

3 Ergebnisse

3.1 Effekt der nekrotisierenden Pankreatitis (ANP) und von LPS bei den Carbachol-induzierten Kontraktionen

3.1.1 Vergleich nekrotisierende Pankreatitis (ANP) gegen Kontrolle

Die Messergebnisse der ersten beiden Kontraktionen, nach maximaler Carbacholstimulation mit einer Konzentration von 10^{-6} mol/l, ergeben für die ANP-Tiere eine Kontraktilität von $1,3 \pm 0,19$ g bzw. $1,37 \pm 0,32$ g. Die Kontrolltiere zeigen Ergebnisse von $1,7 \pm 0,36$ g bzw. $1,98 \pm 0,39$ g. Bei der dritten Kontraktion, durch Carbachol in einer Konzentration von $3,2 \times 10^{-7}$ mol/l ausgelöst, kommen die ANP-Tiere auf Werte von $0,85 \pm 0,23$ g und die Kontrolltiere auf $1,20 \pm 0,38$ g. Die Unterschiede bei den Kontraktionen zwischen diesen beiden Gruppen sind signifikant (Tabelle 6).

Tabelle 7: Carbachol-induzierte Kontraktionen: akut-nekrotisierende Pankreatitis vs Kontrolle

	ANP (n=12)	Kontrolle (n=12)	Signifikanzniveau
1. Kontraktion	$1,3 \pm 0,19$ g	$1,7 \pm 0,36$ g	$p < 0,005$
2. Kontraktion	$1,37 \pm 0,32$ g	$1,98 \pm 0,39$ g	$p < 0,001$
3. Kontraktion	$0,85 \pm 0,23$ g	$1,20 \pm 0,38$ g	$p < 0,02$

Mit dem t-Test für unabhängige Variablen lassen sich signifikante Unterschiede zwischen den ANP-Tieren und den Kontrolltieren nachweisen. Die Muskelstreifen der ANP-Tiere entwickeln bei der ersten Kontraktion, bei der zweiten Kontraktion und bei der dritten Kontraktion jeweils signifikant geringere Kontraktilitäten im Vergleich zu den Muskelstreifen der Kontrolltiere.

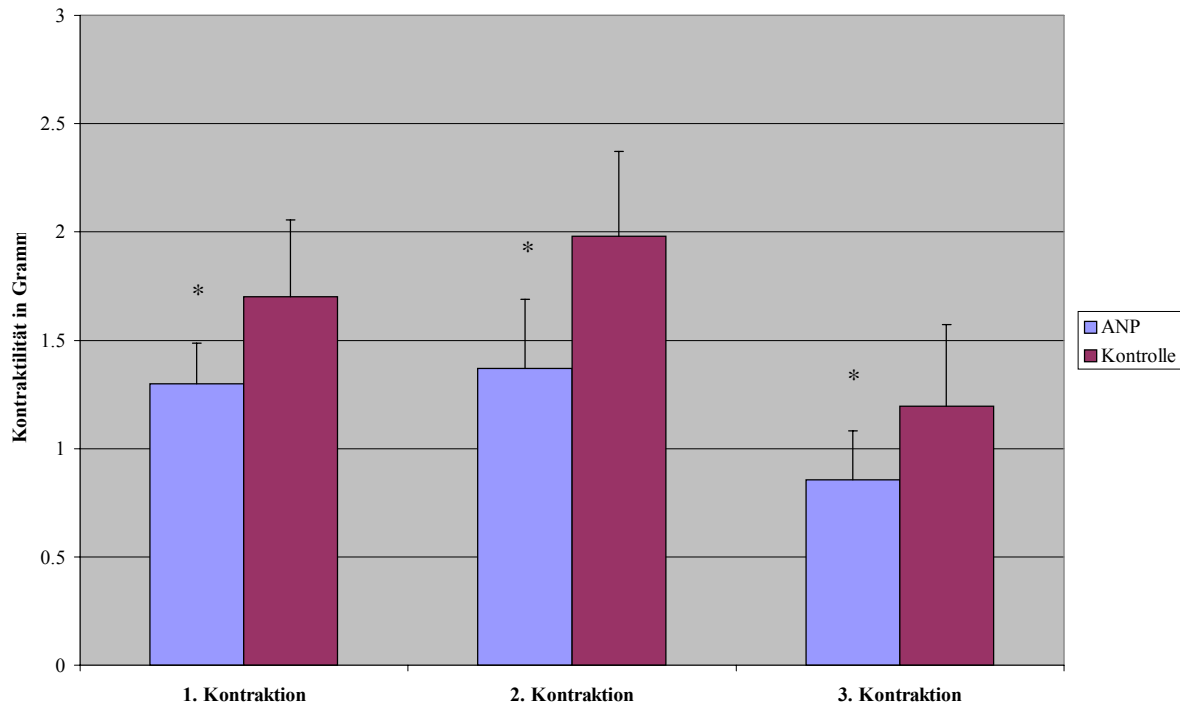


Abb. 14: Carbachol-induzierte Kontraktionen: nekrotisierende Pankreatitis (ANP) vs Kontrolle (* $p < 0,05$)

3.1.2 Vergleich nekrotisierende Pankreatitis + LPS (ANP) gegen Kontrolle + LPS

Die mit LPS-behandelten ANP-Tiere erreichen Werte von $1,44 \pm 0,39\text{g}$ bzw. $1,56 \pm 0,48\text{g}$ bei den beiden maximalen Kontraktionen. Die Messungen bei den LPS-behandelten Kontrolltieren ergeben $1,88 \pm 0,34\text{g}$ bzw. $2,12 \pm 0,42\text{g}$. Die dritte Kontraktion mit Carbachol in einer Konzentration von $3,2 \times 10^{-7} \text{ mol/l}$ bei den Tieren mit LPS-Behandlung zeigt Ergebnisse von $0,93 \pm 0,48\text{g}$ für die ANP-Tiere und $1,45 \pm 0,50\text{g}$ für die Kontrolltiere. Diese Unterschiede sind signifikant erkennbar (Tabelle 7).

Tabelle 8: Carbachol-induzierte Kontraktionen: nekrotisierende Pankreatitis (ANP) + LPS vs Kontrolle + LPS

	ANP + LPS (n=12)	Kontrolle + LPS (n=12)	Signifikanzniveau
1. Kontraktion	1,44 ± 0,39g	1,88 ± 0,34g	p<0,01
2. Kontraktion	1,56 ± 0,48g	2,12 ± 0,42g	p<0,01
3. Kontraktion	0,93 ± 0,48g	1,45 ± 0,50g	p<0,02

Nach Anwendung des t-Tests für unabhängige Variablen stellt sich heraus, dass auch in diesen Gruppen signifikante Unterschiede bestehen. Die ANP-Tiere entwickeln signifikant geringere Kontraktilitäten bei der ersten Kontraktion, bei der zweiten Kontraktion und auch bei der dritten Kontraktion im Vergleich zu den Kontrolltiere.

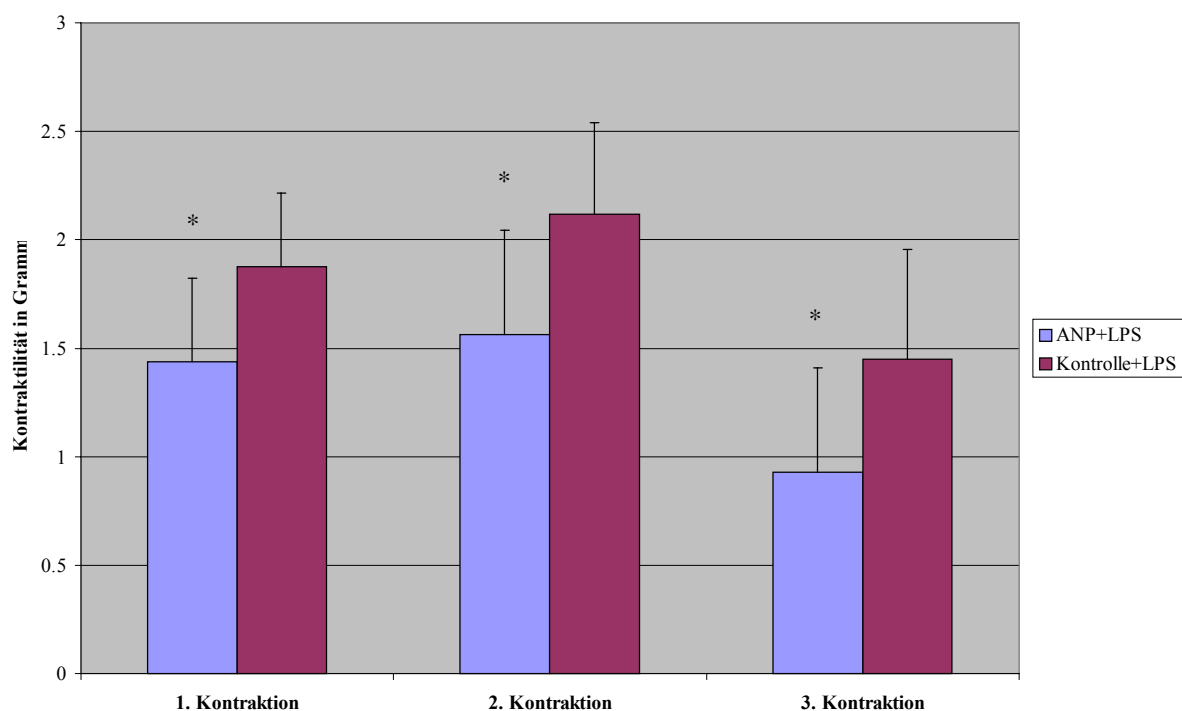


Abb. 15: Carbachol-induzierte Kontraktionen: nekrotisierende Pankreatitis (ANP) + LPS vs Kontrolle + LPS (* p<0,05)

3.1.3 Vergleich Kontrolle gegen Kontrolle + LPS

Die Kontrolltiere erreichen Messwerte von $1,7 \pm 0,36\text{g}$ für die erste Kontraktion, $1,98 \pm 0,39\text{g}$ für die zweite Kontraktion und $1,20 \pm 0,38\text{g}$ für die dritte Kontraktion. Die Ergebnisse der Kontrolltiere mit LPS-Behandlung liegen bei $1,88 \pm 0,34\text{g}$ für die erste Kontraktion, $2,12 \pm 0,42\text{g}$ für die zweite Kontraktion und $1,45 \pm 0,50\text{g}$ für die dritte Kontraktion. Ein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen liegt nicht vor (Tabelle 5).

Tabelle 9: Carbachol-induzierte Kontraktionen: Kontrolle vs Kontrolle + LPS

	Kontrolle (n=12)	Kontrolle + LPS (n=12)	Signifikanzniveau
1. Kontraktion	$1,7 \pm 0,36\text{g}$	$1,88 \pm 0,34\text{g}$	$p > 0,2$
2. Kontraktion	$1,98 \pm 0,39\text{g}$	$2,12 \pm 0,42\text{g}$	$p > 0,4$
3. Kontraktion	$1,20 \pm 0,38\text{g}$	$1,45 \pm 0,50\text{g}$	$p > 0,15$

Mit dem t-Test für unabhängige Stichproben lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kontrollgruppen bei der ersten Kontraktion, bei der zweiten Kontraktion und bei der dritten Kontraktion nachweisen.

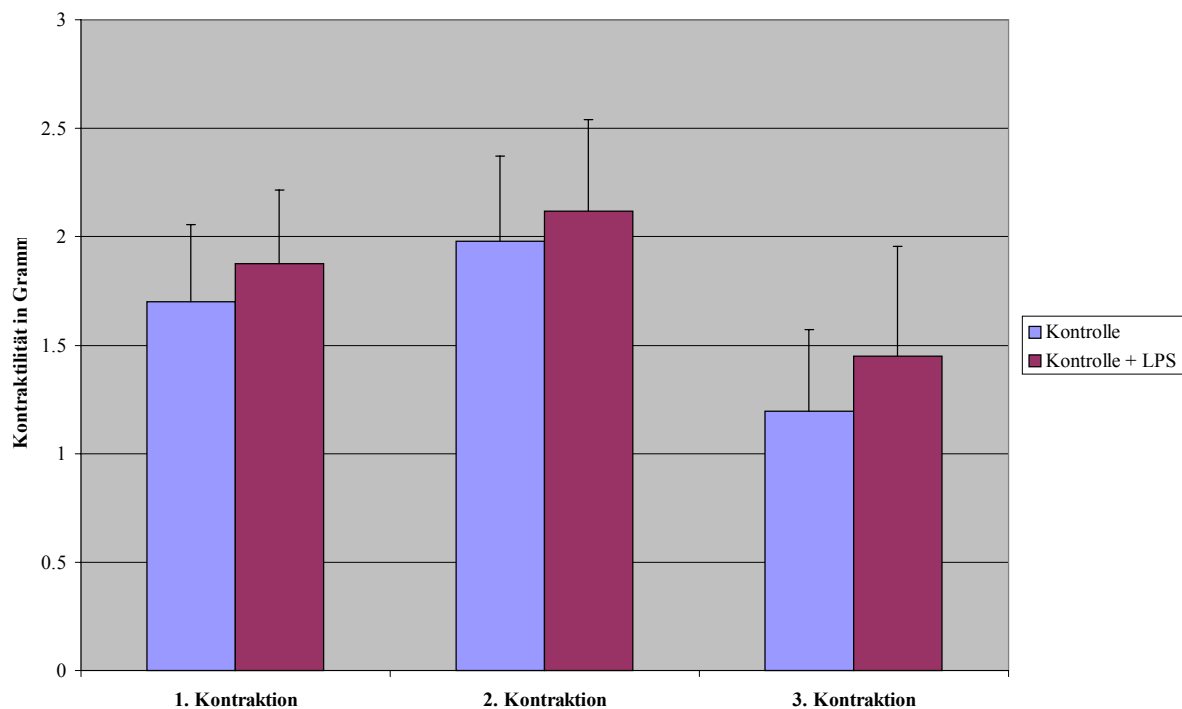


Abb. 16: Carbachol-induzierte Kontraktionen: Kontrolle vs Kontrolle + LPS

3.1.4 Vergleich ANP gegen ANP + LPS

Die ANP-Tiere ohne Endotoxin-Exposition erreichen Messwerte von $1,30 \pm 0,19\text{g}$ für die erste Kontraktion, $1,37 \pm 0,32\text{g}$ für die zweite Kontraktion und $0,85 \pm 0,23\text{g}$ für dritte Kontraktion. Die ANP-Tiere mit LPS-Behandlung zeigen Werte von $1,44 \pm 0,39\text{g}$ für die erste Kontraktion, $1,56 \pm 0,48\text{g}$ für die zweite Kontraktion und $0,93 \pm 0,48\text{g}$ für die dritte Kontraktion. Somit sind die Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen ebenfalls nicht signifikant (Tabelle 9).

Tabelle 10: Carbachol-induzierte Kontraktionen: nekrotisierende Pankreatitis (ANP) vs nekrotisierende Pankreatitis (ANP) + LPS

	ANP (n=12)	ANP + LPS (n=12)	Signifikanzniveau
1. Kontraktion	$1,30 \pm 0,19\text{g}$	$1,44 \pm 0,39\text{g}$	$p > 0,2$
2. Kontraktion	$1,37 \pm 0,32\text{g}$	$1,56 \pm 0,48\text{g}$	$p > 0,2$
3. Kontraktion	$0,85 \pm 0,23\text{g}$	$0,93 \pm 0,48\text{g}$	$p > 0,6$

Der t-Test für unabhängige Stichproben zeigt, dass es im Vergleich zwischen den beiden Gruppen mit akut nekrotisierender Pankreatitis bei der ersten Kontraktion, bei der zweiten Kontraktion und bei der dritten Kontraktion keine signifikanten Unterschiede bestehen.

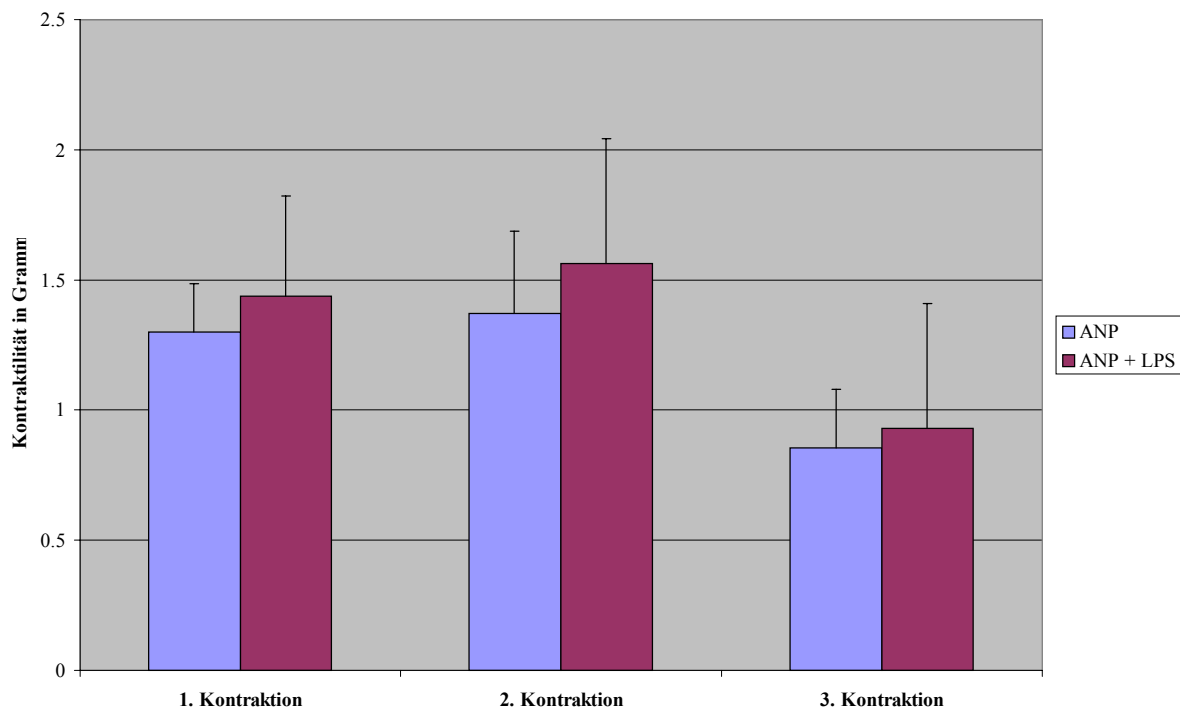


Abb. 17: Carbachol-induzierte Kontraktionen: nekrotisierende Pankreatitis (ANP) vs nekrotisierende Pankreatitis (ANP) + LPS

3.2 Effekt von l-Nitro-Arginin

3.2.1 Kontrolltiere

Die Werte der Kontrolltiere nach der Zugabe von L-NAG in einer Konzentration von 10^{-4} mol/l liegen im zeitlichen Verlauf nach 2 Minuten bei $1,80 \pm 0,63$ g, nach 4 Minuten bei $1,49 \pm 0,50$ g, nach 6 Minuten bei $1,29 \pm 0,44$ g, nach 8 Minuten bei $1,10 \pm 0,40$ g und nach 10 Minuten bei $0,94 \pm 0,31$ g. Dabei ist der Anstieg der Kontraktilität von der dritten Kontraktion bis zur zweiten Minute nach Substanzzugabe signifikant ($p < 0,001$). Allerdings ist diese Zunahme zwischen der zweiten und vierten Minuten nach Substanzzugabe wieder signifikant abgefallen ($p < 0,001$).

Tabelle 11: Kontraktilität bei Kontrolltieren nach Zugabe von l-Nitro-Arginin; statistischer Vergleich mit dem vorherigen Messwert

	Kontrolltiere (n=12)	Signifikanzniveau
0 min	1,20 ± 0,38g	
2 min	1,80 ± 0,63g	p<0,001
4 min	1,49 ± 0,50g	p<0,001
6 min	1,29 ± 0,44g	p>0,05
8 min	1,10 ± 0,40g	p>0,05
10 min	0,94 ± 0,31g	p>0,05

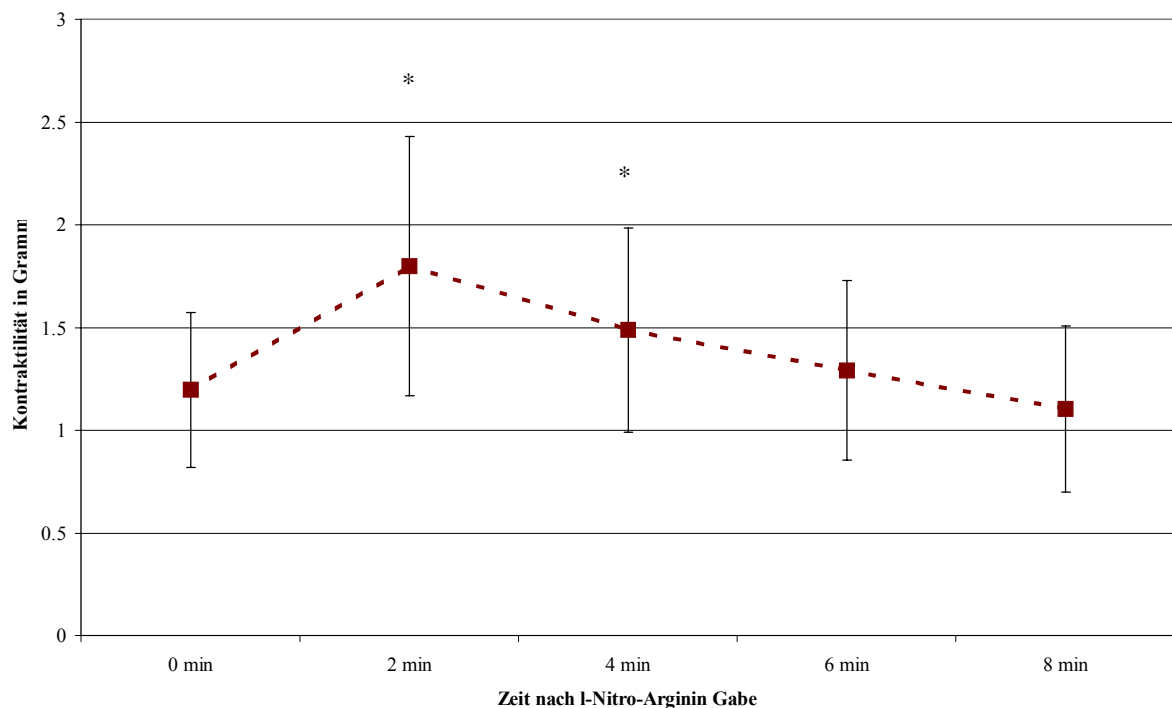


Abb. 18: Verlaufsdigramm der Kontraktilität bei Kontrolltieren nach Zugabe von l-Nitro-Arginin (* p<0,001 vs vorheriger Messwert)

Das Diagramm zeigt den zeitlichen Verlauf nach Substanzzugabe. Nach 2 Minuten ist ein Maximum mit $1,80 \pm 0,63\text{g}$ erreicht, was etwa der maximalen Kontraktion ausgelöst durch Carbachol entspricht. Im weiteren Verlauf nimmt dieses Maximum ab, bis es sich nach etwa 10 Minuten auf ein Minimum einstellt, welches bei $0,94 \pm 0,31\text{g}$ liegt.

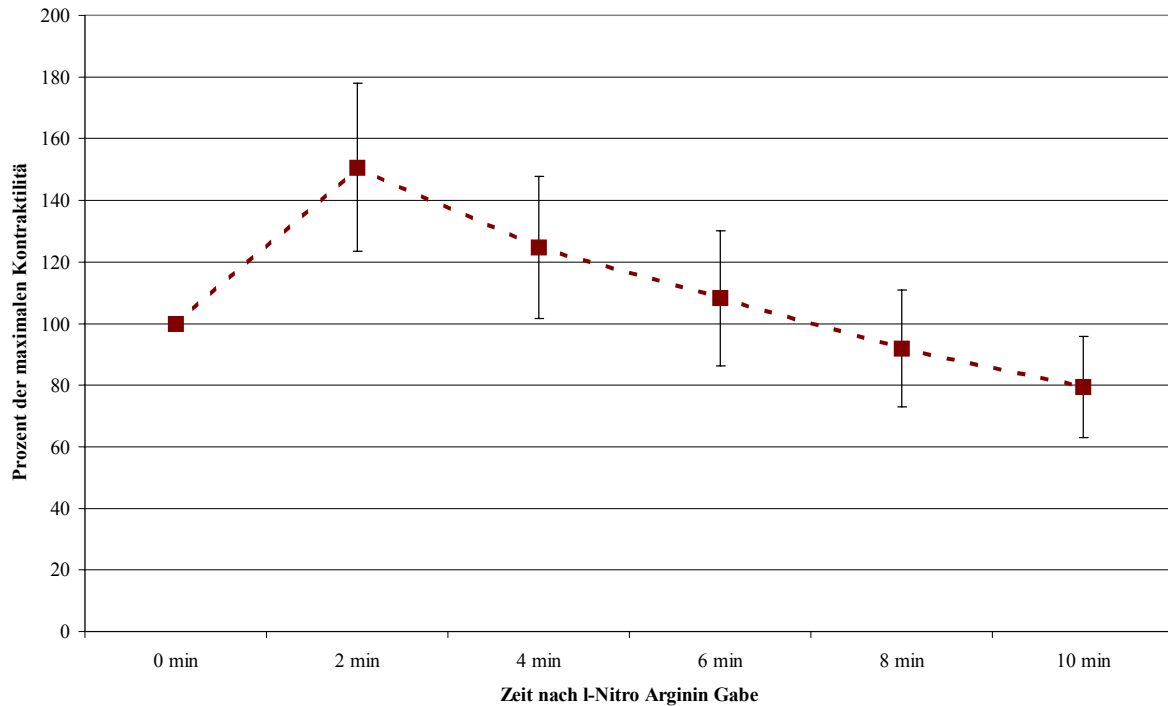


Abb. 19: Verlaufsdigramm in Prozent vom Ausgangswert bei Kontrolltieren nach Zugabe von l-Nitro-Arginin

In diesem Verlaufsdigramm werden die Kräfte in Prozent dargestellt, wobei die dritte Kontraktion als 100% definiert wird. Es wird noch einmal deutlich, dass nach 2 Minuten ein Höchstwert erreicht wird, der bei 150,7% liegt. Nach 10 Minuten beträgt er nur noch 79,3%. Dieses verdeutlicht eine Abnahme der Kontraktilität unter den Ausgangswert.

3.2.2 ANP-Tiere

Die ANP-Tiere erreichen nach Substanzzugabe von L-NAG Werte von $1,34 \pm 0,39\text{g}$ nach 2 Minuten, $1,23 \pm 0,33\text{g}$ nach 4 Minuten, $1,01 \pm 0,27\text{g}$ nach 6 Minuten, $0,85 \pm 0,21\text{g}$ nach 8 Minuten und $0,75 \pm 0,21\text{g}$ nach 10 Minuten. Die ANP-Tiere zeigen eine signifikante Zunahme der Kontraktionskraft zwischen der dritten Kontraktion und 2 Minuten nach Substanzzugabe ($p < 0,001$). Dieser Anstieg fällt aber auch zwischen der zweiten und vierten Minuten nach Substanzzugabe wieder signifikant ab ($p < 0,03$).

Tabelle 12: Kontraktilität bei ANP-Tiere nach Zugabe von l-Nitro-Arginin; statistischer Vergleich mit dem vorherigen Messwert

	ANP-Tiere (n=12)	Signifikanzniveau
0 min	0,85 ± 0,23g	
2 min	1,34 ± 0,39g	p<0,001
4 min	1,23 ± 0,33g	p<0,03
6 min	1,01 ± 0,27g	p>0,05
8 min	0,85 ± 0,21g	p>0,05
10 min	0,75 ± 0,21g	p>0,05

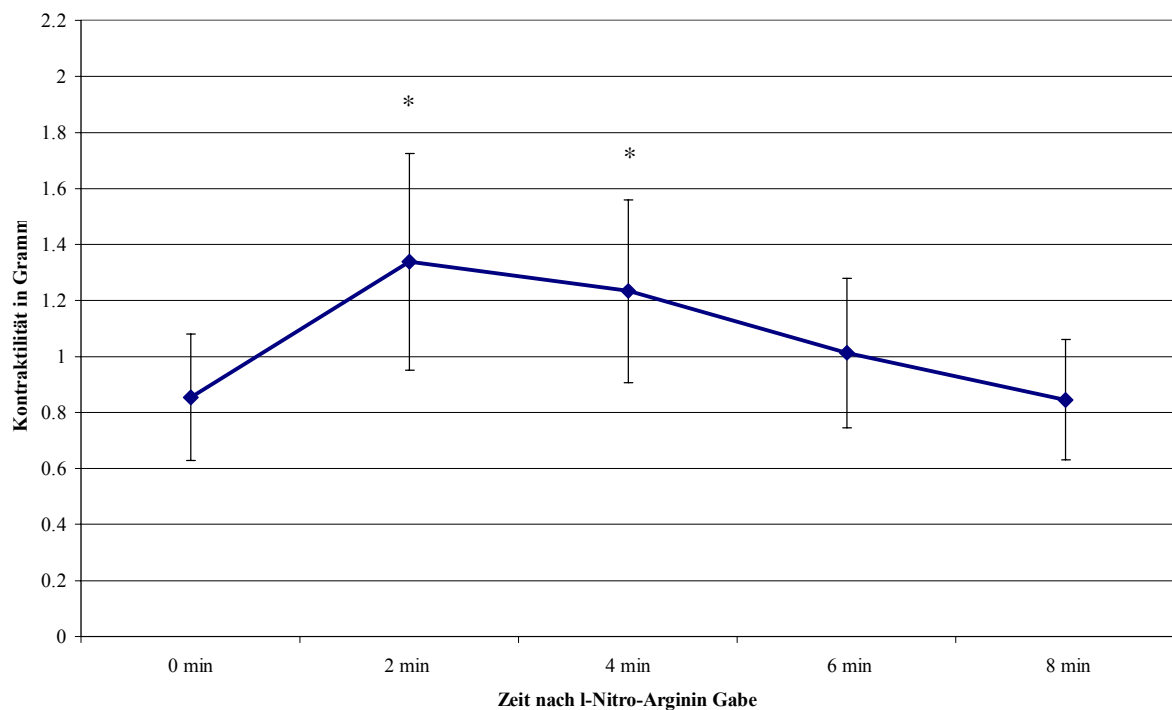


Abb. 20: Verlaufsdigramm der Kontraktilität bei nekrotisierender Pankreatitis (ANP) nach Zugabe von l-Nitro-Arginin (* p<0,03 vs vorheriger Messwert)

Das Diagramm zeigt 2 Minuten nach Substanzzugabe das Erreichen eines Maximalwerts mit $1,34 \pm 0,39\text{g}$, was in etwa dem Wert entspricht, der durch Carbachol in einer Konzentration von 10^{-6} mol/l bei den ersten beiden Kontraktionen ausgelöst wird. Dieser Anstieg fällt bis zur zehnten Minute auf einen Wert von $0,75 \pm 0,21\text{g}$ ab.

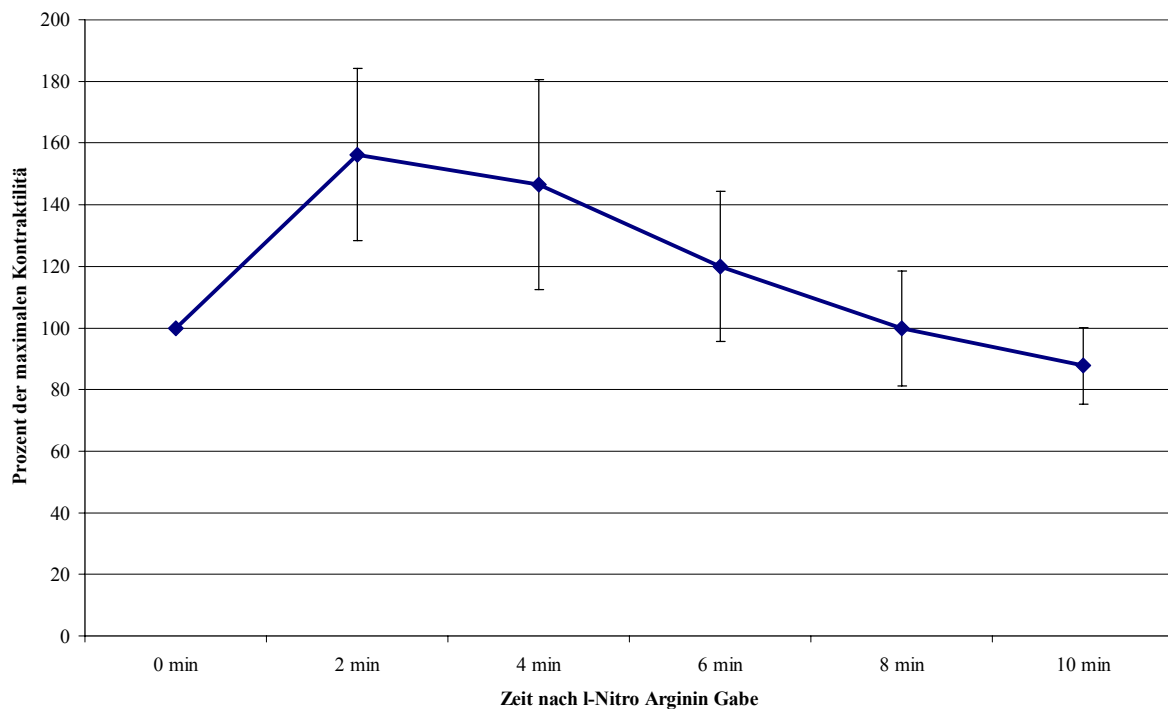


Abb. 21: Verlaufsdigramm in Prozent vom Ausgangswert bei nekrotisierender Pankreatitis (ANP) nach Zugabe von l-Nitro-Arginin

Das Diagramm zeigt eine Prozentangabe bezogen auf die dritte Kontraktion. Dabei wird deutlich, dass 2 Minuten nach Zugabe von L-NAG ein Maximum mit 156,3% erreicht wird. Allerdings fällt diese Zunahme bis zur zehnten Minute auf nur noch 87,7% ab, was wieder deutlich unter dem Ausgangswert liegt.

3.2.3 Kontrolltiere + Endotoxin

Die mit LPS-behandelten Kontrolltiere erreichen nach der Zugabe von L-NAG im zeitlichen Verlauf Werte von $2,09 \pm 0,42\text{g}$ nach 2 Minuten, $1,63 \pm 0,47\text{g}$ nach 4 Minuten, $1,31 \pm 0,38\text{g}$ nach 6 Minuten, $1,07 \pm 0,36\text{g}$ nach 8 Minuten und $0,89 \pm 0,35\text{g}$ nach 10 Minuten. Zwischen der dritten Kontraktion und dem Messwert 2 Minuten nach Substanzzugabe kann ein signifikanter Anstieg der Kontraktionskraft beobachtet werden ($p < 0,001$). Diese Zunahme der Kontraktilität fällt allerdings von der zweiten bis zur vierten Minute nach Substanzzugabe signifikant wieder ab ($p < 0,001$).

Tabelle 13: Kontraktilität bei Kontrolltiere + LPS nach Zugabe von l-Nitro-Arginin; statistischer Vergleich mit dem vorherigen Messwert

	Kontrolltiere + LPS (n=12)	Signifikanzniveau
0 min	1,45 ± 0,50g	
2 min	2,09 ± 0,42g	p<0,001
4 min	1,63 ± 0,47g	p<0,001
6 min	1,31 ± 0,38g	p>0.05
8 min	1,07 ± 0,36g	p>0.05
10 min	0,89 ± 0,35g	p>0.05

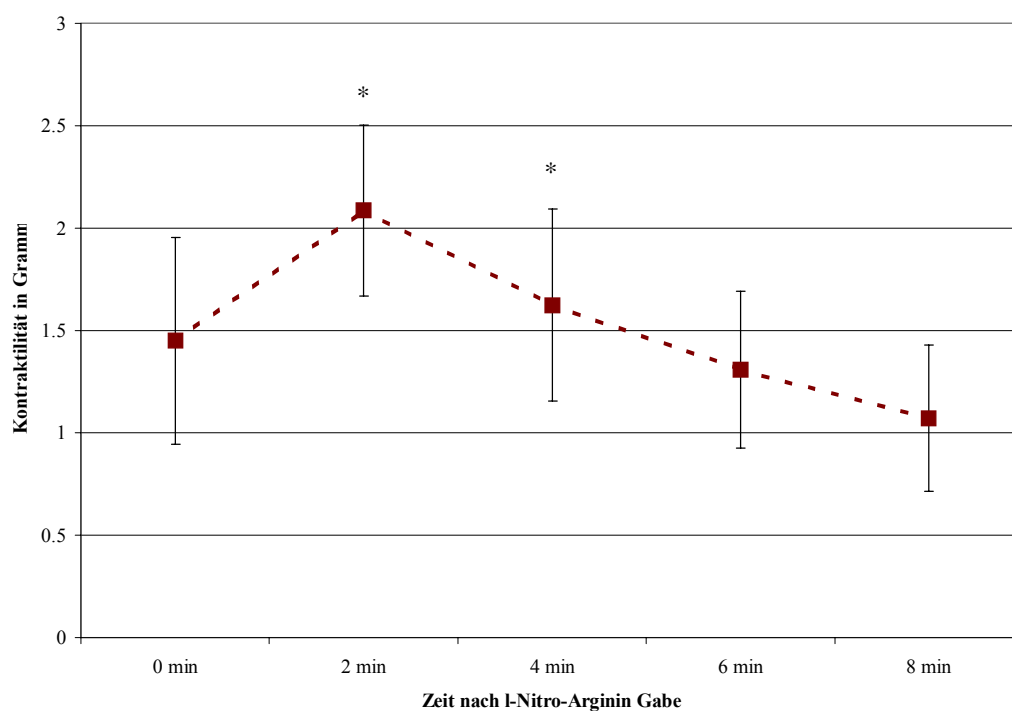


Abb. 22: Verlaufsdigramm der Kontraktilität bei Kontrolltieren+LPS nach Zugabe von l-Nitro-Arginin (* p<0,001 vs vorheriger Messwert)

In diesem Verlaufsdigramm wird gezeigt, dass 2 Minuten nach Substanzzugabe ein Höchstwert der Kontraktilität hervorgerufen werden kann. Dieser Wert liegt bei $2,09 \pm 0,42\text{g}$. Dieses entspricht in etwa dem, was bei den beiden maximalen Kontraktionen mit Carbachol

ausgelöst wurde. Nach 10 Minuten ist die Zunahme der Kontraktilität allerdings auf einen Wert von $0,89 \pm 0,35\text{g}$ abgefallen.

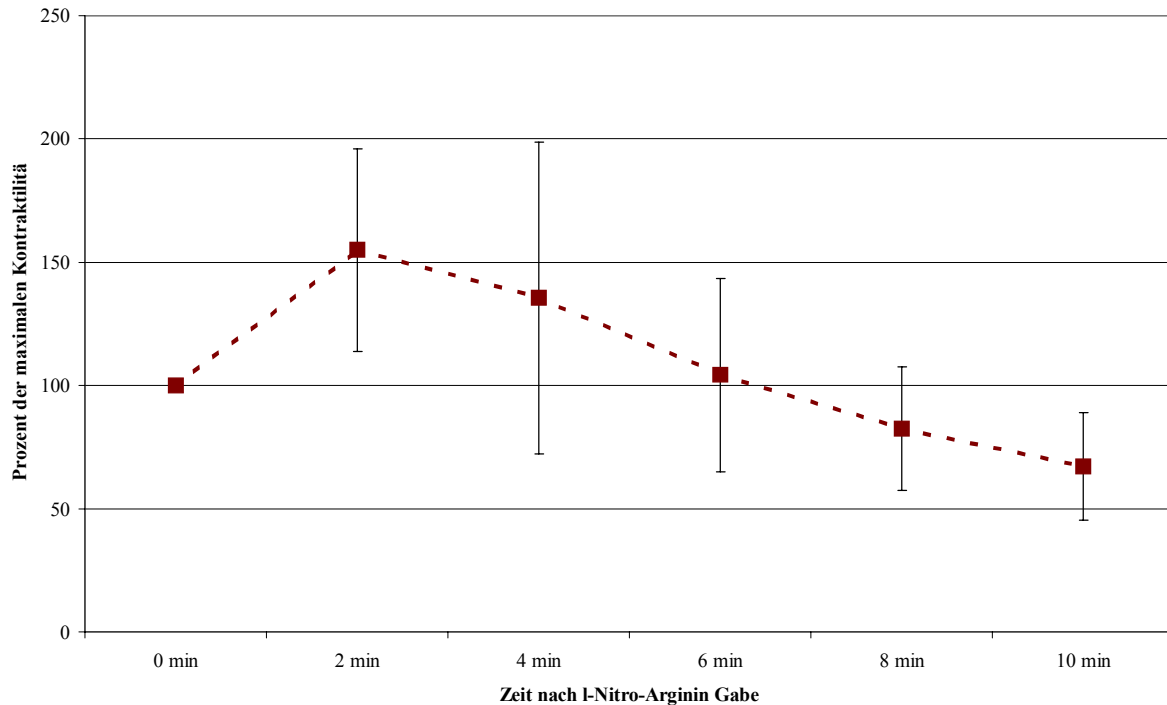


Abb. 23: Verlaufsdigramm in Prozent vom Ausgangswert bei Kontrolltieren + LPS nach Zugabe von l-Nitro-Arginin

Das Diagramm verdeutlicht den Anstieg der Kontraktilität, angegeben in Prozent und auf die dritte Kontraktion bezogen, der durch die Gabe von l-Nitro-Arginin ausgelöst wird. 2 Minuten nach Zugabe werden etwa 155,0% des Ausgangswerts erreicht. Nach 10 Minuten sinkt diese Steigerung auf nur noch 67,1% ab, was wiederum deutlich unter dem Bezugswert liegt.

3.2.4 ANP-Tiere + Endotoxin

Die Messwerte der ANP-Tiere mit LPS-Behandlung liegen nach Zugabe von L-NAG im zeitlichen Verlauf nach 2 Minuten bei $1,36 \pm 0,56\text{g}$, nach 4 Minuten bei $0,95 \pm 0,56\text{g}$, nach 6 Minuten bei $0,77 \pm 0,48\text{g}$, nach 8 Minuten bei $0,61 \pm 0,41\text{g}$ und nach 10 Minuten bei $0,51 \pm 0,37\text{g}$. Zwischen der dritten Kontraktion und dem Messwert 2 Minuten nach Substanzzugabe lässt sich ein signifikanter Kontraktionszuwachs nachweisen ($p < 0,001$). Dieser Anstieg fällt zwischen der zweiten und vierten Minute nach Substanzzugabe allerdings wieder signifikant ab ($p < 0,001$).

Tabelle 14: Kontraktilität bei ANP-Tiere + LPS nach Zugabe von l-Nitro-Arginin; statistischer Vergleich mit dem vorherigen Messwert

	ANP-Tiere + LPS (n=12)	Signifikanzniveau
0 min	$0,93 \pm 0,48\text{g}$	
2 min	$1,36 \pm 0,56\text{g}$	$p < 0,001$
4 min	$0,95 \pm 0,56\text{g}$	$p < 0,001$
6 min	$0,77 \pm 0,48\text{g}$	$p > 0,05$
8 min	$0,61 \pm 0,41\text{g}$	$p > 0,05$
10 min	$0,51 \pm 0,37\text{g}$	$p > 0,05$

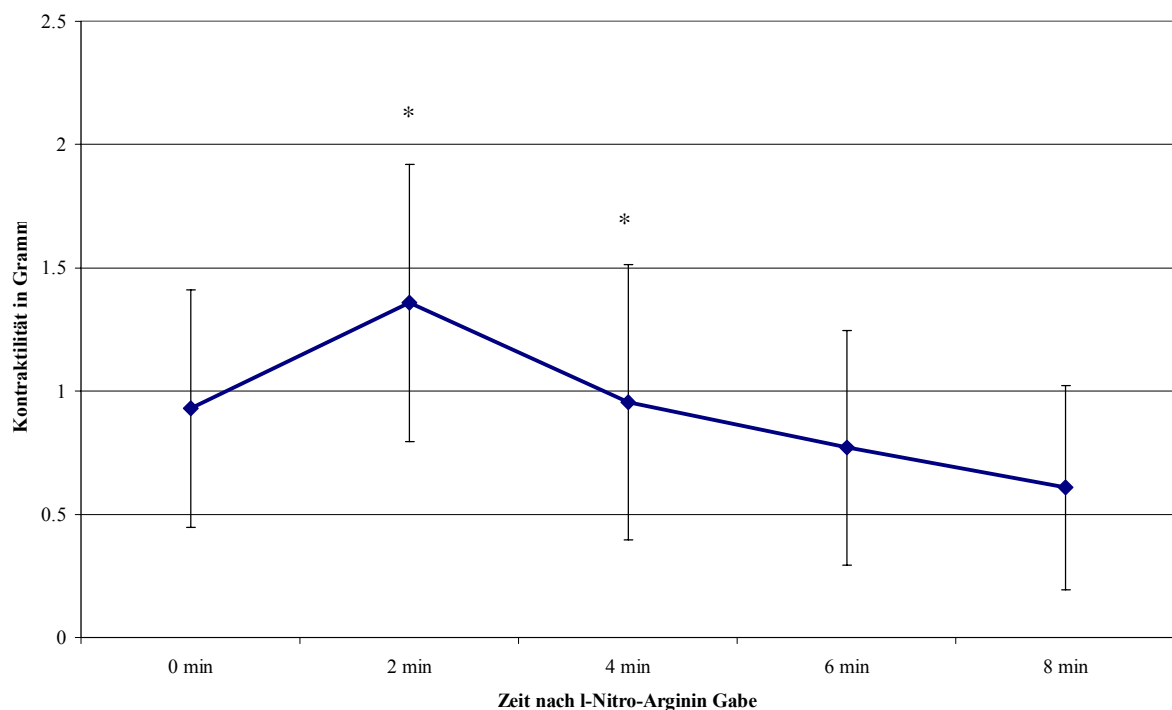


Abb. 24: Verlaufsdigramm der Kontraktilität bei nekrotisierender Pankreatitis (ANP) + LPS nach Zugabe von l-Nitro-Arginin (* $p < 0,001$ vs vorheriger Messwert)

Hier zeigt das Diagramm 2 Minuten nach Gabe von L-NAG einen Anstieg auf $1,36 \pm 0,56\text{g}$. Dieser Wert entspricht fast denen der beiden maximalen Kontraktionen, die durch Carbachol ausgelöst wurden. Nach 10 Minuten ist er auf $0,51 \pm 0,37\text{g}$ abgefallen.

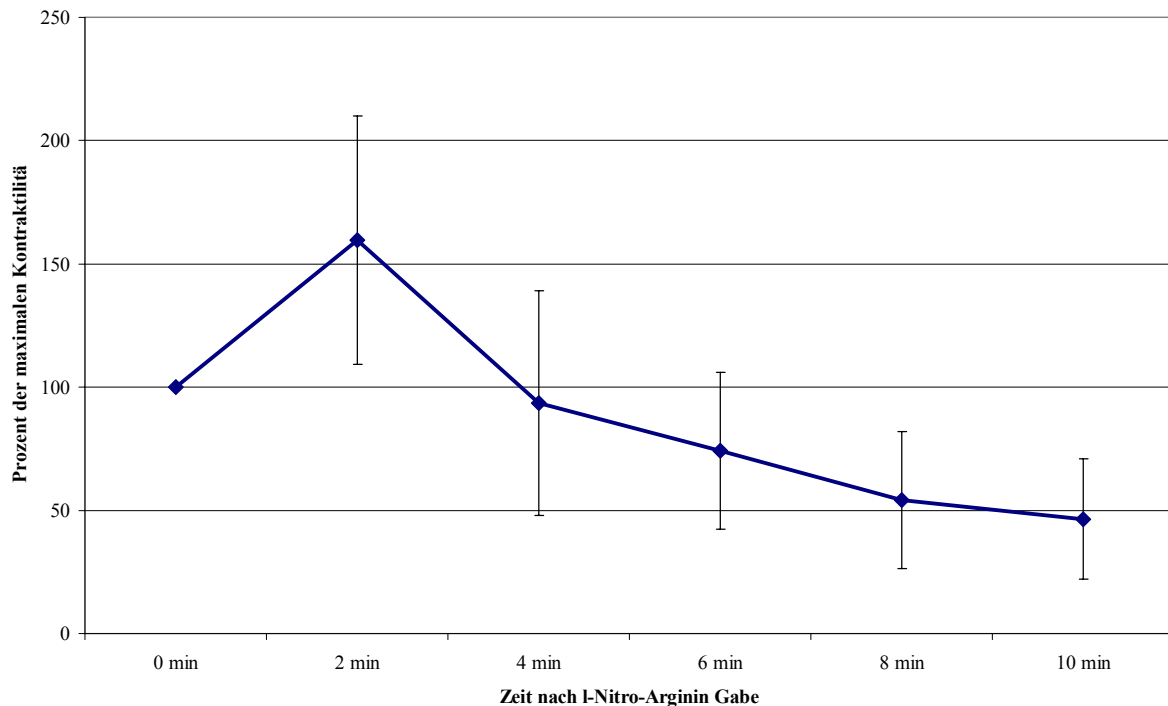


Abb. 25: Verlaufsdiagramm in Prozent vom Ausgangswert bei nekrotisierender Pankreatitis (ANP) + LPS nach Zugabe von l-Nitro-Arginin

Das Diagramm verdeutlicht einen Anstieg von dem Bezugswert, der als die dritte Kontraktion als 100% definiert, auf 159,6%. Es lässt sich aber eine Abnahme dieses Maximalwerts nach 10 Minuten auf 46,5% beobachten, wobei die Kontraktilität wieder deutlich unterhalb des Bezugswerts liegt.

3.3 Bewertung der Gewebeprobe

Die ANP-Tiere zeigen makroskopisch alle übereinstimmend ein geschwollenes, ödematöses Pankreas. Es sind auch zahlreiche Kalkspritzer auf dem Pankreas und dem Mesenterium zu sehen. Die histologisch aufgearbeiteten Gewebeprobe werden lichtmikroskopisch beurteilt. Dabei lassen sich im Pankreas Hämorrhagien nachweisen. In dem exokrinen, azinären Gewebe des Pankreas ist ein granulocytäres Infiltrat anzutreffen, das mit einer partiellen Destruktion der Azini einhergeht. Weiter können im Pankreas Fettgewebsnekrosen dargestellt werden. Die typischen Befunde werden in den Abbildungen 13 – 15 dargestellt.

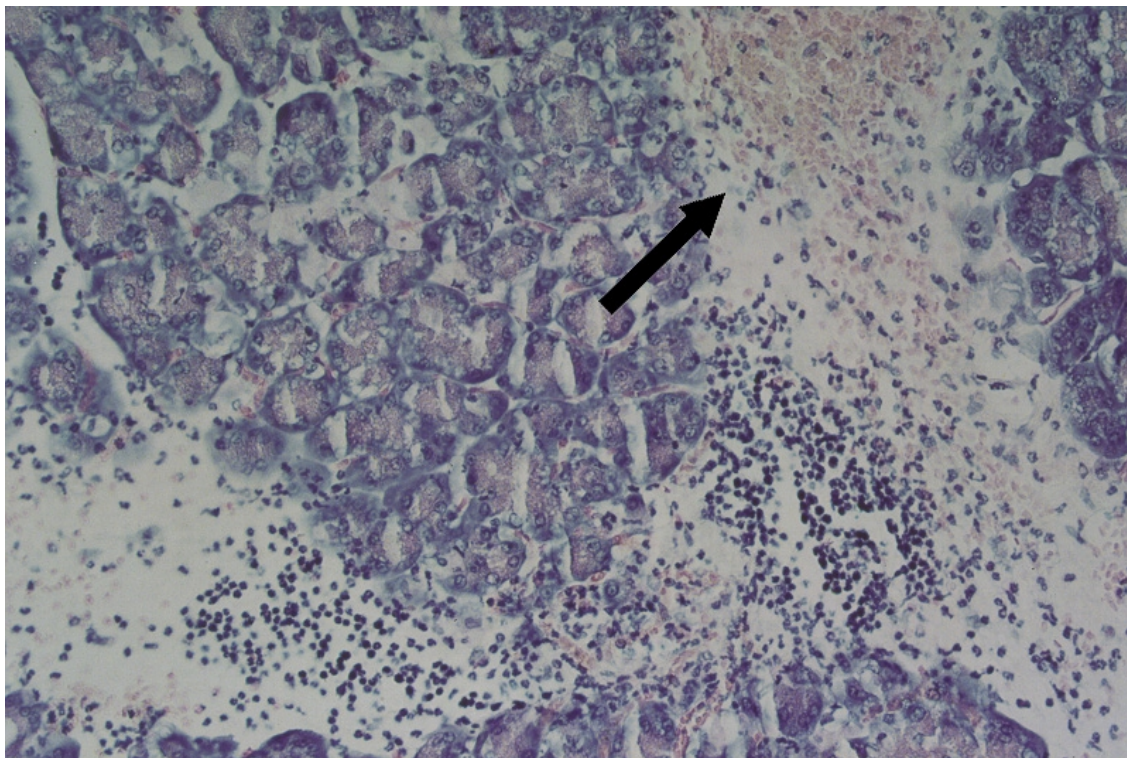


Abb. 26: Akut-nekrotisierende Pankreatitis — HE; x 55; Pfeil zeigt Hämorrhagie

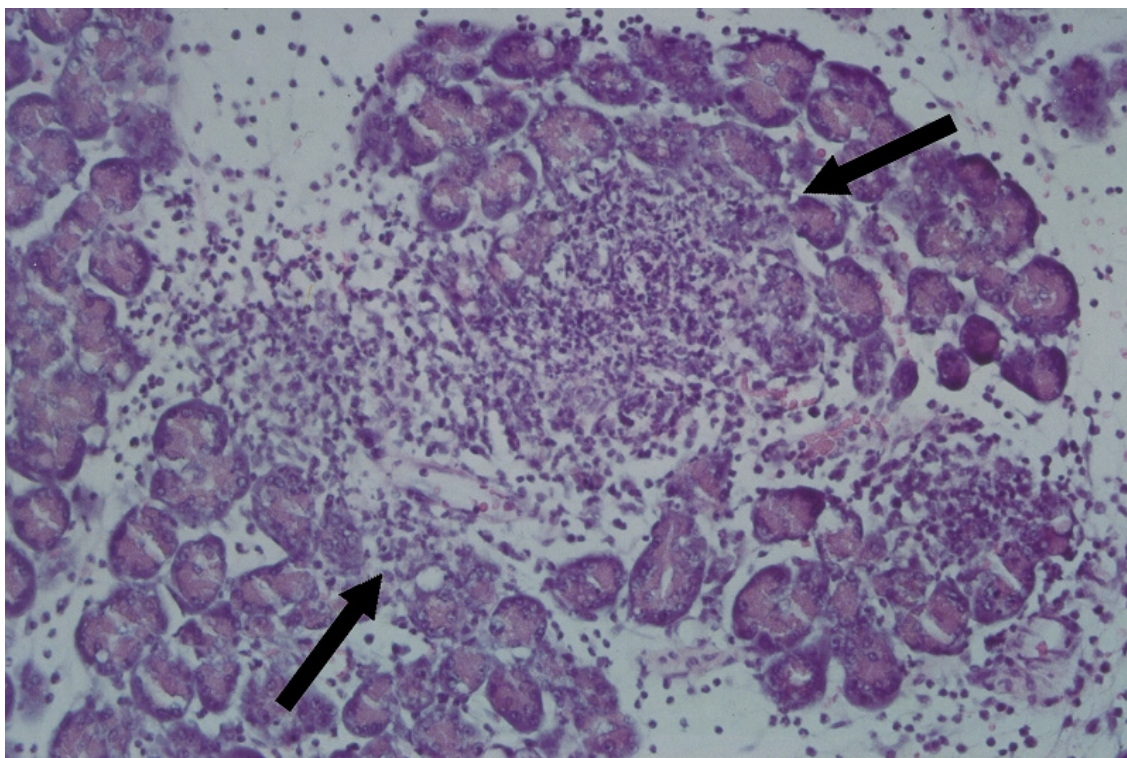


Abb. 27: Akut-nekrotisierende Pankreatitis — HE; x 55; Pfeile zeigen eine azinäre Nekrose mit granulocytärem Infiltrat

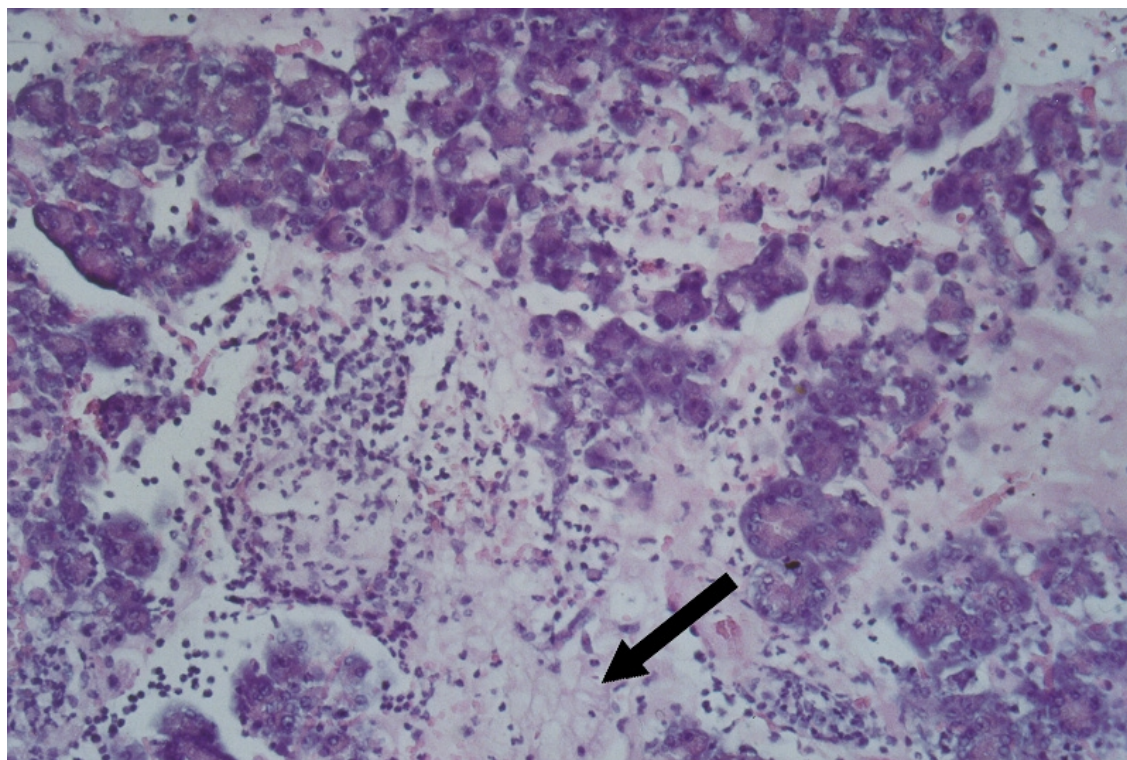


Abb. 28: Akut-nekrotisierende Pankreatitis — HE; x 55; Pfeil zeigt Fettgewebsnekrosen