

Aus dem Zentrum der Inneren Medizin des Klinikums der  
Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main

Medizinische Klinik I:

Gastroenterologie/Hepatology/Ernährungsmedizin

Leiter: Prof. Dr. med. S. Zeuzem

*Einfluss von Tilidin auf die Motilität des  
Sphinkter Oddi*

Inaugural – Dissertation

Zur Erlangung des

Doktorgrades der Medizin des Fachbereichs Humanmedizin der

Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Vorgelegt von

Dennis Rausch

aus Friedrichshafen

Frankfurt am Main, 2007

Dekan: Prof. Dr. J. Pfeilschifter

Referent: Prof. Dr. T. Wehrmann

Korreferent: Prof. Dr. M. Sachs

Tag der mündlichen Prüfung: 28.10.2008

Meinen Eltern



# Inhaltsverzeichnis

<b>I. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>1. Grundlagen</b>	<b>3</b>
1.1 Anatomie	3
1.2 Physiologie	5
1.3 Sphinkter Oddi Dysfunktion	6
1.4 Sphinkter Oddi Manometrie	9
1.5 Pharmakologie des Sphinkter Oddi	14
1.6 Pharmakologische Charakteristika von L-Tilidin und Pentazocin	18
<b>2. Fragestellung</b>	<b>20</b>
<b>II. Material und Methodik</b>	<b>21</b>
<b>1. Patienten</b>	<b>21</b>
<b>2. Endoskopische Manometrie des Sphinkter Oddi</b>	<b>22</b>
2.1 Untersuchungsablauf	22
<b>3. Erhebung der Messparameter</b>	<b>24</b>
<b>4. Statistik</b>	<b>25</b>
<b>III. Ergebnisse</b>	<b>26</b>
<b>1. Patienten</b>	<b>26</b>
<b>2. Auswirkungen von Pentazocin auf die Sphinkter Oddi-Motilität</b>	<b>27</b>
<b>3. Auswirkungen von Tilidin auf die Sphinkter Oddi-Motilität</b>	<b>30</b>
<b>4. Unerwünschte Wirkungen</b>	<b>31</b>
<b>IV. Diskussion</b>	<b>32</b>
<b>V. Anhang</b>	<b>35</b>
<b>1. Randomisierungsplan</b>	<b>35</b>
<b>2. Messergebnisse</b>	<b>36</b>
<b>3. Patienteninformation</b>	<b>37</b>
<b>4. Einverständniserklärung</b>	<b>39</b>
<b>VI. Literaturverzeichnis</b>	<b>41</b>
<b>Danksagung</b>	<b>52</b>
<b>Lebenslauf</b>	<b>53</b>
<b>Ehrenwörtliche Erklärung</b>	<b>54</b>

---

## Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Zeichnerische Darstellung der anatomischen Verhältnisse und der funktionell unterscheidbaren Strukturen im Bereich der Papilla Vateri</i>	<u>4</u>
<i>Abbildung 2: Taxonomie der Sphinkter Oddi Dysfunktion</i>	<u>6</u>
<i>Abbildung 3: Ansicht und Querschnitt eines Manometriekatheters</i>	<u>11</u>
<i>Abbildung 4: Schematische Darstellung der Auswertung einer Manometrie-kurve</i>	<u>12</u>
<i>Abbildung 5: Strukturformel von L-Tilidin</i>	<u>18</u>
<i>Abbildung 6: Strukturformel von Pentazocin</i>	<u>19</u>
<i>Abbildung 7: Schematische Darstellung einer Manometrie-Perfusionspumpe</i>	<u>24</u>
<i>Abbildung 8: Auswirkung von 50 mg Tilidin i.v. oder 30mg Pentazocin i.v. im Vergleich zu 0,9% Kochsalzlösung auf das manometrisch bestimmte basale Druckniveau des Sphinkter Oddi</i>	<u>27</u>
<i>Abbildung 9: Auswirkung von 50 mg Tilidin i.v. oder 30mg Pentazocin i.v. im Vergleich zu 0,9% Kochsalzlösung auf das manometrisch bestimmte phasische Druckniveau des Sphinkter Oddi</i>	<u>28</u>
<i>Abbildung 10: Aufzeichnung der Druckveränderungen am menschlichen Sphinkter Oddi während Kochsalzinfusion und 20 Minuten nach i.v.-Gabe von Pentazocin</i>	<u>29</u>

---

## Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1:</i>	<i>Differentialdiagnose des biliären Schmerzes</i>	<i>2</i>
<i>Tabelle 2:</i>	<i>Biliäre Symptomatik als Kriterium für die Diagnose Sphinkter Oddi Dysfunktion.</i>	<i>7</i>
<i>Tabelle 3:</i>	<i>Ursprüngliche Geenen-Hogan Klassifikation der Sphinkter Oddi-Dysfunktion</i>	<i>8</i>
<i>Tabelle 4:</i>	<i>Aktuelle Klassifikation der Sphinkter Oddi Dysfunktion</i>	<i>9</i>
<i>Tabelle 5:</i>	<i>Einfluss verschiedener Substanzen auf die Motilität des Sphinkter Oddi.</i>	<i>14</i>
<i>Tabelle 6:</i>	<i>Opioid-Rezeptoren und attribuierte Effekte ihrer Aktivierung</i>	<i>15</i>
<i>Tabelle 7:</i>	<i>Nebenwirkungen von Opioiden</i>	<i>16</i>
<i>Tabelle 8:</i>	<i>Wirkung verschiedener Opioide auf die Motilität des Sphinkter Oddi</i>	<i>17</i>
<i>Tabelle 9:</i>	<i>Ausschlusskriterien der Studie</i>	<i>22</i>
<i>Tabelle 10:</i>	<i>Demographische, klinische und manometrische Daten der untersuchten Patienten</i>	<i>26</i>

---

## Verzeichnis der Abkürzungen

<i>ERCP</i>	<i>Endoskopische retrograde Cholangiopankreatographie</i>
<i>BSOP</i>	<i>Basales Sphinkter Oddi Druckniveau</i>
<i>PSOP</i>	<i>Phasisches Sphinkter Oddi Druckniveau</i>
<i>PSOF</i>	<i>Phasische Sphinkter Oddi Frequenz</i>
<i>PSOD</i>	<i>Phasische Sphinkter Oddi Dauer</i>
<i>MMC</i>	<i>Migrierender myoelektrischer Komplex</i>
<i>NO</i>	<i>Stickstoffmonoxid</i>
<i>ASAT</i>	<i>Aspartat-Aminotransferase</i>
<i>AP</i>	<i>Alkalische Phosphatase</i>
<i>KM</i>	<i>Kontrastmittel</i>
<i>MAP</i>	<i>Arterieller Mitteldruck</i>
<i>i.v.</i>	<i>intravenös</i>



## **I. EINLEITUNG**

Das pathophysiologische Konzept der Sphinkter Oddi Dysfunktion ist erst in den achtziger Jahren des 20. Jahrhunderts zu klinischer Reife entwickelt worden. Obwohl weiterhin Anstrengungen zur Verbesserung der Klassifikation und Differenzierung unternommen werden, hat die klinische Medizin durch die assoziierten Diagnose- und Therapiemöglichkeiten bereits große Fortschritte in der Behandlung vormals als idiopathisch angesehener Verläufe gemacht [1]. Das gilt für den Bereich der akalkulösen Gallenerkrankungen genauso wie für die idiopathisch rekurrenden Formen der Pankreatitis.

In der Bundesrepublik Deutschland werden pro Jahr ungefähr 240.000 Menschen wegen biliärer Schmerzen behandelt [2], was unter anderem die volkswirtschaftliche Relevanz der Erkrankungen zeigt. Auch wenn Verlegungen durch Gallen- oder Gallenwegssteine den Großteil der Fälle verantworten, ist es gerade der fehlende Nachweis physikalischer Obstruktion, der Diagnostik und Therapie vor besondere Herausforderungen stellte und stellt. Insbesondere persistierende Beschwerden nach operativer Gallenblasenentfernung haben die Suche nach möglichen anderen Ursachen motiviert [3-7]. Bis zu 30% der diagnostizierten Pankreatitisfälle werden primär als idiopathisch eingestuft [8].

**Tabelle 1: Differentialdiagnose des biliären Schmerzes (mod. nach [2])**

Organ	Diagnosen	
Gallenblase	konkrementbedingt	Cholezystolithiasis akute Cholezystitis Gallenblasensludge Gallensteinileus
	akalkulös	akute akalkulöse Cholezystitis Gallenblasendyskinesie
extrahepatische Gallenwege	konkrementbedingt	Choledocholithiasis Mirizzi-Syndrom Bouveret-Syndrom
	akalkulös	Ascaris lumbricoides Gallenwegsanomalien Sphinkter Oddi Dysfunktion
intrahepatische Gallenwege		Gallenwegsanomalien
andere Organe/Systeme	Refluxösophagitis Ösophageale Motilitätsstörung Akute Gastritis Peptisches Ulkus Akute und chronische Pankreatitis Atypische Appendizitis Mechanischer Ileus Akute Enterokolitis Irritables Darmsyndrom Benigne oder maligne Tumoren des Colon ascendens oder transversum	Aortenaneurysma Mesenteriale Ischämie  Koronare Herzerkrankung Perikarditis Porphyrie  Vaskulitis Subphrenischer Abszess Leberabszess Virushepatitis Pleuropneumonie, Lungenembolie  Niereninfarkt, Nephrolithiasis Herpes zoster der Haut

Schon früh wurde angenommen, dass funktionelle oder strukturelle Störungen des an der Mündung des pankreatiko-biliären Gangsystem gelegenen Sphinkter Oddi biliäre Schmerzsymptomatik auslösen können [9-11]. Damals verfügbare Untersuchungsverfahren, u. a. bildgebende Ansätze wie die i.v. Cholangiografie oder direkte intraoperative Druckmessungen im Gallengangssystem (Radiomanometrie) ermöglichten jedoch keine verlässliche Beurteilung einer solcherart postulierten Sphinkter Oddi Dysfunktion.

Die Identifikation eines pathophysiologischen Korrelats wurde erst durch die Entwicklung der endoskopischen Manometrie möglich. Die Ergebnisse der nachfolgenden Forschungen haben zu einem wesentlich verbesserten Verständnis der Vorgänge am Sphinkterorgan geführt.

Unabdingbare Voraussetzung für valide Ergebnisse ist dabei der Ausschluss durch die Untersuchung selbst provozierter Artefakten. Die Aussagekraft der Sphinkter Oddi Manometrie, im Normalfall im Rahmen einer endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikografie (ERCP) vorgenommen, ist dabei vor allem durch Medikamente gefährdet, die regelmäßig zur Analgosedierung der Patienten eingesetzt werden. Viele dieser Substanzen, vor allem aus dem Bereich der Opioide, beeinflussen die Motilität des Sphinkter Oddi in relevantem Ausmaß.

Neben der Tauglichkeit zur Schaffung adäquater Untersuchungsbedingungen ist die Kenntnis des Einflusses einer Substanz auf den Sphinkter Oddi für alle Fragestellungen relevant, bei denen eine Obstruktion in diesem Bereich als nachteilig angesehen wird. Die Schmerztherapie bei Pankreatitis mag als prominentes Beispiel dieses Dilemmas gelten.

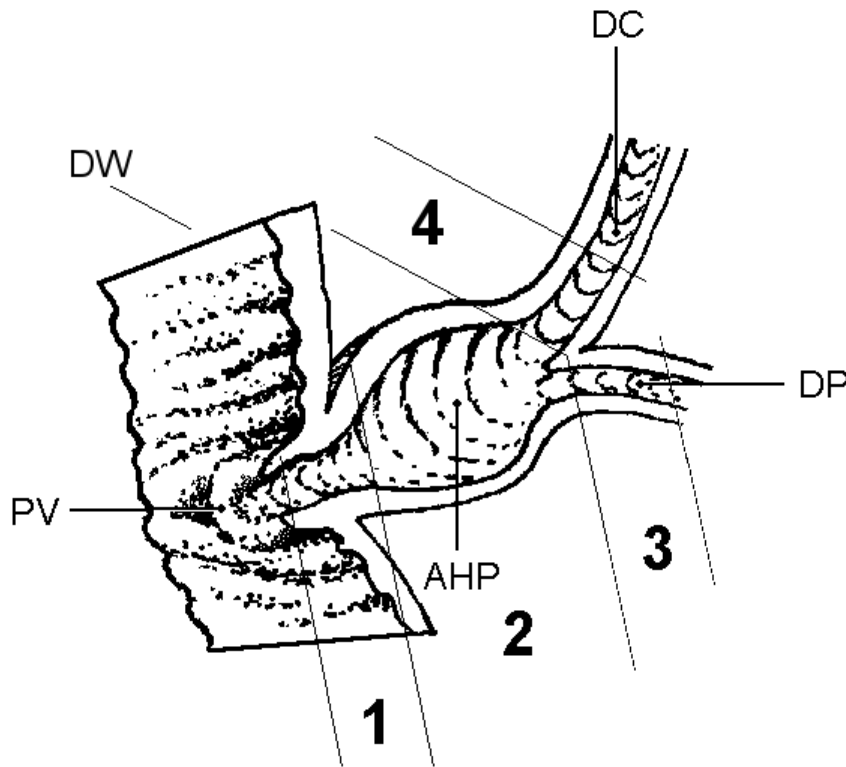
Die vorliegende Untersuchung soll erstmals die Eigenschaften des synthetischen Opioids L-Tilidin in dieser Hinsicht bewerten.

## 1. Grundlagen

### 1.1 Anatomie

Bereits 1654 beschrieb der englische Anatom *Francis Glisson* [12] in seiner Abhandlung über die Anatomie der Leber und der Gallenwege erstmals den *Musculus sphincter ampullae*. Dem jungen Medizinstudenten *Ruggero Oddi* wurde jedoch die Ehre zu Teil, ob seiner mehr als 200 Jahre später veröffentlichten Untersuchung [13] zum Namenspaten der klinischen Bezeichnung des Organs zu werden [14].

Das galleführende System kann unterteilt werden in intrahepatische Gallengänge mit dem anschließenden *Ductus hepaticus communis*, die Gallenblase und die ableitenden Gallenwege, in erster Linie dem *Ductus choledochus*. In 77% der Fälle mündet dieser gemeinsam mit dem *Ductus pancreaticus* an der *Papilla duodeni major* (klinische Bezeichnung *Papilla Vater*) in das Darmlumen. Als Variante findet sich eine getrennte Mündung des Pankreasganges, die *Papilla duodeni minor*. Meist findet sich vor dem Durchtritt durch die Darmwand eine Aufweitung des Ganges, die *Ampulla hepato-pancreatica* (klinisch *Ampulla Vater*) [15].



**Abbildung 1: Zeichnerische Darstellung der anatomischen Verhältnisse und der funktionell unterscheidbaren Strukturen im Bereich der Papilla Vateri (Eigene Abbildung)**

*DC = Ductus choledochus; DP = Ductus pancreaticus; DW = Duodenalwand; AHP = Ampulla hepatopancreatica; PV = Papilla duodeni major; 1 = M. sphincter papillae, 2 = M. sphincter ampullae; 3 = M. sphincter pancreaticus; 4 = M. sphincter choledochus*

Ein kompliziertes System von Mukosafalten durchzieht die Papillenöffnung und trägt zur Abdichtung des Sphinkters bei [16].

Die der Papille vorangehenden Anteile des Gangsystems werden von einem Sphinkterapparat aus glatter Muskulatur umschlossen, dem Musculus sphincter ampullae oder Sphinkter *Oddi*, dessen Ausläufer bis um die Enden des Ductus communis und des Ductus pancreaticus reichen. Sie werden auch als *M. sphincter pancreaticus* und *M. sphincter choledochus* bezeichnet, im Unterschied zu den *Mm. ampullae* und *papillae* [17]. Es finden sich sowohl zirkuläre als auch in Achtertouren verlaufende Faserzüge. Die Muskulatur umfasst die Ausführungsgänge auf einer Länge von 4-10 mm [18]. Der Sphinktermuskel ist morphologisch und entwicklungsgeschichtlich von der Duodenalwand autonom [19, 20].

Neben Fasern aus dem sympathischen und parasympathischen Nervensystem erreichen den Sphinkter *Oddi* auch non-adrenerge, non-cholinerge Efferenzen [21]. Ein kompliziertes Netzwerk verbindet ihn mit Ganglien und Plexus in Pankreaskopf, proxi-

malem Gastrointestinaltrakt, Gallenblase und den Öffnungen beider Ausführungsgänge [22, 23]. Afferente, schmerzleitende C-Fasern projizieren über mesenteriale und zöliakale Ganglien und das paravertebrale sympathische Gangliensystem bis ins Hinterhorn der Rückenmarkssegmente Th6-9, wo sie Anschluß an den Tractus spinothalamicus finden [24].

## 1.2 Physiologie

Der M. sphincter Oddi ist an der Regulation des Gallen- und Pankreassekretflusses beteiligt und damit Teil eines komplexen Systems des Verdauungsapparates. Eine weitere Aufgabe besteht darin, Eintritt von Duodenalflüssigkeit in die Gallengänge zu verhindern. Dadurch werden im Duktalsystem sterile Verhältnisse bewahrt [20, 25].

Der Muskel zeigt einen variablen Grundtonus, der das sogenannten Basale Sphinkter Oddi Druckniveau (basal sphincter of Oddi pressure, BSOP) erzeugt. Diesem überlagert findet man episodische Kontraktionen, die sich als Phasen erhöhten Druckes zeigen und an Hand ihrer Amplitude (phasic sphincter of Oddi pressure, PSOP), Frequenz (phasic sphincter of Oddi frequency, PSOF) und Dauer (phasic sphincter of Oddi duration, PSOD) charakterisiert werden.

Während das basale Druckniveau hauptsächlich für die Regulation des Gallen- und Pankreassekretabflusses von Bedeutung scheint [26], dienen die phasischen Kontraktionen wohl in erster Linie der Verhinderung des duodeno-duktalen Refluxes [22]. Darauf deutet auch die Koordination der phasischen Kontraktionen mit der maximalen Aktivität (Phase III) des migrierenden myoelektrischen Komplex (Migrating Motor Complex, MMC) des Duodenums hin [27-30].

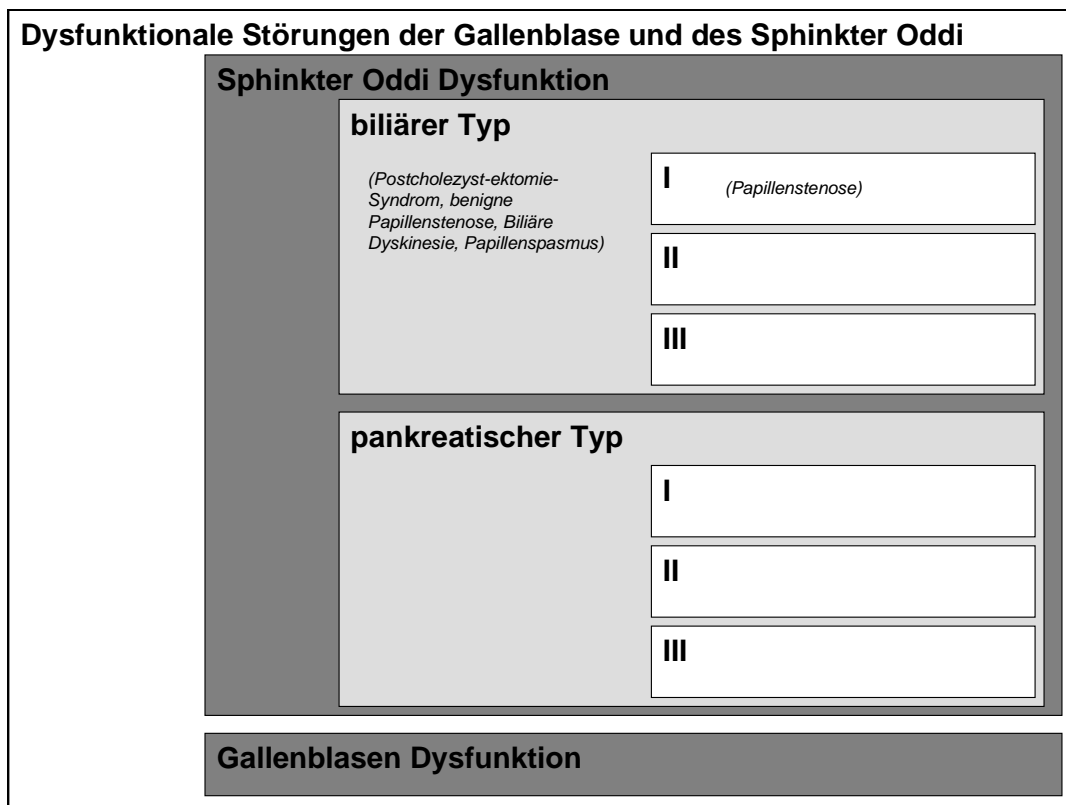
Der Einfluss mehrerer Transmittersubstanzen und Hormone auf die Motilität des Sphinkter Oddi konnte nachgewiesen werden [31-35]. Direkte Infusion von Cholecystokinin oder endogene Ausschüttung nach Nahrungsaufnahme führen sowohl zu einer Abnahme des basalen Druckniveaus wie auch der phasischen Kontraktionen, womit der Abfluss von Galle und Pankreassekret in das Duodenum erleichtert wird [22]. Möglicherweise sind für diese Wirkung intakte Verbindungen zur Gallenblase von Nöten [36]. Glucagon und Secretin verringern den BSOP [37]. Stickstoffmonoxid (NO) ist ein im gesamten Gastrointestinalbereich verbreiteter Transmitter, Es wird in den Nervenendigungen durch die NO-Synthase produziert und zeigt relaxierende Wirkung auf den Sphinkter Oddi [31, 38].

Inwiefern die verschiedenen Anteile des Sphinkter Oddi in ihrer Funktion unabhängig von einander sind, ist umstritten [17, 39]. Inzwischen hat sich gezeigt, dass

zumindest biliärer und pankreatischer Anteil des Muskels differierende Druckprofile zeigen können [40, 41].

### 1.3 Sphinkter Oddi Dysfunktion

Eine Vielzahl von Synonymen und überlappenden nosologischen Konzepten haben zu einer Ansammlung inkonsistenter Bezeichnungen für die hier zu beschreibende Entität geführt. In dieser Arbeit verwendete Begriffe und ihre Synonyme sind in Abbildung 2 wiedergegeben.



**Abbildung 2: Taxonomie der Sphinkter Oddi Dysfunktion (modifiziert nach [42])**  
*Begriffe in Klammern sind Synonyme der hier verwendeten Bezeichnungen*

Der Term umfasst sowohl funktionelle als auch strukturelle Beeinträchtigungen der Sphinkterfunktion. Obwohl die Störung der Sphinktermotilität auch mit herabgesetztem Tonus einhergehen kann, sind bisher nur hypertone Zustände mit relevantem Krankheitswert identifiziert worden.

Strukturelle Störungen stellen sich als Sklerosierungen und Fibrose des Sphinktergewebes dar, wahrscheinlich ausgelöst durch prolongierte Entzündung oder Läsionen bei wiederholtem Abgang von Gallensteinen [43]. Funktionelle Störungen sind vor

allem bei pathologisch erhöhtem BSOP gegeben, Veränderungen der phasischen Aktivität werden aber auch beobachtet.

Sowohl bei organisch fixierten als auch bei funktionellen Störungen kommt es zu einer Obstruktion des Gangsystems und Anstieg des hydrostatischen Druckes. Die beobachteten Schmerzen sind vermutlich durch dadurch hervorgerufene Spasmen und lokale Ischämien bedingt [18]. Durch die Obstruktion der Gangsysteme kann es darüber hinaus zur sekundären Schädigung der Leber oder des Pankreas kommen, nachweisbar durch Anstieg spezifischer Laborwerte.

Biliäre Schmerzen sind das unspezifische Leitsymptom der Sphinkter Oddi Dysfunktion, die nach Ausschluss anderer Schmerzursachen vermutet werden kann. Der Symptomenkomplex „biliärer Schmerz“ ist eine unspezifische Reaktion des Körpers auf viele unterschiedliche Pathologien mit ihrem Ursprung in der pankreatikobiliären Region und darüber hinaus. Im Gegensatz zum allgemeinen klinischen Begriff wurden für die Diagnose der Sphinkter Oddi Dysfunktion engere Kriterien definiert [42]:

**Tabelle 2: Biliäre Symptomatik als Kriterium für die Diagnose Sphinkter Oddi Dysfunktion.**

- Lokalisation im rechten Oberbauch oder im Epigastrium
- Episoden von > 30 min Dauer
- einmaliges oder häufigeres Ausreten in den letzten 12 Monaten
- Anhaltender Schmerz, der Alltagsbeschäftigungen verbietet oder zum Arztbesuch führt
- Fehlender Nachweis struktureller Veränderungen als Ursache

Eine Ausstrahlung in die rechte Schulter oder den Rücken ist häufig. Nahrungsaufnahme kann die Symptome auslösen. Übelkeit und Erbrechen sind häufige Begleitsymptome [44].

In der Vergangenheit hat sich herauskristallisiert, dass analog zur biliären Form der Sphinkter Oddi Dysfunktion auch der pankreatische Schenkel des Sphinkters pathologisch verändert sein kann [41]. Dabei können die Veränderung sowohl unabhängig [41, 45] als auch kombiniert auftreten [46-49]. Die pankreatische Sphinkter Oddi Dysfunktion äußert sich in Form von rezidivierenden Pankreatiden oder Episoden mit Pankreatitis-ähnlichen Schmerzen [50].

In einigen Fällen können sogar biliäre Symptome auf Veränderungen des Sphinkter pancreaticus hinweisen [51]. Bei vielen Patienten mit der Diagnose idiopathische

Pankreatitis konnte auf diese Art eine Ursache für die wiederkehrenden Beschwerden gefunden werden [48, 52, 53].

*Hogan* und *Geenen* haben 1988 eine klinische Klassifikation vorgeschlagen, an Hand derer das Vorgehen bei der Diagnostik und Therapie der Sphinkter Oddi Dysfunktion geplant werden kann ([54, 55], Tabelle 3).

**Tabelle 3: Ursprüngliche *Geenen-Hogan* („Milwaukee“) Klassifikation der Sphinkter Oddi-Dysfunktion**

Biliärer Typ	biliäre Symptomatik	Enzyme↑ (ASAT/AP)*	Gangdilatation DC > 12 mm	KM-Retention > 45min**
I	+	+	+	+
II	+	0	0	0
III	+	-	-	-
Pankreas Typ	pankreatische Symptomatik	Enzyme↑ (Amylase)*	Gangdilatation DP > 4,5mm	KM-Retention > 30 min**
I	+	+	+	+
II	+	+	-	-
III	+	-	-	-

*+* = vorhanden, *0* = mindestens einer der so markierten Befunde, *-* = fehlend. ASAT = Aspartat-Aminotransferase (GOT), AP = Alkalische Phosphatase. DC = Ductus choledochus, DP = Ductus pancreaticus. KM = Kontrastmittel; \*: bei 2 Bestimmungen; \*\*: Abflussdauer aus dem Gangsystem in Bauchlage übersteigt angegebenen Wert.

Für die aufwändige Bestimmung der Drainagezeit (Kontrastmittel-Retention, letzte Spalte) konnte inzwischen nachgewiesen werden, dass die Befunde stark variieren und regelmäßig auch bei asymptomatischen Individuen nach Cholezystektomie erhöht sind. Daher wird sie nicht mehr als relevantes Kriterium zur Identifikation von Sphinkter Oddi Dysfunktion betrachtet [56].

Die Gültigkeit der Klassifikation für Patienten mit Sphinkter Oddi Dysfunktion und Gallenblase in situ ist noch nicht ausreichend untersucht worden [57, 58]. Auch sind nicht alle Patienten eindeutig einer der ursprünglichen Gruppen der Klassifikation zuzuordnen [59]. So werden heute modifizierte Systeme verwendet, z. B. die Rome-II-Klassifikation [42].



**Tabelle 4: Aktuelle Klassifikation der Sphinkter Oddi Dysfunktion (nach [57, 60])**

Biliärer Typ	biliäre Symptomatik	Enzyme↑ (ASAT/AP)	Gangdilata-tion DC > 12 mm
I	+	+	+
II	+	+ entweder/ oder	+
III	+	-	-
Pankreas Typ	pankreatische Symptomatik	Enzyme↑ (Amylase)	Gangdilata-tion DP > 4,5mm
I	+	+	+
II	+	+ entweder/ oder	+
III	+	-	-

Abkürzungen wie in Tabelle 3.

## Epidemiologie

Die Sphinkter Oddi Dysfunktion wurde historisch zunächst bei Patienten gefunden, deren Beschwerden nach Cholezystektomie weiter bestanden. In dieser Population fand sich bei 14% der Patientinnen pathologische Motilität [61]. Inzwischen ist gezeigt worden, dass die typischen Veränderungen auch bei Menschen mit intakter Gallenblase nachweisbar sind [62-66]. Obwohl Sphinkter Oddi Dysfunktion bei Menschen jeden Alters und Geschlechts auftritt, sind Frauen im mittleren Lebensalter überdurchschnittlich häufig betroffen. In derselben Studie fanden *Drossmann et al* in den USA eine Prävalenz von 1,5% bei Patienten nach Cholezystektomie [67].

Sphinkter Oddi Dysfunktion als mögliche Ursache für idiopathische rezidivierende Pankreatitiden wird für 14,6% bis 33% der Fälle verantwortlich gemacht [1, 53, 68, 69].

## 1.4 Sphinkter Oddi Manometrie

Die Ende der sechziger Jahren von *McCune* sowie *Oi, Demling* und *Classen* etablierte endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) [70, 71] eröffnete der Erforschung der Papillenregion und der anschließenden Gänge völlig neue Möglichkeiten. Die Instrumentierung der Papilla duodeni mit unterschiedlichsten Kathetern hat sich als vielseitiger Ausgangspunkt für neue Techniken herausgestellt.

Nach ersten Versuchen mit Halbleitermanometern [72] verwendete *Nebel* 1975 zum ersten Mal ein Perfusionsmanometer zur Manometrie des Sphinkter Oddi [73]. Die Weiterentwicklung der Technik durch verschiedene Arbeitsgruppen begründete das Verfahren als Goldstandard für die Beurteilung der Sphinkter Oddi Motilität [74-79].

Die Wertigkeit von Mikrotransducer-Systemen bedarf weiterer Untersuchungen, es liegen aber bereits vielversprechende Ergebnisse vor [80, 81]. Vor allem in Hinblick auf

das Risiko der Postmanometrie-Pankreatitis stellt die Technik dank fehlender Perfusat-Belastung eine Alternative dar [82].

Zusammen mit der endoskopischen Sphinkterotomie, 1973 von *Classen* und *Demling* sowie *Kawai*[83] eingeführt, ist somit heute ein effektives Instrumentarium zur Diagnostik und Behandlung der Sphinkter Oddi Dysfunktion verfügbar.

### Indikation

In der klinischen Praxis herrscht breite Übereinstimmung darüber, dass der biliäre Typ II der Sphinkter Oddi Dysfunktion die Hauptdomäne der Manometrie darstellt [42, 57, 84]. Bei Typ I-Patienten ist allein durch das klinische Bild ausreichende Sicherheit für die Indikation einer Sphinkterotomie gegeben [85, 86]. Zeigen biliärer Typ II-Patienten pathologische Motilitätsmuster des Sphinkter Oddi, so ist bei ihnen eine Sphinkterotomie vielversprechend. Die Spezifität dieses Parameters konnte in mehreren Studien belegt werden [69, 87-91]. Für die Abklärung von Patienten mit biliärer Typ III-Dyskinesie liefert die Manometrie nur in einigen Fällen wertvolle Informationen, so dass sie in Hinblick auf die Risiken nur nach kritischer Abwägung zum Einsatz kommen soll.

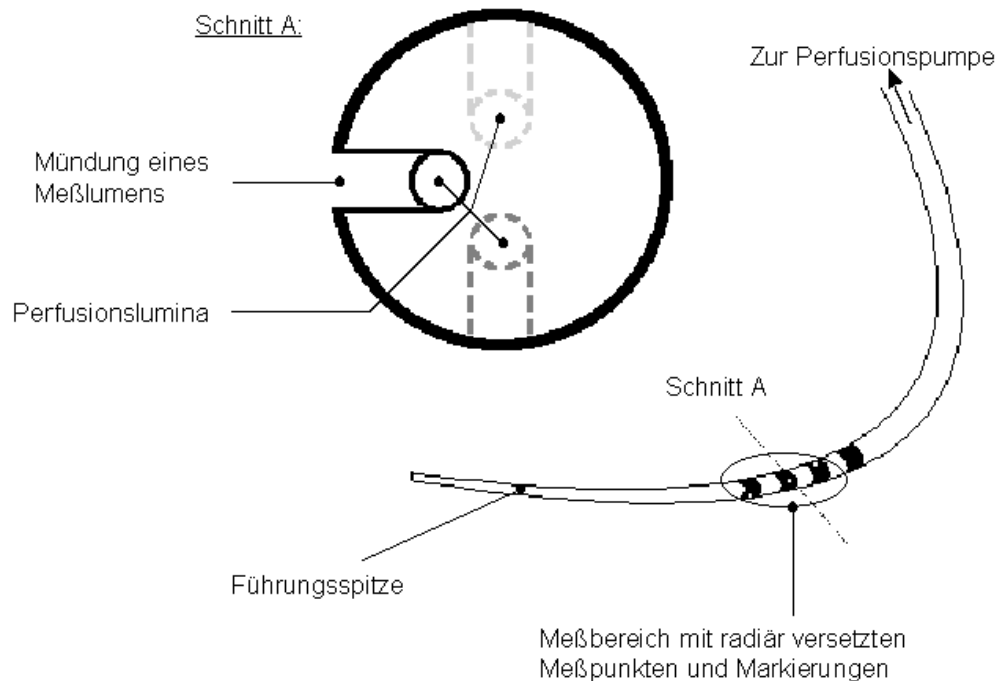
Aus ähnlichen Überlegungen heraus sollte die Untersuchung des pankreatischen Sphinkteranteils bis zum Vorliegen weiterer Ergebnisse nur im Rahmen von Studien erfolgen [92].

### Technik

Die Perfusionsmanometrie des Sphinkter Oddi wurde analog zur Manometrie der Speiseröhre entwickelt. Prinzipiell wird bei allen Perfusionsverfahren ein Messkatheter mit einer konstanten Flussrate eines Perfusats durchströmt. Druckänderungen im System, hervorgerufen durch Widerstandsschwankungen am distalen Ende des Messkanals, können mit geeigneten Druckwandlern am proximalen Ende gemessen werden. Das Ausmaß des Druckanstieges ist bei einem hypothetischen, nicht-elastischen Leitungssystem exakt proportional zur Stärke der Kontraktion. Je höher die Perfusionsrate und je niedriger die Compliance des Leitungssystems, desto akkurater die Messwerte [93-95]. Der Widerstand am Austritt der Messkapillare variiert mit dem Ausmaß und der Kraft der Okklusion durch die anliegende Struktur. Im Falle eines Hohlorgans wie dem Sphinkter Oddi korreliert diese mit der aktuellen Aktivität der Muskulatur.

Ein Arbeitsplatz für die Perfusionsmanometrie setzt ein komplettes ERCP-Labor voraus. Zusätzlich sind spezielle Perfusionskatheter, ein Perfusionssystem mit Pumpe, und ein Aufzeichnungsgerät notwendig. Im Falle digitaler Aufzeichnung besteht letzteres aus Analog-Digital-Wandlern (A/D-Wandler) und einem Computer mit Software, die die Darstellung und Auswertung der Messwerte übernimmt.

Ein typischer Katheter beinhaltet drei getrennte Lumen. Diese münden ca. 5 mm hinter der Spitze radiär versetzt im Abstand von 2 mm an den Messpunkten.

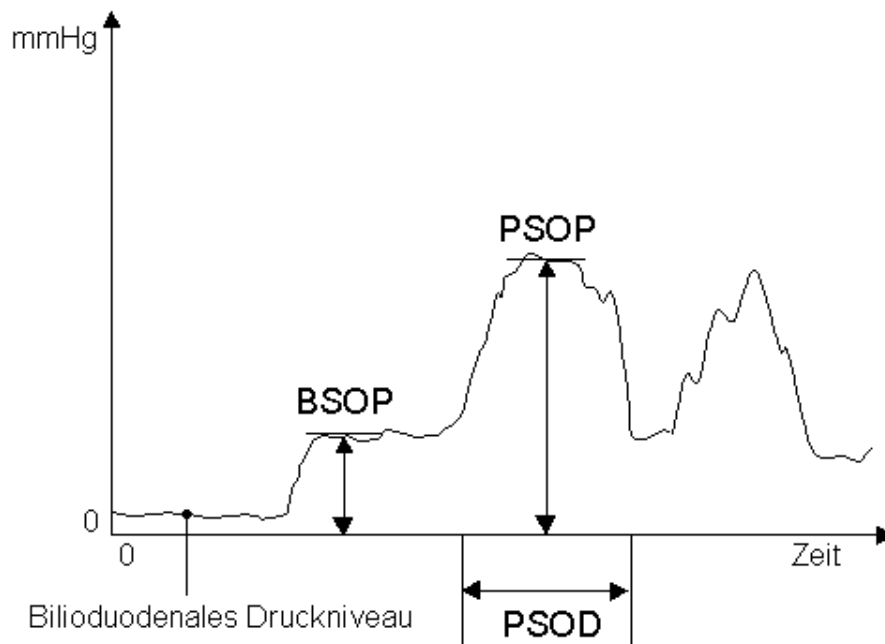


**Abbildung 3: Ansicht und Querschnitt eines Manometrikatheters**

Die Untersuchung der Motilität erfolgt, indem der bis in das jeweilige Gangsystem vorgeschobene Katheter schrittweise wieder herausgezogen wird und die bei der Passage des Sphinkters gemessenen Druckwerte als Funktion der Zeit kontinuierlich aufgezeichnet werden (sog. Durchzug). Je nach kanülierten Gang sollte ein Durchzug nicht mehr als 2 min (Ductus pancreaticus) bzw. 3 min (Ductus choledochus) dauern. Anhand der im Abstand von 1 mm an dem Katheter angebrachten Markierungen läßt sich über die Endoskopoptik die Lage des Katheters in Bezug auf das Ostium der Papille bestimmen, was zusammen mit der Analyse der zeitlichen Aufeinanderfolge von Druckveränderungen an den drei Messpunkten Aussagen über Länge und Position der Hochdruckzonen, also der aktiven Sphinktermuskulatur, erlaubt. Belässt man den

Katheter für einige Minuten in einer solchen Zone, lassen sich phasische Kontraktionen des Sphinkter Oddi nachweisen (stationäre Manometrie).

Aus diesen Messdaten werden Eckwerte abgeleitet, die die Sphinktermotilität beschreiben und zum interindividuellen Vergleich herangezogen werden können. Als Bezugspunkt für die Druckmessung dient der vor der Intubation der Papille gemessene intraduodenale Druck. Die Messwerte werden als arithmetisches Mittel der maximal drei Druckkurven bestimmt.



**Abbildung 4: Schematische Darstellung der Auswertung einer Manometriekurve.**  
*BSOP = basales Sphinkter Oddi-Druckniveau; PSOP = phasisches Sphinkter Oddi-Druckniveau; PSOD = phasische Sphinkter Oddi-Kontraktionsdauer; weitere Erläuterungen s. Text.*

Im Gallengangssystem findet sich ein geringfügig über dem Referenzpunkt liegender Druck, diese *bilioduodenale Druckdifferenz* beträgt im Normalfall zwischen 4-10 mmHg. Bei Durchführung eines Durchzugs lässt sich eine zwischen 6 und 10 mm lange Zone mit Drücken zwischen 5 und 30 mmHg nachweisen. In der Zeitspanne zwischen zwei phasischen Kontraktion lässt sich hier das *basale Sphinkter Oddi-Druckniveau (BSOP)* ableiten. Bei mehreren Durchzügen wird der höchste ermittelte Wert angegeben.

Bei der stationären Manometrie wird der Katheter für kurze Zeit in Position belassen. Es zeigen sich dann vier- bis siebenmal pro Minute phasenhafte Druckanstiege (*phasische Sphinkter Oddi-Frequenz, PSOF*). Sie dauern zwischen 2 und 7 Sekunden

(*phasische Sphinkter Oddi-Kontraktionsdauer, PSOD*), dabei wird die längste beobachtete Kontraktion gewertet. Das maximal erreichte Druckniveau der Kontraktionen beträgt zwischen 80 und 180 mmHg (*phasisches Sphinkter Oddi-Druckniveau, PSOP*) [96].

Wird der Ductus pancreaticus selektiv intubiert, lassen sich entsprechende Messwerte für den hier nachweisbaren Sphinkteranteil erheben, deren Betrag im wesentlichen dem der im biliären Anteil gemessenen entspricht, allerdings liegt die pankreatikoduodenale Druckdifferenz davon abweichend zwischen 8 und 14 mmHg.

Von den beschriebenen Werten kommt dem BSOP aus verschiedenen Gründen besondere Bedeutung zu. Anders als die anderen Variablen ist der Parameter konstant vorhanden und zeigt eine geringe Interuntersucher-Variabilität [55, 97]. Die erhobenen Messwerte sind bei aufeinanderfolgenden Untersuchungen reproduzierbar und ihre Bedeutung zur Abschätzung des potentiellen Erfolgs therapeutischer Eingriffe ist unumstritten [98, 99].

Die angegebenen Normwerte wurden durch Studien an gesunden Probanden ermittelt [55, 75, 78, 100, 101]. Abnormaler BSOP wird definiert als ein Druck über 40 mmHg [54, 57, 84, 102].

### Komplikationen

Die Sphinkter Oddi Manometrie ist ein invasives Verfahren mit vergleichsweise hoher Komplikationsrate. Über die typischen Gefahren der ERCP hinaus besteht vor allem ein erhöhtes Risiko für iatrogene Pankreatiden, darunter – wenn auch selten – schwere Verläufe [103-105]. In verschiedenen Studien ist das Auftreten quantifiziert worden. Die Angaben schwanken zwischen 3% und 17% der untersuchten Patienten [46, 102, 103, 106-110]. Gefährdet sind dabei vor allem Patienten, bei denen eine Kanüllierung des Ductus pancreaticus im Laufe der Untersuchung vorgenommen wird, und solche, die eine Pankreatitis in ihrer Vorgeschichte aufweisen [110]. Wie Versuche mit einem Aspirationskatheter nahe legen [111], ist hierfür möglicherweise die Überdehnung des Pankreasganges durch das Perfusat anzuschuldigen [84]. Die Einlage eines Stents in den Ductus pancreaticus stellt eine weitere Möglichkeit dar, die Komplikationsrate zu senken [112]. Dies gilt für alle Interventionen am bilio-pankreatischen Gangsystem, auch solche die nicht den pankreatischen Anteil des Untersuchungsgebietes betreffen [113-115]. Mehrere Studien deuten darauf hin, dass das erhöhte Pankreatitisrisiko überwiegend Patienten-assoziiert ist und nur im geringen Maße auf technische Faktoren (wie z. B. die Durchführung einer Manometrie) zurück-

zuführen ist. Demnach findet sich z. B. ein zehnfach höheres Risiko für Patienten mit vermuteter Sphinkter Oddi Dysfunktion gegenüber solchen mit Choledocholithiasis [108, 116].

Daher sollten ERCP und Sphinkter Oddi Manometrie bei Patienten mit Verdacht auf Sphinkter Oddi Dysfunktion nur nach Ausschluss aller, durch weniger invasive Untersuchungen identifizierbarer Ursachen durchgeführt werden [89].

## 1.5 Pharmakologie des Sphinkter Oddi

Der Einfluss unterschiedlichster Substanzen auf die Motilität des Sphinkter Oddi wurde in der Vergangenheit untersucht. Dabei haben einerseits Bemühungen um das Verständnis der physiologischen Vorgänge am Organ, andererseits das Streben nach effektiver Therapie und guten Untersuchungsbedingungen die Auswahl bestimmt. Tabelle 5 gibt eine Übersicht der Befunde.

**Tabelle 5: Einfluss verschiedener Substanzen auf die Motilität des Sphinkter Oddi.**

Substanz	BSOP	PSOP	PSOF	PSOD	Quelle
Atropin	↓	↓	↓↓	↑	[117]
Pirenzipin	↓	↓	↓	∅	
N-Butyl-Scopolamin	↓↓	↓↓	↓↓	↑	[37, 118]
Nitrate	↓↓	↓↓	↔	∅	[37, 119]
Nifedipin	↓↓	↓	↔	∅	[120, 121]
Nicardipin	↓↓	↓	↓	↔	[122]
Octreotid	?	(↓)	↑	↔	[34, 123, 124]
<b>Sedativa</b>					
Propofol	↔	↔	↔	↔	[125-127]
Diazepam	↔	↔	↔	↔	[37]
Midazolam	↓	↓	↔	↔	[128, 129]
Droperidol	?	↔	↔	↔	[130-132]

*BSOP = Basales Sphinkter Oddi Druckniveau; PSOP = Phasisches Sphinkter Oddi Druckniveau; PSOF = Phasische Sphinkter Oddi Kontraktionsfrequenz; PSOD = Phasische Sphinkter Oddi Kontraktionszeitdauer;*

*↑ = Zunahme (nicht signifikant); ↑↑ = Zunahme (signifikant);*

*↓ = Abnahme (nicht signifikant); ↓↓ = Abnahme (signifikant);*

*↔ = kein Effekt; ∅ = keine Angaben; ? = widersprüchliche Ergebnisse*

### Opioide

Opioide sind strukturell heterogene Stoffe natürlicher oder synthetischer Herkunft. Sie gehören zu den potentesten bekannten Analgetika und sind unverzichtbar beim Management starker Schmerzen. In der Pharmakotherapie finden bisher ausschließlich

Opioid-Alkaloide Anwendung, die entweder Derivate und Inhaltsstoffe des Opiums darstellen oder synthetisch hergestellten pharmakologischen Analoga entsprechen.

Die Mehrzahl der Wirkungen und Nebenwirkungen dieser Stoffgruppe kann auf Interaktion mit spezifischen Opioid-Rezeptoren zurückgeführt werden, deren natürliche Liganden die körpereigenen Opioid-Peptide (Endorphine, Enkephaline und Dynorphine) darstellen [133-138]. Es konnten drei eigentliche Opioid-Rezeptoren identifiziert werden: My ( $\mu$ ), Kappa ( $\kappa$ ) und Delta ( $\delta$ ) (Tabelle 6, [134, 136, 139]. Der in früheren Darstellungen beschriebene sigma ( $\sigma$ )-Rezeptor wird nicht mehr als Opioid-Rezeptor angesehen, obwohl einige synthetische Opioide mit ihm interagieren [140].

Eine Aktivierung der Opiat-Rezeptoren führt vermittelt über G-Proteine zu einem breiten Spektrum intrazellulärer Reaktionen, u. a. Inhibition oder Aktivierung von Ionenkanälen und Enzymen, die schließlich in einer verminderten Freisetzung von Neurotransmittern und verlangsamer Fortleitung von Schmerzimpulsen münden [141, 142]. Das Ausmaß dieser Aktivierung wird als intrinsische Aktivität des Liganden bezeichnet.

**Tabelle 6: Opioid-Rezeptoren und attribuierte Effekte ihrer Aktivierung (nach [143])**

Rezeptor	Wirkung
My ( $\mu$ )	Spinale und Supraspinale Analgesie Atemdepression gastrointestinale Wirkung Abhängigkeit Euphorie Muskelrigidität kardiovaskuläre Wirkungen Miosis
Kappa ( $\kappa$ )	Spinale und periphere Analgesie Sedierung Dysphorie Miosis
Delta ( $\delta$ )	Analgesie Epileptogenität gastrointestinale Wirkung

Eine Eigenart der Opioide besteht darin, dass sie sich nicht nur in Rezeptorspezifität und -affinität unterscheiden, sondern auch in ihrer intrinsischen Aktivität am Rezeptor. Für jede Substanz aus der Gruppe lässt sich daher ein spezifisches pharmakodynamisches Profil bestimmen, welches sich auf das Verhalten an den einzelnen Rezeptoren bezieht [144]. Aus diesem wiederum ergibt sich die Zugehörigkeit zu einer oder mehrerer Untergruppen der Opioide:

- *Agonisten* haben aktivierende Wirkung auf einen oder mehrere Rezeptoren.
- *Antagonisten* binden an den Rezeptor, ohne ihn zu aktivieren.
- *Partialagonisten* erreichen in ihrer intrinsischen Aktivität am Rezeptor nicht das Niveau der Agonisten. Es findet sich ein *Ceiling*-Effekt, das bedeutet dass sich die Wirkung ab einer bestimmten Dosis nicht mehr steigern lässt. Vielmehr kommt es dann vermehrt zu Nebenwirkungen.
- *Antagonisten/Agonisten* zeigen entgegengesetztes Verhalten an unterschiedlichen Rezeptoren.

Vielfältige Nebenwirkungen der Opioide sind beschrieben worden und limitieren oft den klinischen Einsatz (vgl. Tabelle 7).

#### **Tabelle 7: Nebenwirkungen von Opioiden**

- zentrale Atemdepression
- Abhängigkeit
- Euphorie
- Toleranzentwicklung
- Sedation
- Bradykardie
- Nausea und Erbrechen
- Obstipation
- Harnretention
- Muskelrigidität

Im Gastrointestinaltrakt bewirken Opioide im Allgemeinen eine Hemmung der Peristaltik und eine Erhöhung der Sphinktertonus [145]. Entsprechend der unterschiedlichen Rezeptorprofile bestehen aber deutliche Unterschiede im Ausmaß dieser Effekte, je nach untersuchter Substanz.

Untersuchungen der Motilität des Sphinkter Oddi haben für viele Opioide eine deutliche Stimulation des Organs mit konsekutiver Obstruktion des pankreatikobiliären Ausflusstraktes nachgewiesen [146-151].

Dieser Effekt wird durch den  $\mu$ -Antagonisten Naloxon nahezu vollständig aufgehoben [152-155]. Eine zumindest teilweise Vermittlung über den  $\mu$ -Rezeptor scheint daher wahrscheinlich. Allerdings zeigt Pentazocin, das sich in seinem pharmakodynamischen Verhalten durch Antagonismus an ebendiesem  $\mu$ -Rezeptor, aber



partiellen Agonismus an  $\kappa$ -Rezeptoren auszeichnet, ebenfalls eine deutliche Steigerung vor allem des BSOP und es erhöht den Druck im Ductus choledochus [37, 156-159]. Die Komplexität der Situation zeigt sich auch in den widersprüchlichen Ergebnissen hinsichtlich der Effekte von Nalbuphin, das wie Pentazocin den Antagonist/Agonisten zugerechnet wird: Während einige Untersuchungen den erwarteten Effekt nachweisen [147, 149], existieren mehrere Fallberichte und Studien, die der Substanz neutrale oder sogar relaxierende Wirkung auf den Sphinkter Oddi zuschreiben [160-163]. Eine vollständige Beschreibung der Zusammenhänge in der Systematik des Opioid-Rezeptormodells ist noch nicht erreicht worden. Tabelle 8 zeigt die empirisch ermittelten Wirkungen verschiedener Opioide am Sphinkter Oddi.

**Tabelle 8: Wirkung verschiedener Opioide auf die Motilität des Sphinkter Oddi**

Substanz	BSOP	PSOP	PSOF	PSOD	Quelle
Morphin	↑↑	↑	↓	∅	[37, 146, 164-167]
Pentazocin	↑↑	↑↑	↑↑		[37, 156-159]
Tramadolor	↔	↔	↔	↔	[37, 158]
Buprenorphin	↑	∅	∅	↔	[37, 158, 168]
Nalbuphin	?	?	?	?	[147, 149, 162, 163]
Pethidin	↔	↔	↑↑		[146, 157, 166, 169, 170]

*BSOP = Basales Sphinkter Oddi Druckniveau; PSOP = Phasisches Sphinkter Oddi Druckniveau; PSOF = Phasische Sphinkter Oddi Kontraktionsfrequenz; PSOD = Phasische Sphinkter Oddi Kontraktionszeitdauer;*

*↑ = Zunahme (nicht signifikant); ↑↑ = Zunahme (signifikant);*

*↓ = Abnahme (nicht signifikant); ↓↓ = Abnahme (signifikant);*

*↔ = kein Effekt; ∅ = keine Angaben; ? = widersprüchliche Ergebnisse*

### Klinische Bedeutung der Opioidwirkungen

Aus den beschriebenen Veränderungen der Sphinkter Oddi Motilität wird deutlich, dass Opioide die Ergebnisse von Motilitätsuntersuchungen verfälschen können. Andererseits sind die analgosedierenden Effekte dieser Stoffgruppe überaus wünschenswert, da sie gute Untersuchungsbedingungen schaffen und die Patienten effektiv abschirmen.

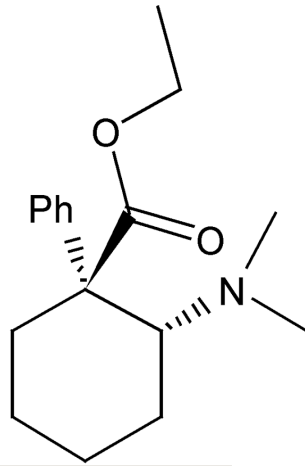
In der Vergangenheit bestand klinischer Konsens, in der Schmerztherapie bei pankreatikobiliären Erkrankungen so lange wie möglich auf Opioide zu verzichten [171]. Unter der Vorstellung, dass die beobachteten Spasmen des Sphinkters und die in den meisten Studien ermittelte Erhöhung des Gallengangdruckes Indizien einer Abflussstörung seien, wird eine Aggravation der enzymatischen oder ischämischen

Schädigung des Organparenchyms befürchtet. Bestimmte Opioide wurden ob ihres geringfügigen Einflusses auf den Sphinkter Oddi in diesem Kontext als vorteilhaft empfohlen [166], die Anwendung anderer als gefährlich eingeschätzt. In Ermangelung von Studien, die die Bedeutung der verwendeten Surrogatparameter (Gallengangsdruck und Sphinkter Oddi-Motilitätsstörung) für den Krankheitsverlauf bei Pankreatitis belegen, wird der Einsatz von Opioiden bei den typischerweise ausgeprägten Schmerzen inzwischen nicht mehr vermieden [172-174].

## 1.6 Pharmakologische Charakteristika von L-Tilidin und Pentazocin

### L-Tilidin

(Ethyl (1S,2R)-2-(dimethylamino)-1-phenylcyclohexancarboxylat)



**Abbildung 5: Strukturformel von L-Tilidin**

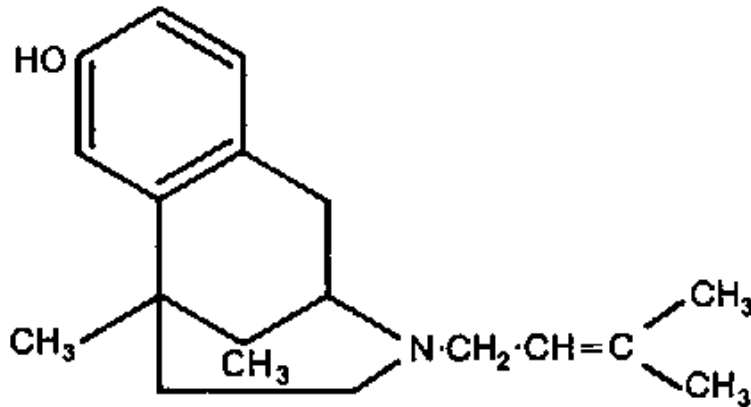
L-Tilidin ist ein synthetisches Opioid aus der Gruppe der Phenylaminocyclohexane. Das verabreichte Pharmakon ist ein Prodrug, welches selber nur eine schwache Opioidwirkung aufweist. Die Substanz unterliegt einem ausgeprägten First-Pass-Effekt in der Leber. Erst dort entstehen durch Demethylierung *Nortilidin* und durch weiteren Abbau *Bisnortilidin*, die eigentlichen Wirksubstanzen [175-177]. Es handelt sich um einen reinen Rezeptoragonisten am  $\mu$ -Rezeptor [176, 178, 179]. L-Tilidin wird als Monosubstanz der WHO-Stufe der starken Opioide zugeordnet. In der in Deutschland bekannten und für den klinischen Einsatz allein verfügbaren Kombination mit Naloxon sinkt die analgetische Potenz hingegen bis in den Bereich der schwachen Opioide. Die äquianalgetische Potenz der Reinsubstanz liegt im Vergleich zu Morphin bei 0,1-0,2 [179].

Der weitere Abbau führt zu inaktiven Metaboliten, welche zu 90% renal elimiert werden. Die Halbwertszeit dieses Prozesses beträgt 3-5 h [176, 180, 181].

Die Wirkungen des Opioids Tilidin auf den menschlichen Sphinkter Oddi sind bisher noch nicht untersucht worden.

### Pentazocin

**(1,2,3,4,5,6-Hexahydro-6,11-dimethyl-3-(3-methyl-2-butanyl)-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol)**



**Abbildung 6: Strukturformel von Pentazocin**

Bei der Substanz handelt es sich um ein Benzomorphan-derivat mit agonistisch/antagonistischem Wirkprofil [182]. Pentazocin zeigt hohe Affinität zu  $\kappa$ -Rezeptoren und mittelgradige Affinität zu  $\mu$ -Rezeptoren, an denen es antagonistisch wirkt. Die Wirkung ist analgetisch, sedierend, atemdepressiv und psychotomimetisch, letzteres ab einer Dosis von ca. 60 mg parenteral. Dieser meistens dysphorische Effekt wird durch die dem Molekül eigene Aktivierung des  $\sigma$ -Rezeptors erklärt. Die äquianalgetische Potenz bezogen auf Morphin beträgt 0,2 - 0,3, wobei Pentazocin im Vergleich zu Morphin einen schnelleren Wirkungseintritt und eine stärkere maximale Wirkung bei kürzerer Wirkdauer aufweist. Ab einer Dosis von ca. 90 mg zeigt sich ein Ceiling-Effekt. Pentazocin wird in der Leber zum Großteil in inaktive Metaboliten überführt. Die interindividuell unterschiedliche Ausprägung dieses Vorganges erklärt vermutlich die Unterschiede in der analgetischen Potenz. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über die Nieren. Eine Dosis von 30 mg Pentazocin erreicht dieselbe analgetische Wirkung wie 50 mg Tilidin [179, 183, 184].

## 2. Fragestellung

- Beeinflussen 50 mg L-Tilidin i.v. die Motilität des Sphinkter Oddi in der selben Weise wie 30 mg Pentazocin?
- Ist L-Tilidin ein geeignetes Analgetikum zur Analgosedierung während Motilitätsuntersuchungen des Sphinkter Oddi?
- Unter der Annahme, es bestehe ein Zusammenhang zwischen Sphinkter Oddi-Spasmus, Gallenwegsobstruktion und negativer Beeinflussung des Verlaufs einer Pankreatitis: Ist L-Tilidin ein geeignetes Analgetikum bei akuter Pankreatitis oder anderen pankreatikobiliären Erkrankungen?

## **II. MATERIAL UND METHODIK**

Die vorliegende Studie untersuchte eine mit Tilidin behandelte Patientengruppe im Vergleich zu einer mit Pentazocin behandelten Kontrollgruppe bezüglich der Effekte auf die Motilität des Sphinkter Oddi.

Im prospektiven Setting der Studie wurden die Teilnehmer zufällig einer der beiden Gruppen zugeordnet. Weder den Patienten noch den Untersuchern war bekannt, welcher Patient welcher Gruppe angehörte (Doppelblind-Ansatz).

Die Durchführung erfolgte gemäß den Deklarationen von Helsinki und Tokio und den Empfehlungen der WHO. Vor Studienbeginn wurde die Untersuchung von der Ethikkommission der Universität Frankfurt genehmigt (Geschäfts-Nr. 113/95).

### **1. Patienten**

In die Studie aufgenommen wurden ausschließlich Patienten, bei denen aus diagnostischen Gründen eine ERCP mit Sphinkter Oddi Manometrie durchgeführt wurde.

Nicht aufgenommen wurden Patienten, die jünger als 18 Jahre waren, an einer ernsten Erkrankung eines oder mehrerer Organsysteme oder an einem Malignom litten. Zum Ausschluss aus der Studie führten des Weiteren eine akut bestehende, febrile Infektion, Schwangerschaft oder die Behandlung mit potentiell die Ergebnisse

verfälschenden, motilitätswirksamen Medikamenten. Eine genaue Auflistung der Kriterien zeigt Tabelle 9.

**Tabelle 9: Ausschlusskriterien der Studie**

- Alter < 18 Jahre
- Myocardinfarkt vor < 12 Monaten
- Bekannte Erkrankung des bilio-pankreatischen Systems (außer Z. n. Cholezystektomie bei Cholelithiasis)
- schwere Störung der Leber- oder Nierenfunktion
- Störungen des hämatopoetischen Systems
- Maligne Tumoren
- akute febrile Infektion
- endokrinologische Störungen
- Behandlung mit motilitätswirksamen Medikamenten
- Schwangerschaft und Stillzeit

In Folge dieser Ausschlusskriterien wurden ein unter chronischer Hämodialysebehandlung stehender und ein an chronischer Pankreatitis leidender Patient nicht in die Studie aufgenommen. Vor der endoskopischen Manometrie gaben alle Patienten ihr schriftliches Einverständnis (vgl. Formulare im Anhang S.37 – 39).

## **2. Endoskopische Manometrie des Sphinkter Oddi**

### **2.1 Untersuchungsablauf**

Nach einer Nüchternperiode von mindestens 10 Stunden wurde die endoskopische Manometrie unter Sedierung mit Propofol (Disoprivan®, Zeneca, Plankstadt, Deutschland) durchgeführt. Die Patienten wurden mit einem Pulsoxymeter und einer nichtinvasiven automatischen Blutdruckmessung überwacht.

Vor Beginn der Untersuchung wurde ein intravenöser Zugang in der rechten Ellenbeuge etabliert. Anschließend erfolgte eine kontinuierliche Kochsalzinfusion (Infusionsrate 25ml/min) über die gesamte Dauer der Untersuchung.

Zur Einleitung der Sedierung wurde ein Bolus von 0,75 mg pro KgKG Propofol verabreicht. In der Folge wurden Erhaltungsdosen von jeweils 20 mg so titriert, dass während der Untersuchung die Vitalparameter folgende Werte nicht unterschritten: Pulsfrequenz > 50/min, mittlerer arterieller Blutdruck > 90 mmHg (MAP, abgeschätzt

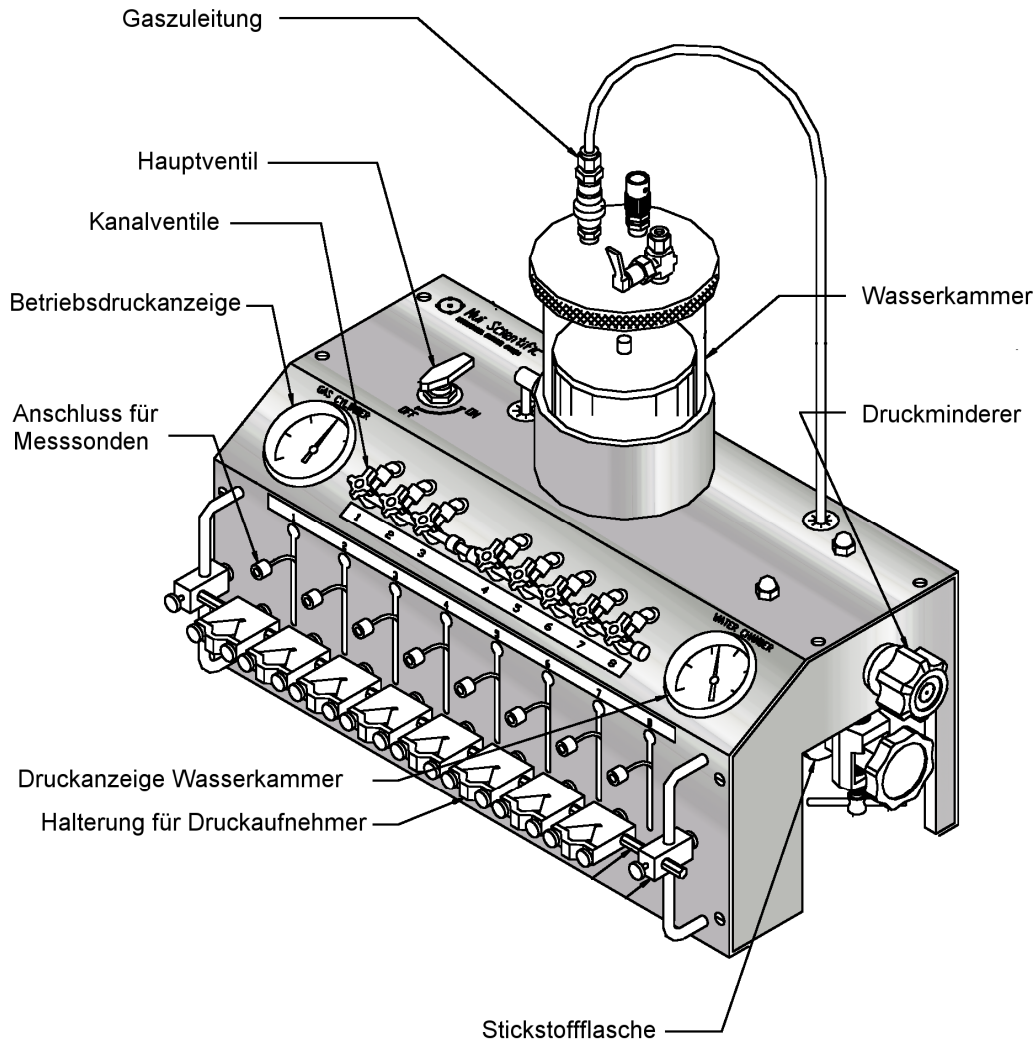
nach  $MAP = P_{\text{diastolisch}} + (P_{\text{systolisch}} - P_{\text{diastolisch}}) / 3$  und pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung  $> 90\%$ . Die Propofol-Gesamtdosis wurde nach der Untersuchung für jeden Patienten ermittelt.

Außer den zu untersuchenden Medikamenten wurden keine Analgetika oder Spasmolytika verwendet. Die Endoskopie wurde mittels eines Duodenoskops (JVF 100 oder TJF 130, Olympus, Hamburg, Deutschland) durchgeführt. Nach Einführen des Instruments und Vorgehen bis in die Pars descendens des Duodenum wurde die Papilla duodeni major aufgesucht. Über einen gewöhnlichen Diagnostikkatheter wurden nun die Gallengänge mit Hilfe von Kontrastmittel dargestellt.

Die Lumen einer 5 French (1,65 mm) 3-Lumen Manometriesonde (BMC-1, Wilson-Cook, Mönchengladbach, Deutschland) wurden an eine pneumohydraulische Niedercompliance Infusionspumpe (MUI Scientific, Mississauga, Ontario, Canada) angeschlossen und durch diese mit jeweils 0,25 ml/min entgastem Wasser perfundiert.

Jedes Katheterlumen wurde mit Druckabnehmern (PVB 23 IL, Peter von Berg, Kirchseeon, Deutschland) verbunden. Deren elektrische Ausgangssignale wurden mit Hilfe eines Analog-Digital-Wandlers (Polygraf, Medtronic, Düsseldorf, Deutschland) digitalisiert und mit einem Personal-Computer aufgezeichnet. Zur Darstellung und Auswertung der Messdaten wurde ein Softwareprogramm verwendet (Polygram, Synectics, Frankfurt, Deutschland).

Nach Einbringen der Sonde in das Duodenum wurde das System zunächst mit dem intraduodenalen Druck als Nullpunkt kalibriert. 1-2 Minuten später wurde der Ductus choledochus mit der Sonde kanüliert. Unter Röntgen-Durchleuchtung erfolgte das Verschieben der Sonde in den distalen Ductus choledochus.



**Abbildung 7: Schematische Darstellung einer Manometrie-Perfusionspumpe**

### 3. Erhebung der Messparameter

Die Motilität des Sphinkters wurde untersucht, indem mindestens zwei Durchzüge durchgeführt wurden. Vor der ersten Intubation der Papille wurde jedem Patienten eine i.v. Injektion mit 1ml physiologischer Kochsalzlösung verabreicht. Der basale Sphinkter Oddi Druck vor Verabreichen der Testmedikation (BSOP, mmHg) wurde als arithmetisches Mittel der so erhobenen Werte bestimmt.

Außerdem wurden die Frequenz (PSOF, 1/min) und Dauer (PSOD, s) der phasischen Kontraktionen sowie deren mittleres Druckniveau (PSOP, mmHg) bestimmt.



Danach wurden 50 mg L-Tilidin (Tilidin Injektionslösung, Goedecke, Berlin, Deutschland) oder 30 mg Pentazocin (Fortral®, Sanofi Winthrop, München, Deutschland) über die laufende intravenöse Kochsalzinfusion verabfolgt. Die Auswahl und Injektion der Substanz wurde von einem ansonsten nicht an der Studie beteiligtem Arzt entsprechend einer mittels Computer erstellten Randomisierungsliste vorgenommen und war weder den Untersuchern noch dem Patienten bekannt.

Zwanzig Minuten später wurde der Ductus choledochus erneut mit der Manometriesonde intubiert und zwei weitere Durchzüge durchgeführt sowie die oben beschriebenen Parameter bestimmt. Anschließend wurden Katheter und Endoskop entfernt und der Patient bis zum Abklingen der Sedierung nachüberwacht.

Die Manometrieaufzeichnungen wurden von einem Untersucher analysiert dem die verwendete Substanz nicht bekannt war.

## 4. Statistik

Als primäre, abhängige Zielvariable der Untersuchung wurde der Basaldruck des Sphinkter Oddi (BSOP) definiert. Zur Schätzung des Ausmaßes des zu erwartenden Effektes wurden die durch Pentazocin in vorausgehenden Studien ermittelten Veränderungen des BSOP (Anstieg von 16mm Hg auf 24 mmHg, [37]) verwendet. Unter der Annahme eines Effektes in dieser Größenordnung ergibt sich bei einer Standardabweichung des BSOP von 6mmHg [57] für die verwendeten zweiseitigen parametrischen Tests zum Signifikanzniveau von 5% eine Größe der Behandlungsgruppe von mindestens 10 Patienten für jedes Präparat. Damit wird eine Testgüte (*Power*) von 80% erreicht.

Für alle erfassten Parameter wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen in den jeweiligen Gruppen ermittelt. Dabei erfolgte eine Einteilung der Patienten nach dem Prinzip der *Intention-to-treat* Analyse. Für die statistische Auswertung wurden der *Wilcoxon Signed Rank Test*, der *Mann-Whitney Rank Sum Test* und der *Fisher Exact Test* eingesetzt und ein Niveau von  $p < 0,05$  als signifikant angesehen.

### **III. ERGEBNISSE**

#### **1. Patienten**

Die Untersuchung wurde an achtzehn Patientinnen und zwei Patienten durchgeführt, die zwischen 26 und 76 Jahren alt waren. Das Durchschnittsalter betrug  $50,6 \pm 13,2$  Jahre. Alle Patienten litten unter chronisch-rezidivierenden Schmerzen im rechten Oberbauch, die zwischen drei und elf Monaten (Median 6 Monate) vor Studienbeginn erstmals aufgetreten waren. Zum Teil hatten sie sich bereits einer Cholezystektomie unterzogen (n=14), die Beschwerden bestanden jedoch weiterhin. Andere Ursachen außerhalb des bilio-pankreatischen Systems waren soweit möglich ausgeschlossen worden. Nach der *Geenen-Hogan* Klassifikation der Sphinkter Oddi-Dysfunktion sind alle Studienteilnehmer als Typ III-Patienten einzuordnen. Tabelle 10 fasst die demographischen und klinischen Daten der Patienten zusammen.

**Tabelle 10: Demographische, klinische und manometrische Daten der untersuchten Patienten**

	Pentazocin-Gruppe	Tilidin-Gruppe
n	10	10
Alter (Mittelwert $\pm$ s)	52,9 $\pm$ 10,1	48,2 $\pm$ 15,9
Geschlecht (M/F)	9 / 1	9 / 1
Gallenkoliken (n)	10	10
Z. n. Cholecystektomie (n)	8	6
Pathologische Leberwerte (n)	0	0
Erweiterter Gallengang (n)	0	0
Erhöhter BSOP (n)	3	4

*Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen sind statistisch nicht signifikant.*

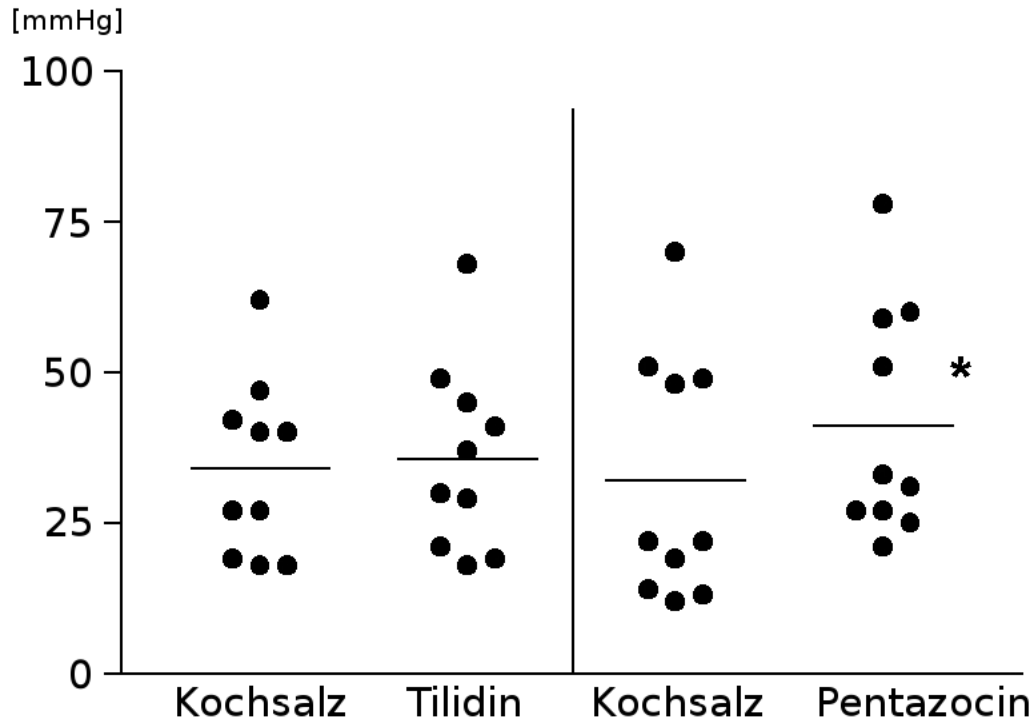
*Definitionen: pathologische Leberwerte: ASAT oder AP doppelt so hoch wie vor Studieneintritt; erweiterter Gallengang: Durchmesser des Ductus choledochus > 9 mm (Gallenblase in situ) oder > 12 mm (Z. n. Cholecystektomie) bei vorangehender ERCP; erhöhter BSOP: Sphinkter Oddi-Basaldruck > 40 mm Hg.*

Die demographischen und klinischen Charakteristika sowohl der in der Tilidin- als auch in der Pentazocin-Gruppe untersuchten Patienten waren weitestgehend vergleichbar. Die zur Sedation während der Endoskopie benötigte mittlere Dosis Propofol unterschied sich nicht zwischen den beiden Studiengruppen. (224,0  $\pm$  66,5 mg in der Pentazocin-Gruppe gegenüber 227  $\pm$  82,7 mg in der Tilidin-Gruppe, nicht signifikant)

Die erhobenen Messwerte für die charakteristischen Parameter der Sphinkter Oddi-Motilität sind im Anhang aufgeführt.

## 2. Auswirkungen von Pentazocin auf die Sphinkter Oddi-Motilität

Die intravenöse Injektion von Pentazocin hatte insbesondere auf den Sphinkter-Oddi-Basaldruck (BSOP) ausgeprägte Wirkung (Abbildung 8).

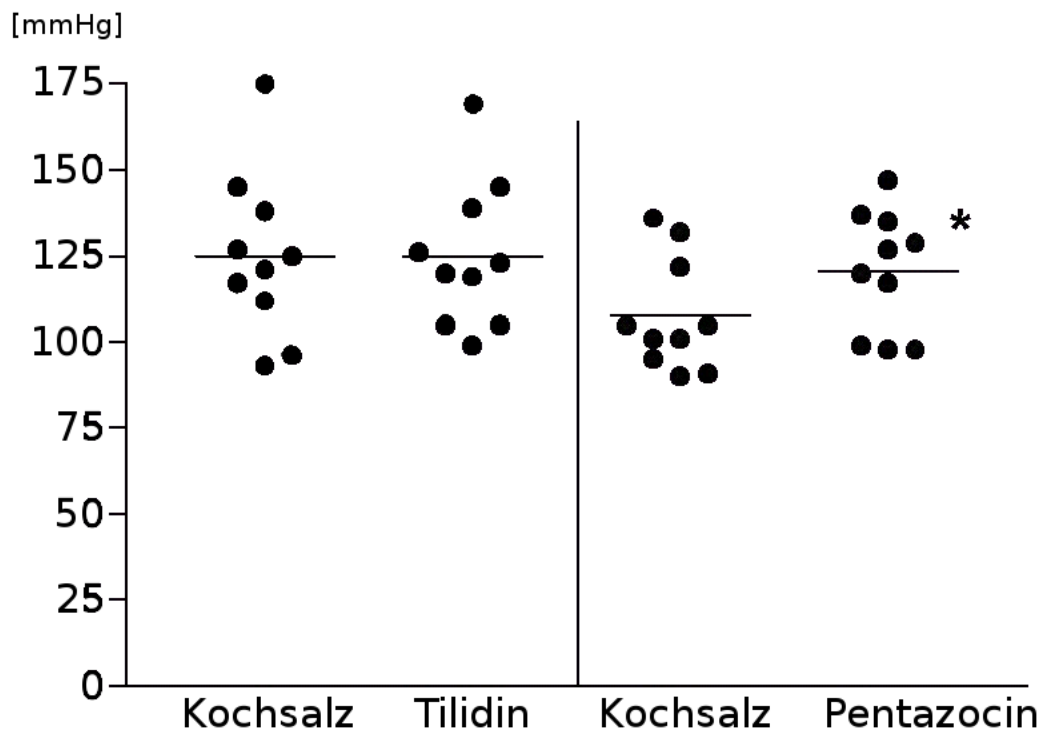


**Abbildung 8: Auswirkung von 50 mg Tilidin i.v. (n = 10) oder 30mg Pentazocin i.v. (n = 10) im Vergleich zu 0,9% Kochsalzlösung auf das manometrisch bestimmte basale Druckniveau des Sphinkter Oddi (BSOP).**

*Die horizontale Linie gibt den arithmetischen Mittelwert der betreffenden Gruppe wieder. \*:  $p < 0,01$  im Vergleich zu Kochsalzlösung*

Der mittlere BSOP betrug  $32,0 \pm 20,6$  mmHg nach i.v. Gabe von 0,9% Kochsalzlösung gegenüber  $41,2 \pm 19,3$  mmHg nach Pentazocin ( $p < 0,01$ ). Diese Wirkung von Pentazocin auf den BSOP war sowohl bei den Patienten mit normalem Basaldruck (n = 6) als auch bei jenen mit Sphinkter-Hypertension (n=4 Individuen mit BSOP > 40 mmHg) signifikant ( $17,0 \pm 4,6$  mmHg nach Kochsalzlösung/  $27,3 \pm 4,3$  mmHg nach Pentazocin,  $p < 0,05$  bzw.  $54,5 \pm 10,4$  mmHg nach Kochsalzlösung/  $62,0 \pm 11,4$  mmHg nach Pentazocin,  $p < 0,05$ ).

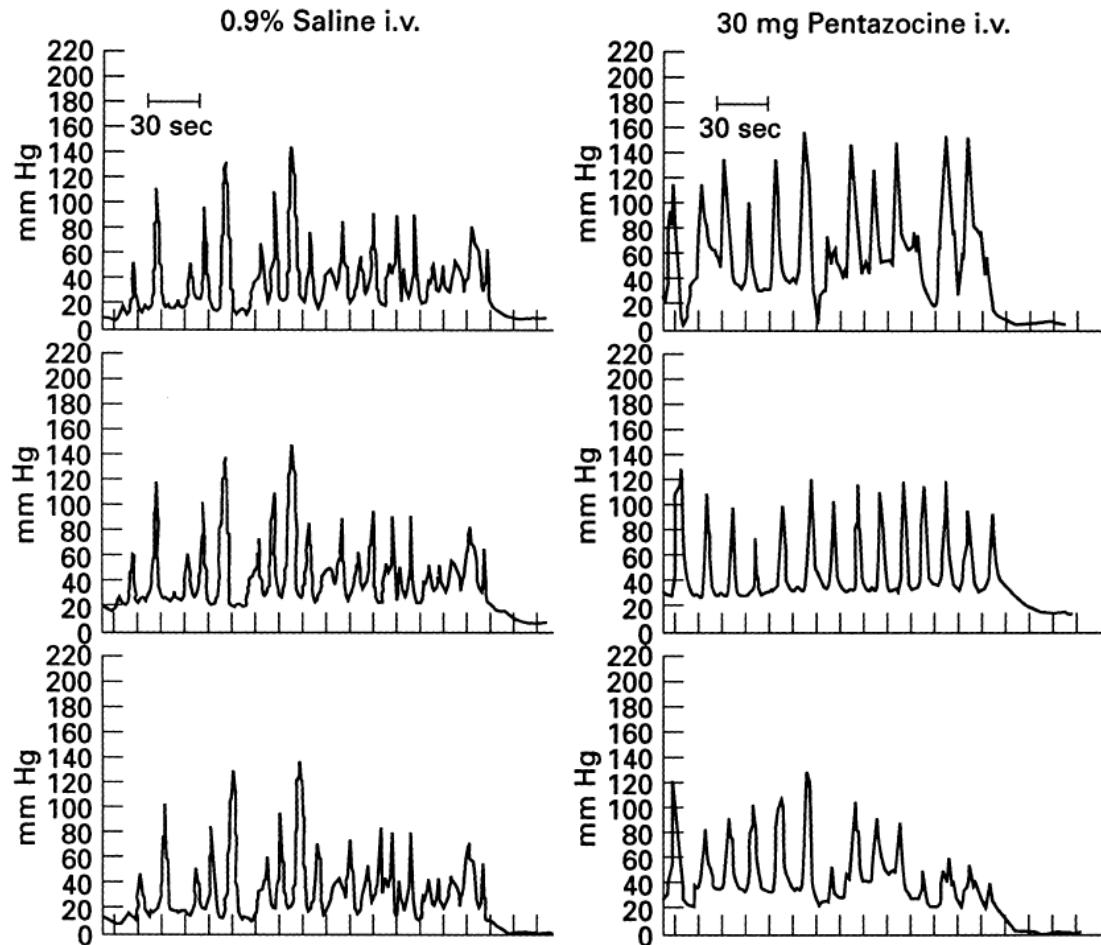
Des weiteren wurde die phasische Sphinkterkontraktionsamplitude PSOP durch Pentazocin von  $107,8 \pm 16,5$  mmHg (0,9% Kochsalzlösung) auf  $120,7 \pm 17,6$  mmHg signifikant erhöht ( $p < 0,01$ , Abbildung 9).



**Abbildung 9: Auswirkung von 50 mg Tilidin i.v. (n = 10) oder 30mg Pentazocin i.v. (n = 10) im Vergleich zu 0,9% Kochsalzlösung auf das manometrisch bestimmte phasische Druckniveau des Sphinkter Oddi (PSOP).**

*Die horizontale Linie gibt den arithmetischen Mittelwert der betreffenden Gruppe wieder. \*:  $p < 0,01$  im Vergleich zu Kochsalzlösung*

Die Frequenz und Dauer der phasischen Kontraktionen wurden hingegen durch Pentazocin nicht signifikant verändert. (PSOF:  $4,5 \pm 0,5$  unter 0,9% Kochsalzlösung/  $4,2 \pm 0,8$  nach Pentazocin. PSOD:  $3,9 \pm 0,6$  s unter 0,9% Kochsalzlösung/  $3,9 \pm 0,6$  nach Pentazocin). Eine Veranschaulichung der Wirkung von Pentazocin auf den Sphinkter Oddi zeigt Abb. 1.



**Abbildung 10: Aufzeichnung der Druckveränderungen am menschlichen Sphinkter Oddi während Kochsalzinfusion (links) und 20 Minuten nach i.v.-Gabe von Pentazocin (rechts). Beachte den ausgeprägten Anstieg des Basaldrucks und der Amplitude der phasischen Kontraktionen**

### 3. Auswirkungen von Tilidin auf die Sphinkter Oddi-Motilität

Die Sphinkter Oddi-Motilität veränderte sich nicht nach der Verabreichung von Tilidin. Der mittlere BSOP betrug  $35,7 \pm 15,7$  mmHg gegenüber  $34,0 \pm 14,6$  mmHg nach Kochsalzlösung (Abbildung 8). Der PSOP wurde ebenfalls nicht von Tilidin beeinflusst ( $124,9 \pm 24,0$  mmHg nach 0,9% Kochsalzlösung,  $125,0 \pm 21,3$  mmHg nach Tilidin, s. Abbildung 9). Außerdem wurden weder die PSOF ( $4,6 \pm 0,5$  für NaCl,  $4,8 \pm 0,4$  für Tilidin) noch die PSOD ( $4,1 \pm 0,6$ s nach NaCl,  $4,0 \pm 0$  s nach Tilidin) durch Tilidingabe verändert.

## 4. Unerwünschte Wirkungen

Eine Patientin und ein Patient aus der Pentazocin-Gruppe berichteten über epigastrische Schmerzen und Erbrechen 6 Stunden nach der endoskopischen Manometrie. Es fand sich jedoch kein abdominaler Druckschmerz und der Serum-Amylase-Spiegel befand sich in beiden Fällen im Normbereich. Bei beiden Patienten sistierten die Beschwerden wenige Stunden später spontan, so dass sie am nächsten Tag entlassen werden konnten. Eine akute Pankreatitis konnte somit weder in der Pentazocin- noch in der Tilidin-Gruppe beobachtet werden.

## **IV. DISKUSSION**

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen die stark ausgeprägte Wirkung von Pentazocin i.v. auf die Motilität des menschlichen Sphinkter Oddi [37, 156, 158, 85] und zeigen gleichzeitig zum ersten Mal, dass Tilidin i.v. keine solche Wirkungen aufweist.

Mit Hilfe der endoskopischen Manometrie, die die genaue Untersuchung von Medikamentenwirkungen auf die Aktivität des Sphinkter Oddi erlaubt [75, 78, 102], konnte in der jüngeren Vergangenheit gezeigt werden, dass die intravenöse Verabreichung verschieden hoher Dosen Morphin den Basaldruck und die Kontraktionsamplitude und -frequenz des Sphinkter Oddi erhöht [37, 146, 150, 164-167]. Die synthetischen Opioide Pethidin, Buprenorphin und Tramadol hingegen stimulieren die Sphinkter Oddi-Motilität nicht in diesem Maße [148, 158, 166, 168]. Zwei Untersuchungen konnten außerdem nachweisen, dass das synthetische Opioid Pethidin den Sphinkter Oddi-Basaldruck (BSOP) nicht verändert, sehr wohl aber die Frequenz der phasischen Sphinkterkontraktionen steigerte [169, 170].

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen zeigten Staritz et al. mittels endoskopischer Manometrie und Tanaka (mittels postoperativer Manometrie über T-Drain), dass 30 mg i.v. des Opioids Pentazocin den Sphinkter Oddi-Basaldruck signifikant erhöhten [156, 158]. Die Ergebnisse der hier vorgelegten Studie bestätigen diese Beobachtungen.



Zusätzlich lässt sich aus den gewonnenen Daten eindeutig ablesen, dass der stimulierende Effekt von Pentazocin i.v. nicht nur bei Individuen mit ungestörter Sphinkter Oddi-Motilität nachzuweisen ist, sondern auch bei Patienten mit nachgewiesener Sphinkter Oddi-Dysfunktion (BSOP > 40mmHg). Im Licht dieser Erkenntnisse sollte die Anwendung von Pentazocin bei Patienten mit Erkrankungen des Pankreas und / oder der Gallengänge vermieden werden und die Substanz nicht zur Analgo-Sedierung während der endoskopischen Manometrie des Sphinkter Oddi verwendet werden.

Soweit uns bekannt, wurden die Wirkungen der Opioid-Prodrug Tilidin auf die Aktivität des Sphinkter Oddi bisher noch nicht untersucht. In der vorliegenden Studie beeinflusste Tilidin in analgetisch äquipotenter Dosis zu Pentazocin [179, 184, 186] weder den Basaldruck noch die phasische Motilität des Sphinkter Oddi. Diese Resultate können daher möglicherweise als Rationale für den Einsatz von Tilidin als potentes Analgetikum bei pankreatikobiliären Erkrankungen gelten.

Wie Pethidin (im englischen Sprachraum: Meperidine) könnte Tilidin in Kombination mit Benzodiazepinen auch zur Analgosedierung während der endoskopischen Manometrie des Sphinkter Oddi eingesetzt werden. Im Gegensatz zu Pethidin [169, 170] hatte Tilidin in unserer Untersuchung keinen Einfluß auf die Kontraktionsfrequenz des Sphinkter Oddi, was für Studien mit physiologischer oder pharmakodynamischer Fragestellung von Bedeutung ist.

Die klinische Bedeutung dieses Aspektes erscheint jedoch gering, da mit Propofol heutzutage ein Medikament zur Verfügung steht, welches gute und sichere Sedation während endoskopischer Diagnostik gewährleistet. Diese Substanz hat ebenfalls keine Wirkung auf die Motilität des Sphinkters und in einer Studie konnte sogar nachgewiesen werden, dass die Verwendung von Propofol die Erfolgsrate der endoskopischen Manometrie erhöht [125-127]. Allerdings setzt die Verwendung von Propofol ein adäquates Patienten-Monitoring, weshalb der Einsatz oftmals anästhesiologisch ausgebildeten Ärzten vorbehalten ist.

Die Arbeiten von Helm et al. weisen darauf hin, dass die Wirkung von Morphin auf den Tonus des Sphinkter Oddi nicht ausschließlich über den  $\mu$ -Rezeptor vermittelt wird. Der  $\mu$ -Antagonist Naloxon blockierte den Effekt auf die Amplitude der phasischen Kontraktionen. Der von Morphin verursachte Anstieg des Basaldruckes wurde dagegen nicht unterdrückt [150]. Eine Wirkungsvermittlung über unterschiedliche Opioid-Rezeptoren würde auch die im Wirkprofil hinsichtlich des Sphinkter Oddi von Thune et

al. gefundenen Unterschiede zwischen Morphin und Pethidin erklären [166]. Weitere Experimente mit spezifischen Antagonisten für die verschiedenen Opioid-Rezeptor-Subtypen sind nötig, um die Gründe für die unterschiedlichen Wirkungen der Opioide auf die Sphinkter Oddi-Motilität weiter zu erhellen.

Zusammenfassend bestätigt die vorliegende Untersuchung den ausgeprägten Effekt von Pentazocin auf die Sphinkter Oddi-Motilität und schließt daher seine Verwendung zur Analgesie während der endoskopischen Manometrie aus. Weiterhin zeigen unsere Ergebnisse, dass Tilidin sowohl bei ERCP und Sphinkter Oddi-Manometrie als auch zur Analgesie bei Patienten mit Erkrankungen des Pankreas und der Gallengänge Anwendung finden kann.

## V. ANHANG

### 1. Randomisierungsplan

Patienten Nr.	Medikament
1	Pentazocin
2	Tilidin
3	Tilidin
4	Pentazocin
5	Pentazocin
6	Tilidin
7	Tilidin
8	Tilidin
9	Pentazocin
10	Pentazocin
11	Tilidin
12	Tilidin
13	Pentazocin
14	Pentazocin
15	Tilidin
16	Pentazocin
17	Pentazocin
18	Pentazocin
19	Tilidin
20	Tilidin

## 2. Messergebnisse

Patienten Nr.	Medikament	Vor Medikation				Nach Medikation			
		BSOP	PSOP	PSOF	PSOD	BSOP	PSOP	PSOF	PSOD
1	Pentazocin	22	105	4	4	33	129	6	4
4	Pentazocin	19	95	5	4	27	99	4	4
5	Pentazocin	12	105	4	5	27	117	4	5
9	Pentazocin	70	132	5	4	78	137	5	4
10	Pentazocin	49	91	5	3	59	98	4	3
13	Pentazocin	48	136	4	3	51	135	4	4
14	Pentazocin	22	101	4	4	31	120	4	4
16	Pentazocin	51	122	4	4	60	147	3	3
17	Pentazocin	14	101	5	4	25	127	4	4
18	Pentazocin	13	90	5	4	21	98	4	4
2	Tilidin	47	121	5	4	45	120	5	4
3	Tilidin	18	93	4	4	19	99	5	4
6	Tilidin	18	145	5	5	21	139	5	4
7	Tilidin	40	112	4	4	41	105	5	4
8	Tilidin	62	175	5	3	68	169	5	4
11	Tilidin	40	127	5	4	37	126	5	4
12	Tilidin	27	125	5	4	29	119	5	4
15	Tilidin	27	96	4	4	30	105	4	4
19	Tilidin	42	138	4	5	49	145	4	4
20	Tilidin	19	117	5	4	18	123	5	4
	Mittelwert	33,0	116,4	4,6	4,0	38,5	122,9	4,5	4,0
	Standardabweichung	17,4	21,9	0,5	0,6	17,4	19,1	0,7	0,4
	Median	27,0	114,5	5,0	4,0	32,0	121,5	4,5	4,0

*BSOP = Basales Sphinkter Oddi Druckniveau; PSOP = Phasisches Sphinkter Oddi Druckniveau; PSOF = Phasische Sphinkter Oddi Kontraktionsfrequenz; PSOD = Phasische Sphinkter Oddi Kontraktionszeitdauer*

### 3. Patienteninformation

#### PATIENTENINFORMATION

Herr / Frau.....

geboren am.....19..

wohnhaft.....

**Studie: Einfluss von Tilidin 50 mg iv versus Pentazocin 30 mg iv auf den Basaldruck und die Motilität des Sphinkter Oddi**

#### ZIEL UND ZWECK DER STUDIE

Bei Ihnen besteht der Verdacht auf eine Funktionsstörung des Gallengangsschliessmuskel (Sphinkter Oddi), weswegen bei Ihnen eine endoskopische Röntgendarstellung der Gallenwege und des Bauchspeicheldrüsengangs (sog. endoskopisch - retrograde Cholangio-Pankreatikographie, ERCP) mit Druckmessung am Schliessmuskel vorgenommen werden soll. Falls sich im Rahmen dieser Untersuchung ein erhöhter Schliessmuskelndruck nachweisen lässt, wird endoskopisch eine Durchtrennung des Schliessmuskels von innen her mit elektrischem Strom vorgenommen.

Im Rahmen dieser Studie soll der Einfluss einer einmaligen Dosis zweier intravenös verabreichbarer Schmerzmittel, entweder Tilidin (Tilidin Injektionslösung®) oder Pentazocin (Fortral®) auf die Funktion des Gallengangsschliessmuskel untersucht werden. Die Studie wird "randomisiert" durchgeführt, d.h. Sie werden rein zufällig (=randomisiert) entweder eine einmalige Injektion mit Tilidin oder Pentazocin erhalten. Der Arzt, Dr. T. Wehrmann, der die ERCP-Manometrie durchführt, weiss ebenfalls nicht welches Schmerzmittel Sie erhalten (=observer-blind). Der Grund für die Randomisierung ist, dass Tilidin für die Anwendung bei Gallengang- und Bauchspeicheldrüsenerkrankungen nicht zugelassen ist. Sollte Tilidin, im Gegensatz zu Pentazocin, den Schliessmuskelndruck nicht erhöht, könnte es zukünftig bei solchen Erkrankungen eingesetzt werden.

#### PRAKTISCHES VORGEHEN

Im Rahmen der bei Ihnen geplanten ERCP-Manometrie-Untersuchung erhalten Sie zuerst eine Injektion mit Kochsalzlösung (als unwirksames Scheinmittel, sog. Placebo) um den Basaldruck und die Motilität des Gallengangsschliessmuskels bei Ihnen zu bestimmen. Diese Bestimmung ist nötig um zu entscheiden, ob eine endoskopische Durchtrennung des Schliessmuskels nötig ist oder nicht.

Nach dieser ersten Messung erhalten Sie eine intravenöse Injektion einer Standarddosis entweder von Tilidin oder Pentazocin. Nach 20 Minuten, wenn die volle Wirksamkeit des Schmerzmittels eingetreten ist, wird eine zweite Druckmessung am Gallengangsschliessmuskel vorgenommen. Um den Einfluss des Schmerzmittels auf den Sphinkterdruck gegenüber Placebo (Kochsalzinfusion) beurteilen zu können, muss daher die Druckmessung bei Ihnen zweimalig durchgeführt werden. Hierzu ist es aber nicht erforderlich das Endoskop zweimal zu schlucken, sondern die Untersuchung wird bei noch im Zwölffingerdarm liegendem Endoskop durchgeführt (daher wird durch diese Studie die Zeitdauer der gesamten Untersuchung um etwa 30 Minuten auf ca. 60 Minuten verlängert). Vor der ECRP-Manometrie erhalten Sie in jeden Falle ein Beruhigungsmittel intravenös gespritzt, damit Sie die Untersuchung gut tolerieren.

## RISIKEN UND NEBENWIRKUNGEN

### -Zweifache Druckmessung

Wie Ihnen bekannt ist, besteht durch eine ERCP mit Druckmessung das Risiko eine akute Bauchspeicheldrüsenentzündung (Pankreatitis) auszulösen, was in ca. 3-5% der Fälle auftritt. Diese äussert sich in unter Umständen heftigsten Bauchschmerzen und Erhöhungen von Bauchspeicheldrüsenenzymen im Blut, weswegen Sie nach der ERCP-Manometrie für den Rest des Untersuchungstages und über Nacht stationär beobachtet werden (inklusive Blutuntersuchungen). Bis zum Abend des Untersuchungstages müssen Sie in jedem Falle nüchtern bleiben. Bei Auftreten einer Pankreatitis werden Sie länger stationär bleiben müssen (in der Regel ca. 2 bis 3 Wochen) und sie werden künstlich über die Venen ernährt werden. In seltenen Fällen (ca. 0,2 - 0,3%) kommt es zu einem ungünstigen Verlauf, der lebensbedrohlich sein kann.

Ob nun das Risiko eine solche Bauchspeicheldrüsenentzündung zu bekommen durch eine zweifache Druckmessung (wie sie für diese Studie erforderlich ist) auf 6-10% verdoppelt wird, ist nicht auszuschliessen. Dies gilt auch für die Möglichkeit an dieser Komplikation zu versterben (1%).

## PRÜFPRÄPARATE

### -Intravenöse Injektion von Tilidin oder Pentazocin

Tilidin und Pentazocin sind intravenös verabreichbare Schmerzmittel, die bei der Behandlung von starken und sehr starken Schmerzen indiziert sind. Tilidin und Pentazocin sind angezeigt bei akuten und chronischen Schmerzzuständen wie Schmerzen nach Operationen in der Allgemein- und Unfallchirurgie, Schmerzen bei Verletzungen, Verätzungen und Verbrennungen, akute und chronische Schmerzen bei Knochen- und Gelenkerkrankungen, Tumorschmerzen und krampfartige Schmerzen in Abdominal- und Urogenitalbereich usw. Die intravenöse Injektion dieser beiden Schmerzmittel wird im allgemeinen gut vertragen. Wie bei allen Analgetika mit ähnlicher Wirkungsintensität können gelegentlich Nebenwirkungen wie Schwindelgefühl, Benommenheit oder Übelkeit und Erbrechen auftreten.

## 4. Einverständniserklärung

### EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Herr / Frau.....

geboren am.....19..

wohnhaft.....

Diese Einverständniserklärung bezieht sich auf die in der zugehörigen Patienteninformation näher beschriebenen Studie "Einfluss von Tilidin 50 mg iv versus Pentazocin 30 mg iv auf den Basaldruck und die Motilität des Sphinkter Oddi".

Selbstverständlich haben Sie zu jedem Zeitpunkt das Recht die Teilnahme an der Studie zurückzuziehen, ohne dass Ihnen hierdurch irgendwelche Nachteile entstehen. Hiervon bleibe auch Ihr Einverständnis und die Durchführung der vorgesehenen ERCP-Manometrie unbeeinflusst.

Für den Fall eines studienbedingten Gesundheitsschadens besteht entsprechend den Vorschriften des Arzneimittelgesetzes ein Versicherungsschutz. Eine Kopie der Versicherungsbedingungen wurde ausgehändigt. Bei Verdacht auf einen studienbedingten Gesundheitsschaden ist der Prüfarzt (Herr Dr. med. T. Wehrmann, Universitätsklinikum Frankfurt, Theodor Stern Kai 7, 60590 Frankfurt, Tel: 069-6301-5547) umgehend zu informieren, damit dieser die Versicherung informieren kann.

Die studienbedingten Daten werden in anonymisierter Form ausgewertet und können an die zuständigen Behörden weitergegeben werden. Ich behalte mir vor, die Zustimmung zur Offenlegung meines Namens zu geben.

Zur Überprüfung der Richtigkeit meiner in dieser klinischen Prüfung ermittelten Daten können autorisierte Personen der Firma ECR Eucam Clinical Research Ltd. und der für die klinische Prüfung zuständigen Behörden Einblick in meine Krankenunterlagen nehmen. Alle Personen-bezogenen Informationen werden dabei absolut vertraulich behandelt. Ich bin mit dieser Einblicknahme in meine Krankenunterlagen einverstanden, wenn zwingende Gründe dies verlangen. Eine Weitergabe an Dritte erfolgt nicht.

Hiermit erkläre ich, Herr / Frau....., mich damit einverstanden an der oben näher erläuterten Studie "Einfluss von Tilidin 50 mg iv versus Pentazocin 30 mg iv auf den Basaldruck und die Motilität des Sphinkter Oddi" teilzunehmen.

Eine Kopie der Patienteninformation und dieser Einverständniserklärung habe ich erhalten.

Frankfurt/Main, den.....

.....  
(Unterschrift des Patienten)

.....  
(Unterschrift des Prüfarztes)



## **VI. LITERATURVERZEICHNIS**

1. Venu RP, Geenen JE, Hogan W, Stone J, Johnson GK, Soergel K. Idiopathic recurrent pancreatitis. An approach to diagnosis and treatment. *Dig. Dis. Sci.* 1989; 34: 56-60.
2. Terjung B, Neubrand M, Sauerbruch T. Akute Gallenkolik. Ätiologie, Diagnose und Therapie. *Internist* 2003; 44: 570-584.
3. Manier JW, Cohen WN, Printen KJ. Dysfunction of the sphincter of Oddi in a postcholecystectomy patient. *Am. J.Gastroenterol.* 1974; 62: 148-150.
4. Funch-Jensen P, Kruse A, Csendes A, Oster MJ, Amdrup E. Biliary manometry in patients with post-cholecystectomy syndrome. *Acta Chir. Scand.* 1982; 148: 267-268.
5. Tanaka M, Ikeda S, Nakayama F. Continuous measurement of common bile duct pressure with an indwelling microtransducer catheter introduced by duodenoscopy: New diagnostic aid for postcholecystectomy dyskinesia--a preliminary report. *Gastrointest. Endosc.* 1983; 29: 83-88.
6. Bortolotti M, Caletti GC, Brocchi E, Bersani G, Caletti T, Guizzardi G, Labo G. Endoscopic manometry in the diagnosis of the postcholecystectomy pain syndrome. *Digestion* 1983; 28: 153-157.
7. Lempinen M. Biliary dyskinesia. *Scand. J.Gastroenterol. Suppl.* 1985; 109: 103-106.
8. Bank S, Indaram A. Causes of acute and recurrent pancreatitis. Clinical considerations and clues to diagnosis. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 1999; 28: 571-89, viii.
9. Kapandji M. Radiomanometric syndrome with the picture of dyskinesia due to generalized hypotony of the bile ducts and due to hypertonia of the sphincter of Oddi diagnosed by preoperative radiomanometry by transparieto-hepatic puncture; physiological and physiopathological significance of premature hepatic reflux. *Rev. Int. Hepatol.* 1952; 2: 661-706.
10. Mallet-Guy P, Jeanjean R, Feroldi J. La maladie du sphincter. *Lyon. Chir.* 1945; 40: 553-586.

11. Berg J. Studien über die Funktion der Gallenwege unter normalen und gewissen abnormalen Verhältnissen. *Acta Clin. Scand.* 1922; 55: 179-185.
12. Glisson F. Anatomia hepatis, cui praemittuntur quaedam ad rem anatomicam universe spectantia et ad calcem operis subjiuntur nonnulla de lymphae ductibus nuper repertis. London 1654.
13. Oddi R. D'une disposition è sphincter spéciale de l'ouverture du canal cholédoque. *Archives Italiennes de biologie* 1887; 317-322.
14. Modlin IM, Ahlman H. Oddi: The paradox of the man and the sphincter. *Arch. Surg.* 1994; 129: 549-556.
15. Mirilas P, Colborn GL, Skandalakis LJ, Skandalakis PN, Zoras O, Skandalakis JE. Benign anatomical mistakes: "ampulla of Vater" and "papilla of Vater". *Am. Surg.* 2005; 71: 269-274.
16. Allescher HD. Papilla of Vater: structure and function. *Endoscopy* 1989; 21 Suppl 1: 324-329.
17. Boyden E. The anatomy of the choledochoduodenal junction in man. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1957; 104: 641-652.
18. Sherman S, Lehman GA. Sphincter of Oddi dysfunction: diagnosis and treatment. *JOP.* 2001; 2: 382-400.
19. Wong KC, Lister J. Human fetal development of the hepato-pancreatic duct junction - a possible explanation of congenital dilatation of the biliary tract. *J. Pediatr. Surg.* 1981; 16: 139-145.
20. Woods CM, Mawe GM, Toouli J, Saccone GT. The sphincter of Oddi: understanding its control and function. *Neurogastroenterol. Motil.* 2005; 17 Suppl 1: 31-40.
21. Funch-Jensen P. Sphincter of Oddi motility. *Acta Chir Scand Suppl* 1990; 553: 1-35.
22. Toouli J, Baker RA. Innervation of the sphincter of Oddi: physiology and considerations of pharmacological intervention in biliary dyskinesia. *Pharmacol. Ther.* 1991; 49: 269-281.
23. Maiboroda I. Development of the neural and tissue components of the excretory ducts of the liver, pancreas and Oddi's sphincter in human embryogeny. *Arkh. Anat. Gistol. Embriol.* 1976; 70: 47-50.
24. Feldman M, Sleisenger MH, Schardschmidt BF. Abdominal pain, including the acute abdomen. In: Feldman M, Sleisenger MH, Schardschmidt BF, eds. *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. Philadelphia London New York St. Louis Sidney Toronto: Saunders, 1998: 84-92.
25. Allescher HD. Papilla of Vater: structure and function. *Endoscopy* 1989; 21 Suppl 1: 324-329.
26. Ono K, Suzuki H, Hada R, Sasaki M, Endoh M. Gastrointestinal hormones and motility of the human sphincter of Oddi. *Nippon Heikatsukin. Gakkai Zasshi* 1985; 21 Suppl: 69-75.
27. Yokohata K, Tanaka M. Cyclic motility of the sphincter of Oddi. *J. Hepatobiliary. Pancreat. Surg.* 2000; 7: 178-182.
28. Lee SK, Kim MH, Seo DW, Yoo BM, Lee MH, Myung SJ, Min YI. Frequency of phasic wave contraction is variable during long-term sphincter of Oddi manometry. *Am. J.Gastroenterol.* 1996; 91: 2395-2398.
29. Becker JM. Physiology of motor function of the sphincter of Oddi. *Surg. Clin. North Am.* 1993; 73: 1291-1309.
30. Becker JM, Duff WM, Moody FG. Myoelectric control of gastrointestinal and biliary motility: a review. *Surgery* 1981; 89: 466-477.

31. Woods CM, Mawe GM, Shaffer EA, Toouli J, Saccone TP. Effects of bioactive agents on biliary motor function. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2003; 5: 154-159.
32. Lonovics J, Madacsy L, Szepes A, Szilvassy Z, Velosy B, Varro V. Humoral mechanisms and clinical aspects of biliary tract motility. *Scand. J.Gastroenterol. Suppl* 1998; 228: 73-89.
33. Weber FH, Jr. , Sears RJ, Kendall B, Pruett TL, Shaffer HA, Jr. , Yeaton P. Effect of octreotide on human sphincter of Oddi motility following liver transplantation. *Dig. Dis. Sci.* 1997; 42: 1168-1175.
34. Di Francesco, V, Angelini G, Bovo P, Casarini MB, Filippini M, Vaona B, Frulloni L, Rigo L, Brunori MP, Cavallini G. Effect of octreotide on sphincter of Oddi motility in patients with acute recurrent pancreatitis: a manometric study. *Dig. Dis. Sci.* 1996; 41: 2392-2396.
35. Tierney S, Qian Z, Burrow C, Lipsett PA, Pitt HA, Lillemoe KD. Estrogen inhibits sphincter of Oddi motility. *J. Surg. Res.* 1994; 57: 69-73.
36. Luman W, Williams AJ, Pryde A, Smith GD, Nixon SJ, Heading RC, Palmer KR. Influence of cholecystectomy on sphincter of Oddi motility. *Gut* 1997; 41: 371-374.
37. Staritz M. Pharmacology of the sphincter of Oddi. *Endoscopy* 1988; 20 Suppl 1: 171-174.
38. Szilvassy Z, Sari R, Nemeth J, Nagy I, Csati S, Lonovics J. Improvement of nitrenergic relaxation by farnesol of the sphincter of Oddi from hypercholesterolaemic rabbits. *Eur. J.Pharmacol.* 1998; 353: 75-78.
39. Suarez CV. Structure of the major duodenal papilla. *Mt. Sinai J. Med.* 1982; 49: 31-37.
40. Rolny P, Arleback A, Funch-Jensen P, Kruse A, Jarnerot G. Clinical significance of manometric assessment of both pancreatic duct and bile duct sphincter in the same patient. *Scand. J.Gastroenterol.* 1989; 24: 751-754.
41. Aymerich RR, Prakash C, Aliperti G. Sphincter of oddi manometry: is it necessary to measure both biliary and pancreatic sphincter pressures? *Gastrointest. Endosc.* 2000; 52: 183-186.
42. Corazziari E, Shaffer EA, Hogan WJ, Sherman S, Toouli J. Functional disorders of the biliary tract and pancreas. *Gut* 1999; 45 Suppl 2: II48-II54.
43. Anderson TM, Pitt HA, Longmire WP, Jr. Experience with sphincteroplasty and sphincterotomy in pancreatobiliary surgery. *Ann. Surg.* 1985; 201: 399-406.
44. Neubrand M, Sackmann M, Caspary WF, Feussner H, Schild H, Lauchart W, Schildberg FW, Reiser M, Classen M, Paumgartner G, Sauerbruch T. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs und Stoffwechselkrankheiten zur Behandlung von Gallensteinen. *Z. Gastroenterol.* 2000; 38: 449-468.
45. Chan YK, Evans PR, Dowsett JF, Kellow JE, Badcock CA. Discordance of pressure recordings from biliary and pancreatic duct segments in patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction. *Dig. Dis. Sci.* 1997; 42: 1501-1506.
46. Devereaux BM, Sherman S, Lehman GA. Sphincter of Oddi (pancreatic) hypertension and recurrent pancreatitis. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2002; 4: 153-159.
47. Kaw M, Brodmerkel GJ, Jr. ERCP, biliary crystal analysis, and sphincter of Oddi manometry in idiopathic recurrent pancreatitis. *Gastrointest. Endosc.* 2002; 55: 157-162.
48. Eversman D, Fogel EL, Rusche M, Sherman S, Lehman GA. Frequency of abnormal pancreatic and biliary sphincter manometry compared with clinical suspicion of sphincter of Oddi dysfunction. *Gastrointest. Endosc.* 1999; 50: 637-641.

49. Raddawi HM, Geenen JE, Hogan WJ, Dodds WJ, Venu RP, Johnson GK. Pressure measurements from biliary and pancreatic segments of sphincter of Oddi. Comparison between patients with functional abdominal pain, biliary, or pancreatic disease. *Dig. Dis. Sci.* 1991; 36: 71-74.
50. Chen JW, Saccone GT, Toouli J. Sphincter of Oddi dysfunction and acute pancreatitis. *Gut* 1998; 43: 305-308.
51. Silverman WB, Ruffolo TA, Sherman S, Hawes RH, Lehman GA. Correlation of basal sphincter pressures measured from the bile duct and the pancreatic duct in patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction. *Gastrointest. Endosc.* 1992; 38: 440-443.
52. Lehman GA, Sherman S. Sphincter of Oddi dysfunction. *Int. J.Pancreatol.* 1996; 20: 11-25.
53. Geenen JE, Nash JA. The role of sphincter of Oddi manometry and biliary microscopy in evaluating idiopathic recurrent pancreatitis. *Endoscopy* 1998; 30: A237-A241.
54. Hogan WJ, Geenen JE. Biliary dyskinesia. *Endoscopy* 1988; 20 Suppl 1: 179-183.
55. Geenen JE, Hogan WJ, Dodds WJ, Toouli J, Venu RP. The efficacy of endoscopic sphincterotomy after cholecystectomy in patients with sphincter-of-Oddi dysfunction. *N. Engl. J.Med.* 1989; 320: 82-87.
56. Elta GH, Barnett JL, Ellis JH, Ackermann R, Wahl R. Delayed biliary drainage is common in asymptomatic post-cholecystectomy volunteers. *Gastrointest. Endosc.* 1992; 38: 435-439.
57. Petersen BT. An evidence-based review of sphincter of Oddi dysfunction: part I, presentations with "objective" biliary findings (types I and II). *Gastrointest. Endosc.* 2004; 59: 525-534.
58. Chathadi KV, Elta GH. Motility and dysmotility of the biliary tract. *Semin. Gastrointest. Dis.* 2003; 14: 199-207.
59. Silverman WB, Slivka A, Rabinovitz M, Wilson J. Hybrid classification of sphincter of Oddi dysfunction based on simplified Milwaukee criteria: effect of marginal serum liver and pancreas test elevations. *Dig. Dis. Sci.* 2001; 46: 278-281.
60. Hawes RH, Tarnasky PR. Endoscopic manometry of the sphincter of Oddi: its usefulness for the diagnosis and treatment of benign papillary stenosis. *Gastrointest. Endosc.* 1996; 43: 536-538.
61. Bar-Meir S, Halpern Z, Bardan E, Gilat T. Frequency of papillary dysfunction among cholecystectomized patients. *Hepatology* 1984; 4: 328-330.
62. Shaffer E. Acalculous biliary pain: new concepts for an old entity. *Dig. Liver Dis.* 2003; 35 Suppl 3: S20-S25.
63. Rashdan A, Fogel E, McHenry L, Jr. , Lehman G, Sherman S. Frequency of biliary crystals in patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction. *Gastrointest. Endosc.* 2003; 58: 875-878.
64. Wehrmann T, Marek S, Hanisch E, Lembecke B, Caspary WF. Causes and management of recurrent biliary pain after successful nonoperative gallstone treatment. *Am. J.Gastroenterol.* 1997; 92: 132-138.
65. Catalano M, Sivak M, Falk G, Achkar E. Sphincter of Oddi dysfunction in patients with intact gallbladder: therapeutic effect of endoscopic sphincterotomy. *Gastrointest. Endosc.* 1993; 39: 311.
66. Choudry U, Ruffolo T, Jamidar P, Hawes R, Lehman G. Sphincter of Oddi dysfunction in patients with intact gallbladder: therapeutic response to endoscopic sphincterotomy. *Gastrointest. Endosc.* 1993; 39: 492-495.

67. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, Temple RD, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE, Janssens J, Funch-Jensen P, Corazziari E. U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig. Dis. Sci.* 1993; 38: 1569-1580.
68. Coyle WJ, Pineau BC, Tarnasky PR, Knappe WL, Aabakken L, Hoffman BJ, Cunningham JT, Hawes RH, Cotton PB. Evaluation of unexplained acute and acute recurrent pancreatitis using endoscopic retrograde cholangiopancreatography, sphincter of Oddi manometry and endoscopic ultrasound. *Endoscopy* 2002; 34: 617-623.
69. Sherman S, Troiano FP, Hawes RH, O'Connor KW, Lehman GA. Frequency of abnormal sphincter of Oddi manometry compared with the clinical suspicion of sphincter of Oddi dysfunction. *Am. J.Gastroenterol.* 1991; 86: 586-590.
70. MacCune WS, Shorb PE, Moscowitz H. Endoscopic cannulation of the papilla of Vater: a preliminary report. *Ann. Surg.* 1968; 167: 752-756.
71. Demling L, Koch H, Rösch W. Endoskopisch retrograde Cholangio- Pankreatikographie - ERCP-. Stuttgart: Schattauer Verlag GmbH, 1979.
72. Vondrasek P, Eberhardt G. Semiconductors in the recording of pressure during endoscopy. Preliminary report on the technic of measurement. *Z. Gastroenterol.* 1974; 12: 453-458.
73. Nebel OT. Manometric evaluation of the papillar of Vater. *Gastrointest. Endosc.* 1975; 21: 126-128.
74. Gandolfi L, Corazziari E. The International Workshop on Sphincter of Oddi Manometry. *Gastrointest. Endosc.* 1986; 32: 46-48.
75. Carr-Locke DL, Gregg JA. Endoscopic manometry of pancreatic and biliary sphincter zones in man. Basal results in healthy volunteers. *Dig. Dis. Sci.* 1981; 26: 7-15.
76. Potts JR, Moody FG. Intraluminal pressure recordings from the human sphincter of Oddi. *Gastroenterology* 1980; 79: 418-419.
77. Geenen JE, Hogan WJ, Dodds WJ, Stewart ET, Arndorfer RC. Intraluminal pressure recording from the human sphincter of Oddi. *Gastroenterology* 1980; 78: 317-324.
78. Csendes A, Kruse A, Funch-Jensen P, Oster MJ, Ornsholt J, Amdrup E. Pressure measurements in the biliary and pancreatic duct systems in controls and in patients with gallstones, previous cholecystectomy, or common bile duct stones. *Gastroenterology* 1979; 77: 1203-1210.
79. Bar-Meir S, Geenen JE, Hogan WJ, Dodds WJ, Stewart ET, Arndorfer RC. Biliary and pancreatic duct pressures measured by ERCP manometry in patients with suspected papillary stenosis. *Dig. Dis. Sci.* 1979; 24: 209-213.
80. Wehrmann T, Schmitt T, Schonfeld A, Caspary WF, Seifert H. Endoscopic sphincter of Oddi manometry with a portable electronic microtransducer system: comparison with the perfusion manometry method and routine clinical application. *Endoscopy* 2000; 32: 444-451.
81. Tanaka M, Ikeda S. Sphincter of Oddi manometry: comparison of microtransducer and perfusion methods. *Endoscopy* 1988; 20 Suppl 1: 184-188.
82. Wehrmann T, Stergiou N, Schmitt T, Dietrich CF, Seifert H. Reduced risk for pancreatitis after endoscopic microtransducer manometry of the sphincter of Oddi: a randomized comparison with the perfusion manometry technique. *Endoscopy* 2003; 35: 472-477.
83. Kawai K, Akasaka Y. Endoscopic observations of gastrointestinal motility. *Nippon Heikatsukin. Gakkai Zasshi* 1978; 14: 163-172.
84. Wehrmann T, Seifert H, Hagenmüller F, Jung M, Lembcke B. Endoscopic sphincter of Oddi manometry. Does scepticism vanish? *Z. Gastroenterol.* 1996; 34: 17-25.

85. Wehrmann T, Wiemer K, Lembcke B, Jung M. Effect of endoscopic sphincterotomy on sphincter of Oddi manometry results in patients with or without papillary stenosis. *Z. Gastroenterol.* 1995; 33: 662-668.
86. Rolny P, Geenen JE, Hogan WJ. Post-cholecystectomy patients with "objective signs" of partial bile outflow obstruction: clinical characteristics, sphincter of Oddi manometry findings, and results of therapy. *Gastrointest. Endosc.* 1993; 39: 778-781.
87. Wehrmann T, Jung M, Caspary W. Endoskopische Manometrie bei Sphinkter Oddi-Dysfunktion. Ergebnisse einer sechsjährigen, prospektiven Evaluation. *Dtsch. Med. Wschr.* 1996; 121: 509-516.
88. Allescher HD. Clinical impact of sphincter of Oddi dyskinesia. *Endoscopy* 1998; 30: A231-A236.
89. Tzovaras G, Rowlands BJ. Diagnosis and treatment of sphincter of Oddi dysfunction. *Br. J.Surg.* 1998; 85: 588-595.
90. Lans JL, Parikh NP, Geenen JE. Application of sphincter of Oddi manometry in routine clinical investigations. *Endoscopy* 1991; 23: 139-143.
91. Toouli J, Roberts-Thomson IC, Dent J, Lee J. Manometric disorders in patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction. *Gastroenterology* 1985; 88: 1243-1250.
92. Steinberg WM. Controversies in clinical pancreatology: should the sphincter of Oddi be measured in patients with idiopathic recurrent acute pancreatitis, and should sphincterotomy be performed if the pressure is high? *Pancreas* 2003; 27: 118-121.
93. Arndorfer RC, Stef JJ, Dodds WJ, Linehan JH, Hogan WJ. Improved infusion system for intraluminal esophageal manometry. *Gastroenterology* 1977; 73: 23-27.
94. Dodds WJ, Stef JJ, Hogan WJ. Factors determining pressure measurement accuracy by intraluminal esophageal manometry. *Gastroenterology* 1976; 70: 117-123.
95. Stef JJ, Dodds WJ, Hogan WJ, Linehan JH, Stewart ET. Intraluminal esophageal manometry: an analysis of variables affecting recording fidelity of peristaltic pressures. *Gastroenterology* 1974; 67: 221-230.
96. Wehrmann T. Endoskopische Manometrie des Sphinkter Oddi. V. Besondere Verfahren. 2000.
97. Smithline A, Hawes R, Lehman G. Sphincter of Oddi manometry: interobserver variability. *Gastrointest. Endosc.* 1993; 39: 486-491.
98. Thune A, Scicchitano J, Roberts-Thomson I, Toouli J. Reproducibility of endoscopic sphincter of Oddi manometry. *Dig. Dis. Sci.* 1991; 36: 1401-1405.
99. Toouli J, Roberts-Thomson IC, Kellow J, Dowsett J, Saccone GT, Evans P, Jeans P, Cox M, Anderson P, Worthley C, Chan Y, Shanks N, Craig A. Manometry based randomised trial of endoscopic sphincterotomy for sphincter of Oddi dysfunction. *Gut* 2000; 46: 98-102.
100. Guelrud M, Mendoza S, Rossiter G, Villegas MI. Sphincter of Oddi manometry in healthy volunteers. *Dig. Dis. Sci.* 1990; 35: 38-46.
101. Wehrmann T. Sphinkter Oddi-Motilität bei Gesunden und Patienten mit Achalasie, progressiver Systemsklerose und Morbus Parkinson. Dissertation, Frankfurt 1986.
102. Cattau E, Johnson DA, Benjamin SB, Geenen JE, Hogan WJ. Sphincter of Oddi manometry: a survey of methodology, complications and clinical application. *Gastrointest Endosc* 1988; 34: 185-187.

103. Rolny P, Anderberg B, Ihse I, Lindstrom E, Olaison G, Arvill A. Pancreatitis after sphincter of Oddi manometry. *Gut* 1990; 31: 821-824.
104. Albert MB, Steinberg WM, Irani SK. Severe acute pancreatitis complicating sphincter of Oddi manometry. *Gastrointest. Endosc.* 1988; 34: 342-345.
105. Rolny P, Arleback A, Jarnerot G, Andersson T. Endoscopic manometry of the sphincter of Oddi and pancreatic duct in chronic pancreatitis. *Scand. J.Gastroenterol.* 1986; 21: 415-420.
106. Sherman S. What is the role of ERCP in the setting of abdominal pain of pancreatic or biliary origin (suspected sphincter of Oddi dysfunction)? *Gastrointest. Endosc.* 2002; 56: S258-S266.
107. Maldonado ME, Brady PG, Mamel JJ, Robinson B. Incidence of pancreatitis in patients undergoing sphincter of Oddi manometry (SOM). *Am. J.Gastroenterol.* 1999; 94: 387-390.
108. 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; 335: 909-918.
109. Wehrmann T, Lembcke B, Jung M. Diagnostic and therapeutic possibilities in suspected Oddi's sphincter dysfunction. *Z. Gastroenterol.* 1994; 32: 694-701.
110. 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; 101: 1068-1075.
111. Sherman S, Troiano FP, Hawes RH, Lehman GA. Sphincter of Oddi manometry: decreased risk of clinical pancreatitis with use of a modified aspirating catheter. *Gastrointest. Endosc.* 1990; 36: 462-466.
112. Fogel EL, Eversman D, Jamidar P, Sherman S, Lehman GA. Sphincter of Oddi dysfunction: pancreaticobiliary sphincterotomy with pancreatic stent placement has a lower rate of pancreatitis than biliary sphincterotomy alone. *Endoscopy* 2002; 34: 280-285.
113. Tarnasky PR, Palesch YY, Cunningham JT, Mauldin PD, Cotton PB, Hawes RH. Pancreatic stenting prevents pancreatitis after biliary sphincterotomy in patients with sphincter of Oddi dysfunction. *Gastroenterology* 1998; 115: 1518-1524.
114. Aizawa T, Ueno N. Stent placement in the pancreatic duct prevents pancreatitis after endoscopic sphincter dilation for removal of bile duct stones. *Gastrointest. Endosc.* 2001; 54: 209-213.
115. Fazel A, Quadri A, Catalano MF, Meyerson SM, Geenen JE. Does a pancreatic duct stent prevent post-ERCP pancreatitis? A prospective randomized study. *Gastrointest. Endosc.* 2003; 57: 291-294.
116. Tarnasky P, Cunningham J, Cotton P, Hoffman B, Palesch Y, Freeman J, Curry N, Hawes R. Pancreatic sphincter hypertension increases the risk of post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy* 1997; 29: 252-257.
117. Garrigues V, Ponce J, Pertejo V, Sala T, Berenguer J. Effects of atropine and pirenzepine on sphincter of Oddi motility. A manometric study. *J. Hepatol.* 1986; 3: 247-250.
118. Allescher HD, Neuhaus H, Hagenmuller F, Classen M. Effect of N-butylscopolamine on sphincter of Oddi motility in patients during routine ERCP--a manometric study. *Endoscopy* 1990; 22: 160-163.
119. Bar-Meir S, Halpern Z, Bardan E. Nitrate therapy in a patient with papillary dysfunction. *Am. J.Gastroenterol.* 1983; 78: 94-95.

120. Guelrud M, Mendoza S, Rossiter G, Ramirez L, Barkin J. Effect of nifedipine on sphincter of Oddi motor activity: studies in healthy volunteers and patients with biliary dyskinesia. *Gastroenterology* 1988; 95: 1050-1055.
121. Sand J, Nordback I, Koskinen M, Matikainen M, Lindholm TS. Nifedipine for suspected type II sphincter of Oddi dyskinesia. *Am. J.Gastroenterol.* 1993; 88: 530-535.
122. Fullarton GM, Falconer S, Campbell A, Murray WR. Controlled study of the effect of nifedipine and ceruletide on the sphincter of Oddi. *Gut* 1992; 33: 550-553.
123. Binmoeller KF, Dumas R, Harris AG, Delmont JP. Effect of somatostatin analog octreotide on human sphincter of Oddi. *Dig. Dis. Sci.* 1992; 37: 773-777.
124. Fazel A, Li SC, Burton FR. Octreotide relaxes the hypertensive sphincter of Oddi: pathophysiological and therapeutic implications. *Am. J.Gastroenterol.* 2002; 97: 612-616.
125. Schmitt T, Seifert H, Dietrich CF, Caspary WE, Wehrmann T. Propofol sedation in endoscopic manometry of Oddi's sphincter. *Z. Gastroenterol.* 1999; 37: 219-227.
126. Wehrmann T, Zipf A, Seifert H. Einfluß von Propofol auf die Kanülierungsfrequenz und den Sphinkter Oddi - Basaldruck bei endoskopischer Manometrie. *Endoskopie heute* 1997; 9: 67.
127. Goff JS. Effect of propofol on human sphincter of Oddi. *Dig. Dis. Sci.* 1995; 40: 2364-2367.
128. Fazel A, Burton FR. A controlled study of the effect of midazolam on abnormal sphincter of Oddi motility. *Gastrointest. Endosc.* 2002; 55: 637-640.
129. Fazel A, Burton FR. The effect of midazolam on the normal sphincter of Oddi: a controlled study. *Endoscopy* 2002; 34: 78-81.
130. Fogel EL, Sherman S, Bucksot L, Shelly L, Lehman GA. Effects of droperidol on the pancreatic and biliary sphincters. *Gastrointest. Endosc.* 2003; 58: 488-492.
131. Wilcox CM, Linder J. Prospective evaluation of droperidol on sphincter of Oddi motility. *Gastrointest. Endosc.* 2003; 58: 483-487.
132. Slivka A. Sedation with droperidol for sphincter of Oddi manometry. *Gastrointest. Endosc.* 2003; 58: 568-570.
133. Kolb E. Recent findings in biochemistry and the significance of endorphins and enkephalins. *Z. Gesamte Inn. Med.* 1982; 37: 785-792.
134. Lord JA, Waterfield AA, Hughes J, Kosterlitz HW. Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors. *Nature* 1977; 267: 495-499.
135. Gilbert PE, Martin WR. Sigma effects of nalorphine in the chronic spinal dog. *Drug Alcohol Depend.* 1976; 1: 373-376.
136. Gilbert PE, Martin WR. The effects of morphine and nalorphine-like drugs in the nondependent, morphine-dependent and cyclazocine-dependent chronic spinal dog. *J Pharmacol. Exp. Ther.* 1976; 198: 66-82.
137. Pert CB, Pasternak G, Snyder SH. Opiate agonists and antagonists discriminated by receptor binding in brain. *Science* 1973; 182: 1359-1361.
138. Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science* 1973; 179: 1011-1014.
139. Pasternak GW. Multiple opiate receptors: [3H]ethylketocyclazocine receptor binding and ketocyclazocine analgesia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 1980; 77: 3691-3694.



140. Monassier L, Bousquet P. Sigma receptors: from discovery to highlights of their implications in the cardiovascular system. *Fundam. Clin Pharmacol.* 2002; 16: 1-8.
141. Trapaidze N, Gomes I, Cvejic S, Bansinath M, Devi LA. Opioid receptor endocytosis and activation of MAP kinase pathway. *Brain Res Mol. Brain Res* 2000; 76: 220-228.
142. Chevlen E. Opioids: a review. *Curr. Pain Headache Rep.* 2003; 7: 15-23.
143. Gourlay GK. Advances in opioid pharmacology. *Support. Care Cancer* 2005; 13: 153-159.
144. Inturrisi CE. Clinical pharmacology of opioids for pain. *Clin. J.Pain* 2002; 18: S3-13.
145. Kurz A, Sessler DI. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies. *Drugs* 2003; 63: 649-671.
146. Wu SD, Zhang ZH, Jin JZ, Kong J, Wang W, Zhang Q, Li DY, Wang MF. Effects of narcotic analgesic drugs on human Oddi's sphincter motility. *World J. Gastroenterol.* 2004; 10: 2901-2904.
147. Madacsy L, Bertalan V, Szepes A, Lonovics J. Effect of nalbuphine on the motility of the sphincter of Oddi in patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction. *Gastrointest. Endosc.* 2003; 57: 319-323.
148. Brandstatter G, Schinzel S, Wurzer H. Influence of spasmolytic analgesics on motility of sphincter of Oddi. *Dig. Dis. Sci.* 1996; 41: 1814-1818.
149. Joehl RJ, Koch KL, Nahrwold DL. Opioid drugs cause bile duct obstruction during hepatobiliary scans. *Am. J Surg* 1984; 147: 134-138.
150. Helm JF, Venu RP, Geenen JE, Hogan WJ, Dodds WJ, Toouli J, Arndorfer RC. Effects of morphine on the human sphincter of Oddi. *Gut* 1988; 29: 1402-1407.
151. Persson CG, Ekman M. Effect of morphine, cholecystokinin and sympathomimetics on the sphincter of Oddi and intramural pressure in cat duodenum. *Scand J Gastroenterol* 1972; 7: 345-351.
152. Gupta R. Relief by naloxone of morphine-induced spasm of the sphincter of Oddi in a post-cholecystectomy patient. *J. Emerg. Med.* 2002; 23: 207-208.
153. Butler KC, Selden B, Pollack CV, Jr. Relief by naloxone of morphine-induced spasm of the sphincter of Oddi in a post-cholecystectomy patient. *J. Emerg. Med.* 2001; 21: 129-131.
154. Tanaka J. A clinical study of motor activity and neural control of human sphincter of Oddi in post-operative state of cholecystocholedocholithiasis. *J. Smooth Muscle Res.* 1994; 30: 177-188.
155. Patch GG, Morton KA, Arias JM, Datz FL. Naloxone reverses pattern of obstruction of the distal common bile duct induced by analgesic narcotics in hepatobiliary imaging. *J. Nucl. Med.* 1991; 32: 1270-1272.
156. Tanaka J. A clinical study of motor activity and neural control of human sphincter of Oddi in post-operative state of cholecystocholedocholithiasis. *J. Smooth Muscle Res.* 1994; 30: 177-188.
157. Coelho JC, Senninger N, Runkel N, Herfarth C, Messmer K. Effect of analgesic drugs on the electromyographic activity of the gastrointestinal tract and sphincter of Oddi and on biliary pressure. *Ann. Surg.* 1986; 204: 53-58.
158. 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; 27: 567-569.

159. Staritz M, Poralla T, Manns M, Ewe K, Meyer zum Buschenfelde KH. Pentazocine hampers bile flow. *Lancet* 1985; 1: 573-574.
160. Humphreys HK, Fleming NW. Opioid-induced spasm of the sphincter of Oddi apparently reversed by nalbuphine. *Anesth. Analg.* 1992; 74: 308-310.
161. Vatashsky E, Haskel Y. The spasm of the sphincter of Oddi can be avoided. *Anaesthesia* 1987; 42: 564-565.
162. Vatashsky E, Haskel Y. Effect of nalbuphine on intrabiliary pressure in the early postoperative period. *Can. Anaesth. Soc. J.* 1986; 33: 433-436.
163. McCammon RL, Stoelting RK, Madura JA. Effects of butorphanol, nalbuphine, and fentanyl on intrabiliary tract dynamics. *Anesth. Analg.* 1984; 63: 139-142.
164. Wu SD, Zhang ZH, Li DY, Jin JZ, Kong J, Tian Z, Wang W, Wang MF. Nitroester drug's effects and their antagonistic effects against morphine on human sphincter of Oddi motility. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11: 2319-2323.
165. Thompson DR. Narcotic analgesic effects on the sphincter of Oddi: a review of the data and therapeutic implications in treating pancreatitis. *Am. J Gastroenterol* 2001; 96: 1266-1272.
166. Thune A, Baker RA, Saccone GT, Owen H, Toouli J. Differing effects of pethidine and morphine on human sphincter of Oddi motility. *Br. J.Surg* 1990; 77: 992-995.
167. Yokohata K, Kimura H, Ogawa Y, Tanaka M. Biliary motility. Changes in detailed characteristics correlated to duodenal migrating motor complex and effects of morphine and motilin in dogs. *Dig. Dis. Sci.* 1994; 39: 1294-1301.
168. Cuer JC, Dapoigny M, Ajmi S, Larpent JL, Lunaud B, Ferrier C, Bommelaer G. Effects of buprenorphine on motor activity of the sphincter of Oddi in man. *Eur. J.Clin. Pharmacol.* 1989; 36: 203-204.
169. Sherman S, Gottlieb K, Uzer MF, Smith MT, Khusro QE, Earle DT, Brunelle RL, Hawes RH, Lehman GA. Effects of meperidine on the pancreatic and biliary sphincter. *Gastrointest. Endosc.* 1996; 44: 239-242.
170. Elta GH, Barnett JL. Meperidine need not be proscribed during sphincter of Oddi manometry. *Gastrointest. Endosc.* 1994; 40: 7-9.
171. Staritz M, Goeke M, Rambow A, Meyer zum Buschenfelde KH. Investigation of the effect of duodenoscopy on sphincter of Oddi manometry. *Endoscopy* 1991; 23: 130-132.
172. Spiegel B. Meperidine or morphine in acute pancreatitis? *Am. Fam. Physician* 2001; 64: 219-220.
173. van Voorthuizen T, Helmers JH, Tjoeng MM, Otten MH. Meperidine (pethidine) outdated as analgesic in acute pancreatitis. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2000; 144: 656-658.
174. Lee F, Cundiff D. Meperidine vs morphine in pancreatitis and cholecystitis. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 2399.
175. Hajda JP, Jahnchen E, Oie S, Trenk D. Sequential first-pass metabolism of nortilidine: the active metabolite of the synthetic opioid drug tilidine. *J. Clin. Pharmacol.* 2002; 42: 1257-1261.
176. Vollmer KO, Thomann P, Hengy H. Pharmacokinetics of tilidine and metabolites in man. *Arzneimittelforschung.* 1989; 39: 1283-1288.
177. Schulz R, Blasig J, Wuster M, Herz A. The opiate-like action of tilidine is mediated by metabolites. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 1978; 304: 89-93.

178. Thierry C, Boeynaems JM, Paolo M. Actions of tilidine and nortilidine on cloned opioid receptors. *Eur. J.Pharmacol.* 2005; 506: 205-208.
179. Scharein E, Bromm B. Comparative evaluation of analgesic efficacy of drugs. In: Bromm B, Desmedt J, eds. *Pain and the Brain, from Nociception to Cognition*. New York: Raven Press, 1995: 473-479.
180. Vollmer KO, Hodenberg AV. Metabolism of DL-trans-2-dimethylamino-1-phenyl-cyclohex-3-ene-trans-1-carboxylic acid ester hydrochloride (Tilidine HCl). 3. Renal elimination of metabolites in the rat, dog and man. *Arzneimittelforschung.* 1977; 27: 1707-1713.
181. Vollmer KO, Poisson A. On the metabolism of ethyl-DL-trans-2-dimethylamino-1-phenyl-cyclohex-3-ene-trans-1-carboxylate -hydrochloride (Tilidine-HCl). 2nd Communication: Studies with <sup>14</sup>C-labelled substance on rats and dogs. *Arzneimittelforschung.* 1976; 26: 1827-1836.
182. Mather LE. Opioid pharmacokinetics in relation to their effects. *Anaesth. Intensive Care* 1987; 15: 15-22.
183. Van Couwenberge H, Rutgeerts P, Lam N. Comparative study of tilidine and pentazocine in knee and hip osteoarthritis. *J. Clin. Pharm. Res.* 1992; 12: 1-9.
184. Kay B. A clinical comparison of tilidine hydrochloride and pentazocine given orally for the treatment of postoperative pain. *Acta Anaesth Belg* 1977; 28: 5-12.
185. Goff J. The pharmacology of the human sphincter of Oddi. *Gastrointest. Endosc. Clin. N.Am.* 1993; 3: 143-154.
186. Van Couwenberge H, Rutgeerts P, Lam N. Comparative study of tilidine and pentazocine in knee and hip osteoarthritis. *J Clin Pharm Res* 1992; 12: 1-9.

---

## **DANKSAGUNG**

Herrn Prof. Dr. med Till Wehrmann für die Überlassung des Themas und für die ausgezeichnete Zusammenarbeit, die Durchführung der ERCP- und Manometrieuntersuchungen und die hervorragende und jederzeit bereitwillig gewährte Unterstützung und Hilfe bei der Ausarbeitung der Arbeit.

Desweiteren Herrn Priv. Doz. Dr. med. Thomas Knoll für die kritische Durchsicht und konstruktive Kritik.

Meiner Freundin Andrea für die unermüdliche Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit.

---

## LEBENS LAUF

16. 02. 1970 geboren in Friedrichshafen am Bodensee als Sohn von  
Helga Rausch, geb. Kuhrau, Hausfrau und  
Gerhard Rausch, Dipl. Physiker
- 1976 – 1980 Grundschule Immenstaad / Bodensee
- 03.05.1989 Abitur am Bildungszentrum Markdorf / Baden
- 1989 – 1991 Zivildienst beim Deutschen Roten Kreuz Markdorf als  
Rettungshelfer/ -sanitäter
- 01.10.1991 Medizinstudium an der Johann Wolfgang Goethe-Universität,  
Frankfurt a.M.
- 28.04.1997 Praktisches Jahr an der Universität Ulm
- 1.Tertial St. Elisabethenkrankenhaus Ravensburg, Akademisches  
Lehrkrankenhaus der Universität Ulm: Anästhesiologie
- 2.Tertial Helen Joseph Hospital, University of Witwatersrand, Johannesburg,  
Südafrika: Chirurgie
- 3.Tertial Rätisches Kantons- und Regionalspital, Chur, Schweiz:  
Innere Medizin
- 20.04.1998 Ärztliche Prüfung
- 01.07.2000 Approbation als Arzt
- 1999 – 2004 Theresienkrankenhaus Mannheim: Weiterbildung zum Facharzt für  
Anästhesiologie in der Abteilung für Anästhesiologie und operative  
Intensivmedizin, Chefarzt Priv. Doz. Dr. med. W. Segiet
- 2001 – 2003 Mibeg-Institut Medizin, Köln: Seminar zur Erlangung der ärztlichen  
Zusatzbezeichnung „Medizinische Informatik“
- 26.03.2001 Fachkundenachweis Notfallmedizin
- 04.02.2004 Ärztliche Zusatzbezeichnung Notfallmedizin
- 21.10.2004 Facharzt für Anästhesiologie
- 02.11.2005 Ärztliche Zusatzbezeichnung Medizinische Informatik
- seit 01.03.2006 Applikations- und Produktmanager Intensivtherapie/Anästhesiologie  
Agfa HealthCare GmbH, Bonn

Köln, 27.05.2007



---

## **EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel *Einfluss von Tilidin auf die Motilität des Sphinkter Oddi* im Zentrum der Inneren Medizin des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main, Abteilung für Gastroenterologie, unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. W. F. Caspary mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. med. T. Wehrmann ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner anderen in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Köln, 27. Mai 2007



Dennis Rausch