

Aus dem Medizinischen Zentrum für Radiologie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. K.J. Klose
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum
Gießen und Marburg GmbH
Standort Marburg

Vergleich der MR-Hydrometrie mit dem Sekretin- Cholecystokinin-Test zur Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz



Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin dem Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg vorgelegt von

Wolfgang Knop

aus

Dortmund

Marburg (Lahn), 2009

1. Einleitung	5
1.1. Das Pankreas	7
1.1.1. Die exokrine Funktion des Pankreas	8
1.1.2. Die endokrine Funktion des Pankreas	9
1.2. Die Exokrine Pankreasinsuffizienz	10
1.2.1 Häufige Ursachen der Pankreasinsuffizienz	10
1.2.1.1. Chronische Pankreatitis.....	10
1.2.1.2. Akute Pankreatitis.....	12
1.3. Die MR-Hydrometrie	14
1.3.1. Historischer Überblick der Kernspintomographie.....	14
1.3.2. Physikalische Grundlagen.....	15
1.3.3. Von den Kernspinsignalen zu der Bildgebung.....	17
1.3.4. Entwicklung der Magnet-Resonanz-Cholangiopankreatographie.....	18
1.3.4.1. CE-Fast.....	19
1.3.4.2. FSE.....	19
1.3.4.3. Magnetresonanz-Cholangiopankreatographie (MRCP).....	20
1.4. Der Sekretin-Cholecystokin(CCK)-Test (SCT).....	22
1.4.1. Das Sekretin	22
1.4.1.1. Historischer Überblick	22
1.4.1.2. Bildung und Freisetzung	23
1.4.1.3. Wirkungsmechanismus und Abbau	23
1.4.2. Cholecystokinin.....	24
1.4.2.1. Historischer Überblick	24
1.4.2.2. Bildung und Freisetzung	25
1.4.2.3. Wirkungsmechanismus und Abbau	25
1.4.3. Der Sekretin-Cholecystokin-Test	26
1.5. andere diagnostische Verfahren	28
1.5.1. bildgebende Verfahren.....	28
1.5.1.1. Röntgennativaufnahme	28
1.5.1.2. Computertomographie	29
1.5.1.3. Sonographie.....	30
1.5.1.4. ERCP.....	32
1.5.2. funktionelle Verfahren.....	33
1.5.2.1. Lundh-Test	33

1.5.2.2. NBT-PABA-Test	34
1.5.2.3. Bestimmung des Enzymgehaltes im Stuhl.....	35
1.5.2.4. Bestimmung des Enzymgehaltes in Blut und Urin.....	36
1.5.2.5. Digestive Kapazität der Fette, Proteine und Stärke.....	36
2. Material und Methode.....	37
2.1. Studienziel:	37
2.2. Untersuchungskollektiv	37
2.3. Ein- und Ausschlusskriterien	38
2.3.1. Einschlusskriterien.....	38
2.3.2. Ausschlusskriterien.....	38
2.4. Aufklärung und Aufnahme in die Studie.....	39
2.5. Untersuchungs- und Studienablauf	39
2.5.1. Sekretin-Cholecystokinin-Test.....	39
2.5.2 Die MRCP.....	42
2.5.2.1. Die Vorbereitung	42
2.5.2.2. Die Messung	42
2.5.2.3 Die Auswertung.....	43
3. Ergebnisse.....	45
3.1. Der Sekretin-Cholecystokinin-Test.....	45
3.2. Die Magnetresonanz-Cholangiopankreatographie (MRCP).....	49
3.2.1. MR-Pankreatogramm	49
3.2.2. MR-Hydrometrie	52
3.3. Korrelation zwischen MR-Pankreatogramm und dem Sekretin-Cholecystokinin- Test.....	54
3.4. Korrelation der Hydrometrie mit dem SCT.....	55
4. Diskussion	59
4.1. Der Sekretin-Cholezystokinin-Test.....	61
4.1.1. Ergebnisse der Patienten	61
4.1.2. Vorteile und Nachteile des SCT.....	62
4.2. Sekretin-stimulierte MRCP.....	64
4.2.1. MR-Pankreatogramm: Ergebnisse der Patienten	64
4.2.2. MR-Hydrometrie: Ergebnisse der Patienten	65
4.2.3. Ergebnisse der Probanden.....	67
4.2.4. Vorteile der MRCP mit Sekretinstimulation:.....	67
4.2.5. Nachteile der MRCP mit Sekretinstimulation.....	69
4.3. Indikation für den SCT und der MRCP mit Sekretinstimulation	70
5. Zusammenfassung	72

6. Literaturverzeichnis	74
Anhang	87
Verzeichnis der akademischen Lehrer	87
Danksagung:	88

Vergleich der MR-Hydrometrie mit dem Sekretin-Cholecystokinin-Test zur Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz

1. Einleitung

In der Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz gibt es heute eine Vielzahl von Verfahren, die diese Krankheit diagnostizieren können. Dabei spielen sowohl bildgebende Verfahren als auch Funktionstests eine große Rolle. Es gibt zwei Goldstandards, zum einen die ERCP, die morphologische Veränderungen vor allen der Pankreasgänge zu erkennen vermag und zum anderen den Sekretin-Cholecystokinin-Test, der die exokrine Funktion des Pankreas erfasst und Veränderungen des Volumens, Bikarbonats und der Enzyme im Pankreassekret aufdeckt. Allerdings sind beide Tests zeitaufwendig, müssen in einem hochspezialisierten Zentrum durchgeführt werden und sind vor allem invasiv. Deshalb versucht man heute neue Tests zu entwickeln, die leicht durchzuführen sind, eine hohe Aussagefähigkeit in Bezug auf die Pankreasfunktion und Morphologie besitzen und dennoch für den Patienten nicht belastend sind. Es gibt eine Reihe von Untersuchungsmethoden, die bei der globalen exokrinen Pankreasinsuffizienz befriedigende Daten hervorbringen, allerdings bei leichteren Insuffizienzen und Grenzbefunden eine hohe Fehlerquelle aufweisen. Tabelle 1.1 und 1.2 zeigen einige dieser Methoden, nach funktionellen und morphologischen Aspekten getrennt.

Eine Methode, die Funktion und Morphologie des Pankreas auf einmal beleuchtet, ist die MR-Hydrometrie. Hierbei wird eine MRCP unter Sekretinstimulation durchgeführt, so dass zum einen die anatomische Struktur des Pankreas mit seinem Gangsystem, zum anderen die Exkretion der Bauchspeicheldrüsensäfte ins Duodenum betrachtet und ausgewertet werden kann. Wir haben in der Vergangenheit einen Algorithmus entwickelt, mit dem es möglich ist, die Sekretion des Pankreassaftes in das Duodenum zu quantifizieren (Heverhagen et al., 2001.)

Tabelle 1.1: Funktionelle Verfahren in der Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz

1. Sekretin-Cholecystokinin-Test	Direkte Bestimmung von Volumen, Bikarbonat-Konzentration, Amylase-Konzentration und Lipase-Konzentration im Pankreassaft nach Sekretin- und Cholecystokiningabe (Sondenuntersuchung)
2. Lundh-Test	Indirekte Bestimmung von der Enzymaktivität (Amylase, Lipase, Trypsin) Volumen und pH nach Gabe einer definierten Testmahlzeit (Sondenuntersuchung)
3. N-benzoyl-L-tyrosyl-PABA –Test (NBT-PABA)	Indirekte Bestimmung der Chymotrypsinaktivität nach oral appliziertem NBT-PABA und Spaltung zur Paraaminobenzoensäure (PABA) durch Chymotrypsin mit Messen der Ausscheidungsmenge von PABA im Urin
4. Enzyme im Stuhl	Bestimmung von Chymotrypsin oder Pankreas-Elastase
5. Enzyme im Urin	Bestimmung der Pankreasenzyme im Urin bei exacerbierten Pankreaserkrankungen
6. Digestive Kapazität	mikroskopische Stuhluntersuchung auf Fleischfasern, Neutralfette und gespaltene Fette) und Bestimmung der Fettausscheidung im Stuhl

Tabelle 1.2: Morphologische Verfahren in der Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz

1. MR-Cholangiopankreatographie (MRCP) mit/ohne Sekretinstimulation	Nachweis von Kaliberschwankungen, Dilatation, Stenose, Fülldefekte und Pseudozysten des Gangsystems, Füllung der duodenalen Schleife.
2. Endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP)	1.Diagnostisch: Nachweis von Gangunregelmäßigkeiten (Strikturen, Stenosen, Ausweitungen), Papillenstenosen, indirekter Nachweis eines Tumors 2. Therapeutisch: Papillotomie, Steinextraktation, Einlage eines Stents
3. Sonographie	Nachweis von Pankreasgangunregelmäßigkeiten, Pseudozysten, Parenchymveränderungen
4. Computertomographie	Nachweis von Pankreaskalzifikationen, Pseudozysten, Parenchymatrophie, Pankreasgangaufweitungen, Darstellung von Pankreastumoren
5. Röntgennativaufnahme	Nachweis von Verkalkungen von Pankreasparenchym und Gangsystem, Verdrängung von anliegenden, gashaltigen Strukturen

1.1. Das Pankreas

Das Pankreas spielt in der Verdauung mit seiner exokrinen Funktion und im Zuckerstoffwechsel mit der endokrinen Funktion eine zentrale Rolle. Das 15-20 cm

lange Organ hat ein Gewicht von 70-80g. Entwicklungsgeschichtlich geht es aus dem Entoderm hervor. Mit seinem Kopf (Caput pancreatis) hat es anatomisch direkten Kontakt zum Duodenum und zieht mit seinem Schwanz (Corpus pancreatis) vor der Wirbelsäule in Höhe des ersten und zweiten Lendenwirbelkörpers und der Aorta auf die linke Seite, wo es sich der Milz anschmiegt. Ventral ist es mit dem Peritoneum verwachsen. Sein Ausführungsgang (Ductus pancreatis) mündet gemeinsam mit dem Ductus choledochus in der Papilla Vateri ins Duodenum.

1.1.1. Die exokrine Funktion des Pankreas

Die Bauchspeicheldrüse produziert täglich zwischen 1500 und 3000 ml enzymhaltiges, alkalisches Sekret. Es enthält über 20 Enzyme, die für die digestive Funktion des Verdauungstraktes erforderlich sind. Sie wird zum einen von Hormonen gesteuert, zum anderen von neuronalen Systemen beeinflusst.

Regulation der Pankreassekretion

Die Pankreassekretion wird in drei verschiedenen Phasen reguliert:

- Über zentralnervöse Reflexmechanismen erfolgt bei Nahrungsaufnahme die Mobilisierung der Enzymsekretion in den Acinuszellen sowie eine Steigerung der Durchblutung des Pankreas. Dies wird zum einen direkt über vago-vagale Reize mit Steigerung der Enzymsekretion, zum anderen indirekt über eine vagale Freisetzung von Gastrin vermittelt. Diese Phase wird durch gustatorische als auch optische Reize hervorgerufen und ist unabhängig vom Eintreten des Magensaftes in das Duodenum.
- Bei Eintreten der Nahrung in den Magen wird dieser gedehnt und es kommt zur Produktion von Salzsäure, Proteinen und Fettseifen. Diese wiederum rufen eine Cholecystokininfreisetzung aus der Antrumschleimhaut hervor. Zusätzlich wird das Pankreas über vagale Reize auch in dieser Phase stimuliert.
- Kommt es nun zum Übertritt der Nahrung in das Duodenum, werden die Hormone Sekretin und Cholecystokinin aus der Duodenalschleimhaut in das Blut freigesetzt und zu den Erfolgsorganen Pankreas, Gallenblase und Magen transportiert.

Am Pankreas bewirkt das Sekretin die Sekretion von elektrolytreicher, bikarbonatreicher Flüssigkeit (sog. hydrokinetische Funktion). Diese ist notwendig, da der Nahrungsbrei aus dem Magen durch die Salzsäure des Magens im sauren Bereich liegt und das Bikarbonat den pH-Wert des Nahrungsbreis in einen alkalischen Bereich führt. Dadurch können die Enzyme im alkalischen Milieu optimal wirken. Zudem wird die Enzymsekretion verstärkt.

Weitere Wirkungen des Sekretins sind die Steigerung der Durchblutung des Pankreas und der Insulinfreisetzung bei gleichzeitiger Hemmung der Glukagonfreisetzung.

Das Cholecystokinin stimuliert die Sekretion von Lipase, Amylase, Trypsin und Chymotrypsin in das Duodenum (sog. ekbolische Funktion). Gleichzeitig bewirkt es eine Stimulation der Volumen- und Bikarbonatsekretion. Es steigert wie das Sekretin die Insulinfreisetzung und bewirkt an der Gallenblase eine Kontraktion bei gleichzeitiger Erschlaffung des Sphinkter Oddi.

1.1.2. Die endokrine Funktion des Pankreas

Der Inselapparat beinhaltet den endokrinen Anteil des Pankreas und macht ungefähr nur 1-2% des gesamten Gewebes der vorwiegend exokrinen Bauchspeicheldrüse aus. Die hier gebildeten Schlüsselhormone Insulin und Glukagon sind für den Kohlenhydratstoffwechsel unerlässlich. Die Ausschüttung dieser Hormone ist abhängig von der Blutglukosekonzentration und wird durch weitere Faktoren beeinflusst. Unter anderem spielt das dritte Hormon des Pankreas, das Somatostatin, eine regulierende Rolle. Es wird unter anderem in den D-Zellen der Bauchspeicheldrüse gebildet und wirkt hemmend auf die Sekretion von Glukagon und Insulin.

Das in den B-Zellen gebildete Insulin wird bei hoher Glukosekonzentration sezerniert und senkt den Glukosespiegel. Zum einen wird dies durch eine erhöhte Aufnahme von Glukose in die Zellen von Leber, Muskulatur und Fettgewebe erreicht, zum anderen stimuliert Insulin die Synthese von Speichersubstanzen wie Glykogen und Triglyceride. Weiter wird die Lipolyse und Proteolyse gesenkt und ist damit ein wichtiger anaboler Faktor.

Der Gegenspieler des Insulins ist das in den A-Zellen des Pankreas gebildete Glukagon. Es wird bei Abfall der Glukosekonzentration im Blut sezerniert. Es fördert den Abbau

von Glykogen vor allem aus den Leberzellen; dies wird als Haupteffekt des Glukagons angesehen.

1.2. Die Exokrine Pankreasinsuffizienz

Es gibt eine Vielzahl von Ursachen, die zu einer exokrinen Pankreasinsuffizienz führen. Im folgenden werden die häufigsten Gründe aufgeführt.

1.2.1 Häufige Ursachen der Pankreasinsuffizienz

1.2.1.1. Chronische Pankreatitis

Entzündliche Pankreaserkrankungen werden hauptsächlich aufgrund ihrer klinischen Zeichen als akute Pankreatitis oder chronische Pankreatitis klassifiziert. Der Unterschied zwischen beiden Formen besteht darin, dass das Pankreas bei der ersteren seine normalen Funktion wiedererlangt, wohingegen es bei letzterer zu bleibenden Schäden durch die chronische Entzündung kommt.

Die chronische Pankreatitis gehört zu den entzündlichen Erkrankungen des Pankreas, die in einer irreversiblen exokrinen Funktionseinschränkung, irreversiblen Morphologieveränderungen des Gangsystems und Untergang des Gewebes einhergeht. Dies zeigt sich in einer Sklerosierung des Pankreasparenchyms. Histologisch werden die parenchymale Atrophie sowie Gangunregelmäßigkeiten mit abwechselnd zum Teil verengten und erweiterten Gangabschnitten beobachtet. Auch Gangkalzifikationen finden sich. Das Bild eines Gewebeödems oder der Nekrose, die fokal, segmental oder diffus auftritt, ist mit der akuten Exazerbation der chronischen Pankreatitis verbunden (Elmas et al., 2001).

Die Ursachen der chronischen Pankreatitis sind mit denen der akuten Pankreatitis vergleichbar, jedoch treten häufiger Fälle unbestimmter Genese auf. Als Ursachen gelten vor allem Alkohol, die Zystische Fibrose, Neoplasien des Pankreas und die ideopathische Pankreatitis.

Andere Ursachen sind die Colitis ulcerosa, das Sjögren-Syndrom und die primär-sklerosierende Cholangitis (Elmas et al., 2001).

Klinisch weisen die Patienten rekurrende abdominale Schmerzen auf, die vor allem durch schwere Mahlzeiten und Alkohol verstärkt werden können. Des Weiteren kann der Patient das Bild einer exokrinen und endogenen Pankreasinsuffizienz zeigen, die mit einem Malabsorptionssyndrom und einem Diabetes mellitus einhergeht. Symptome sind vor allem ein Gewichtsverlust und massive abnormale Stühle. Ein Vitaminmangel bezüglich der fettlöslichen Vitamine zeigt sich überraschenderweise klinisch nicht.

Die Komplikationen der chronischen Pankreatitis sind vielgestaltig. Es besteht ein Vitamin B12-Mangel, der sich bei ca. 40% der alkoholinduzierten Pankreatitiden und bei nahezu allen Patienten mit zystischer Fibrose findet.

Gastrointerstinale Blutungen können auf peptische Ulzera, Gastritiden, in das Duodenum einbrechende Pseudozysten oder rupturierte Varizen bei Milzvenenthrombose zurückgeführt werden.

Ein chronischer Ikterus kann durch ein Ödem im Pankreaskopfbereich oder aber durch die chronische Cholestase entstehen, dies ist Folge einer chronisch inflammatorischen Reaktion des Ductus choledochus. Hieraus resultiert eine Cholangitis und eine biliäre Zirrhose der Leber.

Pankreasabszesse sind eine weitere Komplikation. Pankreastumoren entwickeln sich bei nahezu 4% der Patienten mit chronischer Pankreatitis (Elmas et al., 2001).

Die Diagnose der exokrinen Pankreasinsuffizienz stützt sich auf das klinische Bild, Laborparametern und interventionelle Diagnostik. Anders als bei der akuten Pankreatitis sind die Serum-Werte für Amylase und Lipase normal, die Cholestaseparameter Bilirubin und alkalische Phosphatase können einen Hinweis auf eine Cholestase geben, bedingt durch die chronische Entzündung im Bereich des Ductus choledochus.

Die klassische Trias aus Pankreaskalzifikation, Steatorrhoe und Diabetes mellitus kann als Beweis für eine chronische Pankreatitis und eine exokrinen Pankreasinsuffizienz angesehen werden, findet sich allerdings bei nur 1/3 der Patienten. Deshalb müssen weitere funktionelle und bildgebende Untersuchungen durchgeführt werden. Der Sekretin-Cholecystinin-Test wird ab einem Funktionsausfall von ca. 60-70% des Pankreasparenchyms auffällig (Bank et al, 1994). Die Sonographie, CT, MCRP und

ERCP können Pseudozysten, unregelmäßige Gangkaliber und Kalzifikationen darstellen.

Bei der Therapie müssen der Schmerz und die Malabsorption beachtet werden. Die Schmerzlinderung erreicht man mit einer ausreichenden analgetischen Therapie sowie der Vermeidung von schweren Mahlzeiten und durch strikter Alkoholkarenz. Bei Gangverschlüssen kann eine Entlassungsoperation für Schmerzlinderung sorgen.

Ein wichtiger Baustein in der Therapie ist die Pankreasenzymsubstitution und Diät. Vor allem Patienten, die eine leichte bis mittelschwere exokrine Pankreasinsuffizienz aufweisen, profitieren mit deutlichem Schmerzurückgang und Reduktion der abnormalen Stühle.

Patienten mit nachgewiesener chronischer Pankreatitis und exokriner Pankreasinsuffizienz haben bei Fortsetzen ihres chronischen Alkoholkonsums eine hohe Mortalität von bis zu 50% in 5-12 Jahren.

1.2.1.2. Akute Pankreatitis

Die akute Pankreatitis ist eine entzündliche Erkrankung unterschiedlicher Genese. Als Ursache der akuten Pankreatitis gelten Gallensteinabgänge, Alkoholabusus und andere, z.B. Medikamente, Gravidität, Operationen. Pathophysiologisch kommt es durch die Verlegung der Gangsystems oder direkte Schädigung des Sekretionsapparates zum Übertritt von Enzymen ins Gewebe. Es folgt eine Autodigestion, die zu Ödembildung, Fettgewebsnekrosen, Gefäßarrosionen und Hämorrhagie führt (Elmas et al., 2001).

Die Patienten haben klinisch abdominelle Beschwerden, wobei das Bild von leichtem und erträglichem Unwohlsein bis hin zum schweren und unerträglichen Schmerz reicht. Des weiteren klagen sie über Übelkeit, Erbrechen und Fieber. Schocksymptomatik und ein gespannter Bauch machen die Abgrenzung zu anderen akuten, abdominellen Erkrankungen schwierig.

Eine bläuliche periumbilikale Verfärbung (Cullen-Zeichen) tritt in Folge eines Hämoperitoneums auf, das Turner-Zeichen mit Verfärbung im Flankenbereich entspricht dem Hämoglobinabbau im Gewebe. Diese Befunde sind selten und weisen auf das Vorliegen einer schweren, nekrotisierenden Pankreatitis hin.

Je nach Ausmaß unterscheidet man morphologisch eine leichtere ödematös-interstitiell von einer schweren hämorrhagisch-nekrotisierenden Form.

Bei der leichten Form kommt es zu einer interstitiellen Ödembildung, die mit kleinen, fokalen Nekroseherden einhergeht. Morphologisch sieht man eine diffuse Vergrößerung der Drüse, eine peripankreatische Flüssigkeitsbildung und Verdickung des anterioren pararenalen Anteils der fascialen Fläche, vorzugsweise links (Elmas et al., 2001).

Bei der schweren Form werden eine extensive Pankreasnekrose und eine Entzündung des peripankreatischen Fettgewebes beobachtet, die zu einer ausgedehnten Flüssigkeitsansammlung in diesem Bereich führen können. Morphologisch werden folgende Veränderungen beobachtet: 1. pankreatische Gewebsnekrose; 2. Abzeßbildung intrapancreatisch und/oder peripankreatisch; 3. Parenchymale Hämorrhagien.

Um die Schwere der Erkrankung richtig einzuteilen, werden verschieden Untersuchungen durchgeführt. Die Einteilung erfolgt zumeist nach den Kriterien von Ranson, von denen drei benötigt werden, um eine schwere akute Pankreatitis zu beweisen. Man unterscheidet dabei Kriterien, die direkt am Anfang der Erkrankung stehen, von Kriterien, die innerhalb von 48h auftreten (Tab.2, Elmas et al., 2001).

Tab.1.3: Kriterien der akuten Pankreatitis

Beginn der Erkrankung	Innerhalb der ersten 48 std.
Alter über 55	Hämatokritabfall mehr als 10%
Leukozyten über 16 000/l	Harnstoffkonzentrationsanstieg über 5 mg/100ml
Glukose größer 200 mg/dl	Calcium mehr als 8 mg/100ml
LDH größer 350 U/l	Flüssigkeitsdefizit mehr als 6000ml
	pO ₂ kleiner 60 mmHg

Die Schwere der Erkrankung ist anhand der Kriterien direkt in Beziehung zum Ausmaß und Intensität der Erkrankung zu setzen.

Im weiteren Verlauf kann es als Komplikation zu Fistelbildung, Abzeßbildung, Fibrosierung sowie pseudozystischen Umbau kommen. Die Patienten können eine Sepsis erleiden und als Maximalform eine Infektion der peripankreatischen

Gewebsnekrose. Die Mortalitätsrate dieser Patienten steigt auf bis zu 60% und benötigt eine chirurgische Intervention (Elmas et al., 2001).

Deshalb ist neben den klinischen und laborchemischen Kriterien die bildgebenden Verfahren mit der abdominellen Sonographie, dem CT und dem MRT wichtig, um die Diagnose und weitere Therapie der akuten Pankreatitis festzulegen (Elmas et al., 2001). Bei den meisten Patienten (85-90%) ist die akute Pankreatitis eine selbstlimitierende Erkrankung und klingt innerhalb von 3-7 Tagen nach Behandlungsbeginn ab. Ziel der Therapie liegt in der Ruhigstellung des Pankreas. Sie beinhaltet die Verabreichung von Analgetika, parenterale Ernährung zur Aufrechterhaltung des intravaskulären Volumens, Nulldiät und Absaugung des Magens zur Verminderung der Gastrinwirkung und Vermeiden des Übertritts des Magensaftes in das Duodenum. Bei einer nachgewiesenen Infektion im Rahmen der schweren Pankreatitis ist die Antibiotikagabe wichtig, um Folgeerkrankungen des Pankreas und damit die Mortalität zu senken. Eine Laparatomie mit entsprechender Drainage von Nekroseherden sollten in Erwägung gezogen werden, wenn die konventionelle Therapie eine Zustandsverschlechterung nicht aufhalten kann. Bei gallensteinbedingten Pankreatitiden können Patienten von einer Frühpapillotomie innerhalb von 36-72 Stunden profitieren.

1.3. Die MR-Hydrometrie

1.3.1. Historischer Überblick der Kernspintomographie

Die Entwicklung der Kernspintomographie begann 1946, als Bloch und Purcell in einem Versuch feststellten, dass präzidierende Atomkerne in einem externen Magnetfeld nach Einstrahlung von elektromagnetischer Energie zur Aussendung ein Resonanzsignal ausstrahlen. In den darauf folgenden Jahren wurde diese Entwicklung in den Naturwissenschaften zur Untersuchung von Festkörpern, Flüssigkeiten und Gasen benutzt. 1973 kodierte Lauterbaaur erstmals den Ort der Signale inhomogenen Materials, woraufhin sich die Kernspintomographie als bildgebendes Verfahren entwickeln konnte.

1976 wurde von Mansfield und Maudsley erstmals ein menschliches Körperteil in Form eines Fingers dargestellt, ein Jahr später konnte Damadian mit der Kernspintomographie eine Thoraxuntersuchung durchführen. Die Aufnahme der ersten Schichten dauerte allerdings 4 Stunden und 45 Minuten (Lissner et al., 1990).

1981 wurde die Kernspintomographie in die klinische Praxis mit aufgenommen. Allerdings wurden erst nur bewegungslose Gewebe, wie zum Beispiel das Gehirn, dargestellt. Mit Weiterentwicklung der Magnetresonanztomographie im Sinne von schnelleren Messsequenzen, Fettsupprimierung, Artefaktunterdrückung, Flusskompensationsverfahren und der Einführung der Kontrastmittelgabe wurde die Grundlage für die Diagnostik des Abdomens geschaffen (Steinbrich et al., 1990).

1.3.2. Physikalische Grundlagen

Der menschliche Körper verfügt über eine sehr große Anzahl an Wasserstoffatomen. Diese besitzen einen in der Kernspintomographie nutzbar gemachten Eigendrehimpuls, dem sogenannten Kernspin. Die sich bewegende Ladung eines um die Längsachse drehenden Wasserstoffatoms induziert ein Magnetfeld. Werden jetzt die Wasserstoffatome, auch Protonen genannt, in ein externes Magnetfeld gebracht, richten sie sich als Dipole parallel und antiparallel zu den Feldlinien des externen Magnetfeldes aus. Die Energiedifferenz wird von mehreren Faktoren beeinflusst und folgendermaßen berechnet:

$$\Delta E = 2 \cdot m \cdot B_0 = h \cdot \nu$$

ΔE = Energiedifferenz zwischen paralleler und antiparalleler Ausrichtung

m = magnetisches Kernmoment

B_0 = Feldstärke des externen Magnetfeldes in Tesla(T)

h = Plancksches Wirkungsquantum

ν = Frequenz der elektromagnetischen Strahlung

Die energieärmere parallel Ausrichtung tritt sehr viel häufiger auf. Diese als Präzessionsfrequenz genannte Kreisbewegung ist der äußeren Magnetfeldstärke direkt proportional. Man nennt sie auch nach dem Erstbeschreiber Larmorfrequenz:

$$\omega_0 = \gamma \cdot B_0$$

ω_0 = Präzessionsfrequenz

$\gamma =$ gyromagnetisches Verhältnis (eine für jeden Atomkern spezifische Größe, die für Protonen am größten ist und in MHz/Tesla angegeben ist).

Kommt es zur Einstrahlung eines Radioimpulses bei gleicher Frequenz wie der Präzessionsfrequenz, wird Energie absorbiert. Das führt dazu, dass die parallel ausgerichteten Protonen in die energiereichere antiparallele Ausrichtung übergehen. Hiermit erreicht man die sogenannte Longitudinalmagnetisierung, die sich durch Addition der längs des externen Magnetfeldes B_0 liegenden Momente ergibt.

Gleichzeitig werden die Protonen in ihrer Ausrichtung synchronisiert, d.h. alle Protonen befinden sich zur gleichen Zeit am gleichen Punkt ihrer Rotation um die externen Feldlinien. Man spricht von Phasenkohärenz und erreicht in der Summe dieser Momente die Transversalmagnetisierung. Longitudinal- und Transversalmagnetisierung ergeben zusammen den Gesamtmagnetisierungsvektor in dem zu messenden Körper.

Wird ein Impuls hinzugefügt, kommt es zur Reduktion des Vektors für Longitudinalmagnetisierung. Dies geschieht dadurch, dass sich die parallelen und antiparallelen Vektoren gegeneinander aufheben. Gleichzeitig nimmt die Phasenkohärenz und damit der Vektor der Quermagnetisierung zu. Die entstandenen querverlaufenden Feldlinien liefern nun das für die Bildrekonstruktion entscheidende Resonanzsignal. Nimmt man den Impuls wieder weg, kehren die Longitudinal- und Quervektoren in bestimmten Zeiten wieder in ihre Ausgangslage zurück. Diese Zeiten werden Relaxationszeiten genannt.

Die longitudinale Relaxationszeit T_1 , auch Spin-Gitter-Relaxationszeit, kommt dadurch zustande, dass entlang des externen Magnetfeldes die ursprüngliche Längsmagnetisierung wiederhergestellt wird. Dabei erfolgt ein Austausch von Energie zwischen Gitter und Spin.

Bei der transversalen Relaxationszeit T_2 (Spin-Spin-Relaxationszeit) kommt es nach Einstrahlen des Impulses und Ausrichtung aller Spins zu Wechselwirkungen der einzelnen Spins untereinander. Es erfolgt eine Reduktion der Phasenkohärenz und damit eine exponentielle, irreversible Abnahme der Transversalmagnetisierung.

Die Relaxationszeiten T_1 und T_2 laufen unabhängig voneinander ab. T_1 -Zeiten liegen im Bereich von 300-3000 ms und T_2 -Zeiten im Bereich von 30-1000 ms.

Das Resonanzsignal ist somit von der Anzahl der erregbaren H-Protonen abhängig, die für jedes menschliches Gewebe unterschiedlich ist. Die Signalabnahme ist abhängig von den Relaxationszeiten, hierbei lässt sich eine Aussage über die biologischen Eigenschaften des Gewebes machen.

Reine Flüssigkeiten wie das Wasser besitzen eine lange T1-Zeit. Dies liegt daran, dass sich die erregten Protonen die Energie nur sehr langsam aus den sich schnell bewegenden Wassermolekülen an das umgebene Gitter abgeben können. Zudem weißt Wasser aufgrund der großen Homogenität innerhalb der Protonen auch eine lange T2-Zeit auf. Hingegen besitzt Fett eine kurze T1- und eine intermediäre T2-Zeit.

T1 und T2 hängen vom Aufbau der Materie, ihrem physikalischen Zustand und von der Temperatur ab. Zudem beeinflusst die Feldstärke die longitudinale Relaxationszeit T1. (Heinzerling et al., 1992, Schild et al., 1990, Kazner et al., 1988).

1.3.3. Von den Kernspinsignalen zu der Bildgebung

Um ein Bild aus Kernspinsignalen rekonstruieren zu können, muss eine räumliche Kodierung durchgeführt werden. Dazu werden in das homogene magnetische Feld zusätzlich sogenannte Gradientenfelder in die zu analysierenden Ebenen im Raum eingestrahlt (Lauterbur et al., 1973). Es entsteht ein linearer Anstieg der Resonanzfrequenzen entlang dieser Gradienten. Dadurch entsteht an jedem Ort jeweils eine andere Larmor-Frequenz-Bedingung. Nun kann man über die mathematische Fourier-Transformation das nun entstandene frequenz-, phasen- und ortskodierte Resonanzsignal in eine zweidimensionale Kodierung übertragen. Diese werden vom Computer analysiert und im MRT-Bild durch verschiedene Grauabstufungen jeder einzelnen Bildeinheit (Pixel) wiedergegeben.

So kann man nun durch Einstellung verschiedener Magnetfeldgradienten erstens die Untersuchungsebene, die Schichtgröße und die Schichtdicke festlegen. Daraus resultiert die Möglichkeit, die Untersuchung in jeder beliebigen Ebene durchzuführen; im Gegensatz hierzu steht der Computertomographie nur die axiale Schnittführung zur Verfügung.

Die Untersuchungszeit ist abhängig von den Repetitions-, Echo- und Relaxationszeiten. Um eine erhebliche Zeitersparnis zu erreichen, werden innerhalb der sogenannten

Pulswiederholungszeiten (TR = time to repeat) der ersten Schicht schon simultan die Folgeschichten angeregt und ausgelesen.

Durch externe Magnetfeldinhomogenitäten wird die T2-Zeit verkürzt und damit die Phasenkohärenz beeinflusst. Um diesen Fehler zu minimieren, wird nach initialer Aussendung eines 90°-Impulses während der darauffolgenden transversalen Phasendesynchronisierung ein zusätzlicher 180°-Impuls gegeben. Dadurch werden die dephasierenden Protonen refokussiert. Es entsteht ein neues, von externen Inhomogenitäten unabhängiges Echo-Signal, welches der wahren T2-Zeit sehr nah kommt.

Variiert man nun die Repetitionszeit TR (entspricht der Zeit, nach der der initiale 90°-Impuls wiederholt wird) und die Echozeit (entspricht der Zeitdifferenz zwischen 90°-Impuls und der maximalen Amplitude des auf den 180°-Impuls folgenden Echos), wird nun eine unterschiedliche Wichtung des Bildkontrastes bezüglich der Gewebeparameter, wie z. B. Protonendichte, erzeugt.

Durch die Wahl einer kurzen TR (<500 ms) und einer kurzen TE (<30 ms) entstehen T1-gewichtete Bilder, eine lange TR (<1500ms) und eine lange TE (>80 ms) bewirkt eine T2-Wichtung (Heinerling et al., 1992, Schild et al., 1990, Kazner et al., 1988).

1.3.4. Entwicklung der Magnet-Resonanz-Cholangiopankreatographie

Die Mitte der 80-er Jahre eingeführte RARE-Technik (**R**apid **A**cquisition with **R**elaxation **E**nhancement) durch Hennig und Mitarbeiter zeichnete sich im besonderen durch ihrer T2-Wichtung und schnelle Sequenzen aus. Die Folge davon war die Verkürzung der Akquisitionzeiten. Somit gelang erstmalig die Darstellung ruhender Flüssigkeitsräume wie das Liquorsystem und die Entwicklung von MR-Urogrammen. Dies wurde für die Entwicklung der MRCP letztendlich auch genutzt. Es gibt heute verschiedene Arten von MRCP-Techniken, diese haben alle die starke T2-Wichtung als Basis. Unterschieden werden sie im Gebrauch unterschiedlicher Sequenzen, Messspulen, Artefaktunterdrückung und Nachverarbeitung. Im folgenden werden einige dieser Techniken kurz beschrieben (Hennig et al., 1986; Ahn et al., 1992; Sigmund et

al., 1991; Friedburg et al., 1987; Friedburg et al., 1987; Roy et al., 1992, Rothpeal et al., 1995).

1.3.4.1. CE-Fast

1991 stellte Wallner et al. erstmals Erfahrungen mit der CE-FAST-Technik (Contrast-enhanced Fourier-acquired steady-state technique) vor. Eine 2-D-Gradienten-Echo-Aquisition wurde durchgeführt, jedoch war diese Anwendung anfällig für Bewegungsartefakte, Flussbewegungen und Magnetfeldinhomogenitäten, woraus sich Schwierigkeiten bei der Abgrenzung nicht dilatierter Gangabschnitte zeigten. Um einen Signalverlust zu vermeiden, musste ein Atemstillstand von 12 Sekunden pro Messung durchgeführt werden.

Später verbesserten Morimoto et al. (1992), Hall-Craggs et al. (1993) und Lee et al. (1995) durch den Gebrauch von 3-D-Gradientenecho die Kontrastgebung bei allerdings längeren Atemstillstandphasen bis 20 Sekunden pro Untersuchung.

1.3.4.2. FSE

Durch die Einführung der FSE (fast-spin-echo)-Sequenzen hat sich die Bildgebungszeit signifikant verkürzt. Zudem kann ein deutlich verbessertes Signal-Rausch-Verhältnis gezeigt werden, auch ist die Anfälligkeit für Fluss- und Bewegungsartefakte im Gegensatz zum CE-FAST reduziert (Reinhold et al., 1995). Takehara zeigte 1994 mit seiner 2D-long-ETL-FSE (long ECHO-Train-Length Fast Spin-Echo) unter Darmimmobilisation eine maximale Signal/Rausch-Verhältnis und hohe Ortsauflösung (Takehara et al., 1994). Zur Datenakquisition wurde allerdings ein Atemstillstand von 29-44 Sekunden gebraucht, hierbei wurden bis zu vier Atemholpausen eingefügt. Nochmals schnellere Sequenzen wurden mit Einführung der TSE (Turbo-spin-echo) erreicht, indem zusätzlich ein Inversionsimpuls (Macaulay et al., 1995) hinzugefügt und eine Fettsuppression (Chan et al., 1996) zur Reduktion störender periduktaler Fettgewebssignale durchgeführt wurde. Ein Nachteil dieser Methoden war es jedoch, dass man eine limitierten Ortsauflösung in allen Projektionsrichtungen ausgenommen in der Ebene der primären Datenakquisition erzielte. Weiter kam es zu Bewegungsartefakten und damit zu Informationsverlust, die eine Datenmanipulation in

Form einer Bildnachverarbeitung (MIP = maximum-intensity projection) nötig machte. Zudem waren die Untersuchungszeiten recht lange, Atemstillstandzeiten von mehr als 20 Sekunden keine Seltenheit (Reuther et al., 1996).

Der entscheidende Schritt zur Verkürzung der Messzeit gelang mit der Einführung der so genannten single-shot-Technik, die auch bei unserer Studie zugrunde liegt. Hierbei wird das gesamte Bildvolumen in einer einzigen Schicht von 30-70 mm Dicke untersucht. So konnte die Aquisitionszeit auf 1,4 bis 7 Sekunden verkürzt werden.

Kurz darauf wurde die TSE-Pulssequenz HASTE (Half-Fouier Acquisition Single-Shot Turbo Spin-Echo) entwickelt. Sie gehört zu den Einzelschusstechniken, bei der nur etwas mehr als der halbe K-Raum gefüllt, der Rest durch Extrapolation errechnet wird. Man erreichte dadurch eine Reduktion der Akquisitionszeit auf bis zu 1,4 Sekunden (Holzknecht et al., 1996).

1.3.4.3. Magnetresonanz-Cholangiopankreatographie (MRCP)

Vor Einführung der MRCP 1991 spielte die Bildgebung durch das MRT keine wesentliche Rolle in der Diagnostik der pankreatischen Erkrankungen. Zu lange Aquisitionszeiten mit langen Atemstillständen brachten mit vielen Artefakten behaftete Bilder hervor, zudem waren die Ortsauflösung und der Kontrast unzureichend (Semelka et al., 1991). Dies änderte sich mit der Einführung der Magnetresonanz-Cholangiopankreatographie (MRCP) durch Wallner. Er führte seine Messungen stark T2-gewichtet ohne Gabe von Kontrastmitteln aus. Mit der starken T2-Gewichtung konnten stehende und nur langsam fließende Flüssigkeiten, wie sie in den duktalem Systemen vorkommen, dargestellt werden. So konnte das Pankreassekret im Gangsystem hell, umliegendes Gewebe überwiegend dunkel bis schwarz abgebildet werden (Wallner et al., 1991).

In der Folgezeit war man damit beschäftigt, die MRCP weiter zu verbessern, vor allem die Messungen zu verkürzen und die Auflösungsqualität zu erhöhen (Takehara et al., 1994; Hall-Craggs et al., 1993). Durch Einführung stärkerer Gradientensysteme konnte eine erhöhte Ortsauflösung erreicht werden. Daraus resultierte eine verbesserte Abbildungsqualität. Durch die Entwicklung der Turbo-spin-Echo-Sequenz war die Voraussetzung für die Verkürzung der Aquisitionszeiten geschaffen (Takehara et al., 1996, Nicaise et al., 1998, Laubenberger et al., 1995, Bret et al., 1996).

Trotz weiter steigender Qualität bei der Abbildung konnte der ganze Pankreasgang zumeist nur unzureichend dargestellt werden. Vor allem der Schwanzbereich des Pankreas konnte häufig nicht abgebildet werden. Als Ursache dafür war vor allem in dem kleinen Gangdurchmesser und geringem Füllungszustand zu sehen. Die Folge war, dass häufig falsch-positive Diagnosen gestellt wurden (Takehara et al., 1994, Nicaise et al., 1998).

Takehara untersuchte in seiner Studie vor allem Patienten mit einer chronischen Pankreatitis, die pathophysiologisch eine Dilatation des Ductus pancreaticus besitzen. Er konnte den Ductus pancreaticus im Kopfbereich zu 79%, den Korpusbereich zu 64% und den Schwanzbereich nur zu 53% darstellen, auch bei Hintze konnten die verschiedenen Bereiche zu 79% im Caput, 65% im Korpus und 53% in der Cauda gezeigt werden (Takehara et al., 1994; Hintze et al., 1997). Holzknicht stellte die drei Abschnitte mit 100% (Kopfbereich), 82% (Körperbereich) und 45% (Schwanzbereich) dar (Holzknicht et al., 1996).

Alle Autoren waren sich einig, dass das Gangsystem im Kopfbereich besser zur Darstellung kam, und je weiter man in den Schwanzbereich kam, die Abschnitte schlechter zu beurteilen waren. Man ist aber bei der MRCP darauf angewiesen, das komplette Gangsystem zu sehen, um die Diagnose chronische Pankreatitis stellen zu können, musste dieses Problem gelöst werden.

Um dieses Problem zu umgehen, setzten Matos und Nicaise in Anlehnung an den Sekretin-Cholecystokinin-Test Sekretin zur intravenösen Injektion ein. Dies bewirkt, dass der duktale Füllungszustand für einige Minuten deutlich erhöht wird und damit der Pankreasgang besser abgebildet wird. Somit wurde die Beurteilung des Gangssystems in nahezu 100% gesteigert (Matos et al., 1997; Nicaise et al., 1998). Helmberger berichtet, dass nicht nur die Darstellung des Pankreasganges gerade im Schwanzbereich signifikant verbessert wird. In seiner Studie war der Caudaabschnitt vor Sekretingabe in nur 29% der Fälle zu sehen, nach der intravenösen Gabe von Sekretin erhöhte sich die Abbildungswahrscheinlichkeit auf über 72% (Helmberger et al., 2000).

Cappeliez zeigte in seiner Studie, dass der Durchmesser des Duktus pancreaticus bei Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz signifikant höher lag als bei Gesunden. Des Weiteren brauchte die Zeit bis zur maximalen Durchmessererweiterung deutlich länger bei den Erkrankten. Der Pankreasgangdurchmesser lag bei Gesunden bei 1,8+/-

0,8 mm lag. Der Gang erweiterte sich auf maximal 3,0 +/- 0,7 mm in der Zeit von durchschnittlich 3 Minuten nach Sekretgabe. Bei Patienten mit einer exokrinen Pankreasinsuffizienz wurde ein Grunddurchmesser von 3,6 +/- 1,7 mm, nach Sekretgabe ein maximaler Gangdurchmesser von 4,5 +/- 1,6 mm nach einer Zeit von ca. 5 Minuten gesehen. Diese Unterschiede sah Cappeliez in dem fibrotischen Umbauprozess des Pankreas (Cappeliez et al., 2000).

Neben Gangunregelmäßigkeiten sind auch zystische und solide Veränderungen des Pankreas in der MRCP zu sehen, die in der Diagnostik der Pankreaserkrankungen wichtig sind. So können durch eine starke T2-Wichtung zystische Veränderungen mit serösem Inhalt aufgrund ihrer hohen Signalintensität hervorgehoben werden (Sittek et al., 1995; Rosien et al., 1999).

1997 schuf Matos eine weitere Möglichkeit zur Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz mit Hilfe der Sekretin-stimulierten MRCP. Er betrachtete nicht nur das Gangsystem des Pankreas, er achtete bei der Beurteilung auch auf die duodenale Füllung als Parameter für die pankreatische exokrine Reserve. Er fand heraus, dass bei eingeschränkter Pankreasfunktion es auch zu verminderten duodenalen Füllung im Vergleich zu Patienten mit gesunder Pankreasfüllung kommen kann (Matos et al., 1997). Allerdings kann jedoch bei normaler duodенaler Füllung nicht ausgeschlossen werden, dass eine eingeschränkte pankreatische Funktion vorliegt (Cappeliez et al., 2000).

1.4. Der Sekretin-Cholecystokinin(CCK)-Test (SCT)

1.4.1. Das Sekretin

1.4.1.1. Historischer Überblick

1902 stellten Bayliss und Starling fest, dass eine gewisse chemische Substanz durch Säureinstillation in den Dünndarm vom Duodenum gebildet wird und über den Blutweg die Sekretion des Pankreas zu steigern vermag. Diese nannten sie Sekretin.

Somit entstand der Begriff des Hormons. 1926 beschrieben Farrel und Ivy in ihrer Veröffentlichung, dass das Sekretin vorwiegend für die Wasser- und Bikarbonatsekretion verantwortlich ist, während vagale Reize eher zu einem Enzymausstoß führt (Dreiling et al., 1978). 1961 konnte erstmals das Hormon durch Jorpes und Mutt isoliert werden, fünf Jahre später wurde es von Bosanszky erstmals

synthetisiert. Das synthetisierte Sekretin zeigt die gleiche Wirkung wie das natürliche (Kayasseh et al., 1980, Rayford et al., 1976).

1.4.1.2. Bildung und Freisetzung

Sekretin wird in den S-Zellen des Duodenums und des Jejunums gebildet. Es ist ein aus 27 Aminosäuren bestehendes Polypeptid, das in einer tertiären Struktur vorliegt; es besitzt zudem noch eine alpha-Helixstruktur. Diese Anordnung ist verantwortlich für die biologische Aktivität des Hormons (Kayasseh et al., 1980, Rayford et al., 1976).

Freigesetzt wird es durch eine hohe Wasserstoffionenkonzentration im Duodenum, die mit dem angesäuerten Chymus aus dem Magen in den Dünndarm gelangt. Einen weiteren Reiz besitzen Gallensäuren und Fettsäuren (Klinke et al., 1994). Ein hoher pH-Wert über 4,5 lässt eine suffiziente Ausschüttung von Sekretin nicht zu und damit die Sekretion des Pankreassaftes anzuregen (Rayford et al., 1976).

1.4.1.3. Wirkungsmechanismus und Abbau

Über den Blutweg gelangt das Hormon zu seinem Zielorgan. Hier bindet es mit seiner sich zwischen der 5. und 13. Aminosäure befindende Alpha-Helix-Form an einen spezifischen Rezeptor, der daraufhin seine Konformation ändert. Dies aktiviert die membranständige Adenylat-Cyclase, es kommt zum Anstieg des second-messengers c-AMP, was dann an den Zielorganen zu der gewünschten Reaktion führt (Klinke et al., 1994). Die Tabelle 1.4 zeigt die außerordentliche Wirkungsbreite des Hormons an den verschiedenen Organen (Dreiling et al., 1978).

Abgebaut wird das Sekretin im Blutkreislauf mittels Proteolyse. Endopeptidasen spalten es von der Mitte her auf, Exopeptidasen vom Ende her auf. Da es nur als vollständiges Peptid aktiv ist, ist es schon nach dem ersten Schritt des Abbaus wirkungslos, da seine Tertiärstruktur mit der Alpha-Helix zerstört wird. Die als Abbauprodukt anfallenden

Aminosäuren werden dem körpereigenem Stoffwechsel wieder zugeführt (Klinke et al., 1994).

Tab 1.4: Wirkung des Sekretins an verschiedenen Organen

Parotis	Ausschüttung eines serösen Sekrets und elektrolytreicher Flüssigkeit
Ösophagus	Sphinkterrelaxation Kompetitive Hemmung von Gastrin
Magen	Relaxation der Magenmuskulatur Hemmung der Parietalzellen Tonussteigerung des Sphinkter Pylori
Duodenum	Stimulation der Brunnerdrüsen Relaxation der Duodenummuskulatur
Pankreas	Sekretion von elektrolytreicher, bikarbonatreicher Flüssigkeit Förderung der Enzymsekretion Steigerung der Insulinfreisetzung Hemmung der Glukagonfreisetzung Steigerung der Blutflusses im Pankreas Steigerung des Tonus des Spinkter Oddi
Leber/Gallenblase	Sekretion von bikarbonatreicher Flüssigkeit Steigerung der Permeabilität der Gallenblase
Jejunum/Ileum	Sekretion von elektrolytreicher Flüssigkeit Relaxation der Dünndarmmuskulatur

1.4.2. Cholecystokinin

1.4.2.1. Historischer Überblick

1928 berichteten Ivy und Oldberg, dass aufgenommenes Fett im Dünndarm die Freisetzung einer Substanz stimuliert, die zu einer Kontraktion der Gallenblase führt.

Dies wurde Cholecystokinin genannt. Später fanden Harper und Raper heraus, dass durch die Dünndarmmukosa eine Substanz freigesetzt wird, die die Sekretion von Pankreasenzymen hervorruft. Man nannte sie deshalb Pancreozymin. Jorpes und Mutt isolierten diese Substanzen. Sie entdeckten, dass die Substanzen Teile eines einzelnen Hormons sind, dass in der Lage ist, zum einen aktiv die Gallenblase kontrahieren zu lassen, zum anderen die Sekretion der Pankreasenzyme zu fördern. Heute nennt man es Cholecystokinin, da die Kontraktion der Gallenblase als erstes beschrieben wurde (Rayford et al., 1976).

1.4.2.2. Bildung und Freisetzung

Das CCK wird in den I-Zellen der Mukosa des oberen Dünndarms gebildet. Es existiert in zwei Formen mit zum einen 33 oder 58 Aminosäuren (Klinke et al., 1994). Die Hauptwirkung des Hormons entfaltet es am C-terminalen Ende, wo sich ein aktives Oktapeptid befindet. Alleingegenommen ist es ca. 5 mal so aktiv wie das vollständige Hormon. Das in der Froschhaut gefundene Dekapeptid Cerulein gleicht dem Cholecystokinin. Hierbei ist das am C-terminalen Ende gelegene Oktapeptid des Ceruleins identisch mit dem C-terminalen Ende des Oktapeptids des CCKs außer der ausgetauschten Aminosäure Methionin zu Thyronin (Rayford et al., 1976).

Es wird durch Nahrung und hier im Besonderen durch freie Fettsäuren, Peptide, aromatischen Aminosäuren und einen sauren pH freigesetzt.

Über eine negative Rückkopplungsschleife spielt das Trypsin durch seine hemmende Wirkung bei der Regelung des CCK-Kreislaufes eine wichtige Rolle. Bei hoher Konzentration von freiem Trypsin im Duodenum sinkt der CCK-Spiegel im Blut (Klinke et al., 1994)

1.4.2.3. Wirkungsmechanismus und Abbau

Über den Blutweg gelangt das Hormon zu seinen Zielorganen. Es bindet an spezielle Rezeptoren mit seinem C-terminalen Ende und bewirkt intrazellulär seine Wirkungsweise über den Mediator Guanosin 3', 5'- monophosphat. Tabelle 1.5 zeigt die Wirkungsweise an den Endorganen (Rayford et al., 1976).

Der genaue Abbauweg des Hormons ist noch nicht bekannt. Bekannt ist jedoch, dass eine nicht unerhebliche Menge über die Nieren eliminiert wird, so dass nach 10 Minuten von exogen zugeführtem Cholecystokinin 56% ausgeschieden werden (Rayford et al., 1976).

Tab. 1.5: Wirkung des Cholecystokinins an verschiedenen Organen

Organ	Wirkungsmechanismus
Pankreas	Stimulation der Enzymsekretion Stimulation der Bikarbonatsekretion Stimulation der Insulinsekretion Steigerung des Pankreaswachstums
Dünndarm	Motilitätssteigerung Hemmung der Kontraktion des Sphinkter Oddi's Absorptionshemmung von Wasser, Natrium, Kalium und Chlorid im Jejunum und Ileum
Magen	Stimulation der Magenkontraktion Stimulation der Kontraktion des Pylorusshinkters
Leber	Erhöhung der Flussgeschwindigkeit in den Gallenwegen
Gefäße	Erhöhung des Blutflusses in der Arteria mesenterica sup. Erniedrigung des arteriellen Blutdrucks
Ösophagus	Hemmung der Kontraktion des unteren Ösophagusspinkters

1.4.3. Der Sekretin-Cholecystokinin-Test

Der Sekretin-Cholecystokinin-Test ist eine Standardmethode in der Diagnostik von Pankreaserkrankungen. Er wird als Goldstandard zur Messung der exokrinen Pankreasfunktion betrachtet, obwohl er für den Patienten invasiv und für den Untersucher aufwendig und kompliziert ist. Man versuchte, sondenlose Tests zu entwickeln, dennoch erreichte man nie die hohe Sensitivität des Sekretin-CCK-Tests (Kitagawa et al., 1997).

Die beiden Hormone Sekretin und Cholecystokinin wirken nicht spezifisch nur auf eine Funktion des Pankreas, sondern besitzen synergistisch beide eine hydrokinetisch-ekbolische Funktion. Allerdings steht beim Sekretin die hydrokinetische, beim Cholecystokinin die ekbolische Funktion im Vordergrund.

Den Wirksynergismus macht man sich bei diesem Test zunutze. Durch die Wahl der geeigneten Dosierung kommt es zu einer additiven Wirkung der beiden Hormone.

Zunächst bediente man sich der Wirkung des Sekretins. Durch die ausführlichen Arbeiten von Lagerlöf und Dreiling wurde der Sekretintest populär (Dreiling et al., 1978). Nach Anlage einer in den Magen und das Duodenum platzierten Sonde wird dem Patienten das Sekretin als Bolus oder als Infusion verabreicht. Nach Sammlung der entstehenden Sekrete werden die Normalwerte wie folgt angegeben: Volumen 2,0 ml/kg KG; Bicarbonatkonzentration: 80-90 mÄq/l; Bicarbonat-Output: 10 mAq/ 30 min; Enzymsekretionsrate: 6,0-18 U/kgKG (Kayasseh et al., 1980).

Nach Auswertung der einzelnen Parameter wurde nach Vorlage von Dreiling die Pankreaserkrankung in fünf Gruppen eingeteilt: 1. Totale Insuffizienz; 2. qualitative Insuffizienz; 3. quantitative Insuffizienz; 4. isolierter Enzymmangel; 5. diskordierende Sekretion (Dreiling et al., 1978).

Die Sensitivität der pankreatischen Erkrankungen wird mit 87% angegeben, die Spezifität 90%, falsch-positive Ergebnisse werden bei 5% am Pankreas nicht-erkrankter Patienten gefunden (Kayasseh et al., 1980, Bank et al, 1994).

Nach Durchführung mit dem Sekretintest kann jedoch nur eine korrekte Evaluation der hydrokinetischen Funktion des Pankreas erwartet werden, der Enzymausstoß variiert in beträchtlichem Ausmaß. So kann es passieren, dass Patienten mit chronischer Pankreatitis, die zwar eine normale Sekretion von Volumen und Bikarbonat, jedoch nicht von Enzymen haben, einen normalen Sekretintest haben.

Um auch die ekbole Funktion des Pankreas in die Untersuchung mit hineinzunehmen, wurde daraufhin das Cholecystokinin mit in die Testprozedur integriert (Lankisch et al., 1982).

Cholecystokinin kann vor dem Sekretin, mit dem Sekretin oder nach dem Sekretin als Bolus oder als Infusion in einer Dosierung von 75-100 iE infundiert werden (Dreiling et al., 1978,; Kayasseh et al., 1980, Lankisch et al., 1982).

Durch die Ähnlichkeit mit den Oktapeptiden am C-terminalen Ende kann das Cholecystokinin auch durch Cerulein ersetzt werden, um die ekbole Funktion des Pankreas darzustellen. Wird das Cerulein wie beim Sekretin-CCK-Test mit Sekretin kombiniert, erlaubt es die gleiche Stimulation der Enzymsekretion des Pankreas wie Cholecystokinin. Das Cerulein ist kostengünstiger als das Cholecystokinin (Lankisch et al., 1982).

Nach der Auswertung der einzelnen Parameter Volumen, Bikarbonat, Lipase und Amylase werden die Messungen nach der Cambridge-Klassifikation eingeteilt (Bozkurt et al., 1994):

Grad 0: normale Werte von Volumen/Bikarbonat/Amylase/Lipase

Grad 1: Ekbole oder hydrokinetische Funktion erniedrigt

Grad 2: Ekbole und hydrokinetische Funktion erniedrigt

Grad 3: Lipase-Output weniger als 10% der Normalfunktion

In der Literatur hat der Test eine Aussagekraft mit einer Spezifität bis 100% und eine Sensitivität von 98,5% in der Diagnostik der chronischen Pankreasinsuffizienz (Kataoka et al., 1999, Bank et al., 1994).

Falsch-positive Werte werden mit 8% angegeben, falsch-negative mit 5% der Patienten. Daran sieht man die Variationsbreite der normalen pankreatischen Funktion (Lankisch et al., 1982).

Ein pathologischer Sekretin-CCK-Test spricht für das Vorliegen einer chronischen Pankreasschädigung, ohne dabei unterscheiden zu können, ob es sich bei dem Patienten um eine chronische Pankreatitis oder eine Gangobstruktion z.B. bei einem Pankreaskarzinom handelt (Harrison et al., 1999).

1.5. andere diagnostische Verfahren

1.5.1. bildgebende Verfahren

1.5.1.1. Röntgennativaufnahme

Die Röntgennativaufnahme kann primäre und sekundäre Zeichen einer Pankreaserkrankung liefern, allerdings sind diese undifferenziert.

Zu den primären Zeichen gehören die Kalzifikation bei Pankreastumoren sowie Pankreasparenchym- und Pankreasgangsverkalkungen bei der chronischen Pankreatitis. Die sekundären sind häufiger, hierbei kann es zur Verdrängung anliegender gashaltiger Strukturen kommen. Bei der akuten Pankreatitis sieht man eine Überblähung des Magens, des Duodenums und des Colon transversum. Des Weiteren kann sich ein linksseitiger Zwerchfellhochstand mit Ergussbildung sowie atelektatische Veränderungen anliegender Lungenpartien bilden. Alle Zeichen sind unspezifisch. Die Sensitivität und Spezifität ist gering; deshalb wird die Untersuchung nicht mehr durchgeführt.

1.5.1.2. Computertomographie

Die Computertomographie ist ein nichtinvasives Verfahren und ermöglicht eine gute Darstellung der gesamten Oberbauchorgane und deren pathologische Veränderungen.

In der Regel wird bei der CT-Untersuchung ein zweidimensionales Bild in der transversalen Ebene erzeugt. Mit den Spiralcomputertomographen ist es heute möglich, aus den Daten von mehreren Schnittbildern über eine Volumendatenaquisition ein dreidimensionales Bild zu erzeugen. Durch intravenöse Gabe eines jodhaltigen Kontrastmittels verbessert sich jedoch die Kontrastauflösung und somit die Diagnostik der Computertomographie. (Smelka et al., 1991).

Die Abbildung des Pankreasgangs kann durch eine Sekretinstimulation von 52% auf über 71% gesteigert. Maximal dilatiert ist das Gangsystem ca. 10 Minuten nach Sekretinstimulation. Man erreicht dann die optimale Abbildungsqualität des Gangsystems. (Lindström et al., 1990).

Bei der akuten Pankreatitis ist die CT-Untersuchung ein bewährtes Verfahren. Es zeigt Nekrosestrassen, ein ödematös verändertes Parenchym sowie beginnende Verkalkungsprozesse. Des Weiteren zeigt sie eine Dilatation des Ductus pancreaticus, kleine Zysten sowie vaskuläre Komplikationen und eine beginnende Atrophie des Pankreasgewebes (Glaser et al., 1990, Robinson et al., 2000)

Die Sensitivität bei der akuten Pankreatitis beziffert sich auf 81%, die Spezifität wird mit bis zu 95% angegeben (Glaser et al., 1990).

Die chronische Pankreatitis zeigt sich im Computertomographen mit Parenchym- und Gangveränderungen. Das Gewebe weist eine unregelmäßige Begrenzungslinie, heterogene Densitätperfusionsausfälle, Kalzifikationen sowie Pseudozysten und Atrophie des Gewebes auf (Glaser et al., 1990; Rosien et al., 1999; Malfertheiner et al., 1983).

Gangveränderungen im Sinne von Gangerweiterungen sind aufgrund der beschränkten Ortauflösung nur bei schweren chronischen Pankreatitiden zu sehen. Zudem lassen sich Gangobstruktionen beobachten. (Malfertheiner et al., 1983). Sind sogenannte Pseudozysten vorhanden, kann die Sensitivität von 74% bis 90% gesteigert werden. Sind diese existent, ist dies beweisend für eine chronische Pankreatitis. Die Spezifität wird mit bis zu 85% angegeben (Glaser et al., 1990; Löser et al., 1996).

1.5.1.3. Sonographie

Die Sonographie ist eine einfache, nichtinvasive Methode zur Darstellung des Pankreasgewebes und des Pankreasgangsystems (Cotton et al, 1978, Lindsell et al., 1990). Sie ermöglicht es, Größe, Form und Parenchym des Pankreas darzustellen (Gosink et al., 1978). Allerdings ist die Aussagekraft durch Adipositas, Meteorismus oder tiefgestellte Rippen eingeschränkt, zudem ist sie untersucherabhängig (Bank et al., 1994).

Der Pankreasgang konnte in den Anfängen zunächst nur bei pathologischen Erweiterungen dargestellt werden (Weinstein et al., 1979). Dies änderte sich jedoch mit der Weiterentwicklung der Ultraschallgeräte. Die Ortauflösung wurde deutlich verbessert, und damit verbunden auch die Abbildungsqualität (Cotton et al., 1978) . Das Pankreasgangsystem konnte nun auch im nicht-pathologischen Zustand dargestellt werden. Die Sensitivität stieg auf bis zu 82,2% bei der Darstellung des gesunden, nicht erweiterten Pankreasganges. Somit konnte die diagnostische Aussagekraft bezüglich des Pankreas und seiner Erkrankungen gesteigert werden(Bolondi et al., 1984; Glaser et al, 1989; Glaser et al, 1990, Gosink et al., 1978).

Bei Gesunden kann der Pankreasgangdurchmesser bestimmt werden; er beträgt im Normalfall 1-3 mm (Bolondi et al., 1984). Ab der fünften Lebensdekade beginnt der Pankreasgangdurchmesser signifikant zu steigen (Glaser et al., 1987)

Des Weiteren ist es möglich, die Wandstrukturen des Gangsystems darzustellen und pathologische Veränderungen sichtbar zu machen (Glaser et al., 1989; Glaser et al., 1990; Glaser et al., 1985; Glaser et al., 1989).

Eine weitere Erhöhung der Sensitivität erreichte Lowes, indem er Sekretin intravenös verabreichte und anschließend sich das Gangsystem anschaute. Er konnte somit das nun erweiterte Gangsystem in Caput- und Corpusbereich zu 100% darstellen, der Schwanzbereich jedoch war nur zu 77% darstellbar (Lowes et al., 1989).

Im Rahmen der akuten Pankreatitis können Nekrosestraßen sowie eine ödematöse Verquellung des Parenchyms nachgewiesen werden. Die Sensitivität beträgt hierbei bis zu 65%, die Spezifität bis 90% (Glaser et al., 1990). Cavallini machte die Entdeckung, dass nach Sekretinstimulation der Pankreashauptgang im Normalfall nach ca. 20 min wieder auf die normale Weite zurückkehrte, bei der akuten Pankreatitis jedoch der Pankreasgang erweitert blieb. Dies führte er auf eine Dysfunktion des Sphincter Oddi zurück, die auch für die im Rahmen der akuten Pankreatitis auftretenden Oberbauchbeschwerden mit Anstieg der Pankreasenzyme verantwortlich gemacht wird (Cavallini et al., 1994).

Nach abgelaufener akuter Pankreatitis können zudem Pseudozysten dargestellt werden, die sich sonographisch als echoarme, bzw. echofreie Bezirke zeigen (Rosien et al., 1999).

Bei der chronischen Pankreatitis werden sowohl krankhafte Veränderung des Gangsystems als auch Veränderungen des Parenchyms abgebildet. Das Gewebe stellt sich als inhomogene, teils echoreiche Struktur mit fokalen echoarmen Bezirken innerhalb des Pankreas dar. Das Gangsystem ist erweitert und irregulär. Die Wandstruktur ist verbreitert, zudem zeigen sich Gangobstruktionen (Glaser et al., 1990, Glaser et al. 1987, Bozkurt et al., 1994).

Durch den Einsatz von Sekretin kann die Diagnose einer chronischen Pankreatitis erhärtet werden. Dies zeigt sich dadurch, dass durch die periduktale Fibrose das Pankreas nicht in der Lage ist, adäquat auf Sekretin zu reagieren und es zu keiner

Erweiterung des Gangsystems nach Stimulation kommt (Glaser et al., 1990; Glaser et al., 1985; Glaser et al., 1987; Glaser et al., 1989; Bolondi et al., 1989).

Die Sensitivität der Ultraschalluntersuchung bei chronischer Pankreatitis liegt bei bis zu 90%, die Spezifität bis ebenfalls 90% (Glaser et al., 1990; Löser et al., 1996, Cotton et al., 1978).

1.5.1.4. ERCP

Die ERCP ist ein invasives und untersucherabhängiges Verfahren, das der Goldstandard in der Diagnostik von Pankreas- und Gallenerkrankungen ist (Geenen et al., 1980; Cotton et al., 1978; Shimizu et al., 1999). Sie wurde 1965 erstmalig durchgeführt und ab 1968 ließ sich der Pankreasgang auch radiologisch darstellen. (Geenen et al., 1980).

Sie wurde in mehreren Studien eingehend gegen andere Verfahren geprüft und weist im Vergleich die höchste Sensitivität und Spezifität auf. Die Sensitivität bei der chronischen Pankreatitis wird dabei mit bis zu 95% angegeben, die Spezifität erreicht ebenfalls Werte bis 95% (Cotton et al., 1978; Glaser et al., 1990, Soto et al., 1996; Malfertheiner et al., 1983).

Anwendungsbereiche der ERCP liegen vor allem in der Diagnostik der chronischen Pankreatitis mit dem Nachweis typischer Gangveränderungen und in der Diagnostik der Cholelithiasis mit direktem Steinnachweis (Cotton et al., 1978; Adamek et al., 1997).

Die differentialdiagnostische Abgrenzung eines Pankreaskarzinoms zur chronischen Pankreatitis kann jedoch Schwierigkeiten bereiten. Auch peripher gelegene Karzinome werden nur schwer erkannt (Glaser et al., 1990). Die ERCP liefert nur indirekte Zeichen eines Karzinoms, es ist nicht möglich, über Größe und Ausmaß der Infiltration eine Aussage zu treffen. Hierbei sind weitere Untersuchungsmethoden erforderlich. Dabei spielen die abdominelle Ultraschalluntersuchung, die Computertomographie und das MRT eine wichtige Rolle (Glaser et al., 1990).

Eine weitere Möglichkeit der ERCP liegt in einer direkten therapeutischen Intervention. Eine Papillenstenose kann direkt sichtbar gemacht und über eine Sphinkterotomie beseitigt werden. Zudem stehen die Steinextraktion bei Choledochussteinen, Ballondilatation bei Stenosen und Stentimplantationen bei neoplastischen Prozessen zur Verfügung (Cohen et al., 1996; Soto et al., 1996; Adamek et al., 1997; Robinson et al., 2000). Die Erfolgsraten betragen bis zu 97%, jedoch wird die interventionelle ERCP

von den technischen Fähigkeiten und Erfahrungen des Untersuchers beeinflusst (Soto et al., 1996; Cotton et al., 1996; Adamek et al., 1997).

Nicht bei jedem Patienten ist die Möglichkeit der ERCP gegeben. Bei Voroperationen am Magen oder Pankreas kann das Auffinden der Papilla Vateri sehr schwierig bis unmöglich sein, somit ist eine Darstellung des Gangsystems nicht zu erreichen. Zu diesem Operationskollektiv gehören Patienten, die sich einer vorangegangenen Billroth II-Operation, einer Gastrektomie oder aber auch einer Pankreasteilresektion unterzogen haben (Adamek et al., 1997).

Wie bei allen endoskopischen Untersuchungen können Komplikationen entstehen. Dazu zählen die Perforation, die Blutung und die Infektion (Cohen et al., 1996; Cotton et al., 1977; Shimizu et al., 1999). 1991 wurde daraufhin von Cotton die Komplikationen in vier Schweregrade eingeteilt, die von mild über mäßig und schwer bis hin zum tödlichen Verlauf der Untersuchungen gehen (Cotton et al., 1991).

Die Komplikationsrate der diagnostischen ERCP liegen dabei bei 5%-6%, wobei Infektionen und die post-ERCP-Pankreatitis am häufigsten zu finden sind. Diese entstehen durch die Manipulation der Papilla Vateri und des Gangsystems durch das Endoskop sowie der Kontamination von Gallen- und Pankreasgängen durch Keimverschleppung aus dem oberen Gastrointestinaltrakt (Cotton et al., 1994, Cotton et al., 1977; Cohen et al., 1996, Shimizu et al., 1999). Die Komplikationsrate bei der therapeutischen ERCP liegt aufgrund der stärkeren Manipulation im Gallen- und Pankreasgangbereich höher als bei der diagnostischen. Sie wird mit bis zu 30% angegeben (Cohen et al., 1996)

Die Mortalitätsrate als maximale Komplikation bei der ERCP wird mit 0,1% bis 1,0% beziffert, wobei die diagnostische ERCP bei 0,07% bis 0,1% mit tödlichen Komplikationen einhergeht, die therapeutische aber bis zu 1% deutlich darüber liegt (Soto et al., 1996, Cotton et al., 1977, Cohen et al., 1996)

1.5.2. funktionelle Verfahren

1.5.2.1. Lundh-Test

Der Lundh-Test ist eine einfache, kostengünstige und indirekte Testmethode zur Diagnose der exokrinen Pankreasinsuffizienz (Gyr et al., 1975). Sie wurde erstmalig

von Lundh 1962 beschrieben und umfasst die endogene Stimulation des Pankreas (Lankisch et al., 1982). Hierbei wird nach duodenaler Sondenanlage dem Patienten eine Testmahlzeit verabreicht und anschließend der Duodenalsaft über die Sonde gesammelt. Routinemäßig wird dabei die Enzymaktivität, Volumen und der pH bestimmt. Meistens wird mit dem Trypsin nur ein einziges Enzym bestimmt. Es resultiert daraus, dass durch die Testmahlzeit alle drei Enzymsysteme, nämlich lipolytische, tryptische und amylolytische Enzyme, stimuliert werden. (Kayasseh et al., 1980).

Der Test ist ungeeignet bei Patienten, die an einem Defekt innerhalb der Mucosaschicht leiden, z.B. bei der einheimischen Sprue. Dies liegt an der gestörten endogenen Ausschüttung der Hormone Sekretin und Cholecystokinin. Zudem kann er nicht zwischen einer Malabsorption pankreatischen oder nicht-pankreatischen Ursprungs unterscheiden (Bank et al., 1994). Nach Operationen wie der Billroth II-Magenresektion ist die Beurteilung der Ergebnisse sehr schwierig. Die veränderte Anatomie bewirkt eine Herabsetzung der Integrität, die für eine ungestörte Ausschüttung der Hormone unabdingbar ist. Daneben kann keine Aussage über die sekretorische Leistung von Volumen und Bikarbonat getroffen werden (Lankisch et al., 1982).

Bei der chronischen Pankreatitis beträgt die Sensitivität bis 90% und beim Pankreaskarzinom bis 79% (Kayasseh et al., 1980; Lankisch et al., 1982).

1.5.2.2. NBT-PABA-Test

Der NBT-PABA-Test ist ein einfaches, nicht-invasives Testverfahren der Pankreasfunktion. Er wird vor allem dort angewendet, wo keine Möglichkeit besteht, aufwendige Untersuchungsmethoden durchzuführen. Des Weiteren kann er als Verlaufskontrolle bei der Therapie der Pankreasinsuffizienz dienen (Lankisch et al., 1982).

NBT-PABA (N-benzoyl-L-tyrosyl-PABA) ist ein synthetisch hergestelltes Protein. Bei Anwesenheit von Chymotrypsin wird es im Dünndarm gespalten, resorbiert und erscheint dann als PABA im Urin. Gesammelt wird der Urin in der Regel 6 Stunden. Die ausgeschiedene Menge an PABA (in Prozent ausgedrückt) reflektiert die Aktivität von Chymotrypsin und dient als Index für die exokrinen Pankreassekretion (Lankisch et al., 1982, Kayasseh et al., 1980). Bei der Pankreasinsuffizienz resultiert ein verminderte

Ausscheidung von PABA. Als untere Normgrenze wird 50% der Menge an eingenommenem PABA angegeben (Kayasseh et al., 1980).

Eingeschränkt wird der Wert des Tests bei Gabe von gewissen Medikamenten. Hier stehen vor allem Antibiotika und Sulfonamide im Vordergrund, da diese mit dem PABA interferieren und somit 1-3 Tage vor dem Test abgesetzt werden müssen. Außerdem verfälscht eine unvollständige Urinsammlung das Testergebnis (Kayasseh et al., 1980).

Überdies werden falsch-positive Ergebnisse bei Lebererkrankungen, vorangegangenen gastrointestinalen Operationen, Dünndarmerkrankungen und Diabetes mellitus beobachtet (Bank et al., 1994)

Die Sensitivität wird zwischen 58% und 90% (Lankisch et al., 1982; Kataoka et al., 1999; Bank et al., 1994) angegeben.

Die Spezifität beträgt 93% (Lankisch et al., 1982).

1.5.2.3. Bestimmung des Enzymgehaltes im Stuhl

Lange Zeit wurde die Bestimmung des Chymotrypsin im Stuhl als indirektes Verfahren in der Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz gebraucht. Ein niedriger Gehalt an Chymotrypsin ist verdächtig auf eine exokrine Pankreasinsuffizienz (Bank et al., 1994). Abhängig ist die Konzentration der Stuhlenzyme von der exokrinen Pankreassekretion sowie von der Inaktivierung der Enzyme während der Magen-Darm-Passage (Kayasseh et al., 1980).

Die Sensitivität beträgt zwischen 72% und 90%, wobei schwere exokrine Pankreasinsuffizienzen mit 85% erkannt werden, leichte bis moderate jedoch nur zu 49% diagnostiziert werden (Bank et al., 1994)

Falsch-abnormale Werte werden bei nicht-pankreatischen Krankheiten in bis zu 29% entdeckt. Diese finden sich nach Billroth II-Operationen, bei der einheimischen Sprue, bei obstruktiven Erkrankungen des Gallengangsystems, sowie bei sehr kachektischen Patienten. Allerdings konnte der Test bei Kindern im Rahmen einer zystischen Fibrose zum Nachweis einer exokrinen Pankreasinsuffizienz angewendet werden (Lankisch et al., 1982).

1.5.2.4. Bestimmung des Enzymgehaltes in Blut und Urin

Die radioimmunologischen Bestimmung von Trypsin hat in der Diagnose der fortgeschrittenen exokrinen Pankreasinsuffizienz eine Bedeutung. Dies liegt daran, dass das Pankreas das einzige Organ ist, das dieses Hormon produziert. Somit sinkt der Serum-Trypsinspiegel bei der schweren Pankreasinsuffizienz. Vor allem bei Verlaufskontrollen scheint die Bestimmung des Trypsin-Wertes einen Sinn zu haben, da bei Fortschreiten der Erkrankung die Enzymwerte weiter sinken (Bank et al., 1994). Allerdings beträgt die Sensitivität im Rahmen der Pankreasinsuffizienz nur 33% bis 65%. Vor allem bei Patienten ohne Steatorrhoe ist der Test unzuverlässig (Bank et al., 1994).

Erhöhte Trypsinspiegel finden sich bei der akuten Pankreatitis, bei der akuten Exazerbation der chronischen Pankreatitis, bei der chronischen Niereninsuffizienz und beim Vorhandensein von Pankreaszysten mit Hyperamylasämien (Lankisch et al., 1982).

Die Bestimmung von Serum-Lipase und Serum-Amylase sowie Urin-Amylase eignet sich nicht zur Diagnosestellung der chronischen Pankreatitis, sind aber sehr nützlich bei der Diagnostik der akuten und bei der chronisch-rezidivierenden Pankreatitis, da die Erkrankungen eine Steigerung der Enzymkonzentration zeigen (Kayasseh et al., 1980).

1.5.2.5. Digestive Kapazität der Fette, Proteine und Stärke

Die Bestimmung der digestiven Kapazität ist eine aufwendige Untersuchungsmethode und umfasst mehrere Verfahren. Hierzu zählen die mikroskopische Stuhluntersuchung, die Bestimmung der Fettausscheidung im Stuhl sowie die Durchführung von Toleranztestes (Kayasseh et al., 1980).

Die histologische Untersuchung des Stuhls vermag Fleischfasern, Neutralfette und gespaltene Fette darzustellen als einen Hinweis für eine Malabsorption, jedoch kann über die Ursache keine Aussage getroffen werden (Lankisch et al., 1982).

Die Stuhlfettagusscheidung, die in der Norm mit 5-7 g/24 std. angegeben wird, kann bei erhöhten Werten eine Steatorrhoe sicher nachweisen. Eine Steatorrhoe ist aber erst bei einer deutlichen Einschränkung der Lipasesekretion auf 10-15% der Norm zu erwarten.

In diesem Fall ist die Steatorrhoe eine Spät diagnose der chronischen Pankreasinsuffizienz.

Insgesamt sind die Tests der digestiven Kapazität relativ unspezifisch und wenig brauchbar (Kayasseh et al., 1980).

2. Material und Methode

Die im Folgenden beschriebene Studie wurde als monozentrische prospektive Untersuchung im Medizinischen Zentrum für Radiologie in der Abteilung für Strahlendiagnostik der Philipps-Universität Marburg in Zusammenarbeit mit dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin, Schwerpunkt Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, an 35 Patienten und 17 Probanden durchgeführt.

2.1. Studienziel:

In der Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz existieren derzeit zwei Standarduntersuchungen; zum einen die ERCP, die die morphologischen Veränderungen des Pankreas darstellt und zum anderen der Sekretin-Cholecystokinin-Test, der die exokrine und hydrokinetische Funktion des Pankreas analysiert.

Ziel dieser Studie war es, zu prüfen, ob es möglich ist, mit der MRCP unter Sekretinstimulation eine Aussage sowohl über die morphologische als auch die funktionelle Struktur des Pankreas im Vergleich zum Sekretin-Cholecystokinin-Test machen zu können.

2.2. Untersuchungskollektiv

Die durchgeführte Studie wurden insgesamt 17 Probanden und 35 Patienten im Alter zwischen 20 und 80 Jahren eingeschlossen.

Bei 17 der Probanden und 35 Patienten wurde sowohl der Sekretin-Cholecystokinin-Test als auch die MRCP an jeweils zwei verschiedenen Tagen durchgeführt. Ein Proband wurde aufgrund eines Abbruchs während des Sekretin-Cholecystokinin-Test

ausgeschlossen. Zwei weitere Probanden nahmen nicht an der MRCP teil mussten deshalb ausgeschlossen werden.

Bei allen Patienten wurde während ihres stationären Aufenthaltes der Sekretin-Cholecystokinin-Test durchgeführt. Die Indikation zur Durchführung dieses Tests wurde vom zuständigen Oberarzt der Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, beim Verdacht einer exokrinen Pankreasinsuffizienz gestellt.

Die Patienten und Probanden gaben daraufhin nach eingehender Aufklärung ihre schriftliche Einverständniserklärung zur Durchführung des Sekretin-Cholecystokinin-Tests und der MRCP vor der Untersuchung.

2.3. Ein- und Ausschlusskriterien

2.3.1. Einschlusskriterien

Die Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie bei den Probanden war einerseits das Alter über 18 Jahre, andererseits, dass keine Pankreaspathologie bekannt war.

Patienten, welche in die Studie eingeschlossen werden sollten, mussten ebenfalls über 18 Jahre alt sein. Beide Gruppen mussten die schriftliche Einverständniserklärung gegeben haben.

2.3.2. Ausschlusskriterien

Patienten und Probanden, bei denen der Sekretin-Cholecystokinin-Test nicht oder unvollständig durchgeführt wurde, wurden von der Studie ausgeschlossen. Ebenso konnten Patienten, die aufgrund einer Klaustrophobie oder anderen Erkrankungen wie die Adipositas per magna nicht im MRT untersucht werden konnten, nicht an der Studie teilnehmen.

Kontraindikationen für das MRT wie eine auffällige Metallanamnese verhinderten ebenfalls die erfolgreiche Aufnahme in die Studie.

Des Weiteren war die nachgewiesene akute Pankreatitis oder andere akute Erkrankungen ein Ausschlusskriterium.

2.4. Aufklärung und Aufnahme in die Studie

Am Tag vor der geplanten Durchführung wurden die Patienten und Probanden eingehend über mögliche Risiken und Nutzen der Studie informiert. Nach ihrem freiwilligen schriftlichen Einverständnis und Einhaltung der Bedenkzeit konnten die Patienten und Probanden an der Studie teilnehmen.

2.5. Untersuchungs- und Studienablauf

Zunächst wurde der Sekretin-Cholecystokinin-Test (SCT) bei allen Patienten und Probanden im nüchternen Zustand durchgeführt.

Nachdem der SCT erfolgreich beendet worden war, wurde mit einem Mindestabstand von 24 Stunden die MR-Hydrometrie durchgeführt. Grundvoraussetzung hierbei war ebenfalls, dass die Patienten mindestens 3 Stunden nüchtern waren.

2.5.1. Sekretin-Cholecystokinin-Test

Zunächst wurde eine dreilumige Sonde in den Magen und Duodenum platziert. Diese Sonde bestand aus zwei Absaugkanälen für Magen- und Duodenuminhalt sowie einem Perfusionskanal für einen nicht-absorbierbaren Marker (Polyethylenglykol (PEG) 4000).

Des Weiteren befand sich am Anfang und am Ende der in dem Duodenum gelegenen Teil der Sonde je ein Ballon.

Unter Durchleuchtung wurde dabei darauf geachtet, dass die Sondenspitze die duodenojejunale Flexur nicht überschritt. War die korrekte Lage erreicht, wurden die Ballons aufgeblasen. Diese doppelte Ballon-Technik verhindert den Einstrom des Magensaftes ins Duodenum sowie ein Herausfließen des Pankreassaftes aus dem Duodenum.

Der nun beginnende Test wurde in drei Phasen unterteilt. Die erste Phase war die sogenannte Vorlaufphase. Dabei wurde der Marker PEG mit einer Geschwindigkeit von 120 ml/min in einer Konzentration von 2g/L in das Duodenum perfundiert. Gleichzeitig wurde der Duodenal- und Magensaft über eine Stunde alle 15 Minuten abgesaugt und der Duodenalsaft auf Eis gesammelt, während der Magensaft verworfen wurde. Dies geschah, um das gemessene Volumen mit dem möglichen Verlust von Pankreassäften an den Ballons vorbei in den Magen oder ins Jejunum zu korrigieren und später in die Auswertung von den einzelnen Fraktionen mit eingehen zu lassen. Andersherum sollte das Sammeln des Magensaftes verhindern, dass sich Magen- und Duodenalsaft vermischen und damit zu verfälschten Ergebnissen führen.

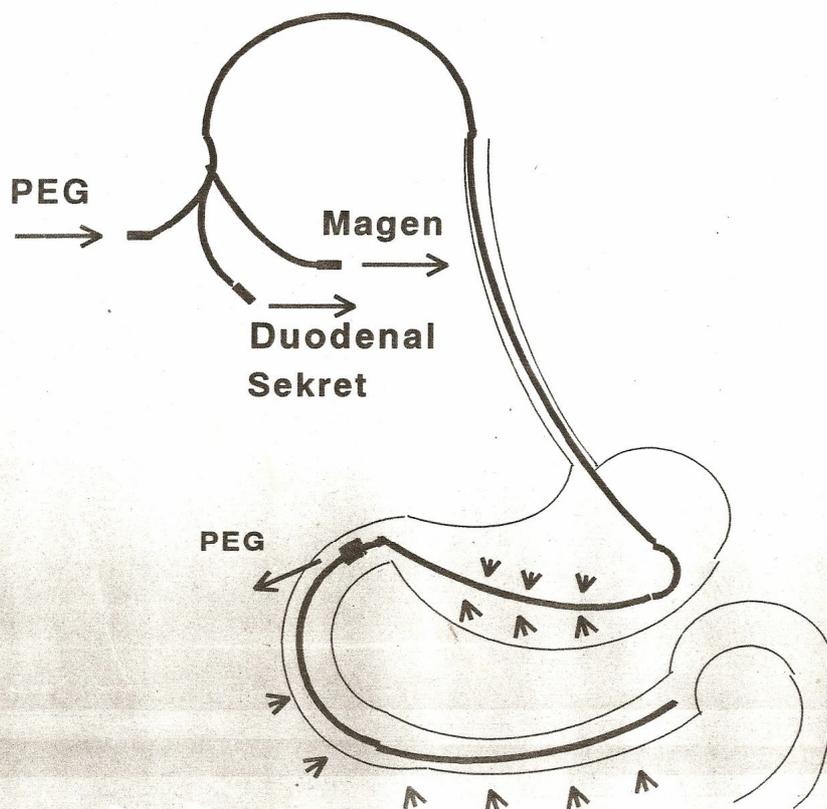
Die zweite Phase begann mit einer Stimulation des Pankreas mit Sekretin (Secrelux, Goldharm). Dies wurde mit einer Konzentration von 1 IE Sekretin/kg Körpergewicht als Bolus injiziert. Danach wurde der Magensaft und Duodenalsaft ebenfalls über eine Stunde in 4 Fraktionen alle 15 Minuten abgesaugt. Auch hierbei verwarf man den Magensaft, während der Duodenalsaft wiederum auf Eis gesammelt wurde. In dieser Phase wurde die hydrokinetische Funktion des exokrinen Pankreas anhand des Volumens und des Bikarbonatgehalts gemessen.

In der dritten Phase erfolgte unter Stimulation mit Sekretin (1 IE/kg KG/h) und Cholecystokinin(25 ng/kg KG/h) als Bolus das Sammeln des Duodenalsaftes alle 15 Minuten auf Eis und das Verwerfen des Magensaftes über eine Stunde. In dieser Phase wurde im gesammelten Duodenalsekret die ekbolische Funktion (Lipase und Amylase) des Pankreas gemessen.

Am Ende erfolgte die Auswertung von Bikarbonat und der Enzymkonzentration anhand des korrigierten intraduodenalen Volumens mittels des perfundierten Markers(Marker-Recovery). Die Werte wurden nicht auf die sogenannten basalen Werte bezogen, sondern wurden als Absolutwerte ausgewertet. Angegeben wurden sie dann als AUC (**A**rea **U**nder the secretory **C**urve). In Tabelle 2.1 werden die Normwerte für Volumen, Bikarbonat, Lipase und Amylase angegeben.

Die beiden Hormone Sekretin und Cholecystokinin wirken nicht spezifisch nur auf eine Funktion des Pankreas, sondern besitzen synergistisch eine hydrokinetisch-ekbolische Funktion. Allerdings steht beim Sekretin die hydrokinetische, beim Cholecystokinin dagegen die ekbolische Funktion im Vordergrund.

Sekretin-Pankreozymin-Test



1. 4 Vorläufe a 15 min: Markerperfusion (PEG)
2. 4 Fraktionen a 15 min: Sekretin 1 IE/kg im Bolus
3. 4 Fraktionen a 15 min: Sekretin 1 x 5/3 IE/kg/h +
Cerulein 25 ng x 5/3 /kg/h in NaCl

Abb.2.1: Versuchsaufbau des Sekretin-Cholezystokinin-Test

Tab 2.1: Normwerte von Volumen, Bikarbonat, Lipase und Amylase

	Normwerte	Stimulation mit	
Volumen	186 ml/h	Sekretin	1. Stunde
Bikarbonat	15mmol/h	Sekretin	1. Stunde
Lipase	560 x10 ³ U/h	Sekretin und Cerulein	2. Stunde
Amylase	14 x 10 ³ U/h	Sekretin und Cerulein	2. Stunde

2.5.2 Die MRCP

2.5.2.1. Die Vorbereitung

Zunächst wurde den Patienten und Probanden ein intavenöser Zugang gelegt. Daraufhin wurden sie in Rückenlage in dem Kernspintomographen (1,0 Tesla-Magnetom IMPACT EXPERT der Firma Siemens AG) mit einem kommerziell erhältlichen Gradientensystem mit einer minimalen Gradientenanstiegszeit von 1200 Millisekunden und einer maximalen Gradientenstärke von 20 mT/m gelagert. Zur Messung wurde die Body-array-Spule angelegt.

2.5.2.2. Die Messung

Die MRCP-Untersuchung gliedert sich in zwei Abschnitte:

Zunächst erfolgte die erste Messung als T2 gewichtete coronare single-shot turbo-spin-echo-Sequenz (TSE) (TR/TE/FA= 2800ms/1100ms/150°) mit einer Schichtdicke von 65 Millimeter und einem field of view (FoV) von 240 x 250 mm. Die räumliche Auflösung in der Ebene betrug 1,00 x 0,94 mm. Die Matrix hatte eine Größe von 240 x 256, die Voxeltiefe der Messungen betrug 65 mm. Die Aquisitionszeit betrug 7 Sekunden und erfolgte in Apnoe.

Daran schloss sich eine transversale native half-fourier acquisition single-shot turbo-spin-echo-Sequenz (HASTE) (TR/TE/FA= 10,9ms/87ms/150°) an. Die Messung beinhaltete 13 Schichten von je 5 mm Schichtdicke. Die Dauer der Aquisitionszeit betrug 18 Sekunden und wurden ebenfalls in Apnoe durchgeführt.

Entsprechend der ersten Untersuchung wurde nun erneut die fettsupprimierte single-shot turbo-spin-echo-Sequenz durchgeführt. Damit wurde die korrekte Lage der zu untersuchenden Ebene noch einmal kontrolliert. Nach dieser Messung applizierte man nun das Sekretin (Secrelux, Goldham, Deutschland) in einer Konzentration von einer Einheit Sekretin pro Kilogramm Körpergewicht als Bolus. Unmittelbar danach wurde im Abstand von 30 Sekunden nun hintereinander 19 dynamische Untersuchungen durchgeführt. Die Aquisitionszeit jeder einzelnen Untersuchung betrug 7 Sekunden und wurde in Atemanhaltetechnik ausgeführt. Auch diese Untersuchungen führten wir analog zur ersten und dritten Untersuchung in fettsupremierter T2 gewichteter single-shot turbo-spin-echo-Sequenz (TR/TE/FA= 2800ms/1100ms/150°) durch. Die Schichtdicke maß 65 mm, das field of view betrug 240 x 240 mm. Die räumliche Auflösung betrug 1,00 x 0,94 mm und hatte eine Voxeltiefe von 65 mm. Die Matrix hatte eine Größe von 240 x 256. Insgesamt wurden 240 Echos in einem Abstand von 9,2 ms gemessen.

Die flüssigkeitsgefüllten Organsysteme, vor allem der Pankreasgang und das Duodenum stellten sich hell vor einem dunklen Hintergrund aufgrund der starken T2-Gewichtung dar.

2.5.2.3 Die Auswertung

Die Auswertung des Untersuchungsmaterials erfolgte in mehreren Schritten.

Auswertbarkeit

Zuerst wurden die Messungen von zwei Radiologen separat und geblindet durchgesehen und nach ihrer diagnostischen Auswertbarkeit beurteilt. Hierbei spielten Lage der Messungen mit Vollständigkeit der Darstellung des Pankreasgangsystems und der Flüssigkeit im Doudenum die größte Rolle.

Befundung der Morphologie des MR-Ductogramms

Dabei wurde die Morphologie des Gangsystems beurteilt. Dabei achteten wir zum einen auf den maximalen Durchmesser des Pankreasganges und zum anderen auf Stenosen, Strikturen, Pseudozysten oder anderen Gangerweiterungen. Nun wurden die Messungen nach der Cambridge-Klassifikation eingeteilt:

Grad 0: normal

Grad 1: irregulärer Kaliber des Pankreasganges

Grad 2: Dilatation, Stenose, Fülldefekte und/oder Pseudozysten des Gangsystems

Algorithmus der Hydrographie

Die Bilder wurden dann mit einem speziell für die Hydrometrie entwickelten Histogramm-Algorithmus (ImageLab, MeVis, Bremen, Germany) berechnet. Die Software befand sich auf einer Indigo2-Workstation (Silicon Graphics, Mountain View, Californien). So konnte die quantitative Zunahme der Doudenalflüssigkeit in einem bestimmten Zeitintervall $Q_f(t)$ nach folgender Gleichung berechnet werden:

$Q_f(t) = [\sum_i I \times N_i(t)]/N$, wobei: $Q_f(t)$ = Intensität der duodenalen Füllung

I = Signalintensität der Pixel

N_i = die Anzahl der Pixel mit der Intensität I

$\sum_i I$ = die Summe aller Intensitäten I

N = gesamte Summe aller Pixel

Die Differenz zwischen dem Volumen zu jedem beliebigen Zeitpunkt ($t > 0$ s.) und dem Startvolumen ($t = 0$ s.) wurde mit der folgenden Gleichung bestimmt: $\Delta Q_f(t) = Q_f(t) - Q_f(t=0)$.

Die Formel $\Delta Q_f(t)$ bezeichnet somit die berechnete Änderung der Quantität der Duodenalfüllung in einem bestimmten Zeitintervall.

Volumenberechnung

Um das Volumen der duodenalen Füllung zu berechnen, musste ein Umrechnungsfaktor (c) ermittelt werden. Dies geschah in einer Studie von J. Heverhagen anhand von zehn gesunden Probanden (Heverhagen et al., 2001). Diesen wurde eine Sonde ins Duodenum gelegt und anschließend eine MRCP durchgeführt. Über die Sonde wurde eine definierte Menge (95 ml) NaCl-Lösung in 5 ml Schritten infundiert und

anschließend der $\Delta Q_f(t)$ mit der aktuellen Zunahme des infundierten Volumens verglichen. Man berechneten daraufhin den Faktor c mit der Formel $c = \Delta Q_f(t)/V$. Der daraus resultierende Wert für c war 0,043 Grautönung/Pixel/Milliliter (Heverhagen et al, 2001).

Für die vorliegende Studie konnte somit das Volumen bei bekanntem $\Delta Q_f(t)$ und c mit der Formel $V = \Delta Q_f(t)/c$ berechnet werden.

3. Ergebnisse

Es wurden 35 Patienten und 17 Probanden nach ausführlichem Aufklärungsgespräch in die Studie aufgenommen. Sowohl der Sekretin-Cholecystokin-Test als auch die MRCP mit Sekretinstimulation wurden bei allen Patienten und Probanden vollständig durchgeführt.

3.1. Der Sekretin-Cholecystokin-Test

Nach Auswertung der einzelnen Parameter wurde die Pankreasfunktion der einzelnen Patienten klassifiziert. Als untere Normwertgrenze unseres Labors wurden dabei für das Volumen < 186 ml/h, Bikarbonat < 15 mmol/h für die hydrokinetische Funktion, für die Lipase < 560 KU/h und die Amylase < 14 KU/h für die ekbole Funktion angegeben. Die Klassifikation erfolgte in normale hydrokinetisch-ekbole Pankreasfunktion (Grad 0), die eingeschränkte Pankreasfunktion mit Restriktion von den ekbohlen oder hydrokinetischen Parametern (Grad 1) oder der vollständigen Pankreasfunktions-einschränkung mit Restriktion von den ekbohlen und hydrokinetischen Parametern (Grad 2) und/oder ein Lipase-Output von weniger als 10% der Norm (Grad 3).

Tabelle 3.1 zeigt die Klassifikation der Pankreasfunktion beim Sekretin-Cholezystokin-Test.

Wie die Tabelle zeigt, wurden 15 Patienten (42,9%) als normal klassifiziert. 9 Patienten (25,7%) zeigten eine eingeschränkte ekbole oder hydrokinetische Pankreasfunktion (Grad 1), wobei 2 Patienten (5,7%) eine hydrokinetische, 7 Patienten (20%) eine ekbole Einschränkung der Pankreasfunktion zeigten. Bei 11 Patienten (31,4%) wurde eine

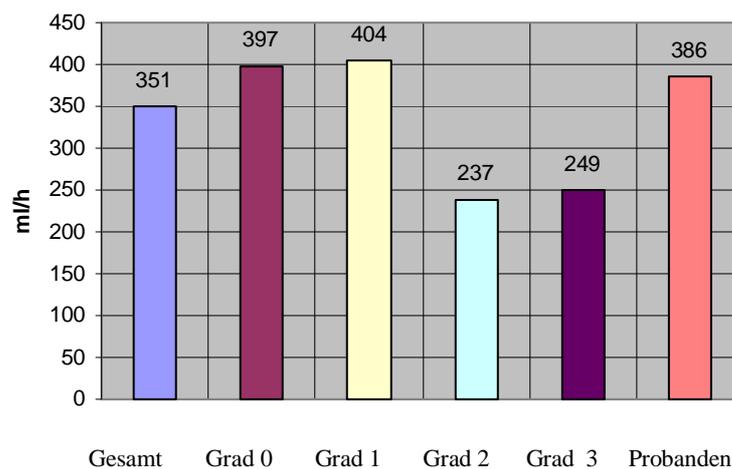
globale Pankreasinsuffizienz (Grad 2 und 3) diagnostiziert, wovon 4 Patienten (11,4%) in Grad 2, 7 Patienten (20%) in Grad 3 eingeteilt wurden.

Tabl. 3.1: Klassifikation der Pankreasfunktion beim Sekretin-Cholecystokinin-Test

Grad 0: normale Pankreasfunktion	15 Patienten
Grad 1: ekbole oder hydrokinetische Funktionseinschränkung	9 Patienten
Grad 2: ekbole und hydrokinetische Funktionseinschränkung,	4 Patienten
Grad 3: Lipase-Output <10%	7 Patienten

Der Test erreichte ein mittleres Gesamtvolumen von 351 +/- 157 ml/h für alle Patienten. Bei den normalen Patienten wurde ein mittleres Gesamtvolumen von 397 +/- 100 ml/h gemessen. Patienten mit einer ekbolen oder hydrokinetischen Funktionseinschränkung zeigten ein durchschnittliches Gesamtvolumen von 405 +/- 216 ml/h. Die Patienten mit einer Pankreasfunktionseinschränkung Grad 2 erreichten ein durchschnittliches Gesamtvolumen von 238 +/- 67 ml/h. Grad 3-Patienten hatten ein durchschnittliches Volumen von 249 +/- 146 ml/h.

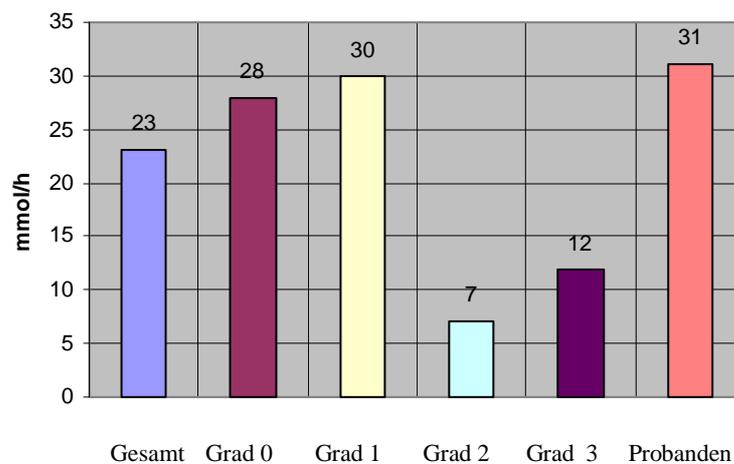
Abbildung 3.1: Durchschnittsvolumina der Probanden und Patienten nach Schweregradeinteilung im Sekretin-Cholezystokinin-Test



Das Bikarbonat ergab bei allen Patienten ein Mittelwert von 23 +/- 14 mmol/h. Bei den gesunden Patienten wurde ein mittleres Bikarbonat von 28 +/- 10 mmol/h gemessen,

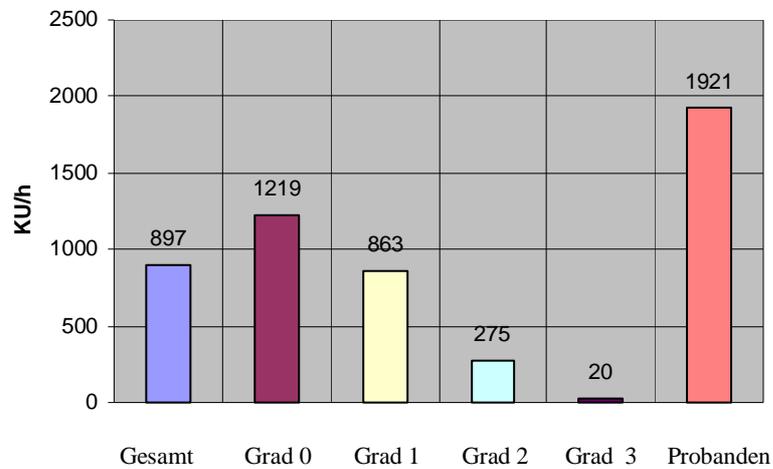
Patienten mit einer Funktionseinschränkung Grad 1 erreichten durchschnittlich 30 ± 15 mmol/h, Grad 2-Patienten kamen auf ein mittleres Bikarbonat im Pankreassaft von 7 ± 2 mmol/h. Patienten mit einer Grad –Schädigung erreichten 12 ± 12 mmol/h.

Abb. 3.2: Durchschnittskonzentration von Bikarbonat der Probanden und Patienten nach Schweregradeinteilung im Sekretin-Cholezystokinin-Test



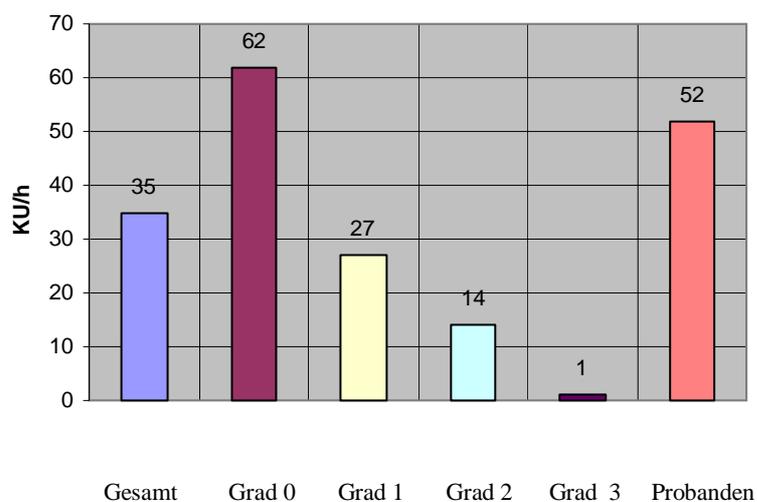
Bei den Enzymen wurde eine durchschnittliche Gesamtlipase von 897 ± 1117 KU/h bei allen Patienten erreicht, gesunde Patienten zeigten eine Durchschnittslipase von 1219 ± 1224 KU/h, Patienten mit eingeschränkter Funktion Grad 1 erreichten eine Lipase von 863 ± 937 KU/h, Patienten mit Grad 2 kamen auf eine mittlere Lipase von 274 ± 207 KU/h. Patienten mit einer Pankreasfunktionseinschränkung Grad 3 erreichten 20 ± 11 KU/h.

Abb. 3.3: Durchschnittskonzentration von der Lipase der Probanden und Patienten nach Schweregradeinteilung im Sekretin-Cholezystokinin-Test



Die Amylase zeigte bei allen Patienten eine durchschnittliche Konzentration von 35 +/- 75 KU/h, Patienten mit normaler Funktion erreichten 62 +/- 109 KU/h, bei Grad 1-Patienten ergab sich ein Mittelwert der Amylase von 27 +/- 18 KU/h, Patienten mit globaler Pankreasinsuffizienz kamen bei Grad 2 auf 14 +/- 12 KU/h und Grad 3 auf 1,3 +/- 0,5 KU/h.

Abb. 3.4: Durchschnittskonzentration von der Amylase der Probanden und Patienten nach Schweregradeinteilung im Sekretin-Cholezystokinin-Test



Die Probanden erreichten durchschnittlich ein Volumen von 386 +/- 192 ml/h, ein Bikarbonat von 31 +/- 15 mmol/h, eine Lipase von 1921 +/- 1225 KU/h und eine Amylase von 52 +/- 33 KU/h.

3.2. Die Magnetresonanz-Cholangiopankreatographie (MRCP)

Bei allen 35 Patienten und 17 Probanden wurde die MRCP erfolgreich durchgeführt. Nach Beurteilung der Abbildungsqualität erfolgte die Auswertung der einzelnen Untersuchungen vor und nach Sekretiongabe. Dabei unterteilte man die Untersuchung in zwei teile: als erstes wurde das MR-Pankreatogramm erstellt, dann erfolgte die Hydrometrie mit Beurteilung der duodenalen Füllung vor und nach Sekretiongabe.

3.2.1. MR-Pankreatogramm

Die Auswertung des MR-Pankreatogramms erfolgte nach der Cambridge-Klassifikation von zwei unabhängigen Untersuchern. Dabei wurde auf den Gangdurchmesser sowie auf Veränderungen wie z.B. Stenosen oder auch Pseudozysten geachtet. Die Patienten wurden wie folgt eingeteilt:

Grad 0: normal

Grad 1: irregulärer Kaliber des Pankreasganges

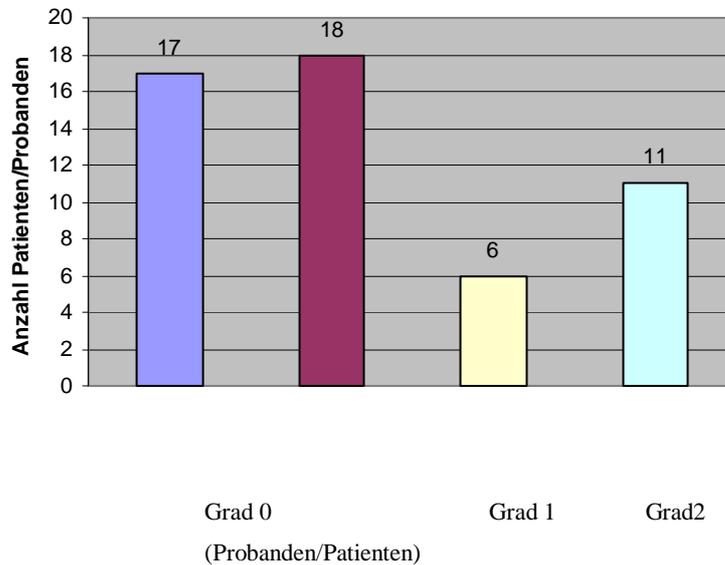
Grad 2: Dilatation, Stenose, Fülldefekte und/oder Pseudozysten des Gangsystems

In Tabelle 3.2 und Abb. 3.5 werden die Ergebnisse des MR-Pankreatogramms dargestellt:

Tabl. 3.2: Schweregradeinteilung der Probanden und Patienten im Mr-Pankreatogramm

Anzahl der Patienten/Probanden	35 Gesunde (18 Patienten 17 Probanden)	6 Patienten 0 Probanden	11 Patienten 0 Probanden
Grad-Einteilung	Grad 0	Grad 1	Grad 2

Abb.3.5: Schweregradeinteilung der Probanden und Patienten im Mr-Pankreatogramm



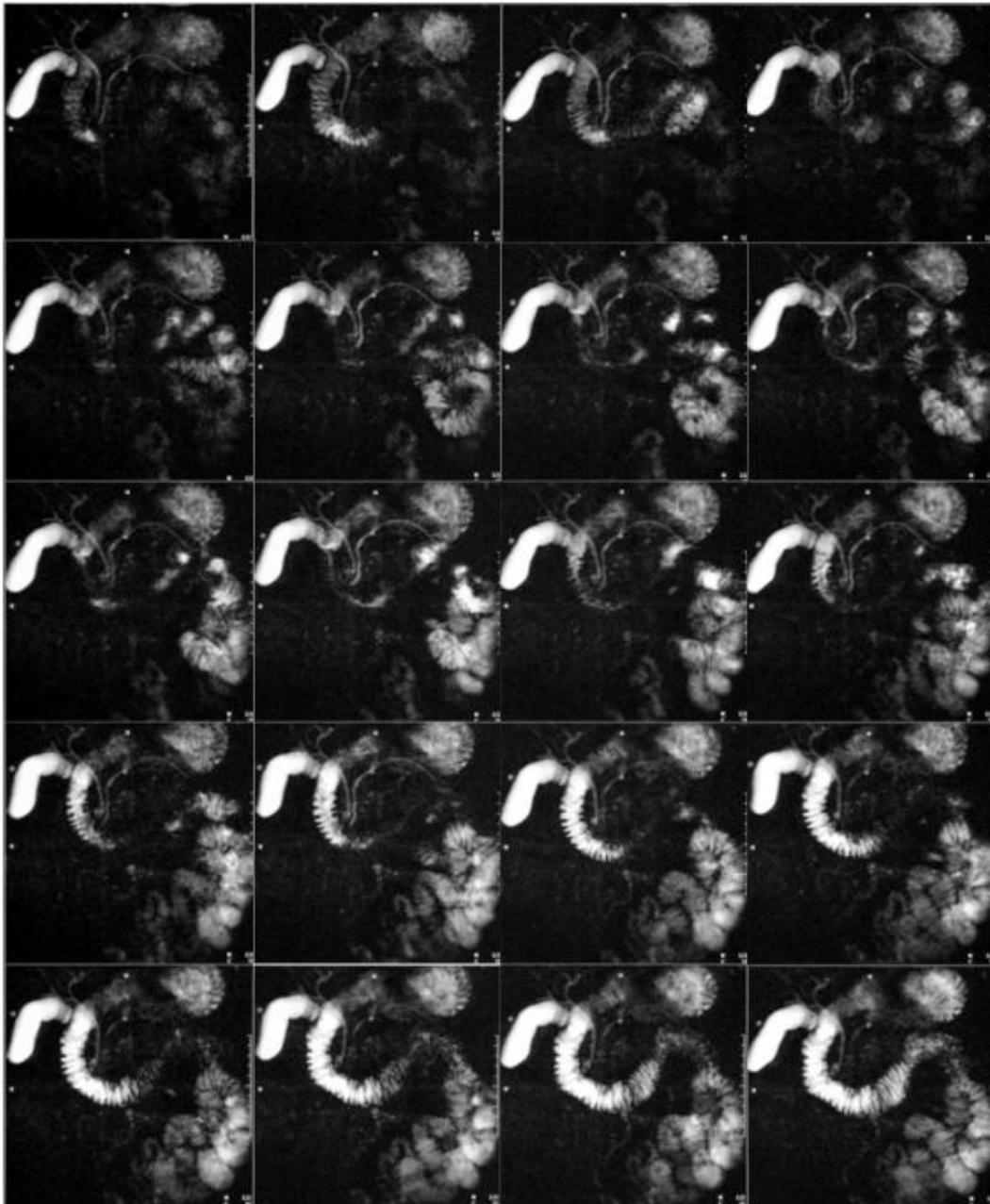
Alle Probanden zeigten ein normales MR-Pankreatogramm. Auch bei 18 (51,4%) der 35 Patienten wurden nach eingehender Untersuchung der Bilder keine Auffälligkeiten entdeckt und als normal eingestuft.

Einen irregulären Kaliber ohne sonstige Auffälligkeiten wurden bei insgesamt 6 Patienten (17%) gesehen und damit in eine milde Pankreasinsuffizienz (Grad 1) eingestuft.

Bei 11 Patienten zeigten sich starke Abweichungen, sie wurden als Grad 2 mit starker exokriner Pankreasinsuffizienz eingeteilt (Abb. 3.5).

In der Folge wird beispielhaft eine MR-Bildserie eines gesunden Probanden dargestellt. Man erkennt nach Sekretgabe eine deutliche duodenale Füllung und das Pankreasgangsystem.

Abb.3.6: MR-Pankreatogramm eines gesunden Probanden



3.2.2. MR-Hydrometrie

Nach Beurteilung des MR-Pankreatogramms und Einteilung in die verschiedenen Schweregrade erfolgte die Auswertung mittels des Histogramm-Algorithmus:

$$Q_f(t) = [\sum iI \times N_i(t)]/N$$

Die Differenz zwischen dem Volumen zu jedem beliebigen Zeitpunkt ($t > 0$ s.) und dem Startvolumen ($t = 0$ s.) wurde mit der folgenden Gleichung bestimmt: $\Delta Q_f(t) = Q_f(t) - Q_f(t=0)$.

Das Volumen konnte damit bei bekanntem $\Delta Q_f(t)$ zu jedem Zeitpunkt der Untersuchung und dem Umrechnungsfaktor c mit der Formel $V = \Delta Q_f(t)/c$ berechnet werden.

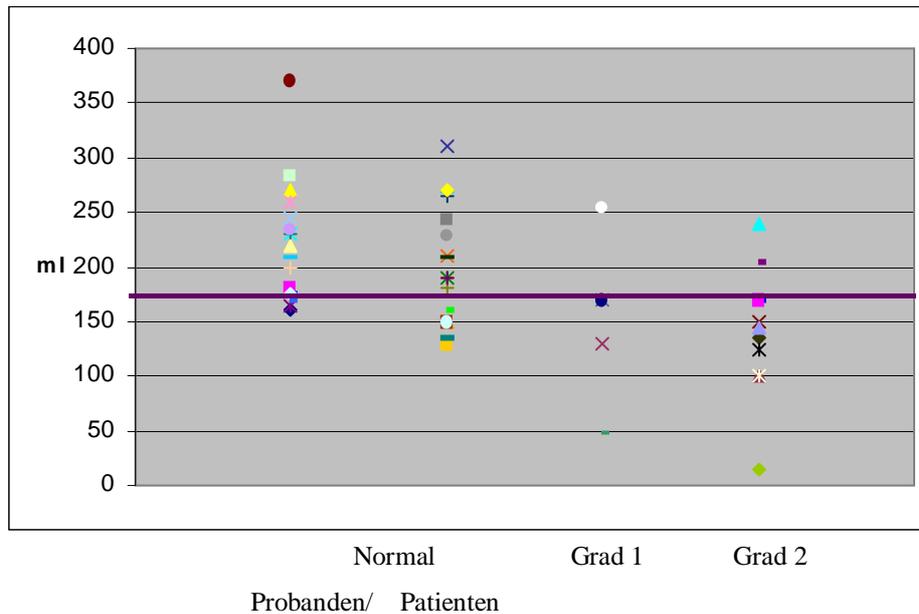
In der entstandenen Kurve konnte das maximale Volumen nach 10 Minuten der Untersuchung abgelesen werden.

Als untere Normgrenze wurde 175 ml/10 min. festgelegt. Unterhalb dieser Grenze sind die Volumina als auffällig zu bezeichnen und zeigen eine eingeschränkte Pankreasfunktion. Sicher pathologisch sind Volumina kleiner/gleich 100 ml/10 min.

Dabei ergab sich für die Probanden ein Mittelwert von 222 +/- 54 ml. Unterhalb der Normgrenze wurden 3 (17,6%) der 17 Probanden gemessen. Keiner der Probanden zeigte eine pathologische Hydrometrie.

Bei den Patienten ergab sich beim Gesamtvolumen ein Mittelwert von 175 +/- 64 ml. Unterhalb der Norm lagen insgesamt 20 (57,1%) der insgesamt 35 Patienten, wobei bei 4 Patienten (11,4%) eine pathologische Hydrometrie vorlag (Abb. 3.7).

Abb 3.7: MR-Hydrometrie von Probanden und Patienten im Vergleich mit dem MR-Pankreatogramm



In Bezug auf die Gradeinteilung des MR-Pankreatogramms ergaben sich für die Patienten folgende Werte:

Für die 18 Patienten, die ein unauffälliges MR-Pankreatogramm hatten, wurde ein Mittelwert von 201 +/- 53 ml gemessen. Unterhalb der Norm lagen insgesamt 6 Patienten (33%), von denen allerdings keiner pathologisch gewertet wurde.

Patienten mit einer leichtgradigen Veränderung (Grad1) im MR-Pankreatogramm hatten einen Mittelwert von 152 +/- 67 ml. Hierbei lagen 5 (83,3%) der 6 Patienten unterhalb der Norm, einer (16,7%) davon wurde als sicher pathologisch eingestuft. Ein Patient lag oberhalb der Norm.

Bei Grad 2-Patienten waren 3 Patienten (27,2%) sicher pathologisch, insgesamt lagen 9 Patienten (81,8%) unterhalb der Norm. Für diese Gruppe ergab sich eine Mittelwertberechnung von 141 +/- 59 ml.

Somit zeigte die MR-Hydrometrie eine korrekte eingeschränkte oder pathologische Pankreasfunktion in 82,4% der Fälle im Vergleich zu den pathologischen Ergebnissen im MR-Pankreatogramms.

3.3. Korrelation zwischen MR-Pankreatogramm und dem Sekretin-Cholecystokinin-Test

Von den 15 Patienten, bei denen eine chronische Pankreatitis mit dem Sekretin-Cholecystokinin-Test ausgeschlossen werden konnte, konnten 14 Patienten durch das MR-Pankreatogramm aufgedeckt werden. Das macht eine Spezifität von 93,3%. Die Sensitivität des MR-Pankreatogramms wird mit 80% angegeben. Dabei waren 16 der 20 pathologischen SCT-Ergebnisse auch im MR-Pankreatogramm auffällig.

Wenn Unterschiede in einzelnen Gradeinteilungen gemacht werden, zeigt das MR-Pankreatogramm bei höhergradigen exokrinen Pankreasinsuffizienzen (Grad 2 und 3) eine Übereinstimmung von 81,8 %. Dabei hatten 9 der 11 Patienten eine übereinstimmende Gradeinteilung, zwei wurden als leichtgradige Pankreasinsuffizienz im MR-Pankreatogramm eingeteilt.

Patienten mit einer Grad-1-Pankreasinsuffizienz zeigten ein deutlich schlechteres Ergebnis, nur 3 der insgesamt 9 Patienten (33,3%) zeigten im MR-Pankreatogramm ein übereinstimmendes Ergebnis im Vergleich zum SCT. 4 der Patienten wurden als normal eingestuft, 2 Patienten wurden als hochgradige Pankreasinsuffizienz diagnostiziert (Tabelle 3.3).

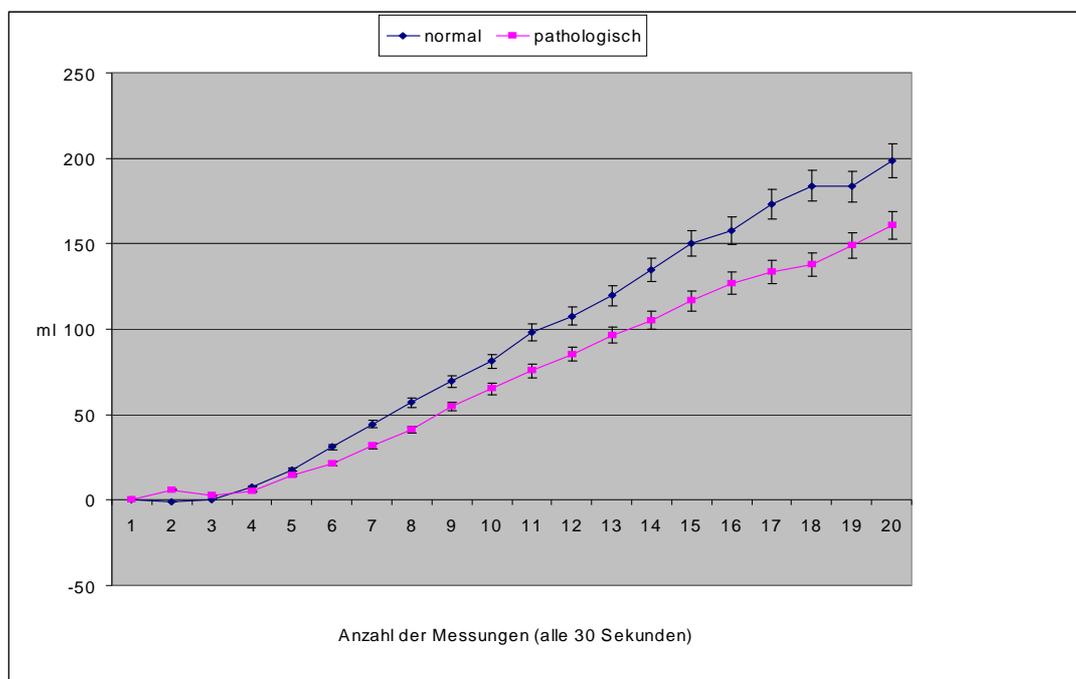
Tabelle 3.3: Korrelation von MR-Pankreatogramm und SCT

Klassifikation des MR Pankreatogramms	Grad 2	0	2	4	5
	Grad 1	1	3	0	2
	normal	14	4	0	0
		normal	Grad 1	Grad 2	Grad 3
		Klassifikation der Pankreasfunktion im SCT			

3.4. Korrelation der Hydrometrie mit dem SCT

Die MR-Hydrometrie ergab im Vergleich zum Sekretin-Cholezystokinin-Test bei Patienten mit normaler und eingeschränkter hydrokinetischer und/oder ekboler Pankreasfunktion eine Differenz (Abb. 3.8). Dabei wurde zunächst keine Unterschiede in der Schweregradeinteilung innerhalb der Gruppe der pankreasinsuffizienten Patienten im SCT gemacht.

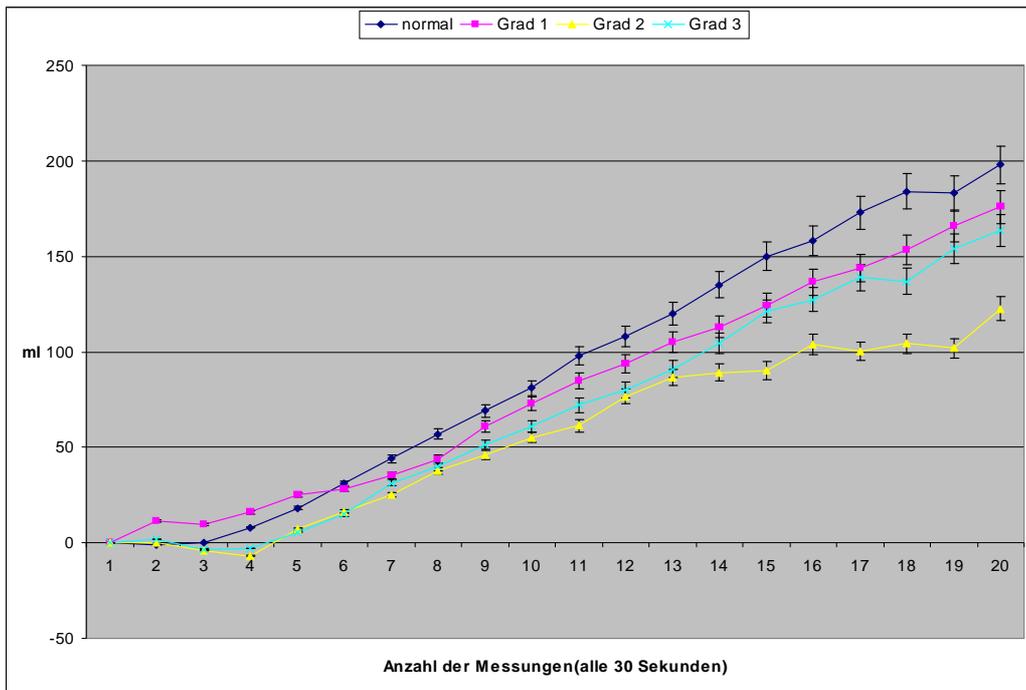
Abb. 3.8: Volumenentwicklung der MR-Hydrometrie von gesunden Patienten im Vergleich mit Patienten mit eingeschränkter Pankreasfunktion



Man erkannte dabei ein durchschnittlich erreichtes Volumen in der MR-Hydrometrie der gesunden Patienten von 198 +/- 58 ml, Patienten mit pathologischem SCT erreichten ein Volumen von 161 +/- 62 ml.

Nach Unterteilung in Grad 0 , Grad 1, Grad 2 und Grad 3 ergab sich folgende Abbildung:

Abb. 3.9: Volumenentwicklung der MR-Hydrometrie von gesunden Patienten im Vergleich mit Patienten mit leichter (Grad 1), schwerer (Grad 2) und Pankreasinsuffizienz mit einem Lipase-Output von weniger als 10% (Grad 3)



Dabei erreichten die Patienten mit normaler Pankreasfunktion ebenfalls wieder 198 +/- 58 ml, Patienten mit einer leichtgradigen Pankreasinsuffizienz (Grad1) kamen auf durchschnittlich 176 +/- 44 ml, bei Patienten mit einer hochgradigen Pankreasinsuffizienz (Grad 2) wurde 123 ml +/- 67 gemessen.

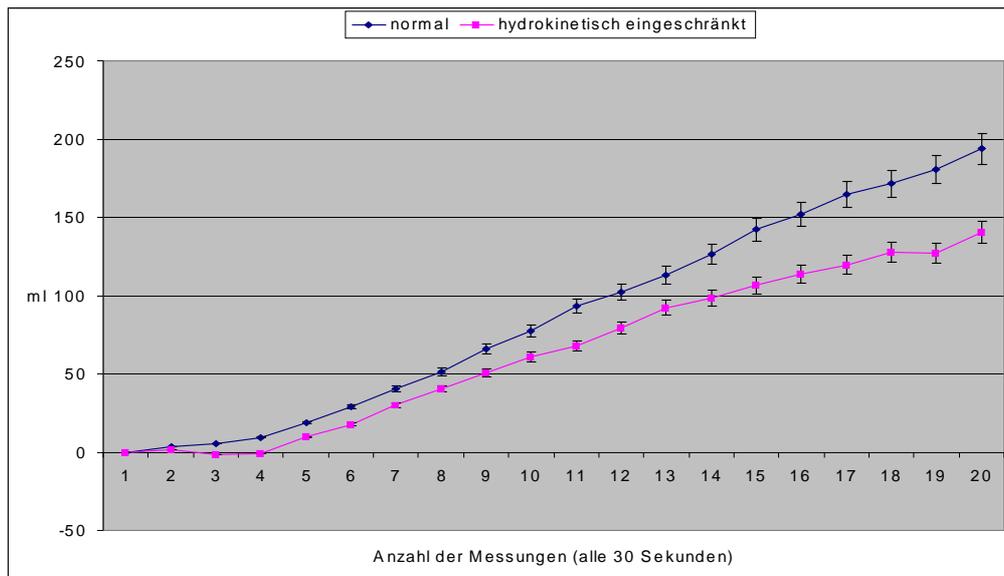
Hierbei sah man, dass je höhergradig die Funktionseinschränkung war, desto geringer war das durchschnittliche Volumen im MR-Hydrometrie.

Patienten, die einen Lipase-Output unterhalb der 10% Norm im SCT erreichten (Grad 3), kamen auf 163 +/- 77 ml. Dies erklärt sich dadurch, dass bei der Auswertung im Sekretin-Cholezystokinin-Test ausschließlich der Lipase-Output von unter 10% der Norm als Kriterium gesehen wurde. Hohe Volumina, die im SCT erreicht wurden, spielten bei der Einteilung in Grad 3 dabei keine Rolle.

Die nächste Frage, die wir uns stellten, war die, ob es einen Unterschied in der Korrelation zwischen hydrokinetischer Funktion und ekboler Funktion des Pankreas in der MR-Hydrometrie im Vergleich zum SCT gibt.

So wurde zunächst die hydrokinetische Funktion betrachtet:

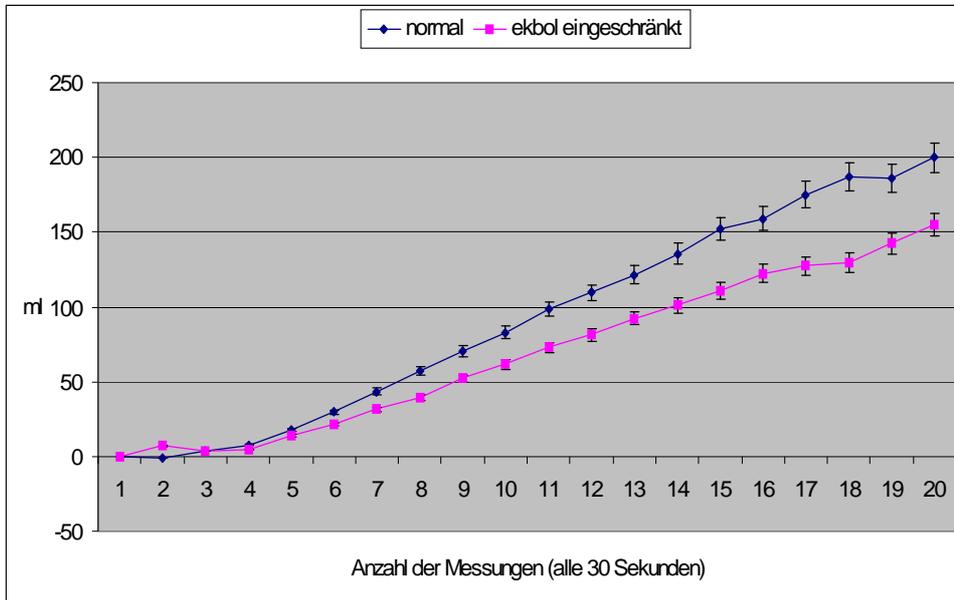
Abb. 3.10: Volumenentwicklung der MR-Hydrometrie von Patienten mit normaler und eingeschränkter hydrokinetischer Pankreasfunktion



Hierbei ergibt sich für die hydrokinetisch-gesunden Patienten ein Volumen im MRH von 194 +/- 55 ml, Patienten mit eingeschränkter hydrokinetischer Funktion erreichten im MRH 140 +/- 62 ml.

Die Betrachtung der ekbolen Funktion des Pankreas ergab folgende Abbildung:

Abb. 3.11: Volumenentwicklung der MR-Hydrometrie von Patienten mit normaler und eingeschränkter ekboler Pankreasfunktion



Dabei kamen die Patienten mit gesunder ekboler Funktion auf 200 +/-55 ml. Patienten, die eine leichte oder ausgeprägte ekbole Pankreasinsuffizienz hatten, ergab die MR-Hydrometrie ein Volumen von 155 +/- 62 ml.

Tabl. 3.4.: Korrelation von MR-Hydrometrie und SCT

Einteil. der MR-Hydrometrie	Pathol.	0	1	1	2
	Eingeschränkt	5	6	3	2
	normal	10	2	0	3
		normal	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Klassifikation der Pankreasfunktion im SCT					

Bei der Gradeinteilung der Patienten im SCT im Vergleich zur MR-Hydrometrie ergeben sich folgende Ergebnisse: Von den 15 Patienten ohne eine Pankreasinsuffizienz

zeigten 10 eine unauffällige Hydrometrie, 5 Patienten waren auffällig, keiner der Patienten zeigte eine pathologische MR-Hydrometrie. Dies entspricht einer Spezifität von 66%.

Bei den 20 Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz (Grad 1-3) kamen 5 Patienten auf eine normale Hydrometrie, 15 waren auffällig, wobei 4 davon als pathologisch gewertet wurden. Dies entspricht einer Sensitivität von 75%.

4. Diskussion

Der Sekretin-Cholezystokinin-Test als Funktionsanalyse der exokrinen Pankreasleistung hat die größte Aussagekraft über den Funktionszustand des Organs. Jedoch ist es nicht möglich, aus einem pathologischen Ausfall des Pankreas eine exakte Diagnose der Ursache einer bestimmten Pankreaserkrankung zu stellen. Die pathologischen Veränderungen mit Verminderung einzelner oder aller Parameter gibt einen Hinweis auf die Tatsache, dass durch einen bestimmten Krankheitsprozess die physiologische Organfunktion gestört ist. Dies kann auf Grundlage einer chronischen Pankreatitis beruhen, das durch seinen schleichenden Verlauf erst spät zu einer klinischen Allgemeinsymptomatik führen kann.

Jedoch steht bis heute kein alternatives Testverfahren in der Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz zur Verfügung, das eine gleich hohe Sensitivität und Spezifität wie der SCT aufweist. Eine mögliche Alternative kann die MRCP mit Sekretinstimulation werden.

Die seit Beginn der neunziger Jahre vorgestellten MRCP-Sequenzen beruhen auf der starken T2-Wichtung. Die MRCP ist ein nicht-invasives, bildgebendes Verfahren, das morphologische Veränderungen des biliären und pankreatischen Gangsystems darstellt. Man erreicht damit eine Darstellung von flüssigkeitsgefüllten Strukturen mit sehr langsamem Fluss. Somit lassen sich Gallen- und Pankreassekret als körpereigenes Kontrastmittel darstellen.

Die anfänglich entwickelten MRCP-Sequenzen stellten sich anfangs als unpraktikabel dar; in Mehrschusstechnik waren lange Untersuchungszeiten und hohe Anforderungen an den Patienten mit langen Atemstillständen bis zu 40 (!) Sekunden keine Seltenheit. Auch war die Bildqualität schlecht, eine Bildnachverarbeitung gab es noch nicht.

Durch die Entwicklung der sehr viel schnelleren Einzelschusstechniken, zu denen auch die unserer Studie vorliegenden TSE-Sequenz gehört, erreichte man sehr viel schnellere Akquisitionzeiten von 3-7 Sekunden. Die Folge davon war, dass sich lange Atempausen verkürzten und die damit verbundenen Bewegungsartefakte fast vollständig eliminiert wurden. Somit wurde diese Untersuchung für den Patienten leichter tolerierbar und zeichnet sich vor allem durch eine deutlich verbesserte Bildqualität aus.

Die Behandlung der exokrinen Pankreasinsuffizienz im Rahmen der chronischen Pankreatitis erfolgt meist sehr spät; dabei spielen in erster Linie vor allem die Schmerzen wichtige Rolle. Die Schmerzen können dabei durch mehrere Ursachen hervorgerufen werden. Zum einen werden kurze, charakteristische Pankreatitisschübe beobachtet, zum anderen kommt es durch Abflussbehinderung zu einer Druckerhöhung im Gangsystem. Andere Ursachen sind die Pseudozysten mit perifokaler Entzündung sowie die Einscheidung der Nervenbahnen durch den Entzündungsprozess (Amann, 1985).

Das Hauptaugenmerk der Therapie muss auf die Schmerzreduktion gelegt werden, die oft frustan erscheint. In der Anfangszeit muss darauf geachtet werden, dass eine exakte Diagnose gestellt wird und die abdominellen Beschwerden keine andere Ursache haben. Chronische Gastritiden, Ulzerationen des Magen-Darm-Traktes, Cholelithiasis oder auch Motilitätsstörungen des Darmes können ähnliche Schmerzsymptome haben.

Neben Schmerzmitteln werden vor allem orale Pankreasenzyme zur Schmerzreduktion angewandt. Diese helfen nicht nur die Verdauung zu regulieren, sondern sie können über einen Feedback-Mechanismus in die Stimulation des exokrinen Pankreas eingreifen. Durch die Enzyme wird die Ausschüttung von Cholecystokinin unterdrückt, welches zur Stimulation des exokrinen Pankreas benötigt wird. Singh und Toskes sind der Meinung, dass dadurch die Schmerzintensität verringert werden kann (Singh et al., 2003).

Aber es darf kein Zweifel bestehen, dass neben den genannten Optionen zur Schmerzreduktion auch ein interdisziplinäres Herangehen notwendig ist. Neben endoskopischen Untersuchungen sind auch chirurgische Interventionen bei frustrierender Schmerzbekämpfung notwendig (Singh et al., 2003).

Allerdings zeigen Studien, dass es bei Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz keinen Zusammenhang zwischen Schmerzstärke, morphologischen Veränderungen und exokriner Dysfunktion des Pankreas gibt (Malfertheiner et al., 1987).

4.1. Der Sekretin-Cholecystokinin-Test

Die Funktionsprüfung der Bauchspeicheldrüse mit einer standardisierten Hormonstimulation ermöglicht es, die exokrine Sekretionsleistung des Pankreas zu erfassen. Eine genaue Aussage lässt sich nur bei exakter Erfassung des gesamten während der Stimulationdauer sezernierten Duodenalsaftes machen. Die Verluste müssen anhand eines eingebrachten Markers bestimmt und mit in die anschließende Berechnung mit eingebracht werden.

Für die korrekte Bestimmung der Pankreassekretionsleistung benötigt man eine konstante und maximale Stimulation mit den Hormonen Cholecystokinin und Sekretin. Dies ermöglicht es, trotz der hohen Variationsbreite der Normalwerte eine Differenzierung leichter Pankreasstörungen zu diagnostizieren.

4.1.1. Ergebnisse der Patienten

Bei den 35 Patienten, bei denen der Verdacht auf eine exokrine Pankreasinsuffizienz gestellt wurde, zeigen 42,9% (15 Patienten) im Sekretin-Cholecystokinin-Test eine normale Funktion. Für diese Patienten kann eine exokrine Pankreasinsuffizienz ausgeschlossen werden. Bei den übrigen 57,1% (20 Patienten) wird eine Einschränkung der Pankreasfunktion festgestellt, wobei 25,7% in Grad 1 (9 Patienten), 11,4% in Grad 2 (4 Patienten) und 20% der Patienten (7 Patienten) in Grad 3 eingeteilt werden.

Beim Vergleich von Patienten ohne Pankreasinsuffizienz und den Probanden ergeben sich nur minimale Unterschiede. So liegen die Durchschnittswerte für Volumen und Amylase bei den Grad-0-Patienten leicht über denen der Probanden, anders wiederum sind die Werte für Bikarbonat bei den Probanden leicht höher. Deutlicher wird der Unterschied nur bei der Lipase, hier liegen die Ergebnisse der Probanden über 50% über denen der Patienten.

Anders sieht es aus im Vergleich mit den Patienten, die eine leichte Pankreasinsuffizienz haben. Diese Patienten haben in den hydrokinetischen Parametern

(Volumen und Bikarbonat) leicht höhere Werte als die Patienten ohne Pankreasinsuffizienz und die Probanden. Bei den ekbolen Parametern liegen Durchschnittswerte schon deutlich unter denen der anderen beiden Gruppen.

Dies liegt daran, dass sich in dieser Gruppe Patienten entweder mit einer Einschränkung im Bereich der ekbolen oder einer Einschränkung im Bereich der hydrokinetischen Pankreasfunktion befinden. Von den neun Patienten haben sieben Patienten eine ekbole exokrine Pankreasinsuffizienz mit einer normalen hydrokinetischen Funktion. Zwei Patienten haben in der Auswertung einen Volumenausstoß von 838 ml/h, bzw. 604 ml/h und liegen damit sogar deutlich über der Norm. In gleicher Weise sind auch bei diesen Patienten die Bikarbonatkonzentration erhöht. Nur zwei der Patienten mit leichter Pankreasinsuffizienz haben eine hydrokinetische Funktionseinschränkung.

Bei Patienten mit einer globalen Insuffizienz Grad 2 und Grad 3 liegen zwar im hydrokinetischen Bereich die Durchschnittsvolumina im Normalbereich, die Durchschnittswerte für das Bikarbonat liegen allerdings deutlich unter der Norm.

Allerdings sind die Ergebnisse der Patienten mit Grad 3 höher als die der Grad-2-Patienten. Dies erklärt sich aus der Tatsache, dass bei den Patienten mit Grad 3-Insuffizienz ausschließlich die Lipase betrachtet wird, Volumen und Bikarbonat keine Rolle spielen; somit sind normale Werte für Volumen und/oder Bikarbonat bei einzelnen Patienten durchaus denkbar.

Im ekbolen Bereich liegen dagegen die Durchschnittswerte unterhalb der Norm. Liegen bei den Patienten mit Grad 2-Einschränkung die Durchschnittswerte für Amylase noch im unteren Grenzbereich, sind die Werte für die Lipase deutlich unter der Norm.

Bei den Patienten mit Grad-3 sind beide ekbolen Werte deutlich erniedrigt.

4.1.2. Vorteile und Nachteile des SCT

In der Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz gehört der SCT neben der ERCP zu den Goldstandards. Er liefert hierfür den empfindlichsten Nachweis für die exokrine Funktionsstörung. Allerdings ist die Untersuchung auch teuer und aufwendig (Hauzer et al., 1980).

Forsmark ist der Meinung, dass zwar die Diagnostik mit der direkten hormonellen Stimulation am genauesten ist und damit dieser Test auch zum Goldstandard gehört. Er besitzt die höchste Sensitivität und kann auch exokrine Pankreasinsuffizienzen in

Frühstadien aufdecken. Er sagt aber auch, dass der SCT aufgrund des Legens der Duodenalsonde invasiv für den Patienten ist. Zudem bemerkt er, dass er routinemäßig nicht überall verfügbar ist und damit nur gastroenterologischen Zentren vorbehalten ist. Der gleichen Meinung ist auch Imamura. (Forsmark et al., 1995; Imamura et al., 1978). Auch für Robert H. Hawes ist der SCT nicht überall durchführbar. In einer Studie der American Gastroenterological Association Postgraduate Course von 1998 zeigt sich, dass nur 40 % der vorhandenen Gastroenterologen überhaupt in der Lage ist, den Test durchzuführen. Zudem bemängelt Hawes, dass der Test für den Patienten nicht gut zu tolerieren ist (Robert H. Hawes, 1999; Singh and Toskes, 2003).

Aufgrund des Zeitaufwandes mit Belastung für den Patienten ist man versucht, den Test entsprechend angenehmer für den Patienten zu gestalten. Eine Sedierung kann nicht stattfinden, da diese möglicherweise mit dem Test interferiert und es so zu Verfälschungen im Ergebnis kommen kann. Die Verkürzung der Sammelzeit ist eine weitere Möglichkeit, jedoch sind die Ergebnisse nicht ausreichend und so als Methode in der Diagnostik der chronischen Pankreatitis inadäquat (Draganov et al., 2004; Schibli et al., 2006).

Einfachere Tests, die die indirekte oder direkte Enzymaktivität messen, sind zwar einfach zu handhaben und nicht teuer, haben aber ihre Probleme mit der Reproduzierbarkeit. Auch ist die Sensitivität bei milden bis moderaten chronischen Pankreatitiden deutlich eingeschränkt (Pollack et al., 2006).

Die Gruppe um Kyung W. Noh ist der Meinung, dass Goldstandards wie die ERCP oder der SCT weniger ideal sind. Pankreasfunktionstests sind nur in speziellen Zentren durchführbar, sind sehr aufwendig und unangenehm für den Patienten. Nach ihrer Meinung ist das Sammeln von Pankreassaft im Rahmen einer endoskopischen Untersuchung zur Bestimmung der Interleukin-8-Konzentration in kurzer Zeit nach Sekretinstimulation leicht durchzuführen und vom Patienten gut zu tolerieren. Allerdings waren die Ergebnisse der IL-8-Konzentration im Pankreassaft mit einer Sensitivität von 61% und einer Spezifität von 95% nicht so gut, dass diese Testmöglichkeit andere Testverfahren, die nicht so belastend sind, abzulösen (Noh et al, 2006). Auch Raimundo et al sind der Meinung, dass der Sekretin-Cholezystokinin-Test als Goldstandard mit der höchsten Sensitivität und Spezifität in der Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz zu invasiv und zeitaufwendig ist. Sie versuchten, nach

Sekretion die Lipasekonzentration im Pankreassaft nach kurzer Sammelperiode von 10 Minuten zu ermitteln und fanden heraus, dass diese Testmöglichkeit eine signifikante Erniedrigung der Konzentration von der Lipase zeigt, jedoch in der Anwendung im klinischen Alltag nicht genau genug ist (Raimondo et al., 2003).

4.2. Sekretin-stimulierte MRCP

4.2.1. MR-Pankreatogramm: Ergebnisse der Patienten

Im MR-Pankreatogramm zeigen von den 35 Patienten, bei denen vorher klinisch der Verdacht auf eine exokrine Pankreasinsuffizienz gestellt wurde, insgesamt 18 (51,4%) ein normales Pankreatogramm, bei 17 Patienten (48,6%) werden Auffälligkeiten gefunden.

Davon werden bei 6 Patienten (17,1%) irreguläre Gangdurchmesser gefunden und diese somit in Grad 1 eingeteilt; die übrigen 11 Patienten (31,4%) haben stärkere Veränderungen und werden somit in Grad 2 eingeteilt.

Im Vergleich zwischen MR-Pankreatogramm und SCT zeigt sich, dass sich die Ergebnisse überwiegend überschneiden. Von den 15 Patienten, die im SCT ein normales Ergebnis erreichten, hatten 14 Patienten ein normales Pankreatogramm, nur einer zeigte leichte irreguläre Gangverhältnisse. Das macht eine Spezifität von 93,3%.

Von den insgesamt 20 pathologischen Testergebnissen des SCT zeigten hierzu im Vergleich das MR-Pankreatogramm 16 Patienten pathologische Veränderungen, 4 Patienten hatten ein normales Pankreatogramm. Dies entspricht einer Sensitivität von 80,0%.

In anderen vergleichenden Studien findet man ähnliche Ergebnisse. Takehara et al. berichten über eine Sensitivität von 70-92% bei Patienten mit chronischer Pankreatitis, die eine Gangdilatation, Gangobstruktion und/oder Füllungsdefekte aufweisen. Auch Soto et al. fanden eine Sensitivität von 92-100% (Takehara et al., 1994; Soto et al., 1995).

Bei genauerer Betrachtung fällt auf, dass bei dem Vergleich der beiden Testverfahren Unterschiede bestehen:

Die 11 Patienten (31,4%), die eine globale Insuffizienz des Pankreas (Grad 2 und 3) mit Einschränkung im hydrokinetischen und im ekbolen Bereich zeigen, werden alle im

MR-Pankreatogramm entdeckt. 9 (25,7%) der Patienten mit Globalinsuffizienz zeigen massive Veränderungen im Pankreas, bei zwei Patienten dagegen werden nur leichte Veränderungen gesehen, aber alle 11 Patienten (31,4%) sind eindeutig pathologisch.

Patienten mit einer milden exokrinen Pankreasinsuffizienz (Grad 1) zeigen im Vergleich jedoch ein anderes Bild: Von den neun Patienten im SCT werden 5 Patienten (14,3%) im MR-Pankreatogramm als pathologisch gesehen, von denen 3 Patienten (8,6%) milde Veränderungen im Gangsystem zeigen und damit in Grad 1 eingeteilt werden und 2 Patienten (5,7%) höhergradige Veränderungen (Grad 2) aufweisen. Dies entspricht einer Übereinstimmung von nur 55,6%. 4 der 9 Patienten (11,4%) werden als normal eingestuft.

Auch Bret und Reinhold berichten, dass bei ausgeprägteren exokrinen Pankreasinsuffizienzen die Diagnose durch Gangerweiterung und Strikturen schnell zu stellen ist; in den Anfängen der Erkrankung allerdings kann durch die nur minimalen Veränderungen an den Seitenästen des Gangsystems keine zweifelsfreie Diagnose gestellt werden (Bret et Reinhold, 1997).

4.2.2. MR-Hydrometrie: Ergebnisse der Patienten

In der MR-Hydrometrie wird nach Auswertung mittels des Histogramm-Algorithmus ($Q_f(t) = [\sum_{i=1}^n x_i \cdot N_i(t)]/N$) das Volumen für jeden einzelnen Patienten berechnet. Als untere Normgrenze wurde 175 ml/10 min gesetzt. Patienten mit Volumen oberhalb dieser Grenzen werden als normal eingestuft, Patienten, die darunter liegen, werden als auffällig eingestuft. Sicher pathologisch sind Werte der Patienten, die 100 ml/10 min und weniger betragen.

In der Studie zeigen von den 35 Patienten 15 (42,9%) eine normale MR-Hydrometrie. 20 der Patienten (57,1%) haben eine auffällige Hydrometrie, 4 dieser Untersuchungen (11,4%) sind sicher pathologisch.

Im Vergleich mit dem MR-Pankreatogramm zeigen sich von den 18 Grad 0-Patienten insgesamt 12 (66%) als unauffällig in der MR-Hydrometrie. 33% (6 Patienten) liegen unterhalb der Norm, werden damit als auffällig bezeichnet, obwohl im MR-Pankreatogramm kein Hinweis darauf besteht, dass bei diesen Patienten eine exokrine Pankreasinsuffizienz vorliegt. Keiner dieser Patienten ist sicher pathologisch.

Von den 17 Patienten, die ein pathologisches MR-Pankreatogramm (Grad 1 und 2) zeigen, waren 10 Patienten (58,8%) in der MR-Hydrometrie als auffällig zu bezeichnen, weitere 4 Patienten (23,5%) sind sicher pathologisch, die übrigen 3 Patienten (17,6%) zeigen eine normale MR-Hydrometrie.

In den Durchschnittswerten der MR-Hydrometrie zeigt sich, dass bei Patienten mit normalem MR-Pankreatogramm mit einem Mittelwert von 201 ml deutlich über den der Patienten mit leichter Pankreasveränderung, die einen Mittelwert von 152 ml aufweisen. Noch deutlicher wird es bei Patienten, die eine Grad-2 Veränderung aufweisen. Diese Patienten erreichen nur einen Durchschnittswert von 141 ml. Insgesamt zeigt der Vergleich von Hydrometrie und Pankreatogramm eine gute Übereinstimmung von 82,4% bei den pathologischen Ergebnissen.

Betrachtet man nun die Hydrometrie und den SCT im Vergleich, so fällt auf, dass von den 15 Patienten mit normalen SCT 5 Patienten einen auffällige Hydrometrie aufweisen. Somit entspricht die Spezifität 66% und liegt damit deutlich unter der des MR-Pankreatogramms.

Die Sensitivität liegt bei 75% und ist damit ebenfalls unter der des Pankreatogramms. Teilt man die Patienten in verschiedene Gradeinteilungen, so fällt auf, dass bei der Hydrometrie eine starke Streubreite gegeben ist, nur insgesamt 9 der 20 Patienten zeigen eine übereinstimmende Einteilung. Dies entspricht einer Übereinstimmung von nur 45%.

3 Patienten mit schwerster exokriner Pankreasinsuffizienz (Grad 3) zeigen sogar in der Hydrometrie eine Exkretion in das Duodenum von bis zu 255 ml, was weit im Normalbereich liegt.

Somit kann die Hydrometrie bei Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz eine normale Hydrometrie aufweisen.

Bei der Diskussion muss auch beachtet werden, in wie weit das MR-Pankreatogramm zusammen mit der MR-Hydrometrie sich auf das Gesamtergebnis auswirken. Hierbei fällt auf, dass durch den Einsatz der Hydrometrie weder Spezifität noch Sensitivität gesteigert wird. Keiner der 4 Patienten mit leichter exokriner Pankreasinsuffizienz, die in dem MR-Pankreatogramm als normal gewertet wurde, hat eine auffällige MR-Hydrometrie. Somit erfolgt auch keine Steigerung der Sensitivität. Darauf folgt die Frage, in wie weit sich nun die MR-Hydrometrie in der Diagnostik der exokrinen

Pankreasinsuffizienz durchsetzen wird. Da die Sensitivität von bei uns 80% nicht gesteigert wird, ist der vermehrte Einsatz von Untersucher und Computerauswertung bei der MR-Hydrometrie nicht gerechtfertigt.

4.2.3. Ergebnisse der Probanden

Alle 17 Probanden zeigen im SCT ein normales Testergebnis sowohl für den hydrokinetischen als auch für den ekbolen Bereich.

Auch im Bereich des MR-Pankreatogramms gibt es keine Auffälligkeiten. Es werden weder Gangunregelmässigkeiten noch sonstige Veränderungen am Pankreas gesehen.

Einzig in der Hydrometrie werden 3 der 17 Probanden zumindest als auffällig bezeichnet, keiner zeigt jedoch eine pathologische MR-Hydrometrie. Im Vergleich der Mittelwertberechnung zwischen den gesunden Patienten und den Probanden lagen die Probanden mit 222 ml/10 min etwas oberhalb der Patienten (201 ml/10 min).

Die Ergebnisse des Volumens im SCT liegen bei Patienten und Probanden deutlich höher. Das liegt daran, dass bei den Patienten und Probanden die Messzeit im SCT bei 60 Minuten liegt, bei der MR-Hydrometrie allerdings nur 10 Minuten. Des Weiteren kommt hinzu, dass es zu einem Verlust der Pankreasflüssigkeit in den Magen und den restlichen Darm erfolgt, was zu insgesamt niedrigeren Werten führt. Hier eine Blockade mit einem Ballon durchzuführen, der den Verlust der Pankreassäfte in Magen und Darm verhindert (wie bei dem SCT), könnte diesen Fehler eindämmen.

Allerdings wäre damit ein invasiver Eingriff am Patienten notwendig, was zu einer unnötigen Belastung des Patienten führt. Sind die zu erwartenden Ergebnisse so gut, dass solch eine Maßnahme so durchführbar ist? Wahrscheinlich nicht, da man ja versucht, möglichst von den invasiven Untersuchungsmethoden abzukommen.

4.2.4. Vorteile der MRCP mit Sekretinstimulation:

Die MRCP bietet als nicht invasives und damit wenig belastendes Verfahren mehrere Vorteile. Sie ist aufgrund der Verbesserung der Untersuchungstechnik schnell und ambulant durchführbar. Somit ist sie auch von den Patienten mit ungenügender Kooperation tolerabel.

Liegen pathologische Pankreasveränderungen vor, kann nach der MRCP auch ein natives MRT des Oberbauchs angeschlossen werden. Somit spielt die MRCP auch in der Diagnostik z.B. von Tumoren im Bereich der Bauchspeicheldrüse eine wichtige Rolle. Sittek et al. fanden heraus, dass das native MRT eine genaue Abgrenzung des Parenchyms sowie eine hervorragende Erkennung von pathologischen Veränderungen ermöglicht. Der Einsatz von Kontrastmitteln i.v. erhöht dabei den Kontrast von Tumor und Parenchym (Sittek et al., 1995).

Da sie nur wenige Kontraindikationen besitzt, ist die Einsatzmöglichkeit bei fast allen Patienten möglich. Kontraindikationen sind zum einen intracraniale Aneurysmaclips, zum anderen das Vorhandensein von einem Herzschrittmacher.

Bei einigen Patienten ist die Durchführbarkeit der Sondenuntersuchung wie bei dem Sekretin-Cholezystokinin-Test und der ERCP aufgrund von Vorerkrankungen nicht möglich. Dazu zählen ein erhöhtes Blutungsrisiko, Stenosen im oberen Verdauungstrakt, Duodenaldivertikel und Voroperationen, wie z.B. Billroth II oder die Magenresektion, bei denen die Papillenintubation (ERCP) nicht durchführbar ist. Diese Patienten können ohne weiteres der MRCP zugeführt werden (Hintze et al., 1997).

Die Darstellung von flüssigkeitsgefüllten Räumen in der MRCP, in unserem Fall von flüssigkeitsgefüllten Gangsystemen, sind gut dokumentiert. Unter physiologischen Bedingungen kann das Pankreasgangsystem nicht immer dargestellt werden. Jedoch sind die Darstellung von Strikturen oder irreguläre Gangkaliber ohne Gangdilatation eine Herausforderung für die MRCP in der Diagnostik der chronischen Pankreatitis. Matos et al. berichten in ihrer Studie von der positiven Effekt der Sekretingabe während der MRCP. Sekretin stimuliert den exokrinen Pankreas, um Flüssigkeit und Bikarbonat zu sezernieren. Diese Flüssigkeitssekretion bewirkt in ihrer Folge eine Erweiterung des gesamten Gangsystems, wodurch das Aufdecken von Gangpathologien erleichtert wird (Matos et al., 1997).

Ein weiterer Vorteil in der Diagnostik der chronischen Pankreatitis durch die Sekretin-stimulierte MRCP zeigt sich in der duodenalen Füllung. Bei Patienten mit der einer eingeschränkten Pankreassaftsekretion zeigt sich auch als indirektes Zeichen eine reduzierte duodenale Füllung (Matos et al., 1997).

Akisik et al. zeigten in ihrer Studie, dass vor allem nach Gabe von Sekretin die Unregelmäßigkeiten im Gangsystem durch das Sekretin-stimulierte MR-Pankreatogramm gut aufzudecken sind. Zudem ist die Untersuchung verwendbar in der qualitativen Evaluierung der exokrinen Pankreasinsuffizienz (Akisik et al., 2006).

Helmberger ist der Meinung, dass die diagnostische Wertigkeit beim nativ nicht darstellbaren Pankreasgang durch die Gabe von Sekretin deutlich zunimmt (Helmberger et al., 2000).

Neben der Erweiterung des Pankreasgangsystems mit seinen Seitenästen kann eine duodenale Füllung nach Sekretingabe im MR-Pankreatogramm beobachtet werden. Im Vergleich zu gesunden Probanden zeigte Matos et al., dass 10 Minuten nach Sekretingabe bei Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz eine reduzierte duodenalen Füllung beobachtet wird (Matos et al., 1998).

Takehara ist der Meinung, dass bei Weiterentwicklung und Optimierung der MRCP es zu einer Reduktion für die Indikation von invasiven Pankreatocholangiographien kommt (Takehara, 1996).

4.2.5. Nachteile der MRCP mit Sekretinstimulation

Die MRCP kann durch eine fehlerhafte Bildrekonstruktion (MIP= maximum-intensity-projection) in der Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz zu falschen Bildern führen. Hierbei können Pseudogangerweiterungen oder -strikturen dargestellt werden und hiermit eine falsche Diagnose die Folge sein. Desweiteren können Metallkörper wie z.B. chirurgische Clips zu einer Signalabnahme führen und eine Pseudoobstruktion hervorrufen (Irie et al., 2001).

Ein weiterer Nachteil der MRCP besteht in der physiologischen Bewegung des Darmes und der physiologischen Atembewegung. Man versucht, die Darmbewegung mit motilitätshemmenden Medikamenten einzuschränken und die Atembewegung durch Untersuchungen in Atemstillstand zu beschränken. Dadurch reduziert sich die Artefaktrate und die Aussagekraft der Untersuchung nimmt zu (Takehara, 1999; Becker et al., 1997).

Ein weiteres Problem der MRCP sind in der Enge der Gantry zu sehen. Hier sind vor allem bei Patienten, die an einer Klaustrophobie leiden, deutliche Einschränkungen zu sehen. Es besteht zwar die Möglichkeit der Sedierung, allerdings steigt damit die Gefahr

von Nebenwirkungen und die Anweisungen bezüglich der Atemkommandos können nicht befolgt werden. Damit wird die Aussagefähigkeit der Untersuchung eingeschränkt.

Eine Möglichkeit, dies zu umgehen, ist die Untersuchung in den offenen Magnetresonanztomographen durchzuführen.

In Einzelfällen wird über Übelkeit und Erbrechen nach der Injektion von Sekretin berichtet. Dies lässt sich aber durch eine langsame Gabe des Sekretins vermeiden (Gilliams et al., 2006).

4.3. Indikation für den SCT und der MRCP mit Sekretinstimulation

Aus den oben genannten diskutierten Vor- und Nachteilen von Sekretin-Cholezystokinin-Test und der MRP nach Sekretinstimulation kann eine Indikationsliste für die Untersuchungen erstellt werden.

Die Indikation für den SCT ist der Verdacht auf eine exokrine Pankreasinsuffizienz. Er ist nachweislich die beste Untersuchungsmethode und wird daher auch weiterhin als Goldstandard angesehen. Allerdings ist er aufgrund des hohen Personalaufwandes und des hohen zeitlichen Aufwandes eine Untersuchung, die auch wegen der hohen Kosten in nur wenigen Zentren in Deutschland durchgeführt werden kann. Zudem ist er invasiv und damit für den Patienten sehr belastend.

Im Gegensatz dazu gestattet der geringere Anspruch an Zeit und Personal bei der MRCP eine einfache und schnell durchzuführende Untersuchung. Die risikolose und wenig belastende Untersuchung ist mit nur wenigen Kontraindikationen behaftet. Sie bedarf nur wenig Vorbereitung für den Patienten und wird gut toleriert.

Für den Einsatz der MRCP mit Sekretinstimulation in der Diagnostik des pankreatischen Systems ergeben sich so folgende Schwerpunkte:

1. exokrine Pankreasdiagnostik in gastroenterologischen Zentren, in denen der SCT/ERCP nicht durchgeführt wird.
2. Vorhandensein von Kontraindikationen von ERCP bzw. SCT oder bei technisch nicht realisierbarer Papillenintubation (Blutungsrisiko, Z.n. Operationen (z.B.

Billroth II-Magenresektion, Hepatojejunostomie), Stenosen im oberen Verdauungstrakt, Duodenaldivertikel).

3. ungenügende Kooperationsfähigkeit des Patienten
4. in Ergänzung zum konventionellen abdominellen MRT in der Diagnostik von biliopankreatischen Gangpathologien
5. zur Abklärung zystischer Läsionen im Pankreas im Hinblick auf Lokalisation, Lagebeziehung zum Gangsystem und Konfiguration
6. eingeschränkt belastbare und mit herkömmlichen Verfahren nicht ausreichend untersuchbare Patienten.
7. zur präoperativen Diagnostik zur Determinierung chirurgischer Zugangswege (z.B. vor PTC, Hepatiko- /Choledochoduodenostomie)
8. zur Verlaufskontrollen nach Beseitigung von Flüssigkeitsstasen im Gangsystem

5. Zusammenfassung

Einleitung

In der Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz gibt es eine Vielzahl von diagnostischen Verfahren, die diese Erkrankung aufdecken kann. Die Goldstandards sind in der morphologischen Diagnostik die ERCP, in der funktionellen Diagnostik der Sekretin-Cholecystokinin-Test. Allerdings sind diese Diagnostikverfahren zeitaufwendig, teuer und für den Patienten belastend. So ist man versucht, Tests zu entwickeln, die eine hohe Aussagekraft bezüglich der Pankreasfunktion haben, für den Patienten nicht belastend sind und ubiquitär anzuwenden sind. Eines dieser Verfahren ist die MRCP, die zum einen die Möglichkeit besitzt, morphologische Auffälligkeiten aufzudecken, zum anderen funktionelle Aspekte durch die Sekretinstimulation zu beleuchten.

Ziel dieser Studie war es, zu prüfen, erstens die MRCP mit Sekretinstimulation im Vergleich zum Sekretin-Cholecystokinin-Test eine hohe Aussagekraft bezüglich der Morphologie und Funktionalität hat, zum anderen die Hydrometrie als Erweiterung der MRCP die Aussagekraft noch erhöht.

Methode

Die Studie wurde als monozentrische prospektive Untersuchung durchgeführt.

Es wurden bei insgesamt 35 Patienten mit Verdacht der exokrinen Pankreasinsuffizienz und bei 17 Probanden zunächst der Sekretin-Cholecystokinin-Test durchgeführt und ausgewertet.

Daran schloss sich mit einem Mindestabstand von 24 Stunden die MRCP mit Sekretinstimulation an. Die Messungen des MR-Pankreatogramms wurden nach der Cambridge-Klassifikation eingeteilt. Anschließend erfolgte die Berechnung der Hydrometrie anhand eines speziellen Histogramm-Algorithmus.

Ergebnisse

Von den 35 Patienten zeigten 15 ein normalen Sekretin-Cholecystokinin-Test. Ebenso lagen die Testergebnisse aller Probanden im Normbereich. 20 Patienten wiesen pathologische Testergebnisse auf, wobei 9 Patienten über eine leichtgradige Funktionseinschränkung (ekbol oder hydrokinetisch) verfügten, 4 Patienten über eine

schwere Funktionseinschränkung (ekbol und hydrokinetisch) und 7 Patienten über einen Lipase-Output unter 10 % zeigten.

Bei dem MR-Pankreatogramm konnten von den 35 Patienten nach der Cambrigde-Klassifikation 18 Patienten eine normale MRCP erreichen, die anderen 17 zeigten auffällige Untersuchungsergebnisse. So wurde 6 Patienten eine leichte Funktionseinschränkung diagnostiziert, die übrigen 11 waren allesamt hochpathologisch.

Die Hydrometrie zeigte insgesamt 15 normale Untersuchungsergebnisse, 4 Patienten zeigten eine sicher pathologisches Ergebnis, die übrigen 16 waren auffällig.

Beim Vergleich von Sekretin-Cholecystokinin-Test und MR-Pankreatogramm lag die Sensitivität bei 80%, die Spezifität bei 93.3%. Korreliert man den Sekretin-Cholecystokinintest mit der MR-Hydrometrie so kommt man auf eine Sensitivität von 75% und Spezifität von 66%. Werden MR-Pankreatogramm und MR-Hydrometrie zusammengenommen, so ergibt sich keine Verbesserung der gewonnenen Ergebnisse.

Diskussion

In dieser Studie zeigten von den 20 Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz, die im Sekretin-Cholecystokinin-Test detektiert wurden, 16 Patienten ein auffälliges MR-Pankreatogramm. Das entspricht einer Sensitivität von 80% und stimmt mit den Ergebnissen von anderen Studien von 70-100% überein. Gerade die höhergradigen Pankreasinsuffizienzen werden zu 100% im MR-Pankreatogramm erkannt. Bei leichten Veränderungen jedoch zeigt sich Eingeschränktheit dieses Testverfahrens. Gerade mal 55,6% der Patienten stimmen bei dem MR-Pankreatogramm im Vergleich zum Sekretin-Cholecystokinin-Test überein.

Die MR-Hydrometrie schneidet im Vergleich zum MR-Pankreatogramm deutlich schlechter ab, die Sensitivität liegt hier bei 75%, die Spezifität sogar bei nur 66%.

Wird die MR-Hydrometrie mit dem MR-Pankreatogramm als Gesamtuntersuchung gesehen, fällt auf, dass weder Sensitivität noch Spezifität gesteigert werden. Somit ist sehr fraglich, ob sich die MR-Hydrometrie sich im klinischen Alltag durchsetzen wird, da der vermehrte Einsatz von Untersucher und Computerauswertung den Einsatz nicht rechtfertigt.

6. Literaturverzeichnis

Adamek HE, Weitz M, Breer H, Jakobs R, Schilling D; Riemann JF.
Value of Magnetic-Resonance Cholangio-Pankreatography (MRCP) after unsuccessful
Endoscopic-Retrograde Cholangio-Pancreatography (ERCP).
Endoscopy 1997; 29: 741-744

Ahn SS, Mantello MT, Jones KM, Mulkern RV, Melki PS, Higuchi N, Barnes PD
Rapid MR imaging of the pediatric brain using the fast spin-echo technique
AJNR 13: 1169-1169, 1992

Akisik MF, Sandrasegaran K, Aisen AA, Maglinte DDT, Sherman S, Lehman GA
Dynamic secretin-enhanced MR cholangiopancreatography
RadioGraphics 2006; 26: 665-677

Ammann R
Diagnose und Therapie der alkoholischen chronischen Pankreatitis. Eine kritische
Standortbestimmung
Schweiz. med. Wschr. 115, Suppl.19, 42-51 (1985)

Bank S, Chow KW
Diagnostic Tests in chronic pancreatitis
The Gastroenterologist, Vol2, No.3:224-232, 1994

Becker C, Grossholz M, Mentha G, de Peyer R, Terrier F
MR cholangiopancreatography: technique, potential indications, and diagnostic feature
of benign, postoperative, and malignant conditions
Eur Radiol. 7, 865-874 (1997)

Bolondi L, Gaiani S, Gullo L, Labo G.

Secretin administration induces a dilatation of main pancreatic duct.

Dig Dis Sic 1984; 24: 802-808

Bolondi L, Bassi SL, Gaiani S, Barbara L.

Sonography of chronic pancreatitis.

Radiologic Clinics of North America 1989; 27(4): 815-833

Bozkurt T, Braun U, Leferink S, Gilly G, Lux G.

Comparison of pancreatic morphology and exocrine functional impairment in patients with chronic pancreatitis.

Gut 1994; 35:1132-1136

Bret PM, Reinhold C, Taourel P, Guiband L, Atri M, Barkun AN

Pancreas divisum: evaluation with MR cholangiopancreatography

Radiology 1996; 199:99-103

Bret PM, Reinhold C

Magnetic resonance cholangiopancreatography

Endoscopy 1997; 29: 472-486

Cappeliez O, Delhaye M, Deviere J, Le Moine O, Metens Th, Nicaise N, Cremer M, Struyven J, Matos C

Chronic pancreatitis: evaluation of pancreatic exocrine function with MR pancreatography after secretin stimulation

Radiology 2000; 215: 358-364

Cavallini G, Rigo L, Bovo P, Brunori MP, Angelini GP, Vaona B, di Francesco V, Frulloni L, Cocco C, Perobelli L, Andreaus MC, Marcori M, Filippini M, Pederzoli P

Abnormal US response of main pancreatic duct after secretin stimulation in patients with acute pancreatitis of different etiology

J Clin Gastroenterol 18(4):298-330, 1994

Chan ACW, Chung SCS, Wyman A, Kwong KH, Enders KW, Lau JYW,
Lau WY, Lai CW, Sung JJY, Li AKC
Selective use of preoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography in
laparoscopic cholecystectomy
Gastrointestinal Endoscopy 43, 1:1-5, 1996

Cohen SA, Siegel JH, Kasmin FE.
Complications of diagnostic and therapeutic ERCP.
Abdom Imaging 1996; 21: 385-394

Cotton PB.
Progress report ERCP.
Gut 1977; 18: 316-341

Cotton PB, Denyer ME, Kreel L, Husband J, Meire HB, Lees W.
Comparative clinical impact of endoscopic pankreatography, grey-scale
ultrasonography, and computed tomography (EMI scanning) in pancreatic disease:
Preliminary report.
Gut 1978; 19: 679-684

Cotton PB, Lehman G, Vennes J.
Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at
consensus.
Gastrointestinal Endoscopy 1991; 37: 383-393

Cotton PB, Jowell PS, Baillie J
Spectrum of complications after diagnostic ERCP and effects of comorbidities
Gastrointest Endosc 40 (P): 18, 1994

Draganov P, George S, Toskes PP, Forsmark CE

Is a 15-minute collection of duodenal secretions after secretin stimulation sufficient to diagnose chronic pancreatitis?

Pancreas; Volume 28, No. 1, January 2004

Dreiling DA, Messer J.

The secretin story.

American Journal of Gastroenterology 1978, 70: 455-479

Elmas N

The role of diagnostic radiology in pancreatitis

Eur Journal of Radiology, 38: 120-132, 2001

Forsmark CE, Toskes PP

What does an abnormal pancreatogram mean?

Pancreatography Volume 5, No.1, January 1995

Friedburg H, Hennig J, Schumacher M

RARE-MR-Urographie: ein schnelles nicht-tomographisches Aufnahmeverfahren zur Darstellung der ableitenden Harnwege mittels magnetischer Kernresonanz

Radiologie 27: 45-47, 1987

Friedburg H, Hennig J, Frankenschmidt A

RARE-MR-Myelographie in der klinischen Routine. Erfahrung mit 175 Fällen

Fortschr. Röntgenstr. 146,5: 584-590, 1987

Geenen JE, Hogan WJ.

Endoscopic Access to Papilla of Vater.

Endoscopy 1980; 47-56

Gilliams AR, Kurzawinski T, Lees WR

Diagnosis of duct disruption and assessment of pancreatic leak with dynamic secretin-stimulated MR cholangiopancreatography

AJR 2006; 186: 499-506

Glaser J, Esser W, Holtmannspötter K.

Sonographische Darstellung des Pankreasganges vor und nach Sekretinstimulation: hilfreich in der Diagnose der chronischen Pankreatitis.

Ultraschall Med 1985; 6: 106-109

Glaser J, Högemann B, Krummenerl M, Schneider M, Hultsch E, van Husen N, Gerlach U.

Sonographic imaging of pancreatic duct.

Digestive diseases and Sciences 1987; 32(10): 1075-1081

Glaser J, Högemann B, Schneider M, Hultsch E, van Husen N, Gerlach U.

Significance of a sonographic secretin test in the diagnosis of pancreatic disease.

Scand J Gastroenterol 1989; 24: 179-185

Glaser J.

Bildgebende Diagnostik bei Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse.

Deutsche medizinische Wochenschrift 1990; 115: 1361-1367

Gosink BB, Leopold GR.

The dilated pancreatic duct: ultrasonic evaluation.

Radiology 1978; 126: 475-478

Gyr K, Agrawal NM, Felsenfeld O, Font RG

Comparative study of secretin and lundh tests

Digestive Diseases, Vol 20, No.6: 506-512, 1975

Hall-Craggs MA, Allen CM, Owen CM, Theis BA, Donald JJ, Paley M, Wilkinson ID, Chong WK, Hatfield ARW, Lees RW, Russell RCG.

MR cholangiography: clinical evaluation in 40 cases.

Radiology 1993; 189: 423-427

Hauzeur F, Radke R, Kröger W, Dummler W, Erdmann K

Exokrine Pankreasfunktion und endoskopische retrograde Pankreatographie: Eine Vergleichsuntersuchung

Dt. Z. Verdau.u. Stoffwechselkr Band 40 (1980) Heft 1

Hawes RH

Comparison of diagnostic modalities: EUS, ERCP, and fluid analysis

Gastrointestinal Endoscopy, Volume 49, No. 3, Part 2, 1999

Heinzerling J

Grundlagen; in: Handbuch der Magnetresonanztomographie, Stichnoth F.A..

Blackwell Wissenschaft, Berlin 1992

Helmberger H, Hellerhof K, Rüll Th, Brandt Ch, Gerhardt P

Funktionelle Mr-Pankreatikographie mit Sekretin- Intraindividuellem Vergleich von Abbildungsqualität und Diagnoserelevanz

Fortschr Röntgenstr 2000; 172:367-373

Hennig J, Nauert A, Friedburg H.

RARE (rapid acquisition with relaxation enhancement) imaging: A fast method for clinical MR.

Magn Res Med 1986; 3: 823-833

J.T. Heverhagen, D. Müller, A. Battmann, N. Ishaque, D. Böhm, M. Katschinski, H.J. Wagner, K.J. Klose.

MR Hydrometrie to assess exocrine function of the pancreas: initial results of noninvasive quantification of secretion

Radiology 2001; 218:61-67

Hintze RE, Adler A, Veltzke W, Abou-Rebyeh H, Hammerstingl R, Vogl T, Felix R.

Clinical significance of magnet resonance cholangiopancreatography (MRCP) compared to endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Endoscopy 1997; 29: 182-187

Holzknicht N, Gauger J, Helmberger T, Sackmann M, Reiser M.

Techniken und Anwendungen der MR- Pankreatikographie im Vergleich zur endoskopischen retrograden Pankreatikographie.

Radiologe 1996; 36: 427-434

Imamura K, Nakamura T, Miyazawa T, Abe Y, Kobayashi M, Takebe K, Toyota T

Oral administration of Chymotrypsin labile peptide for a new test of exocrine function (PFT) in comparison with Pancreozymin-secretin Test

American Journal Gastroenterology 69: 572-578, 1978

Irie H, Honda H, Kuroiwa T, Yoshimitsu K, Aibe H, Shinozaki K, Masuda K

Pitfalls in MR cholangiopancreatographic interpretation

RadioGraphics 2001; 21: 23-37

Kataoka K, Hosoda M, Yasuda H, Sakagami J, Kato M, Kashima K

Assessment of exocrine pancreatic dysfunction in chronic pancreatitis

Digestion; 60(suppl 1):86-92, 1999

Kayasseh L, Gyr N E.

Die Rolle der gastrointestinalen Hormone in der Steuerung des exokrinen Pankreas.

Hans Huber Verlag, Bern, Stuttgart, Wien; 1980

Kazner E, Claussen C

Computer- und Kernspintomographie intracranieller Tumoren

2. Auflage, Springer, Berlin 1988

Kitagawa M, Naruse S, Ishiguro H, Nakae Y, Kondo T, Hayakawa T

Evaluating exocrine function test for diagnosing chronic pancreatitis

Pancreas, Vol 15, No.4: 402-408, 1997

Lankisch PG

Progress report: exocrine pancreatic function tests

Gut 23: 777-798, 1982

Laubenberger J, Büchert M, Schneider B, Blum U, Hennig J, Langer M

Breath-hold projection magnetic resonance-cholangiopancreatography (MRCP): a new method für the examination of the bile and pancreatic duct

MRM 33:18-23 (1995)

Lauterbaaur PC

Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance

Nature 242: 190-191, 1973

Lee MG, Lee HJ, Kim MH, Lee SK, Ha HK, Auh YH

3-D Mr cholangiography: comparison with endoscopic retragrade cholangiopancreatography in various extrahepatic biliary diseases

Proceeding of the Society of Magnetic Resonanceand the European Society for Magnetic Resonance in medicine and biology

Nizza, Frankreich, August Volume 3: 19-25, 1995

Lindström E, Ihse I.

Dynamic CT scanning of pancreatic duct after secretin provocatin in pancreas divisum.

Digestive Diseases and Scienes 1990; 35(11): 1371-1376

Lindsell DRM.

Ultrasound imaging of pancreas and biliary tract.

Lancet 1990; 335: 390-393

Lissner J, Seiderer M

Klinische Kernspintomographie

Enke Verlag, Stuttgart: 2-3, 1990

Löser C, Fölsch UR.

Diagnostik der chronischen Pankreatitis.

Deutsche medizinische Wochenschrift 1996; 121: 243-247

Lowes RJ, Lees WR, Cotton PB.

Pancreatic duct dilatation after secretin stimulation in patients with pancreas divisum.

Pancreas 1989; 4(3): 371-374

Macaulay SE, Schulte SJ, Sekijima JH, Obregon RG, Simon HE, Rohrmann CA,
Freeny PC, Schmiedl UP.

Evaluation of a non-breath-hold MR Cholangiography technique.

Radiology 1995; 196: 227-232

Malfertheiner P, Maier W, Walliser A, Büchler M, Ditschuneit H

CT-Morphologie und exokrine Funktion bei chronischer Pankreatitis

Gastroenterologie 1983; 21: 729-735

Matos C, Metens Th, Deviere J, Nicaise N, Braude Ph, Yperen GV, Cremer M,
Struyven J

Pancreatic duct: morphology and functional evaluation with dynamic MR
pancreatography after secretin stimulation

Radiology 1997; 203: 435-441

Matos C, Deviere J, Cremer M, Nicaise N, Struyven J, Metens T
Acinar filling during secretin-stimulated MR pancreatography
AJR 1998; 171: 165-169

Morimoto K, Shimoi M, Shirakawa T, Aoki Y, Choi S, Miyata Y, Hara K
Biliary obstruction: evaluation with three-dimensional MR-cholangiography
Radiology 183: 578-580, 1992

Nicaise N, Pellet O, Metens Th, Deviere J, Braude Ph, Struyven J, Matos C
Magnetic resonance cholangiopancreatography: interest of IV secretin administration in
the evaluation of pancreas ducts
Eur.Radiol. 8, 16-22 (1998)

Noh KW, Punkpapong S, Wallace MB, Woodward TA, Raimondo M
Do cytokine concentration in pancreatic juice predict the presence of pancreatic
disease?
Clinical Gastroenterology and Hepatology 2006; 4: 782-789

Pollack BJ, Grendell JH
Where have all the Dreiling tubes gone?
Am J Gastroenterol 2006; 101: 356-359

Raimondo M, Imoto M, DiMagno EP
Rapid endoscopic secretin stimulation test and discrimination of chronic pancreatitis
and pancreatic cancer from disease controls
Clinical Gastroenterology and Hepatology 2003; 1: 397-403

Rayford PL, Miller TA, Thompson JC.
Secretin, cholecystokinin and newer gastrointestinal hormones.
The New England Journal of Medicine 1976; 294(20): 1093-1101

Reinhold C, Guibaud L, Genin G, Bret P

MR cholangiopancreatography : comparison between two-dimensional fast spin-echo and three-dimensional gradient-echo pulse sequences

JMRI 4: 379-384, 1995

Reuther G, Kiefer B, Tuchmann A, Pesendorfer FX.

MR-Cholangiopankreatikographie als Einzelschussprojekt: Erfahrungen und Ergebnisse bei 200 Untersuchungen.

Fortschr Röntgenstr 1996; 165(6): 535-543

Robinson PJA, Sheridan MB.

Pancreatitis: computed tomography and magnetic resonance imaging.

European Radiology 2000; 10: 401-408

Rosien U, Layer P

Zystische Läsion des Pankreas

Med Klein 1999; 94: 377-385

Rothpeal A, Fragr D, Subramanian A, Bashist B, Baer J, Kay C, Cooke K, Raia C

MR urography: technique and application

Radiology 194: 125-130, 1995

Roy C, Beaujeux R, Saussine C, Jahn C, Rimmelin A, Jacqmin D

RARE MR urographie in the evaluation of ureterhydronephrosis

Radiology 185 (P): 210, 1992

Schibli S, Corey M, Gaskin KJ, Ellis L, Durie PR

Towards the ideal quantitative pancreatic function test: analysis of test variables that influence validity

Clinical Gastroenterology and Hepatology 2006; 4: 90-97

Schild HH

MRI made easy.

Schering AG, Berlin 1990

Semelka RC, Kroeker MA, Shoenut JP, Kroeker R, Yaffe CS, Micflikier AB

Pancreatic disease: Prospective comparison of CT, ERCP, and 1,5-T Mr imaging with dynamic gadolinium enhancement and fat suppression

Radiology, 1991; 181:785-791

Shimizu S, Katsumi H, Fujimoto S, Kawai K.

Diagnostic Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography.

Endoscopy 1999; 31(1): 74-79

Sigmund G, Stöver B, Zimmerhackl LB

RARE-MR-urography in the diagnosis of upper urinary tract malformations in children

Pediatr. Radiol. 21: 416-419, 1991

Singh VV, Toskes PP

Medical therapy for chronic pancreatitis pain

Current Gastroenterology Reports 2003, 5: 10-116

Sittek VH, Heuck AF, Fölsing Ch, Gieseke J, Reiser M

Statische und dynamische Kernspintomographie des Pankreas: Kontrastmittelkinetik des normalen Pankreasparenchyms bei Pankreaskarzinomen und chronischer Pankreatitis

Fortschr Röntgenstr 162,5 (1995) 396-403

Soto JA, Yucel EK, Barish MA, Chuttani R, Ferrucci JT.

MR Cholangiopancreatography after unsuccessful or incomplete ERCP.

Radiology 1996; 199: 91-98

Steinbrich W, Krestin GP

Kernspintomographie der Abdominal- und Beckenorgane. Einbindung in klinisch-
radiologische Untersuchungskonzepte

Springer-Verlag, 1990

Takehara Y, Ichijo K, Tooyama N, Kodaira N, Yamamoto H, Tatami M, Saito M,
Watahiki H, 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

Takehara Y

MR pancreatography: Technique and applications

Topics in Magnetic Resonance Imaging, Vol. 8, No 5, 1996

Takehara Y

Fast MR imaging for evaluating the pancreaticobiliary system

European Journal of Radiology 29 (1999) 211-232

Wallner BK, Schumacher KA, Weidenmaier W, Friedrich JM

Dilated biliary tract: evaluation with MR cholangiography with a T2-weighted contrast-
enhanced fast sequence

Radiology 1991; 181: 805-808

Weinstein DP, Weinstein BJ.

Ultrasonic demonstration of the pancreatic duct: An analysis of 41 cases.

Radiology 1979; 130: 729-734

Anhang

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine Akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg und an der Universität zu Köln waren die Damen und Herren:

Ahlers, Arnold, Aumüller, Barth, Basler, Bach, Baum, Bertalanffy, Beyer, Bien, Bolm, Çetin, Christiansen, Daut, Engel, Feuser, Fruhsdorfer, Gemsa, Geus, Görg, Görg, Gotzen, Gressner, Griss, Grzeschik, Habermehl, Happle, Hoffmann, Joseph, Karitzky, Kern, Klenk, Klose, Koehler, Koolman, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroll, Lange, Lauer, Lennarz, Leppek, Maisch, Moll, Müller, Neubauer, Oertel, Peter, Pfab, Remschmidt, Rothmund, Schachtschabel, Schäfer, Schneider, Schüffel, Schulz, Seifart, Seitz, Slenczka, Sommer, Steiniger, Sturm, Tauchert, Vestweber, Vohland, Voigt, v. Wichert, Westermann, Werner.

Danksagung:

In erster Linie möchte ich Herrn Prof. J.T. Heverhagen danken, der von Beginn an mit unglaublicher Ausdauer zu jeder Zeit mit Rat und Tat mit zur Seite stand. Für einen bis zum Schluss unermüdlichen Einsatz im Erklären physikalischer Zusammenhänge, ständige Hilfsbereitschaft beim Lösen scheinbar unlösbare Probleme und das zur Verfügung stellen seines Wissens möchte ich ihm zudem danken. Und ganz besonders möchte ich ihm danken dafür, dass er mich in der letzten Zeit dazu gebracht hat, die Doktorarbeit voll und ganz zu beenden!

Zudem möchte ich mich bei meiner Betreuerin Frau Doktor Anke Battmann bedanken, die mich bei den Messungen im MRT immer hilfsbereit unterstützte und wenn notwendig Fehler korrigierte.

Weiter bedanken möchte ich mich auch bei den Damen des Pankreaslabors, die mir die Patientendaten zur Auswertung überlassen haben und mir bei Fragen jederzeit geholfen haben.

Ich danke meiner Frau Haninah, die mir immer den Rücken frei gehalten hat, die mir unentwegt beim Korrekturlesen der Promotionsarbeit geholfen hat, die mich unermüdlich daran erinnerte, die Arbeit zu beenden und die mir den Grund geschenkt hat, warum sich dies alles lohnt: meinen Sohn Lais!

Zuletzt möchte ich auch meinen Eltern danken, die mir dieses Studium und diesen Beruf überhaupt ermöglichten, die immer und immer wieder nach den Fortschritten in der Doktorarbeit fragten und die im Korrekturlesen und Verbessern der Arbeit ein gehöriges Stück mitgeholfen haben.