

Zeitschrift für

# GASTROENTEROLOGIE

Offizielles Organ der  
Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten,  
Deutschen Gesellschaft für gastroenterologische Endoskopie,  
Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie

5. Aufl. Nr. 427 (24)

## INHALTSVERZEICHNIS

XXIV. BAND · 1986

### HEFT 1

Nachruf auf Prof. Dr. N. Henning . . . . .	1
II. Tagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber – German Association for the Study of the Liver (GASL), Göttingen, 31. 1./1. 2. 1986 Autorenreferate der Vorträge und Poster . . . . .	3–61

### HEFT 2

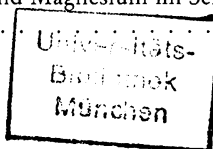
<i>A. L. Blum</i> : Hat die Form des Ulcus duodeni prognostische Bedeutung bei der Cimetidintherapie? Bericht über die Resultate einer schweizerischen Multizenterstudie . . . . .	71
<i>T. Lenz, Ch. Kölbl, P. Herzog und K.-H. Holtermüller</i> : Effekt von Somatostatin auf die durch Hyperkalzämie stimulierte Magensaft- und exokrine Pankreassekretion beim Menschen . . . . .	74
<i>N. Breuer, A. Ptok, H. Götze und H. Goebell</i> : Methodische Aspekte zur Anwendung des Wasserstoff (H <sub>2</sub> )-Atemtestes . . . . .	80
<i>R. Lorenz, U. Gulotta, K. Becker, P. Bottermann, G. E. Vogel und M. Classen</i> : Neue Beobach- tungen bei einem Fall von Cronkhite-Canada-Syndrom . . . . .	85
<i>G. Gerken, M. Manns, G. Hess, J. Slusarczyk und K. H. Meyer zum Büschenfelde</i> : Nachweis und Bedeutung von HBsAg-assoziierten Rezeptoren für polymerisiertes Humanserumalbumin bei akuter Hepatitis-B-Virus-Infektion . . . . .	93
<i>M. Büchler, P. Malfertheiner, C. Schoetensack, W. Uhl, W. Scherbaum und H. G. Beger</i> : Wertigkeit biochemischer und bildgebender Verfahren für Diagnose und Prognose der akuten Pankreatitis – Ergebnisse einer prospektiven klinischen Untersuchung . . . . .	100
<i>L. Lehr und J. R. Siewert</i> : Gallenwegschirurgie im Licht moderner endoskopischer und radiolo- gischer Techniken . . . . .	110



DEMETER VERLAG · D-8032 GRÄFELFING

## HEFT 3

<i>P. Enck</i> und <i>W. E. Whitehead</i> : Laktase-Defizit und Laktose-Malabsorption . . . . .	125
<i>W. Rösch</i> : Ungezielte Biopsie bei der Gastroskopie – PRO und CONTRA . . . . .	135
<i>V. Becker</i> : Ungezielte Biopsie bei der Gastroskopie – PRO . . . . .	136
<i>R. Ottenjann</i> : Ungezielte Biopsie bei der Gastroskopie – CONTRA . . . . .	139
<i>F. Paul</i> , <i>H. Neuhaus</i> , <i>J. Homann</i> , <i>W. Kamenisch</i> und <i>A. Eimiller</i> : Dosisvergleichsstudie mit Ranitidin zur Therapie und Prophylaxe des Ulcus duodeni . . . . .	141
<i>R. Gugler</i> : Editorial – Fortschritte in der Forschung zur Ulkustherapie? . . . . .	149
<i>P. Müller</i> , <i>H.-G. Dammann</i> und <i>B. Simon</i> : Telenzepin hemmt dosisabhängig die durch Scheinfütterung stimulierte menschliche Säure- und Speichelsekretion . . . . .	152
<i>M. Dastych</i> , <i>P. Ježek</i> und <i>M. Richtrová</i> : Der Einfluß einer Penicillamintherapie auf die Konzentration von Zink, Kupfer, Eisen, Kalzium und Magnesium im Serum und auf deren Ausscheidung im Urin . . . . .	157



## HEFT 4

<i>S. Scholtyssek</i> , <i>G. Allmendinger</i> , <i>E. Blaich</i> und <i>E. Schmid</i> : Jahreszeitliche Häufung von Ulcera duodeni – ein Mythos? . . . . .	175
<i>M. Wienbeck</i> und <i>M. Blasberg</i> : Wirkungen eines Enkephalin-Analogs auf die Motilität des Dün- und Dickdarms der Katze . . . . .	179
<i>D. Brachtel</i> und <i>E. Richter</i> : Das galaktosamin-induzierte akute Leberversagen des Meerschweinchens – Spontanverlauf und kontrollierte Versuchsbedingungen . . . . .	188
<i>D. Ullrich</i> , <i>U. R. Fölsch</i> , <i>M. Weigel</i> , <i>H. Zappel</i> und <i>M. Gabriel</i> : Choledochuszyste Typ I: Erfolgreiche endoskopische Ballon-Dilatation des distalen Gallenganges und des Sphincter Oddi . . . . .	195
<i>J. Freise</i> , <i>P. Melzer</i> , <i>F. W. Schmidt</i> und <i>L. Horbach</i> : Gabexat mesilat in der Behandlung der akuten Pankreatitis. Ergebnisse der hannoverschen multizentrischen Doppelblindstudie mit 50 Patienten . . . . .	200
<i>J. Mössner</i> , <i>W. Koch</i> , <i>W. Kestel</i> und <i>J. Schneider</i> : Dünndarmresorption von Folsäure, Glukose, Natrium und Wasser bei chronischer Pankreatitis . . . . .	212
<i>L. F. Hollender</i> , <i>J. Bahnini</i> , <i>J. C. Bedini</i> und <i>P. Valinos</i> : Chronische Pankreatitis – Drainage oder Resektion? . . . . .	218

## HEFT 5

<i>R. Münch</i> , <i>H. Bühler</i> , <i>R. Ammann</i> , <i>O. Kehl</i> , <i>M. Flepp</i> , <i>R. Lüthy</i> , <i>M. Vogt</i> und <i>W. Siegenthaler</i> : Gastrointestinale Beteiligung beim erworbenen Immundefizienz-Syndrom (AIDS) . . . . .	235
<i>H. G. Dammann</i> , <i>M. Rehner</i> , <i>Th. A. Walter</i> , <i>P. Müller</i> und <i>B. Simon</i> : Rioprostil 600 µg nocte: Ausgeprägte Hemmung der nächtlichen intragastralen Azidität des Menschen . . . . .	245
<i>K.-Fr. Sewing</i> : Editorial – Prostaglandine beim Ulkus? . . . . .	250
<i>P. Müller</i> , <i>B. Simon</i> et al.: Ulcus-ventriculi-Abheilung unter Enprostil, einem oral wirksamen Prostaglandin-E <sub>2</sub> -Analog: Eine direkte Vergleichsstudie mit Ranitidin . . . . .	252
<i>H.-G. Rohner</i> , <i>P. Müller</i> , <i>B. Simon</i> , <i>H. G. Dammann</i> et al.: Enprostil in der Akutbehandlung des Ulcus duodeni: Eine direkte Vergleichsstudie mit Pirenzepin . . . . .	257
<i>M. Schemann</i> , <i>M.-L. Siegle</i> , <i>H. Sahyoun</i> und <i>H.-J. Ehrlein</i> : Computer-Analyse der Darmmotilität: Wirkung von Cholezystokinin und Neurotensin auf die Kontraktionsformen des Jejunums . . . . .	262
<i>M. Pietsch</i> , <i>B. A. Brake</i> , <i>Th. F. Schulz</i> und <i>M. P. Dierich</i> : Antikörpertiter gegen <i>Bacteroides fragilis</i> bei M. Crohn-Patienten mit Fistelbildung erhöht . . . . .	269
<i>E. H. Farthmann</i> : Editorial – Endoskopische und chirurgische Verfahren in der Gastroenterologie: Risikobilanz oder Differentialindikation? . . . . .	276

## HEFT 6

<i>J. Purrmann, B. Miller und G. Strohmeyer:</i> Das erworbene Immundefekt-Syndrom (AIDS) und andere sexuell übertragbare Erkrankungen mit gastrointestinaler Manifestation . . . . .	291
<i>I. Sinn, M. Brummer und U. v. Gaisberg:</i> AIDS – Morbus Crohn als Fehldiagnose. Eine Kasuistik . . . . .	298
<i>R. Porschen, B. Miller und F. Borchard:</i> Hämorrhagische Kolitis als Folge eines Seifeneinlaufs. Eine Kasuistik . . . . .	302
<i>L. Meiners und K.-H. Holtermüller:</i> Primäres Karzinom der Appendix vermiformis. Fallbericht und Literaturübersicht . . . . .	308
<i>W. Blank und B. Braun:</i> Die Papillomatose der Gallenwege . . . . .	314
<i>W. H. Schraut:</i> Endorektale Mukosektomie, endorektaler ilealer Durchzug und ileoanale Anastomose . . . . .	320
<i>M. Wienbeck und P. Enck:</i> Langzeit-pH-Metrie des Ösophagus. Empfehlungen des Arbeitskreises Gastrointestinale Motilität zur EDV-gestützten Aufzeichnung und Auswertung . . . . .	328

## HEFT 7

<i>G. Lux, K. Knyrim, R. Scheubel und M. Classen:</i> Elektronische Endoskopie – Fasern oder Chips? . . . . .	337
<i>T. Frieling, M. Wienbeck, W. Berges, J. Wedershoven, J. Erckenbrecht, H. Lübke, F. Borchard und W. Feiden:</i> Familiäre Dysphagie . . . . .	344
<i>S. Witte, J. Langer und M. Stolte:</i> Über die Häufigkeit und Bedeutung der Perniziosa-Schleimhautkonstellation im Magen . . . . .	353
<i>J. Purrmann, B. Miller und G. Strohmeyer:</i> Zur Ätiologie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen . . . . .	357
<i>K. Friedrich und H. Henning:</i> Stellenwert der Laparoskopie in der Diagnostik der chronischen nichteitrigen destruierenden Cholangitis . . . . .	364

## HEFT 8

<i>J. R. Siewert, R. Ottenjann, K. Heilmann, A. Neiss und H. Döpfer:</i> Therapie und Prophylaxe der Refluxösophagitis. Ergebnisse einer Multizenterstudie mit Cimetidin. Teil I: Epidemiologie und Ergebnisse der Schubtherapie . . . . .	381
<i>H. G. Rohner, M. Wienbeck und die RAN 2-1-Studiengruppe:</i> Zwei oder eine Tagesdosis Ranitidin zur Behandlung der Refluxösophagitis? . . . . .	396
<i>A. S. Petrides und G. Strohmeyer:</i> Insulinresistenz bei Lebererkrankungen . . . . .	403
<i>G. Gronen, H. Dombrowski, G. Adler und H. Lorenz-Meyer:</i> Die differentialdiagnostische Abgrenzung der chronischen Pankreatitis zum Pankreaskarzinom an Hand klinischer, laborchemischer und diagnostischer Parameter. Beobachtungen an 174 Patienten über einen Zeitraum von 10 Jahren . . . . .	416
<i>P. Billmann, B. A. Volk, J. Schölmerich, K. Hasler und H. Wilms:</i> Lokale Lysetherapie bei thrombotischen Komplikationen des peritoneovenösen Shunts . . . . .	426
<i>R. Stockbrügger:</i> Editorial – Zur endoskopischen Entdeckung und Kontrolle der chronischen atrophischen Gastritis und der perniziösen Anämie . . . . .	430
<i>G. Börsch und C. Coenen:</i> Editorial – Jahreszeitliche Häufigkeitsschwankungen bei Ulcera duodeni: Fakt, Artefakt, Fiktion? . . . . .	434

## HEFT 9

41. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, gemeinsam mit der 18. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologische Endoskopie, Hannover, 2.–4. Oktober 1986 Kurzfassungen der Poster . . . . .	447–601
--	---------

## HEFT 10

<i>N. Soehendra</i> : Editorial – Zur Frage der Sklerosierungsmittel bei der Behandlung von Ösophagusvarizen . . . . .	603
<i>K. A. Metz, J. Erhard, E. Gross und K. Donhuijsen</i> : Zur Wirkung unterschiedlicher Sklerosierungsmittel auf den Rattenösophagus . . . . .	605
<i>P. Müller, H.-G. Dammann und B. Simon</i> : Effekte von FCE 20700, einem oral wirksamen Prostaglandin-E <sub>2</sub> -Analogon, auf das menschliche Magenschleimhautepithel . . . . .	612
<i>K. Hartmann, H. Nekarda, H. Menge und E. O. Riecken</i> : Gastrointestinale Störungen bei Arthritis psoriatica . . . . .	618
<i>M. Kurowski und H.-G. Reim</i> : Metabolische Interaktionen zwischen Cimetidin, Ranitidin und Amitriptylin/Chlordiazepoxid . . . . .	627
<i>D. Rosemeyer, P. Brackmann, H. de Boer, J. Freitag, D.-K. Koblitz und K. Müller</i> : 1000 Pancreolauryl-Tests: Beurteilung von Sensitivität, Spezifität und Verwendbarkeit in der klinischen Routine . . . . .	635
<i>V. E. Eysselein, J. R. Reeve und G. Eberlein</i> : Cholezystokinin – Genstrukturen und molekulare Formen im Gewebe und Blut . . . . .	645

## HEFT 11

<i>H. Dukat, K. Dumke, F. Niedobitek und G. Volkheimer</i> : Vergleichende Untersuchungen zum IgE-Gehalt der Magenschleimhaut bei verschiedenen Gastritisformen . . . . .	667
<i>M. Al-Mofarreh, M. Al-Moagel-Alfarag, T. Ashoor und F. Shadoochy</i> : Duodenalvarizen. Bericht über 13 Fälle . . . . .	673
<i>H. Menge, G. Stange und H. Murer</i> : Funktionelle Charakterisierung luminaler Enterozytenmembranen atrophischer Dünndarmschleimhaut mittels isolierter Bürstensaum-Membranen . . . . .	681
<i>K. Ziegler, Th. Karavias, H. Menge und E. O. Riecken</i> : Intraoperative Dünndarmspiegelung zur endoskopischen Abtragung von Dünndarmpolypen beim Peutz-Jeghers-Syndrom . . . . .	687
<i>R. Riepl, T. G. Jenssen, A. Revhaug, P. G. Burhol, K.-E. Gierchksy und P. Lehnert</i> : Der Anstieg von Cholezystokinin im Plasma während eines durch <i>Escherichia-coli</i> -Endotoxin induzierten Schocks beim Schwein . . . . .	691
<i>E. Lauer, M. Stolte, H. Zirngibl, Ch. Gebhardt und P. O. Schwille</i> : Ultrastruktur der Langerhansschen Inseln nach Langzeitverschluß des Pankreasgangsystems . . . . .	700
<i>T. Frieling, H. Lübke, H. J. Trampisch und M. Wienbeck</i> : Editorial – pH-Metrie im Verdauungstrakt – Probleme bei der Datenanalyse . . . . .	709

## HEFT 12

<i>I. Szelenyi und S. Postius</i> : Weitere Beweise für die durch Aluminiumhydroxid induzierte Gastroprotektion in der Ratte . . . . .	717
<i>W. Bornschein, F. Staber und G. Buttermann</i> : Endoskopischer intragastraler Wasserstoffnachweis . . . . .	722
<i>M. Butters, R. Bittner, Th. Scheunert, V. Schusdziarra und H. G. Beger</i> : Resorption und hormonelle Reaktion in der perioperativen Phase nach enteraler Glukosegabe . . . . .	732
<i>G. Gerken, L. S. Weilemann, N. Börner, H. P. Dienes, M. Manns, G. Hess, W. Dippold und K.-H. Meyer zum Büschenfelde</i> : Akute Schwangerschaftsfettleber. Ein Fallbericht zur Differentialdiagnose schwangerschaftsassoziierter Lebererkrankungen . . . . .	738
<i>R. Elfner, R. Gladisch, D. Schlauch, U. Feldmann und D. L. Heene</i> : Differentialdiagnose des Ikterus durch Kombination nichtinvasiver diagnostischer Maßnahmen in einer logistischen Diskriminanzanalyse . . . . .	745
<i>P. G. Lankisch, B. Lembcke, B. Göke und W. Creutzfeldt</i> : Therapie der pankreatogenen Steatorrhoe: Bietet der Säureschutz für Pankreasenzyme Vorteile? . . . . .	753
<i>B. Göke, H.-C. Fehmann, E. G. Siegel, U. R. Fölsch und W. Creutzfeldt</i> : Einfluß eines absorbierbaren Alpha-Glukosidasehemmers (BAY 0 1248) auf das endokrine und exokrine Rattenpankreas . . . . .	758

## Der Anstieg von Cholezystokinin im Plasma während eines durch Escherichia-coli-Endotoxin induzierten Schocks beim Schwein\*

RIEPL, R.<sup>1,3</sup>, JENSSEN, T. G.<sup>1</sup>, REVHAUG, A.<sup>2</sup>, BURHOL, P. G.<sup>1</sup>, GIERCHKSKY, K.-E.<sup>2</sup> und LEHNERT, P.<sup>3</sup>

Abteilung für Innere Medizin (Gastroenterologie)<sup>1</sup> und Chirurgie<sup>2</sup> des Universitätskrankenhauses Tromsø; Medizinische Klinik Innenstadt<sup>3</sup> der Universität München

### Zusammenfassung

Der Gastrointestinaltrakt ist der Produktionsort zahlreicher Peptidhormone. Da der Darm während eines lang anhaltenden generalisierten Kreislaufschocks schwer in Mitleidenschaft gezogen wird, ist das Verhalten der gastrointestinalen Hormone dabei von Interesse. In der vorliegenden Untersuchung wurden bei 18 anästhesierten Schweinen Schockzustände erzeugt, um erstmals Aufschlüsse über die Veränderungen der Plasmaspiegel von Cholezystokinin (CCK) zu erhalten. Je 6 Schweine (Gruppe I und II) wurden durch eine 2stündige intravenöse Infusion einer subletalen Dosis von Escherichia-coli-Endotoxin einem generalisierten Kreislaufschock ausgesetzt. 6 von ihnen (Gr. II) wurden zuvor unter Belassung eines kleinen Dünndarmrestes proximal und distal der Papilla Vateri gastroenteroektomiert. Den restlichen 6 Schweinen (Gr. III) wurde mittels einer arteriellen Blutung ein schwerer hämorrhagisch-hypovolämischer Schock über einen Zeitraum von 150 Min. zugefügt.

Gegen Ende der 2stündigen Endotoxininfusion stiegen die Plasmakonzentrationen von CCK in der Aorta (Gr. I u. II), der V. portae (Gr. I u. II), der V. cava superior (Gr. I) und der V. jugularis interna (Gr. I) signifikant ( $p < 0,05$ ) an. Bei Gruppe II war auch in der V. cava superior eine – wenn

auch nicht signifikante – CCK-Erhöhung festzustellen. Die CCK-Konzentrationen in der V. jugularis interna wurden lediglich bei der Gruppe I bestimmt. Beim hämorrhagischen Schock (Gr. III) blieben demgegenüber die Plasmaspiegel von CCK unverändert. Die innerhalb einer Gruppe jeweils synchron aus den verschiedenen Blutgefäßen entnommenen Plasmaproben zeigten untereinander keine signifikanten Unterschiede.

Da die CCK-Konzentrationen im Plasma beim hämorrhagischen Schock unverändert blieben, kann die Freisetzung von CCK nach Verabreichung von E. coli – Endotoxin nicht durch den allgemeinen Schockzustand bedingt sein. Das durch das Endotoxin freigesetzte CCK scheint nicht aus dem Gastrointestinaltrakt zu stammen, wie die Untersuchungen an den gastroenteroektomierten Tieren zeigen. Da die Plasmakonzentrationen von CCK in der V. jugularis interna nicht von denen der anderen Gefäße differieren, kommt das ZNS als wesentliche Quelle ebenfalls nicht in Frage. Somit bedürfen der Herkunftsort wie auch der nähere Freisetzungsmechanismus von CCK durch E. coli – Endotoxin der weiteren Klärung.

*Schlüsselwörter:* Cholezystokinin, Endotoxinschock, hämorrhagischer Schock, Gastroenteroektomie, Schweine

\*) Herrn Prof. Dr. E. Buchborn zum 65. Geburtstag gewidmet

Manuskript eingegangen: 4. 4. 1986  
angenommen: 15. 7. 1986

Anschrift für die Verff.: Dr. med. R. Riepl, c/o Priv.-Doz. Dr. P. Lehnert, Med. Klinik Innenstadt der Universität, Ziemssenstr. 1, D-8000 München 2

(Plasma cholecystokinin increase in *Escherichia coli* endotoxin-induced shock in pigs)

### Summary

The gastrointestinal tract is the source of numerous peptide hormones. Since the gut will be altered severely during prolonged general circulatory low flow states, the reactions of the gut hormones are of great interest.

In this study 18 anesthetized pigs were put into shock states to get first informations about the changes of the plasma levels of cholecystokinin (CCK). 12 pigs (group I and II) were exposed to a general circulatory shock state by a 2-hr intravenous infusion of a sublethal dose of *Escherichia coli* endotoxin. 6 of them (gr. II) first received a gastroenterectomy apart from a small duodenal remnant proximal and distal to the papilla of Vater. The remaining 6 pigs (gr. III) suffered a severe hemorrhagic-hypovolemic shock over a 150-min period by arterial bleeding.

Plasma CCK increased significantly ( $p < 0.05$ ) in the aorta (gr. I, II), the portal vein (gr. I, II), the superior caval vein (gr. I), and the internal jugular vein (gr. I) at the end of the 2-hr endotoxin infusion. In group II, the rise of CCK levels in the superior caval vein was also marked, but insignificant.

The CCK-concentrations in the internal jugular vein were measured only in group I. By contrast, no changes in plasma CCK were seen in hemorrhagic shock (gr. III). Within each group plasma samples taken from the various blood vessels at identical time points showed no significant differences.

Since the plasma concentrations of CCK remained unchanged during hemorrhagic shock, the release of CCK by *E. coli* endotoxin is not due to the general circulatory low flow state. The CCK released by this endotoxin will not originate from the gastrointestinal tract, as the results of the gastroenterectomized animals indicate. The central nervous system as a major source may be excluded as well, because the plasma concentrations of CCK in the internal jugular vein did not differ from those in the other vessels. The origin and the exact release mechanism of CCK by *E. coli* endotoxin remain to be clarified.

*Key words:* Cholecystokinin, endotoxin shock, hemorrhagic shock, gastroenterectomy, pigs

Endotoxine gelangen auch unter physiologischen Bedingungen vom Darm über die Pfortader zur Leber, wo sie vom retikuloendothelialen System vollständig aus dem Pfortaderblut entfernt werden (1). Nach Polytraumata und schweren Schockzuständen sind sie dagegen auch im systemischen Kreislauf nachweisbar und können dann das klinische Krankheitsbild der Sepsis, bis hin zum irreversiblen Schock, hervorrufen (1, 2).

Im Tiermodell kann dieser Zustand durch systemische Endotoxininfusion erreicht werden. Dabei soll dem Intestinum eine entscheidende Rolle für die weitere Entwicklung des Krankheitsbildes zukommen (1, 3, 4). Der Darm ist darüber hinaus das Organ mit der größten und vielfältigsten Produktion von Peptidhormonen und Neurotransmittern (5, 6). Bisher liegen nur wenige Berichte über das Verhalten von gastrointestinalen Hormo-

nen im Endotoxinschock vor. Die Plasmaspiegel von Sekretin (7) und GIP (gastric inhibitory polypeptide) (8) änderten sich im Endotoxinschock beim Schwein nicht. Die Spiegel von Motilin fielen sogar ab (9). Demgegenüber wurde – ebenfalls beim Schwein – ein Anstieg von PP (pancreatic polypeptide), Somatostatin, Insulin (8, 10) und VIP (vasoactive intestinal polypeptide) (7, 10) beobachtet. Wie *Revhaug* et al. (10) durch Untersuchungen an gastroenteroektomierten Tieren zeigen konnten, stammte das freigesetzte VIP fast ausschließlich aus dem Gastrointestinaltrakt.

Aufgrund dieser Ergebnisse und der bisher fehlenden Daten über das Verhalten von Cholezystokinin (CCK) wurde in der vorliegenden Studie der Einfluß von *Escherichia coli*-Endotoxin auf die Plasmaspiegel dieses Hormons in verschiedenen Gefäßgebieten sowohl bei belassenem Gastroin-

testinaltrakt als auch nach Gastroenteroektomie untersucht. Da VIP nur während des Endotoxinschocks, nicht jedoch im hämorrhagischen oder kardiogenen Schock freigesetzt wurde (12, 13), bestimmten wir die CCK-Konzentrationen auch im hämorrhagischen Schock.

## Methodik

Die Untersuchungen wurden an 18 Hausschweinen (23–42 kg) beiderlei Geschlechts aus einer nordnorwegischen Zucht durchgeführt. Das Tiermodell wurde bereits im Detail vorgestellt (8, 10, 14, 15).

Nach einer 20stündigen Fastenperiode bei freiem Zugang zu Wasser wurde eine Intubationsnarkose mit Halothan® (Hoechst, Frankfurt a. M., FRG) – Lachgas über das gesamte Experiment durchgeführt. Zur kardiovaskulären Überwachung wurde ein Extremitäten-EKG fortlaufend abgeleitet und der systolische Blutdruck über einen in der Aorta descendens liegenden Swan-Ganz-Katheter mit Hilfe eines Vielkanalschreibers (Beckman 5411B, Beckman Instruments Inc., Ill.) kontinuierlich registriert. Außerdem wurde über diesen Katheter die Körperkerntemperatur gemessen. Ein über eine Zystostomie in der Blase platzierter Foley-Katheter ermöglichte die Bestimmung der Diurese. Da Vorversuche einen stetigen Abfall der Blutzuckerspiegel ergaben, wurden mittels einer Infusionspumpe 10 ml/kg/h einer 5 %igen Glukoselösung in 0,9 % NaCl unter Blutzuckerkontrollen in eine Ohrvene infundiert. Zur Blutentnahme wurde jeweils ein Silikonkatheter über die linke V. jugularis interna in die V. cava superior und nach einer linksseitigen subkostalen (Gr. I u. III) bzw. einer medianen Laparotomie (Gr. II) über eine periphere Milzvene in die V. portae eingeführt.

Den Fragestellungen entsprechend wurden die Versuchstiere in 3 gleich große Gruppen eingeteilt.

**Gruppe I:** Endotoxininfusion bei belassenem Verdauungstrakt (n=6;  $28 \pm 2$  kg)

Hierbei wurde zusätzlich Blut über den in der Aorta descendens liegenden Swan-Ganz-Katheter und über einen in die rechte V. jugularis interna eingeführten Silikonkatheter abgenommen. Inner-

halb einer Überwachungsperiode von 2 Stunden nach Katheterinsertion stabilisierten sich Herzfrequenz, Blutdruck und Urinausscheidung. Danach (Zeitpunkt „0“) wurde mit Hilfe eines Perfusors eine subletale Dosis von 0,5 mg/kg/h E. coli-Endotoxin (Lipopolysaccharid B., E. coli 026:B6, Difco lab., Detroit, Mich.) in eine Ohrvene bis zur 120. Minute infundiert.

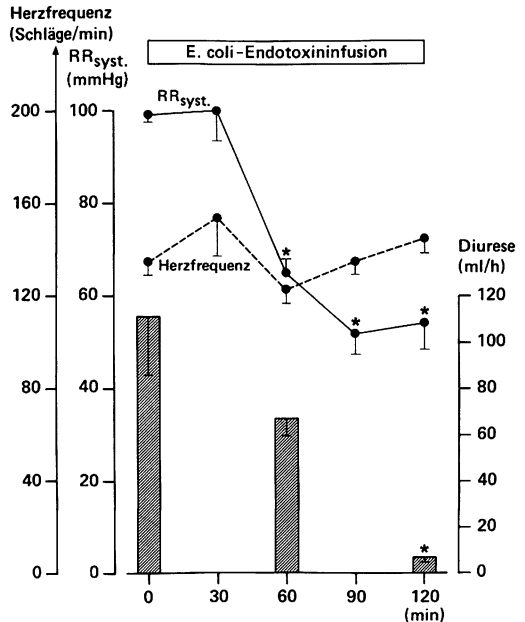


Abb. 1: Herzfrequenz, Blutdruck und Diurese ( $\bar{x} \pm$  SEM) während der 2stündigen E. coli-Endotoxininfusion bei belassenem Verdauungstrakt (Gruppe I; n = 6). Die markierten Werte (\*) unterscheiden sich signifikant ( $p < 0,05$ ) vom entsprechenden Wert zum Zeitpunkt 0

**Gruppe II:** Endotoxininfusion nach Gastroenteroektomie (n=6;  $30 \pm 1$  kg)

Auch hier wurden Blutproben aus der Aorta descendens entnommen, jedoch kein Katheter in die V. jugularis interna gelegt. Nach medianer Laparotomie wurde eine Gastroenteroektomie vom Ösophagus, proximal der Kardialia, bis zum Kolon, proximal der pelvirektalen Umschlagsfalte des Peritoneums, durchgeführt. Ein Duodenalrest (3 cm proximal und 5 cm distal der Papilla Vateri) mußte belassen werden, um eine ausgedehnte Gewebstraumatisierung (Gallengangs- und Pankreasteilresektion, Abpräparation vom Retroperitoneum) zu vermeiden. Der Duodenalstumpf wurde beidseits verschlossen und über einen Foley-Katheter drainiert. Die Operation (kein meßbarer operativ be-

dingter Blutverlust; ca. 50 ml Blut dürften mit dem Resektat entfernt worden sein) dauerte ca. 40 min und wurde 2 h vor dem Zeitpunkt 0 begonnen, von dem an, wie in Gruppe I, die E. coli-Endotoxininfusion eingeleitet wurde.

**Gruppe III:** Kreislaufwirksame Blutung (n = 6;  $38 \pm 2$  kg)

In dieser Gruppe wurde zusätzlich ein großlumiger Silikonkatheter über die linke A. femoralis in die A. iliaca communis eingeführt. Nach der 2stündigen Stabilisierungsphase wurde durch raschen großvolumigen Blutentzug ( $675 \pm 52$  ml) in den ersten 15 Minuten innerhalb von 30 Minuten ein signifikanter Blutdruckabfall induziert, der durch weitere kleinere Blutentnahmen bis zur 75. Minute beibehalten wurde (RR systolisch zwischen 60 und 75 mm Hg). Durchschnittlich wurde den Tieren ein Gesamtvolumen von  $1043 \pm 148$  ml Blut entnommen.

Die exakte Lage der Katheter in den jeweiligen Blutgefäßen wurde röntgenologisch kontrolliert. Am Ende der Experimente wurden die Tiere durch eine hochprozentige Kaliumchloridinfusion ad exitum geführt.

Während der Stabilisierungsphase und im anschließenden Versuchszeitraum wurden ½stünd-

lich Blutproben über die beschriebenen Katheter entnommen und in eisgekühlte Glasröhrchen gefüllt. Für die Plasmagewinnung (16) wurde ein Zusatz von  $10 \mu\text{mol}$  EDTA und 1000 KIU Trasylol® (Bayer, Leverkusen, FRG) pro ml Blut verwendet. Die Zentrifugation erfolgte bei  $4^\circ\text{C}$  mit 1500 G für 15 min. Das gewonnene Plasma wurde in 1 ml-Portionen bei  $-28^\circ\text{C}$  tiefgefroren. Die Plasmaspiegel von CCK wurden mit einem von *Burhol et al.* (17) entwickelten Radioimmunoassay gemessen, der eine untere Nachweisgrenze von 8 pmol/l aufweist. Das infundierte Endotoxin zeigte bis zu Konzentrationen, wie sie in den Infusionslösungen enthalten waren, keinerlei unspezifische Kreuzreaktion mit dem CCK-Antikörper. Außerdem wurden Leukozyten, Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (Hk), Elektrolyte ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ), Amylase, Transaminasen, Glukose, Blutgase und die Körperkerntemperatur fortlaufend bestimmt.

Für die statistischen Analysen fanden der Vorzeichen-Rangtest von *Wilcoxon* bei paarigen und der U-Test von *Wilcoxon*, *Mann & Whitney* bei ungepaarten Beobachtungen Anwendung. Zweiseitig getestet wurde ein Unterschied von  $p < 0,05$  als statistisch signifikant gewertet. Alle angegebenen Zahlenwerte stellen den Mittelwert  $\pm$  SEM dar.

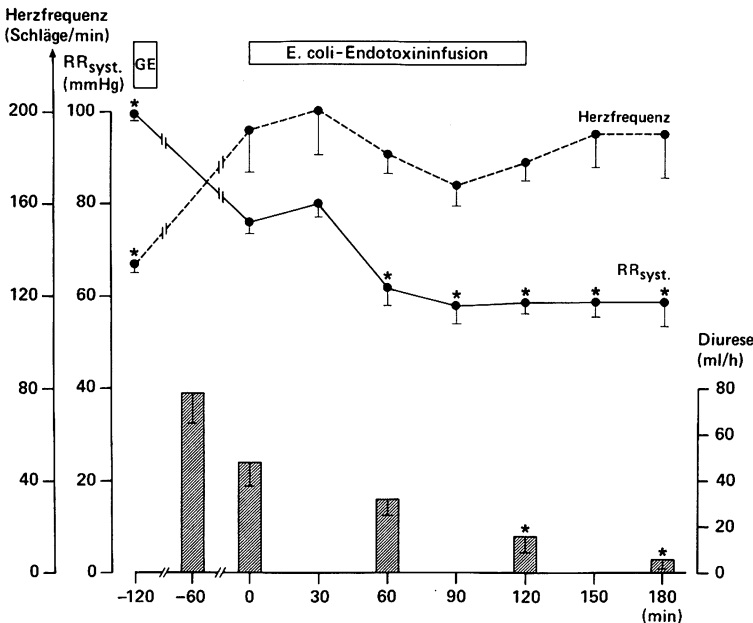
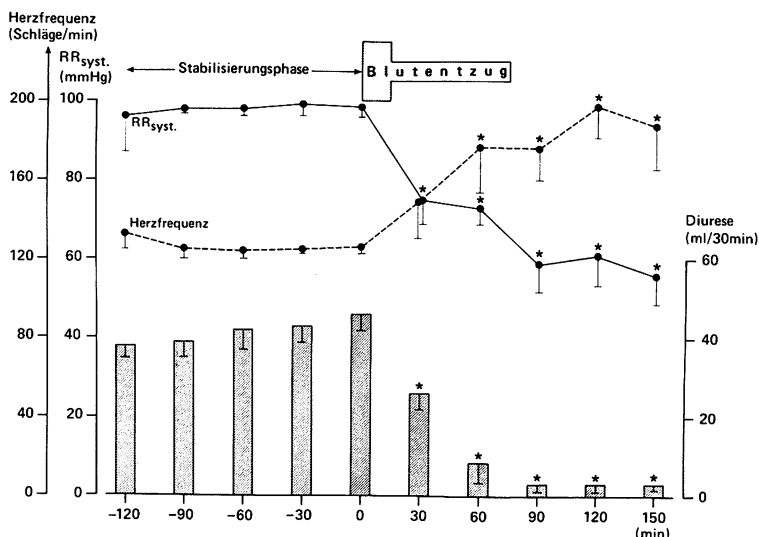


Abb. 2: Herzfrequenz, Blutdruck und Diurese während der 2stündigen E. coli-Endotoxininfusion bei Z.n. Gastroenteroektomie (GE) (Gruppe II; n = 6). Statistische Angaben wie in Abb. 1



Abb. 3: Herzfrequenz, Blutdruck und Diurese während der 2stündigen Stabilisierungsphase und nach großvolumigem Blutentzug bzw. sich anschließenden kleineren Blutentnahmen (Gruppe III; n = 6). Statistische Angaben wie in Abb. 1



## Ergebnisse

### Kardiovaskuläre Parameter

Blutdruck, Herzfrequenz und Urinausscheidung blieben in den Gruppen I und III während der gesamten Stabilisierungsphase unverändert (Abb. 1 und 3). In Gruppe II verursachte die Gastroenteroektomie einen signifikanten Abfall des Blutdruckes und einen Anstieg der Herzfrequenz. Beide Parameter kehrten zwar nicht mehr auf die Ausgangswerte zurück, der Blutdruck blieb aber auf einem, wenn auch niedrigeren, die Herzfrequenz auf einem höheren Niveau über eine Stunde vor Beginn der Endotoxininfusion konstant. Die Urinausscheidung war dabei auf knapp 50 ml/min nicht signifikant vermindert (Abb. 2).

Sowohl in Gruppe I als auch in Gruppe II fiel der Blutdruck 60 min, die Diurese 120 min nach Beginn der Endotoxininfusion signifikant ab. Die Herzfrequenz stieg nach 30 min vorübergehend leicht an und pendelte sich dann wieder auf die Ausgangswerte ein (Abb. 1 und 2). In Gruppe III kam es 30 min nach dem initialen Blutentzug zu einem signifikanten Abfall von Blutdruck und Diurese bei gleichzeitigem Anstieg der Herzfrequenz (Abb. 3). Durch weiteren Entzug von kleineren Blutmengen von der 15. bis zur 75. Minute wurde der Schockzustand aufrechterhalten (RR systolisch zwischen 60 und 75 mm Hg).

### Klinisch-chemische Parameter

In Gruppe I und II stieg das Hb 30 min nach Beginn der Endotoxininfusion geringgradig, aber signifikant an (1,4 bzw. 0,6 g/100 ml). Die parallel damit einhergehende Hk-Erhöhung (ca. 10 %) war nur in Gruppe II statistisch eindeutig. Im Gegensatz dazu zeigte sich in Gruppe III in der 90. Minute ein Hb- (0,8 g/100 ml;  $p < 0,05$ ) und Hk-Abfall (ca. 10 %;  $p < 0,1$ ). Sowohl in Gruppe I als auch in Gruppe II fielen die Leukozyten von der 30. Minute an bis zum Ende der Endotoxininfusion auf 20 bzw. 17 % der Ausgangswerte ab ( $p < 0,05$ ). In der Gruppe III wurde demgegenüber ab der 60. Minute nach Beginn des Blutentzuges ein geringer, nicht signifikanter Anstieg der Leukozyten registriert.

In allen 3 Gruppen schwankten die Elektrolytkonzentrationen im Serum ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ) nur gering. Die Blutzuckerwerte zeigten unter Glukosesubstitution eine gleichbleibende bis leicht abfallende Tendenz und die Blutgasanalysen ließen gegen Experimentende eine teilkompensierte metabolische Azidose erkennen. Die Körperkern-temperatur erhöhte sich in Gruppe I und II während der Endotoxininfusion in der 90. Minute um 0,5 bzw. 0,7° C ( $p < 0,05$ ). Die übrigen gemessenen Parameter blieben unverändert.

### Cholezystokinin

In der Gruppe I (belassener Verdauungstrakt) fand sich am Ende der Endotoxininfusion (120.

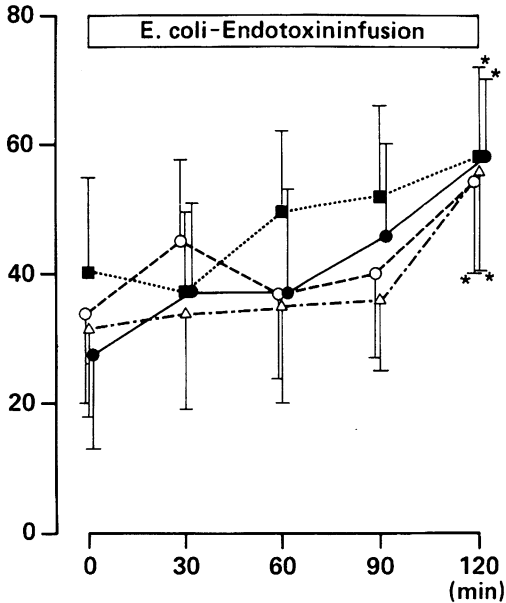
**Plasma-CCK  
(pmol/l)**


Abb. 4: Der Einfluß von *E. coli*-Endotoxin auf die Plasmaspiegel von CCK in der Aorta (■ . . . ■), der V. cava superior (○ - - ○), der V. jugularis interna (△ . . . △) und der V. portae (● — ●) bei belastetem Verdauungstrakt (Gruppe I; n = 6). Statistische Angaben wie in Abb. 1

Minute) ein signifikanter Anstieg der Plasmaspiegel von Cholezystokinin in der Aorta descendens, der V. portae, der V. cava superior und der V. jugularis interna (Abb. 4).

Die vorausgegangene Gastroenteroektomie (Gr. II) führte zu keinem signifikanten Abfall der Plasmaspiegel von CCK in der Aorta, der V. portae und der V. cava superior. Am Ende der Endotoxininfusion (120. Minute) waren in diesen Gefäßen die CCK-Werte in gleichem Ausmaß wie in Gruppe I, wenn auch nicht signifikant, erhöht (Abb. 5). In der 180. Minute war ein weiterer, jetzt signifikanter Konzentrationsanstieg in Aorta und V. portae zu beobachten. Die CCK-Konzentrationen in der V. jugularis interna wurden in dieser Gruppe nicht bestimmt.

Demgegenüber blieben die Plasmaspiegel von CCK bei der Gruppe III (kreislaufwirksame Blutung) in der V. portae und in der V. cava superior während eines hämorrhagischen Schocks über 150

min unverändert bei 40 pmol/l (Abb. 6). Blutproben aus der Aorta und der V. jugularis interna wurden bei diesen Versuchen nicht abgenommen.

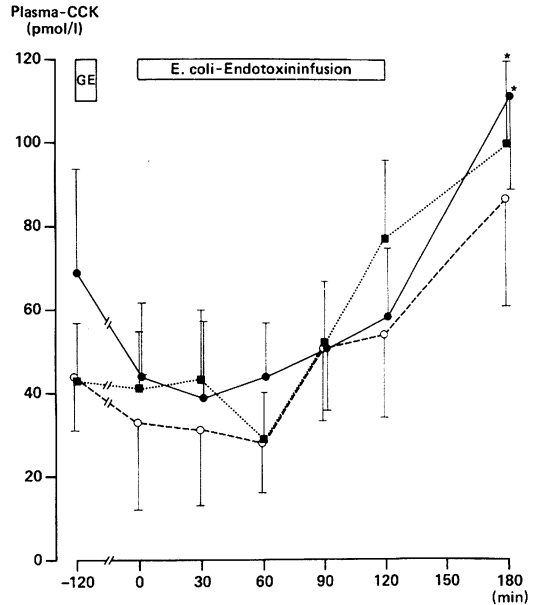


Abb. 5: Der Einfluß von *E. coli*-Endotoxin auf die Plasmaspiegel von CCK in der Aorta (■ . . . ■), der V. cava superior (○ - - ○) und der V. portae (● — ●) bei Z.n. Gastroenteroektomie (GE) (Gruppe II; n = 6). Statistische Angaben wie in Abb. 1

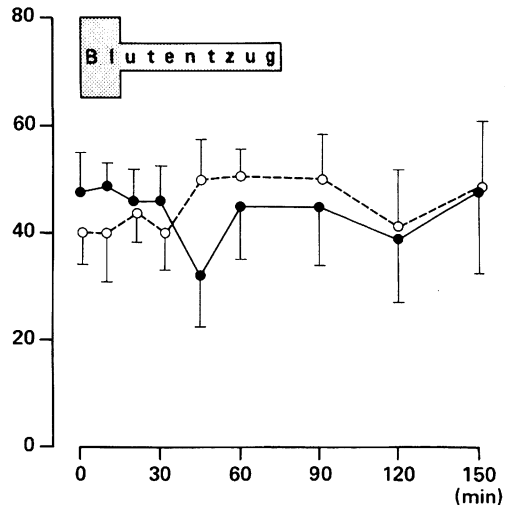
**Plasma-CCK  
(pmol/l)**


Abb. 6: Der Einfluß eines kreislaufwirksamen Blutentzuges (Gruppe III; n = 6) auf die Plasmaspiegel von CCK in der V. cava superior (○ - - ○) und in der V. portae (● — ●). Statistische Angaben wie in Abb. 1

Die innerhalb einer Gruppe jeweils synchron aus den verschiedenen Blutgefäßen entnommenen Plasmaproben zeigten untereinander keine signifikanten Konzentrationsunterschiede.

### Diskussion

Blutdruck, Herzfrequenz und Diurese blieben in den Gruppen I und III während der Stabilisierungsphase, verglichen mit den Ausgangswerten, unverändert. Bei Gruppe II (Z. n. Gastroenteroektomie) kam es postoperativ zu einem Blutdruckabfall und zu einem Anstieg der Herzfrequenz. Beide Parameter stabilisierten sich schon kurz nach dem Eingriff und blieben auf einem, wenn auch niedrigeren (Blutdruck) bzw. höheren Niveau (Herzfrequenz), über eine Stunde vor Beginn der Endotoxininfusion konstant. Eine Verlängerung der Stabilisierungsphase ließ deshalb keine Rückkehr auf die Ausgangswerte und auch keinen weiteren Abfall der Parameter erwarten. Somit erscheinen uns die Voraussetzungen für die Erzeugung der Schockzustände bei allen 3 Gruppen gegeben.

Während der 2stündigen intravenösen *E. coli*-Endotoxininfusion entwickelten sich in Gruppe I (belassener Verdauungstrakt) und in Gruppe II (Z. n. Gastroenteroektomie) die Zeichen eines subletalen hypodynamischen Endotoxinschocks (ausgeprägter Blutdruckabfall bei gleichbleibender Herzfrequenz mit stark eingeschränkter Diurese). Bei den Tieren der Gruppe III (kreislaufwirksame Blutung) waren demgegenüber die Charakteristika des hämorrhagischen Schocks zu beobachten.

Der rasche und ausgeprägte Leukozytenabfall in den Gruppen I und II ist ein typisches Kriterium für die Wirksamkeit der Endotoxininfusion (18). Der leichte Leukozytenanstieg bei den Tieren im hämorrhagischen Schock (Gr. III) kann im Sinne einer akuten Streßreaktion gedeutet werden. Die vorübergehende Erhöhung von Hb und Hk in der 30. Minute bei Gruppe I und II läßt auf einen transvasalen Flüssigkeitsverlust in den Extravasalraum durch Endotoxinschädigung der Gefäßendothelien schließen (19). Eine methodische Beeinflussung der CCK-Bestimmungen läßt sich aus dieser geringen Hk-Erhöhung (ca. 10 %) nicht ableiten. Das gilt auch für den geringen Abfall des

Hk (ca. 10 %) bei den Tieren im hämorrhagischen Schock.

Der für den CCK-RIA verwendete Antikörper erfaßt CCK-39, CCK-33 und CCK-8 und zeigt keine Kreuzreaktivität mit Gastrin, Sekretin und VIP und eine nur sehr geringe (0,4 %) mit VIP (17). Somit ist eine ausreichende Spezifität gegeben. Die Sensitivität (untere Nachweisgrenze 8 pmol/l) entspricht ebenfalls den Erfordernissen. Eine unspezifische Interferenz des infundierten *E. coli*-Endotoxins mit dem Assay konnte ausgeschlossen werden.

Die Plasmaspiegel von CCK stiegen bei den Tieren, die eine Endotoxininfusion erhielten (Gr. I u. II), signifikant an, während sie durch den hämorrhagischen Schock (Gr. III) unbeeinflusst blieben. Deshalb muß die Freisetzung von CCK durch das *E. coli*-Endotoxin selbst hervorgerufen worden sein. Die schockbedingte Minderperfusion (3, 20) mit nachfolgenden Nekrosen der Darmschleimhaut (21), einem Produktionsort von CCK (22), scheidet als Ursache der endotoxinbedingten CCK-Erhöhung deshalb aus. Eine wesentliche, durch das Endotoxin selbst bedingte Freisetzung von CCK aus der Darmschleimhaut liegt ebenfalls nicht vor, da auch nach Gastroenteroektomie ein vergleichbarer CCK-Anstieg zu beobachten war. Der belassene Duodenalrest dürfte dabei quantitativ nicht bedeutend sein. Diese Annahme wird durch die Ergebnisse von *Rehfeld* (22) und *Polak* et al. (23) gestützt, nach denen sich Duodenum und Jejunum bezüglich ihres Gehalts an extrahierbarem CCK bzw. CCK-produzierenden Zellen nicht unterscheiden. Demgegenüber wiesen das Ileum nur ca. 50 % und das Kolon weniger als 5 % an CCK-haltigen Zellen auf. Unter Berücksichtigung der Länge der entsprechenden Darmabschnitte beim Schwein (ca. 20-30 cm Duodenum, ca. 300-350 cm Jejunum und Ileum, ca. 80-100 cm Kolon; eigene Beobachtungen) ist der Anteil des belassenen Duodenalrests (8 cm) am CCK-Gehalt des gesamten Gastrointestinaltrakts mit kleiner als 5 % anzunehmen. Gegen den Darm als bedeutenden Freisetzungsort von CCK während des Endotoxinschocks spricht auch, daß sich sowohl in Gruppe I als auch in Gruppe II die Konzentrationen von CCK in der V. portae zu identischen Zeitpunkten nicht von denen in der V. cava superior und in der Aorta unterschieden.

Außerdem konnte nach Gastroenteroektomie kein signifikanter Abfall der Plasmaspiegel von CCK beobachtet werden. Demnach dürfte der Gastrointestinaltrakt nicht den Hauptanteil zu dem im Blut zirkulierenden CCK beitragen. Diese Annahme wird allerdings durch die kurze Beobachtungszeit und die kleine Fallzahl stark eingeschränkt.

CCK-39 und verschiedene Spaltprodukte (CCK-33, CCK-8, CCK-4) wurden in größeren Mengen (bis 2400 pmol/g frischem Gewebe) nicht nur aus Dünndarmextrakten, sondern auch aus Extrakten vom Neocortex von Säugern isoliert, wobei der Anteil von CCK-8 an der Gesamtimmunoreaktivität überwog (22, 24-26). Das ZNS scheint jedoch als maßgeblicher Ursprungsort des endotoxininduzierten Anstieges von CCK im Plasma nicht in Frage zu kommen, da sich die Konzentrationen in der V. jugularis interna (Gr. I) nicht von denen in den anderen Gefäßgebieten unterscheiden. Es ist allerdings nicht auszuschließen, daß die endotoxinbedingte Freisetzung von CCK zu gering war, um einen Konzentrationsanstieg in der V. jugularis interna erfassen zu können.

CCK ist im Plasma zum Teil an Proteine gebunden (17). Inwieweit eine Verdrängung von CCK aus Proteinbindungen durch das Endotoxin direkt oder indirekt erfolgt, ist spekulativ. Die metabolische Azidose kann hierfür nicht herangezogen werden, da sie auch beim hämorrhagischen Schock auftritt und dort die CCK-Spiegel unverändert blieben.

Die bisher am selben Tiermodell vorliegenden Ergebnisse weisen kein uniformes Verhalten anderer gastrointestinaler Peptidhormone auf. Während die Plasmakonzentrationen von PP, Somatostatin, und Insulin bei beiden Schockformen (8, 13) anstiegen, blieben die von GIP (8, 10) und Sekretin (7) im endotoxininduzierten Schock unverändert und waren nur im hämorrhagischen Schock geringgradig erhöht (13). Demgegenüber vermindern

sich die Motilin-Spiegel in beiden Schockzuständen (9, 27). Wie CCK stieg auch VIP nur im Endotoxinschock an (7, 11, 12). Das freigesetzte VIP stammte jedoch fast ausschließlich aus dem Gastrointestinaltrakt (10). Insgesamt lassen die Ergebnisse eine CCK-Freisetzung durch eine allgemeine zellschädigende Wirkung des Endotoxins unwahrscheinlich erscheinen.

Da hohe Dosen von E. coli-Endotoxin den renalen Blutfluß in den Versuchen von *Kirkebo* und *Tyssebotn* (19) verminderten und CCK zum größten Teil durch die Nieren eliminiert wird (28), wäre ein Anstieg aufgrund einer verminderten Elimination zu diskutieren. Die unveränderten CCK-Spiegel im hämorrhagischen (Gr. III) und im kardiogenen Schock (eigene Beobachtung), bei denen die Diurese ebenfalls erheblich eingeschränkt war, sprechen jedoch dagegen. Zudem konnten *Lygren* et al. (7) und *Revhug* et al. (13) bei beiden Schockformen am selben Tiermodell keinen eindeutigen Anstieg von Sekretin, das ebenfalls von den Nieren eliminiert wird (28, 29), beobachten. Deshalb kann die eingeschränkte Nierenfunktion für den CCK-Anstieg bei den vorliegenden Untersuchungen nicht verantwortlich gemacht werden.

*Zusammenfassend* läßt sich feststellen, daß der Anstieg der Plasmaspiegel von CCK durch das E. coli-Endotoxin selbst und nicht über die Auslösung eines Kreislaufschocks verursacht wird. Der zugrundeliegende Mechanismus wie auch der Herkunftsort des CCK bleiben offen.

Unsere besondere Anerkennung für die geleistete technische Assistenz gilt *Jorunn Hansen, Aase Lund Bendikssen, Eli Berg, Jan A. Reitan* und *Nina Vassvik*.

Die vorliegende Studie wurde vom Aakres Fond, Helga Sembs Fond, Norsk Råd til Bekjempelse av Fordøyelsessykdommer, Norsk Forening til Kreftens Bekjempelse, Landsforeningen mot Kreft und von der Norwegischen Gesellschaft für Wissenschaft und Humanität gefördert. Unser Dank gilt auch der Wilhelm Sander-Stiftung für die Unterstützung.

## Literatur

- 1 Fine J. The intestinal circulation in shock. *Gastroenterology* 1967; 52: 454-7.
- 2 DuPriest RW, Khaneja SC, Cowley RA. Acute cholecystitis complicating trauma. *Ann Surg* 1979; 189: 84-9.
- 3 Bashour FA, McClelland R. Splanchnic circulation in shock. *Gastroenterology* 1967; 52: 461-7.
- 4 Lillehei RC, Dietzman RH, Movsas S. The visceral circulation in shock. *Gastroenterology* 1967; 52: 468-71.

- 5 Bloom SR, Long RC. Radioimmunoassay of gut regulatory peptides. London, Philadelphia, Toronto, WB Saunders, 1982.
- 6 Polak J, Bloom SR. The hormones of the gastrointestinal tract. In: Duthie HL, Wormsley KG, eds. Scientific basis of gastroenterology; Churchill Livingstone, 1979.
- 7 Lygren I, Revhaug A, Burhol PG, Giercksky K-E. Portal and systemic plasma VIP and secretin during intravenous infusion of *Escherichia coli* endotoxin in pigs. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19: 1048-52.
- 8 Revhaug A, Lygren I, Lundgren T-I, Jorde R, Burhol PG, Giercksky K-E. Release of gastrointestinal peptides during *E. coli* endotoxaemia. *Acta Chir Scand* 1984; 150: 535-9.
- 9 Jenssen TG, Revhaug A, Burhol PG, Giercksky K-E, Lygren I. The origin and fall of plasma motilin during *Escherichia coli* endotoxin shock in pigs. *Acta Physiol Scand* 1985; 123: 399-404.
- 10 Revhaug A. Gastrointestinal peptides in low flow states (An experimental study in pigs). Thesis: University of Tromsø, 1985.
- 11 Revhaug A, Lygren I, Lundgren T-I, Anderson OK, Burhol PG, Giercksky K-E. Increased plasma levels of vasoactive intestinal polypeptide in pigs during endotoxaemia. *Eur Surg Res* 1985; 17: 75-82.
- 12 Revhaug A, Lygren I, Lundgren T-I, et al. Release of gastrointestinal hormones in cardiodepressive shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29: 371-4.
- 13 Revhaug A, Jenssen TG, Røkke O, Jorde R, Burhol PG, Giercksky K-E. Gastrointestinal peptide responses to severe upper gastrointestinal hemorrhage. *Acta Chir Scand* 1986; (in press).
- 14 Lundgren T-I, Revhaug A, Giercksky K-E. The pigs as an experimental animal - selection of animals, handling and housing requirements. *Scand J Clin Lab Invest* 1983; 43 (suppl. 164): 59.
- 15 Lundgren T-I, Anderson OK, Revhaug A, Aarbakke J, Giercksky K-E. A stable long-term cardiovascular experimental animal model using anaesthetized pigs. *Scand J Clin Lab Invest* 1983; 43 (suppl. 164): 60.
- 16 Burhol PG, Rayford PL, Jorde R, Waldum HL, Schulz TB, Thompson JC. Radioimmunoassay of plasma cholecystokinin (CCK), duodenal release of CCK, and immunoreactive plasma CCK components in man. *Hepatogastroenterology* 1980; 27: 300-9.
- 17 Burhol PG, Jenssen TG, Lygren I, Schulz TB, Jorde R, Waldum HL. Iodination with Iodo-Gen and radioimmunoassay of cholecystokinin (CCK) in acidified plasma, CCK release, and molecular CCK components in man. *Digestion* 1982; 23: 156-168.
- 18 Anderson OK, Revhaug A, Volden G, Lundgren T-I, Giercksky K-E. Lysosomal enzymes in neutrophils, mononuclear phagocytic cells and serum during *E. coli* endotoxin shocks in pigs. *Scand J Infect Dis* 1984; 16: 349-58.
- 19 Kirkebø A, Tyssebotn I. Renal blood flow distribution during *E. coli* endotoxin in dog. *Acta Physiol Scand* 1980; 108: 367-72.
- 20 Reynell P, Marus P, Chidsey C, Bradley S. Changes in splanchnic blood volume and splanchnic blood flow in dogs after hemorrhage. *Clin Sci* 1955; 14: 407-14.
- 21 Haglund U, Lundgren O. Intestinal ischemia and shock factors. *Fed Proc* 1978; 37: 2729-33.
- 22 Rehfeld JF. Immunochemical studies on cholecystokinin II. *J Biol Chem* 1978; 253 (11): 4022-30.
- 23 Polak JM, Bloom SR, Rayford PL, Pearce AGE, Buchan AMJ, Thompson JC. Identification of cholecystokinin-secreting cells. *Lancet* 1975; 2(II): 1016-1018.
- 24 Dockray GJ. Immunochemical evidence of cholecystokinin-like peptides in brain. *Nature (London)* 1976; 264: 568.
- 25 Hashimura E, Shimizu F, Nishino T, Imagawa K, Tateishi K, Hamaoka T. Production of rabbit antibody specific for amino-terminal residues of cholecystokinin octapeptide (CCK-8) by selective suppression of cross-reactive antibody response. *J Immunol Meth* 1982; 55: 375-87.
- 26 Muller JE, Straus E, Yalow RS. Cholecystokinin and its COOH-terminal octapeptide in pig brain. *Proc Natl Acad Sci* 1977; 74: 3035-7.
- 27 Jenssen TG, Revhaug A, Lundgren T-I, Burhol PG, Giercksky K-E, Vonon B. Plasma motilin during haemorrhagic shocks. *Ital J Gastroenterol* 1986; 18: 129-33.
- 28 Lehnert P, Stahlheber H, Forell MM, et al. Studies on the elimination of secretin and cholecystokinin with regard to the kinetics of exocrine pancreatic secretion. *Digestion* 1974; 11: 51-63.
- 29 Fahrenkrug J, Schaffalitzky de Muckadell OB, Holst JJ. Elimination of porcine secretin in pigs. *Clin Sci Mol Med* 1978; 54: 61-8.