

Aus dem Institut für Anatomie und Zellbiologie
der Philipps-Universität Marburg

Geschäftsführender Direktor:
Prof. Dr. med. E. Weihe

**Das exokrine Pankreas: Non-invasive Evaluation der
Funktion mittels MRT zur Frühdiagnose der Abstossung
nach Transplantation**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung
des Doktorgrades der Humanbiologie

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Johannes T. Heverhagen

aus Kaiserslautern

Marburg 2003

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg am 09. 07. 2004
gedruckt mit der Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. Bernhard Maisch

Referent: Prof. Dr. Gerhard Aumüller

Koreferent: Prof. Dr. Siegfried Bien

2. Koreferent: Prof. Dr. Guido Adler

Meinen Eltern Karl-Heinz und Marianne Heverhagen
für Ihre fortwährende Unterstützung

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
1.	Das Pankreas.....	1
1.	Anatomie.....	1
2.	Das endokrine Pankreas.....	3
1.	Funktion.....	3
2.	Funktionsstörungen (Diabetes mellitus).....	3
3.	Komplikationen des Diabetes mellitus.....	5
4.	Therapie des Diabetes mellitus.....	6
3.	Das exokrine Pankreas.....	7
1.	Funktion.....	7
2.	Funktionsstörungen.....	10
3.	Die Diagnose der chronischen Pankreatitis.....	12
2.	Die Magnetresonanztomographie (MRT).....	13
1.	Allgemeine Einführung.....	13
2.	Die Darstellung des Pankreasgangsystems - Magnetresonanzipankreatikographie (MRP).....	15
3.	Sekretin.....	19
1.	Aufbau und Funktion des Hormons.....	19
2.	Klinische Anwendung.....	21
4.	Fragestellung.....	22
2.	Material und Methoden.....	23
1.	Magnetresonanzydrometrie.....	23
1.	Untersuchungstechnik.....	23
2.	Quantitative Auswertung der Bilder.....	25
2.	Phantommessungen.....	28
3.	Tierexperimentelle Untersuchung.....	31
4.	Probanden und Patienten.....	32
1.	Kalibration der Quantifizierung anhand von Probandenuntersuchungen....	32
2.	Sekretinstimulierte MR-Hydrometrie im Vergleich zur endoskopischen retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) in der Diagnostik der chronischen Pankreatitis.....	34

3.	Sekretinstimulierte MR-Hydrometrie im Vergleich zum Sekretin-Cerulein-Sondentest zur Quantifizierung der Sekretion des exokrinen Pankreas	35
4.	Sekretinstimulierte MR-Hydrometrie zur Diagnose der Abstoßung von Pankreastransplantaten.....	38
3.	Ergebnisse	40
1.	Phantommessungen.....	40
2.	Tierexperimentelle Untersuchung.....	46
3.	Probanden und Patienten.....	47
1.	Kalibration der Quantifizierung anhand von Probandenuntersuchungen....	47
2.	Sekretinstimulierte MR-Hydrometrie im Vergleich zur endoskopischen retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) in der Diagnostik der chronischen Pankreatitis	51
3.	Sekretinstimulierte MR-Hydrometrie im Vergleich zum Sekretin-Cerulein-Sondentest zur Quantifizierung des Sekretion des exokrinen Pankreas	57
4.	Sekretinstimulierte MR-Hydrometrie zur Diagnose der Abstoßung von Pankreastransplantaten.....	63
4.	Diskussion.....	70
1.	Volumenmessungen von Flüssigkeiten in der Magnetresonanztomographie..	70
2.	Die Diagnose der chronischen Pankreatitis	72
3.	Therapie des Diabetes mellitus - Die Pankreastransplantation.....	77
5.	Zusammenfassung.....	80
6.	Literaturverzeichnis	82
7.	Anhang.....	97
1.	Der Magnetresonanztomograph.....	97
1.	Der Grundfeldmagnet	97
2.	Das Gradientensystem	98
3.	Das Hochfrequenzsystem.....	98
4.	Das Rechnersystem.....	99
2.	Technische Daten des Magnetom IMPACT EXPERT	99

1. Einleitung

1. Einleitung

1. Das Pankreas

1. Anatomie

Das Interesse der klinischen Disziplinen an der Anatomie des Pankreas wurde durch die Entwicklung verbesserter Abbildungsmodalitäten und die vermehrte Rate an Pankreastransplantationen zur Behandlung von Diabetes mellitus geweckt.

Das Pankreas des Erwachsenen ist ein längliches, flaches Organ mit einem Gewicht zwischen 70g und 120g und einer Länge von 12 bis 20cm. Der Kopf der Drüse schmiegt sich in die Kurvatur des Duodenums. Hals, Körper und Schwanz erstrecken sich schräg in das hintere Abdomen. Der Schwanz reicht dabei bis an das lienale-renal Band (Abb. 1; Abb. 2) [Fauci AS et al 98; Yamada T et al 95].

Das Pankreas hat zwar keine Kapsel, ist aber von feinem Bindegewebe umgeben. Bei der makroskopischen Untersuchung findet man die Drüse aufgeteilt in Lappen, welche durch Septen aus Bindegewebe verbunden werden. In diesen Septen verlaufen Blutgefäße, Nerven, Lymphgefäße und exokrine Ausführungsgänge. Mikroskopisch besteht das Parenchym zu ca. 80% aus Acini, welche das exokrine Sekret produzieren. Dazwischen verstreut befinden sich die sog. Langerhans'schen Inseln. Sie machen ca. 1% bis 2% des Gewebes aus und produzieren die endokrinen Stoffe, die von hier ins Blut abgegeben werden. Die verbleibenden 18% werden von den Ausführungsgängen gebildet.

1. Einleitung

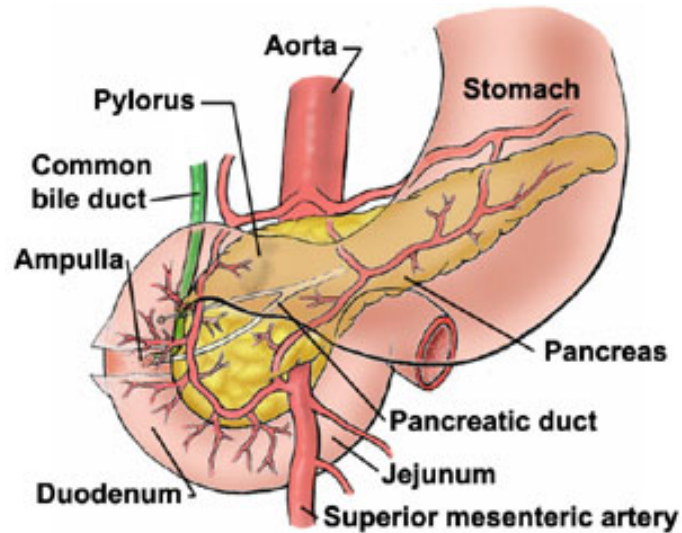


Abbildung 1: Überblick über die Lage des Pankreas im Retroperitoneum (www.yoursurgery.com).

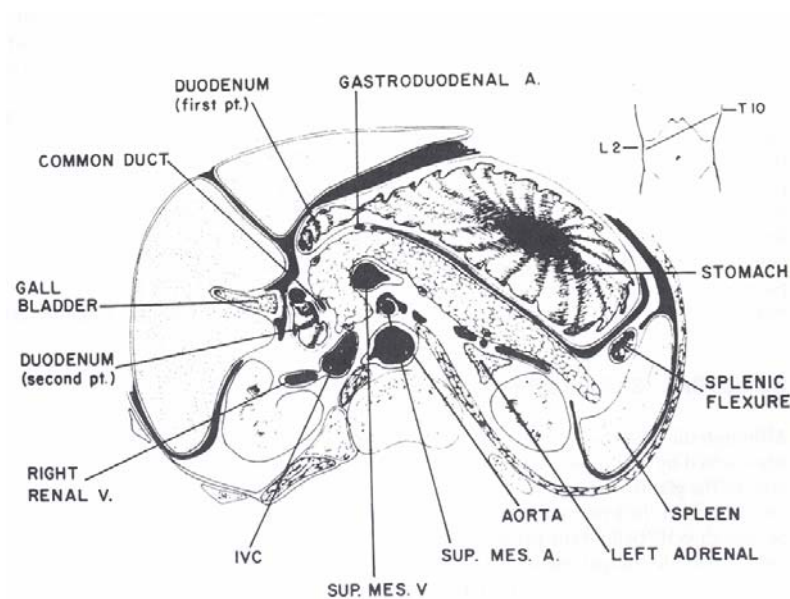


Abbildung 2: Schnittbildanatomie des Pankreas und seiner umgebenden Organe. Die Schnittführung verläuft, wie in der Skizze rechts oben eingezeichnet, paraaxial zwischen BWK 10 und LWK 2 [Yamada T et al 95].

1. Einleitung

2. Das endokrine Pankreas

1. Funktion

Das endokrine Pankreas besteht aus ca. 1 Million Langerhans'schen Inseln. Diese ungefähr 0,2 mm grossen Zellkluster sind von dem umgebenden exokrinen Gewebe durch feines Bindegewebe getrennt. In den Inseln kommen die Insulinproduzierenden B-Zellen, die zentral angeordnet sind, sowie die Glukagonproduzierenden A-Zellen, die in der Peripherie liegen, als Hauptbestandteile vor. Desweiteren befinden sich dort D-Zellen, welche Somatostatin synthetisieren, und Pankreas-Polypeptid sezernierende PP-Zellen. Immunhistochemische Studien haben gezeigt, dass die Zellpopulationen der Inseln regional unterschiedlich zusammengesetzt sind. So befinden sich in den Inseln im Bereich des Pankreasschwanzes vermehrt A-Zellen, während sich im Kopfbereich vermehrt PP-Zellen befinden [Fauci AS et al 98; Yamada T et al 95].

Um jede Insel ist ein ausgeprägtes Netzwerk von Kapillaren angeordnet, das auch in die Inseln hinein zieht. Diese Kapillaren sind von einem gefensterten Epithel ausgekleidet. Afferente Arteriolen führen dem kapillären Glomerulus Blut zu, welches dann durch efferente Kapillaren zum exokrinen Pankreas geleitet wird und diesen umspült. Dabei wird ein insuloacinäres Pfortadersystem gebildet. Dieses sorgt dafür, dass Teile des exokrinen Pankreas hohen Konzentrationen von Inselhormonen, wie z. B. Insulin ausgesetzt werden. Die Zellen der inselnahen Acini sind auch grösser und besitzen einen grösseren Nukleus im Vergleich zu inselfernen Acini. Desweiteren enthalten sie vermehrte und grössere Granula mit veränderter Enzymzusammensetzung.

2. Funktionsstörungen (Diabetes mellitus)

Die hauptsächlichen Funktionsstörungen des endokrinen Pankreas sind der Diabetes mellitus (DM) sowie Tumore der endokrinen Zellen der Langerhans'schen Inseln. Dabei ist der DM als Fehlen bzw. Unwirksamkeit von Insulin charakterisiert, während die endokrinen Tumore mit einer Überproduktion der Inselzellhormone verknüpft sind. Die häufigsten Tumore sind das Insulimon, das Gastrinom, das VIPom, das Glukagonom und das Somatostatinom. Während das Insulinom selten maligne

1. Einleitung

entartet, sind die anderen Tumore in mehr als 50% der Fälle maligne [Greenfield, LJ et al 01].

Da im Rahmen dieser Arbeit nur der DM von Interesse ist, gehe ich im Folgenden nur auf diesen näher ein. DM bietet ein heterogenes Bild verschiedener Syndrome der gestörten Glukosetoleranz. Diese reichen von Glukoseintoleranz unter Stress oder während der Schwangerschaft bis zu extremen Hyperglykämien und Ketoacidose, charakteristisch für juvenilen DM (Typ1). Die Diagnose DM ist meistens leicht klinisch zu stellen. Die üblichen Symptome sind u. a. Polyurie, Polydypsie, Gewichtsverlust und Müdigkeit. Selten werden Patienten mit Typ 1 DM mit manifester Ketoazidose vorstellig. Die Diagnose wird nach Empfehlung der American Diabetes Association anhand der Glukosespiegel von zwei zu unterschiedlichen Zeitpunkten venös entnommenen Blutproben gestellt. Dabei sollten die Werte der nüchtern entnommenen Proben unter 110 mg/dl liegen. Werte über 126 mg/dl zeigen DM an. Alternativ wird die Diagnose DM gestellt, wenn zwei Glukosetoleranztests zwei Stunden nach oraler Einnahme von 75g Glukose Werte über 200 mg/dl ergibt. Werte zwischen 140 mg/dl und 200 mg/dl zeigen eine gestörte Glukosetoleranz. Diese Patienten müssen nach Diagnosestellung kontinuierlich beobachtet werden, da bei ihnen die Gefahr der Entwicklung eines DM besteht [Greenfield, LJ et al 01; Yamada T et al 95].

Diabetes kann in zwei Hauptgruppen unterteilt werden. Typ 2 DM, auch als Erwachsenen-Diabetes bekannt, tritt typischerweise bei übergewichtigen Patienten, welche älter als 40 Jahre sind, auf. Typ 2 DM ist eine sehr häufige Krankheit, welche ca. 1% - 2% der Bevölkerung der Industriestaaten betrifft. Die genetische Ursache des Typ 2 DM ist noch nicht geklärt. Zur Zeit sind etwa 250 Kandidatengene im Gespräch, welche eine Relevanz bei der Entstehung des Typ 2 DM haben sollen. Daher ist es wahrscheinlich, dass mehr als ein Gen die Entstehung kontrolliert. Grundlage für die Vermutung einer genetischen Ursache des Typ-II-Diabetes ist die Tatsache, dass 80% der eineiigen Zwillingen übereinstimmen in der Diagnose des Typ 2 DM. Ausserdem entwickeln 40% der Geschwister und 30% der Kinder eines an Typ 2 DM Erkrankten ebenfalls Typ 2 DM [Fauci AS et al 98; Greenfield, LJ et al 01].

Patienten mit Typ 2 DM zeigen sowohl eine Insulinhypersekretion der Beta-Zellen als auch eine Insensitivität des Insulinrezeptors der peripheren Zellen. Welche der beiden Faktoren Auslöser und welcher die Folge des anderen ist, kann heute noch nicht

1. Einleitung

beantwortet werden. Experimentell konnte gezeigt werden, dass beide Zustände den jeweils anderen hervorrufen können. Klinisch reicht aufgrund der Insensitivität der peripheren Insulinrezeptoren die Hypersekretion der Beta-Zellen oft nicht aus, so dass exogenes Insulin zugeführt werden muss. Die zuzuführende Menge kann 100 Einheiten/Tag überschreiten [Greenfield, LJ et al 01; Yamada T et al 95].

Typ 1 DM, auch bekannt als juveniler DM, ist eine Autoimmunerkrankung, die zum kompletten Verlust der Beta-Zellen in den Langerhans'schen Inseln führt [Leahy, J. L. et al 84; Stefan, Y. et al 82]. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 14 Jahre. Die Krankheit kann allerdings jederzeit zwischen dem ersten Lebensjahr und in seltenen Fällen der siebten Dekade ausbrechen. Typischerweise klagen die mageren Patienten über extremen Durst, Appetit, Polydypsie und Gewichtsverlust. Die Krankheit tritt oft im Zusammenhang mit einer Virusinfektion oder einem operativen Eingriff auf. Exogenes Insulin muss zugeführt werden, um Ketoacidose, Koma und schliesslich den Tod abzuwenden. Die Prävalenz der Krankheit beträgt ca. 0,25% in den Industriestaaten [Fauci AS et al 98].

Die Pathogenese des Typ 1 DM besteht wohl aus einer Kombination aus genetischer Suszeptibilität und unbekanntem Umwelteinflüssen, welche das Immunsystem zur Zerstörung der Inselzellen anregen. Dass umweltbedingte Ereignisse als Auslöser vorhanden sein müssen, lässt sich aus der Beobachtung folgern, dass nur 30% eineiiger Zwillinge zu Beginn einer Untersuchung gleichzeitig an Typ 1 DM litten, allerdings 20 Jahre später diese Zahl auf 50% in der gleichen Patientengruppe, anstieg. Diese Beobachtung, sowie die Tatsache, dass es nach dem ersten Auftreten zu einer Remission kommen kann, zeigt dass es sich um einen schmerzlosen Prozess der Beta-Zellzerstörung kommt, welcher bis zu 7 Jahre dauern kann [Eisenbarth, G. S. 86; Greenfield, LJ et al 01].

3. Komplikationen des Diabetes mellitus

Klinische Komplikationen des DM sind u.a. terminale Niereninsuffizienz, Retinopathie, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), koronare Herzkrankheit (KHK) und Neuropathie. Ca. 35% aller Patienten mit Typ 1 DM entwickeln eine terminale Niereninsuffizienz, welche die häufigste Todesursache aller Patienten mit DM ist. Zusätzlich ist DM die häufigste Ursache für Amaurose und Unterschenkelamputationen. DM Patienten haben das doppelte Risiko im Vergleich

1. Einleitung

zum alteradjustierten Kollektiv Myokardinfarkte oder Schlaganfälle zu erleiden. [Fauci AS et al 98; Greenfield, LJ et al 01].

Die Entstehung dieser diabetischen Komplikationen kann nicht nur auf einen einzigen Mechanismus zurückgeführt werden. Das Enzym Aldosereduktase reduziert überschüssige Glukose zu Sorbitol. In Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass eine Anreicherung von Sorbitol in peripheren Nerven zu einem Verlust von Myoinositol, einem abnormalen Phosphoinositidmetabolismus und einem Rückgang der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Adenosintri-phosphatase}$ aktivität führt. Aldosereduktaseinhibitoren verhindern diabetische Neuropathie, Katarakt und Retinopathie in Tierexperimenten. Desweiteren spielt die nichtenzymatische Glykosylierung von Proteinen eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Komplikationen des DM. Glykosyliertes LDL Cholesterol wird von dem entsprechenden Rezeptor nicht erkannt und hat deshalb eine verlängerte Halbwertszeit [Greenfield, LJ et al 01; Yamada T et al 95].

Das Diabetes Control and Complication Trial zeigte, dass eine sorgfältige Kontrolle des Blutglukosespiegels die Komplikationen des DM verhindert oder zumindest deren Fortschreiten verzögert [Greenfield, LJ et al 01; The Diabetes Control and Complications Trial Research Group 93].

4. Therapie des Diabetes mellitus

Derzeit besteht die einzige kurative Therapie des DM (Typ 1) in der Pankreastransplantation. Anfänglich, von der ersten Transplantation 1966 bis Mitte der 80iger Jahre, war die Erfolgsrate sehr niedrig und die Mortalität sehr hoch. Vor der Zulassung von Cyclosporin waren die Ergebnisse der Pankreastransplantation so schlecht, dass kaum Interesse an der Prozedur bestand. Von den ersten 12 Fällen funktionierte nur ein Transplantat länger als ein Jahr [Kelly, W. D. et al 67]. Die International Pancreas Transplant Registry (IPTR) berichtete 1980 von einer 1-Jahres-Überlebensrate der Transplantate von 21%. Deshalb wurden vor der Einführung von Cyclosporin weniger als 100 Fälle pro Jahr transplantiert. Fortschritte in der operativen Technik und Immunsuppression verbesserten die Ergebnisse der Transplantation. 1983 wurde erstmals die Drainage des exokrinen Secrets in die Blase durchgeführt (Abb. 3). Dies verringerte das Risiko einer Sepsis signifikant. Die Einführung von Cyclosporin führte zusätzlich zu einem wesentlich verringerten

1. Einleitung

Risiko einer Abstossung. Die Drainage in die Blase hatte zusätzlich den Vorteil, dass man die Enzyme, welche mit dem Urin ausgeschieden wurden, zur Diagnostik der Funktionalität des Transplantats verwenden konnte. So zeigte ein Rückgang der exokrinen Pankreasenzyme im Urin einen Funktionsverlust des Transplantats an, und wies damit auf eine im Gang befindliche Abstossung frühzeitig hin [Sutherland, D. E. et al 01].

Nachdem die Ableitung des exokrinen Sekrets in die Blase ebenfalls zu schweren Komplikationen, wie z. B. rekurrende Infektionen des harnableitenden Systems, Haematurie, Urethritis und hohe Bikarbonatverluste, führte, wurde die Ableitung in den Dünndarm von vielen Transplantationszentren wieder aufgegriffen. Daher wird die Transplantation aktuell mit enterischer Ableitung des exokrinen Sekrets und systemischer venöser Ableitung durchgeführt. Alternativ zur systemischen venösen Drainage wird auch die physiologischere portalvenöse Drainage in die Pfortader durchgeführt (Abb. 4).

3. Das exokrine Pankreas

1. Funktion

Das exokrine Pankreas besteht aus zwei Hauptkomponenten: den azinären Zellen und dem duktalem Netzwerk. Zusammen bilden sie über 90% des Pankreasvolumens. Die azinären Zellen sezernieren die Verdauungsenzyme Amylase, Lipase, Trypsinogen, Chymotrypsinogen, Procarboxypeptidase A und B, Ribonuklease, Desoxyribonuklease, Proelastase und Anti-Trypsin. 20 bis 40 azinäre Zellen bilden einen sogenannten Azinus. Der zweite Zelltyp im Azinus ist die zentroazinäre Zelle. Sie produziert Flüssigkeit und Bikarbonat [Yamada T et al 95].

Das duktalem System setzt sich aus einem Netzwerk von Kanälen zusammen, welche das exokrine Sekret zum Duodenum transportieren. Die Azini vereinigen sich über verschiedene Zwischenstufen kleiner Gänge schliesslich zum eigentlichen Pankreasgang [Fauci AS et al 98].

1. Einleitung

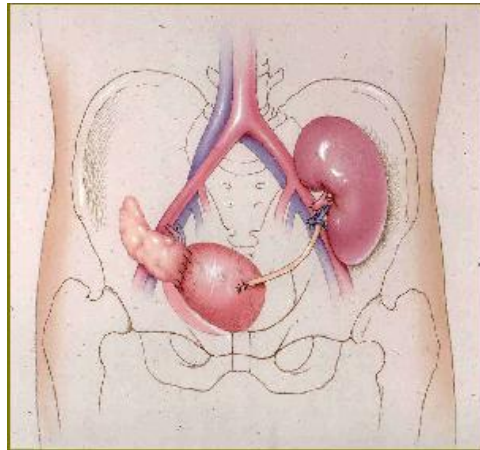


Abbildung 3: Skizze der Lage von Pankreas- und Nierentransplantat nach einer simultanen Nieren-Pankreastransplantation mit der Technik der exokrinen Pankreassaftableitung in die Blase (transplant.hospital.uic.edu).

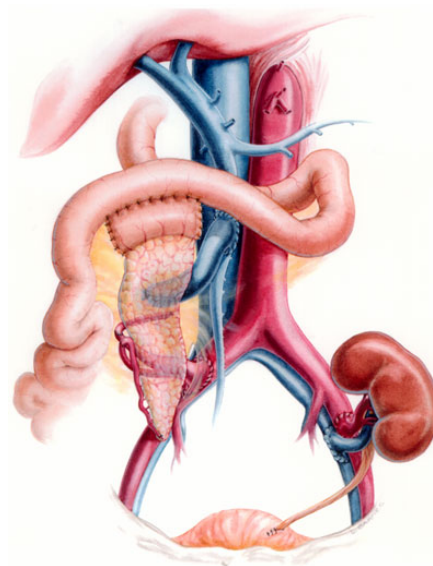


Abbildung 4: Skizze der Lage von Pankreas- und Nierentransplantat nach einer simultanen Nieren-Pankreastransplantation mit der Technik der enterischen exokrinen Ableitung in das Jejunum (<http://www.clevelandclinic.org/urology/news/misc/images/vol8jx.jpg>).

1. Einleitung

Die ersten Veröffentlichungen zum exokrinen System des Pankreas waren völlig losgelöst von der endokrinen Funktion des Organs [Busnardo, A. C. et al 83]. Seit Kurzem erst ist bekannt, dass eine Beziehung zwischen den beiden Funktionen besteht. Inselpeptide beeinflussen die exokrine Funktion. Das Endprodukt des exokrinen Pankreas setzt sich zusammen aus Sekret aus den duktualen und azinären Zellen. Wasser und Elektrolyte werden aus den zentroazinären und duktaalen Zellen sezerniert. Die Pankreasenzyme werden von den azinären Zellen gebildet. Das Endprodukt ist eine basische Flüssigkeit (oder Saft), welche Verdauungsenzyme enthält. Zwischen 500 ml und 800 ml werden täglich vom gesunden Pankreas sezerniert. Sezerniertes Bikarbonat erzeugt den basischen pH, welcher dazu, dient die Magensäure zu neutralisieren. Der Saft ist farblos, geruchlos und isoosmotisch [Yamada T et al 95].

Die zentroazinären Zellen und das duktaale Epithel sezernieren eine Flüssigkeit, welche basal 20 mmol Bikarbonat pro Liter enthält, und bei maximaler Stimulation bis zu 150 mmol Bikarbonat pro Liter enthalten kann. Diese Flüssigkeit mit einem pH zwischen 7,6 und 9,0 dient dazu, inaktive Enzyme ins Duodenum zu transportieren. Sekretin ist das Hauptstimulans für die Sekretion von Bikarbonat. Es wird aus der duodenalen Mukosa freigesetzt, wenn der pH-Wert im Duodenum 3,0 unterschreitet.

Die azinären Zellen sezernieren Enzyme, welche in folgende drei Hauptklassen unterteilt werden können: Amylasen, Lipasen und Proteasen. Diese Enzyme sind u. a. Amylase, Lipase, Trypsinogen, Chymotrypsinogen, Procarboxypeptidase A und B, Ribonuklease, Desoxyribonuklease, Proelastase und Anti-Trypsin. Diese Enzyme werden nicht in einem festen Verhältnis zueinander sezerniert, sondern verschiedene Einflussparameter, wie z. B. dietätische Veränderungen, können die enzymatische Zusammensetzung des Pankreassaftes variieren. Einschränkung oder völliges Sistieren der Enzymsekretion führt zu Malabsorption oder inkompleter Verdauung [Greenfield, LJ et al 01].

Amylase wird sowohl vom Pankreas als auch von den Speicheldrüsen produziert. Das Pankreas produziert die Isoamylase P. Amylase hydrolysiert Stärke und Glykogen u. a. zu Glukose und Maltose. Amylase ist das einzige Enzym, welches in seiner aktiven Form vom Pankreas sezerniert wird. Lipasen können zusammen mit Gallensalzen Fette hydrolysieren. Lipasen hydrolysieren unlösliche Glycerolester, Alkoholester and wasserlösliche Ester. Es gibt zwei Phospholipasen (A und B). Phospholipase A spaltet eine Fettsäure von Lezitin oder Zephalin ab, und bildet damit Lysolezitin oder

1. Einleitung

Lysozophalin. Phospholipase B spaltet eine Fettsäure von Lysolezitin ab, und bildet Glykolphosphatidylcholin. Die proteolytischen Enzyme sind für die Proteinverdauung essentiell. Diese Enzyme werden als Proenzyme sezerniert und dann im Duodenum aktiviert. Die Proenzyme für Trypsin und Chymotrypsin sind Trypsinogen und Chymotrypsinogen. Trypsin wird von dem duodenalen Enzym Enterokinase aktiviert und aktiviert seinerseits Chymotrypsin, Elastase, Carboxypeptidase und Phospholipase [Fauci AS et al 98; Yamada T et al 95].

2. Funktionsstörungen

Die exokrinen Funktionsstörungen des Pankreas sind im Wesentlichen die akute und die chronische Pankreatitis [Davenport, M. 02]. Da im Rahmen dieser Arbeit nur die chronische Pankreatitis von Interesse ist, beschränke ich mich hier darauf.

Die fortschreitende Zerstörung des duktales Netzwerkes während rekurrierender pankreatitischer Phasen führt zur exokrinen Insuffizienz und den damit verbundenen Schmerzen. Dabei kann die chronische Inflammation in der terminalen Phase auch zu einer sekundären endokrinen Pankreasinsuffizienz, die sich klinisch als Diabetes mellitus präsentiert, führen. Die Schäden, welche dabei am Organ entstehen sind irreversibel. Allerdings bestehen wohl schon lange, bevor sich diese Defekte klinisch bemerkbar machen, subklinische Parenchymschäden. Zerstörung des Pankreasparenchyms und Fibrosierung der Drüse sind charakteristisch. Sie führen zu Strikturen und Dilatationen des Pankreasgangs sowie zu Kalzifikationen [Greenfield, LJ et al 01].

Da sich epidemiologische Informationen hauptsächlich auf retrospektive Daten beziehen, sind exakte Daten zur Inzidenz und Prävalenz nicht vorhanden. Aus Autopsiedaten lässt sich eine Prävalenz zwischen 0,04% [Sarles, H. 73] und 5% [Olsen, T. S. 78] abschätzen. Die einzige prospektive Studie zur chronischen Pankreatitis, welche Angaben zu Inzidenz und Prävalenz macht, stammt aus Dänemark. Sie zeigte eine Inzidenz von 8,2 Fällen pro 100 000 und eine Prävalenz von 26,4 Fällen pro 100 000 [Copenhagen pancreatitis study 81]. Alkoholkonsum ist der wichtigste Prädispositionsfaktor für die Entstehung einer chronischen Pankreatitis. In den westlichen Industriestaaten ist Alkoholkonsum für 70% bis 80% der Fälle von chronischer Pankreatitis verantwortlich [Boustiere, C. et al 85; Sahel, J. et al 79].

1. Einleitung

Neben dem Alkohol gibt es allerdings zahlreiche weitere Ursachen einer chronischen Pankreatitis. U. a. sind folgende Formen bekannt: hereditäre Pankreatitis [Sossenheimer, M. J. et al 97; Whitcomb, D. C. et al 96], ernährungsbedingte Pankreatitis [Pitchumoni, C. S. et al 88], Stauungspankreatitis [Lowes, J. R. et al 88; Renzulli, P. et al 99], traumatische Pankreatitis [Rubio, P. A. et al 87] und idiopatische Pankreatitis [Bank, S. 87; Muench, R. 92]. Weitere Ursachen können ein Hyperparathyreodismus [Layer, P. et al 85] und ein Pancreas divisum sein [Burtin, P. et al 91; He, H. et al 98].

Die klinischen Symptome der chronischen Pankreatitis sind im Wesentlichen Schmerzen, Malabsorption und Glukoseintoleranz, welche später in einen manifesten Diabetes mellitus übergeht. Die konstant vorhandenen Schmerzen sind gewöhnlich epigastrisch lokalisiert, von dumpfem Charakter und strahlen in den Rücken aus. Normalerweise erleichtert eine aufrechte Haltung, Beugen des Oberkörpers nach vorne sowie die Bauchlage die Beschwerden, während eine Rückenlage die Schmerzen verschlimmert. Die Schmerzen können im Verlauf anhalten, zurückgehen oder gar ganz verschwinden. Es wurde sogar berichtet, dass sie abnehmen, während die Krankheit fortschreitet. Die Mechanismen, welche diesem Geschehen zu Grunde liegen, sind zur Zeit noch unklar [Ammann, R. W. et al 84; Ammann, R. W. et al 99; Ammann, R. W. 01]. Die Pathophysiologie der Schmerzen ist ebenfalls noch unklar. Es gibt allerdings einige Ansätze, welche erhöhte Drücke im Pankreas und seinen Ausführungsgängen [Bradley, E. L., III 82; Pellicer, Bautista F. et al 98; Reber, P. U. et al 99], neurale Entzündungen [Bockman, D. E. et al 88], und assoziierte Prozesse wie Pseudozysten [Ebbehøj, N. et al 86; Ebbehøj, N. et al 90], Gallengangstrikturen und duodenale Obstruktion einschliessen, die versuchen, das Geschehen zu erklären. Wenn mehr als 90% des Pankreasparenchyms untergegangen sind, kommt es zu Diarrhoe, Steatorrhoe und Azotorrhoe auf Grund der fehlenden Verdauungsenzyme. Das späte Auftreten dieser Symptome erklärt sich aus der grossen Reservekapazität des Pankreas [DiMagno, E. P. et al 73]. Es kann bis zu 20 Jahre dauern bis eine chronische Pankreatitis eine klinisch relevante Pankreasinsuffizienz nach sich zieht.

1. Einleitung

3. Die Diagnose der chronischen Pankreatitis

Die Anamnese liefert die Grundlage für die Diagnose einer chronischen Pankreatitis. Obwohl zahlreiche Untersuchungen vorgeschlagen wurden, um die Diagnose zu objektivieren, erlangten diese letztlich doch nur wenig klinische Relevanz. Die Referenzstandards für die Untersuchung der exokrinen Funktion des Pankreas sind Sondentests. Die Effektivität des Sekretin-Cerulein-Sondentests wurde in zahlreichen Untersuchungen gezeigt [Bozkurt, T. et al 94; Lankisch, P. G. et al 96]. Die Untersuchung erfordert eine Intubation des Gastrointestinaltrakts. Dies wird von den meisten Patienten als unangenehm empfunden. Desweiteren ist die Untersuchung zeitaufwendig, teuer und kann nur in wenigen hochspezialisierten Labors durchgeführt werden. Allerdings hat der Sekretin-Cerulein-Test im Vergleich zur endoskopischen retrograden Cholangiopankreatikographie, welche morphologische Kriterien der Diagnose einer chronischen Pankreatitis zu Grunde legt, eine höhere Genauigkeit [Lankisch, P. G. et al 96]. Zusätzlich kann die morphologische Erscheinung des Pankreas von verschiedenen anderen pathologischen Geschehen beeinflusst werden. Beispiele hierfür sind Narben nach einer akuten Pankreatitis oder Atrophie bei älteren Patienten. Die Bedeutung der exokrinen Funktion für die Diagnose der chronischen Pankreatitis, speziell in frühen Stadien, führte zu zahlreichen nichtinvasiven Untersuchungen zur Quantifizierung der exokrinen Sekretion. Die Analyse der Chymotrypsinkonzentration im Stuhl war nicht ausreichend [Katschinski, M. et al 97]. Diese Analyse wurde durch den Stuhlelastase-Test verbessert. Die Elastase wird auf dem Weg durch den Gastrointestinaltrakt nicht abgebaut, sondern im Stuhl angereichert. Dieser Test ist für die Diagnose einer fortgeschrittenen chronischen Pankreatitis sehr verlässlich [Amann, S. T. et al 96; Dominguez-Munoz, J. E. et al 95; Katschinski, M. et al 97; Loser, C. et al 96; Stein, J. et al 96]. Allerdings hat auch dieser Test eine geringe Sensitivität in der Detektion früher Formen [Amann, S. T. et al 96; Dominguez-Munoz, J. E. et al 95; Lankisch, P. G. et al 96]. Eine weitere nichtinvasive Untersuchung ist der Fluorescein-Dilaurat-Test. Er ermöglicht die Potenz der pankreasspezifischen Cholesterolesterhydrolase Fluorescein-Dilaurat zu spalten zu quantifizieren. Jedoch hat dieser Test nur eine Sensitivität von 50% für die Diagnose der Stadien I und II einer chronischen Pankreatitis nach der Cambridge Klassifikation [Dominguez-Munoz, J. E. et al 93]. Seit kurzem stehen auch Atemtests mit stabilen Radioisotopen zur Funktionsprüfung

1. Einleitung

des exokrinen Pankreas zur Verfügung. Zwei Beispiele hierfür sind der ^{13}C -Hoilein-Test und Cholesteryl-Oktanoat Atem-Test unter Verwendung von ^{13}C oder ^{14}C . Obwohl beide Tests zur Untersuchung von Pankreas-assoziiertes Steatorrhoe verwendet werden, können sie ebenfalls frühe Stadien einer chronischen Pankreatitis nicht entdecken [Lembcke, B. et al 96].

Eine Alternative zum Sekretin-Cerulein-Test stellt die ausschließliche Stimulation der Flüssigkeits- und Bikarbonatsekretion mit Sekretin dar [Toskes, P. P. 99]. Matos und Kollegen schlugen erstmalig eine Quantifikation der sekretinstimulierten Pankreassekretion mittels MR-Bildgebung vor. Die Autoren entwickelten ein Gradingssystem für die duodenale Flüssigkeitsfüllung nach Sekretinstimulation [Matos, C. et al 97].

2. Die Magnetresonanztomographie (MRT)

1. Allgemeine Einführung

Ähnlich wie die Computertomographie (CT) erlaubt die Magnetresonanz- oder Kernspintomographie (MRT) Schnittbilder des menschlichen Körpers in jeder beliebigen Orientierung zu erzeugen. Im Gegensatz zur CT und anderen Techniken, welche Röntgenstrahlen verwenden, besteht nach allen bisherigen Erfahrungen bei einer MRT-Untersuchung kein gesundheitliches Risiko. Die MR-Bilder entstehen mit Hilfe des Kernresonanzsignals der Wasserstoffkerne des Körpergewebes und weisen einen hohen Weichteilkontrast auf.

Nachdem 1946 die magnetische Resonanz von Bloch [Bloch F 46] und Purcell [Purcell EM et al 46] entdeckt wurde, fand sie vor allem in der Chemie und der Molekülphysik Anwendung im Rahmen der spektroskopischen Strukturuntersuchung. 1973 zeigte Lauterbur [Lauterbur, PC 73], dass das Kernresonanzsignal zur Erzeugung von Schnittbildern genutzt werden kann. Damadian setzte 1977 zum ersten Mal einen MR-Tomographen zur Erzeugung von Bildern des menschlichen Körpers ein [Damadian, R. et al 77]. Danach durchlief die MRT eine rasante Entwicklung. So wurde die Rekonstruktionszeit von damals noch mehreren Stunden auf heute wenige Sekundenbruchteile, u. a. durch wesentliche Verbesserungen in der Computertechnologie, verringert.

1. Einleitung

Drei gewebespezifische Parameter beeinflussen im wesentlichen das Kernresonanzsignal in der klinischen Bildgebung:

- Die Dichte der Wasserstoffkerne (Spindichte ρ).
- Die Spin-Gitter-Relaxationszeit T_1 .
- Die Spin-Spin-Relaxationszeit T_2 .

Allerdings wirken sich auch andere Effekte auf das Kernresonanzsignal aus. Darunter wären u. a. die Bewegung der Kerne durch Diffusion oder Fluß im Körper zu nennen. Diese Effekte führen in den MR-Bildern zu Artefakten, wie diese Bildstörungen auch genannt werden. Statt zu versuchen, den Einfluß dieser Effekte weitgehend auszuschalten, wie es lange Zeit üblich war, werden heute Verfahren entwickelt, mit welchen diese Artefakte genutzt werden können, um bisher nicht darstellbare Phänomene zu visualisieren. Man erhält dann ein Bild, das nicht mehr das direkte MR-Signal, sondern das gesuchte Phänomen, wie zum Beispiel den Fluß der Wasserstoffkerne, zeigt.

Eine Übersicht über die Komponenten eines klinischen Magnetresonanztomographen findet sich im Anhang.

1. Einleitung

2. Die Darstellung des Pankreasgangsystems - Magnetresonanzz pankreatikographie (MRP)

Die Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) stellt eine relativ neue Methode dar, das Gallen- und Pankreasgangsystem nichtinvasiv darzustellen. Hierbei wird im Allgemeinen sowohl das Gallen- als auch das Pankreasgangsystem aufgrund der räumlichen Nähe simultan untersucht. Ist eines der beiden Gangssysteme aufgrund der klinischen Fragestellung von besonderem Interesse, kann man die Untersuchung auch auf ein System fokussieren. Man spricht dann entweder von einer MR Cholangiographie (MRC) oder einer MR Pankreatikographie (MRP) [Barish, M. et al 97; Bret, P. M. et al 97; Matos, C. et al 97; Reuther, G. et al 96; Robinson, P. J. et al 00; Soto, J. A. et al 95].

Wallner führte 1991 die Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) ein. Seine Messung bestand aus einer T₂-gewichteten Sequenz in Atemanhaltetechnik mit der Akquisition aufeinanderfolgender Schichten [Wallner, B. K. et al 91]. Da Flüssigkeiten in T₂-gewichteten Sequenzen aufgrund ihrer langen T₂-Zeiten sehr hell zur Darstellung kommen, stellen sich auch stehende und langsam fließende Flüssigkeiten wie Gallen- und Pankreasgangsekret mit hohem Signal dar. Während das Signal aller anderer Gewebe und schneller fließender Flüssigkeiten (wie zum Beispiel venöses und arterielles Blut) aufgrund der relativ kürzeren T₂-Zeit nur schwach war. Dadurch wird die Flüssigkeit in den duktalem Strukturen auf einem dunklen Hintergrund hell abgebildet (Abb. 5) [Diehl, S. J. et al 99; Takehara, Y. 96; Wallner, B. K. et al 91].

Mit der Entwicklung stärkerer Gradientensysteme der Kernspintomographen und der daraus resultierenden höheren Ortsauflösung konnte die Abbildungsqualität seit der ersten Entwicklung des Verfahrens kontinuierlich verbessert werden [Bret, P. M. et al 97; Gaa, J. et al 99; Guibaud, L. et al 95; Reinhold, C. et al 96].

Die Einführung der Turbo-Spin-Echo-Sequenzen (TSE) machte es möglich, die Dauer der Messungen für die MRCP erheblich zu verkürzen. Es gelang während eines Atemstillstandes die zu untersuchende Region mit einer einzelnen Anregung und dem Auslesen multipler Echos zu erfassen. Nur wenige Millisekunden dauerte die Akquisitionszeit bei diesen sehr schnellen „single-shot“-Sequenzen. Weiterhin wurde es möglich, dynamische Aufnahmen in zeitlicher Auflösung von wenigen Sekunden

1. Einleitung

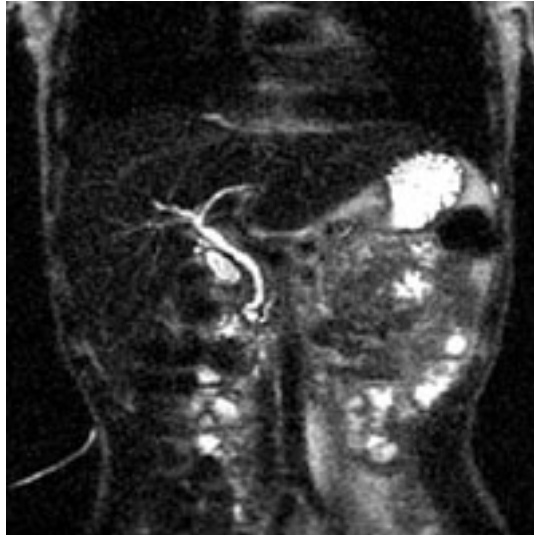


Abbildung 5: 5mm dicke coronare Schicht eines MRCP Datensatzes. Aufgrund der langen Echozeit ist das Signal der parenchymatösen Organe und bewegter Flüssigkeiten abgeklungen, und nur die während der Untersuchungszeit stationären Flüssigkeiten stellen sich signalreich dar.

zu erstellen (Abb. 6) [Hennig, J. et al 86; Laubenberger, J. et al 95; Nicaise, N. et al 98; Takehara, Y. 96].

Trotz der Steigerung der Abbildungsqualität blieb die Darstellung des normalen Ductus pancreaticus häufig unzureichend. Die Ursache dafür war der geringe physiologische Füllungszustand des Pankreasganges bzw. die an der Grenze der Ortsauflösung der Sequenzen liegende Durchmesser des physiologischen Pankreasganges. Besonders schwierig ist es, den Caudaabschnitt des Ductus pancreaticus darzustellen [Takehara, Y. et al 94]. Zur morphologischen Diagnostik der chronischen Pankreatitis bei der ERCP werden die Seitäste des Ductus pancreaticus beurteilt. Obwohl die Bildqualität der MRCP verbessert wurde, ist es weiterhin nicht möglich, die Seitenäste suffizient zu beurteilen [Nicaise, N. et al 98; Takehara, Y. et al 94].

Aufgrund dieser Schwierigkeiten bei der morphologischen Darstellung des Ductus pancreaticus setzten Nicaise und Matos intravenöse Injektionen von Sekretin bei der MRCP ein. Im Rahmen der Duodenalsondentests wurde Sekretin bereits zum Nachweis einer exokrinen Pankreasinsuffizienz eingesetzt, so dass die dabei bereits gewonnenen Erkenntnisse auf die MRCP übertragen werden konnten. Bei der dynamischen MRP bewirkt die intravenöse Gabe von Sekretin für einige Minuten

1. Einleitung

eine vermehrte Füllung des Pankreasganges und damit eine bessere Kontrastierung und Beurteilung des Ductus pancreaticus (Abb. 6) [Matos, C. et al 97; Matos, C. et al 98; Nicaise, N. et al 98].

Zahlreiche Studien beschäftigten sich mit dem diagnostischen Nutzen der MRCP im Vergleich zur ERCP. Die beiden bildgebenden Verfahren wurden miteinander bezüglich ihrer Vor- und Nachteile sowie der Übereinstimmungen in der Diagnosefindung verglichen. Die zahlreichen Verbesserungen auf der technischen Seite und der Zuwachs an Erfahrungen auf der klinischen und radiologischen Seite machten die MRCP in den letzten Jahren zu einer zuverlässigen Alternative zur ERCP. Somit hat die MRCP ihre Stellung als klinisch relevantes und etabliertes Verfahren gefunden [Bearcroft, P. W. et al 97; Fulcher, A. S. et al 99; Guibaud, L. et al 95; Matos, C. et al 99; Matos, C. et al 01; Takehara, Y. 96].

Dabei konzentrierten sich die meisten Autoren allerdings auf die Gallengänge und liessen den Pankreasgang bei ihren Untersuchungen ausser Acht. In der Literatur finden sich dementsprechend nur wenige Untersuchungen, welche auf die Darstellung des Pankreas eingehen. Soto et al. [Soto, J. A. et al 95] konnten zeigen, dass der gesunde Pankreasgang in 81% der Fälle visualisiert werden kann. Die wurde von Takehara et al. [Takehara, Y. 96] weiter konkretisiert und für die verschiedenen Anteile des Gangsystems aufgeschlüsselt. Die Autoren fanden dabei die folgenden Raten der Visualisierung für Kopf, Körper und Schwanz von 79%,64% und 19%. Die niedrige Rate der Darstellung des Pankreasschwanzes resultiert von der geringen Füllung dieses Gangabschnitts. Holzkecht et al. fanden eine Sensitivität von 83% und eine Spezifität von 91% für Strikturen und Dilatationen im Vergleich zur ERCP [Holzkecht, N. et al 96]. Insgesamt variieren die berichteten Sensitivitäten zwischen 87% und 100% und für Steine zwischen 92% und 100% [Pavone, P. et al 98].

Mit Hilfe der Sekretinstimulation konnte das gesunde Pankreas in 100% der Fälle erfolgreich dargestellt werden [Hellerhoff, K. J. et al 02; Helmberger, H. et al 00].

Zusätzlich zur morphologischen Darstellung des Gangsystems etablierten Matos et al. eine semiquantitative, visuelle Methode die exkretorische Funktion des Pankreas nach Sekretinstimulation zu beurteilen. Sie beobachteten die duodenale Flüssigkeitsfüllung in einem 10 minütigen Verlauf nach der Stimulation der Sekretion mittels intravenöser Sekretgabe. Diese Füllung wurde in drei Grade eingeteilt: Grad 1 ist eine minimale Füllung, welche maximal den Bulbus duodeni betrifft, Grad 2 ist die

1. Einleitung

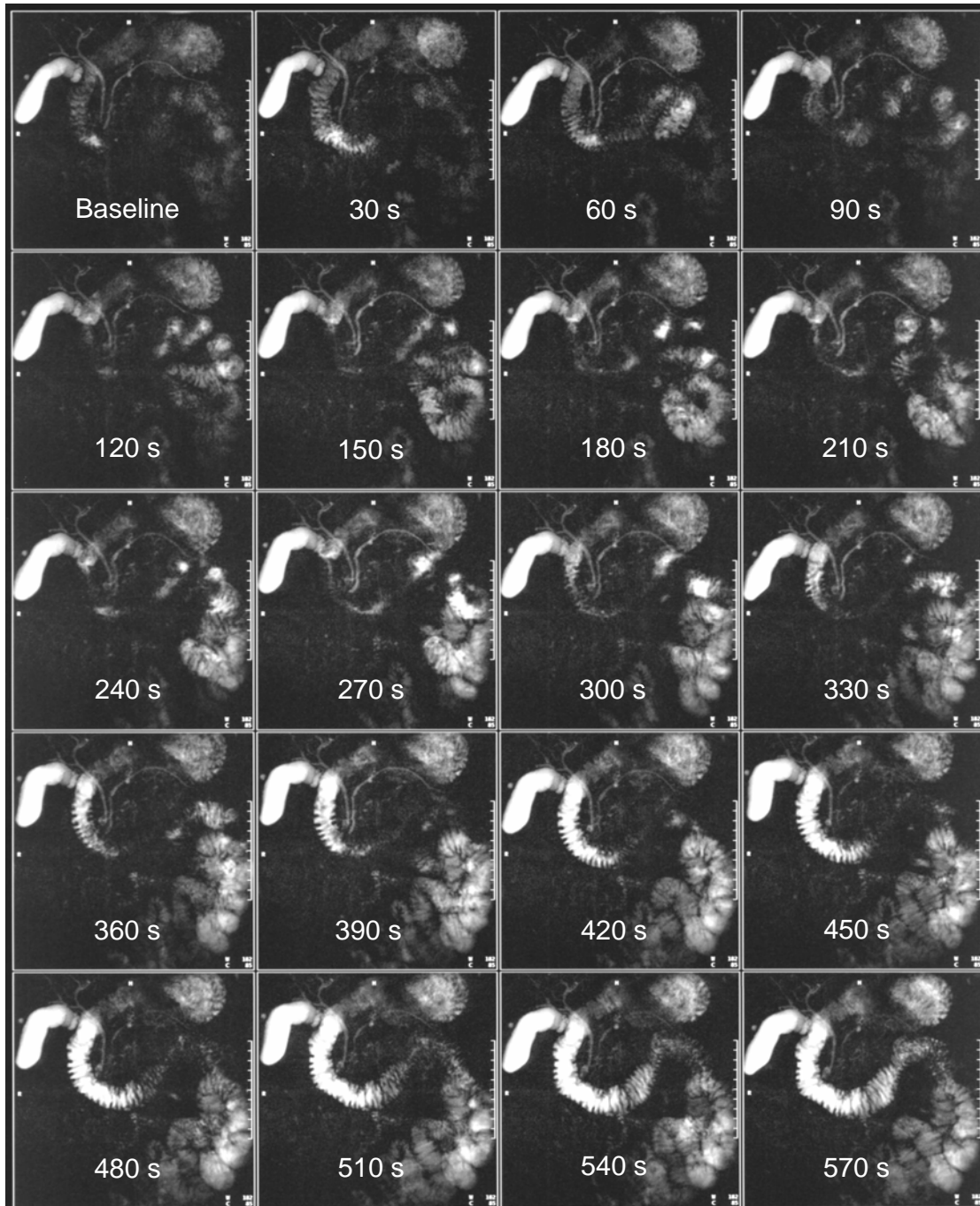


Abbildung 6: Dynamische sekretinstimulierte MRCP-Untersuchung. Jede der dargestellten Aufnahmen dauerte 7 Sekunden; alle 30 Sekunden wurden die Aufnahmen bei gleicher Bildeinstellung wiederholt. Die einzelnen Messungen wurden jeweils in Atemanhaltetechnik durchgeführt. Die Schichtdicke wurde so gewählt, dass sowohl Gallen- und Pankreasgänge als auch das angrenzende Duodenum abgebildet wurde. Im zeitlichen Verlauf der Untersuchung kann man neben der zunehmenden Füllung des Duodenums auch die sich ändernde Darstellung des Pankreasgangs beobachten.

1. Einleitung

Füllung des duodenalen C und Grad 3, wenn die Flüssigkeit mehr als das duodenale C füllt. Die Grade 1 und 2 wurden mit einer reduzierten exokrinen Funktion des Pankreas gleichgesetzt. Sie verglichen diese Gradeinteilung mit der Menge an Pankreassaft, welche in einem Sekretin-Caerulein-Sonden-Test gewonnen wurde. Dabei konnten sie zeigen, dass Patienten mit einer MRP Beurteilung von Grad 1 eine signifikant niedrigere Produktion von Pankreassaft hatten als Patienten in den Gruppen 2 und 3 ($p < 0,05$) [Cappeliez, O. et al 00; Matos, C. et al 99; Nicaise, N. et al 98].

3. Sekretin

1. Aufbau und Funktion des Hormons

Sekretin gehört zu einer Familie von Polypeptiden zu der u. a. auch Glukagon und das vasoaktive intestinale Polypeptid (VIP) gehören. Es besteht aus 27 Aminosäuren. Das Molekulargewicht von Sekretin beträgt 3055 Dalton. Es liegt in einer tertiären Struktur vor und besitzt teilweise eine alpha-Helixstruktur. Diese strukturelle Anordnung ist die Voraussetzung für die vollständige biologische Aktivität [Rayford, P. L. et al 76a; Rayford, P. L. et al 76b]. Abbildung 7 gibt einen Überblick über den Aufbau der Sekretinfamilie.

Sekretin wird in den S-Zellen der duodenalen und jejunalen Mukosa gebildet. Ein pH kleiner als 3,0 ist der Reiz für die Sekretinfreisetzung [Jowell, P. S. et al 00; Klinker R, Silbernagel S. 94]. Bei einem pH-Wert, der höher als 4,5 liegt, ist Sekretin nicht in der Lage, eine vollständige Stimulation der Sekretion des exokrinen Pankreas zu bewirken. Für die vollständige biologische Wirksamkeit sind die komplette Aminosäuresequenz und die korrekte räumliche Anordnung (Tertiärstruktur) notwendig [Kaysseh L et al 80].

Das Peptidhormon Sekretin bindet an einen spezifischen Rezeptor an der Zellmembran der dukталen Zellen des Pankreasgangsystems. Es kommt zu einer räumlichen Konformationsänderung des Rezeptors, was zur Aktivierung der ebenfalls membranständigen Adenylat-Cyclase führt. Diese bewirkt einen Anstieg der intrazellulären cyclo-Adenosin-Mono-Phosphat-Konzentration, welcher als second

1. Einleitung

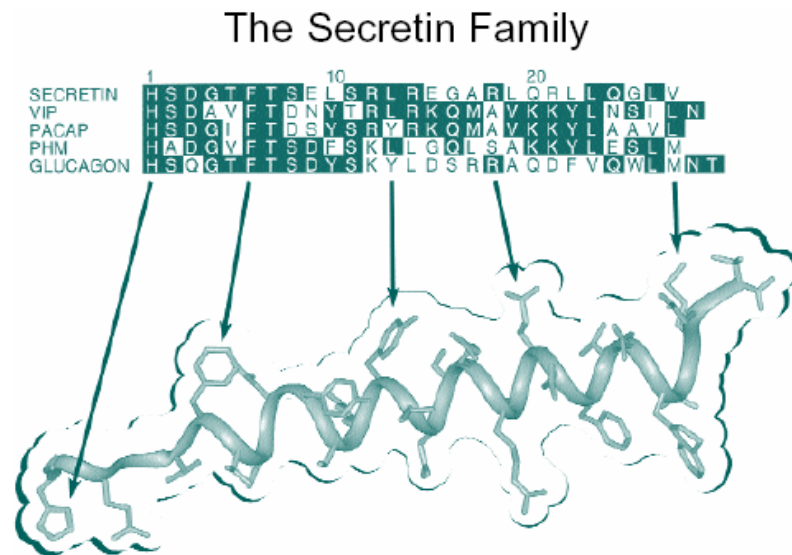


Abbildung 7: Schematische Darstellung der Tertiärstruktur der Sekretinfamilie sowie die Aminosäuresequenzen der dazugehörigen Peptide.

(http://www.naar.org/news/naarrative_pdfs/naarrative4.pdf)

messenger die spezifische Wirkung (Beeinflussung der Zellmembranpermeabilität und Enzymaktivierung) des Hormons Sekretin vermittelt. Es kommt zur Stimulation der Sekretion einer bikarbonatreichen Flüssigkeit [Klinke R, Silbernagel S. 94].

Sekretin hat eine komplexe Wirkungsbreite. In der Parotis bewirkt Sekretin die Anregung der Produktion von Flüssigkeit und Elektrolyten. Durch die Sekretinwirkung kommt es im gastrooesophagealen Übergang zu einer Sphinkterrelaxation sowie zu einer kompetitiven Hemmung von Gastrin. Im Magen hemmt Sekretin die Salzsäureproduktion der Parietal-Zellen. Weiterhin bewirkt es die Relaxation der glatten Muskulatur des Magens und gleichzeitig eine Steigerung des Tonus des Sphinkter pylori. Im Duodenum werden die Brunner'schen Drüsen zur Sekretion durch Sekretin angeregt. Die glatte Muskulatur des Duodenums wird relaxiert. Der exokrine Anteil des Pankreas wird durch Sekretin zur Sekretion von Flüssigkeit, Elektrolyten und Enzymen angeregt. Im endokrinen Anteil des Pankreas wird die Freisetzung von Insulin durch Sekretin gefördert und die Glucagonsekretion gehemmt. Weiterhin kommt es zur Steigerung der Durchblutung des Pankreasgewebes. Es kommt zur Relaxation der Gallenblase bei gleichzeitiger Steigerung der Permeabilität der Gallenblasenmucosa [Dreiling, D. A. et al 78; Yamada T et al 95].

1. Einleitung

Sekretin wird mittels Proteolyse abgebaut. Exopeptidasen spalten das Peptid vom Ende her auf, Endopeptidasen proteolysieren die Peptidhormone von der Mitte her. Der Abbau vollzieht sich im Blutkreislauf oder an den Gefäßwänden. Da Sekretin nur als vollständiges Peptid aktiv ist, wird es mit dem ersten Schritt der Proteolyse inaktiviert. Die Halbwertszeit des Hormons im Blut beträgt ca. 180 Sekunden [Kayasseh L et al 80; Klinker R, Silbernagel S. 94].

2. Klinische Anwendung

1981 demonstrierte Di Magno mittels Ultraschall die sekretinstimulierte Durchmessererweiterung des Ductus pancreaticus im Tierexperiment [DiMagno, E. P. et al 81]. In den darauffolgenden Jahren wurde die Sekretinstimulation in der Sonographie im klinischen Alltag etabliert [Bolondi, L. et al 89; Glaser, J. et al 89]. Durch die Sekretgabe kommt es zu einer im Ultraschallbild sichtbaren Dilatation des gesunden Pankreasganges in einem Zeitraum bis etwa 5 Minuten nach der intravenösen Injektion. Die Dilatation des Ductus pancreaticus lässt sich dadurch erklären, dass das Hormon Sekretin die Wasser- und Bikarbonatproduktion des exokrinen Pankreas stimuliert. Weiterhin bewirkt Sekretin eine Muskeltonuserhöhung am Sphinkter Oddi in diesem Zeitraum, so dass das produzierte Sekret nicht sofort über die Papilla Vateri abfließen kann. Danach nimmt der Muskeltonus wieder ab [Geenen, J. E. et al 80a; Geenen, J. E. et al 80b; Glaser, J. et al 94].

Patienten mit einer chronischen Pankreatitis haben nach Sekretinstimulation sonographisch nur eine geringe oder keine Zunahme des Gangdurchmessers, da das Pankreas aufgrund der chronischen Pankreatitis eine exokrine Insuffizienz entwickelt. Weiterhin bildet sich aufgrund der chronischen Pankreatitis eine periduktale Fibrose am Ductus Wirsungianus aus, wodurch die Rigidität des Pankreasganges steigt [Bolondi, L. et al 89; Glaser, J. et al 94]. Im Gegensatz dazu kommt es nach der Sekretgabe bei Patienten mit einer singulären Stenose des Pankreasganges zu einer länger andauernden Pankreasgangerweiterung; weil der Abfluss des produzierten Sekrets erschwert ist [Glaser, J. et al 94; Warshaw, A. L. et al 90].

4. Fragestellung

Aus den dargestellten Problemen der aktuellen Pankreasforschung ergibt sich, dass es zur Zeit keinen non-invasiven bildgebenden Test zur Diagnostik der chronischen Pankreatitis gibt. Desweiteren existiert ebenfalls kein non-invasiver bildgebender diagnostischer Test, welcher es erlaubt, die akute Abstossung nach einer Pankreastransplantation zu diagnostizieren. Aus diesen Gründen beschäftigt sich die vorliegende Studie mit den folgenden Fragen:

1. Ist es möglich, Flüssigkeitsvolumina in der Kernspintomographie mittels stark T₂-gewichteten single-shot Fast Spinecho Sequenzen in vitro und in vivo exakt zu quantifizieren?
2. Kann mit Hilfe dieser Quantifizierung die exokrine Sekretionsleistung des Pankreas bestimmt werden?
3. Ist diese Quantifizierung in der Lage, Patienten mit chronischer Pankreatitis von Pankreasgesunden zu unterscheiden?
4. Ist es möglich, mit Hilfe dieser Quantifizierung nach Pankreastransplantation eine Funktionsstörung des Transplantats zu diagnostizieren?

2. Material und Methoden

1. *Magnetresonanzhydrometrie*

1. Untersuchungstechnik

Alle Untersuchungen wurden einheitlich in einem klinischen 1,0 Tesla Scanner (Magnetom Impact Expert, Siemens, Erlangen) mit einem kommerziell erhältlichen Gradientensystem mit einer minimalen Gradientenanstiegszeit von 1200 Millisekunden und einer maximalen Gradientenstärke von 20 mT/m durchgeführt (Abb. 8). Eine Beschreibung dieses Tomographen befindet sich im Anhang.

Zur Bildgebung wurde eine flüssigkeitssensitive Spinecho Sequenz verwendet. Es handelte sich um eine extrem T_2 -gewichtete single-shot Turbo Spinecho (ssTSE) Sequenz, welche vom Hersteller mit dem Magneten geliefert wird (Abb. 9). Die Akquisitionszeit betrug 7 Sekunden, d. h. die Untersuchung konnte in Atemstillstand durchgeführt werden. Die Sequenz besaß eine unendliche Repetitionszeit (TR), eine Echozeit (TE) von 1100 msec, sowie einen Flipwinkel (FA) des Refokussierungspulses von 150° . Der Echozug bestand aus insgesamt 240 Echos, d. h. die Zeit zwischen den Echos betrug 4,6 msec. Es wurden Einzelschichten mit einer in-plane Auflösung von 1,00mm x 0,94mm und einer Voxeltiefe von 65 mm akquiriert. Dadurch wurde eine Abbildung aller Flüssigkeitsanteile im untersuchten Volumen erreicht.

2. Material und Methoden



Abbildung 8: Seitenansicht eines Magnetresonanztomographen Somatom Expert[®], wie er in dieser Arbeit verwendet wurde.

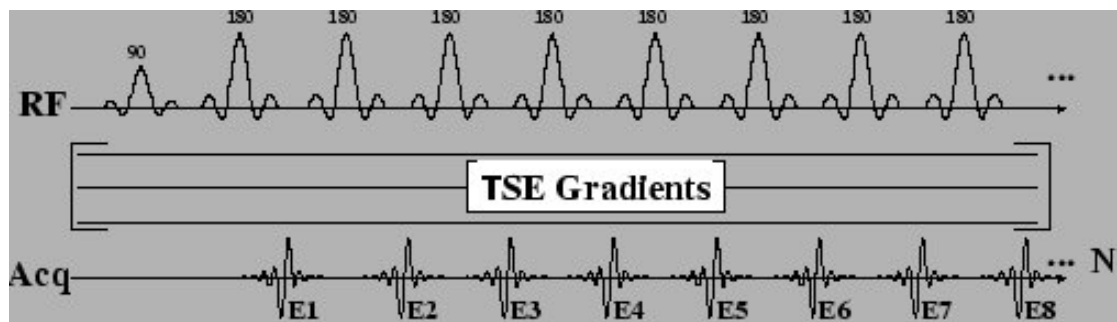


Abbildung 9: Diagramm der einstrahlten Radiofrequenzpulse und der empfangenen Echos, welche aus diesen Pulsen resultieren, einer Turbo-Spinecho Sequenz entsprechend. Die gleichzeitig geschalteten Gradienten sind in diesem Diagramm der Übersichtlichkeit wegen ausgeblendet. Jeder 180° Grad Refokussierungspuls erzeugt ein dazugehöriges Echo. In diesem Beispiel wurden nach dem 90° Grad Anregungspuls acht Refokussierungspulse eingestrahlt. Damit kann man auch acht Echos auslesen. Im Vergleich zu einer normalen Spinecho Sequenz verringert sich damit die Akquisitionszeit auf 1/8 der Zeit. Allerdings wird die effektive Echozeit (TE) dafür verlängert. Ebenfalls im Vergleich zu einer herkömmlichen Spinecho Sequenz, deren TE gleich E1 wäre, liegt die effektive TE hier im Mittelpunkt aller TEs, d.h. zwischen E4 und E5.

2. Material und Methoden

2. Quantitative Auswertung der Bilder

Die am Kernspintomographen erzeugten Bilder wurden über ein lokales Netzwerk auf eine externe Workstation (Indigo 2, Silicon Graphics, Mountain View, Californien, USA) im DICOM 3 Format übertragen. Dort wurden sie mit Hilfe eines speziell für diese Anwendung entwickelten Histogrammalgorithmus (ImageLab, MeVis, Bremen) ausgewertet. Dabei wurde zunächst ein Parameter Q_F für den mittleren Grauwert jedes erzeugten Bildes nach der folgenden Formel berechnet:

$$Q_F = (\sum_I I \times N_I) / N \quad (1)$$

Dabei sind

I die Signalintensität eines einzelnen Pixels,

N_I die Anzahl der Pixel mit der Signalintensität I und

N die Gesamtzahl aller Pixel.

Der Grauwert entspricht dabei einer von MR Scanner rekonstruierten Signalintensität. Diese Signalintensität wird aufgrund der gewählten stark T2-gewichteten Sequenz entsprechend dem Gehalt an freier Flüssigkeit des Gewebes berechnet.

Da in den Bildern normalerweise verschiedene Flüssigkeiten (Magensekret, Dünndarmsekret, Urin, Liquor etc.) abgebildet werden, und für die Berechnung der Pankreassekretion letztlich nur der Zuwachs an Flüssigkeit während der Untersuchungszeit interessant ist, werden Bilder zu verschiedenen Zeitpunkten akquiriert. Dabei wird vorausgesetzt, dass in dem relativ kurzen Untersuchungszeitraum, in welchem die Sekretion gemessen wird, neben der Pankreassekretion keine Änderung des Flüssigkeitsvolumens im Untersuchungsvolumen stattfindet. Diese Annahme wird von der Tatsache unterstützt, dass Sekretin die Produktion von Magensaft und Galle hemmt. Desweiteren ist der Magen der Untersuchten leer, da sie vor der Untersuchung über mindestens zwei Stunden keine Nahrung zu sich nehmen durften. Abbildung 10 demonstriert dieses

2. Material und Methoden

Vorgehen und die anschließende Auswertung in einem Phantomexperiment. In vivo zeigen die Bilder dann die Flüssigkeit, welche sich konstant über den gesamten Untersuchungszeitraum im dargestellten Volumen befindet, sowie die zusätzlich sezernierte Flüssigkeit aus dem Pankreas. Die Berechnung der Differenz zwischen zwei Bildern ergibt die Flüssigkeitsmenge, welche in der Zeit zwischen der Akquisition der beiden Bilder zusätzlich in das Volumen gelangt ist oder das Volumen verlassen hat. Diese Differenz sich ergibt aus:

$$\Delta Q_F(t) = Q_F(t) - Q_F(t = 0) \quad (2)$$

Wobei

$\Delta Q_F(t)$ der berechnete Unterschied der Flüssigkeitsmengen zwischen beiden Bildern,

$Q_F(t)$ die Flüssigkeitsmenge zum Zeitpunkt t und

$Q_F(t = 0)$ die Flüssigkeitsmenge zum Zeitpunkt 0

sind.

2. Material und Methoden

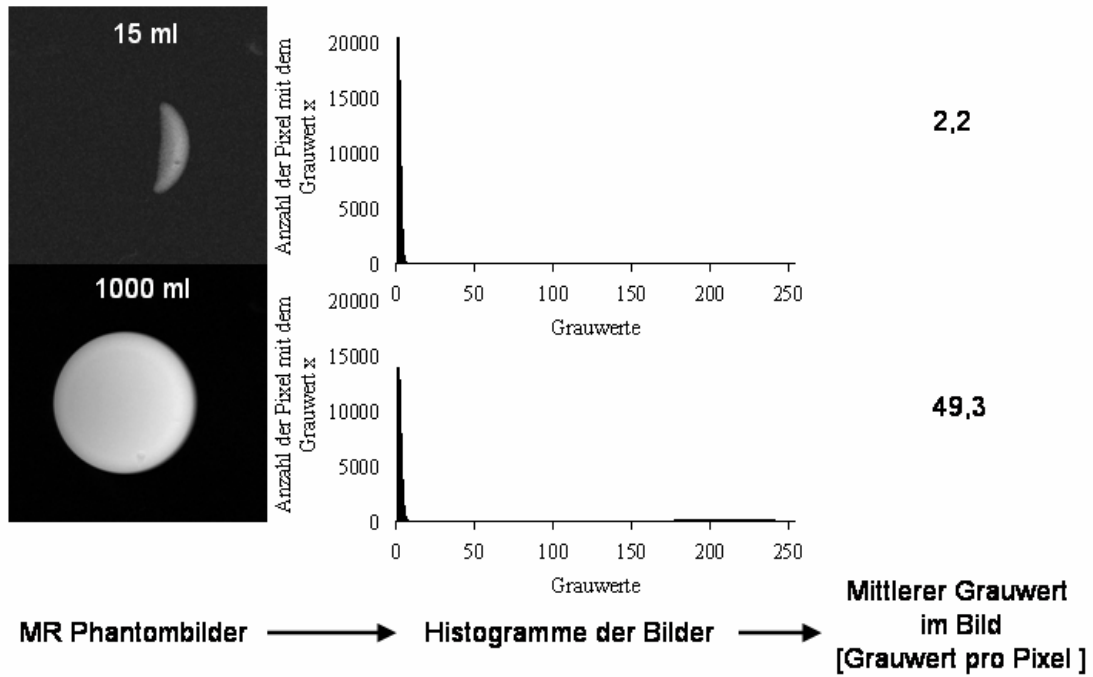


Abbildung 10: Zwei Phantommessungen mit unterschiedlich gefüllten Phantomen. Im oberen Phantom befinden sich 15 ml, im unteren 1000 ml. Von diesen Bildern wurden dann die Histogramme erstellt. Man sieht deutlich die Rechtsverschiebung des unteren Histogramms gegenüber dem oberen. Das liegt daran, dass sich im oberen MR Bild zum einen mehr Pixel befinden, welche keine Flüssigkeit darstellen, und zum anderen die Pixel, welche Flüssigkeit enthalten, weniger Flüssigkeit abbilden. Aus den Histogrammen wird dann ein mittlerer Grauwert des jeweiligen Bilds berechnet (Gleichung (1)).

2. Phantommessungen

Bevor die Magnetresonanzhydrometrie in vivo eingesetzt werden konnte, mußten einige Phantommessungen durchgeführt werden, um Fehlerquellen auszuschließen. Des Weiteren mußte gezeigt werden, daß der gewählte artifizielle Parameter Q_F einen linearen Zusammenhang mit der Flüssigkeitsmenge im Untersuchungsvolumen aufweist.

Zunächst wurde die Reproduzierbarkeit der Messungen von Q_F überprüft. Dazu wurde ein Phantom mit 90 ml 0,9%iger Kochsalzlösung gefüllt und 20 Messungen des gesamten Volumens durchgeführt. Zwischen den Messungen wurde eine Wartezeit von zwei Minuten eingehalten, um Sättigungseffekte durch die vorausgegangene Messung auszuschließen. Zur Auswertung wurde der Mittelwert sowie der Variationskoeffizient der Messungen berechnet.

Entscheidend für die Anwendbarkeit der MR Hydrometrie ist ein linearer Zusammenhang zwischen ΔQ_F und der im Untersuchungsvolumen befindlichen Menge an Flüssigkeit. Um diesen Zusammenhang zu überprüfen, wurde ein Phantom in diskreten Schritten mit insgesamt 120 ml 0,9%iger Kochsalzlösung gefüllt. Dabei erfolgte die Füllung bis zu einem Volumen von 30 ml in 0,25 ml Schritten und anschließend bis zum Endvolumen von 120 ml in 10 ml Schritten. Die gemessenen ΔQ_F Werte wurden gegen das real applizierte Volumen aufgetragen und eine Regressionsgrade berechnet. Der Faktor c , welcher erlaubt ΔQ_F in das zusätzlich im Bild vorhandene Flüssigkeitsvolumen umzurechnen, ergibt sich aus

$$c = \Delta Q_F / V \quad (3)$$

c lässt sich allerdings auch als die Steigung der Regressionsgeraden direkt ablesen.

Aufgrund der physikalischen Prinzipien der MR Bildgebung wird die Ausgangsmagnetisierung während einer Bildgebungssequenz aus ihrer Ruhelage ausgelenkt. Wird nun ein neues Bild akquiriert, ohne dass die Magnetisierung

2. Material und Methoden

vollständig in den Ausgangszustand zurückgekehrt ist, wird die Signalintensität im zweiten Bild gegenüber einem Bild ohne vorausgegangene Akquisition abgeschwächt. Die Zeit, welche die Magnetisierung benötigt, um wieder vollständig in die Ruhelage zurückzukehren, hängt von der T1-Relaxationszeit des untersuchten Gewebes ab und muss mindestens das Vierfache der T1-Relaxationszeit betragen. Sättigungseffekte können auftreten, wenn unmittelbar nach einer Messung eine zweite Messung gestartet wird. Zu diesem Zeitpunkt ist die Magnetisierung noch nicht vollständig relaxiert, und damit wird das Signal der zweiten Messung abgeschwächt.

Um diese Sättigungseffekte zu untersuchen, wurden nacheinander zwei Messungen ausgeführt und die Verzögerung zwischen beiden sukzessive verlängert. Die erste Messung sorgte für eine Vorsättigung des abgebildeten Volumens, während die zweite Messung dazu diente den Sättigungseffekt zu quantifizieren. Der Abstand zwischen den beiden Messungen wurde von Null Sekunden (die zweite Messung wurde direkt nach der ersten gestartet) in 1-Sekunden-Schritten auf 23 Sekunden gesteigert. Zwischen zwei Paaren von Vorsättigung und Messung wurde eine Wartezeit von mindestens einer Minute eingehalten, um eine Interferenz zwischen den beiden Paaren auszuschließen. Aus den beiden resultierenden Bildern wurde ΔQ_F berechnet und dann graphisch gegen die Verzögerung zwischen Vorsättigung und Messung aufgetragen.

Die Voxelgröße könnte einen weiteren möglichen Einflussparameter darstellen. Dabei mussten sowohl die Schichtdicke als auch die Pixelgröße untersucht werden. Um den Einfluß der Schichtdicke zu evaluieren, wurden insgesamt elf Messreihen mit verschiedenen Schichtdicken durchgeführt. Die Schichtdicken wurden dabei in 10 mm Schritten von 40 mm auf 140 mm gesteigert. Im Verlauf jeder Messreihe wurde das Phantom in 20 ml Schritten mit Kochsalzlösung gefüllt. Zu Beginn war das Phantom flüssigkeitsfrei und wurde dann mit insgesamt 140 ml gefüllt. Aus diesen Messreihen wurde ΔQ_F berechnet und gegen das real applizierte Volumen aufgetragen. Aus den resultierenden Messpunkten wurde dann eine Regressionsgerade für jede Schichtdicke bestimmt. Die Steigung dieser Regressionsgeraden wurde dann für alle Schichtdicken miteinander und mit der Steigung der Geraden aus der Überprüfung der Linearität verglichen. Um den Einfluss der Pixelgröße zu bestimmen, wurden die selben Messreihen mit verschiedenen Pixelgrößen durchgeführt.

2. Material und Methoden

Die Pixelgröße variierte dabei von $0,65 \text{ mm}^2$ ($0,83 \text{ mm} \times 0,78 \text{ mm}$) bis zu $4,06 \text{ mm}^2$ ($2,08 \text{ mm} \times 1,95 \text{ mm}$). Die Auswertung erfolgte in gleicher Weise wie bei der Untersuchung des Einflusses der Schichtdicke.

3. Tierexperimentelle Untersuchung

Bevor die MR Hydrometrie im Humanexperiment angewandt wurde, wurde ein Experiment an einem Hausschwein (50 kg) durchgeführt, welches die Anwendung der MR-Hydrometrie in vivo zeigen sollte. Dazu wurde das Hausschwein anästhesiert und eine transnasale Sonde unter fluoroskopischer Kontrolle bis in das Duodenum vorgeschoben. Anschließend wurde das Tier im MR Tomographen positioniert. Über die duodenale Sonde wurden insgesamt 100 ml physiologische Kochsalzlösung in 10 ml Schritten appliziert, und nach jeder Applikation ein MR Bild mit der oben genannten Turbo-Spin-Echo-Sequenz akquiriert. Nach der Histogramm-Auswertung der Bilder wurde ΔQ_F graphisch gegen das real applizierte NaCl-Volumen aufgetragen und der Proportionalitätsfaktor c zwischen beiden Größen nach Gleichung (3) bestimmt.

Das Experiment war zuvor beim für den Tierschutz zuständigen Regierungspräsidium Giessen angezeigt und genehmigt worden (AZ II 25.3 – 19c 20/15 (1)).

4. Probanden und Patienten

1. Kalibration der Quantifizierung anhand von Probandenuntersuchungen

Zunächst untersuchten wir zehn freiwillige Probanden (sechs männliche und vier weibliche) mit einem Durchschnittsalter von $23,4 \pm 1,9$ Jahre (Spannweite: 23 bis 44 Jahre). Keiner der Probanden wies in seiner Anamnese einen Hinweis auf Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes auf. Allen Probanden wurde eine Duodenalsonde appliziert. Nachdem sie im MR Scanner positioniert waren (Abb. 11), wurde die Lage der Sonde mit schnellen MR Sequenzen verifiziert. Anschliessend wurden insgesamt 95 ml Kochsalzlösung in 5 ml Schritten über die Sonde in das Duodenum instilliert. Nach jedem Schritt erfolgte eine Messung. Für jeden Probanden wurde ΔQ_F graphisch gegen das real applizierte Volumen aufgetragen und der Proportionalitätsfaktor c zwischen beiden Größen nach Gleichung (3) bestimmt. Aus diesen Einzelwerten wurden sowohl der Mittelwert als auch der Standardfehler berechnet. Der Mittelwert diente in den Patientenuntersuchungen als Proportionalitätsfaktor zur Umrechnung von ΔQ_F in sezerniertes Volumen.

2. Material und Methoden



Abbildung 11: Positionierung der Probanden und Patienten auf dem MR Untersuchungstisch. Die Probanden/Patienten wurden in Rückenlage in der Body-Array-Empfangsspule kopfvoran so gelagert, dass das Pankreas im Zentrum der Spule lag. Den Probanden wurde zusätzlich eine Duodenalsonde gelegt, über welche 0,9%ige Kochsalzlösung in das Duodenum instilliert werden konnte. Alle Patienten hatten einen venösen Zugang, welcher über einen Verlängerungsschlauch (Pfeil) von aussen zugänglich war. Hierüber wurde während des zweiten Teils der Untersuchung das Sekretin appliziert.

2. Material und Methoden

2. Sekretinstimierte MR-Hydrometrie im Vergleich zur endoskopischen retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) in der Diagnostik der chronischen Pankreatitis

In diesem Teil der Untersuchung sollte gezeigt werden, dass es möglich ist, mit Hilfe der MR Hydrometrie und der daraus resultierenden Quantifizierung der Pankreassekretion nach Stimulation mit Sekretin Patienten mit chronischer Pankreatitis von solchen mit gesundem Pankreas zu unterscheiden.

In diese prospektive Untersuchung wurden alle Patienten, welche zu einer diagnostischen ERCP in der Klinik für Verdauungs-, Stoffwechselkrankheiten und Endokrinologie angemeldet waren, eingeschlossen. Aufgrund der dargestellten morphologischen Veränderungen wurde die ERCP als Goldstandard für die Diagnose einer chronischen Pankreatitis angesehen. Auf 31 Patienten (14 männlich/ 17 weiblich; Durchschnittsalter: 61 ± 16 Jahre) trafen die Einschlusskriterien zu. Die ERCP wurde aus den folgenden Gründen durchgeführt: in 22 Fällen Verdacht auf Choledocholithiasis, in einem Fall wiederkehrende abdominelle Schmerzen, in sechs Fällen Ikterus und in zwei Fällen Verdacht auf Pankreatitis. Die ERCP wurde von einem erfahrenen Untersucher der Klinik für Verdauungs-, Stoffwechselkrankheiten und Endokrinologie nach den Standardkriterien für chronische Pankreatitis ausgewertet.

Vor der MR Untersuchung durften die Patienten mindestens zwei Stunden weder flüssige noch feste Nahrung zu sich nehmen. Nachdem das Pankreas und das Duodenum lokalisiert waren, wurde eine native Aufnahme des Untersuchungsvolumens akquiriert. Anschließend bekamen die Patienten eine klinische Einheit pro kg Körpergewicht Sekretin (Secrelux, Goldham Pharma GmbH, Zusmarshausen) intravenös appliziert. Danach erfolgte eine dynamische Akquisition des Untersuchungsvolumens, wobei für einen Untersuchungszeitraum von 10 Minuten alle 30 Sekunden ein Bild akquiriert wurde.

Die MR Untersuchung wurde mit der in Kapitel 2.1.1 beschriebenen Hardware und den dort genannten Messungen durchgeführt und mit der in Kapitel 2.1.2 beschriebenen Software ausgewertet.

Das sezernierte Gesamtvolumen des Pankreas am Ende der Untersuchung war das Hauptzielkriterium. Daneben wurden ebenfalls der Beginn der Sekretion nach der

2. Material und Methoden

Applikation von Sekretin, das Erreichen des Sekretionsendes während der Untersuchung sowie ein kombinierter Score untersucht. Der Score resultierte aus den Ergebnissen der quantitativen Sekretionsmessung und der Beobachtung eines Sistierens der Sekretion während des Untersuchungszeitraums. Dabei wurde ein Punkt für eine Sekretionsleistung von mehr als 100 ml und ein weiterer Punkt, wenn die Sekretion bis zum Ende der Untersuchung anhielt, vergeben. Mit Hilfe des t-tests wurde überprüft, ob die Ergebnisse zwischen den beiden Gruppen signifikant unterschiedlich waren. Dabei wurde ein p-Wert kleiner 0,05 als statistisch signifikant angesehen.

Um Patienten, welche an einer chronischen Pankreatitis leiden, von Gesunden zu unterscheiden, wurden die folgenden Grenzen festgelegt: ein sezerniertes Volumen von weniger als 100 ml, Beginn der Sekretion weniger als 70 Sekunden nach der Applikation, Sekretionsende während der Untersuchung und ein Scorewert von null Punkten. Dabei wurde der Schwellenwert von 100 ml in Analogie zu Ergebnissen der Sondentests gewählt, welche ein minimalen Ausstoss von 300 ml innerhalb einer Stunde bei gesunden Probanden massen [Bozkurt, T. et al 94]. Da wir davon ausgingen, dass die Sekretion in den ersten 10 Minuten am stärksten ist, haben wir den Schwellenwert mit 100 ml höher angesetzt im Vergleich zu einer gleichmässigen Sekretion über eine Stunde. Ausgehend von einer gleichmässigen Sekretion von 300 ml pro Stunde, hätten wir den Schwellenwert bei 50 ml ansetzen müssen. Der Schwellenwert von 70 Sekunden bis zum Beginn der Sekretion haben wir empirisch aus vorangegangenen Probandenuntersuchungen ermittelt.

3. Sekretinstimulierte MR-Hydrometrie im Vergleich zum Sekretin-Cerulein-Sondentest zur Quantifizierung der Sekretion des exokrinen Pankreas

In diesem Untersuchungsteil sollte gezeigt werden, dass die MR Hydrometrie in der Lage ist die Sekretion des exokrinen Pankreas zu quantifizieren. Die MRH sollte hier in Patienten validiert werden. Der allgemein akzeptierte Goldstandard zur Quantifizierung der exokrinen Pankreasfunktion ist der Sekretin-Cerulein-Sondentest, welcher auch in diesem Untersuchungsteil als Goldstandard diente.

In diese prospektive Untersuchung wurden alle Patienten, welche sich einem Sekretin-Cerulein-Sondentest in der klinischen Routine des Pankreaslabors des Klinikum der Philipps Universität unterzogen, eingeschlossen. Insgesamt wurden 26

2. Material und Methoden

Patienten (24 männlich / 2 weiblich; Durchschnittsalter: 46 ± 12 Jahre) mit Verdacht auf eine chronische Pankreatitis eingeschlossen.

Alle Sekretin-Cerulein-Tests wurden im Schwerpunkt Gastroenterologie / Endokrinologie und Stoffwechsel der Klinik für Innere Medizin des Universitätsklinikums der Philipps Universität durchgeführt. Den nüchternen Patienten wurde eine Doppelballon-Tripellumen-Sonde unter fluoroskopischer Kontrolle bis in das Duodenum vorgeschoben, wobei die Spitze der Sonde am Treitz'schen Band liegen sollte. Die Doppelballonsonde verhindert dabei das Nachfließen von Flüssigkeit aus dem Magen, sowie das Abfließen des Pankreassekrets von distal. Nach einer Bolusinjektion von einer klinischen Einheit Sekretin (Secrelux, Goldham, Deutschland) pro kg Körpergewicht wurde für eine Stunde das gesamte exokrine Sekret des Pankreas über ein Lumen dieser Sonde abgesaugt. Die Gesamtmenge sowie die Bikarbonatkonzentration dieses Sekrets wurde bestimmt. Nach einer weiteren Infusion von 1 klinischen Einheit Sekretin pro kg Körpergewicht zusammen mit 25 ng Cerulein (Takus, Farmitalia Carbo Erba, Mailand, Italien) pro kg Körpergewicht wurde während der nächsten Stunde wieder das gesamte Sekret gesammelt. Über das zweite Lumen der Sonde wird Polyethylenglykol (PEG) ins Duodenum infundiert und dann über das erste Lumen wieder abgesaugt. Auf diese Art wird die sogenannte PEG recovery Rate bestimmt. Diese Rate ergibt sich aus dem Verhältnis zwischen infundierter und wieder abgesaugter Menge an PEG. Mit Hilfe dieser Rate kann das gemessene Volumen an abgesaugtem Pankreassekret korrigiert werden. Diese Korrektur ist dann notwendig, wenn Pankreassekret auf anderen Wegen verloren geht, beispielsweise durch inkompletten Verschluss des Doudenums durch die Ballons. Über das dritte Lumen wird kontinuierlich Flüssigkeit aus dem Magen abgesaugt, um so zu verhindern, dass die Flüssigkeit das Pankreassekret kontaminiert.

In den gesammelten Sekreten wurde bestimmt: Zusätzlich zur Gesamtmenge und der Bikarbonatkonzentration des gesammelten Sekrets wurde die Enzymkonzentration gemessen. Normalwerte für das Labor der Philipps-Universität, gemessen in 19 Probanden, sind: 186,5 ml/h Sekretmenge, 14,9 mmol/ml Bikarbonat, 559,5 kU/h Lipase und 14,0 kU/h Amylase. Dabei wurden Patienten mit normaler Sekretion und normaler Bikarbonatkonzentration als hydrokinetisch normal bezeichnet, während Patienten mit pathologischer Sekretion und pathologischer Bikarbonatkonzentration

2. Material und Methoden

als pathologisch bezeichnet wurden. Alle anderen Patienten wurden als hydrokinetisch gestört bezeichnet. Analog wurden Patienten mit normaler Lipase- und Amylase-Konzentration als ekbolisch normal und Patienten mit erniedrigter Lipase- und Amylase-Konzentration als pathologisch bezeichnet. Alle anderen Patienten wurden als ekbolisch gestört bezeichnet.

Vor der MR Untersuchung durften die Patienten für mindestens zwei Stunden weder flüssige noch feste Nahrung zu sich nehmen. Nachdem das Pankreas und das Duodenum lokalisiert waren, wurde eine native Aufnahme des Untersuchungsvolumens akquiriert. Anschließend bekamen die Patienten eine klinische Einheit pro kg Körpergewicht Sekretin (Secrelux, Goldham Pharma GmbH, Zusmarshausen) intravenös appliziert. Danach erfolgte eine dynamische Akquisition des Untersuchungsvolumens, wobei für einen Untersuchungszeitraum von 10 Minuten alle 30 Sekunden ein Bild akquiriert wurde.

Die MR Untersuchung wurde mit der in Kapitel 2.1.1 beschriebenen Hardware und den dort genannten Messungen durchgeführt und mit der in Kapitel 2.1.2 beschriebenen Software ausgewertet.

Das sezernierte Gesamtvolumen des Pankreas am Ende der Untersuchung war das Hauptzielkriterium. Diese wurde mit den MRH Ergebnissen mit Hilfe der Pearson-Korrelation verglichen. Dabei wurde ein p-Wert kleiner 0,05 als statistisch signifikant angesehen. Um festzustellen ob sich die ermittelten MRH Sekretionswerte zwischen den einzelnen Patientengruppen mit normaler, gestörter und pathologischer hydrokinetischer bzw. ekboler Funktion unterscheiden, wurde eine einseitige ANOVA durchgeführt. Zeigte diese ANOVA signifikante Unterschiede wurden paarweise t-Tests durchgeführt, um zu zeigen zwischen welchen Gruppen diese Unterschiede bestehen. Sowohl bei der ANOVA als auch bei den folgenden t-Tests wurden p-Werte kleiner 0,05 als statistisch signifikant angesehen.

Zusätzlich wurden die bereits in Kapitel 2.4.2 beschriebenen Parameter Erreichen eines Plateaus im Verlauf der Untersuchung sowie der kombinierte Score untersucht. Der Score resultierte aus den Ergebnissen der quantitativen Sekretionsmessung und der Beobachtung eines Sistierens der Sekretion während des Untersuchungszeitraums. Dabei wurde ein Punkt für eine Sekretionsleistung von mehr als 100 ml und ein weiterer Punkt, wenn die Sekretion bis zum Ende der Untersuchung anhielt, vergeben. Mit Hilfe des t-Tests wurde überprüft, ob die Ergebnisse zwischen den beiden

2. Material und Methoden

Gruppen signifikant unterschiedlich waren. Dabei wurde ein p-Wert kleiner 0,05 als statistisch signifikant angesehen.

Um Patienten, welche an einer chronischen Pankreatitis leiden, von Gesunden zu unterscheiden, wurden die folgenden Grenzen festgelegt: ein sezerniertes Volumen von weniger als 100 ml, Erreichen einer Plateauphase während der Untersuchung und ein Scorewert von null Punkten.

4. Sekretinstimierte MR-Hydrometrie zur Diagnose der Abstoßung von Pankreastransplantaten

In diesem Untersuchungsteil sollte gezeigt werden, dass die MR Hydrometrie in der Lage ist die exokrine Funktion von Pankreastransplantaten zu quantifizieren und damit eine eventuelle Abstoßung frühzeitig zu diagnostizieren. Die Studie war von der Kommission für Ethik in der ärztlichen Forschung begutachtet und genehmigt worden (Studien Nr.44/00)

Hierzu wurden zehn Patienten (vier männlich/sechs weiblich; Durchschnittsalter: $36,4 \pm 9,7$ Jahre) in der Zeit von August 2000 bis Juli 2002 in die Studie eingeschlossen. Bei allen Patienten wurde eine simultane Pankreas-Nieren-Transplantation in der Klinik für Visceral-, Thorax- und Gefäßchirurgie durchgeführt. Indikationen für die kombinierte Nierenpankreastransplantation war in allen Fällen ein Diabetes mellitus Typ 1 mit terminaler Niereninsuffizienz. Alle Pankreastransplantate wurden heterotop mit systemischer venöser endokriner und enterischer exokriner Drainage angelegt. Die Patienten erhielten eine vierfach-immunsuppressive Therapie, welche aus einer Kombination von Cyclosporin, Mycophenolate, Mofetil und Prednison bestand. Abstoßung der Transplantate wurde durch eine Kombination verschiedener Parameter definiert. Folgende Parameter wurden dabei in Betracht gezogen: Serumkreatinin, Blutglukose, Lipase, Amylase, Dopplerultraschallergebnisse und die Histologie von Transplantatbiopsien.

Alle Patienten erhielten innerhalb der ersten vier Wochen nach kombinierter Nieren-Pankreas-Transplantation eine sekretinstimierte MR-Untersuchung, um einen Ausgangsbefund für die exokrine Transplantatfunktion des Pankreas zu haben.

Vor der MR Untersuchung durften die Patienten mindestens zwei Stunden keine Nahrung oder Flüssigkeiten zu sich nehmen. Nachdem das Transplantatpankreas und

2. Material und Methoden

das Duodenum lokalisiert waren, wurde eine native Aufnahme des Untersuchungsvolumens akquiriert. Anschließend bekamen die Patienten eine klinische Einheit pro kg Körpergewicht Sekretin i.v. appliziert. Danach erfolgte eine dynamische Akquisition des Untersuchungsvolumens, wobei für einen Untersuchungszeitraum von 10 Minuten alle 30 Sekunden ein Bild akquiriert wurde.

Die MR Untersuchung wurde mit der in Kapitel 2.1.1 beschriebenen Hardware und den dort genannten Messungen durchgeführt und mit der in Kapitel 2.1.2 beschriebenen Software ausgewertet.

Im Anschluss an die sekretinstimulierte Messung wurde eine kontrastmittelverstärkte dynamische Messung nach dem Protokoll von Krebs et al. [Krebs, T. L. et al 99] durchgeführt. Dazu wurde eine T₁-gewichtete Gradientenecho-Sequenz (TR: 153,4 ms; TE: 6,0 ms; FA: 70°) akquiriert. Diese Messung wurde vor der Kontrastmittelapplikation durchgeführt, um einen Ausgangswert für die Kontrastmitteldynamik zu erhalten. 0.1 mmol/kg Körpergewicht Gd-DTPA (Magnevist, Schering, Berlin) wurde mit Hilfe eines Kontrastmittelinjektors mit einer Geschwindigkeit von 2 ml/s appliziert. Die Messung wurde nach der Kontrastmittelapplikation jede Minute wiederholt. Insgesamt erfolgten fünf Messungen für eine Gesamtakquisitionszeit von fünf Minuten. Zur Auswertung der Anreicherungscharakteristika wurden Regions of Interest (ROI) in die Transplantate gelegt. Um die prozentuale Anreicherung in jeder ROI zu berechnen, wurde die Differenz des Signals jedes Zeitpunkts und der Ausgangssignalintensität durch die Ausgangssignalintensität geteilt. Die maximum intensity to time ratio (MITR) und die Area under the curve (AC) wurden aus den Anreicherungskurven berechnet. MITR ist die Steigung der Kurve zwischen der ersten Messung und der Spitze der Anreicherungskurve.

Die Ergebnisse dieser Messungen wurden den Ergebnissen der anderen Routineuntersuchungen (Labor, Ultraschall, Biopsie, Pathologie) gegenüber gestellt und mit dem letztendlichen Outcome der Patienten verglichen.

3. Ergebnisse

1. Phantommessungen

Abbildung 12 zeigt zwei konsekutive Aufnahmen des untersuchten Phantoms. Visuell waren hierbei keine Unterschiede zu erkennen. Der Mittelwert der 20 verschiedenen Messungen betrug 27,4 Grauwerteinheiten pro Pixel und der Variationskoeffizient war 0,18%. Diese Ergebnisse sind in Abbildung 13 zu sehen.

Die Messungen, in welchen das zu messende Volumen in kleinen Schritten zwischen jeder Messung vergrößert, zeigten einen linearen Zusammenhang zwischen ΔQ_F und dem tatsächlich im Phantom befindlichen Volumen. Abbildung 14 zeigt diesen Zusammenhang sehr deutlich. Der Gradient der dargestellten Regressionsgeraden beträgt 0,027 Grauwerteinheiten pro Pixel pro Milliliter Flüssigkeit, der Regressionskoeffizient betrug (R^2) 0,99.

Abbildung 15 zeigt den Verlauf des resultierenden Bildsignals nach einer vorausgegangenen Vorsättigung durch eine zusätzliche Sättigungssequenz des Phantoms. Dabei wurde die Signalintensität gegen die Verzögerung zwischen Vorsättigung und Bildgebung aufgetragen. Die Abbildung zeigt einen deutlichen Sättigungseffekt für Verzögerungszeiten bis 6 Sekunden. Zeiten zwischen 6 Sekunden und 11 Sekunden Verzögerung wiesen nur noch eine geringe Sättigung auf. Nach mehr als 11 Sekunden konnte kein Abfall der Signalintensität mehr nachgewiesen werden, d. h. die komplette Ausgangsmagnetisierung wurde erreicht und es besteht keine Sättigung mehr.

Die Diagramme 16 und 17 zeigen den Zusammenhang zwischen der Schichtdicke bzw. der Pixelgröße des Untersuchungsvolumens und ΔQ_F . Bis auf statistische Schwankungen zeigt die Veränderung der Schichtdicke keinen Einfluss auf ΔQ_F . Der Mittelwert über alle Messungen beträgt 0,028 Grauwerteinheiten pro Pixel pro Milliliter, der Variationskoeffizient beträgt 1,8%. Die Pixelgröße beeinflusst den Wert von ΔQ_F ebenfalls nicht. Hier beträgt der Mittelwert von ΔQ_F 0,025 und der Variationskoeffizient 2,2%.

3. Ergebnisse

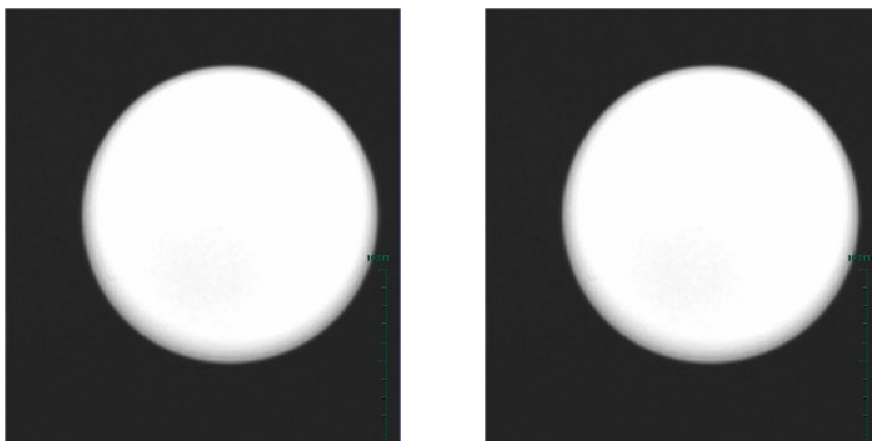


Abbildung 12: Zwei konsekutive Aufnahmen des gleichen Phantoms. Das Phantom ist mit 90 ml isotonischer Kochsalzlösung gefüllt. Diese Aufnahmen wurden insgesamt 20 Mal in einem Abstand von jeweils zwei Minuten wiederholt, und anschliessend mit dem Histogrammalgorithmus ausgewertet. Abb. 13 zeigt die dazugehörigen Messwerte. Visuell war kein Unterschied zwischen den Bildern zu erkennen.

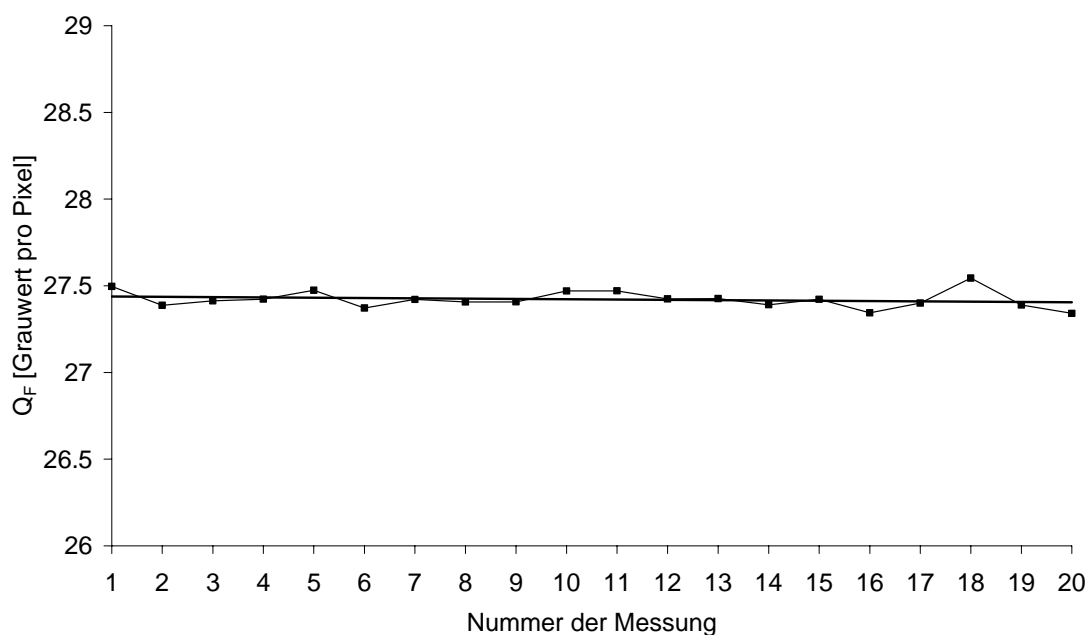


Abbildung 13: Q_F wiederholter Messungen eines Phantoms mit einer konstanten Füllung (90 ml). Zwischen den Messungen wurde eine Wartezeit von 2 Minuten eingehalten. Die horizontale Linie stellt den Mittelwert von 27,4 Grauwerten pro Pixel über alle Messungen dar. In der Grafik kann man den niedrigen Variationskoeffizienten von 0,18% anhand der Schwankungen der einzelnen Messwerte um den Mittelwert erkennen.

3. Ergebnisse

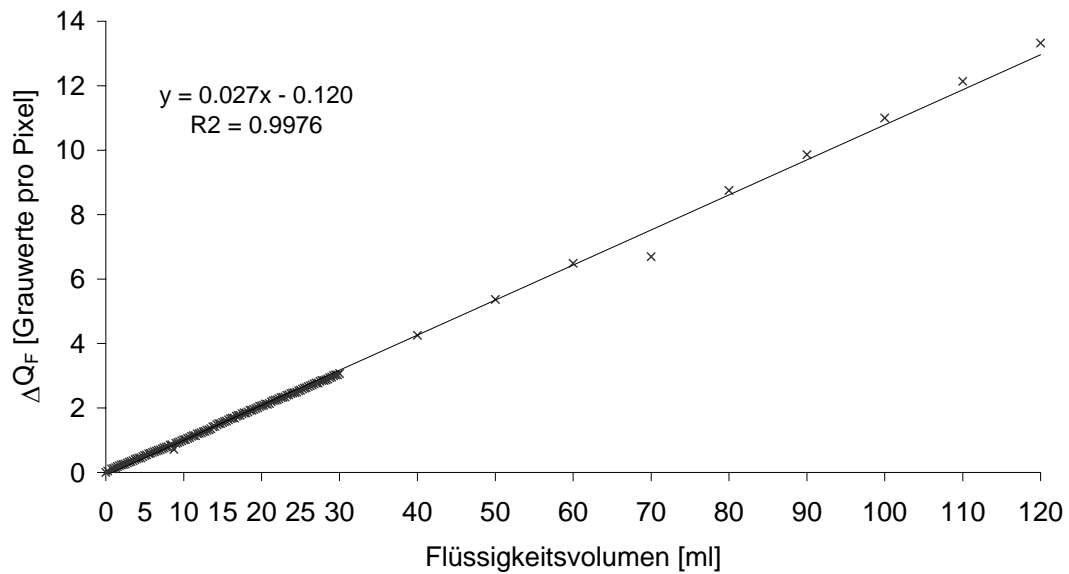


Abbildung 14: Der Graph zeigt die Ergebnisse eines Phantomexperiments, bei welchem das Flüssigkeitsvolumen im Phantom im Verlauf des Experiments schrittweise vergrößert wurde. Dabei betrug die Schrittweite zu Beginn 0,25 ml (Volumen: 0 ml bis 30 ml) und danach 10 ml (Volumen 30 ml bis 120 ml). Der Zusammenhang zwischen dem tatsächlich im Phantom befindlichen Volumen und der dem gemessenen Wert ΔQ_F ist linear und entspricht der Steigung der dargestellten Regressionsgeraden mit 0,027 Grauwerte pro Pixel pro ml.

3. Ergebnisse

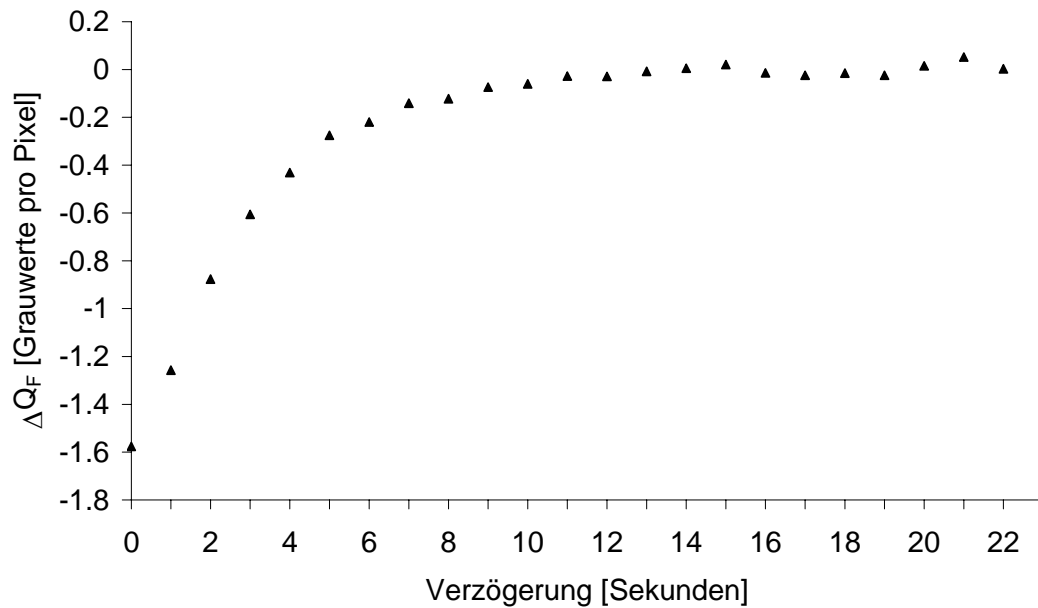


Abbildung 15: Der Graph stellt die Ergebnisse von wiederholten MR Messungen eines konstanten Volumens (150 ml) dar. Jeder Messpunkt repräsentiert eine Kombination aus zwei aufeinanderfolgenden Messungen. Die Abszisse stellt den zeitlichen Abstand zwischen den beiden Messungen dar. Auf der Ordinate ist die Differenz ΔQ_F zwischen den beiden Messungen aufgetragen. Werte kleiner als Null zeigen an, dass aufgrund des Sättigungseffekts der vorausgegangenen Messung das Signal in der zweiten Messung kleiner ist als das Signal der ersten Messung. Man erkennt deutlich, dass ab einer Verzögerungszeit von 11 Sekunden nach der ersten Messung keine Sättigungseffekte mehr auftreten.

3. Ergebnisse

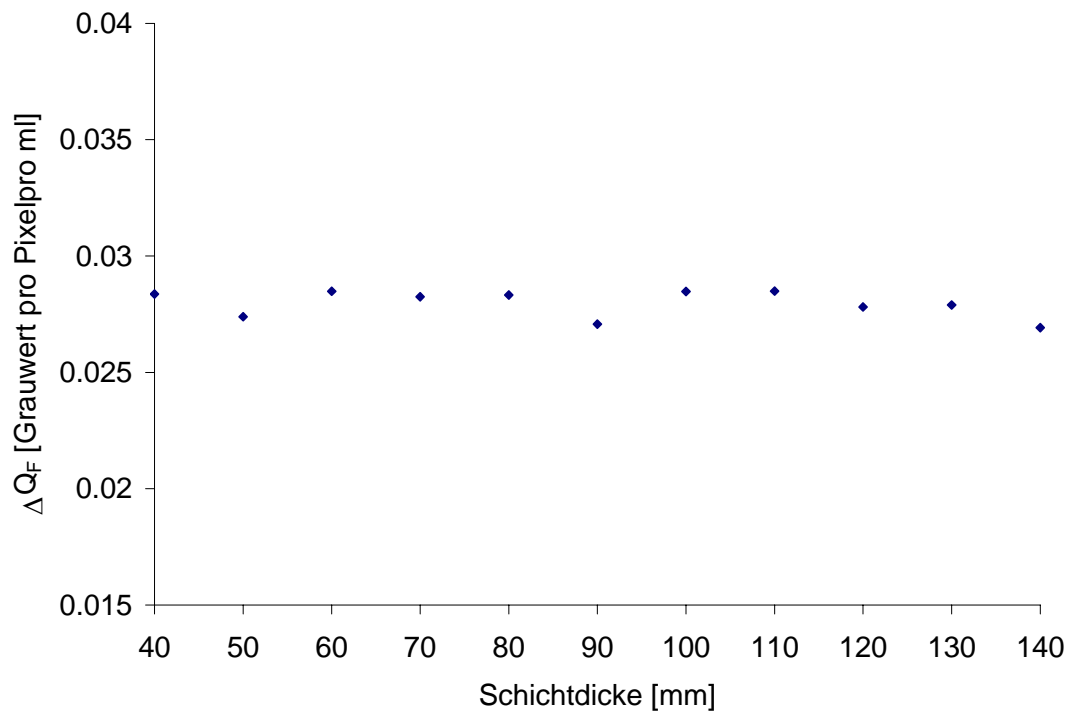


Abbildung 16: Der Graph zeigt die Ergebnisse von mehreren Linearitätsmessungen ähnlich den Abb. 13 dargestellten. Um den Einfluss der Schichtdicke auf die Messungen zu zeigen, wurde die Schichtdicke über die verschiedenen Linearitätsmessungen variiert. Auf der Abszisse ist die jeweilige Schichtdicke, auf der Ordinate die Steigung der dazugehörigen Regressionsgeraden dargestellt. Die Steigung wird nicht durch die Variation der Schichtdicke beeinflusst. Der Mittelwert aller Messungen beträgt 0,028, der Variationskoeffizient 1,8%.

3. Ergebnisse

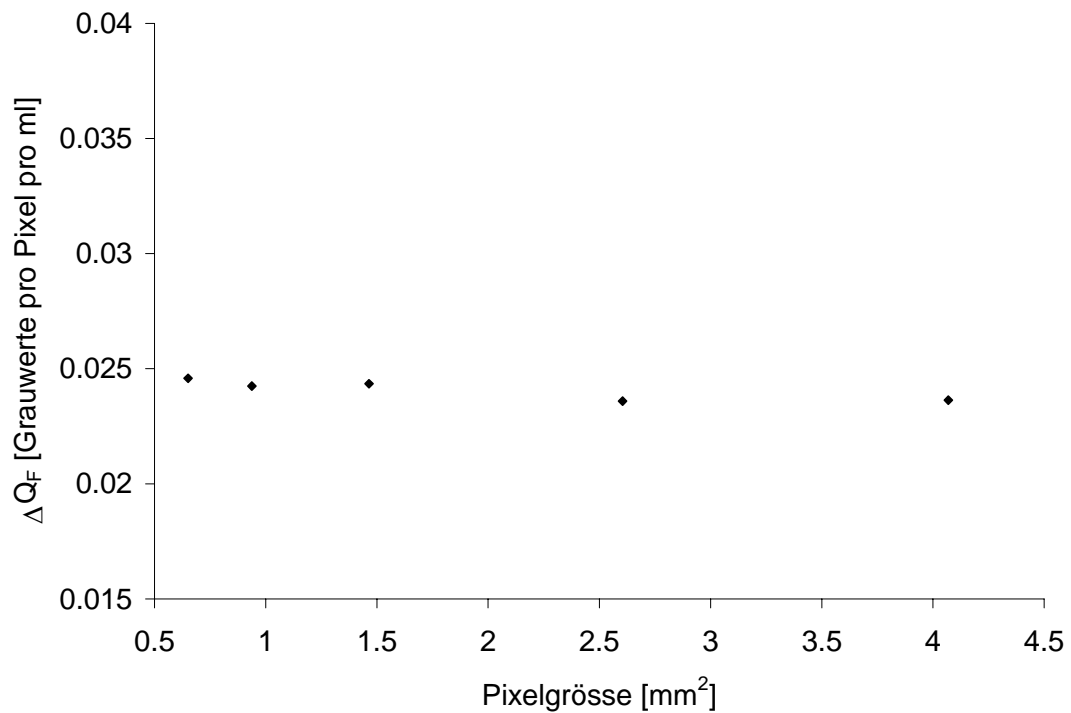


Abbildung 17: Der Graph zeigt die Ergebnisse von mehreren Linearitätsmessungen ähnlich den Abb. 13 dargestellten. Um den Einfluss der Pixelgröße auf die Messungen zu zeigen, wurde die Pixelgröße über die verschiedenen Linearitätsmessungen variiert. Auf der Abszisse ist die jeweilige Pixelgröße, auf der Ordinate die Steigung der dazugehörigen Regressionsgeraden dargestellt. Die Steigung wird nicht durch die Variation der Pixelgröße beeinflusst. Der Mittelwert aller Messungen beträgt 0,025, der Variationskoeffizient 2,2%.

2. Tierexperimentelle Untersuchung

Die transnasale Sonde konnte unter fluoroskopischer Kontrolle problemlos im Duodenum (Pars descendens duodeni in Höhe der Papilla Vateri) plaziert werden. Die Applikation von insgesamt 100 ml 0,9%iger NaCl-Lösung in Schritten von jeweils 10ml erfolgte über diese Sonde. In Abbildung 18 wurde ΔQ_F gegen das applizierte Volumen aufgetragen und zusätzlich eine Regressionsgerade eingezeichnet. Der Gradient der Regressionsgeraden beträgt 0,035 Grauwerteinheiten pro Pixel pro Milliliter Flüssigkeit, der Regressionskoeffizient (R^2) 0,99. Die Grafik sowie die Regressionsgerade zeigen deutlich einen linearen Zusammenhang zwischen den aufgetragenen Parametern.

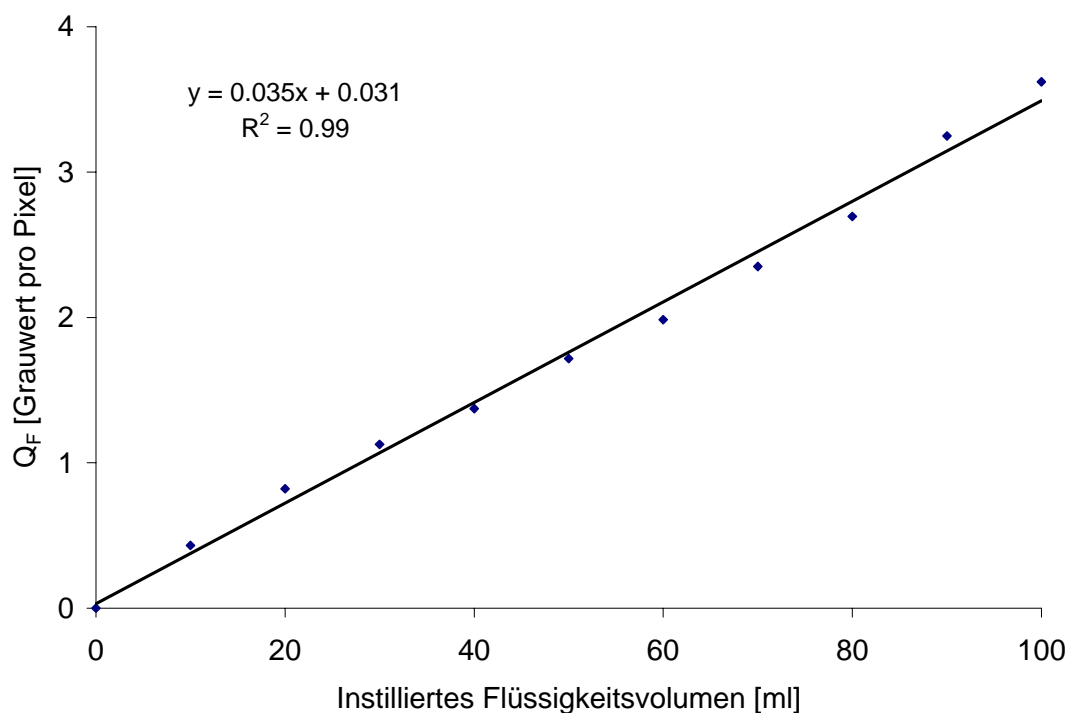


Abbildung 18: Im Graph ist ΔQ_F , der mittlere Grauwert im Bild, gegen das tatsächlich applizierte Volumen aufgetragen. Die Messwerte weisen nur eine geringe Streuung um die Regressionsgerade auf. Für die exzellente Übereinstimmung der Geraden mit den Messwerten spricht auch der Regressionskoeffizient von 0,99. Die Steigung der Geraden beträgt 0,035 Grauwerte pro Pixel pro Milliliter.

3. Probanden und Patienten

1. Kalibration der Quantifizierung anhand von Probandenuntersuchungen

Bei allen Probanden konnte die Duodenalsonde problemlos appliziert und über den Pylorus bis in das Duodenum (Pars descendens duodeni in Höhe der Papilla Vateri) vorgeschoben werden. Die Lage der Sonde konnte dann im MRT geprüft werden. In drei Fällen war eine Korrektur der Lage erforderlich, da die Sonde über das Treizsche Band vorgeschoben war. Die Applikation der Kochsalzlösung wurde ohne Komplikationen bei allen Probanden durchgeführt (Abb. 19).

Der Mittelwert von ΔQ_F am Ende der Untersuchung über alle Probanden betrug $4,1 \pm 0,22$ Grauwerteinheiten pro Pixel. Abbildung 20 stellt die Regressionsgeraden aller Probanden dar. Anhand dieser Regressionsgeraden wurde ΔQ_F am Ende der Untersuchung berechnet. Somit kann der Korrelationskoeffizient, welcher den Zusammenhang zwischen ΔQ_F und dem realen Flüssigkeitsanstieg im dargestellten Volumen angibt, berechnet werden. Der Wert hierfür beträgt $0,043$ Grauwerteinheiten pro Pixel pro Milliliter. Der Boxplot in Abbildung 21 zeigt neben diesem Mittelwert zusätzlich die Quartilen und die Spannweite der Werte. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Charakteristika der einzelnen Probanden sowie deren Resultate.

3. Ergebnisse

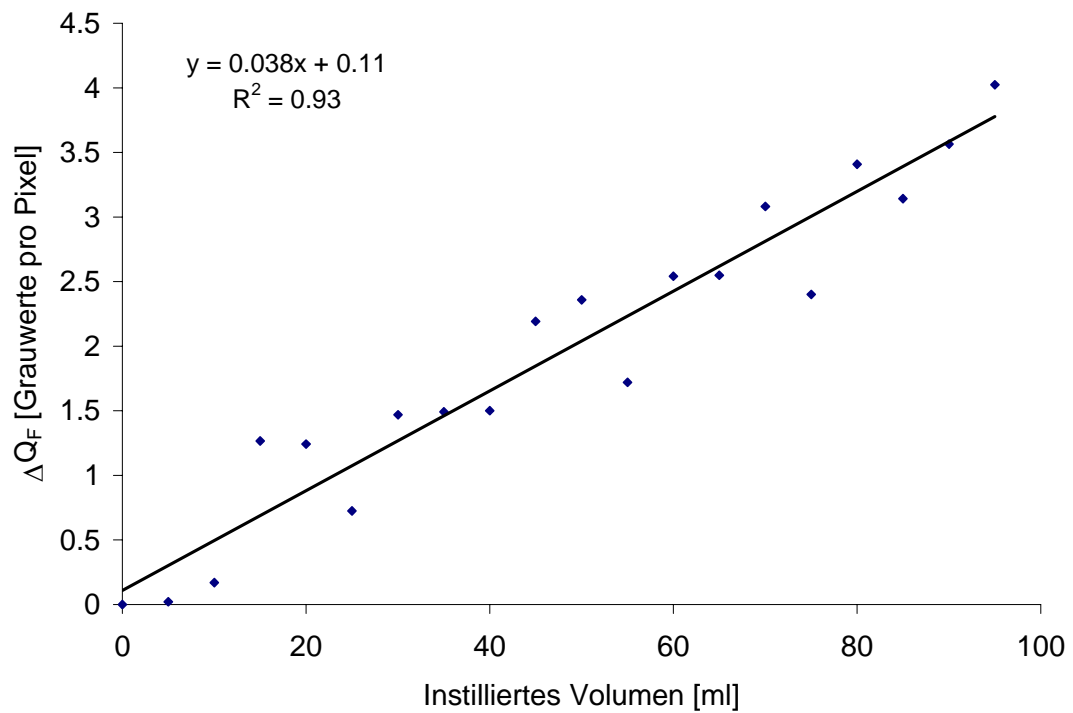


Abbildung 19: Evaluation der gemessenen Volumenzunahme verglichen mit der tatsächlich instillierten Flüssigkeitsmenge in Proband 10. Die lineare Regression zeigt eine gute Übereinstimmung mit den erhobenen Messwerten ($R^2 = 0,93$).

3. Ergebnisse

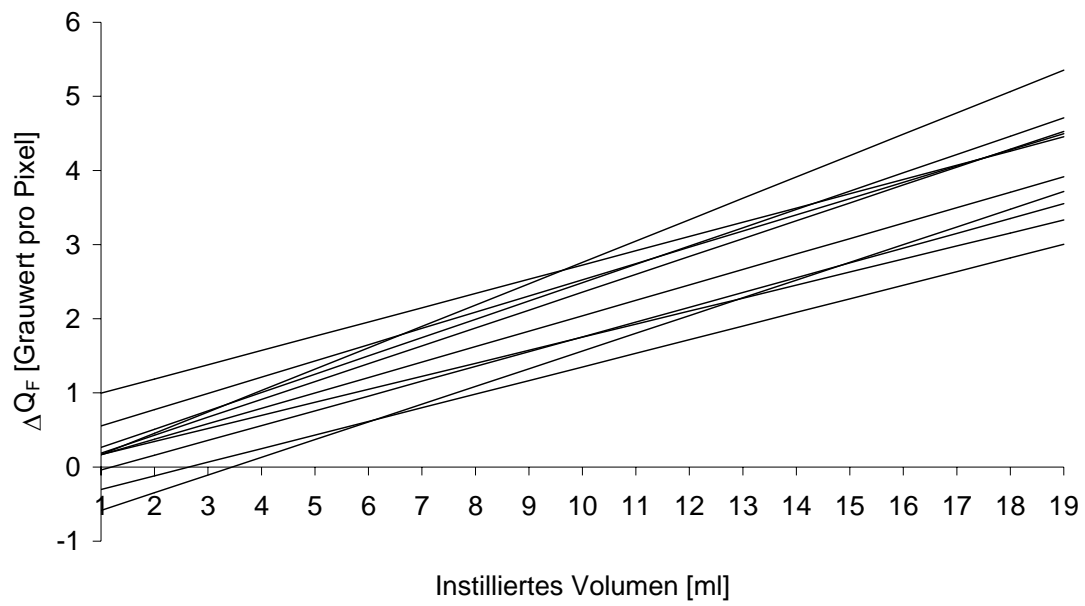


Abbildung 20: Regressionsgeraden aller Probanden.

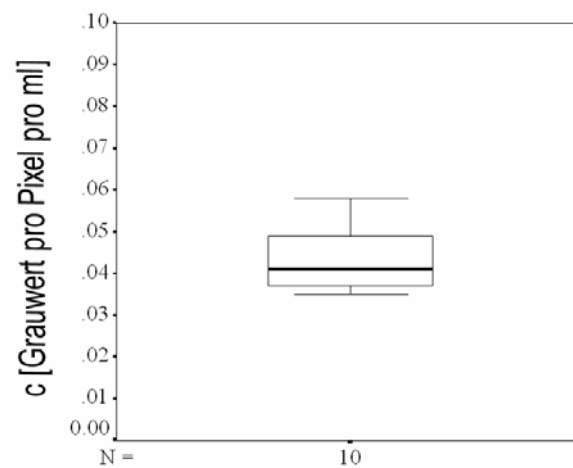


Abbildung 21: Boxplot der Steigungen der Regressionsgeraden aus Abb. 20. Der Boxplot zeigt die geringe Variation der Werte. Die fettgedruckte horizontale Linie stellt den Median, die Box die Quartilen und die äusseren horizontalen Linien die Spannweite der Werte dar.

3. Ergebnisse

Tabelle 1: Daten der Probanden: ΔQ_F für eine Instillation von 95 ml

Proband	Alter [Jahre]	Geschlecht	Körpergewicht [kg]	Grösse [cm]	ΔQ_F § [Grauwert pro Pixel]	c [Grauwert pro Pixel pro ml]
1	27	W	76	178	4,7	0,049
2	32	W	61	173	3,3	0,035
3	31	M	83	181	3,8	0,040
4	28	M	85	180	4,0	0,042
5	44	M	103	189	4,6	0,048
6	32	M	72	179	3,4	0,036
7	23	M	78	174	5,5	0,058
8	26	W	72	179	4,8	0,050
9	28	M	80	180	3,5	0,037
10	23	W	74	177	3,6	0,038
Mittelwert $\pm SF^{\#}$	29 ± 2		78 ± 4	179 ± 1	$4,1 \pm 0,2$	$0,043 \pm 0,003$

§ 95 ml Kochsalzlösung instilliert

Standardfehler

3. Ergebnisse

2. Sekretinstimierte MR-Hydrometrie im Vergleich zur endoskopischen retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) in der Diagnostik der chronischen Pankreatitis

Die ERCP zeigte in vier der 31 Patienten eine chronische Pankreatitis. Die anderen 27 Patienten wiesen keine Pathologien des Pankreasgangsystems auf.

Die sekretinstimierte MRCP konnte bei allen Patienten technisch erfolgreich durchgeführt werden. Die Sekretinapplikation rief keine Nebenwirkungen hervor.

In Abbildung 22 sind ausgewählte Zeitpunkte einer Untersuchung einer Patientin (74 Jahre) mit normaler Pankreasfunktion in der MRH Untersuchung dargestellt. Im Duodenum kann man den Anstieg des Flüssigkeitsvolumens über die gesamte Untersuchungszeit sehen. Die quantitativen Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Abbildung 23 dargestellt. Diese Ergebnisse wurden mit Hilfe der Gleichungen (1) bis (3) berechnet. Zusätzlich ist eine Regressionsgerade der Messwerte eingezeichnet. Der Schnittpunkt dieser Regressionsgeraden mit der x-Achse markiert den Beginn der Sekretion. Bei dieser Patientin began die Sekretion nach 36 Sekunden. Die Steigung der Geraden stellt den Volumenfluss des Pankreassaftes in das Duodenum dar. Das Ende der Geraden repräsentiert das gesamte während der Untersuchungszeit sezernierte Volumen. In diesem Fall betrug der Fluss 23,8 ml/Minute und das sezernierte Gesamtvolumen 226 ml. Die Sekretion erreichte im Verlauf der Untersuchung kein Plateau.

Abbildung 24 demonstriert ausgewählte Zeitpunkte der MR Untersuchung eines 47 Jahre alten, männlichen Patienten mit chronischer Pankreatitis, wie durch die in der Klinik für Verdauungs-, Stoffwechselkrankheiten und Endokrinologie durchgeführte ERCP nachgewiesen wurde. Während der Untersuchung füllt sich das Duodenum nur wenig. Insgesamt zeigt die quantitative Auswertung, welche in Abbildung 25 dargestellt ist, eine komplett andere Charakteristik als die der pankreasgesunden Patientin (Abb. 22 und Abb. 23). Zum einen erreichte die Sekretion nach ca. 300 Sekunden ein Plateau, d.h. nach 300 Sekunden kam die Sekretion zum Stillstand. Zum zweiten war die Gesamtmenge an sezerniertem Sekret mit insgesamt 57 ml wesentlich geringer.

3. Ergebnisse

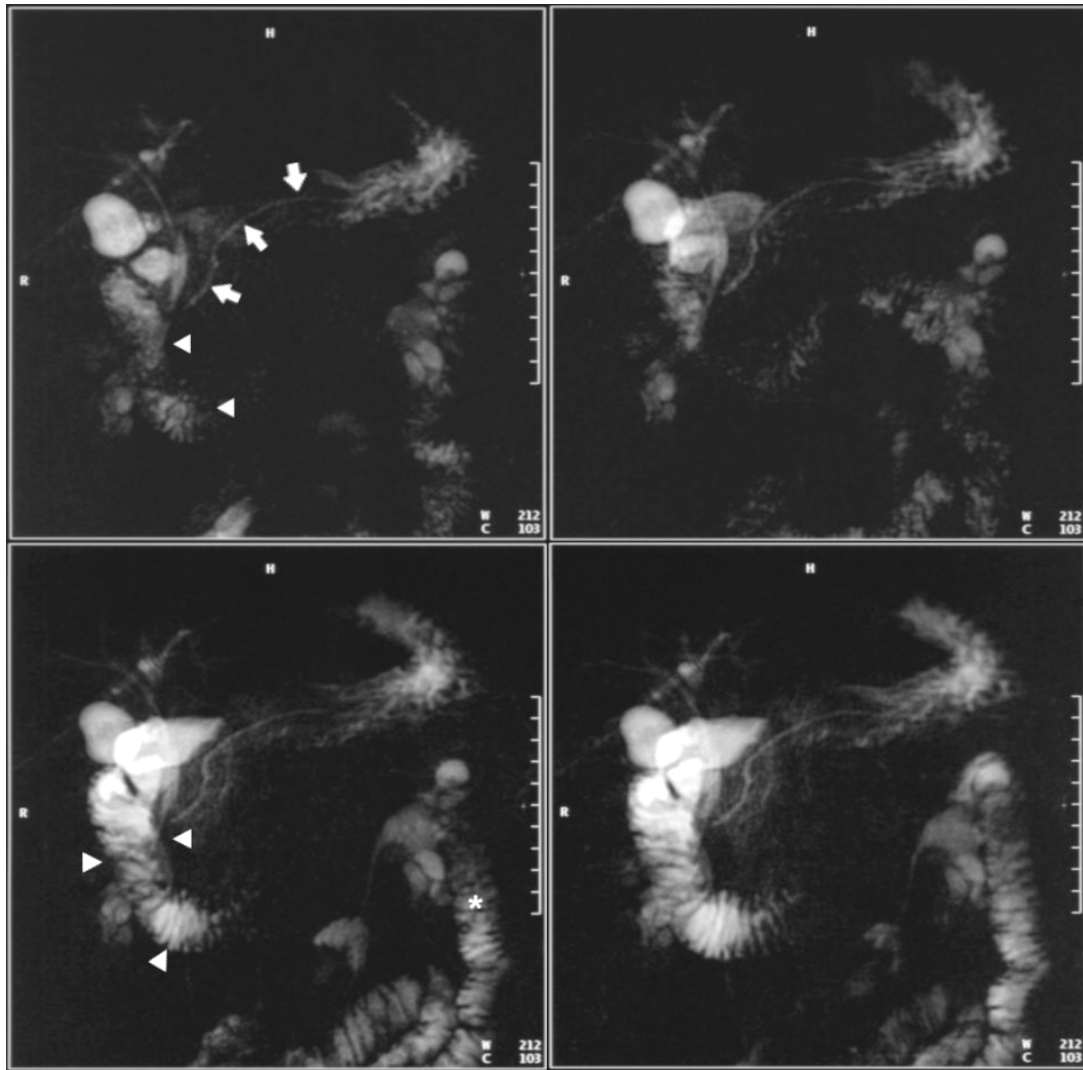


Abbildung 22: Bilder von ausgewählten Zeitpunkte einer sekretinstimulierten Magnetresonanztuntersuchung einer 74 jährigen Patientin mit normaler exokriner Pankreasfunktion. Das erste Bild wurde vor der Applikation des Sekretins akquiriert. Die weiteren Bilder wurden 60 Sekunden (oben rechts), 480 Sekunden (unten links) und 570 Sekunden nach der Applikation aufgenommen. Der Pankreasgang (Pfeile) wurde in allen Bildern dargestellt. Die Füllung des Duodenums (Pfeilspitzen) und des Jejunums (Sterne) nimmt kontinuierlich während der gesamten Untersuchung zu. Die quantitative Auswertung dieser Untersuchung ist in Abb. 23 dargestellt.

3. Ergebnisse

Tabelle 2 fasst die Ergebnisse für alle Patienten zusammen. Im Mittel begann die Sekretion nach 95 ± 94 Sekunden in der Gruppe der Patienten ohne Sekretionsstörungen, während sie bei den Patienten mit chronischer Pankreatitis bereits nach 62 ± 13 Sekunden begann. Dieser Unterschied war aber nicht statistisch signifikant ($p = 0.11$). Die 95% Konfidenzintervalle für die beiden Gruppen betragen [58 Sekunden; 133 Sekunden] und [29 Sekunden; 96 Sekunden]. Die sezernierte Gesamtmenge am Ende der Untersuchung betrug 183 ± 86 ml bzw. 61 ± 39 ml und war damit signifikant unterschiedlich ($p < 0.05$). Hier betragen die 95% Konfidenzintervalle [148 ml; 216 ml] und [-1 ml; 123 ml]. Alle Patienten mit chronischer Pankreatitis wiesen ein Plateau in der Sekretionskurve auf, während dies nur bei einem der Patienten ohne Funktionsstörungen auftrat. Das Plateau wurde bei den Patienten mit chronischer Pankreatitis nach durchschnittlich 260 ± 180 Sekunden erreicht, und im Vergleich dazu bei dem Patienten ohne Funktionsstörungen nach 390 Sekunden. Der MRH Score war grösser als Null bei allen pankreasgesunden Patienten (MRH Score: 2 ($n = 23$), 1 ($n = 4$)), und gleich Null bei allen Pankreatitis-Patienten. Diese Unterschiede waren statistisch signifikant ($p < 0,05$).

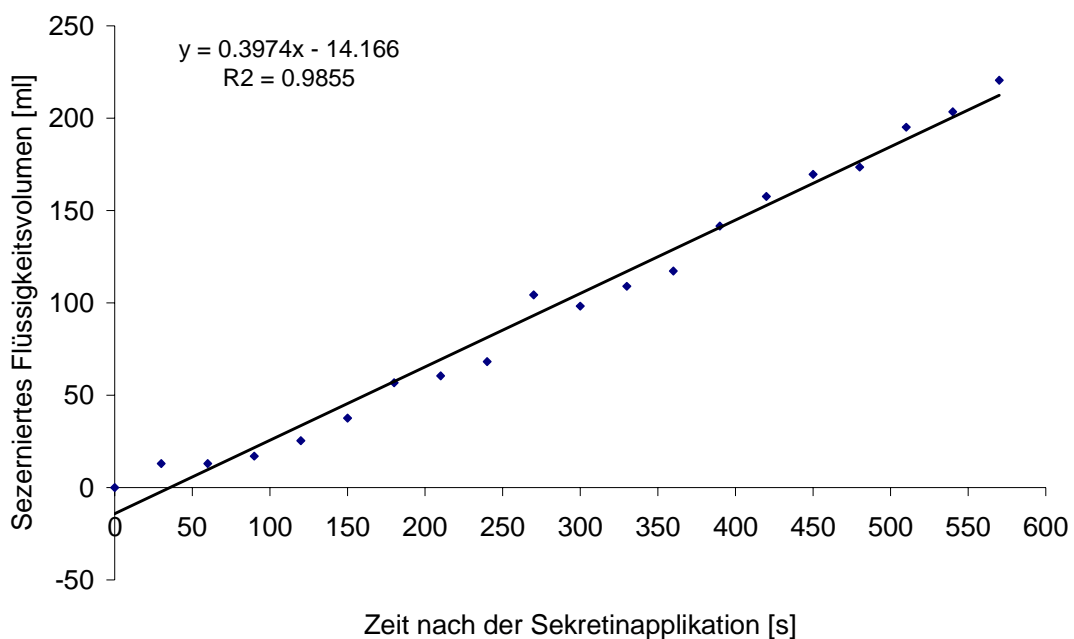


Abbildung 23: Der Graph stellt die quantitative Auswertung der MR Messung, welche in Abb. 22 gezeigt wurde, dar. Dabei ist das sezernierte Volumen gegen die Untersuchungszeit aufgetragen. Die berechnete Regressionsgerade stellt den mittleren Flüssigkeitsausstoss dar. Die Sekretion beginnt nach 36 Sekunden (Schnittpunkt der Regressionsgeraden mit der Abszisse). Am Ende der Untersuchung hat das Pankreas insgesamt 226 ml sezerniert.

3. Ergebnisse

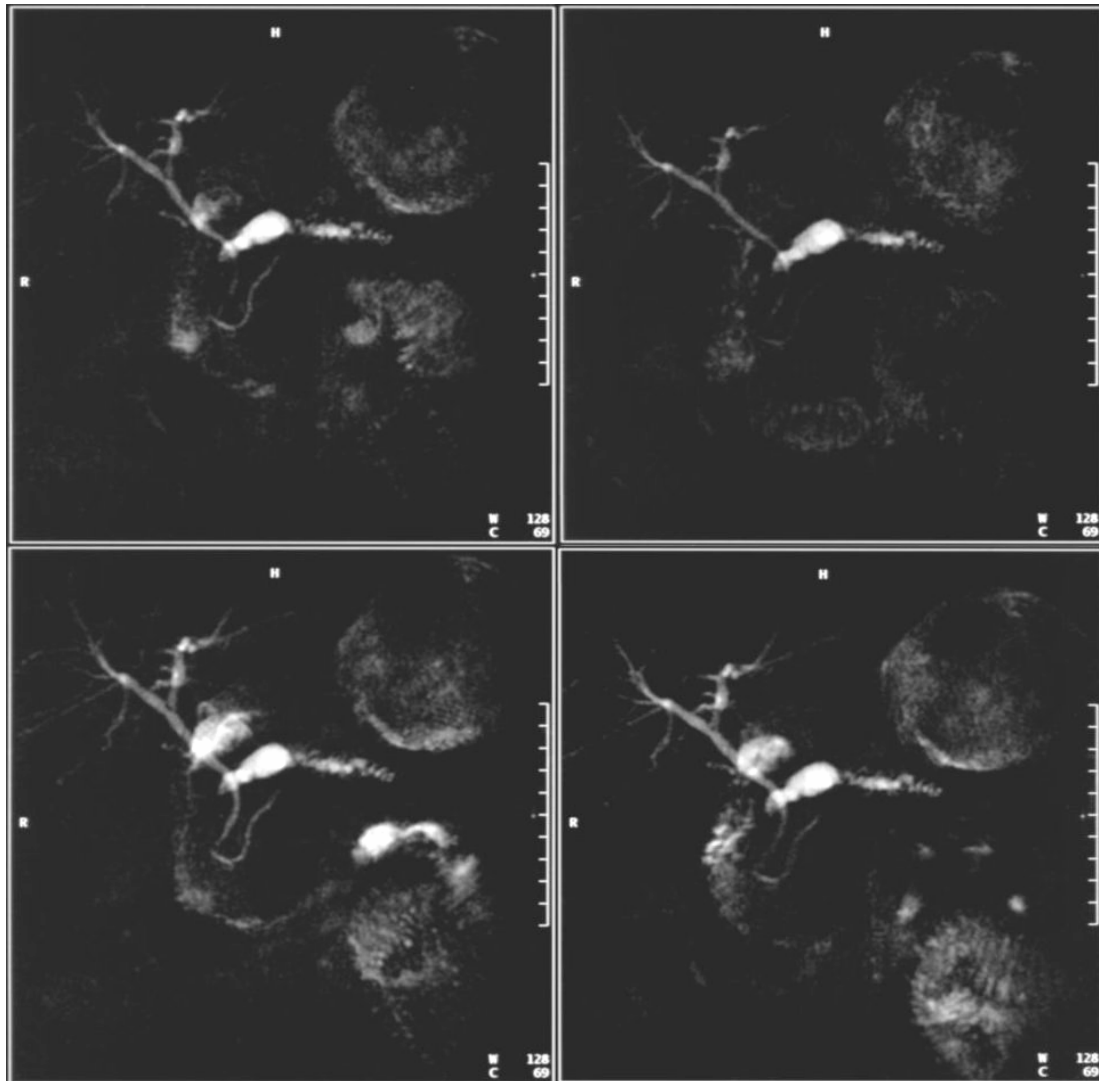


Abbildung 24: Bilder von ausgewählten Zeitpunkten einer sekretinstimulierten Magnetresonananzuntersuchung eines 47 jährigen Patienten mit chronischer Pankreatitis und Pankreas divisum. Das erste Bild (oben links) wurde vor der Applikation des Sekretins akquiriert. Die weiteren Bilder wurden 120 Sekunden (oben rechts), 360 Sekunden (unten links) und 570 Sekunden nach der Applikation aufgenommen. Der Pankreashauptgang stellt sich massiv dilatiert im Corpus- und Caudabereich dar, im Kopfabschnitt besteht eine Okklusion. Der Nebengang kommt unauffällig zur Darstellung und man erkennt die gemeinsame Mündung mit dem Choledochus im Bereich der Papilla vateri. Das Duodenum füllt sich, vor allem verglichen mit Abb. 22, nur wenig. Die quantitative Auswertung dieser Untersuchung ist in Abb. 25 dargestellt.

3. Ergebnisse

Festgelegte Schwellenwerte lieferten die in Tabelle 3 zusammengefassten Sensitivitäten und Spezifitäten. So lieferte der Schwellwert von Gesamtmenge von 100 ml sezernierten Pankreassaftes eine Sensitivität von 85% und eine Spezifität von 100 %, während der 70 Sekunden Schwellwert für den Beginn der Sekretion Werte von 48 % und 33 % ergab. Das Erreichen eines Plateaus erhöhte die Sensitivität auf 100 %, allerdings betrug die Spezifität nur 96 %. Der MRH Score, welcher sich aus sezernierter Gesamtmenge und dem Erreichen eines Plateaus zusammensetzte, verbesserte beide Werte auf 100 %.

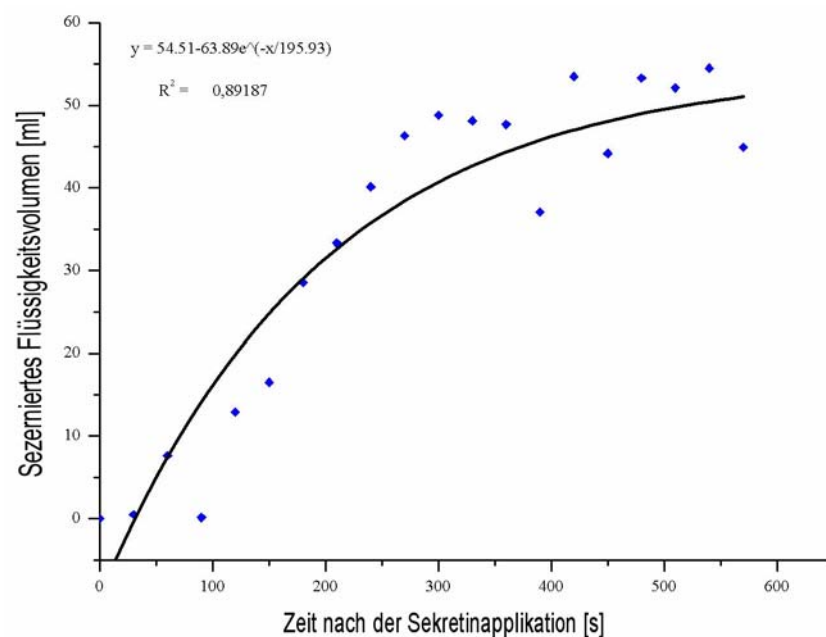


Abbildung 25: Quantitative Auswertung der MR Untersuchung, welche in Abb. 24 dargestellt ist. Der Graph zeigt wesentliche Unterschiede im Vergleich zu Abb. 23. Nach ca. 300 Sekunden erreicht die Sekretion ein Plateau, d. h. es wird keine weitere Flüssigkeit mehr sezerniert. Insgesamt werden nur 57 ml ausgeschüttet. Zusätzlich zu diesen Parametern ist der Reegressionskoeffizient zwischen der Fitkurve und den Messpunkten aufgrund der grösseren Schwankungen erheblich geringer als in Abb. 23.

3. Ergebnisse

Tabelle 2: Vergleich pankreasgesunder Patienten mit Patienten mit chronischer Pankreatitis

	Gesunder Pankreas (n=27)	Chronische Pankreatitis (n=4)	p-Wert (t-Test)
Sezerniertes Volumen [ml]	183 ± 86	61 ± 39	p < 0.05
Beginn der Sekretion [s]	95 ± 94	62 ± 13	p = 0.11
Erreichen eines Sekretionsplateaus [0 = nein; 1= ja] Median	0	1	p < 0.05
MRH-Score [Punkte]	1.9 ± 0.3	0 ± 0	p < 0.05

Tabelle 3: Sensitivitäten und Spezifitäten für die verschiedenen Evaluationskriterien und dazugehörigen Schwellwerte zur Diagnose einer exokrinen Pankreasdysfunktion im Sinne einer chronischen Pankreatitis.

	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
Sezerniertes Volumen < 100 ml	85	100
Beginn der Sekretion < 70 Sekunden	48	33
Erreichen eines Sekretionsplateaus (ja)	100	96
MRH-Score (0)	100	100

3. Ergebnisse

3. Sekretinstimierte MR-Hydrometrie im Vergleich zum Sekretin-Caerulein-Sondentest zur Quantifizierung des Sekretion des exokrinen Pankreas

Sowohl der Sekretin-Caerulein-Sondentest als auch die sekretinstimierte MRCP konnte bei allen Patienten technisch erfolgreich durchgeführt werden. Die Untersuchungen riefen keine Nebenwirkungen hervor.

Der Sekretin-Caerulein-Sondentest ermittelte durchschnittlich einen Wert von 332 ± 115 ml sezerniertem Pankreassekret eine Stunde nach Sekretinstimulation. Die mittels MRH berechnete Sekretmenge betrug 163 ± 68 ml 10 Minuten nach Sekretinsatimulation. Die Ergebnisse der beiden Tests wiesen eine statistisch signifikante Korrelation nach Pearson ($p < 0,05$) mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,62$. Abbildung 26 zeigt die Ergebnisse der beiden Tests gegeneinander aufgetragen. Die Steigung der Regressionsgeraden weist darauf hin, dass die MRH-Werte im Durchschnitt kleiner waren als die Ergebnisse des Sekretin-Sondentests.

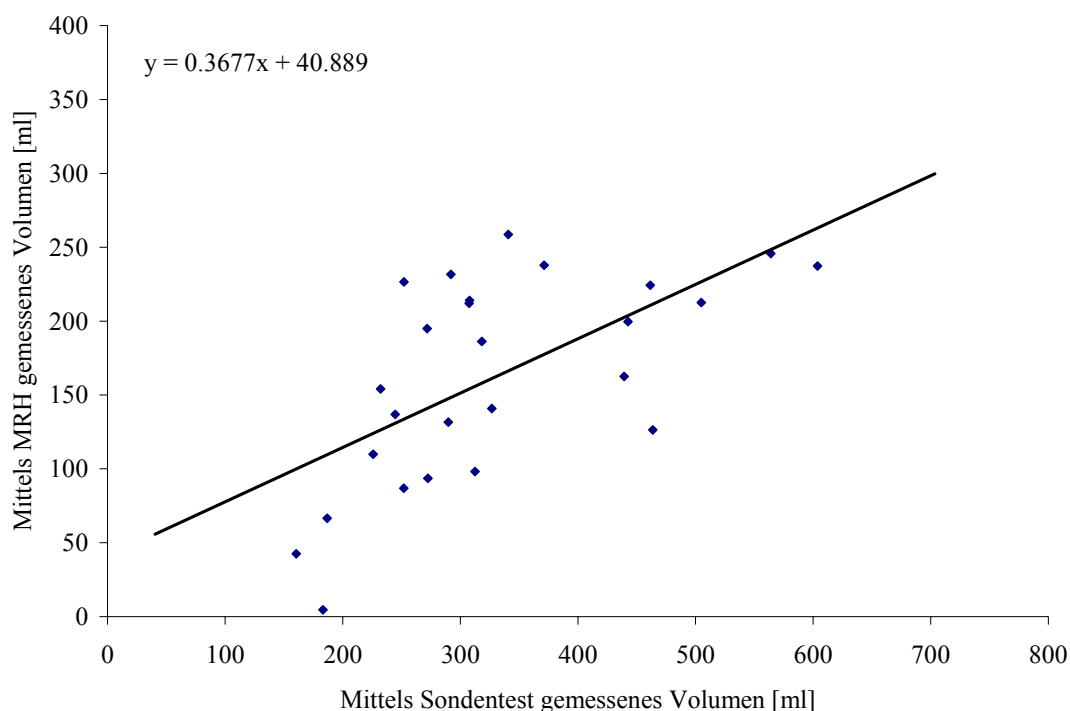


Abbildung 26: Vergleich der 60 Minuten Ergebnisse des Sekretin-Sondentests und der sekretinstimierten MRH. Die Ergebnisse der beiden Tests korrelieren signifikant mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,62$ ($p < 0,05$; Pearson). Dass die Steigung der Geraden kleiner als eins ist, weist darauf hin, dass MRH-Werte im Durchschnitt kleiner sind als die des Sekretin-Sondentests.

3. Ergebnisse

In Sekretin-Caerulein-Sondentest wurden 18 Patienten als normal, sechs als gestört und zwei als pathologisch eingestuft. Die MRH Volumenmessungen ergaben durchschnittlich 193 ± 45 ml für Patienten mit normaler Funktion, 120 ± 52 ml für Patienten mit gestörter Funktion und 24 ± 19 ml für Patienten mit pathologischer Funktion. Dadurch konnte sehr gut zwischen Patienten mit normaler und pathologischer hydrokinetischer Funktion unterschieden werden. Die Differenzierung zwischen Patienten mit normaler und gestörter Funktion ist allerdings mit Hilfe der Volumenmessungen nicht ohne weiteres möglich. Es gibt grosse Überschneidungen zwischen den beiden Patientengruppen. Wie Abbildung 27 zeigt, liegen bei einem Schwellenwert von 100 ml die Hälfte der gestörter Patienten unter dem Wert und die andere Hälfte darüber. Zusätzlich liegt ein Patient mit normaler Funktion ebenfalls unter diesem Schwellenwert.

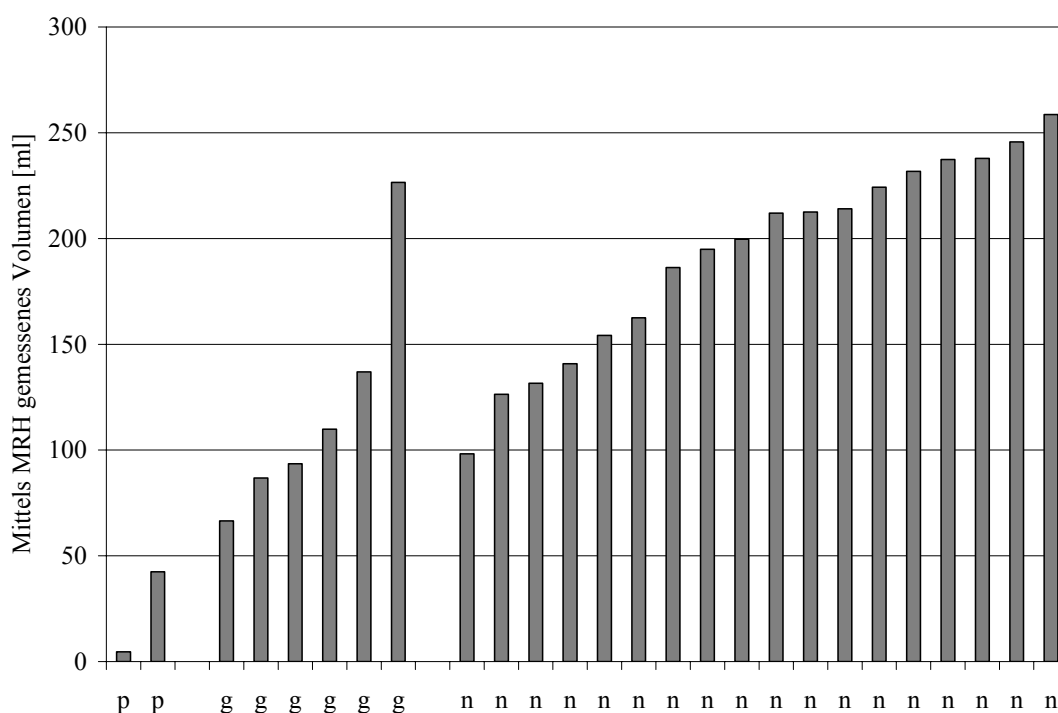


Abbildung 27: Die Ergebnisse der MRH Volumenmessung sind gegen die einzelnen Patiengruppen mit unterschiedlicher hydrokinetischer Funktion aufgetragen. Man sieht deutlich den Unterschied zwischen den Patienten mit pathologischer Funktion (p) und den beiden anderen Gruppen. Obwohl sich die Mittelwerte der Gruppen der Patienten mit normaler (n) und gestörter (g) Funktion stark unterscheiden, gibt es doch eine grosse Überschneidung in den Ergebnissen dieser Gruppen. Diese Überschneidung verhindert eine zuverlässige Differenzierung zwischen den beiden Gruppen.

3. Ergebnisse

Trotz der beschriebenen Überschneidungen zwischen den Patientengruppen zeigt die einseitige ANOVA einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p < 0,05$). Die anschliessenden paarweisen t-Tests zwischen den einzelnen Gruppen zeigen signifikante Unterschiede zwischen den Mittelwerte aller Gruppen ($p < 0,05$ für die Vergleiche normal gegen gestört, normal gegen pathologisch und gestört gegen pathologisch).

Kein Patient mit normaler Funktion erreichte im Verlauf der Untersuchung ein Plateau in seiner Sekretionskurve, während alle Patienten mit pathologischer und vier Patienten mit gestörter Funktion ein Plateau aufwiesen. Somit ist dieses Erreichen eines Plateaus ein sehr guter Hinweis auf das Vorliegen einer chronischen Pankreatitis. Umgekehrt schliesst allerdings eine kontinuierliche Sekretion über die gesamte Untersuchungszeit eine chronische Pankreatitis nicht aus, wie sich daraus ergibt dass zwei Patienten mit gestörter Funktion kein Plateau aufwiesen.

Der MRH Score, welcher eine Kombination aus sezerniertem Volumen und Erreichen eines Plateaus darstellt, ergab einen Score von zwei für 17 von 18 Patienten mit normaler Funktion und einen Score von Null für alle Patienten pathologischer Funktion. Allerdings ergeben sich hier deutliche Überschneidungen zwischen den Gruppen mit gestörter und pathologischer Funktion. So haben zwei Patienten mit gestörter Funktion einen Score von Null. Abbildung 28 fasst dies zusammen.

Fasst man nun die Patienten mit pathologischer und gestörter Funktion zu einer Gruppe zusammen, und berechnet dann die Sensitivitäten und Spezifitäten sowie die prädiktiven Werte eines positiven bzw. negativen Ergebnisses der einzelnen Parameter, ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Werte.

Wie Abbildung 29 verdeutlicht besteht kein Zusammenhang zwischen ekbolischer Funktion und mittels MRH gemessener Flüssigkeitsmenge. Patienten mit pathologischer ekbolischer Funktion sezernierten im Durchschnitt 142 ± 63 ml. Während Patienten mit gestörter Funktion 139 ± 87 ml und Patienten mit normaler Funktion 198 ± 39 ml sezernierten. Auch die einseitige ANOVA konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten der Patientengruppen feststellen ($p = 0.12$).

3. Ergebnisse

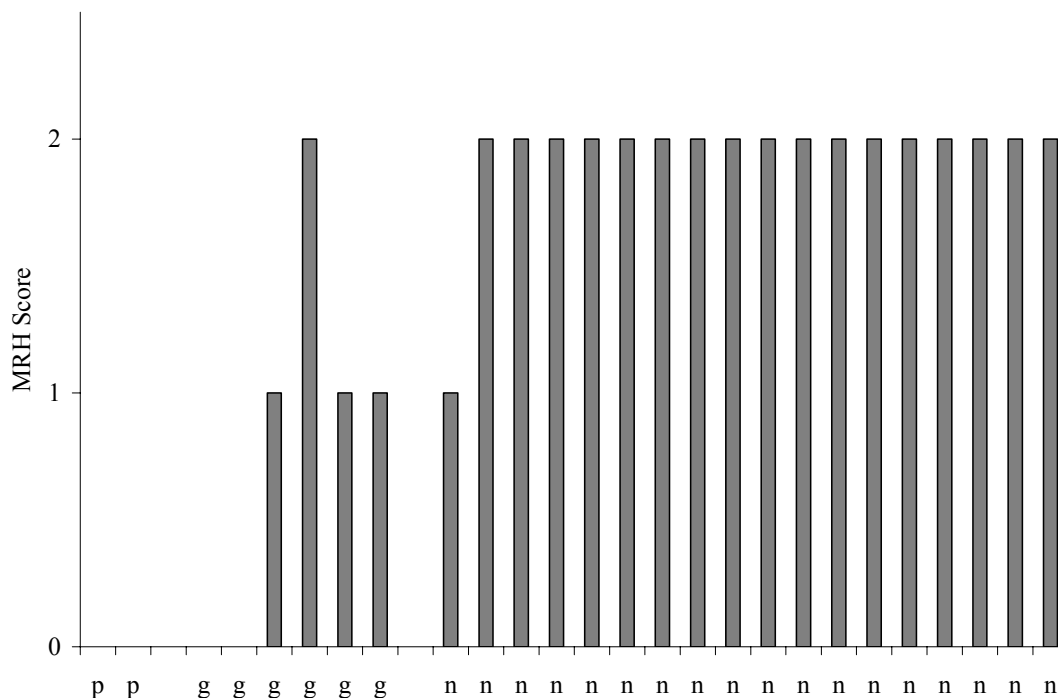


Abbildung 28: MRH Scores aufgetragen gegenüber den einzelnen Patienten. Man sieht deutlich, dass sich Patienten mit normaler (n) von solchen mit pathologischer (p) hydrokinetischer Funktion unterscheiden. Vor allem die Überschneidung zwischen der Gruppe mit gestörter (g) und pathologischer Funktion macht eine Einteilung schwierig.

Tabelle 4: Sensitivitäten, Spezifitäten sowie prädiktive Werte des positiven bzw. negativen Ergebnisses für die verschiedenen Evaluationskriterien und dazugehörigen Schwellwerte zur Diagnose einer exokrinen Pankreasdysfunktion im Sinne einer chronischen Pankreatitis.

	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Prädiktiver Wert eines positiven Ergebnisses [%]	Prädiktiver Wert eines positiven Ergebnisses [%]
Sezerniertes Volumen < 100 ml	62,5	94,4	83,3	85
Erreichen eines Sekretionsplateaus (ja)	75	100	100	90
MRH-Score (0)	87,5	94,4	87,5	94,4

3. Ergebnisse

Kein Patient mit normaler Funktion erreicht ein Plateau seiner Sekretion während der zehnminütigen Untersuchung. Allerdings gibt es keine Muster in den Gruppen der Patienten mit gestörter oder pathologischer Funktion. Zwei von sechs Patienten mit gestörter Funktion und vier von zehn mit pathologischer Funktion erreichen ein Plateau. Man kann feststellen, dass Patienten, welche ein Plateau erreichen, entweder eine gestörte oder pathologische Funktion aufweisen.

Abbildung 30 verdeutlicht, dass auch der MRH Score keine Unterscheidung zwischen den drei Gruppen zulässt. Man kann nur sagen, dass Patienten, welche einen Score kleiner als zwei haben, entweder eine gestörte oder pathologische Funktion besitzen.

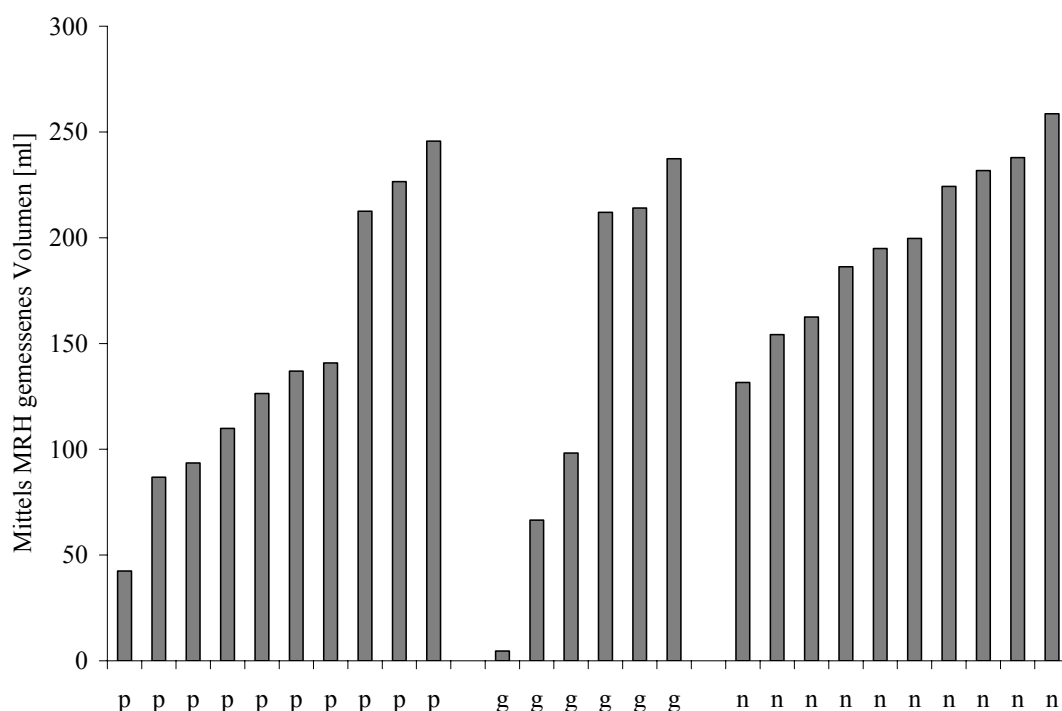


Abbildung 29: Die Ergebnisse der MRH Volumenmessung sind gegen die einzelnen Patiengruppen mit unterschiedlicher ekbolischer Funktion aufgetragen. Man sieht deutlich, dass Patienten mit gestörter (g) oder pathologischer (p) Funktion im Durchschnitt weniger Flüssigkeit produzieren als Patienten mit normaler (n) Funktion. Es ergeben sich allerdings erhebliche Überschneidungen zwischen den Gruppen, welche eine zuverlässige Differenzierung der Gruppen verhindern.

3. Ergebnisse

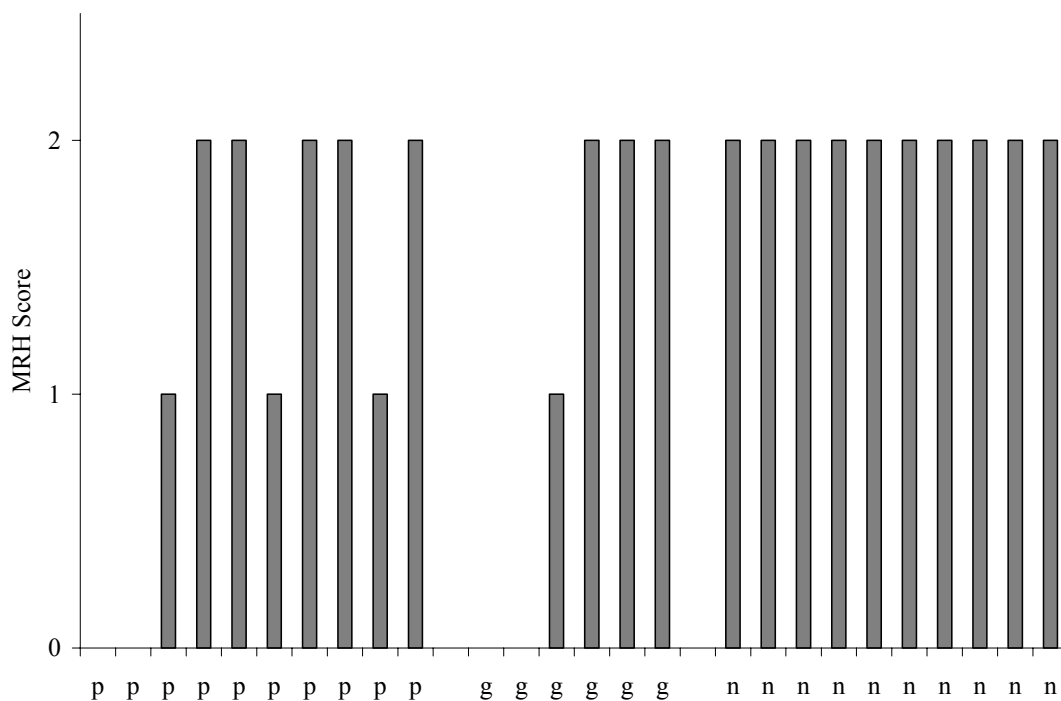


Abbildung 30: MRH Scores aufgetragen gegenüber den einzelnen Patienten. Man sieht, dass alle Patienten mit normaler (n) ekbolischer Funktion einen Score von zwei aufweisen. Allerdings weisen auch fünf von zehn Patienten mit pathologischer (p) Funktion und drei von sechs Patienten mit gestörter (g) Funktion einen Wert von zwei auf.

3. Ergebnisse

4. Sekretinstimierte MR-Hydrometrie zur Diagnose der Abstoßung von Pankreastransplantaten

Sieben, der untersuchten zehn Patienten, erlitten keine Transplantatabstossung und zeigten keine Funktionsstörungen innerhalb eines Nachbeobachtungszeitraumes von durchschnittlich 12 Monaten (Abb. 31). Ein Patient hatte eine chronische Abstoßung, wie eine Nierenbiopsie bewies. Er erholte sich nach einer verstärkten Immunsuppressionstherapie. Die verbliebenen beiden Patienten entwickelten eine nekrotisierende Pankreatitis aufgrund einer Thrombose der Transplantatvene. Innerhalb von zwei Wochen nach der Transplantation mussten die beiden Organe wieder entnommen werden. Die Histologie der explantierten Organe bestätigte die Diagnose.

Alle Patienten tolerierten die MR Untersuchung. Die Sekretinapplikation verursachte keine Nebenwirkungen.

Zum Zeitpunkt der MR Untersuchung zeigten alle Patienten normale Blutglukosespiegel. Beide Patienten, die eine nekrotisierende Pankreatitis hatten, mussten Insulin substituieren, während die restlichen Patienten ohne zusätzliches Insulin auskamen. Lipase und Amylase waren bei beiden Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis deutlich und bei den restlichen nur leicht erhöht. Die Durchschnittswerte und Standardabweichungen für die Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis betragen 218 ± 184 u/l und 312 ± 218 u/l und für die restlichen Patienten 61 ± 56 u/l und 68 ± 55 u/l.

Aufgrund von überlagernder Luft im Darm konnten im Ultraschall zwei der Transplantate nicht dargestellt werden. Sechs funktionierende Transplantate wurden mit homogenem Parenchym und guter Durchblutung im Ultraschall beurteilt. Das chronisch abgestossene Transplantat zeigte Anzeichen von Entzündung, und eines, der Transplantate mit nekrotisierender Pankreatitis, wurde vergrößert und mit verringerter Perfussion dargestellt.

Eine Histologie wurde nur in den drei Patienten durchgeführt, deren Transplantate Funktionsstörungen aufwiesen. Hier bewiesen die Histologien sowohl die chronische Abstoßung als auch die nekrotisierenden Pankreatiden.

Die Ergebnisse der stimulierten Magnetresonanz Hydrometrie ergaben ein durchschnittliches sezerniertes Volumen von 235 ± 104 ml für gesunde Transplantate verglichen mit 38 ± 20 ml für die Transplantate mit klinisch vermuteter

3. Ergebnisse

Funktionstörung. Im einzelnen produzierten alle normal funktionierenden Transplantate mehr als 100 ml in zehn Minuten, die übrigen weniger als 100 ml. Abbildung 32 verdeutlicht diesen Zusammenhang nochmals.

Die MR Perfusionmessungen ergaben „Area under the curve“ (AC) Werte über 0,5 für funktionierende und unter 0,5 für Transplantate mit Funktionsstörung. Die „Maximum intensity to time ratio,, (MITR) zeigte ebenfalls einen eindeutigen Schwellwert von 0.3. Dies ist in den Abbildungen 33 und 34 klar dargestellt.

In Tabelle 5 sind die Ergebnisse aller Patienten zusammengefasst.

3. Ergebnisse

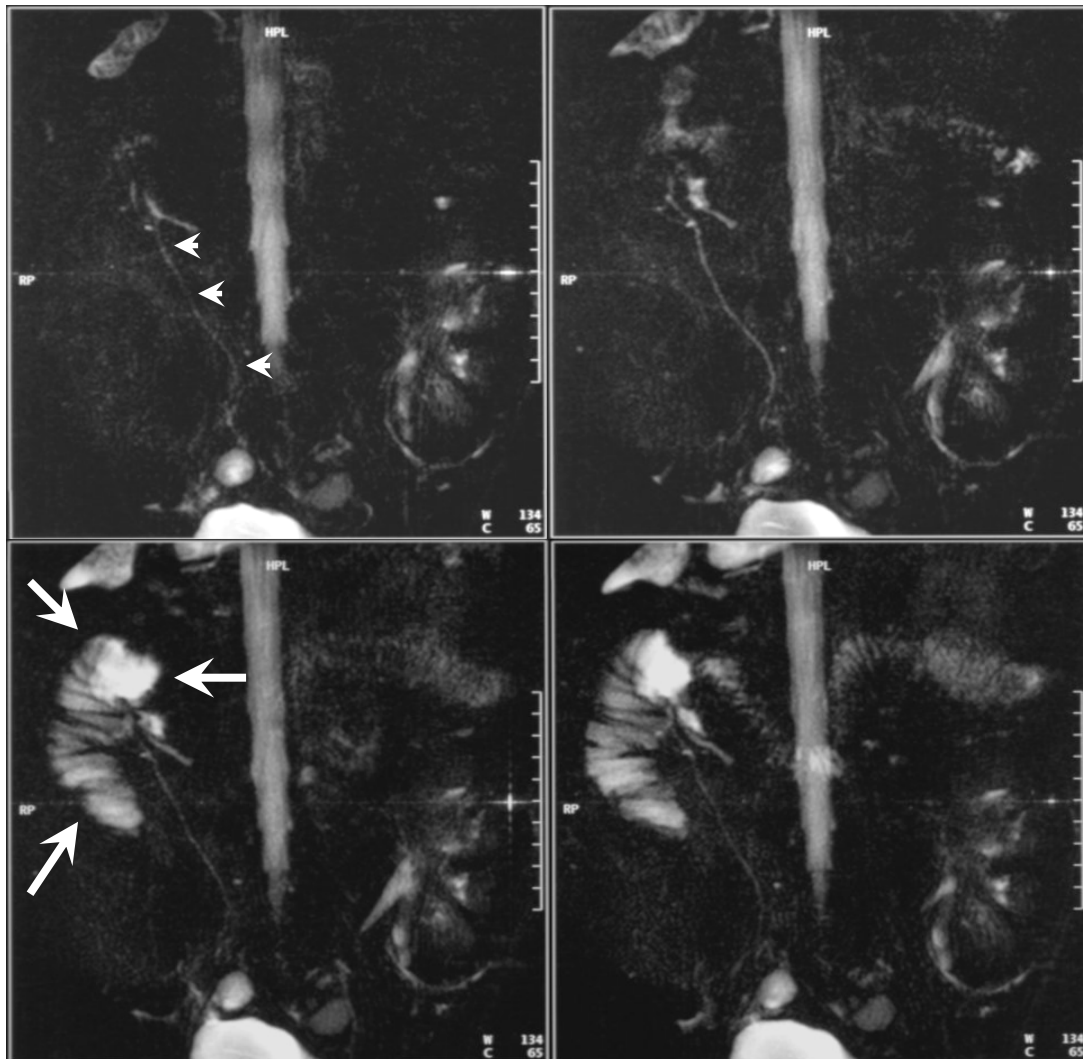


Abbildung 31: Sekretinstimulierte MR Untersuchung einer 31-jährigen Patientin. Das Transplantat dieser Patientin zeigte keine Anzeichen für eine Abstossung. Alle klinischen Parameter befanden sich im normalen Bereich. Das Sekretin wurde nach der ersten Messung (oben links) appliziert. Der Pankreasgang (Pfeilspitzen) ist auf allen Bildern sichtbar. 120 Sekunden nach der Sekretinapplikation (oben rechts) ist die Abbildungsqualität des Pankreasgangs verbessert und das Jejunum beginnt sich mit Sekret zu füllen. Das Signal im ableitenden Dünndarm (Pfeile) nimmt während der gesamten Untersuchung zu. Am Ende der Untersuchung (unten rechts) ist die Abbildungsqualität des Pankreasgangs wieder auf dem Niveau des Beginns der Untersuchung angelangt.

3. Ergebnisse

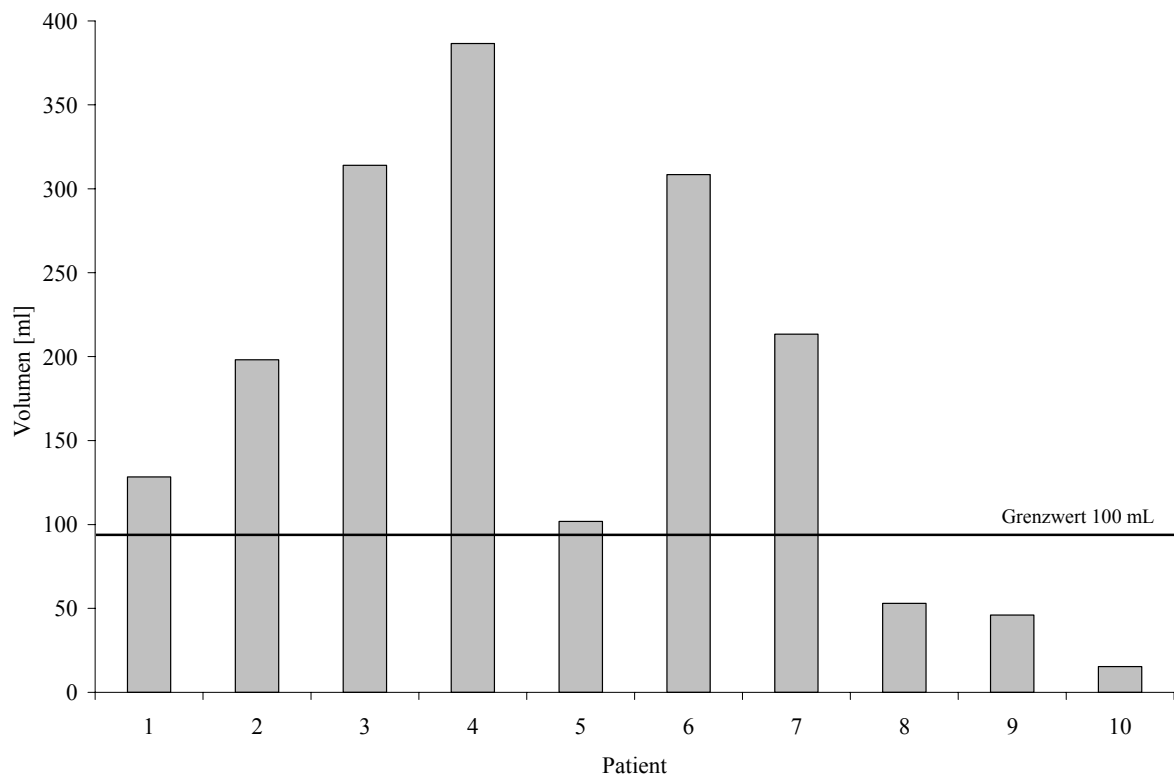


Abbildung 32: Die Graphik zeigt das sezernierte Gesamtvolumen aufgetragen für jeden Patienten. Dabei wiesen die Patienten eins bis sieben keine Funktionsstörungen des transplantierten Organs auf, während Patient acht unter einer chronischen Abstossung und die Patienten neun und zehn unter nekrotisierender Pankreatitis litten.

3. Ergebnisse

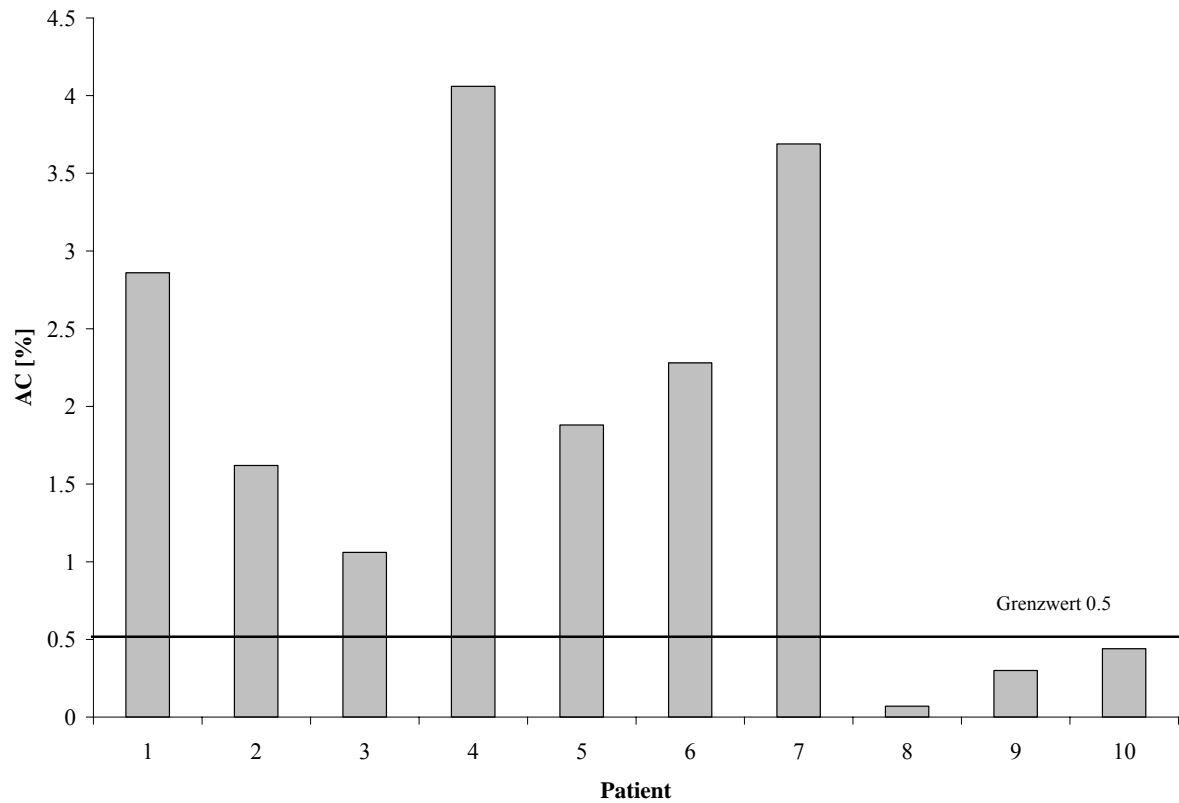


Abbildung 33: Die Graphik zeigt die “Area under the curve“ (AC) aus gewählter ROIs aufgetragen für jeden Patienten. Dabei wiesen die Patienten eins bis sieben keine Funktionsstörungen des transplantierten Organs auf, während Patient acht unter einer chronischen Abstossung und die Patienten neun und zehn unter nekrotisierender Pankreatitis litten.

3. Ergebnisse

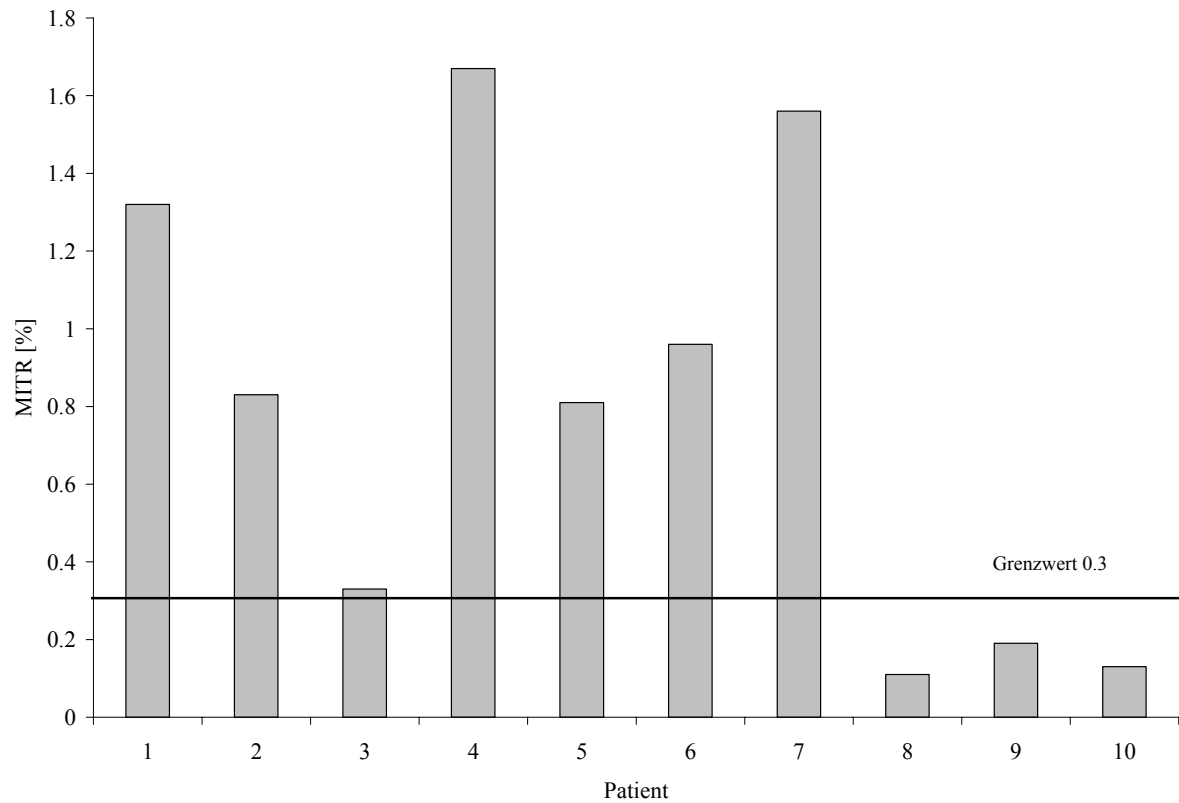


Abbildung 33: Die Graphik zeigt die “Maximum intensity to time ratio” (MITR) aufgetragen für jeden Patienten. Dabei wiesen die Patienten eins bis sieben keine Funktionsstörungen des transplantierten Organs auf, während Patient acht unter einer chronischen Abstossung und die Patienten neun und zehn unter nekrotisierender Pankreatitis litten.

3. Ergebnisse

Tabelle 5: Klinische Daten, Ultraschall, Insulinsubstitution, Histologie und sezerniertes Volumen aller 10 Patienten.

Patient	Geschlecht	Sezerniertes Volumen [ml]	Amylase [u/l]	Lipase [u/l]	Kreatinin [mg/dl]	Blutglukose [mg/dl]	Insulin-substitution	Ultraschall	Histologie	IAC	MITR
1	w	128	53	97	1.38	85	Nein	h. P./ g. d.	n. v.	2.86	1.32
2	m	198	35	23	0.92	87	Nein	h. P./ g. d.	n. v.	1.62	0.83
3	w	314	19	11	1.25	91	Nein	h. P./ g. d.	n. v.	1.06	0.33
4	w	387	66	46	0.96	92	Nein	h. P./ g. d.	n. v.	4.06	1.67
5	m	102	59	27	1.29	89	Nein	n. v.	n. v.	1.88	0.81
6	w	308	194	183	1.08	86	Nein	h. P./ g. d.	n. v.	2.28	0.96
7	w	213	86	52	0.93	74	Nein	h. P./ g. d.	n. v.	3.69	1.56
8	m	53	32	45	2.19	68	Nein	Entzündung	c.A.	0.07	0.11
9	w	46	158	215	6.63	101	Ja	n. v.	n.P.	0.30	0.19
10	m	15	466	475	6.91	56	Ja	Vergrössert / s.d.	n.P.	0.44	0.13
Normwerte			40 - 130	< 60	w: 0,51-0,95 m: 0,67-1,17	70 - 110					

w: weiblich; m: männlich; h. P.: homogenes Parenchym; g. d.: gut durchblutet; s. d.: schlecht durchblutet ; n. v.: nicht vorhanden; c.A.: chronische Abstossung; n.P.: nekrotisierende Pankreatitis

4. Diskussion

1. *Volumenmessungen von Flüssigkeiten in der Magnetresonanztomographie*

Es liegen mehrere Arbeiten vor, die zeigen konnten, daß eine spektroskopische in-vitro Magnet-Resonanz-Untersuchung von Lebensmitteln zum Zweck der Quantifizierung ihres Wassergehaltes zerstörungsfrei möglich ist [Bozkurt, T. et al 94; RENOUE JP et al 87; Schmidt, S. J. 91; Schmidt, S. J. et al 96]. In diesen Arbeiten wurden sowohl die absolute Quantifizierung als auch die zum Gesamtvolumen relative Quantifizierung des Wassergehalts beschrieben. Die derzeit berichteten Mitteilungen beziehen sich allerdings ausschließlich auf in-vitro Untersuchungen.

Die T_2 -Zeit ist eine physikalische Eigenschaft jedes Gewebes. Sie stellt die Wechselwirkung der Protonen untereinander dar. Sie kommt durch lokale Magnetfelddifferenzen zwischen wechselwirkenden Protonen zustande. In homogenen Flüssigkeiten sind diese Unterschiede wesentlich geringer als in komplexen Geweben. Deshalb ist die T_2 -Relaxationszeit in freiem Wasser ($T_2 > 250$ ms) wesentlich länger als in gebundenem Wasser oder festen Geweben ($T_2 < 80$ ms). Aus diesem Grund stellt sich freie Flüssigkeit in stark T_2 -gewichteten Sequenzen sehr hell dar [Bozkurt, T. et al 94; Riederer, S. J. et al 84].

Die Darstellung von freier Flüssigkeit in T_2 -gewichteten MR Sequenzen ist einfach und stellt ein diagnostisches Standardverfahren in der MRT dar. Dies wird u. a. für die Verfahren der MR Cholangiopankreatikographie (MRCP), MR Sialographie und MR Urographie (MRU) genutzt [Heverhagen, J. T. et al 02; Kalinowski, M. et al 02; Nolte-Ernsting, C. C. et al 01]. Für viele Fragestellungen ist die rein qualitative Darstellung der Flüssigkeit völlig ausreichend. Allerdings wäre für die Diagnose, die Stadieneinteilung und die Verlaufsbeobachtung vieler Erkrankungen sehr hilfreich, wenn man das Flüssigkeitsvolumen auch quantifizieren könnte. Beispiele für solche Fragestellungen sind die Quantifizierung der cerebrospinalen Flüssigkeit in Patienten mit Hydrozephalus [Vogels, O. J. et al 95], die Messung des Restharnvolumens [Hakenberg, O. W. et al 83] oder die Evaluation der exokrinen Funktion des Pankreas [Cappeliez, O. et al 00]. Aus diesen Gründen haben sich bereits mehrere Arbeitsgruppen mit diesem Problem beschäftigt. Der technisch einfachste Ansatz ist

4. Diskussion

die Pixel im interessierenden Volumen zu zählen und anschliessend mit dem Volumen eines Pixels zu multiplizieren. Dies ist allerdings sehr zeitaufwendig. Lässt man deshalb eine automatische, computerbasierte Pixelzählung durchführen, so muss man mit hohen Fehlerraten aufgrund der Partialvolumeneffekte an den Rändern rechnen [Thorne, M. et al 99; Wang, D. et al 01]. Dieser Partialvolumeneffekt kann durch die Akquisition dünner Schichten mit hoher räumlicher Auflösung verringert werden. Dadurch wird aber das Kontrast zu Rausch Verhältnis herabgesetzt, wodurch die automatische Segmentation der Volumina erschwert wird. Weitere Möglichkeiten zur Segmentation beruhen auf den folgenden Algorithmen: Schwellwert-basiert [Fei, B. et al 02], Wasserscheidenalgorithmus [Sijbers, J. et al 97], Livewire Techniken [Falcao, A. X. et al 00] oder Region Growing Algorithmen [Rifa, H. et al 00]. Insgesamt ist damit die Quantifizierung von Flüssigkeiten in MR Aufnahmen beschränkt auf komplizierte Applikationen, welche mit hoch spezialisierten und zeitaufwendigen Algorithmen arbeiten.

Die Ergebnisse der Phantomexperimente dieser Arbeit zeigen, dass es möglich ist Veränderungen in Flüssigkeitsvolumina mit Hilfe der beschriebenen single-shot Turbo-Spin-Echo Sequenz und Histogrammauswertalgorithmus zu quantifizieren. Die Messungen weisen nur kleine Schwankungen auf, wie ein Variationskoeffizient von unter 1% bei 20 Messungen des gleichen Volumens zeigt (Abb. 13). Des Weiteren korrelieren die Messergebnisse linear mit dem sich tatsächlich in den Messphantomen befindlichen Volumen. Der Korrelationskoeffizient zwischen beiden beträgt 0,027 Grauwerte pro Pixel pro Milliliter Flüssigkeit (Abb. 14). Sättigungseffekte durch die vorangegangene Messung spielen nur dann eine Rolle, wenn die Einzelmessungen zu schnell hintereinander akquiriert werden. Werden sie mit einer Verzögerung von mindestens 11 Sekunden aufgenommen, können diese Sättigungseffekte vermieden werden (Abb. 15). Schichtdicke und Pixelgrösse spielten für die Quantifizierung keine Rolle. Die tierexperimentelle Untersuchung zeigte, dass die Messungen auch in vivo funktionierten. Auch hier zeigten die Messergebnisse und das tatsächlich applizierte Volumen einen linearen Zusammenhang. Allerdings stieg der Korrelationskoeffizient zwischen den beiden Volumina im Vergleich zu den Phantommessungen auf 0,037 Grauwerte pro Pixel pro Milliliter Flüssigkeit an. Dies wies darauf hin, dass die zusätzliche Masse, welche durch das Versuchstier in den MR Scanner eingebracht wurde, den Zusammenhang zwischen Messergebnis und Flüssigkeitsvolumen verändert.

4. Diskussion

Aufgrund der tierexperimentellen Ergebnisse mussten Probandenuntersuchungen durchgeführt werden, welche die Eichung der Messungen lieferten. Auch in diesen Probandenmessungen zeigte sich ein linearer Zusammenhang zwischen Messwerten und instilliertem Volumen (Abb. 19). Abb. 20 zeigt die Regressiongeraden aller Probanden und in Tabelle 1 sind die dazugehörigen Werte dargestellt. Der daraus ermittelte Mittelwert der Steigungen dieser Geraden betrug 0,043 Grauwerte pro Pixel pro Milliliter Flüssigkeit und wurde zur Berechnung des Flüssigkeitsvolumen aus den Messergebnissen verwendet.

2. Die Diagnose der chronischen Pankreatitis

Die chronische Pankreatitis kann durch viele verschiedene Ursachen ausgelöst werden [Bank, S. 87; Burtin, P. et al 91; Layer, P. et al 85; Pitchumoni, C. S. et al 88; Renzulli, P. et al 99; Rubio, P. A. et al 87; Sossenheimer, M. J. et al 97]. In den Industrienationen ist die Hauptursache allerdings der Alkoholkonsum [Boustiere, C. et al 85; Sahel, J. et al 79]. Sie äussert sich hauptsächlich durch gastrointestinale dumpfe Schmerzen, welche in den Rücken ausstrahlen, und durch Malabsorption. Durch fortschreitende Zerstörung des Pankreasparenchyms kann sie allerdings in einem späten Stadium in einen Diabetes mellitus (sogenannter pankreatopriver Diabetes) übergehen [Yamada T et al 95]. Bei rechtzeitiger Diagnose kann der Parenchymuntergang und damit das Fortschreiten der Erkrankung verzögert oder sogar verhindert werden. Deshalb ist eine frühzeitige Diagnose von klinischer Bedeutung. Bis heute stützt sich die Diagnose allerdings hauptsächlich auf die Anamnese [Greenfield, LJ et al 01]. Initiale Formen sind nur durch eine exakte Analyse der exokrinen Funktion zu erkennen. Die Evaluation der exokrinen Funktion ist aber schwierig, da es zur Zeit keinen Laborparameter gibt, welcher sensitiv und spezifisch für eine leichte exokrine Funktionsstörung ist. Den Goldstandard stellt der Sekretin-Cerulein-Sondentest dar. Dabei wird eine Doppelballon-Trippellumen-Sonde in das Duodenum vorgeschoben. Ein Ballon blockiert dann den Abfluss des Pankreassekrets nach distal, während der zweite Ballon verhindert, dass Flüssigkeit von proximal in das Duodenum einströmt. Dann wird das Pankreas mittels einer sequentiellen Stimulation durch Sekretin und Cerulein stimuliert und der sezernierte

4. Diskussion

Saft über ein Lumen der Sonde abgesaugt und gesammelt. Über das zweite Lumen, welches seinen Ursprung im Magen hat, wird kontinuierlich Magensaft aspiriert, um ein Einströmen über eventuell vorhandene Lücken im kranialen Verschluss zu verhindern. Das dritte Lumen wird dazu genutzt kleine Mengen an Polyethylenglykol (PEG) in das Duodenum zu infundieren. PEG wird dann über das erste Lumen wieder abgesaugt und dessen Menge im gesammelten Sekret bestimmt. Über diese Messung wird eine Recovery Rate für PEG berechnet. Diese Rate wiederum dient dazu, aus dem aspirierten Volumen das tatsächlich sezernierte Volumen zu berechnen, und so eventuelle Verluste zu korrigieren. Diese Prozedur dauert insgesamt zwei Stunden. Im Anschluss wird sowohl Menge als auch Enzymgehalt dieses Sekrets bestimmt [Bozkurt, T. et al 94; Lankisch, P. G. et al 96]. Dieser Test steht allerdings nur an wenigen Institutionen mit spezialisierten Labors zur Verfügung. Darüberhinaus ist er sehr zeitaufwendig, teuer und unangenehm für den Patienten. Deshalb wird die endoskopische retrograde Cholangiopankreaticographie (ERCP) auch als morphologischer Goldstandard angesehen. Dabei werden allerdings nur morphologische Veränderungen des duktales Systems erfasst und damit indirekt auf die Funktion geschlossen. Frühe Formen der chronischen Pankreatitis kann die ERCP allerdings nicht diagnostizieren. Des Weiteren ist die ERCP auch mit einer, wenn auch geringen, Rate an Komplikationen verbunden. Als endoskopisches Verfahren ist die ERCP mit den allgemeinen Risiken einer Endoskopie behaftet. Dazu Komplikationen aufgrund der erforderlichen Sedierung, das erhöhte kardiopulmonale Risiko, die Aspiration und die Perforation. Die Gesamtkomplikationsrate der diagnostischen ERCP liegt bei 5 % bis 6 % der untersuchten Patienten. In 0,4 % der Fälle treten nach der diagnostischen ERCP schwere Komplikationen auf. Die post-ERCP Pankreatitis und die Infektion sind die häufigsten und signifikanten Komplikationen bei der diagnostischen ERCP [Cohen, S. A. et al 96; Cotton, P. B. et al 91; Trap, R. et al 99].

Aus diesen Gründen haben zahlreiche Gruppen versucht alternative nichtinvasive Untersuchungen zu finden. Ein Ansatz war die Analyse der Chymotrypsinkonzentration im Stuhl, die jedoch wegen zu geringer Sensitivität und Spezifität nicht weiter verfolgt wurde [Katschinski, M. et al 97]. Die Untersuchung des Stuhls auf Elastase verbesserte diese Ergebnisse, da die Elastase im Gastrointestinaltrakt nicht abgebaut, sondern im Stuhl angereichert wird. Bei Patienten mit exokriner Funktionsstörung ist daher die Konzentration der Elastase im

4. Diskussion

Stuhl verringert. Hiermit können fortgeschrittene Stadien der chronischen Pankreatitis zuverlässig diagnostiziert werden [Amann, S. T. et al 96; Loser, C. et al 96]. Frühe Formen können damit allerdings auch nicht diagnostiziert werden [Lankisch, P. G. et al 96]. Der Fluorescein-Dilaurat-Test ermöglicht die Untersuchung der Funktion der pankreasspezifischen Cholesterolesterhydrolase, hat aber nur eine Spezifität von 50% für die Diagnose der Stadien I und II der chronischen Pankreatitis [Dominguez-Munoz, J. E. et al 93]. Atemtests mit stabilen Radioisotopen stehen ebenfalls als nichtinvasive Funktionsprüfungen zur Verfügung. Sie sind aber auch nicht in der Lage frühe Stadien zu erkennen [Toskes, P. P. 95]. Schliesslich wurde ein Gradingssystem für die duodenale Füllung nach Sekretinstimulation in der MRT vorgeschlagen. Auch dieses System ist in der Lage schwere Formen der chronischen Pankreatitis von leichten Formen bzw. gesunden Pankreata zu unterscheiden. Es ist semiquantitativ (visuell) und hat ebenfalls Schwierigkeiten bei der Diagnose von frühen Formen [Cappeliez, O. et al 00].

Im ersten Teil unserer eigenen Patientenuntersuchungen wurden die Ergebnisse der Flüssigkeitsquantifizierung mit den Befunden einer anschliessend durchgeführten ERCP als Goldstandard verglichen. Dazu wurden alle Patienten, welche für eine ERCP vorgesehen waren, gebeten an der Studie teilzunehmen. Von ihnen wurde dann zusätzlich eine MRCP mit Sekretinstimulation akquiriert. Die Ergebnisse zeigten für einen kombinierten Score aus sezernierter Gesamtflüssigkeitsmenge und Dauer der Sekretion, repräsentiert durch das Erreichen eines Plateaus in der Sekretionskurve, eine Sensitivität und Spezifität von 100%. Dabei sind allerdings einige Schwächen dieser ersten Vergleichsuntersuchung zu bedenken und kritisch zu werten. Erstens waren die beiden Patientengruppen stark unterschiedlich besetzt. D.h. in der Gruppe der Pankreasgesunden befanden sich 27 Patienten, während nur 4 Patienten mit chronischer Pankreatitis eingeschlossen wurden. Zweitens waren die Patienten durch das Einschlusskriterium „Vorgesehen für eine ERCP“ bereits vorselektiert, da die ERCP meistens aufgrund von Erkrankungen des Gallengangssystems durchgeführt wurde. Drittens ist die ERCP zwar der Goldstandard für die morphologische Diagnose einer fortgeschrittenen chronischen Pankreatitis, sie ist aber nicht in der Lage frühe Stadien einer exokrinen Pankreasinsuffizienz zu erkennen. Trotz dieser Nachteile ergab sich in diesem Teil der Studie, dass die MRH in der Lage ist schwere Formen der chronischen Pankreatitis aufgrund der reduzierten Flüssigkeitssekretion nach

4. Diskussion

Sekretinreiz zu erkennen und diese von Gesunden bzw. Patienten mit frühen Formen zu unterscheiden.

Im zweiten Teil der hier beschriebenen Patientenuntersuchungen wurden die Ergebnisse der Flüssigkeitsquantifizierung mit den Ergebnissen des Sekretin-Cerulein-Tests als Goldstandard verglichen. Hierzu wurden Patienten, welche sich einem Sekretin-Cerulein-Test unterzogen, gebeten an der Studie teilzunehmen. Von ihnen wurde dann zusätzlich eine MRCP mit Sekretinstimulation akquiriert. Der Vergleich der beiden Untersuchungsmethoden wies eine signifikante Korrelation zwischen den gemessenen 60 Minuten Volumen des Sekretin-Cerulein-Tests und dem mittels sekretinstimulierter MRH ermitteltem Volumen auf. Unterschiede in den beiden Messmethoden erklären sicher einen Teil der Unterschiede in den Messergebnissen. Der wichtigste Unterschied ist sicherlich die Dauer der Messungen. Während beim Sekretin-Cerulein-Test Sekret kontinuierlich über eine Stunde gesammelt wird, messen wir in der sekretinstimulierten MRH nur über einen Zeitraum von 10 Minuten. Deshalb ist es nicht verwunderlich, dass die Sondentestwerte immer grösser sind. Für die Begrenzung der Messzeit auf 10 Minuten gibt es zwei Hauptgründe. Erstens lässt die Sekretinwirkung sehr schnell nach, so dass es beispielsweise in Patienten mit chronischer Pankreatitis die Sekretion bereits nach wenigen Minuten sistiert. D. h. die in der verbleibenden Zeit gemessene Sekretion ist entweder nur als geringe Sekretinwirkung oder gar als basale Sekretion zu werten. Zweitens hat die MRH den Nachteil, dass sie das Duodenum nicht mit Hilfe von Ballons blockiert. Deshalb fliesst das sezernierte Sekret ab, und verlässt somit das Untersuchungsvolumen. Misst man dann über einen zu langen Zeitraum, könnte man ein Plateau in der Sekretionskurve aufgrund dieses Abflusses als Ende der Sekretion misinterpretieren.

Wie die Ergebnisse der MRH Volumenmessung zeigen, lassen sich Patienten mit pathologischer hydrokinetischer Pankreasfunktion gut von solchen mit normaler und gestörter Funktion unterscheiden. Leider ist die Unterscheidung anhand der sezernierten Volumina zwischen Patienten mit gestörter und normaler Funktion nicht möglich. Die beiden zusätzlich erhobenen Parameter, Erreichen eines Plateaus und der MRH Score, erlauben zwar detailliertere Aussagen, können aber trotzdem bei Differenzierung zwischen gestörter und normaler Pankreasfunktion nicht helfen.

Beim Vergleich der Analyse der ekbolischen Funktion mit den Ergebnissen der MRH, zeigt sich dass die MRH hier auch nur Hinweise geben kann. Im Durchschnitt haben

4. Diskussion

die Patienten mit normaler ekbolischer Funktion mehr Flüssigkeit sezerniert als die Patienten der beiden anderen Gruppen. Des Weiteren hat kein Patient mit einer normalen ekbolischen Funktion weniger als 100 ml während der zehnminütigen Untersuchung sezerniert. Umgekehrt sezernierte allerdings ein Teil der Patienten mit gestörter sowie pathologischer Pankreasfunktion deutlich mehr als 100 ml. Hinweise auf die ekbolische Pankreasfunktion ergeben sich ebenfalls aus den beiden anderen MRH Parametern. Ähnlich wie aus den Volumenmessungen lässt sich hieraus aber auch nicht auf die Pankreasfunktion eines einzelnen Patienten rückschliessen.

Insgesamt war eine Korrelation zwischen den sekretinstimulierten MRH Volumenmessungen und der Elektrolyt- bzw. Enzymproduktion des Pankreas nicht zu erwarten. Die sekretinstimulierte MRH ist im Moment nur in der Lage Volumina zu bestimmen und kann keine Elektrolyt- oder Enzymkonzentrationen messen. Umgekehrt wissen wir, dass Volumenmessungen alleine keine zuverlässige Aussage speziell über Frühstadien der chronischen Pankreatitis zulassen [Bozkurt, T. et al 94; Lankisch, P. G. et al 96; Toskes, P. P. 99]. Die chronische Pankreatitis definiert sich nicht über eine Verminderung an sezerniertem Volumen, sondern über eine Verminderung an sezernierten Verdauungsenzymen. Es gibt allerdings Untersuchungen, welche Ergebnisse zeigen, die darauf schliessen lassen, dass das sezernierte Volumen ein guter Surogatparameter für die Diagnose einer chronischen Pankreatitis ist. Die Korrelation zwischen den Volumenmessungen der beiden Tests zeigt, dass MR Volumenmessungen möglich sind.

In der Zukunft wäre es allerdings erstrebenswert, wenn man durch zusätzliche Messungen, neben dem Flüssigkeitsvolumen auch die Elektrolyt- bzw. Enzymkonzentrationen bestimmen könnte. Hierbei ergibt sich die Möglichkeit mit Hilfe der MR Spektroskopie (MRS) bestimmte Moleküle zu quantifizieren. Diese Methode wird zur Zeit Routinemässig nur in der Diagnostik von Hirntumoren eingesetzt [Howe, F. A. et al 03b; Novotny, E. J., Jr. et al 03]. Dort wird mit Hilfe der MRS versucht bestimmte Metaboliten zu quantifizieren. Diese sind beispielsweise Cholin, N-acetyl-Aspartat (NAA) oder Alanin [Howe, F. A. et al 03a]. Lange Untersuchungszeiten und aufwendige Untersuchungsprotokolle verhinderten bisher eine Anwendung der MRS ausserhalb des Gehirns. Allerdings haben einige neuere Studien gezeigt, dass es durchaus möglich mit modernen Kernspintomographen Spektroskopie im Abdomen durchzuführen [Meakem, T. J., III et al 95]. Somit ergibt sich die Möglichkeit in der Zukunft neben dem Flüssigkeitsvolumen auch die

4. Diskussion

Bikarbonat-, Amylase- und Lipasekonzentrationen im Pankreassekret mittels MRT zu bestimmen. Ein weiterer möglicher Ansatz wäre der Einsatz sogenannter intelligenter Kontrastmittel. Dies sind Kontrastmittel, welche in ihrer Ausgangsform keine Kontrastveränderung bewirken. Kommen sie allerdings in Kontakt mit einem bestimmtes Stoffwechselprodukt, normalerweise ein Enzym, welches sie detektieren sollen, verändert sich ihre Struktur, so dass sie eine Kontrastverstärkung im Bild bewirken [Aime, S. et al 02]. Dies könnte dazu benutzt werden, Enzyme im Duodenum zu entdecken. Alle Parameter zusammen sollten eine differenziertere Diagnose der chronischen Pankreatitis ermöglichen.

3. Therapie des Diabetes mellitus - Die Pankreastransplantation

Neben einigen experimentellen Ansätzen zur Inselzelltransplantation und zur Regeneration der Beta-Zellen des Pankreas [Bottino, R. et al 02; Efrat, S. 02; Kim, S. K. 02; Yamaoka, T. 02], stellt die Pankreasorgantransplantation zur Zeit die einzige kurative Therapie des Diabetes mellitus dar [Al Shurafa, H. A. et al 02; Krishnamurthi, V. et al 01; Odorico, J. S. et al 02; White, S. A. et al 01]. Obwohl die Transplantation hierbei zur Wiederherstellung der endokrinen Funktion durchgeführt wird, kann man die exokrine Sekretion des Transplantats nutzen, um seinen funktionellen Status zu überprüfen [Gruessner, R. W. et al 97]. Da heutzutage das exokrine Sekret in das Jejunum abgeleitet wird, ist die Analyse des Enzymgehalts im Urin keine Option mehr. Als das exokrine Sekret noch in die Blase abgeleitet wurde, konnte man die Konzentration der exokrinen Enzyme im Urin als Anhaltspunkt für Transplantatfunktion nehmen [Sutherland, D. E. et al 01].

Verschiedene Autoren haben deshalb versucht den Status des Transplantats in der MRT zu beurteilen. Dabei zeigte die reine T₁- und T₂- Bildgebung ohne Kontrastmittel unterschiedliche Ergebnisse. Während einige Gruppen keine Unterschiede zwischen Transplantaten mit und ohne Abstossungsreaktion nachweisen konnten [Fernandez, M. P. et al 91; Kelcz, F. et al 91], konnte die Gruppe um Yuh et al. eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 76% für die Abstossung zeigen [Yuh, W. T. et al 88]. Hierzu verglichen sie die Signalintensitäten des Transplantats

4. Diskussion

mit dem von Muskelgewebe (T_1) und von Urin (T_2). Ein quantitativer Ansatz mass einen höheren T_2 -Wert für Transplantate mit Abstossungsreaktion im Vergleich zu denen ohne Abstossungsreaktion [Vahey, T. N. et al 88].

Die kontrastverstärkte MRT zeigte einen Unterschied in der Kontrastmittelanreicherung in der ersten Minute nach der Applikation des Kontrastmittels [Fernandez, M. P. et al 91; Krebs, T. L. et al 99]. Diese Ergebnisse wiesen allerdings alle eine deutliche Überlappung zwischen den beiden Vergleichsgruppen auf und konnten somit letztlich eine Transplantatrejektion nicht sauber von der korrekten Funktion trennen.

In unserer eigenen Untersuchung wurde das Transplantat sowie der angrenzende Dünndarm mit Hilfe von flüssigkeitssensitiven T_2 -gewichteten MR Sequenzen und zusätzlicher Sekretinstimulation untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchung wurden mit dem Outcome der Patienten anhand von klinischen Parametern, Biopsien und Operationsergebnissen verglichen. Die Ergebnisse zeigen, dass Transplantate mit normaler Funktion mehr Flüssigkeit produzieren. Alle regulär funktionierenden Transplantate erzeugten mehr als 100 ml in 10 Minuten, während die restlichen Organe weniger als 100 ml Flüssigkeit sezernierten. Damit erscheint die MRH als ein vielversprechendes Instrument, um Transplantate, welche eine Funktionsstörung aufweisen, nichtinvasiv zu identifizieren. Anhand der Ergebnisse könnte man dann die Therapie bzw. die Immunsuppression steuern.

Die Limitationen dieser Untersuchungen liegen sicher in der geringen Zahl an in die Studie aufgenommenen Patienten, und darüber hinaus dem Fehlen von Patienten, die eine Abstossung aufwiesen. Des Weiteren ist der limitierte Einsatz der Biopsie als Goldstandard, speziell in der Gruppe der normal funktionierenden Transplantate, eine weitere Limitation. Hier konnte der invasive Eingriff, welcher nicht zu vernachlässigende Komplikationen nach sich ziehen kann, allerdings nicht gerechtfertigt werden. Zudem bestätigte der Follow up dieser Patienten die gute Funktion der Transplantate.

Zusammenfassend kann geschlussfolgert werden, dass die MRH eine minimal invasive, leicht und schnell durchzuführende Technik ist, welche verspricht normale Pankreastransplantate von solchen mit Funktionsstörungen zu unterscheiden. Allerdings müssen diese Ergebnisse in grösseren Patientenkollektiven, vorzugsweise in Multicenterstudien, validiert werden. Zusätzlich sind Längsschnittuntersuchungen

4. Diskussion

vor allem auch wichtig, um temporäre Dysfunktionen zu erfassen und mit der MRH zu korrelieren.

5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde die Quantifizierung von Flüssigkeiten in einem klinischen 1,0 Tesla Ganzkörper-MR-Tomographen sowohl im Phantomexperiment als auch in vivo in Probanden und Patienten implementiert.

Quantifizierung von Flüssigkeiten ist ein in der NMR bekanntes Verfahren [RENOU JP et al 87; Schmidt, S. J. et al 96]. Diese Untersuchungen beschränkten sich allerdings auf in vitro Untersuchungen. Spektroskopische Techniken in der MRT erlauben zwar theoretisch eine vergleichbare Quantifizierung, sind aber aufgrund der langen Untersuchungszeiten und beschränkten räumlichen Auflösung für den klinischen Einsatz nutzlos.

Die vorliegende Arbeit wurde in Zusammenarbeit mit der Klinik für Strahlendiagnostik und der Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Gastroenterologie/Endokrinologie und Stoffwechsel des Klinikums der Philipps Universität Marburg durchgeführt.

In den Phantomuntersuchungen wurde gezeigt, dass ein linearer Zusammenhang zwischen der Signalintensität schneller (single-shot) stark T_2 -gewichteter MR-Sequenzen und der im Untersuchungsvolumen vorhandenen Flüssigkeitsmenge besteht. Damit ist es möglich, Flüssigkeiten nicht nur abzubilden, sondern auch an Hand der gemessenen Signalintensität zu quantifizieren. Des Weiteren wurde in den Phantomuntersuchungen gezeigt, dass diese Messungen reproduzierbar und unabhängig von der gewählten Schichtdicke bzw. Pixelgröße sind. Der Einfluss der Vorsättigung durch vorausgegangene Messungen kann eliminiert werden, wenn der Abstand zwischen den beiden Messungen mindestens 11 Sekunden beträgt.

Sowohl die tierexperimentellen als auch die Probandenuntersuchungen bestätigten den linearen Zusammenhang zwischen Signalintensität und Flüssigkeitsmenge im Untersuchungsvolumen. An Hand der Probandenuntersuchungen wurden die Messungen geeicht, so dass eine Signalintensitätsänderung in ein Flüssigkeitsvolumen umgerechnet werden konnte.

5. Zusammenfassung

Die Patientenuntersuchungen gliederten sich in drei Teile:

1. Diagnose der chronischen Pankreatitis mit Hilfe der MRH im Vergleich zur endoskopischen retrograden Cholangiopankreatikographie.
2. Vergleich der MRH Ergebnisse mit den Ergebnissen des Secretin-Cerulein-Sondentests.
3. Diagnose von Funktionsstörungen von Pankreastransplantaten.

Die Ergebnisse der Patientenuntersuchungen zeigten, dass die MRH-Ergebnisse signifikant mit den Ergebnissen des Sekretin-Cerulein-Sondentests korrelieren. Trotzdem gab es einige Unterschiede, welche sich aber auf die unterschiedlichen Testbedingungen zurückführen liessen. So war das gemessene Volumen im Sondentest immer höher als in der MRH. Dies lag vor allem daran, dass die MRH nur über einen Zeitraum von 10 Minuten mass, während der Sondentest 60 Minuten dauerte. Des Weiteren war das Duodenum während der MRH nicht durch Ballons blockiert, so dass Flüssigkeit aus dem Untersuchungsvolumen heraus transportiert werden konnte.

Insgesamt konnten die Patienten-Untersuchungen allerdings zeigen, dass die MRH in der Lage ist, fortgeschrittene chronische Pankreatitis zu diagnostizieren, während in frühen Stadien immer noch Probleme bestehen. Insbesondere die Einführung eines MRH Scores, bestehend aus dem sezernierten Volumen und der Dauer der Sekretion, verbesserte die Diagnosestellung. In Zukunft sollte eine weitere Verbesserung der Spezifität des Verfahrens mit Hilfe von MR-Spektroskopie möglich sein.

Die Untersuchungen der Patienten nach Pankreastransplantation zeigten, dass die MRH durchaus in der Lage ist, Patienten mit einer Funktionsstörung des Pankreastransplantats von solchen mit normaler Funktion zu unterscheiden. Die MRH zeigte ebenfalls Unterschiede zwischen verschiedenen Funktionsstörungen. So sezernierte ein Patient mit einer chronischen Abstossungsreaktion noch eine geringe Menge an Pankreassekret, während beide Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis so gut wie keine Sekretion mehr aufwiesen.

6. Literaturverzeichnis

1. Aime, S., Cabella, C., Colombatto, S., Geninatti, C., Gianolio, E., and Maggioni, F.
Insights into the use of paramagnetic Gd(III) complexes in MR-molecular imaging investigations
J.Magn Reson.Imaging 2002;16:394-406.
2. Al Shurafa, H. A., Jawdat, M. T., Bassas, A. F., Rogiers, X. C., and Bechstein, W. O.
Innovations in pancreas transplantation
Saudi.Med.J. 2002;23:265-271.
3. Amann, S. T., Bishop, M., Curington, C., and Toskes, P. P.
Fecal pancreatic elastase 1 is inaccurate in the diagnosis of chronic pancreatitis
Pancreas 1996;13:226-230.
4. Ammann, R. W.
The natural history of alcoholic chronic pancreatitis
Intern.Med. 2001;40:368-375.
5. Ammann, R. W., Akovbiantz, A., Largiader, F., and Schueler, G.
Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients
Gastroenterology 1984;86:820-828.
6. Ammann, R. W., Heitz, P. U., and Kloppel, G.
The "two-hit" pathogenetic concept of chronic pancreatitis
Int.J.Pancreatol. 1999;25:251-.
7. Bank, S.
Alcoholic and nonalcoholic chronic pancreatitis--differences in natural history?
Pancreas 1987;2:365-367.
8. Barish, M., Soto, J., and Ferrucci, J.
Magnetic resonance pancreatography
Endoscopy 1997;29:487-495.
9. Bearcroft, P. W. and Lomas, D. J.
Magnetic resonance cholangiopancreatography
Gut 1997;41:135-137.

6. Literaturverzeichnis

10. Bloch F.
Nuclear Induction
Phys.Rev. 1946:460-.
11. Bockman, D. E., Buchler, M., Malfertheiner, P., and Beger, H. G.
Analysis of nerves in chronic pancreatitis
Gastroenterology 1988;94:1459-1469.
12. Bolondi, L., Li, Bassi S., Gaiani, S., Santi, V., Gullo, L., and Barbara, L.
Impaired response of main pancreatic duct to secretin stimulation in early chronic pancreatitis
Dig.Dis.Sci. 1989;34:834-840.
13. Bottino, R., Trucco, M., Balamurugan, A. N., and Starzl, T. E.
Pancreas and islet cell transplantation
Best.Pract.Res.Clin.Gastroenterol. 2002;16:457-474.
14. Boustiere, C., Sarles, H., Lohse, J., Durbec, J. P., and Sahel, J.
Citrates and calcium secretion in the pure human pancreatic juice of alcoholic and nonalcoholic men and of chronic pancreatitis patients
Digestion 1985;32:1-9.
15. Bozkurt, T., Braun, U., Leferink, S., Gilly, G., and Lux, G.
Comparison of pancreatic morphology and exocrine functional impairment in patients with chronic pancreatitis
Gut 1994;35:1132-1136.
16. Bradley, E. L., III.
Pancreatic duct pressure in chronic pancreatitis
Am.J.Surg. 1982;144:313-316.
17. Bret, P. M. and Reinhold, C.
Magnetic resonance cholangiopancreatography
Endoscopy 1997;29:472-486.
18. Burtin, P., Person, B., Charneau, J., and Boyer, J.
Pancreas divisum and pancreatitis: a coincidental association?
Endoscopy 1991;23:55-58.
19. Busnardo, A. C., DiDio, L. J., Tidrick, R. T., and Thomford, N. R.
History of the pancreas
Am.J.Surg. 1983;146:539-550.

6. Literaturverzeichnis

20. Cappeliez, O., Delhay, M., Deviere, J., Le Moine, O., Metens, T., Nicaise, N., Cremer, M., Stryuven, J., and Matos, C.
Chronic pancreatitis: evaluation of pancreatic exocrine function with MR pancreatography after secretin stimulation
Radiology 2000;215:358-364.
21. Cohen, S. A., Siegel, J. H., and Kasmin, F. E.
Complications of diagnostic and therapeutic ERCP
Abdom.Imaging 1996;21:385-394.
22. Copenhagen pancreatitis study.
An interim report from a prospective epidemiological multicentre study
Scand.J.Gastroenterol. 1981;16:305-312.
23. Cotton, P. B., Lehman, G., Vennes, J., Geenen, J. E., Russell, R. C., Meyers, W. C., Liguory, C., and Nickl, N.
Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus
Gastrointest.Endosc. 1991;37:383-393.
24. Damadian, R., Goldsmith, M., and Minkoff, L.
NMR in cancer: XVI. FONAR image of the live human body
Physiol Chem.Phys. 1977;9:97-100, 108.
25. Davenport, M.
Acute and chronic pancreatitis
Indian J.Pediatr. 2002;69:801-807.
26. Diehl, S. J., Lehmann, K. J., Gaa, J., Meier-Willersen, H. J., Wendl, K., and Georgi, M.
Wertigkeit von Magnetresonanztomographie (MRT), Magnetresonanz-Cholangiopankreaticographie (MRCP) und endoskopischer retrograder Cholangiopankreaticographie (ERCP) bei der Diagnose von Pankreastumoren.
Rofo Fortschr.Geb.Rontgenstr.Neuen Bildgeb.Verfahr. 1999;170:463-469.
27. DiMagno, E. P., Go, V. L., and Summerskill, W. H.
Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency
N.Engl.J.Med. 4-19-1973;288:813-815.
28. DiMagno, E. P., Hendricks, J. C., Dozois, R. R., and Go, V. L.

6. Literaturverzeichnis

- Effect of secretin on pancreatic duct pressure, resistance to pancreatic flow, and duodenal motor activity in the dog
Dig.Dis.Sci. 1981;26:1-6.
29. Dominguez-Munoz, J. E., Hieronymus, C., Sauerbruch, T., and Malfertheiner, P.
Fecal elastase test: evaluation of a new noninvasive pancreatic function test
Am.J.Gastroenterol. 1995;90:1834-1837.
30. Dominguez-Munoz, J. E., Pieramico, O., Buchler, M., and Malfertheiner, P.
Clinical utility of the serum pancreolauryl test in diagnosis and staging of chronic pancreatitis
Am.J.Gastroenterol. 1993;88:1237-1241.
31. Dreiling, D. A. and Messer, J.
The secretin story: a saga in clinical medicine and gastrointestinal physiology
Am.J.Gastroenterol. 1978;70:455-479.
32. Ebbehøj, N., Borly, L., Bulow, J., Rasmussen, S. G., Madsen, P., Matzen, P., and Owre, A.
Pancreatic tissue fluid pressure in chronic pancreatitis. Relation to pain, morphology, and function
Scand.J.Gastroenterol. 1990;25:1046-1051.
33. Ebbehøj, N., Borly, L., Madsen, P., and Svendsen, L. B.
Pancreatic tissue pressure and pain in chronic pancreatitis
Pancreas 1986;1:556-558.
34. Efrat, S.
Cell replacement therapy for type 1 diabetes
Trends Mol.Med. 2002;8:334-340.
35. Eisenbarth, G. S.
Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease
N.Engl.J.Med. 5-22-1986;314:1360-1368.
36. Falcao, A. X. and Udupa, J. K.
A 3D generalization of user-steered live-wire segmentation
Med.Image Anal. 2000;4:389-402.
37. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, and Longo DL.
Harrison's principles of internal medicine 1998.
38. Fei, B., Wheaton, A., Lee, Z., Duerk, J. L., and Wilson, D. L.

6. Literaturverzeichnis

- Automatic MR volume registration and its evaluation for the pelvis and prostate
Phys.Med.Biol. 3-7-2002;47:823-838.
39. Fernandez, M. P., Bernardino, M. E., Neylan, J. F., and Olson, R. A.
Diagnosis of pancreatic transplant dysfunction: value of gadopentetate dimeglumine-enhanced MR imaging
AJR Am.J.Roentgenol. 1991;156:1171-1176.
40. Fulcher, A. S. and Turner, M. A.
MR pancreatography: a useful tool for evaluating pancreatic disorders
Radiographics 1999;19:5-24.
41. Gaa, J., Wielopolski, P., Bohm, C., Diehl, S., Oudkerk, M., and Georgi, M.
[Comparison of conventional and high resolution 2D RARE MRCP in diagnosis of pancreaticobiliary diseases]
Rofo Fortschr.Geb.Rontgenstr.Neuen Bildgeb.Verfahr. 1999;171:254-257.
42. Geenen, J. E. and Hogan, W. J.
Endoscopic access to the papilla of Vater
Endoscopy 1980a:47-56.
43. Geenen, J. E., Hogan, W. J., Dodds, W. J., Stewart, E. T., and Arndorfer, R. C.
Intraluminal pressure recording from the human sphincter of Oddi
Gastroenterology 1980b;78:317-324.
44. Glaser, J., Hogemann, B., Schneider, M., Hultsch, E., van Husen, N., and Gerlach, U.
Significance of a sonographic secretin test in the diagnosis of pancreatic disease. Results of a prospective study
Scand.J.Gastroenterol. 1989;24:179-185.
45. Glaser, J., Mann, O., and Pausch, J.
Diagnosis of chronic pancreatitis by means of a sonographic secretin test
Int.J.Pancreatol. 1994;15:195-200.
46. Greenfield, LJ, Mulholland, MW, Oldham, KT, Zelenock, GB, and Lillemoe, KD.
Surgery-Scientific Principles and Practice 2001.
47. Gruessner, R. W., Kendall, D. M., Drangstveit, M. B., Gruessner, A. C., and Sutherland, D. E.
Simultaneous pancreas-kidney transplantation from live donors
Ann.Surg. 1997;226:471-480.

6. Literaturverzeichnis

48. Guibaud, L., Bret, P. M., Reinhold, C., Atri, M., and Barkun, A. N.
Bile duct obstruction and choledocholithiasis: diagnosis with MR cholangiography
Radiology 1995;197:109-115.
49. Hakenberg, O. W., Ryall, R. L., Langlois, S. L., and Marshall, V. R.
The estimation of bladder volume by sonocystography
J.Urol. 1983;130:249-251.
50. He, H., Lu, W. F., Ke, Y. Z., and Zhang, Y. M.
An experimental study in etiologic effect of pancreas divisum on chronic pancreatitis and its pathogenesis
World J.Gastroenterol. 1998;4:533-535.
51. Hellerhoff, K. J., Helmberger, H., III, Rosch, T., Settles, M. R., Link, T. M., and Rummeny, E. J.
Dynamic MR pancreatography after secretin administration: image quality and diagnostic accuracy
AJR Am.J.Roentgenol. 2002;179:121-129.
52. Helmberger, H., Hellerhoff, K., Rull, T., Brandt, C., and Gerhardt, P.
Funktionelle MR-Pankreatiographie mit Sekretin - Intraindividuellem Vergleich von Abbildungsqualität und Diagnoserelevanz.
Rofo Fortschr.Geb.Rontgenstr.Neuen Bildgeb.Verfahr. 2000;172:367-373.
53. Hennig, J., Nauerth, A., and Friedburg, H.
RARE imaging: a fast imaging method for clinical MR
Magn Reson.Med. 1986;3:823-833.
54. Heverhagen, J. T., Battmann, A., Kirsch, M., Eissele, R., Klose, K. J., and Wagner, H. J.
[Secretin-stimulated MR cholangiopancreatography (MRCP): visualization of the normal pancreatic duct in comparison with ERCP]
Rofo Fortschr.Geb.Rontgenstr.Neuen Bildgeb.Verfahr. 2002;174:1154-1157.
55. Holzknicht, N., Gauger, J., Helmberger, T., Sackmann, M., and Reiser, M.
[Techniques and applications of MR pancreatography in comparison with endoscopic retrograde pancreatography]
Radiologe 1996;36:427-434.

6. Literaturverzeichnis

56. Howe, F. A., Barton, S. J., Cudlip, S. A., Stubbs, M., Saunders, D. E., Murphy, M., Wilkins, P., Opstad, K. S., Doyle, V. L., McLean, M. A., Bell, B. A., and Griffiths, J. R.
Metabolic profiles of human brain tumors using quantitative in vivo ¹H magnetic resonance spectroscopy
Magn Reson.Med. 2003a;49:223-232.
57. Howe, F. A. and Opstad, K. S.
¹H MR spectroscopy of brain tumours and masses
NMR Biomed. 2003b;16:123-131.
58. Jowell, P. S., Robuck-Mangum, G., Mergener, K., Branch, M. S., Purich, E. D., and Fein, S. H.
A double-blind, randomized, dose response study testing the pharmacological efficacy of synthetic porcine secretin
Aliment.Pharmacol.Ther. 2000;14:1679-1684.
59. Kalinowski, M., Heverhagen, J. T., Rehberg, E., Klose, K. J., and Wagner, H. J.
Comparative study of MR sialography and digital subtraction sialography for benign salivary gland disorders
AJNR Am.J.Neuroradiol. 2002;23:1485-1492.
60. Katschinski, M., Schirra, J., Bross, A., Goke, B., and Arnold, R.
Duodenal secretion and fecal excretion of pancreatic elastase-1 in healthy humans and patients with chronic pancreatitis
Pancreas 1997;15:191-200.
61. Kayasseh L and Gyr NE.
Die Rolle der gastrointestinalen Hormone in der Steuerung des exokrinen Pankreas. 1980.
62. Kelcz, F., Sollinger, H. W., and Pirsch, J. D.
MRI of the pancreas transplant: lack of correlation between imaging and clinical status
Magn Reson.Med. 1991;21:30-38.
63. Kelly, W. D., Lillehei, R. C., Merkel, F. K., Idezuki, Y., and Goetz, F. C.
Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy
Surgery 1967;61:827-837.
64. Kim, S. K.

6. Literaturverzeichnis

- Pancreatic islet cell replacement: successes and opportunities
Ann.N.Y.Acad.Sci. 2002;961:41-43.
65. Klinke R, Silbernagel S.
Lehrbuch der Physiologie. 1994.
66. Krebs, T. L., Daly, B., Wong-You-Cheong, J. J., Carroll, K., and Bartlett, S. T.
Acute pancreatic transplant rejection: evaluation with dynamic contrast-enhanced MR imaging compared with histopathologic analysis
Radiology 1999;210:437-442.
67. Krishnamurthi, V., Philosophe, B., and Bartlett, S. T.
Pancreas transplantation: contemporary surgical techniques
Urol.Clin.North Am. 2001;28:833-838.
68. Lankisch, P. G., Seidensticker, F., Otto, J., Lubbers, H., Mahlke, R., Stockmann, F., Folsch, U. R., and Creutzfeldt, W.
Secretin-pancreozymin test (SPT) and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): both are necessary for diagnosing or excluding chronic pancreatitis
Pancreas 1996;12:149-152.
69. Laubenberger, J., Buchert, M., Schneider, B., Blum, U., Hennig, J., and Langer, M.
Breath-hold projection magnetic resonance-cholangio-pancreaticography (MRCP): a new method for the examination of the bile and pancreatic ducts
Magn Reson.Med. 1995;33:18-23.
70. Lauterbur, PC.
Image formation of induced local interactions: examples employing NMR.
Nature 1973;242:190-191.
71. Layer, P., Hotz, J., Eysselein, V. E., Jansen, J. B., Lamers, C. B., Schmitz-Moormann, H. P., and Goebell, H.
Effects of acute hypercalcemia on exocrine pancreatic secretion in the cat
Gastroenterology 1985;88:1168-1174.
72. Leahy, J. L., Bonner-Weir, S., and Weir, G. C.
Abnormal glucose regulation of insulin secretion in models of reduced B-cell mass
Diabetes 1984;33:667-673.
73. Lembcke, B., Braden, B., and Caspary, W. F.

6. Literaturverzeichnis

- Exocrine pancreatic insufficiency: accuracy and clinical value of the uniformly labelled ¹³C-Hiolein breath test
Gut 1996;39:668-674.
74. Loser, C., Mollgaard, A., and Folsch, U. R.
Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test
Gut 1996;39:580-586.
75. Lowes, J. R., Rode, J., Lees, W. R., Russell, R. C., and Cotton, P. B.
Obstructive pancreatitis: unusual causes of chronic pancreatitis
Br.J.Surg. 1988;75:1129-1133.
76. Matos, C., Deviere, J., Cremer, M., Nicaise, N., Struyven, J., and Metens, T.
Acinar filling during secretin-stimulated MR pancreatography
AJR Am.J.Roentgenol. 1998;171:165-169.
77. Matos, C., Metens, T., Deviere, J., Nicaise, N., Braude, P., Van Yperen, G., Cremer, M., and Struyven, J.
Pancreatic duct: morphologic and functional evaluation with dynamic MR pancreatography after secretin stimulation
Radiology 1997;203:435-441.
78. Matos, C., Nicaise, N., Metens, T., Cremer, M., and Deviere, J.
Secretin-enhanced MR pancreatography
Semin.Ultrasound CT MR 1999;20:340-351.
79. Matos, C., Winant, C., and Deviere, J.
Magnetic resonance pancreatography
Abdom.Imaging 2001;26:243-253.
80. Meakem, T. J., III and Schnall, M. D.
Magnetic resonance cholangiography
Gastroenterol.Clin.North Am. 1995;24:221-238.
81. Muench, R.
Etiology and natural history of chronic pancreatitis
Dig.Dis. 1992;10:335-344.
82. Nicaise, N., Pellet, O., Metens, T., Deviere, J., Braude, P., Struyven, J., and Matos, C.
Magnetic resonance cholangiopancreatography: interest of IV secretin administration in the evaluation of pancreatic ducts

6. Literaturverzeichnis

- Eur.Radiol. 1998;8:16-22.
83. Nolte-Ernsting, C. C., Adam, G. B., and Gunther, R. W.
MR urography: examination techniques and clinical applications
Eur.Radiol. 2001;11:355-372.
84. Novotny, E. J., Jr., Fulbright, R. K., Pearl, P. L., Gibson, K. M., and Rothman, D. L.
Magnetic resonance spectroscopy of neurotransmitters in human brain
Ann.Neurol. 2003;54 Suppl 6:S25-S31.
85. Odorico, J. S. and Sollinger, H. W.
Technical and immunosuppressive advances in transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus
World J.Surg. 2002;26:194-211.
86. Olsen, T. S.
The incidence and clinical relevance of chronic inflammation in the pancreas in autopsy material
Acta Pathol.Microbiol.Scand.[A] 1978;86A:361-365.
87. Pavone, P., Laghi, A., Panebianco, V., Catalano, C., Lobina, L., and Passariello, R.
MR cholangiography: techniques and clinical applications
Eur.Radiol. 1998;8:901-910.
88. Pellicer, Bautista F., Fernandez Perez, F. J., Martin Guerrero, J. M., Pallares, Manrique H., Hassan, Asad M., Romero, Castro R., Hergueta, Delgado P., and Herrerias Gutierrez, J. M.
Endoscopic pancreatic stent drainage improves pain in chronic pancreatitis
Rev.Esp.Enferm.Dig. 1998;90:23-32.
89. Pitchumoni, C. S., Jain, N. K., Lowenfels, A. B., and DiMagno, E. P.
Chronic cyanide poisoning: unifying concept for alcoholic and tropical pancreatitis
Pancreas 1988;3:220-222.
90. Purcell EM, Torrey HC, and Pound RV.
Resonance Absorption by Nuclear agnetic Moments in a Solid
Phys.Rev. 1946:37-.
91. Rayford, P. L., Miller, T. A., and Thompson, J. C.

6. Literaturverzeichnis

- Secretin, cholecystokinin and newer gastrointestinal hormones (first of two parts)
N.Engl.J.Med. 5-13-1976a;294:1093-1101.
92. Rayford, P. L., Miller, T. A., and Thompson, J. C.
Secretin, cholecystokinin and newer gastrointestinal hormones (second of two parts)
N.Engl.J.Med. 5-20-1976b;294:1157-1163.
93. Reber, P. U., Patel, A. G., Toyama, M. T., Ashley, S. W., and Reber, H. A.
Feline model of chronic obstructive pancreatitis: effects of acute pancreatic duct decompression on blood flow and interstitial pH
Scand.J.Gastroenterol. 1999;34:439-444.
94. Reinhold, C. and Bret, P. M.
Current status of MR cholangiopancreatography
AJR Am.J.Roentgenol. 1996;166:1285-1295.
95. RENO J P, BRIGUET A, GATELLIER P, and KOPP J.
Determination of fat and water ratios in meat-products by high resolution NMR at 19.6 MHz
INTERNATIONAL JOURNAL OF FOOD SCIENCE AND TECHNOLOGY
1987;22:169-172.
96. Renzulli, P., Muller, C., Uhl, W., Scheurer, U., and Buchler, M. W.
Impacted papilla minor stone in pancreas divisum causing severe acute pancreatitis: a case for early ERCP in acute pancreatitis of unknown origin
Digestion 1999;60:281-283.
97. Reuther, G., Kiefer, B., Tuchmann, A., and Pesendorfer, F. X.
MR-Cholangiopankreatographie als Einzelschussprojektion: Erfahrungen und Ergebnisse bei 200 Untersuchungen.
Rofo Fortschr.Geb.Rontgenstr.Neuem Bildgeb.Verfahr. 1996;165:535-543.
98. Riederer, S. J., Suddarth, S. A., Bobman, S. A., Lee, J. N., Wang, H. Z., and MacFall, J. R.
Automated MR image synthesis: feasibility studies
Radiology 1984;153:203-206.
99. Rifa, H., Bloch, I., Hutchinson, S., Wiart, J., and Garner, L.
Segmentation of the skull in MRI volumes using deformable model and taking the partial volume effect into account

6. Literaturverzeichnis

- Med.Image Anal. 2000;4:219-233.
100. Robinson, P. J. and Sheridan, M. B.
Pancreatitis: computed tomography and magnetic resonance imaging
Eur.Radiol. 2000;10:401-408.
101. Rubio, P. A. and Dichoso, C.
Traumatic transection of the pancreas with subsequent chronic pancreatitis
South.Med.J. 1987;80:272-273.
102. Sahel, J. and Sarles, H.
Modifications of pure human pancreatic juice induced by chronic alcohol
consumption
Dig.Dis.Sci. 1979;24:897-905.
103. Sarles, H.
An international survey on nutrition and pancreatitis
Digestion 1973;9:389-403.
104. Schmidt, S. J.
Determination of moisture content by pulsed nuclear magnetic resonance
spectroscopy
Adv.Exp.Med.Biol. 1991;302:599-613.
105. Schmidt, S. J., Sun, X., and Litchfield, J. B.
Applications of magnetic resonance imaging in food science
Crit Rev.Food Sci.Nutr. 1996;36:357-385.
106. Sijbers, J., Scheunders, P., Verhoye, M., van der, Linden A., van Dyck, D., and
Raman, E.
Watershed-based segmentation of 3D MR data for volume quantization
Magn Reson.Imaging 1997;15:679-688.
107. Sossenheimer, M. J., Aston, C. E., Preston, R. A., Gates, L. K., Jr., Ulrich, C.
D., Martin, S. P., Zhang, Y., Gorry, M. C., Ehrlich, G. D., and Whitcomb, D. C.
Clinical characteristics of hereditary pancreatitis in a large family, based on
high-risk haplotype. The Midwest Multicenter Pancreatic Study Group
(MMPSG)
Am.J.Gastroenterol. 1997;92:1113-1116.
108. Soto, J. A., Barish, M. A., Yucel, E. K., and Ferrucci, J. T.
MR cholangiopancreatography: findings on 3D fast spin-echo imaging
AJR Am.J.Roentgenol. 1995;165:1397-1401.

6. Literaturverzeichnis

109. Stefan, Y., Orci, L., Malaisse-Lagae, F., Perrelet, A., Patel, Y., and Unger, R. H.
Quantitation of endocrine cell content in the pancreas of nondiabetic and diabetic humans
Diabetes 1982;31:694-700.
110. Stein, J., Jung, M., Sziegoleit, A., Zeuzem, S., Caspary, W. F., and Lembcke, B.
Immunoreactive elastase I: clinical evaluation of a new noninvasive test of pancreatic function
Clin.Chem. 1996;42:222-226.
111. Sutherland, D. E., Gruessner, R. W., Dunn, D. L., Matas, A. J., Humar, A., Kandaswamy, R., Mauer, S. M., Kennedy, W. R., Goetz, F. C., Robertson, R. P., Gruessner, A. C., and Najarian, J. S.
Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution
Ann.Surg. 2001;233:463-501.
112. Takehara, Y.
MR pancreatography: technique and applications
Top.Magn Reson.Imaging 1996;8:290-301.
113. Takehara, Y., Ichijo, K., Tooyama, N., Kodaira, N., Yamamoto, H., Tatami, M., Saito, M., Watahiki, H., and Takahashi, M.
Breath-hold MR cholangiopancreatography with a long-echo-train fast spin-echo sequence and a surface coil in chronic pancreatitis
Radiology 1994;192:73-78.
114. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.
The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.
N.Engl.J.Med. 9-30-1993;329:977-986.
115. Thorne, M., Salt, A. N., DeMott, J. E., Henson, M. M., Henson, O. W., Jr., and Gewalt, S. L.
Cochlear fluid space dimensions for six species derived from reconstructions of three-dimensional magnetic resonance images
Laryngoscope 1999;109:1661-1668.
116. Toskes, P. P.
Medical management of chronic pancreatitis
Scand.J.Gastroenterol.Suppl 1995;208:74-80.
117. Toskes, P. P.

6. Literaturverzeichnis

- Update on diagnosis and management of chronic pancreatitis
Curr.Gastroenterol.Rep. 1999;1:145-153.
118. Trap, R., Adamsen, S., Hart-Hansen, O., and Henriksen, M.
Severe and fatal complications after diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective series of claims to insurance covering public hospitals
Endoscopy 1999;31:125-130.
119. Vahey, T. N., Glazer, G. M., Francis, I. R., Li, K., Dafoe, D. C., Aisen, A. M., and Smid, D. M.
MR diagnosis of pancreatic transplant rejection
AJR Am.J.Roentgenol. 1988;150:557-560.
120. Vogels, O. J., Zijlmans, J. C., van't Hof, M. A., Thijssen, H. O., and Horstink, M. W.
MR volume estimation of subcortical brain lesions and ventricular cerebrospinal fluid: a simple and accurate stereologic method
AJNR Am.J.Neuroradiol. 1995;16:1441-1445.
121. Wallner, B. K., Schumacher, K. A., Weidenmaier, W., and Friedrich, J. M.
Dilated biliary tract: evaluation with MR cholangiography with a T2-weighted contrast-enhanced fast sequence
Radiology 1991;181:805-808.
122. Wang, D. and Doddrell, D. M.
A segmentation-based and partial-volume-compensated method for an accurate measurement of lateral ventricular volumes on T(1)-weighted magnetic resonance images
Magn Reson.Imaging 2001;19:267-273.
123. Warshaw, A. L., Simeone, J. F., Schapiro, R. H., and Flavin-Warshaw, B.
Evaluation and treatment of the dominant dorsal duct syndrome (pancreas divisum redefined)
Am.J.Surg. 1990;159:59-64.
124. Whitcomb, D. C., Gorry, M. C., Preston, R. A., Furey, W., Sossenheimer, M. J., Ulrich, C. D., Martin, S. P., Gates, L. K., Jr., Amann, S. T., Toskes, P. P., Liddle, R., McGrath, K., Uomo, G., Post, J. C., and Ehrlich, G. D.
Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene
Nat.Genet. 1996;14:141-145.
125. White, S. A., Kimber, R., Veitch, P. S., and Nicholson, M. L.

6. Literaturverzeichnis

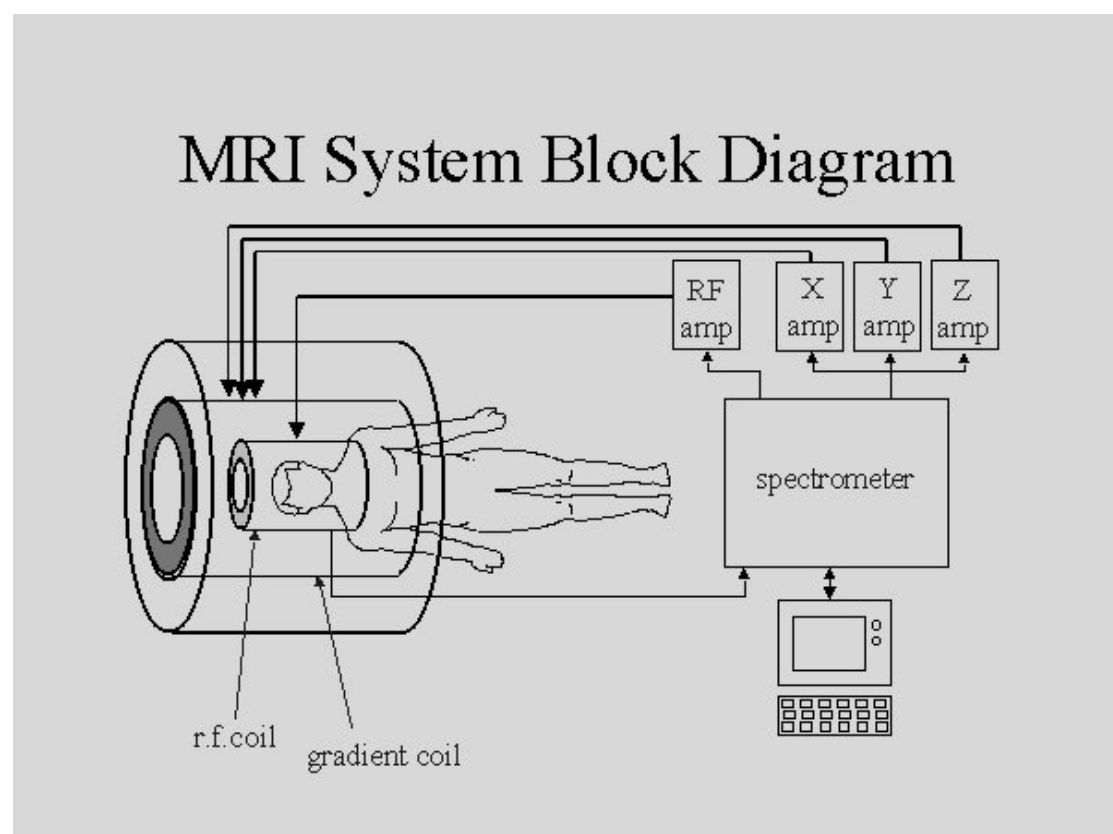
- Surgical treatment of diabetes mellitus by islet cell and pancreas transplantation
Postgrad.Med.J. 2001;77:383-387.
126. Yamada T, Alpers DH, Owyang C, Powell DW, and Silverstein FE.
Textbook of Gastroenterology 1995;2.
127. Yamaoka, T.
Regeneration therapy of pancreatic beta cells: towards a cure for diabetes?
Biochem.Biophys.Res.Commun. 9-6-2002;296:1039-1043.
128. Yuh, W. T., Wiese, J. A., Abu-Yousef, M. M., Rezai, K., Sato, Y., Berbaum, K.
S., Kao, S. C., Hunsicker, L. G., and Corry, R. J.
Pancreatic transplant imaging
Radiology 1988;167:679-683.

7. Anhang

1. Der Magnetresonanztomograph

Der Magnetresonanztomograph ist bis auf einige Ergänzungen wie ein Puls-Fourier - NMR-Spektrometer, angewandt in der analytischen Chemie, aufgebaut. Er besitzt prinzipiell folgende Komponenten:

1. Der Grundfeldmagnet
2. Das Gradientensystem
3. Das Hochfrequenzsystem
4. Das Rechnersystem



1. Der Grundfeldmagnet

7. Anhang

Der Grundfeldmagnet erzeugt ein zeitlich konstantes Magnetfeld mit hoher räumlicher Homogenität, das die Polarisierung der Atomkerne im Meßvolumen bewirkt. Die Wahl der optimalen Magnetfeldstärke für den klinischen Einsatz wird von folgenden Effekten bestimmt:

1. Linear mit der Grundfeldstärke wächst auch die Lamorfrequenz der Atomkerne. Damit erreicht man eine Verlängerung der T_1 -Relaxationszeiten, was wiederum bei sonst gleichbleibenden Untersuchungsbedingungen zu einem erhöhten Signal-zu-Rausch-Verhältnis führt.
2. Die vom Meßobjekt aufgenommene HF-Leistung steigt quadratisch mit der Grundfeldstärke an.
3. Das Signal steigt linear mit der Feldstärke an, da die Gleichgewichtsmagnetisierung linear mit dem Grundfeld verknüpft ist.
4. Die chemische Verschiebung der Fett- gegenüber den Wasserprotonen wird mit dem steigendem Magnetfeld größer.

Für die klinische Routine hat sich deshalb ein Grundmagnetfeld von 0,2 T bis 2,0 T als sinnvoll erwiesen.

Die räumliche Homogenität wird zum einen durch Fertigungsunregelmäßigkeiten und zum anderen durch die Rückwirkung des Untersuchungsobjektes auf das Magnetfeld gestört. Die Inhomogenitäten durch Fertigungsunregelmäßigkeiten werden durch im bzw. am Magneten angebrachte Eisenbleche korrigiert. Weitere, im Magneten vorhandene, Spulen gleichen über ihre statischen Zusatzfelder Inhomogenitäten des Meßobjektes aus. Diese beiden Verfahren zur Beseitigung von Grundfeldinhomogenitäten nennt man passive und aktive Shimung.

2. Das Gradientensystem

Das Gradientensystem erzeugt mit Hilfe der Gradientenspulen linear ansteigende Zusatzfelder. Diese beeinflussen die Lamorfrequenz und lassen so eine Lokalisation der Bildpunkte zu.

3. Das Hochfrequenzsystem

Das Hochfrequenzsystem erzeugt mit Hilfe der HF-Spulen Pulse, die die Anregung der Kernresonanz bewirken. Seine weitere Aufgabe besteht darin die zurückkommenden Kernresonanzsignale aufzunehmen und an den Bildrechner

7. Anhang

weiterzuleiten. Die Sende- und Empfangsspulen sind dabei oft gleich. Um ein möglichst hohes Signal-zu-Rausch-Verhältnis zu erhalten, versucht man die Spule so nah wie möglich an die Untersuchungsregion heran zu bringen. Aus diesem Grund hat man für die Untersuchungen am Menschen viele verschiedene Spulen (u. a. Kopf-, Knie,- Wirbelsäulenspule) zur Verfügung.

4. Das Rechnersystem

Den Experimentablauf bzw. die Patientenuntersuchung wird mit Hilfe des Rechnersystems gesteuert. Zusätzlich nimmt der Rechner die Meßsignale auf, berechnet die Bilder und stellt sie an der Bedienkonsole dar. Außerdem speichert und dokumentiert er die Bilder.

Desweiteren können sowohl die Rohdaten als auch die Bilder auf andere Rechner zur Auswertung übertragen werden.

2. Technische Daten des Magnetom IMPACT EXPERT

Hersteller

SIEMENS AG; Medizinische Technik, Erlangen

Magnet

Supraleitender Magnet

Feldstärke: 1,0 T

Kryo-System: flüssiges Helium (4,2 K) im geschlossenen Kreislauf

Gewicht (in Betrieb): 6100 kg

Bohrung: Länge: 189 cm; Durchmesser: 90cm

Effektiv nutzbarer Durchmesser: horizontal:60 cm; vertikal: 53,5 cm
(Einschränkung durch Shim-, Gradienten- und HF-System)

Shimsystem passiv (Metallplatten) und aktiv (Shimspulen)

Gradientensystem

Gradientenspulen in x-, y- und z-Richtung

Maximale Gradientenstärke: 20 mT/m

Minimale Anstiegszeit auf maximale Gradientenstärke: 1,2 ms

Hochfrequenzsystem

7. Anhang

Nennfrequenz: ca. 42 MHz

Bandbreite: 0,8 MHz

Maximale Sendeleistung: 10 kW

Empfangssystem

Frequenzbereich Vorverstärker: 42 MHz

Rauschzahl: < 0,5 dB

Steuerrechner

Prozeßrechner: Sun-Workstation mit 64 MB Hauptspeicher

Bildrechner: Array-Prozessor mit 32-Bit Architektur

Rekonstruktionszeit für eine 256*256-Bildmatrix: 0,8 s

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren Arnold, Aumüller, Basler, Baum, Eissele, Feuser, Fischer, Fruhstorfer, Hellinger, Hebebrand, Herzum, v. Garell, Geus, Gotzen, Griss, Hellinger, Kern, Klose, Kollmann, Krieger, Kühnert, Lange, Lennartz, Moll, Müller, Nies, Remschmidt, Richter, Röhm, Rothmund, Schmidt, Schulz, Steininger, Umstadt, Vohland, Wagner, Weihe, Wennemut, Werner, v. Wichert, Zielke.

Meine akademischen Lehrer in Kaiserslautern waren die Damen und Herren Beigang, Demtröder, Ehrhardt, Fouckhardt, Hillebrands, Hotop, Jodl, Korsch, Krüger, Kupsch, Müller-Kirsten, Müller, Meyer, Oechsner, Rühl, Urbassek, Vancura, Wallenstein,

Meine akademischen Lehrer in Madison waren die Herren Grist und Mistretta.

Meine akademischen Lehrer in Columbus waren die Damen und Herren Barth, Grever, Knopp, Mendel, Mitschler, Raman, Rosol, Zweier.

Danksagung

Für die Möglichkeit der Promotion danke ich Herrn Prof. Dr. med. G. Aumüller, Institut für Anatomie und Zellbiologie, und Herrn Prof. Dr. med. K.J. Klose, Leiter der Abteilung für Strahlendiagnostik des Medizinischen Zentrums für Radiologie der Philipps- Universität Marburg.

Für die kooperative Unterstützung bei der Vorbereitung und Durchführung der Arbeit bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. H.J. Wagner.

Für die Durchführung der endoskopischen retrograden Cholangiopankreatikographie, des Sekretin-Cerulein-Tests und für die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit danke ich den Mitarbeitern der Abteilung Gastroenterologie, Zentrum für Innere Medizin, Leiter Prof. Dr. med. Arnold, insbesondere danke ich Herrn PD Dr. med. M. Katschinski sowie Frau Dr. med. D. Müller.

Für die freundliche Unterstützung während des klinischen Teils der Studie möchte ich allen Mitarbeitern der Abteilung für Strahlendiagnostik meinen Dank aussprechen, insbesondere Frau U. Schwarz.

Für die Unterstützung durch die Bereitstellung der Software bedanke ich mich bei den Mitarbeitern des Instituts MeVis der Universität Bremen, insbesondere Herrn Dipl. Phys. D. Böhm.

Ich danke meinen Eltern und meinem Bruder für ihre Unterstützung in dieser Zeit und während des gesamten Studiums.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Das exokrine Pankreas: Non-invasive Evaluation der Funktion mittels MRT zur Frühdiagnose der Abstossung nach Transplantation“ in der Abteilung für Strahlendiagnostik des Medizinischen Zentrums für Radiologie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Aumüller ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt habe und bei der Verfassung der Arbeit keine anderen als in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keinem in- und ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit zur Dissertation vorgelegt.

Marburg, den

Johannes T. Heverhagen

Lebenslauf

Johannes T. Heverhagen
Hochsandstr. 4
D-67655 Kaiserslautern

Persönliche Daten

Geburtsdatum: 28. Juli 1970
Geburtsort: Kaiserslautern
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

Schulbildung

1977-1981 Pestalozzi Schule Kaiserslautern
1981-1990 Hohenstaufen Gymnasium Kaiserslautern

Hochschulstudium

1990-1997 Studium der Physik an der Universität Kaiserslautern
1997-2003 Studium der Humanmedizin an der Philipps Universität Marburg
2000-2003 Aufbaustudium Humanbiologie an der Philipps Universität Marburg