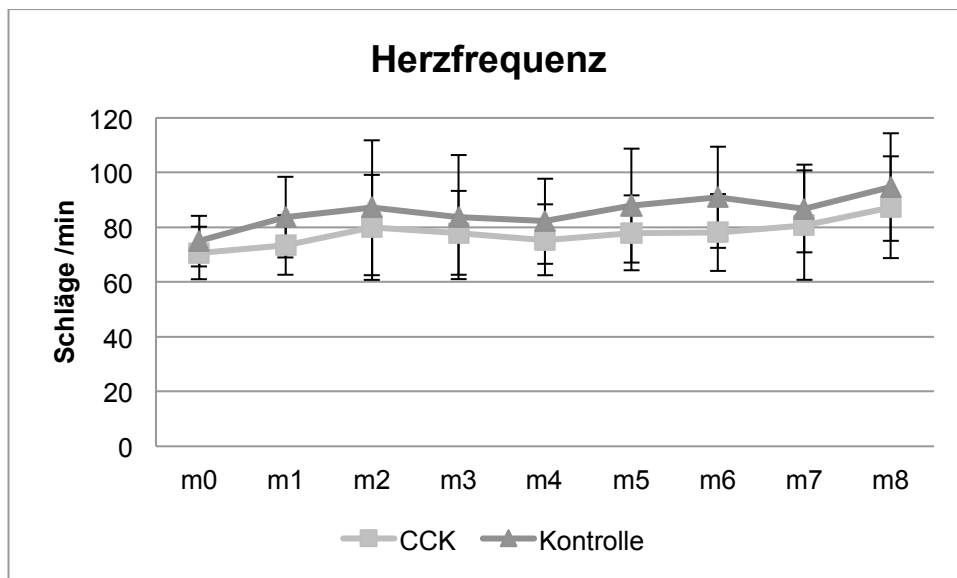


Abbildung 1: Herzfrequenz über den Beobachtungszeitraum M0-M8 (M0 vor Induktion der akuten Pankreatitis, M1 und M2 nach Induktion und M3-M8 im weiteren Beobachtungszeitraum; Mittelwerte und Standardabweichung (SD))

#### 4.2.2.2 arterieller Mitteldruck

Bei statistischer Auswertung des arteriellen Mitteldrucks über den Beobachtungszeitraum ließ sich bei Berechnung der Fläche unter der Kurve (ab therapeutischer Intervention zum Zeitpunkt M2) kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellen ( $p=0,344$ ). Bei der Auswertung der einzelnen Messpunkte ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Fläche unter der Kurve ab Messzeitpunkt M2 (Mittelwerte und SD),  $p=0,344$

CCK-Gruppe:  $391,0 \pm 33,0$

Kontroll-Gruppe:  $379,8 \pm 34,7$

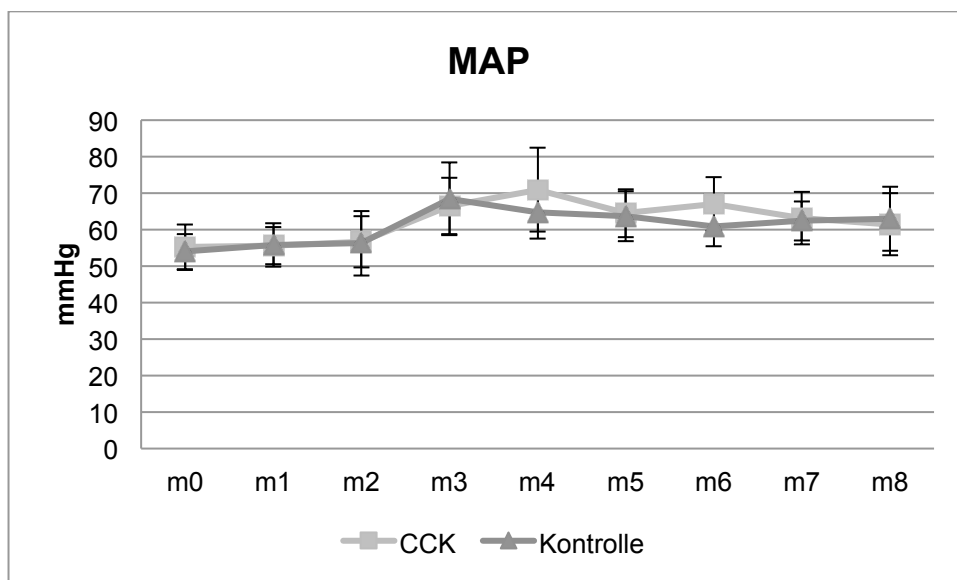


Abbildung 2: Arterieller Mitteldruck (MAP) über den Beobachtungszeitraum M0-M8 (M0 vor Induktion der akuten Pankreatitis, M1 und M2 nach Induktion und M3-M8 im weiteren Beobachtungszeitraum; Mittelwerte und SD)

#### 4.2.2.3 Schlagvolumenvarianz

Bei statistischer Auswertung der Schlagvolumenvarianz über den Beobachtungszeitraum ließ sich bei Berechnung der Fläche unter der Kurve (ab therapeutischer Intervention zum Zeitpunkt M2) kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellen ( $p=0,32$ ). Bei beiden Gruppen zeigte sich nach M2 ein Abfall der SVV. Bei der Auswertung der einzelnen Messpunkte ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Fläche unter der Kurve ab Messzeitpunkt M2 (Mittelwerte und SD),  $p=0,32$

CCK-Gruppe:  $37,75 \pm 12,17$

Kontroll-Gruppe:  $33,06 \pm 12,70$

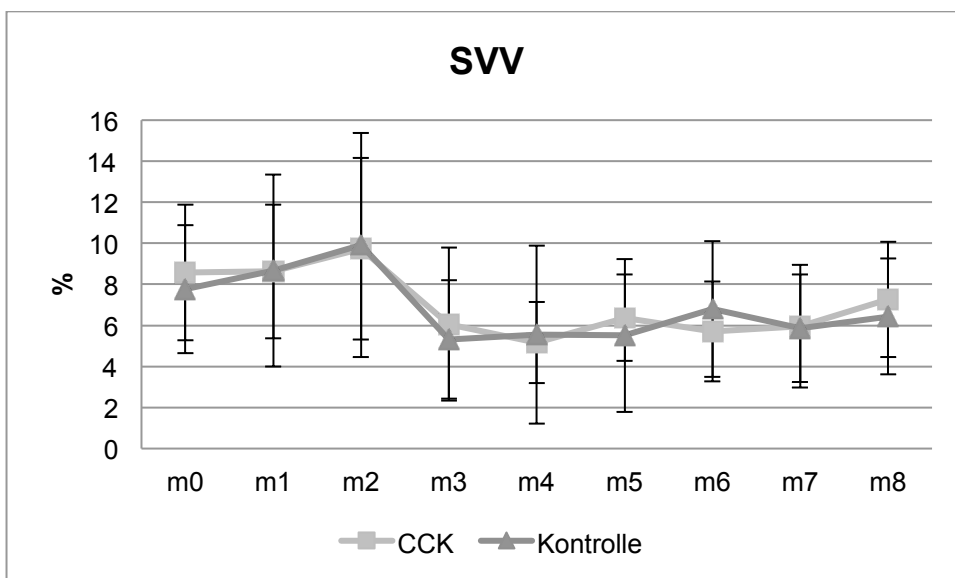


Abbildung 3: Schlagvolumenvarianz (SVV) über den Beobachtungszeitraum M0-M8 (M0 vor Induktion der akuten Pankreatitis, M1 und M2 nach Induktion und M3-M8 im weiteren Beobachtungszeitraum; Mittelwerte und SD)

#### 4.2.2.4 Weitere Parameter der Hämodynamik

Bei der statistischen Auswertung der weiteren Parameter über den Beobachtungszeitraum ließ sich bei Berechnung der Fläche unter der Kurve (ab therapeutischer Intervention zum Zeitpunkt M2) kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellen. Bei der Auswertung der einzelnen Messpunkte ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

	PPV	CVP	CI	GEDI	ELWI	SVI	SVRI	PVPI
p	0,399	0,452	0,361	0,989	0,98	0,968	0,109	0,973

Tabelle 5: Signifikanzniveaus der weiteren Hämodynamik für die Fläche unter der Kurve ab M2 im Vergleich von CCK-Gruppe und Kontroll-Gruppe

### 4.2.3 Mikrozirkulation des Pankreas

Es zeigt sich über den Beobachtungszeitraum nach Induktion der akuten Pankreatitis in beiden Gruppen ein Abfall des Sauerstoffpartialdruckes im Pankreasgewebe, jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen der CCK- und der Kontroll-Gruppe weder bevor noch nach therapeutischer Intervention, weder in den einzelnen Messpunkten noch in der Fläche unter der Kurve ( $p=0,547$ ).

Fläche unter der Kurve ab Messzeitpunkt M2 (Mittelwerte und SD),  $p=0.547$

CCK-Gruppe:  $93,7 \pm 58,2$

Kontroll-Gruppe:  $106,9 \pm 73,4$

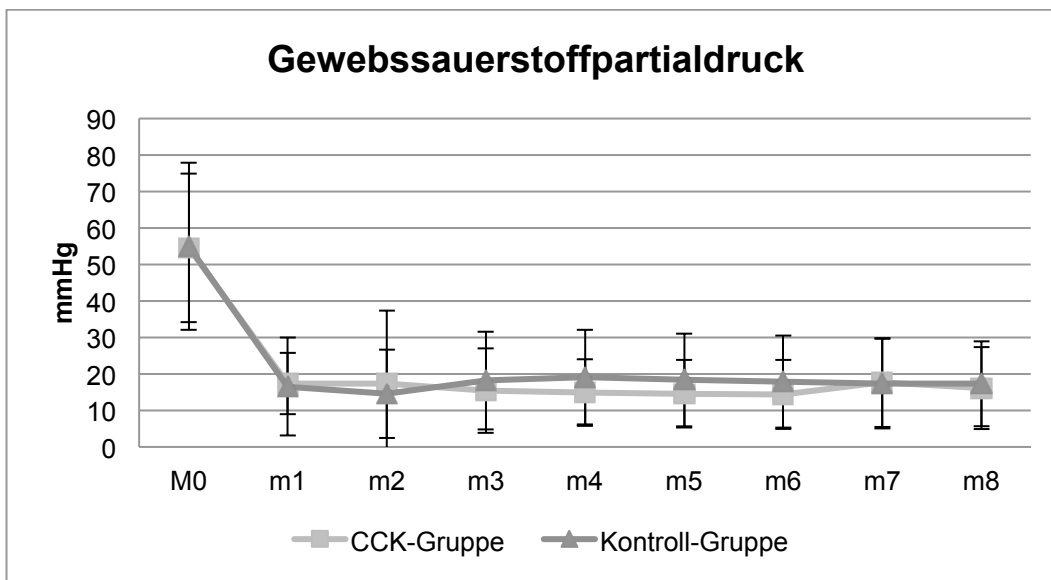


Abbildung 4: Gewebssauerstoffpartialdruck über den Beobachtungszeitraum M0-M8 (M0 vor Induktion der akuten Pankreatitis, M1 und M2 nach Induktion und M3-M8 im weiteren Beobachtungszeitraum; Mittelwerte und SD)

#### 4.2.4 BGA venös

##### 4.2.4.1 venöser pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, Hb und sO<sub>2</sub>

Bei statistischer Auswertung der venösen Blutgasanalyse zeigte sich für pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, Hb und Sauerstoffsättigung über den Beobachtungszeitraum bei Berechnung der Fläche unter der Kurve (ab therapeutischer Intervention zum Zeitpunkt M2) kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 9). Bei der Auswertung der einzelnen Messpunkte ergaben sich für diese Parameter ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Alle Werte lagen über den Beobachtungszeitraum M0-M8 fortgesetzt im physiologisch normalen Bereich.

	pH	pCO <sub>2</sub>	pO <sub>2</sub>	Hb	sO <sub>2</sub>
p	0,937	0,559	0,447	0,552	0,61

Tabelle 6: Signifikanzniveaus venöse BGA für die Fläche unter der Kurve ab M2 im Vergleich von CCK-Gruppe und Kontroll-Gruppe



#### 4.2.4.2 venöser Elektrolytgehalt

Es wurden in der venösen BGA die Elektrolyte Kalium, Natrium, Calcium und Chlorid bestimmt.

##### 4.2.4.2.1 Kalium

Bei statistischer Auswertung des venösen Kaliumgehaltes über den Beobachtungszeitraum M0-M8 ließ sich bei Berechnung der Fläche unter der Kurve (ab therapeutischer Intervention zum Zeitpunkt M2) ein signifikanter Unterschied feststellen ( $p < 0,001$ ). Bei der Auswertung der einzelnen Messpunkte konnte gezeigt werden, dass bereits im Messzeitpunkt M1 ein signifikanter Unterschied besteht welcher sich ebenfalls in den Messpunkten M3-M8 zeigte (siehe Tabelle 9). Der venöse Kaliumgehalt war dabei jederzeit im physiologischen Normbereich.

Fläche unter der Kurve ab Messzeitpunkt M2 (Mittelwerte und SD),  $p < 0,001$

CCK-Gruppe:  $26,9 \pm 2,06$

Kontroll-Gruppe:  $24,5 \pm 1,19$

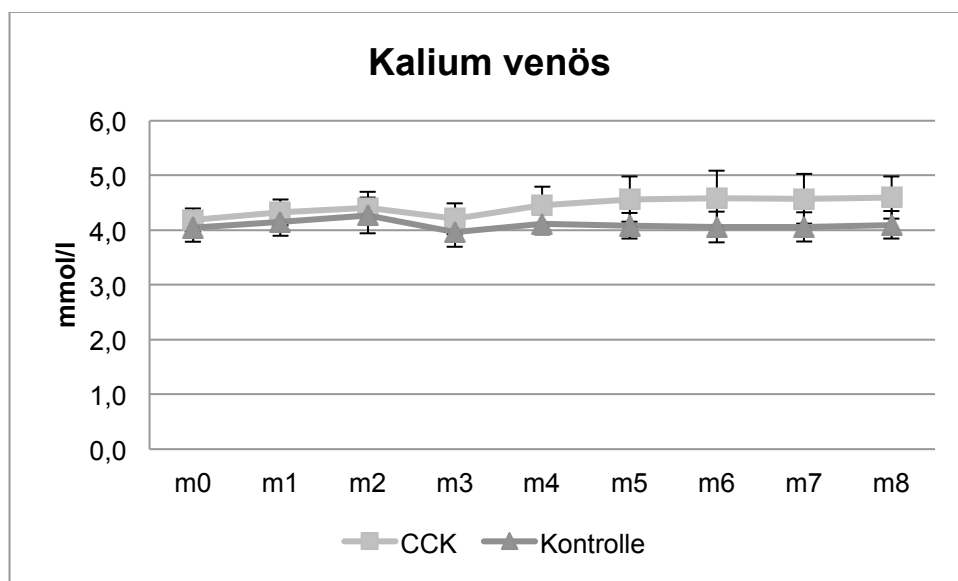


Abbildung 5: Venöser Kaliumgehalt über den Beobachtungszeitraum M0-M8 (M0 vor Induktion der akuten Pankreatitis, M1 und M2 nach Induktion und M3-M8 im weiteren Beobachtungszeitraum; Mittelwerte und SD)

	M1	M3	M4	M5	M6	M7	M8
p	<b>0,038</b>	<b>0,008</b>	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>

Tabelle 7: Signifikanzniveaus der Messwerte M2-M8 für venösen Kaliumgehalt der Blutgasanalyse

#### 5.2.4.2.2 Natrium

Bei statistischer Auswertung des venösen Natriumgehaltes über den Beobachtungszeitraum ließ sich bei Berechnung der Fläche unter der Kurve (ab therapeutischer Intervention zum Zeitpunkt M2) in der CCK-Gruppe ein signifikant höherer Wert feststellen ( $p=0,015$ ). Bei der Auswertung der einzelnen Messpunkte konnte gezeigt werden, dass in den Messzeitpunkten M2-M8 signifikant höhere Werte in der CCK-Gruppe nachweisbar waren (siehe Tabelle 10). Das gemessene Natrium war zu jedem Zeitpunkt im physiologischen Normbereich.

Fläche unter der Kurve ab Messzeitpunkt M2 (Mittelwerte und SD)  $p=0,015$

CCK-Gruppe:  $839,9 \pm 13,74$

Kontroll-Gruppe:  $830,4 \pm 9,05$

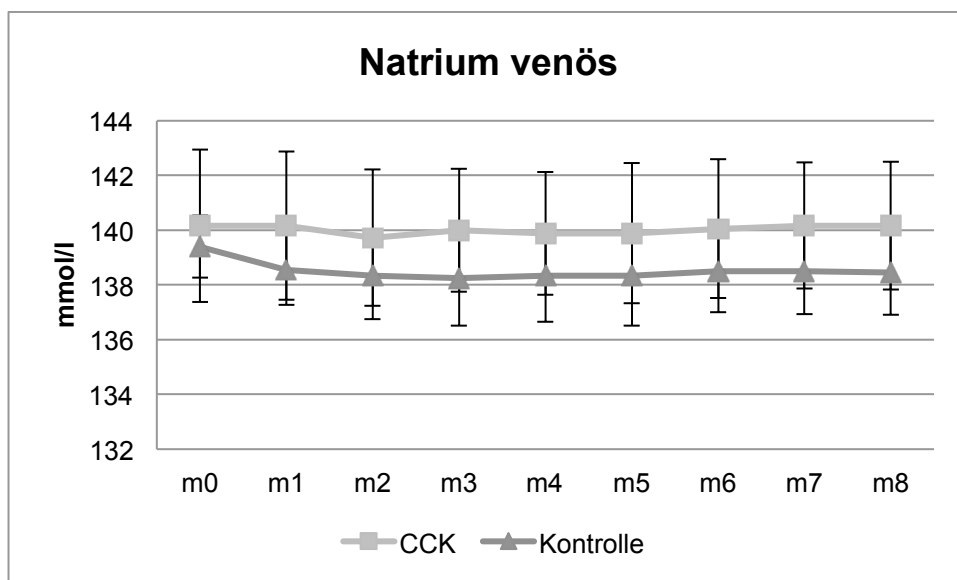


Abbildung 6: Venöser Natriumgehalt über den Beobachtungszeitraum M0-M8 (M0 vor Induktion der akuten Pankreatitis, M1 und M2 nach Induktion und M3-M8 im weiteren Beobachtungszeitraum; Mittelwerte und SD)

	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8
p	<b>0,049</b>	<b>0,011</b>	<b>0,022</b>	<b>0,039</b>	<b>0,025</b>	<b>0,013</b>	<b>0,01</b>

Tabelle 8: Signifikanzniveaus der Messwerte M2-M8 für venösen Natriumgehalt der Blutgasanalyse

### 5.2.4.2.3 Calcium

Bei statistischer Auswertung des venösen Calciumgehaltes über den Beobachtungszeitraum ließ sich bei Berechnung der Fläche unter der Kurve (ab therapeutischer Intervention zum Zeitpunkt M2) ein signifikanter höherer Wert der CCK-Gruppe feststellen ( $p < 0,001$ ). Bei der Auswertung der einzelnen Messpunkte konnte gezeigt werden, dass in den Messzeitpunkten M2-M4 und M7-M8 signifikant höhere Werte in der CCK-Gruppe nachweisbar waren. Alle Werte lagen über den Beobachtungszeitpunkt fortgesetzt im physiologisch normalen Bereich.

Fläche unter der Kurve ab Messzeitpunkt M2 (Mittelwerte und SD),  $p < 0,001$

CCK-Gruppe:  $8,3 \pm 0,26$

Kontroll-Gruppe:  $8,0 \pm 0,22$

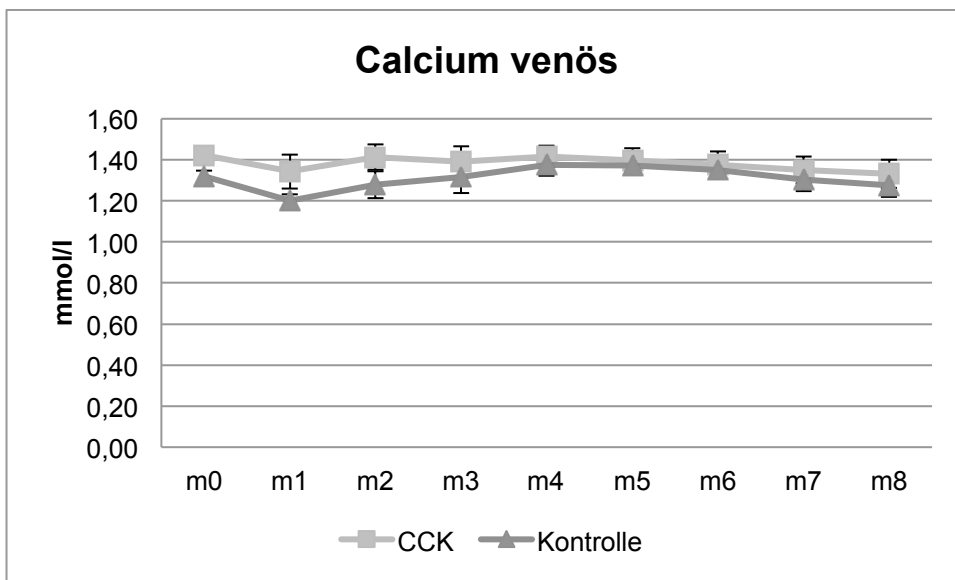


Abbildung 7: Venöser Calciumgehalt über den Beobachtungszeitraum M0-M8 (M0 vor Induktion der akuten Pankreatitis, M1 und M2 nach Induktion und M3-M8 im weiteren Beobachtungszeitraum; Mittelwerte und SD)

	M2	M3	M4	M7	M8
p	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,005</b>	<b>0,019</b>	<b>0,023</b>	<b>0,01</b>

Tabelle 9: Signifikanzniveaus der Messwerte für venösen Calciumgehalt der Blutgasanalyse

#### 5.2.4.2.4 Chlorid

Bei statistischer Auswertung des venösen Chloridgehaltes über den Beobachtungszeitraum ließ sich bei Berechnung der Fläche unter der Kurve (ab therapeutischer Intervention zum Zeitpunkt M2) kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellen ( $p=0,244$ ). Bei der Auswertung der einzelnen Messpunkte konnte gezeigt werden dass im Messzeitpunkten M3 signifikant höhere Werte in der CCK-Gruppe nachweisbar waren ( $p=0,042$ ). Alle Werte lagen über den Beobachtungszeitraum M0-M8 fortgesetzt im physiologisch normalen Bereich.

Fläche unter der Kurve ab Messzeitpunkt M2 (Mittelwerte und SD),  $p=0,244$

CCK-Gruppe:  $495,7 \pm 73,74$

Kontroll-Gruppe:  $436,2 \pm 44,93$

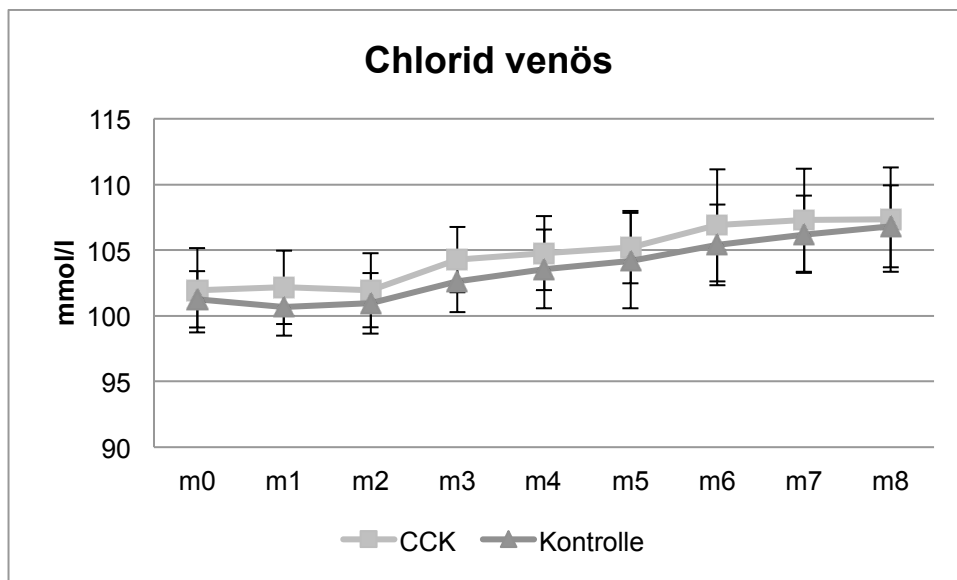


Abbildung 8: Venöser Chloridgehalt über den Beobachtungszeitraum M0-M8 (M0 vor Induktion der akuten Pankreatitis, M1 und M2 nach Induktion und M3-M8 im weiteren Beobachtungszeitraum; Mittelwerte und SD)

#### 4.2.4.3 Venöser Glukosegehalt

Bei statistischer Auswertung des venösen Glukosegehalts über den Beobachtungszeitraum ließ sich bei Berechnung der Fläche unter der Kurve (ab therapeutischer Intervention zum Zeitpunkt M2) in der CCK-Gruppe ein signifikant höherer Wert feststellen ( $p=0,004$ ). Bei der Auswertung der einzelnen Messpunkte konnte gezeigt werden, dass in den Messzeitpunkten M3-M4 signifikant höhere Werte in der CCK-Gruppe nachweisbar waren ( $p=0,004$  und  $p<0,001$ ).

Fläche unter der Kurve ab Messzeitpunkt M2 (Mittelwerte und SD),  $p=0,004$

CCK-Gruppe:  $495,7 \pm 73,75$

Kontroll-Gruppe:  $436,1 \pm 44,93$

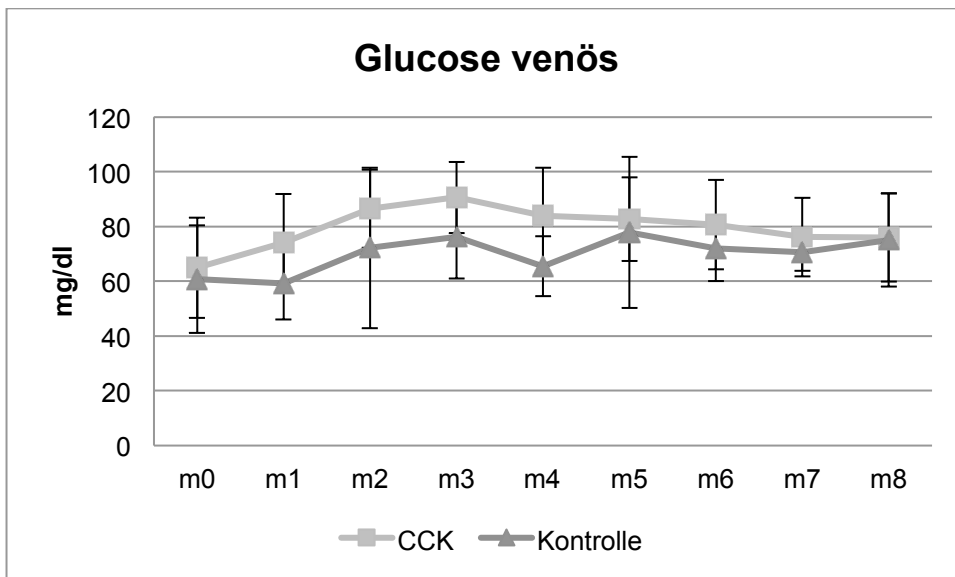


Abbildung 9: Venöser Glukosegehalt über den Beobachtungszeitraum M0-M8 (M0 vor Induktion der akuten Pankreatitis, M1 und M2 nach Induktion und M3-M8 im weiteren Beobachtungszeitraum; Mittelwerte und SD)

#### 4.2.4.4 Venöser Laktatgehalt

Bei statistischer Auswertung des venösen Laktatgehaltes über den Beobachtungszeitraum ließ sich bei Berechnung der Fläche unter der Kurve (ab therapeutischer Intervention zum Zeitpunkt M2) in der Kontroll-Gruppe ein signifikant höherer Wert feststellen ( $p=0,015$ ). Bei der Auswertung der einzelnen Messpunkte konnte gezeigt werden, dass in den Messzeitpunkten M2-M3 signifikant höhere Werte in der Kontroll-Gruppe nachweisbar waren ( $p=0,011$  und  $p=0,005$ ). Insgesamt zeigt sich in beiden Gruppen über den intraoperativen Beobachtungszeitraum ein fallendes venöses Laktat

Fläche unter der Kurve ab Messzeitpunkt M2 (Mittelwerte und SD),  $p=0,015$

CCK-Gruppe:  $6,5 \pm 1,12$

Kontroll-Gruppe:  $7,5 \pm 1,35$

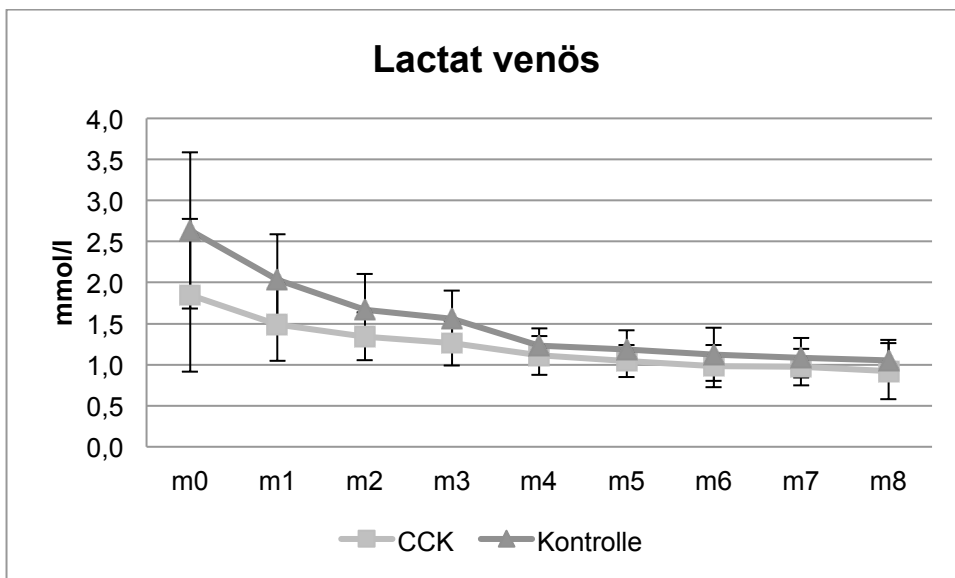


Abbildung 10: Venöser Lactatgehalt über den Beobachtungszeitraum M0-M8 (M0 vor Induktion der akuten Pankreatitis, M1 und M2 nach Induktion und M3-M8 im weiteren Beobachtungszeitraum; Mittelwerte und SD)

#### 4.2.5 BGA arteriell

Bei statistischer Auswertung der arteriellen Blutgasanalyse über den Beobachtungszeitraum ließ sich bei Berechnung der Fläche unter der Kurve (ab therapeutischer Intervention zum Zeitpunkt M2) bei keinem der untersuchten Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellen. (siehe Tabelle 6)

	pH	pCO <sub>2</sub>	pO <sub>2</sub>	Hb	sO <sub>2</sub>	K	Na	Ca	Cl	Glu	Lac
p	0,647	0,199	0,961	0,375	0,736	0,058	0,412	0,486	0,691	0,421	0,513

Tabelle 10: Signifikanzniveaus der arteriellen BGA für die Fläche unter der Kurve ab M2 bis M8 im Vergleich von CCK-Gruppe und Kontroll-Gruppe

Bei der Auswertung der einzelnen Messpunkte zeigte sich, dass im Messzeitpunkt M6 des arteriellen CO<sub>2</sub> Partialdrucks in der CCK-Gruppe mit 36,572mmHg±1,9979mmHg signifikant niedrigere Werte nachweisbar waren, als in der Kontrollgruppe mit 38,78mmHg±3,2776mmHg (p=0,018). Ebenfalls war beim arteriellen Kaliumgehalt in den Messzeitpunkten M6 und M7 signifikant höhere Werte in der Kontroll-Gruppe nachweisbar mit 4,325mmol/L±0,4913mmol/L bzw. 4,325mmol/L±0,4789mmol/L im Gegensatz zu 3,961mmol/L±0,2973mmol/L bzw. 4,006mmol/L±0,3134mmol/L in der CCK-Gruppe (p=0,012 und p=0,022).

Alle Werte lagen über den Beobachtungszeitraum M0-M8 fortgesetzt im physiologisch normalen Bereich.

## 4.2.6 Laborwerte intraoperativ

### 4.2.6.1 Blutbild

Bei statistischer Auswertung des Hämoglobin, Hämatokrit, der Leukozyten und Thrombozyten im Blutbild über den Beobachtungszeitraum M0-M8 ließ sich zu allen Messpunkten kein signifikanter Unterschied zeigen.

### 4.2.6.2 Pankreas spezifische Amylase (PAMY)

Es ließ sich ein Anstieg der Pankreasspezifischen Amylase im Vollblut nach Induktion der Pankreatitis und über den intraoperativen Beobachtungszeitraum feststellen. Bei der Auswertung der einzelnen Messpunkte ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Bei Berechnung des Anstieges von Messwert M2 bis M8 ließ sich für die Pankreasspezifische Amylase kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellen ( $p=0,272$ ).

Anstieg Amylase M2 bis M8 (Mittelwerte und SD),  $p=0,272$

CCK-Gruppe:  $1427,0 \pm 823,0$

Kontroll-Gruppe:  $1156,0 \pm 619,0$

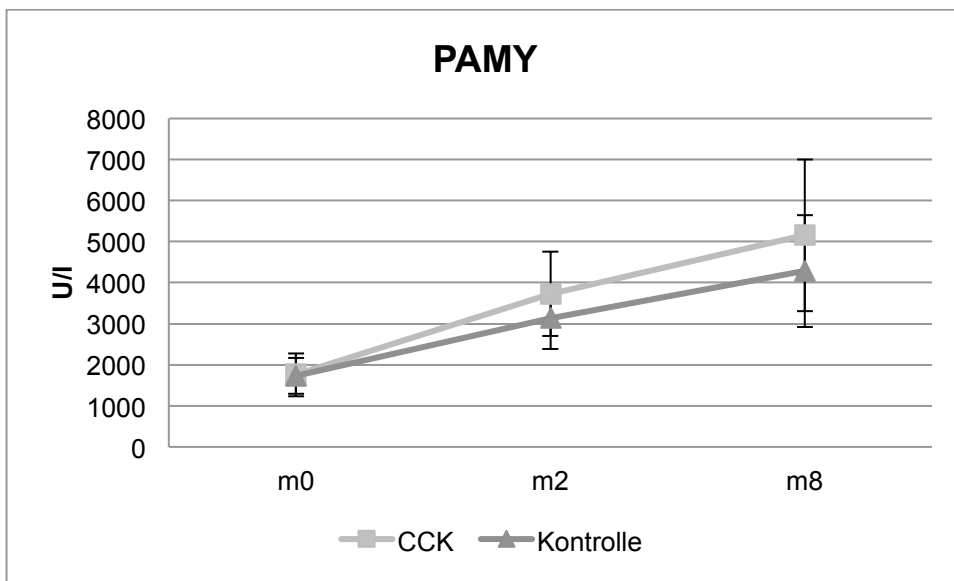


Abbildung 11: Pankreasspezifische Amylase im Vollblut über den Beobachtungszeitraum M0-M8 (M0 vor Induktion der akuten Pankreatitis, M2 nach Induktion und M8 am Ende des Beobachtungszeitraum; Mittelwerte und SD)



#### 4.2.6.3 Lipase

Es ließ sich auch bei der Lipase im Vollblut nach Induktion der Pankreatitis und weiter über den intraoperativen Beobachtungszeitraum ein Anstieg feststellen. Bei der Auswertung der einzelnen Messpunkte ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Ebenso ließ sich bei Betrachtung des Anstiegs von Messwert M2 bis M8 für die Lipase kein signifikanter Unterschied feststellen. ( $p=0,561$ ).

Anstieg Lipase M2 bis M8 (Mittelwerte und SD),  $p=0,561$

CCK-Gruppe:  $135,0 \pm 59,0$

Kontroll-Gruppe:  $113,0 \pm 39,0$

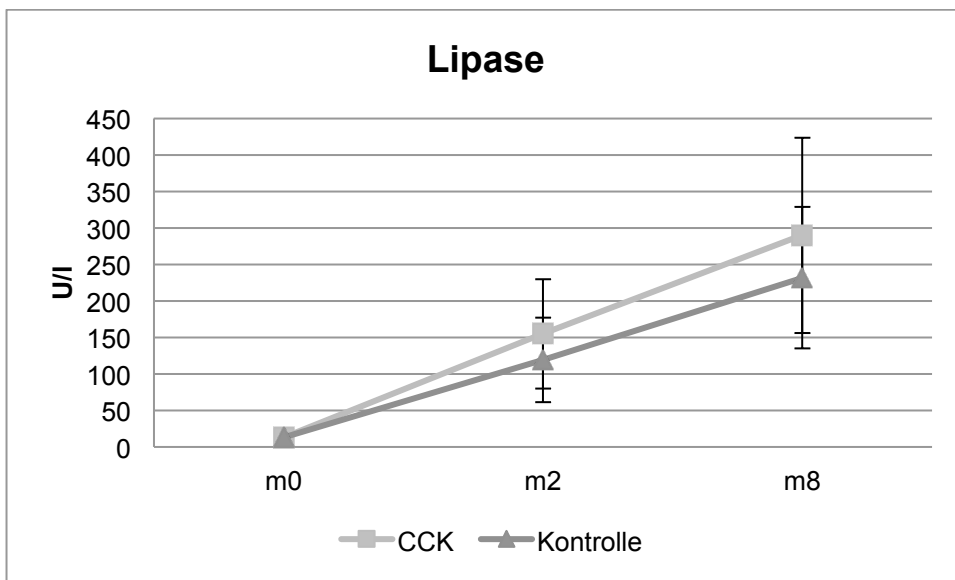


Abbildung 12: Lipase im Vollblut über den Beobachtungszeitraum M0-M8 (M0 vor Induktion der akuten Pankreatitis, M2 nach Induktion und M8 am Ende des Beobachtungszeitraum; Mittelwerte und SD)

### **4.3 Postoperative Messungen**

Die postoperativen Messungen beinhalten die täglichen Messpunkt M9-M15 ab dem ersten postoperativen Tag.

#### **4.3.1 Vitalparameter**

Bei statistischer Auswertung von Herzfrequenz, Temperatur und peripherer Sättigung im Zeitraum M9-M15 ließ sich bei Berechnung der Fläche unter der Kurve kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellen (Herzfrequenz  $p=0,631$ , Temperatur  $p=0,658$  und periphere Sättigung  $p=0,168$ ). Bei der Auswertung der einzelnen Messpunkte ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Alle Werte lagen über den Beobachtungszeitraum M9-M15 fortgesetzt im physiologisch normalen Bereich.

#### 4.3.1.1. Atemfrequenz

Für die Atemfrequenz ließ sich im Zeitraum M9-M15 bei Berechnung der Fläche unter der Kurve ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellen ( $p=0,045$ ). Bei der Auswertung der einzelnen Messpunkte konnte gezeigt werden, dass in den Messzeitpunkten M11 und M14 signifikant höhere Werte, also eine höhere Atemfrequenz, in der CCK-Gruppe nachweisbar waren. (M11 mit  $p=0,007$  und M14 mit  $p=0,014$ )

Fläche unter der Kurve (Mittelwerte und SD),  $p=0,045$

CCK-Gruppe:  $188,3 \pm 39,52$

Kontroll-Gruppe:  $155,8 \pm 48,35$

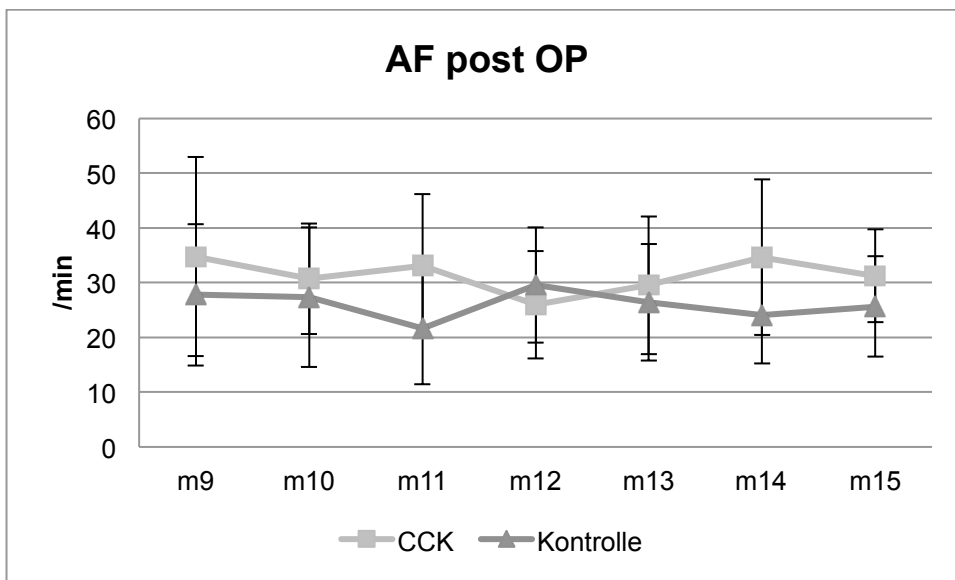


Abbildung 13: Atemfrequenz zu den postoperativen Messzeitpunkten M9-M15 (Mittelwerte und SD)

#### 4.3.1.2. Fitnessscore

Für den postoperativ erhobenen Fitnessscore ließ sich im Gruppenvergleich kein signifikanter Unterschied feststellen, lediglich im Messpunkt M10 zeigte sich ein signifikanter Unterschied mit einem besseren Ergebnis der CCK-Gruppe ( $p=0,006$ ). In der CCK-Gruppe zeigte sich insgesamt ein durchschnittlich höherer Fitnessscore ohne statistische Signifikanz.

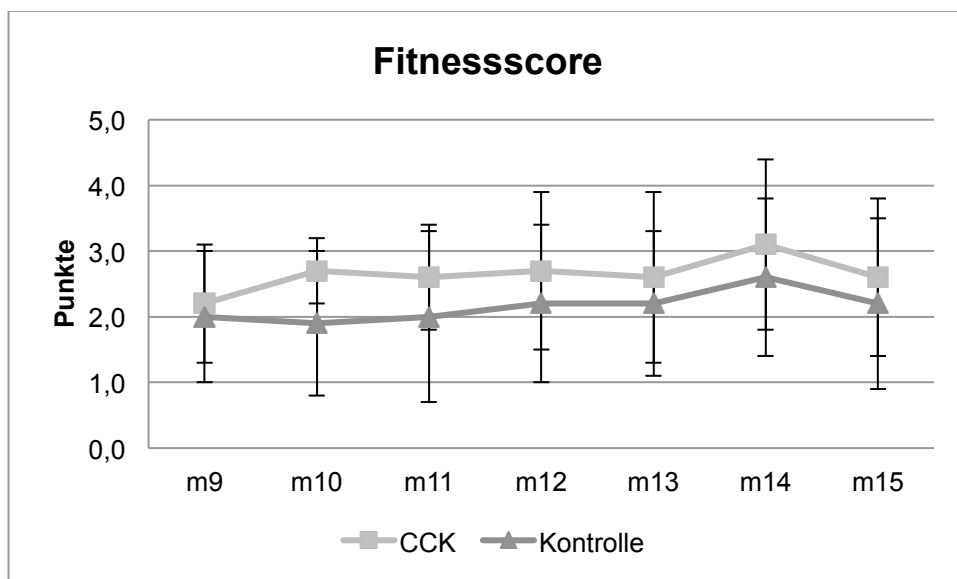


Abbildung 14: Erhobener Fitnessscore zu den postoperativen Messzeitpunkten M9-M15 (Mittelwerte und SD)

	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	MW
CCK-Gruppe (±SD)	2,2 ±0,9	2,7 ±0,5	2,6 ±0,8	2,7 ±1,2	2,6 ±1,3	3,1 ±1,3	2,6 ±1,2	2,6 ±0,8
Kontrollgruppe (±SD)	2,0 ±1,0	1,9 ±1,1	2,0 ±1,3	2,2 ±1,2	2,2 ±1,2	2,6 ±1,1	2,2 ±1,3	2,1 ±1,0
P	0,489	<b>0,006</b>	0,061	0,245	0,393	0,210	0,368	0,093

Tabelle 11: Postoperativer Fitnessscore Mittelwert und Standardabweichung im Gruppenvergleich

#### 4.3.1.3. Porcine-Wellbeing-Score

Für den Porcine-Wellbeing-Score ließ sich in der statistischen Analyse im Gruppenvergleich im Mittelwert und auch in den Messpunkten M10-M12 ein signifikanter Unterschied feststellen. (Siehe Tabelle 14 und Abbildung 15) Dabei lässt sich in beiden Gruppen ein Absinken des erhobenen Score am 7. Tag postoperativ zum Ende des Beobachtungszeitraumes feststellen.

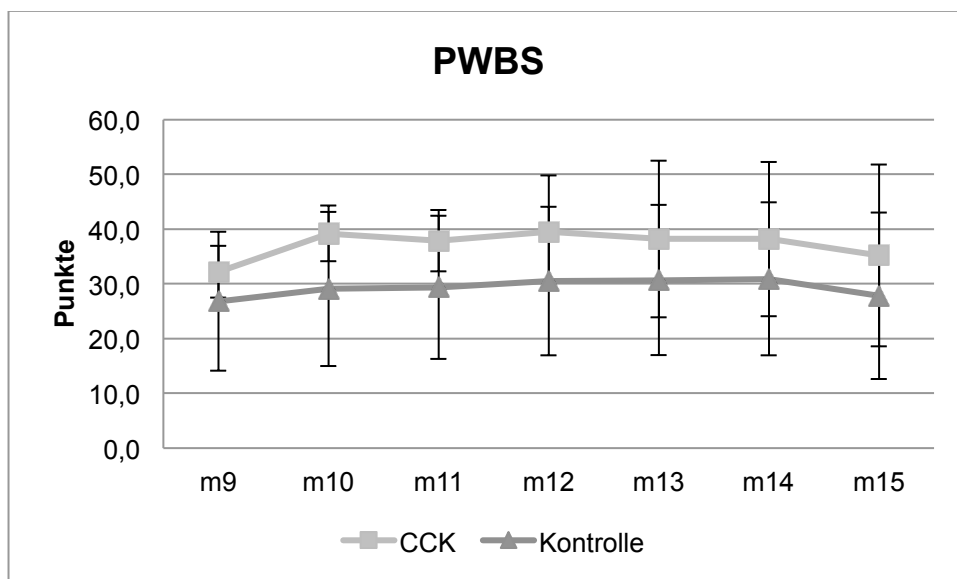


Abbildung 15: Porcine Wellbeing Score (PWBS) zu den postoperativen Messzeitpunkten M9-M15 (Mittelwerte und SD)

	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	MW
CCK-Gruppe (±SD)	32,2 ±4,7	39,2 ±5,1	37,9 ±5,6	39,5 ±10,3	38,2 ±14,3	38,2 ±14,1	35,2 ±16,6	37,2 ±7,6
Kontrollgruppe (±SD)	26,8 ±12,7	29,1 ±14,1	29,4 ±13,3	30,5 ±13,6	30,7 ±13,7	30,9 ±14	27,8 ±15,2	29,3 ±12,9
P	0,091	<b>0,006</b>	<b>0,016</b>	<b>0,028</b>	0,105	0,120	0,160	<b>0,029</b>

Tabelle 12: Postoperativer Porcine Wellbeing Score Mittelwert und Standardabweichung im Gruppenvergleich

### 4.3.2 BGA postoperativ

#### 4.3.2.1 Blutgase

Die Bestimmung erfolgte zu den Messzeitpunkten M9-M15 aus dem zentralvenösen Katheter. Bei statistischer Auswertung von venösem pH, Hämoglobin und CO<sub>2</sub>-Partialdruck im Zeitraum M9-M15 ließ sich bei Berechnung der Fläche unter der Kurve kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellen. Bei der Auswertung der einzelnen Messzeitpunkte ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Ebenso ließ sich für die venöse Sauerstoffsättigung kein signifikanter Unterschied der Fläche unter der Kurve feststellen, es zeigten sich aber am Messpunkt M10 signifikant höhere Werte der CCK-Gruppe (p=0,017).

Für den Sauerstoffpartialdruck in der venösen BGA ließ sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen für die Fläche unter der Kurve feststellen, es zeigte sich aber bei der Auswertung der einzelnen Messpunkte für M10, M14 und M15 jeweils einen signifikant höheren Sauerstoffpartialdruck in der CCK-Gruppe. (p=0,019, p=0,001 und p=0,048)

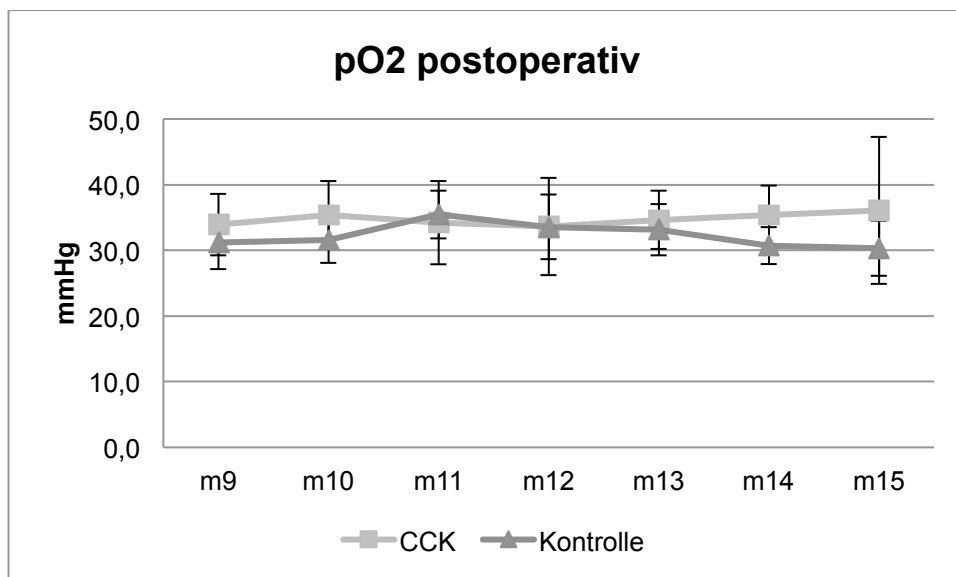


Abbildung 16: Venöser Sauerstoffpartialdruck zu den postoperativen Messzeitpunkten M9-M15 (Mittelwerte und SD)

#### *4.3.2.2 Elektrolyte*

Es wurden die in der venösen Blutgasanalyse erhobenen Elektrolyte Kalium, Natrium, Chlorid und Calcium ausgewertet.

##### *4.3.2.2.1 Kalium*

Bei Betrachtung des Kaliumgehaltes im Zeitraum M9-M15 ließ sich bei Berechnung der Fläche unter der Kurve kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellen ( $p=0,539$ ). Bei der Auswertung der einzelnen Messpunkte ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede und die erhobenen Werte befanden sich jederzeit im physiologischen Bereich.

#### 4.3.2.2.2 Natrium

Für den Natriumgehalt ließ sich im Zeitraum M9-M15 bei Berechnung der Fläche unter der Kurve kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellen ( $p=0,694$ ). Bei der Auswertung der einzelnen Messpunkte konnte gezeigt werden dass in den Messzeitpunkten M9-M11 und M15 signifikant höhere Werte in der CCK-Gruppe nachweisbar waren (siehe Tabelle 13). Die einzelnen Werte waren dabei allzeit im physiologischen Bereich.

Fläche unter der Kurve (Mittelwerte und SD),  $p=0,694$

CCK-Gruppe:  $829,8 \pm 32,83$

Kontroll-Gruppe:  $829,0 \pm 10,46$

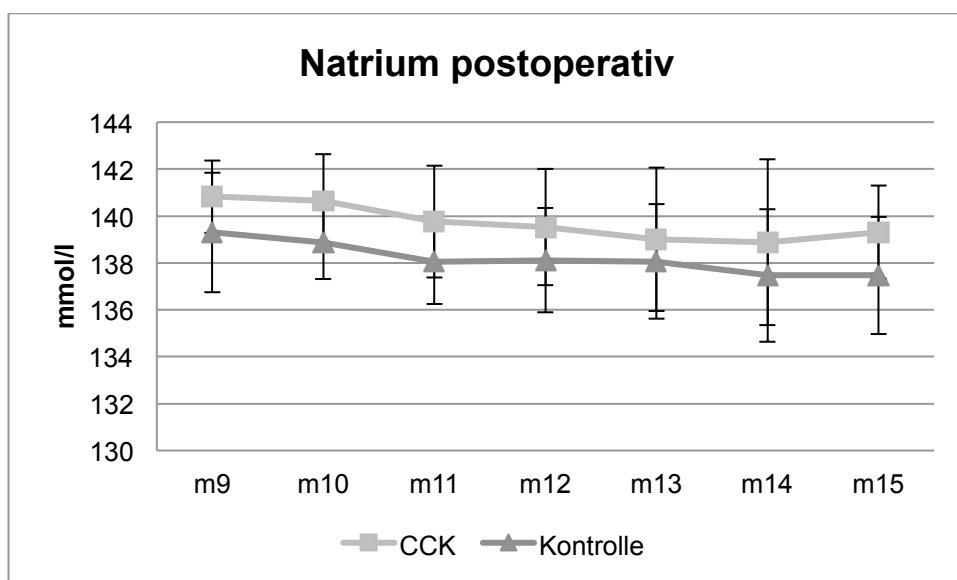


Abbildung 17: Venöser Natriumgehalt zu den postoperativen Messzeitpunkten M9-M15 (Mittelwerte und SD)

	M9	M10	M11	M15
p	<b>0,042</b>	<b>0,007</b>	<b>0,025</b>	<b>0,026</b>

Tabelle 13: Signifikanzniveaus der Messwerte M9-M11,M15 für den venösen Natriumgehalt der postoperativen Blutgasanalysen



#### 4.3.2.2.3 Calcium

Für den Calciumgehalt ließ sich im Zeitraum M9-M15 bei Berechnung der Fläche unter der Kurve kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellen ( $p=0,116$ ). Bei der Auswertung der einzelnen Messpunkte ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede, die einzelnen Werte waren dabei allzeit im physiologischen Bereich.

Fläche unter der Kurve (Mittelwerte und SD),  $p=0,116$

CCK-Gruppe:  $7,87 \pm 0,48$

Kontroll-Gruppe:  $7,67 \pm 0,18$

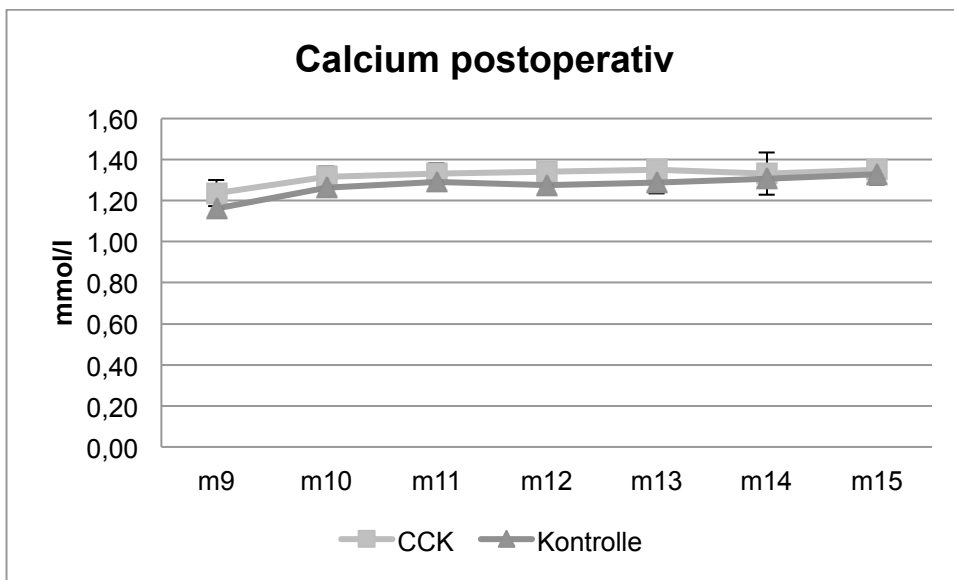


Abbildung 18: Venöser Calciumgehalt zu den postoperativen Messzeitpunkten M9-M15 (Mittelwerte und SD)

#### 4.3.2.2.4 Chlorid

Für den Chloridgehalt ließ sich im Zeitraum M9-M15 bei Berechnung der Fläche unter der Kurve kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellen ( $p=0,321$ ). Bei der Auswertung der einzelnen Messpunkte konnte gezeigt werden dass lediglich im Messzeitpunkte M15 signifikant höhere Werte in der CCK-Gruppe nachweisbar waren ( $p=0,042$ ). Die einzelnen Werte waren dabei allzeit im physiologischen Bereich.

Fläche unter der Kurve (Mittelwerte und SD),  $p=0,321$

CCK-Gruppe:  $595,9 \pm 18,62$

Kontroll-Gruppe:  $589,7 \pm 16,54$

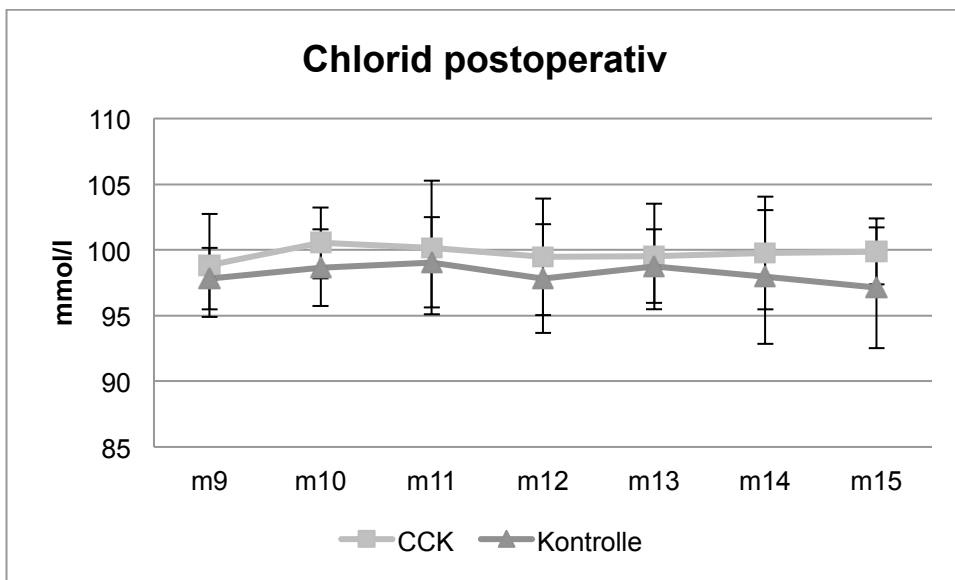


Abbildung 19: Venöser Chloridgehalt zu den postoperativen Messzeitpunkten M9-M15 (Mittelwerte und SD)

#### 4.3.2.3 Glukose

Es konnten für den Glukosegehalt in der Blutgasanalyse im Zeitraum M9-M15 bei Berechnung der Fläche unter der Kurve ein signifikanter Unterschied mit höheren Werten in der CCK-Gruppe festgestellt werden ( $p=0,001$ ). Bei der Auswertung der einzelnen Messpunkte ergaben sich ebenfalls in den Messpunkten M9-M13 signifikant höhere Werte in der CCK-Gruppe.

Fläche unter der Kurve (Mittelwerte und SD),  $p=0,001$

CCK-Gruppe:  $496,2 \pm 55,28$

Kontroll-Gruppe:  $406,3 \pm 79,9$

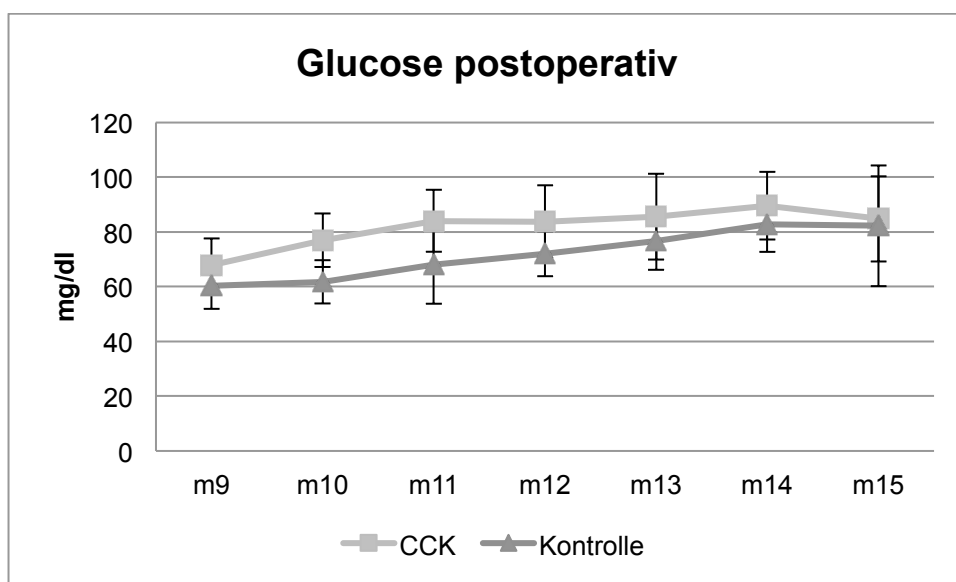


Abbildung 20: Venöser Glukosegehalt zu den postoperativen Messzeitpunkten M9-M15 (Mittelwerte und SD)

	M9	M10	M11	M12	M13
p	<b>0,021</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,005</b>	<b>0,015</b>

Tabelle 14: Signifikanzniveaus des Glukosegehalt zu den einzelnen Messpunkten im Gruppenvergleich

#### 4.3.2.4 Laktat

Für den Laktatgehalt ließ sich im Zeitraum M9-M15 bei Berechnung der Fläche unter der Kurve kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellen ( $p=0,478$ ). Bei der Auswertung der einzelnen Messpunkte ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede, wobei insgesamt in beiden Gruppen über den postoperativen Beobachtungszeitraum das Laktat fallend war.

Fläche unter der Kurve (Mittelwerte und SD)

CCK-Gruppe:  $5,5 \pm 1,5$

Kontroll-Gruppe:  $5,8 \pm 1,6$

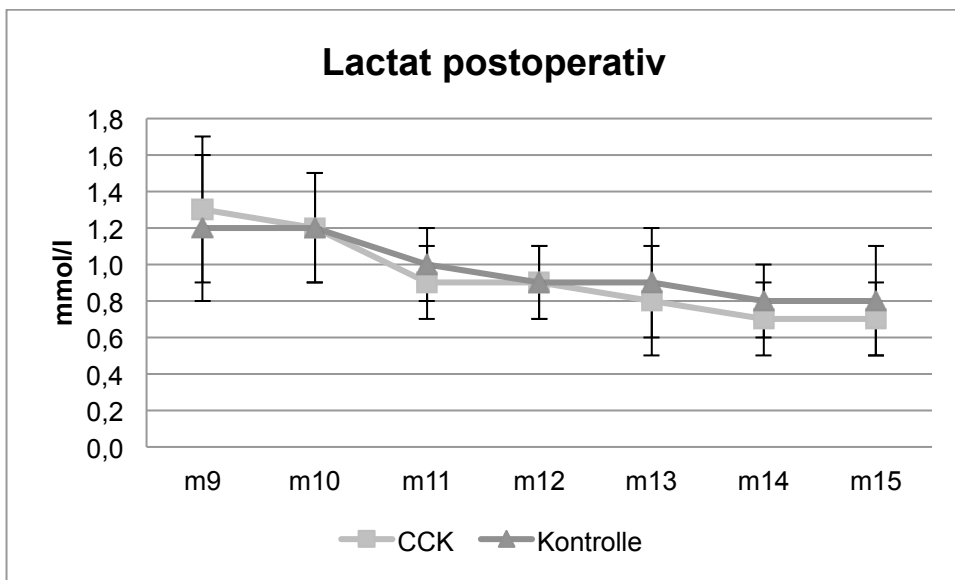


Abbildung 21: Venöser Laktatgehalt zu den postoperativen Messzeitpunkten M9-M15 (Mittelwerte und SD)

### **4.3.3 Labor postoperativ**

#### *4.3.3.1 Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten*

Es wurden Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten und Thrombozyten in den postoperativen Kontrollen bestimmt.

Für den Hämoglobingehalt, den Hämatokrit und die Thrombozyten im Vollblut ließ sich im Zeitraum M9-M15 bei Berechnung der Fläche unter der Kurve kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellen (Hb:  $p=0,774$ ; Thrombozyten:  $p=0,457$  Hämatokrit:  $0,343$ ). Bei der Auswertung der einzelnen Messpunkte ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

#### 4.3.3.2 Leukozyten

Für die Leukozyten im Vollblut ließ sich bei persistierend erhöhten Werten im Zeitraum M9-M15 bei Berechnung der Fläche unter der Kurve kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellen ( $p=0,293$ ). Bei der Auswertung der einzelnen Messpunkte ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Fläche unter der Kurve (Mittelwerte und SD),  $p=0,293$

CCK-Gruppe:  $162,3 \pm 60,99$

Kontroll-Gruppe:  $161,4 \pm 65,68$

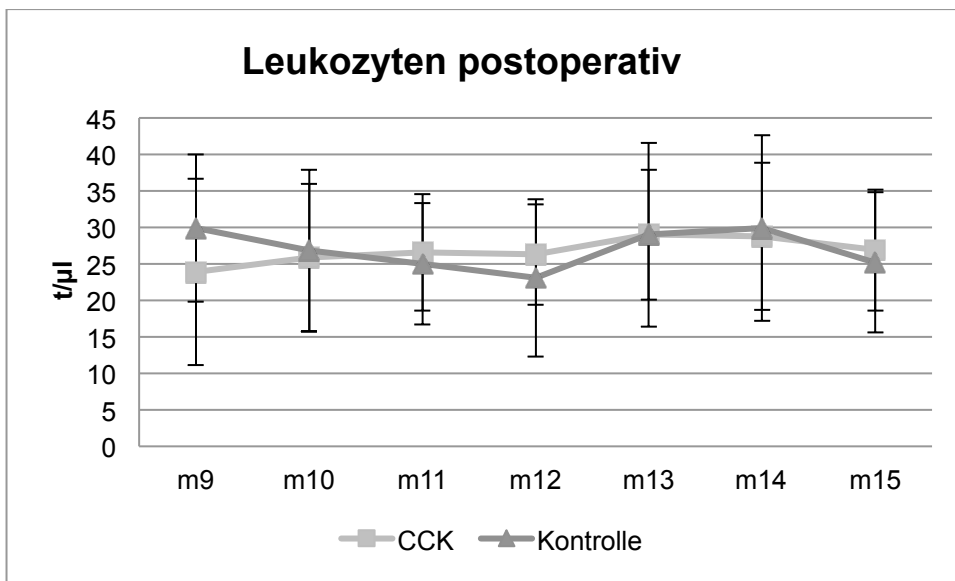


Abbildung 22: Leukozyten im Vollblut zu den postoperativen Messzeitpunkten M9-M15 (Mittelwerte und SD)

#### 4.3.3.3 Pankreasspezifische Amylase

Für die Pankreasspezifische Amylase ließ sich im Zeitraum M9-M15 bei Berechnung der Fläche unter der Kurve kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellen ( $p=0,535$ ). Bei der Auswertung der einzelnen Messpunkte ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Bei beiden Gruppen zeigte sich ab M9 bis M13 fallende Werte, welche sich von M13 bis M15 stabilisierten.

Fläche unter der Kurve (Mittelwerte und SD),  $p=0,535$

CCK-Gruppe:  $40743,0 \pm 14165,9$

Kontroll-Gruppe:  $28668,5 \pm 15085,9$

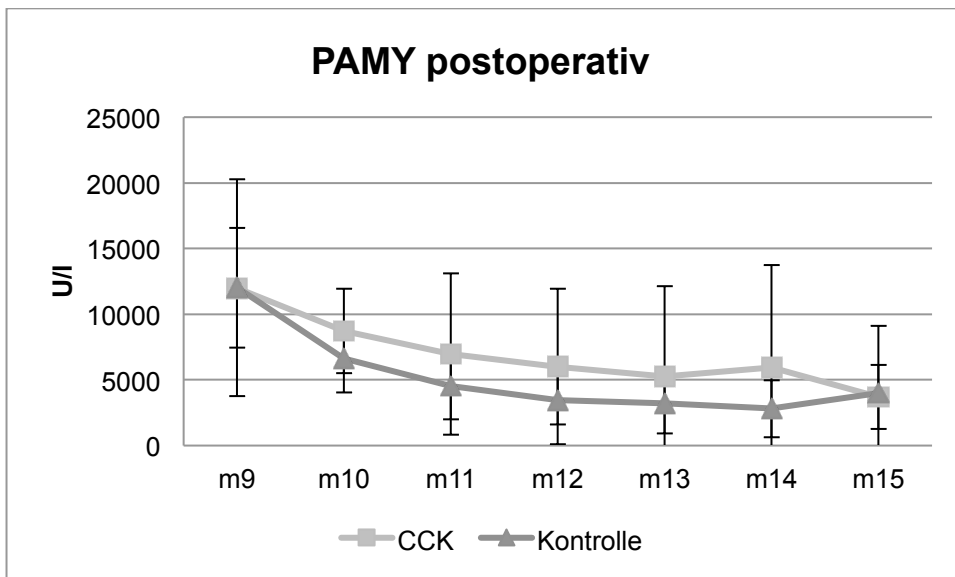


Abbildung 23: Pankreasspezifische Amylase (PAMY) im Vollblut zu den postoperativen Messzeitpunkten M9-M15 (Mittelwerte und SD)

#### 4.3.3.4 Lipase

Für die Lipase im Vollblut ließ sich im Zeitraum M9-M15 bei Berechnung der Fläche unter der Kurve kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellen ( $p=0,054$ ). Bei der Auswertung der einzelnen Messpunkte ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Bei beiden Gruppen zeigte sich ab M9 bis M11 fallende Werte welche sich von M11 bis M15 stabilisierten.

Fläche unter der Kurve (Mittelwerte und SD),  $p=0,054$

CCK-Gruppe:  $1337,0 \pm 360,2$

Kontroll-Gruppe:  $928,5 \pm 729,7$

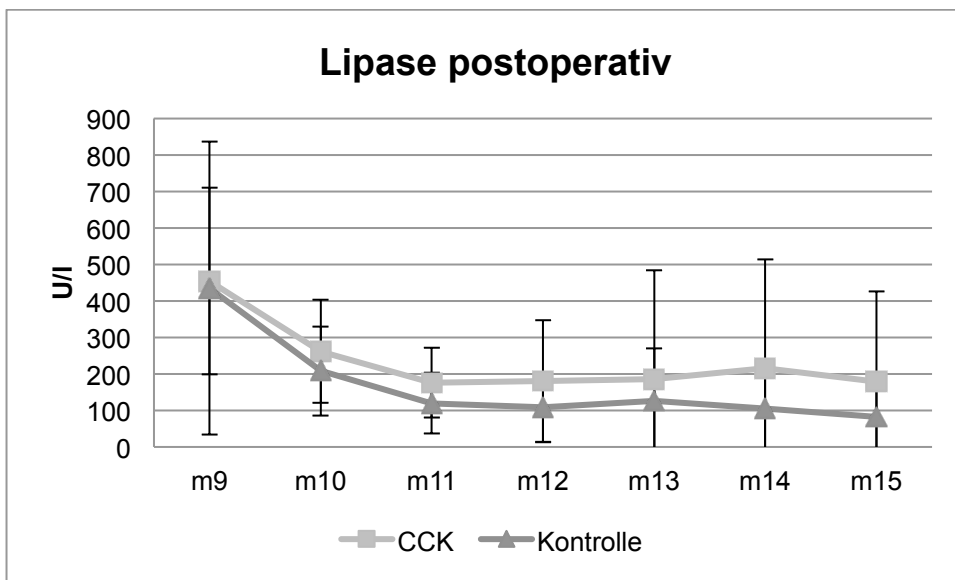


Abbildung 24: Lipase im Vollblut zu den postoperativen Messzeitpunkten M9-M15 (Mittelwerte und SD)



#### 4.3.4 Überleben

Während in der Kontroll-Gruppe 17 von 20 Tieren den Beobachtungszeitraum überlebten waren dies in der CCK-Gruppe 16 der 18 Tiere. In der Kontroll-Gruppe war das mittlere Überleben  $144,2 \pm 12,688$  h (95% KI 119,331 – 169,069) und damit nicht signifikant unterschiedlich zum mittleren Überleben der CCK-Gruppe mit  $153,4 \pm 7,704$  h (95% KI 138,344 – 168,544) ( $p=0,973$ )

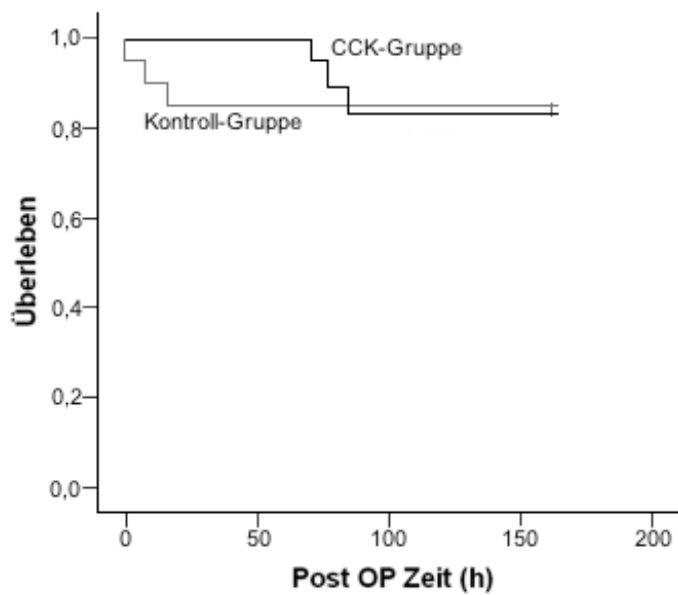


Abbildung 25: Kaplan Meier Kurve für das postoperative Überleben im Vergleich der beiden Gruppen

#### 4.3.5 Pathologie-Score

Die erhobenen Pathologie-Scores wurden mittels Mann-Whitney-Test auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen untersucht. Für den Gesamtscore zeigte sich eine Tendenz zur geringeren Schädigung in der CCK-8 Gruppe, jedoch ohne statistische Signifikanz. ( $p=0,062$ )

Es zeigte sich bei Auswertung der einzelnen Punkte des histologischen Score, dass sowohl die Azinuszellnekrose als auch das Ödem in der Interventionsgruppe signifikant geringer war. Bezüglich Fettgewebsnekrose und Inflammation ließ sich eine Tendenz zu geringerer Schädigung in der CCK-8 Gruppe feststellen, ohne jedoch statistisch signifikante Unterschiede zu zeigen. (siehe Tabelle 15)

	Azinusnekrose	Fettgewebsnekrose	Inflammation	Ödem	Gesamt
CCK-Gruppe	2,5 (0,0-3,0)	0,7 (0,0-3,0)	1,7 (0,0-3,0)	2,7 (1,7-3,0)	7,1 (2,7-12)
Kontrollgruppe	2,7 (2,0-3,0)	2,0 (1,0-3,0)	2,5 (1,0-3,0)	3,0 (2,0-3,0)	9,7 (8,3-12)
p	<b>0,016</b>	0,166	0,305	<b>0,019</b>	0,062

Tabelle 15: Histologische Scores des Pankreasgewebe im Gruppenvergleich (Mittelwerte und SD)

## **5. Diskussion**

### **5.1 Pathogenese und Verlaufsformen der akuten Pankreatitis**

Wichtig für das Verständnis der Pathogenese der akuten Pankreatitis ist vor allem die exokrine Funktion des Pankreas. Es produziert physiologisch Verdauungsenzyme und speichert sie im apikalen Pol der Azinuszellen in den Zymogengranula. Die Exozytose der Granula wird dabei stimuliert durch die Nahrungsaufnahme und reguliert durch sekretionsfördernde Stoffe wie Acetylcholin oder Cholezystokinin, welche über basolaterale Rezeptoren die Erhöhung des intrazellulären Calcium modulieren und die Freisetzung der Enzyme bestimmen. (Wasle and Edwardson 2002) Es erfolgt die Calciumfreisetzung aus dem endoplasmatischen Retikulum über ATP vermittelt über den Ryanodin Rezeptor und IP3 Rezeptor. (Petersen and Sutton 2006) Die freigesetzten und zusammen mit chloridreicher Flüssigkeit über die Pankreasgänge ins Duodenum sezernierten Enzyme bedingen in einem Regelkreislauf wiederum eine Verminderung der Cholezystokininkonzentration und damit eine laufende Anpassung der Enzymfreisetzung. (Owyang 1994) Die endokrine Funktion des Pankreas wird übernommen von den Langerhans-Inseln, welche aus endokrinen Zellen bestehen und für die Produktion und Speicherung von Glucagon, Insulin, Somatostatin, Pankreatisches Polypeptid und Ghrelin verantwortlich sind. (Beger 2008) Für die akute Pankreatitis spielt der endokrine Anteil des Pankreas eine untergeordnete Rolle, so dass im Folgenden auf den Pathomechanismus im exokrinen Pankreas eingegangen werden soll.

In der Pathogenese der akuten Pankreatitis ist allen oben genannten Ursachen nachfolgend die intraazinäre Aktivierung von Trypsinogen zu Trypsin. (Steer 1997, Klar and Werner 2000) Die oben angeführten Ursachen für die akute Pankreatitis führen zu einem Ungleichgewicht zwischen Produktion und Abfluss der Enzyme mit unzureichendem Abfluss für die produzierte Enzymmenge. Es kommt zu einer intraazinären Aktivierung der Enzyme und damit zu einer Autodigestion des Pankreas mit Schäden an den Azinuszellen selbst, aber auch des Interstitium und dem Gefäßendothel. (Klar, Messmer et al. 1990, Prinz 1991) Die hierdurch gestörte Mikrozirkulation führt zu einer weiteren Schädigung des Pankreasgewebes und einer ödematösen Auftreibung des Gewebes (insbesondere des Interstitium) durch erhöhte Gefäßpermeabilität. Alkohol als häufige Ursache der akuten Pankreatitis verringert das intrazelluläre ATP und aktiviert Inositoltriphosphatrezeptoren, so dass das intrazelluläre Calcium ansteigt, was wiederum den Zelltod beschleunigen kann. (Nicotera, Bellomo et al. 1992, Criddle, Murphy et al. 2006)

Es folgt die Einwanderung von Leukozyten und Makrophagen in das Pankreasgewebe mit Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen (vor allem TNF, Interleukin 1, 6 und 8, sowie Chemokine) (Makhija and Kingsnorth 2002) Insgesamt folgt aus diesen Faktoren eine entzündliche Schädigung des Pankreas und im Verlauf auch eine systemische Entzündungsreaktion.

Das systemic inflammatory response syndrome (SIRS) sowie folgend die im schweren Verlauf möglichen Organschäden (Lunge, Niere etc) werden durch die freigesetzten Pankreasenzyme, die oben angeführten Zytokine und den Flüssigkeitsverlust durch die erhöhte Gefäßdurchlässigkeit im Pankreas und systemisch in der akuten Situation des SIRS ausgelöst. (Agarwal and Pitchumoni 1993, Bhatia, Wong et al. 2005) Zusätzlich zur SIRS kann eine bakteriell assoziierte Sepsis ausgelöst werden, am ehesten Verursacht durch eine Translokation der Darmbakterien. (Kazantsev, Hecht et al. 1994)

Die Unterteilung der akuten Pankreatitis unabhängig der auslösenden Faktoren erfolgt seit 1993 durch die Atlanta Klassifikation in die leichte und schwere akute Pankreatitis (Bradley 1993) 2013 wurde diese überarbeitet, weitere Unterteilungen eingeführt und als Revised Atlanta Classification (RAC) vorgestellt. (Banks, Bollen et al. 2013).

Nach der neuen Revised Atlanta Classification wird die akute Pankreatitis mittlerweile in frühe (zumeist ca. 1 Woche) und späte Phase unterteilt, ebenso in mild, moderat und severe. Ein milder Verlauf stellt sich ohne Komplikationen oder Organfunktionsstörungen dar und heilt in der Regel innerhalb der ersten Woche aus. Der moderate Verlauf wird durch vorübergehende Organdysfunktion, lokale Komplikationen oder eine Exazerbation von bestehenden Komorbiditäten, wie Koronare Herzerkrankungen oder chronisch obstruktive Lungenerkrankung, definiert. Dabei zählen zu den lokalen Komplikationen die akute peripankreatische Flüssigkeitsansammlung, Pseudozysten und Nekrosen. (Banks, Bollen et al. 2013) Eine schwere akute Pankreatitis besteht demnach bei zusätzlich dauerhafter Störung (>48 Stunden) von Organfunktionen. Eine in der frühen Phase bestehende und innerhalb dieser ersten Woche reversible Organdysfunktion zieht dabei keine Erhöhung der Mortalität nach sich. (Buter, Imrie et al. 2002) Eine sogenannte späte Phase tritt nur bei Patienten mit mindestens einer moderaten Schwereinteilung auf und ist gekennzeichnet durch fortgesetzte Organdysfunktion, lokale Komplikation und persistierende Zeichen einer systemischen Entzündung. (Banks, Bollen et al. 2013)

Es wurde ebenfalls als Einteilung der akuten Pankreatitis die Determinant based Classification (DBC) vorgeschlagen, welche sich von der RAC darin unterscheidet, dass sie sich an mortalitätsbestimmenden Faktoren orientiert. Hiernach wird die Pankreatitis eingeteilt in mild, moderate, severe und zusätzlich critical. Hier wird als zusätzliches Kriterium die An- oder Abwesenheit von infizierter peripankreatischer Nekrose gesehen. (Dellinger, Forsmark et al. 2012)

Sowohl RAC als auch DBC sind Klassifikationen der Schweregrade, welche bei der Behandlungsplanung zu Hilfe gezogen werden können, es sind aber beide keine Prognosefaktoren. Klinisch kann hier der Ranson-Score verwendet werden. In den Ranson-Kriterien werden 11 Parameter bestimmt, wobei 6 dieser Kriterien erst 48 Stunden nach Aufnahme gewertet werden können. Bei >3 vergebenen Punkten ist nach diesem Score von einer schweren Pankreatitis auszugehen und die Mortalität auf 10% erhöht. Bei >5 Punkten beträgt die Mortalität bereits 40%, >6 ist von einer Mortalität von nahezu 100% auszugehen. (Ranson, Rifkind et al. 1974, Ranson 1982) Hier besteht jedoch die Frage, ob dieser seit den 1970er Jahren klinisch verwendete Score einer Überarbeitung bedarf da sich laut neuen Reviews kein Nachweis ausreichender prognostischer Genauigkeit erbringen ließ. (Di, Liu et al. 2016) Zusätzlich werden zur Prognoseabschätzung häufig Scores ermittelt, welche nicht spezifisch auf die akute Pankreatitis abzielen, sondern auf den schwer kranken Intensivpatienten (Apache II, SAPS, SOFA etc.) . (Knaus, Draper et al. 1985) (Hantke, Holzer et al. 2000) (Angus, Seymour et al. 2016)

Zusätzlich zur klinischen Diagnose über den charakteristischen schweren Schmerz im oberen Abdomen, die passende Anamnese und körperliche Untersuchung ist oft weitere Diagnostik nötig. Hierbei wird zur laborchemischen Diagnostik zunächst die Serum Amylase und Lipase herangezogen. Vor allem die Amylase wird als schnell ansteigendes Enzym in der frühen Krankheitsphase zur Diagnosestellung herangezogen. Ein Anstieg auf das über 3 fache des Grenzwertes kann als pathognomonisch angesehen werden. Jedoch gibt es vielfältige weitere Erkrankungen in denen es ebenfalls zu einer Erhöhung der Serumamylase kommen kann. Es kann also sinnvoll sein auch die Erhöhung der Serumlipase zu beachten, diese ist vor allem >24 Stunden nach Symptombeginn zu beachten. Es besteht bis heute keine Einigkeit, welcher der beiden Tests zu bevorzugen ist. Amylase als früher Screeningtest der akuten Pankreatitis steht gegenüber der kostengünstigeren Lipase. (Gwozdz, Steinberg et al. 1990, Yadav, Agarwal et al. 2002)

Zusätzlich zu den bereits beschriebenen Analysen ist die radiologische Einschätzung der Schwere der akuten Pankreatitis zu erwägen. Relevant ist hier die Darstellung möglicher lokaler Komplikationen, vor allem der Nekrosen im Kontrastmittel verstärkten CT. (Block, Maier et al. 1986) Die nekrotisierende akute Pankreatitis tritt jedoch nur in 15% Fälle auf, dagegen die interstitiell ödematöse Pankreatitis in 85% der Fälle. (Banks, Freeman et al. 2006)

## **5.2 Therapie der akuten Pankreatitis**

Neben der Beseitigung reversibler zugrundeliegender Ursachen, wie Gallensteine durch ERCP oder Korrektur einer Hyperkalzämie, beruht die Therapie der akuten Pankreatitis vor allem auf supportiven Maßnahmen und dem Management der Komplikationen.

An oberster Stelle steht dabei weiterhin die Flüssigkeitsgabe mit anfangs 5-10ml/kgKG/h kristalloider Flüssigkeit; (Gardner, Vege et al. 2008, Working Group 2013) jedoch ließ sich in neuen Studien eine genauere Steuerung der Flüssigkeitsgabe orientierend an hämodynamischen Markern als vorteilhaft beschreiben. (Trepte, Bachmann et al. 2013)

Weiterhin sollte bei Patientin mit akuter Pankreatitis auf eine ausreichende Schmerzmedikation zum Beispiel mit Opioiden geachtet werden (Basurto Ona, Rigau Comas et al. 2013), ebenso zeigte sich in Studien ein Überlebensvorteil in der Anwendung von peridural verabreichten Lokalanästhetika. (Bachmann, Trepte et al. 2013, Windisch, Heidegger et al. 2016)

Vor allem Patienten die nach der RAC an einer schweren akuten Pankreatitis leiden sollten einer intensivmedizinischen Behandlung zugeführt werden. Darunter fällt sowohl das Monitoring der Hämodynamik mit adäquater Volumensubstitution und eine genaue Überwachung der Organfunktionen, als auch die orale, enterale oder auch parenterale Ernährung. (Working Group 2013) Hier bewirkt die enterale Ernährung am ehesten ein Aufrechterhalten der Barrierefunktion der Darmmukosa und dadurch eine vermindertes Infektionsrisiko. (Marik and Zaloga 2004, Olah and Romics 2014, Lankisch, Apte et al. 2015) Die orale Ernährung sollte in diesen Fällen (wenn möglich) bereits <48 Stunden nach Aufnahme begonnen werden um das Risiko für Komplikationen zu verringern. In mehreren Studien wurde bereits über die Frage einer nasogastralen oder alternativ nasoduodenalen enteralen Ernährung mittels Sondenkost diskutiert, ohne bislang eine ausreichend sichere Empfehlung geben zu können. Im Falle von persistierendem Erbrechen und Übelkeit oder Ileussympptomatik durch Gastroparese oder postprandiale Schmerzen sollte eine parenterale Ernährung erfolgen. (Lankisch, Apte et al. 2015)

Ein Vorteil durch prophylaktischen Einsatz von Antibiotika bei nekrotisierender Pankreatitis konnte bislang nicht bestätigt werden. (Isenmann, Runzi et al. 2004, Dellinger, Tellado et al. 2007, Wittau, Mayer et al. 2011) In den aktuellen Empfehlungen diverser Fachgesellschaften zur Therapie der akuten Pankreatitis wird von einer routinemäßigen prophylaktischen Anwendung von Antibiotika abgeraten. (Working Group 2013) (Tenner, Baillie et al. 2013) Dabei scheint es je nach Studie jedoch noch Zweifel zu geben, ob die fehlenden positiven Auswirkungen an der Auswahl der Antibiotika oder Einteilung der Patienten in den Schweregrad der Pankreatitis liegt. (Huber and Schmid 2011) Der Einsatz von Antibiotika bei nachgewiesenen infizierten Nekrosen oder extrapancreatischen Infektionen wird hingegen von allen Fachgesellschaften und Studien empfohlen. Sollte es dabei klinisch und radiologisch Zweifel geben, ob es sich um eine sterile oder infizierte Nekrose handelt, kann eine CT-gesteuerte diagnostische Feinnadelpunktion zur Gewinnung einer Probe sinnvoll sein, wenn dies technisch sicher möglich ist. (Schreyer, Grenacher et al. 2016)

Radiologisch gesteuerte, endoskopische oder chirurgische Interventionen können sowohl zur ursächlichen Behandlung der akuten Pankreatitis, als auch zur Therapie der Komplikationen notwendig werden. So ist bei biliärer Pankreatitis mit persistierender Gangobstruktion, auch wenn dies nur bei wenigen Patienten der Fall ist, durch die Entfernung eines obstruierenden Gallensteines eine sofortige Behebung der Ursache der akuten Pankreatitis möglich. Bei Patienten mit akuter Pankreatitis und zusätzlicher Cholangitis ist immer eine ERCP indiziert. In den aktuellen Empfehlungen zur Therapie der infizierten Nekrosen beginnt die Intervention mit der am wenigsten invasiven Methode. Zunächst sollte die radiologisch gesteuerte, perkutane Kathetereinlage und Drainage der Nekrose erfolgen, erst bei ausbleibendem Erfolg oder bei technisch nicht sicher durchführbarer Funktion sollte eine endoskopische transluminale Drainage erfolgen oder schließlich die chirurgische Nekrosektomie.

Patienten mit milder biliärer Pankreatitis und vorhandenen Gallensteinen wird eine noch im gleichen Aufenthalt durchzuführende Cholezystektomie empfohlen, dies gilt jedoch nicht für Patienten mit peripankreatischer Flüssigkeitsansammlung. Hier wird empfohlen mit der Cholezystektomie 4-6 Wochen zu warten. (Working Group 2013) (Tenner, Baillie et al. 2013)

Nach stattgehabter akuter Pankreatitis zeigt sich in 12-65% der Fälle eine exokrine Dysfunktion, dabei zeigen sich in einigen der Studien besonders hohe Prozentzahlen bei Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis (Bozkurt, Maroske et al. 1995, Symersky, van Hoorn et al. 2006, Pezzilli, Simoni et al. 2009). Es konnte dabei eine Korrelation zwischen exokriner Dysfunktion und dem Ausmaß der Pankreasnekrose gezeigt werden (Boreham and Ammori 2003). In 30-35% der Fälle kam es im Langzeitverlauf zu einer endokrinen Dysfunktion, davon bestand bei etwa 30% der Patienten ein insulinabhängiger, pankreopriver Diabetes Typ 3 (Symersky, van Hoorn et al. 2006, Winter Gasparoto, Racy Mde et al. 2015).



### **5.3 Experimentelle Therapieansätze**

Die Forschung der letzten Jahre zu neuartigen Therapieansätzen der schweren akuten Pankreatitis konzentrierte sich im wesentlichen auf drei Therapieansätze: Entzündungsmodulation der systemischen Entzündung, Modulation der lokalen Entzündung (Mikrozirkulation und Umbau) und Beeinflussung des Pathomechanismus in der Entstehung der akuten Pankreatitis.

Es wurde beispielsweise im Mausmodell der Effekt von Cathepsin L auf die Aktivierung oder Deaktivierung von Trypsin untersucht um hier Ansätze zu finden, die Aktivierungskaskade frühzeitig zu unterbrechen. (Wartmann, Mayerle et al. 2010)

Eine Venovenöse Hämofiltration zeigte im Sepsismodell des Großtieres eine Reduktion der Cytokinantwort und verbessertes Outcome der Sepsis. (Yekebas, Eisenberger et al. 2001)

In einer anderen Studie erfolgte die Gabe von Intracellular adhesion molecule (ICAM-1) Antikörpern oder Endothelin A Rezeptorantagonist (ET-RA) um den Blutfluss zum Pankreas zu erhöhen und die Mikrozirkulation im Gewebe zu verbessern, was im verwendeten Rattenmodell sogar zu einer Reduktion des Kapillarlecks führte (Foitzik, Eibl et al. 2000)

Bradikinin-Antagonisten wurde im Rattenmodell verwendet um die Unterbrechung der Kapillarpermeabilität zu verhindern und führte zu einer verbesserten Mikrozirkulation und histopathologischem Score. Jedoch erfolgte hier die Gabe bereits vor der Induktion der Pankreatitis. (Bloechle, Kusterer et al. 1998)

Durch Volumengabe mittels unter anderem hyperonkotischer Dextranlösung zeigte sich im Rattenmodell eine verminderte Mortalität, weniger Azinusnekrosen und weniger Trypsinogen-aktivierende Peptiden im Aszites im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Gabe von hyperonkotischer Dextranlösung. (Schmidt, Fernandez-del Castillo et al. 1993) Hier ließ sich durch die Veränderung des Volumenmanagement nicht nur eine positive Beeinflussung der systemischen Folgen der Sepsis, sondern auch im speziellen der lokalen Folgen der Pankreatitis erreichen.

Niedermolekulares Heparin konnte im Rattenmodell eine verminderte Serum Amylase, geringere Entzündungsmediatoren und auch eine Verbesserung der Mikrozirkulation und Gewebsschädigung zeigen (Qiu, Lu et al. 2007)

Eine Studie von 2013 im gleichen Tiermodell wie unser Versuch zeigte den Effekt einer thorakalen Epiduralanästhesie (TEA) auf die Mikrozirkulation. Durch Modulation des

autonomen Nervensystems verbessert die TEA nicht nur die Mikrozirkulation des Pankreasgewebe sondern bringt sogar einen Überlebensvorteil (Bachmann, Trepte et al. 2013)

In den letzten 2 Jahren sind zudem Studien hinzugekommen, welche zum Teil bereits aus anderen Bereichen bekannte Techniken und Medikamente für die Behandlung der schweren akuten Pankreatitis evaluierten.

Montelukast ist als Leukotrienantagonist beispielsweise aus der Behandlung des mittelschweren Asthma bronchiale und allergischer Rhinitis bereits bekannt und wurde 2016 im Rattenmodell als subkutane Injektion zur Behandlung einer Cerulein induzierten akuten Pankreatitis eingesetzt. Diese Studie zeigte, dass Montelukast zwar die Entstehung einer Pankreatitis nicht verhindern konnte, jedoch bei frühzeitiger Gabe eine verminderte histopathologische Schädigung entstand. Somit könnte es zur prophylaktischen Gabe evaluiert werden. (Angi, Eken et al. 2016)

Aus der Therapie der rheumatoiden Arthritis ist der Interleukin-6 (IL-6) Antikörper Tocilizumab bereits bekannt. 2017 zeigte eine Studie im Rattenmodell eine verringerte histopathologische Schädigung des Pankreasgewebe. Dies wurde als Zeichen gewertet, dass IL-6 nicht nur ein früher Parameter der Entzündungsreaktion ist, sondern auch als Ansatzpunkt für neue Therapien gewählt werden kann. Weitere Studien hierzu stehen aus. (Hancerli, Kaplan et al. 2017)

In einem weiteren Mausmodell wurde 2017 gezeigt, dass durch die Gabe eines rekombinanten Hepatocyte growth factor (HGF) in der Cerulein induzierten experimentellen Pankreatitis eine insgesamt verminderte Gewebeschädigung des Pankreas erzielt werden konnte. (Palestino-Dominguez, Pelaez-Luna et al. 2018) HGF bereits bekannt für seine antioxidative und protektive Funktion bei Lebererkrankungen (Dominguez-Perez, Nuno-Lambarri et al. 2016) wurde damit auch eine Protektive Wirkung bei Pankreatitis zugesprochen.

#### **5.4 Stand der Forschung zu CCK-8**

Cholezystokinin wird zum einen in den I-Zellen des Duodenums und oberen Jejunums produziert und von dort ins Blut sezerniert. Zum anderen wird es in diversen Neuronen des Gastrointestinaltraktes und auch zentralen Nervensystems produziert. Damit handelt es sich bei Cholezystokinin sowohl um ein Hormon, welches sich über den Blutkreislauf zum Zielgewebe bewegt, als auch um einen neuronalen Botenstoff mit komplexen Wirkungen. (Liddle 1997, Wang and Cui 2007)

Für die vorliegende Arbeit ist die Funktion von CCK als Hormon von Bedeutung. Die Ausschüttung aus den I-Zellen wird vor allem von den Spaltprodukten verdauter Proteine und auch Fette stimuliert. Kohlenhydrate spielen dabei eine geringere Rolle. (Liddle 2000, Wang and Cui 2007)

Es gibt dabei verschiedene Unterformen des Cholezystokinin, welche sich in der Anzahl ihrer Aminosäuren unterscheiden. Handelt es sich bei CCK-8 noch um ein Oligopeptid, so ist das im Menschlichen Plasma vorherrschende CCK-33 bereits ein Polypeptid. (Rehfeld 1998, Rehfeld, Sun et al. 2001) Das in diesem Versuch verwendete CCK-8 ist dabei die Form, welche auch vom Nervensystem sezerniert wird und den größten Effekt am CCK-Rezeptor hat. (Rehfeld, Hansen et al. 1985, Dufresne, Seva et al. 2006)

Allen verschiedenen CCK Formen ist dabei gemeinsam, dass sie mit unterschiedlicher Affinität an den CCK-Rezeptor binden. Es gibt im menschlichen Körper zwei Unterarten des CCK-Rezeptors. Diese beiden werden mit CCK-1R (CCK-1-Rezeptor, oder auch veraltet CCK-A-Rezeptor) und CCK-2R (CCK-2-Rezeptor, oder veraltet CCK-B-Rezeptor) bezeichnet und unterscheiden sich in ihrem Vorkommen, ihrer Affinität zu den Liganden und auch im intrazellulären Signalweg. Dabei hat der CCK-1R eine höhere Affinität zu CCK als zu Gastrin, der CCK-2R wird in anderen Arbeiten auch als Gastrin-Rezeptor bezeichnet. (Wank, Pisegna et al. 1994, Dufresne, Seva et al. 2006) Es haben sich aber in Tierversuchen noch weitere Subtypen auch des CCK-1R gezeigt mit unterschiedlicher Bindungsfähigkeit für CCK-8, unabhängig vom vorherrschenden Rezeptortyp welcher sich in den diversen Spezies unterschiedlich nachweisen lässt (Zhou, Povoski et al. 1995, Morisset, Laine et al. 2003) (Hoshi and Logsdon 1993) Seit den 80er Jahren besteht eine Diskussion über Vorkommen und Verteilung der CCK-R Subtypen, insbesondere das Vorkommen in den verschiedenen Spezies bis hin zum Menschen. (Saillan-Barreau, Dufresne et al. 1999) Für die Wirkung von CCK auf das exokrine Pankreas hat sich bislang eine Vermittlung über den CCK-1R gezeigt, welcher sich an den Azinuszellen nachweisen lässt, zusätzlich wird jedoch auch eine neurale Beteiligung durch vagale

Innervation diskutiert (Sankaran, Goldfine et al. 1980, Dufresne, Seva et al. 2006) Erwähnt werden muss, dass es bisher auch Arbeiten gab, die im menschlichen Pankreas keine CCK-Rezeptoren darstellen konnten und damit am ehesten von einer sekundär vagal über Acetylcholin vermittelte Wirkung ausgehen. (Ji, Bi et al. 2002)

CCK bindet basolateral an der Azinuszelle an CCK-1R und aktiviert über die Rezeptorbindung intrazelluläre Spikes der Calciumkonzentration über Zyklische ADP Ribose (cADPR) und den Ryanodinrezeptor sowie spezifisch über Nicotinsäureadenin dinukleotidphosphat (NAADP). (Williams, Sankaran et al. 1982, Cancela and Petersen 1998, Yamasaki, Thomas et al. 2005) Acetylcholin löst dabei ein unterschiedlich konfiguriertes Calcium Signal aus durch Bindung an den Muskarin3 Rezeptor. (Williams, Sankaran et al. 1982, Petersen, Toescu et al. 1991)

Durch die so erhöhte intrazelluläre Calciumkonzentration werden Calcium-abhängige Proteinkinasen aktiviert. Mit Beteiligung von Zymogenen, Endosomen und Lysosomen wird dabei die Sekretion der Enzyme aus der Azinuszelle stimuliert. (Petersen, Toescu et al. 1991) Wird die Azinuszelle jedoch durch CCK hyperstimuliert führt dies zu einem kontinuierlichen Calcium-Spike, welcher die Proteasen bereits intrazellulär aktivieren kann. (Petersen and Sutton 2006) Hier konnten experimentelle Studien zeigen, dass CCK als Pankreasaktivator gerade in Modellen mit Gangobstruktion eine Pankreatitis auslösen kann und das Outcome im Rattenmodell durch exogene Zufuhr von CCK in der kurzfristigen Beobachtung verschlechtert wird. (Barrett, Yan et al. 2008)

Über die second messenger pathways wird letztendlich auch die Expression der Gene in der Pankreaszelle reguliert, also die Proteinsynthese der aufgenommenen Nahrung angepasst. (G. 1986) Es ließ sich in diversen Studien (vor allem in Rattenmodellen) allerdings auch zeigen, dass CCK als Mediator einer Pankreasregeneration gesehen werden kann, nicht nur also einer Hypertrophie, sondern auch Hyperplasie. (Solomon, Petersen et al. 1978, Solomon, Vanier et al. 1983, Zucker, Adrian et al. 1989, Yamamoto, Otani et al. 2003) Dies wurde soweit fortgeführt, dass eine mit CCK behandelte Gruppe als positive Kontrollgruppe diente um die regenerativen Effekte von Melatonin zu überprüfen. (Jurkowska, Grondin et al. 1992, Song, Yamaguchi et al. 1996, Hegyi, Takacs et al. 1997, Nakano, Kihara et al. 1998, Sidhu, Pandhi et al. 2010) Hierbei wurde festgestellt, dass CCK-8 in der frühen Phase im Rattenmodell zwar die Zeichen einer akut entzündlichen Pankreatitis verstärkt, jedoch im Verlauf des Beobachtungszeitraumes sowohl die Atrophie des Gewebes verminderte, als auch den Regenerationsprozess beschleunigte. (Hegyi, Takacs et al. 1997, Jia, Yamamoto et al. 2015)

## 5.5 Tiermodell

Tiermodelle sind in der medizinischen Forschung etabliert und dienen nicht nur der Grundlagenforschung, sondern wie in diesem Fall auch oft der Evaluation neuer Therapieverfahren. Alternative in solchen Fällen sind kontrolliert randomisierte Studien in der Klinik. Dabei liegen die Vorteile des Tierversuches in der standardisierten Durchführung, der Verfügbarkeit einer größeren Anzahl an Individuen gleichen Alters und mit der gleichen Krankheitsschwere. Zusätzlich sind Tierversuche mit relativ geringeren Kosten verbunden als alternativ große multizentrische Studien, welche zur Erforschung von Krankheiten mit geringer Inzidenz notwendig sind. Nachteilig ist die doch auch eingeschränkte Übertragbarkeit der Ergebnisse aus dem Tiermodell in die Humanmedizin. (Foitzik, Hotz et al. 2000)

Zumeist finden für die experimentelle Pankreatitis Tiermodelle mit Mäusen, Ratten oder Schweinen Verwendung. Diese Modelle sind bereits etabliert und es konnte eine Übertragbarkeit der Ergebnisse in die Klinik dargestellt werden. (Schmidt, Rattner et al. 1992, Foitzik, Klar et al. 1998, Foitzik, Hotz et al. 2000, Freitag, Standl et al. 2006)

Es zeigen sich im Vergleich dieses Tiermodells zur humanen Pankreatitis eine Übereinstimmung in der Reduktion der Durchblutung des Splanchnikusgebietes und Pankreas, sowie eine Korrelation von Proteasenaktivierung und Gewebnekrosen bzw. Schwere der Erkrankung und sekundäre Infektion von Nekrosen. (Foitzik, Hotz et al. 2000)

Um eine der Humanmedizin vergleichbare Situation zu schaffen, wird diese Versuchsserie als Großtierprojekt an Schweinen durchgeführt. Nur im Großtiermodell ist ein entsprechendes Monitoring und differenziertes Therapieregime entsprechend einem intensivmedizinischen Standard möglich. Zudem kann durch dieses Versuchsdesign der wichtige Zielparameter des Überlebens beobachtet werden.

Bereits kurz nach Induktion der Pankreatitis lässt sich im Tiermodell der gewünschte Effekt einer akuten Pankreatitis feststellen, so dass man frühzeitig mit der Therapie beginnen kann, ohne auf eine Ausbildung der klinischen Symptomatik zu warten. Hierdurch ist eine Versuchsdauer möglich, welche sowohl die kurz- als auch längerfristigen Effekte beobachten lässt. (Lankisch, Pohl et al. 1988)

CCK hat in verschiedenen Spezies unterschiedliche Auswirkungen und vermittelt die Wirkungen durch verschiedene Subtypen, so dass letztendlich bei erfolgsversprechenden Ergebnissen die Übertragung in eine randomisierte Studie am Menschen nicht ausbleibt. (Wang and Cui 2007) Durch das Tiermodell besteht jedoch die Möglichkeit eine höhere Anzahl an Therapieansätzen in standardisiertem Setting zu vergleichen, um die erfolgsversprechenden Ansätze heraus zu filtern.

## 5.6 Beurteilung der vorliegenden Ergebnisse

Bei der Betrachtung der oben angeführten Ergebnisse zeigt sich schnell der Erfolg der verwendeten Methode in der Darstellung einer Sepsis durch schwere akute Pankreatitis mit erfolgreicher Störung der Mikrozirkulation und Schädigung des Gewebe. Dies lässt sich nicht nur im gefallenen Sauerstoffpartialdruck des Pankreasgewebe darstellen, sie zeigt sich laborchemisch im regelhaften Anstieg von Lipase und Amylase bereits in den intraoperativen Messpunkten sowie in den postoperativ persistierend erhöhten Leukozyten. In den postoperativen Messwerten zeigt sich sowohl bei der Amylase als auch bei der Lipase der erwartete Abfall der Serumkonzentration nach den ersten Tagen. Ebenso lässt sich beispielsweise in der Schlagvolumenvarianz, reduziert nach Beginn der Volumenoptimierung bei M2, eine erfolgreiche Volumentherapie nach etabliertem Sepsis-Standard zeigen. Die Auswertung der histologischen Proben bildet mit hohen Punktwerten die erfolgte Schädigung des Pankreasgewebe ab. Hierbei unterscheiden sich die Ergebnisse der Kontrollgruppe ohne therapeutische Intervention nicht von den Erwartungen und sprechen für die Vergleichbarkeit des vorliegenden Projektes mit anderen Ergebnissen bei ähnlichem Versuchsprotokoll.

Ebenso sprechen die vorliegenden Daten für eine Vergleichbarkeit der beiden Gruppen untereinander trotz der kleinen Gruppengröße. In der Natur eines Tierversuches liegt die möglichst minimale Gruppengröße um so wenig Tieren wie vertretbar zu wählen und trotzdem ein ausreichend sicheres Ergebnis zu erhalten.

Zwischen den Gruppen besteht kein Unterschied in der Schwere der Mikrozirkulationsstörung und ebenfalls kein signifikanter Unterschied bei Amylase und Lipase als biochemische Marker der akuten Pankreatitis. Somit zeigt sich, dass CCK-8 im kurzfristigen Verlauf keinen signifikanten Einfluss auf die Schwere und den kurzfristigen Verlauf der akuten Pankreatitis hat. Die Makrozirkulation zeigt ebenfalls keine signifikante Veränderung im Gruppenvergleich.

Bei eingehender Betrachtung der Messergebnisse fallen einige signifikante Unterschiede mit jedoch geringer klinischer Relevanz auf. Hierbei handelt es sich vor allem um die Elektrolyte Natrium, Kalium, Calcium und Chlorid in der venösen BGA welche zwar in der CCK Gruppe signifikant erhöht sind, jedoch allzeit im physiologischen Normbereich. Ebenso ist die venöse Glucose signifikant höher und noch vor Versuchsbeginn das venöse Laktat signifikant niedriger in der CCK-Gruppe. Alle Werte liegen im physiologischen Normbereich und in Anbetracht der nicht signifikant unterschiedlichen arteriellen Werte ist die Relevanz der erhobenen Unterschiede zu vernachlässigen.

Ebenso signifikant unterschiedlich, aber klinisch zu vernachlässigen, ist der postoperativ gemessene Unterschied im Natrium und der Glukose. Bei ersterem befinden sich erneut alle Werte im physiologischen Normalbereich und die Messung der Glukose erfolgt nicht etwa nüchtern oder nach standardisierter Nahrungsaufnahme sondern bei freiem und auch unbeobachtetem Zugang zu Futter und auch Apfelsaft. Auch die in M15 signifikant höhere venöse pO<sub>2</sub> der CCK-Gruppe und in Messpunkt M10 bessere vSO<sub>2</sub> hat trotz statistisch signifikantem Ergebnis keinerlei klinische Relevanz.

Hier sieht man deutlich die Limitation der venösen BGA, vor allem im Tierstall, wo sich die Blutentnahme aufgrund des lebhaften Versuchsobjektes schwierig gestalten kann und damit auch beispielsweise fehleranfälliger ist beispielsweise aufgrund von längerer Lagerung der Probe. Ein weiteres Beispiel dafür ist die Messung der Atemfrequenz, welche sich in unseren Ergebnissen als sehr variabel und mit einer hohen Streuung darstellt. Die bei uns in zwei Messpunkten gezeigte signifikante Erhöhung der Atemfrequenz in der CCK-Gruppe sollte auch in Hinblick auf die verwendete Messmethode beurteilt werden und hat wiederum keine klinische Relevanz.

Zusätzlich zu signifikanten Daten ohne klinische Relevanz zeigen sich in der CCK-Gruppe ein höherer Anstieg der Lipase und Amylase in den Messpunkten M0-M8 ohne jedoch statistisch signifikant zu sein. Dies ist trotz fehlender Signifikanz interessant, da es bei genauer Durchsicht der Literatur zu CCK-8 induzierter Pankreatitis nicht ungewöhnlich wäre, in der akuten Phase nach therapeutischer Intervention eine Verstärkung der Induktion der Pankreatitis durch CCK-8 zu erreichen. (Barrett, Yan et al. 2008) Es fehlt auch hier jedoch wieder die klinische Signifikanz, da Schwere der akuten Pankreatitis nicht mit der absoluten Höhe der gemessenen Amylase oder Lipase korreliert.

Insoweit lassen sich bei der hohen Menge an Daten, die während der Versuchsdurchführung erhoben wurden, viele Unterschiede bereits erklären und begründen.

Betrachtet man dann den primären Endpunkt des Überlebensvorteils bezüglich einer therapeutisch intendierten Anwendung von CCK-8, so zeigt sich trotz erfolgreicher Induktion der Pankreatitis in beiden Gruppen zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied im Überleben. Die Überlebenszeit der Tiere entspricht insgesamt unseren Erwartungen aus den vorherigen Versuchen am gleichen Tiermodell. Auch eine Verbesserung der Mikrozirkulation lässt sich durch die vorliegenden Ergebnisse nicht zeigen, jedoch endet unsere Messung des Gewebssauerstoffes bei M8. Gerade bei CCK-8 ist jedoch die Nachbeobachtungszeit interessant. Die oben bereits zitierten Studien, die

eine Pankreatitis durch die Gabe von CCK ausgelöst haben, wiesen allesamt einen kurzen Beobachtungszeitraum auf. (Hegyi, Takacs et al. 1997, Barrett, Yan et al. 2008, Jia, Yamamoto et al. 2015) Dadurch fällt bei unserer Studie sicherlich besonderer Augenmerk auf die postoperativ erhobenen Ergebnisse.

Es zeigt sich bei Betrachtung des pathologischen Score eine signifikante Besserung von Nekrosen und Ödem. Dies ist in Übereinstimmung mit den bereits am Kleintiermodell durchgeführten Studien und zeigt den erhofften Effekt des CCK-8 auf die Regenerationsfähigkeit des Pankreasgewebes. (Hegyi, Takacs et al. 1997, Jia, Yamamoto et al. 2015) Vor allem das Vorhandensein von Pankreasnekrosen hat eine Korrelation mit der späteren exokrinen Dysfunktion gezeigt, also lassen sich hier Hinweise finden auf eine nachhaltige Verbesserung durch therapeutische Intervention mit CCK-8. Möglich ist hier, dass CCK als Surrogatparameter für eine enterale Ernährung verwendet werden kann. Vor allem als experimentelle Simulation einer proteinreichen Ernährung, da die endogene Ausschüttung durch Aufnahme von Proteinen und Fetten aktiviert wird (Hegyi, Takacs et al. 1997, Jia, Yamamoto et al. 2015)

Interessant wären in diesem Zusammenhang auch Parameter gewesen, welche die Pankreasfunktion (sowohl exokrin, als auch endokrin) messen, um die Verbesserung des pathologischen Score direkt mit einer verbesserten oder Erhaltung der Funktionsfähigkeit des Pankreasgewebe zu korrelieren. Messungen zur exokrinen Funktion sind in unserem Modell durch das Ligieren des Pankreasganges leider nicht möglich und die Messung der endokrinen Funktion sicherlich durch das Tiermodell limitiert. Es handelt sich aber um sinnvolle Punkte für zukünftige Studien zu CCK-8. Ebenso haben bereits Studien gezeigt, dass die regenerative Fähigkeit des CCK-8 Insulin gestützt abläuft, im vorliegenden Tiermodell waren weitere Untersuchungen hierzu jedoch stark limitiert. Es lässt sich durch die allzeit physiologisch normwertigen Glukoselevel der Tiere in der CCK-8 Gruppe der Verdacht äußern, dass genügend endokrine Funktion übrig blieb, jedoch ist die genauere Optimierung mit Blutzuckerprofilen oder gegebenenfalls sogar Applikation von Insulin im Großtiermodell kaum standardisiert durchführbar. (Logsdon 1986, Hegyi, Rakonczay-Jr et al. 2004)

Es zeigt sich in der postoperativen Beobachtung trotz fehlender Signifikanz ein höherer Fitnessscore der CCK-8 Gruppe und ein auch signifikant besserer Porcine Wellbeing Score. Klinische Verbesserungen sind im Tiermodell nur schwer einzuschätzen, die erhobenen Scores dienen als bereits etablierte Messung des Wohlbefindens der Tiere. Festzuhalten bleibt eine Abnahme des Wohlbefindens in beiden Gruppen am letzten Tag



der postoperativen Beobachtung, für uns eine Zeichen, dass der Zeitpunkt der Tötung der Tiere richtig gewählt ist, um ein unnötiges Leiden durch die dauerhafte Schädigung der physiologischen Funktionen zu vermindern. Es stellt sich nun die Frage, woher die Verbesserung im PWB Score nach therapeutischer Intervention mit CCK-8 kommt. Letztendlich lässt sich durch verminderte Schädigung oder schnellere und bessere Regeneration des Pankreasgewebes eine verbesserte physiologische Funktion mit verbesserter Klinik postulieren. Jedoch darf nicht außer Acht gelassen werden, dass sich die vorliegende Arbeit auf die Wirkung von CCK-8 im Verdauungstrakt fokussiert, es ist jedoch auch eine Wirkung als Neurotransmitter im zentralen und periphere Nervensystem bekannt, welche bei der erfolgten intravenösen Gabe noch weitere Einflüsse haben kann. So konnte bereits im Gehirn von Ratten eine vermehrte Ausschüttung von Serotonin beobachtet werden auch nach peripherer Gabe von CCK-8. (Voigt, Sohr et al. 1998)

Betrachtet man die vorliegenden Ergebnisse im Zusammenhang der neueren Literatur zu CCK-8 (insbesondere Jia et al (Jia, Yamamoto et al. 2015)), so stellt sich die Frage, ob in der akuten Phase der Pankreatitis direkt nach Induktion ein CCK-Antagonist sinnvoller gewesen wäre, gefolgt von einem CCK Agonist. Zu beachten ist aber, dass sich durch die Gabe von CCK-8 in unserem Versuch insgesamt keine signifikante Verschlechterung der Pankreatitis zeigte, so dass die Frage besteht ob ein späterer Beginn mit therapeutischen Gaben ausgereicht hätte oder tatsächlich ein Antagonist notwendig gewesen wäre, um eine letztendlich weiter signifikante Verbesserung der Endpunkte Überleben und Gewebeschädigung oder weiterer Parameter zu erreichen. Eine japanische Studie an Patienten mit akut auf chronischer Pankreatitis hat nach Gabe eines CCK-Rezeptorblockers eine signifikante klinische Verbesserung zeigen können. (Shiratori, Takeuchi et al. 2002) Es handelt sich jedoch bei der akut auf chronischen Pankreatitis um ein der schweren akuten Pankreatitis verwandtes aber nicht gleiches Krankheitsbild, so dass diese Ergebnisse nicht zwangsweise auch für das von uns untersuchte Krankheitsgeschehen gilt.

Nicht zu vergessen ist in diesem Zusammenhang die Latenz zwischen unseren Versuchen und der Fertigstellung der nun vorliegenden Arbeit. Die Studie von Jia et al (Jia, Yamamoto et al. 2015) erschien erst 2015. Vor dem Hintergrund der dort aufgeführten Ergebnisse wären Veränderungen an unserem Studiendesign zu diskutieren gewesen und gegebenenfalls eine Erweiterung um die initiale Gabe eines Rezeptorantagonisten oder auch eine längere Latenz zwischen Induktion der Pankreatitis und therapeutischer Intervention evaluiert worden.

Hier sind weitere Versuche im Großtiermodell sinnvoll. Eine therapeutische intendierte Intervention am Menschen ist aufgrund der vergleichsweise geringen Fallzahlen und unterschiedlichen Ursachen und Verläufe der Erkrankung als groß angelegte Multi-center Studie notwendig und zuvor sollten die Erfolgchancen durch weitere Versuche im Großtiermodell gesichert werden.

## 6. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschreibt eine therapeutische Intervention mit CCK-8 bei der schweren akuten Pankreatitis im Großtiermodell. Relevant ist das Thema aufgrund der Schwere der Erkrankung mit schweren Verläufen und möglichen Spätfolgen; sowie aufgrund der bislang fast ausschließlich symptomatischen Therapie. CCK-8 beeinflusst die exokrine Funktion des Pankreas als Reaktion auf proteinreiche Nahrungsaufnahme. Weiterhin ist aus vorherigen Tierversuchen bereits eine positive Beeinflussung der Pankreasregeneration bekannt. Durch die therapeutische Intervention mit CCK-8 wird ein frühzeitiger Eingriff in zugrunde liegende Pathomechanismen erhofft um schwere Verläufe der akuten Pankreatitis zu vermeiden, das Outcome der betroffenen Patienten zu verbessern und letztendlich die Lebensqualität nachhaltig positiv zu beeinflussen. Das vorliegende Tiermodell bietet dabei die Möglichkeit einen neuen Therapieansatz in einem Großtier zu erproben, um die Ergebnisse letztendlich auf den Menschen zu übertragen.

Es zeigt sich im vorliegenden Versuch durch die Intervention keine Verbesserung des Überlebens oder der Mikrozirkulation des Pankreas, jedoch eine signifikante geringere Ausprägung der histologischen Schädigung und ein verbessertes Wohlbefinden der Tiere abgebildet im PWBS. Diese Ergebnisse sind auf die regenerativen Fähigkeiten des CCK-8 zurückzuführen und sollten eine nachhaltige Verbesserung der Lebensqualität zur Folge haben. Hiermit zeigt sich das Potential der untersuchten Substanz für eine positive Beeinflussung des Pankreas während und nach einer schweren akuten Pankreatitis, ohne jedoch eine Heilung oder Verbesserung des primären Endpunktes des Überlebens zu bewirken.

Neuere Studien zeigen eine vielversprechende Erweiterung der therapeutischen Intervention mit initial erfolgter Gabe eines Rezeptorantagonisten für den CCK-Rezeptor und erst im Verlauf Gabe des Agonisten CCK-8. Letztendlich lässt sich von unserem Versuch noch keine konkrete Änderung der Behandlungsstandards der akuten Pankreatitis ableiten, es wären zunächst noch weitere (Tier-)experimentelle Studien notwendig.

## Summary

The presented work describes a therapeutic intervention with CCK-8 in severe acute pancreatitis in pigs. Finding novel treatments of this disease is relevant because of the severity of the disease, possible complications and long term damage. Up until now most treatment options are focussed on the symptoms and not the causes or underlying mechanisms of tissue damage and progression.

CCK-8 influences the exocrine function of the pancreas as a reaction to protein intake. Previous experience in animal testing shows that CCK plays a role in regulating pancreatic growth and regeneration. We hope that therapeutic use of CCK-8 will influence underlying mechanisms of the disease early on and hence avert complications or prevent a severe course of disease. The goal is to improve patient outcome and have a lasting positive effect on quality of life after severe acute pancreatitis. We used an established animal model to test this new therapy in the hope of transferring the gained knowledge into treatments for humans.

In the presented study we could not find an improvement in survival or microcirculation of the pancreatic tissue. However, we could show that histopathological damage was significantly reduced and a higher well-being score was observed. We ascribe these findings to the regenerative properties of CCK-8 which should subsequently indicate an improvement in quality of life. By achieving a positive influence of the pancreas during and after severe acute pancreatitis we show the potential use of CCK-8 but could not show improvement concerning the endpoint of patient survival or a cure of the disease.

New studies have expanded the experimental setup by giving a CCK-receptor antagonist in the initial phase of the disease and delaying therapy with the agonist CCK-8. Based on our current study there is not yet enough evidence for specific changes of established treatment protocol but this could be achieved by further testing and additional animal models.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

CCK	Cholezystokinin
CCK-8	Cholezystokinin Octapeptid
ERCP	endoskopische retrograde Cholangiopankraetikographie
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
KG	Körpergewicht
SpO <sub>2</sub>	pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
FiO <sub>2</sub>	inspiratorische Sauerstofffraktion
pCO <sub>2</sub>	Kohlendioxid-Partialdruck
ZVK	zentralvenöser Katheter
SVI	Schlagvolumenindex
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
BGA	Blutgasanalyse
tpO <sub>2</sub>	Gewebssauerstoffpartialdruck
HF	Herzfrequenz
AF	Atemfrequenz
EKG	Elektrokardiogramm
ZVD	zentralvenöser Druck
SVV	Schlagvolumenvarianz
PPV	Pulsdruck-Variation
CI	Herzindex
GEDI	globaler enddiastolischer Volumenindex
ELWI	extravaskulärer Lungenwasserindex
SVRI	systemisch vaskulärer Widerstand
PVPI	pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex
HPF	High-power field
ANOVA	Varianzanalyse für wiederholte Messungen
AUC	Area under the curve
SD	Standardabweichung
pO <sub>2</sub> ,	Sauerstoffpartialdruck
sO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung
Hb	Hämoglobin
PAMY	pankreasspezifische Amylase
KI	Konfidenzintervall
ATP	Adenosin-Triphosphat
TNF	Tumornektosefaktor
RAC	Revised Atlanta Classification
DBC	Determinant based clarification
SAPS	simplified acute physiology score
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
CT	Computertomographie
ICAM	intracellular adhesion molecule
ET-RA	Endothelin A Rezeptorantagonist
TEA	thorakale Epiduralanästhesie
IL-6	Interleukin-6
HGF	Hepatocyte Growth Factor
CCK-R	Cholezystokinin-Rezeptor
cADPR	zyklische Adenosindiphosphat Ribose
NAADP	Nicotinsäureadenindinukleotidphosphat

## 8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

### Bilder

Bild 1: Präoxygenierung des Versuchstieres .....	10
Bild 2: Lagerung der Versuchstiere .....	11
Bild 3: Mobilisiertes Pankreas mit einliegender Licox Sonde .....	13

### Tabellen

Tabelle 1: schematischer Versuchsablauf .....	17
Tabelle 2: Porcine Wellbeing Score .....	21
Tabelle 3: histologischer Score .....	23
Tabelle 4: Zusammenfassung der verfügbaren Messwerte .....	24
Tabelle 5: Signifikanzniveaus der weiteren Hämodynamik ab M2 .....	30
Tabelle 6: Signifikanzniveaus venöse BGA .....	32
Tabelle 7: Signifikanzniveaus der Messwerte M2-M8 für venösen Kaliumgehalt .....	33
Tabelle 8: Signifikanzniveaus der Messwerte M2-M8 für venösen Natriumgehalt.....	34
Tabelle 9: Signifikanzniveaus der Messwerte für venösen Calciumgehalt .....	35
Tabelle 10: Signifikanzniveaus der arteriellen BGA .....	39
Tabelle 11: Postoperativer Fitnessscore .....	44
Tabelle 12: Postoperativer Porcine Wellbeing Score .....	45
Tabelle 13: Signifikanzniveaus Messwerte M9-M11,M15 des venösen Natriumgehalt ....	48
Tabelle 14: Signifikanzniveaus des Glukosegehaltes .....	51
Tabelle 15: Histologische Scores des Pankreasgewebe .....	58

### Abbildungen

Abbildung 1: Herzfrequenz über den Beobachtungszeitraum M0-M8 .....	27
Abbildung 2: Arterieller Mitteldruck (MAP) über den Beobachtungszeitraum M0-M8 .....	28
Abbildung 3: Schlagvolumenvarianz (SVV) über den Beobachtungszeitraum M0-M8 .....	29
Abbildung 4: Gewebssauerstoffpartialdruck über den Beobachtungszeitraum M0-M8 ....	31
Abbildung 5: Venöser Kaliumgehalt über den Beobachtungszeitraum M0-M8 .....	33
Abbildung 6: Venöser Natriumgehalt über den Beobachtungszeitraum M0-M8 .....	34
Abbildung 7: Venöser Calciumgehalt über den Beobachtungszeitraum M0-M8 .....	35
Abbildung 8: Venöser Chloridgehalt über den Beobachtungszeitraum M0-M8 .....	36
Abbildung 9: Venöser Glukosegehalt über den Beobachtungszeitraum M0-M8 .....	37
Abbildung 10: Venöser Lactatgehalt über den Beobachtungszeitraum M0-M8 .....	38
Abbildung 11: Pankreasspezifische Amylase über den Beobachtungszeitraum M0-M8 ..	40
Abbildung 12: Lipase über den Beobachtungszeitraum M0-M8 .....	41
Abbildung 13: Atemfrequenz zu den postoperativen Messzeitpunkten M9-M15 .....	43
Abbildung 14: Fitnessscore .....	44
Abbildung 15: Porcine Wellbeing Score (PWBS) .....	45
Abbildung 16: Venöser Sauerstoffpartialdruck zu den postoperativen Messzeitpunkten .	46
Abbildung 17: Venöser Natriumgehalt zu den postoperativen Messzeitpunkten .....	48
Abbildung 18: Venöser Calciumgehalt zu den postoperativen Messzeitpunkten.....	49
Abbildung 19: Venöser Chloridgehalt zu den postoperativen Messzeitpunkten .....	50
Abbildung 20: Venöser Glukosegehalt zu den postoperativen Messzeitpunkten .....	51
Abbildung 21: Venöser Laktatgehalt zu den postoperativen Messzeitpunkten .....	52
Abbildung 22: Leukozyten zu den postoperativen Messzeitpunkten .....	54
Abbildung 23 Pankreasspezifische Amylase zu den postoperativen Messzeitpunkten ....	55
Abbildung 24: Lipase im Vollblut zu den postoperativen Messzeitpunkten.....	56
Abbildung 25: Kaplan Meier Kurve für das postoperative Überleben .....	57

## 9. Literaturverzeichnis

Agarwal, N. and C. S. Pitchumoni (1993). "Acute pancreatitis: a multisystem disease." Gastroenterologist **1**(2): 115-128.

Aliperti, G. (1996). "Complications related to diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography." Gastrointest Endosc Clin N Am **6**(2): 379-407.

Angi, S., H. Eken, E. Kilic, O. Karakose, G. Balci and E. Somuncu (2016). "Effects of Montelukast in an Experimental Model of Acute Pancreatitis." Med Sci Monit **22**: 2714-2719.

Angus, D. C., C. W. Seymour, C. M. Coopersmith, C. S. Deutschman, M. Klompas, M. M. Levy, G. S. Martin, T. M. Osborn, C. Rhee and R. S. Watson (2016). "A Framework for the Development and Interpretation of Different Sepsis Definitions and Clinical Criteria." Crit Care Med **44**(3): e113-121.

Bachmann, K. A., C. J. Trepte, L. Tomkotter, A. Hinsch, J. Stork, W. Bergmann, L. Heidelmann, T. Strate, A. E. Goetz, D. A. Reuter, J. R. Izbicki and O. Mann (2013). "Effects of thoracic epidural anesthesia on survival and microcirculation in severe acute pancreatitis: a randomized experimental trial." Crit Care **17**(6): R281.

Banks, P. A., T. L. Bollen, C. Dervenis, H. G. Gooszen, C. D. Johnson, M. G. Sarr, G. G. Tsiotos, S. S. Vege and G. Acute Pancreatitis Classification Working (2013). "Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus." Gut **62**(1): 102-111.

Banks, P. A., M. L. Freeman and G. Practice Parameters Committee of the American College of (2006). "Practice guidelines in acute pancreatitis." Am J Gastroenterol **101**(10): 2379-2400.

Barrett, T. D., W. Yan, J. M. Freedman, G. J. Lagaud, J. G. Breitenbucher and N. P. Shankley (2008). "Role of CCK and potential utility of CCK1 receptor antagonism in the treatment of pancreatitis induced by biliary tract obstruction." Br J Pharmacol **153**(8): 1650-1658.

Basurto Ona, X., D. Rigau Comas and G. Urrutia (2013). "Opioids for acute pancreatitis pain." Cochrane Database Syst Rev(7): CD009179.

Beger, H. G. (2008). The pancreas : an integrated textbook of basic science, medicine, and surgery. Malden, Mass. ; Oxford, Blackwell Pub.

Bhatia, M., F. L. Wong, Y. Cao, H. Y. Lau, J. Huang, P. Puneet and L. Chevali (2005). "Pathophysiology of acute pancreatitis." Pancreatology **5**(2-3): 132-144.

Block, S., W. Maier, R. Bittner, M. Buchler, P. Malfertheiner and H. G. Beger (1986). "Identification of pancreas necrosis in severe acute pancreatitis: imaging procedures versus clinical staging." Gut **27**(9): 1035-1042.

Bloechle, C., A. Emmermann, T. Strate, U. J. Scheurlen, C. Schneider, E. Achilles, M. Wolf, D. Mack, C. Zornig and C. E. Broelsch (1998). "Laparoscopic vs open repair of gastric perforation and abdominal lavage of associated peritonitis in pigs." Surg Endosc **12**(3): 212-218.

Bloechle, C., K. Kusterer, R. M. Kuehn, C. Schneider, W. T. Knoefel and J. R. Izbicki (1998). "Inhibition of bradykinin B2 receptor preserves microcirculation in experimental pancreatitis in rats." Am J Physiol **274**(1 Pt 1): G42-51.

Boreham, B. and B. J. Ammori (2003). "A prospective evaluation of pancreatic exocrine function in patients with acute pancreatitis: correlation with extent of necrosis and pancreatic endocrine insufficiency." Pancreatology **3**(4): 303-308.

Bozkurt, T., D. Maroske and G. Adler (1995). "Exocrine pancreatic function after recovery from necrotizing pancreatitis." Hepatogastroenterology **42**(1): 55-58.

Bradley, E. L., 3rd (1993). "A clinically based classification system for acute pancreatitis." Ann Chir **47**(6): 537-541.

Buter, A., C. W. Imrie, C. R. Carter, S. Evans and C. J. McKay (2002). "Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis." Br J Surg **89**(3): 298-302.

Cancela, J. M. and O. H. Petersen (1998). "The cyclic ADP ribose antagonist 8-NH<sub>2</sub>-cADP-ribose blocks cholecystokinin-evoked cytosolic Ca<sup>2+</sup> spiking in pancreatic acinar cells." Pflugers Arch **435**(5): 746-748.

Criddle, D. N., J. Murphy, G. Fistetto, S. Barrow, A. V. Tepikin, J. P. Neoptolemos, R. Sutton and O. H. Petersen (2006). "Fatty acid ethyl esters cause pancreatic calcium toxicity via inositol trisphosphate receptors and loss of ATP synthesis." Gastroenterology **130**(3): 781-793.

Dellinger, E. P., C. E. Forsmark, P. Layer, P. Levy, E. Maravi-Poma, M. S. Petrov, T. Shimosegawa, A. K. Siriwardena, G. Uomo, D. C. Whitcomb, J. A. Windsor, R. Pancreatitis Across Nations Clinical and A. Education (2012). "Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation." Ann Surg **256**(6): 875-880.

Dellinger, E. P., J. M. Tellado, N. E. Soto, S. W. Ashley, P. S. Barie, T. Dugernier, C. W. Imrie, C. D. Johnson, H. P. Knaebel, P. F. Laterre, E. Maravi-Poma, J. J. Kissler, M. Sanchez-Garcia and S. Utzolino (2007). "Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study." Ann Surg **245**(5): 674-683.

Di, M. Y., H. Liu, Z. Y. Yang, P. A. Bonis, J. L. Tang and J. Lau (2016). "Prediction Models of Mortality in Acute Pancreatitis in Adults: A Systematic Review." Ann Intern Med.

Dominguez-Perez, M., N. Nuno-Lambarri, D. Clavijo-Cornejo, A. Luna-Lopez, V. Souza, L. Bucio, R. U. Miranda, L. Munoz, L. E. Gomez-Quiroz, S. Uribe-Carvajal and M. C.



Gutierrez-Ruiz (2016). "Hepatocyte Growth Factor Reduces Free Cholesterol-Mediated Lipotoxicity in Primary Hepatocytes by Countering Oxidative Stress." Oxid Med Cell Longev **2016**: 7960386.

Dufresne, M., C. Seva and D. Fourmy (2006). "Cholecystokinin and gastrin receptors." Physiol Rev **86**(3): 805-847.

Eland, I. A., M. J. Sturkenboom, J. H. Wilson and B. H. Stricker (2000). "Incidence and mortality of acute pancreatitis between 1985 and 1995." Scand J Gastroenterol **35**(10): 1110-1116.

Foitzik, T., G. Eibl and H. J. Buhr (2000). "Therapy for microcirculatory disorders in severe acute pancreatitis: comparison of delayed therapy with ICAM-1 antibodies and a specific endothelin A receptor antagonist." J Gastrointest Surg **4**(3): 240-246; discussion 247.

Foitzik, T., H. G. Hotz, G. Eibl and H. J. Buhr (2000). "Experimental models of acute pancreatitis: are they suitable for evaluating therapy?" Int J Colorectal Dis **15**(3): 127-135.

Foitzik, T., E. Klar and H. J. Buhr (1998). "[Conversion of experimental research findings to treatment of acute pancreatitis]." Chirurg **69**(4): 423-431.

Forsmark, C. E., J. Baillie, A. G. A. I. C. Practice, C. Economics and A. G. A. I. G. Board (2007). "AGA Institute technical review on acute pancreatitis." Gastroenterology **132**(5): 2022-2044.

Freitag, M., T. G. Standl, H. Kleinhans, A. Gottschalk, O. Mann, C. Rempf, K. Bachmann, A. Gocht, S. Petri, J. R. Izbicki and T. Strate (2006). "Improvement of impaired microcirculation and tissue oxygenation by hemodilution with hydroxyethyl starch plus cell-free hemoglobin in acute porcine pancreatitis." Pancreatology **6**(3): 232-239.

G., S. (1986). Regulation of gene expression in the exocrine pancreas The Exocrine Pancreas. G. J. Go VL, Brooks FP, Lebenthal E, Di Magno EP, Scheele GA, eds. New York, Raven: pp. 55-69.

Gardner, T. B., S. S. Vege, R. K. Pearson and S. T. Chari (2008). "Fluid resuscitation in acute pancreatitis." Clin Gastroenterol Hepatol **6**(10): 1070-1076.

Gwozdz, G. P., W. M. Steinberg, M. Werner, J. P. Henry and C. Pauley (1990). "Comparative evaluation of the diagnosis of acute pancreatitis based on serum and urine enzyme assays." Clin Chim Acta **187**(3): 243-254.

Hancerli, Y., M. Kaplan, A. Tanoglu, S. Yesilbas, Z. Kucukodaci, M. Yildirim, G. Narli and Y. S. Sakin (2017). "Efficacy of tocilizumab treatment in cerulein-induced experimental acute pancreatitis model in rats." Turk J Gastroenterol **28**(6): 485-491.

Hanck, C. and M. V. Singer (1997). "Does acute alcoholic pancreatitis exist without preexisting chronic pancreatitis?" Scand J Gastroenterol **32**(7): 625-626.

Hantke, M., K. Holzer, S. Thone, T. Schmandra and E. Hanisch (2000). "[The SOFA score in evaluating septic illnesses. Correlations with the MOD and APACHE II score]." Chirurg **71**(10): 1270-1276.

Hegyí, P., Z. Rakonczay-Jr, R. Sari, L. Czako, N. Farkas, C. Gog, J. Nemeth, J. Lonovics and T. Takacs (2004). "Insulin is necessary for the hypertrophic effect of cholecystokinin-octapeptide following acute necrotizing experimental pancreatitis." World J Gastroenterol **10**(15): 2275-2277.

Hegyí, P., T. Takacs, K. Jarmay, I. Nagy, L. Czako and J. Lonovics (1997). "Spontaneous and cholecystokinin-octapeptide-promoted regeneration of the pancreas following L-arginine-induced pancreatitis in rat." Int J Pancreatol **22**(3): 193-200.

Hoshi, H. and C. D. Logsdon (1993). "Both low- and high-affinity CCK receptor states mediate trophic effects on rat pancreatic acinar cells." Am J Physiol **265**(6 Pt 1): G1177-1181.

Huber, W. and R. M. Schmid (2011). "[Diagnosis and treatment of acute pancreatitis. Current recommendations]." Internist (Berl) **52**(7): 823-830, 832.

Irvin M. Modlin MD, P., FACS Manish C. Champaneria Anthony K. C. Chan Mark Kidd MD Geeta N. Eick (2009). The History of the pancreas. The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery. F. H. Hans G. Beger MD, Andrew L. Warshaw MD, Markus W. Büchler MD, Richard A. Kozarek MD, Markus M. Lerch MD, FRCP, John P. Neoptolemos MA, MB, BChir, MD, FRCS, FMedSci, Keiko Shiratori MD, David C. Whitcomb MD, PhD, Bettina M. Rau MD,, Blackwell Publishing Limited: 7-41.

Isenmann, R., M. Runzi, M. Kron, S. Kahl, D. Kraus, N. Jung, L. Maier, P. Malfertheiner, H. Goebell, H. G. Beger and G. German Antibiotics in Severe Acute Pancreatitis Study (2004). "Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial." Gastroenterology **126**(4): 997-1004.

Ji, B., Y. Bi, D. Simeone, R. M. Mortensen and C. D. Logsdon (2002). "Human pancreatic acinar cells do not respond to cholecystokinin." Pharmacol Toxicol **91**(6): 327-332.

Jia, D., M. Yamamoto and M. Otsuki (2015). "Effect of endogenous cholecystokinin on the course of acute pancreatitis in rats." World J Gastroenterol **21**(25): 7742-7753.

Jurkowska, G., G. Grondin and J. Morisset (1992). "Involvement of endogenous cholecystokinin in pancreatic regeneration after cerulein-induced acute pancreatitis." Pancreas **7**(3): 295-304.

Kazantsev, G. B., D. W. Hecht, R. Rao, I. J. Fedorak, P. Gattuso, K. Thompson, G. Djuricin and R. A. Prinz (1994). "Plasmid labeling confirms bacterial translocation in pancreatitis." Am J Surg **167**(1): 201-206; discussion 206-207.

Kehrl, W., C. Sagowski, S. Wenzel, F. Metternich and F. Zywiets (2001). "[Comparison between the Eppendorf histogram and the Licox system for determination oxygen partial pressure in tumor tissue]." Laryngorhinootologie **80**(6): 318-323.

Klar, E., K. Messmer, A. L. Warshaw and C. Herfarth (1990). "Pancreatic ischaemia in experimental acute pancreatitis: mechanism, significance and therapy." Br J Surg **77**(11): 1205-1210.

Klar, E. and J. Werner (2000). "[New pathophysiologic knowledge about acute pancreatitis]." Chirurg **71**(3): 253-264.

Knaus, W. A., E. A. Draper, D. P. Wagner and J. E. Zimmerman (1985). "APACHE II: a severity of disease classification system." Crit Care Med **13**(10): 818-829.

Kubitz, J. C., T. Annecke, S. Forkl, G. I. Kemming, N. Kronas, A. E. Goetz and D. A. Reuter (2007). "Validation of pulse contour derived stroke volume variation during modifications of cardiac afterload." Br J Anaesth **98**(5): 591-597.

Kubitz, J. C., S. Forkl, T. Annecke, N. Kronas, A. E. Goetz and D. A. Reuter (2008). "Systolic pressure variation and pulse pressure variation during modifications of arterial pressure." Intensive Care Med **34**(8): 1520-1524.

Lankisch, P. G., M. Apte and P. A. Banks (2015). "Acute pancreatitis." The Lancet **386**(9988): 85-96.

Lankisch, P. G., U. Pohl, J. Otto and G. Rahlf (1988). "When should treatment of acute experimental pancreatitis be started? The early phase of bile-induced acute pancreatitis." Res Exp Med (Berl) **188**(2): 123-129.

Lerch, M. M., A. K. Saluja, M. Runzi, R. Dawra, M. Saluja and M. L. Steer (1993). "Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum." Gastroenterology **104**(3): 853-861.

Liddle, R. A. (1997). "Cholecystikinin cells." Annu Rev Physiol **59**: 221-242.

Liddle, R. A. (2000). "Regulation of cholecystikinin secretion in humans." J Gastroenterol **35**(3): 181-187.

Logsdon, C. D. (1986). "Stimulation of pancreatic acinar cell growth by CCK, epidermal growth factor, and insulin in vitro." Am J Physiol **251**(4 Pt 1): G487-494.

Makhija, R. and A. N. Kingsnorth (2002). "Cytokine storm in acute pancreatitis." J Hepatobiliary Pancreat Surg **9**(4): 401-410.

Marik, P. E. and G. P. Zaloga (2004). "Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis." BMJ **328**(7453): 1407.

Mithofer, K., C. Fernandez-del Castillo, T. W. Frick, K. B. Lewandrowski, D. W. Rattner and A. L. Warshaw (1995). "Acute hypercalcemia causes acute pancreatitis and ectopic trypsinogen activation in the rat." Gastroenterology **109**(1): 239-246.

Morgalla, M. H., R. Haas, G. Grozinger, C. Thiel, K. Thiel, M. U. Schuhmann and M. Schenk (2012). "Experimental comparison of the measurement accuracy of the Licox((R)) and Raumedic ((R)) Neurovent-PTO brain tissue oxygen monitors." Acta Neurochir Suppl **114**: 169-172.

Morisset, J., J. Laine, J. Bourassa, M. Lessard, V. Rome and P. Guilloteau (2003). "Presence and localization of CCK receptor subtypes in calf pancreas." Regul Pept **111**(1-3): 103-109.

Nakano, S., Y. Kihara and M. Otsuki (1998). "CCK administration after CCK receptor blockade accelerates recovery from cerulein-induced acute pancreatitis in rats." Pancreas **16**(2): 169-175.

Nicotera, P., G. Bellomo and S. Orrenius (1992). "Calcium-mediated mechanisms in chemically induced cell death." Annu Rev Pharmacol Toxicol **32**: 449-470.

Obermaier, R., S. Benz, B. Kortmann, A. Benthues, N. Ansorge and U. T. Hopt (2001). "Ischemia/reperfusion-induced pancreatitis in rats: a new model of complete normothermic in situ ischemia of a pancreatic tail-segment." Clin Exp Med **1**(1): 51-59.

Olah, A. and L. Romics, Jr. (2014). "Enteral nutrition in acute pancreatitis: a review of the current evidence." World J Gastroenterol **20**(43): 16123-16131.

Owyang, C. (1994). "Negative feedback control of exocrine pancreatic secretion: role of cholecystikinin and cholinergic pathway." J Nutr **124**(8 Suppl): 1321S-1326S.

Palestino-Dominguez, M., M. Pelaez-Luna, R. Lazzarini-Lechuga, I. Rodriguez-Ochoa, V. Souza, R. U. Miranda, B. Perez-Aguilar, L. Bucio, J. U. Marquardt, L. E. Gomez-Quiroz and M. C. Gutierrez-Ruiz (2018). "Recombinant human hepatocyte growth factor provides protective effects in celurein-induced acute pancreatitis in mice." J Cell Physiol.

Parenti, D. M., W. Steinberg and P. Kang (1996). "Infectious causes of acute pancreatitis." Pancreas **13**(4): 356-371.

Petersen, C. C., E. C. Toescu and O. H. Petersen (1991). "Different patterns of receptor-activated cytoplasmic Ca<sup>2+</sup> oscillations in single pancreatic acinar cells: dependence on receptor type, agonist concentration and intracellular Ca<sup>2+</sup> buffering." EMBO J **10**(3): 527-533.

Petersen, O. H. and R. Sutton (2006). "Ca<sup>2+</sup> signalling and pancreatitis: effects of alcohol, bile and coffee." Trends Pharmacol Sci **27**(2): 113-120.

Petrov, M. S., S. Shanbhag, M. Chakraborty, A. R. Phillips and J. A. Windsor (2010). "Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis." Gastroenterology **139**(3): 813-820.

Pezzilli, R., P. Simoni, R. Casadei and A. M. Morselli-Labate (2009). "Exocrine pancreatic function during the early recovery phase of acute pancreatitis." Hepatobiliary Pancreat Dis Int **8**(3): 316-319.

Prinz, R. A. (1991). "Mechanisms of acute pancreatitis. Vascular etiology." Int J Pancreatol **9**: 31-38.

Qiu, F., X. S. Lu and Y. K. Huang (2007). "Effect of low molecular weight heparin on pancreatic micro-circulation in severe acute pancreatitis in a rodent model." Chin Med J (Engl) **120**(24): 2260-2263.

Ranson, J. H. (1982). "Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review." Am J Gastroenterol **77**(9): 633-638.

Ranson, J. H., K. M. Rifkind, D. F. Roses, S. D. Fink, K. Eng and F. C. Spencer (1974). "Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis." Surg Gynecol Obstet **139**(1): 69-81.

Rehfeld, J. F. (1998). "Accurate measurement of cholecystokinin in plasma." Clin Chem **44**(5): 991-1001.

Rehfeld, J. F., H. F. Hansen, P. D. Marley and K. Stengaard-Pedersen (1985). "Molecular forms of cholecystokinin in the brain and the relationship to neuronal gastrins." Ann N Y Acad Sci **448**: 11-23.

Rehfeld, J. F., G. Sun, T. Christensen and J. G. Hillingso (2001). "The predominant cholecystokinin in human plasma and intestine is cholecystokinin-33." J Clin Endocrinol Metab **86**(1): 251-258.

Reuter, D. A., J. Bayerlein, M. S. Goepfert, F. C. Weis, E. Kilger, P. Lamm and A. E. Goetz (2003). "Influence of tidal volume on left ventricular stroke volume variation measured by pulse contour analysis in mechanically ventilated patients." Intensive Care Med **29**(3): 476-480.

Saillan-Barreau, C., M. Dufresne, P. Clerc, D. Sanchez, H. Corominola, C. Moriscot, O. Guy-Crotte, C. Escriveau, N. Vaysse, R. Gomis, N. Tarasova and D. Fourmy (1999). "Evidence for a functional role of the cholecystokinin-B/gastrin receptor in the human fetal and adult pancreas." Diabetes **48**(10): 2015-2021.

Sankaran, H., I. D. Goldfine, C. W. Deveney, K. Y. Wong and J. A. Williams (1980). "Binding of cholecystokinin to high affinity receptors on isolated rat pancreatic acini." J Biol Chem **255**(5): 1849-1853.

Saugel, B. and D. A. Reuter (2015). "Goal-directed resuscitation in septic shock." N Engl J Med **372**(2): 190.

Saugel, B., C. J. Trepte, K. Heckel, J. Y. Wagner and D. A. Reuter (2015). "Hemodynamic management of septic shock: is it time for "individualized goal-directed hemodynamic therapy" and for specifically targeting the microcirculation?" Shock **43**(6): 522-529.

Scherer, J., V. P. Singh, C. S. Pitchumoni and D. Yadav (2014). "Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update." J Clin Gastroenterol **48**(3): 195-203.

Schmidt, J., C. Fernandez-del Castillo, D. W. Rattner, K. B. Lewandrowski, K. Messmer and A. L. Warshaw (1993). "Hyperoncotic ultrahigh molecular weight dextran solutions reduce trypsinogen activation, prevent acinar necrosis, and lower mortality in rodent pancreatitis." Am J Surg **165**(1): 40-44; discussion 45.

Schmidt, J., D. W. Rattner, K. Lewandrowski, C. C. Compton, U. Mandavilli, W. T. Knoefel and A. L. Warshaw (1992). "A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy." Ann Surg **215**(1): 44-56.

Schreyer, A. G., L. Grenacher and M. Juchems (2016). "[Pancreatitis: An update]." Radiologe **56**(4): 355-362.

Secknus, R. and J. Mossner (2000). "[Changes in incidence and prevalence of acute and chronic pancreatitis in Germany]." Chirurg **71**(3): 249-252.

Shiratori, K., T. Takeuchi, K. Satake, S. Matsuno and J. Study Group of Loxiglumide in (2002). "Clinical evaluation of oral administration of a cholecystokinin-A receptor antagonist (loxiglumide) to patients with acute, painful attacks of chronic pancreatitis: a multicenter dose-response study in Japan." Pancreas **25**(1): e1-5.

Sidhu, S., P. Pandhi, S. Malhotra, K. Vaiphei and K. L. Khanduja (2010). "Melatonin treatment is beneficial in pancreatic repair process after experimental acute pancreatitis." Eur J Pharmacol **628**(1-3): 282-289.

Solomon, T. E., H. Petersen, J. Elashoff and M. I. Grossman (1978). "Interaction of caerulein and secretin on pancreatic size and composition in rat." Am J Physiol **235**(6): E714-719.

Solomon, T. E., M. Vanier and J. Morisset (1983). "Cell site and time course of DNA synthesis in pancreas after caerulein and secretin." Am J Physiol **245**(1): G99-105.

Song, W., H. Yamaguchi, I. Nakano, T. Kimura and H. Nawata (1996). "Role of endogenous cholecystokinin in the regeneration of pancreatic tissue after acute hemorrhagic pancreatitis in rats." Fukuoka Igaku Zasshi **87**(1): 14-22.

Steer, M. L. (1997). "Pathogenesis of acute pancreatitis." Digestion **58 Suppl 1**: 46-49.

Strate, T., O. Mann, H. Kleinhans, C. Schneider, W. T. Knoefel, E. Yekebas, T. Standl, C. Bloechle and J. R. Izbicki (2003). "Systemic intravenous infusion of bovine hemoglobin significantly reduces microcirculatory dysfunction in experimentally induced pancreatitis in the rat." Ann Surg **238**(5): 765-771.

Symersky, T., B. van Hoorn and A. A. Masclee (2006). "The outcome of a long-term follow-up of pancreatic function after recovery from acute pancreatitis." JOP **7**(5): 447-453.

Tenner, S., J. Baillie, J. DeWitt, S. S. Vege and G. American College of (2013). "American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis." Am J Gastroenterol **108**(9): 1400-1415; 1416.

Trepte, C. J., K. A. Bachmann, J. H. Stork, T. J. Friedheim, A. Hinsch, M. S. Goepfert, O. Mann, J. R. Izbicki, A. E. Goetz and D. A. Reuter (2013). "The impact of early goal-directed fluid management on survival in an experimental model of severe acute pancreatitis." Intensive Care Med **39**(4): 717-726.

Vege SS, Y. D., Chari ST. (2007). Pancreatitis. GI Epidemiology. L. G. Talley NJ, Saito YA. Malden MA, Blackwell Publishing.

Voigt, J. P., R. Sohr and H. Fink (1998). "CCK-8S facilitates 5-HT release in the rat hypothalamus." Pharmacol Biochem Behav **59**(1): 179-182.

Wang, B. J. and Z. J. Cui (2007). "How does cholecystinin stimulate exocrine pancreatic secretion? From birds, rodents, to humans." Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol **292**(2): R666-678.

Wank, S. A., J. R. Pisegna and A. de Weerth (1994). "Cholecystinin receptor family. Molecular cloning, structure, and functional expression in rat, guinea pig, and human." Ann N Y Acad Sci **713**: 49-66.

Wartmann, T., J. Mayerle, T. Kahne, M. Sahin-Toth, M. Ruthenburger, R. Matthias, A. Kruse, T. Reinheckel, C. Peters, F. U. Weiss, M. Sendler, H. Lippert, H. U. Schulz, A. Aghdassi, A. Dummer, S. Teller, W. Halangk and M. M. Lerch (2010). "Cathepsin L inactivates human trypsinogen, whereas cathepsin L-deletion reduces the severity of pancreatitis in mice." Gastroenterology **138**(2): 726-737.

Wasle, B. and J. M. Edwardson (2002). "The regulation of exocytosis in the pancreatic acinar cell." Cell Signal **14**(3): 191-197.

Williams, J. A., H. Sankaran, E. Roach and I. D. Goldfine (1982). "Quantitative electron microscope autoradiographs of <sup>125</sup>I-cholecystinin in pancreatic acini." Am J Physiol **243**(4): G291-296.

Windisch, O., C. P. Heidegger, R. Giraud, P. Morel and L. Buhler (2016). "Thoracic epidural analgesia: a new approach for the treatment of acute pancreatitis?" Crit Care **20**(1): 116.

Winter Gasparoto, R. C., C. Racy Mde and T. De Campos (2015). "Long-term outcomes after acute necrotizing pancreatitis: what happens to the pancreas and to the patient?" JOP **16**(2): 159-166.

Wittau, M., B. Mayer, J. Scheele, D. Henne-Bruns, E. P. Dellinger and R. Isenmann (2011). "Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis." Scand J Gastroenterol **46**(3): 261-270.

Working Group, I. A. P. A. P. A. P. G. (2013). "IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis." Pancreatology **13**(4 Suppl 2): e1-15.

Yadav, D., N. Agarwal and C. S. Pitchumoni (2002). "A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis." Am J Gastroenterol **97**(6): 1309-1318.

Yadav, D. and A. B. Lowenfels (2006). "Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review." Pancreas **33**(4): 323-330.

Yamamoto, M., M. Otani, D. M. Jia, K. Fukumitsu, H. Yoshikawa, T. Akiyama and M. Otsuki (2003). "Differential mechanism and site of action of CCK on the pancreatic secretion and growth in rats." Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol **285**(4): G681-687.

Yamasaki, M., J. M. Thomas, G. C. Churchill, C. Garnham, A. M. Lewis, J. M. Cancela, S. Patel and A. Galione (2005). "Role of NAADP and cADPR in the induction and maintenance of agonist-evoked Ca<sup>2+</sup> spiking in mouse pancreatic acinar cells." Curr Biol **15**(9): 874-878.

Yang, A. L., S. Vadhavkar, G. Singh and M. B. Omary (2008). "Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States." Arch Intern Med **168**(6): 649-656.

Yekebas, E. F., C. F. Eisenberger, H. Ohnesorge, A. Saalmuller, H. A. Elsner, M. Engelhardt, A. Gillesen, J. Meins, M. The, T. Strate, C. Busch, W. T. Knoefel, C. Bloechle and J. R. Izbicki (2001). "Attenuation of sepsis-related immunoparalysis by continuous veno-venous hemofiltration in experimental porcine pancreatitis." Crit Care Med **29**(7): 1423-1430.

Zhou, W., S. P. Povoski and R. H. Bell, Jr. (1995). "Characterization of cholecystokinin receptors and messenger RNA expression in rat pancreas: evidence for expression of cholecystokinin-A receptors but not cholecystokinin-B (gastrin) receptors." J Surg Res **58**(3): 281-289.

Zucker, K. A., T. E. Adrian, A. J. Bilchik and I. M. Modlin (1989). "Effects of the CCK receptor antagonist L364,718 on pancreatic growth in adult and developing animals." Am J Physiol **257**(4 Pt 1): G511-516.



## 10. Danksagung

Zu besonderem Dank bin ich meinem Doktorvater PD Dr. med. Kai Bachmann verpflichtet, der mich nicht nur zur wissenschaftliche Arbeit sondern auch zur Chirurgie gebracht hat.

Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. J. R. Izbicki für die freundliche Überlassung des Themas, die diese Doktorarbeit erst ermöglicht hat.

Dem Team der Tierversuchshaltung des UKE, allen Tierpflegern und Tierärzten danke ich für die sorgsame Pflege der Versuchstiere und für die Unterstützung bei einem umfangreichen und intensiven Projekt.

Dr. med. Annika Poppe, Dr. med. Karin Wodack und Dr. med Lena Seifert danke ich für die praktische Anleitung und das uns jungen Studenten entgegen gebrachte Vertrauen.

Meinen wissenschaftlichen Kollegen Dr. med. Cilly Marie Strobel und Jan Christopher Havel danke ich für die Zusammenarbeit und Unterstützung. Besonders Frau Strobel hat es geschafft mich auch in der Zeit nach dem Tierstall immer wieder zu motivieren diese Arbeit zu vollenden.

Meine Familie und Freunde sind während der Erstellung der Arbeit meine Wegbegleiter, Motivation und Kritiker gewesen. Ich danke Ihnen für die schier endlose Geduld, andauernde Unterstützung und ihr Verständnis auch in Phasen mit langen Tagen, kurzen Nächten und fehlenden Wochenenden.

## **11. Lebenslauf**

**Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen**

## 12. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....