

Prospektive randomisierte Untersuchung zum Einfluß von Octreotid, einem langwirkenden Somatostatinanalogon, auf die Enzymveränderungen nach endoskopischer retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) unter besonderer Berücksichtigung der endoskopischen Sphinkterotomie (EST)

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

vorgelegt von Oliver Patrick Kress

aus Frankfurt/Main

Gießen 2001

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

Gutachter: Prof. Dr. H.-U. Klör

Gutachter: Prof. Dr. W. Rau

Tag der Disputation: 12. 11. 2002

„The delivery of medical care is to do as much nothing as possible“

Samuel Shem

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	Seite 1
2	LITERATURÜBERSICHT	Seite 3
2.1	ERCP/EST und Pankreatitis	Seite 3
2.2	Definition der akuten Pankreatitis	Seite 7
2.3	Pathophysiologie der Post-ERCP/EST Pankreatitis	Seite 11
2.4	Somatostatin und Octreotid	Seite 13
2.5	Pharmakokinetik von Octreotid	Seite 15
2.6	Spezielle Wirkung von Somatostatin und Octreotid auf das exokrine Pankreas	Seite 17
2.7	Der Oddisphinkter und Octreotid	Seite 22
2.8	Octreotid bei ERCP	Seite 24
2.9	Octreotid bei EST	Seite 25
2.10	Cholecystokinin und das exokrine Pankreas	Seite 27
2.11	Überlegungen zur Dosierung von Octreotid im Rahmen der Studie	Seite 31
3	MATERIAL UND METHODEN	Seite 32
3.1	Versuchsaufbau	Seite 32
3.2	Patientenkollektiv	Seite 34
3.3	Durchführung der Endoskopischen Retrograden Cholangiopankreatikographie und Endoskopischen Sphinkterotomie	Seite 36
3.4	Statistische Methoden	Seite 37
3.5	Laborparameter	Seite 38
3.5.1	Bemerkungen zu den einzelnen Laborparametern	Seite 38
3.5.2	Laboranalytische Methoden:	Seite 44
3.6	Votum der Ethik-Kommission	Seite 50

4	DATENANALYSE UND ERGEBNISSE	Seite 50
4.1	Strukturmerkmale	Seite 51
4.2	Vergleich der Gesamtgruppen bezüglich aller untersuchten Laborparameter	Seite 54
4.3	Vergleich der Untergruppen EST/ERCP bezüglich aller untersuchten Laborparameter	Seite 61
4.4	Pankreatitis	Seite 69
4.4.1	Pankreatitis in der Gesamtgruppe	Seite 69
4.4.2	Pankreatitis in der EST Untergruppe unter Anwendung der Amylasedefinition	Seite 69
4.4.3	Pankreatitis in der EST Untergruppe unter Anwendung der Lipasedefinition	Seite 73
4.5	Datenanalyse der Pankreatitispatienten	Seite 77
4.6	Enzymverläufe bei Patienten ohne Pankreasanspritzung versus Pankreasanspritzung	Seite 78
4.7	Pankreasanspritzung ERCP-Untergruppe	Seite 82
4.8	Pankreasanspritzung EST-Untergruppe	Seite 86
4.9	Cholecystokinin	Seite 89
4.10	Duodenalsekret	Seite 93
5	DISKUSSION	Seite 97
5.1	Allgemeines	Seite 97
5.2	Reaktion der Gesamtgruppe	Seite 104
5.3	Unterschiedlicher Verlauf nach ERCP/EST	Seite 105
5.4	Pankreatitis	Seite 107
5.5	Pankreasanspritzung	Seite 107
5.5.1	Pankreasanspritzung in der ERCP- und EST-Untergruppe	Seite 108
5.6	Duodenalsekret	Seite 109
5.7	Cholecystokinin	Seite 111

6	ZUSAMMENFASSUNG	Seite 112
7	LITERATURVERZEICHNIS	Seite 114
8	ANHANG	Seite 129
8.1	Originaldaten	Seite 129
8.2	Tabellen zu den Abbildungen	Seite 168
8.3	Abbildungsverzeichnis	Seite 180
8.4	Tabellenverzeichnis	Seite 181
8.5	Abkürzungsverzeichnis	Seite 182
8.6	Danksagung	Seite 183
8.7	Lebenslauf	Seite 184

1 EINLEITUNG

1968 erfolgte die Einführung der endoskopischen retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) durch *McCune* [1]. Sie ist heute die Routineuntersuchungsmethode in der Pankreas- und Gallengangsdiagnostik. Mit Hilfe eines Duodenoskops mit Seitenblickoptik erfolgt zunächst das Aufsuchen der Papilla vateri im Duodenum descendens. Anschließend wird über einen Instrumentenkanal eine Sonde vorgeschoben, über die eine selektive Injektion von röntgendichtem Kontrastmittel in den Ductus choledochus und/oder das Pankreasgangsystem erfolgen kann. Unter Röntgendurchleuchtung kann der Verlauf und Zustand der Gänge beurteilt werden, zur Dokumentation besteht die Möglichkeit der Anfertigung von Röntgenaufnahmen. Die Injektion des Kontrastmittels erfolgt unter Durchleuchtungskontrolle, um eine Überfüllung des Gangsystems zu vermeiden. Die Injektion des Pankreasganges erfolgt bis seine ersten Seitenäste zur Darstellung kommen.

Obwohl heute mit der Sonographie und der Computertomographie sowie der Magnetresonanztomographie nichtinvasive, bildgebende Verfahren zur Verfügung stehen, stellt die ERCP weiterhin den Goldstandard in der Diagnostik der Pankreas und Gallenwegserkrankungen dar.

Eine Indikation für eine retrograde Cholangiographie besteht bei Patienten mit unklarem Ikterus. Hier kann nach Ausschöpfung der nichtinvasiven, bildgebenden Verfahren die Differentialdiagnose zwischen einem obstruktiven Ikterus (Gallensteine im Choledochus, benigne und maligne Strikturen) und einem nicht obstruktiven Ikterus (Lebermetastasen, primär sklerosierende Cholangitis) gestellt werden.

Indikationen für eine retrograde Pankreatikographie bestehen bei Patienten mit Verdacht auf eine chronische Pankreatitis, unter Umständen bei akuter Pankreatitis oder bei Tumorverdacht.

Mit der endoskopischen Sphinkterotomie (EST), die in Deutschland 1974 von *Demling* und *Classen* [2] eingeführt wurde, konnte erstmals in Kombination mit der ERCP auch therapeutisch eingegriffen werden. Der Endoskopiker kann über den Instrumentenkanal des Duodenoskops mit Hilfe eines speziellen Diathermie-Messers die Papilla vateri eröffnen. Danach können Konkrementen bei Cholestase oder biliärer Pankreatitis extrahiert werden. Weitere Indikationen für die Sphinkterotomie sind die Papillenstenose, Papillentumore sowie die Implantation von Prothesen (Stents) bei obstruierenden Prozessen.

ERCP und EST sind heute Standardverfahren der modernen Gastroenterologie. Beide Methoden sind jedoch nicht ohne Risiko für den Patienten. Die Gesamtkomplikationsrate von 3 % umfaßt unter anderem Prämedikationsnebenwirkungen, Cholangitiden, Blutungen und retroduodenale Perforationen sowie Pankreatitiden. Hierbei kann es in seltenen Fällen zu einem letalen Ausgang kommen [3, 4]. Die Pankreatitis ist eine der häufigsten Komplikationen und daher für den Endoskopiker, vor allem vor dem Hintergrund der möglichen Einflußnahme auf die zugrunde liegenden Prozesse, von besonderem Interesse.

Verschiedene Arbeitsgruppen versuchten in den vergangenen Jahren Ätiologie und Pathophysiologie der ERCP/EST induzierten Pankreasschädigung herauszuarbeiten und mögliche prophylaktische Maßnahmen aufzuzeigen. Es wurden Studien zur Häufigkeit von Pankreatitiden nach ERCP/EST, zum Einfluß der Kontrastmittelosmolarität und der Kontrastmittelinjektion, zur Bedeutung der Parenchyndarstellung im Zusammenhang mit der Schädigung zu weiteren Risikofaktoren sowie zu möglicherweise schützenden Agenzien, durchgeführt [5].

Von besonderem Interesse erschien in diesem Zusammenhang Somatostatin und sein Analogon Octreotid. In zahlreichen Studien war ein hemmender Effekt von Somatostatin auf die exokrine Pankreasfunktion nachgewiesen worden, und aufgrund weiterer pathophysiologischer Überlegungen erschien die Anwendung von Octreotid sinnvoll. In einigen Untersuchungen zur Prophylaxe der Post-ERCP/EST Pankreatitis wurden der Substanz zum Teil schützende Effekte zugesprochen [6, 7, 8].

Ein Schwerpunkt der gastroenterologischen Arbeitsgruppe an der Medizinischen Poliklinik der Justus-Liebig Universität in Gießen (P.D. Hardt, H.-U. Klör) ist die Erforschung der ERCP/EST induzierten Pankreasschädigung. In einer ersten Studie wurde eine Gruppe von 30 ERCP bzw. EST Patienten mit Octreotid, einem langwirkenden Somatostatin-Analogon, prophylaktisch behandelt und einer historischen Vergleichsgruppe von 46 ERCP/EST Patienten ohne Behandlung gegenübergestellt. Nach Auswertung der Daten der ersten Studie ließen sich folgende Aussagen machen: die Octreotid Gruppe hat insgesamt kein geringeres Risiko einer pankreatischen Reaktion. Bei Patienten mit EST, die mit einem Lipaseanstieg reagierten, konnten jedoch deutlich milderer Verläufe unter der Octreotidbehandlung registriert werden.

Nach Zustimmung der Gießener Ethikkommission wurde in einer zweiten Studie der pankreas-schützende Effekt von Octreotid an einer größeren Anzahl von Patienten mit einer längeren und höheren Dosierung des Medikaments in einer prospektiven randomisierten Doppelblindstudie weiteruntersucht. Im Rahmen der Studie sollten folgende Fragestellungen geklärt werden: Bestätigt sich der positive Effekt von Octreotid im klinischen Verlauf und dem Verlauf der beobachteten Laborparameter speziell bei EST Patienten, führt eine geänderte Dosierung mit therapeutischen Spiegeln bereits einige Stunden vor Beginn der ERCP/EST zu einer geringeren Inzidenz von Pankreatitiden, welchen Einfluß hat Octreotid auf die Zusammensetzung des unstimulierten Duodenalsekretes, welche Rolle spielt Cholezystokinin bei der Entwicklung einer Post-ERCP/EST Pankreatitis und wie wirkt sich die Therapie mit Octreotid aus ?

Die genaue Durchführung dieser Untersuchung, die Ergebnisse und Folgerungen stellen das Thema der vorgelegten Arbeit dar.

2 LITERATURÜBERSICHT

2.1 ERCP/EST und Pankreatitis

Sowohl die ERCP als auch die EST sind heutzutage Routieverfahren in der Gastroenterologie, die jedoch mit ernstzunehmenden Komplikationen behaftet sind.

Bei der ERCP besteht neben der Gefahr von Medikamentennebenwirkungen die Gefahr einer Pankreatitis, einer Cholangitis, eines Pankreasabszesses oder einer Verletzung des Gastrointestinaltraktes. *Bilbao et al.* [3] fand bei einer Untersuchung von über 8000 Patienten, die eine ERCP erhielten, folgende Häufigkeiten:

Tab.1: ERCP-Komplikationen

Komplikation	prozentuale Häufigkeit
Pankreatitis	0,1 %
Cholangitis	0,8 %
Pankreasabszeß	0,3 %
Perforation	0,2 %
Medikamentennebenwirkungen	0,6 %
Mortalität	0,2 %

Bei der EST besteht neben der Gefahr von Medikamentennebenwirkungen die Gefahr einer Pankreatitis, einer Blutung, einer Infektion sowie einer Perforation. *Sherman* und *Lehman* [4] berichten über folgende EST Komplikationen:

Tab.2: EST Komplikationen

Komplikation	prozentuale Häufigkeit
Pankreatitis	4,0 %
Blutung	1,4 %
Infektion	0,9 %
Perforation	0,5 %
Mortalität	1,7 %

Betrachtet man isoliert die Häufigkeit des Auftretens von Pankreatitiden, so finden sich bei Durchsicht der Literatur nachfolgende Zahlenangaben. Die Inzidenzschwankungen zwischen 0-12,9 % sind im Zusammenhang mit unterschiedlichen Pankreatitisdefinitionen, der differierenden Art der Datengewinnung (retrospektiv/prospektiv) und der untersucherbedingten Variablen zu sehen. So beträgt die Inzidenz der Post-ERCP Pankreatitis 1,6 % in prospektiven und retrospektiven Studien und 4,6 % bei alleiniger Analyse der prospektiven Studien.

Tab.3: Inzidenz der Post-ERCP Pankreatitis

Autor	Jahr	Patientenzahl	Pankreatitis n / %	Prospektive Studien		
Brandes	[9]	1981	118	3	2,5%	Ja
Hamilton	[10]	1983	1118	15	1,3%	Nein
Roszler	[11]	1985	140	18	12,9%	Nein
La Ferla	[12]	1986	71	4	5,6 %	Ja
Reiertsen	[13]	1987	1950	8	0,4%	Nein
Gottlieb	[14]	1996	104	6	5,8 %	Ja
Oezcueruemez	[15]	1998	35	2	5,7 %	Ja
Halme	[16]	1999	590	9	1,5 %	Nein
Summe total			4126	65	1,6 %	
Summe prospektiv			328	15	4,6 %	

Tab.4: Inzidenz der Post-EST Pankreatitis

Autor	Jahr	Patientenzahl	Pankreatitis n / %	Prospektive Studien		
Cotton	[17]	1981	590	20	3,4 %	Nein
Neuhaus	[18]	1981	400	7	1,8 %	Nein
Greenen	[19]	1981	1250	41	3,3 %	Nein
Wurbs	[20]	1982	808	6	0,7 %	Nein
Seifert	[21]	1982	8585	105	1,2 %	Nein
Dunham	[22]	1982	820	5	0,6 %	Ja
Arendt	[23]	1983	695	6	0,9 %	Nein
Escourrou	[24]	1984	407	3	0,7 %	Nein
Tedesco	[25]	1984	5790	122	2,1 %	Nein
Leese	[26]	1985	394	8	2,0 %	Nein
Sarr	[27]	1986	254	6	2,4 %	Nein
Reiertsen	[13]	1987	406	0	0	Ja
Vaira	[28]	1989	1000	9	0,9 %	Nein
Sherman	[29]	1991	423	17	4,0 %	Ja
Chen	[30]	1994	210	11	5,2 %	Ja
Bernardi	[31]	1995	887	38	4,3 %	Nein
Freemann	[36]	1996	2347	127	5,4 %	Ja
Gottlieb	[14]	1996	112	17	15,2	Ja
Oezcueruemez	[15]	1998	59	10	16,9 %	Ja
Halme	[16]	1999	223	9	3,9 %	Nein
Summe total			25660	567	2,2%	
Summe prospektiv			4377	187	4,3 %	

Die Vergleichbarkeit der Studien ist insofern problematisch, da es keine verbindliche Pankreatitisdefinition gibt. Es ist bisher nicht genau bekannt, welchem Enzymanstieg welche morphologischen Änderungen entsprechen. Hierfür verbindliches Datenmaterial beim Menschen zu erhalten, dürfte nahezu unmöglich sein. Untersucht man die Häufigkeit von Pankreatitiden nach ERCP/EST, so ist für die Diagnose Pankreatitis nicht alleine die Amylase und Lipaseentgleisung und die Klinik entscheidend, sondern ebenso die Beurteilung von Röntgen, CT und Sonographiebefunden sowie weitere Laboruntersuchungen. Dies führt zu unterschiedlichen Definitionen von Pankreasschädigungen und damit zu unterschiedlichen Pankreatitisdefinitionen.

Tab.5: Definitionen der Post-ERCP/EST Pankreatitis

Autor	Definition
Shermann [4]	Amylase/Lipase größer 4fache obere Norm und Abdominalschmerzen über 24 h
Binmoeller [32]	Amylase größer 3fache obere Norm und klinische Zeichen einer Pankreatitis
Sternlieb [5]	erhöhte Amylase/Lipase und Abdominalschmerzen mit lokaler Abwehrspannung 2 Stunden nach ERCP bis 1 Tag Post-ERCP
Arcidiacono [33]	Amylase größer 3fache obere Norm und Abdominalschmerzen
Testoni [34]	Amylase größer 5fache obere Norm und Leukozytose und Abdominalschmerzen über
[35]	48 Stunden
Freemann [36]	Amylase/Lipase größer 2fache obere Norm und Abdominalschmerzen
Gottlieb [14]	Amylase größer 3fache Norm und Abdominalschmerzen über 24 h
Bordas [37]	Amylase größer 600 U/l und Lipase größer 200 U/l und Abdominalschmerzen über 18 Stunden
Arvanitidis [38]	erhöhte Amylase und Abdominalschmerzen

In einem Consensuspapier von *Cotton et al.* [39] wurde die Post-ERCP/EST Pankreatitis als Amylaseanstieg über das 3fache des oberen Referenzbereiches über länger als 24 h nach dem Eingriff sowie Abdominalschmerzen über 24 Stunden definiert. Mit Hilfe dieser Definition sollte bei einheitlicher Anwendung eine bessere Vergleichbarkeit zukünftiger Studien erreicht werden.

Bei Durchsicht der Literatur fanden sich eine Reihe von Studien zur akuten Pankreatitis, in deren Rahmen die Amylase und Lipase bzgl. ihrer Spezifität und Sensitivität untersucht wurden. *Ventrucci et al.* [40] untersuchte Patienten, deren primäre Diagnose einer akuten Pankreatitis nicht laborchemisch, sondern aufgrund von Oberbauchschmerzen und im Rahmen einer Operation, CT-Untersuchung, Ultraschalluntersuchung oder Autopsie gestellt wurde. Er beschreibt bei der Erkennung eines Pankreasschadens eine höhere Spezifität und Sensitivität für die Lipase. *Guma-*

ste et al. [41] untersuchte Patienten mit Abdominalschmerzen in der Notaufnahme auf Lipase und Amylaseerhöhungen im Serum. Die Sensitivität von Lipase größer dreifache Norm zur Diagnose einer akuten Pankreatitis lag bei 100 %, die Spezifität bei 99%. Die Amylase hingegen zeigte eine Sensitivität von 72% bei einer Spezifität von 99%. Zu beachten ist, daß der Meßbeginn immer der Aufnahmetag der Patienten war, der Beginn der Symptomatik bei den meisten Patienten aber bereits einen Tag oder länger zurück lag.

Bezogen auf reine Post-ERCP Verläufe beschreibt *Tulassy et al.* [42], daß in einer Gruppe von 35 beobachteten Patienten die Lipase im Vergleich zur Amylase früher und stärker anstieg. *Doppl et al.* [43] untersuchte Enzymverläufe von 46 Patienten nach ERCP und beobachtete ebenfalls eine höhere Sensitivität der Lipase (größer oberer Referenzbereich) gegen Amylase und Elastase 1 bei der Erkennung der Patienten mit einer Pankreasschädigung zu unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten. Die Sensitivität bzw. Spezifität der Lipase zur Vorhersage des Fortbestehens einer Enzymentgleisung oder Entwicklung einer Pankreatitis lag zum Zeitpunkt 2 Stunden nach der Untersuchung bei 88,9 % bzw. 89,5 %. *Gottlieb et al.* [14] untersuchte Patienten zwei Stunden nach ERCP klinisch und laborchemisch. Er beschreibt eine Sensitivität von 92% bei einer Spezifität von 55% der Lipase größer 1000 U/l zum Zeitpunkt zwei Stunden. Der cut-off wurde so gewählt, daß der negative Vorhersagewert maximiert wurde.

In den hier vorliegenden Daten wurde aufgrund der besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien zum einen die Pankreatitisdefinition nach dem Consensuspapier von Durham auf unsere Patienten angewandt [39], zum anderen wurde jedoch die aufgrund der in o.g. Studien beschriebene höhere Sensitivität der Lipase auch eine lipaseabhängige Pankreatitisdefinition bei klinischer Pankreatitis angewandt.

2.2 Definition der akuten Pankreatitis

Zur Ätiologie der akuten Pankreatitis läßt sich feststellen, daß 80%-90 % der Pankreatitiden ihre Ursache in einer Gallengangserkrankung oder einem chronischen Alkoholabusus haben. Die restlichen 10–20 % haben eine Vielzahl anderer Ursachen oder sind idiopathischer Genese.

Bei der biliären Genese der akuten Pankreatitis ist die Obstruktion der Ampulla Vateri durch einen Gallenstein der entscheidende Auslöser, wobei die genauen Entstehungsmechanismen von der Abflußbehinderung bis zur Pankreatitis noch nicht abschließend geklärt sind. *Opie* entwickelte 1901 die sogenannte „common channel Hypothese“, nachdem er bei einem, an einer akuten Pankreatitis verstorbenen Patienten, in der Ampulla Vateri einen eingeklemmten Stein gefunden hatte [44]. Danach soll bei einem distalen Verschluss des gemeinsamen Ganges ein Übertritt von Galle in das Pankreasgangsystem zur Entzündung durch die detergenten Eigenschaften der Gallensäure führen. Es gibt allerdings eine Reihe von Argumenten, die gegen diese Hypothese sprechen: erstens ist der Pankreassekretionsdruck in der Regel höher als der der Galle, zweitens führt im Tierexperiment die Perfusion der Pankreasgänge mit Galle nicht zwangsläufig zu einer akuten Pankreatitis und drittens ist der biliopankreatische Gang oft nicht lang genug, um einen common channel zu bilden [54]. Hingegen erscheint es wahrscheinlicher, daß die direkte Steinobstruktion des Pankreasgangs bzw. die periampulläre entzündlich-ödematöse Reaktion und/oder ein Sphinkterspasmus nach Steinpassage zu einer Hypertension im Pankreasgangsystem führen und es hierdurch zu einer Störung in der Integrität des Gangsystems mit nachfolgender Entwicklung einer akuten Pankreatitis kommt. Diese Hypothese wird gestützt durch verschiedene Tierexperimente, in denen durch Injektion verschiedener Agenzien retrograd in den Pankreasgang unter supraphysiologischem Drücken eine akute Pankreatitis induziert werden konnte.

Diese Theorie der Pankreasganghypertension durch Obstruktion könnte ebenso die Ursache für eine Pankreatitis durch z.B. periampulläre Divertikel, Tumoren oder auch Post-ERCP/EST sein.

Alkoholabusus führt ebenfalls häufig zu einer Pankreatitis, wobei häufig schon eine asymptotische Schädigung des Organs vorliegt und daher eher von einem akuten Schub einer chronischen Pankreatitis auszugehen ist. Als Ursache für die akute Schädigung werden eine Stimulation der Pankreassekretion, eine ethanolbedingte Sphinkterkontraktion mit Abflußbehinderung, eine Störung des Proteasen-Antiproteasengleichgewichts, aber auch eine direkte toxische Wirkung des Alkohols angesehen.

Weitere seltene Ursachen wie Infektionen, medikamententoxische Wirkungen, Lipidstoffwechselstörungen usw. sollen hier nicht weiter erörtert werden. Bei 5-10 % der akuten Pankreatitiden findet sich keine Ursache, diese sind als idiopathisch zu bezeichnen.

Zur Pathophysiologie der akuten Pankreatitis gibt es unterschiedliche Erklärungsansätze. Zahlreiche Studien und verschiedene Beobachtungen zeigen, daß der autodigestive Prozeß als wichtigster Schritt auf dem Weg zur akuten Pankreatitis eine zentrale Rolle spielt. Dieser soll daher näher betrachtet werden.

Bei normaler Pankreasstruktur und Funktion werden die sekretorischen Proteine von Ribosomen im retikuloendothelialen System produziert und vom Golgiapparat als inaktive Proenzyme in Zymogengranula in das Zytoplasma abgegeben und so abgespeichert. Nach der Exozytose gelangen die Proenzyme über das Pankreasgangsystem in das Duodenum und werden dort durch duodenale Enterokinasen in ihre aktiven Formen umgewandelt. Trypsinogen wird dabei zu Trypsin und aktiviert die anderen Proenzyme. Darüber hinaus produziert das Pankreas den sogenannten pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI), der mit den Proenzymen synthetisiert, transportiert und sezerniert wird, um verfrüht aktivierte proteolytische Enzyme zu inaktivieren. Interzelluläre Verbindungen der Gangepithelien verhindern eine Epitheldehiszenz und somit den möglichen Übertritt von Proenzymen in das Interstitium [45]. Das Pankreasgangsystem ist weiterhin durch einen Mikrovillirasen und Mukopolysaccharide geschützt. Erst wenn einer dieser Schutzmechanismen gestört ist, kann es zu einer Autodigestion kommen.

Bei der Pankreasgangobstruktion, z.B. infolge einer Steinverlegung, aber auch bei einer ERCP/EST, kann es, wie zuvor beschrieben, zu einer Hypertension im Gangsystem mit nachfolgender Epitheldehiszenz und Abpressung von Pankreassekret in das Interstitium kommen. *Bekker* [46] beschreibt dies als sogenanntes Speichelödem, welches sich als ödematöse Pankreatitis klinisch manifestieren und in eine nekrotisierende Form übergehen kann.

Steer [47] beschreibt in seiner Übersichtsarbeit die duktale Hypertension ebenfalls als die wichtigste Ursache für die Entstehung einer akuten Pankreatitis. Über einen bisher unbekanntem Mechanismus kommt es dabei zur Sekretionshemmung und intrazellulären Ko-Lokalisation von Zymogengranula und der lysosomalen Hydrolase Cathepsin B in der Azinuszelle. Dies führt zu einer höheren Fragilität der lysosomalen Organellen. Folge ist die Aktivierung von Zymogenen zu aktiven Proteasen intrazellulär, die zu einer Azinusschädigung und einem Übergreifen der Entzündung auf das Pankreasparenchym führen.

Gorelick et al. [48] sehen zwar die Sekretionshemmung auch als wichtigsten Faktor in der Entstehung einer Pankreatitis, stellen jedoch die Rolle der lysosomalen Enzyme bei der Zymogenaktivierung in Frage. Sie weisen darauf hin, daß Lysosomen und Zymogengranula bereits im Basalstatus ko-lokalisiert sind und erst nach der Induktion einer Pankreatitis ansteigen. Weiterhin konnten *Gorelick et al.* nachweisen, daß bei einer Inhibition der lysosomalen Enzyme keine Blockierung der Zymogenkonversion zu beobachten ist, sondern eher eine Zunahme. Hieraus schlußfolgern sie, daß den Lysosomen unter Umständen sogar eine inaktivierende Funktion von Proteasen zuzuschreiben ist.

In immunozytochemischen sowie elektronenmikroskopischen Untersuchungen an Gewebeproben von 15 Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis zeigten *Klöppel et al.* [49], daß es zunächst zu Fettnekrosen kam und nekrosennahe Azinuszellen zwar stark degranuliert, jedoch nicht zerstört waren. Zentrale Azini erschienen unverändert. Sie schlossen daraus, daß eine unkontrollierte Enzymfreisetzung von aus peripheren Azini in das Interstitium gelangte Proenzyme Ausgangspunkt für eine akute Pankreatitis sind und speziell über die Lipase zu einer autodigestiven Fettnekrose führten.

Es bleibt offen, ob die Autodigestion Initiator der akuten Pankreatitis ist oder lediglich eine Folgeerscheinung darstellt, und ob sie im Parenchym oder in den Azini selbst ihren Ursprung nimmt. Ungeklärt ist auch, warum nicht jede ödematöse Pankreatitis in eine nekrotisierende Pankreatitis übergeht.

Folgen bzw. Komplikationen der akuten Pankreatitis können Nekrosen, Pseudozysten und Pankreasabszesse, aber auch extrapankreatische Manifestationen wie Hypovolämie, Hypokalzämie, Niereninsuffizienz etc. sein.

2.3 Pathophysiologie der Post-ERCP/EST Pankreatitis

Sherman und *Lehman* [4] stellen in ihrer Übersichtsarbeit eine ganze Reihe von Faktoren zusammen, die einen Einfluß auf die Entstehung einer Pankreasschädigung nach ERCP/EST haben könnten.

Mechanische Faktoren

In Studien konnte gezeigt werden, daß bei einem Intubationstrauma der Papille ein Papillenödem oder ein Sphinkterspasmus entsteht, der über eine Abflußbehinderung zur Pankreasschädigung führen kann [10, 50]. *Bub et al.* [51] konnten bei Katzen unter dem Elektronenmikroskop nachweisen, daß die Papillentraumatisierung zu einer Alteration des Pankreasepithels führt. Ein erhöhter Injektionsdruck sowie hohe Kontrastmittelvolumen könnten ebenfalls im Sinne einer mechanischen Schädigung gewertet werden [42].

Chemische Faktoren

Bub et al. [51] zeigten im Tierexperiment, daß das Kontrastmittel selbst eine epithelschädigende Wirkung hat, die mit dem Grad der Parenchymdarstellung und Azinarisation steigt. Ein Vorteil von nieder-osmolaren gegenüber hoch-osmolaren Kontrastmitteln bleibt bei unterschiedlichen Studienergebnissen umstritten, wobei heute in der Regel nieder-osmolare Kontrastmittel angewendet werden [52, 53].

Enzymatische Faktoren

In Tierexperimenten ließ sich durch eine retrograde Injektion von aktivierten Pankreassenzymen eine akute Pankreatitis auslösen [54]. Theoretisch wäre ein Einschleppen von kleineren Mengen aktivierter Enzyme aus dem Duodenum über die ERCP-Sonde in das Pankreasgangsystem denkbar. Dies könnte dann in einer Art von Kettenreaktion zu einer weiteren Enzymaktivierung führen.

Mikrobiologische Faktoren

Der Einfluß von Erregern auf die Entstehung einer Post-ERCP/EST Pankreatitis ist widersprüchlich. *Nordback et al.* [55] analysierten Patienten mit einer nekrotisierenden Post-ERCP Pankreatitis. Alle Patienten waren adipöse Frauen. Bei mehreren Patienten war eine mehrfache Intubation des Pankreasgangs beim Versuch der Darstellung der Gallengänge erfolgt. Interes-

santerweise ließen sich bei allen Patienten im Rahmen einer Laparatomie positive bakterielle Kulturen gewinnen. Als Ursache hierfür könnte eine endogene Infektion – die Bakterien wurden zumeist im Gallensekret nachgewiesen – oder eine exogene Infektion über die Instrumente in Frage kommen, wobei dort entnommene Proben alle negativ waren. Studien zur Antibiotikaprophylaxe bei ERCP zeigen unterschiedliche Ergebnisse. *Brandes et al.* [9] konnten keinen Vorteil einer Antibiotikaprophylaxe nachweisen, während *Koch et al.* [56] eine Reduzierung der Anzahl der Post-ERCP Pankreatitiden beschreiben.

Thermische Faktoren

Sivak [57] wies nach, daß der Elektrokauter bei der EST zu einem Papillenödem führt. Hierdurch kann es vor allem bei der Papillotomie im Pankreasgangbereich zu einer Abflußbehinderung des Pankreassekrets kommen.

Patientengebundene prädisponierende Faktoren

Sherman und *Lehman* [4] betrachten folgende patientengebundene Faktoren ebenfalls als maßgeblich für die Entstehung einer Post-ERCP/EST-Pankreatitis: Anatomische Varianten des Oddisphinkters, Dysfunktion des Oddisphinkters, EST bei nicht dilatierten Gallenwegen, Post-ERCP-Pankreatitis in der Anamnese, kürzlich durchgemachte Pankreatitis jeglicher Genese, pankreatische Pseudozyste, Strikturen des Pankreasgangs und Kontrastmittelallergie in der Anamnese. In einer Multicenter-Studie von *Freemann et al.* [36] entwickelten 127 von 2347 Patienten eine Post-ERCP/EST-Pankreatitis. In der univarianten Analyse fanden sich folgende Risikofaktoren: Junges Alter, Precut Sphinkterotomie, Azinarisation des Pankreas, weibliche Patienten, Oddisphinkter Manometrie. Anschließend wurde an Hand dieser Faktoren eine multivariante Analyse durchgeführt, wobei sich an Patienten gebundenen Risikofaktoren die Sphinkterdysfunktion fand. An technisch gebundenen Risikofaktoren fanden sich Schwierigkeiten bei der Intubation der Gallengänge, die Durchführung einer Precut Sphinkterotomie und die Anwendung von perkutanen Endoskopietechniken. In der Arbeit von *Weber* [58] wurden als Risikofaktoren das Alter und Stadium 1 oder 2 einer chronischen Pankreatitis nach Cambridge angesehen. In der Studie von *Hardt* [59] konnte diese Aussage jedoch nicht bestätigt werden.

Zusammenfassend kann man sich den Beginn einer Post-ERCP/EST Pankreatitis folgendermaßen vorstellen:

Zunächst kommt es durch die Manipulation an der Papille zur Entstehung eines Papillenödems oder eines Sphinkterspasmus. Dies führt nachfolgend zu einer Druckerhöhung im Pankreasgangsystem. Weiterhin führt die Kontrastmittelinjektion während der Untersuchung ebenfalls zu einer Druckerhöhung. Hierdurch kommt es zur Schädigung des Pankreasgangepithels, wodurch es dem Sekret möglich wird, in das Interstitium zu gelangen. Über eine Aktivierung der Pankreasenzyme kommt es zu autodigestiven Vorgängen.

Im Rahmen dieser Studie sollten neben weiteren Patienten bezogenen Daten u.a. eine exakte Dokumentation der Pankreasganganspritzungen und der verwendeten Menge an Kontrastmittel während der ERCP/EST durchgeführt werden.

2.4 Somatostatin und Octreotid

1968 entdeckten *Krulich et al.* [60] während der Untersuchung von Hypothalamusextrakten der Ratte auf Wachstumshormone eine Substanz im Hypothalamus, die die Sekretion von Wachstumshormon (GH) inhibierte. 1973 beschrieben *Brazeau et al.* [61] das Tetradekapeptid Somatostatin-14 als diejenige Substanz, die die Freisetzung von GH inhibierte. 1982 wurde seine endgültige chemische Struktur von *Guillemin et al.* [62] entdeckt. Die physiologisch aktivste Form von menschlichem Somatostatin ist das Somatostatin-14, Somatostatin-28 ist ein Prohormon von Somatostatin-14, das selber aber auch physiologisch aktiv ist [63, 64].

Weitere Untersuchungen zeigten, daß Somatostatin-14 nicht nur im Hypothalamus sondern auch im restlichen ZNS [65], in peripheren Neuronen, im Gastrointestinaltrakt und in den Langerhans'schen Inselzellen [66] sowie den D-Zellen des Pankreas [67, 68] zu finden ist. Somatostatin wurde immunhistochemisch in Neuronen sowohl des Plexus myentericus als auch des Plexus submucosus nachgewiesen [69].

Nach und nach wurden weitere Wirkorte von Somatostatin entdeckt. So wurde es als Inhibitor der elektrisch stimulierten Acetylcholinfreisetzung an postganglionären cholinergen Neuronen charakterisiert [70, 71]. Bei Schweinen wurde die vagal stimulierte Pankreassekretion durch Somatostatin stark vermindert. Die Stimulation durch intraarterielle Injektion von exogenem Acetylcholin wurde von Somatostatin jedoch nicht beeinflusst [72]. Es wird vermutet, daß der inhibitorische Effekt von Somatostatin auf die vagal stimulierte Sekretion durch Hemmung der efferenten parasympathischen Nerven zum Pankreas hin bewirkt wird [73, 74]

Somatostatin fungiert als Hormonregulator bei der Gastrinsekretion [75] durch Inhibierung der Freisetzung der Gastrin granula und Reduktion der Synthese durch direkte Inhibierung der Genexpression [76].

In den Inselzellen bewirkt Somatostatin-14 eine Sekretionshemmung von Insulin [77], sowie von Glukagon und Somatostatin [78]. Eine physiologische Erhöhung von Somatostatin beim Menschen hat eine Reduzierung der Sekretion von Insulin und Glukagon zur Folge [79].

Außerdem inhibiert es die GI-Motilität, die Magenentleerung, Dünndarmmotilität, Gallenblasenkontraktion und bewirkt eine Herabsetzung der Durchblutung im Splanchnikusgebiet [78].

Creutzfeldt et al. [80] stellten in einer Studie 1975 fest, daß Somatostatin-14 die exokrine Pankreasfunktion hemmt. *Gyr et al.* [81] zeigten, daß postprandiale Konzentrationen von Somatostatin in der Lage sind, die stimulierte exokrine Pankreasenzymproduktion zu hemmen.

Das inhibitorische Peptid schien für zahlreiche Einsatzmöglichkeiten, wie z.B. die Behandlung der Akromegalie, von Tumorleiden sowie Ulcera geeignet zu sein. Allerdings wäre aufgrund seiner Instabilität mit einer biologischen HWZ von 1-2 min bei i.v. Gabe nur eine unpraktische Dauerinfusionstherapie möglich gewesen [82, 83].

Strukturaktivitätsstudien von zahlreichen Somatostatin-Analoga zeigten, daß die wichtigste Sequenz des Moleküls die Tetrapeptid-Sequenz Phe-Trp-Lys-Thr ist, die mit Sequenz 7-10 des natürlichen Somatostatin korrelierte [82]. *Bauer et al.* [84] konnten 1982 das wesentlich stabilere SMS 201-995 (Octreotid) synthetisieren. Es zeigte eine wesentlich höhere Selektivität und 20fach stärkere Wirkung bei der Hemmung der Wachstumshormonausschüttung [85]. Desweiteren war Octreotid 10-20 mal länger wirksam bei wesentlich höherer Resistenz gegenüber dem enzymatischen Abbau und konnte sowohl intravenös als auch subcutan verabreicht werden.

Zum genauen Mechanismus von Somatostatin und seinem Analogon Octreotid auf das exokrine und endokrine Pankreas des Menschen wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

- Octreotid wirkt über eine Inhibierung der Freisetzung von zirkulierenden Hormonen wie CCK und Sekretin [86,73].
- Octreotid wirkt über eine Inhibierung der Acetylcholinfreisetzung an Nervenendigungen die Somatostatinrezeptoren besitzen [86,73].

- Octreotid beeinflusst die sekretorische Aktivität der Azinuszellen über einen Rezeptorvermittelten cAMP Abfall oder eine Beeinflussung des Ionenflusses [86].
- Octreotid wirkt indirekt auf die Pankreasfunktion durch seine Inhibierung der Gastrinsekretion, der Magenentleerung, der Gallenblasenentleerung und der GI-Motilität [86].

Esteve et al. [87] und *Garry et al.* [88] konnten spezifische Somatostatinrezeptoren (SSTR) an Azinuszellen bei Schweinen und Ratten nachweisen. Alle regulatorischen Effekte werden über diese hoch affinen Membranrezeptoren für Somatostatin an den Zielgeweben übermittelt. Bisher wurden 5 Rezeptorsubtypen SSTR 1-5 geklont. Sie gehören der Familie der G-proteingekoppelten Rezeptoren mit sieben transmembranen Domänen an [89]. Vier der Subtypen wirken auf den Sekretionsprozeß über eine Hemmung der Adenylylcyclase, eine Blockierung der Calciumkanäle und Öffnung der Kaliumkanäle sowie eine direkte Hemmung der Exozytose. Der fünfte Subrezeptor wirkt über eine Aktivierung der Tyrosin-Phosphatase antiproliferativ. Obwohl jeder Rezeptorsubtyp Somatostatin-14 und Somatostatin-28 mit derselben Affinität binden kann, haben Analoga wie das Octreotid eine andere Bindungscharakteristik. Octreotid zeigt eine hohe Affinität für SSTR 2 und 5, eine mittelmäßige Affinität zu SSTR 3 und wenig oder keine Affinität zu SSTR 1 und 4 [90]. *Raulf et al.* [89] konnten SSTR 2, 3 und 5 Rezeptoren im Pankreasgewebe der Ratte nachweisen, wohingegen SSTR 1 und 4 dort nicht nachweisbar waren.

In zahlreichen Studien wurde die Pharmakologie und Anwendung des Somatostatinanalogons Octreotid u.a. bei der Behandlung der Akromegalie, bei gastrointestinalen Hämorrhagien, bei Pankreasfisteln, bei therapieresistenten Diarrhoen, bei endokrinen Tumoren, bei portaler Hypertension und bei akuter Pankreatitis untersucht.

Im Folgenden soll im Rahmen unserer Fragestellung auf die Untersuchungen zur Pharmakologie von Octreotid und seiner Wirkung auf das exokrine Pankreas eingegangen werden.

2.5 Pharmakokinetik von Octreotid

Kutz et al. [91] untersuchten neben der intravenösen Applikation die subcutane Injektion von 50, 100, 200 und 400 µg Octreotid bei gesunden Probanden. Die Plasmakonzentrationen nahmen monophasisch ab, die Plasmahalbwertszeiten lagen zwischen 88 und 102 min. Für 200 µg

Octreotid lag die β -Halbwertszeit bei 98 ± 37 min. Nach subcutaner Injektion wurde bei allen Dosierungen innerhalb von 30 min die maximale Serumkonzentration erreicht. Die Bioverfügbarkeit unterschied sich nicht signifikant bei den verschiedenen Konzentrationen. Die biologische Wirkungsdauer betrug 6 bis 8 Stunden, der Plasmaspiegel betrug $10,6 \pm 3,3$ ng/ml. An Nebenwirkungen wurden bei einem Probanden abdominale Schmerzen 3 h nach der subcutanen Medikamentenapplikation beobachtet.

Del Pozo et al. [85] untersuchten an gesunden Probanden die Pharmakokinetik von Octreotid nach subcutaner Applikation. Die Halbwertszeit betrug nach Gabe von 50 und 100 μ g Octreotid 113 min. Nach 30-60 min wurden Plasmahöchstkonzentrationen von 1.9 ng/ml (50 μ g) und 2,7 ng/ml (100 μ g) erreicht. Nach Stimulation mit Arginin kam es unter 50 μ g Octreotid s.c. zu einer signifikanten Inhibierung der Ausschüttung von Insulin und einer längeren Hemmung der GH-Freisetzung. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Nicholls et al. [92] untersuchten die Pharmakokinetik von Octreotid bei Akromegaliepatienten nach einer einmaligen s.c. Injektion von 100 μ g. Das Maximum der Serumkonzentration wurde nach 27,4 min erreicht und mit 3,5 ng/ml angegeben. Die Halbwertszeit von 110 min stimmte weitgehend mit der in früheren Studien an gesunden Probanden ermittelten überein. Die Clearance betrug 172 ml/min.

Marbach et al. [93] beschrieben bei tierexperimentellen Untersuchungen an Ratten über die Verteilung von Octreotid nach subcutaner Applikation deutliche Unterschiede der Konzentration in den verschiedenen Organen. So fand sich 30 min nach Applikation eine Konzentration von 517 ng/ml Octreotid im Plasma und 94 ng/ml Octreotid im Pankreas. 7 h später lagen die Substanzspiegel bei 1,2 ng/ml Octreotid im Plasma und 127 ng/ml Octreotid im Pankreas. In Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Octreotid fand sich eine wesentlich langsamere Elimination aus den Zielorganen Pankreas und Hypophysenvorderlappen im Vergleich zur Muskulatur, Leber und Herz. Weitere Untersuchungen an der Ratte zeigten, daß die Ganzkörperclearance für Octreotid bei 4,2 ml/min und für Somatostatin bei 50 ml/min liegt. Die Leber ist ein wichtiges Organ in Bezug auf die Elimination von Somatostatin, wobei der Metabolismus in der Blutzirkulation durch unterschiedliche Peptidasen ebenfalls eine bedeutende Rolle spielt. Octreotid hingegen hat zum einen eine höhere Stabilität bzgl. der Proteolyse in der Blutbahn als auch eine herabgesetzte Permeabilität, die ursächlich für die niedrigere hepatische Clearance zu sein

scheint [94]. Die Clearance von Octreotid korreliert mit dem Körpergewicht. Beim Menschen beträgt sie ca. 200 ml/min.

2.6 Spezielle Wirkung von Somatostatin und Octreotid auf das exokrine Pankreas

Das exokrine Pankreas diente als erstes Model, um die Rolle der intrazellulären Kompartimentierung bei der Sekretion zu belegen. Aufgrund der hohen Proteinsyntheserate und exokrinen Ausscheidung der Proteine gelang es *Jamieson und Palade* [95, 96] mit markierten Proteinen nachzuweisen, daß diese ihren Ursprung im retikuloendothelialen Reticulum nehmen und über den Golgiapparat, kondensierenden Vakuolen und zymogene Granula von einem Kompartiment zum anderen transportiert werden und hierfür keine weitere Proteinsynthese notwendig ist. Das retikuloendotheliale Reticulum und der Golgi Komplex, bestehend aus cis-, mittel- und trans-Elementen, dienen als Kompartiment für die Synthese und kovalente Verarbeitung von sekretorischen und lysosomalen Proteinen sowie Membranproteinen. Das trans-Golginetzwerk fungiert als zentrales Membrankompartiment, innerhalb dessen die extrazytosolischen Proteine sortiert und für ihre endgültige Position innerhalb der Zelle markiert werden. Der Hauptweg der weiteren Proteinverarbeitung und Sortierung in der Azinuszelle des Pankreas verläuft über die unreifen und reifen Zymogengranula. Durch cholinerge und hormonelle Stimulation setzen die Zymogengranula die Verdauungsenzyme über Exozytose in das Pankreasganglumen ab. *Scheele* [97] untersuchte 5 Gruppen von hydrolytischen Enzymen und Proenzymen an einem in vitro System von Pankreaslobuli und konnte diese Ergebnisse bestätigen. Diese Studien belegen, daß die sekretorischen Proteine vom Zeitpunkt ihrer Translokation im retikuloendothelialen Reticulum bis zum Zeitpunkt ihrer Freisetzung aus der Zelle durch Exozytose innerhalb membrangebundener Organellen verbleiben [98].

Das meiste heutige Wissen über die Pankreassekretionsproteine wurde in Studien an Tiermodellen gewonnen. Neuere Untersuchungen basieren auf Pankreassekret, das während chirurgischer Eingriffe oder mittels endoskopischer Maßnahmen vom Menschen gewonnen wurde. Zunächst sollen drei Enzyme, die jeweils eine wesentliche Rolle in der Verdauung von Nahrungsbestandteilen spielen, näher beschrieben werden.

Lipase wird als aktives Enzym ausgeschüttet und ist extrem wichtig für die Fettverdauung. Es ist ein Glykoprotein, das aus einer einzelnen Polypeptidkette aus 449 Aminosäuren besteht. Die

Aktivität der Lipase ist beschränkt auf hydrophile-hydrophobe Flächen und hängt damit vom Vorhandensein von Substrat in Emulsion oder Mizellen ab. Wenn das Substrat mit Gallensäure oder Phospholipiden assoziiert ist, wird Lipase inaktiviert oder inhibiert. Die Anwesenheit von Kolipase stellt die lipolytische Aktivität wieder her [99].

Pankreatische A-Amylase spielt ebenfalls eine zentrale Rolle in der menschlichen Ernährung. Es ist ein Glykoprotein, das aus einer einzigen Kette von Aminosäuren besteht und Carbohydrate enthält. Es besitzt eine SH-Gruppe, die essentiell für seine Aktivität ist. Die Hauptfunktion der Pankreasamylase besteht in der Katalysierung der hydrolytischen Spaltung von Stärke und Glykogen. Die Aktivität ist vom Vorhandensein von Calcium und Chlorid abhängig [99].

Elastase 1 ist eine Protease mit bevorzugter Aktivität an den Proteinen mit Alanin, Valin, Leucin und Carboxyl-Enden. Außerdem ergänzt es die Aktivität von Chymotrypsin. Es besitzt wenig oder keine elastolytische Aktivität. Elastase wird durch Trypsin aktiviert. Im Pankreassaft und Duodenalaspirat liegt Elastase 1 ausschließlich als freies Enzym vor. Es wird nur im Pankreas gebildet und ist somit pankreasspezifisch [99].

Aufgrund des Nachweises von Somatostatin im GI-Trakt und dessen möglichen Einfluß auf die Funktionsabläufe wurden verschiedene Studien zur exokrinen und endokrinen Pankreasfunktion unter Somatostatin und Octreotid durchgeführt.

Erstmalig beschrieben wurde die Hemmung der exokrinen Pankreasfunktion durch Somatostatin von *Creutzfeldt et al.* [80]. 5 gesunde Probanden erhielten zunächst 200 µg/h Somatostatin intravenös. Hierauf erfolgte eine submaximale Stimulation des exokrinen Pankreas mit Sekretin oder CCK-Pankreozymin. Es fand sich eine signifikant niedrigere Volumen- und Enzymsekretion nach Sekretingabe, die Bicarbonatkonzentration wurde nicht beeinflusst. Die CCK-Pankreozymin stimulierte Enzymsekretion wurde signifikant gehemmt.

Bei 17 gesunden Probanden führten *Dollinger et al.* [100] zunächst eine kontinuierliche Stimulation des exokrinen Pankreas mit Sekretin in niedriger Dosis und anschließender Bolusgabe von Sekretin in höherer Dosierung oder CCK durch. Anschließend erfolgte die Injektion von Somatostatin als Bolus mit anschließender kontinuierlicher i.v. Gabe, worauf eine erneute Stimulation mit Sekretin und CCK erfolgte. Die unter Sekretin beobachtete Volumen- und totale Bicarbonat-

natausschüttung wurde nicht reduziert, allerdings erfolgte eine signifikante Reduktion der Bicarbonatkonzentration. Die Enzymausschüttung wurde signifikant gehemmt. Auch die CCK-Gabe konnte keinen signifikanten Anstieg der Enzymsekretion bewirken. Nach Absetzen der Somatostatininfusion wurde von *Dollinger et al.* ein Reboundphänomen bei der Enzymausschüttung beobachtet, die sie als Folge einer zuvor stattgehabten Blockade der Sekretion durch Somatostatin deuteten.

In einer Studie von *Gyr et al.* [81] bei 6 gesunden Probanden wurden zunächst die Somatostatin-14 Plasmakonzentrationen nach Einnahme einer standardisierten Mahlzeit gemessen. In einem zweiten Versuch wurde nach Gabe von Somatostatin in Höhe der gemessenen postprandialen Konzentration unter Stimulation mit Sekretin und Cerulein eine Hemmung der Amylase und Trypsinausschüttung bei unveränderter Bicarbonatausschüttung beobachtet. *Gyr et al.* zogen daraus die Schlußfolgerung, daß Somatostatin einen physiologischen Hormonregulator hinsichtlich der exokrinen Pankreasfunktion darstellt.

Im Rahmen einer Pankreatikoduodenotomie wurde bei 15 Patienten in den Restgang ein Katheter eingelegt und bereits intraoperativ sowie für weitere 5 Tage mit Somatostatin bzw. Placebo therapiert. Hierbei fanden *Kempa et al.* [101] in der Somatostatingruppe eine signifikante Reduktion des Volumens, der Amylase und Lipase sowie der Bicarbonat und Proteinausschüttung.

Nach Synthetisierung des Somatostatinanalogons Octreotid wurden weitere Studien zur Wirkung des neuen Wirkstoffs auf die exokrine Pankreasfunktion durchgeführt.

Köhler et al. [102] untersuchten die Auswirkung einer Octreotiddauerinfusion in 4 Dosierungen (27, 80, 240 und 720 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{KG}/\text{h}$) auf die basale und mittels Sekretin und Sekretin plus Cerulein stimulierte exokrine Pankreasfunktion bei 5 gesunden Probanden. Die basale und stimulierte Volumen- und Bicarbonatsekretion wurde durch keine der 4 Dosierungen wesentlich beeinflusst. Die basale Sekretion von Amylase wurde nicht signifikant reduziert, wogegen die Trypsinsekretion signifikant reduziert wurde. Unter Stimulation wurde die Volumen- und Bicarbonatsekretion nicht signifikant reduziert, die Amylase und die Trypsinsekretion wurden dosisunabhängig signifikant reduziert.

Bei 9 gesunden Probanden, die über 7 Tage zweimal täglich 25 µg Octreotid s.c. erhielten, beobachteten *Lembcke et al.* [103] unter Stimulation mit CCK und Sekretin eine signifikante Inhibition der Enzymausschüttung von Amylase, Lipase und Trypsin, jedoch nicht der Volumen- und Bicarbonatausschüttung. Es ließ sich ein Gewöhnungseffekt beobachten, da die Enzymreduktion nach einmaliger Gabe von Octreotid signifikant größer war im Vergleich zum Behandlungszeitpunkt nach 7 Tagen. Nach Stimulation mittels einer Lundh-Mahlzeit ließ sich kein Gewöhnungseffekt nachweisen. Die CCK induzierte Gallenblasenkontraktion wurde durch die einmalige Gabe von 25 µg Octreotid signifikant gehemmt wobei der Effekt nach 7 Tagen ebenfalls nachließ. Nach endogener Stimulation ließ sich am siebten Tag nach Octreotidgabe immer noch eine Hemmung der Gallenblasenkontraktion nachweisen. Hieraus zogen *Lembcke et al.* die Schlußfolgerung, daß eine Desensibilisierung am Zielorgan stattgefunden haben muß jedoch nicht auf der Ebene der hormonproduzierenden Zellen.

Baxter et al. [104] untersuchten bei einem Patienten mit postoperativ im Pankreasgang liegenden Katheter die Wirkung von Octreotid nach zweimaliger s.c. Gabe von 100 µg im Abstand von 12 h. Es zeigte sich eine signifikant geringere Ausschüttung von Amylase, Lipase und des Gesamtvolumens sowie ein erniedrigter Gesamtproteingehalt. Bei der Amylase kam es zunächst zu einem Anstieg der Ausschüttung bevor der Abfall einsetzte. Nach Beendigung der Behandlung mit Octreotid wurde ein Rebound-Phänomen bei der Lipase und dem gemessenen Gesamtproteingehalt des Sekrets beobachtet. Untersuchungen an Schweinen und weitere Probanden unter Stimulation mit dem Sekretin-Pankreozymin-Test zeigten ähnliche Ergebnisse. *Baxter et al.* vermuteten eine Inhibition der Ausschüttung der Enzyme, jedoch nicht der Synthese durch Octreotid.

Williams et al. [105] untersuchten die Auswirkung von Octreotid auf die basale Sekretion bei 6 Patienten. Vier der Patienten hatten eine Pankreasfistel, zwei eine Drainage nach Pankreasresektion. Es erfolgte die Gabe von 100 µg Octreotid 3x täglich. Hierunter wurde das Sekretionsvolumen und die Bicarbonatkonzentration signifikant reduziert. Die Amylaseausschüttung wurde ebenfalls, wenn auch nicht signifikant, reduziert. Die Lipasesekretion wurde nicht wesentlich beeinflusst. Als Wirkmechanismus wurde zum einen die Inhibition von Sekretin, CCK und Neutensin durch Octreotid herangeführt. Zum anderen wurde aufgrund der durch Octreotid reduzierten Sekretionsrate eine Diffusion von Bicarbonat in die Ductuszellen im Austausch gegen Chlorid vermutet.

Nach subcutaner Gabe von 50 µg Octreotid bei drei Patienten mit einer externen Pankreasfistel und nachfolgender Mahlzeit konnten *Gullo et al.* [106] eine Reduktion des Gesamtvolumens sowie der Bicarbonat- und Proteinausschüttung über 8 h dokumentieren. Die Konzentrationen der Proteine und des Bicarbonats blieben unverändert.

In einer Studie mit 18 gesunden Probanden beobachteten *Kemmer et al.* [107] unter Stimulation mit Sekretin und in Kombination mit Cerulein eine signifikante Abnahme der Amylase, Chymotrypsin und Trypsin-Ausschüttung nach intravenöser Gabe von Octreotid in unterschiedlichen Dosierungen von 5, 20 oder 80 µg/h. Die Bicarbonatausschüttung wurde nur bei einer Dosierung über 5 µg/h reduziert. Interessanterweise war bei der niedrigsten Octreotiddosierung dieselbe Wirkung wie unter der höchsten Octreotiddosierung zu beobachten.

Friess et al. [108] untersuchten den Effekt von 100 µg Octreotid 3x täglich s.c. auf das Duodenalsekret bei 6 gesunden Probanden über einen Zeitraum von 7 Tagen. Die unstimulierte basale Amylasesekretion (an Tag 1 und Tag 7) wurde nicht durch die Octreotidmedikation beeinflusst. Unter einer Stimulation mit Sekretin fand sich ebenfalls keine Änderung. Nach Durchführung des Sekretin-Cerulein-Tests an Tag 1 und 7 wurde die Amylasesekretion signifikant reduziert. Die basale Sekretion von Trypsin und Chymotrypsin wurde ebenfalls nach dem ersten Tag der Octreotidbehandlung reduziert. Im Gegensatz zum Chymotrypsin wurde dieser Effekt bei Trypsin nach sieben Tagen jedoch nicht mehr beobachtet. Ähnlich verhielt es sich unter Stimulation mit Sekretin und Cerulein. Hier kam es bei Trypsin und Chymotrypsin zunächst zu einer Minderung der Ausschüttung an Tag 1, an Tag 7 wurde jedoch bei beiden Enzymen keine Veränderung zum Basalwert beobachtet. Octreotid hatte keinen Einfluß auf die stimulierte Bicarbonat- und Volumenausschüttung. *Friess et al.* vermuteten, daß es zu einer Down-Regulation der Somatostatin Rezeptoren kommt.

Emoto et al. [109] untersuchten das Pankreassekret von 6 Patienten, die nach totaler Pankreatikotomie wegen eines Pankreaskarzinoms eine segmentale Autotransplantation des caudalen Pankreas erhielten. Es wurden 4 unterschiedliche Dosen von Octreotid subkutan verabreicht (0.039, 0.156, 0.625, 2.5 µg/kg KG). Das Gesamtvolumen der basalen Pankreassekretion, die basale Sekretion der Amylase und die Bicarbonat- und Lipasesekretion wurden nur mit einer Dosierung von 2,5 µg/kg KG signifikant reduziert. Die postprandiale Sekretion wurde dosisabhängig reduziert. Im Rahmen der Studie wurden ebenfalls CCK-Spiegel gemessen. Nach einer

standardisierten Mahlzeit war der CCK-Anstieg ab einer Dosierung von 0,625 µg/kg KG Octreotid signifikant niedriger. Die basale CCK ohne Stimulation wurde durch Octreotid nicht beeinflusst. Die Sekretinwerte änderten sich nicht.

Bisherige Untersuchungen des Duodenal- oder Pankreassekrets waren zumeist unter Stimulation mit Sekretin und Cerulein an relativ kleinen Patienten- oder Probandenkollektiven durchgeführt worden. Im Rahmen unserer Untersuchung sollte unstimuliertes Duodenalsekret vor Durchführung der ERCP/EST nach zweimaligen Gabe von 200 µg Octreotid versus Placebo s.c. bei einer größeren Zahl von Patienten gewonnen werden und die Wirkung des Somatostatin-Analogons auf das nicht durch hormonelle Stimulation in seiner Zusammensetzung veränderte, physiologische Duodenalsekret untersucht werden.

2.7 Der Oddisphinkter und Octreotid

Der Oddisphinkter besteht aus einem biliären Sphinkter und einem pankreatischen Sphinkter. Muskelfasern von diesen Strukturen ziehen in die Papille, um dort den gemeinsamen Sphinkter zu bilden. Motilitätsabnormalitäten, die den Gallengang betreffen, stellen sich als Schmerzsyndrom dar. Ist der pankreatische Teil des Sphinkter Oddi betroffen, so kann es zu rezidivierenden Pankreatitiden kommen [110].

Der intraluminale Druck des Pankreasgangs liegt über dem des Gallengangs und es wird angenommen, daß die normale Sphinkteraktivität darauf ausgelegt ist, den Pankreassaft in das Duodenum zu dirigieren und einen Reflux von Duodenalinhalt zu verhindern [111].

Bei gesunden Menschen beträgt der intraluminale Druck im Ductus wirsungianus 15-30 mmHg und ist damit höher als die im gemeinsamen Gang gemessenen 5-20 mmHg. Der Druck im Duodenum beträgt lediglich 5-13 mmHg. Hierdurch ist ein Gradient vorhanden, der einen Reflux von Duodenalinhalt und Gallensekret verhindert [112].

Toouli et al. [113] zeigten bei Patienten mit Gallenwegssteinen eine vorwiegend retrograde phasische Sphinkterkontraktion bei 87% der Patienten. Eine retrograde Kontraktion würde bei dem Vorhandensein eines gemeinsamen Ausführungsganges aktiv Pankreassekret in die Gallenwege transportieren [114]. Hierdurch würde es zu einer Aktivierung von Pankreasenzymen kommen.

Die Regulation der Sphinkteraktivität beim Menschen ist komplex und erfolgt sowohl auf hormonellem als auch neuronalem Weg. Der Vagus vermittelt tonische inhibitorische Signale an den Sphinkter während extrinsische intramurale Signale entweder inhibierend oder stimulierend wirken [90]. Die Gabe von CCK bewirkt eine Reduktion des basalen Sphinktertonus und eine Inhibition der phasischen Kontraktionen [115].

Jenkins et al. [90] postuliert die These, daß Somatostatin-14 aufgrund seiner Bindung an die Subrezeptoren SSTR 1 und 4 zu einer Relaxation des Oddisphinkters führt, wohingegen Octreotid durch seine Bindung an SSTR 2,3 und 5 eine Kontraktion am Sphinkter bewirkt.

1992 wurde an 7 Patienten von *Binmoeller et al.* [116] die Wirkung von Octreotid auf den Oddisphinkter untersucht. Hierzu wurde vor und nach der Gabe von 50 µg Octreotid i.v. der basale Druck, die phasische Kontraktionsfrequenz, Amplitude, Dauer und Richtung der Welle gemessen. Vier der Patienten hatten eine normale Sphinktermanometrie, drei zeigten Abnormitäten. Retrograde Kontraktionen kamen in weniger als 50 % aller Kontraktionen bei allen Patienten vor. Die Gabe von Octreotid bewirkte bei allen Patienten einen signifikanten Anstieg des basalen Druckes und bei sechs der Patienten eine erhöhte Frequenz der phasischen Kontraktionen. Die Amplitude der Kontraktionswellen war bei sechs Patienten signifikant niedriger. Octreotid hatte keinen Einfluß auf die Richtung der Kontraktionswellen.

In weiteren Studien wurde untersucht, ob es im Rahmen der medikamentösen Therapie während der ERCP/EST zu einer Beeinflussung des Oddisphinkters kommt.

Nebel [117] zeigte, daß die Gabe von Diazepam keinen Effekt auf den basalen Druck des Sphinkters hat. *Staritz et al.* [118] konnten nach Prämedikation mit 10 mg Diazepam keinen Einfluß auf die Motilität des Sphinkters nachweisen. Was nachgewiesen werden konnte war, daß unmittelbar nach der i.v. Applikation von Butylscopolamin die Sphinkter Motilität für 3-8 min zum Stillstand kam. Der Basaldruck blieb unbeeinflusst. Die wiedereinsetzende Motilität war durch eine signifikant niedrigere Kontraktionsdauer und längerer Relaxationsdauer gekennzeichnet.

Ziel unserer Studie war es, die von *Hardt* [59] beobachteten positiven Effekte von Octreotid bei papillotomierten Patienten an einem größeren Kollektiv zu untersuchen. Wir erwarteten, daß

durch die Papillotomie der von *Binmöller et al.* beobachtete negative Effekt von Octreotid auf den Sphinktertonus nicht mehr zum Tragen kommen würde und die durch Octreotid bedingte verringerte Enzymsekretion/synthese des Pankreas einen positiven Effekt auf den Post-ERCP/EST Verlauf haben würde.

2.8 Octreotid bei ERCP

In einer Pilotstudie von *Faber et al.* [6] erhielten 10 Patienten eine halbe Stunde vor Durchführung einer ERCP eine Einzeldosis von 100 µg Octreotid subcutan. Es kam in keinem Fall zu einer Post-ERCP Pankreatitis, die Hyperamylasämie nach ERCP wurde abgemildert.

1991 verabreichten *Tulassay et al.* [8] 45 min vor ERCP 34 Patienten Placebo und 29 Patienten 100 µg Octreotid s.c. Nach der ERCP kam es bei 15 Patienten der Kontrollgruppe zu Amylaseentgleisungen, bei 17 Patienten zu Lipaseentgleisungen. In der Octreotidgruppe waren es 3 bzw. 5 Patienten. Nach 90 und 180 min fanden sich signifikante Unterschiede bzgl. der Amylase und Lipaseveränderungen zwischen den zwei Gruppen. In keinem Fall kam es zu einer akuten Pankreatitis.

Gambitta et al. [119] führten eine Studie mit subcutaner Gabe von 100 µg Octreotid 120 und 30 min vor sowie 6 h nach ERCP durch. Es wurden je 17 Patienten den zwei Gruppen zugeteilt. In der Octreotidgruppe trat keine akute Pankreatitis auf. In der Kontrollgruppe kam es in 3 Fällen zu einer Pankreatitis mit Amylaseentgleisungen größer 4000 U/l sowie Abdominalschmerzen.

In einer großen prospektiven Studie mit 245 Patienten von *Binmöller et al.* [32] konnten keine Unterschiede zwischen Octreotid und Placebo gezeigt werden. 121 Patienten erhielten 5 min vor der ERCP 100 µg Octreotid intravenös und nach 45 min erneut 100 µg Octreotid, jetzt subkutan verabreicht. 124 Kontrollpatienten erhielten physiologische Kochsalzlösung. 2 % der Patienten entwickelten eine akute Pankreatitis, 3 in der Octreotidgruppe, 2 in der Placebogruppe. Die mittleren Amylase und Lipasewerte zum Zeitpunkt 0, 8 und 24 h zeigten keinen Unterschied zwischen den Gruppen. *Binmöller et al.* beschreiben eine erfolglose Intubation der Papille bei 8 Patienten in der Octreotidgruppe gegenüber einem Patienten in der Placebogruppe. Weiterhin wurde bei mit Octreotid behandelten Patienten ein Trend zu einer schwereren Intubation der Papille beschrieben. In einer Manometriestudie bei 7 Patienten nach Gabe von 50 µg Octreotid

s.c. wurde ein erhöhter Basaldruck sowie eine erhöhte Frequenz der phasischen Kontraktionswellen registriert. *Binmöller et al.* kommen zu dem Schluß, daß der protektive Effekt von Octreotid aufgrund des erhöhten Sphinkterdrucks und der damit einhergehenden Abflußbehinderung nicht zum Tragen kommt. Die schwierigere Intubation mit resultierendem Papillenödem führt zusätzlich zu einer Abflußbehinderung.

Sternlieb et al. [5] untersuchten prospektiv 84 Patienten, die 100 µg Octreotid oder Placebo i.v. vor und 45 min nach ERCP s.c. erhielten. Es kam in der Octreotidgruppe zu einer signifikant höheren Pankreatitisrate unter Anwendung einer liberalen Pankreatitisdefinition, in der eine Enzymentgleisung der Amylase oder Lipase über die Norm in Kombination mit abdominalen Beschwerden als Pankreatitis definiert wurde. Wurde eine EST durchgeführt, waren zwischen der Placebo und der Octreotidgruppe bzgl. des Auftretens einer Pankreatitis keine Unterschiede zu beobachten. Obwohl es in der Octreotidgruppe häufiger zu einer Pankreatitis kam, waren die Verläufe milder im Vergleich zur Placebogruppe.

Baldazzi et al. [120] führten eine Studie mit 100 Patienten durch. In der Octreotidgruppe erhielten 50 Patienten 100 µg Octreotid s.c. 45 min vor und 6 h nach der ERCP, die Placebogruppe erhielt physiologische Kochsalzlösung. Bei 73 Patienten wurde eine EST durchgeführt. Insgesamt entwickelten 4 Patienten eine Post-ERCP/EST Pankreatitis, wovon sich einer in der Octreotidgruppe befand. Zu Amylaseentgleisungen kam es in 24% der Octreotid- und 36% der Placebopatienten. Lipaseentgleisungen wurden bei 26% der behandelten versus 44% der nicht behandelten Patienten beobachtet.

2.9 Octreotid bei EST

Um die Enzymentgleisungen nach EST zu verhindern, verabreichten *Testoni et al.* [34] je 20 Patienten 30 min vor der Untersuchung entweder eine Einzeldosis von 100 µg oder 200 µg Octreotid oder Placebo s.c. Im Amylaseverlauf fanden sich nach 2 h, 4 h und 8 h signifikant mildere Verläufe zwischen den mit 200 µg Octreotid behandelten Patienten und der Placebogruppe. In Bezug auf die Pankreasintubation wurden keine Unterschiede zwischen den drei Gruppen dokumentiert. Eine akute Pankreatitis wurde bei einem einzigen Patienten beobachtet, der mit 100 µg Octreotid s.c. behandelt worden war.

Arcidiacono et al. [33] untersuchten 151 Patienten nach EST, die sowohl eine Darstellung des Ductus pancreaticus als auch des Ductus choledochus erhalten hatten. 120 und 30 min vor und 4h nach der Untersuchung wurde den Patienten 100 µg Octreotid oder Placebo s.c. gespritzt. Die Dosis und der Applikationszeitpunkt wurden so gewählt, daß während und in den Stunden nach der EST eine maximale Serumkonzentration von Octreotid erreicht wurde. Bei Betrachtung des Amylaseverlaufs ergaben sich signifikant höhere Werte in der Placebogruppe zum Zeitpunkt 48 h. Bei den Patienten, die eine akute Pankreatitis entwickelten, waren mildere Verläufe in der Octreotidgruppe zu erkennen, die jedoch nicht signifikant waren. Bezüglich der Komplikationsrate gab es keinen Unterschied zwischen Patienten mit oder ohne Cholezystektomie.

Testoni et al. [35] führten 1996 eine Studie an 56 EST und 4 ERCP Patienten durch, die 3 Tage vor dem Eingriff Octreotid oder Placebo 200 µg s.c. 3 mal täglich erhielten. Grund für diesen Modus war die Beobachtung von *Gullo et al.* [121], daß die Gabe von Octreotid dosisabhängig einen Hemmeffekt auf die stimulierte Plasmaamino­säureaufnahme durch die Azinuszelle hat. Es wurden Amylase und Leukozyten gemessen und eine Schmerzdokumentation durchgeführt. Der Anstieg der Amylase war in der Octreotidgruppe signifikant niedriger zum Zeitpunkt 4 h, 8 h und 24 h. In der Placebogruppe traten 3 Fälle von akute Pankreatitis auf. Erschwerte Intubationen der Papille in der Octreotidgruppe wurden nicht beobachtet.

In einer prospektiven randomisierten Multicenterstudie wurde 1998 von *Tulassay et al.* [122] 100 µg Placebo gegen 100 µg Octreotid s.c vor und 45 min nach der ERCP/EST verglichen. Bei Betrachtung der Gesamtgruppe ergab sich kein Unterschied hinsichtlich der Pankreatitisrate klinisch gesehen bei niedrigeren Amylasewerten in der Octreotidgruppe. Nach Bildung von Subgruppen fanden sich signifikant weniger Amylaseentgleisungen bei Patienten nach EST und Patienten mit chronisch obstruktiver Pankreatitis.

Bordas et al. [37] untersuchten 160 Patienten, die einen Somatostatinbolus während der Untersuchung erhielten versus Placebogabe. Als Pankreatitis wurde eine Amylase > 600 U/l, eine Lipase > 200 U/l sowie Oberbauchbeschwerden mit Abwehrspannung, Übelkeit/Erbrechen über 18 h sowie ein verlängerter Krankenhausaufenthalt gewertet. In der Somatostatingruppe war die Inzidenz der Pankreatitiden wesentlich niedriger und signifikant niedriger bei EST Patienten.

Arvanitidis et al. [38] konnten keinen Unterschied zwischen 100 µg Octreotid s.c 30 min vor, 8 und 16 h nach ERCP/EST versus Placebo bzgl. der Pankreatitisrate und Amylaseentgleisungen beobachten. Er untersuchte 73 Patienten, 24 erhielten eine EST.

In der von *Hardt* [59] durchgeführten Vorläuferstudie wurden 30 Patienten 30 min vor ERCP und 5h nach ERCP je 100 µg Octreotid s.c. verabreicht. Diese Patienten wurden mit einer historischen Vergleichsgruppe von 46 ERCP/EST Patienten verglichen, die keinerlei Medikation erhalten hatten. Eine Post-ERCP/EST Pankreatitis wurde in 10 % der Octreotid und in 2 % der historischen Vergleichsgruppe beobachtet. Insgesamt wurde eine höhere Inzidenz an Enzymentgleisungen unter Octreotid beobachtet, wobei sich in der EST Gruppe mildere Verläufe mit signifikant niedrigeren Lipasewerten ergaben.

Aufgrund dieser vielversprechenden Beobachtung bei mit Octreotid behandelten EST-Patienten bei allerdings kleiner Fallzahl, erschien eine Nachfolgestudie zu diesem Thema unter Berücksichtigung weiterer Aspekte an einem größeren EST-Patientenkollektiv bei diesem vielschichtigen Thema angebracht. In der Diskussion soll auf die einzelnen Studien in Zusammenhang mit dieser Arbeit weiter eingegangen werden.

2.10 Cholecystokinin und das exokrine Pankreas

In Tierversuchen an Ratten wurde nachgewiesen, daß die Pankreasenzyme im Duodenum eine feedback Kontrolle über die exokrine Pankreassekretion ausüben. *Booth et al.* [123] und *Lyman et al.* [124] zeigten, daß rohe Soyabohnen oder isolierter Sojabohnentrypsin-Inhibitor (SBTI) das exokrine Pankreas stimulieren. *Green* und *Lyman* [125] beobachteten, daß bei präparierten Ratten mit einer Gallenwegs- und Pankreasgangfistel die Entfernung von Gallen- und Pankreassaft aus dem Duodenum zu einem starken Anstieg der Pankreassekretion führte. Die Infusion von Trypsin, Chymotrypsin oder Gallenpankreassekret unterdrückte die Enzymausschüttung.

Louie et al. [126] zeigten, daß die Entfernung von Gallenpankreassaft oder die Infusion von SBTI in das Duodenum von Ratten zu erhöhten Cholecystokininplasmawerten und einer verstärkten Pankreassekretion führte. Die Infusion von Trypsin in das Duodenum stoppte den Anstieg von Cholecystokinin (CCK) im Blutplasma. Die i.v. Gabe des CCK Antagonisten Proglumide oder L364.718 beendete die verstärkte Pankreassekretion nach Entfernung des Gallenpankreassaftes. Diese Beobachtungen erlauben die Schlußfolgerung, daß die feedback Regulation der Pankreassekretion durch Trypsin über die Ausschüttung von CCK reguliert wird.

In einer Studie an Ratten durch *Lu et al.* [127] konnte indirekt das Vorhandensein eines CCK-releasing Peptids nachgewiesen werden, das vom Duodenum über cholinerge Wege freigesetzt wird. Weiterhin gelang es, das Molekulargewicht des Peptids zu bestimmen, das zwischen 1000 und 5000 Dalton liegt.

Auch die von *Miyasaka et al.* [128] durchgeführte Studie an Ratten unterstützten die Hypothese, daß ein Trypsin sensibles CCK-releasing Peptid im Darmsekret die Feedback-Regulation der Pankreassekretion bei Ratten übermittelt.

1993 untersuchten *Murayama et al.* [129] die CCK Plasmawerte von Ratten, bei denen ein operativer Verschuß entweder der Gallenwege alleine oder ein kombinierter Verschuß von Gallen und Pankreasgang erfolgte. Dieses Modell diente der Induzierung einer akuten Pankreatitis aufgrund der Obstruktion. Da die Entfernung von Gallensaft und Pankreassaft zu einer CCK- Erhöhung führt, mußte jetzt ebenfalls ein Anstieg zu verzeichnen sein. Der kombinierte Verschuß führte bei den Tieren zu einer akuten Pankreatitis und ging mit einem deutlichen Anstieg der CCK-Konzentration einher. Der alleinige Verschuß der Gallenwege führte zu niedrigeren CCK-Spiegeln, es kam jedoch nicht zu einer Pankreatitis. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, daß CCK eine Rolle bei der obstruktiven Pankreatitis spielt.

Toriumi et al. [130] zeigten bei Ratten, daß Octreotid bei durch Obstruktion ausgelöster akuter Pankreatitis den Anstieg der Plasma CCK-Werte begrenzte. Es kam zu einer Reduktion des Pankreasödems, jedoch nicht zu Veränderungen der histologischen Scores oder der Hyperamylasämie.

Eine Feedback-Regulation beim Menschen wurde erstmals von *Ihse et al.* [131] bei einem Patienten mit einem Karzinom des Oddisphinkters beschrieben. Durch den Tumor konnte kein Gallen- oder Pankreassekret in das Duodenum gelangen. Durch die Infusion von aktivem Gallenpankreassaft oder Trypsin in das Duodenum wurde ein starker Abfall der Pankreassekretion über eine im Ductus choledochus plazierte Sonde beobachtet. Die intraduodenale Infusion von mit SBTI behandeltem Pankreassaft konnte die Pankreassekretion nicht unterdrücken.

Untersuchungen an 12 gesunden Probanden durch *Owyang et al.* [132] zeigten, daß intraduodenale Gabe von Trypsin beim Menschen die Phenylalanin stimulierte Pankreassekretion unterdrückte. Auch die durch eine Mahlzeit stimulierte Pankreassekretion konnte inhibiert werden, was zeigt, daß der feedback Mechanismus der Pankreassekretion physiologisch wichtig ist. Die Pankreassekretionsunterdrückung konnte nicht mit Lipase oder Amylase erreicht werden. Signifikant erhöhte CCK-Plasmawerte konnten nach Gabe von Phenylalanin, Fettsäuren oder eine gemischte Mahlzeit beobachtet werden. Die intraduodenale Gabe von Trypsin reduzierte die CCK-Freisetzung dosisabhängig. Aus den Beobachtungen wurde hergeleitet, daß Trypsin auch beim Menschen die feedback Regulation der Pankreassekretion über eine herabgesetzte Freisetzung von CCK reguliert.

Shirohara et al. [133] bestimmten in einer Studie bei 17 Patienten mit akuter Pankreatitis die basalen Plasma CCK-Konzentrationen. Ursachen für die Pankreatitis waren: Gallensteine im Gallenpankreasgang, Alkohol, Zustand nach ERCP und idiopathische Ursache. Bei Patienten mit einer Gallensteinpankreatitis fanden sich signifikant höhere CCK-Plasmakonzentrationen im Vergleich zu den anderen Patienten. Es gab keinen Zusammenhang zwischen der Höhe des gemessenen CCKs und der Höhe der Pankreasenzyme im Serum, dem Schweregrad der Pankreatitis oder der Bilirubinkonzentration im Serum. Weiterhin wurden Patienten mit Cholezystolithiasis und Choledocholithiasis untersucht, wobei Patienten mit einer klinischen Symptomatik erhöhte CCK-Werte im Vergleich zu asymptomatischen Patienten hatten.

In einer Studie von *Räty et al.* [134] wurden die CCK-Spiegel bei Patienten nach ERCP bestimmt. Patienten, die eine Post-ERCP Pankreatitis entwickelten, zeigten einen frühen hohen Anstieg der CCK-Werte, die sich nach 24 h wieder normalisierten. Patienten mit einer Hyperamylasämie und unauffällige Post-ERCP Patienten zeigten keinen Anstieg der CCK-Werte, sondern im Gegenteil, sogar teilweise einen leichten Abfall der Serumspiegel.

Um nähere Informationen über die Wirkungsweise der Hemmung der Pankreasenzymsekretion von Octreotid zu gewinnen, untersuchten *Gullo et al.* [121] die Plasmaamino­säurenkonzentration vor und während der Stimulation der Pankreasenzymsekretion mit dem CCK-Analogen Cerulein. Die Infusion von Cerulein bewirkte einen signifikanten Abfall der Plasmaamino­säurekonzentration. Die subcutane Gabe von Octreotid hemmte in einer dosisabhängigen Beziehung diesen Plasmaamino­säureabfall. *Gullo* schlußfolgerte daraus, daß Octreotid über einen unbe­kannten Mechanismus direkt oder indirekt durch hormonelle oder neurogene Effekte durch eine Inhibition der Aufnahme von Plasmaamino­säuren an der Azinuszelle eine Verringerung der Synthese von Pankreasenzymen bewirkt.

Bei Patienten die eine segmentale Autotransplantation des kaudalen Pankreas erhielten und damit eine Ausschaltung des vagalen Systems hatten, wurde die postprandiale CCK-Sekretion von Octreotid dosisabhängig unterdrückt und korrelierte mit der Suppression der exokrinen Pankreassekretion [109]. Desweiteren wurde die Antwort auf Insulin signifikant reduziert. Zusätzlich ließ sich beobachten, daß die basale Pankreassekretion durch Octreotid signifikant reduziert wurde, die basale CCK Sekretion jedoch nicht durch Octreotid reduziert wurde. *Emoto et al.* ziehen aus diesen Ergebnissen die Schlußfolgerung, daß Octreotid indirekt auf Azinuszellen über die Suppression von CCK wirkt, aber auch einen direkten Einfluß auf die Azinuszellen zu haben scheint. Außerdem scheint es eine direkte Inhibierung der B-Zellen zu geben.

Aus diesen Studien leitete sich unsere auf die ERCP/EST bezogene Fragestellung ab, inwiefern sich die CCK-Spiegel bei Patienten, die postinterventionell mit einer ausgeprägten Enzym­entgleisung reagierten, veränderten. Hierdurch sollte die These einer obstuktionsbedingten Enzym­entgleisung untermauert werden. Zum anderen sollte die Wirkung von Octreotid in der von uns gewählten Dosierung auf die postinterventionellen CCK-Spiegel und die darunter beobach­ teten Enzymverläufe untersucht werden.

2.11 Überlegungen zur Dosierung von Octreotid im Rahmen der Studie

In den bereits aufgeführten Arbeiten wurde zur Wirkung von Octreotid auf die exokrine Pankreasfunktion eingegangen.

Octreotid wurde bisher in Dosierungen von 100 µg vor und nach ERCP und EST in kontrollierten Vorläuferstudien bei kleineren Patientenkollektiven untersucht [8, 135]. Hierbei wurde bei Betrachtung der Lipase und Amylaseaktivität eine signifikante Reduktion in der behandelten ERCP-Gruppe beobachtet, in der EST-Gruppe fand sich kein signifikanter Unterschied.

In einer kontrollierten Studie bei einem größeren Patientenkollektiv konnte kein positiver Effekt von Octreotid nach Gabe von 100 µg i.v. kurz vor der ERCP oder EST und 45 min nach dem Eingriff beobachtet werden [5, 32]. Es wurde im Gegenteil eine höhere Inzidenz an Entzündungsreaktionen in der Behandlungsgruppe beobachtet.

Hardt verabreichte in seiner ERCP/EST-Studie 100µg Octreotid s.c 30 min vor und 5 h nach der Untersuchung [59]. Es konnten bei EST-Patienten mildere Verläufe beobachtet werden mit signifikant niedrigeren Lipaseverläufen bei Patienten, die eine Post-ERCP Reaktion zeigten.

In einer Studie zur akuten Pankreatitis fand sich unter Anwendung einer höheren Dosierung von Octreotid (zunächst 250 µg s.c. und anschließend eine Dauerinfusion) eine Reduktion der Schwere der akuten Pankreatitis [136]. Dies deutet auf einen positiven Effekt bei Anwendung einer adäquaten Dosierung von Octreotid hin.

Durch *Testoni et al.* [34] konnte diese Beobachtung bei ERCP/EST-Patienten untermauert werden, die bei einem Vergleich der Anwendung von 100 µg und 200 µg Octreotid s.c. 30 min vor dem Eingriff bei 70 % der mit der höheren Dosierung behandelten Patienten normale Enzymwerte nach dem Eingriff beobachteten versus 25 % in der Vergleichsgruppe.

Bei Patienten nach Autotransplantation des caudalen Pankreas beobachteten *Emoto et al.* [109] eine signifikante Verminderung des Gesamtvolumen der basalen Pankreassekretion, der basalen Sekretion der Amylase und der Bicarbonat- und Lipasesekretion nach Gabe von 2,5µg/kg KG Octreotid s.c.

Gullo et al. [121] konnten eine dosisabhängige Verringerung der Plasmaamino­säureaufnahme durch die Azinuszellen des Pankreas nach Gabe von 12.5, 25 und 50 µg Octreotid nachweisen. Offenbar wird hierdurch eine Reduktion in der Synthese von Pankreasenzymen bewirkt.

In einer weiteren Studie konnten *Gullo et al.* [106] zeigen, daß der Hemmeffekt von 50 µg Octreotid auf die Pankreassekretion nach einer Mahlzeit über den vollen Beobachtungszeitraum von 8h anhält.

Auf der Grundlage der zitierten Arbeiten wurde das Applikationschema der hier vorgestellten Arbeit konzipiert. Bei einer ausreichenden Dosierung von Octreotid mit 200 µg s.c. und Beginn der Medikation bereits 12 h vor der ERCP/EST sollte ein maximaler Effekt von Octreotid bereits vor einer möglichen Pankreasschädigung im Rahmen der Untersuchung zu erwarten sein. Durch eine längere Gabe von Octreotid in der genannten Dosierung nach dem Eingriff sollte auch in dieser kritischen Phase nach eventuell stattgehabten Pankreasschädigung die Enzymsekretion und -synthese weiter inhibiert werden und eine maximale Protektion durch Octreotid erreicht werden.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Versuchsaufbau

Bei den in der Abteilung zur ERCP oder EST angemeldeten Patienten wurde am Vortag der Untersuchung eine Anamnese erhoben, sowie eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien (insulinabhängiger Diabetes mellitus, Alter < 18 a, Schwangerschaft, Stillzeit, bekannte Unverträglichkeit gegen Octreotid, bestehende akute Pankreatitis, Medikamenten/Drogenabhängigkeit) wurden alle in Frage kommenden Patienten über Sinn, Zweck, Ablauf und mögliche Risiken der vorgesehenen Studie aufgeklärt. Patienten, die nach der Aufklärung einer Teilnahme an der Studie zustimmten, gaben in schriftlicher Form ihr Einverständnis. Insgesamt wurden 98 Patienten in die Studie aufgenommen und nach einem zuvor festgesetzten Schema verblindet.

Um 22.00 Uhr am Vortag der Untersuchung erfolgte die erste subcutane Gabe von 200 µg Octreotid oder 200 µg Placebo (0.9 % NaCl), die im Weiteren alle 8 Stunden wiederholt wurde. Die letzte Gabe erfolgte nach 32 Stunden.

Die Gewinnung von Blutproben erfolgte am Vortag der Untersuchung vor der ersten Medikamentengabe (1, 2) sowie 40 min (1), 2 h (1), 6 h (1), 24 h (1, 2), 48 h (1, 2), und 72 h (1, 2) nach der Untersuchung. Hierbei wurde jeweils neben zu allen Zeitpunkten gewonnenem Blutserum zu den mit (1) gekennzeichneten Zeitpunkten Blutplasma, sowie zu den mit (2) gekennzeichneten Zeitpunkten EDTA-Blut gewonnen.

Die ERCP oder EST wurde jeweils vom selben Team und mit derselben technischen Ausstattung durchgeführt.

Nach Passage der Kardialie wurde zunächst das Magensekret abgesaugt. Im Duodenum liegend wurde vor der Papilla Vateri Duodenalsekret abgesaugt, mit Casein versetzt, und direkt auf Eis gelegt. Dies gelang bei 75 Patienten. Im Duodenalsekret wurden folgende Parameter bestimmt: pH, Gallensäuren, Amylase, Lipase und Elastase 1.

Während der ERCP/EST wurde dokumentiert : Art und Menge der verabreichten Medikamente, Dauer der Untersuchung, Anzahl der Pankreasganganspritzungen, Menge des verwendeten Kontrastmittels, Verlauf der Untersuchung, Abflußverhältnisse, Grad der chronischen Pankreatitis.

Im Serum wurden zu allen angegebenen Zeitpunkten bestimmt: Amylase, Lipase, Elastase 1, Serumamyloid A, C-Reaktives-Protein, α -1 Antitrypsin, α -2 Makroglobulin, PMN Elastase, Glucose, Calcium.

Zu den Zeitpunkten 24 h, 48 h und 72 h nach der Untersuchung, sowie am Vortag der Untersuchung erfolgte zusätzlich die Bestimmung von: Natrium, Kalium, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Gamma-Glutamyltranspeptidase, alkalische Phosphatase, direktes Bilirubin und Kreatinin. In den EDTA-Proben wurde zu den mit (2) gekennzeichneten Zeitpunkten ein Blutbild bestimmt. In den Blutplasmaproben wurde bei 13 Patienten mit einer Enzymtgleisung von Lipase > 1000 U/l nach ERCP/EST zu den mit (1) gekennzeichneten Zeitpunkten Cholezystokinin bestimmt.

Während der Blutentnahmen wurden die Patienten über ihr Befinden befragt und jeweils körperlich untersucht.

3.2 Patientenkollektiv

Unter Berücksichtigung der Ausschlußkriterien (insulinpflichtiger Diabetes mellitus, Alter < 18 Jahre, Schwangerschaft, Stillzeit, bekannte Unverträglichkeit gegen Octreotid, akute Pankreatitis, Medikamenten-/Drogenabhängigkeit) wurden nach Aufklärung und Vorliegen der schriftlichen Einwilligung der Patienten 98 Personen in die Studie aufgenommen. In drei Fällen kam es zu einer Medikamenten bzw. Placeboreaktion mit Rötung an der Injektionsstelle, Juckreiz, Magen-Darm-Beschwerden. Es handelte sich bei diesen Fällen nach Aufhebung der Verblindung um Nebenwirkungen nach Octreotidgabe, die bereits bekannt waren. Die Nebenwirkungen wurden gemeldet und die betroffenen Patienten aus der Studie herausgenommen. Ein weiterer Patient widerrief im Verlauf sein Einverständnis zur Teilnahme an der Studie und wurde als drop-out gewertet. Somit konnten Datensätze von 94 Patienten erhoben werden.

Einen Überblick über die wichtigsten anamnestischen Daten gibt folgende Tabelle:

Tab.6: Patientendaten

(*Geschlecht*: männlich = 0, weiblich = 1; *BMI* = body-mass-index; *Alkohol*: kein = 0, gelegentlich = 1, regelmäßig = 2, keine Angabe = 3; *Indikation*: Galle = 1, Pankreas = 2; *Diagnose*: Papillenstenose = 1, Choledocholithiasis = 2, Tumor = 3, primär sklerosierende Cholangitis = 4, Normalbefund = 5, chron. Pankreatitis = 6; *Maßnahme*: ERCP = 1, EST = 2; *Grad der chron. Pankreatitis nach Cambridge*: kein= 0, leicht= 1, mittel= 2, schwer= 3, Pankreas nicht dargestellt= 4)

Pat.-Nr.	Alter	Geschlecht	BMI	Alkohol	Indikation	Maßnahme	Diagnose	Cambridge
1	80	0	22,15	1	1	1	4	4
2	71	1	17,63	1	1	2	1	3
4	67	0	24,34	0	1	2	2	2
5	67	1	29,00	0	1	2	1	0
6	69	1	21,88	0	1	2	1	4
7	70	1	25,26	2	1	1	1	4
8	56	1	26,67	2	1	2	1	2
9	75	1	24,61	0	1	2	1	2
10	75	1	32,53	0	1	1	1	3
11	43	1	20,69	0	1	1	5	0
12	54	1	36,33	0	1	1	1	2
13	68	1	33,83	0	1	2	1	4
14	81	1	26,95	1	1	2	1	4
15	70	0	22,41	0	1	1	1	4
16	56	1	27,92	1	1	2	1	4
17	56	0	24,80	2	1	1	1	0
18	56	1	31,35	0	1	2	2	2
19	66	1	23,31	0	1	2	2	3
21	72	0	20,42	0	2	1	6	3
22	73	1	22,04	1	1	2	2	0
23	55	0	35,08	2	2	1	1	4
24	52	1	26,18	0	1	1	1	1
25	55	0	29,54	1	1	1	3	2
26	79	0	24,67	0	2	1	1	3

Pat.-Nr.	Alter	Geschlecht	BMI	Alkohol	Indikation	Maßnahme	Diagnose	Cambridge
27	38	1	18,75	0	1	1	5	1
28	54	1	20,89	1	1	2	3	4
29	65	1	22,31	0	2	1	2	4
30	69	1	32,04	0	1	2	3	4
31	58	0	31,55	1	1	2	2	2
32	56	1	23,80	1	2	2	3	2
33	69	0	29,02	1	1	2	1	2
34	51	1	24,39	0	2	1	6	1
35	57	0	27,45	2	1	2	2	0
36	41	0	20,50	2	2	2	1	3
37	58	0	26,03	2	1	1	6	2
38	31	0	27,44	1	2	2	1	1
40	54	0	19,25	2	1	2	1	3
41	59	1	22,41	1	2	2	1	3
42	21	1	18,69	0	1	1	1	1
43	71	1	22,76	2	1	1	6	1
44	72	1	20,62	1	1	1	3	0
45	54	0	24,61	1	2	1	5	2
46	63	1	25,64	1	1	1	4	2
47	66	0	21,68	1	1	2	3	4
48	68	0	21,45	1	2	2	5	2
49	71	1	30,42	1	2	1	1	1
50	74	0	28,37	0	1	2	2	2
51	60	0	24,91	1	2	2	1	0
52	79	0	22,60	1	2	2	3	4
53	59	1	23,73	0	1	2	1	4
54	74	0	24,09	0	1	1	1	2
55	64	1	30,10	1	1	2	1	0
56	81	0	21,22	0	2	2	1	1
57	61	1	27,89	1	1	1	5	1
58	44	0	26,03	1	1	2	1	2
59	88	1	16,41	0	1	2	2	4
60	56	0	26,47	0	1	2	1	2
61	76	1	29,38	1	1	2	1	0
62	25	0	31,52	1	2	2	1	4
63	49	0	15,52	0	2	2	1	0
64	50	0	21,01	0	1	2	1	0
65	75	1	28,08	1	1	1	2	4
66	77	1	32,45	0	1	1	2	4
67	47	0	23,85	2	2	2	1	2
68	18	0	26,87	3	1	2	1	2
69	53	1	27,82	0	1	2	1	4
70	73	1	30,41	0	1	2	1	4
71	37	0	24,86	2	1	1	1	3
72	70	0	24,34	0	1	2	2	4
73	63	1	26,22	0	1	1	1	2
74	76	1	26,44	1	1	2	1	4
75	57	1	26,56	1	1	2	1	2
76	53	1	27,64	0	1	2	1	1
77	74	0	31,25	0	1	1	1	4
78	58	1	30,86	0	1	2	1	4
79	62	1	22,06	0	1	2	1	0
80	38	1	19,26	1	1	2	1	4
81	63	0	34,60	0	1	2	1	2
82	69	1	17,58	0	2	2	1	3
83	67	1	28,01	1	1	2	1	2
84	57	1	28,20	1	1	2	1	4

Pat.-Nr.	Alter	Geschlecht	BMI	Alkohol	Indikation	Maßnahme	Diagnose	Cambridge
85	49	1	24,16	1	1	2	1	2
86	31	0	26,30	1	1	2	1	0
87	83	1	20,03	1	1	1	3	1
88	41	1	33,62	0	1	2	2	4
89	47	1	24,65	0	1	2	1	0
90	81	1	20,72	0	1	1	3	0
91	46	1	25,51	2	2	1	6	2
92	63	1	35,91	1	1	2	2	1
93	59	1	25,01	1	1	1	6	2
94	58	0	20,81	0	2	1	3	2
95	28	0	23,14	0	1	2	1	0
97	53	0	26,57	2	1	1	1	2
98	63	1	27,64	2	1	2	1	2

3.3 Durchführung der Endoskopischen Retrograden Cholangiopankreatikographie und Endoskopischen Sphinkterotomie

Die Patienten blieben 12 h vor und in der Regel bis 24 h nach der Untersuchung nüchtern. Sie erhielten vor der Untersuchung einen venösen Zugang, über den die Begleitmedikation bei der ERCP/EST injiziert wurde. Die ERCP/EST fand vormittags zwischen 9.00 Uhr und 11.00 Uhr statt. Zur Prämedikation wurde Diazepam, in seltenen Fällen Haloperidol verwendet. Die Dosis wurde hierbei individuell auf den Patienten angepaßt. Zur Darmrelaxation wurde Buscopan, in seltenen Fällen Glucagon eingesetzt.

Nach Passage der Kardia wurde zunächst das Magensekret abgesaugt. Im Duodenum liegend, wurde vor der Papille Duodenalsekret abgesaugt und direkt auf Eis gelegt. Nach Inspektion der Papille erfolgte das Anspritzen des Ductus choledochus und/oder des Ductus pankreaticus.

Die Untersuchung wurde stets von demselben Untersucherteam durchgeführt.

Als Duodenoskop diente ein Gerät der Marke Olympus JF IT 20 mit einer Kaltlichtquelle vom Typ Olympus CLV 10. Es kamen handelsübliche Sonden diverser Hersteller bei der ERCP zum Einsatz. Bei der Durchführung der EST wurde ein Martin ME 400 Erbotom unter Benutzung von Nadel- und Bogenpapillotomen eingesetzt. Als Kontrastmittel kam Ultravist 370, ein hochmolekulares, nicht-ionisches Iopromid der Firma Schering zur Anwendung. 80 mg

Gentamicin, die dem Kontrastmittel jeweils hinzugefügt wurden, dienten der Infektionsprophylaxe.

3.4 Statistische Methoden

Bei der statistischen Auswertung wurde das Standard-Software-Paket PC-Statistik, Version 4.01 verwendet [137]. Folgende statistische Verfahren kamen zur Anwendung:

Zum Vergleich der Verläufe der einzelnen Parameter wurden eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Meßwertwiederholung nach logarithmischer Transformation ($\log(x + 1)$) durchgeführt. Die logarithmische Transformierung erfolgte, um eine annähernde Normalverteilung der Daten zu erreichen, und somit die Effekte von Ausreißern zu minimieren. Nach Durchführung der Varianzanalyse wurden die entsprechenden Ergebnisse rücktransformiert. Die rücktransformierten Daten liegen den im Ergebnisteil dargestellten Abbildungen zugrunde. Da in manchen Fällen die formale Voraussetzung für die Varianzanalyse bei teilweise relativ kleinen Fallzahlen nicht ganz erfüllt werden konnte, wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit in diesen Fällen von 5 % auf 1 % herabgesetzt. Dieses Vorgehen entspricht allgemeinen Fachempfehlungen aufgrund von auf Monte-Carlo-Experimenten beruhenden empirischen Untersuchungen [137].

Zum Vergleich von Häufigkeiten bestimmter Merkmale in den verschiedenen Gruppen kamen nichtparametrische Tests zur Anwendung, wobei die nominalskalierte Merkmale bei größeren Tafeldimensionen mit dem Chi-Quadratetest, bei kleinerem Stichprobenumfang mit dem Fischer Test analysiert wurden [137, 138, 139]. Bei dem alleinigen Vergleich zweier Gruppen mit verhältnisskalierten Merkmalen wurde der nichtparametrische U-Test nach Mann und Whitney eingesetzt.

Als statistisch signifikant unterschiedlich wurden Gruppen angesehen, wenn der statistische Test unter Anwendung der Varianzanalyse bei großen Fallzahlen einen Wert von $p \leq 0,05$ und bei kleinen Fallzahlen einen Wert von $p \leq 0,01$ ergab.

3.5 Laborparameter

3.5.1 Bemerkungen zu den einzelnen Laborparametern

Die Anmerkungen zu den einzelnen Laborparametern sind, wenn nicht anders gekennzeichnet, zitiert nach *Thomas L, Labor und Diagnose* [140].

Lipase

Das Glykoprotein Lipase ist in der Lage, Triglyceridester langkettiger Fettsäuren zu hydrolysieren. Seinen Hauptursprung hat es in den Azinuszellen des Pankreas. *Clavien et al.* [141] konnten allerdings zeigen, daß auch der Magen, die Zunge und die Leber in der Lage sind, Lipase zu produzieren.

Bei der Lipase handelt es sich um einen allgemein anerkannten Marker der akuten Pankreasschädigung, bei der es im Rahmen des sogenannten „Speichelödems“ zum vermehrten Übertritt des Enzyms über das Pankreasinterstitium in den Blutkreislauf kommt [46]. Seitdem die Lipase durch geeignetere Meßverfahren zu einem Routineparameter geworden ist, haben verschiedenste Studien gezeigt, daß die Lipase eine hohe Sensitivität (74-100%) und Spezifität (97-99 %) bei einer akuten Pankreatitis besitzt [40, 41, 142, 143, 144].

Bei o.g. Angaben über Sensitivitäten und Spezifitäten bleibt allerdings zu berücksichtigen, daß bei den zitierten Studien in der Regel unterschiedliche Kriterien zur Diagnose der akuten Pankreatitis herangezogen wurden, die Festlegung der cut-off Werte differierte, der zeitliche Abstand zwischen Beginn der Symptomatik und der Aufnahme in die Studien stark variierte oder unterschiedliche Bestimmungsmethoden verwandt wurden, so daß die Schwankungen zwischen den Prozentangaben darin ihre Erklärung finden.

Die Frage nach einer diagnostischen Überlegenheit der Lipase gegenüber der Amylase ist Gegenstand zahlreicher Diskussionen, und obwohl sich ein Trend zur Lipase hin andeutet, ist darüber derzeit kein abschließendes Urteil möglich.

Amylase

Amylase, ein monomeres Protein aus 511 Aminosäuren, hat die Eigenschaft die 1,4-alpha-Bindungen polymerer Kohlenhydrate zu hydrolysieren, wobei Maltose entsteht. Wichtigste Entstehungsorte der Amylase sind zum einen die Azinuszellen des Pankreas (40% der Serumamylase) und zum anderen die salivären Drüsen (60 % der Serumamylase) [145]. In der Literatur fin-

det man Angaben zur Sensitivität der Amylase bei akuter Pankreatitis von 72-97% bei einer Spezifität von 95-99% [40, 41, 142, 143, 144]. Die geringe Spezifität erklärt sich zum einen daraus, daß es bei einigen nicht pankreatischen Erkrankungen zu Amylaseerhöhungen kommt wie z.B. bei akutem Abdomen, Parotitis, Niereninsuffizienz, Virushepatitis, Myokardinfarkt, Sarkoidose oder der Typhus abdominalis, und zum anderen pankreatitisbedingte Enzymveränderungen wegen des geringeren prozentuellen Anteils weniger auffällig sind. Da die Lipase bis vor einigen Jahren nur sehr aufwendig zu bestimmen war, spielte die Amylase klinisch und wissenschaftlich die wichtigere Rolle und findet sich in der Literatur auch heute noch als Leitenzym pankreatischer Veränderungen.

Elastase 1

Die Elastase 1 ist eine Protease, die ausschließlich im Pankreas synthetisiert wird. Im Blut bindet sie zu 90-93% an α -2 Makroglobulin und zu 7-10% an α -1 Proteinaseinhibitoren, vor allem α -1 Antitrypsin [146]. Sie weist spezifische elastolytische Eigenschaften auf und spielt darüber hinaus auch eine Schlüsselrolle bei der Entwicklung vaskulärer Komplikationen während einer akuten Pankreatitis [147]. Stark erhöhte Werte finden sich allerdings nicht nur bei der akuten Pankreatitis, sondern auch beim Pankreaskarzinom.

Neben der hohen Sensitivität von bis zu 100% und Spezifität zwischen 96 und 99% wurde weiterhin beschrieben, daß die Elastase 1 bei akuter Pankreatitis wesentlich länger erhöht bleibt als die Lipase oder Amylase [40, 144, 148, 149]. Dies trifft allerdings nur für die Bestimmung mittels RIA zu, da dieser nicht nur die freie, aktive Elastase 1 im Serum mißt, sondern auch die an Antiproteasen gebundene Elastase 1. Unter Anwendung des lediglich die freie Elastase 1 erfassenden ELISA zeigt sich ein paralleler Verlauf zur Amylase und Lipase. [43, 150]

Da die Elastase 1 eine interessante Alternative zu den etablierten Parametern Lipase und Amylase darstellt und auch schon in einigen anderen ERCP-Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen gemessen und bewertet wurde, wurde sie mit in die Laborwerteliste der vorliegenden Studie aufgenommen [43, 150, 151, 152].

α -1 Antitrypsin

Dieses Akut-Phase-Protein wird von den Hepatozyten, Alveolarmakrophagen und Monozyten gebildet. Seine Eigenschaften als Aktivitätshemmer von Serinproteasen lassen es zu den Proteinaseinhibitoren zählen. Es bildet Komplexe mit Trypsin, Chymotrypsin, pankreatischer und granulozytärer Elastase und führt so zu deren Elimination. Es wird angenommen, daß ein sich

entwickelndes Proteasen-Antiproteasen-Ungleichgewicht eine Rolle bei der Pathogenese der akuten Pankreatitis spielt.

Verschiedene Studien zeigten einen Anstieg des α -1 Antitrypsins bei akuter Pankreasschädigung, der um so stärker ausfiel, je schwerer die Entzündung war [153,154,155]. In vereinzelten Fällen wurde allerdings auch eine Erniedrigung des α -1 Antitrypsins beschrieben [156], die *Hörl et al.* [157] auch im Tierexperiment nachweisen konnten.

Uns interessierte das Verhalten des Parameters nach ERCP/EST, auch gerade im Hinblick auf die oben beschriebenen Wechselwirkungen mit der pankreatischen und der granulozytären Elastase.

α -2 Makroglobulin

α -2 Makroglobulin zählt nicht zu den Akut Phase-Proteinen wie das α -1 Antitrypsin, dennoch handelt es sich dabei um eine der wichtigsten Antiproteasen des menschlichen Organismus. Bei akuter Pankreatitis fällt der Serumwert, als Ausdruck eines erhöhten Verbrauchs im Sinne einer Komplexbildung mit freigesetzten pankreatischen Proteasen je nach Intensität der Entzündung signifikant ab. Der Parameter wurde daher vielfach zur Einschätzung des Schweregrades der akuten Pankreatitis herangezogen [158,159,160,153].

α -2 Makroglobulin wurde daher aus der gleichen Überlegung heraus in die Studie aufgenommen wie α -1 Antitrypsin.

C-reaktives Protein (CRP)

Das C-reaktive Protein ist das klassische Akut-Phase Protein und zeigt zuverlässig entzündliche Reaktionen an. Laut *Thomas* [140] sind CRP-Werte unter 10mg/l ohne Krankheitswert. Ansonsten korreliert die Höhe des CRP mit der Entzündungsaktivität und der involvierten entzündlichen Gewebemenge. Es wird in den Hepatozyten produziert und bei Entzündungen nach Stimulation durch aus Makrophagen stammendes Interleukin 6 vermehrt synthetisiert und ausgeschüttet. Durch diese Induktionskaskade erklärt sich das um etwa 24 h verzögerte Reagieren des CRP. Die Funktion des CRP liegt zum einen darin, bei Gewebeschäden potentiell toxisches Material zu binden, eventuell atoxisch zu machen und dessen Phagozytose einzuleiten. Außerdem bindet es an Mikroben und führt über Aktivierung der Makrophagen- und Komplementsysteme zu deren Eliminierung.

Das C-reaktive Protein wird auch bei der Diagnose- und Prognosefindung der akuten Pankreatitis eingesetzt [159,158,153,160,161]. Für uns war CRP interessant, da es sozusagen der Stan-

dardparameter für entzündliche Reaktionen ist, an dem sich alle anderen Marker messen lassen müssen. Insbesondere die Relation der einzelnen Indikatoren zueinander war von großem Interesse.

Serumamyloid-A (SAA)

SAA ist ein niedermolekulares Protein, welches von der Leber als Antwort auf Interleukin 1, Interleukin 6 und dem Tumornekrosefaktor gebildet wird. Bei Entzündungen des Lungengewebes ist es dem C-reaktiven-Protein als überlegen eingestuft worden. Uns interessierte das Verhalten des SAA bei pankreatischen Prozessen.

Polymorphkernige neutrophile Granulozytenelastase (PMN-Elastase)

Die PMN-Elastase ist eine lysosomale Proteinase und stammt aus polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten. Chemotaktisch aktivierte Granulozyten degranulieren rasch nach Phagozytose von Gewebematerial und setzen verschiedene Proteasen frei (Cathepsin B, D und G, Kollagenase und Elastase) [162,163]. Die Elastase ist sehr destruktiv und führt zur Endothelzellschädigung. Physiologische Inhibitoren sind das α -1 Antitrypsin und das α -2 Makroglobulin, welche mit der Elastase enzymatisch unwirksame Komplexe bilden.

Der klinische Nutzen der PMN-Elastase bei der akuten Pankreatitis liegt weniger in der Diagnosehilfe als vielmehr in der Möglichkeit, den Schweregrad der Entzündung abzuschätzen. Sie scheint diesbezüglich sogar den anderen Markern (CRP, α -1 Antitrypsin, α -2 Makroglobulin, Interleukin 6) überlegen [155,159,161,164].

Uns interessierte auch bei diesem Parameter sein Verhalten nach ERCP/EST und der eventuell daraus abzuleitende klinische Nutzen.

Cholezystokinin

Cholezystokinin wird in der Schleimhaut des Duodenums gebildet und ist neben Sekretin der stärkste Stimulator des exokrinen Pankreas. Daneben bewirkt es eine Kontraktion der Gallenblase. Cholezystokinin ist ein lineares Peptid, das als Preprohormon synthetisiert wird und über Proteasen in unterschiedliche Peptide mit jeweils demselben Carboxylende gespalten wird. Es besteht eine große Ähnlichkeit zu Gastrin. Neben CCK-8, dem wichtigsten Abkömmling, lassen sich CCK-33, 38 und 59 finden. CCK wird hauptsächlich durch Fette, Pro

teine, H^+ Ionen und Calcium aus dem Duodenum freigesetzt. Es erfolgt aber auch eine Regulation über das periphere und zentrale Nervensystem. Die Plasmahalbwertszeit von CCK beträgt beim Menschen ca. 2,5 min. Es wurden zwei Rezeptoren, die CCK binden, entdeckt. Zum einen der CCK_A Rezeptor, der sich vor allem an Pankreasazinuszellen findet, zum anderen der CCK_B Rezeptor, der auch als Gastrin Rezeptor fungiert und sich vor allem im Magen und Gehirn findet. Beide Rezeptoren sind G-Protein-gekoppelte Rezeptoren [134,165,166].

Uns interessiert die Frage, wie sich die CCK-Spiegel nach einer ERCP/EST entwickeln und ob Octreotid hierauf einen Einfluß haben würde.

Calcium

Es ist bekannt, daß es bei schwerer akuter Pankreatitis zu Hypokalzämien kommt. Die Symptomatik der Hypokalzämie tritt dabei allerdings in den Hintergrund. Die Ursachen für das absinkende Kalzium werden kontrovers diskutiert. Zum einen wird die Bildung von Kalkseifen in nekrotischem Gewebe genannt, aber auch generelle Verschiebungen im Elektrolythaushalt mit einem Shift des Kalziums von extra- nach intrazellulär werden postuliert. Ebenso wird einem sinkenden Magnesiumspiegel ein Einfluß auf den Parathormon-Kalzium-Haushalt zugeschrieben [167]. *Tulassay et al.* [42] zeigten bei 35 ERCP-Patienten schon nach 5 min einen signifikanten Kalziumabfall, der sich erst nach 24h wieder normalisierte.

Aus obigen Beobachtungen heraus, schien es sinnvoll, den Kalziumverlauf nach ERCP/EST auch in dieser Studie zu untersuchen.

Natrium

Die Bestimmung des Natriums erfolgte, um eventuelle Elektrolytverschiebungen im Blut zu erfassen, zum anderen diente es zur Erkennung, ob eingefrorene Proben nach Auftauen, korrekt durchmischt, der weiteren Analytik zugeführt wurden.

Kalium

Al-Hadeedi et al. [168] beschrieben eine Abnahme der Sauerstoffsättigung und daraus resultierend eine Abnahme des pH Wertes bei Patienten während ERCP. Dies könnte einen Einfluß auf den Austausch von Wasserstoff gegen Kaliumionen im Verlauf der ERCP/EST haben. Weiterhin würde man bei Änderung der Insulinsekretion Auswirkungen auf den Kaliumspiegel erwarten.

Glukose

Eine Hyperglykämie in Verbindung mit der entsprechenden Klinik ohne das Vorliegen eines Diabetes mellitus spricht für eine moderate bis schwere akute Pankreatitis. Nach wenigen Tagen tritt in der Regel ein Abfall der Glukosewerte ein, ansonsten muß man von einem schwereren Verlauf ausgehen. Der Anstieg ist wahrscheinlich begründet durch vermehrte Ausschüttung von Glucagon aus den alpha-Zellen bei akuter Pankreatitis [169].

Tulassay et al. [42] konnten unmittelbar nach ERCP einen Anstieg von Insulin, Glukagon und Cortison zeigen. Auch der Glukosewert stieg direkt nach ERCP über einen Zeitraum von 2h an.

Bilirubin

Bilirubin gibt Auskunft über die Metabolisierungsfunktion der Leber. Darüber hinaus hat es Einfluß auf einige Laboranalysen und spielt somit eine Rolle bei der Interpretation einzelner Parameter.

Kreatinin

Kreatinin ist ein Marker der Nierenfunktion. Diese ist bei der Beurteilung der Amylase und der Lipase aufgrund unterschiedlicher renaler Ausscheidung von Bedeutung.

Alkalische Phosphatase (APH)

APH ist ein membrangebundenes Zellenzym, was vornehmlich in Gallenwegsepithelien, Leberparenchym und Skelettsystem lokalisiert ist. Es ist daher ein sensibler Parameter für hepatobiliäre Erkrankungen, Cholestase und raumfordernde Leberprozesse.

L- γ - Glutamyl-Transferase (GGT)

Die GGT ist ebenso wie die APH ein sehr sensibler Marker für Leber- und Gallenerkrankungen. Ebenso sollte eine durch Alkoholkonsum induzierte mögliche Erhöhung der GGT bei der Auswertung Berücksichtigung finden.

Aspartat-Aminotransferase (= Glutamatoxalacetattransaminase = GOT) und Alanin-Aminotransferase (= Glutamatpyruvattransaminase = GPT)

Diese beiden Leberzellenzyme dienen durch ihren unterschiedlichen mitochondrialen Anteil zur genaueren Abschätzung eines hepatozellulären Schadens. Wie die APH und die GGT wurden sie aufgrund der häufigen Cholestasekomponente bei den ERCP Patienten mitbestimmt.

Blutbild

Das Blutbild hat klinische Bedeutung bei der Überwachung der Patienten. Die Leukozytenzahl ist ein wichtiger Indikator für Infektionen, aber auch für Entzündungen und Gewebsnekrosen. Im Rahmen einer akuten Pankreatitis ist eine moderate bis fulminante Leukozytose die Regel [169]. *Lasson et al.* [170] konnten allerdings keinen prognostischen Nutzen der Leukozytenzahl für die akute Pankreatitis finden.

Uns interessierten die Leukozyten im Hinblick auf ihr Verhalten nach ERCP/EST und ihr Zusammenspiel mit den anderen Entzündungsmarkern.

3.5.2 Laboranalytische Methoden

Die Angaben zu den Meßmethoden und Normbereichen entsprechen, wenn nicht anders angegeben, den Informationen der Hersteller oder *Thomas L, Labor und Diagnose* [140].

Serum

Die Blutproben wurden 10 min bei 6500 U/min zentrifugiert und das gewonnene Serum in 7 Fraktionen bis zur Weiterverarbeitung bei -70 Grad Celsius eingefroren.

Fraktion 1 wurde im Zentrallabor der Universitätsklinik Gießen (Leitung Prof. Dr. Katz) durch Herrn Dr. Temme analysiert.

Lipase

Die Messung erfolgte nach der turbidimetrischen Methode von Ziegenhorn et al. mit dem Monotest 10 der Firma Boehringer Mannheim am BM/Hitachi 717. Bei diesem Test katalysiert Lipase die Umsetzung von Triolin und H₂O₂ zu Monoglycerid und Ölsäure. Die Trübungsabnahme wird im UV-Bereich gemessen.

Probenmaterial: Serum, Heparinplasma

Referenzwert bei 25 °C: ≤ 190 U/l

Verdünnungsgrenze 700U/l

Störfaktoren: Hämolyse mit Hämoglobin >200mg/dl und Bilirubin >20mg/dl im Serum

Amylase

Die Bestimmung erfolgte mit dem Testomar-Amylase der Firma Behring. Dabei wird die Extinktionszunahme der amylasekatalysierten Umsetzung von p-Nitrophenylmaltopentaosid/-hexaosid zu Nitrophenol bei 405 nm gemessen.

Probenmaterial: Serum, Heparin-Plasma, Urin

Referenzbereich bei 25 °C: 10-53 U/l

Störfaktoren: Hämolyse mit Hämoglobin >100mg/dl, Glukose > 33 mmol/dl

Aspartat-Aminotransferase (AST)

Die Bestimmung erfolgte nach der optimierten Standardmethode der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie (DGKC) am BM/Hitachi 717. Bei dem UV-Test führt eine Umsetzung von Aspartat durch AST und infolge durch Malat-Dehydrogenase zu einer spektrometrisch meßbaren Abnahme von NADH.

Probenmaterial: Serum, EDTA-Plasma, Heparin-Plasma

Referenzwerte bei 25 °C: Männer: ≤ 18 U/l

Frauen: ≤ 15 U/l

Alanin-Aminotransferase (ALT)

Die Bestimmung erfolgte nach der optimierten Standardmethode der DGKC am BM/Hitachi 717. Bei dem UV-Test führt eine Umsetzung von L-Alanin durch ALT und infolge durch Laktat-Dehydrogenase zu einer spektrometrisch meßbaren Abnahme von NADH.

Probenmaterial: Serum, EDTA-Plasma, Heparin-Plasma

Referenzwerte bei 25 °C: Männer: ≤ 22 U/l

Frauen: ≤ 17 U/l

L- γ- Glutamyl-Transferase (GGT)

Die Bestimmung erfolgte nach der Methode von Szasz und Persijn et al. mit Reagenzien der Firma Boehringer Mannheim am BM/Hitachi 717. Hierbei führt eine Substratumsetzung durch γ-GT zu einer spektrometrisch meßbaren Nitrobenzoat-Verbindung.

Probenmaterial: Serum, EDTA-Plasma, Heparin-Plasma

Referenzbereich bei 25 °C: Männer: 6-28 U/l

Frauen: 4-18 U/l

Alkalische Phosphatase (APH)

Die Bestimmung erfolgte nach der optimierten Standardmethode der DGKC am BM/Hitachi 717. Bei dem Test führt eine durch APH katalysierte Umsetzung von p-Nitrophenylphosphat zu Phosphat und spektrometrisch meßbarem p-Nitrophenol.

Probenmaterial: Serum, Heparin-Plasma

Referenzwerte bei 25 °C: 60-170 U/l

Kreatinin

Die Bestimmung erfolgte nach der Jaffe-Methode am BM/Hitachi 717. Bei diesem kinetischen Test bildet Kreatinin in alkalischer Lösung mit Pikrat einen Farbkomplex. Gemessen wird die Geschwindigkeit der Farbstoffentwicklung.

Probenmaterial: Serum, Heparin-Plasma

Referenzbereich: Männer: 0,6-1,1 mg/dl

Frauen: 0,5-0,9 mg/dl

Bilirubin

Die Bestimmung erfolgte nach der DPD-Methode für die Bestimmung des Gesamtbilirubin am BM/Hitachi 717. Gesamtbilirubin wird dabei mit einer Diazoniumverbindung zu dem entsprechenden Azobilirubin gekuppelt und spektrometrisch gemessen.

Probenmaterial: Serum, Heparin-Plasma, EDTA-Plasma

Referenzwert: < 1,0 mg/dl

Natrium

Die Bestimmung erfolgte mittels einer ionensensitiven Elektrode (ISE) am BM/Hitachi 717. Dabei wird die Spannungsdifferenz zwischen einer normierten Lösung in der Elektrode und dem umgebenden Medium gemessen.

Probenmaterial: Serum

Referenzbereich: 135-145 mmol/l

Kalium

Die Bestimmung erfolgte ebenfalls mit der bei Natrium beschriebenen ISE-Methode.

Probenmaterial: Serum

Referenzbereich: 3,6-4,4 mmol

Calcium

Die Bestimmung erfolgte photometrisch nach der o-Kresolphthalein-Komplexon-Methode am BM/Hitachi 717. Dabei bildet Ca^{2+} mit dem Komplex in alkalischer Lösung einen violetten Komplex.

Probenmaterial: Serum, Heparin-Plasma

Referenzbereich: 2,0-2,6 mmol/l

Glukose

Die Bestimmung erfolgte nach der Hexokinase/Glukose-6-P-Dehydrogenase-Methode am BM/Hitachi 717. Hierbei katalysieren Hexokinase und G6P-DH die Umsetzung von Glukose und ATP zu Gluconat-6-P und NADPH^+H^+ , welches spektrometrisch bei 340nm gemessen wird.

Probenmaterial: Blut, Serum, Heparin-Plasma, EDTA-Plasma

Referenzbereich: 76-110 mg/dl für Serum

C-reaktives Protein (CRP)

Die Bestimmung erfolgte durch Immunnephelometrie mit Reagenzien der Firma Behring. Dabei bildet CRP in einer immunochemischen Reaktion mit spezifischen Antikörpern Komplexe, an denen eingestrahktes Licht gestreut wird. Der gemessene Streulichtanteil entspricht der CRP-Konzentration.

Probenmaterial: Serum

Referenzwert: 5,0 mg/l

α -1 Antitrypsin

Die Bestimmung erfolgte analog der Methode für C-reaktives Protein.

Probenmaterial: Serum

Referenzbereich: 0,92-2,00 g/l

α -2 Makroglobulin

Die Bestimmung erfolgte analog der Methode für C-reaktives Protein.

Probenmaterial: Serum

Referenzbereich: Männer: 1,1-2,5 g/l

Frauen: 1,3-3,0 g/l

Fraktion 2 und 3 wurde im Gastroenterologischen Labor der Medizinischen Klinik III und Poliklinik der Universität Gießen (Leitung Prof. Dr. Klör) bezüglich ihres Elastase1-Gehaltes und Serumamyloid-A-Gehaltes analysiert.

Elastase 1

Die Bestimmung erfolgte mit dem „ELISA-Pankreatische Elastase 1 Serum Test“ der Firma ScheBo-Tech GmbH. Der Nachweis der an Beschichtungsantikörper gebundenen Elastase 1 erfolgt mittels Biotin-markierten monoklonalen Antikörpern, anschließendem Substratumsatz von ABTS und photometrischer Messung des oxidierten ABTS bei 405 nm.

Probenmaterial: Serum

Referenzwert: < 3,5 ng/ml

Serumamyloid-A

Die Bestimmung erfolgte mit dem „Serum Amyloid A ELISA“ der Firma LABOSERV. Dabei erfolgte die Inkubation des an stationäre Antikörper gebundenen SAA mit AP-konjugierten monoklonalen anti-SAA Antikörpern, anschließendem PNPP-Substratumsatzes und photometrischer Messung des entstehenden Farbkomplexes. Dessen Intensität ist proportional zur SAA-Konzentration.

Probenmaterial: Serum

Referenzwert: < 10 μ g/ml

EDTA-Blut

Aus der ersten Probe wurde zu den entsprechenden Zeitpunkten direkt ein Blutbild im Zentrallabor der Universitätsklinik Gießen bestimmt.

Blutbild

Das Blutbild wurde durch automatische Messung am Sysmax 800 der Firma TOA bestimmt.

Probenmaterial: EDTA-Blut

Referenzbereich für Leukozyten: 4,0-11,0 10⁹/l

Erythrozyten: Männer: 4,0-6,0 10¹²/l

Frauen: 3,5-5,0 10¹²/l

Hämatokrit: Männer: 42-52%

Frauen: 37-47%

Hämoglobin: Männer: 140-180 g/l

Frauen: 120-160 g/l

Die zweite Probe wurde zur Plasmagewinnung 10 min bei 3000 U/min zentrifugiert und das Plasma in 2 Fraktionen bei -70 Grad Celsius nach Zugabe von Trasylol eingefroren.

Fraktion 1 wurde im Zentrallabor der Universitätsklinik Gießen (Leitung Prof. Dr. Katz) durch Herrn Dr. Temme hinsichtlich ihres PMN-Elastase-Gehaltes analysiert.

PMN-Elastase

Die Bestimmung erfolgte mit einem heterogenen Enzymimmunoassay der Firma MERCK. Dabei werden bei erster Inkubation stationäre Antikörper und bei zweiter Inkubation mit alkalischer Phosphatase markierte AK benutzt, deren verbliebene enzymatische Aktivität der gebundenen AP nach Auswaschen photometrisch bestimmt wird.

Probenmaterial: EDTA-Plasma, Citrat-Plasma

Referenzbereich: 12-32 µg/l

Störfaktoren: Schütteln, verspätetes zentrifugieren

Fraktion 2 wurde an der Universitätsklinik Göttingen im Labor von Prof. Dr. R. Nüestede analysiert.

Cholecystokinin

Die Bestimmung erfolgte mittels eines Radioimmunoassays mit spezifischem CCK-Antikörper, der keine Kreuzaktivität mit Gastrin aufweist [171].

Probematerial: EDTA-Plasma

Referenzbereich: < 2 pg/ml

Duodenalsekret

Das während der ERCP/EST gewonnene Duodenalsekret wurde direkt auf Eis gelegt. Nach Zusatz von 33,5 mg/ml Casein und sorgfältiger Durchmischung erfolgte die Aufteilung in 4 Fraktionen und Lagerung bei - 70 Grad Celcius [172].

Fraktion 1,2 und 3 wurde im Gastroenterologischen Labor der Medizinischen Poliklinik (Leitung Prof. Dr. Klör) analysiert.

Elastase 1

Die Bestimmung erfolgte mit dem „ELISA-Pankreatische Elastase 1 Serum Test“ der Firma ScheBo-Tech GmbH. Der Nachweis der an Beschichtungsantikörper gebundenen Elastase 1 erfolgte mittels Biotin-markierten monoklonalen Antikörpern, anschließendem Substratumsatz von ABTS und photometrischer Messung des oxidierten ABTS bei 405 nm.

Amylase

Es wurde die Extinktionszunahme der amylasekatalysierten Umsetzung von p-Nitrophenylmaltopentaosid/-hexaosid zu Nitrophenol bei 405 nm gemessen.

Lipase

Die Messung erfolgte nach der turbidimetrischen Methode von Ziegenhorn et al.. Bei diesem Test katalysiert Lipase die Umsetzung von Triolin und H₂O₂ zu Monoglycerid und Ölsäure. Die Trübungsabnahme wird im UV-Bereich gemessen.

3.6 Votum der Ethik-Kommission

Die Ethikkommission des Fachbereichs Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen hat den Antrag zur vorliegenden Studie behandelt und erklärt, daß gegen die Durchführung keine juristischen oder ärztlich-ethischen Bedenken bestehen.

4 DATENANALYSE UND ERGEBNISSE

Die Darstellung der Ergebnisse soll im wesentlichen anhand der Kurvenverläufe in den Abbildungen erfolgen. Die zugehörigen Mittelwerte sind im Anhang gesondert aufgeführt. Einige Parameter konnten nicht zu allen Zeitpunkten bestimmt werden. In diesen Fällen kann es vorkommen, daß die Zahl der tatsächlich bezüglich dieser Parameter untersuchten Patienten von der für die Untergruppen angegebenen abweicht. Die korrekten Fallzahlen sind jeweils in den Abbildungen angegeben.

4.1 Strukturmerkmale

Vor Beginn der statistischen Auswertung erfolgte die Analyse folgender Strukturmerkmale der Octreotidgruppe und Placebogruppe, um eine Aussage zur Strukturgleichheit zu treffen und um beide Gruppen näher zu beschreiben: Alter, Geschlecht, Body-mass-index (BMI), Art der Untersuchung, Schmerzmittelgabe und Papillenstenose.

Tab.7: Strukturmerkmale der Gesamtgruppe

	Octreotid Gruppe (n = 47)	Placebo Gruppe (n = 47)
Alter – Jahren	61 ± 16	59 ± 13
Geschlecht – m/w	21/26	17/30
BMI	24,9 ± 4,9	26,3 ± 4,5
Untersuchung – ERCP/EST	18/29	17/30
Schmerzmittelgabe – Anzahl (%)	10 (21)	16 (34)
Papillenstenose – ja/nein	31/16	27/20

BMI = KG/Körpergröße²
± Standardabweichung

Bezüglich der oben genannten Merkmale fanden sich keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$). Auch nach Analyse der Untergruppe ERCP Patienten und EST Patienten konnte kein Unterschied festgestellt werden. Somit liegt eine Strukturgleichheit der Gruppen vor.

Wie bereits in dem Kapitel zur Pathophysiologie der Post-ERCP/EST Pankreatitis beschrieben, können untersucherbedingte Faktoren wie Dauer der Untersuchung, Anzahl der Pankreasintubationen, Kontrastmittelgabe in das Pankreas und Precut Sphinkterotomie einen Einfluß auf den Verlauf haben. Deshalb muß auch hier eine Stukturgleichheit der gewonnen Daten in den untersuchten Gruppen vorliegen.

Tab.8: Untersucherbedingte Faktoren in der Gesamtgruppe

	Octreotid Gruppe (n = 47)	Placebogruppe (n = 47)
Kontrastmittelgesamtmenge – ml	7 ± 7	9 ± 6
Kontrastmittel Pankreas – ml	1,5 ± 1,4	1,4 ± 1,6
Pankreasintubationen – Anzahl	3 ± 4	3 ± 3
Dauer der Untersuchung – min	34 ± 22	38 ± 27
Precutspinkterotomie – Anzahl (%)	9 (19,1)	10 (21,3)

± Standardabweichung

Weder in der Gesamtgruppe noch in den Untergruppen fand sich ein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) bzgl. der untersuchten Parameter, womit auch hier eine Strukturgleichheit der Daten vorliegt.

Insgesamt erhielten 47 Patienten Octreotid und 47 Patienten Placebo randomisiert und doppelt verblindet. Bei 35 Patienten wurde eine ERCP durchgeführt, 59 Patienten erhielten zusätzlich eine EST. Die Anzahl der durchgeführten ERCP- und EST-Untersuchungen, aufgeschlüsselt nach Therapiegruppe, betrug wie folgt:

Tab.9: Durchgeführte Untersuchungen in der Gesamtgruppe

	Octreotid Gruppe	Placebo Gruppe
ERCP – n	18/47	17/47
EST – n	29/47	30/47

Häufigkeit der Diagnose Post-ERCP/EST Pankreatitis

Untersucht man die Häufigkeit von Pankreatitiden nach ERCP und EST, so ist festzuhalten, daß die Definition der Pankreatitis nicht nur durch Amylase und Lipaseentgleisungen sowie der Klinik bestimmt wird, sondern auch Faktoren wie CT-Befunde, Sonographiebefunde und andere Laboruntersuchungen einen Einfluß haben [173]. Hierdurch lassen sich die unterschiedlichen Pankreatitisdefinitionen und unterschiedlichen Definitionen der Pankreasschädigung erklären.

Häufigkeit der Diagnose Post-ERCP/EST Pankreatitis in der Gesamtgruppe

Unter Anwendung der Definition des Consensuspapiers (d.h. Amylaseerhöhung über das 3fache der Norm und Schmerzen über 24h und/oder zusätzliche Verabreichung von Schmerzmitteln [17]), entwickelten 4,3 % der Patienten der Gesamtgruppe eine Pankreatitis. Wendet

man die Definition Lipase größer 3facher oberer Normbereich und Abdominalschmerzen über 24 h und/oder zusätzliche Verabreichung von Schmerzmitteln an [14, 41, 43], so entwickelten 9,6 % der Patienten eine Post-ERCP/EST Pankreatitis.

Tab.10: Pankreatitisdefinition: Amylase>3fache Norm und Schmerzen über 24 h

	Octreotid Gruppe (n = 47)	Placebo Gruppe (n = 47)
Pankreatitis – Anzahl (%)	2 (4,3)	2 (4,3)

Pankreatitisdefinition: Lipase>3fache Norm und Schmerzen über 24 h

	Octreotid Gruppe (n = 47)	Placebo Gruppe (n = 47)
Pankreatitis – Anzahl (%)	6 (12,8)	3 (6,4)

Die Tabelle zeigt, daß die Inzidenz der ERCP/EST induzierten Pankreatitiden in Abhängigkeit von der angewendeten Definition erheblich schwanken kann.

Wie die folgende Tabelle zeigt, kam es in der EST-Gruppe häufiger zu Pankreatitiden als in der ERCP-Gruppe. Dies liegt in der invasiveren Untersuchung begründet. Der Einsatz von Octreotid konnte die Häufigkeit des Auftretens einer Post-ERCP/EST Pankreatitis nicht signifikant beeinflussen.

Tab.11: Pankreatitisdefinition: Amylase>3fache Norm und Schmerz über 24h

ERCP Patienten	Octreotid Gruppe (n = 18)	Placebo Gruppe (n = 17)
Pankreatitis – Anzahl (%)	0 (0)	0 (0)

EST Patienten	Octreotid Gruppe (n = 29)	Placebo Gruppe (n = 30)
Pankreatitis – Anzahl (%)	2 (6,9)	2 (6,7)

Tab.12: Pankreatitisdefinition: Lipase>3fache Norm und Schmerz über 24h

ERCP Patienten	Octreotid Gruppe (n = 18)	Placebo Gruppe (n = 17)
Pankreatitis – Anzahl (%)	2 (11,1)	0

EST Patienten	Octreotid Gruppe (n = 29)	Placebo Gruppe (n = 30)
Pankreatitis – Anzahl (%)	4 (13,8)	3 (10)

Im Weiteren sollen die Verläufe der einzelnen Laborparameter analysiert werden und auf interessante Verläufe näher eingegangen werden.

Vergleich der Gesamtgruppen bezüglich aller untersuchten Laborparameter

Wegen der Vielzahl der untersuchten Parameter werden die Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Meßwertwiederholung zunächst in Tabelle 13 aufgeführt.

Tab.13: Zweifaktorielle Varianzanalyse mit Meßwertwiederholung: Verläufe der einzelnen Parameter in den beiden Therapiegruppen (Octreotid n= 47; Placebo n= 47)

Parameter	Ergebnis des stat. Test p=	Sign. Unterschied * $p \leq 0.05$
Lipaseverlauf	0,1	ns
Amylaseverlauf	0,03	* $p \leq 0.05$
Elastase 1verlauf	0,03	* $p \leq 0.05$
C-reaktives Protein Verlauf	0,72	ns
Serumamyloid A Verlauf	0,84	ns
PMN-Verlauf	0,53	ns
α - 2 Makroglobulinverlauf	0,56	ns
α - 1 Antitrypsinverlauf	0,01	* $p \leq 0.05$
Leukozytenverlauf	0,49	ns
GOT-Verlauf	0,96	ns
GPT-Verlauf	0,63	ns
GGT-Verlauf	0,16	ns
APH-Verlauf	0,40	ns
Kreatininverlauf	0,12	ns
Bilirubinverlauf	0,80	ns
Kaliumverlauf	0,98	ns
Calciumverlauf	0,60	ns

ns = nicht signifikant

Zunächst soll der zeitliche Verlauf der Pankreasenzyme Amylase, Lipase sowie der Elastase 1 betrachtet werden. In der Octreotidgruppe kommt es zu einer stärkeren Enzymentgleisung im Vergleich zur Placebogruppe, die sich im Falle der Amylase und Elastase sogar signifikant unterscheidet. Der Peak liegt bei allen Pankreasenzymen bei 6 Stunden. Diese Beobachtung deckt sich mit anderen Studien, die Enzymverläufe nach ERCP/EST analysierten [43, 151]. Die Ausgangswerte liegen in beiden Gruppen auf dem gleichen Niveau und werden nach 72 h annähernd wieder erreicht. Betrachtet man den Amylaseverlauf, so liegt der Wertebereich im Mittel in bei-

den Gruppen unterhalb einer 3-fachen Erhöhung über der Norm. Im zeitlichen Verlauf der Lipase werden im Mittel in der Octreotidgruppe Werte größer der 3-fachen Norm erreicht, während sich der Kurvenverlauf in der Placebogruppe in der Norm bewegt. Bei der Elastase verhält es sich ähnlich.

Bei den Entzündungsparametern CRP und SAA findet sich kein auffälliger Unterschied im zeitlichen Kurvenverlauf. Ausgehend von einem erhöhten Ausgangsniveau in beiden Gruppen, kommt es zum Zeitpunkt 24 h hin zum Anstieg des CRP und des SAA. Zum Zeitpunkt 72 h hin fallen die Werte wieder ab, erreichen jedoch noch nicht das Ausgangsniveau.

Der Verlauf der α -1 Antitrypsinwerte in der Placebogruppe liegt signifikant über dem der Octreotid Gruppe. Allerdings sind bereits die Ausgangswerte der beiden Gruppen auf einem signifikant unterschiedlichen Niveau, das sie im weiteren Verlauf auch beibehalten. Nach der ERCP/EST kommt es zu einem Abfall des α -1 Antitrypsins. Nach 72h wird wieder das Ausgangsniveau erreicht. *Weber* [58] konnte in seiner Studie zum Verlauf von Laborparametern nach ERCP/EST ebenfalls einen Abfall der α -1 Antitrypsinwerte beobachten. Erklärt werden kann der Abfall durch den Bedarf an Antiproteasen bei Freisetzen von Trypsin und Elastase 1 im Rahmen einer Pankreasschädigung durch die ERCP/EST [58].

Bedingt durch den langen Nachbeobachtungszeitraum bis 72 h nach der Untersuchung, konnten nicht bei allen Patienten sämtliche Laborwerte erhoben werden, da einige Patienten bereits vor Abschluß der Nachbeobachtung entlassen wurden.

Abb. 1 Amylaseverlauf der Gesamtgruppe

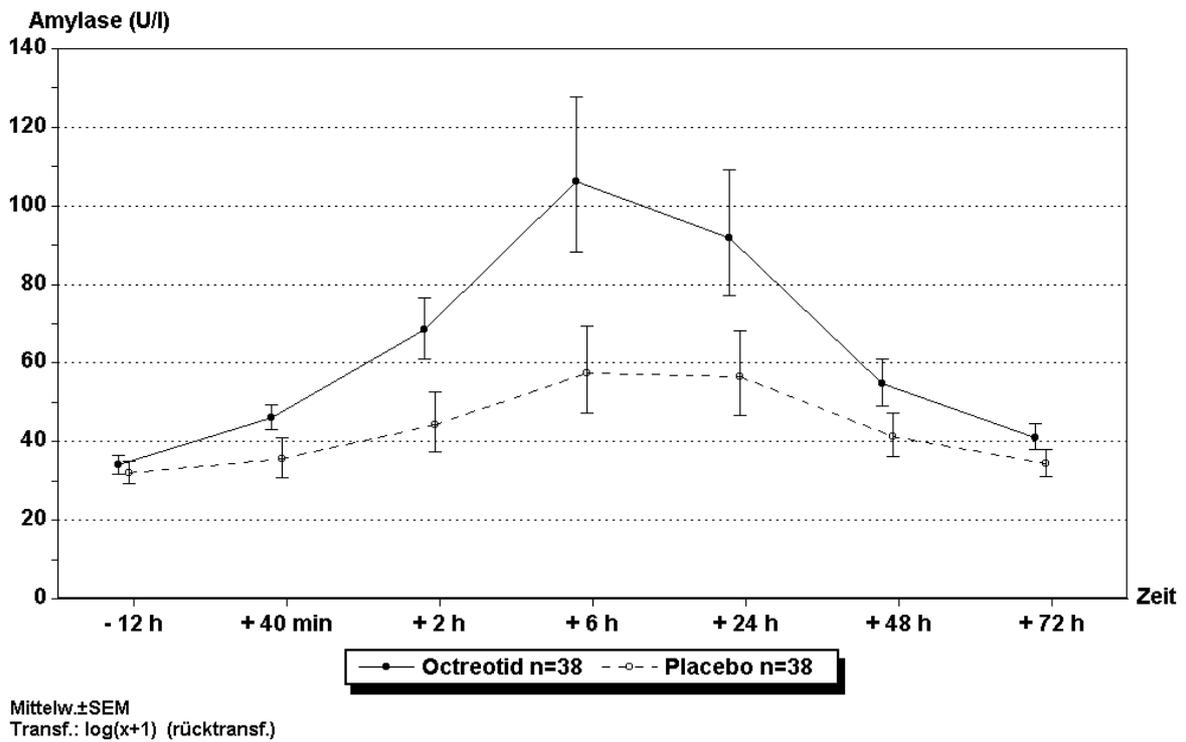


Abb. 2 Lipaseverlauf der Gesamtgruppe

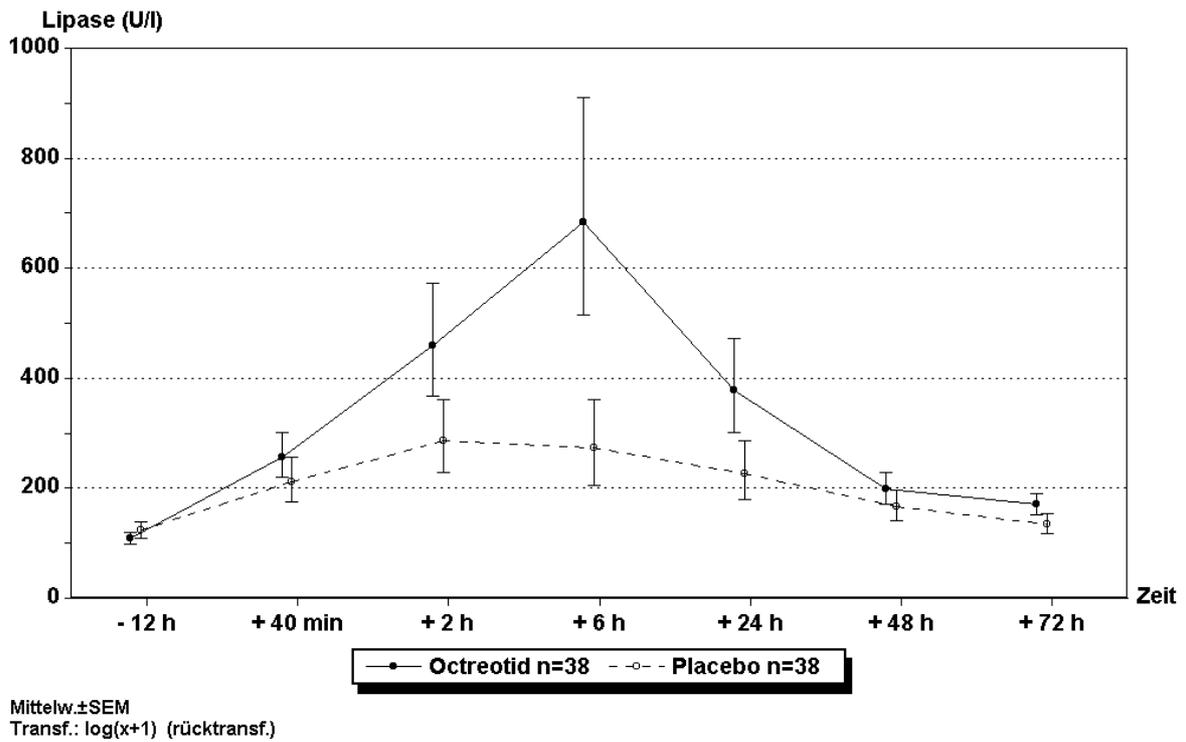


Abb. 3 Elastase 1 Verlauf der Gesamtgruppe

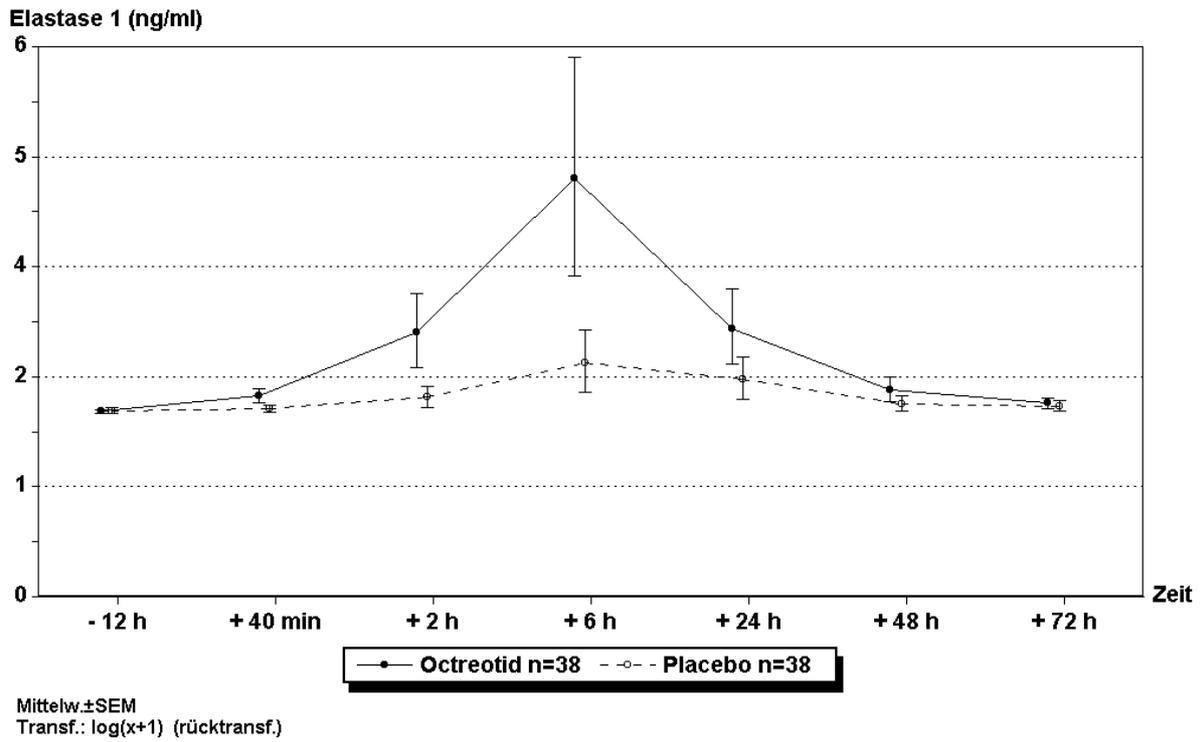


Abb. 4 CRP-Verlauf der Gesamtgruppe

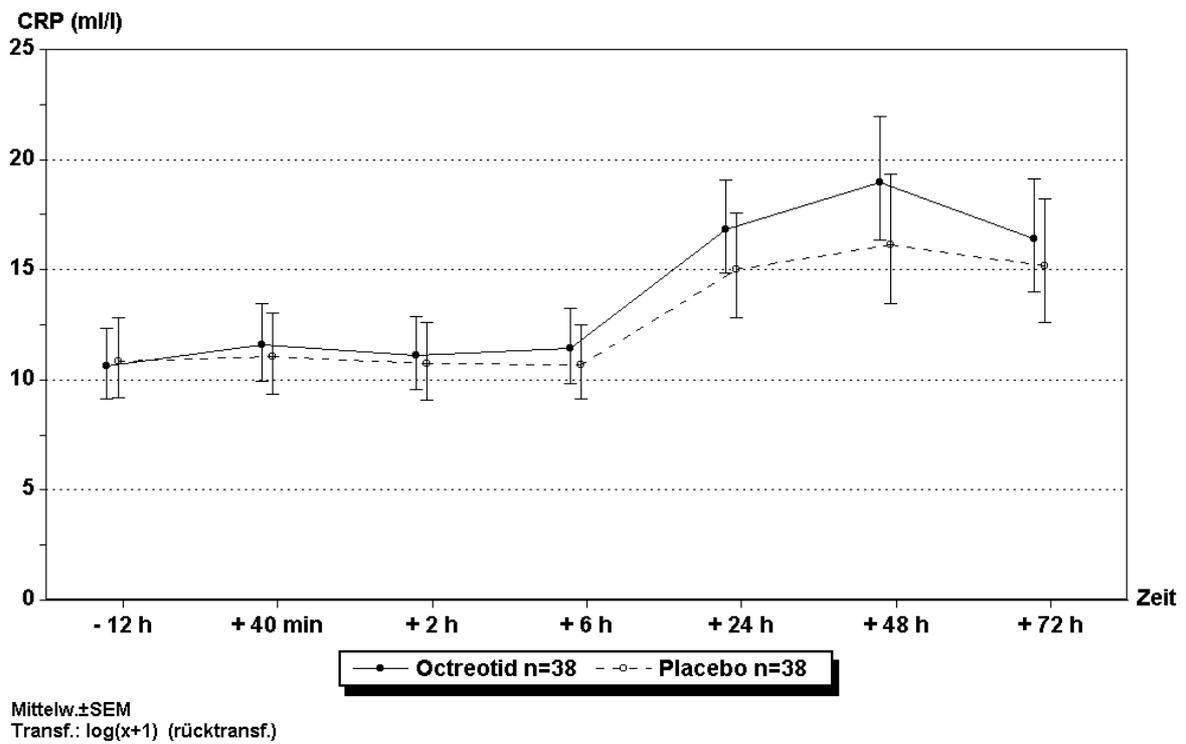


Abb. 5 SAA-Verlauf der Gesamtgruppe

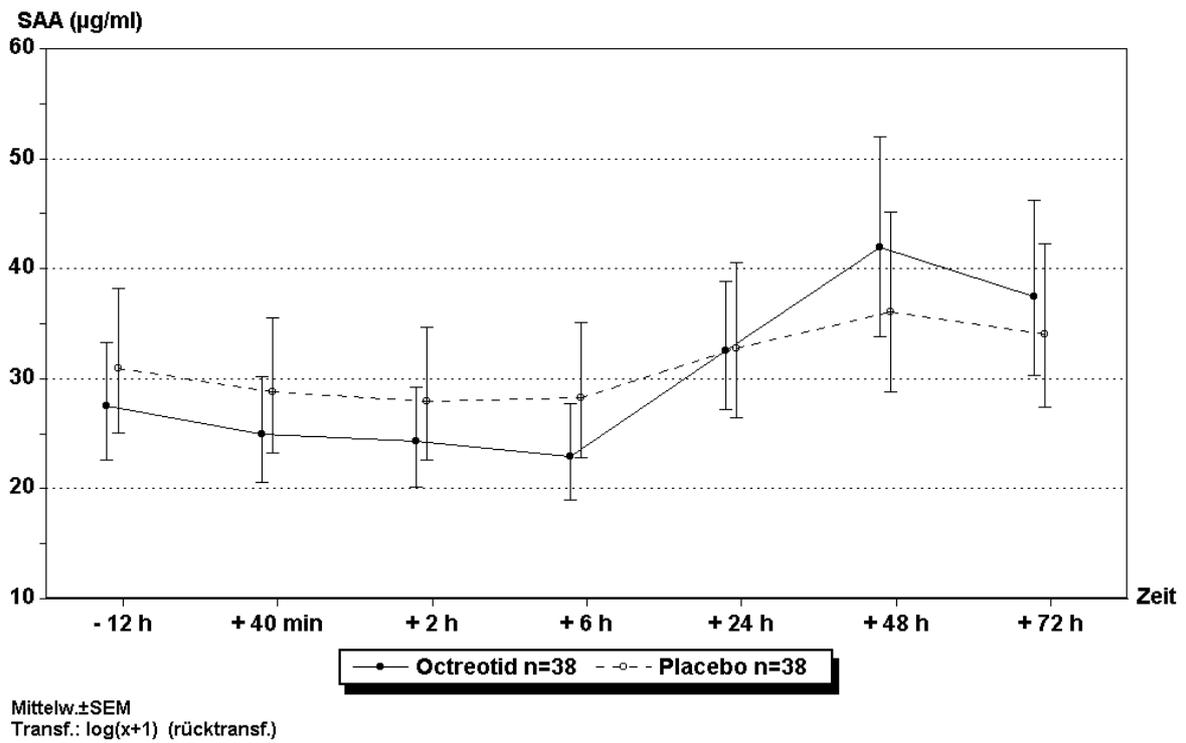
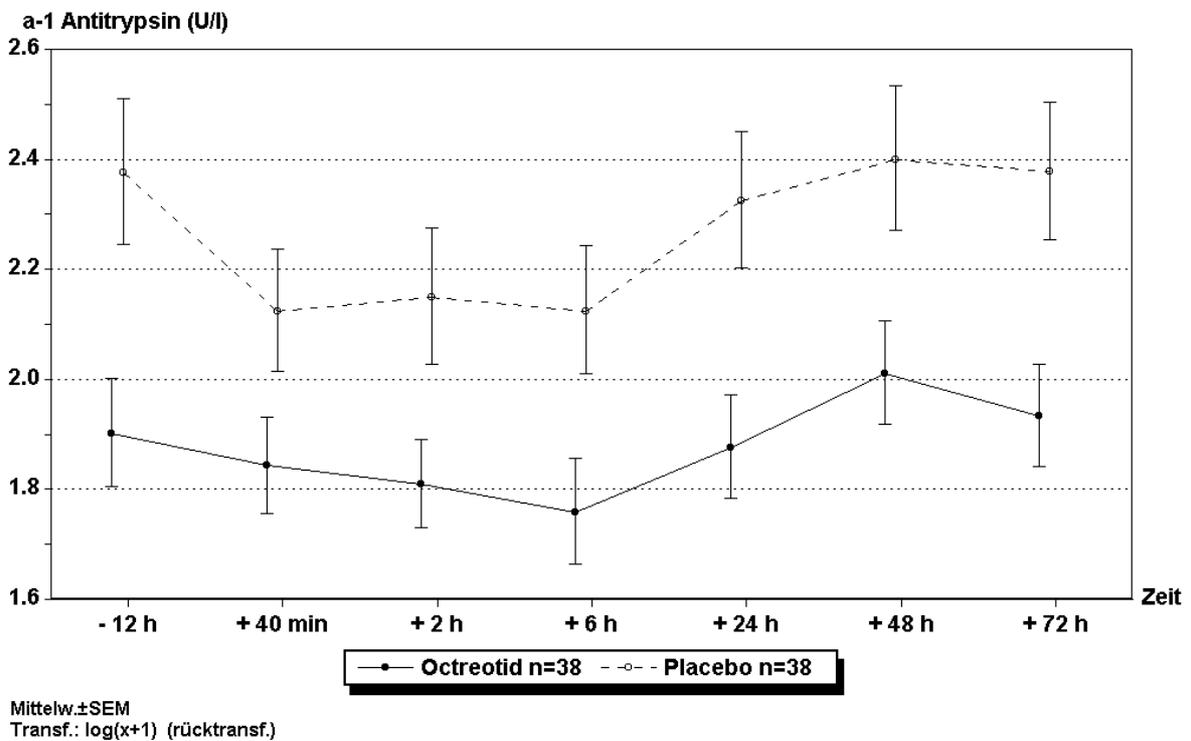
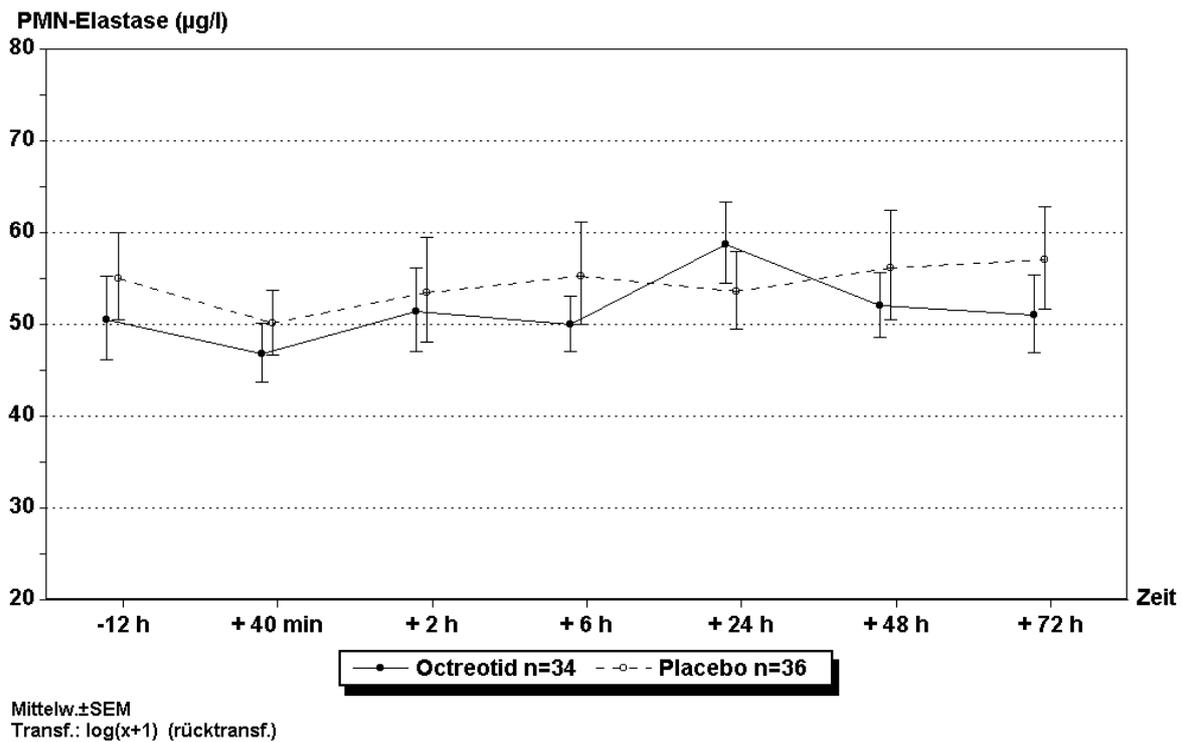


Abb. 6 α -1 Antitrypsin-Verlauf der Gesamtgruppe



Wie bereits in der Diskussion der Laborwerte angeführt, wurde die PMN-Elastase bestimmt, um mit ihrer Hilfe bei Auftreten einer Pankreatitis den Schweregrad der Entzündung besser einschätzen zu können. Bei Betrachtung der Werte der Gesamtgruppe findet sich kein Unterschied zwischen den Gruppen.

Abb. 7 PMN-Elastase Verlauf der Gesamtgruppe



Nach Betrachtung der zeitlichen Laborverläufe soll jetzt der Frage nachgegangen werden, ob es in der Octreotid- oder der Placebogruppe vermehrt zu Enzymentgleisungen gekommen ist. Angelehnt an unsere Pankreatitsdefinitionen wurde hierzu die Häufigkeit einer Amylaseentgleisung über die 3-fache Norm sowie die Lipaseentgleisung über die 3-fache Norm untersucht.

Tab.14: Enzymentgleisungen der Amylase über das 3-fache der Norm in der Gesamtgruppe

	Amylase > 3-fache Norm	Amylase < 3-fache Norm	
Octreotid – n	15	32	47
Placebo – n	7	40	47
	22	72	94

Fisher-Test * p = 0,043

Tab.15: Enzymentgleisungen der Lipase über das 3-fache der Norm in der Gesamtgruppe

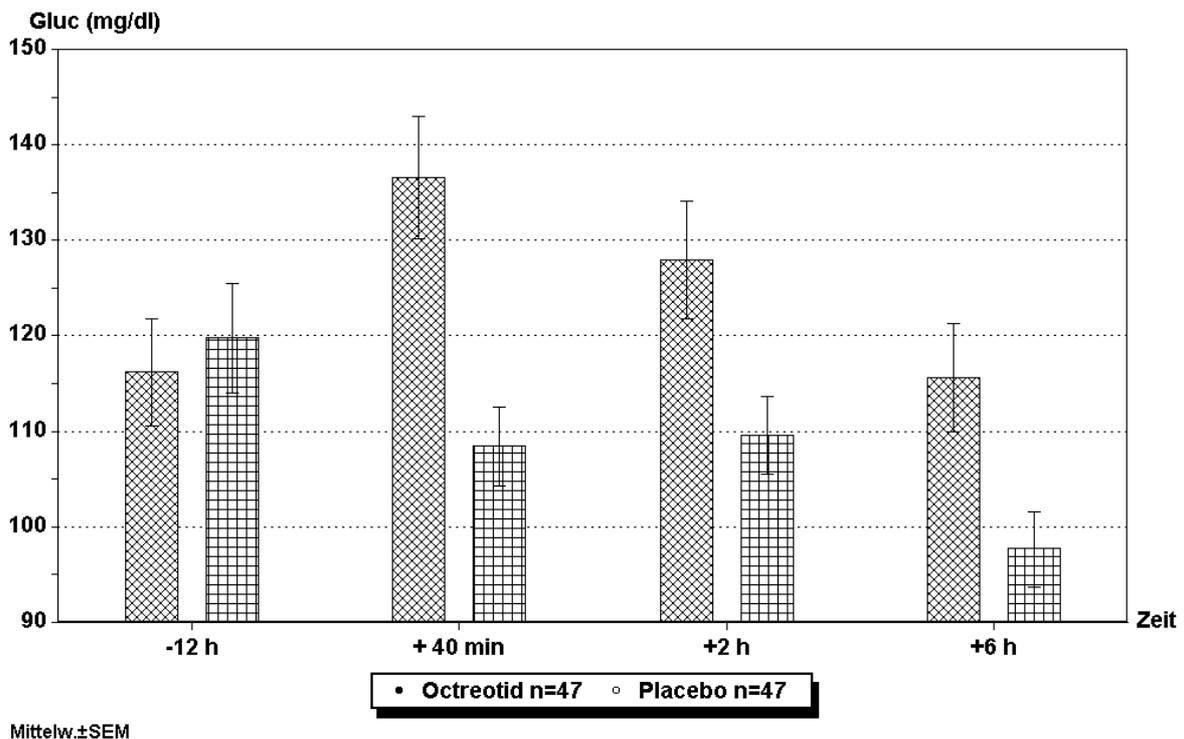
	Lipase > 3-fache Norm	Lipase < 3-fache Norm	
Octreotid - n	23	24	47
Placebo - n	15	32	47
	38	56	94

Fisher-Test $p = 0,070$

Hierbei zeigen sich signifikant mehr Amylaseentgleisungen über die 3-fache Norm und fast signifikant mehr Lipaseentgleisungen über die 3-fache Norm in der Gesamtgruppe.

Nach Octreotidgabe wird durch den Hemmeffekt auf die Wachstumshormon-, Glukagon- und Insulinwirkung der Glucosestoffwechsel dahingehend beeinflusst, daß es zu erhöhten Glucosespiegeln kommt. Dies konnten wir bei der von uns gewählten Octreotiddosierung bestätigen. Bei Vergleich der Nüchternwerte 40 min, 2h und 6h nach ERCP/EST fanden sich signifikant höhere Nüchternglucosewerte in der Octreotidgruppe ($p < 0,01$ zum Zeitpunkt + 40 min, +2 h, + 6 h). Aus diesem Grund wurden keine insulinpflichtigen Diabetiker in unsere Studie aufgenommen.

Abb. 8 Nüchternglucosewerte in der Gesamtgruppe



4.2 Vergleich der Untergruppen EST und ERCP bezüglich aller untersuchten Laborparameter

Ein Erklärungsansatz für die Gründe der stärkeren Entgleisungen, vor allem der Lipase und Elastase 1, aber auch der Amylase in der Octreotidgruppe, liegt in den vielfältigen Wirkungen von Octreotid. Zum einen hemmt es die Sekretion von Pankreasenzymen, zum anderen bewirkt es eine Erhöhung des Sphinktertonus an der Papilla vateri und bedingt hierdurch einen schlechteren Abfluß des Pankreassekrets [32]. Diese negative Wirkung von Octreotid könnte nach Durchführung einer Papillotomie aufgehoben sein. In der Folge wird daher eine Analyse der Verläufe in den Untergruppen Patienten mit ERCP und EST und Patienten mit ERCP ohne EST beim Vergleich Octreotid versus Placebo durchgeführt.

Tab.16: Zweifaktorielle Varianzanalyse mit Meßwertwiederholung: Verläufe der einzelnen Parameter bei *Patienten mit ERCP ohne EST* (Octreotid n = 18; Placebo n = 17)

Parameter	Ergebnis des stat. Test p=	Sign. Unterschied * $p \leq 0.05$
Lipaseverlauf	0,09	ns
Amylaseverlauf	0,11	ns
Elastase1verlauf	0,07	ns
C-reaktives Protein Verlauf	0,82	ns
Serumamyloid A Verlauf	0,70	ns
PMN-Verlauf	0,19	ns
α - 2 Makroglobulinverlauf	0,61	ns
α - 1 Antitrypsinverlauf	0,09	ns
Leukozytenverlauf	0,84	ns
GOT-Verlauf	0,35	ns
GPT-Verlauf	0,86	ns
GGT-Verlauf	0,46	ns
APH-Verlauf	0,77	ns
Kreatininverlauf	0,37	ns
Bilirubinverlauf	0,62	ns
Kaliumverlauf	0,71	ns
Calciumverlauf	0,61	ns

ns = nicht signifikant

Tab.17: Zweifaktorielle Varianzanalyse mit Meßwertwiederholung: Verläufe der einzelnen Parameter bei *Patienten mit ERCP und EST* (Octreotid n= 29; Placebo n= 30)

Parameter	Ergebnis des stat. Test p=	Sign. Unterschied * $p \leq 0.05$
Lipaseverlauf	0,37	ns
Amylaseverlauf	0,16	ns
Elastase I verlauf	0,24	ns
C-reaktives Protein Verlauf	0,45	ns
Serumamyloid A Verlauf	0,92	ns
PMN-Verlauf	0,68	ns
α - 2 Makroglobulinverlauf	0,77	ns
α - 1 Antitrypsinverlauf	0,04	* $p \leq 0.05$
Leukozytenverlauf	0,62	ns
GOT-Verlauf	0,87	ns
GPT-Verlauf	0,43	ns
GGT-Verlauf	0,20	n
APH-Verlauf	0,31	ns
Kreatininverlauf	0,13	ns
Bilirubinverlauf	0,55	ns
Kaliumverlauf	0,90	ns
Calciumverlauf	0,77	ns

ns = nicht signifikant

Beim Vergleich der Kurvenverläufe liegen sowohl die Amylase, Lipase und Elastaseverläufe der mit Octreotid behandelten ERCP-Gruppe als auch der mit Octreotid behandelten EST-Gruppe über den Kurvenverläufen der Placebogruppen. Ein signifikant unterschiedlicher Kurvenverlauf der Pankreasenzyme in den Behandlungsgruppen kann nicht beobachtet werden. Es fällt auf, daß es bei den EST-Patienten in der Placebogruppe ebenfalls zu nicht signifikanten stärkeren Enzymentgleisungen kam im Vergleich zu den Enzymverläufen bei mit Placebo behandelten ERCP-Patienten. Diese Beobachtung läßt sich durch die höhere Invasivität der EST begründen.

Bei den Entzündungsparametern CRP und SAA erfolgt ein Anstieg als Reaktion auf die Untersuchung sowohl bei den ERCP- als auch bei den EST-Patienten in beiden Behandlungsgruppen erstmals nach 24 Stunden. Die Verläufe zwischen den Behandlungsgruppen unterscheiden sich nicht signifikant. Bei den ERCP-Patienten weist die SAA in beiden Behandlungsgruppen eine starke Streuung auf.

Der signifikante Unterschied bei dem α - 1 Antitrypsinverlauf ergibt sich wieder aus den unterschiedlichen Ausgangsniveaus.

Abb. 9 ERCP Amylase Verlauf

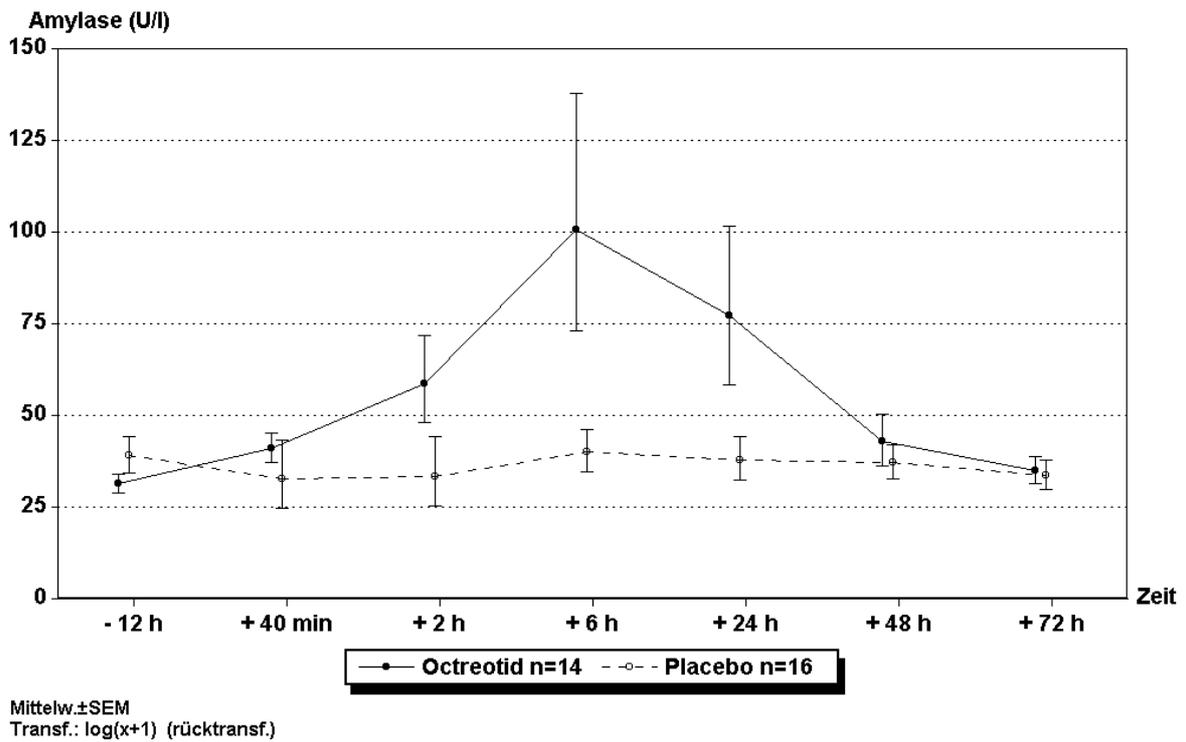


Abb. 10 ERCP Lipase Verlauf

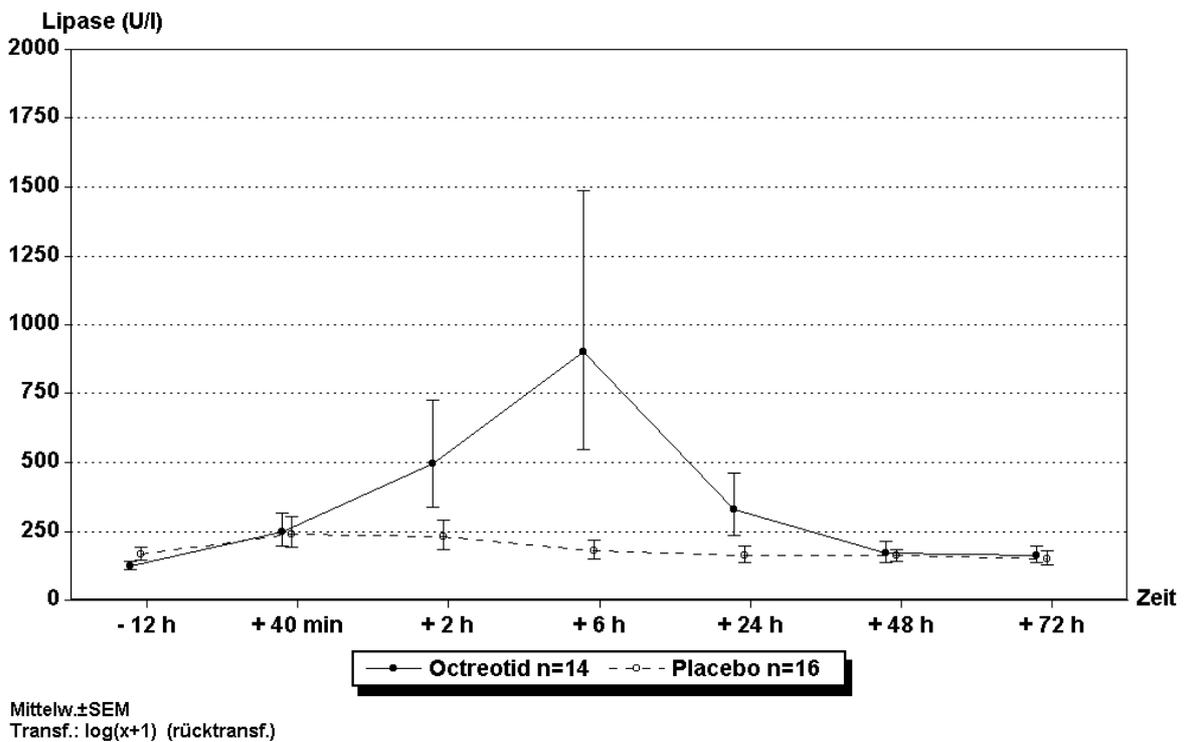


Abb. 11 ERCP Elastase 1 Verlauf

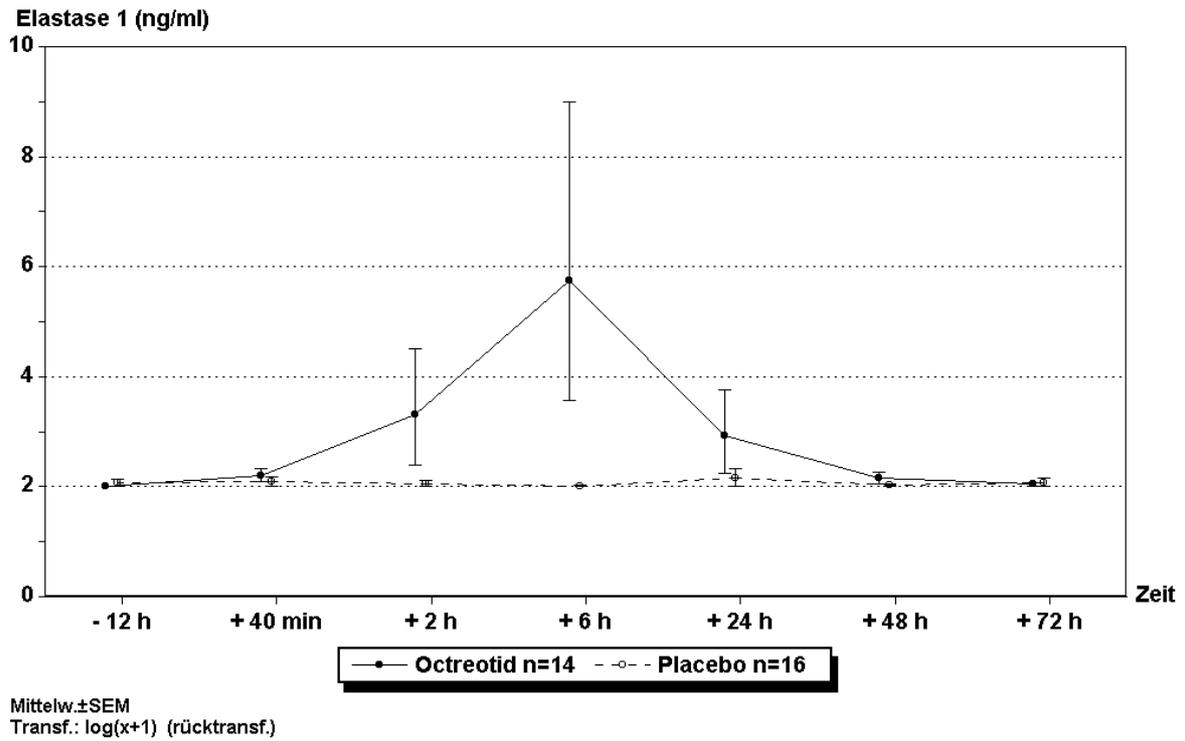


Abb. 12 ERCP CRP Verlauf

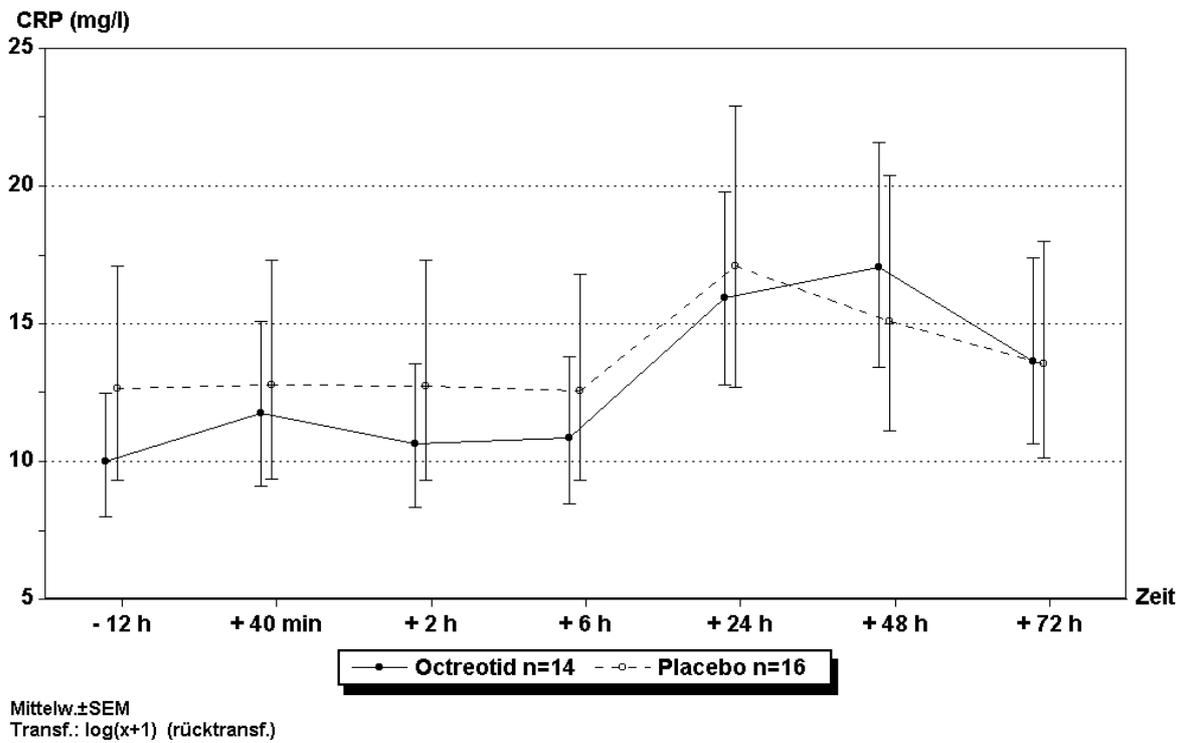
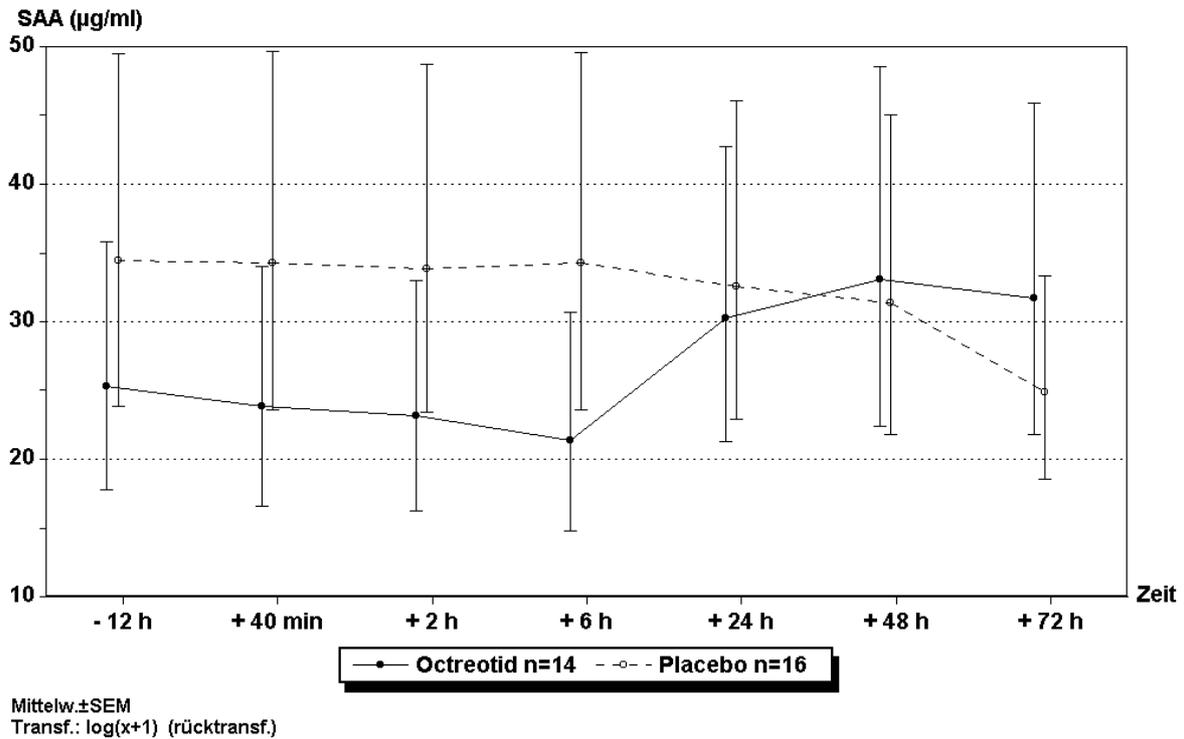


Abb. 13 ERCP SAA Verlauf



Vergleicht man die Häufigkeiten einer Enzymtgleisung über die 3-fache Norm in der ERCP Gruppe, so finden sich sowohl bei der Lipase als auch der Amylase signifikant mehr Entgleisungen in der Octreotidgruppe.

Tab. 18: Enzymtgleisungen der Amylase über das 3-fache der Norm bei ERCP

	Amylase > 3-fache Norm	Amylase < 3-fache Norm	
Octreotid – n	5	13	18
Placebo – n	0	17	17
	5	30	35

Fisher-Test * p = 0,026

Tab. 19: Enzymtgleisungen der Lipase über das 3-fache der Norm bei ERCP

	Lipase > 3-fache Norm	Lipase < 3-fache Norm	
Octreotid – n	10	8	18
Placebo – n	3	14	17
	13	22	35

Fisher-Test * p = 0,023

Nun folgen die Grafiken der Verläufe in der EST-Gruppe

Abb. 14 EST Amylase Verlauf

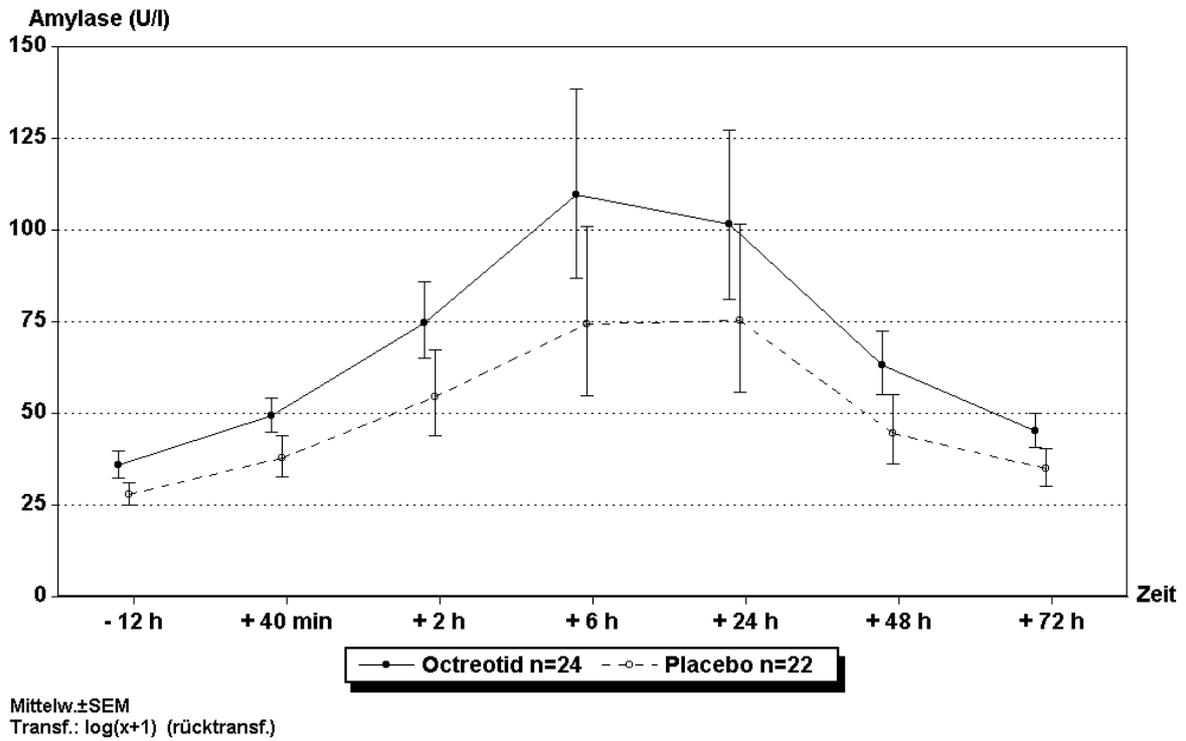


Abb. 15 EST Lipase Verlauf

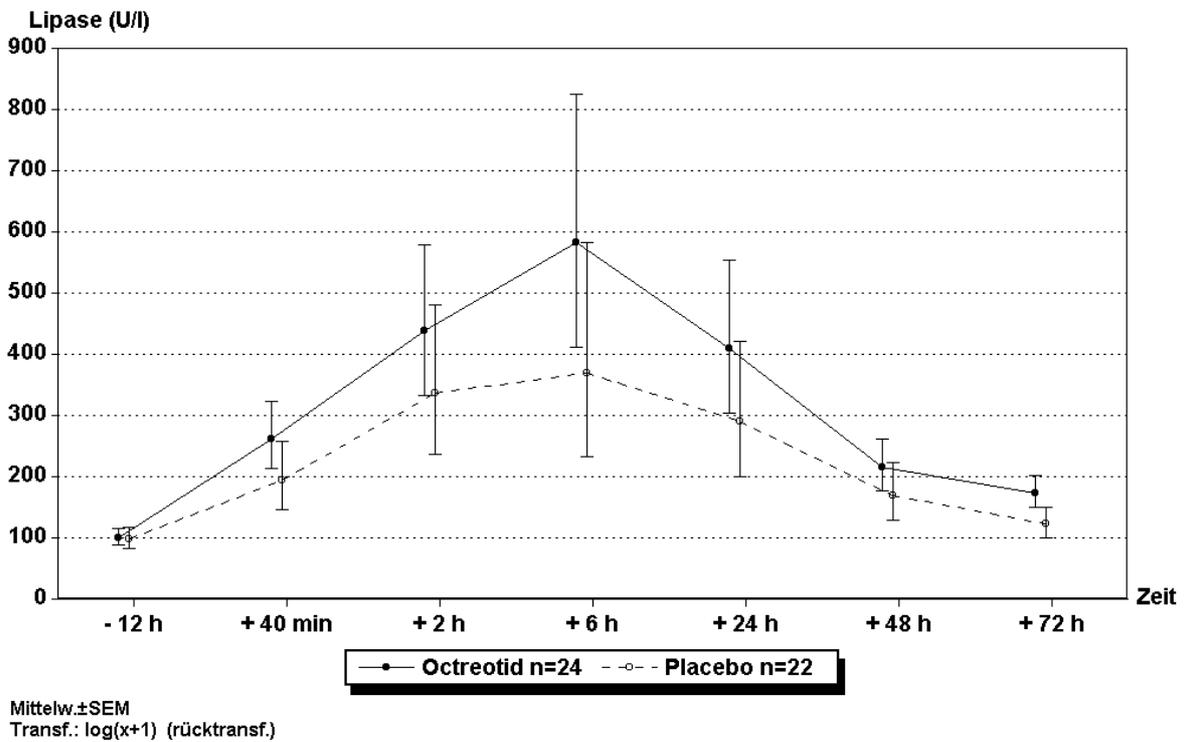


Abb. 16 EST Elastase 1 Verlauf

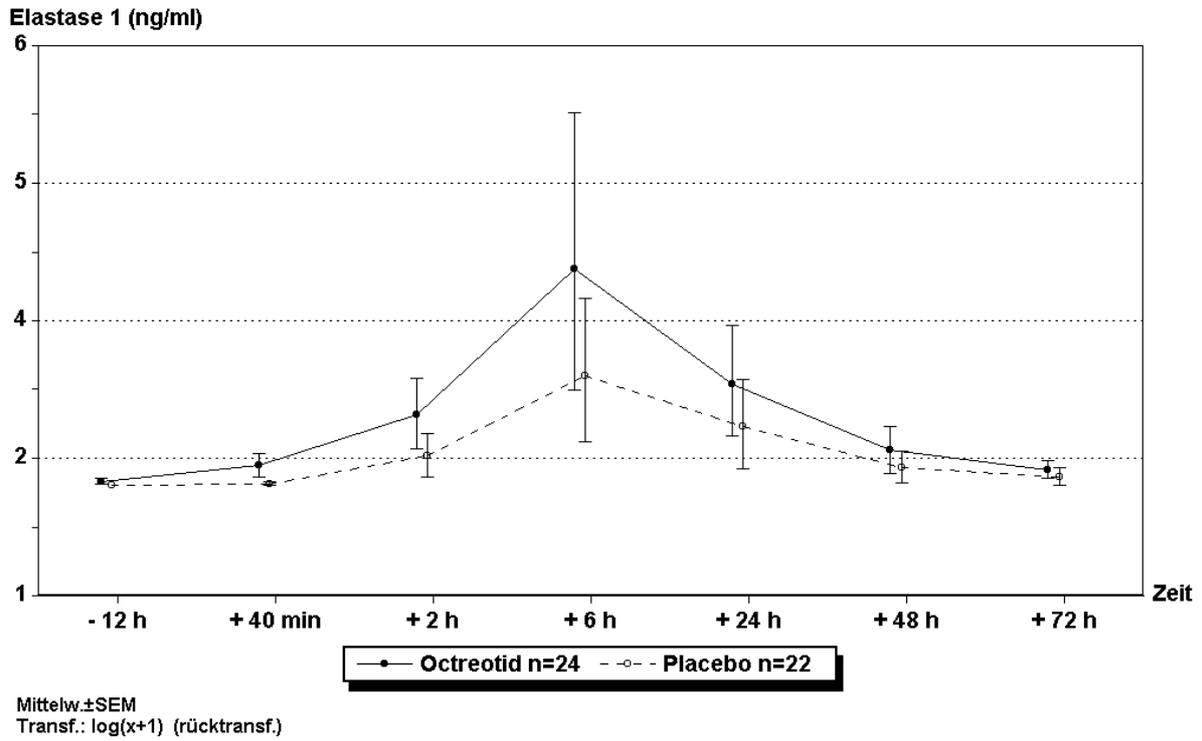


Abb. 17 EST CRP Verlauf

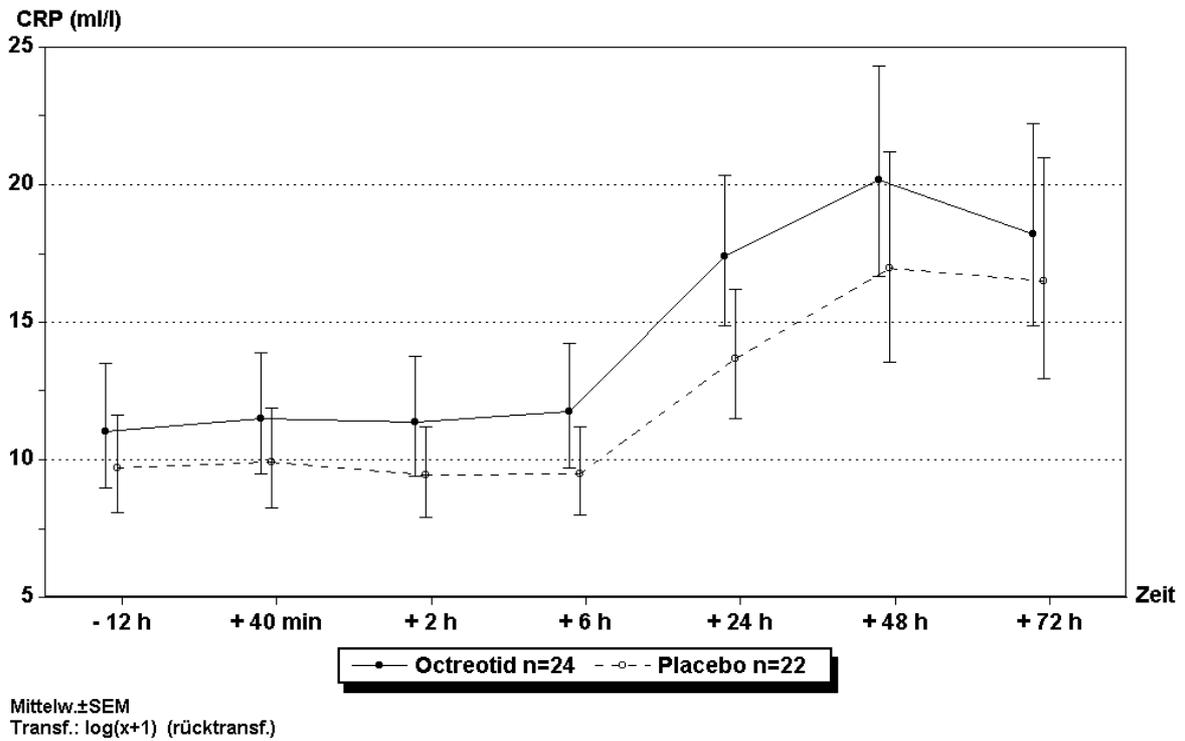
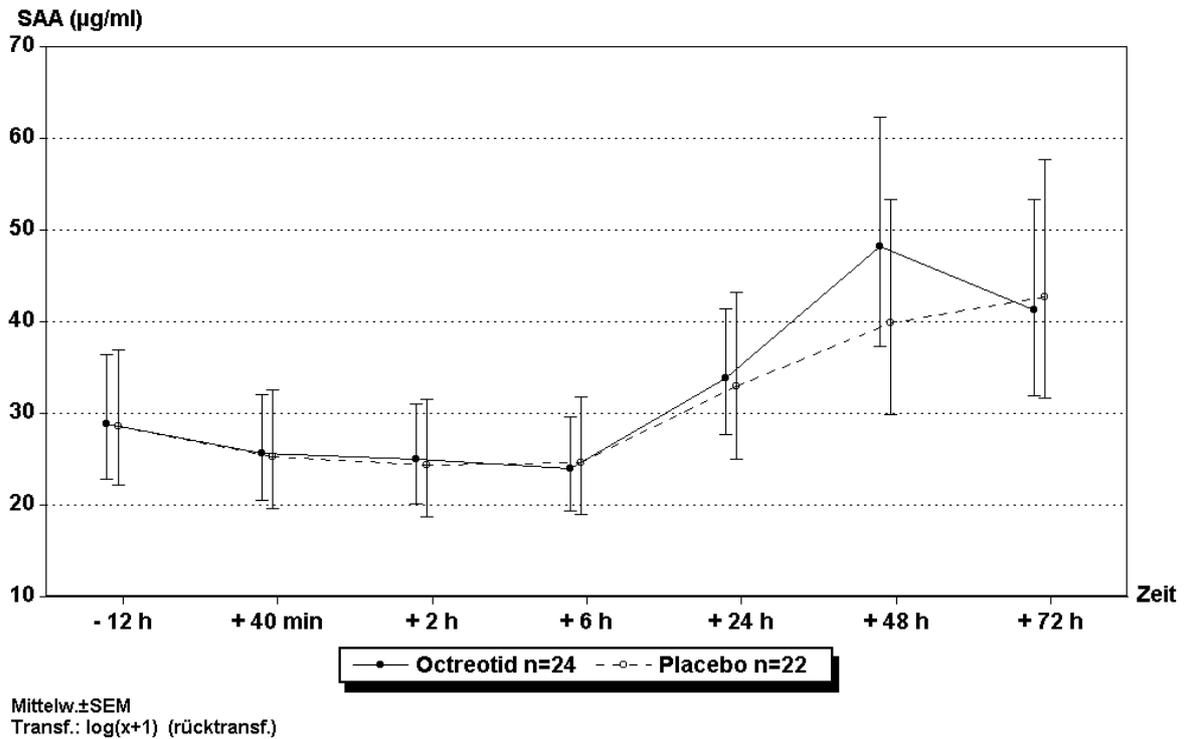


Abb. 18 EST SAA Verlauf



Bei Betrachtung der EST-Patienten findet sich kein Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit von Enzymentgleisungen über die 3-fache Norm der Lipase und Amylase.

Tab. 20: Enzymentgleisungen der Amylase über das 3-fache der Norm bei EST

	Amylase > 3-fache Norm	Amylase < 3-fache Norm	
Octreotid – n	10	19	29
Placebo – n	7	23	30
	17	42	59

Fisher-Test p = 0,45

Tab. 21: Enzymentgleisungen der Lipase über das 3-fache der Norm bei EST

	Lipase > 3-fache Norm	Lipase < 3-fache Norm	
Octreotid – n	13	16	29
Placebo – n	12	18	30
	25	34	59

Fisher-Test p = 0,25

4.3 Pankreatitis

4.4.1 Pankreatitis in der Gesamtgruppe

Im Weiteren sollen gezielt die Patienten betrachtet werden, die im Verlauf eine Enzymentgleisung der Amylase über das 3-fache der Norm sowie Abdominalschmerzen über 24 h entwickelten. Im Consensuspapier von Cotton wurden diese Kriterien als Definition einer Post-ERCP/EST Pankreatitis festgelegt [39]. In unserem Patientenkollektiv erfüllten ausschließlich Patienten in der EST-Gruppe die o.g. Definition einer Pankreatitis. Diese Patientengruppe wird im Folgenden betrachtet.

4.4.2. Pankreatitis in der EST-Untergruppe unter Anwendung der Amylasedefinition

Tab.22: Zweifaktorielle Varianzanalyse mit Meßwertwiederholung: Verläufe der einzelnen Parameter in der EST-Gruppe unter Anwendung der Consensusdefinition (Octreotid n= 2; Placebo n= 2)

Parameter	Ergebnis des stat. Test p=	Sign. Unterschied * $p \leq 0.01$
Lipaseverlauf	0,17	ns
Amylaseverlauf	0,53	ns
Elastase I verlauf	0,92	ns
C-reaktives Protein Verlauf	0,45	ns
Serumamyloid A Verlauf	0,80	ns
PMN-Verlauf	0,90	ns

ns = nicht signifikant

Die zeitlichen Verläufe der Pankreasenzyme Amylase, Lipase und Elastase 1 in der Octreotidgruppe liegen etwas niedriger als diejenigen der Placebogruppe. Die Verläufe insgesamt unterscheiden sich jedoch nicht wesentlich. Es findet sich eine große Streuung der Einzelwerte zum Zeitpunkt 6 h. Nach 72 h nähern sich die Werte wieder ihren Ausgangswerten.

Bei Betrachtung des CRP kommt es zu einem ersten Anstieg in beiden Behandlungsgruppen zum Zeitpunkt 24 h. Im Weiteren steigen die Kurven weiter an, wobei sich ein eindeutiger Abfall zum Zeitpunkt 72 h noch nicht abzeichnet.

Bei der SAA verhält es sich ähnlich, wobei hier die Verläufe der Octreotidpatienten über denen der Placebopatienten liegen.

Abb. 19 EST Amylase Verlauf

(Pankreatitisdefinition: Amylase > 3-fache Norm und Schmerzen über 24h)

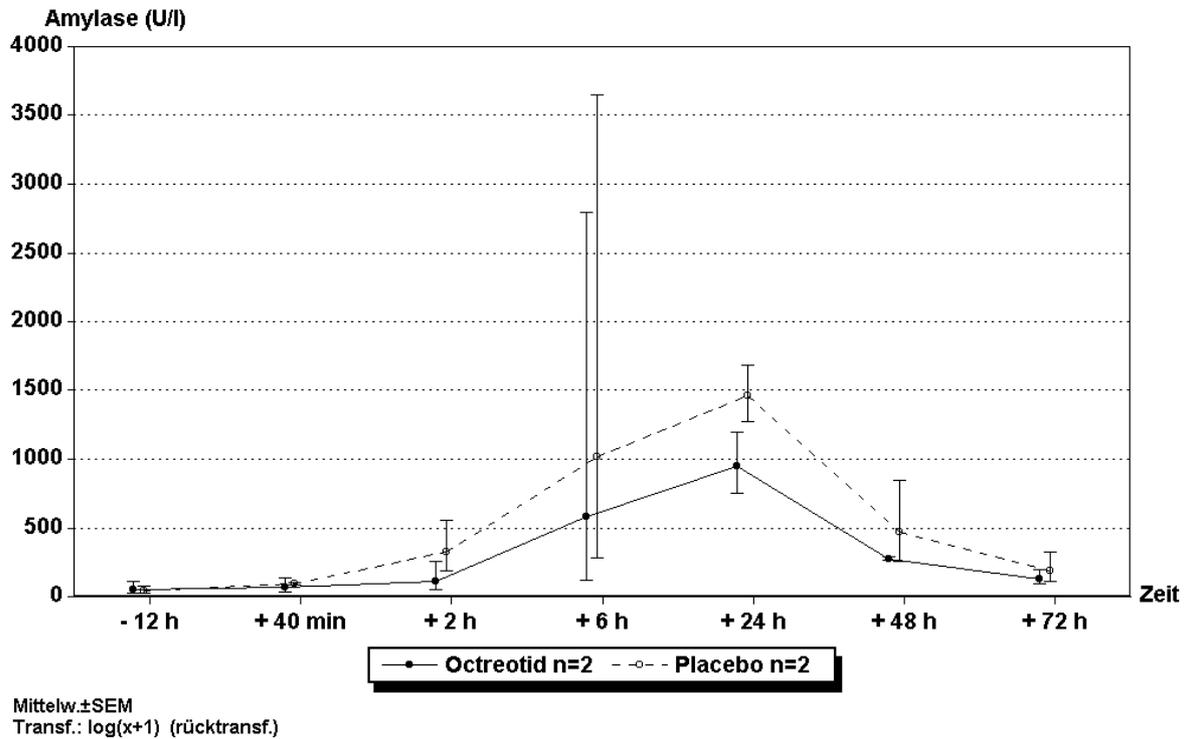


Abb. 20 EST Lipase Verlauf

(Pankreatitisdefinition: Amylase > 3-fache Norm und Schmerzen über 24h)

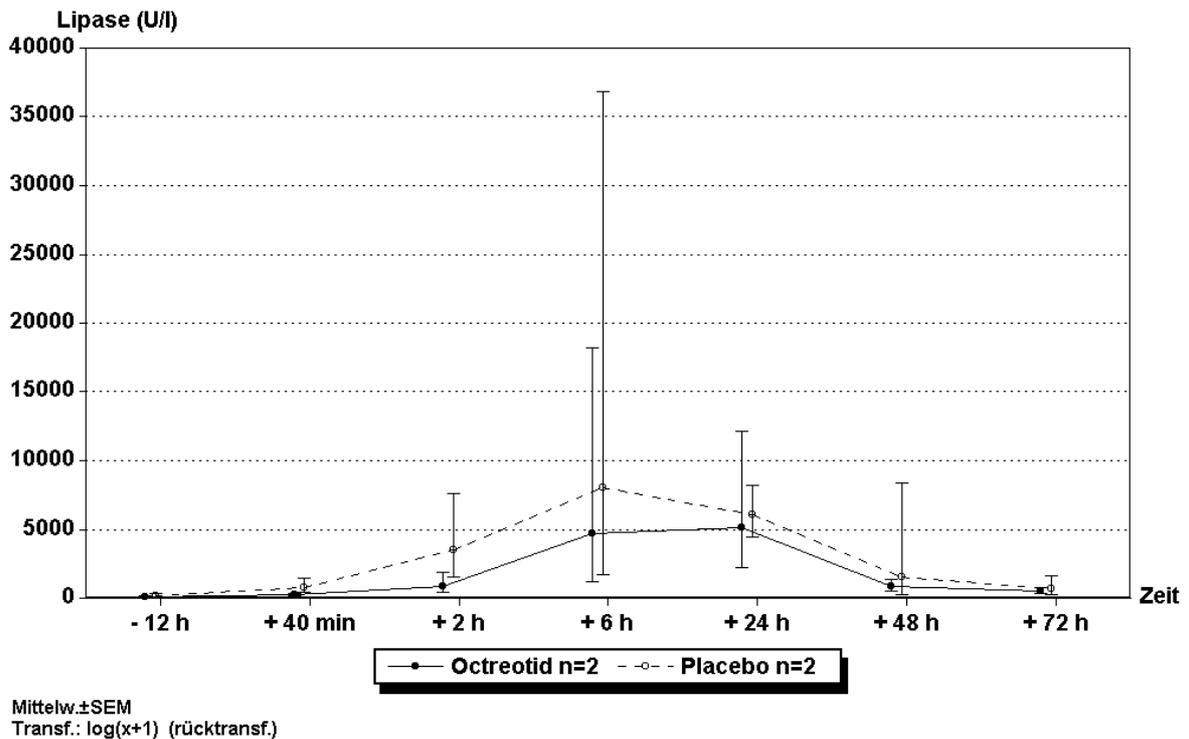


Abb. 21 EST Elastase 1 Verlauf

(Pankreatitisdefinition: Amylase > 3-fache Norm und Schmerzen über 24h)

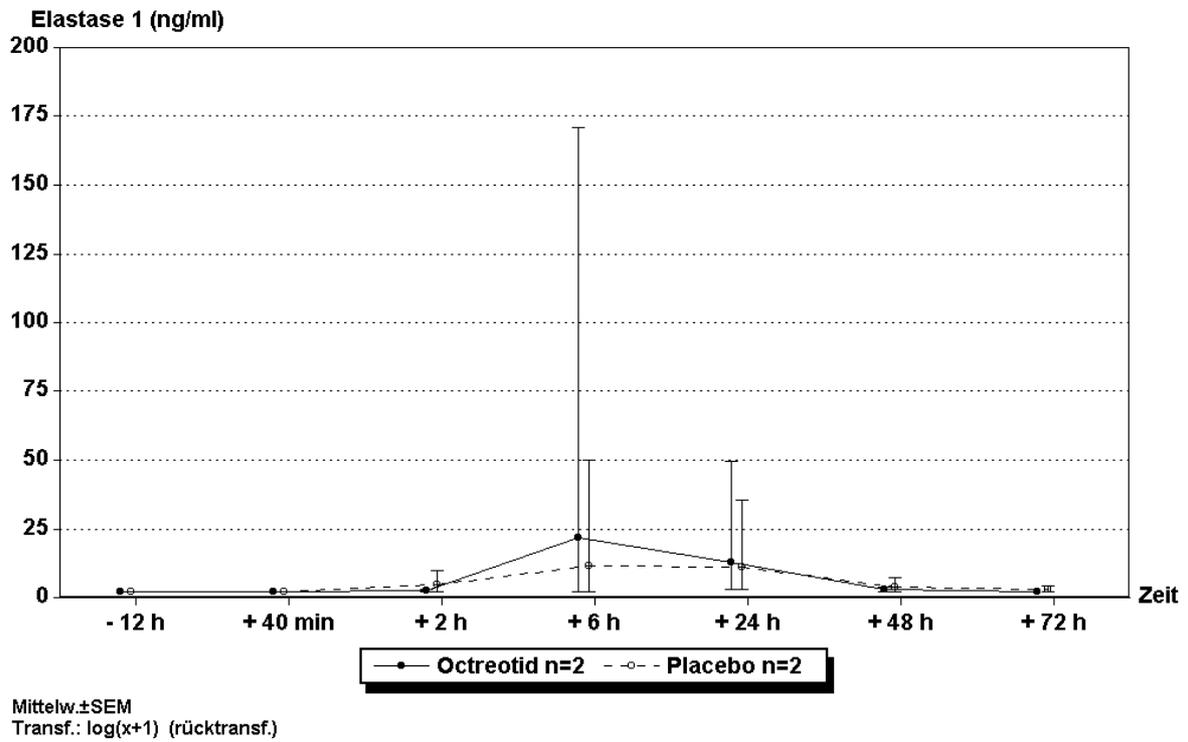


Abb. 22 EST CRP Verlauf

(Pankreatitisdefinition: Amylase > 3-fache Norm und Schmerzen über 24h)

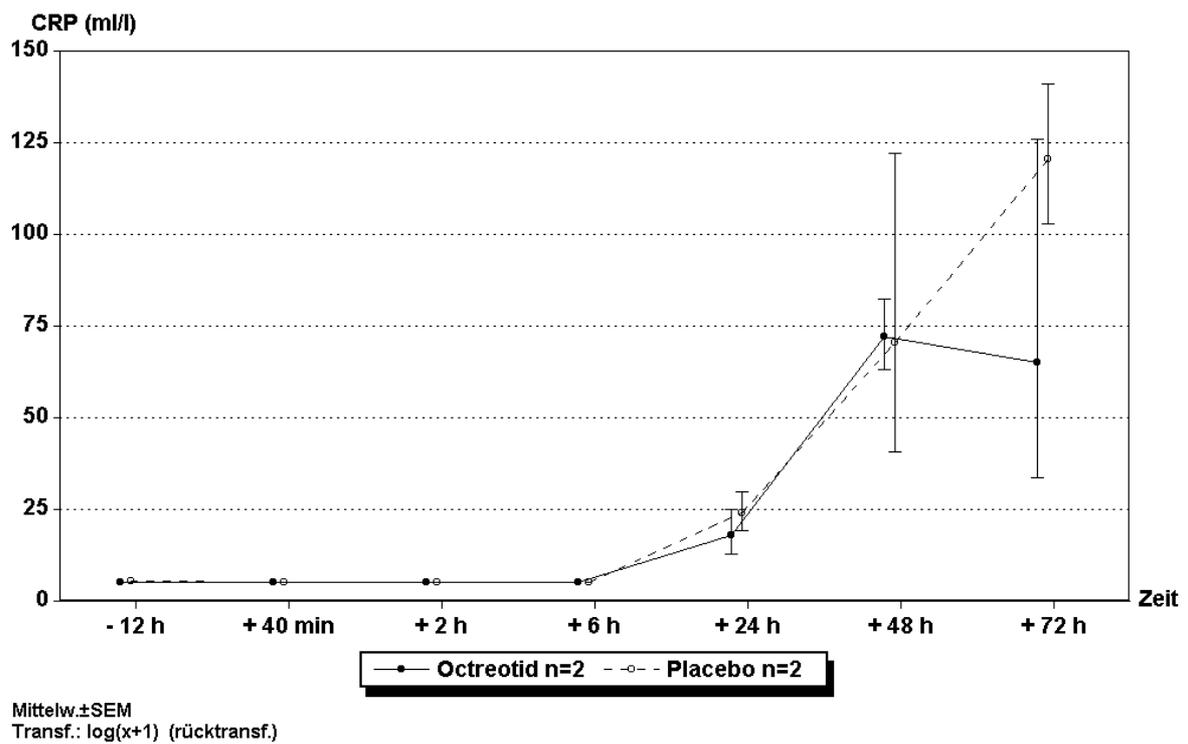


Abb. 23 EST SAA Verlauf

(Pankreatitisdefinition: Amylase > 3-fache Norm und Schmerzen über 24h)

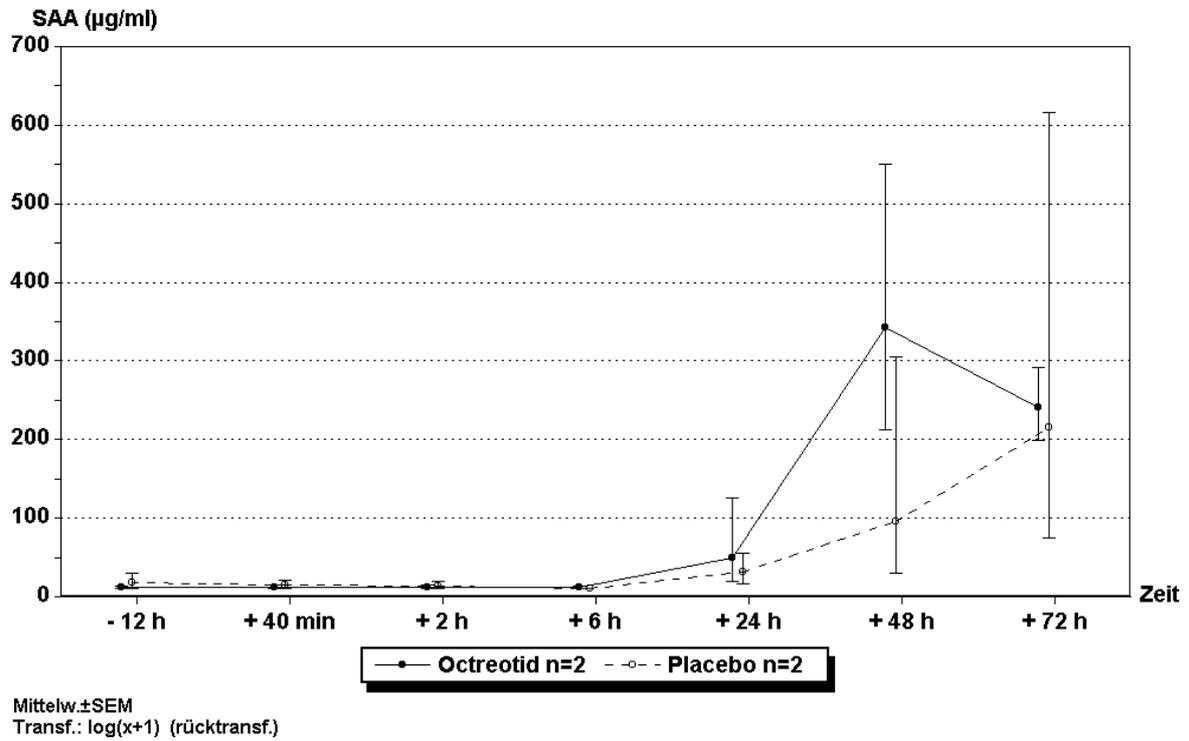
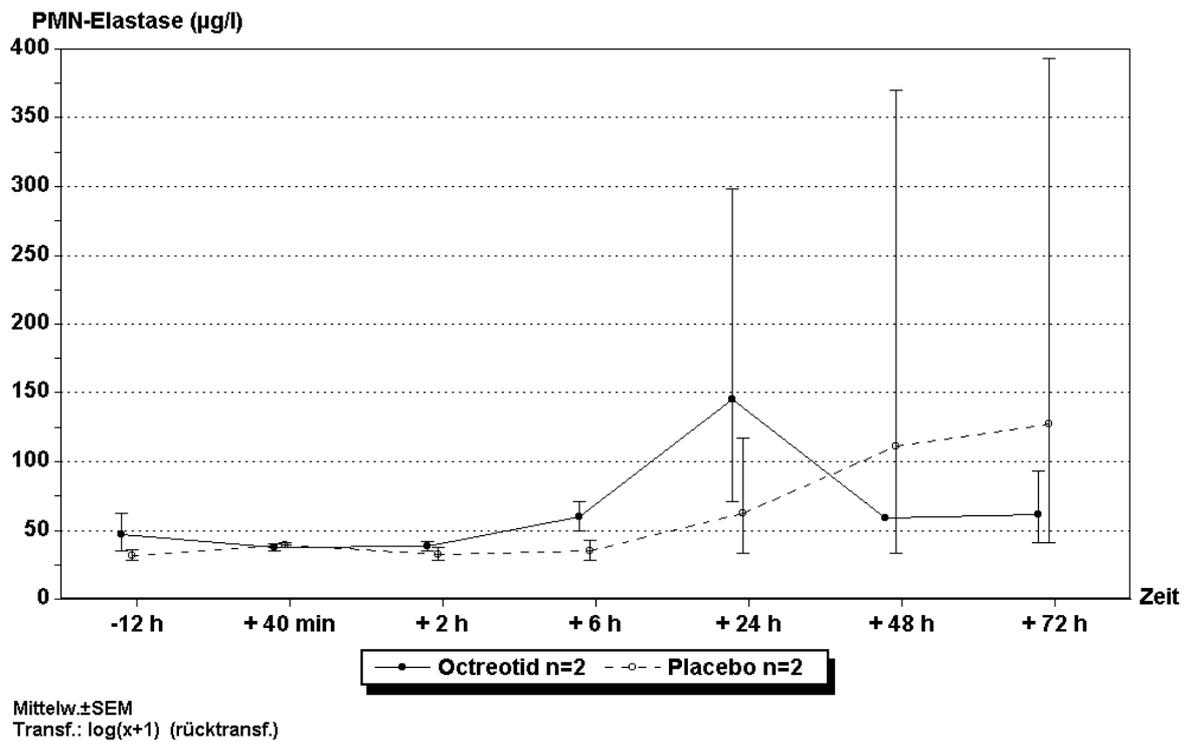


Abb. 24 EST PMN-Elastase Verlauf

(Pankreatitisdefinition: Amylase > 3-fache Norm und Schmerzen über 24h)



4.4.3 Pankreatitis in der EST-Untergruppe unter Anwendung der Lipasedefinition

Unter Anwendung der Definition „Lipase über das 3-fache der Norm sowie Abdominalschmerzen über 24 h“ fanden sich bei zwei ERCP-Patienten in der Octreotidgruppe Pankreatitiden. In der Placebogruppe wurden keine Pankreatitiden beobachtet. Daher sollen auch hier im Weiteren direkt die EST-Patienten betrachtet werden.

Tab.23: Zweifaktorielle Varianzanalyse mit Meßwertwiederholung: Verläufe der einzelnen Parameter in der EST Gruppe unter Anwendung der Lipasedefinition (Octreotid n= 4; Placebo n= 3)

Parameter	Ergebnis des statistischen Test p=	Sign. Unterschied ** p ≤ 0.01
Lipaseverlauf	0,007	** p ≤ 0.01
Amylaseverlauf	0,13	ns
Elastase I verlauf	0,54	ns
C-reaktives Protein Verlauf	0,15	ns
Serumamyloid A Verlauf	0,02	ns
PMN-Verlauf	0,49	ns

ns = nicht signifikant

Im zeitlichen Verlauf der Amylase und Lipase zeigt sich ein milderer Verlauf in der Octreotidgruppe, der im Falle der Lipase signifikant niedriger ist.

Bei den Entzündungsparametern CRP und SAA zeigt sich eine wesentlich ausgeprägtere Reaktion in der Placebogruppe im Vergleich zur Octreotidgruppe.

Abb. 25 EST Amylase Verlauf

(Pankreatitisdefinition: Lipase > 3-fache Norm und Schmerzen über 24h)

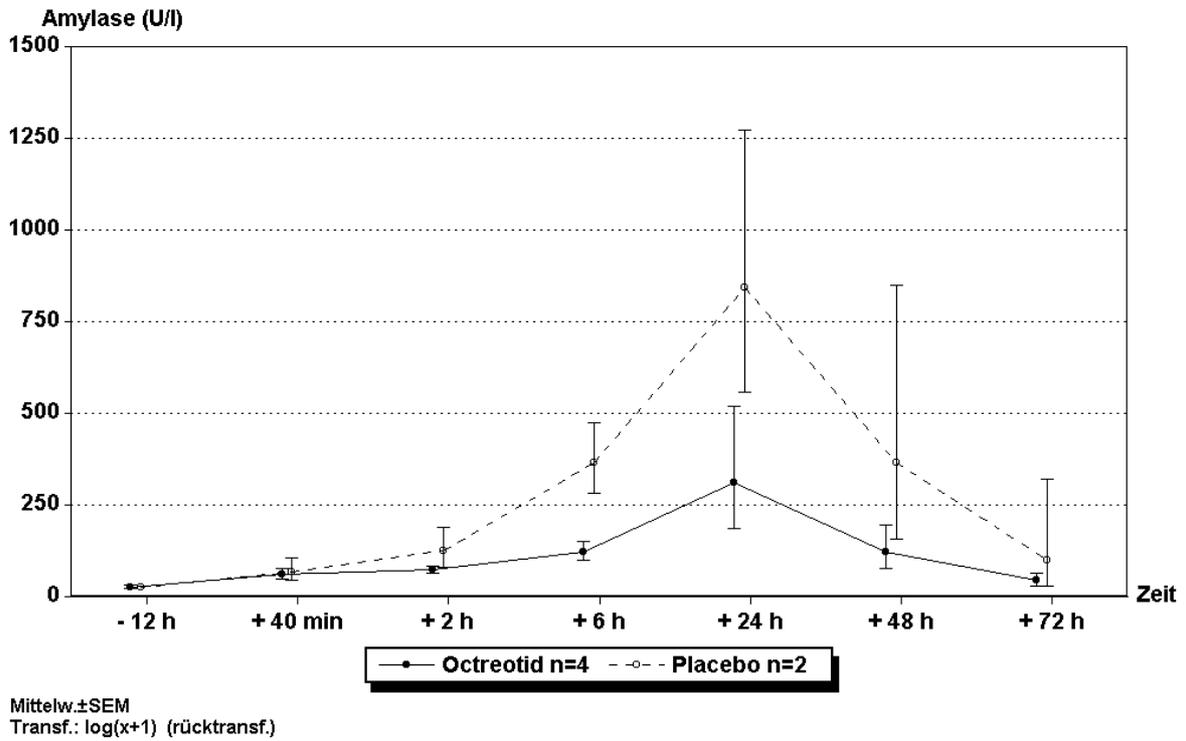


Abb. 26 EST Lipase Verlauf

(Pankreatitisdefinition: Lipase > 3-fache Norm und Schmerzen über 24h)

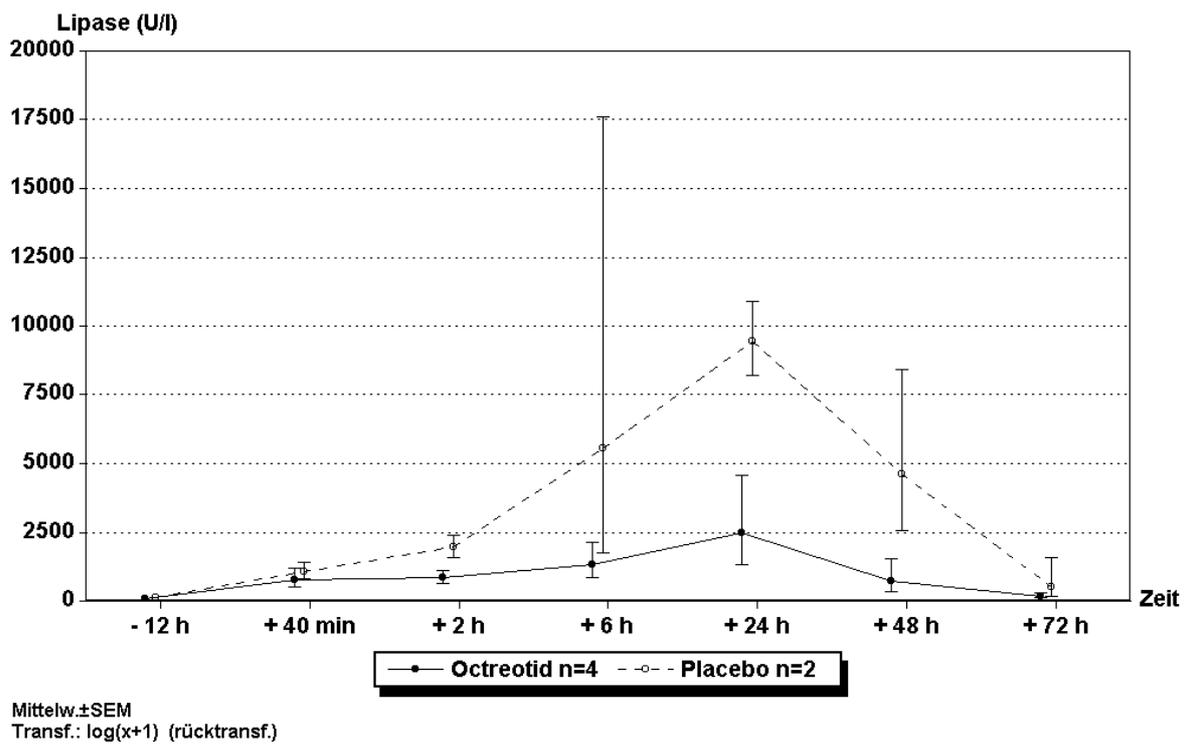


Abb. 27 EST Elastase 1 Verlauf

(Pankreatitisdefinition: Lipase>3-fache Norm und Schmerzen über 24h)

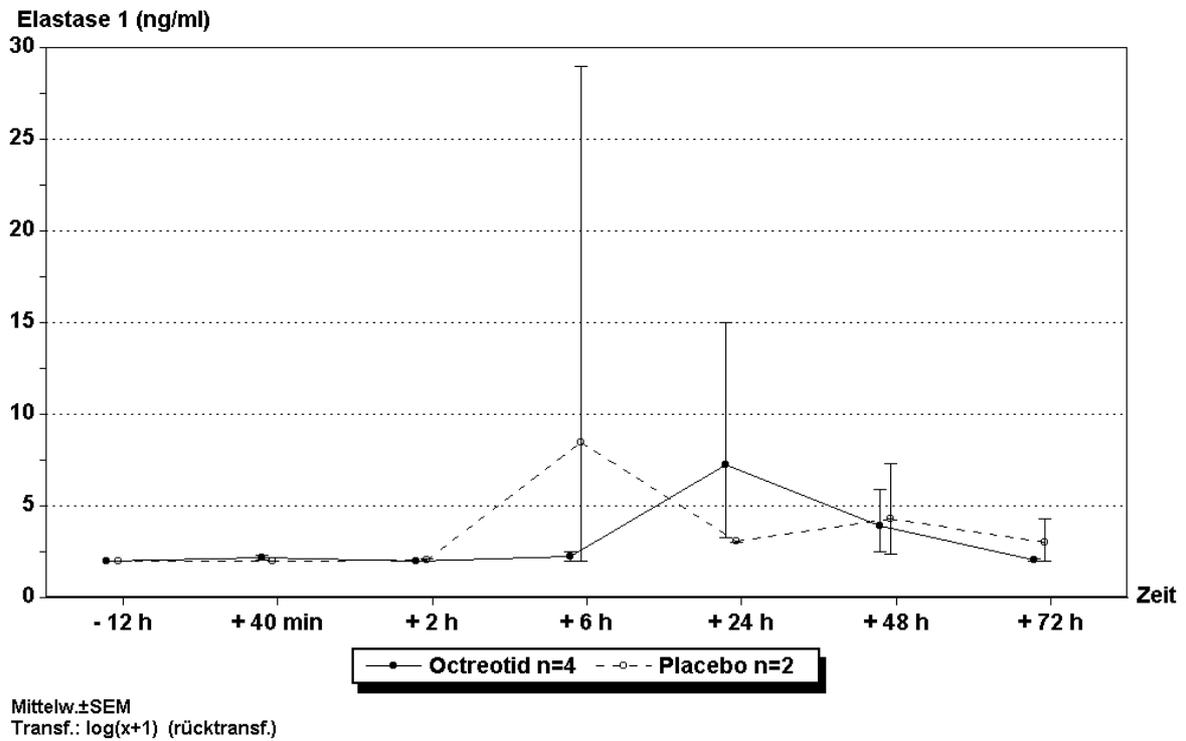


Abb. 28 EST CRP Verlauf

(Pankreatitisdefinition: Lipase>3-fache Norm und Schmerzen über 24h)

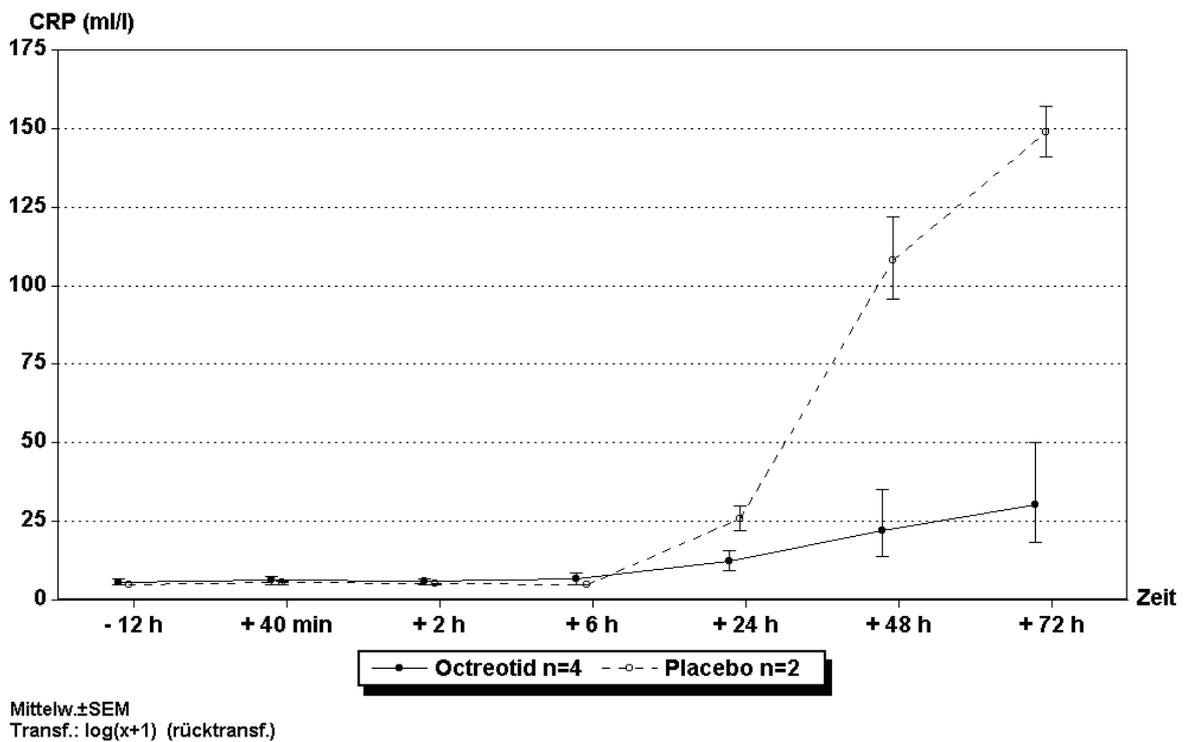


Abb. 29 EST SAA Verlauf

(Pankreatitisdefinition: Lipase>3-fache Norm und Schmerzen über 24h)

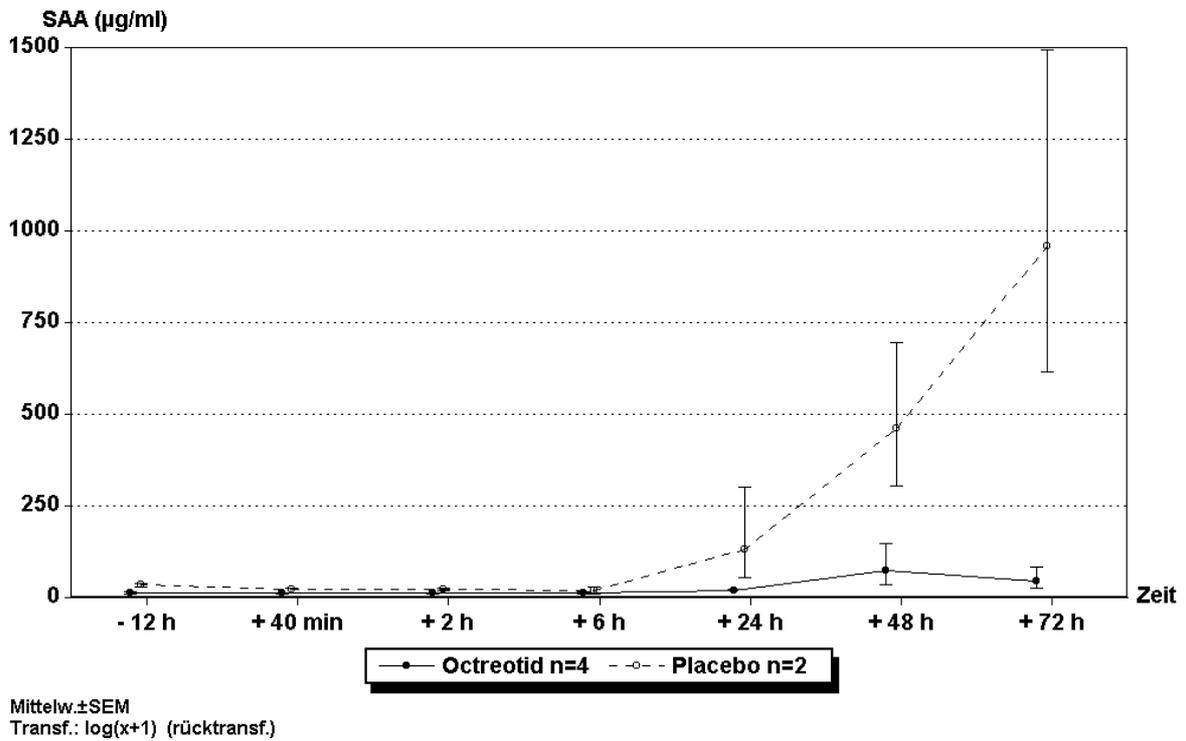
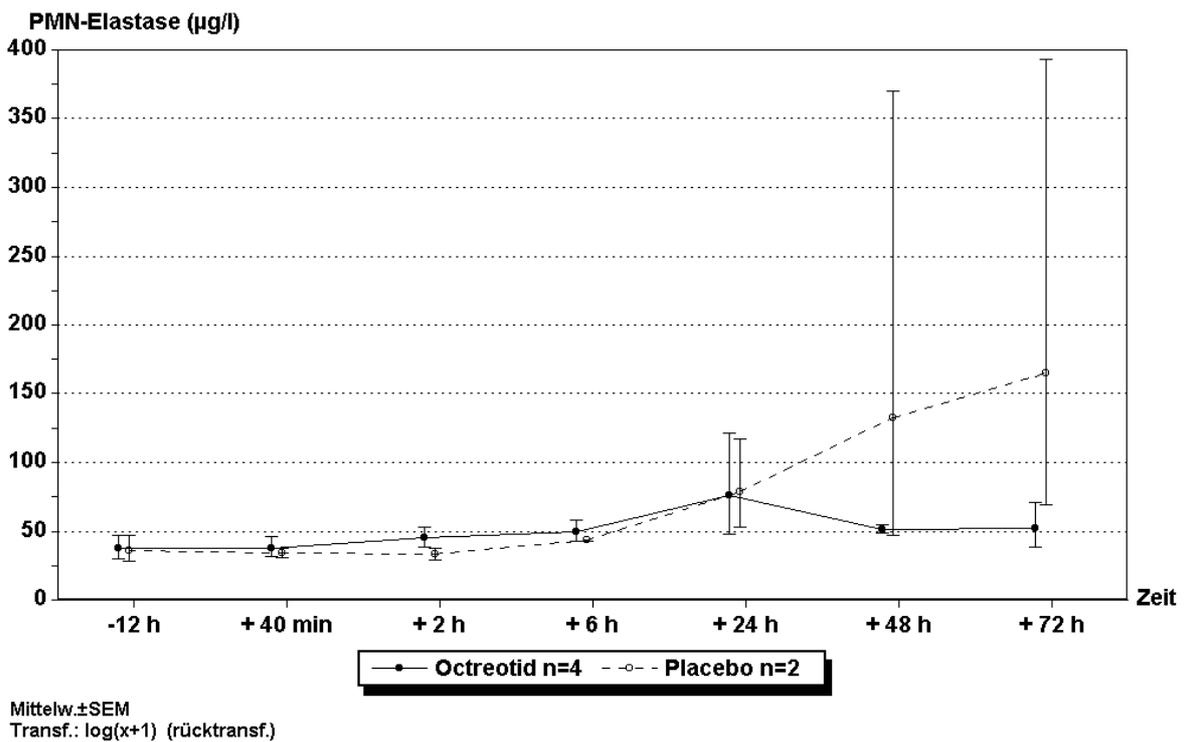


Abb. 30 EST PMN-Elastase Verlauf

(Pankreatitisdefinition: Lipase>3fache Norm und Schmerzen über 24h)



4.5 Datenanalyse der Pankreatitispatienten

Es stellt sich die Frage, inwiefern sich Patienten, die eine Pankreatitis entwickelten, von den anderen Patienten unterscheiden. Wie bereits im Kapitel Pathophysiologie der Post-ERCP/EST Pankreatitis aufgeführt, werden verschiedene in der Literatur aufgeführte Risikofaktoren diskutiert. Bezogen auf unser Patientenkollektiv, haben wir diese sowie einige weitere Risikofaktoren unter der Berücksichtigung der Lipasedefinition überprüft. Die Untersuchung der Risikofaktoren in der Gesamtgruppe in Hinblick auf das Kriterium Strukturgleichheit hatte keinen Unterschied zwischen der Octreotid- und Placebogruppe ergeben.

Tab.24: Pankreatitisdefinition „Lipase 3-fache Norm und Abdominalschmerzen über 24h“

	Pankreatitis (n=9)	Keine Pankreatitis (n=85)	stat. Test
Alter (Jahre)	55 ± 13	60 ± 14	ns
Pankreasanspritzungen (n)	6 ± 5	3 ± 3	* p ≤ 0,05
KM Menge Pankreas (ml)	1,6 ± 1	1,4 ± 1,5	ns

Wilcoxon Test für unabhängige Stichproben; ns = nicht signifikant

	Pankreatitis (n=9)	Keine Pankreatitis (n=85)	stat. Test
Geschlecht (m/w)	3/6	35/50	ns
Maßnahme (ERCP/EST)	2/7	33/52	ns
Therapie (Oc/Pl)	6/3	41/44	ns
Precutpapillotomie (j/n)	4/5	15/70	ns
Papillenstenose (j/n)	7/2	50/35	ns
Postcholezystektomie (j/n)	4/5	27/52	ns
Pankreas divisum (j/n)	0/9	7/78	ns
Vorhergehende ERCP (j/n)	2/7	25/47	ns
Präpapilläres Divertikel (j/n)	2/7	15/69	ns

Chi-Quadrat Test und Fischer Test; ns = nicht signifikant

Die Anzahl der Pankreasanspritzungen ist somit ein Risikofaktor für die Entstehung einer Post-ERCP/EST Pankreatitis. Interessant ist die Frage, wie sich die Laborparameter der Patienten, deren Pankreasgang nicht intubiert bzw. angespritzt wurde im Unterschied zu den intubierten bzw. angespritzten Patienten verhalten, losgelöst von einer Pankreatitisdefinition, bezogen auf die Gesamtgruppe.

4.6 Enzymverläufe bei Patienten ohne Pankreasanspritzung versus Pankreasanspritzung

In einer retrospektiven Untersuchung beschreiben *Hamilton et al.* [10] eine erhöhte Inzidenz an Pankreatitiden, wenn es zu einer wiederholten Pankreasgangintubation mit Anspritzung beim Versuch, die Gallenwege zu sondieren, kam. Auch wenn keine komplette Füllung oder Überspritzung des Gangsystems erfolgte, kam es gehäuft zu Pankreatitiden. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen *Skude et al.*[174]. Durch die Manipulation kann es zu Spasmen oder einem Ödem und infolge des nun erhöhten Drucks zu einem Übertritt von Pankreasenzymen in den Kreislauf kommen. Daher soll jetzt eine Analyse der Enzymverläufe in unserem Kollektiv erfolgen.

Tab.25: Zweifaktorielle Varianzanalyse mit Meßwertwiederholung: Verläufe der einzelnen Parameter in den Patientengruppe ohne Pankreasanspritzung (n=23) versus Pankreasanspritzung (n= 71)

Parameter	Ergebnis des stat. Test p=	Sign. Unterschied
Lipaseverlauf	< 0,0001	** p ≤ 0.01
Amylaseverlauf	0,002	** p ≤ 0.01
Elastase I verlauf	0,022	* p ≤ 0.05
C-reaktives Protein Verlauf	0,27	ns
Serumamyloid A Verlauf	0,06	ns
PMN-Verlauf	0,26	ns
α - 2 Makroglobulinverlauf	0,09	ns
α - 1 Antitrypsinverlauf	0,76	ns

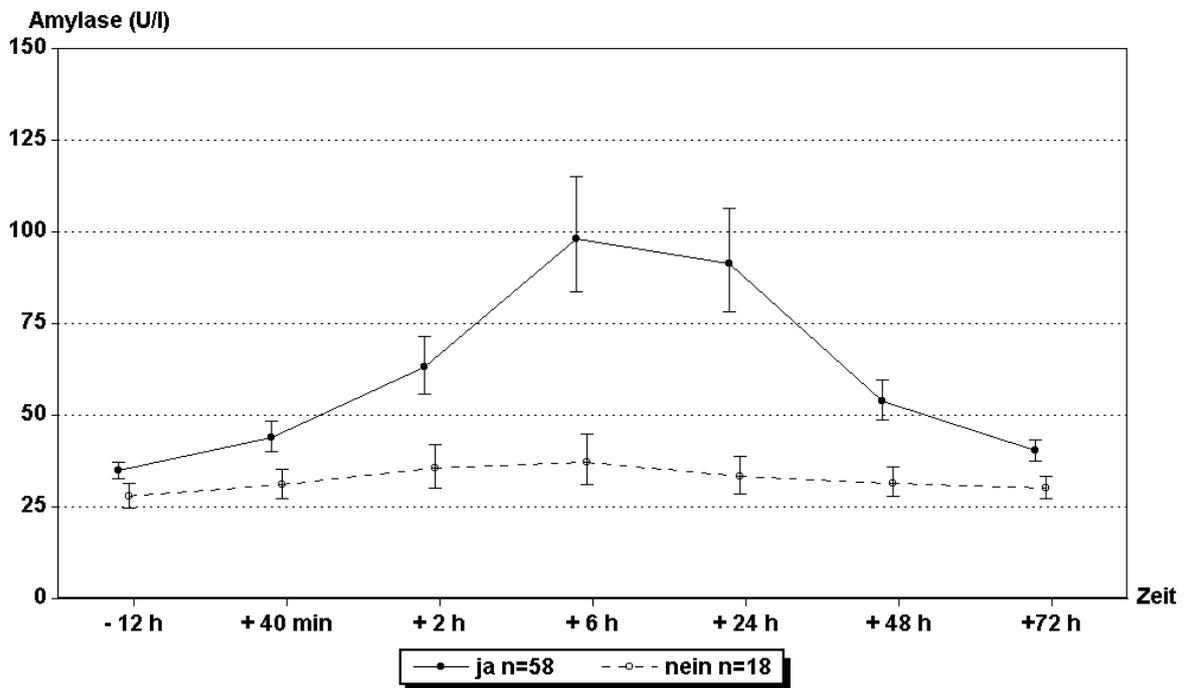
ns = nicht signifikant

Sowohl bei der Amylase als auch bei der Lipase und Elastase liegen die zeitlichen Kurvenverläufe der Patienten, deren Pankreasgang intubiert wurde (PI), signifikant über den zeitlichen Verläufen der nicht intubierten Patienten (PNI).

Bei der Amylase liegt der Wertebereich durchschnittlich unterhalb der 3-fachen Norm in der PI Gruppe. Bei der Lipase kommt es durchschnittlich zu einer deutlichen Enzymentgleisung mit Werten größer der 3-fachen Norm. Nach 48 h sinken die Werte wieder in den Normbereich. Ein ähnlicher Verlauf läßt sich bei der Elastase 1 beobachten. Bei den Entzündungsparametern liegen die Ausgangswerte der beiden Gruppen auf unterschiedlichen Niveaus. So ist das CRP und SAA in der PI Gruppe vor der Untersuchung auf einem Niveau um den Normbereich und steigt zum 24h Wert an. In der PNI Gruppe finden sich höhere Ausgangswerte mit einem Abfall des CRP ab dem Zeitpunkt 48 h und des SAA ab dem Zeitpunkt 24 h. Eine mögliche Erklärung für die

erhöhten Entzündungsmarker wäre mit dem Vorliegen einer Cholangitis bei Steinobstruktion als Indikation für die ERCP/EST zu sehen. Bei insgesamt 21 Cholangitiden (APH > 190 U/l und GGT > 30 U/l und CRP > 10 mg/l zum Zeitpunkt -12h) fanden sich in der PI Gruppe 11 Cholangitiden, in der PNI Gruppe 10 Cholangitiden, und somit kein signifikanter Unterschied. Eine Korrelation zwischen der absoluten Anzahl an Pankreasanspritzungen oder der verabreichten Kontrastmittelmenge und den beobachteten Enzymverläufen fand sich nicht.

Abb. 31 Amylase: Pankreasanspritzung (ja) versus keine Pankreasanspritzung (nein)



Mittelw. ± SEM
 Transf.: log(x+1) (rücktransf.)

Abb. 32 Lipase: Pankreasanspritzung (ja) versus keine Pankreasanspritzung (nein)

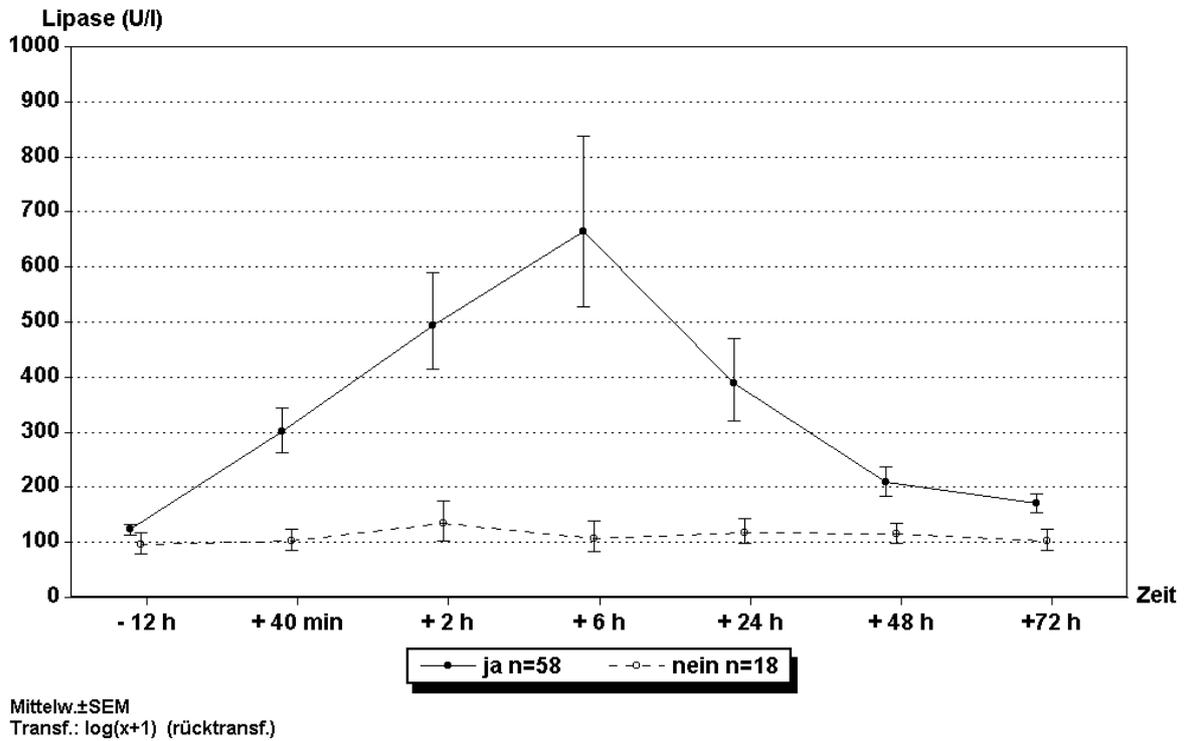


Abb. 33 Elastase 1: Pankreasanspritzung (ja) versus keine Pankreasanspritzung (nein)

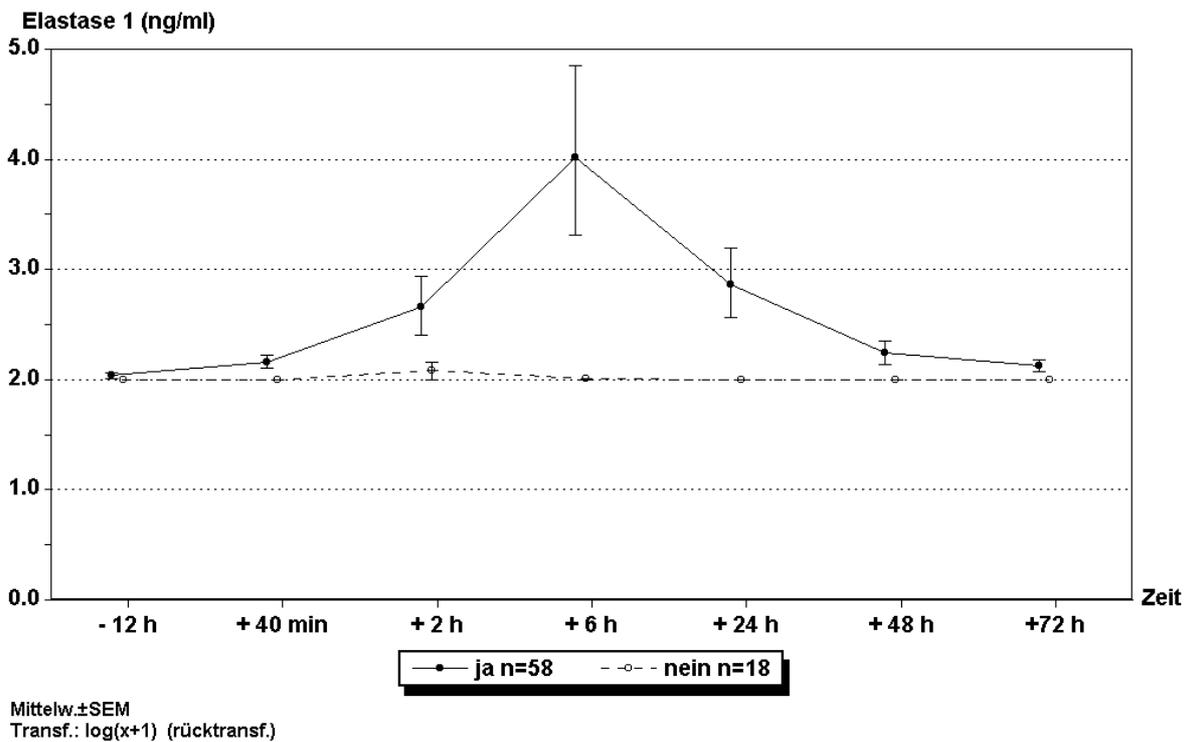


Abb. 34 CRP: Pankreasanspritzung (ja) versus keine Pankreasanspritzung (nein)

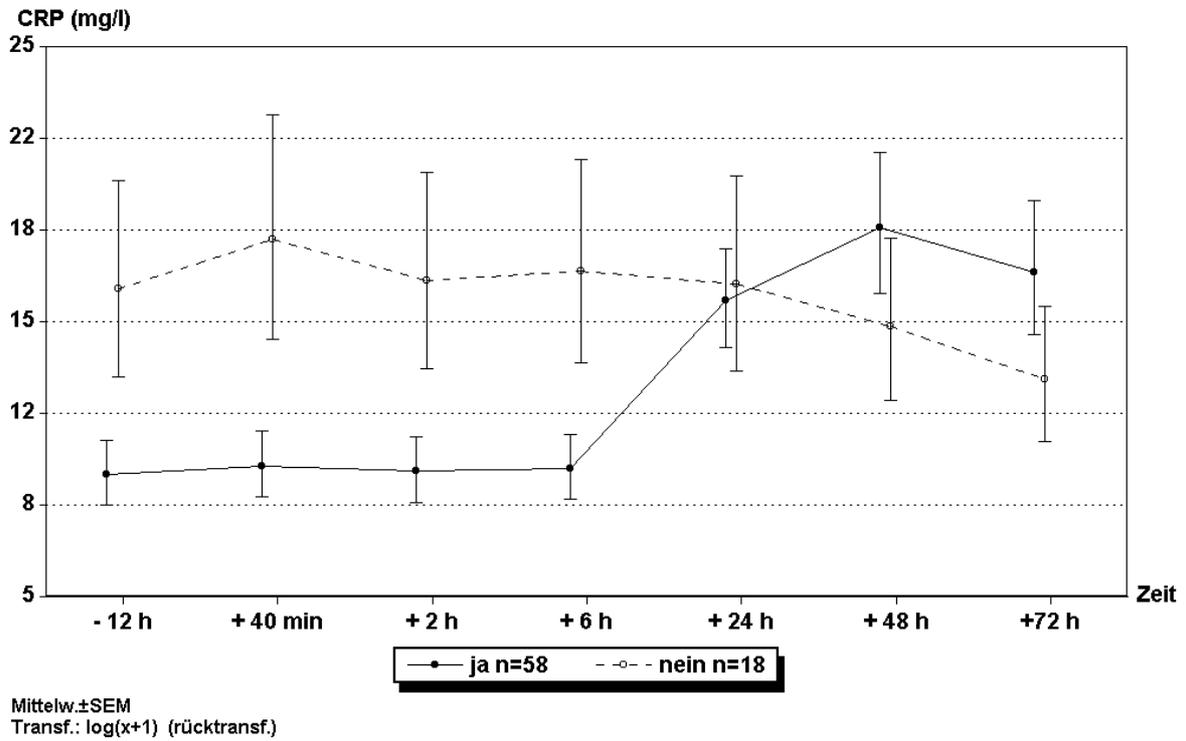


Abb. 35 SAA: Pankreasanspritzung (ja) versus keine Pankreasanspritzung (nein)

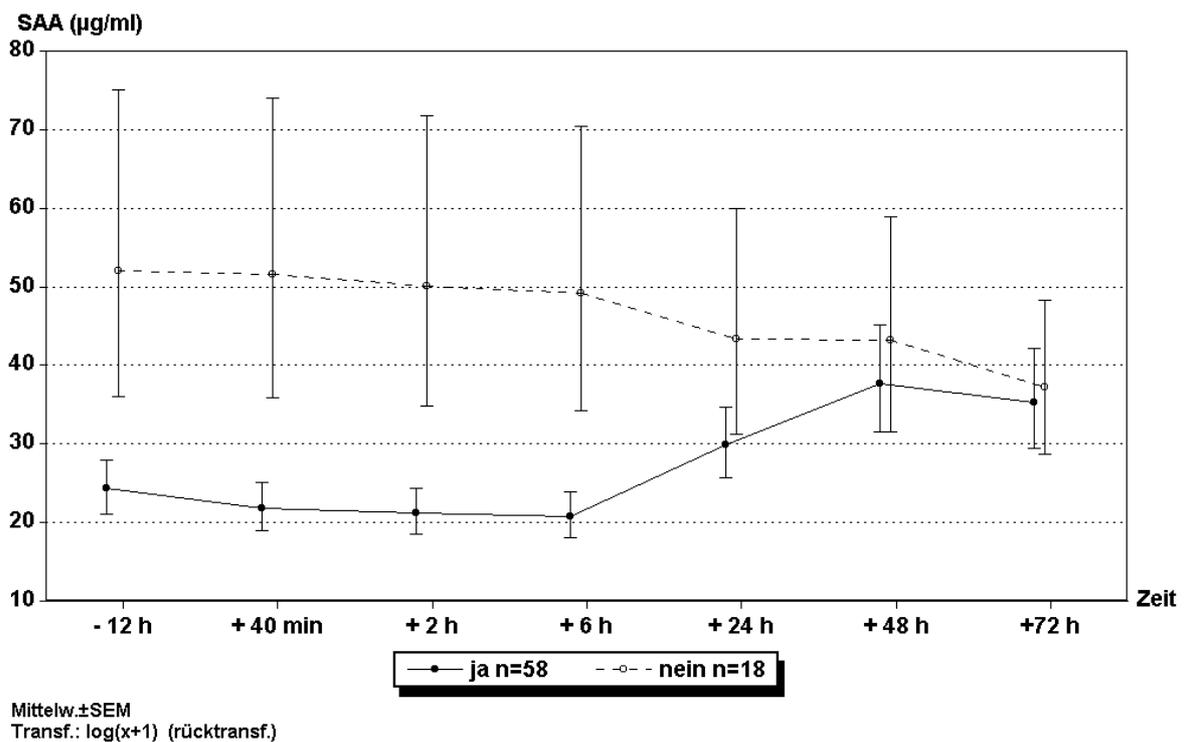
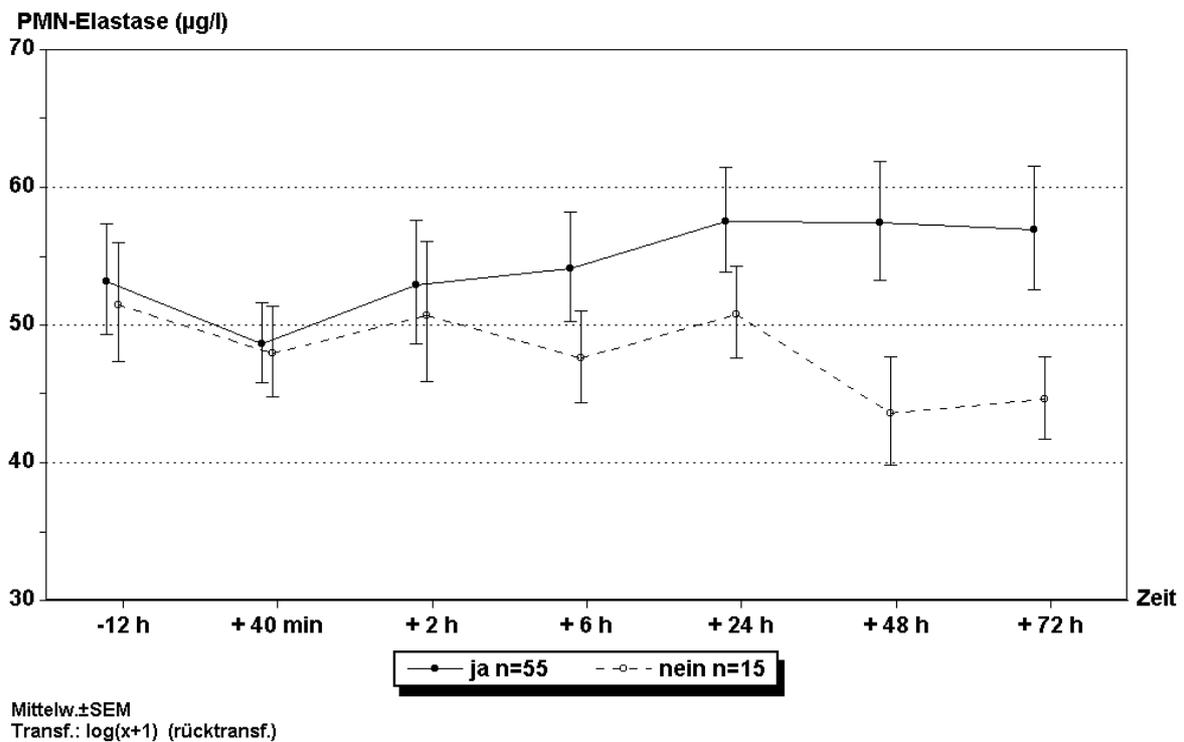


Abb. 36 PMN-Elastase:

Pankreasanspritzung (ja) versus keine Pankreasanspritzung (nein)



4.7 Pankreasanspritzung ERCP-Untergruppe

Wie sich in oben gezeigten Grafiken darstellen läßt, kommt es nach der Anspritzung des Pankreasgangs bzw. der Pankreasintubation zu einem signifikanten Pankreasenzymanstieg im Verlauf. Daher soll jetzt der Effekt von Octreotid auf diesen Enzymverlauf in der ERCP-Gruppe untersucht werden.

Tab.26: Zweifaktorielle Varianzanalyse mit Meßwertwiederholung: Verläufe der einzelnen Parameter nach ERCP und Pankreasanspritzung (Octreotid n=13; Placebo n=14)

Parameter	Ergebnis des stat. Test p=	sign. Unterschied
Lipaseverlauf	0,03	* $p \leq 0.05$
Amylaseverlauf	0,03	* $p \leq 0.05$
Elastaseverlauf	0,13	ns
C-reaktives Protein Verlauf	0,63	ns
Serumamyloid A Verlauf	0,39	ns

ns = nicht signifikant

Wurde eine ERCP durchgeführt, so kam es in der Octreotidgruppe zu signifikant stärkeren Entgleisungen der Amylase und Lipase. Im Elastaseverlauf lassen sich, wenn auch nicht signifikant, so doch wesentlich höhere Anstiege im Vergleich zur Placebogruppe graphisch darstellen. Im Verlauf der Entzündungsparameter findet sich kein signifikanter Unterschied. Die Ausgangswerte unterscheiden sich graphisch, sind statistisch jedoch nicht signifikant unterschiedlich.

Abb. 37 Amylase: ERCP Pankreasanspritzung

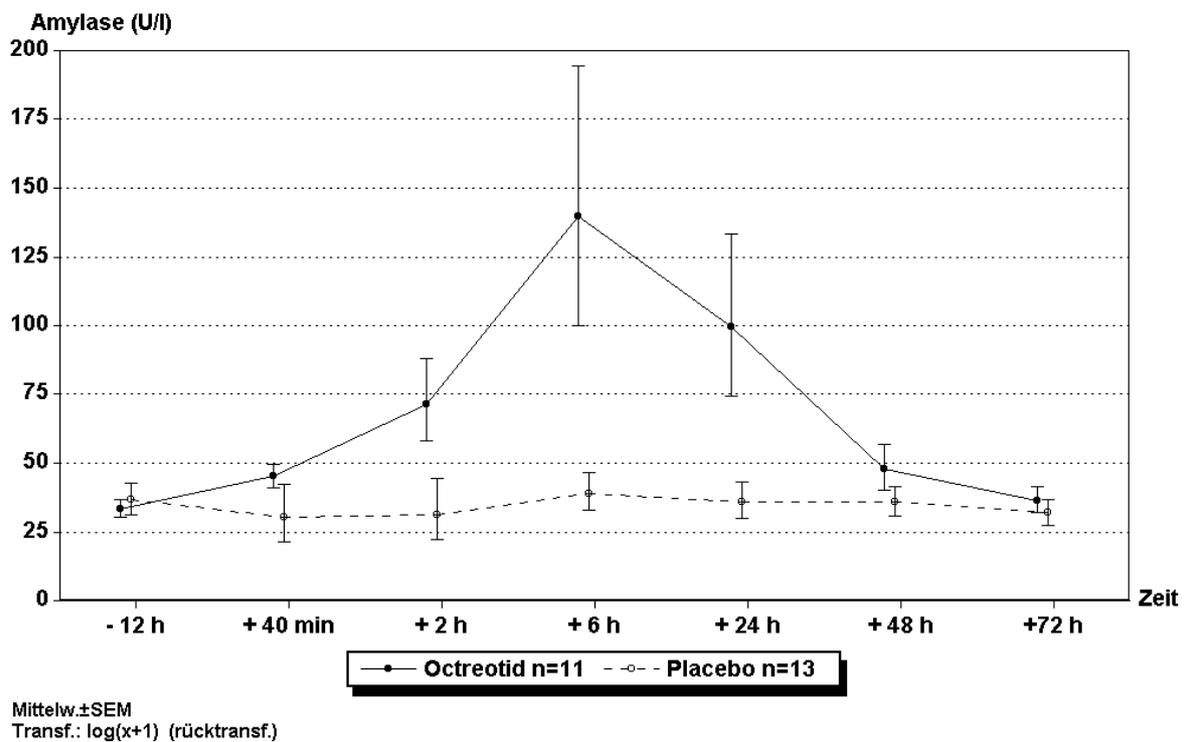


Abb. 38 Lipase: ERCP Pankreasanspritzung

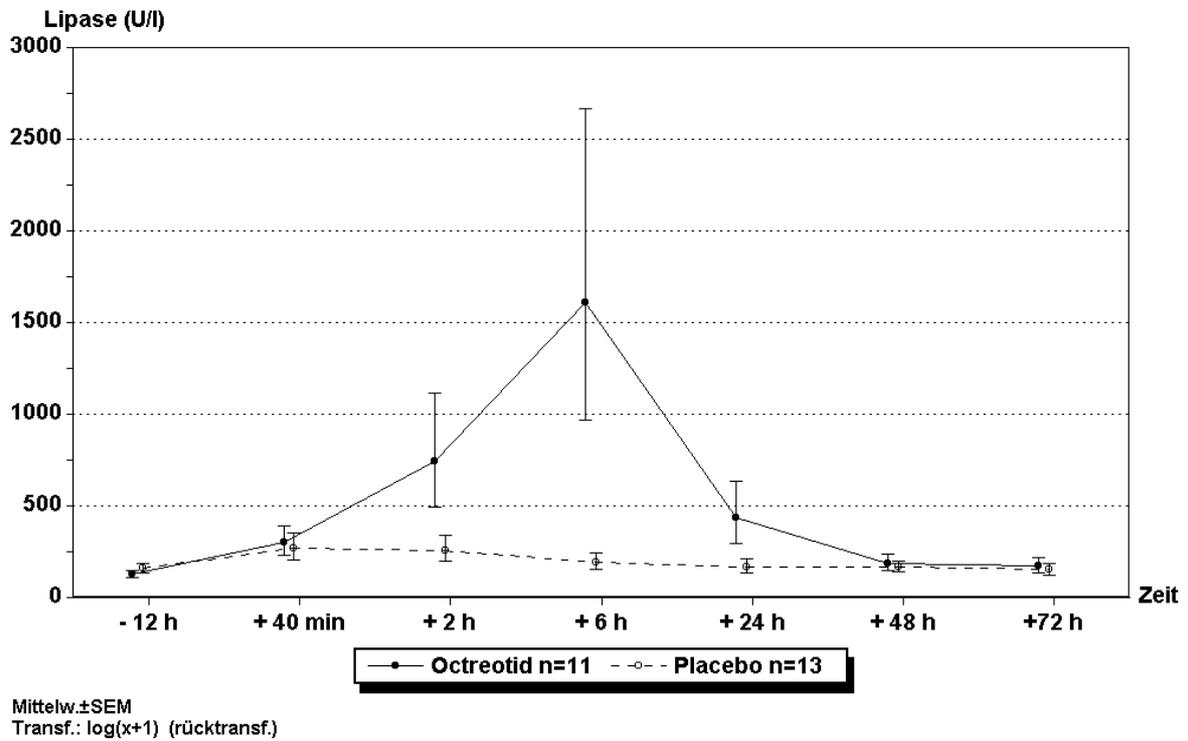


Abb. 39 Elastase 1: ERCP Pankreasanspritzung

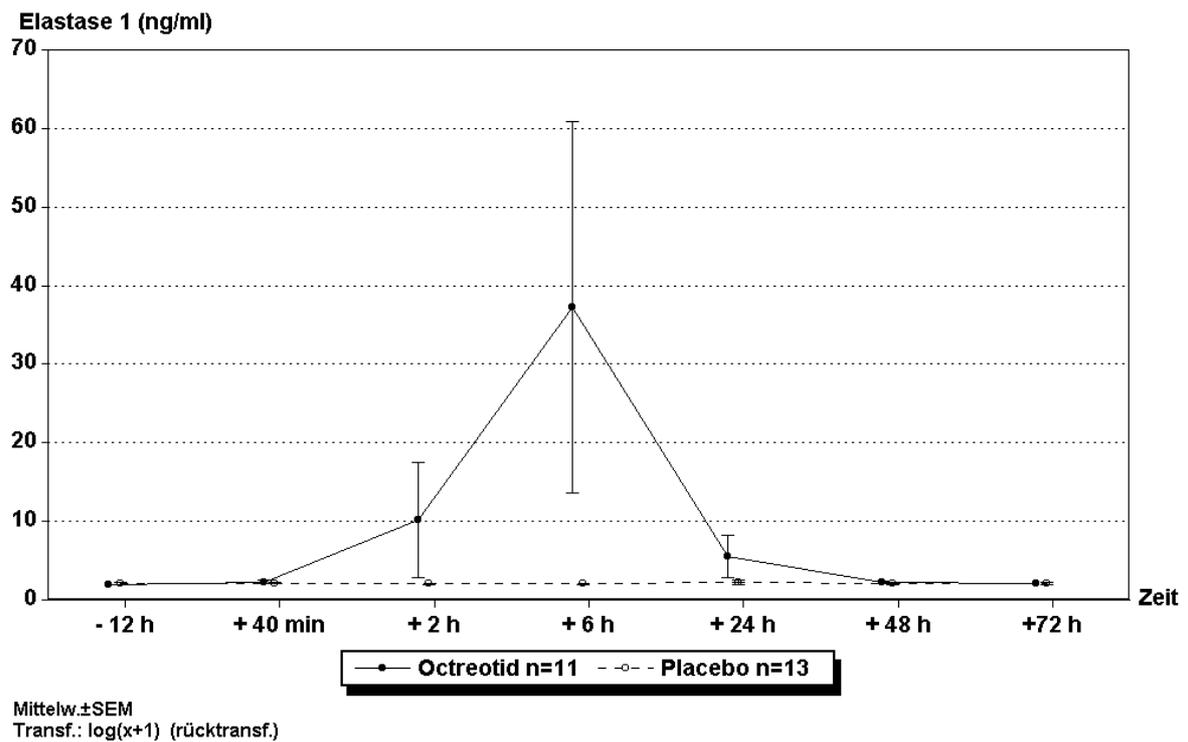


Abb. 40 CRP: ERCP Pankreasanspritzung

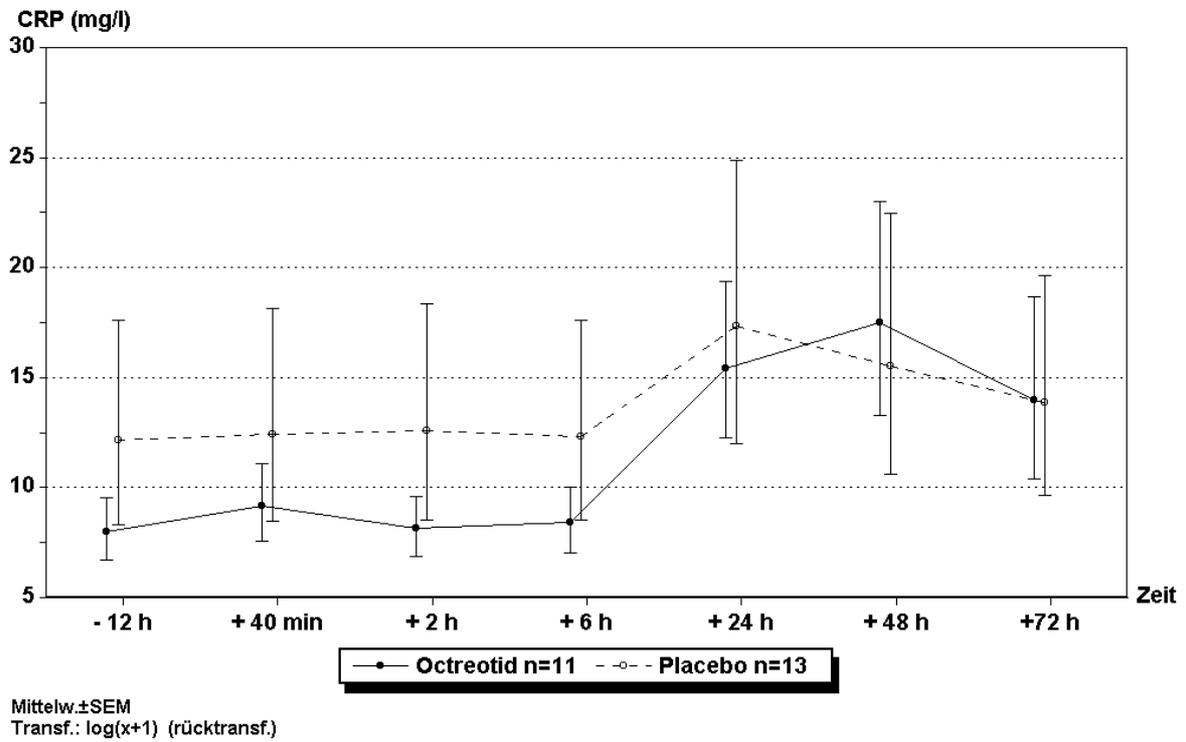
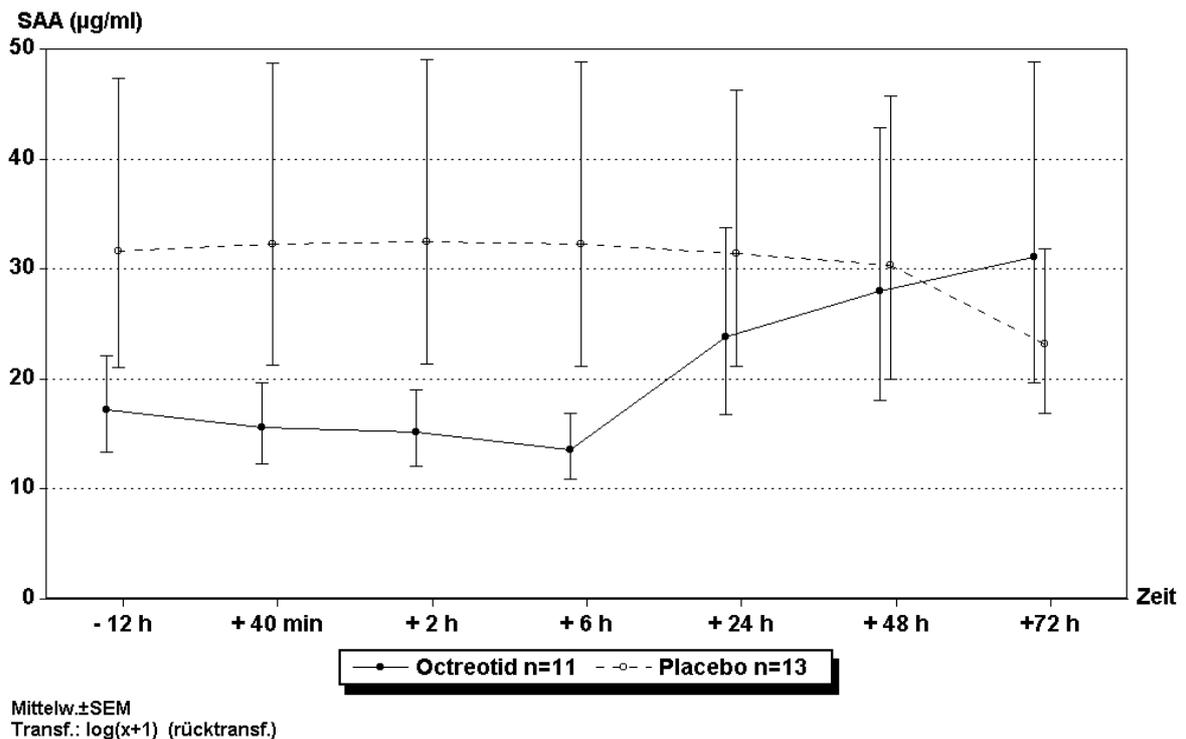


Abb. 41 SAA: ERCP Pankreasanspritzung



4.8 Pankreasanspritzung EST-Untergruppe

Nun sollen diejenigen Patienten betrachtet werden, die eine ERCP mit EST erhielten und deren Pankreasgangsystem intubiert wurde.

Tab.27: Zweifaktorielle Varianzanalyse mit Meßwertwiederholung: Verläufe der einzelnen Parameter nach EST und Pankreasanspritzung (Octreotid n=24; Placebo n=20)

Parameter	Ergebnis des stat. Test p=	sign. Unterschied * p ≤ 0.05
Lipaseverlauf	0,79	ns
Amylaseverlauf	0,93	ns
Elastase I verlauf	0,45	ns
C-reaktives Protein Verlauf	0,69	ns
Serumamyloid A Verlauf	0,78	ns

ns = nicht signifikant

In der EST Gruppe zeigt sich weder im Enzymverlauf noch im Entzündungsparameterverlauf ein Unterschied zwischen der mit Octreotid oder Placebo behandelten Patientengruppe.

Abb. 42 Amylase: EST Pankreasanspritzung

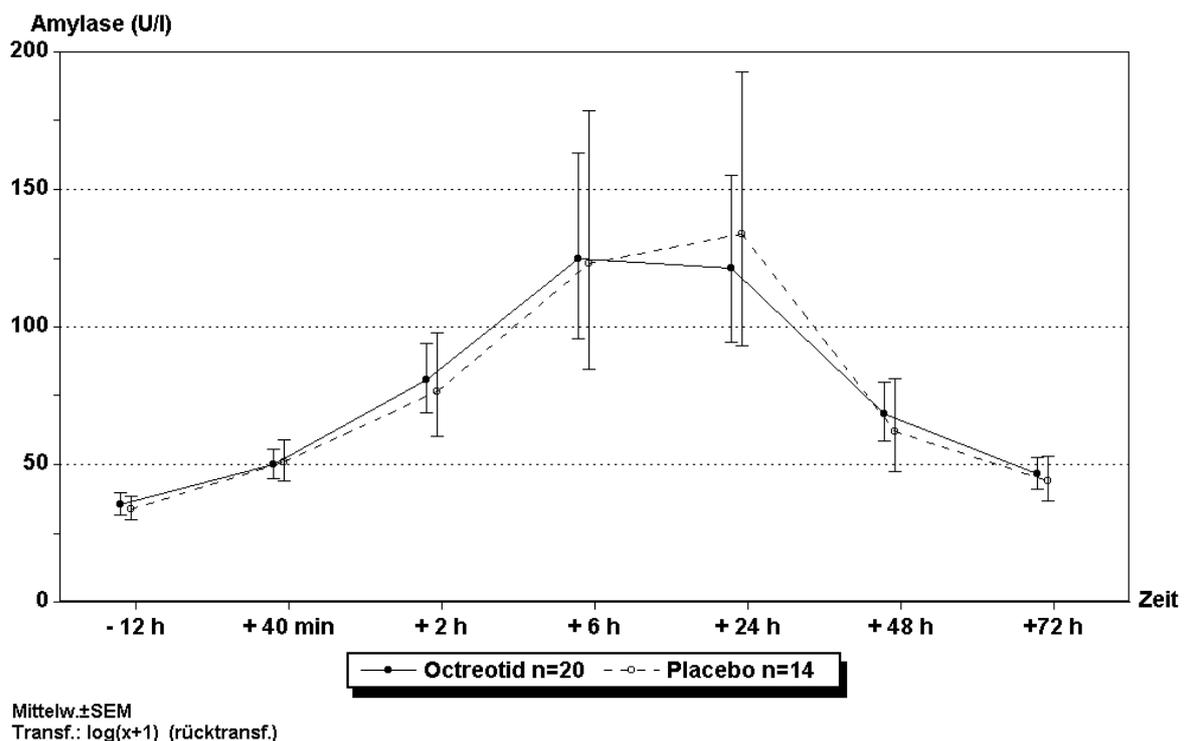


Abb. 43 Lipase: EST Pankreasanspritzung

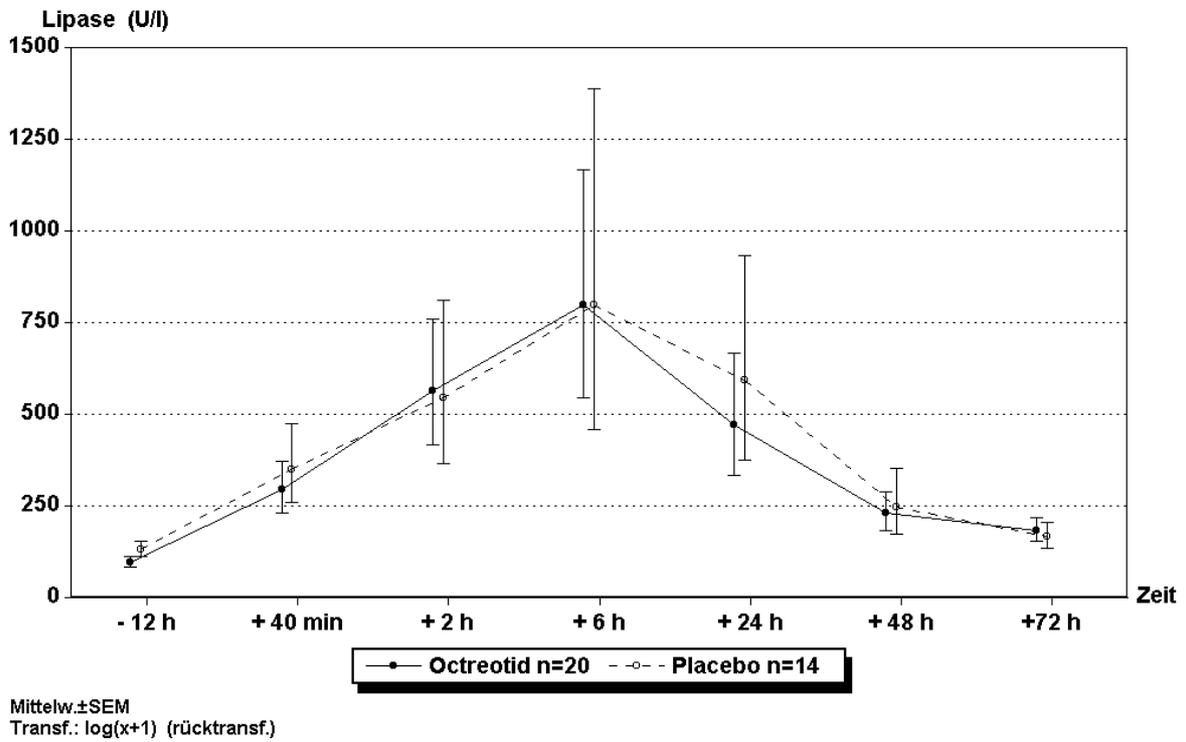


Abb. 44 Elastase: EST Pankreasanspritzung

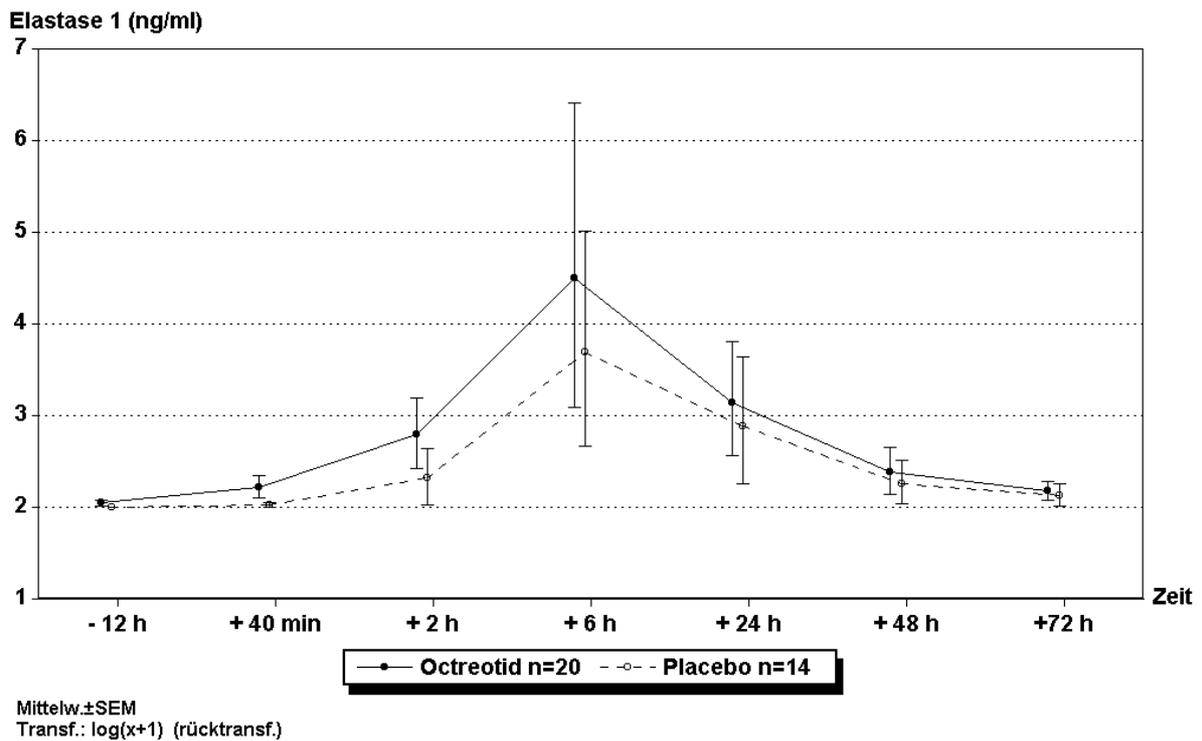


Abb. 45 CRP: EST Pankreasanspritzung

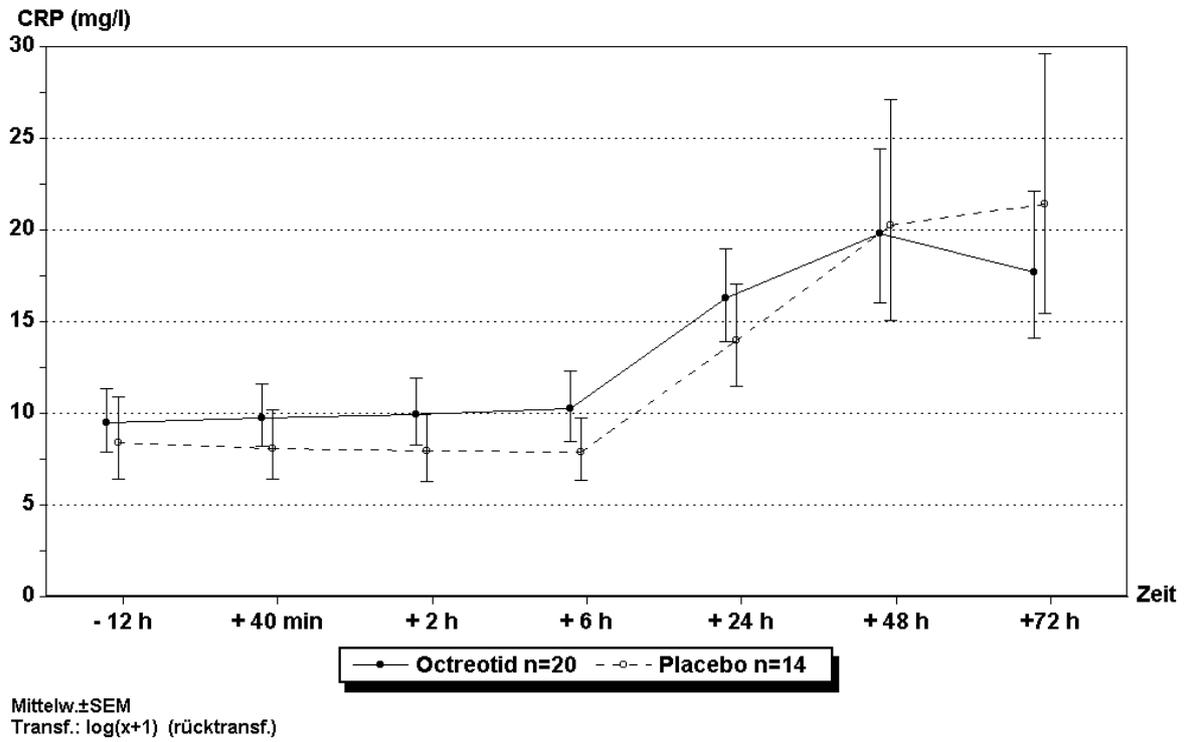
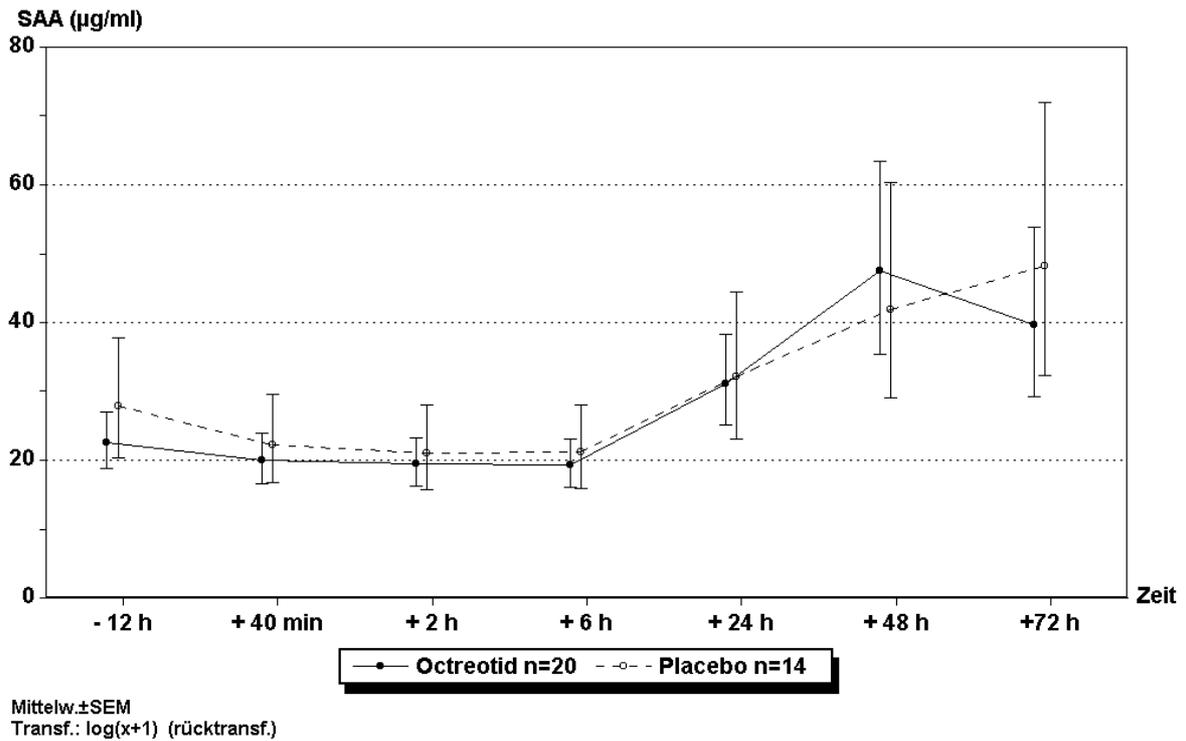


Abb. 46 SAA: EST Pankreasanspritzung



4.9 Cholecystokinin

Wir untersuchten die Blutproben von 13 Patienten auf Cholezystokinin, die eine Erhöhung der Lipase über das 3-fache der Norm im Verlauf zeigten. Hiervon wurden 6 mit Octreotid und 7 mit Placebo behandelt.

Tab.28: Zweifaktorielle Varianzanalyse mit Meßwertwiederholung: Verläufe der einzelnen Parameter in den beiden Therapiegruppen (Octreotid n= 6; Placebo n= 7)

Parameter	Ergebnis des stat. Test p=	Sign. Unterschied * $p \leq 0.05$
Cholecystokininverlauf	0,02	* $p \leq 0.05$
Lipaseverlauf	0,13	ns
Amylaseverlauf	0,15	ns
Elastase 1 Verlauf	0,45	ns
Leukozytenverlauf	0,28	ns
C-reaktives Protein Verlauf	0,91	ns
SAA Verlauf	0,17	ns
PMN-Verlauf	0,38	ns

ns = nicht signifikant

Die Blutproben wurden nach Aufklärung des Patienten über Ziele und Risiken der Studie vor der ersten Medikamentengabe gewonnen. Zu diesem Zeitpunkt hatte kein Patient über 12 h gefastet, so daß alle CCK-Werte postprandiale Werte erreichten. 40 Minuten nach Beginn der ERCP/EST fanden sich nach einer jetzt mindestens 12-stündiger Fastenzeit sowohl in der Octreotid als auch in der Placebogruppe CCK-Nüchternwerte. Einschränkend kann man jedoch bei der Octreotidgruppe nach bereits zweimaliger Injektion von 200 µg Octreotid s.c. einen zusätzlichen Medikamenteneffekt nicht ausschließen. Im Verlauf kommt es in der Placebogruppe zu einem deutlichen Anstieg der CCK-Plasmawerte, die postprandiale Werte erreichen und sich im Verlauf signifikant von der Octreotidgruppe unterscheiden.

In beiden Patientengruppen sind die Pankreasenzymtgleisungen nicht signifikant unterschiedlich, allerdings liegen die Werte in der Octreotidgruppe tendenziell niedriger. Die Entzündungsparameter unterscheiden sich nicht zwischen den Gruppen.

Abb. 47 CCK-Verlauf

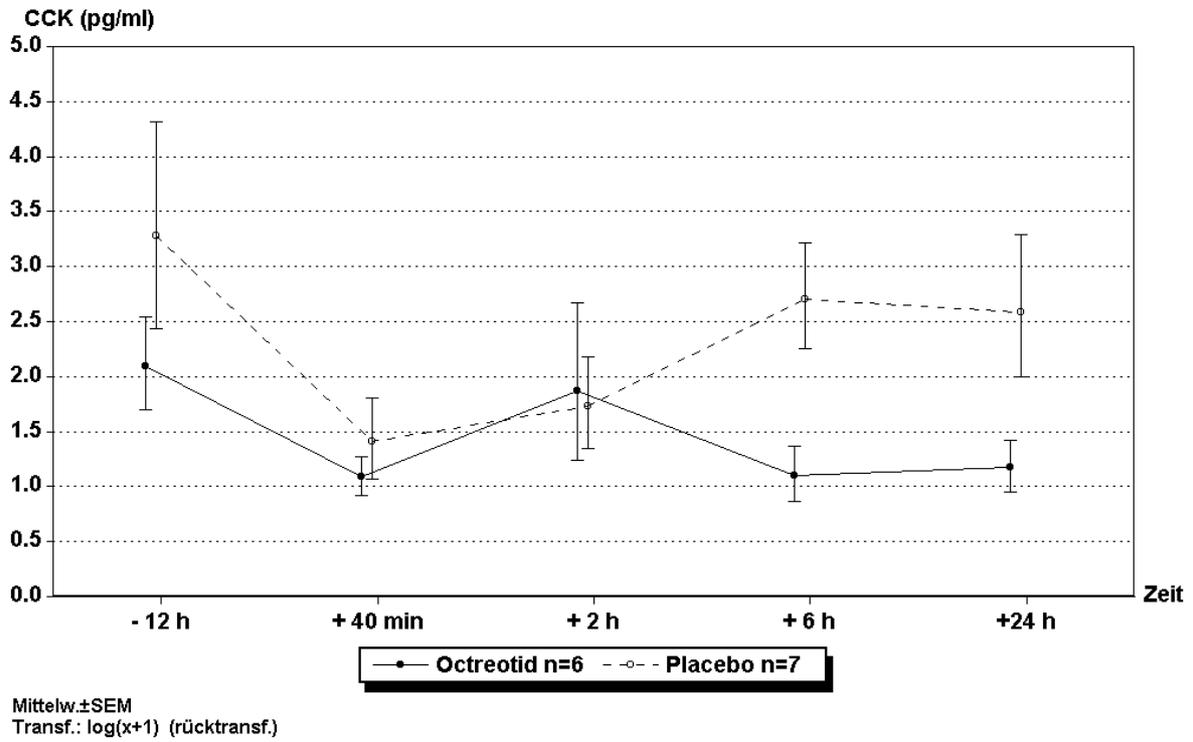


Abb. 48 Amylase Verlauf

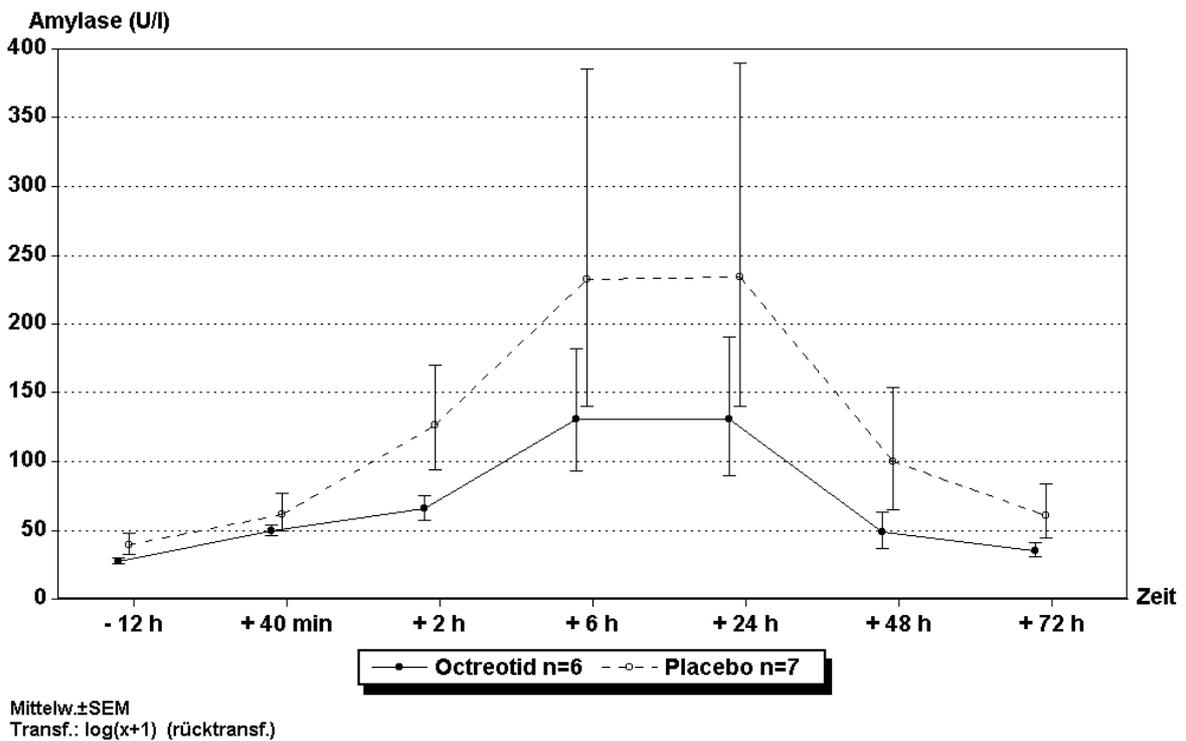


Abb. 49 Lipase Verlauf

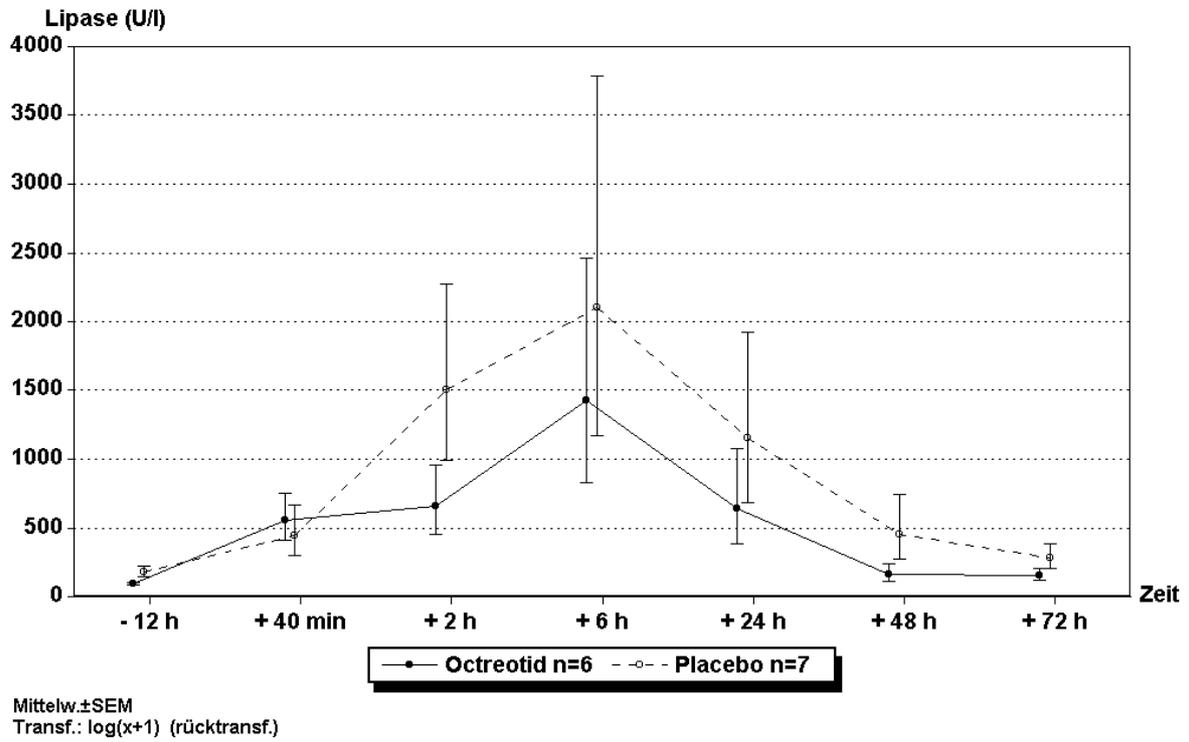


Abb. 50 Elastase 1 Verlauf

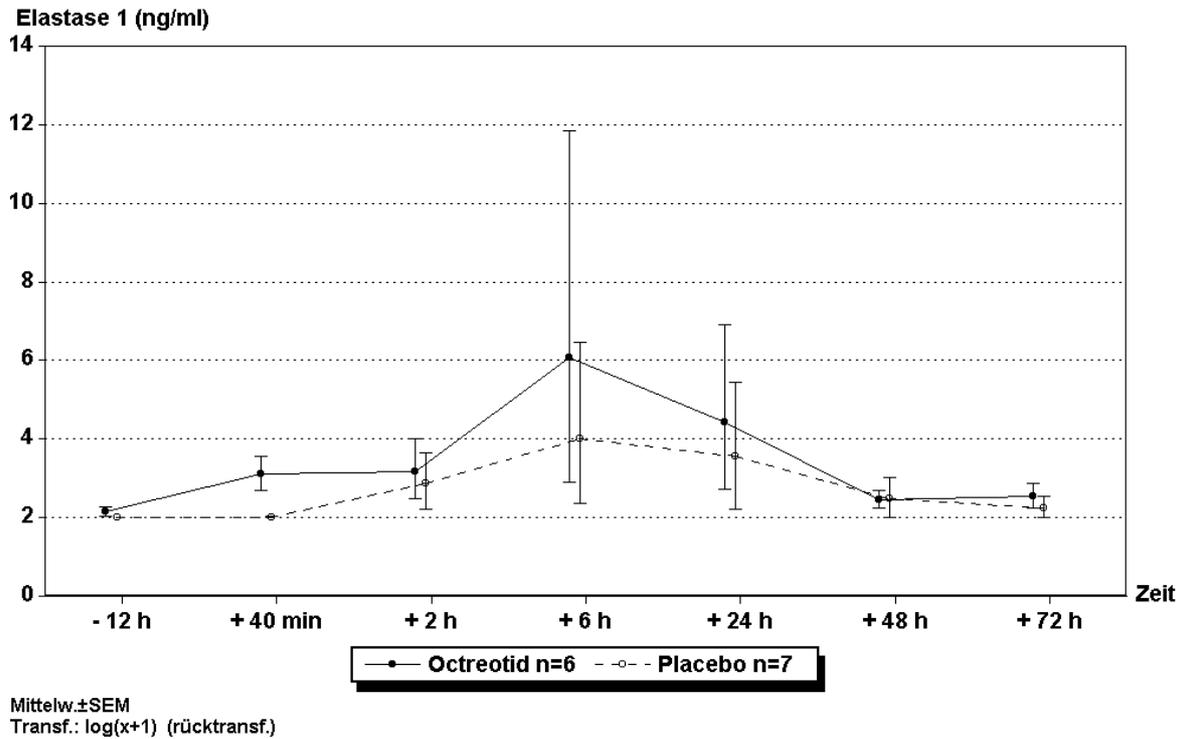
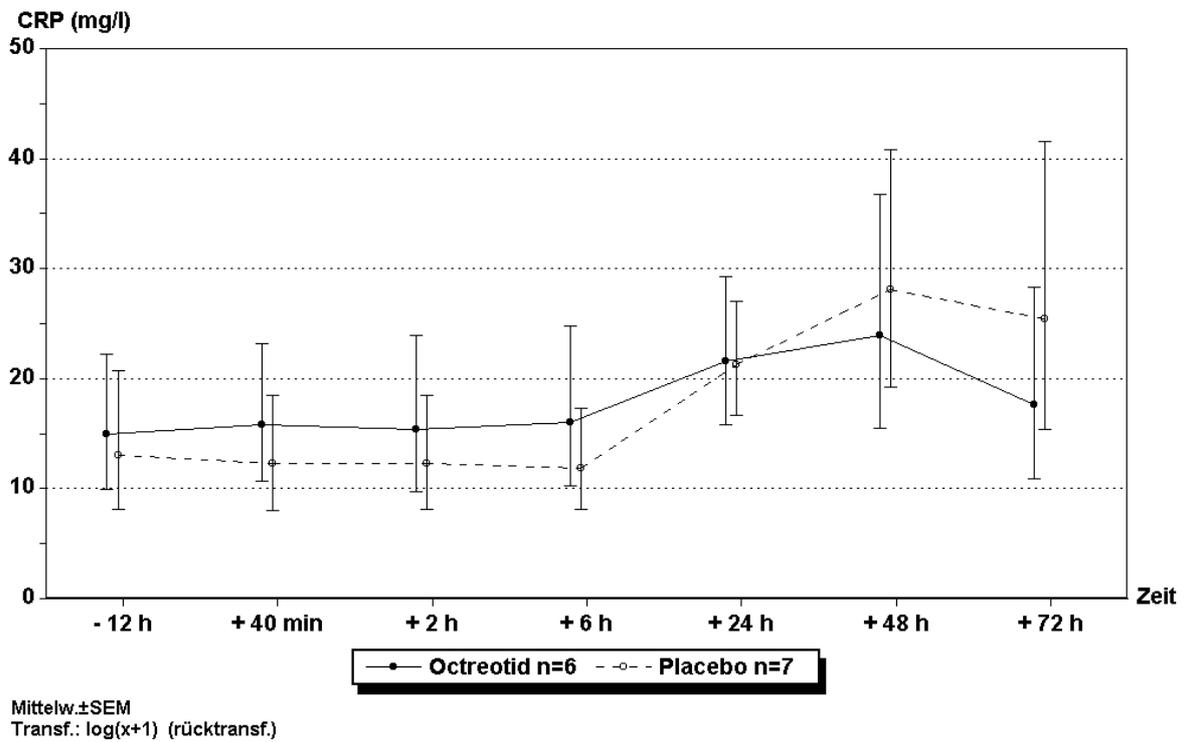


Abb. 51 CRP Verlauf



Nach Betrachtung der Gesamtgruppe soll trotz der niedrigen Fallzahlen ein Vergleich zwischen den unterschiedlichen Maßnahmen - sprich ERCP und EST - durchgeführt werden. Stellt man eine Vierfeldertafel auf, so ergibt sich nach exaktem Test nach Fischer für niedrige Fallzahlen kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Fälle.

Tab. 29: Verteilungen in der CCK-Gruppe

	Octreotid	Placebo	
ERCP – n	4	1	5
EST – n	2	6	8
	6	7	13

Fisher-Test $p=0,086$

Geht man davon aus, daß im Rahmen der EST beide Gruppen von besseren Abflußverhältnissen profitieren, so zeigt sich bei allerdings sehr kleinen Fallzahlen ein Effekt in der Octreotidgruppe: die CCK Werten liegen 6 und 24 h nach dem Eingriff niedriger als in der Placebogruppe. Dies muß als ein Effekt des Octreotids interpretiert werden.

4.10 Duodenalsekret

Bei 75 Patienten gelang es in unserer Studie Duodenalsekret präpapillär abzusaugen. 50 Duodenalsekretproben erfüllten das Kriterium $\text{pH} > 3,5$ (Placebo $n = 26$, Octreotide $n = 24$). Aufgrund inplausibler Werte mußten nochmals 10 Patienten ausgeschlossen werden, so daß wir in der Placebogruppe $n = 20$ Patienten und in der Octreotidgruppe $n = 20$ Patienten analysieren konnten.

Tab.30: Vergleich des Duodenalsekrets in der mit Octreotid und Placebo behandelten Gruppe.

	Ergebnis des stat. Test p=	Sign. Unterschied * $p \leq 0.05$
Amylase Duodenalsekret	0,77	ns
Lipase Duodenalsekret	0,07	ns
Elastase Duodenalsekret	0,01	** $p \leq 0.01$
PH	0,30	ns
Gallensäure	0,70	ns

ns = nicht signifikant

Bezüglich des pH Gehaltes und der Gallensäuren fand sich statistisch kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings war der Median der Gallensäure in der Octreotidgruppe deutlich kleiner. Bei Betrachtung der Amylase im Duodenalsekret fand sich zwischen der Octreotid- und Placebogruppe kein wesentlicher Unterschied. Bei der Lipase und Elastase 1 zeigten sich in der Octreotidgruppe deutlich niedrigere Werte, die bei der Elastase sogar signifikant niedriger waren.

Abb. 52 Duodenalsekret Amylase

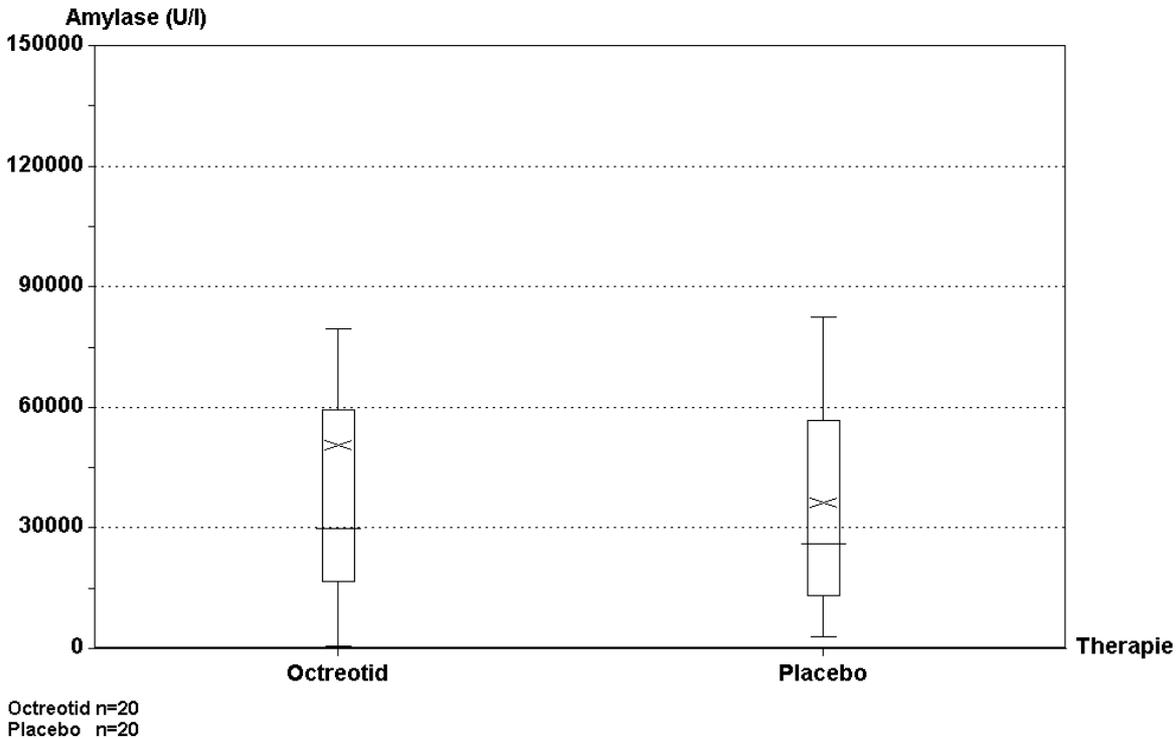


Abb. 53 Duodenalsekret Lipase

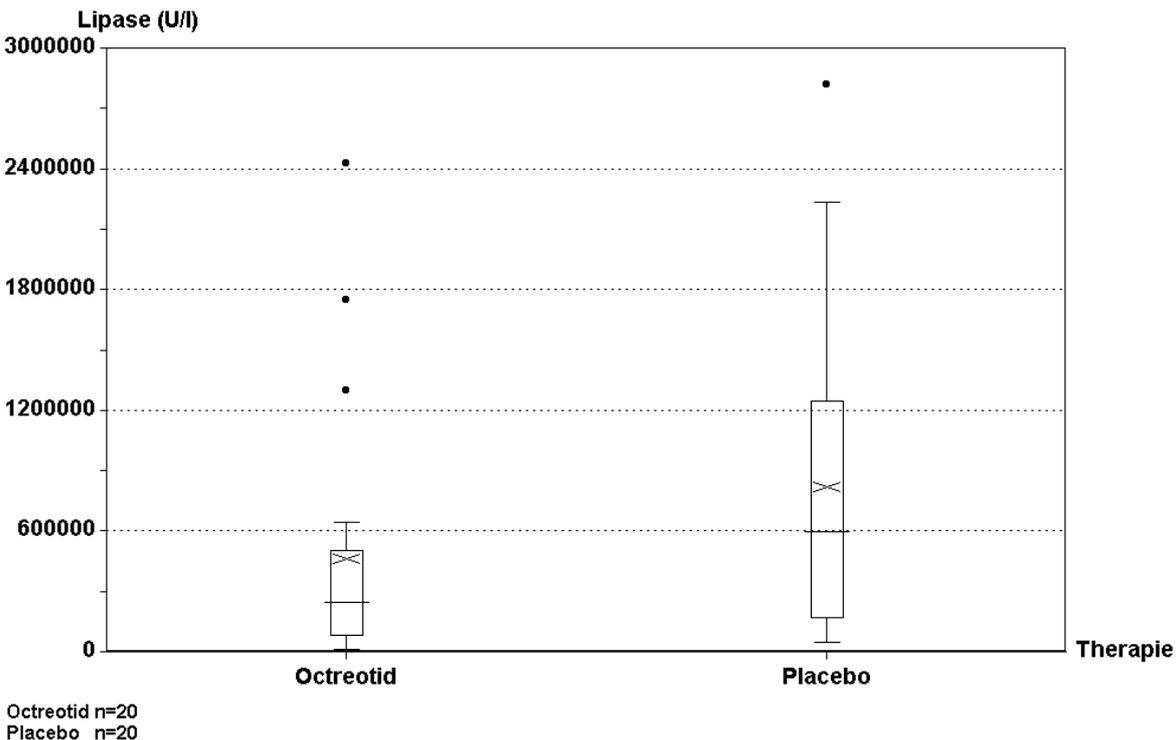
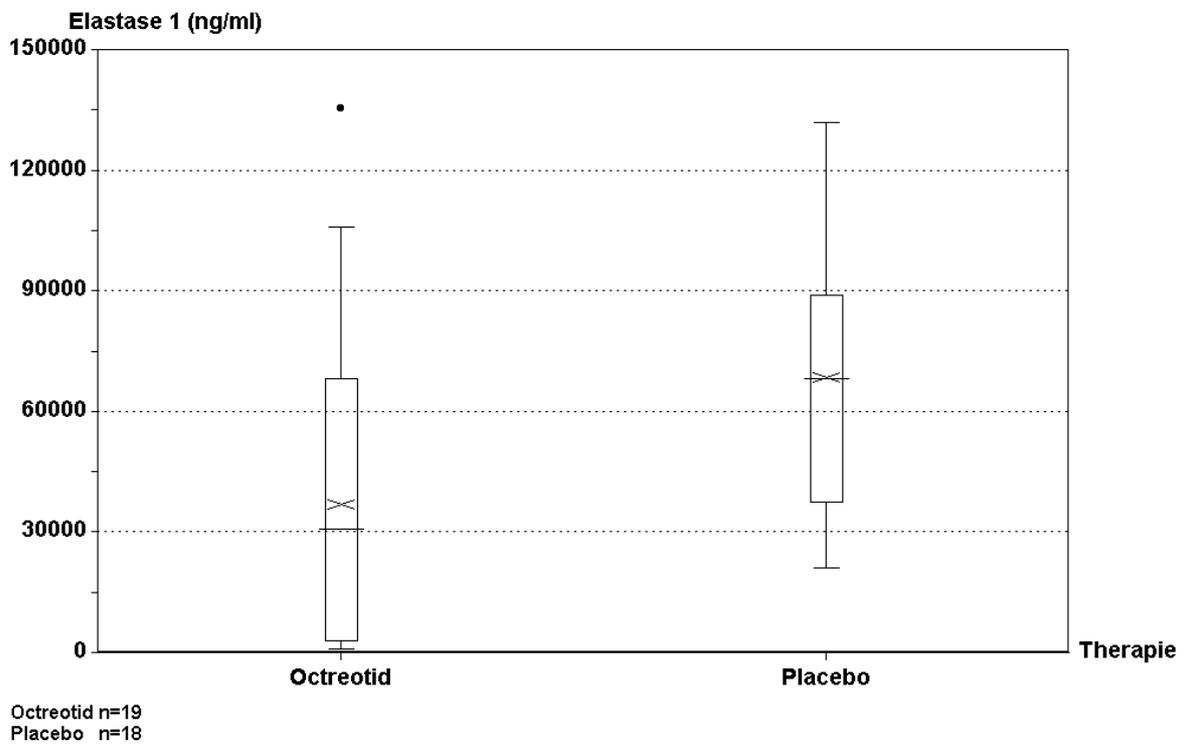


Abb. 54 Duodenalsekret Elastase 1



Unter der Hypothese, daß es einen selektiven Effekt von Octreotid auf die Sekretion oder Produktion der verschiedenen Enzyme geben könnte, bildeten wir die weder vom Volumen noch vom Bicarbonat abhängigen Quotienten sowohl von Amylase zu Lipase als auch von Amylase zu Elastase 1. Die Ratios waren in der Octreotid-Gruppe signifikant erhöht.

Tab. 31: Vergleich der Verhältnisse der Pankreasenzyme in der mit Octreotid und Placebo behandelten Gruppe.

	Ergebnis des stat. Test p=	sign. Unterschied
Amylase/Lipase Ratio Duodenalsekret	0,02	* $p \leq 0.05$
Amylase/Elastase Ratio Duodenalsekret	0,005	** $p \leq 0.01$

Abb. 55 Verhältnis Duodenalsekret Amylase zu Lipase

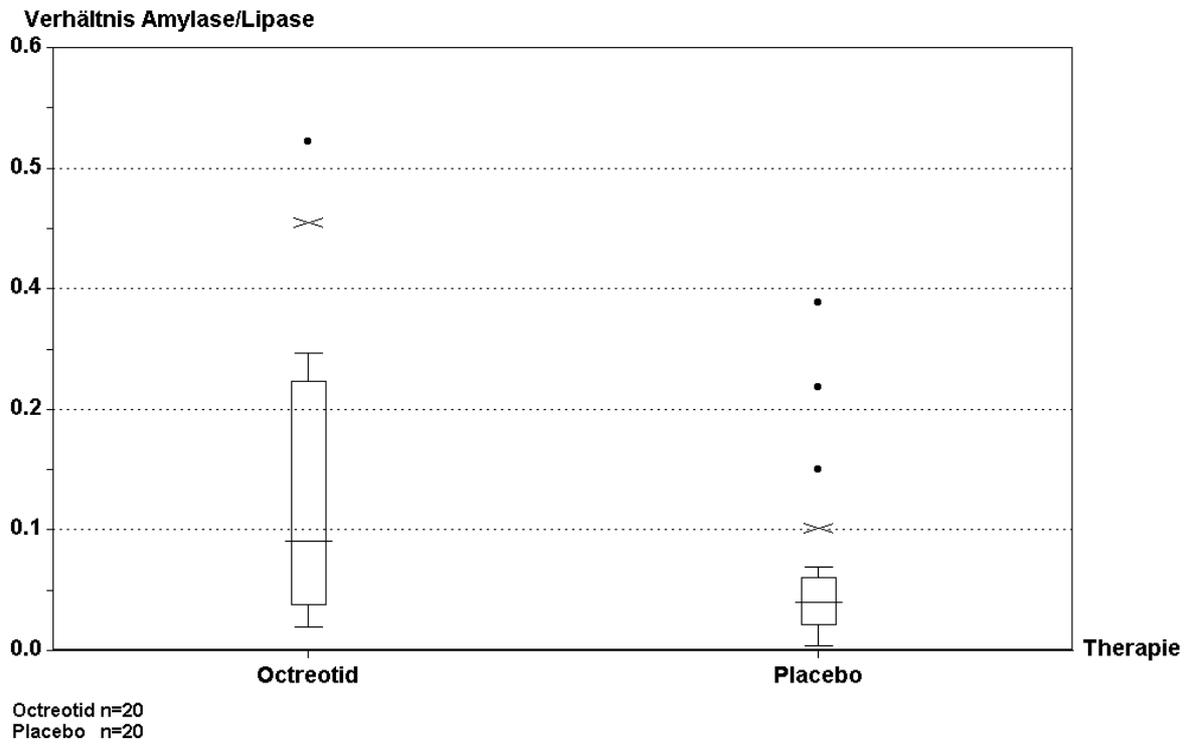
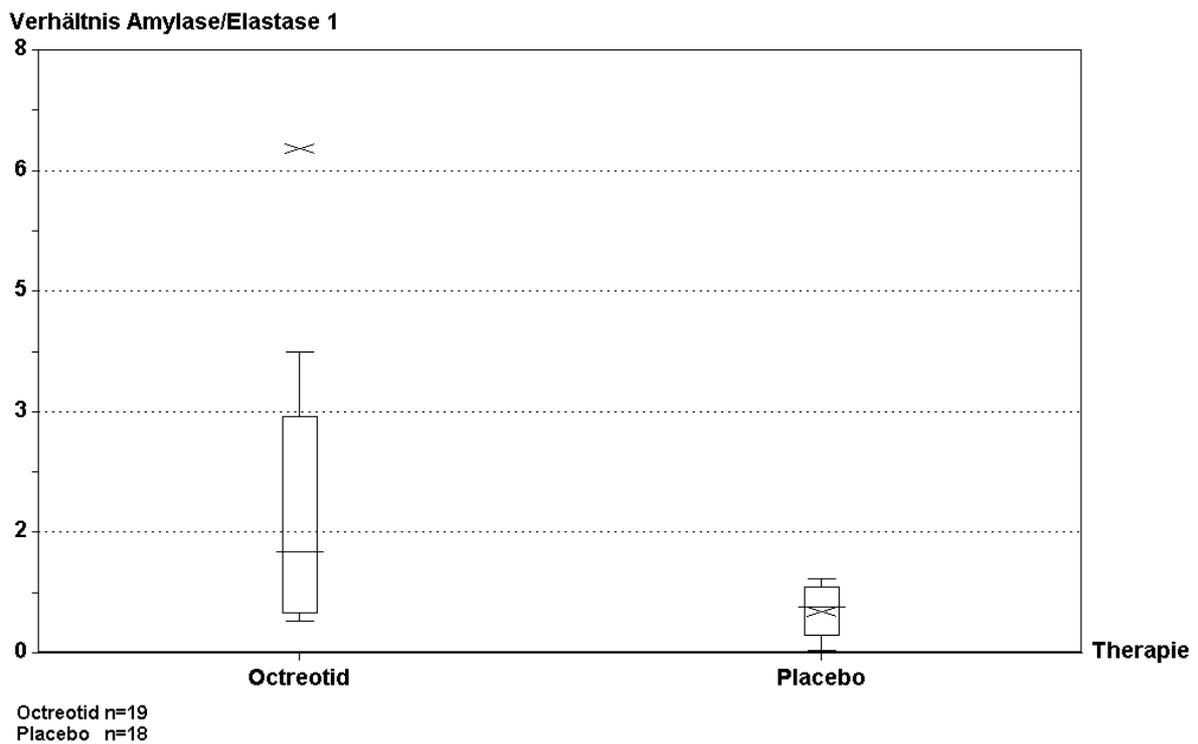


Abb. 56 Verhältnis Duodenalsekret Amylase zu Elastase 1



Betrachtet man die Enzymverläufe der Patienten, bei denen Duodenalsekret gewonnen werden konnte über 72h, so zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf zwischen den Behandlungsgruppen.

5 DISKUSSION

5.1 Allgemeines

Seit Einführung der ERCP und später der EST in den 70er Jahren wurde die, durch die Untersuchung induzierte, akute Pankreatitis zum zentralen Diskussionsthema. Desweiteren beobachtete man im Anschluß an die Untersuchung in 25-40 % aller Patienten die Entwicklung einer Hyperamylasämie, die jedoch nicht immer mit einer klinischen Pankreatitis einherging [4, 46].

In einer Metaanalyse von *Sherman et al.* [4] zum Thema Post-ERCP/EST Pankreatitis 1991 wurde die Häufigkeit des Auftretens einer klinisch relevanten Pankreatitis mit 0.9 % nach ERCP und 1.7 % nach EST angegeben. Die höhere Pankreatitisrate bei Post-EST Patienten ist in der höheren Invasivität der Untersuchung begründet. Es fällt auf, daß zum Teil von recht unterschiedlichen Häufigkeiten der Post-ERCP/EST Pankreatitis durch die einzelnen Autoren berichtet wurden. So ermittelten z.B. *Reiertsen et al.* [13] eine Post-ERCP Pankreatitisrate von 0,4 %, während *Roszler et al.* [11] über eine Häufigkeit von 12.9 % berichteten. Dies liegt zum einen am Studiendesign. Prospektive Studien hatten deutlich höhere Pankreatitisraten im Vergleich zu retrospektiven Studien. Bei der aktuellen Durchsicht der Literatur findet sich eine Post-ERCP Pankreatitisrate von 4,6 % und eine Post-EST Pankreatitisrate von 4,3 % in prospektiven Studien.

Eine weitere Ursache für die teilweise recht unterschiedlichen Häufigkeiten ist die uneinheitliche Definition der akuten Post-ERCP/EST Pankreatitis. So ist ein objektiver Nachweis einer Pankreatitis letztendlich nur mit Hilfe einer Histologie möglich, die jedoch nicht zur Verfügung steht. Daher wird versucht, mittels einer Kombination aus klinischen und laborchemischen Befunden die Post-ERCP/EST Pankreatitis zu definieren, was, wie in Kap 2.1 aufgeführt, zu recht unterschiedlichen Ergebnissen führt.

Orientiert man sich an dem Consensuspapier von *Cotton et al.* [39], so kann man eine Pankreatitis als Amylaseanstieg über das 3-fache des oberen Referenzbereichs über länger als 24 h nach dem Eingriff sowie Abdominalschmerzen über 24 Stunden definieren. Angewandt auf unsere Patientendaten traf diese Definition bei 0 % der Post-ERCP Patienten und 6,8 % der Post-EST Patienten zu.

Ein Großteil der Pankreatitisdefinitionen basiert u.a. aus historischen Gründen auf der Bestimmung der Amylase, da diese das erste laborchemisch allseits verfügbare und kostenrelevante Pankreasenzym in der Routinediagnostik darstellte. Neuere Untersuchungen zur Diagnose einer akuten Pankreatitis zeigen jedoch, daß die Lipase eine bessere Sensitivität und Spezifität gegenüber der Amylase besitzt [40, 41]. Bei Untersuchungen zu den Post-ERCP Enzymverläufen der Lipase und Amylase beobachteten u.a. *Tulassay et al.* [8] einen früheren und stärkeren Anstieg der Lipase. In der eigenen Arbeitsgruppe konnten *Hardt et al.* [150] in ihrer Arbeit zu 212 ERCP/EST Patienten die von *Doppl et al.* [43] gewonnenen Erkenntnisse bestätigen, nämlich daß die Lipase eine höhere Spezifität besitzt. Daher haben wir uns entschlossen nicht nur die über die Amylase definierte Pankreatitisdefinition nach der Consensuskonferenz von Durham [39] anzuwenden, sondern ebenfalls eine über die Lipase definierte Pankreatitisdefinition mit „Lipase größer 3-fache Norm und Schmerzen über 24 h“ anzuwenden.

Zur Pathogenese der ERCP und EST induzierten Pankreatitis sind vermutlich folgende Faktoren von Bedeutung: durch die Manipulation an der Papille können Sphinkterspasmen oder ein Papillenödem zu einem gestörtem Abfluß führen und hierdurch eine Drucksteigerung im Pankreasgangsystem bewirken. Ebenso kann das Injizieren von Kontrastmittel in das Gangsystem zu einer Drucksteigerung führen. Ein Druckausgleich ist nur im Bereich der Azinusisthmen möglich, wobei bereits sezernierter Pankreassaft als auch Kontrastmittel in das Interstitium abgepreßt werden. Hierdurch entwickelt sich ein in der Regel reversibles Speichelödem, welches zu einer Erhöhung der Serumamylase und Lipase führen kann. In einigen Fällen kommt es jedoch zu einer klinisch manifesten Pankreatitis mit eventueller Entwicklung von Nekrosen durch Aktivierung der Verdauungsenzyme im Organ und nachfolgender Autodigestion [46].

Ein Risikofaktor hinsichtlich der Entstehung einer Post-ERCP/EST Pankreatitis ist die wiederholte Intubation des Pankreasganges sowie die Azination des Pankreasgewebes [10, 12]. Als weiterer Risikofaktor können präexistierende pathologische Pankreasgangveränderungen gese-

hen werden [4]. Die Art der Untersuchung, d.h. Durchführung einer ERCP oder einer EST, stellt aufgrund des thermischen Schadens bei Durchführung einer EST ebenfalls einen eigenen Risikofaktor dar [4]. Auch die Precutsphinketerotomie wird als ein eigenständiger Risikofaktor gewertet [36].

Durch ein erfahrenes Untersucherteam, das über den Zeitraum unserer Studie hinweg konstant blieb, konnten technische Schwierigkeiten bei der Durchführung der ERCP/EST minimiert und konstant gehalten werden. Dies ist eine wichtige Voraussetzung, da in einer großen prospektiven Studie von *Freemann et al.* [36] und einer Studie von *Loperfido et al.* [175] nachgewiesen werden konnte, daß niedrige Fallzahlen zu einer insgesamt signifikanten Zunahme der Post-ERCP/EST Komplikationsrate führte. In der vorliegenden Untersuchung wurden Azinationen vermieden. Die Pankreasintubation stellte in dieser Studie ein Risiko bzgl. des Auftretens einer Post-ERCP/EST Pankreatitis dar. Hierauf soll später noch ausführlich eingegangen werden. Das Vorliegen einer chronischen Pankreatitis, eingeteilt nach der Cambridge Klassifikation, spielte keine Rolle bei der Entstehung einer Post-ERCP/EST Pankreatitis. Ein präpapilläres Divertikel oder das Vorhandensein eines Pankreas divisums stellten ebenso keinen Risikofaktor hinsichtlich der Entstehung einer Pankreatitis dar. Wurde eine Precutsphinketerotomie durchgeführt, so bestand in dieser Vorgehensweise in unserem Patientenkollektiv kein erhöhtes Risiko bzgl. der Entwicklung einer nachfolgenden Post-EST Pankreatitis.

Eine Möglichkeit zur Behandlung der akuten Pankreatitis, aber auch zur Prophylaxe der ERCP/EST bedingten Schädigung, besteht in der Hemmung der exokrinen Pankreasfunktion und/oder Sekretion. Dieses Prinzip liegt der konservativen Pankreatitistherapie mit Durchführung einer Nulldiät und Ableiten des Magensaftes zugrunde. In verschiedenen Studien wurde versucht, eine Einflußnahme auf das Pankreas auszuüben. Unter anderem wurde der Proteaseninhibitor Trasylol, Calcitonin und Glukagon auf entsprechende Effekte untersucht ohne jedoch einen durchschlagenden Erfolg zu zeigen [9, 4].

In den 70iger Jahren wurde im Hypothalamus das Peptid Somatostatin entdeckt. Es zeigte sich, daß diese Substanz auf zahlreiche Funktionen des Gastrointestinaltraktes inhibitorisch wirkte [61]. Die von unterschiedlichen Autoren berichtete Inhibition der basalen und stimulierten Pankreassekretion [80, 77], sowie tierexperimentelle Untersuchungen zur Anwendung von Somatostatin bei Pankreatitiden [104] ließen diese Substanz vielversprechend hinsichtlich der Unter-

drückung der Pankreasfunktion erscheinen. Der genaue Wirkmechanismus auf das Pankreas durch Somatostatin ist noch nicht geklärt. Zum einen kommt es zu einer Inhibition der Freisetzung von Hormonen, die eine Rolle in der Verdauungsphysiologie spielen, zum anderen wird über spezifische Rezeptoren an der Azinuszelle selbst Einfluß auf die u.a. sekretorische Aktivität genommen [73, 86]. Desweiteren konnte am Pankreasmodell der Ratte nachgewiesen werden, daß über spezielle Rezeptoren ein inhibitorischer Effekt auf die Acetylcholinfreisetzung aus Nervenendigungen und damit auf das Pankreas erfolgt [74].

1982 wurde durch *Bauer et al.* [84] das länger wirksame und potentere Analogon von Somatostatin mit dem Namen Octreotid eingeführt. Octreotid kann im Gegensatz zu Somatostatin auch subkutan verabreicht werden und erreicht nach 30 min seine maximale Serumkonzentration mit einer Halbwertszeiten von ca. 100 min bei Verabreichung von 200 µg Octreotid s.c.

Octreotid wurde in einigen Studien bzgl. seiner therapeutischen Wirkung bei der akuten Pankreatitis sowie des möglichen prophylaktischen Effekts bei ERCP/EST induzierten Pankreasschäden untersucht. Ein Überblick erfolgte bereits in der Literaturübersicht. Tierversuche mit Octreotid bei experimentell erzeugten Pankreatitiden zeigten höhere Überlebensraten als auch geringere histologische Veränderungen. Prophylaktisch verabreichtes Octreotid konnte allerdings die Pankreatitisinduktion nicht verhindern [104, 176].

Arbeiten zu Somatostatin bei menschlichen Pankreatitiden zeigten mildere Verläufe unter Somatostatin. Allerdings konnte kein definitiver Beweis eines Vorteils der Therapie erbracht werden [177,178]. Problematisch bei diesen Studien war sicherlich der Zeitpunkt des Einschlusses der Patienten mit akuter Pankreatitis, da der Beginn der Entzündung nicht genau definiert werden konnte. Außerdem kamen auch hier in den verschiedenen Studien unterschiedliche Pankreatitisdefinitionen zur Anwendung. Unter diesem Aspekt ist die ERCP/EST induzierte Pankreasschädigung ein gutes Modell, da hier ein genauer Zeitpunkt für den Beginn der Schädigung definiert werden kann, und entsprechende klinische und laborchemische Parameter im Verlauf erhoben werden können.

Die bereits vor Beginn der vorliegenden Studie erschienen Arbeiten zur Anwendung von Somatostatin und Octreotid bei ERCP und EST waren zu unterschiedlichen Ergebnissen gekommen. In einer von *Tulassay et al.* [8] erschienen Studie wurde 100 µg Octreotid s.c. 45 min vor Beginn der ERCP verabreicht. Zu den Zeitpunkten 90 min und 180 min waren die Amylase und Lipasewerte in der behandelten Gruppe signifikant niedriger als in der Placebogruppe. In weiteren Studien u.a. von *Faber et al.* [6] und *Gambitta et al.* [71] wurde ebenfalls ein prophylaktischer Nutzen von Octreotid bei ERCP/EST beschrieben.

In einer von *Binmöller et al.* [32] durchgeführten Doppelblindstudie mit insgesamt 245 ERCP Patienten (Octreotid 100 µg i.v. vor und 100 µg s.c. 45 min nach der ERCP versus Placebo) konnten weder bzgl. der Pankreatitisinzidenz noch der Enzymverläufe statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Allerdings wurde eine erschwerte Intubation der Papille in der Octreotidgruppe beschrieben. Aufgrund einer weiteren Studie von *Binmöller et al.* [116] über die octreotidbedingte Tonussteigerung des Oddisphinkters kommen sie zum Schluß, daß ein in den tierexperimenten gezeigter Schutz von Octreotid möglicherweise durch den erhöhten Sphinktertonus und der damit verbundenen Stase des in dem Gangsystem befindlichen Gallen- und Pankreassekretes klinisch unbedeutend wird.

Sternlieb et al. [5] untersuchten 84 Patienten in einer randomisierten Doppelblindstudie, die entweder 100 µg Octreotid oder Placebo i.v. vor der ERCP und 100 µg s.c. 45 nach der ersten Gabe erhielten. *Sternlieb et al.* fanden eine deutliche Erhöhung der Pankreatitisinzidenz in der mit Octreotid behandelten Gruppe (35 %) gegenüber der Placebogruppe (11%). Hierauf wurde die ursprünglich mit 440 Patienten geplante Studie vorzeitig abgebrochen. Ein Grund für die hohe Pankreatitisinzidenz war sicherlich die großzügige Pankreatitisdefinition. Jede Amylase und/oder Lipaseerhöhung in Verbindung mit Abdominalschmerzen wurde als Pankreatitis gewertet. Da Abdominalschmerzen auch durch die zahlreichen anderen Wirkungen von Octreotid auf den Gastrointestinaltrakt erklärt werden können, müssen diese nicht unbedingt Ausdruck einer Pankreatitis sein. *Sternlieb et al.* beschrieben allerdings, daß in der Pankreatitisgruppe die Patienten, die Octreotid erhalten hatten, einen signifikant geringeren Amylaseanstieg vom 2h zum 24h Wert hatten. Auch die Schwere der Pankreatitis, gemessen an der Zahl der Nüchternstage nach ERCP, war in der Octreotid Gruppe signifikant geringer. Wenn auch nicht statistisch signifikant, so war auch der Schmerzmittelbedarf nach ERCP, sowie die Anzahl der Krankenhaustage in der behandelten Gruppe, geringer.

Hinsichtlich der Wirkung von Octreotid am Sphinkter stellt sich daher die Frage, inwieweit ein eventuell hierdurch bedingter negativer Effekt durch die Durchführung einer Papillotomie aufgehoben werden könnte.

Arvanitidis et al. [38] untersuchten 73 ERCP-Patienten, wovon 24 eine EST erhielten. Bei alleiniger Betrachtung der EST-Patienten fand sich keine niedrigere Post-EST Pankreatitisrate in der Octreotidgruppe. Bei Betrachtung der Amylase vor und nach der Untersuchung in der Gesamtgruppe fand sich ebenfalls kein Unterschied. Die Subgruppe EST wurde bzgl. der Amylasewerte nicht verglichen. Es wurde die Schlußfolgerung gezogen, daß Octreotid weder die Inzidenz der Post-ERCP/EST Pankreatitis noch die Amylaseentgleisungen verringern konnte.

In der Studie von *Arcidiacono et al.* [33] wurden hingegen in der EST-Gruppe, die Placebo erhielt zum Zeitpunkt 48 h, signifikant höhere Amylaseentgleisungen beobachtet. Die Inzidenz der akuten Pankreatitis wurde durch die Gabe von 100 µg Octreotid 120 und 30 min vor sowie 4 h nach der Untersuchung nicht gesenkt, wobei jedoch mildere Verläufe zu beobachten waren und die Amylaseentgleisungen signifikant niedriger waren. Untersucht wurden die Amylaseverläufe von 151 Patienten nach ERCP/EST, die sowohl eine Darstellung des Ductus pancreaticus als auch des Ductus choledochus erhalten hatten.

Bordas et al. [37] untersuchten 160 Patienten die einen Somatostatinbolus während der Untersuchung erhielten versus Placebo. Bei insgesamt 55 Patienten wurde eine EST durchgeführt. In der Somatostatingruppe war die Inzidenz der Post-EST Pankreatitis signifikant niedriger. Bei Betrachtung der Enzymverläufe fand sich kein Unterschied.

In einer prospektiven randomisierten Multicenterstudie von *Tulassay et al.* [179] wurde Placebo gegen 100 µg Octreotid s.c vor und 45 min nach ERCP/EST verglichen. Bei Betrachtung der Gesamtgruppe ergab sich kein Unterschied hinsichtlich der Pankreatitisrate klinisch gesehen bei allerdings niedrigeren Amylasewerten in der Octreotidgruppe. Nach Bildung von Subgruppen fanden sich in der EST Gruppe signifikant weniger Amylaseentgleisungen.

Testoni et al. [35] führten eine Studie an 56 EST und 4 ERCP Patienten durch, die 3 Tage vor dem Eingriff Octreotid oder Placebo 200 µg s.c. 3 mal täglich erhielten. Der Anstieg der Amylase war in der Octreotidgruppe signifikant niedriger zum Zeitpunkt 4 h, 8 h und 24 h. In der Oc-

treotidgruppe traten zudem signifikant weniger pankreatitisartige Abdominalschmerzen auf. Erschwerte Intubationen der Papille in der Octreotidgruppe wurden nicht beobachtet.

Auch *Hardt* [59] konnte in seiner Studie, wenn auch bei einer kleinen Fallzahl, signifikant niedrigere Lipase und Elastaseverläufe in der mit Octreotid behandelten EST-Gruppe, die einen Enzymanstieg zeigte, beobachten.

Bei zumeist nur geringer Anzahl an untersuchten EST-Patienten und oftmals alleiniger Betrachtung der Amylaseverläufe erschien es sinnvoll, an einem größeren Patientenkollektiv von EST-Patienten, unter Berücksichtigung weiterer Laborparameter, die insbesondere in der Vorläuferstudie von *Hardt* [59] beobachteten positiven Effekte von Octreotid auf den Post-EST Verlauf näher zu untersuchen.

In den bisherigen Studien wurde Octreotid nur kurz vor der ERCP/EST verabreicht, in einigen Studien zusätzlich kurz nach der Untersuchung. Hierdurch wäre durch Octreotid nur die Sekretion der bereits gebildeten Pankreasenzyme gehemmt, auf die Synthese der Enzyme würde ein später und nur kurz andauernder Effekt ausgeübt werden. Die durch die Sekretionshemmung resultierende Überladung der Azinuszelle könnte im Zusammenhang mit einer Zellschädigung im Rahmen der ERCP/EST mit zur Entstehung einer Post-ERCP Pankreatitis beitragen.

Gullo et al. [121] führten eine auf drei folgende Überlegungen basierende Studie durch: erstens, nach Gabe eines Peptids, das die Pankreasenzym-synthese und Ausschüttung stimuliert, sinkt der Plasmaamino-säurespiegel; zweitens die freien Plasmaamino-säuren sind nur ein kleiner Anteil des gesamten Körperpools, womit der Verbrauch dieser Substrate durch das Pankreas in der Änderung derselben im Plasma gemessen werden kann; drittens besteht eine strenge Korrelation zwischen der Pankreasenzymsekretionskapazität und des Abfalls der Plasmaamino-säure nach Pankreasstimulation. An 6 Probanden konnte er die Hemmung dieses Plasmaamino-säureabfalls unter Ceruleinstimulation durch Octreotid nachweisen, was wiederum eine verminderte Pankreasenzymproduktion impliziert.

Aufgrund dieser Studie und den oben angestellten Überlegungen haben wir daher mit einer frühzeitigen Octreotidtherapie der Patienten vor ERCP/EST begonnen und diese auch über einen längeren Zeitraum nach dem Eingriff fortgeführt. In einer Studie von *Testoni et al.* [35] wurde

diese Überlegung untermauert. Nach Beginn einer Octreotidgabe, dreimal täglich bereits 3 Tage vor der geplanten ERCP/EST, konnten signifikant mildere Amylaseentgleisungen in dieser Patientengruppe gegenüber der mit Placebo therapierten Gruppe beobachtet werden.

Hinsichtlich der Dosierung wurde in den meisten bisherigen Studien bei subcutaner Verabreichung 100 µg Octreotid verabreicht. *Beechey-Newman* [136] erzielte bei akute Pankreatitis durch eine hohe Octreotiddosis von 250 µg s.c. und nachfolgender Dauerinfusion eine Reduzierung des Schweregrades der Pankreatitis. *Testoni et al.* [34] beobachteten nach Gabe von 200 µg Octreotid vor ERCP-Untersuchungen, daß es zu signifikant mildereren Amylaseentgleisungen bis 8 h nach ERCP kam. In einer Studie von *Emoto et al.* [109] zur Pankreassekretion wurde bei 6 Patienten eine signifikante Verminderung des Gesamtvolumens der basalen Pankreassekretion, der basalen Sekretion der Amylase und der Bicarbonat- und Lipasesekretion nach Gabe von 2,5µg/kg KG Octreotid s.c. erzielt. Die postprandiale Sekretion wurde dosisabhängig von Octreotid reduziert.

Aufgrund dieser Überlegungen legten wir in unserem Studienprotokoll die Höhe der zu verabreichenden subcutanen Octreotiddosis auf 200 µg alle 8h fest. Hierunter war eine gute Verträglichkeit zu beobachten.

5.2 Reaktion der Gesamtgruppe

Vergleicht man in unserem Kollektiv die Enzymverläufe der Octreotidgruppe versus der Placebogruppe so finden sich bei der Amylase und der Elastase signifikant stärkere Entgleisungen in der Octreotidgruppe. Die Mittelwerte der Amylase liegen zwar im Normbereich, untersucht man jedoch die Häufigkeiten der Amylaseentgleisungen über das dreifache der Norm, so finden sich in der Octreotidgruppe signifikant mehr Patienten, die eine solche Entgleisung aufweisen. Die Lipase zeigt im zeitlichen Enzymverlauf keinen signifikanten Unterschied, wobei jedoch zum Zeitpunkt 6 h nach ERCP/EST eine Wechselwirkung besteht und sich signifikant höhere Werte in der Octreotidgruppe finden. Bei Betrachtung der Häufigkeit einer Entgleisung der Lipase über das 3-fache der Norm finden sich in der Octreotidgruppe fast signifikant mehr Patienten. Die Entzündungsparameter zeigten in beiden Behandlungsgruppen einen ähnlichen Verlauf. Unsere Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen der Studie von *Hardt* [59] und *Sternlieb et al.* [5] die ebenfalls eine erhöhte Inzidenz an Enzymentgleisungen in der Octreotidgruppe beobachteten.

Allerdings lag in unserer Studie eine völlig unterschiedliche Octreotidapplikation und Dosierung vor, sowie ein Anteil von 63 % EST-Patienten, die im Weiteren näher betrachtet wurden.

5.3 Unterschiedlicher Verlauf nach ERCP/EST

Wie bereits erwähnt, berichteten *Binmöller et al.* [32] über einen stimulatorischen Effekt von Octreotid auf die Funktion des Oddisphinkters. Bei insgesamt 7 Patienten wurde eine Manometrie des Sphinkters vor und 1 Minute nach Injektion von 50 µg Octreotide i.v. durchgeführt. Es fand sich bei allen Patienten eine signifikante Erhöhung des basalen Sphinktertonus, sowie bei 6 Patienten eine Steigerung der Wellenfrequenz bei verringerter Wellenamplitude. Weiterhin wurde eine erschwerte Papillenintubation beschrieben.

Bei unseren Octreotidpatienten wurden in der mit ERCP behandelten Gruppe wenn auch nicht signifikante, so doch höhere Enzymentgleisungen beobachtet. Amylase und Lipaseentgleisungen über die 3-fache Norm sowie Elastaseentgleisungen traten in der mit Octreotid behandelten ERCP Gruppe signifikant häufiger auf. Erschwerte Intubationen wurden nicht beobachtet.

Unter Berücksichtigung des Sphinkterkrampfes bzw. des Sphinkterödems in der Pathogenese der ERCP/EST induzierten Pankreasschädigung und der gesteigerten Sphinkteraktivität durch Octreotid läßt sich die erhöhte Inzidenz einer Post-ERCP Schädigung bei mit Octreotid behandelten Patienten in den Studien von *Sternlieb et al.* und *Binmöller et al.* [5, 32] als auch unseren eigenen Daten folgender Maßen erklären: Die gesteigerte Sphinkteraktivität verstärkt die durch Sphinkterkrampf oder Sphinkterödem bestehende Obstruktion. Durch die verringerte Sekretion von Pankreassekret kommt es zu einer verminderten Auswaschung von Kontrastmittel und den im Gangsystem befindlichen Enzymen. Dies führt dann zu der ERCP induzierten Pankreasschädigung mit entsprechenden Enzymverläufen und Klinik. Die mildereren Verläufe in der mit einer Pankreatitis reagierenden Octreotidgruppe kann wiederum durch die Dämpfung der exokrinen Pankreasfunktion erklärt werden.

Daraus leitet sich ab, daß Patienten, die eine EST erhalten, von der Octreotidgabe besonders profitieren müßten. Durch die Sphinkterotomie würde der negative Effekt von Octreotid auf den Sphinkter durch die nach Papillotomie eingeschränkte Funktion oder völligen Funktionsverlust des Sphinkters nicht zu tragen kommen.

In der Vorläuferstudie bei allerdings kleiner Patientenzahlen von *Hardt* [59] bestätigten sich diese Überlegungen. Es konnten mildere Kurvenverläufe der Lipase bei geringerer Streuung in der mit Octreotid behandelten EST-Gruppe beobachtet werden. In der Gruppe der Patienten, die einen Anstieg über den Normbereich und mindestens auf das 3-fache der Ausgangswerte hatten, fanden sich in der mit Octreotid behandelten Gruppe signifikant mildere Verläufe der Lipase und Elastase. Die Anzahl der Entgleisungen konnte nicht verringert werden.

In der hier vorgestellten Studie fanden sich bei EST-Patienten, die mit Octreotid behandelt wurden, keine Unterschiede im Enzym- und Entzündungsparameterverlauf. Bezüglich der Häufigkeit des Auftretens einer Enzymentgleisung über das 3-fache der Norm konnte ebenfalls kein Unterschied beobachtet werden.

Somit kann bei Betrachtung unserer Patienten, getrennt nach durchgeführter Untersuchung, folgende Aussage getroffen werden: die mit Octreotid behandelten ERCP-Patienten hatten nicht signifikant erhöhte Enzym- und Entzündungsverläufe und signifikant häufiger Enzymentgleisungen über das 3-fache der Norm. Bei den mit Octreotid behandelten EST-Patienten fanden sich weder Unterschiede im zeitlichen Verlauf der einzelnen Parameter noch unterschiedliche Häufigkeiten bei Betrachtung der Enzymentgleisungen über die 3-fache Norm.

Eine mögliche Erklärung für die beobachteten Ergebnisse in der ERCP-Gruppe wurde u.a. von *Sternlieb et al.* angeführt. Durch die Inhibition der Pankreassekretion durch Octreotid könnte der Injektionsdruck des Kontrastmittels mit größerer Kraft auf das Gangepithel wirken. Weiterhin könnte es zu einer Kontrastmittelstase im Gangsystem kommen und damit zu einer Schädigung des Pankreas. Außerdem kommt es vermutlich, durch den erhöhten Sphinkterdruck ausgelöst durch die Wirkung von Octreotid, am Sphinkter zu einem schlechterem Abfluß. Bei Patienten mit EST sollte durch die Papillotomie ein besserer Abfluß erreicht werden. Wir konnten jedoch in der EST-Gruppe, die mit Octreotid behandelt wurde, keine Unterschiede in den Enzymverläufen im Vergleich zur Placebogruppe beobachten. Ein mögliche Erklärung hierfür wäre

in der Invasivität der Papillotomie zu suchen, wodurch es durch das nachfolgende Ödem ebenfalls dann doch zu einem Abflußhinderniss kommen kann.

5.4 Pankreatitis

Sowohl *Sternlieb et al.* [5] als auch *Arcidiacono et al.* [33] beschreiben in ihren Arbeiten mildere Verläufe bei Auftreten einer Post-ERCP/EST Pankreatitis ohne jedoch signifikant weniger Pankreatitiden in der Octreotidgruppe zu beobachten. *Hardt* [150] konnte speziell bei EST-Patienten mildere Enzymverläufe bei Auftreten einer Enzymentgleisung beobachten.

Unter Anwendung der Pankreatitisdefinition nach *Cotton et al.* [39], d.h. Amylaseanstieg über die dreifache Norm und Schmerzen über 24 h, fanden sich in unserer Studie sowohl in der behandelten Gruppe als auch in der Placebogruppe in 4,3 % der Patienten entsprechende Entgleisungen. Bei Behandlung mit Octreotid fand sich in der ERCP-Therapiegruppe keine Pankreatitis. Ein milderer Enzymverlauf in der mit Octreotid behandelten Patientengruppe, die eine EST erhielt, fand sich nicht, wobei bei niedrigen Fallzahlen aufgrund der strengen Pankreatitisdefinition eine korrekte Aussage nicht möglich ist.

Wendet man die Definition Lipase über die dreifache Norm und Schmerzen über 24 h an, so haben 12,8 % der Octreotidgruppe gegen 6,4 % der Placebogruppe eine entsprechende Enzymentgleisung. Ein signifikanter Unterschied im Auftreten einer Post-ERCP/EST Pankreatitis konnte nicht beobachtet werden. In der EST-Gruppe fanden sich bei Therapie mit Octreotid mildere Enzymverläufe, die bei Betrachtung der Lipase sogar signifikant niedriger waren. Bei den Entzündungsparametern konnten in der Placebogruppe deutlich extremere Reaktionen, die bis zu 72 h nach der Untersuchung anhielten, beobachtet werden. Geht man davon aus, daß die Lipase bei höherer Sensitivität und Spezifität eine bessere Erfassung der Post-ERCP/EST Patienten erlaubt [43], so scheint sich zu bestätigen, daß Octreotid in der EST- Gruppe bei aufgetretener Pankreatitis zu mildereren Verläufen führt. Die Inzidenz konnte nicht signifikant gesenkt werden. Kritisch anzumerken ist jedoch die wiederum kleine Fallzahl.

5.5 Pankreasanspritzung

Geht man der Frage nach, was die Patienten, die eine Post-ERCP/EST Pankreatitis entwickeln von den anderen Patienten unterscheidet, so findet sich eine signifikant höhere Anzahl an Pan-

kreasintubationen. Betrachtet man den Enzymverlauf der Patienten, deren Pankreasgang nicht intubiert wurde, so zeigen sich hier im Normbereich liegende Enzymverläufe. Zwischen Patienten, die Octreotid erhielten und mit Placebo behandelten Patienten, fand sich im Enzym- und Entzündungsparameterverlauf dieser Gruppe, deren Pankreasgangsystem nicht angespritzt wurde, kein Unterschied.

In der Patientengruppe, deren Pankreasgangsystem intubiert wurde, fanden sich signifikante Enzymentgleisungen. Dies deckt sich mit den Beobachtungen von *Skude et al.* [174] und *LaFerla et al.* [12], die ebenfalls eine direkte Korrelation zwischen der Pankreasgangintubation mit Kontrastmittelgabe und der postinterventionell auftretenden Hyperamylasämie beobachteten. Die Verläufe der Entzündungsparameter CRP und SAA unterscheiden sich nicht.

5.5.1 Pankreasanspritzung in der ERCP- und EST-Untergruppe

Durch die Pankreasintubation kommt es, traumatisch bedingt, zu einem Papillenödem oder Sphinkterspasmus im Bereich des Pankreasausführungsgangs und damit zu einer Abflußstörung. Daher kommt es in der Gesamtgruppe der Patienten, deren Pankreasgang intubiert wurde, zu signifikant stärkeren Enzymentgleisungen als in der Patientengruppe, deren Pankreasgangsystem nicht intubiert wurde. Betrachtet man nun die ERCP-Patienten, die Placebo erhielten, so zeigen sich in dieser Gruppe kaum Enzymentgleisungen. Ganz im Gegensatz dazu kam es in der Octreotidgruppe zu signifikanten Enzymentgleisungen. Somit scheint der negative Effekt von Octreotid im Sinne eines zusätzlichen Sphinkterspasmus und eines Sekretstaus deutlich seinen positiven Effekten der Sekretionshemmung und verminderter Produktion von Pankreasenzymen zu überwiegen, da auch in der Placebogruppe von einem Papillenödem durch die Untersuchung auszugehen ist. Die verabreichte Kontrastmittelmenge zeigte keine Korrelation zur Häufigkeit des Auftretens einer Enzymentgleisung oder zur Höhe der Enzymentgleisung.

Wie bereits in vorangegangenen Abschnitten erläutert, sollte nun durch die Papillotomie der Negativeffekt von Octreotid nicht mehr überwiegen und es wären im Vergleich zu Placebo milderer Entgleisungen trotz einer invasiveren Behandlung zu erwarten. Es zeigte sich jedoch beim Vergleich der EST-Patienten kein Unterschied zwischen den Enzymverläufen in der Octreotid und Placebogruppe.

In einer Meta-Analyse von Medikamentenstudien zur Post-ERCP/EST Pankreatitis von *Andriulli et al.* [180] wurden die drei Endpunkte Hyperamylasämie, Pankreasschmerz und akute Pankreatitis analysiert. Es fanden sich zur Anwendung von Somatostatin und Octreotid 8 bzw. 9 kontrollierte teilweise auch randomisierte Studien sowie eine Studie zur Anwendung von Gabexate, einem synthetischen Proteaseinhibitor. Die Gabe von Somatostatin und Gabexate führte zu einer signifikanten Verbesserung aller 3 Endpunkte; die Anwendung von Octreotid war nur mit einer signifikanten Reduktion des Risikos einer Hyperamylasämie verbunden. Aufgrund der Heterogenität der unterschiedlichen Studien und den unterschiedlichen Einschlusskriterien in den Studien, sollten die Ergebnisse dieser Metaanalyse kritisch betrachtet werden. Sie zeigen jedoch einen Trend auf, der die Ergebnisse unserer Studie unterlegt, daß Octreotid zur Prophylaxe der Post-ERCP/EST Pankreatitis kein geeignetes Therapeutikum ist. Der Vorteil von Somatostatin gegenüber Octreotid muß in seiner anderen Rezeptorspezifität zu suchen sein, sowie durch aufgrund der kontinuierlichen i.v. Gabe erreichbaren kontrollierten therapeutischen Wirkspiegel über den gewünschten Zeitraum hinweg.

5.6 Duodenalsekret

Nachdem Somatostatin im GI-Trakt nachgewiesen wurde, wurden dessen Einfluß u.a. auf die exokrine Pankreasfunktion in Studien am Tier und Menschen weiter untersucht. Hierbei wurde zumeist die Auswirkung auf die Sekretin und Cerulein stimulierte Pankreassekretion untersucht. Nach Gabe von Somatostatin, aber auch Octreotid, beobachtete man eine Reduktion der totalen Protein- und Enzymausschüttung unter Stimulation. Die Auswirkung auf die Bicarbonatausschüttung und das totale Sekretionsvolumen blieb kontrovers. Eine Literaturübersicht erfolgte bereits in Kap 2.6.

Die unstimulierte Pankreasenzymausschüttung und deren Veränderungen unter Einwirkung von Octreotid wurde hingegen kaum untersucht oder nur an sehr kleinen Patientenkollektiven. Ein Grund hierfür mag in der Tatsache liegen, daß die Gewinnung von unstimuliertem Pankreas oder Duodenalsekret u.a. aufgrund des geringeren Volumens schwieriger ist.

Köhler et al. [102] beobachteten nach Octreotidgabe eine nicht signifikante Reduktion der basalen Sekretion von Amylase, die Trypsinsekretion wurde signifikant reduziert. Nach Gabe von 100 µg Octreotid 3 mal tgl. bei 6 Patienten mit einer Pankreasfistel konnten *Williams et al.* [105] das Sekretionsvolumen und die Bicarbonatkonzentration signifikant reduziert. Die Amylaseausschüttung wurde ebenfalls, wenn auch nicht signifikant, reduzieren. Die Lipasesekretion

wurde nicht wesentlich beeinflusst. *Friess et al.* [108] untersuchten den Effekt von 100 µg Octreotid auf das Duodenalsekret bei 6 gesunden Probanden. Die unstimulierte basale Amylasesekretion wurde am ersten und siebten Tag der Behandlung bestimmt und nicht durch die Octreotidgabe beeinflusst. Die basale Sekretion von Trypsin und Chymotrypsin wurde nach dem ersten Tag der Behandlung reduziert. *Emoto et al.* [109] konnten mit einer Dosierung von 2,5 µg/kg KG Octreotid s.c. bei 6 Patienten nach Autotransplantation des Pankreas das Gesamtvolumen der basalen Pankreassekretion sowie die basale Sekretion der Amylase- Bicarbonat- und Lipasesekretion signifikant reduzieren. Zu Veränderungen der Elastasesekretion fanden sich keine Angaben.

Im Rahmen unserer Studie konnte bei insgesamt 40 Patienten der Einfluß von 200 µg Octreotid s.c. versus Placebo nach zweimaliger Gabe im Abstand von 8 h auf das unstimulierte Duodenalsekret untersucht werden. Es fand sich eine signifikante Reduktion der Elastasesekretion und eine Reduktion der Lipasesekretion, die allerdings nicht signifikant war. Die Amylasesekretion blieb nahezu unverändert. Nach Bildung des vom Volumen oder der Bicarbonatsekretion unabhängigen Quotienten von Amylase zu Lipase und Amylase zu Elastase 1 fanden sich signifikant höhere Quotienten in der mit Octreotid behandelten Gruppe. Hieraus muß die Schlußfolgerung gezogen werden, daß Octreotid die basale Pankreassekretion beeinflusst, wobei ein selektiver Einfluß auf die Synthese oder Sekretion von proteolytischen und lipolytischen Enzymen postuliert werden kann. Ein wesentlicher Einfluß auf die kohlenhydratbedingte Enzymsekretion konnte nicht beobachtet werden.

Prinzipiell wird angenommen, daß die Pankreasenzyme einer Azinuszelle in einem festen Verhältnis sezerniert werden. Diese Überlegung wird durch das Modell von *Scheele und Palade* erklärt, das besagt, daß die Sekretionsproteine in den Zymogengranula zusammengemischt und gleichzeitig parallel freigesetzt werden [181]. Unter bestimmten Bedingungen kann es jedoch zu einer nicht-parallelen Sekretion von Pankreasenzymen kommen. Beim Menschen bewirkt zum Beispiel die Verabreichung einer aufsteigenden Dosis von CCK eine Stimulierung der Pankreassekretion mit einer vermehrten Ausschüttung von Lipase im Verhältnis zu Chymotrypsin, die wiederum höher ist im Verhältnis zur Amylasesekretion [182]. Weitere Experimente lassen die Schlußfolgerung zu, daß sich die Zusammensetzung des Pankreassekretes mit der veränderten Zusammensetzung einer Mahlzeit ändert. Weiterhin gibt es Belege, daß es auch heterologe völlig unterschiedlich zusammengesetzte Granula in den Azinuszellen gibt [183]. Untersuchungen an Ratten haben gezeigt, daß CCK vor allem durch proteinreiche Nahrung freigesetzt wird und dies über einen intrazellulären Calciumanstieg zu einer vermehrten Genexpression von Proteasen

führt. Sekretin bewirkt einen Anstieg der cAMP Spiegel, wodurch es zu einer gesteigerten Lipasegenexpression kommt. Wird Stärke verfüttert, so steigen die Insulinspiegel, die wiederum die intrazelluläre Tyrosinkinase aktivieren. Ob hierdurch eine Aktivierung der Genexpression der Amylase stattfindet, ist noch unklar [184]. Bei Diabetesratten finden sich erniedrigte Amylasewerte, die nach Gabe von Insulin wieder normale Werte erreichen. Wird hingegen einer gesunden Ratte Insulin verabreicht, findet sich keine Änderung der Amylasesynthese.

Octreotid kann somit über unterschiedliche Wege Einfluß auf die Enzymsekretion bzw. Synthese nehmen. *Gullo et al.* [121] konnten zeigen, daß Octreotid die Plasmaamino­säureaufnahme hemmt und somit eine Synthesehemmung bewirkt. Über die Inhibierung von Acetylcholin durch Octreotid wurde eine Sekretionshemmung des Pankreas nachgewiesen [74]. Durch die Inhibierung der CCK-Freisetzung, die auch in unserer Studie nachgewiesen werden konnte, kommt es zu einer Reduktion der Proteinasesynthese, aber auch der lipolytischen Proteine. Hierdurch wäre der Abfall der Elastase und Lipase im Duodenalsekret zu erklären.

5.7 Cholecystokinin

In den 60iger Jahren wurde erstmals im Tierversuch nachgewiesen, daß Pankreasenzyme im Duodenum eine feedback Kontrolle über die exokrine Pankreasfunktion ausüben. Im weiteren Verlauf beschrieben *Ihse et al.* eine Art der feedback Reaktion auch beim Menschen [131]. Im Tierexperiment zeigte sich, daß es durch die Beeinflussung des Pankreassekretes zu Veränderungen der Cholecystokininspiegel kam, die wiederum einen Einfluß auf die exokrine Pankreassekretion ausübten. Hieraus leitete sich folgende Überlegung ab: durch eine Obstruktion der Papilla Vateri mußte es aufgrund des verminderten Abflusses von Gallen- und Pankreassekret zu einem Anstieg der CCK-Spiegel kommen. Diese Hypothese konnten *Murayama et al.* bestätigen [129]. Bei Ratten mit einer Obstruktion der Gallen und Pankreaswege kam es zu einer Pankreatitis mit erhöhten CCK-Werten, während eine alleinige Obstruktion der Gallenwege zu keiner Pankreatitis führte.

Emoto et al. [109] untersuchten das Pankreassekret von 6 Patienten, die nach totaler Pankreatikotomie wegen eines Pankreaskarzinoms eine segmentale Autotransplantation des caudalen Pankreas erhielten. Die Pankreassekretion und die Pankreasenzymsekretion wurden mit einer Dosierung von 2,5 µg/kg KG Octreotid signifikant reduziert. Die postprandiale Sekretion wurde dosisabhängig reduziert. Im Rahmen der Studie wurden ebenfalls CCK-Spiegel gemessen. Nach einer standardisierten Mahlzeit war der CCK-Anstieg ab einer Dosierung von 0,625 µg/kg KG

Octreotid signifikant niedriger. *Räty et al.* [134] beobachteten bei Patienten mit einer Post-ERCP Pankreatitis bis 5-fach über die Nüchternwerte ansteigende CCK-Werte bis 8 h nach der Untersuchung, die sich dann im Verlauf wieder normalisierten.

Eine mögliche Ursache der Entwicklung einer Pankreatitis nach ERCP/EST liegt in der Obstruktion nach Manipulation im Bereich der Papille begründet. Deswegen erschien es uns sinnvoll, die CCK als Parameter zu messen. Weiterhin wurde beobachtet, daß die Gabe von Octreotid dosisabhängig die Sekretion von CCK beeinflusst. In unserem, wenn auch kleinen Kollektiv bei Patienten mit Enzymentgleisungen, bei denen also der Verdacht auf eine Obstruktion nach der Untersuchung bestand, zeigten Patienten ohne Octreotidbehandlung CCK-Anstiege über das postprandiale Niveau hinweg als Ausdruck einer CCK-Erhöhung infolge der bestehenden Obstruktion. Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen von *Räty et al.* [134]. Die Patienten die Octreotid erhielten, hatten trotz ihrer Enzymentgleisung signifikant niedrigere CCK Werte. Aus diesen Beobachtungen kann man schließen, daß das CCK nach ERCP/EST bei Patienten mit Enzymentgleisungen ansteigt, dieser Anstieg durch Gabe von Octreotid signifikant erniedrigt werden kann, jedoch keine Korrelation zum Ausmaß der Pankreasschädigung, ausgedrückt durch den Enzymanstieg, besteht.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen der endoskopischen retrograden Cholangiopankreatikographie und der endoskopischen Sphinkterotomie kann es zu einer Pankreasschädigung und zur Entwicklung einer akuten Pankreatitis kommen.

Das lang wirksame Somatostatinanalogon Octreotid, ein Inhibitor der exokrinen Pankreasfunktion, schien bei Überlegungen zu prophylaktischen Schutzmaßnahmen ein vielversprechender Wirkstoff zu sein.

Im Rahmen der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie wurde eine Gruppe von je 47 ERCP/EST Patienten untersucht, die randomisiert und doppelblind beginnend 12 Stunden vor der Untersuchung alle 8 Stunden 200 µg Octreotid oder Placebo s.c. bis 24 h nach der Untersuchung erhielten. Blutproben wurden jeweils vor und 40 min, 2 h, 6 h, 24 h, 48 h und 72 h nach der ERCP/EST gewonnen. Weiterhin wurde jeweils eine klinische Untersuchung und Befragung durchgeführt. Neben Pankreas- und Leberenzymen wurden mehrere Entzündungsparameter bestimmt.

Octreotid wurde insgesamt gut vertragen. Drei Patienten entwickelten eine lokale allergische Reaktion im Bereich der Injektionsstelle. Ein weiterer Patient zog im Verlauf der Studie sein Einverständnis zurück und wurde als drop-out gewertet.

Folgende Hauptaussagen können aufgrund unserer Ergebnisse getroffen werden:

- Die Octreotidgruppe hat bei Betrachtung der Gesamtgruppe kein geringeres Risiko pankreatischer Reaktionen nach ERCP/EST, es wurden im Gegenteil signifikant häufiger Enzymtgleisungen der Amylase und fast signifikant der Lipase über die 3-fache Norm beobachtet.
- Auch bei Betrachtung der EST-Patienten, die nach unserer Arbeitshypothese von der Octreotidgabe hätten profitieren müssen, waren keine milderen Enzymverläufe zu beobachten.
- Die Inzidenz der Post-ERCP/EST Pankreatitis konnte durch Octreotidgabe nicht gesenkt werden.
- Untersucht man die Patienten, die eine Pankreatitis postinterventionell entwickelten, so finden sich bei allerdings niedrigen Fallzahlen tendenziell mildere Verläufe in der Octreotidgruppe.
- Die Pankreasintubation stellt ein Risiko für eine nachfolgende Enzymtgleisung dar.
- Unabhängig von einer Pankreatitisdefinition finden sich bei Patienten nach einer Pankreasgangintubation, die eine ERCP erhielten, in der Octreotidgruppe signifikant stärkere Enzymtgleisungen.
- Unabhängig von einer Pankreatitisdefinition findet sich bei Patienten nach einer Pankreasgangintubation, die eine EST erhielten, keine Unterschiede in den Enzymtgleisungen unter Octreotidgabe versus Placebogabe.
- Die Gabe von Octreotid bewirkt eine signifikant veränderte Zusammensetzung des nicht stimulierten Duodenalsekrets mit einer Reduktion der proteolytischen und lipolytischen Enzyme. Eine Veränderung der Enzymverläufe im Blut bei diesen Patienten Post-ERCP/EST war nicht zu beobachten.
- Die Gabe von Octreotid bewirkt eine signifikante Reduktion der CCK-Spiegel in einer Gruppe von Patienten, die nach der ERCP/EST mit einem Enzymanstieg reagierten. Eine Veränderung der Enzymverläufe bei diesen Patienten war nicht zu beobachten.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H : Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: a preliminary report. *Ann Surg* 1968 May;167(5):752-6
- [2] Demling L, Koch H, Classen M, Belohlavek D, Schaffner O, Schwamberger K, Stolte M : Endoscopic papillotomy and removal of gall-stones: animal experiments and first clinical results. *Dtsch Med Wochenschr* 1974 Nov 8;99(45):2255-7
- [3] Bilbao MK, Dotter CT, Lee TG, Katon RM : Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). A study of 10,000 cases. *Gastroenterology* 1976 Mar;70(3):314-20
- [4] Sherman S, Lehman GA : ERCP- and endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis. *Pancreas* 1991 May;6(3):350-67
- [5] Sternlieb JM, Aronchick CA, Retig JN, Dabezies M, Saunders F, Goosenberg E, Infantolino A, Ionna S, Maislin G, Wright SH : A multicenter, randomized, controlled trial to evaluate the effect of prophylactic octreotide on ERCP-induced pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1992 Nov;87(11):1561-6
- [6] Faber S, Romeu J, Mendelsohn RA, Korelitz BI : Inhibition of pancreatic reactions using Sandostatin as a prophylactic agent in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography/endoscopic sphincterotomy. *Gastroenterology* 1990;98(Part 2, Suppl.):A216
- [7] Gambitta P, Grosso C, Marotta F, Rossi A, Arcidiacono R : Efficacy of octreotide in prevention of post-ERCP pancreatitis: a preliminary report. *Gastroenterology* 1991;100(No 5 /Part 2, Suppl.):A272
- [8] Tulassay Z, Papp J : The effect of long-acting somatostatin analogue on enzyme changes after endoscopic pancreatography. *Gastrointest Endosc* 1991 Jan-Feb;37(1):48-50
- [9] Brandes JW, Scheffer B, Lorenz-Meyer H, Korst HA, Littmann KP : ERCP: Complications and prophylaxis. A controlled study. *Z Gastroenterol* 1981 May;19(5):242-3
- [10] Hamilton I, Lintott DJ, Rothwell J, Axon AT : Acute pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Clin Radiol* 1983 Sep;34(5):543-6
- [11] Roszler MH, Campbell WL : Post-ERCP pancreatitis: association with urographic visualization during ERCP. *Radiology* 1985 Dec;157(3):595-8
- [12] LaFerla G, Gordon S, Archibald M, Murray WR : Hyperamylasaemia and acute pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Pancreas* 1986;1(2):160-3

- [13] Reiertsen O, Skjoto J, Jacobsen CD, Rosseland AR : Complications of fiberoptic gastrointestinal endoscopy--five years' experience in a central hospital. *Endoscopy* 1987 Jan;19(1):1-6
- [14] Gottlieb K, Sherman S, Pezzi J, Esber E, Lehman GA : Early recognition of post-ERCP pancreatitis by clinical assessment and serum pancreatic enzymes. *Am J Gastroenterol* 1996 Aug;91(8):1553-7
- [15] Oezcueruemez-Porsch M, Kunz D, Hardt PD, Fadgyas T, Kress O, Schulz HU, Schnell-Kretschmer H, Temme H, Westphal S, Luley C, Kloer HU : Diagnostic relevance of interleukin pattern, acute-phase proteins, and procalcitonin in early phase of post-ERCP pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1998 Aug;43(8):1763-9
- [16] Halme L, Doepel M, von Numers H, Edgren J, Ahonen J : Complications of diagnostic and therapeutic ERCP. *Ann Chir Gynaecol* 1999;88(2):127-31
- [17] Cotton PB, Vallon AG : British experience with duodenoscopic sphincterotomy for removal of bile duct stones. *Br J Surg* 1981 Jun;68(6):373-5
- [18] Neuhaus B, Safrany L : Complications of endoscopic sphincterotomy and their treatment. *Endoscopy* 1981 Sep;13(5):197-9
- [19] Geenen JE, Vennes JA, Silvis SE : Resume of a seminar on endoscopic retrograde sphincterotomy (ERS). *Gastrointest Endosc* 1981 Feb;27(1):31-8
- [20] Wurbs D : Endoscopic papillotomy. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1982;77:107-15
- [21] Seifert E, Gail K, Weismuller J : Long term results after endoscopic sphincterotomy. *Dtsch Med Wochenschr* 1982 Apr 23;107(16):610-4
- [22] Dunham F, Bourgeois N, Gelin M, Jeanmart J, Toussaint J, Cremer M : Retroperitoneal perforations following endoscopic sphincterotomy; clinical course and management. *Endoscopy* 1982 May;14(3):92-6
- [23] Arendt R, Bosseckert H, Rogos R, Schulz HJ, Schentke U, Schwenke U : Experience with endoscopic sphincterotomy in the GDR. A collective study of 6 centres. *Endoscopy* 1983 May;15 Suppl 1:173-4
- [24] Escourrou J, Cordova JA, Lazorthes F, Frexinos J, Ribet A : Early and late complications after endoscopic sphincterotomy for biliary lithiasis with and without the gall bladder 'in situ'. *Gut* 1984 Jun;25(6):598-602
- [25] Tedesco FJ, Vennes JA, Dreyer M In: Okabe H, Honda T, Oshiba F eds. : Endoscopic sphincterotomy: the USA experience. Endoscopic surgery, New York: Elsevier Science Publishing Co. 1984: 41-46

- [26] Leese T, Neoptolemos JP, Carr-Locke DL : Successes, failures, early complications and their management following endoscopic sphincterotomy: results in 394 consecutive patients from a single centre. *Br J Surg* 1985 Mar;72(3):215-9
- [27] Sarr MG, Fishman EK, Milligan FD, Siegelman SS, Cameron JL : Pancreatitis or duodenal perforation after peri-Vaterian therapeutic endoscopic procedures: diagnosis, differentiation, and management. *Surgery* 1986 Sep;100(3):461-6
- [28] Vaira D, D'Anna L, Ainley C, Dowsett J, Williams S, Baillie J, Cairns S, Croker J, Salmon P, Cotton P, et al : Endoscopic sphincterotomy in 1000 consecutive patients. *Lancet* 1989 Aug 19;2(8660):431-4
- [29] Sherman S, Ruffolo TA, Hawes RH, Lehman GA : Complications of endoscopic sphincterotomy. A prospective series with emphasis on the increased risk associated with sphincter of Oddi dysfunction and nondilated bile ducts. *Gastroenterology* 1991 Oct;101(4):1068-75
- [30] Chen YK, Foliente RL, Santoro MJ, Walter MH, Collen : Endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis: increased risk associated with nondilated bile ducts and sphincter of Oddi dysfunction. *Am J Gastroenterol* 1994 Mar;89(3):327-33
- [31] Bernardi M, Havelka J, Zaugg PY, Buhler H : Endoscopic papillotomy in benign biliary tract diseases: nature, frequency and severity of complications. *Schweiz Med Wochenschr* 1995 Apr 15;125(15):727-30
- [32] Binmoeller KF, Harris AG, Dumas R, Grimaldi C, Delmont JP : Does the somatostatin analogue octreotide protect against ERCP induced pancreatitis? *Gut* 1992 Aug;33(8):1129-33
- [33] Arcidiacono R, Gambitta P, Rossi A, Grosso C, Bini M, Zanasi G : The use of a long-acting somatostatin analogue (octreotide) for prophylaxis of acute pancreatitis after endoscopic sphincterotomy. *Endoscopy* 1994 Nov;26(9):715-8
- [34] Testoni PA, Lella F, Bagnolo F, Buizza M, Colombo E : Controlled trial of different dosages of octreotide in the prevention of hyperamylasemia induced by endoscopic papillosphincterotomy. *Ital J Gastroenterol* 1994 Dec;26(9):431-6
- [35] Testoni PA, Lella F, Bagnolo F, Caporuscio S, Cattani L, Colombo E, Buizza M : Long-term prophylactic administration of octreotide reduces the rise in serum amylase after endoscopic procedures on Vater's papilla. *Pancreas* 1996 Jul;13(1):61-5
- [36] Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, Moore JP, Fennerty MB, Ryan ME, Shaw MJ, Lande JD, Pheley AM : Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996 Sep 26;335(13):909-18
- [37] Bordas JM, Toledo-Pimentel V, Llach J, Elena M, Mondelo F, Gines A, Teres J : Effects of bolus somatostatin in preventing pancreatitis after endoscopic pancreatography: results of a randomized study. *Gastrointest Endosc* 1998 Mar;47(3):230-4

- [38] Arvanitidis D, Hatzipanayiotis J, Koutsounopoulos G, Frangou E : The effect of octreotide on the prevention of acute pancreatitis and hyperamylasemia after diagnostic and therapeutic ERCP. *Hepatogastroenterology* 1998 Jan-Feb;45(19):248-52
- [39] Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, Liguory C, Nickl N : Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991 May-Jun;37(3):383-93
- [40] Ventrucci M, Pezzilli R, Gullo L, Plate L, Sprovieri G, Barbara L : Role of serum pancreatic enzyme assays in diagnosis of pancreatic disease. *Dig Dis Sci* 1989 Jan;34(1):39-45
- [41] Gumaste VV, Roditis N, Mehta D, Dave PB : Serum lipase levels in nonpancreatic abdominal pain versus acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1993 Dec;88(12):2051-5
- [42] Tulassay Z, Papp J, Koranyi L, Szathmari M, Tamas G Jr : Hormonal and biochemical changes following endoscopic retrograde cholangio-pancreatography. *Acta Gastroenterol Belg* 1981 Nov-Dec;44(11-12):538-44
- [43] Doppl WE, Weber HP, Temme H, Klor HU, Federlin K : Evaluation of ERCP- and endoscopic sphincterotomy-induced pancreatic damage: a prospective study on the time course and the significance of serum levels of pancreatic secretory enzymes. *Eur J Med Res* 1996 Mar 19;1(6):303-11
- [44] Opie EL: The theory of retrojection of bile into the pancreas. *Rev-Surg.* 1970 Jan-Feb; 27(1):1-7
- [45] Glasbrenner B, Adler G : Pathophysiology of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 1993 Dec;40(6):517-21
- [46] Becker V : Pathological anatomy and pathogenesis of acute pancreatitis. *World J Surg* 1981 May;5(3):303-13
- [47] Steer ML : How and where does acute pancreatitis begin ? *Arch Surg* 1992 Nov;127(11):1350-3
- [48] Gorelick FS, Modlin IM, Leach SD, Carangelo R, Katz M : Intracellular proteolysis of pancreatic zymogens. *Yale J Biol Med* 1992 Sep-Oct;65(5):407-20; discussion 437-40
- [49] Kloppel G, Dreyer T, Willemer S, Kern HF, Adler G : Human acute pancreatitis: its pathogenesis in the light of immunocytochemical and ultrastructural findings in acinar cells. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1986;409(6):791-803
- [50] Podolsky I, Haber GB, Kortan P, Gray R : A Risk factors for pancreatitis following ERCP: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 1987 92:972
- [51] Bub H, Burner W, Riemann JF, Stolte M : Morphology of the pancreatic ductal epithelium after traumatization of the papilla of Vater or endoscopic retrograde pancreatography with various contrast media in cats. *Scand J Gastroenterol* 1983 Jul;18(5):581-92

- [52] Cunliffe WJ, Cobden I, Lavelle MI, Lendrum R, Tait NP, Venables CW : A randomised, prospective study comparing two contrast media in ERCP. *Endoscopy* 1987 Sep;19(5):201-2
- [53] Hannigan BF, Keeling PW, Slavin B, Thompson RP : Hyperamylasemia after ERCP with ionic and non-ionic contrast media. *Gastrointest Endosc* 1985 Apr;31(2):109-10
- [54] Steer ML, Meldolesi J : Pathogenesis of acute pancreatitis. *Annu Rev Med* 1988;39:95-105
- [55] Nordback I, Airo I : Post-ERCP acute necrotizing pancreatitis. *Ann Chir Gynaecol* 1988;77(1):15-20
- [56] Koch H, Endsberger G : The clinical value of retrograde pancreatography from a surgical point of view. *Med Welt* 1975 Jun 13;26(24):1201-3
- [57] Sivak MV Jr : Endoscopic management of bile duct stones. *Am J Surg* 1989 Sep;158(3):228-40
- [58] Weber HP Untersuchung zur ERCP-induzierten Schädigung des Pankreas. Prospektive klinische und biochemische Erhebung unter besonderer Berücksichtigung von Lipase, Pankreaselastase und Akut-Phase Proteinen. Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin des Fachbereichs der Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen 1995
- [59] Hardt PD Einfluß von Octreotid einem langwirksamen Somatostatinanalogon, auf die enzymveränderungen nach endoskopischer retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) und endoskopischer Sphincterotomy (EST). Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin des Fachbereichs der Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen 1995
- [60] Krulich L, Dhariwal AP, McCann SM : Stimulatory and inhibitory effects of purified hypothalamic extracts on growth hormone release from rat pituitary in vitro. *Endocrinology* 1968 Oct;83(4):783-90
- [61] Brazeau P, Vale W, Burgus R, Ling N, Butcher M, Rivier J, Guillemin R : Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* 1973 Jan 5;179(68):77-9
- [62] Guillemin R, Brazeau P, Bohlen P, Esch F, Ling N, Wehrenberg WB : Growth hormone-releasing factor from a human pancreatic tumor that caused acromegaly. *Science* 1982 Nov 5;218(4572):585-7
- [63] Moreau JP, DeFeudis FV : Pharmacological studies of somatostatin and somatostatin-analogues: therapeutic advances and perspectives. *Life Sci* 1987 Feb 2;40(5):419-37
- [64] Katz MD, Erstad BL : Octreotide, a new somatostatin analogue. *Clin Pharm* 1989 Apr;8(4):255-73

- [65] Finley JC, Maderdrut JL, Roger LJ, Petrusz P : The immunocytochemical localization of somatostatin-containing neurons in the rat central nervous system. *Neuroscience* 1981;6(11):2173-92
- [66] Luft R, Efendic S, Hokfelt T, Johansson O, Arimura A : Immunohistochemical evidence for the localization of somatostatin--like immunoreactivity in a cell population of the pancreatic islets. *Med Biol* 1974 Dec;52(6):428-30
- [67] Polak JM, Pearse AG, Grimelius L, Bloom SR : Growth-hormone release-inhibiting hormone in gastrointestinal and pancreatic D cells. *Lancet* 1975 May 31;1(7918):1220-2
- [68] Reichlin S : Somatostatin. *N Engl J Med* 1983 Dec 15;309(24):1495-501
- [69] Costa M, Furness JB, Smith IJ, Davies B, Oliver J : An immunohistochemical study of the projections of somatostatin-containing neurons in the guinea-pig intestine. *Neuroscience* 1980;5(5):841-52
- [70] Guillemin R : Somatostatin inhibits the release of acetylcholine induced electrically in the myenteric plexus. *Endocrinology* 1976 Dec;99(6):1653-4
- [71] Furness JB, Costa M : Actions of somatostatin on excitatory and inhibitory nerves in the intestine. *Eur J Pharmacol* 1979 Jun;56(1-2):69-74
- [72] Holst JJ, Schaffalitzky de Muckadell OB, Fahrenkrug J : Somatostatin inhibits neurally stimulated pancreatic secretion indirectly. *Pancreas* 1990 Sep;5(5):611-4
- [73] Guan D, Maouyo D, Sarfati P, Morisset J : Effects of SMS 201-995 on basal and stimulated pancreatic secretion in rats. *Endocrinology* 1990 Jul;127(1):298-304
- [74] Mulvihill SJ, Bunnett NW, Goto Y, Debas HT : Somatostatin inhibits pancreatic exocrine secretion via a neural mechanism. *Metabolism* 1990 Sep;39(9 Suppl 2):143-8
- [75] Loud FB, Holst JJ, Egense E, Petersen B, Christiansen J : Is somatostatin a humoral regulator of the endocrine pancreas and gastric acid secretion in man? *Gut* 1985 May;26(5):445-9
- [76] Karnik PS, Monahan SJ, Wolfe MM : Inhibition of gastrin gene expression by somatostatin. *J Clin Invest* 1989 Feb;83(2):367-72
- [77] Mortimer CH, Tunbridge WM, Carr D, Yeomans L, Lind T, Coy DH, Bloom SR, Kastin A, Mallinson CN, Besser GM, Schally AV, Hall R : Effects of growth-hormone release-inhibiting hormone on circulating glucagon, insulin, and growth hormone in normal, diabetic, acromegalic, and hypopituitary patients. *Lancet* 1974 Apr 20;1(7860):697-701
- [78] McIntosh CH : Gastrointestinal somatostatin: distribution, secretion and physiological significance. *Life Sci* 1985 Dec 2;37(22):2043-58
- [79] Zyznar ES, Pietri AO, Harris V, Unger RH : Evidence for the hormonal status of somatostatin in man. *Diabetes* 1981 Oct;30(10):883-6

- [80] Creutzfeldt W, Lankisch PG, Folsch UR : Inhibition by somatostatin of pancreatic juice and enzyme secretion and gallbladder contraction in man induced by secretin and cholecystokinin-pancreozymin administration. *Dtsch Med Wochenschr* 1975 May 16;100(20):1135-8
- [81] Gyr K, Beglinger C, Kohler E, Trautzi U, Keller U, Bloom SR : Circulating somatostatin. Physiological regulator of pancreatic function? *J Clin Invest* 1987 Jun;79(6):1595-600
- [82] Ensink JW, Laschansky e, Froeber M et al.: Distribution of somatostatin measured by radioimmunoassay. *Clin. Res.* 1976;24:155A
- [83] Pless J, Bauer W, Briner U, Doepfner W, Marbach P, Maurer R, Petcher TJ, Reubi JC, Vonderscher J : Chemistry and pharmacology of SMS 201-995, a long-acting octapeptide analogue of somatostatin. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1986;119:54-64
- [84] Bauer W, Briner U, Doepfner W, Haller R, Huguenin R, Marbach P, Petcher TJ, Pless : a very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. *Life Sci* 1982 Sep 13;31(11):1133-40
- [85] del Pozo E, Neufeld M, Schluter K, Tortosa F, Clarenbach P, Bieder E, Wendel L, Nuesch E, Marbach P, Cramer H, et al : Endocrine profile of a long-acting somatostatin derivative SMS 201-995. Study in normal volunteers following subcutaneous administration. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986 Apr;111(4):433-9
- [86] Heintges T, Luthen R, Niederau C : Inhibition of exocrine pancreatic secretion by somatostatin and its analogues. *Digestion* 1994;55 Suppl 1:1-9
- [87] Esteve JP, Susini C, Vaysse N, Antoniotti H, Wunsch E, Berthon G, Ribet A : Binding of somatostatin to pancreatic acinar cells. *Am J Physiol* 1984 Jul;247(1 Pt 1):G62-9
- [88] Garry DJ, Garry MG, Williams JA, Mahoney WC, Sorenson RL : Effects of islet hormones on amylase secretion and localization of somatostatin binding sites. *Am J Physiol* 1989 May;256(5 Pt 1):G897-904
- [89] Raulf F, Perez J, Hoyer D, Bruns C : Differential expression of five somatostatin receptor subtypes, SSTR1-5, in the CNS and peripheral tissue. *Digestion* 1994;55 Suppl 3:46-53
- [90] Jenkins SA, Berein A : Review article: the relative effectiveness of somatostatin and octreotide therapy in pancreatic disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995 Aug;9(4):349-61
- [91] Kutz K, Nuesch E, Rosenthaler J : Pharmacokinetics of SMS 201-995 in healthy subjects. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1986;119:65-72
- [92] Nicholls J, Wynick D, Domin J, Sandler LM, Bloom SR : Pharmacokinetics of the long-acting somatostatin analogue octreotide (SMS 201-995) in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990 May;32(5):545-50

- [93] Marbach P, Bauer W, Briner U, Dopfner W, Petcher T, Pless J : Structure-function relationships of somatostatin analogs. *J Horm Res* 1988;29(2-3):54-8
- [94] Marbach P, Briner U, Lemaire M, Schweitzer A, Terasaki T : From somatostatin to sandostatin: pharmacodynamics and pharmacokinetics. *Metabolism* 1992 Sep;41(9 Suppl 2):7-10
- [95] Jamieson JD, Palade GE : Intracellular transport of secretory proteins in the pancreatic exocrine cell. I. Role of the peripheral elements of the Golgi complex. *J Cell Biol* 1967 Aug;34(2):577-96
- [96] Jamieson JD, Palade GE : Intracellular transport of secretory proteins in the pancreatic exocrine cell. II. Transport to condensing vacuoles and zymogen granules. *J Cell Biol* 1967 Aug;34(2):597-615
- [97] Scheele G : Pancreatic lobules in the in vitro study of pancreatic acinar cell function. *Methods Enzymol* 1983;98:17-28
- [98] Scheele G, Horst FK in Go VLW et al. eds: *The pancreas: Biology, pathobiology and disease*. Second edition, Raven PressLtd, New York 1993 Cellular compartmentation, protein processing, and secretion in exocrine pancreas
- [99] H. Rinderknecht in Go VLW et al. eds: *The pancreas: Biology, pathobiology and disease*. Second edition, Raven PressLtd, New York 1993: Pancreatic secretory enzymes
- [100] Dollinger HC, Raptis S, Goebell H, Pfeiffer EF : Effect of somatostatin on gastrin, insulin, gastric and exocrine pancreatic secretion in man. *Monograph* pp. 403-5
- [101] Klempa I, Baca I, Menzel J, Schuszdiarra V : Effect of somatostatin on basal and stimulated exocrine pancreatic secretion after partial duodenopancreatectomy. A clinical experimental study. *Chirurg* 1991 Apr;62(4):293-9
- [102] Kohler E, Beglinger C, Dettwiler S, Whitehouse I, Gyr K : Effect of a new somatostatin analogue on pancreatic function in healthy volunteers. *Pancreas* 1986;1(2):154-9
- [103] Lembcke B, Creutzfeldt W, Schleser S, Ebert R, Shaw C, Koop I : Effect of the somatostatin analogue sandostatin (SMS 201-995) on gastrointestinal, pancreatic and biliary function and hormone release in normal men. *Digestion* 1987;36(2):108-24
- [104] Baxter JN, Jenkins SA, Day DW, Roberts NB, Cowell DC, Mackie CR, Shields R : Effects of somatostatin and a long-acting somatostatin analogue on the prevention and treatment of experimentally induced acute pancreatitis in the rat. *Br J Surg* 1985 May;72(5):382-5
- [105] Williams ST, Woltering EA, O'Dorisio TM, Fletcher WS : Effect of octreotide acetate on pancreatic exocrine function. *Am J Surg* 1989 May;157(5):459-62

- [106] Gullo L, Biliotti G, Pezzilli R, Di Stefano M, Ancona D : Effect of octreotide (SMS 201-995) on meal-stimulated pancreatic secretion in three patients with external pancreatic fistula. *Am J Gastroenterol* 1991 Jul;86(7):892-4
- [107] Kemmer TP, Malfertheiner P, Buchler M, Friess H, Meschenmoser L, Ditschuneit H : Inhibition of human exocrine pancreatic secretion by the long-acting somatostatin analogue octreotide (SMS 201-995). *Aliment Pharmacol Ther* 1992 Feb;6(1):41-50
- [108] Friess H, Bordihn K, Ebert M, Malfertheiner P, Kemmer T, Dennler HJ, Buchler MW : Inhibition of pancreatic secretion under long-term octreotide treatment in humans. *Digestion* 1994;55 Suppl 1:10-5
- [109] Emoto T, Miyata M, Izukura M, Yumiba T, Mizutani S, Sakamoto T, Matsuda H : Simultaneous observation of endocrine and exocrine functions of the pancreas responding to somatostatin in man. *Regul Pept* 1997 Jan 15;68(1):1-8
- [110] Chuttani R, Carr-Locke DL : Pathophysiology of the sphincter of Oddi. *Surg Clin North Am* 1993 Dec;73(6):1311-22
- [111] Carr-Locke DL, Gregg JA : Endoscopic manometry of pancreatic and biliary sphincter zones in man. Basal results in healthy volunteers. *Dig Dis Sci* 1981 Jan;26(1):7-15
- [112] Acosta JM : The role of the sphincter of Oddi in acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin Biol* 1988 Jun-Jul;12(6-7):533-6
- [113] Toouli J, Geenen JE, Hogan WJ, Dodds WJ, Arndorfer RC : Sphincter of Oddi motor activity: a comparison between patients with common bile duct stones and controls. *Gastroenterology* 1982 Jan;82(1):111-7
- [114] Vracko J, Zemva Z, Pegan V, Wiechel KL : Sphincter of Oddi function studied by radioimmunoassay of biliary trypsin in patients with bile duct stones and in controls. *Surg Endosc* 1994 May;8(5):389-92
- [115] Toouli J. Sphincter of Oddi motility. *Br J Surg* 1984 Apr;71(4):251-6
- [116] Binmoeller KF, Dumas R, Harris AG, Delmont JP : Effect of somatostatin analog octreotide on human sphincter of Oddi. *Dig Dis Sci* 1992 May;37(5):773-7
- [117] Nebel OT : Manometric evaluation of the papillar of Vater. *Gastrointest Endosc* 1975 Feb;21(3):126-8
- [118] Staritz M, Poralla T, Manns M, Meyer Zum Buschenfelde KH : Effect of modern analgesic drugs (tramadol, pentazocine, and buprenorphine) on the bile duct sphincter in man. *Gut* 1986 May;27(5):567-9
- [119] Gambitta P, Grosso C, Marotta F, Rossi A, Aridiacono R : Efficacy of octreotide in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a preliminary report. *Gastroenterology* 1991; 100(5 Suppl): A272

- [120] Baldazzi G, Conti C, Spotti EG, Arisi GP, Scevola M, Gobetti F, Agliardi CM, Galasso P, Bonomi E, Bianchi F : Prevention of post-ERCP acute pancreatitis with octreotide. *G Chir* 1994 Aug-Sep;15(8-9):359-62
- [121] Gullo L, Pezzilli R, Ancona D, Labate AM, Barbara L : Effect of octreotide, a long-acting somatostatin analogue, on plasma amino acid uptake by the pancreas. *Pancreas* 1991 Nov;6(6):668-72
- [122] Tulassay Z, Dobronte Z, Pronai L, Zagoni T, Juhasz L : Octreotide in the prevention of pancreatic injury associated with endoscopic cholangiopancreatography. *Aliment Pharmacol Ther* 1998 Nov;12(11):1109-12
- [123] Booth AN, Robbins DJ, Ribelin WE, Deeds F : Effect of raw soybean meal and amino acids on pancreatic hypertrophy in rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1960;104: 681-683
- [124] Lyman RL, Lepkovsky S : The effect of raw soybean meal and trypsin inhibitor diets on the intestinal and pancreatic enzyme secretion in the rat. *J. Nutr.* 1957;62: 265-284
- [125] Green GM, Lyman RL : Feedback regulation of pancreatic enzyme secretion as a mechanism for trypsin inhibitor-induced hypersecretion in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1972 May;140(1):6-12
- [126] Louie DS, May D, Miller P, Owyang C : Cholecystokinin mediates feedback regulation of pancreatic enzyme secretion in rats. *Am J Physiol* 1986 Feb;250(2 Pt 1):G252-9
- [127] Lu L, Louie D, Owyang C : A cholecystokinin releasing peptide mediates feedback regulation of pancreatic secretion. *Am J Physiol* 1989 Feb;256(2 Pt 1):G430-5
- [128] Miyasaka K, Guan DF, Liddle RA, Green GM : Feedback regulation by trypsin: evidence for intraluminal CCK-releasing peptide. *Am J Physiol* 1989 Aug;257(2 Pt 1):G175-81
- [129] Murayama KM, Samuel I, Toriumi Y, Solomon TE, Turkelson CM, Joehl RJ : Increased circulating cholecystokinin in obstruction-induced acute pancreatitis. I. Bile duct obstruction with and without pancreatic duct obstruction. *J Surg Res* 1993 Feb;54(2):126-31
- [130] Toriumi Y, Samuel I, Wilcockson DP, Turkelson CM, Solomon TE, Joehl RJ : Increased circulating cholecystokinin in obstruction-induced acute pancreatitis. II. Pancreatic duct obstruction with and without bile duct obstruction. *J Surg Res* 1993 Feb;54(2):132-5
- [131] Ihse I, Lilja P, Lundquist I : Feedback regulation of pancreatic enzyme secretion by intestinal trypsin in man. *Digestion* 1977;15(4):303-8
- [132] Owyang C, Louie DS, Tatum D : Feedback regulation of pancreatic enzyme secretion. Suppression of cholecystokinin release by trypsin. *J Clin Invest* 1986 Jun;77(6):2042-7
- [133] Shirohara H, Otsuki M : Plasma cholecystokinin levels in acute pancreatitis. *Pancreas* 1997 Apr;14(3):249-54

- [134] Raty S, Sand J, Laine S, Harmoinen A, Nordback I : Cholecystokinin in the early course of acute post-ERCP pancreatitis. *J Am Coll Surg* 1999 Dec;189(6):560-5
- [135] Testoni PA, Lella F, Bangolo F, Colombo E Hellenic J : Effectiveness of octreotide in the prevention of pancreatic reaction following endoscopic sphincterotomy: a preliminary report. *Gastroenterol* 1992; 5(supp): 1410A
- [136] Beechey-Newman N : Controlled trial of high-dose octreotide in treatment of acute pancreatitis. Evidence of improvement in disease severity. *Dig Dis Sci* 1993 Apr;38(4):644-7
- [137] Hoffmann O Standard Software Paket PC-Statistik Version 4.01, 1997 Deskriptive und analytische Statistik, uni und multivariante Verfahren.
- [138] Hartung J, Elpelt B, Kloesener KH Statistik. Lehr und Handbuch der angewandten Statistik. Oldenbourg München-Wien, 1985
- [139] Matthews DE, Farewell V Using and understanding medical statistics. S Karger Basel-New York, 1985
- [140] Thomas L: Labor und Diagnose TH Books, 5 erw. Auflage 2000
- [141] Clavien PA, Burgan S, Moossa AR: Serum enzymes and other laboratory tests in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1989 Dec;76(12):1234-43
- [142] Clave P, Guillaumes S, Blanco I, Nabau N, Merce J, Farre A, Marruecos L, Lluís F : Amylase, lipase, pancreatic isoamylase, and phospholipase A in diagnosis of acute pancreatitis. *Clin Chem* 1995 Aug;41(8 Pt 1):1129-34
- [143] Orebaugh SL : Normal amylase levels in the presentation of acute pancreatitis. *Am J Emerg Med* 1994 Jan;12(1):21-4
- [144] Malfertheiner P, Buchler M, Stanescu A, Uhl W, Ditschuneit H : Serum elastase 1 in inflammatory pancreatic and gastrointestinal diseases and in renal insufficiency. A comparison with other serum pancreatic enzymes. *Int J Pancreatol* 1987 Jun;2(3):159-70
- [145] Agarwal N, Pitchumoni CS, Sivaprasad AV : Evaluating tests for acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1990 Apr;85(4):356-66
- [146] Sziegoleit A, Linder D : Die menschliche Pankreaselastase 1-biochemische und klinische Aspekte. *Medwelt* 1991;42:682-684
- [147] Geokas MC, Murphy R, McKenna RD : The role of elastase in acute pancreatitis. I. Intrapancreatic elastolytic activity in bile-induced acute pancreatitis in dogs. *Arch Pathol* 1968 Aug;86(2):117-26

- [148] Flamion B, Delhaye M, Horanyi Z, Delange A, Demanet H, Quenon M, Van Melsen A, Cremer M, Delcourt A : Comparison of elastase-1 with amylase, lipase, and trypsin-like immunoreactivity in the diagnosis of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1987 Jun;82(6):532-5
- [149] Murata A, Ogawa M, Fujimoto K, Kitahara T, Kosaki G : Changes in serum immunoreactive pancreatic elastase 1 in acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 1982 Dec;29(6):278-80
- [150] Hardt PD, Fadgyas T, Kress O, Doppl WE, Weber HP, Bimler EA, Temme H, Klor HU Determination of elastase-1 serum levels in post ERCP/EST pancreatic damage. *Z Gastroenterol* 1999 Aug;37(8):701-5
- [151] Conn M, Goldenberg A, Concepcion L, Mandeli J : The effect of ERCP on circulating pancreatic enzymes and pancreatic protease inhibitors. *Am J Gastroenterol* 1991 Aug;86(8):1011-4
- [152] Okuno M, Himeno S, Kurokawa M, Shinomura Y, Kuroshima T, Kanayama S, Tsuji K, Higashimoto Y, Tarui S : Changes in serum levels of pancreatic isoamylase, lipase, trypsin, and elastase 1 after endoscopic retrograde pancreatography. *Hepatogastroenterology* 1985 Apr;32(2):87-90
- [153] Banks RE, Evans SW, Alexander D, Van Leuven F, Whicher JT, McMahon MJ : Alpha 2 macroglobulin state in acute pancreatitis. Raised values of alpha 2 macroglobulin-protease complexes in severe and mild attacks. *Gut* 1991 Apr;32(4):430-4
- [154] Buchler M, Malfertheiner P, Uhl W, Beger HG : Diagnostic and prognostic value of serum elastase 1 in acute pancreatitis. *Klin Wochenschr* 1986 Nov 17;64(22):1186-91
- [155] Dominguez-Munoz JE, Carballo F, Garcia MJ, Miguel de Diego J, Gea F, Yanguela J, de la Morena J : Monitoring of serum proteinase--antiproteinase balance and systemic inflammatory response in prognostic evaluation of acute pancreatitis. Results of a prospective multicenter study. *Dig Dis Sci* 1993 Mar;38(3):507-13
- [156] Lankisch PG, Koop H, Winckler K, Kaboth U : Alpha 1-Antitrypsin in pancreatic diseases. *Digestion* 1978;18(1-2):138-40
- [157] Horl M, Bruch HP, Wunsch PH, Henrich HA : Pathobiochemistry of acute pancreatitis--experimental studies. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1987;71:250-4
- [158] Buchler M, Malfertheiner P, Schoetensack C, Uhl W, Beger HG : Sensitivity of antiproteases, complement factors and C-reactive protein in detecting pancreatic necrosis. Results of a prospective clinical study. *Int J Pancreatol* 1986 Oct;1(3-4):227-35
- [159] Gross V, Scholmerich J, Leser HG, Salm R, Lausen M, Ruckauer K, Schoffel U, Lay L, Heinisch A, Farthmann EH, et al : Granulocyte elastase in assessment of severity of acute pancreatitis. Comparison with acute-phase proteins C-reactive protein, alpha 1-antitrypsin, and protease inhibitor alpha 2-macroglobulin. *Dig Dis Sci* 1990 Jan;35(1):97-105

- [160] Scholmerich J, Heinisch A, Leser HG : Diagnostic approach to acute pancreatitis: diagnosis, assessment of etiology and prognosis. *Hepatogastroenterology* 1993 Dec;40(6):531-7
- [161] Uhl W, Buchler M, Malfertheiner P, Martini M, Beger HG : PMN-elastase in comparison with CRP, antiproteases, and LDH as indicators of necrosis in human acute pancreatitis. *Pancreas* 1991 May;6(3):253-9
- [162] Borregaard N : The human neutrophil. Function and dysfunction. *Eur J Haematol* 1988 Nov;41(5):401-13
- [163] Rinderknecht H : Fatal pancreatitis, a consequence of excessive leukocyte stimulation? *Int J Pancreatol* 1988 Mar;3(2-3):105-12
- [164] Viedma JA, Perez-Mateo M, Agullo J, Dominguez JE, Carballo F: Inflammatory response in the early prediction of severity in human acute pancreatitis. *Gut* 1994 Jun;35(6):822-7
- [165] Thompson JC, Fender HR, Ramus NI, Villar HV, Rayford PL : Cholecystokinin metabolism in man and dogs. *Ann Surg* 1975 Oct;182(4):496-504
- [166] Grace PA, Poston GJ, Williamson RC: Biliary motility. *Gut* 1990 May;31(5):571-82
- [167] Hotz J, Layer P, Goebell H Elsevier Science Publishers B.V.1984 Pancreatitis - concepts and classifications: 159-163: Calcium and pancreatitis
- [168] Al-Hadeedi S, Leaper DJ : Falls in hemoglobin saturation during ERCP and upper gastrointestinal endoscopy. *World J Surg* 1991 Jan-Feb;15(1):88-94
- [169] Go VLW et al. eds: The pancreas: Biology, pathobiology and disease. Second edition, Raven PressLtd, New York 1993
- [170] Lasson A, Berling R, Ohlsson K.: CRP predicts complications in pancreatitis and peritonitis. *Prog Clin Biol Res* 1989;308:725-9
- [171] Nustede R, Kohler H, Folsch UR, Schafmayer A.: Plasma concentrations of neurotensin and CCK in patients with chronic pancreatitis with and without enzyme substitution. *Pancreas* 1991 May;6(3):260-5
- [172] Kelly DG, Sternby B, DiMugno EP : How to protect human pancreatic enzyme activities in frozen duodenal juice. *Gastroenterology* 1991 Jan;100(1):189-95
- [173] Levitt MD, Eckfeldt JH: Diagnosis of acute pancreatitis. In Go VLW et al. eds: The pancreas: Biology, pathobiology and disease. Second edition, Raven PressLtd, New York 1993: 613-635
- [174] Skude G, Wehlin L, Maruyama T, Ariyama J : Hyperamylasaemia after duodenoscopy and retrograde cholangiopancreatography. *Gut* 1976 Feb;17(2):127-32

- [175] Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, Chilovi F, Costan F, De Berardinis F, De Bernardin M, Ederle A, Fina P, Fratton A : Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 1998 Jul;48(1):1-10
- [176] Toledano AE, Reis E, Ribeiro MLB, Toth LS, Dreiling DA : The effect of secretin an somatostatin analog (SMS 201-995) on survival in taurocholate induced acute pancreatitis. *Pancreas* 1988;3:620
- [177] Choi TK, Mok F, Zhan WH, Fan ST, Lai EC, Wong J : Somatostatin in the treatment of acute pancreatitis: a prospective randomised controlled trial. *Gut* 1989 Feb;30(2):223-7
- [178] D'Amico D, Favia G, Biasiato R, Casaccia M, Falcone F, Fersini M, Marrano D, Napolitano F, Oliviero S, Rodolico A : The use of somatostatin in acute pancreatitis-- results of a multicenter trial. *Hepatogastroenterology* 1990 Feb;37(1):92-8
- [179] Tulassay Z, Dobronte Z, Pronai L, Zagoni T, Juhasz L : Octreotide in the prevention of pancreatic injury associated with endoscopic cholangiopancreatography. *Aliment Pharmacol Ther* 1998 Nov;12(11):1109-12
- [180] Andriulli A, Leandro G, Niro G, Mangia A, Festa V, Gambassi G, Villani MR, Facciorusso D, Conoscitore P, Spirito F, De Maio G : Pharmacologic treatment can prevent pancreatic injury after ERCP: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2000 Jan;51(1):1-7
- [181] Scheele GA, Palade GE : Studies on the guinea pig pancreas. Parallel discharge of exocrine enzyme activities. *J Biol Chem* 1975 Apr 10;250(7):2660-70
- [182] Sommer H, Schrezenmeir J, Kasper H : Output-dependent non-parallel enzyme secretion of the human pancreas. *Hepatogastroenterology* 1985 Oct;32(5):246-9
- [183] Adelson JW, Miller PE : Pancreatic secretion by nonparallel exocytosis: potential resolution of a long controversy. *Science* 1985 May 24;228(4702):993-6
- [184] Scheele G in Go VLW et al. eds: *The pancreas: Biology, pathobiology and disease*. Second edition, Raven PressLtd, New York 1993 Chapter 7: 103-118: Regulation of pancreatic gene expression in response to hormones and nutritional substrates

8 ANHANG

8.1 Originaldaten

Legende zu den Strukturdaten

Bezeichnung	Verschlüsselung
Therapie	0= Placebo 1= Octreotid
Alter	in Jahren
Geschlecht	0= männlich 1= weiblich
Größe	in cm
Gewicht	in kg KG
BMI	KG/Körpergröße ²
Maßnahme	1= ERCP 2= EST
Gesamtdauer	in min
Pankreasanspritzung	Anzahl
KM Pankreas = Kontrastmittelmenge Pankreasgang	in ml
KM Gesamt = Kontrastmittelmenge insgesamt	in ml
Durchleuchtung = Durchleuchtungsdauer	in sec
Ablauf = Untersuchungsablauf	1= leicht 2= mittel 3= schwer 4= Abbruch
KM Abfluß = Kontrastmittelabfluß aus dem Gangsystem	1= gut 2= mittel 3= schlecht
Cambridge= chron. Pankreatitis nach Cambridge Klassifikation	1= keine 2= leicht 3= mittel 4= schwer
CHE = Z.n. Cholezystektomie	0= nein 1= ja
CHL = Cholezystolithiasis	0= nein 1= ja
CDL = Choledocholithiasis	0= nein 1= ja
frühere ERCP	0= keine 1= ERCP 2= EST
Stenose = Papillenstenose	0= nein 1= ja
Divertikel = Duodenaldivertikel	0= nein 1= ja
Schmerz 24 = abdominelle Schmerzen über 24 h	0= nein 1= ja
Schmerzmittel = Schmerzmittel nach ERCP/EST	0= nein 1= ja

Strukturdaten 1

Pat-Nr	Therapie	Alter	Geschlecht	Größe	Gewicht	BMI	Maßnahme	Gesamtdauer
1	0	80	0	170	64	22,15	1	35
2	1	71	1	158	44	17,63	2	30
4	0	67	0	172	72	24,34	2	32
5	0	67	1	152	67	29,00	2	15
6	0	69	1	160	56	21,88	2	70
7	1	70	1	170	73	25,26	1	10
8	0	56	1	162	70	26,67	2	85
9	1	75	1	160	63	24,61	2	53
10	0	75	1	170	94	32,53	1	20
11	0	43	1	166	57	20,69	1	25
12	1	54	1	170	105	36,33	1	15
13	0	68	1	164	91	33,83	2	30
14	0	81	1	160	69	26,95	2	25
15	1	70	0	178	71	22,41	1	40
16	1	56	1	165	76	27,92	2	15
17	0	56	0	168	70	24,80	1	20
18	0	56	1	144	65	31,35	2	50
19	0	66	1	167	65	23,31	2	100
21	1	72	0	170	59	20,42	1	30
22	0	73	1	165	60	22,04	2	100
23	0	55	0	173	105	35,08	1	17
24	0	52	1	167	73	26,18	1	10
25	0	55	0	184	100	29,54	1	15
26	1	79	0	152	57	24,67	1	30
27	1	38	1	160	48	18,75	1	7
28	0	54	1	150	47	20,89	2	20
29	1	65	1	164	60	22,31	1	15
30	0	69	1	153	75	32,04	2	20
31	1	58	0	167	88	31,55	2	8
32	1	56	1	164	64	23,80	2	47
33	1	69	0	165	79	29,02	2	24
34	0	51	1	162	64	24,39	1	35
35	0	57	0	177	86	27,45	2	27
36	0	41	0	190	74	20,50	2	100
37	0	58	0	188	92	26,03	1	17
38	0	31	0	176	85	27,44	2	35
40	1	54	0	178	61	19,25	2	32
41	0	59	1	165	61	22,41	2	47
42	1	21	1	170	54	18,69	1	6
43	0	71	1	169	65	22,76	1	50
44	1	72	1	172	61	20,62	1	20
45	1	54	0	165	67	24,61	1	20
46	1	63	1	158	64	25,64	1	12
47	0	66	0	186	75	21,68	2	112
48	1	68	0	170	62	21,45	2	42
49	0	71	1	172	90	30,42	1	15
50	1	74	0	170	82	28,37	2	45
51	1	60	0	170	72	24,91	2	80
52	0	79	0	176	70	22,60	2	33
53	0	59	1	155	57	23,73	2	37
54	1	74	0	168	68	24,09	1	17
55	0	64	1	162	79	30,10	2	35

Pat-Nr	Therapie	Alter	Geschlecht	Größe	Gewicht	BMI	Maßnahme	Gesamtdauer
56	1	81	0	179	68	21,22	2	92
57	0	61	1	164	75	27,89	1	13
58	1	44	0	172	77	26,03	2	52
59	1	88	1	160	42	16,41	2	35
60	1	56	0	176	82	26,47	2	75
61	1	76	1	165	80	29,38	2	26
62	1	25	0	191	115	31,52	2	31
63	0	49	0	174	47	15,52	2	50
64	1	50	0	169	60	21,01	2	45
65	1	75	1	159	71	28,08	1	70
66	0	77	1	151	74	32,45	1	10
67	1	47	0	182	79	23,85	2	50
68	0	18	0	182	89	26,87	2	74
69	1	53	1	162	73	27,82	2	430
70	1	73	1	156	74	30,41	2	34
71	1	37	0	186	86	24,86	1	20
72	0	70	0	172	72	24,34	2	47
73	0	63	1	155	63	26,22	1	13
74	0	76	1	158	66	26,44	2	40
75	0	57	1	160	68	26,56	2	30
76	1	53	1	168	78	27,64	2	52
77	0	74	0	159	79	31,25	1	10
78	0	58	1	160	79	30,86	2	20
79	1	62	1	155	53	22,06	2	33
80	0	38	1	169	55	19,26	2	30
81	0	63	0	170	100	34,60	2	27
82	1	69	1	160	45	17,58	2	32
83	1	67	1	169	80	28,01	2	30
84	1	57	1	162	74	28,20	2	25
85	0	49	1	175	74	24,16	2	73
86	1	31	0	170	76	26,30	2	25
87	1	83	1	158	50	20,03	1	10
88	0	41	1	159	85	33,62	2	30
89	0	47	1	156	60	24,65	2	53
90	1	81	1	173	62	20,72	1	33
91	0	46	1	168	72	25,51	1	12
92	1	63	1	171	105	35,91	2	40
93	1	59	1	172	74	25,01	1	13
94	0	58	0	174	63	20,81	1	25
95	1	28	0	165	63	23,14	2	40
97	1	53	0	168	75	26,57	1	15
98	1	63	1	168	78	27,64	2	105

Strukturdaten 2

Pat-Nr	Pankanspritzung	KM Pankreas	KM Gesamt	Durchleuchtung	Ablauf	KM Abfluß	Cambridge
1	0	0,0	5,5	294	3	1	4
2	1	0,5	6,0	228	2	2	3
4	1	2,0	12,0	268	3	1	2
5	2	1,0	1,0	60	4	3	0
6	4	3,0	7,5	294	3		4
7	0	0,0	1,0	98	4		4
8	8	2,5	8,0	356	3	1	2
9	4	2,5	13,0	439	2	1	2
10	2	3,5	10,0	473	2	2	3
11	9	2,0	5,0	443	2	3	0
12	3	1,5	1,5	102	2	3	2
13	0	0,0	13,0	133	3	3	4
14	0	0,0	6,0	106	2	1	4
15	0	0,0	16,0	320	3	3	4
16	0	0,0	6,0	167	1	2	4
17	2	0,5	14,0	451	2	3	0
18	4	3,0	5,5	300	2	2	2
19	0	0,0	22,0	1471	3	3	3
21	1	3,0	3,0	89	3	1	3
22	3	2,0			3	2	0
23	0	0,0	7,0	232	4	3	4
24	3	1,0	6,0	209	1	1	1
25	7	8,0	20,0	353	1	3	2
26	3	1,0	1,0	289	3	3	3
27	1	0,5	4,0	204	1	1	1
28	0	0,0	7,5	379	3	3	4
29	0	0,0	12,0	213	2	3	4
30	0	0,0	7,0	101	1	1	4
31	1	0,5	2,5	103	1	1	2
32	4	2,0	10,0	527	3	1	2
33	3	1,0	11,0	406	1	1	2
34	5	3,0	7,0	530	2	2	1
35	2	1,5	4,5	185	1	1	0
36	7	3,5	20,0	1850	3		3
37	2	0,5	5,5	340	1	1	2
38	3	2,0	3,0	153	2	3	1
40	2	2,0	5,0	347	2	1	3
41	15	1,5	3,0	177	2	1	3
42	0	0,0	3,0	89	1	1	1
43	5	4,5	10,0	400	2	2	1
44	3	1,0	20,0	577	1	1	0
45	5	2,5	2,5	241	1	1	2
46	2	0,5	7,0	220	1	2	2
47	0	0,0	15,0	2558	3	2	4
48	1	1,0	1,0	229	2	1	2
49	1	2,0	7,0	216	1	2	1
50	8	3,0	6,0	366	2	2	2
51	6	4,0	12,0	616	3	1	0
52	0	0,0	4,0	472	2	3	4
53	3	0,8	8,0	867	2	2	4
54	1	3,5	16,0	649	1	3	2
55	1	1,0	9,0	285	2	2	0

Pat-Nr	Pankanspritzung	KM Pankreas	KM Gesamt	Durchleuchtung	Ablauf	KM Abfluß	Cambridge
56	3	2,0	9,5	636	3	1	1
57	4	3,5	13,5	494	1	1	1
58	1	2,0	7,0	493	1	2	2
59	0	0,0	3,0	1050	2	3	4
60	20	5,0	10,0	616	3	2	2
61	2	2,0	11,0	250	2	2	0
62	2	0,5	0,5	147	2	1	4
63	3	1,0	8,0	486	3	2	0
64	11	1,0	2,0	290	2	1	0
65	0	0,0	16,0	1284	2	2	4
66	0	0,0	8,0	244	1	1	4
67	3	0,7	4,7	405	2	2	2
68	3	0,7	11,0	1018	2	1	2
69	0	0,0	5,0	430	1	2	4
70	0	0,0	6,0	318	2	2	4
71	3	5,0	19,0	385	1	2	3
72	0	0,0	23,0	582	2	1	4
73	2	1,5	1,5	240	2	3	2
74	0	0,0	14,5	339	3	1	4
75	3	1,5	10,5	424	1	1	2
76	5	2,0	3,0	874	3	2	1
77	5	1,5	2,5	133	1	2	4
78	0	0,0	6,0	326	1	1	4
79	3	2,0	2,0	339	2	2	0
80	2	0,5	2,5	140	2	1	4
81	1	1,0	6,5	459	1	1	2
82	2	3,0	5,5	569	1	2	3
83	4	1,5	7,0	302	2	1	2
84	0	0,0	5,5	345	2		4
85	2	1,5	6,0	520	3	3	2
86	7	1,5	4,0	203	2	3	0
87	4	4,0	40,0	327	1	2	1
88	1	0,5	4,5	203	2	2	4
89	2	0,5	23,0	654	2	1	0
90	2	0,5	3,5	454	2	2	0
91	7	3,5	7,0	356	2	3	2
92	6	3,0	8,0	565	3	2	1
93	3	1,0	1,0		2	2	2
94	4	1,0	5,0	497	2	2	2
95	2	1,0	6,0	437	1	1	0
97	8	1,5	1,5	138	3	2	2
98	3	0,5	8,0	531	3	1	2

Strukturdaten 3

Pat-Nr	CHE	CHL	CDL	Frühere ERCP	Stenose	Divertikel	Schmerzen 24h	Schmerzmittel
1	1	0	0	2	0	0	0	0
2	0	0	0	0	1	1	0	0
4	0	1	0	0	0	0	1	1
5	0	0	0	0	1	0	0	0
6	1	0	0	1	1	0	1	0
7	0	0	0		1	0	0	0
8	0	0	0	0	1	0	1	1
9	1	0	0	1	1	0	0	0
10	1	0	0	1	1	0	1	0
11	0	0	0	0	0	0	0	0
12	1	0		0	1	0	1	0
13	0	1	0	0	1	1	0	0
14	1	0	0	2	1	0	1	1
15	0	0	0	0	1	0	0	0
16	1	0	0	2	1	0	0	0
17	0	1	0	0	1	0	1	1
18	1	0	1	1	0	0	1	0
19	1	0	1	2	0	0	0	0
21	0			1	0	0	1	0
22	0	1	1	0	0	1	0	1
23	0	1	0	0	1	0	0	0
24	0	1	0	0	1	0	0	0
25	0	0	0	0	0	0	0	0
26	1	0	0	0	1	0	0	0
27	1	0	0		0	0	1	1
28	0		0	0	0	0	0	0
29	0	1	1	0	0	0	0	1
30	1	0	0	1	1	0	1	0
31	0	1	1	0	0	1	0	0
32	1	0	0	2	0	0	1	1
33	0	1	0		1	0	0	0
34	0	0	0	0	0	1	0	0
35	1	0	1	0	0	0	1	0
36	0	0	0	0	1	0	1	1
37	0	1	0	1	0	1	1	0
38	0	0		0	1	0	0	0
40	0	0	0		1	0	1	0
41	1	0	0	0	1	0	0	0
42	0	0	0		1	0	1	1
43	0	1	0	0	0	1	1	0
44	1	0	0	0	0	0	1	0
45	1	0	0	0	0	0	0	0
46	0	0	0	0	0	0	1	1
47	0	0	0	0	0	1	0	1
48	1	0		1	0	1	0	0
49	0	1	0	0	1	0	1	1
50	0	1	1		0	1	0	1
51	0	0	0		1	0	1	0
52	0	1	0	0	0	0	1	1
53	0		0	0	1	0	1	1
54	1	0	0	2	1	0	0	0
55	1	0	0	2	1	0	0	1

Pat-Nr	CHE	CHL	CDL	Frühere ERCP	Stenose	Divertikel	Schmerzen 24h	Schmerzmittel
56	1	0	0	0	1	0	0	0
57	0	1	0	0	0	0	0	0
58	0			0	1	0	0	0
59	1	0	1		0	1	0	0
60	0	0	0		1	0	0	0
61	1	0	0	2	1	0	1	0
62	0	0		0	1	0	1	0
63	1	0	0	0	1	0	0	0
64	1	0	0		1	1	1	0
65	1	0	1	0	0	0	0	0
66	1	0	1	2	0	0	0	0
67	0	0	0	0	1	0	0	1
68	0		0	2	1	0	0	0
69	1	0	0	0	1	0	0	0
70	0	1	0	0	1	0	1	0
71	0		0		1	0	0	0
72	1	0	1	2	0	0	1	0
73	0	0	0	0	1	0	0	0
74	0	1	0	1	1	0	0	0
75	0	1	0	0	1	0	1	1
76	0	0	0	0	1	1	1	0
77	0	0	0		1	0	0	1
78	0	1	0	0	1	0	0	1
79				0	1	0	1	1
80	0	1	0	2	1	0	0	1
81	0	1	0	0	1	0	1	0
82	0	0	0		1	0	1	0
83	0	1	1	0	1	0	1	0
84	0	0	0		1	1	0	0
85	0	1	0	0	1	0	0	0
86				1	1	0	0	1
87	1	0	0	1	0	0	0	0
88	1	0	0	1	0	0	1	0
89	0	0	0	0	1	0	1	0
90			0	1	0	0	0	0
91	0	0	0	0		0	0	0
92	0	1	0	0	0	0	0	0
93	0	1	0	1		1	0	1
94				0			1	1
95	0	0	0	0	1	0	0	0
97				0	1	0	0	0
98				1	1	1	0	0

Amylase

Pat-Nr	Amy_0	Amy_1	Amy_2	Amy_3	Amy_4	Amy_5	Amy_6
1	53	48	46	47	48	42	37
2	44	25	37	38	26	40	40
4	81	89	559	3652	1684	258	110
5	23	51	85	314	243	59	33
6	26	31	29	33	37	33	32
7	83	72	85	80	72		51
8	25	105	189	283	1274	849	322
9	51	36	41	36	30	44	43
10	47	47	55	65	184	74	46
11	45	43	44	43	41	43	42
12	29	61	77	70	210	116	37
13	42	86	135	167	110	49	44
14	31	27		29	29	28	27
15	27	33	36	35	22	20	24
16	65	65	83	81	67	62	49
17	34	35	34	35	27	29	32
18	26	93	131	119	31	27	28
19	22	23	97	128	59	39	31
21	33	51	61	73	41	21	33
22	25	26	26	26	94	52	43
23	46	44	39	41	50	49	52
24	27	0	0	29	24	26	30
25	88	47	45	38	38	54	54
26	36	33	28	32	37	42	
27	45	43	41	160	128	56	46
28	13	12	13	13	10	11	13
29	28	39	39	44	70	60	45
30	25	21	24	22	19	17	25
31	24	58	60	59	52	47	39
32	20	66	75	172	138	33	15
33	44	53	171	718	251	121	59
34	14	17	20	21	17	14	12
35	45	122	149	145	87	54	42
36	65	54	72	92	76	49	43
37	17	16	16	13	18	25	23
38	23	30	36	35	47	27	23
40	35	29	30	46	37	34	
41	60	91	105	1298	462	126	
42	68	32	48	61	63	47	
43	87	66	61	63	55	42	34
44	21	46	62	88	63	25	18
45	31	35	42	36	31	30	33
46	32	52	75	521	431	81	41
47	23	17	17	15	24	63	35
48	48	44	72	89	114	90	63
49	33	82	96	78	45	44	40
50	33	36	36	241	79	44	50
51	21	56	99	86	268	58	42
52	12	24	15	14	17	14	14
53	26	45	81	473	557	156	30
54	46	37	193	563	261	78	55
55	20	20	18	18	25	27	31

Pat-Nr	Amy_0	Amy_1	Amy_2	Amy_3	Amy_4	Amy_5	Amy_6
56	98	119	178	187	99	85	53
57	47	44	52	50	52	56	
58	110	139	254	2794	748	288	193
59	43	28	28	30	23	40	42
60	27		67	171	48	28	
61	36	59	182	1202	388	85	85
62	25	31	50	119	1200	265	90
63	32	39	40	37	30	31	
64	22	95	81	69	140	215	51
65	20	19	16	17	17	19	24
66	55	48	48	46	45	40	38
67	18	36	333	37	83	29	22
68	24	24	24	26	145	40	
69	33	39	38	50	60	47	41
70	24	62	78	85	33	28	30
71	27	118	126	91	110	48	
72	17	19	34	42	37	27	23
73	56	115	145	115	65	93	74
74	15	16	16	13	15	17	17
75	70	70	104	214	340	68	49
76	45	65	92	161	396	118	54
77	45	63	58	60	46	44	41
78	17	43	62	59	52	24	
79	26	37	81	94	264	47	22
80	31	22	89	494	43	25	
81	40	37	38	31	35	40	
82	32	61	92	130	50	52	44
83	17	19	26	33	40	25	
84	16	15	12	19	21	17	
85	33	39	57	64	53	46	
86	27	29	41	39	26	35	37
87	22	78	61	52	30	23	17
88	37	46	97	50	47	27	28
89	35	37	45	117	140	35	41
90	59	53	51	315	130	51	45
91	23	22	20	21	19	23	22
92	63	49	50	63	53	50	47
93	27	26	333	687	262	82	71
94	30	24	26	22	19	19	13
95	22	27	27	46	43	35	32
97	39	35	32	44	37	46	36
98	22	14	16	16	12	12	

Lipase

Pat_Nr	Lipa_0	Lipa_1	Lipa_2	Lipa_3	Lipa_4	Lipa_5	Lipa_6
1	227	156	138	124	181	147	121
2	43	27	50	55	48	42	40
4	344	407	7632	36800	4430	289	285
5	130	510	1234	5472	2090	268	194
6	127	165	117	144	129	167	171
7	403	365	375	349	263		190
8	107	1420	1580	1740	8200	8400	1590
9	49	78	97	64	35	83	89
10	181	239	339	439	1038	240	211
11	103	122	122	125	108	122	134
12	88	770	790	421	1430	401	223
13	170	250	260	157	167	171	174
14	143	62		43	44	67	92
15	98	145	126	106	76	69	100
16	161	144	156	160	228	216	173
17	202	384	307	252	129	166	196
18	99	1686	1913	972	110	113	148
19	112	81	4174	2723	336	388	238
21	101	756	884	723	134	66	79
22	88	103	94	95	296	97	96
23	182	144	128	120	146	132	162
24	294	268	302	342	139	144	186
25	250	133	113	107	134	212	250
26	73	56	52	58	67	91	
27	94	91	126	2131	278	126	109
28	9	11	9	13	30	29	11
29	124	130	127	149	262	289	183
30	123	162	149	83	73	81	140
31	175	453	445	429	422	374	288
32	62	1255	1096	3035	1118	109	49
33	160	216	3140	14138	834	450	379
34	50	204	168	92	123	131	53
35	121	1879	1665	526	229	170	103
36	450	307	494	833	436	359	294
37	92	113	100	81	151	181	200
38	169	204	197	144	309	170	142
40	76	51	58	236	73	70	
41	331	279	327	23400	3900	1170	
42	490	112	403	430	222	218	
43	407	412	364	425	402	352	331
44	66	1075	1568	1419	376	74	58
45	137	244	343	150	171	99	146
46	108	380	630	13500	3840	580	270
47	63	38	70	40	27	58	44
48	163	230	486	479	478	438	328
49	81	1632	1341	400	107	92	88
50	131	141	114	3130	226	133	185
51	70	873	1036	470	1111	129	281
52	65	97	67	53	120	78	66
53	120	805	2408	17600	10900	2547	176
54	209	121	8800	17000	2240	830	880
55	60	57	52	62	84	93	82

Pat_Nr	Lipa_0	Lipa_1	Lipa_2	Lipa_3	Lipa_4	Lipa_5	Lipa_6
56	426	1340	1980	1430	273	270	268
57	96	158	201	170	137	119	
58	168	383	1875	18200	2190	489	800
59	353	118	87	89	89	157	156
60	59		514	1720	121	83	
61	112	423	2480	15500	2070	238	398
62	41	211	389	1220	12100	1390	357
63	52	165	198	89	47	64	
64	70	1270	770	368	780	3763	284
65	119	104	87	80	83	101	143
66	240	153	159	137	124	133	153
67	101	415	6064	315	600	124	99
68	122	179	371	224	409	279	
69	91	99	94	148	173	145	111
70	39	292	202	99	501	125	104
71	114	2116	1453	477	950	306	
72	45	105	309	232	172	137	122
73	170	1517	1800	444	206	217	195
74	42	34	82	27	31	37	28
75	223	396	672	2063	1212	94	106
76	128	1016	1491	2327	3508	445	236
77	318	442	379	381	342	312	281
78	92	73	84	61	92	104	
79	145	294	781	464	1688	123	77
80	169	128	3540	20500	171	143	
81	88	112	96	87	103	104	
82	65	412	503	495	51	91	135
83	100	108	172	211	195	140	
84	87	86	62	76	80	61	
85	83	121	305	254	166	151	
86	113	113	186	186	129	254	260
87	134	648	473	312	81	125	88
88	82	62	100	40	59	74	68
89	65	352	461	1500	957	147	138
90	259	265	292	7661	471	176	209
91	195	185	168	149	165	254	217
92	112	84	87	143	99	111	92
93	82	95	6307	7424	645	260	325
94	91	48	55	36	29	38	24
95	30	102	144	286	124	112	109
97	303	173	165	324	138	133	166
98	27	27	54	39	27	27	

Elastase 1

Pat_Nr	Elast_0	Elast_1	Elast_2	Elast_3	Elast_4	Elast_5	Elast_6
1	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
2	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
4	2,0	2,0	10,0	50,0	35,6	2,0	2,0
5	2,0	2,0	2,0	5,1	2,4	2,0	2,0
6	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
7	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0		2,0
8	2,0	2,0	2,0	2,0	3,0	7,3	4,3
9	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
10	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
11	2,0	2,0	2,0	2,0	5,6	2,4	3,6
12	2,0	4,0	9,1	2,0	2,0	2,0	2,0
13	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
14	2,0	2,0		2,0	2,0	2,0	2,0
15	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
16	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
17	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
18	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
19	2,0	2,0	3,8	2,1	2,0	2,0	2,0
21	2,0	2,3	2,5	2,0	2,0	2,0	2,0
22	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
23	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
24	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
25	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
26	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	
27	2,0	2,0	2,0	3,1	2,0	2,0	2,0
28	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
29	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
30	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
31	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
32	2,0	2,4	2,0	3,1	2,2	2,0	2,0
33	2,0	2,0	9,8	85,0	3,0	2,0	2,0
34	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
35	2,0	2,1	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
36	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
37	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
38	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
40	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	
41	4,5	5,8	3,0	279,0	30,6	5,5	
42	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	
43	3,4	2,3	2,1	2,3	2,2	2,0	2,0
44	2,0	2,4	3,0	4,0	2,0	2,0	2,0
45	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
46	2,0	2,7	2,4	125,0	31,0	3,3	2,3
47	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
48	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
49	2,0	3,6	3,0	2,0	2,0	2,0	2,0
50	2,7	2,6	2,0	6,4	3,5	2,7	3,7
51	2,3	5,4	2,7	2,0	5,6	2,9	3,7
52	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
53	2,0	2,0	2,1	29,0	3,1	2,4	2,0
54	2,0	2,0	83,0	246,0	11,6	3,2	2,4
55	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0

Pat_Nr	Elast_0	Elast_1	Elast_2	Elast_3	Elast_4	Elast_5	Elast_6
56	2,0	2,8	5,0	2,0	2,0	2,0	2,0
57	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	
58	2,0	2,0	2,9	171,0	2,8	2,0	2,0
59	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
60	2,0		2,0	2,0	2,0	2,0	
61	2,0	2,0	4,9	100,0	4,8	2,0	2,5
62	2,0	2,0	2,0	2,0	49,5	4,0	2,3
63	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	
64	2,0	2,4	2,0	2,0	2,0	11,9	2,0
65	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
66	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
67	2,0	2,0	13,1	2,0	2,0	2,0	2,0
68	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	
69	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
70	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
71	2,0	3,8	2,0	2,0	2,2	2,0	
72	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
73	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
74	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
75	2,0	2,3	2,3	3,6	3,5	2,1	2,1
76	2,0	2,0	2,0	2,0	8,6	2,0	2,0
77	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
78	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	
79	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
80	2,0	2,0	4,4	91,0	2,0	2,0	
81	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	
82	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
83	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	
84	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	
85	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	
86	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
87	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
88	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
89	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
90	2,0	2,0	2,0	16,6	2,0	2,0	2,0
91	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
92	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
93	2,0	2,0	2,0	4,6	2,0	2,0	2,0
94	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
95	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
97	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
98	2,3	2,4	2,0	2,5	2,5	2,5	

Serumamyloid A

Pat_Nr	SAA_0	SAA_1	SAA_2	SAA_3	SAA_4	SAA_5	SAA_6
1	38,0	28,2	26,3	27,3	21,9	23,9	19,1
2	43,8	33,2	38,6	40,1	39,4	33,5	22,4
4	10,0	10,0	10,0	10,0	16,9	29,6	75,2
5	18,0	14,0	15,0	16,4	17,6	20,4	20,5
6	18,7	16,9	14,5	15,2	20,3	17,3	21,5
7	136,7	206,0	220,6	108,0	202,0		167,0
8	29,4	21,0	19,3	11,2	56,0	305,0	616,0
9	29,0	20,8	22,1	24,2	35,1	31,8	19,1
10	16,8	17,5	19,8	22,3	43,5	36,7	36,9
11	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	12,7
12	28,3	32,2	30,1	24,0	28,0	33,0	31,0
13	84,0	126,2	125,3	95,3	53,0	52,0	61,0
14	133,0	92,0		86,0	43,0	27,0	22,0
15	333,0	417,0	375,0	481,0	265,0	269,0	97,0
16	28,0	31,0	35,0	22,0	21,0	19,0	45,0
17	79,0	96,0	104,0	123,0	96,0	79,0	89,0
18	46,0	32,0	22,0	37,3	69,4	71,4	67,0
19	202,0	190,0	240,0	236,0	203,0	158,0	136,0
21	24,2	19,2	14,4	10,0	72,3	535,0	944,0
22	30,4	29,1	24,1	21,9	33,2	55,2	60,0
23	10,0	10,0	10,0	10,5	10,0	10,0	10,0
24	72,3	70,3	69,6	69,0	63,2	39,1	23,8
25	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
26	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	
27	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
28	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
29	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
30	16,3	13,2	11,6	15,1	40,2	86,1	78,1
31	159,8	129,8	114,9	114,2	129,3	161,9	99,0
32	10,0	10,0	10,0	10,0	25,2	34,6	10,0
33	42,0	16,3	19,0	12,1	114,6	210,3	202,0
34	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
35	267,2	189,9	205,5	168,1	130,2	82,9	58,7
36	337,0	245,7	224,7	225,1	240,0	183,8	67,7
37	220,1	232,0	223,4	235,8	152	248,0	70,0
38	24,4	10,8	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
40	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	19,9	
41	10,0	10,0	10,0	10,0	10,5	10,0	
42	10,0	25,3	10,0	10,0	10,0	10,0	
43	207,7	194,6	158,5	82,0	76,0	40,0	18,0
44	10,0	10,0	10,0	10,0	12,0	10,0	10,0
45	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	16,0
46	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
47	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	11,0	12,0
48	19,0	14,0	13,0	19,0	89,0	133,0	132,0
49	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
50	61,0	20,0	18,0	10,0	10,0	10,0	10,0
51	60,0	101,0	87,0	101,0	109,0	104,0	72,0
52	13,0	13,0	11,0	11,0	10,0	10,0	10,0
53	39,0	25,0	26,0	30,0	300,0	694,0	1494
54	45,0	17,0	20,0	11,0	275,0	223,0	197,0
55	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0

Pat_Nr	SAA_0	SAA_1	SAA_2	SAA_3	SAA_4	SAA_5	SAA_6
56	20,0	23,0	14,0	15,0	12,0	13,0	15,0
57	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	
58	13,0	15,0	15,0	13,0	126,0	213,0	291,0
59	792,0	498,0	443,0	415,0	269,0	157,0	93,0
60	13,0		12,0	15,0	21,0	23,0	
61	24,0	21,0	25,0	25,0	33,0	32,0	29,0
62	10,0	10,0	10,0	10,0	19,0	551,0	199,0
63	17,0	13,0	12,0	10,0	10,0	22,0	
64	20,0	20,0	18,0	26,0	25,0	56,0	35,0
65	285,0	281,0	288,0	234,0	127,0	79,0	39,0
66	301,0	300,0	237,0	290,0	236,0	195,0	187,0
67	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
68	10,0	10,0	10,0	10,0	15,0	20,0	
69	15,0	17,0	17,0	18,0	18,0	17,0	24,0
70	249,0	206,0	185,0	135,0	70,0	141,0	62,0
71	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	
72	159,0	194,0	199,0	239,0	374,0	342,0	216,0
73	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
74	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
75	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
76	11,0	10,0	10,0	10,0	14,0	27,0	56,0
77	11,0	10,0	10,0	10,0	10,0	11,0	10,0
78	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	
79	11,0	10,0	10,0	10,0	34,0	403,0	883,0
80	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	
81	10,0	10,0	10,0	10,0	12,0	11,0	
82	18,0	15,0	16,0	13,0	10,0	12,0	12,0
83	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	
84	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	
85	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	
86	10,0	10,0	10,0	11,0	14,0	10,0	10,0
87	109,0	109,0	100,0	97,0	90,0	65,0	70,0
88	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	11,0	14,0
89	11,0	10,0	10,0	11,0	13,0	27,0	42,0
90	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
91	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
92	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
93	10,0	10,0	10,0	10,0	19,0	24,0	12,0
94	463,0	531,0	610,0	772,0	678,0	1050	353,0
95	55,0	88,0	84,0	82,0	68,0	38,0	15,0
97	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	26,0
98	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	

PMN-Elastase

Pat_Nr	Pmn_0	Pmn_1	Pmn_2	Pmn_3	Pmn_4	Pmn_5	Pmn_6
1	41,0			54,0	38,0	43,0	36,0
2	252,0	43,0	97,0	79,0	75,0	84,0	125,0
4	36,0	41,0	28,0	28,0	33,0	33,0	41,0
5	36,0	28,0	28,0	33,0	36,0	31,0	285,0
6	43,0	61,0	44,0	52,0	41,0	88,0	42,0
7	41,0	51,0	56,0	61,0	66,0		69,0
8	28,0	38,0	38,0	43,0	117,0	370,0	393,0
9	26,0	28,0	41,0	31,0	38,0	20,0	28,0
10	308,0	41,0	117,0	38,0	43,0	36,0	41,0
11	28,0	26,0	23,0	23,0	33,0	26,0	36,0
12	23,0	28,0	28,0	38,0	25,0	26,0	33,0
13	43,0	43,0	31,0	38,0	54,0	48,0	77,0
14	69,0	55,0		91,0	83,0	79,0	71,0
15	59,0	61,0	120,0	46,0	41,0	28,0	31,0
16	43,0	41,0	46,0	48,0	51,0	48,0	43,0
17	84,0	71,0	74,0	84,0	82,0	135,0	79,0
18	64,0	48,0	51,0	38,0	36,0	33,0	38,0
19	54,0	61,0	56,0	61,0	56,0	36,0	46,0
21	41,0	41,0	33,0	41,0	66,0	71,0	46,0
22	31,0	28,0	48,0	66,0	43,0	38,0	41,0
23	51,0	41,0	38,0	36,0	43,0	38,0	36,0
24	51,0	51,0	53,0	44,0	48,0	44,0	48,0
25	59,0	54,0	50,0	56,0	50,0	50,0	64,0
26	52,0	54,0	61,0	43,0	52,0	62,0	
27	51,0	54,0	42,0	39,0	46,0	41,0	33,0
28	46,0	48,0	60,0	48,0	45,0	55,0	46,0
29	51,0	43,0	38,0	36,0	38,0	46,0	48,0
30	90,0	39,0	46,0	41,0	46,0	43,0	51,0
31	84,0	71,0	99,0	94,0	65,0	71,0	57,0
32	48,0	56,0	38,0	54,0	43,0	51,0	36,0
33	41,0	33,0	33,0	28,0	46,0	45,0	46,0
34	59,0	54,0	59,0	56,0	41,0	61,0	82,0
35	88,0	89,0	62,0	70,0	67,0	139,0	131,0
36	252,0	112,0	533,0	421,0	93,0	97,0	61,0
37	68,0	130,0	252,0	179,0	128,0	90,0	83,0
38	41,0	36,0	41,0	59,0	46,0	46,0	41,0
40	44,0	39,0	44,0	38,0	36,0	46,0	
41	41,0	38,0	48,0	54,0	56,0	43,0	
42	26,0	23,0	26,0	33,0	37,0	50,0	
43	43,0	63,0	54,0	70,0	60,0	63,0	61,0
44	62,0	76,0	67,0	88,0	80,0	95,0	94,0
45	23,0	23,0	28,0	32,0	28,0	38,0	32,0
46	110,0	61,0	33,0	31,0	33,0	28,0	
47	43,0	38,0	48,0	36,0	56,0	43,0	43,0
48	59,0	62,0	68,0	66,0	66,0	75,0	60,0
49	51,0	47,0	41,0	38,0	42,0	47,0	44,0
50	64,0	56,0	59,0	54,0	58,0	43,0	48,0
51	66,0	42,0	309,0	39,0	60,0	50,0	52,0
52	47,0	69,0	87,0	71,0	32,0	33,0	48,0
53	47,0	31,0	29,0	44,0	53,0	47,0	69,0
54	41,0	43,0	41,0	41,0	43,0	43,0	94,0
55	33,0	36,0	41,0	94,0	36,0	38,0	33,0

Pat_Nr	Pmn_0	Pmn_1	Pmn_2	Pmn_3	Pmn_4	Pmn_5	Pmn_6
56	42,0		36,0	42,0	114,0	49,0	39,0
57	43,0	89,0	37,0	33,0	40,0	37,0	
58	35,0	35,0	35,0	50,0	71,0	59,0	41,0
59	34,0	34,0	41,0	60,0	42,0	35,0	30,0
60	83,0		33,0	88,0	51,0	45,0	
61	30,0	26,0	26,0	30,0	62,0	24,0	26,0
62	62,0	40,0	42,0	71,0	298,0	59,0	93,0
63	42,0	48,0	43,0	40,0	38,0	58,0	
64	27,0	42,0	73,0	46,0	40,0	53,0	27,0
65		82,0	67,0	58,0	40,0	40,0	31,0
66	39,0	57,0	45,0	37,0		50,0	36,0
67	43,0	97,0	51,0	38,0	99,0	82,0	28,0
68	44,0	81,0	47,0	37,0	84,0	54,0	
69	38,0	38,0	39,0	56,0	75,0	51,0	50,0
70	119,0	89,0	78,0	68,0	77,0	89,0	66,0
71	41,0	67,0	76,0	58,0	51,0	44,0	
72	55,0	53,0	62,0	63,0	59,0	77,0	42,0
73	39,0	36,0	31,0	174,0	51,0	40,0	36,0
74	43,0	47,0	30,0	30,0	70,0	23,0	33,0
75	49,0	46,0	41,0	33,0	171,0	56,0	51,0
76	25,0	22,0	36,0	34,0	65,0	44,0	82,0
77	71,0	45,0	49,0	58,0	56,0	45,0	46,0
78	25,0	31,0	40,0	25,0	39,0	37,0	
79	47,0	53,0	51,0	65,0	82,0	100,0	132,0
80	66,0	55,0	47,0	52,0	47,0	76,0	
81	52,0	36,0	59,0	51,0	39,0		
82	96,0	35,0	35,0	38,0	42,0	50,0	38,0
83	31,0	37,0	26,0	33,0	27,0	35,0	
84	56,0	70,0	52,0	58,0	74,0	73,0	
85	37,0	30,0	76,0	42,0	87,0	64,0	
86	113,0	102,0	102,0	91,0	93,0	65,0	142,0
87	52,0	43,0		46,0	52,0	50,0	46,0
88	67,0	74,0	34,0	29,0	33,0	41,0	30,0
89	35,0	36,0	63,0	46,0	29,0	47,0	46,0
90	91,0	93,0	93,0	88,0	85,0	85,0	93,0
91	66,0	48,0	44,0	44,0	45,0	228,0	55,0
92	60,0	57,0	48,0	74,0	71,0	58,0	64,0
93	31,0	48,0	37,0	55,0	45,0	43,0	45,0
94	106,0	189,0	198,0	177,0	220,0	239,0	188,0
95	51,0	49,0	33,0	32,0	63,0	47,0	38,0
97	60,0	58,0	57,0	54,0	59,0	81,0	53,0
98	62,0	32,0	53,0	48,0	53,0	59,0	

α -1 Antitrypsins

Pat_Nr	Altry_0	Altry_1	Altry_2	Altry_3	Altry_4	Altry_5	Altry_6
1	3,14	2,64	2,94	2,95	2,93	3,25	3,41
2	2,93	2,86	2,63	2,62	2,95	3,37	3,19
4	2,83	2,68	2,51	2,39	2,59	2,65	2,83
5	2,28	2,21	2,10	2,17	2,46	2,74	2,64
6	2,15	1,98	2,03	2,17	2,13	2,33	2,35
7	3,46	3,17	3,19	3,42	3,46		3,53
8	1,85	1,77	1,69	1,79	2,12	2,68	3,36
9	2,05	2,11	1,67	1,92	1,78	2,23	2,10
10	1,53	1,40	1,53	1,40	1,89	1,56	1,63
11	2,22	1,83	1,95	1,90	2,41	2,11	2,12
12	1,95	1,67	2,46	2,23	2,05	1,81	1,65
13	4,01	2,10	3,80	3,72	2,91	2,81	2,93
14	3,36	3,11		3,62	3,60	3,27	2,87
15	2,23	2,22	2,22	2,59	2,43	2,73	2,67
16	2,66	1,90	2,14	2,11	2,24	2,17	1,90
17	4,33	3,76	3,57	4,31	3,97	4,68	4,01
18	3,67	2,97	3,66	3,14	3,64	3,67	2,87
19	3,58	3,86	3,75	3,58	3,38	2,90	3,50
21	1,54	1,67	1,59	1,82	2,10	2,48	2,45
22	2,09	1,84	1,77	2,31	2,08	2,07	2,43
23	2,20	1,77	1,98	2,02	2,28	2,00	1,74
24	2,35	2,55	2,32	2,24	2,55	2,92	3,08
25	2,71	2,46	2,46	2,69	2,43	2,66	2,42
26	1,62	1,52	1,26	1,44	1,51	1,96	
27	1,99	1,86	1,80	1,60	1,70	1,89	1,68
28	2,55	2,56	2,47	2,45	3,11	3,78	2,73
29	2,95	2,45	2,44	2,35	2,83	2,50	2,50
30	3,37	2,70	2,70	2,50	2,49	2,53	3,09
31	3,37	3,00	2,86	2,96	2,98	3,27	2,88
32	2,24	2,27	2,20	2,31	2,37	2,38	2,37
33	2,39	2,52	2,49	2,50	2,58	2,82	2,79
34	2,44	2,59	2,57	2,68	2,51	2,33	2,43
35	3,46	3,06	2,99	2,73	2,80	2,99	2,75
36	3,55	3,58	3,40	3,41	3,55	3,67	3,65
37	4,18	4,26	4,31	2,85	4,43	4,72	4,83
38	3,69	2,00	2,35	1,45	3,51	3,33	2,73
40	2,01	1,59	1,49	1,56	1,68	2,08	
41	2,32	2,35	2,25	2,21	2,59	2,76	
42	1,87	1,84	1,78	1,67	1,77	2,30	
43	2,16	1,86	1,83	1,99	2,23	2,16	1,99
44	1,75	1,85	1,87	1,80	1,73	2,01	1,66
45	1,41	1,05	1,15	1,25	1,38	1,32	1,19
46	1,40	1,33	1,29	1,14	1,38	1,44	1,35
47	1,68	1,89	1,81	1,64	1,54	1,66	1,60
48	2,01	1,80	1,75	1,85	2,18	2,28	2,35
49	1,48	1,36	1,37	1,34	1,42	1,58	1,46
50	2,51	2,03	1,98	1,98	2,04	1,91	2,06
51	2,33	2,48	1,91	1,96	1,90	2,65	2,18
52	1,97	1,84	1,82	1,75	1,59	1,91	2,23
53	1,61	1,29	1,31	1,33	1,67	1,70	2,37
54	1,41	1,29	1,35	1,35	1,58	1,88	1,84
55	1,06	1,09	1,07	0,97	1,10	1,13	1,06

Pat_Nr	Altry_0	Altry_1	Altry_2	Altry_3	Altry_4	Altry_5	Altry_6
56	2,02	2,10	1,70	1,70	1,65	1,63	1,43
57	1,43	1,36	1,24	1,26	1,33	1,37	
58	1,30	1,30	1,16	1,25	1,20	1,44	1,59
59	2,69	2,56	2,46	2,42	2,51	1,91	1,82
60	1,26		1,31	1,28	1,63	2,06	
61	1,29	1,22	1,21	1,18	1,25	1,36	1,66
62	1,14	1,34	1,35	1,19	0,96	1,40	1,87
63	2,39	2,15	2,15	2,11	2,03	2,30	
64	1,63	1,44	1,37	1,58	1,57	1,90	1,53
65	2,29	2,80	2,70	2,88	2,32	2,20	2,42
66	1,83	1,81	1,64	1,81	1,68	1,81	1,89
67	1,08	1,05	1,51	1,03	1,07	1,05	0,98
68	1,29	1,56	1,44	0,93	1,95	1,67	
69	1,22	1,13	1,18	1,15	1,03	0,94	1,28
70	2,97	2,88	2,60	2,59	2,73	2,63	2,34
71	3,65	1,53	1,58	1,34	1,99	1,54	
72	1,89	1,97	1,92	1,83	2,04	2,12	1,86
73	1,60	1,43	1,35	1,40	1,60	1,51	1,51
74	2,02	1,96	1,87	1,77	1,99	2,09	2,12
75	1,50	1,23	1,32	1,24	1,46	1,62	1,57
76	1,67	1,56	1,82	1,47	1,90	2,17	2,24
77	1,87	1,97	1,71	1,80	1,82	1,86	1,89
78	1,47	0,97	1,49	1,60	1,72	1,76	
79	2,02	1,75	2,09	1,85	2,04	2,61	3,06
80	1,63	1,66	1,65	1,65	1,59	1,93	
81	1,25	1,34	1,36	1,84	1,51	1,39	
82	0,97	1,45	1,16	0,90	0,94	1,59	1,49
83	1,27	0,72	0,89	0,86	1,22	1,35	
84	2,10	1,95	1,72	1,71	1,91	1,96	
85	1,52	1,49	1,54	1,41	1,32	1,68	
86	1,98	1,77	1,66	1,75	2,16	2,19	1,84
87	2,75	2,40	2,29	2,54	2,61	2,61	2,58
88	1,64	1,68	1,13	1,66	1,61	1,62	1,49
89	2,11	1,76	1,48	1,49	1,45	1,84	1,81
90	1,88	1,65	1,54	1,59	1,57	1,84	1,96
91	2,18	2,05	2,39	2,04	2,78	2,02	1,92
92	0,94	1,17	1,26	1,11	1,26	1,26	1,20
93	1,98	1,87	1,86	0,68	2,09	2,06	0,97
94	3,20	1,87	2,35	2,97	3,46	3,90	3,37
95	2,04	1,77	1,44	1,63	1,81	1,90	1,82
97	1,61	2,39	2,25	2,35	2,57	2,60	2,59
98	1,64	1,51	1,52	1,51	1,50	1,57	

α -2 Makroglobulin

Pat_Nr	A2glob_0	A2glob_1	A2glob_2	A2glob_3	A2glob_4	A2glob_5	A2glob_6
1	2,7	2,3	2,7	2,8	3,0	3,2	3,3
2	3,0	3,1	2,6	2,6	3,0	3,2	3,0
4	1,7	1,6	1,5	1,5	1,4	1,3	1,3
5	2,0	2,1	2,2	2,1	2,1	2,4	2,1
6	2,9	2,7	2,8	2,9	2,8	3,1	2,8
7	3,4	3,3	3,2	3,4	3,4		3,6
8	2,6	2,5	2,4	2,5	2,2	1,7	1,6
9	5,1	5,7	4,5	5,5	4,0	4,6	5,0
10	2,7	2,4	2,6	2,5	3,0	2,6	2,6
11	2,2	1,9	1,9	1,9	2,3	2,0	1,9
12	1,1	0,9	1,1	1,1	1,1	0,9	0,8
13	2,7	1,6	2,6	2,5	2,0	2,2	2,2
14	4,0	4,0		4,5	4,3	3,6	3,5
15	1,6	1,3	1,2	1,4	1,2	1,3	1,4
16	2,0	1,5	1,7	1,7	1,8	1,6	1,5
17	1,6	1,4	1,4	1,7	1,5	1,8	1,5
18	2,5	2,1	2,6	2,3	2,3	2,4	2,0
19	2,5	2,7	2,8	2,7	2,2	1,9	2,5
21	1,3	1,5	1,4	1,6	1,7	1,6	1,4
22	1,7	1,7	1,6	2,0	1,8	1,8	2,0
23	2,1	1,8	2,0	2,0	2,5	2,1	1,8
24	0,8	0,9	0,8	0,8	0,9	1,0	1,0
25	1,9	1,8	1,8	1,9	1,7	1,8	1,6
26	1,7	1,8	1,5	1,6	1,6	1,9	
27	2,0	1,9	1,9	1,7	1,7	1,7	1,6
28	1,3	1,5	1,5	1,5	2,1	2,7	1,5
29	2,6	2,3	2,2	2,2	2,8	2,3	2,3
30	2,0	1,6	1,7	1,6	1,5	1,5	1,7
31	2,1	1,8	1,6	1,6	1,8	1,7	1,6
32	1,3	1,4	1,4	1,4	1,3	1,2	1,2
33	4,1	4,7	4,9	4,7	4,3	4,4	4,3
34	1,5	1,7	1,7	1,7	1,6	1,6	1,6
35	1,5	1,5	1,4	1,3	1,4	1,5	1,4
36	1,9	1,8	1,8	1,8	1,8	1,7	1,7
37	1,6	1,5	1,6	0,9	1,5	1,7	1,8
38	1,6	1,4	1,4	0,8	1,5	1,5	1,3
40	2,2	2,0	1,9	1,9	1,8	1,9	
41	2,0	2,0	2,0	2,0	2,1	2,0	
42	2,0	2,0	1,9	1,8	2,0	2,1	
43	1,2	1,2	1,1	1,2	1,3	1,3	1,4
44	2,2	2,6	2,6	2,5	2,2	2,6	2,2
45	1,2	1,0	1,1	1,3	1,2	1,0	0,9
46	2,8	2,7	2,8	2,6	2,7	2,5	2,4
47	2,2	2,5	2,6	2,3	2,3	2,6	2,4
48	1,4	1,3	1,2	1,2	1,4	1,4	1,4
49	1,8	2,1	1,8	1,7	1,9	2,1	2,0
50	2,1	1,9	1,8	1,9	1,7	1,8	1,9
51	2,0	2,2	1,7	1,8	1,9	2,1	1,7
52	2,2	2,1	2,0	2,0	1,8	2,2	2,5
53	2,2	1,9	1,9	2,0	1,8	1,2	1,4
54	2,0	2,1	2,1	2,0	1,9	2,2	2,2
55	2,3	2,3	2,3	2,1	2,4	2,4	2,3

Pat_Nr	A2glob_0	A2glob_1	A2glob_2	A2glob_3	A2glob_4	A2glob_5	A2glob_6
56	2,8	3,0	2,5	2,5	2,4	2,3	2,0
57	2,0	1,9	1,8	1,8	1,8	2,0	
58	1,0	1,0	0,9	0,9	0,7	0,8	0,8
59	1,7	1,9	1,8	1,7	2,0	1,6	1,6
60	1,6		1,5	1,5	1,2	1,5	
61	1,7	1,6	1,5	1,4	1,4	1,2	1,6
62	1,1	1,3	1,4	1,2	0,9	0,9	1,0
63	1,8	1,7	1,7	1,7	1,7	1,8	
64	1,3	1,2	1,1	1,3	1,1	1,3	1,1
65	2,0	2,4	2,3	2,5	2,2	2,0	2,3
66	1,3	1,3	1,2	1,3	1,3	1,3	1,4
67	2,6	2,5	1,8	2,3	2,5	2,3	1,9
68	1,7	2,0	2,0	2,1	2,4	2,1	
69	1,4	1,5	1,5	1,4	1,2	1,1	1,4
70	1,6	1,8	1,5	1,6	1,7	1,8	1,7
71	3,2	1,3	1,3	1,2	1,6	1,2	
72	2,8	3,0	2,7	2,7	2,7	2,7	2,6
73	1,8	1,7	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7
74	1,4	1,6	1,4	1,4	1,1	1,6	1,7
75	1,4	1,4	1,3	1,4	1,3	1,4	1,3
76	4,0	3,7	4,3	3,5	4,3	4,5	4,4
77	3,5	4,4	3,6	3,6	3,9	4,0	3,7
78	1,5	0,9	1,4	1,5	1,5	1,6	
79	2,7	2,6	2,9	2,6	2,5	2,4	2,4
80	2,5	2,6	2,3	2,4	2,2	2,8	
81	1,8	2,1	2,0	2,8	2,0	1,8	
82	1,0	1,4	1,1	1,0	0,9	1,4	1,3
83	1,9	1,2	1,4	1,4	1,8	1,9	
84	1,8	1,9	1,6	1,7	1,7	1,5	
85	2,0	1,9	2,0	1,7	1,6	1,9	
86	1,9	1,8	1,7	1,9	2,0	2,0	1,8
87	2,6	2,3	2,4	2,5	2,5	2,3	2,3
88	1,3	1,3	0,8	1,3	1,2	1,2	1,1
89	2,1	1,4	1,2	1,2	1,2	1,5	1,5
90	2,7	2,4	2,2	2,3	2,3	2,6	2,8
91	1,7	1,5	1,5	1,6	1,6	1,6	1,5
92	2,4	3,1	2,2	2,2		2,5	2,6
93	1,0	1,1	1,1	0,5	1,1	1,0	0,5
94	1,5	0,9	1,0	1,3	1,5	1,7	1,4
95	2,5	1,9	1,5	1,8	1,9	2,0	2,1
97	2,8	4,3	4,0	3,9	4,7	4,8	4,3
98	3,6	3,4	3,4	3,5	3,0	3,2	

C-reaktives Protein

Pat_Nr	CRP_0	CRP_1	CRP_2	CRP_3	CRP_4	CRP_5	CRP_6
1	14,2	13,7	13,7	13,9	20,6	16,3	12,7
2	9,3	7,3	9,9	10,2	12,7	7,1	5,0
4	5,6	5,0	5,0	5,0	19,2	40,7	103,0
5	5,0	5,0	5,0	5,0	7,3	7,2	6,3
6	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
7	9,5	14,5	19,2	21,3	42,4		17,0
8	5,0	5,0	5,0	5,0	29,9	122,0	141,0
9	5,0	5,0	5,0	5,0	8,9	8,6	5,0
10	5,9	7,6	7,8	8,1	18,5	18,3	18,3
11	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
12	9,3	9,0	9,0	9,0	12,6	12,4	8,8
13	18,4	16,1	16,3	16,1	15,4	18,3	20,1
14	33,4	26,4		27,7	19,4	15,2	12,8
15	45,3	85,5	83,3	86,2	55,6	35,6	29,1
16	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,6	5,0
17	32,0	34,0	36,1	36,1	45,3	39,9	36,1
18	10,3	10,8	10,0	10,1	16,7	15,1	11,7
19	16,5	16,0	17,2	18,0	19,6	13,5	5,0
21	16,4	18,7	15,8	16,3	32,4	123,0	120,0
22	12,7	10,9	11,0	11,1	17,5	28,3	21,2
23	10,9	11,2	10,4	10,5	10,7	9,6	8,5
24	5,0	5,0	5,0	5,0	28,7	16,4	14,8
25	5,0	5,0	5,0	5,0	7,3	5,0	6,2
26	5,0	5,0	5,0	5,0	6,2	9,1	
27	5,0	5,0	5,0	5,0	5,4	5,8	5,0
28	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
29	5,0	5,0	5,2	5,0	5,0	5,0	5,2
30	6,8	6,3	7,5	6,7	6,1	5,2	5,0
31	42,0	33,8	31,8	32,1	42,7	72,8	40,2
32	5,0	5,0	5,0	5,0	15,6	15,5	12,5
33	5,0	5,0	5,0	5,0	25,1	26,0	16,5
34	5,0	5,0	5,2	5,6	6,3	5,0	5,0
35	29,7	24,3	23,6	22,0	19,5	19,1	12,9
36	122,0	89,1	85,9	67,7	62,2	73,6	50,9
37	207,0	212,0	218,0	133,0	186,0	156,0	132,0
38	5,4	5,4	5,3	5,0	5,3	5,0	5,0
40	5,0	5,0	5,0	5,0	8,5	9,6	
41	5,0	5,0	5,0	5,0	12,7	12,8	
42	5,0	5,0	5,0	5,0	6,9	10,1	
43	38,7	39,1	35,9	39,2	41,7	30,6	16,9
44	5,7	8,4	6,0	7,9	23,0	14,4	8,4
45	5,2	7,1	5,9	5,0	10,6	9,8	17,7
46	5,0	5,0	5,0	5,0	7,7	7,9	5,0
47	15,2	12,1	12,6	12,3	11,5	17,8	15,9
48	6,7	10,3	10,4	10,9	30,5	30,0	29,8
49	5,0	5,0	5,0	5,0	5,4	5,0	5,0
50	44,7	30,6	29,0	24,7	19,0	16,9	16,5
51	48,7	63,8	90,5	101,0	68,1	58,5	35,0
52	12,6	38,0	14,9	14,4	10,3	10,2	12,9
53	5,0	5,9	5,2	5,0	22,0	95,6	157,0
54	5,0	5,0	5,0	5,0	43,3	41,8	22,7
55	5,0	5,0	5,0	6,2	7,6	5,4	5,0

Pat_Nr	CRP_0	CRP_1	CRP_2	CRP_3	CRP_4	CRP_5	CRP_6
56	12,1	11,9	10,2	10,8	11,1	11,7	10,3
57	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	
58	5,0	5,0	5,0	5,0	25,1	63,0	33,5
59	73,8	58,7	48,9	51,1	41,4	24,6	17,1
60	5,0		5,0	5,0	5,0	6,5	
61	5,0	5,0	5,0	5,0	7,8	14,6	10,5
62	5,0	5,0	5,0	5,0	12,9	82,3	126,0
63	16,2	11,4	11,6	9,9	11,0	13,4	
64	8,5	11,4	9,1	14,2	18,8	18,2	27,7
65	42,1	46,6	42,7	38,3	19,0	19,0	12,3
66	21,6	18,8	17,3	17,3	18,5	15,2	16,9
67	5,0	5,0	5,0	5,0	6,8	7,6	5,2
68	5,0	5,0	5,0	5,0	5,8	5,8	
69	6,2	12,4	10,4	12,4	20,5	27,2	46,0
70	102,0	94,8	80,5	82,3	73,1	58,9	44,7
71	5,0	5,0	5,0	5,6	12,0	9,9	
72	31,2	39,1	41,8	51,5	93,4	78,2	41,9
73	5,8	5,0	5,0	5,0	6,8	5,1	5,0
74	8,5	8,9	7,2	8,1	7,1	5,0	5,0
75	5,0	5,8	5,4	5,9	19,0	32,6	29,5
76	5,0	5,0	5,0	5,0	5,7	9,7	18,5
77	5,2	5,0	5,0	5,1	6,4	7,2	5,6
78	5,0	5,0	5,0	5,0	9,5	12,6	
79	17,9	18,0	19,0	17,8	40,4	119,0	156,0
80	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	
81	5,0	5,0	5,0	5,0	10,2	11,4	
82	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
83	6,2	7,2	8,4	7,7	9,0	8,2	
84	5,0	5,8	5,5	5,0	9,5	9,9	
85	5,0	5,0	5,0	5,0	6,9	9,0	
86	10,4	14,5	17,0	14,4	22,5	17,8	18,5
87	27,7	33,3	21,7	19,7	24,8	23,8	18,4
88	5,0	5,0	5,3	5,0	5,0	7,2	12,8
89	5,0	5,0	5,0	5,5	13,8	19,9	24,9
90	5,4	5,0	5,3	5,1	6,5	10,8	10,2
91	5,0	5,1	5,0	5,0	5,0	6,1	5,0
92	14,6	9,2	10,9	12,7	13,2	15,3	17,3
93	10,4	15,9	15,2	21,0	40,7	37,6	32,9
94	95,0	106,0	114,0	120,0	153,0	217,0	170,0
95	6,8	12,7	10,0	11,2	14,2	5,6	5,0
97	8,5	9,7	8,1	8,3	8,3	9,9	5,4
98	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	

Leukozyten und Kreatinin

Pat_Nr	Leuc_0	Leuc_4	Leuc_5	Leuc_6	Krea_0	Krea_4	Krea_5	Krea_6
1	4,5	4,1	4,1	4,1	2,6	2,4	2,4	2,2
2	10,9	8,1	10,1	9,9	1,0	1,1	0,9	0,9
4	6,1	9,6	10,9	9,2	0,7	0,9	0,8	0,8
5	4,8	5,7	5,4	5,2	0,7	0,7	0,8	0,6
6	7,4	9,0	6,9	7,6	0,7	1,0	0,9	0,8
7	6,2	8,6		6,6	1,6	1,7		1,5
8	5,4	22,9	22,7	17,7	0,8	1,6	1,1	0,9
9	7,6	5,7	7,9	6,1	1,0	1,2	1,1	1,0
10	6,0	6,2	6,5	5,5	1,5	1,6	1,6	1,6
11	5,8	5,9	5,1	6,2	0,6	0,5	0,5	0,4
12	6,1	5,2	5,8	5,2	1,5	1,3	1,3	1,3
13	7,1	13,4	10,1	5,9	1,2	1,3	1,4	1,4
14	11,8	12,3	10,5	8,1	1,3	1,1	1,2	1,1
15	11,6	8,0	7,7	8,1	1,3	1,1	1,0	1,2
16	10,3	9,0	10,4	7,8	0,8	0,8	0,8	0,9
17	7,5	8,5	7,9	8,9	0,8	1,0	0,9	1,0
18	6,8	7,0	5,6	6,3	0,8	1,0	0,8	0,8
19	4,6	5,1	3,9	4,5	0,8	0,6	0,7	0,6
21	5,7	12,6	8,0	6,9	1,4	1,3	1,1	1,1
22	5,4	6,4	6,4	6,6	0,8	1,1	1,1	1,3
23	6,0	6,2	5,6	5,5	1,1	1,2	1,2	1,3
24	5,2	4,1	5,4	8,1	0,7	0,8	0,7	0,9
25	7,1	4,7	5,6	5,9	0,8	0,9	0,9	0,9
26	5,5	5,4	6,6		1,1	1,0	1,2	
27	8,7	6,5	5,4	4,3	1,3	1,0	0,9	0,9
28	6,8	6,1	5,6	7,6	1,0	0,7	0,7	0,8
29	8,9	8,7	10,2	9,5	0,8	0,8	0,8	1,0
30	5,1	3,5	4,5	5,2	0,9	0,9	0,9	1,0
31	8,8	13,8	11,2	8,9	0,9	1,0	1,0	1,0
32	5,5	6,4	6,9	4,3	0,7	0,9	0,7	0,8
33	4,2	5,8	6,2	4,6	0,9	1,2	1,0	1,2
34	6,7	7,5	7,2	6,0	0,6	0,7	0,7	0,6
35	5,8	6,1		7,6	1,1	1,1	1,2	1,1
36	15,2	12,0	10,0	12,6	0,7	0,5	0,5	0,5
37	14,6	8,7	12,1	9,6	1,3	1,0	1,1	1,0
38	8,1	5,2	4,7	4,7	0,7	0,9	1,0	0,9
40	5,6	5,9	6,2		0,8	1,0	0,9	
41	8,5	10,9	9,6		0,8	0,8	0,8	
42	5,2	7,2	4,4		0,7	0,8	0,7	
43	9,3	6,6	5,7	5,1	0,5	0,6	0,6	0,6
44	6,2	5,9	6,1	4,7	1,0	1,1	0,6	0,6
45	8,6	9,2	10,0	8,7	0,8	0,7	0,7	0,8
46	4,4	5,2	6,3	4,0	0,8	0,9	0,9	1,0
47	5,0	5,0	4,8	4,0	1,1	0,9	1,0	0,8
48	7,4	8,1	8,7	7,5	1,1	1,1	1,2	1,2
49	6,0	6,0	7,3	6,5	0,9	0,9	0,9	1,0
50	6,3	6,7	5,3		1,4	1,3	1,2	1,1
51	7,2	6,2	6,3	6,9	1,1	1,1	1,4	1,1
52	5,6	5,3		4,2	0,7	0,9	0,7	1,2
53	5,6	11,4	11,8	10,7	0,8	0,7	0,7	0,8
54	7,7	7,3	7,2	6,7	1,6	1,6	1,5	1,5
55	7,0	6,3	6,6	5,4	1,1	0,8	0,7	0,8

Pat_Nr	Leuc_0	Leuc_4	Leuc_5	Leuc_6	Krea_0	Krea_4	Krea_5	Krea_6
56	3,1	4,3	3,5	3,8	1,4	1,4	1,4	1,4
57	5,3	4,7	5,5		0,5	0,5	0,6	
58	6,5	6,1	4,8	4,9	1,3	0,7	0,8	0,9
59	3,8	4,6	4,1	2,9	0,6	0,5	0,5	0,5
60	6,7	9,3	8,0		1,2	1,0	0,9	
61	8,1	9,6	7,4	5,8	1,1	1,0	0,9	1,0
62	10,3	16,5	14,9	13,8	1,2	1,1	1,1	1,1
63	9,2	11,0	12,4		0,7	0,9	0,8	
64	6,4	5,0	5,3	4,7	0,8	0,7	0,6	0,7
65	6,2	5,9	5,3	8,3	0,9	0,9	0,8	0,8
66	7,5	8,3	8,4	7,6	0,8	0,8	0,8	0,7
67	5,8	8,6	8,2	4,9	0,8	1,5	1,2	0,9
68	5,5	5,8	4,9		0,7	0,5	0,6	
69	9,0	7,5	8,6	9,3	0,8	0,9	1,0	1,0
70	15,2	13,3	11,4	9,7	1,0	0,9	0,9	0,4
71	12,5	9,1	6,1		1,0	1,0	1,1	
72	9,4	7,8	5,4	7,0	0,8	1,2	1,2	1,2
73	7,0	8,9	6,8	5,8	0,6	0,7	0,6	0,7
74	3,2	4,7	5,0	5,2	0,7	0,7	0,7	0,8
75	6,9	10,6	10,8		0,8	0,9	0,8	0,7
76	7,7	9,6	9,8	11,6	0,9	0,7	0,8	0,8
77	8,0	7,8	9,1	8,0	1,3	1,2	1,5	1,2
78	6,0	7,8	5,7		0,8	0,9	0,7	
79	11,8	19,3	18,6	17,3	1,2	1,2	0,9	0,9
80	9,8	7,1	8,5		0,9	0,8	0,9	
81	7,0	8,1	6,8		1,0	1,0	1,1	
82	6,6	6,8	10,0	5,4	0,7	1,8	0,7	0,5
83	7,2	7,2	5,9		0,8	0,8	0,9	
84	5,5	6,5	6,7		0,6	0,7	0,7	
85	4,8	5,3	6,7		0,9	0,9	0,9	
86	9,2	8,2	8,0	19,2	1,0	0,9	0,9	1,2
87	10,2	8,3	7,6	6,8		0,9		
88	6,2	6,7	7,9	7,1	0,8	0,7	0,6	0,8
89	6,8	6,8	8,2	5,6	0,6	0,6	0,6	0,7
90	8,9	6,6	6,8	7,4	2,0	1,8	2,2	2,1
91	9,9	8,4	10,2	7,6	0,8	0,8	0,8	0,8
92	7,2	5,6	4,5	5,3	0,9	0,7	0,7	0,7
93	6,2	8,4	6,4	5,3	0,9	0,9	0,9	1,1
94	12,9	17,4	19,4	11,3	0,5	0,6	0,7	0,5
95	9,2	7,6	6,5	5,5	0,9	1,1	0,9	0,9
97	10,8	11,0	12,7	12,6	0,6	0,8	0,8	0,7
98	7,9	7,9			1,0	1,0	1,0	

Glutamatoxalacetat-Transaminase und Glutamatpyruvat-Transaminase

Pat_Nr	GOT_0	GOT_4	GOT_5	GOT_6	GPT_0	GPT_4	GPT_5	GPT_6
1	43	20	20	18	19	16	16	14
2	11	15	12	20	18	20	17	18
4	17	18	17	19	91	81	62	64
5	7	5	9	13	10	8	10	14
6	5	6	5	6	5	7	6	6
7	14	12		12	16	14		12
8	6	6	6	5	9	8	7	6
9	6	6	5	5	5	6	5	5
10	7	7	7	6	8	7	6	5
11	8	6	7	7	8	7	7	8
12	14	15	11	13	12	16	13	12
13	238	82	39	31	648	406	270	207
14	18	18	17	20	17	16	14	15
15	7	9	8	10	19	11	9	12
16	11	11	10	12	14	15	13	15
17	33	37	31	32	15	16	15	14
18	58	95	77	53	68	102	95	80
19	37	24	15	13	60	58	50	38
21	8	11	14	12	8	9	15	14
22	11	10	10	13	9	9	9	10
23	15	18	16	17	14	14	14	14
24	29	22	13	13	81	69	61	62
25	11	16	11	7	29	25	21	17
26	5	7	7		6	7	7	
27	7	7	5	6	8	8	7	8
28	6	7	6	10	8	8	6	10
29	6	6	6	7	6	7	8	9
30	17	15	12	14	29	25	18	22
31	35	15	13	10	119	73	58	43
32	10	9	8	8	17	15	12	10
33	19	16	18	31	22	21	22	33
34	6	6	5	6	10	9	8	8
35	43	40	36	29	186	155	148	123
36	5	5	10	10	7	5	13	19
37	9	8	7	7	12	13	13	11
38	9	13	12	15	12	21	22	30
40	12	10	10		17	12	12	
41	10	10	10		14	14	13	
42	8	10	10		9	10	12	
43	17	20	21	21	12	13	13	13
44	9	9	8	8	7	8	7	6
45	7	7	4	7	16	18	12	13
46	28	19	15	19	46	34	27	26
47	54	28	24	21	136	81	67	54
48	8	8	8	9	9	10	8	9
49	8	8	8	8	8	8	8	8
50	70	120	146	120	142	202	230	215
51	8	9	8	8	7	8	6	6
52	48	58	60	72	91	97	109	122
53	44	49	22	15	106	142	78	69
54	14	18	16	17	12	13	13	13
55	8	9	9	12	11	11	9	13

Pat_Nr	GOT_0	GOT_4	GOT_5	GOT_6	GPT_0	GPT_4	GPT_5	GPT_6
56	847	724	594	653	1115	943	804	866
57	8	9	7		11	13	11	
58	18	15	37	21	34	31	67	55
59	7	7	6	7	9	8	8	8
60	12	9	9		23	17	14	
61	9	10	8	13	14	17	13	18
62	21	16	10	13	61	55	33	29
63	5	7	6		7	8	8	
64	9	13	8	8	12	22	15	15
65	63	8	10	10	921	26	26	19
66	13	16	16	12	24	27	29	23
67	23	32	27	24	16	21	18	16
68	65	58	88		161	132	165	
69	10	12	10	11	15	18	15	14
70	21	12	121	46	28	24	138	103
71	10	8	7		17	14	12	
72	31	27	27	27	59	56	54	57
73	8	11	12	11	9	11	12	12
74	154	35	18	14	284	145	103	85
75	14	10	10	9	80	47	40	32
76	38	20	15	13	75	51	42	33
77	14	15	12	11	11	16	13	12
78	7	10	8		13	15	12	
79	9	8	6	6	9	9	6	5
80	19	16	18		32	25	29	
81	9	7	8		9	7	9	
82	6	5	5	5	4	4	4	3
83	11	12	10		8	10	8	
84	11	10	15		17	17	22	
85	7	6	6		7	7	7	
86	34	39	50	39	76	75	86	96
87		12		9		19		14
88	8	11	6	10	25	21	14	18
89	9	9	18	22	15	15	25	30
90	15	15	18	18	14	15	18	20
91	12	15	13	10	24	28	28	22
92	48	33	39	43	32	22	26	28
93	10	9	8	25	15	14	12	38
94	33	24	26	18	15	14	17	12
95	30	19	16	39	44	32	25	52
97	8	16	13	13	21	30	28	28
98	15	21	19		14	19	19	

Alkalische Phosphatase und L- γ -Glutamyl-Transferase

Pat_Nr	APH_0	APH_4	APH_5	APH_6	GGT_0	GGT_4	GGT_5	GGT_6
1	429	462	462	397	217	233	239	205
2	238	260	223	213	22	20	21	29
4	148	191	159	191	151	162	117	123
5	68	61	58	59	27	20	17	19
6	71	91	83	83	6	12	8	9
7	127	117		128	106	91		86
8	78	72	61	66	3	3	5	3
9	195	135	150	124	20	19	18	15
10	92	114	102	96	13	12	12	12
11	83	83	76	79	11	10	10	7
12	88	99	85	92	17	20	17	16
13	489	370	291	252	896	637	501	436
14	604	573	531	526	263	256	229	232
15	81	58	68	71	26	18	19	22
16	130	120	128	133	44	44	46	53
17	371	426	377	373	458	469	425	410
18	413	427	432	450	101	80	79	83
19	455	386	406	324	319	245	243	192
21	107	123	113	114	11	16	22	20
22	112	112	110	117	10	10	9	11
23	133	133	130	122	249	272	255	247
24	145	152	143	161	134	142	130	135
25	145	135	114	103	207	181	143	118
26	162	169	194		18	22	24	
27	108	102	79	83	6	6	4	3
28	171	187	160	177	7	8	6	10
29	14	136	121	140	14	13	13	14
30	326	309	259	286	131	118	100	110
31	269	269	273	237	560	455	418	336
32	196	224	216	205	37	40	34	33
33	174	187	193	266	237	243	247	284
34	85	82	76	78	11	10	9	11
35	256	210	205	190	511	382	360	306
36	160	132	157	159	18	18	34	41
37	144	207	264	218	35	53	61	53
38	68	90	90	87	14	19	21	23
40	102	108	111		9	7	8	
41	94	90	89		9	10	9	
42	97	102	101		8	12	14	
43	171	179	171	149	37	34	32	28
44	129	126	113	102	19	17	16	12
45	80	72	67	76	10	6	10	6
46	690	545	503	519	334	283	259	259
47	804	647	660	553	251	180	180	157
48	176	191	182	164	7	6	6	4
49	137	124	146	129	5	9	9	6
50	587	479	533	520	277	197	232	216
51	74	98	90	69	14	15	13	12
52	549	582	669	757	289	289	335	379
53	414	423	289	344	146	193	153	166
54	156	105	113	117	12	11	10	11
55	134	139	132	142	15	15	13	13

Pat_Nr	APH_0	APH_4	APH_5	APH_6	GGT_0	GGT_4	GGT_5	GGT_6
56	272	230	231	220	122	107	104	92
57	144	136	141		14	12	13	
58	115	123	171	152	27	36	53	41
59	219	211	190	199	44	42	38	38
60	110	102	89		12	16	17	
61	128	121	111	141	25	25	22	25
62	137	152	129	131	20	19	18	23
63	169	174	174		21	24	23	
64	212	182	135	181	47	64	45	54
65	481	237	304	274	449	232	273	244
66	391	436	408	346	72	76	70	63
67	203	237	229	211	14	17	16	15
68	221	192	218		46	48	62	
69	89	134	122	138	20	26	23	23
70	147	163	546	396	60	92	481	351
71	280	362	336		44	39	36	
72	398	374	340	321	413	368	348	310
73	211	214	192	186	15	16	15	12
74	804	571	523	513	424	308	266	250
75	239	225	231	206	246	209	201	179
76	148	116	108	113	29	22	22	23
77	34	34	30	33	15	15	14	15
78	112	143	124		78	91	79	
79	191	193	145	135	44	39	29	29
80	113	88	104		48	31	39	
81	153	132	142		35	31	34	
82	92	94	97	81	10	9	9	9
83	127	120	121		15	14	15	
84	223	230	265		99	92	103	
85	69	73	78		5	6	6	
86	306	247	257	340	122	93	97	136
87		334		261		250		192
88	116	117	98	127	14	32	20	24
89	109	102	134	142	40	33	111	97
90	325	364	480	530	196	219	273	293
91	109	98	113	106	26	22	27	26
92	216	151	166	188	34	20	24	22
93	164	143	138	215	17	13	20	42
94	453	391	412	305	142	124	128	94
95	255	241	224	232	148	144	131	154
97	180	162	237	226	98	78	114	118
98	278	254	253		26	24	22	

Bilirubin

Pat_Nr	Bili_0	Bili_4	Bili_5	Bili_6
1	0,9	1,2	1,0	0,9
2	0,4	0,4	0,3	0,2
4	1,0	1,2	1,0	0,8
5	0,4	0,6	0,7	0,6
6	0,4	0,6	0,3	0,3
7	0,2	0,4		0,3
8	0,4	1,7	2,6	0,9
9	0,3	0,9	0,4	0,4
10	0,3	0,7	0,7	0,6
11	0,5	0,4	0,6	0,3
12	0,6	0,9	0,6	0,6
13	7,8	2,9	2,0	1,8
14	0,5	0,7	0,5	0,4
15	0,8	0,6	0,4	0,4
16	0,3	0,6	0,3	0,4
17	3,3	5,0	3,5	3,4
18	2,1	1,8	1,4	1,2
19	1,0	0,9	0,6	0,5
21	0,6	1,4	1,8	0,9
22	0,3	0,7	0,5	0,6
23	1,3	1,5	1,6	1,7
24	0,3	0,9	0,5	0,6
25	0,3	0,6	0,4	0,3
26	0,3	0,7	0,5	
27	0,5	1,4	0,5	0,5
28	0,3	0,3	0,3	0,1
29	0,3	0,3	0,2	0,4
30	1,4	1,4	1,0	1,2
31	1,4	1,5	1,4	1,0
32	0,3	0,6	0,5	0,3
33	0,8	1,9	2,4	1,0
34	0,3	0,6	0,4	0,4
35	2,1	2,5	2,4	1,6
36	0,9	0,5	0,3	0,3
37	1,5	1,4	0,8	0,6
38	0,4	0,6	0,6	0,5
40	0,4	1,0	0,5	
41	0,3	0,6	0,5	
42	0,4	1,2	0,4	
43	0,3	0,3	0,2	0,3
44	0,3	0,7	0,4	0,2
45	0,5	0,6	0,4	0,6
46	0,5	1,1	0,9	0,7
47	12,1	8,9	7,5	7,0
48	0,4	0,8	0,5	0,3
49	0,3	0,6	0,4	0,4
50	5,0	3,5	6,4	4,4
51	0,7	0,8	0,6	0,5
52	9,6	12,8	16,0	21,1
53	0,3	0,4	0,7	0,5
54	0,3	0,7	0,5	0,5
55	0,2	0,4	0,3	0,3

Pat_Nr	Bili_0	Bili_4	Bili_5	Bili_6
56	20,0	21,5	22,4	22,2
57	0,6	0,6	0,3	
58	0,5	1,6	1,0	0,6
59	0,4	0,6	0,4	0,4
60	1,3	2,0	1,5	
61	0,4	1,0	0,7	0,4
62	1,3	1,3	1,4	1,4
63	0,6	0,8	0,6	
64	0,5	0,6	0,4	0,4
65	1,8	0,8	0,9	0,6
66	0,2	0,3	0,2	0,3
67	0,4	0,6	0,6	0,6
68	0,6	3,4	1,9	
69	0,2	0,7	0,6	0,6
70	0,4	0,3	0,9	0,4
71	0,6	1,2	0,9	
72	11,0	13,8	12,5	8,6
73	0,3	0,5	0,3	0,2
74	0,7	0,5	0,4	0,4
75	0,4	0,9	0,7	0,8
76	0,6	0,8	0,9	1,1
77	0,4	0,6	0,4	0,4
78	0,4	0,9	7,0	
79	0,5	0,6	0,5	0,2
80	0,3	0,7	0,6	
81	0,4	0,8	0,6	
82	0,2	0,5	0,4	0,3
83	0,8	1,1	0,8	
84	0,2	0,7	0,8	
85	0,6	1,9	0,7	
86	0,7	1,1	0,8	0,7
87		0,6		
88	1,4	1,6	1,1	1,8
89	0,3	0,5	0,5	0,6
90	2,5	4,5	5,8	6,3
91	0,3	0,3	0,4	0,3
92	6,1	5,2	3,8	4,3
93	0,5	0,7	0,3	0,4
94	0,3	0,7	0,5	0,4
95	1,1	3,3	1,4	0,7
97	0,4	0,7	0,3	0,3
98	0,5	0,8	0,8	

Natrium und Kalium

Pat_Nr	Na_0	Na_4	Na_5	Na_6	Ka_0	Ka_4	Ka_5	Ka_6
1	129	132	128	119	3,6	3,5	3,4	3,3
2	140	147	133	132	3,4	4,2	4,3	4,3
4	128	145	136	143	4,4	4,1	4,0	4,4
5	142	138	129	136	3,3	4,0	3,8	4,2
6	132	141	136	145	5,5	5,3		4,1
7	139	137		136	4,2	4,5	4,3	4,4
8	145	145	147	164	5,4	5,4	5,7	5,0
9	154	152	161	156	4,2	3,9	4,2	4,1
10	145	149	145	142	3,9	4,0	4,1	4,6
11	143	141	142	142	4,6	4,4	3,6	4,6
12	146	145	139	142	3,9		4,0	3,9
13	150	145	144	143	4,6	4,4	3,9	3,9
14	149	145	142	142	3,6	3,1	3,1	2,9
15	138	139	139	138	3,9	4,7	4,3	4,6
16	140	145	148	154	3,9	5,2	4,7	4,6
17	134	140	133	139	3,6	3,7	3,6	3,8
18	138	143	138	144	4,5	3,5	4,0	3,9
19	145	127	154	152	4,5	4,6	4,0	4,1
21	164	160	156	158	4,2	4,1	4,0	4,0
22	141	154	158	156	4,0	4,0	4,1	4,1
23	152	151	155	165	4,6	3,9	4,3	4,6
24	142	132	144	143	4,3	4,1	3,9	3,9
25	137	143	133	130	4,4	3,9	4,6	
26	146	145	148		4,2	4,1	3,5	3,6
27	139	143	122	129	4,8	4,3	5,0	4,3
28	144	150	141	144	3,9	3,4	3,4	3,9
29	132	122	135	140	4,0	4,1	3,8	4,0
30	144	150	145	150	4,6	4,4	4,7	4,4
31	141	144	145	145	4,0	5,1	4,5	4,4
32	141	144	147	140	4,1	4,5	4,1	4,8
33	145	142	141	144	4,1	4,3	3,8	4,2
34	142	139	140	143	4,7	4,8	4,7	4,4
35	146	140	140	138	4,3	4,5	4,5	4,5
36	141	138	141	140	3,8	3,9	3,5	4,1
37	138	141	141	141	4,0	5,1	4,5	4,2
38	124	144	141	133	3,8	4,4	3,4	
40	142	139	141		4,1	4,2	4,3	
41	140	140	134		4,2	4,2	4,2	
42	144	143	141		3,4	3,3	3,3	3,3
43	139	142	146	139	4,2	4,9	3,5	4,5
44	130	128	114	118	3,7	3,5	3,2	3,6
45	127	124	126	134	4,7	4,1	3,5	3,7
46	143	140	140	140	4,8	4,6	4,2	4,0
47	144	144	142	142	4,3	4,2	4,1	4,2
48	148	150	148	149	4,6	3,8	3,8	3,8
49	153	148	149	149	6,3	5,1	4,7	3,8
50	161	160	157	151	5,2	5,0	4,6	4,1
51	138	157	139	133	4,0	4,2	5,0	5,5
52	124	132	149	165	5,1	4,0	6,3	5,0
53	148	153	124	150	5,1	4,4	4,7	4,7
54	144	138	144	140	3,9	4,2	3,2	3,7
55	136	144	127	138	5,0	5,3	4,7	5,2

Pat_Nr	Na_0	Na_4	Na_5	Na_6	Ka_0	Ka_4	Ka_5	Ka_6
56	142	146	144	146	4,6	4,3	3,9	
57	145	144	142		4,4	4,4	4,1	4,3
58	145	147	142	140	4,5	4,4	3,9	3,6
59	137	130	140	144	5,0	4,3	4,0	
60	145	134	121		4,9	5,0	4,9	4,6
61	148	151	144	149	4,1	4,4	4,0	3,9
62	150	165	158	154	4,5	5,0	4,0	
63	142	149	147		4,1	3,3	3,2	3,5
64	138	122	118	136	3,0	3,4	4,0	3,9
65	132	105	123	124	3,8	3,9	4,2	3,6
66	147	144	150	140	4,0	4,7	4,5	4,8
67	127	147	141	138	3,3	2,8	3,2	
68	120	100	114		3,4	4,5	4,0	4,3
69	112	147	148	138	4,4	3,6	3,7	4,3
70	144	138	139	150	4,5	4,8	4,2	
71	148	144	145		3,7	4,6	3,7	4,4
72	145	149	148	145	4,1	4,5	4,9	4,6
73	148	147	146	151	4,9	4,7	4,9	4,3
74	147	147	148	149	4,8	4,0	4,7	3,9
75	146	141	140	143	4,6	3,7	3,6	3,5
76	159	132	131	126	4,7	4,2	4,2	4,3
77	128	122	130	129	4,1	4,5	3,8	
78	134	152	132		5,0	5,2	3,9	3,7
79	141	145	135	134	5,4	4,0	4,0	
80	148	129	143		4,9	4,5	4,3	
81	145	141	142		3,7	3,6	2,9	2,9
82	103	113	105	104	3,2	3,4	3,8	
83	129	141	150		3,6	3,3	3,3	
84	134	135	142		3,7	3,8	3,3	
85	124	136	132		3,9	3,5	2,9	4,4
86	131	122	131	162		4,4		3,9
87		138			3,7	3,5	3,1	4,1
88	140	127	114	142	3,7	4,0	3,7	4,1
89	133	139	136	149	2,7	3,6	3,8	4,5
90	117	124	140	145	4,3	3,7	3,7	4,2
91	143	131	145	147	4,5	3,3	3,6	3,5
92	133	113	120	125	4,2	4,2	3,9	5,7
93	146	145	143	194	2,9	2,7	2,9	2,9
94	118	133	135	133	4,5	4,6	4,0	4,3
95	153	144	143	146	3,8	3,7	4,3	4,6
97	132	135	143	141	4,6	4,1	3,9	
98	148	145	145		3,8	3,9	4	

Calcium

Pat_Nr	Ca_0	Ca_1	Ca_2	Ca_3	Ca_4	Ca_5	Ca_6
1	2,3	2,3	2,4	2,4	2,4	2,4	2,2
2	1,9	1,5	1,8	1,8	2,0	1,8	1,7
4	1,9	1,9	2,2	2,0	2,3	2,0	2,1
5	2,3	1,9	2,0	1,9	2,0	1,9	2,0
6	1,9	2,2	2,2	2,2	2,2	2,0	2,1
7	2,6	2,5	2,4	2,5	2,4		2,5
8	2,3	2,3	2,2	2,3	2,2	2,0	2,0
9	2,7	2,4	2,8	2,5	2,7	3,0	2,7
10	2,3	2,3	2,3	2,3	2,4	2,3	2,2
11	2,3	2,2	2,3	2,2	2,3	2,2	2,2
12	2,5	2,4	2,5	2,5	2,4	2,3	2,4
13	2,6	2,3	2,5	2,5	2,5	2,5	2,4
14	2,4	2,3		2,4	2,3	2,3	2,2
15	2,5	2,3	2,4	2,3	2,2	2,2	2,2
16	2,3	2,5	2,6	2,5	2,4	2,5	2,6
17	2,0	2,2	2,2	2,2	2,3	2,2	2,3
18	2,3	2,5	2,2	2,4	2,2	2,3	2,3
19	2,3	2,3	2,4	2,3	2,0	2,5	2,3
21	2,6	2,7	2,4	2,5	2,6	2,4	2,5
22	2,4	2,5	2,6	2,5	2,5	2,6	2,6
23	2,5	2,6	2,4	2,5	2,6	2,5	2,6
24	2,4	2,3	2,2	2,2	2,2	2,3	2,3
25	2,3	2,2	2,2	2,2	2,4	2,2	2,1
26	2,3	2,3	2,2	2,3	2,2	2,5	
27	2,2	2,3	2,1	2,2	2,2	1,8	1,9
28	2,2	2,3	2,3	2,3	2,3	2,2	2,2
29	2,2	2,3	2,2	2,3	2,0	2,0	2,3
30	2,3	2,3	2,3	2,2	2,3	2,1	2,3
31	2,4	2,4	2,3	2,3	2,1	2,4	2,4
32	2,2	2,3	2,3	2,3	2,4	2,2	2,3
33	2,3	2,5	2,6	2,4	2,3	2,3	2,3
34	2,3	2,3	2,3	2,2	2,3	2,2	2,3
35	2,5	2,5	2,4	2,3	2,4	2,5	2,4
36	2,5	2,5	2,4	2,5	2,3	2,4	2,4
37	2,1	2,0	2,0	1,3	2,0	2,2	2,0
38	2,1	2,5	2,5	2,4	2,5	2,5	2,4
40	2,4	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3	
41	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3	
42	2,4	2,4	2,3	2,3	2,4	2,4	
43	1,9	1,8	1,8	1,7	1,8	1,9	1,9
44	2,1	2,5	2,2	2,1	2,2	1,9	1,9
45	1,6	1,6	1,6	1,6	1,5	1,5	1,5
46	2,5	2,5	2,5	2,5	2,4	2,4	2,4
47	2,4	2,4	2,4	2,4	2,3	2,2	2,1
48	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,2	2,3
49	2,2	2,4	2,4	2,4	2,2	2,3	2,3
50	2,5	2,5	2,5	2,3	2,4	2,4	2,3
51	2,3	1,7	2,3	2,2	2,6	2,1	1,8
52	1,9	2,1	2,3	2,3	2,0	2,4	2,7
53	2,4	2,5	2,5	2,2	2,1	1,8	2,3
54	2,4	2,3	2,5	2,5	2,4	2,6	2,6
55	2,0	2,1	1,9	1,9	2,2	2,1	2,2

Pat_Nr	Ca_0	Ca_1	Ca_2	Ca_3	Ca_4	Ca_5	Ca_6
56	2,3	2,4	2,4	2,3	2,3	2,2	2,1
57	2,3	2,1	2,3	2,2	2,3	2,3	
58	2,5	2,5	2,5	2,4	2,2	2,2	2,3
59	2,1	2,1	1,9	2,2	2,1	2,1	2,2
60	2,4		2,3	2,3	2,2	2,0	
61	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,2	2,4
62	2,5	2,5	2,3	2,4	2,6	2,4	2,4
63	2,3	2,3	2,3	2,3	2,4	2,5	
64	2,3	1,9	1,7	1,9	1,7	1,5	1,9
65	2,1	2,3	2,3	2,2	1,5	1,8	1,9
66	2,1	2,3	2,3	2,2	2,3	2,2	2,1
67	2,3	2,5	2,5	2,3	2,6	2,5	2,4
68	2,1	1,7	2,3	1,8	1,8	2,0	
69	1,9	2,4	2,2	2,5	2,7	2,3	2,4
70	2,4	2,3	2,0	2,3	1,6	2,1	2,1
71	2,5	2,5	2,6	2,4	2,4	2,4	
72	2,3	2,4	2,3	2,4	2,4	2,2	2,2
73	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,5
74	2,4	2,5	2,4	2,4	2,4	2,5	2,4
75	2,5	2,4	2,4	2,4	2,4	2,3	2,3
76	3,0	2,6	2,6	2,6	2,5	2,4	2,4
77	2,4	2,3	2,3	2,6	2,2	2,3	2,3
78	2,1	2,3	2,4	2,0	2,4	2,2	
79	2,5	2,5	2,5	2,1	2,5	2,1	2,1
80	2,5	2,1	2,2	2,0	1,9	2,3	
81	2,3	2,2	2,4	1,9	2,2	2,5	
82	1,7	1,5	1,8	1,9	1,8	1,7	1,6
83	2,3	2,1	2,4	2,1	2,2	2,3	
84	2,1	2,2	2,1	2,3	2,1	2,4	
85	2,1	2,2	2,3	2,1	2,1	2,2	
86	2,4	2,4	2,8	2,2	2,0	2,2	2,9
87	1,9	2,3	1,6	1,4	1,5	1,5	1,6
88	2,5	2,0	3,0	1,5	2,2	2,0	2,4
89	2,4	1,6	1,4	1,6	2,2	2,3	2,5
90	1,9	2,5	2,4	2,4	2,0	2,3	2,4
91	2,5	2,5	2,3	2,7	2,2	2,5	2,4
92	2,0	1,6	1,6	1,9	1,8	1,9	1,9
93	2,5	2,5	2,3	2,6	2,4	2,2	3,0
94	1,8	2,0	2,0	2,0	2,0	2,1	1,9
95	2,4	2,4	2,1	2,4	2,4	2,2	2,3
97	2,0	2,3	2,3	2,3	2,1	2,3	2,3
98	2,4	2,3	2,4	2,4	2,2	2,3	

Glucose

Pat_Nr	Gluk_0	Gluk_1	Gluk_2	Gluk_3	Gluk_4	Gluk_5	Gluk_6
1	143	95	88	86	239	229	72
2	175	115	138	125	268	126	121
4	197	88	97	90	78	56	109
5	105	102	107	85	82	240	100
6	100	118	104	118	88	108	82
7	113	139	137	118	170		145
8	112	108	153	165	158	558	237
9	157	126	142	113	240	115	118
10	107	112	105	101	91	82	156
11	149	104	101	90	163	164	80
12	105	123	123	122	125	150	94
13	123	134	124	116	115	180	194
14	110	109		90	88	120	181
15	129	152	148	141	113	103	207
16	115	156	144	99	94	85	90
17	110	96	95	87	98	94	123
18	128	108	98	92	71	137	112
19	179	109	146	125	151	253	153
21	105	126	113	101	126	101	114
22	86	194	203	121	90	245	205
23	238	215	181	122	203	175	266
24	169	94	86	84	93	132	138
25	100	112	101	83	115	117	127
26	101	136	106	104	68	60	
27	90	112	99	88	53	77	82
28	242	107	108	112	199	120	162
29	98	153	128	134	106	136	120
30	125	104	102	167	217	166	124
31	189	259	220	245	201	198	205
32	148	118	111	99	81	86	99
33	107	124	132	80	226	213	110
34	113	108	96	64	180	158	86
35	97	97	96	86	76	225	118
36	141	154	148	102	138	147	190
37	99	95	103		90	119	136
38	77	100	97	94	84	94	108
40	129	124	98	87	77	173	
41	80	123	105	88	88	125	
42	86	100	82	121	65	114	
43	144	119	136	132	112	182	217
44	87	99	86	69	174	95	57
45	177	161	160	100	188	158	164
46	87	125	106	93	69	108	175
47	169	116	136	137	79	167	197
48	131	126	133	208	149	176	144
49	71	91	96	88	149	156	139
50	113	147	140	112	182	222	176
51	94	110	163	168	142	87	97
52	143	165	155	177	147	175	162
53	110	105	109	113	123	284	202
54	91	109	103	80	73	103	91
55	122	108	84	78	86	82	104

Pat_Nr	Gluk_0	Gluk_1	Gluk_2	Gluk_3	Gluk_4	Gluk_5	Gluk_6
56	105	98	109	98	90	187	125
57	107	94	99	99	96	178	
58	93	104	115	109	102	64	207
59	91	110	96	134	109	88	100
60	95		146	122	89	105	
61	114	175	151	106	99	53	135
62	91	144	117	132	140	99	104
63	99	100	124	89	58	88	
64	101	121	113	103	120	70	73
65	184	162	161	148	167	151	173
66	120	74	75	63	65	140	118
67	81	128	85	130	111	210	120
68	71	59	85	94	39	74	
69	86	136	112	105	89	72	50
70	105	115	108	121	110	108	111
71	97	121	113	102	204	209	
72	120	147	141	115	91	171	109
73	82	96	92	87	62	75	112
74	93	109	103	92	70	163	151
75	109	98	88	91	64	76	176
76	101	131	144	114	88	67	55
77	90	101	73	95	86	118	81
78	87	113	87	68	49	149	
79	209	245	265	210	216	120	98
80	85	81	83	64	117	86	
81	117	92	127	80	58	82	
82	76	72	70	65	49	143	93
83	99	125	127	122	114	102	
84	152	129	95	91	155	124	
85	81	101	111	88	51	75	
86	93	109	119	81	110	142	140
87	122	147	104	71	115	163	83
88	159	91	130	57	76	127	78
89	153	75	97	59	85	95	149
90	99	135	125	116	80	206	122
91	88	86	77	84	74	129	142
92	113	75	68	72	56	135	89
93	85	127	102	104	83	151	122
94	81	88	87	74	95	97	75
95	99	115	94	76	88	103	127
97	262	308	282	216	211	305	412
98	82	209	178	79	97	156	

Cholezystokinin

Pat_Nr	CCK_0	CCK_1	CCK_2	CCK_3	CCK_4
4	3,5	0,75	1,5	0,75	0,75
5	3,8	0,75	0,75	3	3,2
8	6,1	2,9	4	2,9	2,1
10	2,9	2,6	1,8	2,7	2,1
12	2,5	1,3	0,75	1,8	2,4
19	8,6	0,75	0,75	3,5	7,5
21	0,75	0,75	2,3	2,3	1,4
35	1,6	0,75	1,5	3,5	2,1
36	0,75	2,6	3,2	3,7	3,1
44	2	1,3	6,5	0,75	1,4
46	1,7	0,75	0,75	0,75	0,75
50	3,5	0,75	0,75	0,75	0,75
51	2,9	1,9	3,2	0,75	0,75

Duodenalsekret

Pat_Nr	pH	Gallensäure	Duodenal-Lipase	Duodenal-Amylase	Duodenal-Elastase 1
1		11.55	289000	17000	35355,0
2		3	3540	566	
4		462	40	1	3,5
5		130		5	29,6
6	5,0	3.15	463000	20090	73860,0
8		113	4	0	943,0
9	6,0	636	306000	155000	38759,0
10	6,0	547	194000	5901	
11	1,5	365	53	0	
12	6,0	631	24100	31330	2295,0
13	3,5	3	520	20	10,0
14	6,5	620	1320000	59000	67300,0
15	4,5	41	17000	33160	2931,0
16	6,0	1.91	493000	28140	67996,0
17	2,0	95	0	0	7108,0
18	3,0	12	81	60	74940,0
19	5,0	3.21	141000	4400	20992,0
21	7,0		297500	62580	
22	4,5	99	49000	12840	61448,0
23	6,5	121	76500	78600	79540,0
24	2,0	92		167	5461,0
25	7,5	28	74000	13330	41276,0
26	7,0	106	268500	79500	42684,0
28	6,5	593	4930	110	113,0
29	4,5	33	433	23	1512,0
30	3,0	181	18	0	1,8
31	6,5	107	645000	41500	79232,0
32	4,0	250	82	3	17,7
34	2,0	131	44		7,3
35	6,0	227	275000	22860	37321,0
36	1,5	0	19		0,0
37	6,5	1.17	1150000	16070	68728,0
38	3,0	6	91		6,9
41	6,5	1.01	2819100	82490	131796,0

Pat_Nr	pH	Gallensäure	Duodenal-Lipase	Duodenal-Amylase	Duodenal-Elastase 1
43	6,5	4.58	7607	89	130,3
44	7,0	5.23	2428900	56390	105752,0
45	6,0	855	512800	17380	30640,0
46	2,5	25	0	1	1193,0
47	2,0	1	11	6	1256,0
48	6,0	6.60	387000	28200	40324,0
49	4,5	14	562000	11110	51752,0
52	6,5	4.63	1080500	54650	88972,0
53	7,0	76	2235000	49200	126744,0
54	7,5	2.26	82500	16060	11944,0
55	4,5	0	20	0	1642,0
56	6,5	215	76200	10290	12696,0
57	3,5	75	23	1	1418,0
58	6,5	66	179000		8438,0
61	4,5	1.37	13	0	1,9
62	2,5	1	3	0	70,7
63	6,5	1.88	92500	31970	36474,0
65	6,5	5.66	142900	5737	3323,0
66	4,0	44	3360	4	26503,0
67	3,0	0	31	1	1069,0
68	1,5	66	34	1	0,0
69	6,5	474	107000	25550	8934,0
70	6,5	6.17	446300		63928,0
72	6,0	77	835000	51500	84096,0
73	5,0	126	483000	28590	33870,0
74	6,5	2.22	224000	127	26126,0
75	1,0	60	16	0	0,0
76	2,0	9	0	0	
78	4,5	1.69	627000	2929	114056,0
79	7,0	10	1300000	265500	135280,0
81	7,0	298	1440000	82000	89336,0
83	6,5	4.60	224000	18740	41328,0
85	5,5		1220000	72100	
86	4,0	1.20	12400	588	1163,0
87	7,5	9.31	1750000	52150	73792,0
88	4,0	1.57	15000	240	10,7
89	5,0	86	1280000		148040,0
92	3,5	68	14500	872	1354,0
94	7,0	226	1270000	23310	25787,0
95	5,5		85000	3742	1195,0
98	6,5	91	26200	78150	975,0

8.2 Tabellen zu den Abbildungen

Tabelle zur Abbildung 1

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe (U/l)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe (U/l)
-12 h	36,3	34,96
40 min	49,43	41,09
2 h	76,7	52,74
6 h	127,75	69,51
24 h	109,24	68,34
48 h	61,03	47,16
72 h	44,47	37,85

Tabelle zur Abbildung 2

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe (U/l)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe (U/l)
-12 h	120,09	139,42
40 min	300,36	256,67
2 h	573	360,45
6 h	910	361,14
24 h	473,1	286,74
48 h	229,27	195,65
72 h	190,63	153,3

Tabelle zur Abbildung 3

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe (ng/ml)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe (ng/ml)
-12 h	2,042	2,061
40 min	2,274	2,088
2 h	3,307	2,299
6 h	5,889	2,908
24 h	2,398	2,617
48 h	2,164	2,189
72 h	2,775	2,140

Tabelle zur Abbildung 4

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe (mg/l)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe (mg/l)
-12 h	12,365	12,799
40 min	13,443	13,026
2 h	12,867	12,619
6 h	13,241	12,483
24 h	19,096	17,562
48 h	21,933	19,318
72 h	19,117	18,226

Tabelle zur Abbildung 5

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe ($\mu\text{g/ml}$)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe ($\mu\text{g/ml}$)
-12 h	33,320	38,159
40 min	30,148	35,564
2 h	29,265	34,668
6 h	27,693	35,058
24 h	38,799	40,524
48 h	52,032	45,147
72 h	46,220	42,226

Tabelle zur Abbildung 6

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe (U/l)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe (U/l)
-12 h	2,0013	2,5095
40 min	1,9323	2,2370
2 h	1,8916	2,2754
6 h	1,8570	2,2431
24 h	1,9721	2,4498
48 h	2,1057	2,5334
72 h	2,0266	2,5046

Tabelle zur Abbildung 7

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe ($\mu\text{g/l}$)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe ($\mu\text{g/l}$)
-12 h	55,219	60,004
40 min	50,140	53,780
2 h	56,202	59,481
6 h	53,075	61,146
24 h	63,289	57,923
48 h	55,702	62,459
72 h	55,392	62,831

Tabelle zur Abbildung 8

Zeitpunkt	Mittelwerte der Octreotid-Gruppe (mg/dl)	Mittelwerte der Placebo-Gruppe (mg/dl)
-12 h	116,21	119,81
40 min	136,54	108,40
2 h	127,89	109,54
6 h	115,62	97,65

Tabelle zur Abbildung 9

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe (U/l)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe (U/l)
-12 h	34,05	44,36
40 min	45,18	43,20
2 h	71,66	44,29
6 h	137,91	46,07
24 h	101,72	44,09
48 h	50,44	41,94
72 h	38,90	37,82

Tabelle zur Abbildung 10

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe (U/l)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe (U/l)
-12 h	140,0	193,92
40 min	314,57	303,28
2 h	727,98	290,38
6 h	1488,18	217,39
24 h	459,62	196,43
48 h	212,18	183,23
72 h	197,12	177,60

Tabelle zur Abbildung 11

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe (ng/ml)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe (ng/ml)
-12 h	2,0	2,147
40 min	2,334	2,184
2 h	4,517	2,116
6 h	9,006	2,036
24 h	3,764	2,324
48 h	2,261	2,047
72 h	2,081	2,165

Tabelle zur Abbildung 12

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe (mg/l)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe (mg/l)
-12 h	12,470	17,092
40 min	15,087	17,321
2 h	13,558	17,326
6 h	13,818	16,777
24 h	19,786	22,889
48 h	21,570	20,403
72 h	17,402	18,002

Tabelle zur Abbildung 13

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe ($\mu\text{g/ml}$)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe ($\mu\text{g/ml}$)
-12 h	35,847	49,490
40 min	34,026	49,669
2 h	32,986	48,709
6 h	30,688	49,597
24 h	42,749	46,092
48 h	48,581	45,064
72 h	45,901	33,349

Tabelle zur Abbildung 14

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe (U/l)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe (U/l)
-12 h	39,63	30,97
40 min	54,16	43,84
2 h	85,94	67,32
6 h	138,31	101,02
24 h	127,21	101,60
48 h	72,45	55,15
72 h	50,16	40,41

Tabelle zur Abbildung 15

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe (U/l)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe (U/l)
-12 h	115,63	116,76
40 min	322,53	257,30
2 h	578,48	480,66
6 h	825,14	583,60
24 h	554,10	420,44
48 h	262,47	222,83
72 h	201,43	150,41

Tabelle zur Abbildung 16

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe (ng/ml)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe (ng/ml)
-12 h	2,067	2,000
40 min	2,291	2,031
2 h	2,976	2,478
6 h	5,394	3,701
24 h	3,454	2,966
48 h	2,540	2,315
72 h	2,231	2,164

Tabelle zur Abbildung 17

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe (mg/l)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe (mg/l)
-12 h	13,500	11,639
40 min	13,878	11,889
2 h	13,747	11,198
6 h	14,231	11,207
24 h	20,339	16,178
48 h	24,333	21,199
72 h	22,227	20,990

Tabelle zur Abbildung 18

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe ($\mu\text{g/ml}$)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe ($\mu\text{g/ml}$)
-12 h	36,679	36,868
40 min	31,995	32,537
2 h	30,996	31,300
6 h	29,655	31,801
24 h	41,412	43,228
48 h	62,368	53,285
72 h	53,363	57,636

Tabelle zur Abbildung 19

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe (U/l)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe (U/l)
-12 h	110,0	81,0
40 min	139,0	105,0
2 h	254,0	559,0
6 h	2794,0	3652,0
24 h	1200,0	1684,0
48 h	288,0	849,0
72 h	193,0	322,0

Tabelle zur Abbildung 20

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe (U/l)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe (U/l)
-12 h	168,0	344,0
40 min	383,0	1420,0
2 h	1875,0	7632,0
6 h	18200,0	36800,0
24 h	12100,0	8200,0
48 h	1390,0	8400,0
72 h	800,0	1590,0

Tabelle zur Abbildung 21

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe (ng/ml)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe (ng/ml)
-12 h	2,0	2,0
40 min	2,0	2,0
2 h	2,9	10,0
6 h	171,0	50,0
24 h	49,5	65,6
48 h	4,0	7,3
72 h	2,3	4,3

Tabelle zur Abbildung 22

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe (mg/l)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe (mg/l)
-12 h	5,0	5,6
40 min	5,0	5,0
2 h	5,0	5,0
6 h	5,0	5,0
24 h	25,1	29,9
48 h	82,3	122,0
72 h	126,0	141,0

Tabelle zur Abbildung 23

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe ($\mu\text{g/ml}$)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe ($\mu\text{g/ml}$)
-12 h	13,0	29,4
40 min	15,0	21,0
2 h	15,0	19,3
6 h	13,0	11,2
24 h	126,0	56,0
48 h	551,0	305,0
72 h	291,0	616,0

Tabelle zur Abbildung 24

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe ($\mu\text{g/l}$)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe ($\mu\text{g/l}$)
-12 h	62,0	36,0
40 min	40,0	41,0
2 h	42,0	38,0
6 h	71,0	43,0
24 h	298,0	117,0
48 h	59,0	370,0
72 h	93,0	393,0

Tabelle zur Abbildung 25

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe (U/l)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe (U/l)
-12 h	31,88	26,0
40 min	75,44	105,0
2 h	82,95	189,0
6 h	151,24	473,0
24 h	518,38	1274,0
48 h	195,08	849,0
72 h	64,28	322,0

Tabelle zur Abbildung 26

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe (U/l)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe (U/l)
-12 h	87,48	120,0
40 min	1177,90	1420,0
2 h	1116,43	2408,0
6 h	2135,39	17600,0
24 h	4583,49	10900,0
48 h	1520,99	8400,0
72 h	290,51	1590,0

Tabelle zur Abbildung 27

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe (ng/ml)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe (ng/ml)
-12 h	2,0	2,0
40 min	2,311	2,0
2 h	2,0	2,1
6 h	2,507	29,0
24 h	17,979	3,1
48 h	5,923	7,3
72 h	2,146	4,3

Tabelle zur Abbildung 28

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe (mg/l)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe (mg/l)
-12 h	6,550	5,0
40 min	7,626	5,9
2 h	6,785	5,2
6 h	8,550	5,0
24 h	15,780	29,9
48 h	35,00	122,0
72 h	50,170	157,0

Tabelle zur Abbildung 29

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe ($\mu\text{g/ml}$)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe ($\mu\text{g/ml}$)
-12 h	14,442	39,0
40 min	14,199	25,0
2 h	13,457	26,0
6 h	16,234	30,0
24 h	23,265	300,0
48 h	147,048	694,0
72 h	82,949	1494,0

Tabelle zur Abbildung 30

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe ($\mu\text{g/l}$)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe ($\mu\text{g/l}$)
-12 h	37,718	36,310
40 min	37,991	34,327
2 h	45,290	33,205
6 h	49,520	43,497
24 h	76,244	78,825
48 h	51,474	132,447
72 h	52,320	165,072

Tabelle zur Abbildung 31

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte Pankreasanspritzung (U/l)	Rücktransformierte Mittelwerte keine Pankreasanspritzung (U/l)
-12 h	37,08	31,39
40 min	48,39	35,38
2 h	71,43	41,86
6 h	115,02	44,72
24 h	106,28	38,94
48 h	59,71	35,91
72 h	43,34	33,29

Tabelle zur Abbildung 32

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte Pankreasanspritzung (U/l)	Rücktransformierte Mittelwerte keine Pankreasanspritzung (U/l)
-12 h	117,73	133,12
40 min	123,24	344,39
2 h	175,01	588,75
6 h	138,30	837,40
24 h	143,64	469,76
48 h	133,92	238,04
72 h	122,99	187,48

Tabelle zur Abbildung 33

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte Pankreasanspritzung (ng/ml)	Rücktransformierte Mittelwerte keine Pankreasanspritzung (ng/ml)
-12 h	2,059	2,0
40 min	2,218	2,0
2 h	2,934	2,161
6 h	4,848	2,011
24 h	3,194	2,0
48 h	2,345	2,0
72 h	2,178	2,0

Tabelle zur Abbildung 34

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte Pankreasanspritzung (mg/l)	Rücktransformierte Mittelwerte keine Pankreasanspritzung (mg/l)
-12 h	10,695	20,133
40 min	11,024	22,535
2 h	10,825	20,424
6 h	10,884	20,902
24 h	17,659	20,289
48 h	21,142	18,050
72 h	19,381	15,561

Tabelle zur Abbildung 35

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte Pankreasan-spritzung (µg/ml)	Rücktransformierte Mittelwerte keine Pankreas-an-spritzung (µg/ml)
-12 h	27,976	75,014
40 min	25,048	74,001
2 h	24,398	71,739
6 h	23,847	70,401
24 h	34,662	59,974
48 h	45,080	58,906
72 h	42,206	48,222

Tabelle zur Abbildung 36

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte Pankreasan-spritzung (µg/l)	Rücktransformierte Mittelwerte keine Pankreas-an-spritzung (µg/l)
-12 h	57,332	55,952
40 min	51,624	51,376
2 h	57,601	56,071
6 h	58,196	51,040
24 h	61,461	54,245
48 h	61,897	47,722
72 h	61,520	47,653

Tabelle zur Abbildung 37

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe (U/l)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe (U/l)
-12 h	36,71	42,72
40 min	49,44	42,37
2 h	88,03	44,31
6 h	194,57	46,44
24 h	133,54	43,22
48 h	57,04	41,54
72 h	41,43	36,79

Tabelle zur Abbildung 38

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe (U/l)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe (U/l)
-12 h	148,33	188,73
40 min	393,58	353,68
2 h	1118,34	340,08
6 h	2666,99	245,01
24 h	631,98	209,58
48 h	238,99	195,74
72 h	216,58	186,97

Tabelle zur Abbildung 39

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe (ng/ml)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe (ng/ml)
-12 h	2,0	2,215
40 min	2,492	2,269
2 h	17,491	2,161
6 h	60,807	2,046
24 h	8,202	2,568
48 h	2,380	2,062
72 h	2,107	2,246

Tabelle zur Abbildung 40

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe (mg/l)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe (mg/l)
-12 h	9,542	17,614
40 min	11,110	18,136
2 h	9,574	18,367
6 h	10,018	17,618
24 h	19,362	24,848
48 h	23,008	22,486
72 h	18,665	19,655

Tabelle zur Abbildung 41

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe (µg/ml)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe (µg/ml)
-12 h	22,085	47,328
40 min	19,633	48,704
2 h	18,970	49,023
6 h	16,879	48,791
24 h	33,800	46,296
48 h	42,878	45,764
72 h	48,784	31,801

Tabelle zur Abbildung 42

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe U/l ()	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe (U/l)
-12 h	39,60	38,30
40 min	55,68	59,08
2 h	94,13	97,69
6 h	163,15	178,82
24 h	155,24	192,63
48 h	79,91	81,40
72 h	52,41	52,93

Tabelle zur Abbildung 43

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe (U/l)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe (U/l)
-12 h	112,28	152,71
40 min	372,31	473,30
2 h	758,95	810,52
6 h	1166,31	1386,56
24 h	667,41	933,25
48 h	289,96	353,67
72 h	218,18	205,92

Tabelle zur Abbildung 44

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe (ng/ml)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe (ng/ml)
-12 h	2.081	2,0
40 min	2.352	2,049
2 h	3.198	2,643
6 h	6.409	5,018
24 h	3.810	3,640
48 h	2.658	2,508
72 h	2.278	2,261

Tabelle zur Abbildung 45

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe (mg/l)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe (mg/l)
-12 h	11,338	10,882
40 min	11,616	10,220
2 h	11,927	9,988
6 h	12,285	9,739
24 h	18,992	17,042
48 h	24,411	27,104
72 h	22,102	29,626

Tabelle zur Abbildung 46

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe ($\mu\text{g/ml}$)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe ($\mu\text{g/ml}$)
-12 h	26,943	37,831
40 min	23,922	29,628
2 h	23,204	28,003
6 h	23,154	28,039
24 h	38,274	44,369
48 h	63,431	60,346
72 h	53,849	71,932

Tabelle zur Abbildung 47

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe (pg/ml)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe (pg/ml)
-12 h	2,5397	4,3129
40 min	2,2718	1,8057
2 h	2,670	2,1745
6 h	1,3679	3,2187
24 h	1,4236	3,2951

Tabelle zur Abbildung 48

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe (U/l)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe (U/l)
-12 h	30,22	47,85
40 min	53,54	76,75
2 h	75,13	169,88
6 h	182,09	385,78
24 h	190,95	389,66
48 h	63,42	153,5
72 h	40,69	83,84

Tabelle zur Abbildung 49

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe (U/l)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe (U/l)
-12 h	101,73	219,57
40 min	756,31	662,78
2 h	955,40	2273,77
6 h	2464,05	3786,26
24 h	1074,41	1922,47
48 h	236,27	740,82
72 h	205,06	384,87

Tabelle zur Abbildung 50

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe (ng/ml)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe (ng/ml)
-12 h	2,270	2,0
40 min	3,571	2,028
2 h	4,008	3,655
6 h	11,836	6,456
24 h	6,922	5,455
48 h	2,678	3,012
72 h	2,877	2,530

Tabelle zur Abbildung 51

Zeitpunkt	Rücktransformierte Mittelwerte der Octreotid-Gruppe (mg/l)	Rücktransformierte Mittelwerte der Placebo-Gruppe (mg/l)
-12 h	22,274	20,680
40 min	23,156	18,483
2 h	23,950	18,465
6 h	24,758	17,297
24 h	29,235	26,981
48 h	36,745	40,765
72 h	28,285	41,549

Tabelle zur Abbildung 52

	Octreotid-Gruppe (U/l)	Placebo-Gruppe (U/l)
Median	29765	25950
Mittelwert	50484,35	36147
25. Perzentil	16720	13085
75. Perzentil	59485	56825

Tabelle zur Abbildung 53

	Octreotid-Gruppe (U/l)	Placebo-Gruppe (U/l)
Median	246250	594500
Mittelwert	459300	820330
25. Perzentil	79350	167500
75. Perzentil	502900	1245000

Tabelle zur Abbildung 54

	Octreotid-Gruppe (U/l)	Placebo-Gruppe (U/l)
Median	30640,4	68014,0
Mittelwert	36907,58	68519,3
25. Perzentil	2930,8	37320,8
75. Perzentil	67996	88972

Tabelle zur Abbildung 55

	Octreotid-Gruppe	Placebo-Gruppe
Median	0,11	0,05
Mittelwert	0,428	0,122
25. Perzentil	0,046	0,026
75. Perzentil	0,267	0,072

Tabelle zur Abbildung 56

	Octreotid-Gruppe	Placebo-Gruppe
Median	1,34	0,61
Mittelwert	6,69	0,54
25. Perzentil	0,53	0,23
75. Perzentil	3,13	0,88

8.3 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Amylaseverlauf der Gesamtgruppe	Seite 56
Abb. 2	Lipaseverlauf der Gesamtgruppe	Seite 56
Abb. 3	Elastase 1 Verlauf der Gesamtgruppe	Seite 57
Abb. 4	CRP-Verlauf der Gesamtgruppe	Seite 57
Abb. 5	SAA-Verlauf der Gesamtgruppe	Seite 58
Abb. 6	α -1 Antitrypsin-Verlauf der Gesamtgruppe	Seite 58
Abb. 7	PMN-Elastase Verlauf der Gesamtgruppe.	Seite 59
Abb. 8	Nüchtern-glucosewerte in der Gesamtgruppe	Seite 60
Abb. 9	ERCp Amylase Verlauf	Seite 63
Abb. 10	ERCp Lipase Verlauf	Seite 63
Abb. 11	ERCp Elastase 1 Verlauf	Seite 64
Abb. 12	ERCp CRP Verlauf	Seite 64
Abb. 13	ERCp SAA Verlauf	Seite 65
Abb. 14	EST Amylase Verlauf	Seite 66
Abb. 15	EST Lipase Verlauf	Seite 66
Abb. 16	EST Elastase 1 Verlauf	Seite 67
Abb. 17	EST CRP Verlauf	Seite 67
Abb. 18	EST SAA Verlauf	Seite 68
Abb. 19	EST Amylase Verlauf	Seite 70
Abb. 20	EST Lipase Verlauf	Seite 70
Abb. 21	EST Elastase 1 Verlauf	Seite 71
Abb. 22	EST CRP Verlauf	Seite 71
Abb. 23	EST SAA Verlauf	Seite 72
Abb. 24	EST PMN-Elastase Verlauf	Seite 72
Abb. 25	EST Amylase Verlauf	Seite 74
Abb. 26	EST Lipase Verlauf	Seite 74
Abb. 27	EST Elastase 1 Verlauf	Seite 75
Abb. 28	EST CRP Verlauf	Seite 75
Abb. 29	EST SAA Verlauf	Seite 76
Abb. 30	EST PMN-Elastase Verlauf	Seite 76
Abb. 31	Amylase: Pankreasanspritzung (ja) versus keine Pankreasanspritzung (nein)	Seite 79
Abb. 32	Lipase: Pankreasanspritzung (ja) versus keine Pankreasanspritzung (nein)	Seite 80
Abb. 33	Elastase 1: Pankreasanspritzung (ja) versus keine Pankreasanspritzung (nein)	Seite 80
Abb. 34	CRP: Pankreasanspritzung (ja) versus keine Pankreasanspritzung (nein)	Seite 81
Abb. 35	SAA: Pankreasanspritzung (ja) versus keine Pankreasanspritzung (nein)	Seite 81
Abb. 36	PMN-Elastase: Pankreasanspritzung (ja) versus keine Pankreasanspritzung (nein)	Seite 82
Abb. 37	Amylase: ERCp Pankreasanspritzung	Seite 83
Abb. 38	Lipase: ERCp Pankreasanspritzung	Seite 84
Abb. 39	Elastase 1: ERCp Pankreasanspritzung	Seite 84
Abb. 40	CRP: ERCp Pankreasanspritzung	Seite 85
Abb. 41	SAA: ERCp Pankreasanspritzung	Seite 85
Abb. 42	Amylase: EST Pankreasanspritzung	Seite 86
Abb. 43	Lipase: EST Pankreasanspritzung	Seite 87
Abb. 44	Elastase: EST Pankreasanspritzung	Seite 87
Abb. 45	CRP: EST Pankreasanspritzung	Seite 88
Abb. 46	SAA: EST Pankreasanspritzung	Seite 88
Abb. 47	CCK-Verlauf	Seite 90
Abb. 48	Amylase Verlauf	Seite 90
Abb. 49	Lipase Verlauf	Seite 91
Abb. 50	Elastase 1 Verlauf	Seite 91
Abb. 51	CRP Verlauf	Seite 92
Abb. 52	Duodenalsekret Amylase	Seite 94
Abb. 53	Duodenalsekret Lipase	Seite 94
Abb. 54	Duodenalsekret Elastase 1	Seite 95
Abb. 55	Verhältnis Duodenalsekret Amylase zu Lipase	Seite 96
Abb. 56	Verhältnis Duodenalsekret Amylase zu Elastase 1	Seite 96

8.4 Tabellenverzeichnis

Tab.1:	ERCP Komplikationen	Seite 4
Tab.2:	EST Komplikationen	Seite 4
Tab.3:	Inzidenz der Post-ERCP Pankreatitis	Seite 5
Tab.4:	Inzidenz der Post-EST Pankreatitis	Seite 5
Tab.5:	Definitionen der Post-ERCP/EST Pankreatitis	Seite 6
Tab.6:	Patientendaten	Seite 34
Tab.7:	Strukturmerkmale der Gesamtgruppe	Seite 51
Tab.8:	Untersucherbedingte Faktoren in der Gesamtgruppe	Seite 52
Tab.9:	Durchgeführte Untersuchungen in der Gesamtgruppe	Seite 52
Tab.10:	Pankreatitisdefinition: Amylase>3fache Norm und Schmerzen über 24 h	Seite 53
Tab.11:	Pankreatitisdefinition: Amylase>3fache Norm und Schmerz über 24h	Seite 53
Tab.12:	Pankreatitisdefinition: Lipase>3fache Norm und Schmerz über 24h	Seite 53
Tab.13:	Zweifaktorielle Varianzanalyse mit Meßwertwiederholung: Verläufe der einzelnen Parameter in den beiden Therapiegruppen (Octreotid n= 47; Placebo n= 47)	Seite 54
Tab.14 :	Enzymtgleisungen der Amylase über das 3-fache der Norm in der Gesamtgruppe	Seite 59
Tab.15:	Enzymtgleisungen der Lipase über das 3-fache der Norm in der Gesamtgruppe	Seite 60
Tab.16:	Zweifaktorielle Varianzanalyse mit Meßwertwiederholung: Verläufe der einzelnen Parameter bei <i>Patienten mit ERCP ohne EST</i> (Octreotid n = 18; Placebo n = 17)	Seite 61
Tab.17:	Zweifaktorielle Varianzanalyse mit Meßwertwiederholung: Verläufe der einzelnen Parameter bei <i>Patienten mit ERCP und EST</i> (Octreotid n= 29; Placebo n= 30)	Seite 62
Tab.18:	Enzymtgleisungen der Amylase über das 3-fache der Norm bei ERCP	Seite 65
Tab.19:	Enzymtgleisungen der Lipase über das 3-fache der Norm bei ERCP	Seite 65
Tab.20:	Enzymtgleisungen der Amylase über das 3-fache der Norm bei EST	Seite 68
Tab.21:	Enzymtgleisungen der Amylase über das 3fache der Norm bei EST	Seite 68
Tab.22:	Zweifaktorielle Varianzanalyse mit Meßwertwiederholung: Verläufe der einzelnen Parameter in der EST-Gruppe unter Anwendung der Consensusdefinition (Octreotid n= 2; Placebo n= 2)	Seite 69
Tab.23:	Zweifaktorielle Varianzanalyse mit Meßwertwiederholung: Verläufe der einzelnen Parameter in der EST Gruppe unter Anwendung der Lipasedefinition (Octreotid n= 4; Placebo n= 3)	Seite 73
Tab.24:	Pankreatitisdefinition „Lipase 3-fache Norm und Abdominalschmerzen über 24h	Seite 77
Tab.25:	Zweifaktorielle Varianzanalyse mit Meßwertwiederholung: Verläufe der einzelnen Parameter in den Patientengruppe ohne Pankreasanspritzung (n=23) versus Pankreasanspritzung (n= 71)	Seite 78
Tab.26:	Zweifaktorielle Varianzanalyse mit Meßwertwiederholung: Verläufe der einzelnen Parameter nach ERCP und Pankreasanspritzung (Octreotid n=13; Placebo n=14)	Seite 82
Tab.27:	Zweifaktorielle Varianzanalyse mit Meßwertwiederholung: Verläufe der einzelnen Parameter nach EST und Pankreasanspritzung (Octreotid n=24; Placebo n=20)	Seite 86
Tab.28:	Zweifaktorielle Varianzanalyse mit Meßwertwiederholung: Verläufe der einzelnen Parameter in den beiden Therapiegruppen (Octreotid n= 6; Placebo n= 7)	Seite 89
Tab.29:	Verteilungen in der CCK-Gruppe	Seite 92
Tab.30:	Vergleich des Duodenalsekrets in der mit Octreotid und Placebo behandelten Gruppe	Seite 93
Tab.31:	Vergleich der Verhältnisse der Pankreasenzyme in der mit Octreotid und Placebo behandelten Gruppe	Seite 95

8.5 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abb.	Abbildung
BMI	Body-Mass-Index
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CCK	Cholezystokinin
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
EST	Endoskopische Sphincterotomie
etc.	etcetera
GI-Motilität	Gastrointestinal-Motilität
HWZ	Halbwertszeit
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
KM	Kontrastmittel
Min	Minuten
o.g.	oben genannt
PSTI	Pancreatic secretory trypsin inhibitor
s.c.	subcutan
SBTI	Sojabohnentrypsin-Inhibitor
sig.	signifikant
SSTR	Somatostatinrezeptor
stat. Test	statistischer Test
u.a.	unter anderem
usw.	und so weiter
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach
ZNS	Zentrales Nervensystem

8.6 Danksagung

Folgenden Personen möchte ich für die Unterstützung bei dieser Arbeit danken

- Herrn Prof. Dr. H.U. Klör für die Überlassung des Themas, die Einführung in wissenschaftliche Arbeitsmethoden sowie anregende Diskussionen.
- Herrn Dr. Doppl für die erste Betreuung während der Durchführung der Arbeit.
- Herrn Dr. P.D. Hardt für die Fortführung der Betreuung und freundschaftliche Beratung.
- Herrn Prof. Dr. N. Katz, Leiter der Abteilung Klinische Chemie und Pathobiochemie der JLU-Gießen, für die Ermöglichung der Probenanalytik, sowie Herrn Dr. H. Temme für die unter seiner Leitung erfolgte Bestimmung sowie Diskussion der Labordaten.
- Herrn Prof. Dr. O. Hoffmann für die entscheidende Beratung und Hilfestellung bei der statistischen Aufarbeitung.
- Den Leitern der folgenden internistischen Kliniken für die Zusammenarbeit in bei der Patientenbetreuung:
 - Herrn Prof. Dr. R. G. Bretzel, Medizinische Poliklinik, Gießen
 - Herrn H.G. Weppner und Dr. R. Pfaff, Balserisches Stift, Gießen
 - Herrn Dr. H.-J. Schäfer, St. Josefskrankenhaus, Gießen
- Schwester Elisabeth, Herrn A. Heller und Schwester Kirsten in der endoskopischen Abteilung der Medizinischen Poliklinik in Gießen für Ihre gute Zusammenarbeit.
- Frau Schultheiß und Frau Rosenbaum im Gastroenterologischen Labor der Medizinischen Poliklinik in Gießen für ihre großzügige Hilfe bei der Probenanalytik.
- Den Ärzten und dem Pflegepersonal auf den beteiligten Stationen.
- Thomas Fadgyas für die ungezählten gemeinsamen Stunden der Datenerfassung, Datenauswertung und vielem mehr.
- Frau I. Kress für Korrekturlesungen.
- Herrn Dr. J. Zimmermann von der Firma Novartis für die Bereitstellung der Prüfmuster und der Patientenversicherung.
- Meinen Eltern, ohne deren Unterstützung mein bisheriger beruflicher und wissenschaftlicher Werdegang nicht möglich gewesen wäre.

8.7 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Oliver Patrick Kress
geboren am: 18.06.1970
in: Frankfurt/Main

Vater: Winfried Kress, Dr. rer.-nat.
Mutter: Ingrid Kress

Schulbildung

1976 - 1980 Grundschule Nürtingen-Roßdorf
1980 - 1989 Hölderlin Gymnasium Nürtingen

Zivildienst

06/89 - 10/90 Zivildienst auf einer Pflegestation, Dr. Vöhringer-Heim, Nürtingen

Hochschulbildung

10/90 – 04/91 Studium der Philosophie und allg. Rhetorik an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
04/91 - 11/97 Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen

Berufliche Tätigkeit

03/98 - 09/99 Arzt im Praktikum
Medizinische Klinik I, Markus-Krankenhaus Frankfurt
Prof. Dr. med. K.-H. Holtermüller

09/99 – 10/00 Assistenzarzt
Medizinische Klinik I, Markus-Krankenhaus Frankfurt
Prof. Dr. med. K.-H. Holtermüller

10/00 Assistenzarzt
Klinik für Strahlendiagnostik, Philipps-Universität Marburg
Prof. Dr. med. K. J. Klose