

Aus der Klinik für Strahlendiagnostik
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

Analyse von morphologischen und funktionellen Parametern des Pankreas in Personen mit erhöhtem Risiko für ein familiäres Pankreaskarzinom

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

Dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von
Andrea Oppel
aus Greiz
Marburg, 2012

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 10.12.2012

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund

Referent: Prof. Dr. Dr. J. T. Heverhagen

1. Korreferent: Prof. Dr. V. Ellenrieder

GEWIDMET MEINER SCHWESTER

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	4
2	GRUNDLAGEN	6
2.1	Anatomie des Pankreas.....	6
2.2	Akute Pankreatitis.....	7
2.3	Chronische Pankreatitis.....	8
2.4	Pankreaskarzinom.....	9
2.5	Magnetresonanztomographie (MRT).....	13
2.5.1	Geschichtliche Entwicklung.....	13
2.5.2	Funktionsweise.....	14
2.5.3	Sequenzen.....	15
2.5.4	Bilddarstellung.....	16
2.5.5	Kontrastmittel.....	16
2.5.5.1	Gadolinium.....	16
2.5.5.2	Mangafodipir.....	17
2.5.5.3	Sekretin.....	18
2.5.6	MRT-Bildgebung des normalen Pankreas.....	18
2.5.7	MRT-Bildgebung des pathologischen Pankreas.....	19
2.5.8	Dynamische MRT.....	22
3	ZIELSETZUNG	25
4	PROBANDEN UND METHODEN	26
4.1	Probandenkollektiv.....	26
4.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	27
4.3	Studiencharakteristik.....	27
4.4	Untersuchungstechnik.....	27
4.5	Untersuchungsablauf.....	29
4.6	Standard-MRT-Protokoll.....	30
4.7	Größenbestimmung des Pankreas.....	31
4.7.1	Statistische Auswertung.....	32
4.8	Vergleich der Kontrastmittel.....	32

4.8.1	Datengewinnung und -verarbeitung.....	32
4.8.2	Berechnung SNR und CNR sowie statistische Auswertung.....	34
4.9	Dynamische kontrastmittelgestützte MRT.....	35
4.9.1	Grundprinzipien.....	35
4.9.2	Softwarevoraussetzungen.....	37
4.9.3	Datentransfer.....	37
4.9.4	Bildbearbeitung im DynaLab®.....	37
4.9.4.1	Perfusionsparameter.....	40
4.9.4.2	Statistische Auswertung.....	42
5	ERGEBNISSE	43
5.1	Morphometrie des Pankreas.....	43
5.1.1	Größenbestimmung des Pankreas nach Alter.....	43
5.1.2	Größenbestimmung des Pankreas nach Geschlecht.....	45
5.2	Verhalten der Kontrastmittel Gadolinium und Mangafodipir.....	46
5.2.1	Kontrastmittelanreicherung im Pankreas.....	47
5.2.2	Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR).....	48
5.2.3	Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (CNR).....	49
5.3	Dynamische kontrastmittelgestützte MRT des Pankreas.....	50
5.3.1	Signalintensitäts-Zeit-Kurven.....	51
5.3.2	Quantitative Auswertung der Kontrastmitteldynamik.....	55
5.3.3	TTP als Beispielparameter der Kontrastmittelkinetik.....	57
6	DISKUSSION	59
6.1	Morphometrie des Pankreas.....	60
6.2	Kontrastmittelverhalten.....	63
6.2.1	Kontrastmittelanreicherung im Pankreas.....	64
6.2.2	SNR und CNR.....	66
6.2.3	Schlussfolgerung.....	68
6.2.4	Grenzen dieses Arbeitsteils.....	70
6.3	Dynamische kontrastmittelgestützte MRT.....	70
6.3.1	Möglichkeiten der Perfusionsmessung des Pankreas.....	70
6.3.2	Rolle des Sekretins in der MRT-Bildgebung.....	73
6.3.3	Perfusionsmessung mithilfe kinetischer Parameter.....	73
6.3.4	Signalintensitäts-Zeit-Kurven.....	74

6.3.5	Perfusionsparameter.....	74
6.3.6	Fehlerbetrachtung.....	76
7	SCHLUSSFOLGERUNG.....	78
8	ZUSAMMENFASSUNG.....	80
9	LITERATURVERZEICHNIS.....	84
10	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	91
11	ANHANG.....	93

1 EINLEITUNG

Pankreaserkrankungen werden häufig erst spät erkannt, da sich ihre Diagnostik aufgrund einer spärlichen Symptomatik und der schlechten anatomischen Abbildbarkeit des Organs häufig als schwierig gestaltet. Pankreaserkrankungen gehen in fortgeschrittenen Stadien mit einer enormen Beeinträchtigung der Lebensqualität, Schmerzen und oftmals einer Lebenszeitverkürzung einher. Für eine effektive krankheitsspezifische Therapie ist eine Verbesserung der frühzeitigen Diagnosestellung notwendig.

Besonders das Pankreasadenokarzinom (kurz Pankreaskarzinom), die vierthäufigste Todesursache bei Krebspatienten, besitzt eine besonders ungünstige Prognose. Mit einer 5-Jahresüberlebensrate von nur 2 bis 10 % weist das Pankreaskarzinom derzeit die geringste Überlebenswahrscheinlichkeit aller Krebserkrankungen auf (1, 6, 12, 29, 35, 40, 49, 50). Auch bei dieser Erkrankung erfolgt die Diagnosestellung aus den oben genannten Gründen in der Regel spät. Daher ist beim Erstbefund ein hoher Anteil der Pankreaskarzinome bereits metastasiert, sodass eine kurative Therapie mittels Operation nur bei 10 bis 20 % der Patienten möglich ist (16, 45, 49, 50). Andere Therapiemöglichkeiten sind beim metastasierten Pankreaskarzinom begrenzt; effektive adjuvante Chemotherapiemaßnahmen fehlen bisher (17). Schwierigkeiten beim exakten Staging des Pankreaskarzinoms führen zu sinnlosen Operationen. Betroffene Patienten werden zusätzlich zu der schlechten Prognose ihrer Erkrankung noch durch das Operationsrisiko belastet.

Laut der S3-Leitlinien über das exokrine Pankreaskarzinom sollen Patienten mit Fernmetastasierung nicht mehr operiert werden, durch diese Maßnahme kein weiterer Überlebensvorteil erzielt werden kann. Daher hat das Staging bei der Konzeption der Therapie des Pankreaskarzinoms eine große Bedeutung (1). In diesem Zusammenhang bedeutet eine frühere und sichere Diagnosestellung, v. a. eine höhere Rate kurativer intendierter Resektionen und damit eine Verbesserung der Mortalitätsrate (15, 36, 49, 50).

Trotz zahlreicher Verbesserungen auf dem diagnostischen und therapeutischen Gebiet hat sich die Überlebensprognose von Patienten mit Pankreaskarzinomen in den letzten Jahren nicht wesentlich verbessert (29).

Medizinisch einsetzbare bildgebende Verfahren werden ständig weiterentwickelt und können somit exakter die Morphologie oder seit einiger Zeit auch die Funktion von Organen darstellen. Für die Diagnose von Pankreaserkrankungen werden heute eine Vielzahl von Verfahren eingesetzt, dazu gehören: konventioneller und endoskopischer Ultraschall (EUS), Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), endoskopische retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP), Positronenemissionstomographie (PET) und Laparoskopie. Aufgrund dieser zahlreichen neuen diagnostischen Möglichkeiten besteht die Gefahr, dass Patienten sich einer Vielzahl von Untersuchungen unterziehen müssen, ohne dass sich diese auf das Überleben auswirken. Diese in der Summe sehr zeitaufwändigen Untersuchungen sind für den Patienten oft belastend und verursachen zudem hohe Kosten.

Sinnvoll wäre der Einsatz eines einzigen bildgebenden Verfahrens zur Diagnosestellung und zum Staging. Ein solches Verfahren sollte Pankreaskarzinome in den verschiedenen Stadien mit größtmöglicher Sensitivität und Spezifität erkennen. Weiter sollte es möglichst wenig invasiv, nebenwirkungsarm, kostengünstig und zeitsparend sein. Eine exakte Diagnosestellung, die schnellstmöglich zu einer individuell auf den Patienten abgestimmten Therapie führt, dient immer dem Wohle des Patienten.

Bei der Etablierung eines solchen bildgebenden Verfahrens zur Diagnostik von Pankreaskarzinomen ist es unabdingbar, zunächst das Erscheinen des gesunden Organs mit dieser Methode zu analysieren. Verglichen mit dem physiologischen Zustand lassen sich Pathologien dann schnell und sicher erkennen. Diese Arbeit hat das Ziel, die Möglichkeiten der MRT-Diagnostik des normalen Pankreas zu untersuchen.

2 GRUNDLAGEN

2.1 Anatomie des Pankreas

Das Pankreas gehört zu den Speicheldrüsen. Er besteht aus zwei morphologisch und funktionell unterschiedlichen Anteilen. Der überwiegend exokrine Anteil ist für die Ausschüttung des Pankreassaftes verantwortlich. Das Sekret besteht hauptsächlich aus Bicarbonat und den Pankreasenzymen (z. B. Trypsinogen, Lipase, Amylase), die für die Verdauung unerlässlich sind. Die endokrine Funktion des Pankreas umfasst die Bildung von Hormonen, wie Insulin, Glukagon, Somatostatin oder pankreatisches Polypeptid.

Das Pankreas ist ein kapselloses Organ und vollständig von peripankreatischem und mesenterialem Fett umgeben. Es liegt retroperitoneal im Oberbauch auf Höhe des ersten und zweiten Lendenwirbelkörpers. Es krümmt sich leicht s-förmig zwischen Duodenum und Milzhilus. Die Länge des Pankreas variiert laut Literaturangaben von 12 bis 20 cm (4, 64). Das Gewicht liegt in etwa bei 65 bis 100 g (48, 64). Das Pankreas lässt sich in ein Caput pancreatis (Pankreaskopf) mit dem Processus uncinatus, einen Corpus pancreatis (Pankreaskörper) und eine Cauda pancreatis (Pankreasschwanz) unterteilen. Der 1 bis 3 mm lange Ductus pancreaticus durchzieht das Pankreas in seiner gesamten Länge. Der Gang besitzt eine glatte Begrenzung und verläuft ventral- oder kranialseitig (4, 64).

Mit zunehmendem Alter kommt es zu einer Abnahme der Parenchymbreite des Pankreas und zu interlobulären Fetteinlagerungen. Beides kann auch in Kombination auftreten und führt zu einer schlechteren Abgrenzbarkeit des Pankreas. Daneben bewirken fibrotische Umbauprozesse eine Bindegewebsvermehrung. Diese Veränderungen können sich auch auf das umgebende Fettgewebe ausweiten (24, 30).

Die arterielle Versorgung des Pankreas erfolgt über die Äste des Truncus coeliacus und der Arteria (A.) mesenterica superior, wobei alle Äste untereinander Anastomosen bilden. Dieses Phänomen ist insbesondere um den Pankreaskopf zu beobachten. Dieser erhält zum einen Blut aus den Arteriae (Aa.) supraduodenalis, die aus der A. hepatica entstammen. Weiterhin wird der Caput pancreatis durch die A. pancreaticoduodenalis superior versorgt. Diese Arterie geht aus der A. gastroduodenalis hervor, die ebenfalls ein Ast der A. hepatica communis ist. Die Aa. pancreaticoduodenales inferiores aus der A. mesenterica superior beteiligen sich ebenfalls an der Blutzufuhr des Pankreaskopfes. Direkt zum Pankreaskopf zieht die aus der A. splenica entspringende A. pancreatica dorsalis. Die A. pancreatica magna versorgt den Pankreasschwanz.

Hilfreich zur Beurteilung von tumorösen Absiedelungen ist die Kenntnis des venösen Systems. Zahlreiche kleine Venen des Corpus und der Cauda pancreaticus münden in der Vena (V.) lienalis. Am Pankreaskopf verlaufen die Venae (Vv.) pancreaticoduodenalis superior und inferior, die in die V. mesenterica superior bzw. direkt in die V. portae eintreten.

Auch der Lymphabfluss untergliedert sich in Caput, Corpus und Cauda. Lymphabflusswege verlaufen über anteriore und posteriore pankreatikoduodenale Lymphknoten. Ein Teil des Lymphabflusses des oberen Pankreaskopfes gelangt direkt zum Ligamentum (Lig.) hepatoduodenale; ein anderer Teil erreicht paraaortale Lymphknoten. Die Lymphabflüsse bilden zahlreiche Kollateralen untereinander.

2.2 Akute Pankreatitis

Durch die enzymvermittelte Selbstandauung (Autolyse) des Pankreas kommt es bei der akuten Pankreatitis zu einer primär abakteriellen Entzündungsreaktion. Die häufigsten Ursachen für eine akute Pankreatitis sind Alkoholmissbrauch und Cholangiolithiasis. Andere auslösende Faktoren können Pankreasobstruktionen durch einen Tumor, Medikamente, Traumata, Durchführung einer ERCP oder Viruserkrankungen sein. Leitsymptom der akuten Pankreatitis ist der gürtelförmige Oberbauchschmerz. Daneben

kommt es zu Übelkeit, Erbrechen und Abwehrspannung bis hin zum akuten Abdomen. In 80 % der Fälle handelt sich um eine ödematöse Pankreatitis, die einen milden Verlauf hat. Die schwere Verlaufsform ist nekrotisierende Pankreatitis, die ein potenziell lebensbedrohliches Krankheitsbild ist und einer sofortigen intensivmedizinischen Betreuung bedarf (26, 51).

Die wichtigste Komplikation der nekrotisierenden Pankreatitis sind die Sepsis mit Multiorganversagen und die sekundäre bakterielle Infektion der Nekrose. Pseudozysten, die erst Wochen nach einer Infektion entstehen können, führen zu Kompressionssymptomen und Gefäßveränderung mit Einblutung.

Die Diagnose lässt sich allein anhand der typischen Klinik und laborchemisch aufgrund einer erhöhten Serum-Lipase stellen. Bildgebende Verfahren haben dabei keinen großen Stellenwert (26). Die Abdomen-Sonographie ist bei eingeschränkter Sicht und häufigen Luftüberlagerungen nicht ausreichend aussagekräftig. Eine CT kann bei zu erwartenden therapeutischen Konsequenzen wie Punktion und Drainage hilfreich sein. Ein MRT kann als Alternative bei Kontrastmittelnephropathie durchgeführt werden (26, 51).

Eine ausreichende intravenöse Flüssigkeitszufuhr ist der wichtigste Baustein der Therapie. Eine Antibiose ist bei ödematöser Pankreatitis nicht notwendig. Bei nekrotisierender Pankreatitis können Antibiotika jedoch die septischen Komplikationen senken. Ein interventionelles Vorgehen mittels ERCP ist bei Cholangitis frühzeitig indiziert. Zur analgetischen Therapie sind Opiate notwendig. Chirurgische Maßnahmen sind erst indiziert, wenn konservative Maßnahmen versagen.

2.3 Chronische Pankreatitis

Die chronische Pankreatitis ist ein irreversibler, entzündlicher Prozess. Die häufigste Ursache dieser Erkrankung ist der Alkoholmissbrauch. Mit großem Abstand folgen Gangobstruktionen z. B. durch Pseudozysten oder durch eine posttraumatische Strikturen. Eine seltene Unterform stellt die hereditäre Pankreatitis, die auf einer Punktmutation des Trypsinogen-Gens beruht, dar. In einigen wenigen Fällen kann keine Ursache gefunden werden. Man nimmt

an, dass solche „idiopathischen“ chronischen Pankreatitiden teilweise autoimmun vermittelt sind. Als mögliches Autoantigen wird die Carboanhydrase II diskutiert (32, 45).

Klinisch macht sich die chronische Pankreatitis v. a. durch Oberbauchschmerzen bemerkbar, die teilweise auch als rezidivierende Attacken mit anschließenden asymptomatischen, subklinischen Phasen auftreten. Diarrhöen und Steatorrhoe sind Zeichen der exokrinen Pankreasinsuffizienz. Ein weiteres Leitsymptom ist der Ikterus, der Folge einer Stenosierung des Ductus choledochus ist. Eine endokrine Insuffizienz manifestiert sich, wenn überhaupt, erst in der Spätphase der Erkrankung als Diabetes mellitus (32, 51).

Im Krankheitsverlauf kann es zur Bildung von Pankreaspseudozysten kommen, die v. a. zu Gallengangobstruktion und gastrointestinaler Obstruktion führen können. Im Gegensatz zu einer akuten Pankreatitis zeigt die chronische Form keine spontane Rückbildungstendenz. Vielmehr besteht das Risiko der Entstehung eines Adenokarzinoms (1, 51, 61). Die Diagnose der chronischen Pankreatitis erfolgt primär bildgebend sowie mithilfe von Pankreasfunktionsuntersuchungen.

Die internistische Therapie konzentriert sich auf die Schmerzbekämpfung und die Substitution mit Pankreasenzymen und Insulin. Von herausragender Bedeutung ist die Verhinderung eines weiteren Progress durch absolute Alkoholkarenz. Endoskopische und operative Verfahren sind weitere Therapieoptionen.

2.4 Pankreaskarzinom

Pankreaskarzinome sind in der westlichen Welt die vierthäufigste Todesursache durch Tumoren (12, 49, 50). Meist handelt es sich bei Pankreaskarzinomen um Adenokarzinome (35). Die Überlebenschancen für Patienten mit Pankreaskarzinomen sind äußerst schlecht. Da bereits 50 bis 80 % aller Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Metastasen besitzen, hat die überwiegende Zahl der

Erkrankten wenig Aussicht auf Heilung (8, 23, 45). Die relative 5-Jahresüberlebensrate lag 2008 in Deutschland für Männer bei etwas 8 % und für Frauen bei 7 % (29).

Der wichtigste und inzwischen gesicherte Risikofaktor für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms ist der Tabakkonsum (14, 35, 56). Eine chronische Pankreatitis ist unabhängig von der Ätiologie ebenfalls ein entscheidender Risikofaktor. Je länger eine Pankreatitis andauert, umso größer wird das Karzinomrisiko (8, 35, 50).

Das Pankreaskarzinom macht sich häufig nur durch Spätsymptome bemerkbar. Die Erkrankung beginnt uncharakteristisch und schleichend mit Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit und Oberbauchschmerzen. Je nach Tumorlokalisation variiert die Symptomatik erheblich. Beim Pankreaskopfkarzinom ist häufig ein Ikterus das erste Zeichen. Tumoren im Pankreaskörper und Pankreasschwanz werden wegen fehlender Gallengangsobstruktion noch später symptomatisch (50, 61).

Pankreaskopfkarzinome, meist zwischen Gallen- und Pankreasgang, sind mit 70 bis 80 % die häufigsten Pankreaskarzinome (8, 36, 50). Diese duktales Adenokarzinom machen 70 bis 75 % der Pankreaskarzinome aus (50). Die meisten Autoren werten epitheliale Proliferationen in den kleinen Pankreasgängen als histologische Vorläufer eines duktales Adenokarzinoms. Derartige Läsionen sind als pankreatische intraepitheliale Neoplasien (PanIN) der Grade 1, 2 und 3 bekannt. Vermutlich sind das Auftreten von PanIN-3-Läsionen der bestimmende Faktor der Karzinogenese (35).

Diagnostische Methoden zum Nachweis eines Pankreaskarzinoms sind in erster Linie bildgebende Verfahren wie Oberbauchsonographie, Endosonographie, CT, MRT mit Magnetresonanztomographie (MRCP) oder ERCP. Da diese Verfahren unterschiedlich verfügbar und nicht in jeder Situation anwendbar sind, gibt es keinen allgemein gültigen Algorithmus zur Diagnosefindung. Prinzipiell bedient man sich zunächst der kostengünstigen und nicht-invasiven

Oberbauchsonographie (1, 61). Allerdings ist dieses Verfahren auf die Detektion suspekter Tumoren über 3 cm Durchmesser limitiert (40).

In den meisten Zentren wird als bildgebendes Verfahren der Wahl zum Auffinden und zum Staging von Pankreastumoren die CT angewandt. Die Sensitivität dieser Methodik hat sich in den letzten Jahren stetig verbessert und erreicht mit der Multidetektor-CT 86 bis 100 % (50). Gute Ergebnisse bietet zudem die kontrastverstärkte biphasische Multidetektor-CT, da sich hier Pankreasparenchym- und portalvenöse Phase getrennt beurteilen lassen (1, 40, 50). Eine hypodense Raumforderung als Tumorbeweis ist allein nicht ausreichend in der CT-Diagnostik. Zudem bedient man sich auch indirekter Zeichen, wie des „double duct signs“ (gleichzeitige Stenose von Ductus pancreaticus und Ductus choledochus) (50). Die CT zeigt aber ebenfalls Schwächen beim Auffinden kleiner Tumoren unter 2 cm Durchmesser (50).

Die MRT besticht durch die fehlende Strahlenbelastung und mit einem besseren Weichteilkontrast. Zudem erreicht die MRT höhere Sensitivitäten (88 bis 100 %) als die Spiral-CT, wenn man die Methode mit Kontrastmittel kombiniert (49). Mit der Einführung der Multidetektor-CT zeigt sich wieder die CT hinsichtlich der Detektion von Pankreasläsionen überlegen. Zur nicht-invasiven Darstellung der Gallen- und Pankreaswege sollte gleichzeitig mit der MRT-Untersuchung auch immer eine MRCP durchgeführt werden. Ein Nachteil der MRT ist, dass man nicht mit Sicherheit entscheiden kann, ob es sich um einen Tumor oder eine Entzündung handelt, da sich bei im T₁-gewichteten Bild entzündetes und tumoröses Gewebe hypodens darstellen. Daher wird die MRT heute lediglich bei unklaren CT-Befunden oder zur Charakterisierung von zystischen Läsionen eingesetzt (50).

Besonders beim Nachweis von kleinen Tumoren (Durchmesser unter 15 bis 25 mm) ist der EUS der MRT, dem PET und sogar der Multidetektor-CT überlegen (40, 49). Zudem ermöglicht diese Methode der Sonographie die Lokalisierung einer vaskulären Tumordinfiltration und lokaler Lymphknotenmetastasen (40). Während der Untersuchung kann man

gleichzeitig eine endoskopisch gezielte Feinnadelbiopsie zur histopathologischen Befundung durchführen. Bei einer Feinnadelpunktion besteht jedoch immer die Gefahr der Stichkanalmetastasierung. Leider bietet sich dem Untersucher bei einer EUS nur ein begrenztes Sichtfenster und damit hat er keine Möglichkeit eine eventuelle Metastasierung der Leber, der angrenzenden Gefäße oder des Peritoneums zu erkennen (40). Daher ist die EUS kaum zum Staging größerer Karzinome geeignet (Durchmesser über 3 bis 4 cm).

Die ERCP ermöglicht bei über 90 % der Fälle, die Diagnose eines Pankreaskarzinoms zu stellen (8, 61). Da man mit der ERCP aber nur Gangveränderungen nachweisen kann und die suspekta Raumforderung selbst nicht zur Darstellung bringt, eignet sie sich nicht zur alleinigen Diagnosestellung (1).

Da Pankreaskarzinome typischerweise einen hohen Glukose-Uptake aufweisen, kann man mithilfe der PET eine nicht-invasive Differenzierung zwischen Karzinom und Pankreatitis stellen. Dies gelingt mit einer Sensitivität von 71 bis 100 % (8, 40).

Der meist verbreitete Tumormarker Carbohydrate-Antigen 19-9 (CA 19-9) erreicht eine Sensitivität von 70 bis 95 % (8). Jedoch ist der Tumormarker nicht für die Tumorfrüherkennung geeignet. Außerdem ist CA 19-9 nicht aussagekräftig bei der Detektion kleiner resektabler Karzinome (28).

Beim Pankreaskarzinom ist wie bei anderen malignen Tumoren des Gastrointestinaltraktes die einzig kurative Therapie eine vollständige Tumorsektion. Trotz reduzierter perioperativer Morbidität bei Pankreasresektionen verzeichnet die Pankreaschirurgie eine hohe Letalität von knapp unter 5 % bei derartigen Operationen und sollte deshalb nur in speziellen Zentren mit großer operativer Erfahrung durchgeführt werden (61). Nach klinischer und radiologischer Beurteilung können lediglich 20 % der diagnostizierten Pankreaskarzinome kurativ chirurgisch behandelt werden (23, 61). Die chirurgische Therapie besteht in einer partiellen

Pankreasresektion. Patienten mit Fernmetastasierung sollten nicht operiert werden, weil dadurch kein Überlebensvorteil erzielt werden kann (1, 8, 61).

Als palliative Maßnahme bei Gallengangsobstruktion dienen endoskopisch eingelegte Gallenwegsendoprothesen (Metallstent). Bei gleichzeitiger Magenentleerungsstörung wird eine Doppelbypass-Operation in Erwägung gezogen (Biliodigestive Anastomose und Gastroenterostomie) (1, 61).

2.5 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT ist wie die CT ein Schnittbildverfahren, das zur Darstellung von Strukturen im Körperinneren genutzt wird. Aus den Schnittbildern werden computerbasiert anschließend 3D- oder 2D-Datensätze berechnet. Anders als die CT beruht die MRT auf elektromagnetischen Effekten rotierender Wasserstoffkerne im Wasser und in organischen Verbindungen. Die akquirierten Bilder spiegeln daher die Protonendichte des jeweiligen Gewebes wider. Ein Vorteil der MRT ist die fehlende Strahlenexposition und der im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren höhere Weichteilkontrast (7). Synonyme Begriffe für die MRT sind Kernspintomographie und Magnetic Resonance Imaging (MRI).

2.5.1 Geschichtliche Entwicklung

1946 entdeckten die Physiker Bloch und Purcell unabhängig voneinander die technischen Prinzipien der MRT. Sie bezeichneten ihre experimentellen Beobachtungen über die kernmagnetische Resonanz als Nuclear Magnetic Resonance (NMR). Durch Lauterbur und Mansfield erfolgte ab 1973 die Weiterentwicklung zum bildgebenden Verfahren. Der US-amerikanische Arzt Damadian setzte 1977 nach vorhergegangenen Tierversuchen erstmals die MRT zur Bilderzeugung des menschlichen Körpers ein. Diese Untersuchungen waren aufgrund der hohen Rekonstruktionszeit noch extrem zeitintensiv. Seit den 1980er Jahren hält die MRT Einzug in die medizinische Diagnostik und erlebt seitdem einen rasanten Aufschwung.

Dank zahlreicher Weiterentwicklungen, wie z. B. schnellere Bildgebungssequenzen, hat sich die Akquisitionszeit immer weiter verkürzt.

Mithilfe von speziellen Kontrastmitteln sind zahlreiche Messverfahren möglich. Dreidimensionale Aufnahmen komplexer anatomischer Strukturen oder Gefäßdarstellungen entstehen mit der Magnetresonanzangiographie (MRA) in hoher Bildqualität. Durch Kompensation von Bewegungsartefakten kann man auch bewegte Organe wie Magen, Darm und Lunge in Atemanhaltetechnik darstellen. Zurzeit stehen Funktionsuntersuchungen des Magen-Darm-Traktes, des Herzens, des Gehirns und der Lunge im Fokus der Weiterentwicklung (7).

2.5.2 Funktionsweise

Das Prinzip der MRT beruht darauf, dass viele Elementarteilchen über ein magnetisches Moment verfügen. Diese minimale Magnetisierung entsteht aufgrund eines kreiselähnlichen Eigendrehimpulses elektrisch geladener Protonen, welcher auch Kernspin genannt wird. Ohne ein äußeres Magnetfeld sind die Kernspins nicht ausgerichtet.

In einem externen Magnetfeld orientieren sich die Spins entlang der Feldlinien, um die sie mit einer bestimmten Frequenz (Lamorfrequenz) rotieren. Diese Longitudinalmagnetisierung ist abhängig von der Stärke des Magnetfeldes. Beeinflussen lässt sich die Ausrichtung des Kernspins im homogenen Grundmagnetfeld, indem ein weiteres ortsabhängiges hochfrequentes Zusatzfeld überlagert wird. Dazu muss ein Hochfrequenz-(HF)-Impuls und die Protonen in gleicher Frequenz schwingen (= Resonanzphänomen). Daraufhin ändern die Protonen ihre Orientierung und kippen um. Der Zustand der Transversalmagnetisierung ist erreicht. Nach Abschalten des HF-Impulses kehren die Protonen wieder in die vom äußeren Magnetfeld vorgegebene Longitudinalmagnetisierung zurück (Kernrelaxation). Dabei induzieren sie ein elektromagnetisches Feld. Diese Energie kann als Signalintensität (SI) mittels einer Detektorspule aufgefangen werden.

Die Geschwindigkeit der Kernrelaxation ist durch zwei Relaxationszeiten charakterisiert T_1 und T_2 . Die T_1 -Relaxationszeit beschreibt die Zeit bis zum Wiedererreichen der Longitudinalmagnetisierung. Die T_2 -Relaxation ist die

transversale Relaxation. Sie entsteht durch den Verlust der Phasengleichheit durch Inhomogenitäten des Magnetfeldes im Gewebe. Diese Zeiten sind gewebeabhängig, wobei T_2 stets kürzer ist. Ein Skelettmuskel besitzt eine lange T_1 -Zeit und eine kürzere T_2 -Zeit.

Durch die wiederholte zeitliche Kombination von HF-Impulsen, der Auswahl der Gradientenfelder zur Ortskodierung und der Auslese des Induktionssignals erhält man eine Bildgebungssequenz. Je nach Art und Weise ihrer Abfolge ergeben sich unterschiedliche Sequenzen, die letztendlich das MRT-Bild erzeugen.

2.5.3 Sequenzen

Die gebräuchlichsten Sequenzen sind die Gradienten-Echo-Sequenz (GRE) und die Spin-Echo-Sequenz (SE). Letztere erzeugt durch Umpolung des Magnetfeldes zum Zeitpunkt des Signalempfangs ein Echo. Die SE-Sequenz überzeugt durch gute Gewebekontraste und ist nur wenig störanfällig gegenüber Inhomogenitäten des Magnetfeldes. Nachteilig wirken sich die langen Untersuchungszeiten aus, besonders in der T_2 -Wichtung.

Werden die Protonen in der Längsmagnetisierung nur um einen geringeren Winkel in der xy-Ebene ausgelenkt, handelt es sich um die GRE-Sequenz. Damit verkürzt sich die Messzeit erheblich, leider auf Kosten des Gewebekontrastes und des homogenen Magnetfeldes. Eine Unterform der GRE-Sequenz stellt die Fast-low-angle-shot-Sequenz (FLASH) dar. Diese reduziert die Messzeiten um ein Vielfaches ohne dabei Verluste der Bildqualität einzubüßen. Die FLASH-Technik beruht auf GRE-Sequenzen, die eine Kleinwinkelanregung erfahren.

Die Inversion-recovery-Sequenz (IR) zielt durch vorherige Sättigungsimpulse auf die Unterdrückung bestimmter Signale, wie Wasser- oder Fettsignale, ab. Damit können die Signale des übrigen Gewebes besser hervortreten.

Die routinemäßig verfügbaren MRT-Pulssequenzen zur Darstellung des Pankreas sind konventionelle T_1 - und T_2 -gewichtete SE-Sequenzen sowie GRE-Sequenzen. Gerade in klinischen Untersuchungen des Bauchraumes

bei angehaltenem Atem hat sich die FLASH-Sequenz aufgrund ihrer schnellen Akquisition etabliert. Zudem erlaubt die FLASH-Technik dynamische, kontrastmittelgestützte MRT-Untersuchungen (engl. dynamic contrast-enhanced MRT; DCE-MRT) von Bauchorganen wie beispielsweise des Pankreas.

2.5.4 Bilddarstellung

Der Bildkontrast wird durch die Echozeit (TE) und die Repetitionszeit (TR) bestimmt. Letztere ist das Zeitintervall zwischen zwei HF-Impulsen. Je länger diese Zeit ist, umso größer ist die Longitudinalmagnetisierung und umso stärker wird das Signal bei erneuter Anregung. So stellen sich Flüssigkeiten mit hohem Gehalt an Wasserstoffprotonen in T_2 -gewichteten Bildern hell dar. Die TE beschreibt die Zeit vom ersten HF-Impuls bis zum Auftreten eines Echos, an dem das Induktionssignal gemessen wird. T_1 -gewichtete Bilder mit kurzer TE und kurzer TR lassen Flüssigkeiten dunkel erscheinen.

Das MRT-Bild wird beeinflusst durch Gewebeparameter, T_1 - und T_2 sowie durch die Protonendichte des Gewebes. Weiterhin entscheiden der Sequenztyp sowie TR und TE über die SI. Besonders in den letzten Jahren hat auch die Verwendung von Kontrastmitteln zur besseren Darstellung von Organen bzw. deren Funktion beigetragen.

2.5.5 Kontrastmittel

Im Gegensatz zu den Kontrastmitteln bei der Röntgentechnik lassen sich die Kontrastmittel nicht selbst im Bild darstellen, sondern es werden lediglich ihre elektromagnetischen Effekte auf benachbarte Protonen detektiert. Durch Verkürzung der T_1 -Relaxationszeit erhält man ein stärkeres Signal, das wiederum zu einer helleren Darstellung im T_1 -gewichteten Bild führt. Die Kontrastmittelkonzentration am Ort der Darstellung ist wie bei den Röntgenkontrastmitteln direkt proportional zu der verabreichten Dosis.

2.5.5.1 Gadolinium

Die am häufigsten verwendeten Kontrastmittel wirken extrazellulär und gehören zur Gruppe der Gadolinium-(III)-Chelate. Das Gadolinium-Element

ist eine seltene Erde. Es besitzt besonders starke paramagnetische Eigenschaften, die eine lokale Erhöhung der Feldstärke ermöglicht. Damit führt Gadolinium zu einer Verkürzung der Relaxationszeit T_1 und letztendlich zu einer Signalerhöhung im Gewebe. Da Gadolinium als freies Ion toxisch ist, wird es an Chelatkomplexe gebunden. So kann Gadolinium z. B. einen Komplex mit Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) eingehen. Gadolinium-DTPA verbleibt im Extrazellulärraum und wird rasch und vollständig über glomeruläre Filtration eliminiert (7, 27).

Bei einer Dosierung von 0,1 bis 0,3 ml/kg Körpergewicht ist das Kontrastmittel gut verträglich (7). Geringfügige Nebenwirkungen werden in weniger als 1 % der Fälle beobachtet (7). Kontraindiziert ist Gadolinium-DTPA nur bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Glomeruläre Filtrationsrate = GFR < 30 ml/min/1,73 m²) (37).

2.5.5.2 Mangafodipir

Mangafodipir wurde als leberspezifisches Kontrastmittel zur Differenzierung von Lebermetastasen entwickelt. Der labile Komplex besteht aus dem Chelatbildner Fodipir und dem paramagnetischen Metallion Mangan²⁺. Die Manganionen werden von den Hepatozyten aufgenommen und führen zu einer Verkürzung der Relaxationszeit T_1 und damit zu einem lang anhaltenden Signalanstieg des Leberparenchyms. In Tumorzellen gelangt die Substanz allerdings nicht. Deswegen heben sich Lebermetastasen in den T_1 -gewichteten Bildern signalarm vor dem hell erscheinenden Lebergewebe ab (7). Mangan scheint aber auch von endokrin und exokrin aktiven Zellen aufgenommen zu werden, was zu einer Signalanreicherung im Pankreas, renalen Cortex und anderen parenchymatösen Geweben führt. Der genaue Mechanismus der Anreicherung ist dabei noch unklar (46). Die maximale Kontrastaufnahme erfolgt 15 bis 20 Minuten nach Injektion. Mangafodipir wird über die Nieren ausgeschieden. Kontraindikationen ergeben sich bei einem Phäochromozytom, stark eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion sowie bei schwerer hepatobiliärer Obstruktion (18). Die klinische Dosis beträgt 5 µmol/kg (0,5 ml/kg) Körpergewicht. Mangafodipir wird auf dem Markt unter dem Namen Teslascan[®] geführt.

2.5.5.3 Sekretin

Sekretin ist als körpereigenes Hormon im eigentlichen Sinne kein Kontrastmittel. In der dynamischen MRT-Pankreasbildgebung, die die zeitabhängige Durchblutung des Organs visualisieren soll, wird es zur Erweiterung der pankreatischen Gänge benutzt. Das im Duodenum gebildete Hormon stimuliert die Bicarbonat- und Enzymsekretion im Pankreas und führt somit zu einer verbesserten Pankreasdurchblutung.

2.5.6 MRT-Bildgebung des normalen Pankreas

Aufgrund seiner Form und Lage sollte das Pankreas vorzugsweise in transversaler Ebene gescannt werden. Das Pankreas besitzt im Vergleich zu anderen Organen eine mittlere SI (51). Sowohl in T_1 - als auch in T_2 -gewichteten Bildern entspricht seine Signalhöhe der des gesunden Lebergewebes (53). Demgegenüber stellen sich Milz und Niere aufgrund des höheren Wassergehaltes signalreicher in T_1 - und signalärmer in T_2 -gewichteten Bildern dar. Den Vorzug erhält das T_1 -gewichtete Bild, da es eine bessere anatomische Auflösung besitzt (53).

In SE-Sequenzen erhält man stark divergierende SI, was auf die Einlagerung von Fettgewebe in das Pankreasparenchym zurückzuführen ist. Um ein qualitativ gutes Bild zu erhalten, sind fettsupprimierte FLASH-GRE-Sequenzen, die ein hohes SNR (engl. signal-noise-ratio; Signal-Rausch-Verhältnis) erwarten lassen und in Atemanhaltetechnik verwendbar ist, am geeignetsten (53).

Problematisch gestaltet sich die Abgrenzung des Pankreas gegenüber dem Duodenum, dessen SI stark vom Darminhalt abhängt. Beide Organe erscheinen in T_1 und T_2 -gewichteten Bildern in gleicher Signalhöhe. Demgegenüber unterscheiden sich Gefäße durch die flussbedingte Signalarmut in T_1 -gewichteten Bildern besser vom Pankreas.

Die Ducti pancreaticus und choledochus sind auch in der MRT kaum darstellbar. Zuweilen zeigt sich der Ductus choledochus in T_2 -Bildern als signalreich zwischen Pankreas und Duodenum. Erst bei einem Stau in den

Gängen kann man sie erweitert als signalarme Strukturen im T₁-Bild zweifelsfrei erkennen.

Zur besseren Darstellung der anatomischen Strukturen des Pankreas empfiehlt sich die Gabe von intravenösen Kontrastmitteln. Am weitesten verbreitet sind für diese Anwendung Gadolinium-Chelate. Das Gangsystem mit seinem wasserhaltigen Sekret sowie Abszesse und Zysten des Pankreas kommen besonders in stark gewichteten T₂-Aufnahmen gut zur Abbildung. Hingegen verwendet man eher fettsignal-gesättigte, T₁-gewichtete Aufnahmen, um stark vaskularisierte oder endokrin aktive Tumoren darzustellen. Die MRCP stellt nicht-invasiv den Pankreasgang meist in transversaler und koronarer Ebene dar. Diese T₂-gewichtete Untersuchungstechnik erfordert kein Kontrastmittel und wird in einem Atemanhalt akquiriert. Dabei überzeugt die MRCP durch einen deutlichen Kontrast zwischen wässrigen Lösungen (Pankreassekret) und Weichgewebe.

2.5.7 MRT-Bildgebung des pathologischen Pankreas

Ein größerer Weichteilkontrast in der MRT könnte zur Detektion von Pankreastumoren vorteilhaft sein. Bereits ohne zusätzliche Gabe von Kontrastmittel zeigt sich ein hoher Parenchym-Tumor-Kontrast in T₂-gewichteten Turbo-Spin-Echo-(TSE)- und in T₁-gewichteten GRE-Sequenzen. Raumfordernde Prozesse treten im Vergleich zum normalen Pankreasgewebe im T₁-gewichteten Bild als hypointens auf. Im T₂-gewichteten Bild zeigt sich ein Tumor kontrastreich vor dem signalarmen Pankreas. Generell ist ein Tumornachweis unter 2 cm Durchmesser nicht möglich, besonders wenn er nicht nekrotisch verfallen ist. Pankreasadenokarzinome besitzen häufig einen hohen Anteil an Bindegewebe. Dieser Umstand erleichtert die Tumordiagnostik in der dynamischen Untersuchung, da Karzinome verzögert intravenöses Kontrastmittel aufnehmen. In der Frühphase des DCE-MRT-Bildes findet sich eine verminderte Kontrastmittelanreicherung in einer suspekten Läsion, während die Spätphase durch eine schrittweise Zunahme der SI gekennzeichnet ist (40).

Schwierig bleibt die Unterscheidung zwischen einer chronischen Pankreatitis und einem Pankreaskarzinom, da sich beide im T₁-gewichteten Bild signalarm darstellen. Außerdem sind beide Krankheitsbilder mit einer Gangobstruktion verbunden.

Die Gadolinium-verstärkte MRT zeigt eine höhere Sensitivität bei der Tumordetektion als die Spiral-CT. Nach der Gabe von Mangafodipir kommt es zu einem sichtbaren Signalanstieg im Parenchym, jedoch ohne Aufnahme im Tumorgewebe. Dadurch ergibt sich in T₁-gewichteten GRE-Bildern ein exzellenter Parenchym-Tumor-Kontrast. Nach Studienlage ist auch die Mangafodipir-verstärkte MRT der kontrastmittelverstärkten Spiral-CT hinsichtlich der Detektionsrate und dem Staging bei Lebermetastasen überlegen. Jedoch kann mit Mangafodipir keine Beurteilung einer Gefäßinfiltration erfolgen, da sich die peripankreatischen Gefäße nicht angrenzen lassen. Seit der Einführung der Multidetektor-CT mit der Möglichkeit dreidimensionaler Darstellung von Tumoren ist die Detektionsrate bei der Multidetektor-CT höher als bei der Kontrastmittelgestützten MRT.

Eine MRT-Untersuchung zeigt bisher nur einen diagnostischen Vorteil beim Staging bei einer bereits gesicherten Neoplasie. Hier kann bei vaskulärer Beteiligung die gefäßreiche Umzeichnung im Tumor nachgewiesen werden. Zudem erkennt man eine mögliche Tumorinfiltration in die angrenzenden Gefäße (Portalvene, Milz- und Mesenterialvene, A. mesenterica superior) oder in die Leber.

Zystische Tumoren (Zystadenom, Zystadenokarzinom) lassen sich in der MRT-Bildgebung durch ihre typische Binnenstruktur gut darstellen. Diese zeigt sich mit ihren zahlreichen Zysten in der T₂-gewichteten Bildern als hyperintens. Nach Kontrastmittelgabe gelingt sogar die Abgrenzung zwischen Zystadenom und Zystadenokarzinom durch noduläre kontrastmittelaufnehmende Tumoranteile (40, 50).

Bei neuroendokrinen Tumoren nutzt man dynamische mehrphasische kontrastverstärkte Sequenzen, um die häufig hypervaskularisierten Tumore in der arteriellen Phase darzustellen (49).

Radiologisch sind Pankreasmetastasen eine Differenzialdiagnose für neuroendokrine Tumoren. Vor allem bei Nierenzellkarzinomen zeigen sich ebenfalls multiple hypervaskularisierte kontrastmittelaufnehmende Tumoren in der arteriellen Phase. Für größere Metastasen sind ein verstärktes Randenhancement und zentrale Nekrosen typisch (50).

Die akute Entzündung des Pankreas zeichnet sich durch einen vermehrten Wassergehalt durch das entzündliche Ödem aus. Deswegen stellt sich das Pankreas ähnlich der Milz im T₁-gewichteten Bild signalarm dar. Je weiter die Entzündung fortgeschritten ist, umso signalreicher erscheint das Organ dagegen im T₂-gewichteten Bild. Parallel dazu stellt die Organvergrößerung einen Hinweis auf ein akutes Geschehen dar. Mittels T₂-gewichteten fettgesättigten TSE-Sequenzen lassen sich die ödematösen Veränderungen des peripankreatischen Fettgewebes am besten nachweisen. Parenchymnekrosen werden erst durch Gadoliniumgabe sichtbar. Sofern eine akute Pankreatitis durch eine Gallengangsobstruktion verursacht ist, hilft die Durchführung einer MRT mit MRCP (49).

Die Verkleinerung des Pankreas mit unregelmäßiger Begrenzung ist das Ergebnis einer chronischen Pankreatitis. Daneben kommt es zu fibrotischen Umbauten des Pankreasgewebes. Weitere Merkmale wie Verkalkungsherde sind mit der MRT – anders als mit der CT.– erst ab einer Größe von über 5 mm zu erkennen. Das Frühstadium der chronischen Pankreatitis lässt sich nur anhand ihrer reduzierten exokrinen Funktion bildgebend darstellen. Dazu eignet sich die Sekretin-verstärkte MRCP, mit der man frühfunktionelle Veränderung erkennen kann. Später lässt sich ein erweiterter Pankreasgang mit MRT oder CT nachweisen. Im Rahmen einer chronischen Pankreatitis kann es auch zu entzündlichen Pseudotumoren kommen. Diese sind umschriebene entzündliche Reaktionen, die fokal raumfordernd sind. Damit stellt die Unterscheidung zwischen Adenokarzinom und chronischer

Pankreatitis eine große Herausforderung dar. Mithilfe der MRT inklusive MRCP kann man ein „duct penetrating sign“ nachweisen. Dieses Zeichen bedeutet, dass der Ductus pancreaticus major einen entzündlichen Pseudotumor durchquert und somit erweitert ist. Hingegen liegt beim Karzinom ein stenosierter Gang vor (49).

Pankreaserkrankungen lassen sich am effektivsten mit der kontrastmittelverstärkten Multi-Detektor-CT radiologisch abklären. Hier punktet die CT besonders bei der Diagnose von Tumoren und Entzündungen des Pankreas. Insuffizienzen ergeben sich lediglich beim Nachweis von kleinen Tumoren. Alternativ sollte hier die Endosonographie genutzt werden. Die MRT ist notwendig für die Diagnose von zystischen Tumoren und zur Beurteilung der exokrinen Pankreasfunktion notwendig. Zudem kann die kontrastmittelgestützte MRT die Aufgabe des Problemlösers bei suspekten CT-Läsionen bekommen.

2.5.8 Dynamische MRT

Die DCE-MRT ist ein neues MRT-Verfahren, das nicht nur anatomische Strukturen abbildet, sondern auch die semiquantitative Beurteilung einer Durchblutungssituation erlaubt (33). Durch die Entwicklung immer schnellerer Bildgebungssequenzen ist es möglich, rasche, lokale Veränderungen von SI nach Kontrastmittelgabe messtechnisch zu erfassen. Die Bilder zeigen die durchblutungsabhängige Verteilung und die Anreicherung des Kontrastmittels im Gewebe, wie z. B. dynamische Schichtaufnahmen der Mikrozirkulation des Pankreas. Diese dynamischen Bilddaten sind Bildserien von vordefinierten Schichten, die in regelmäßigen Zeitabständen aufgenommen werden. Die SI identischer Bildpositionen können entlang der Zeitachse variieren. Betrachtet man eine einzelne Bildposition und trägt die zugehörigen SI gegen die Zeit auf, so entsteht eine so genannte Signalintensität-Zeit-Kurve (SI-Kurve).

Die anschließende computerbasierte Analyse der SI-Kurven errechnet Parameter, die auf der zeitabhängigen Kontrastmittelverteilung zwischen Intravasal- und Extrazellulärraum beruhen. Diese Parameter sind abhängig

von den Eigenschaften des verwendeten Kontrastmittels, der Gefäßpermeabilität für das Kontrastmittel, der Gefäßdichte sowie dem Gewebesaufbau des zu untersuchenden Organs (33). Allerdings besitzen sie nur eingeschränkte physiologische Aussagekraft und sind eher deskriptiv.

Den modellbasierten Ansätzen zur Auswertung der DCE-MRT liegt ein vereinfachtes physikalisches Modell für die Beschreibung des Signalanstieges zugrunde. Ausgangspunkt ist ein Zweikompartimentenmodell: Kontrastmittel verteilt sich entweder im Extrazellulärraum oder in den Gefäßen. Zudem gilt die Annahme, dass die Signalzunahme primär nur durch die Änderung der Kontrastmittelkonzentration im Extrazellulärraum verursacht wird. Folglich besteht ein direkter Zusammenhang zwischen den aus den SI-Kurven extrahierten Parametern und der jeweiligen gewebsspezifischen Durchblutung (33).

Abbildung 1 zeigt eine SI-Kurve, die das Kontrastmittelverhalten darstellt. Über den zeitlichen Verlauf wird der kontrastmittelabhängige Signalanstieg abgebildet. Intravaskuläres Kontrastmittel erreicht nach Bolusgabe das Organ, verteilt sich dort und flutet wieder ab. Entsprechend zeigen sich als charakteristische Kurvenabschnitte die schnellere Anflutungsphase mit dem Erreichen eines Höhepunktes nach Bolusgabe sowie das allmähliche Ausströmen des Kontrastmittels, bei der die SI langsam wieder abnimmt. Aus dieser Kurve können durch spezielle Softwareassistenten kinetische Parameter errechnet werden.

Zeit-Signalintensitätskurve

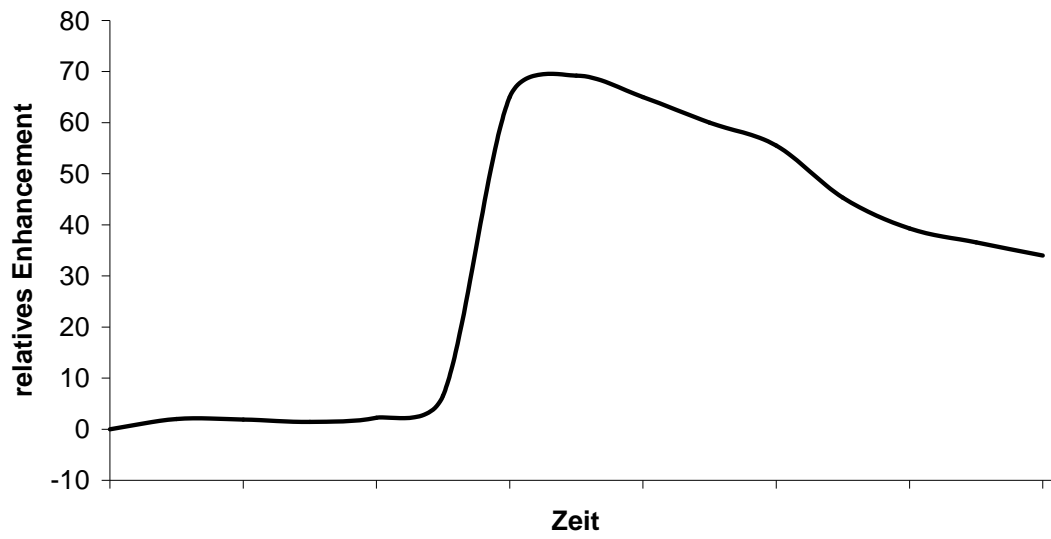


Abbildung 1: Schema einer Signalintensitäts-Zeit-Kurve (SI-Kurve) nach Gabe eines Kontrastmittels.

3 ZIELSETZUNG

Die vorliegende Arbeit hat eine Qualitätsverbesserung der bildgestützten Diagnose von Pankreaserkrankungen zum Ziel. Im Einzelnen sollen dabei folgende Gesichtspunkte und Fragestellungen mit Hilfe von MRT-Untersuchungen untersucht werden:

- 1) Größenbestimmung der verschiedenen Pankreasabschnitte differenziert nach Alter und Geschlecht

- 2) Vergleich der MRT-Bildqualität nach Gabe eines gewebespezifischen (Mangafodipir) und gewebeunspezifischen Kontrastmittels (Gadolinium) mithilfe der Bestimmung von SI, SNR und CNR (engl. contrast-noise-ratio; Kontrast-Rausch-Verhältnis)

- 3.) Auswirkung von Sekretin auf die Durchblutung des Pankreas über die Messung der Perfusionsverhältnisse in den Pankreasanteilen mithilfe der dynamisch-kontrastmittelverstärkten MRT (DCE-MRT)

Letztendlich fokussieren alle drei Fragestellungen darauf, die Anatomie und die physiologische Durchblutung im gesunden Pankreas mit einem geeigneten Kontrastmittel optimal darzustellen. Ein Fernziel dieser Untersuchung ist, Pankreaskarzinome zu detektieren und differentialdiagnostisch zwischen Pankreatitis und Neoplasie zu unterscheiden.

4 PROBANDEN UND METHODEN

4.1 Probandenkollektiv

Im Rahmen des Forschungsprojektes „Nationale Fallsammlung Familiäres Pankreaskarzinom“ nahmen 74 Hochrisikopersonen an dem Teilprojekt zum radiologischen Früherkennungsprogramm teil. Als Hochrisikoperson galt, wer mind. zwei Verwandte ersten Grades mit einem histologisch gesichertem Pankreaskarzinom hatte. Außerdem wurden die Personen mit eingeschlossen, bei denen mind. drei zweitgradig Verwandte an einem Pankreasadenokarzinom erkrankt sind und davon mind. eine Person zum Erkrankungszeitalter unter 50 Jahre alt war. Bei diesen Probanden wurden an zwei aufeinander folgenden Tagen Screening-Untersuchungen einmal jährlich durchgeführt, bei suspekten Befunden ggf. in kürzeren Intervallen. Im Zeitraum von 2003 bis 2007 wurden insgesamt 154 Screening-Untersuchungen in der Klinik für Strahlendiagnostik des Universitätsklinikums Marburg dokumentiert. Zuvor hatte die Ethikkommission der Studie zugestimmt.

Zwölf Untersuchungen wurden ausgeschlossen. Dies geschah in acht Fällen aufgrund von Aufzeichnungsfehlern der MRT-Daten und in vier Fällen aufgrund von Protokollabweichungen.

Somit standen 142 Untersuchungen von 64 Hochrisikopatienten zur Verfügung. Dieses Kollektiv bestand aus 29 Männern und 35 Frauen. Der Altersmedian lag bei 50 Jahren, der älteste Patient war 68 Jahre und der jüngste 25 Jahre.

Zusätzlich wurden 76 dynamische Untersuchungen (DCE-MRT) durchgeführt. 19 Datensätze waren nicht komplett, sodass 57 Untersuchungen zur Verfügung standen. 24 Datensätze stammten aus dem Jahr 2006 und 33 Datensätze aus 2007.

Zur Anonymisierung der Probandendaten wurden krankenhauserne Patienten-Identifikationsnummer (PID) und das Untersuchungsdatum verwendet.

4.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien für die Studie waren:

- Hochrisikopatienten für ein Pankreaskarzinom
- schriftliches Einverständnis
- älter als 18 Jahre

Probanden wurden ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Ausschlusskriterien zutraf:

- Kontraindikation für eine MRT-Untersuchung, z.B. Metallimplantate
- Klaustrophobie

4.3 Studiencharakteristik

Grundlage dieser vorliegenden Arbeit war eine retrospektive Analyse der MRT-Daten der Hochrisikopersonen mit einer speziellen Software.

4.4 Untersuchungstechnik

Alle MRT-Untersuchungen wurden einheitlich an einem klinischen 1,5 Tesla-System (Sonata Magnetom, Erlangen, Germany) mit einer Gradienten-Amplitude von 40 mT/m sowie einer Anstiegsgeschwindigkeit von 200 mT/m/ms vorgenommen. An jedem Untersuchungstag bekamen alle Hochrisikopersonen einen peripheren venösen Zugang, um später Kontrastmittel zu applizieren. Anschließend legten sich die Patienten in Rückenlage auf den MRT-Tisch. Als Spule wurde eine Phased-array-Spule verwendet. Diese setzt sich aus einer Vielzahl flacher, nebeneinander positionierten Oberflächenspulen zusammen und führt damit zu einer Verbesserung des SNR, was letztendlich in einer verbesserten Bildqualität resultiert. Die Oberbauchdarstellungen erfolgten in koronarer und transversaler Schnittebene.

Die Untersuchungen wurden in Atemanhaltetechnik durchgeführt. Es wurde mit großer Sorgfalt darauf geachtet, dass die Messbedingungen während des gesamten Messprotokolls konstant blieben. Dies galt sowohl für die Vor- und Nachkontrast-Aufnahmen als auch für die Bedingungen an beiden Untersuchungstagen.

Als Sequenzen wurden FLASH benutzt, die sich durch besonders kurze Messzeiten zur Bildakquirierung bei Atemanhaltetechnik auszeichnen. Diese schnelle Gradienten-Echo-Technik eignete sich zur Darstellung der DCE-MRT-Aufnahmen, um die Gewebepfusion nach Kontrastmittelgabe zu beurteilen.

Sekretin (Sekretolin Höchst[®], Frankfurt am Main) wurde zur Anregung der exokrinen Pankreasfunktion in einer Dosierung von 1 kE/kg Körpergewicht verabreicht. Dieses Hormon führt zu einer besseren Darstellung des pankreatischen Gangsystems.

Am ersten Tag kam das nichtspezifische Kontrastmittel Gadolinium-DTPA (Magnevist[®], Schering AG, Berlin) zur Anwendung. In einer Standarddosierung von 0,2 ml/kg Körpergewicht wurde es als intravenöse Bolusinjektion verabreicht. Die Postkontrast-Sequenzen wurden sofort nach der intravenösen Gabe ermittelt.

Die DCE-MRT-Untersuchungen erfolgten am Ende des ersten Untersuchungstages, nachdem Gadolinium und 10 Minuten später Sekretin verabreicht wurden. Mittels einer T₁-gewichteten 3D-Sequenz wurde das Pankreas dynamisch beobachtet. Dabei wurden 15 ortsgleiche Messungen in Atempause akquiriert. Jede Messung dauerte neun Sekunden mit einer anschließenden Messpause von zehn Sekunden zum Atmen. Dieses Vorgehen ergab eine temporale Auflösung von 19 Sekunden. Insgesamt beinhaltete ein dynamischer Datensatz 330 Bilder.

Das zu evaluierende Kontrastmittel Mangafodipir (Mn-DPDP, Teslascan[®], Nycomed Imaging AS, Norwegen) wurde am zweiten Tag appliziert. Durch

die intrazelluläre Aufnahme des Kontrastmittels in das Pankreasparenchym verlängerte sich das Zeitintervall, in dem das MRT-Bild akquiriert werden konnte. 15 Minuten nach der Gabe von Mangafodipir wurde das MRT-Bild aufgenommen. Die Dosis von Mangafodipir betrug 5 $\mu\text{mol/kg}$ Körpergewicht (= 0,5 ml/kg) bei einer Konzentration von 10 $\mu\text{mol/ml}$.

4.5 Untersuchungsablauf

Um den Einfluss von Sekretin zu untersuchen, mussten zunächst DCE-MRT-Untersuchungen ohne Sekretin vorgenommen werden. Ab 2007 wurde der Untersuchungsmodus verändert und bei jeder DCE-MRT-Untersuchung wurde neben dem Kontrastmittel zusätzlich Sekretin appliziert. Das Untersuchungsprotokoll des radiologischen Teilprojektes der Familiären Pankreaskarzinom-Screeningstudie umfasste folgende Sequenzen in zeitlicher Abfolge:

1.Tag (2003 bis Dezember 2006):

- Native T_1 -gewichtete Sequenzen (FLASH), koronar & transversal
 T_2 -gewichtete Sequenzen (Half fourier-Acquired Single shot Turbo spin Echo (HASTE, TSE), koronar & transversal
- Gadolinium-verstärkte T_1 -gewichtete Sequenzen (FLASH), transversal
- Gadolinium-verstärkte T_1 -gewichtete Volume Interpolated Breathhold Examination (Vibe) = dynamische 3D-Sequenzen (FLASH), transversal
- Sekretin-verstärkte T_2 -gewichtete Sequenzen (HASTE, TSE), koronar & transversal

1.Tag (Januar bis Dezember 2007):

- Native T_1 -gewichtete Sequenzen (FLASH), koronar & transversal
 T_2 -gewichtete Sequenzen (HASTE, TSE), koronar & transversale
- Sekretin-verstärkte T_2 -gewichtete Sequenzen (HASTE, TSE), koronar & transversal
- Gadolinium- und Sekretin-verstärkte T_1 -gewichtete Vibe = dynamische Sequenzen (FLASH), transversal

2.Tag (gesamter Studienzeitraum):

- Native T₁-gewichtete Sequenzen (FLASH), coronar & transversal
- Mangafodipir-verstärkte T₁-gewichtete Sequenzen (FLASH), coronar & transversal

4.6 Standard-MRT-Protokoll

Die originalen MRT-Bilddateien wurden im Picture Archiving and Communication System (PACS) beurteilt und analysiert. Anschließend wurden für die Auswertung folgende Sequenzen ausgewählt:

- T₁-gewichtete FLASH-Sequenzen, nativ, fettgesättigt, transversal, 1.Tag
- T₁-gewichtete FLASH-Sequenzen, Kontrastmittel: Magnevist®, fettgesättigt, transversal
- T₁-gewichtete FLASH-Sequenzen, nativ, fettgesättigt, transversal, 2.Tag
- T₁-gewichtete FLASH-Sequenzen, Kontrastmittel: Teslascan®, fettgesättigt, transversal
- T₁-gewichtete Volume Interpolated Breathhold Examination (Vibe), Kontrastmittel: Magnevist®, transversal = FLASH transversal dynamisch

Das Standardprotokoll der einzelnen Untersuchungstage ist in Tabelle 1 und 2 aufgeführt.

Tabelle 1: Untersuchungsprotokoll des ersten Tages

(FLASH: Fast-low-angle-shot-Sequenz ; FOV: field of view (Sichtfeld); KM: Kontrastmittel; TE: Echozeit; TR: Repetitionszeit; Vibe: Volume Interpolated Breathhold Examination)

Sequenz	TR (ms)	TE (ms)	FLIP winkel (°)	FOV (mm)	Kontrast- mittel	Gewichtung/ Schicht- führung
FLASH fettgesättigt	127	2,63		360 x 248	—	T1, transversal
FLASH, fettgesättigt	127	2,63	45°	360 x 248	Gadolinium	T1, transversal
FLASH- Vibe mit KM	127	2,63		360 x 248	Gadolinium	transversal

Tabelle 2: Untersuchungsprotokoll des zweiten Tages

(FLASH: Fast-low-angle-shot-Sequenz ; FOV: field of view (Sichtfeld); KM: Kontrastmittel; TE: Echozeit; TR: Repetitionszeit; Vibe: Volume Interpolated Breathhold Examination)

Sequenz	TR (ms)	TE (ms)	FLIP winkel (°)	FOV (mm)	Kontrast- mittel	Gewichtung/ Schicht- führung
FLASH, fettgesättigt	127	2,63	45°	360 x 248	—	T1, transversal
FLASH, fettgesättigt	127	2,63		360 x 248	Mangafodipir	T1, transversal

4.7 Größenbestimmung des Pankreas

Um die Größe des Pankreas zu ermitteln, wurde in den transversalen nativen Schnittbildern das Pankreas lokalisiert und der ventrodorsale Durchmesser des Kopfes, des Körpers und des Schwanzes senkrecht zur Verlaufsrichtung ausgemessen und in eine Tabelle übertragen.

4.7.1 statistische Auswertung

Zur Bestimmung der Gesamtgröße des Pankreas wurden die ausgemessenen Werte tabellarisch im Kalkulationsprogramm Excel[®] 2003 der Firma Microsoft[®] dargestellt. Anschließend wurden Mittelwerte von Caput, Corpus und Cauda sowie deren Standardabweichungen (SD) berechnet und diese Werte graphisch in Säulendiagrammen visualisiert.

Weiterhin wurden zur Überprüfung von altersbedingten morphologischen Veränderungen des Pankreas die jeweiligen Größenwerte in vier verschiedene Altersgruppen differenziert.

- Gruppe 1: jünger als 40 Jahre
- Gruppe 2: zwischen 40 und 49 Jahre
- Gruppe 3: zwischen 50 und 59 Jahre
- Gruppe 4: älter als 60 Jahre zum Aufnahmezeitpunkt

Um geschlechtsspezifische Unterschiede zu detektieren, wurden die erhaltenen Werte nach Geschlecht unterteilt und ebenfalls in Säulendiagramm visualisiert.

4.8 Vergleich der Kontrastmittel

4.8.1 Datengewinnung und -verarbeitung

Zum Vergleich beider Kontrastmittel wurde eine quantitative Bildanalyse in allen MRT-Bildern vorgenommen. Im Pankreaskopf, -körper und -schwanz wurde jeweils eine sogenannte Region-of-interest (ROI) manuell markiert (siehe Abbildung 2). Das PACS berechnete daraufhin u. a. die durchschnittliche SI der Pixelelemente innerhalb einer ROI (alle Pixelelemente dividiert durch deren Anzahl).

Diese Daten wurde bei allen nativen und kontrastmittelangereicherten FLASH-Sequenzen erhoben, so dass die SI des Pankreasparenchyms vor und nach Kontrastmittelgabe zur Verfügung standen. Wenn keine Messungen von allen Organabschnitten aufgrund von Teilresektionen des Pankreas möglich waren, wurden nur die vorhandenen Organpartien für die Auswertung verwendet.

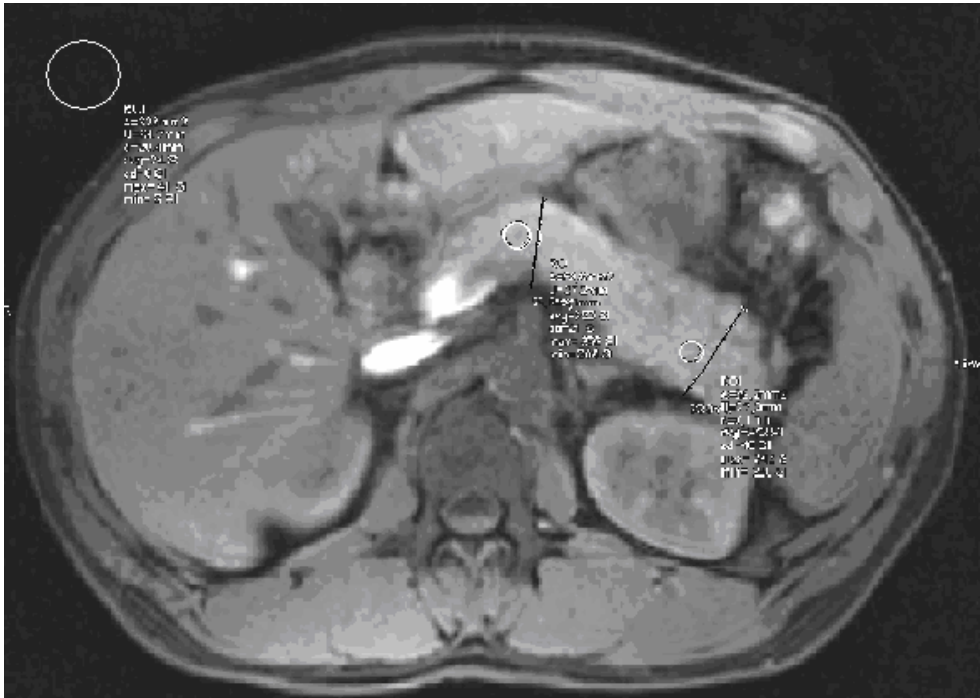


Abbildung 2: Beispiel der Positionierung der Region-of-interest (ROI) im Pankreaskörper und -schwanz. Im Hintergrund erkennt man eine weitere ROI, über die die SD des Hintergrundrauschens quantifiziert wurde.

Bei der ROI-Positionierung wurde versucht möglichst viel Parenchym einzuschließen. Die Einbeziehung des Ductus pancreaticus und sämtlicher Blutgefäße sollte vermieden werden, da daraus Artefakte und damit verfälschte SI resultieren.

Als Kontrollgewebe für die Kontrastmittelaufnahme diente das Gewebe der autochtonen Rückenmuskulatur (Musculus erector spinae). Muskelgewebe besitzt die Eigenschaft, kaum Kontrastmittel aufzunehmen. In der Rückenmuskulatur wurde ebenfalls eine ROI platziert.

Außerhalb des zu untersuchenden Körpers wurde eine ROI der gleichen Größe definiert. Über diese ROI wurde die SD des Hintergrundrauschens quantifiziert (siehe Abbildung 2).

Alle ROI wurden ausschließlich von einer Person gesetzt und sollten möglichst die gleiche Größe (Durchschnittsfläche: $3,2 \text{ cm}^2$) haben, um statistische Fehler zu vermeiden.

4.8.2 Berechnung des SNR und CNR sowie statistische Auswertung

Die erhaltenen SI von Pankreas- und Muskelgewebe vor und nach Kontrastmittelgabe sowie die SD des Hintergrundrauschens wurden in Excel (Microsoft® Office Excel 2003) übertragen.

Um Kontrastmittel direkt miteinander zu vergleichen, reicht es nicht aus, die SI-Werte miteinander zu vergleichen. MRT-Signale sind Störungen in Form von Bildrauschen ausgesetzt. Das Verhältnis zwischen MRT-Signal (SI_{Pankreas}) und der SD des Rauschens ($SD_{\text{Hintergrundrauschen}}$) wird als SNR bezeichnet. Es folgt die Formel zur Berechnung des SNR:

$$SNR = \frac{SI_{\text{Pankreas}}}{SD_{\text{Hintergrundrauschen}}}$$

Um aufzuzeigen, dass sich das Pankreas vor dem Muskelgewebe besser abbildet, bedient man sich dem CNR. Dabei handelt es sich um die SI-Differenz zweier Regionen, normiert auf das Hintergrundrauschen. Je höher das CNR, umso besser sind zwei Gewebe voneinander abgrenzbar.

Um aus den ermittelten SI das CNR bestimmen zu können, wurde die folgende Formel angewendet:

$$CNR = \frac{(SI_{\text{Pankreas}} - SI_{\text{Muskel}})}{SD_{\text{Hintergrundrauschen}}}$$

$SI_{\text{(Pankreas)}}$: Signalintensität im Pankreas

$SI_{\text{(Muskel)}}$: Signalintensität im Muskel

$SD_{\text{(Hintergrundrauschen)}}$: Standardabweichung des Hintergrundrauschens

Um die relative Aufnahme der unterschiedlichen Kontrastmittel in den unterschiedlichen Pankreasabschnitten darzustellen, wurde die prozentuale Anreicherung mit folgender Formel errechnet:

$$\text{relativer Signalintensitätsanstieg} = \frac{(SI_{\text{postcontrast}} - SI_{\text{nativ}})}{SI_{\text{nativ}}} \times 100$$

SI_(postcontrast): Signalintensität vor Kontrastmittelgabe

SI_(nativ): Signalintensität ohne Kontrastmittel

Zur statistischen Auswertung dienten Mittelwerte und SD des jeweiligen CNR (deskriptive Statistik). Um die prozentualen Unterschiede der Mittelwert-CNR zwischen Gadolinium und Mangafodipir aufzuzeigen, wurde eine Verhältnisrechnung verwendet.

Anschließend wurden mit einem zweiseitigen, gepaarten Students-T-Test die errechneten Mittelwerte auf ihre statistischen Unterschiede überprüft. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,005$ festgelegt. Als Auswertungssoftware diente dabei das Statistikprogramm SPSS[®] (Statistical package for the social sciences) Version 15.0.

4.9 Dynamische kontrastmittelgestützte MRT

4.9.1 Grundprinzipien

Bei der dynamischen Perfusionsbildgebung werden die SI-Veränderungen nach Gabe eines Kontrastmittels gemessen und anschließend graphisch dargestellt. Das Augenmerk wird dabei nicht wie bei der konventionellen Bildgebung auf die bloße Abbildung einer untersuchten Region gelegt. Die dynamische Darstellung erlaubt physiologische Vorgänge des menschlichen Körpers im zeitlichen Verlauf zu verfolgen. Dazu erfolgen wiederholte MRT-Messungen einer ortsgleichen anatomischen Region. So lassen sich quantitative Aussagen über die Durchblutung mit Anflutung und Auswaschung des Kontrastmittels im Pankreas machen.

Voraussetzung für die Messung ist, dass eine erhöhte SI einer vermehrten Kontrastmittelanreicherung entspricht. Diese Veränderungen der SI wurden gemessen und anschließend graphisch in SI-Kurven dargestellt. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte zunächst aus den charakteristischen SI-

Kurvenverläufen. Letztendlich wurden aber für die quantitative Auswertung Perfusionsparameter benötigt, die sich indirekt von den SI-Kurven ableiten ließen und mit der jeweiligen gewebecharakteristischen Durchblutung korrelierten.

Die Akquirierung der dynamischen Daten ist durch die geforderte Zeitauflösung begrenzt. Aus diesem Grund ist die räumliche Auflösung deutlich geringer als die von statischen Bilddaten.

Im Folgenden ist in Abbildung 3 die Benutzerfläche der verwendeten Auswertesoftware zur Kontrastmittelkinetik von DynaLab[®] dargestellt.



Abbildung 3: Darstellung des Nutzerinterface der DynaLab[®] Auswertesoftware zur Kontrastmittelkinetik. Die oberen beiden Bilder präsentieren das Pankreas in identischen transversalen Schichten. Bei dem linken Bild handelt es sich um das konventionelle MRT-Bild. Das rechte Bild ist das Subtraktionsbild. Hier zeigen sich die dynamischen Veränderungen der Kontrastmittelanreicherung in einer Schicht zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Der untere linke Bildausschnitt zeigt die dazugehörigen SI-Kurven zu den in den oberen Bildern gesetzten ROI. Das weitere Fenster bietet die Möglichkeiten der Einstellung kinetischer Parameter.

4.9.2 Softwarevoraussetzungen

Um die Datensätze der DCE-MRT auszuwerten, wurde eine zusätzliche Software des MeVis-Fraunhofer-Instituts in Bremen verwendet. Dieses Forschungsinstitut entwickelte das Computerprogramm DynaLab[®] 3.1 (veröffentlicht am 28.04.2008) speziell für die dynamische Bildanalyse, um die Perfusionsauswertung an die medizinischen Belange und Fragestellungen der dynamischen Bildgebung anzupassen.

4.9.3 Datentransfer

Zunächst wurden die dynamischen Bildserien von der MRT-Konsole über das PACS (Picture archiving and communication system) auf einen Computer transferiert, der über die MeVis-Software DynaLab[®] verfügt. Gleichzeitig wandelte dieses Computerprogramm die Digital-Imaging-and-Communications-in-Medicine-(DICOM)-Dateien in ein für DynaLab[®] lesbares Tagged-Image-File-Format-(TIFF)-Format um.

4.9.4 Bildbearbeitung im DynaLab[®]

Im Anschluss an den Datentransfer erfolgte die Analyse der Kontrastmittelanreicherung, um funktionelle Veränderungen in der Gewebepfusion darzustellen.

Wie schon bei der Kontrastmittelevaluation wurden verschiedene ROI auf Basis von Subtraktionsbildern jeweils im Pankreaskopf, -körper und -schwanz definiert. Daraufhin erstellte DynaLab[®] für jede ROI eine SI-Kurve. Diese stellte demnach graphisch die Pharmakokinetik des Kontrastmittels in dem ausgewählten Areal (ROI) über einen bestimmten Zeitraum dar. Dadurch lassen sich Aussagen über das Kontrastmittelverhalten und damit über die Durchblutung des Pankreasabschnittes ableiten.

Ein typisches Subtraktionsbild mit der dazugehörigen SI-Kurve im DynaLab® zeigt Abbildung 4.

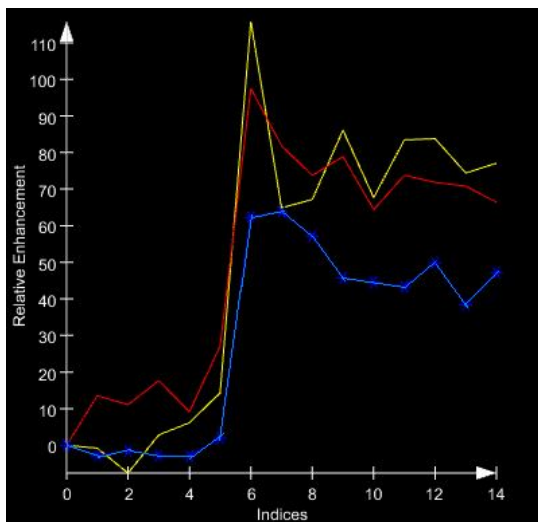
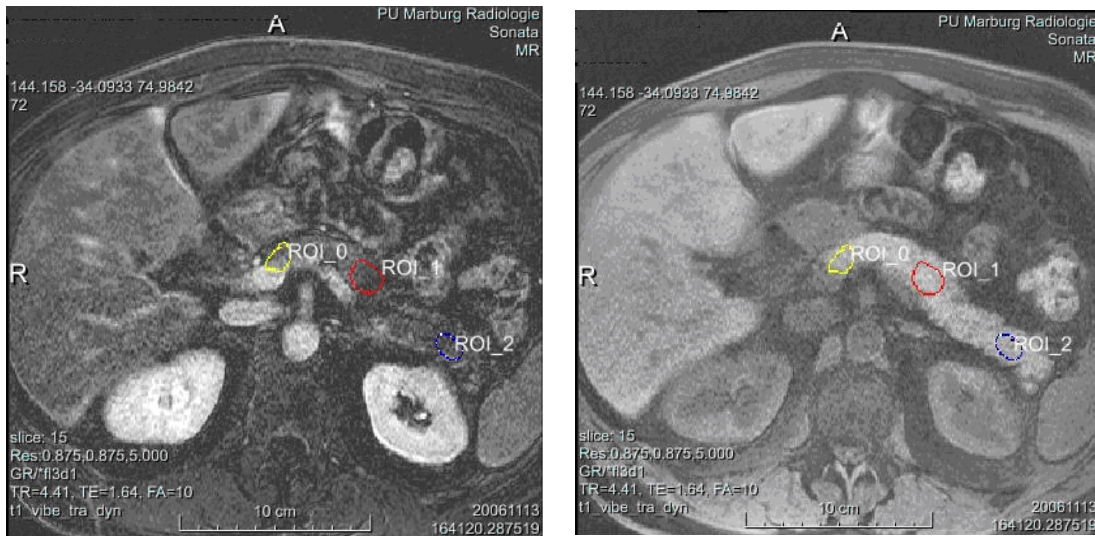


Abbildung 4: Beispiel für eine Analyse mit DynaLab®. Das linke Bild ist das konventionelle MRT-Bild, während das rechte Bild das von DynaLab® erstellte Subtraktionsbild darstellt. In beiden Bildern wurden für alle Pankreasabschnitte ROIS definiert. Die untere Abbildung zeigt die dazugehörigen SI-Kurven an. Die y-Achse stellt die Kontrastmittelanreicherung in Relativwerten [%] dar. Die x-Achse beinhaltet 15 Messpunkte.

Wie aus der SI-Kurve in Abbildung 4 zu sehen ist, bildet die y-Achse die Kontrastmittelanreicherung in Relativwerten [%] ab. Auf der x-Achse wurde zunächst die sukzessive Abfolge der 15 Bilder festgelegt [= Indizes/Messpunkte]. Die Berechnung jedes kinetischen Parameters ist abhängig von zuvor definierten Zeiträumen. Die Indizes waren daher notwendig, um für jede einzelne Kontrastmittelkurve individuell die Zeiträume zu determinieren, wann Kontrastmittel in das Pankreas einströmte [= Base-End bzw. Time-Start] und wann es ausströmte; also wann die Bildserien [Time-End] beendet waren. Für die Berechnung der Kurvensteigung waren zusätzlich die Einstellungen T1 und T2, für den Kontrastmittelausstrom die Zeitpunkte T3 und T4 erforderlich. Abbildung 5 zeigt die Maske, in die für

jede Analyse die sechs Determinanten (benutzerdefinierte Zeiträume) eingegeben werden mussten.

Parameter			
Base-Start	0	Base-End	3
Time-Start	3	Time-End	14
T1	3	T2	6
T3	6	T4	14
DeltaT	1	Set Defaults	

Abbildung 5: Determinanten für die Analyse der kinetischen Parameter

Anschließend wurde die x-Achse auf Sekunden konfiguriert. Dann konnte DynaLab[®] verschiedene Parameter aus den SI-Kurven ableiten, die ihren Verlauf charakterisieren.

Zur Veranschaulichung sind in den Abbildungen 6 und 7 SI-Kurven und die aus den Kurven ableitbaren Parameter dargestellt.

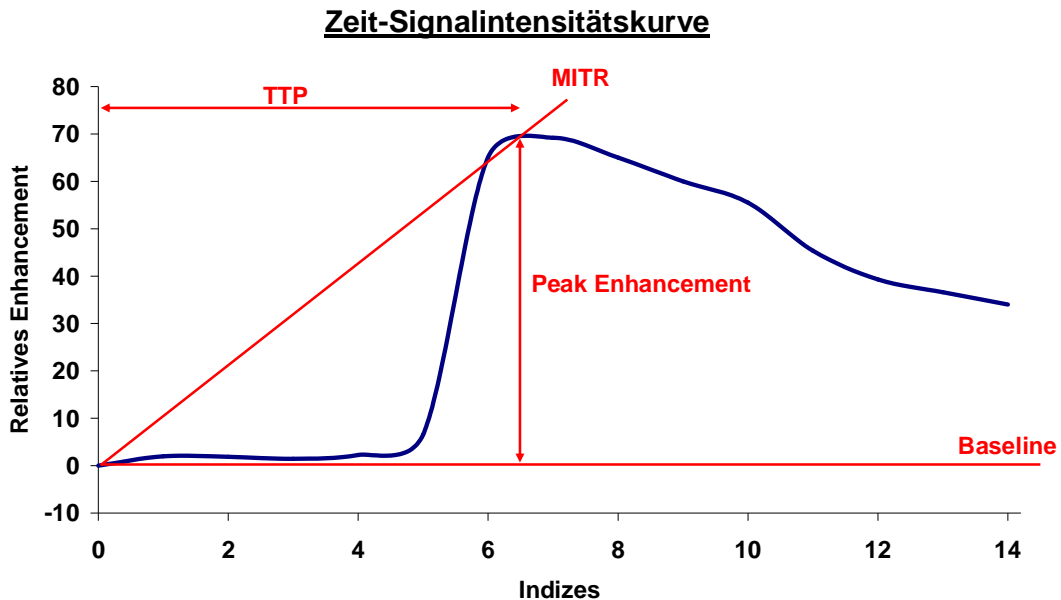


Abbildung 6: Charakteristischer Kurvenverlauf einer SI-Kurve mit den daraus abgeleiteten Perfusionsparametern (1). Der Höchstpunkt der Kontrastmittelaufnahme ist das Peak-Enhancement (PE). Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Kontrastmittelkonzentration wird Time-to-peak (TTP) genannt. MITR ist die mittlere Anreicherungs geschwindigkeit zwischen den Startpunkt und dem Zeitpunkt der maximalen SI.

Zeit-Signalintensitätskurve

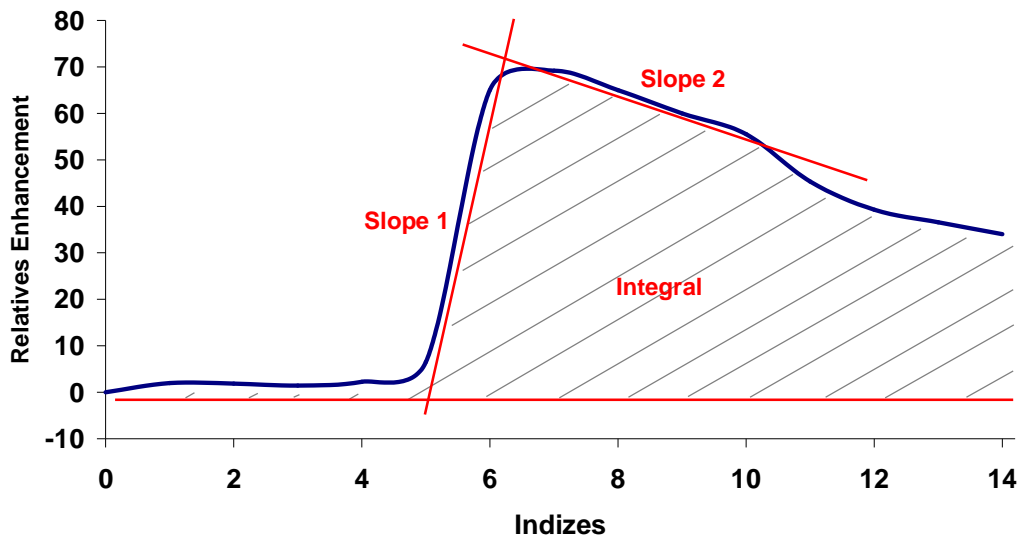


Abbildung 7: Charakteristischer Kurvenverlauf einer SI-Kurve mit den daraus abgeleiteten Perfusionsparametern (2). Beim Einströmen des Kontrastmittels kommt es zum Anstieg der SI-Kurve (Slope 1). Anschließend strömt es langsam wieder aus dem Pankreas aus. Dies ist mit einem langsamen Abfallen der SI-Kurve über einen definierten Zeitraum gekennzeichnet (Slope 2).

4.9.4.1 Perfusionsparameter

Die kinetischen Parameter errechneten sich indirekt mithilfe der computerbasierten Analyse aus den SI-Kurven. Die Parameter stehen direkt im Zusammenhang mit der Durchblutung des Pankreas und erlauben eine quantitative Erfassung des Blutflusses. Die genauen Definitionen der verwendeten Perfusionsparameter sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Kinetische Parameter mit ihrer entsprechenden Funktion, die in DynaLab® zur Verfügung stehen und die aus SI-Kurven abgeleitet wurden.

Parameter	Funktion
MITR (Maximum-intensity-to-time-ratio)	Mittlere Anreicherungsgeschwindigkeit (mittlere Kurvensteigung) zwischen dem Startpunkt und dem Zeitpunkt der maximalen SI
TTP (Time-to-peak)	Zeit bis zur maximalen SI bzw. Kontrastmittelanreicherung
PE (Peak-enhancement)	Maximum der Anreicherungskurve (SI) gegenüber dem Ausgangswert (Baseline)
MTT (Mean-transit-time)	Mittlere Anflutungszeit des Kontrastmittels, entspricht der Position des Schwerpunktes der SI-Kurve im Bereich der Anreicherung
Integral	Fläche unter der Anreicherungskurve als Maß für den Blutfluss
Slope 1	Kontinuierlicher Kurvenanstieg der Anreicherungsphase
Slope 2	Negativer Kurvenanstieg in der Auswaschphase
MaxSlope	Maximale Steigung der Kurve
MinSlope	Kleinste (negative) Steigung der Kurve

Alle neun errechneten Parameter wurden jeweils für den Caput-, Corpus- und Cauda-Bereich, in Excel[®]-Tabellen übertragen. Angepasst an die Fragestellung der vorliegenden Arbeit wurden folgende Parameter analysiert: MITR, TTP, Peak-Enhancement (PE), Integral, Slope 1 und Slope 2.

Diese Perfusionsparameter wurden graphisch in einem Säulendiagramm dargestellt. Dabei wurden die Werte ohne und mit Sekretin gegenübergestellt, um den Effekt des Sekretins zu demonstrieren.

4.9.4.2 Statistische Auswertung

Um den Effekt der Sekretin-Stimulation auf das Pankreas auf seine Signifikanz zu überprüfen, wurden die Werte in SPSS[®] überführt. Zudem wurden die SI-Kurven aus DynaLab[®] exportiert und ebenfalls in Excel[®] tabellarisch dargestellt.

Um gleiche Grundvoraussetzungen zu schaffen, wurden alle Kurven auf einen gemeinsamen Index auf der x-Achse verschoben. Dies war der Zeitpunkt, an dem die Kontrastmittelanflutung im Pankreas begann. Als nächstes erfolgte die Mittelung jeder einzelnen Baseline (= durchschnittliche SI zwischen Base-Start und Base-End), um dann jeden Wert durch den Mittelwert der Baseline dividieren zu können. Damit wurden die Werte auf die Baseline normiert und waren somit untereinander vergleichbar. Aus diesen Anreicherungswerten ließ sich wiederum der Mittelwert bestimmen. Auch hier erfolgte ein Vergleich jeweils ohne und mit Sekretin.

5 ERGEBNISSE

5.1 Morphometrie des Pankreas

Bei der Größenbestimmung sollten neben der gesamten Pankreasgröße auch die Größenverhältnisse der einzelnen Organabschnitte (Caput, Corpus, Cauda) ermittelt werden.

142 Messungen an 36 Frauen und 29 Männern ergaben, dass das Caput mit im Mittel $27,1 \pm 4,5$ mm am größten ist. Die Cauda folgte mit einer durchschnittlichen Größe von $22,6 \pm 5,6$ mm. Das Corpus war mit $21,6 \pm 5,3$ mm nur geringfügig schmaler als der Caudabereich des Pankreas (Abbildung 8).

Größe der Pankreasabschnitte

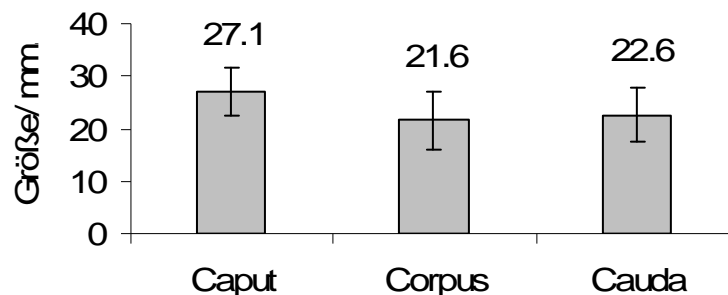


Abbildung 8: Größe der Pankreasabschnitte in mm. Angegeben sind die Mittelwerte und die SD

5.1.1 Größenbestimmung des Pankreas nach Alter

Um die altersbedingten Veränderungen aufzuzeigen, wurden die Probanden in vier verschiedene Kohorten (< 40 Jahre, 40 bis 49 Jahre, 50 bis 59 Jahre, > 59 Jahre) eingeteilt. Neun Probanden waren in der Kohorte der unter 40-Jährigen. Die Mehrheit befand sich in der Gruppe der 40 bis 49-Jährigen. In

der Kohorte der 50 bis 59-Jährigen wurden 22 Probanden eingeschlossen. Bei den über 60-Jährigen befanden sich nur 11 Probanden.

Die folgenden Abbildungen 9 bis 11 präsentieren die Größen für Caput, Corpus und Cauda in den Altersbereichen. Es zeigte sich, dass die Größe des Caputs sich zwischen Werten von $26,6 \pm 4,2$ mm bei den 40 bis 49-Jährigen und $27,5 \pm 5,3$ mm bei den über 59-Jährigen bewegt. Mit $23,0 \pm 3,2$ mm war auch das Corpus bei den über 59-Jährigen am größten. Es folgten die 40 bis 49-Jährigen mit 22,6 mm, danach schlossen sich die 50 bis 59-Jährigen mit $21,1 \pm 5,3$ mm an. Der Pankreasschwanz zeigte eine allmähliche Größenabnahme bei steigendem Alter. Die Gruppe der über 60-Jährigen besaß mit $21,9 \pm 7,2$ mm den kleinsten Wert. Anschließend folgten die 50 bis 59-Jährigen mit $22,3 \pm 4,8$ mm. Die Gruppe der unter 40-Jährigen wies mit $23,7 \pm 6,4$ mm die größte Breite der Cauda auf. Insgesamt zeigten sich allerdings keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen.

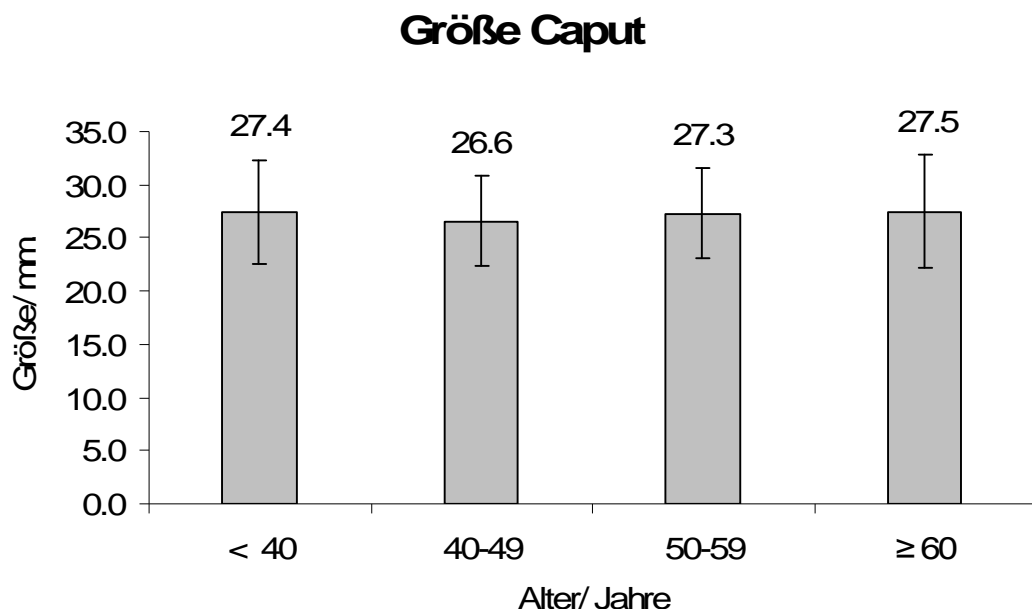


Abbildung 9: Größenverhältnisse des Caput pancreaticus unterteilt nach Alter. Angegeben sind die Mittelwerte und die SD.

Größe Corpus

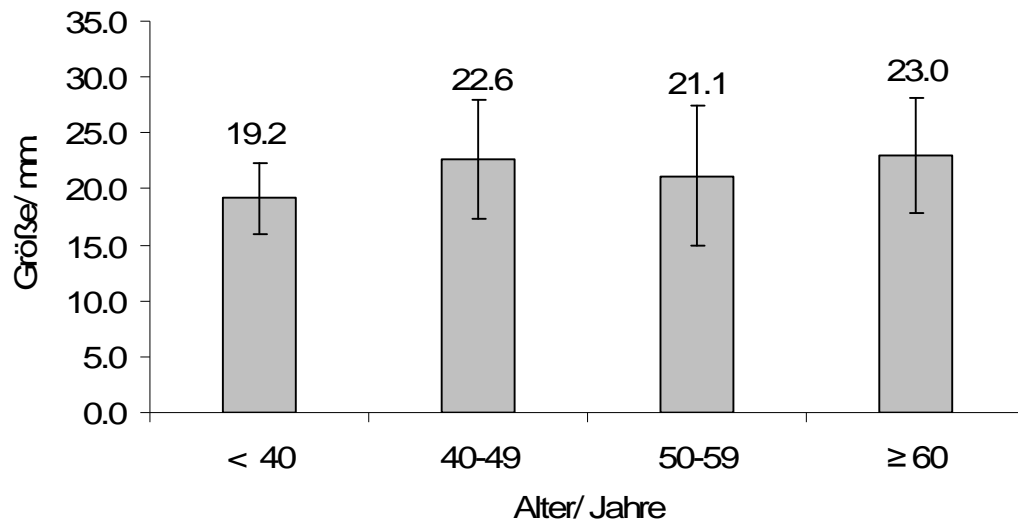


Abbildung 10: Größenverhältnisse des Corpus pancreaticus unterteilt nach Alter.
Angegeben sind die Mittelwerte und die SD.

Größe Cauda

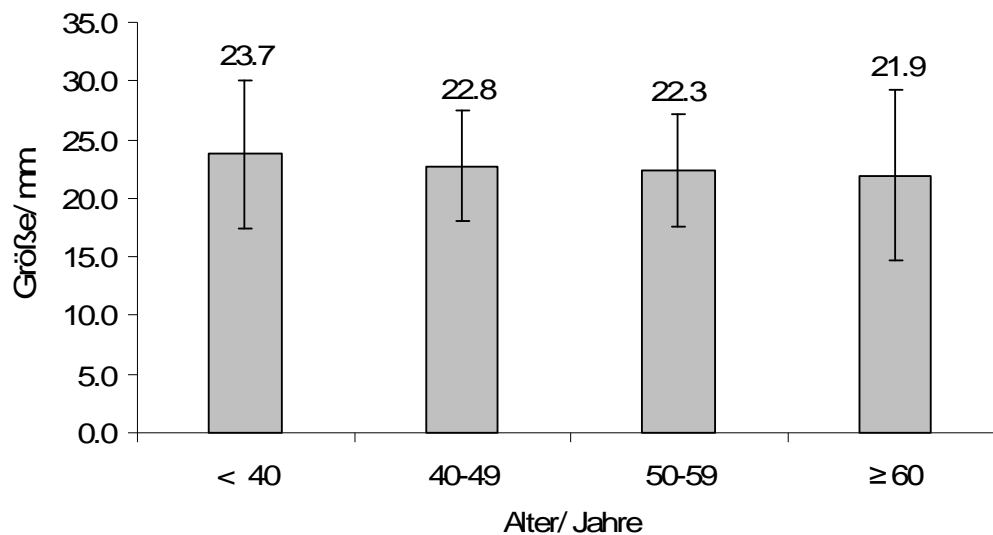


Abbildung 11: Größenverhältnisse der Cauda pancreaticus unterteilt nach Alter.
Angegeben sind die Mittelwerte und die SD.

5.1.2 Größenbestimmung des Pankreas nach Geschlecht

Zur Bestimmung potentieller Größenunterschiede des Pankreas zwischen Frauen und Männern wurden die gemessenen Werte geschlechtsspezifisch

aufgeteilt. Alle Pankreasabschnitte waren bei Männern größer. Die Frauen dieser Studie besaßen eine durchschnittliche Caputgröße von $26,5 \pm 4,9$ mm. Der Pankreaskopf der männlichen Probanden war mit $27,7 \pm 3,8$ mm ca. 1 cm größer (siehe Abbildung 12). Die Größe des Corpus und der Cauda betrug bei Männern jeweils etwa 3 cm mehr als bei Frauen (Corpus: $23,3 \pm 6,5$ mm versus $20,0 \pm 5,1$ mm; Cauda: $23,6 \pm 4,8$ mm versus $21,7 \pm 5,5$ mm).

Größe nach Geschlecht

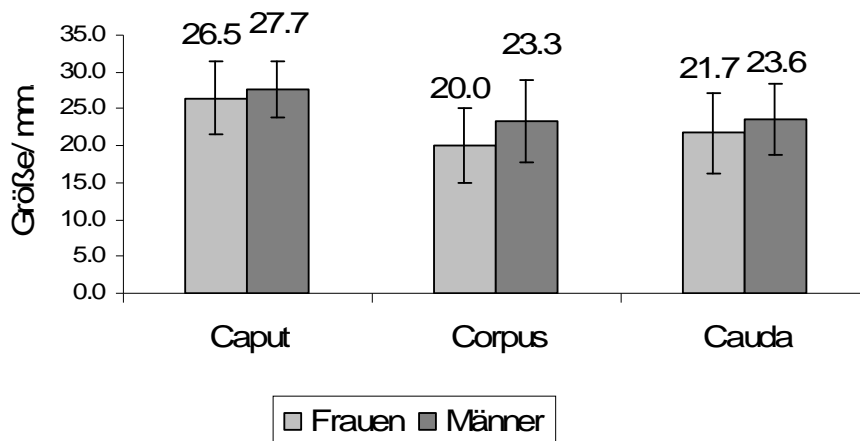


Abbildung 12: Größenverhältnisse des Caput, Corpus und der Cauda unterteilt nach Geschlecht. Angegeben sind die Mittelwerte.

5.2 Verhalten der Kontrastmittel Gadolinium und Mangafodipir

Um die Signal- und Kontrastveränderungen im Pankreas zwischen den beiden Kontrastmitteln zu vergleichen, wurden ROI in das Pankreas, in Vergleichsgewebe (Rückenmuskulatur) und einen Bereich außerhalb des Körpers (Rauschen) der jeweiligen MRT-Bilder platziert. Daraus wurde SNR und CNR errechnet.

In der Abbildung 13a ist ein typisches natives kernspintomographisches Bild des Pankreas dargestellt. Leber und Milz präsentieren sich in derselben Schnittebene. Abbildung 13b und 13c zeigen die kontrastmittelgestützten Bilder mit Gadolinium (Abbildung 13b) und Mangafodipir (Abbildung 13c). Die

MRT-Bilder aller Patienten in allen Versuchsreihen zeigen nach Injektion eine homogene Anreicherung beider Kontrastmittel im Pankreas.

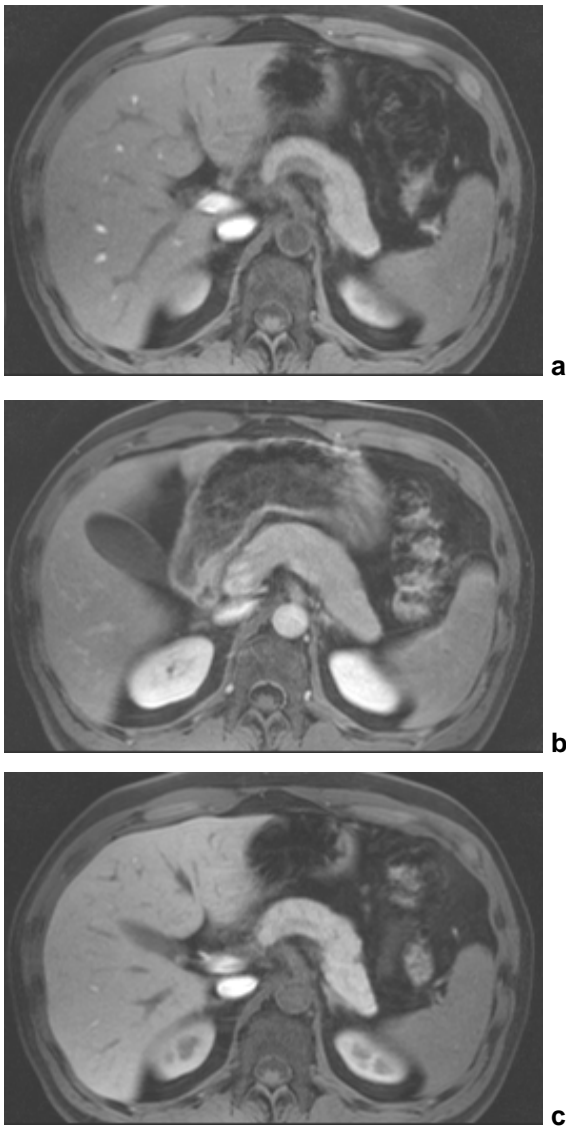


Abbildung 13 (a): Kernspintomographische Aufnahmen des Pankreas (a): Konventionelles natives transversales MRT-Bild in Höhe des ersten Lendenwirbelkörper **(b)** MRT-Bild nach Gadoliniumgabe. Es lässt sich an der Erhöhung der SI erkennen, dass Gadolinium in das Pankreas und die Nieren einströmt. **(c)** MRT-Bild nach Mangafodipirgabe. Man erkennt einen höheren Kontrast des Pankreas und der Leber gegenüber dem umliegenden Gewebe. Beide kontrastmittelgestützte Abbildungen zeigen eine gleichmäßige Anreicherung des Kontrastmittels im Pankreas.

5.2.1 Kontrastmittelanreicherung im Pankreas

Gadolinium wies in allen drei Pankreasabschnitten jeweils die höchsten SI-Steigerungen (Maß für die Kontrastmittelanreicherung) auf. Dabei zeigte sich, dass das Caput mit einer SI-Erhöhung von 43,7 % am meisten

Gadolinium aufnahm. Es folgten der Cauda-Bereich (SI-Erhöhung um 40,8 %) und der Corpus-Bereich (SI-Erhöhung um 38,2 %). Die Kontrastmittelaufnahme von Mangafodipir zeigte eine nur unwesentlich geringere SI-Erhöhung. Die SI des Caputs stieg um 39,9 %, während die SI in den anderen Abschnitte Mangafodipir um 31,3 % (Caput) bzw. 31,2 % (Cauda) zunahmen.

Muskelgewebe nahm als Vergleichsgewebe deutlich weniger Kontrastmittel auf. Gadolinium reicherte sich signifikant mehr im Muskelgewebe an als Mangafodipir. Gadolinium führte zu einer Erhöhung der SI um 26,4 %, während Mangafodipir das Signal nur um 4,4 % steigerte(Tabelle 4).

Tabelle 4: Erhöhung der Signalintensitäten als Maß für die Kontrastmittelanreicherung in den verschiedenen Pankreasregionen und im Muskel nach Gadolinium- und Mangafodipirgabe.

%- Signalintensitätserhöhung	Caput	Corpus	Cauda	Muskel
Gadolinium	43,7	38,2	40,8	26,4
Mangafodipir	39,9	31,3	31,2	4,4
p-Wert	0,286	0,055	0,037	<0,005*

p-Werte < 0,005 belegen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Kontrastmitteln.

5.2.2 Signal -Rausch-Verhältnis (SNR)

Die Ergebnisse der SNR-Bestimmungen ergaben für beide Kontrastmittel ähnliche Werte. Das Caput erreichte ein SNR von jeweils 76. Das Gadolinium-SNR für den Corpus lag bei 77, für Mangafodipir bei 78. Die Caudabereiche des Pankreas zeigten in beiden Kontrastmittelgestützten MRT-Messungen einen SNR-Wert von 74. Die Nativ-Bilder gingen erwartungsgemäß mit niedrigeren SNR-Werten einher. Das Caput erreichte ein SNR von 53, der Corpus 56 und der Cauda-Bereich hatte erneut ein SNR von 53. Dabei zeigten die Standardabweichungen der SNR-Messungen hohe Werte von 53 bis 56. In Tabelle 5 sind die SNR-Werte nochmals übersichtlich dargestellt.

5.2.3 Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (CNR)

Um einen möglichen Unterschied zwischen dem unspezifischen Gadolinium-Kontrastmittel und dem leber- und pankreasspezifischen Kontrastmittel Mangafodipir aufzuzeigen, mussten die SI zu dem umliegenden nicht spezifisch kontrastmittelaufnehmenden Gewebe über ein CNR ins Verhältnis gesetzt werden. Das CNR nach Gabe des Gadolinium-Kontrastmittels betrug für den Caput-Bereich 17, für den Corpus-Bereich 19, und für den Cauda-Bereich 16. Im Vergleich dazu lagen die Werte nach Gabe des pankreasspezifischen Kontrastmittels Mangafodipir signifikant höher ($p < 0,05$). Für den Caputbereich des Pankreas ergab sich ein CNR von 26. Corpus und Cauda hatten CNR-Werte von 27 bzw. 23 (Tabelle 5). Abbildung 14 zeigt zusätzlich die CNR-Werte für die jeweiligen Pankreasabschnitte in einem Säulendiagramm visualisiert.

Tabelle 5: SNR und CNR-Werte der einzelnen Pankreasabschnitte für Gadolinium- und Mangafodipir-verstärkte MRT-Bilder.

	Gadolinium			Mangafodipir			p-Wert
	Mittelwert			Mittelwert			
	Caput	Corpus	Cauda	Caput	Corpus	Cauda	
SNR	76			76			0,92
		77			78		0,96
			74			74	0,84
CNR	17			26			<0,005
		19			27		<0,005
			16			23	<0,005

CNR

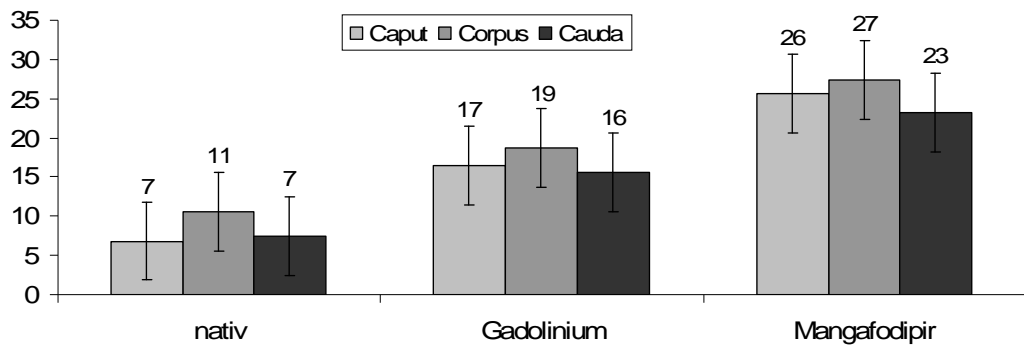
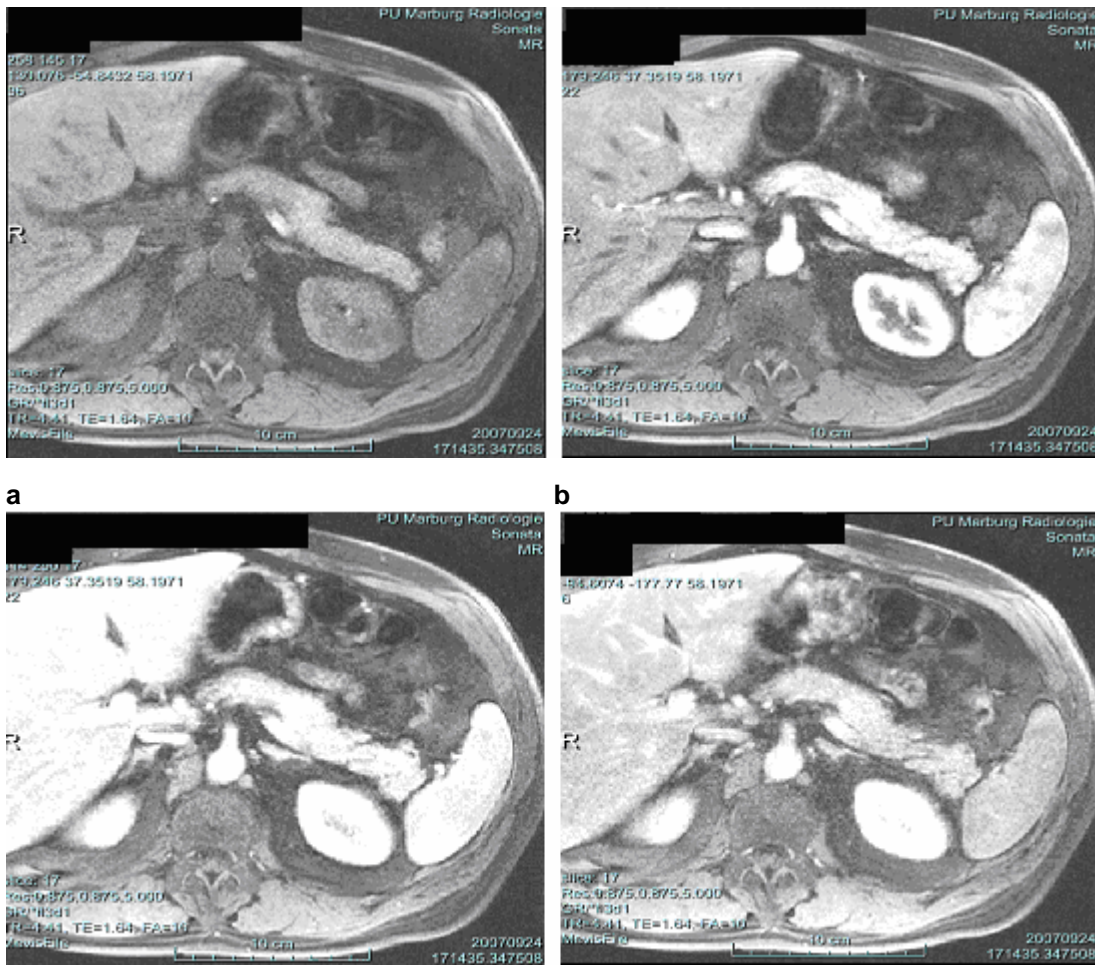


Abbildung 14: CNR-Werte der einzelnen Pankreasabschnitte für native MRT-Bilder sowie Gadolinium- und Mangafodipir-verstärkte MRT-Bilder. Angegeben sind die Mittelwerte und die SD.

5.3 Dynamische kontrastmittelgestützte MRT des Pankreas

Zusätzlich zur morphologischen MRT-Bildgebung wurde auch eine dynamische, funktionelle Untersuchung des Pankreas vorgenommen. Dazu wurden ortsgleiche MRT-Bilder dynamisch mit hoher Zeitauflösung akquiriert. Dies ermöglicht die Darstellung zeitabhängiger physiologischer Funktionen, z. B. die Kontrastmittelverteilung des Gadoliniums zwischen Intra- und Extrazellulärraum. Letztendlich wird es dadurch möglich, Aussagen über die Durchblutung des Pankreas zu treffen und diese zu quantifizieren.

Ausgewählte Zeitpunkte einer dynamischen Bildserie sind in Abbildung 14 dargestellt. Alle transversalen Schnittbilder wurden so angefertigt, dass sie das gesamte Pankreas erfassten. Im Gegensatz zu den konventionellen Bilddaten ergibt sich eine erheblich geringere räumliche Auflösung. Es ist gut zu erkennen, wie sich das Pankreas zusammen mit der Leber, der Milz und den Nieren kontrastreich vor dem umliegenden Gewebe darstellt.



c **d**
Abbildung 15: Darstellung des Kontrastmittelverhaltens von Gadolinium beim Einstrom in die abdominellen Organe über eine dynamische Bildserie. (a) Diese Abbildung zeigt zunächst den nativen Zustand. Anschließend strömt intravenös appliziertes Kontrastmittel über den arteriellen Kreislauf in das Untersuchungsvolumen ein. In **(b)** reichern zunächst die arteriellen Gefäße, z. B. Aorta und Mesenterialarterien, gefolgt von den Nieren, der Milz und dem Pankreas Kontrastmittel an. Letztendlich wird auch die Leber homogen mit Kontrastmittel durchströmt **(c)**. In **(d)** erkennt man, wie die Signalintensität abnimmt und somit das Kontrastmittel langsam ausströmt.

5.3.1 Signalintensitäts-Zeit-Kurven

Durch die Auftragung aller SI-Mittelwerte gegen die Zeit in ein Koordinatensystem, erhält man typische SI-Zeit-Kurven, mit deren Hilfe die Kontrastmittelkinetik des Gadoliniums beurteilt werden kann.

Die SI-Kurve des Caputs besaß die größte Steigung und erreichte das höchste Maximum. Die anderen Organabschnitte des Pankreas unterschieden sich nur geringfügig im Kurvenverlauf. Somit schien in das Caput des Pankreas schneller und mehr Kontrastmittel zu strömen als in

Corpus und Cauda. Hingegen zeigten alle drei Organabschnitte ein ähnliches Abflutungsverhalten, erkennbar an den in diesem Zeitabschnitt annähernd parallel verlaufenden Kurven (Abbildung 16).

Signalintensität-Zeit-Kurve

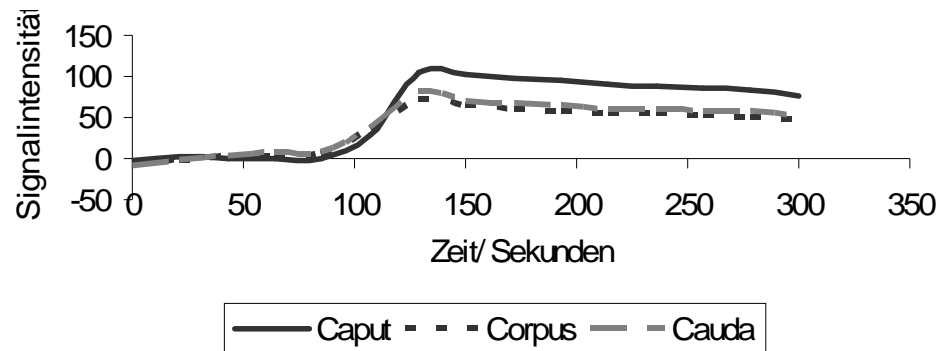


Abbildung 16: Signalintensität-Zeit-Kurve (SI-Kurve) für die drei Pankreasabschnitte Caput, Corpus und Cauda nach Gadolinium – und Sekretingabe.

Um herauszufinden, welchen Einfluss Sekretin auf die Durchblutung des Pankreas hat, wurden Gadolinium-verstärkte DCE-MRT-Messungen zusätzlich mit Sekretin durchgeführt. Hier zeigten die graphischen Darstellungen, dass bei den Messungen ohne Sekretin die Kurve für das Gesamtorgan steiler verlief und ein höheres Maximum erreichte. (Abbildung 17).

Signalintensitäts-Zeit-Kurve

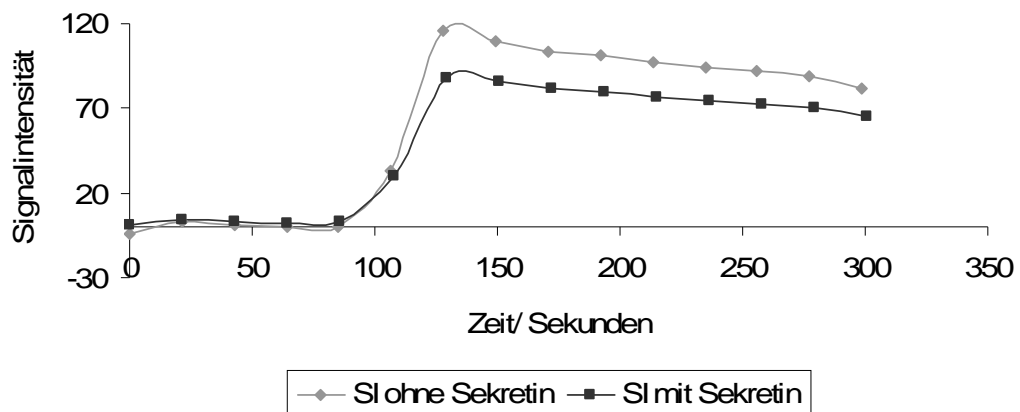


Abbildung 17: Signalintensität-Zeit-Kurve (SI-Kurve) für das Gesamtorgan mit und ohne Sekretin. Als Kontrastmittel wurde Gadolinium verwendet.

Bei der getrennten Betrachtung der einzelnen Pankreasabschnitte bestätigte sich der oben gezeigte Kurvenverlauf für den Corpus- und Caudabereich des Pankreas. Im gut durchbluteten Caput zeigten dagegen die Sekretin-angereicherten MRT-Messungen ein höhere maximale SI und einen steileren Kurvenanstieg. Das unterschiedliche Verhalten nach Sekretin von Caput, Corpus und Cauda belegen die Abbildungen 18 bis 20.

Signalintensitäts-Zeit-Kurve: Caput

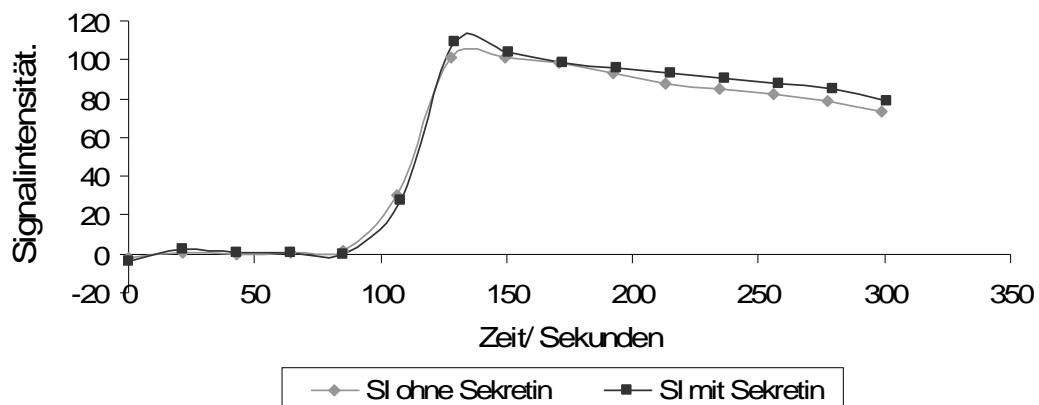


Abbildung 18: Signalintensität-Zeit-Kurve (SI-Kurve) für den Caput-Bereich mit und ohne Sekretin. Als Kontrastmittel wurde Gadolinium verwendet. Die Kurve mit Sekretin steigt steiler an, erreicht ein höheres Maximum und flutet langsamer ab.

Signalintensitäts-Zeit-Kurve: Corpus

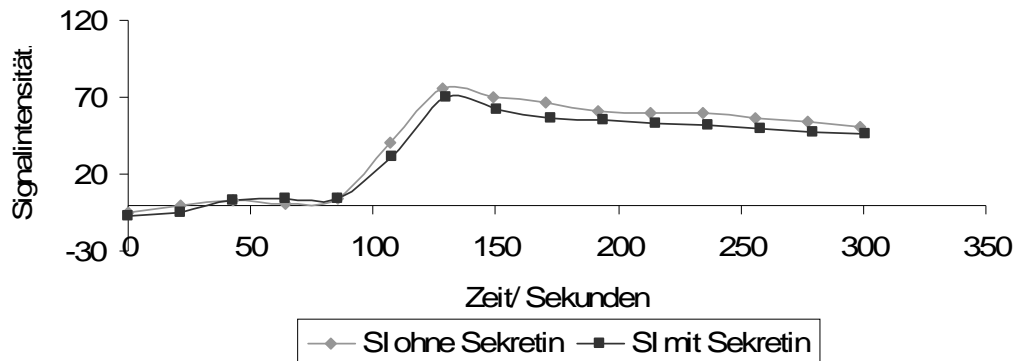


Abbildung 19: Signalintensität-Zeit-Kurve (SI-Kurve) für den Corpus-Bereich mit und ohne Sekretin. Als Kontrastmittel wurde Gadolinium verwendet. Ohne Sekretin erreicht die SI-Kurve eine steilere Steigung mit einem höheren Maximum. Die Abflutung erscheint annähernd parallel.

Signalintensitäts-Zeit-Kurve: Cauda

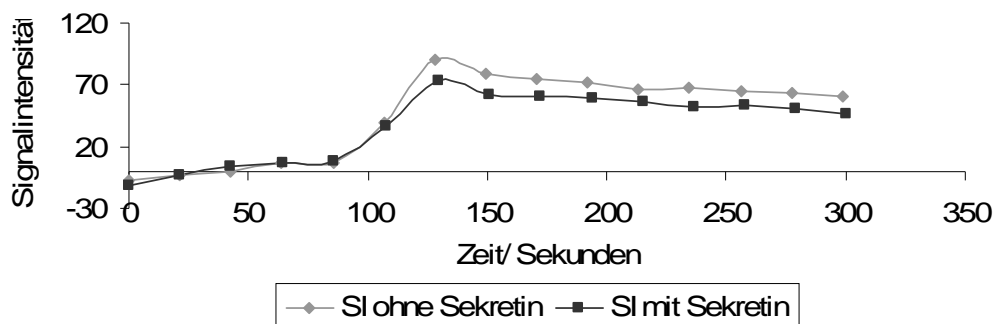


Abbildung 20: Signalintensität-Zeit-Kurve (SI-Kurve) für den Cauda-Bereich mit und ohne Sekretin. Als Kontrastmittel wurde Gadolinium verwendet. Ohne Sekretin wird ein deutlich höheres Maximum der SI-Kurve erreicht. Auch der Anstieg ist ohne Sekretin steiler, während es bei der Abflutungsgeschwindigkeit keine Unterschiede durch eine Sekretin-Behandlung gibt.

5.3.2 Quantitative Auswertung der Kontrastmitteldynamik

Für die Quantifizierung der SI-Verläufe wurden Perfusionsparameter mithilfe von zusätzlicher Software zur dynamischen Bildanalyse ermittelt. Diese Parameter unterschieden sich ebenfalls in Abhängigkeit von der Sekretiongabe, damit der Einfluss von Sekretin beurteilt werden kann. Auch diese Analyse wurde für die jeweiligen Pankreasabschnitte einzeln dargestellt

Caput (siehe Tabelle 6)

Bei den Sekretin-gestützten Messungen erreichte der Caput- mit einem TTP von 46 Sekunden die maximale Kontrastmittel-Anreicherung schneller als bei den Vergleichsmessungen ohne Sekretin (TTP = 49 Sekunden). Statistisch ließ sich dieser Unterschied aber nicht als signifikant bewerten ($p = 0,608$). Auch der Höchstwert der Anreicherung (PE) war nach Sekretin mit einer SI von 114 SI am größten. Entsprechend ergab sich nach Sekretin eine höhere Steigung (Slope 1) von 3,49 AU/Sekunden zu 2,69 AU/Sekunden ohne Sekretin. Im Mittel reicherte sich mit Sekretin schneller Kontrastmittel im Pankreas an (MITR = 3,24 AU/Sekunden). Währenddessen betrug die MITR ohne Sekretin 2,52 AU/Sekunden. Die Abflutungsgeschwindigkeit zeigte keinen Unterschied. Auch das Integral, also die Fläche unter der SI-Kurve, war nach Sekretin größer als ohne (18066 versus 17191)

Corpus (siehe Tabelle 7)

Bei den anderen Organabschnitten verhielten sich die Werte ohne und mit Sekretin konträr zu den Ergebnissen, die für den Caput gemessen wurden. So war das PE ohne Sekretin mit 79 AU/Sekunden als nach Sekretiongabe (72 AU/Sekunden). Mit Sekretin wurde mit einem TTP von 44 Sekunden die maximale Kontrastmittelanreicherung schneller erreicht als ohne Sekretin (TTP = 46 Sekunden). Die Steigung der SI-Kurven unterschieden sich im Corpus nur sehr gering (Slope 1 ohne Sekretin 2,22 AU/Sekunden versus mit Sekretin 2,18 AU/Sekunden). Das Integral erreichte ohne Sekretin Werte von 12041. Mit Sekretin war es 10844. Keines dieser Ergebnisse unterschritt das Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

Cauda (siehe Tabelle 8)

Für den Cauda-Bereich des Pankreas ergaben sich weitgehend ähnliche Werte wie für den Corpus. Der Höhepunkt der SI-Kurve wurde ohne Sekretin in 42 Sekunden erreicht. Nach Sekretin betrug das TTP 44 Sekunden. Das Maximum der Anreicherungskurve befand sich ohne Sekretingabe bei 92 AU. Mit Sekretin wurde ein PE von 76 AU erreicht. Damit ergaben sich ohne Sekretin ein steilerer Anstieg SI-Kurve und ein größeres Integral (11207 versus 13835). Auch für die Cauda waren keiner der gemessenen Perfusionsparameter signifikant verschieden.

Tabelle 6: Mittelwerte der von DynaLab® erstellten Perfusionsparameter aus den SI-Kurven für das Caput pancreaticus

Kurvenparameter	Caput		
	ohne Sekretin	mit Sekretin	p-Wert
TTP (Sekunden)	49	46	0,608
PE (AU)	110	114	0,660
Integral	17191	18066	0,680
Slope1 (AU/sek)	2,69	3,49	0,070
MITR (AU/sek)	2,52	3,24	0,088
Slope 2 (AU/sek)	-0,12	-0,13	0,917

Tabelle 7: Mittelwerte der von DynaLab® erstellten Perfusionsparameter aus den SI-Kurven für das Corpus pancreaticus

Kurvenparameter	Corpus		
	ohne Sekretin	mit Sekretin	p-Wert
TTP (Sekunden)	46	44	0,619
PE (AU)	79	72	0,684
Integral	12041	10844	0,621
Slope1 (AU/sek)	2,22	2,18	0,893
MITR (AU/sek)	2,38	2,28	0,864
Slope 2 (AU/sek)	-0,17	-0,11	0,084

Tabelle 8: Mittelwerte der von DynaLab® erstellten Perfusionsparameter aus den SI-Kurven für die Cauda pancreaticus

Kurvenparameter	Cauda		
	ohne Sekretin	mit Sekretin	p-Wert
TTP (Sekunden)	42	44	0,553
PE (AU)	92	76	0,245
Integral	13835	11207	0,240
Slope1 (AU/sek)	2,82	2,27	0,394
MITR (AU/sek)	2,92	2,58	0,589
Slope 2 (AU/sek)	-0,19	-0,12	0,093

5.3.3 TTP als Beispielparameter der Kontrastmittelkinetik

Zur Verdeutlichung der Ergebnisse wurden die berechneten TTP-Werte genauer analysiert. Wie in Abbildung 21 ersichtlich, unterschieden sich die Zeitpunkte bis zum Erreichen des Maximums der Kontrastmittelaufnahme kaum. Das galt sowohl für die einzelnen Pankreasabschnitte als auch für eine vorgeschaltete Sekretin-gabe. Das Caput zeigte minimal höhere Werte als die Corpus- und Cauda-Bereiche. Außerdem war nach Sekretin-Gabe der Höhepunkt der SI-Kurve für den Caput- und Corpus-Bereich schneller erreicht.

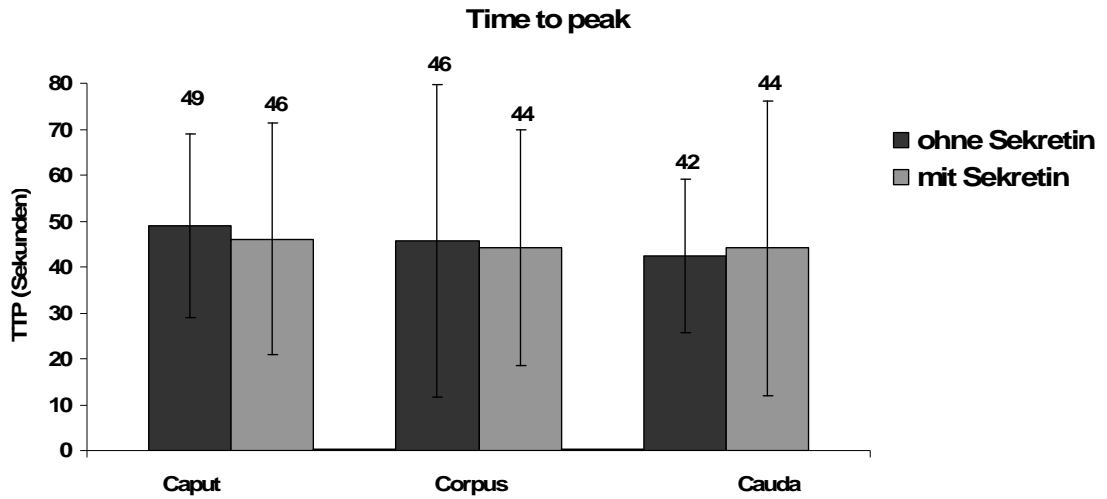


Abbildung 21: Mittelwerte des von DynaLab® erstellten Time-to-peak (TTP) aus den SI-Kurven für die verschiedenen Pankreasabschnitte mit und ohne Sekretin-Vorbehandlung. Bei relativ großer SD ergaben sich keine Signifikanzen.

6 DISKUSSION

Trotz der rasant fortschreitenden Weiterentwicklung der technischen Möglichkeiten diagnostischer Maßnahmen bleibt die Bildgebung des Pankreas schwierig. Die ungünstige intraabdominelle Lage und die Überlagerungen von anderen Organen behindern eine nicht-invasive und exakte Diagnostik mittels Ultraschall, Röntgen, CT oder MRT. Bei invasiven Verfahren wie ERCP, Endosonographie und Laparatomie besteht das hohe Risiko für eine Pankreatitis. Dazu kommt, dass diese Untersuchungen eine vergleichsweise geringe diagnostische Aussagekraft besitzen und daher nur selten therapeutische Konsequenzen aus ihnen ableitbar sind.

Pankreaserkrankungen wie Pankreatitis sowie benigne und maligne Pankreastumoren gehen häufig mit einer deutlichen Reduzierung der Lebensqualität (z. B. Diabetes mellitus, Schmerzen) einher.

Eine Verbesserung der diagnostischen Verfahren ist daher notwendig. Die MRT-Untersuchung besitzt für die Pankreasdiagnostik besonders viele günstige Eigenschaften. Dazu gehören die nicht-invasive Untersuchungsform, der hohe Weichteilkontrast und die fehlende Strahlenexposition. Zudem sind die verwendeten Kontrastmittel nebenwirkungsärmer als die bei anderen bildgebenden Verfahren eingesetzten Kontrastmittel (12, 13, 15, 27, 44, 46, 60).

Dank des technischen Fortschritts stellt das MRT eine zeit- und kostensparende Methode für qualitative hochwertige Untersuchungen dar, die anschließend nachbearbeitet werden können, so dass auch quantitative Analysen möglich werden. Mit einer MRT-Untersuchung lassen sich anatomische Strukturen wie Pankreasgang, Parenchym und Tumoren erkennen. Mithilfe einer DCE-MRT-Analyse können auch Perfusionsveränderungen in den Geweben beurteilt werden. Damit ist es möglich auch funktionelle Veränderungen an Organen bzw. Organabschnitten zu analysieren. Diese vielfältigen Möglichkeiten erlauben es, Tumoren in einem frühen Stadium und nekrotisiertes oder

entzündetes Gewebe nachzuweisen und erhöhen somit die diagnostische Sicherheit.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der kernspintomographischen Darstellung des Pankreas von gesunden, erwachsenen Probanden. Zunächst wurden morphologische Messungen des Pankreas vorgenommen. Anschließend wurden bei denselben Probanden an zwei verschiedenen Tagen zwei verschiedene Kontrastmittel (Gadolinium, Mangafodipir) appliziert. Im Folgenden wurden aus den SI die SNR- und CNR-Werte bestimmt. Auf diese Weise sollte die mögliche Überlegenheit des leber- und pankreasspezifischen Kontrastmittels Mangafodipir in der MRT-Darstellung des Pankreas evaluiert werden. Weiter wurde untersucht, ob die Steigerung der Durchblutung des Pankreas durch Sekretgabe zu einer Verbesserung der Ergebnisse der DCE-MRT-Messungen führt.

6.1 Morphometrie des Pankreas

Für eine exakte radiologische Diagnose muss eine genaue Kenntnis der anatomischen Verhältnisse vorausgesetzt werden. Darüber hinaus kommt es beim Alterungsprozess zu morphometrischen Veränderungen, die bei der Beurteilung von Schnittbildern zu berücksichtigen sind.

In der vorliegenden Arbeit wurde in den transversalen MRT-Schnittbildern der ventrodorsale Durchmesser der einzelnen Pankreasabschnitte rechtwinklig zur Längsachse des Pankreas bestimmt. Dabei war das Caput pancreaticus mit im Mittel 27,1 mm am größten. Die Mittelwerte des Corpus und der Cauda pancreaticus lagen bei 21,6 mm und 22,3 mm.

Diese Ergebnisse decken sich mit zahlreichen Arbeiten, die das Pankreas mit verschiedenen Methoden ausgemessen haben. 1977 verglichen Kreel et al. die Größenverhältnisse der Pankreata gesunder Probanden, die mittels transversaler CT-Bilder ermittelt wurden, mit postmortal entnommenen Pankreata (30). Die Ergebnisse stimmten annähernd überein. Damit konnten die Autoren beweisen, dass es bei der Bewertung axialer Schnittbilder nicht zu Fehlinterpretationen etwa durch Blutgefäße oder das Duodenum kommt. In den

postmortem ausgemessenen Pankreata betrug die Caputgröße 24 mm, verglichen mit 23 mm bei den CT-Messungen. Die Corpus- (20 mm) und Caudagröße (15 mm) war unabhängig von der Untersuchungsmethode (30). Diese Werte entsprechen auch größenordnungsmäßig den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit.

Bereits 1961 bestimmte Anacker an anatomischen Präparaten die Pankreasgröße. Allerdings ermittelte er nur die Höhe des Pankreas, also den cranioicaudalen Diameter. Aber auch in dieser Untersuchung wurde deutlich, dass das Caput mit durchschnittlich 54 mm verglichen mit 33 mm für den Pankreaskörper am größten ist (4).

1985 untersuchte eine Arbeitsgruppe um Heuck in München die Morphometrie des normalen Pankreas bei 200 Probanden mittels CT in Abhängigkeit vom Lebensalter. Ihre Resultate für den anteroposterioren Pankreasdurchmesser sind vergleichbar mit denen dieser Arbeit. Mit 24,2 mm stellte der Pankreaskopf den größten Anteil. Es folgten der Corpus- mit 16,4 mm und der Caudabereich des Pankreas mit 15,0 mm. Zudem fanden sie, dass das Pankreas von einer altersabhängigen Reduzierung des Pankreasparenchyms betroffen ist. Besonders in der fünften Lebensdekade zeigte sich ein deutlicher Abfall aller Diameter. Beispielsweise lag der Durchmesser für den Pankreaskopf in der Altersgruppe der 19- bis 30-Jährigen bei 27,8 mm verglichen mit 21,4 mm in der Gruppe der über 70-Jährigen (24).

Auch die vorliegenden morphometrischen Ergebnisse wurden nach dem Lebensalter der Probanden verglichen. Im Gegensatz zu anderen Arbeiten ergaben sich in den verschiedenen Alterskohorten keine wesentlichen Unterschiede im Pankreasdurchmesser. So erreichte die anterodorsale Breite in der Gruppe der unter 40-Jährigen für den Pankreaskopf eine Größe von 27,4 mm. In der sechsten Lebensdekade betrug die Breite 27,3 mm und ab dem 60. Lebensjahr wurde ein Pankreasdurchmesser von 27,5 mm ermittelt. Allerdings war die Streubreite der Größenwerte des Pankreas in den verschiedenen Gruppen hoch, was die vergleichsweise großen SD belegen.

Eine Ursache für die fehlende Größenabnahme mit zunehmendem Alter kann die ungleichmäßige und damit nicht repräsentative Verteilung der Probanden in den gebildeten Alterskohorten sein. Der Mehrheit der untersuchten Personen war zum Aufnahmezeitpunkt um die 50 Jahre alt. Damit befanden sich die Mehrzahl der Probanden der vorliegenden Untersuchung in einem Alter, in dem die atrophischen Vorgänge noch nicht deutlich sichtbar werden (24, 30, 48).

In der vorliegenden Studie war der Pankreas der männlichen Probanden größer als der der weiblichen Probanden. Ähnliche Ergebnisse ergaben auch andere anatomische Studien (30, 48). Beispielsweise bestimmten Saisho et al. ein durchschnittliches Pankreasvolumen von $85,2 \text{ cm}^3$ bei Männern und von $63,0 \text{ cm}^3$ bei Frauen (48). Saisho, der in seiner Studie Kinder und erwachsene Probanden ohne pathologische Veränderungen des Pankreas untersuchte, verglich den Einfluss des Geschlechts, von Adipositas und von Diabetes mellitus auf das Pankreasvolumen mittels CT-Untersuchung. Dabei zeigte er, dass das Pankreasvolumen sowie das peripankreatische Fett bis ins Erwachsenenalter ansteigt, anschließend auf einem Plateau verweilt bis es ab dem 60. Lebensjahr stetig abnimmt (48).

Ältere Veröffentlichungen, beispielsweise eine Arbeit von Rösch, beschrieben die Größe des Pankreas als abhängig vom Konstitutionstyp, dem Geschlecht sowie dem Alter. Zudem zeigten sie, dass die Pankreasgröße zu einem kleinen Teil auch von der Nahrungsaufnahme abhängt. Der Pankreaskopf wurde bei Rösch mit einem anterodorsalen Ausmaß von 22 bis 30 mm beschrieben. Die in der vorliegenden Arbeit ermittelte mittlere Größe des Pankreaskopfes von 27,1 mm liegt in diesem Bereich (47).

In der Literatur wird von einer kontinuierlichen Abnahme des Pankreasdurchmessers vom Kopf aus über den Körper zum Schwanz ausgegangen. In dieser Arbeit ist die Cauda pancreatica regelmäßig größer als das Corpus des Pankreas. Ursache hierfür ist möglicherweise ein systematischer Messfehler des Untersuchers.

Der direkte Vergleich der in der vorliegenden Studie gemessenen absoluten Größe des Pankreas mit den in der Literatur vorhandenen Daten ist schwierig. Da die Organgröße vom Alter, Geschlecht und dem Gewicht der Person abhängig ist, müssten sich die untersuchten Personengruppen hinsichtlich dieser Parameters gleichen (24, 48). Andere Arbeiten nehmen zudem noch Bezug zum Wirbelkörper, um die Pankreasgröße zu beurteilen (24). Darauf wurde in der vorliegenden Arbeit nicht eingegangen.

6.2 Kontrastmittelverhalten

Parallel zur Weiterentwicklung von MRT-Sequenzen wird in der medizinischen Forschung auch an der Optimierung des Einsatzes von Kontrastmitteln gearbeitet. Das Ziel dabei ist, besser auswertbare Bilder zu generieren. Bei der Diagnose von Pankreastumoren ist die Möglichkeit der Unterscheidung von Läsion und dem umgebenden Gewebe im MRT-Bild eine unverzichtbare Voraussetzung. Der Einsatz eines Kontrastmittels soll daher Unterschiede zwischen Tumor- und gesundem Gewebe weiter erhöhen, damit eine suspekte Läsion schnell und einfach entdeckt werden kann.

In dieser Arbeit wurde die Kontrastmittelaufnahme im normalen Pankreasparenchym zwischen den beiden Kontrastmitteln Mangafodipir und Gadolinium verglichen.

Gadolinium ist ein nicht-spezifisches extrazelluläres Kontrastmittel, das in der normalen MRT-Abdomendarstellung benutzt wird. Es führt zu einer homogenen maximalen Kontrastanreicherung im normalen Pankreas ca. 30 bis 60 Sekunden nach intravenöser Bolusgabe (2, 27, 39).

Besonders bei der Diagnose von Leberläsionen hat sich Mangafodipir als intrazelluläres Kontrastmittel bereits bewährt. Es reichert sich nur im gesunden Leberparenchym an (60). eine Kontrastmittelaufnahme in Lebertumoren findet nicht statt (19, 60).

1991 zeigten die Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Gehl erstmals, dass es nach Mangafodipir nicht nur zu einer Signalerhöhung in der Leber sondern auch

im Pankreas kommt (20). Folglich scheint es auch im Pankreas Strukturen zu geben, die Mangafodipir aufnehmen können. Da ähnlich wie Lebertumoren auch Pankreastumoren das Kontrastmittel Mangafodipir nicht aufnehmen, wird postuliert, dass Mangafodipir gegenüber dem herkömmlichen Kontrastmittel Gadolinium einen Vorteil in der Pankreas-Bildgebung hat (2, 15, 19, 20).

6.2.1 Kontrastmittelanreicherung im Pankreas

Als Maß für die Kontrastmittelanreicherung diente die prozentuale Erhöhung der SI. Gegenüber den Bildern ohne Kontrastmittel erzielte Gadolinium ein Enhancement der SI von 43,7 %. Dieses lag nur geringfügig höher als die Verstärkung des Signals durch Mangafodipir mit 39,9 %. Dagegen zeigten Kettritz et al. in ihrer Studie, dass Gadolinium mit 73,3 % die SI signifikant besser verstärkt als Mangafodipir mit 36,3 % (27). Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch die Arbeitsgruppe um Mirowitz. Sie erreichte eine Minute nach Gabe von Gadolinium eine Verstärkung der SI im gesunden Pankreasparenchym um 82 % (39).

Die Ursache für die fehlenden Unterschiede zwischen den Kontrastmitteln hinsichtlich des SI-Enhancements ist möglicherweise der in der vorliegenden Arbeit gewählte zeitliche Abstand zwischen Kontrastmittelgabe und Bildakquisition. Bereits wenige Minuten nach Gadoliniumgabe fällt die Kontrastmittelanreicherung wieder ab. Bei Kettritz et al. sanken das SI-Enhancement innerhalb von neun Minuten von 73,3 % auf 33,7 % und damit unter dem Mangafodipir-Wert (36,3 %) ab (27).

Während Gadolinium sofort nach Gabe in das gut durchblutete Pankreasparenchym einströmt, weist Mangafodipir in derselben Zeit eine deutlich geringere Anreicherung auf. Es erreicht sein Kontrastmittelmaximum je nach Studienlage erst nach eineinhalb bis 4 Stunden (2, 20). Eine mögliche Ursache sind die verschiedenen Mechanismen der beiden Kontrastmittel. Während Gadolinium extrazellulär seine Wirkung entfaltet, muss Mangafodipir als intrazelluläres Kontrastmittel zuerst von den Zellen aufgenommen werden. Insgesamt ist ein Vergleich der Ergebnisse dieser Arbeit mit denen anderer Studien schwierig, da unterschiedliche Akquisitionszeiten verwendet wurden.

Darüber hinaus ist auch eine abschließende Bewertung der beiden Kontrastmittel hinsichtlich ihrer Eignung als Kontrastverstärker von Pankreasparenchym auf der Grundlage der vorliegenden Ergebnisse nicht möglich. Weiterführende Studien mit einer systematischen Analyse unterschiedlicher Zeitspannen zwischen Kontrastmittelgabe und Bildgenerierung für die beiden Kontrastmittel könnten hier Abhilfe schaffen.

Studien belegen für Mangafodipir eine positive Korrelation zwischen der verwendeten Dosis und dem erreichten Enhancement (60). Die in der vorliegenden Arbeit verwendete von 5 µmol/kg Körpergewicht wurde auch in anderen Studien eingesetzt (12, 13, 27). Andere Studien verwendeten dagegen 10 µmol/kg Körpergewicht (2, 15, 19, 20, 46). Auch hier wären weiterführende Studien zur systematischen Analyse der Dosis-Wirkungs-Beziehung sinnvoll.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie können nicht klären, welcher Teil des Pankreasgewebes für die Kontrastmittelaufnahme von Mangafodipir verantwortlich ist. Um Aufschluss über die Verteilung von Mangafodipir im Pankreasgewebe zu erlangen, unternahm die chinesische Arbeitsgruppe um Gong Versuche an sechs Hunden. Sie konnten nach Mangafodipirgabe das Kontrastmittel im Pankreassaft nachweisen und schlossen, dass die exokrinen Zellen des Pankreas Mangan aufnehmen und es über den Pankreassaft ausscheiden (21). Die fehlende Kontrastmittelaufnahme in malignen Inselzelltumoren(20). lässt die Vermutung zu, dass endokrines Pankreasgewebe kein Mangafodipir aufnimmt. Zusätzlich zeigt auch das Parenchym der Nieren und der Nebennieren eine Aufnahme von Mangafodipir (46).

Die Pankreasabschnitte untereinander unterschieden sich in ihrem Kontrastmittelaufnahmeverhalten nur gering. Allerdings zeigte der Pankreaskopf sowohl nach Gabe von Gadolinium (43,7 % für den Kopf versus 40,8 % für den Schwanz) als auch nach Mangafodipir (39,9 % versus 31,2 %) die höchste Verstärkung der SI. Diese Werte sind vergleichbar mit denen früherer Publikationen (19, 27). So zeigten Kettritz et al. nach Mangafodipir eine Verstärkung der SI im Kopf um 39 % gegenüber 21,2 % im Schwanz. Für

Gadolinium war die Verteilung und damit der Erhöhung der SI nicht signifikant verschieden (75,6 % versus 71,2 %) (27). Frühere Untersuchungen ergaben eine um 15 % erhöhte SI im Kopf gegenüber dem Schwanz (20). Das unterschiedliche Verhalten der Pankreasanteile bei der Kontrastmittelaufnahme belegt, dass es sich bei dem Pankreaskopf um die am besten durchblutete Region des Organs handelt.

6.2.2 SNR und CNR

Die Vorteile von Mangafodipir-gestützten MRT-Bildern gegenüber den nativen MRT-Bildern wurden in den letzten beiden Jahrzehnten vielfach bestätigt (2, 15, 19, 20). Für die Diagnose von Pankreastumoren ist die Fähigkeit eines Kontrastmittels sich in Gewebe anzureichern nicht ausreichend. Um eine suspekte Läsion frühzeitig zu erkennen, muss das Kontrastmittel nicht nur die SI erhöhen, sondern auch ein gutes Kontrastverhalten zeigen.

In der vorliegenden Untersuchung wurde daher auch das SNR und CNR von Mangafodipir und Gadolinium bestimmt.

In einer Phase-II-Studie von Gehl et al. zur Verträglichkeit und zur Verbesserung der MRT-Bildgebung zeigten die GRE-Sequenzen nach Mangafodipir einen signifikanten 70%igen Anstieg des SNR und einen ebenfalls signifikanten 200%igen Anstieg des CNR verglichen mit den Nativ-Sequenzen (19). Diese Werte wurden jedoch von den SNR- und CNR-Werten der Leber deutlich übertroffen (19, 20, 27, 60). Als Begründung wird der höhere Fettgehalt des Pankreas angegeben. Damit befindet sich in einem Pixel des MRT-Bildes im Vergleich zum Lebergewebe weniger Drüsengewebe, in dem die Kontrastmittelanreicherung vermutlich erfolgt.

In der vorliegenden Arbeit konnten die SNR-Werte durch Mangafodipirgabe für das Caput von 53 auf 76 erhöht werden, was einer Steigerung von 43 % entspricht. Der Effekt von Mangafodipir auf die anderen Pankreasbereiche lag in der gleichen Größenordnung. Eine mögliche Ursache für die größere Steigerung bei Gehl ist die verwendete Mangafodipirdosis, die mit 10 $\mu\text{mol/kg}$ doppelt so hoch war wie in der vorliegenden Studie. Außerdem nahm er die

Bilder erst nach eineinhalb Stunden auf, was möglicherweise die intrazelluläre Anreicherung des Mangafodipirs begünstigte (29).

Romijn et al. bestätigten in ihrer Arbeit zur Diagnose und zum Staging von Pankreaskarzinomen, dass das CNR (Pankreasparenchym/Pankreastumor) durch Mangafodipir erhöht wird. Dabei unterschieden sie den proximalen und distalen Pankreasabschnitt. Letzterer zeigte ein geringeres CNR als der Pankreaskopf, obwohl diese Werte nicht signifikant verschieden waren (46). Vergleichbare Ergebnisse ergaben sich auch in dieser Arbeit, in der das CNR des Pankreasschwanzes verglichen mit den übrigen Bereichen des Pankreas bei beiden Kontrastmitteln geringer war (z. B. nach Mangafodipir: CNR-Caput = 26; CNR-Corpus = 27; CNR-Cauda = 23). Verglichen mit den Nativ-Bildern konnte durch die Kontrastmittelgabe das CNR in allen Bereichen deutlich gesteigert werden. Auch in den Untersuchungen von Ahlström et al. zeigte sich nach Mangafodipirgabe eine bis zu 100%ige SI-Erhöhung im normalen Pankreas nach 25 Minuten. Da die SI des Tumorgewebes durch Mangafodipir nicht beeinflusst wurde, erzielten die Autoren eine Erhöhung des CNR (Pankreasparenchym/Pankreastumor) um etwa 200 % (2).

Derzeit existieren nur wenige Studien zum direkten Vergleich von Mangafodipir und dem für die Abdomendarstellung gebräuchlichen Kontrastmittel Gadolinium. In der vorliegenden Arbeit erwies sich Mangafodipir dem Gadolinium hinsichtlich des CNR (Pankreasparenchym/Muskelgewebe) als überlegen (z. B. CNR-Caput; Nativ = 7; Gadolinium = 17; Mangafodipir = 26). Auch andere Arbeiten errechneten das SNR und CNR. Jedoch lassen sich die Ergebnisse nicht direkt mit denen der vorliegenden Arbeit vergleichen, da zur Berechnung des CNR verschiedene Parameter verwendet wurden.

Kettritz et al. errechneten in ihrer Studie ein Pankreas-Fett-SNR, dessen Berechnung vergleichbar mit der Berechnung des Pankreas-Muskel-CNR dieser Arbeit ist. In beiden Arbeiten wurde ein nicht-kontrastmittelaufnehmendes Gewebe (Fett oder Muskel) von der SI des Pankreasparenchyms abgezogen. Er erzielte mit Gadolinium eine bessere Anreicherung und ein höheres Pankreas-Fett-SNR als mit Mangafodipir, was

den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit widerspricht. Bei dem Vergleich der Arbeiten ist jedoch zu beachten, dass Kettritz Studienparameter benutzte, die primär für die Leberdarstellung erstellt wurden (27).

In einer Studie von Diehl et al. erzielte Gadolinium verglichen mit Mangafodipir eine größere Steigerung des Pankreas-SNR. Bei der Berechnung des CNR (Tumor/gesundes Gewebe) erwies sich jedoch Mangafodipir als überlegen. Die Autoren schlussfolgerten, dass Mangafodipir besser für die Detektion von Pankreasläsionen geeignet ist. Das den Tumor umgrenzende Gewebe enthielt entzündliche und damit hypervaskuläre Veränderungen, in denen sich das extrazelluläre Gadolinium anreicherte und so das CNR möglicherweise verschlechterte. Darüber hinaus wurde das Bild vielleicht erst in der Auswaschphase des Gadoliniums angefertigt, in der es bereits zu einem Absinken des SNR und somit auch des CNR kommt (13). Auch hier ist ein direkter Vergleich der CNR-Werte nicht möglich, da Diehl das CNR zwischen gesundem Pankreasparenchym und Pankreasläsionen untersuchte und in der vorliegenden Arbeit der Kontrast zwischen Pankreasparenchym und Muskelgewebe ermittelt wurde.

Lediglich die Pionierarbeit von Gehl et al. betrachtete ebenfalls die SI des Pankreasparenchyms im Verhältnis zu denen von Muskelgewebe (ipsilateraler Psoasmuskel). Daraus berechneten die Autoren dann die Anreicherung aus Vor- und Nachkontrast-SI (20). Im Gegensatz zu anderen Studien wurden keine SNR-Werte ermittelt.

6.2.3 Schlussfolgerung

Insgesamt kam es in der vorliegenden Studie durch Mangafodipir zu einer verbesserten MRT-Darstellung des gesunden Pankreas, was anhand höherer SNR- und CNR-Werte nachgewiesen wurde. Diese Ergebnisse erreichten jedoch keine statistische Signifikanz. Dennoch lassen die Ergebnisse der vorliegenden Studie vermuten, dass Mangafodipir als Kontrastmittel für MRT-Aufnahmen des Pankreas geeignet ist, insbesondere da auch andere Studien bereits ähnliche Ergebnisse erzielen konnten (2, 13, 15, 19, 20, 27, 46). Das organspezifische Kontrastmittel Mangafodipir zeigte eine signifikante

Überlegenheit gegenüber dem herkömmlichen Gadolinium bei den CNR-Werten. Diese Daten deuten darauf hin, dass durch den Einsatz von Mangafodipir eine erhöhte diagnostische Sicherheit bei der Diagnose von Pankreaserkrankungen gewährleistet werden könnte.

Ein erhöhtes CNR korreliert jedoch nicht zwangsläufig mit einer verbesserten diagnostischen Aussagekraft (44, 60). Um diese Aussage zu überprüfen, müsste man in einem Kollektiv mit Pankreaserkrankungen die Sensitivität und Spezifität, mit der z. B. Pankreastumoren unter den verschiedenen Bedingungen (mit und ohne Mangafodipir bzw. Gadolinium) detektiert werden, bestimmen. In einer Arbeit von Romijn et al. führte die Gabe von Mangafodipir trotz erhöhtem CNR nicht zu einer verbesserten Detektionsrate sowie zu einem präziseren Staging gegenüber der nativen MRT (46).

Obwohl nach Gadolinium das SI- Enhancement deutlich höher lag als nach Mangafodipir, sollte bei unklaren Läsionen im Pankreas Mangafodipir bevorzugt werden. In diesem Kontext überzeugt Mangafodipir mit der ausschließlichen Aufnahme im gesunden Pankreasgewebe, was über schärfere Kontraste zwischen gesundem und krankem Gewebe die Detektionsrate erhöht (12, 13, 15, 46, 50). Vorteilhaft bei Mangafodipir ist auch das längere diagnostische Fenster (19, 20). Bei der Verwendung von Gadolinium als Kontrastmittel besteht ebenfalls eine gute diagnostische Aussagekraft. Da jedoch das extrazelluläre Gadolinium nur für kurze Zeit im Organ verweilt, ist ein präzises Zeitmanagement nötig, um ein optimales Bild zu initiieren. Dagegen verweilt Mangafodipir für eine deutlich längere Zeitspanne im Organ und eignet sich daher besonders für Patienten mit einer geringen Compliance oder mit Störungen im Respirationstrakt.

Ohne weiteres kann auch aus dieser Arbeit geschlossen werden, dass Mangafodipir vom gesunden Pankreasgewebe aufgenommen wird. Im Muskelgewebe zeigt sich keine Anreicherung von Mangafodipir. Gadolinium mit seinem extrazellulären Mechanismus wird vom Muskelgewebe in gewissem Maß aufgenommen.

6.2.4 Grenzen dieses Arbeitsteils

Limitationen dieser Arbeit sind vor allem:

- Die fehlende Möglichkeit des direkten Vergleichs mit anderen Studien, was auf unterschiedliche Studiendesigns (Dosierungen, Probandenkollektiv, Zeitspanne zwischen Kontrastmittelgabe und MRT) und einer unterschiedlichen Berechnung von SNR- und CNR-Werten beruht.
- Die vorliegende Arbeit errechnet die CNR-Werte über einen Kontrast zwischen dem Pankreasparenchym und dem Muskelgewebe der autochthonen Muskulatur. Damit wurde lediglich die Abgrenzbarkeit des Pankreas gegenüber dem Muskel dargestellt. Die Frage, wie sich das CNR bezüglich der pankreasangrenzenden Strukturen, wie peripankreatisches Fett, Duodenum, Magen, Milz und Blutgefäße verhält, kann nicht beantwortet werden.
- Diese Arbeit basierte auf einer Gruppe von gesunden Probanden. Damit liefert sie keine Ergebnisse zu einer potenziellen Verbesserung der Diagnosestellung (Sensitivität) durch die Gabe von Mangafodipir oder Gadolinium. Andere zukünftige Studien bleibt es vorbehalten bei suspekten Pankreasläsionen die Überlegenheit von Mangafodipir zu demonstrieren.
- Möglicherweise kam es bei der Erfassung der ROI zu intra- und interindividuellen Unterschieden.

6.3 Dynamische Kontrastmittelgestützte MRT

6.3.1 Möglichkeiten der Perfusionsmessung des Pankreas

In der vorliegenden Arbeit wurden die Perfusionsverhältnisse in den einzelnen Pankreasabschnitten mit und ohne Sekretin gemessen. Quantitative Aussagen über die Durchblutung von einzelnen Geweben erlauben Aussagen über die Beschaffenheit des Gewebes bzw. dessen vaskulären Zustandes. Unter der Voraussetzung, dass eine Pankreaserkrankung mit einem veränderten Blutfluss einhergeht, kann man durch solche Messungen physiologisches (funktionelles) oder pathologisch verändertes (tumoröses oder nekrotisches) Pankreasgewebe unterscheiden.

Durch die zusätzliche Verwendung von Kontrastmitteln verbessert sich die Aussagekraft von MRT-Bildern häufig um ein Vielfaches. Neben der Verbesserung der morphologischen Informationen durch Kontrastmittel ist es auch möglich, durch bestimmte Substanzen Funktionen darzustellen. Das körpereigene Hormon Sekretin stellt im eigentlichen Sinne kein Kontrastmittel dar. Es führt aber zu einer Erhöhung der Durchblutung im Pankreas (25, 34), die anschließend quantitativ mithilfe der DCE-MRT gemessen werden kann.

Schon in den Anfängen der bildgebenden Diagnostik wurde begonnen, die Durchblutung des Körpers darzustellen und zu quantifizieren. Bei der Bestimmung der Pankreasdurchblutung stammen erste Ergebnisse aus Tierversuchen mit invasiven Untersuchungstechniken.

1960 untersuchte eine Arbeitsgruppe um Holton den Blutgehalt des Pankreas an gesunden Katzen, indem in vivo die Sauerstoffveränderungen mittels einer Fotokamera gemessen wurden (25). Bei Widdison et al. wurde eine Platinelektrode in den Pankreasgang von Katzen eingeführt, um nach Hydrogengas-Inhalation anschließend die Hydrogengas-Clearance zu bestimmen (62). Eine ähnliche Versuchsanordnung nutzte eine Arbeitsgruppe um Toyama, die herausfanden, dass Alkohol einen Effekt auf den Blutfluss hat und somit akute und chronische Pankreatitis verursacht (58).

Erst die Etablierung non-invasiver Techniken der Perfusionsmessung erlaubte Versuche an menschlichen Probanden. 1991 gelang es Kubo et al. mittels PET unter Verwendung des Sauerstoffisotops ^{15}O quantitativ den Blutfluss im Pankreas zu bestimmen. Die Bilder zeigen jedoch eine geringe räumlichen Auflösung und waren nicht dazu geeignet, Pankreasgewebe von den umliegenden Gefäßen zu unterscheiden (31).

Der Ultraschall stellt eine weitere Alternative der qualitativen Durchblutungsmessung mittels Dopplerverfahren dar. Bei gleichzeitiger Kontrastmittelgabe kann schnell und kostengünstig eine Aussage über pathologische Pankreasveränderungen gemacht werden (11). Zudem bestätigte

eine Untersuchung der Pankreasperfusion bei Tumoren von Sofuni et al., dass Karzinome des Pankreas eine Hypoperfusion zeigen (55). Endokrine Tumoren weisen dagegen eine Hypervaskularität auf.

Die dynamische kontrastmittelgestützte CT als Schnittbildverfahren gestattet ebenfalls Aussagen zur Pankreasdurchblutung. Jedoch ist die Gabe von Kontrastmitteln durch ihre Nierengängigkeit bei Patienten mit Niereninsuffizienz limitiert. Eine Studie von Sheiman et al. konnte mit Hilfe des Einkompartimentenmodells quantitativ die Gewebepfusion zwischen Extra- und Intrazellulärraum im gesunden menschlichen Pankreas messen. Zusätzlich konnten das Verteilungsvolumen und die Bluttransit-Zeit als neue Perfusionsparameter bestimmt werden. Die Autoren bedienten sich der Dekonvolutionstechnik, indem sie ROI im Pankreas und der Aorta definierten, von diesen Zeit-Enhancement-Kurven erstellten und anschließend durch zusätzliche Software die Perfusionsparameter berechneten (54).

Die MRT zeichnet sich verglichen mit anderen bildgebenden Verfahren durch einen höheren Weichteilkontrast aus. Mit dieser Methode bietet sich die Möglichkeit auch ohne Kontrastmittel mithilfe spezieller diffusionsgewichteter Sequenzen qualitativ die Durchblutung von Geweben zu charakterisieren. Die Grundlage der diffusionsgewichteten Sequenzen stellt die Diffusionsbewegung der Wassermoleküle dar. Diese beruht auf der Brownschen Molekularbewegung und kann durch die Messung des effektiven Diffusionskoeffizienten (ADC) bestimmt werden.

Eine Studie von Yoshikawa et al. untersuchte die Anwendung und Zuverlässigkeit des ADC-Signals für abdominelle Organe und Läsionen. Das ADC-Signal variierte im Pankreasgewebe und zeigte sich bei Pankreaskarzinomen deutlich erhöht (63). Bali et al. bedienten sich der DCE-MRT-Messung und ermittelten über Zeit-Signal-Intensitätskurven den Blutfluss im Pankreas (5).

6.3.2 Rolle des Sekretins in der MRT-Bildgebung

Das körpereigene Hormon Sekretin wird als Reaktion auf säurehaltigen Nahrungsbrei von der Duodenalschleimhaut sezerniert. Sekretin ist verantwortlich für die Kontraktion des Sphinkter Oddi an der Pankreasöffnung. Zudem stimuliert es den exokrinen Teil des Pankreas zur Bicarbonat- und Enzymproduktion (Trypsin und Lipase).

Klinische Untersuchungen an gesunden Probanden ergaben, dass Schweine- oder menschliches Sekretin signifikant die Bicarbonatsekretion erhöht, ohne Einfluss auf die körpereigene Enzymproduktion von Trypsin und Lipase zu haben (9). Letztendlich erweitern sich im Sekretin-stimulierten Pankreas die Pankreasgänge (38). Damit besteht die Möglichkeit bei vergleichsweise geringen Nebenwirkungen und einfacher Applikation Sekretin als intravenöses Kontrastmittel für die MRT-Diagnostik des Pankreas zu verwenden (3, 57). Sekretin wird in der radiologischen Diagnostik schon seit Jahrzehnten verwendet, um bei der MRCP die Pankreasgänge besser darzustellen, was die diagnostische Aussagekraft der Methode erhöht (3, 22, 38, 41, 43, 52).

Ein „aktives bzw. arbeitendes“ Pankreas ist mit einer allgemeinen Vasodilatation der Pankreasgefäße verbunden. 1960 konnten Holton et al. durch in vitro Untersuchungen an Katzenpankrea zeigen, dass Sekretin einen erhöhten Blutfluss im gesunden Pankreas verursacht (25). Auch Bali bestätigte die Annahme, dass die Pankreasperfusion nach Sekretingabe signifikant erhöht ist (5).

6.3.3 Perfusionsmessung mithilfe kinetischer Parameter

Schon frühere Arbeiten bestimmten die Pankreasperfusion mithilfe einer semiquantitativen Analyse von Perfusionsparametern. Coenegrachts et al. ermittelten anhand der SI-Kurven die „Wash-in-rate“ und dem neu definierten Parameter „Time-to-inflow-deceleration“ an gesunden Probanden und Patienten mit chronischer Pankreatitis (10). Letzterer ist definiert als die Zeit vom Beginn der Signalanreicherung zu dem Punkt, wo die „Wash-in-rate“ auf unter 10 % ihres Maximums sinkt.

Sheiman et al. untersuchten die Pankreasdurchblutung mittels kontrastmittelgestützter CT. Aus SI-Kurven leiteten sie durch die Anwendung eines Einkompartimentenmodells Perfusionsparameter ab (Blut-Volumen-Fluss, Verteilungsvolumen, Blut-Transit-Zeit). Diese können die Pankreasdurchblutung charakterisieren und für die Diagnostik von Pankreaserkrankungen mit gestörtem Blutfluss eingesetzt werden (54).

6.3.4 Signalintensitäts-Zeit-Kurven

Die graphischen Darstellungen der SI-Kurven der vorliegenden Arbeit ähneln denen anderer Arbeiten (5, 10). Bisher gibt es aber noch keine Veröffentlichungen, in denen der Blutfluss in einzelnen Pankreasabschnitten getrennt untersucht wurde. Die vorliegende Untersuchung stellt somit den ersten Versuch dar, die unterschiedlichen Perfusionsverhältnisse der einzelnen Pankreasabschnitte mit und ohne Sekretin darzustellen.

Im Pankreaskopf weist der Kurvenverlauf der SI-Kurve verglichen mit denen anderer Pankreasabschnitte auf eine höhere Kontrastmittelanflutung hin. Die SI-Kurve steigt im Caput schneller an und erreicht ein höheres Maximum. Die Sekretingabe beeinflusst den SI-Kurvenverlauf des Caputs nicht.

Die SI-Kurven, die aus den SI festgelegter ROI gewonnen werden, spiegeln die Anwesenheit des extrazellulären Kontrastmittels im Kapillarnetzwerk wider. Daher sind die SI-Kurven abhängig von der Permeabilität, dem Kapillarnetzwerk und dem Aufbau des Extrazellulärraums (59).

6.3.5 Perfusionsparameter

Der Einfluss von Sekretin auf die Durchblutung der verschiedenen Pankreasabschnitte wurde auch mithilfe verschiedener Perfusionsparameter ermittelt.

Die hier verwendeten Perfusionsparameter wurden mithilfe der SI-Kurven bestimmt. Der Pankreaskopf zeigt verglichen mit den anderen Pankreasabschnitten ein höheres PE mit einer schnelleren TTP und ein größeres Integral, was mit den Unterschieden im Verlauf der SI-Kurven

korrespondiert. Das Integral gilt als Maß für den Blutfluss. Daher scheint in den Pankreaskopf in gleicher Zeit mehr Kontrastmittel einzuströmen als in den anderen Abschnitten. Bei Kontrastmittelgabe spiegelt der Anstieg der SI-Kurve die Gewebewaskularisation wider. Diese wird durch die Anzahl und die Dimension der Gefäße sowie durch die Kapillarpermeabilität bestimmt (59). Damit bestätigen die Perfusionsmessungen die anatomischen Kenntnisse, dass der Pankreaskopf verglichen mit den anderen Abschnitten das größte arterielle Netz mit zahlreichen arteriellen Zuflüssen besitzt. Darüber hinaus gibt es im Pankreaskopf viele Anastomosen zwischen dem Zufluss aus dem Truncus coelicus und der A. mesenterica superior. Der Körper und der Schwanz des Pankreas werden jeweils von nur einer Arterie versorgt.

Die hier errechneten Perfusionsparameter lassen sich nur schwer mit anderen Daten vergleichen, da jede Arbeitsgruppe eigene Parameter für spezielle Fragestellungen ermittelt. Beispielsweise errechnete Coenegrachts anhand der SI-Kurven die „Wash-in-rate“ und das „Time-to-inflow-deceleration“ an gesunden Probanden und Patienten mit chronischer Pankreatitis. Die Wash-in-rate kann aufgrund der im Methodenteil angegebenen Berechnung mit der maximalen Anstiegsgeschwindigkeit (MaxSlope) dieser Arbeit verglichen werden. Der Anstieg bei Pankreasgesunden liegt bei Coenegrachts et al. je nach Region zwischen 96 und 101 AU/sek. In der vorliegenden Arbeit werden MaxSlopes von 61,7 bis 80,6 AU/sek erreicht. Obwohl Coenegrachts et al. keine Sekretinstimulation durchführten, wurde das Pankreasgewebe in ihrer Versuchsanordnung stärker perfundiert. Innerhalb ihrer Patientenkohorten unterschieden sich die Perfusionsparameter im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie nicht in den verschiedenen Pankreasabschnitten. Allerdings zeigten Pankreasgesunde in allen Pankreasabschnitten höhere Perfusionsparameter als Patienten mit Pankreatitis (10).

Obwohl keine Perfusionsparameter bestimmt wurden, versuchten auch Bali et al. quantitativ die Perfusion zu berechnen und Unterschiede zwischen den einzelnen Organabschnitten zu ermitteln. Ihre Ergebnisse zeigten den größten Blutfluss im Pankreasschwanz, während die Perfusion des Pankreaskopfes am geringsten war. Als Ursache diskutierten die Autoren die unterschiedliche

arterielle Versorgung der Pankreasregionen. Mit zehn untersuchten Probanden ist die Aussagekraft der Studie anzuzweifeln (5).

Bei Sekretingabe werden nicht nur die Pankreasgänge erweitert, sondern das Gewebe wird auch besser durchblutet. Damit kann auch mehr Kontrastmittel in das Pankreas einströmen. Dies sollte mit der DCE-MRT messbar sein. Bali et al. errechneten eine signifikant erhöhte Pankreasperfusion von 184 ml/min 100g ohne und 342 ml/min 100g mit Sekretin für den Pankreaskopf (5).

Die Auswertung der Perfusionsparameter zeigte in dieser Arbeit keine signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchsreihen mit und ohne Sekretin. Tendenziell erhöhen sich die Perfusionsparameter im Caput (Ausnahme TTP) nach Sekretin. Auch die TTP der Cauda nimmt nach Sekretin zu.

Insgesamt lassen sich zum aktuellen Zeitpunkt keine Arbeiten in den medizinischen Datenbanken finden, die Perfusionsunterschiede nach Sekretingabe mittels Perfusionsparameter untersucht haben.

6.3.6 Fehlerbetrachtung

Anhand der Vorüberlegungen und der Ergebnisse früherer Arbeiten war eine messbare Zunahme der Durchblutung nach Sekretingabe zu erwarten. Möglicherweise sind die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Akquisitionszeiten eine Ursache dafür, dass diese Annahme nicht bestätigt werden konnte. Die Größenveränderung des Pankreasganges ist bereits zwei bis vier Minuten nach Sekretingabe detektierbar (42, 57). und erreicht fünf bis sieben Minuten nach Sekretingabe sein Maximum (3, 57). Zehn Minuten nach der Sekretingabe wird der Pankreasgang wieder kleiner (38). Mit der Zeit wird sowohl das Kontrastmittel als auch das Sekretin ausgewaschen. Die Pankreasperfusion erreicht ihr Maximum nach Sekretingabe sogar schon nach einer Minute und sinkt anschließend wieder auf ihr Ausgangsniveau (25).

In dieser Arbeit erfolgten die DCE-MRT-Messungen zehn Minuten nach Sekretingabe. Möglicherweise ist diese Akquisitionszeit zu lang; das Sekretin ist

bereits ausgewaschen und die Durchblutung hat sich wieder normalisiert. Zur Klärung des Effektes von Sekretin auf die Perfusion des Pankreas sind Versuchsreihen mit kürzeren Akquisitionszeiten notwendig.

Ein weiterer Grund für den fehlenden Einfluss von Sekretin auf die Pankreasdurchblutung könnte eine unzureichende Dosierung von Sekretin sein. In dieser Arbeit wurde jedoch mit 1 kE Sekretin/kg Körpergewicht dieselbe Standarddosierung verwendet wie in anderen Arbeiten (2, 5, 13, 15, 20).

MRT-Artefakte können die ermittelten SI und damit auch die Folgewerte beeinflussen. Als Ergebnis der geringen räumlichen Auflösung bei den DCE-MRT-Sequenzen kann es zu Partial-Volumen-Effekten kommen. Für eine präzise ROI-Platzierung ist jedoch eine gute räumliche Auflösung notwendig, um die umgebenden Blutgefäße auszusparen. Ungenaue ROI-Platzierungen könnten bei der vorliegenden Auswertung zu falschen SI und damit auch zu verfälschten SI-Kurven geführt haben.

Bisher gibt es nur wenige Arbeiten, die die Pankreasperfusion mittels kinetischer Parameter quantifiziert haben. Diese Methode wurde noch nie verwendet, um den Sekretineinfluss zu untersuchen. Möglicherweise eignet sich die durchgeführte Methode nicht zur Darstellung des durchblutungsabhängigen Effektes des Sekretins. Die DCE-MRT mit der anschließenden Berechnung der Perfusionsparameter steckt derzeit noch in den Kinderschuhen und kann eventuell erst in ein paar Jahren für diagnostische Zwecke verwendet werden.

7 SCHLUSSFOLGERUNG

Das Ziel dieser Arbeit war es verschiedene Möglichkeiten zur besseren Abgrenzbarkeit des gesunden Pankreas gegenüber dem umliegenden Gewebe in MRT-Bildern zu untersuchen. Dabei wurde das leber- und pankreasspezifische Mangafodipir als geeignetes Kontrastmittel für diese Problemstellung identifiziert. Die bessere Darstellung des Pankreas durch die Gabe des perfusionsfördernden Sekretins gelang dagegen nicht.

Dieses Wissen kann es ermöglichen in der klinischen Diagnostik, tumoröse Veränderungen früher und mit genauerer Präzision zu diagnostizieren bzw. eine exakte Differenzierung zwischen entzündlichen und normalen Pankreasgewebe mittels der dynamischen Untersuchungen vorzunehmen.

Die Aussagekraft der Ergebnisse wird durch die Tatsache begrenzt, dass nur gesunde Probanden untersucht wurden und dass die Probandenzahl mit 64 zu gering war, um valide Aussagen treffen zu können.

Das hier verwendete Verfahren der DCE- MRT hat eine hohe Relevanz. Sein Einsatz ist in der Frühdiagnostik, zum Screening von Risikopersonen sowie bei anschließenden Verlaufskontrollen denkbar. Beispielsweise können Hochrisikopersonen für ein familiäres Pankreaskarzinom regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen ohne Strahlenbelastung erhalten, um mögliche Vorläuferläsionen zu detektieren. Eine frühe Diagnostik erlaubt eine vollständige Resektion des Tumors und ermöglicht eine kurative Therapie mit Langzeitüberleben. Die klinische Praxis muss zeigen, ob die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Methoden imstande sind, frühe Krankheitsstadien zu erkennen.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Überlegenheit von Mangafodipir als leber- und pankreasspezifische Kontrastmittel in der MRT-Bildgebung des gesunden Pankreas nachgewiesen. Zunächst sollte dieses Ergebnis in Folgestudien mit größeren Probandenzahlen verifiziert werden. Darüber hinaus sind Studien an

Patienten mit Pankreaserkrankungen - evtl. mit einem prospektiven Studiendesign denkbar. Hier könnte der Effekt von Mangafodipir auf die Kontrastverstärkung zwischen gesundem Pankreasparenchym und Pankreasläsionen untersucht werden.

Hinsichtlich der Verwendung des DCE-MRT zum Nachweis des Sekretineffektes sind Optimierungen des Studiendesigns (z. B. veränderte Akquisitionszeiten) notwendig. Zukünftige Studien sollten weiterhin die durchblutungsbeeinflussende Wirkung von Sekretin untersuchen und seine Rolle in der Diagnose von Pankreaserkrankungen darstellen. Es empfiehlt sich dabei, indirekte quantitative Messungen des Blutflusses auch in den verschiedenen Pankreasabschnitten vorzunehmen. Beginnend bei einer gesunden Kohorte können die gewonnen Ergebnisse später auch an Patienten mit erkranktem Pankreas überprüft werden.

Ungeachtet dieser Fragestellung muss die DCE-MRT weiter evaluiert werden. Perspektivisch sollten Perfusionskurven für die verschiedenen Pankreasabschnitte erstellen werden, um anhand derer möglicherweise zwischen gesundem Gewebe und Neoplasien unterscheiden zu können.

Somit könnten die vorläufigen Ergebnisse dieser Arbeit möglicherweise in der Zukunft Eingang in die klinische Praxis finden. Künftig wird erwartet, dass Prognosefaktoren für die Entwicklung von karzinomatösen Vorläuferläsionen oder entzündlicher Prozesse mithilfe der regionalen Pankreasperfusion erstellt werden. Damit könnten entscheidende Aussagen nicht nur über die Diagnose sondern auch über das Monitoring von Effekten einer Therapie ermöglicht werden.

8 ZUSAMMENFASSUNG

Fragestellung

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, die Magnetresonanztomographie-(MRT)-Bildgebung des Pankreas zu verbessern. Zunächst sollte anhand morphometrischer Messungen die Anatomie des Pankreas über den transversalen Durchmesser der Pankreasanteile (Caput, Corpus, Cauda) in Abhängigkeit des Alters und des Geschlechts bestimmt werden. Ein zweiter Arbeitsteil beschäftigte sich mit der Frage, ob das leber- und pankreasspezifische Kontrastmittel Mangafodipir zu einer messbaren Erhöhung der Signalintensität (SI) und den daraus abgeleiteten Parametern Signal-Noise-Ratio (SNR) und Contrast-Noise-Ratio (CNR) führt. Mit Hilfe der dynamisch kontrastmittelgestützten MRT (DCE-MRT) wurde der Effekt von Sekretin auf die Durchblutung des Pankreas untersucht.

Probanden und Methoden

142 MRT-Bilder des Pankreas von 64 Probanden wurden in einem Studienzeitraum von 2003 bis 2007 retrospektiv ausgewertet. Das MRT wurde entweder ohne oder mit dem Kontrastmitteln Gadolinium oder Mangafodipir durchgeführt. Anhand dieser MRT-Bilder wurde die Größe der Pankreata und die SI-, SNR- und CNR-Werte (Pankreasparenchym/Muskelgewebe) bestimmt. DCE-MRT-Untersuchungen fanden mit oder ohne Sekretin-Applikation statt. Aus den DCE-MRT-Sequenzen wurden SI-Kurven und mithilfe von computerbasierten Funktionsparametern verschiedene Perfusionsparameter ermittelt. Alle Ergebnisse wurden statistisch mit einem zweiseitigen, gepaarten Students-T-Test ausgewertet.

Ergebnisse

Die Auswertung ergab eine mittlere Größe für das Caput pancreaticus von $27,1 \pm 4,5$ mm. Dieser Pankreasteil war damit größer als der Corpus-Bereich mit $21,6 \pm 5,6$ mm und der Cauda-Bereich mit $22,6 \pm 5,3$ mm. Die Größe der Pankreasbereiche war unabhängig vom Alter. Die Pankreata der Männer waren größer als die der Frauen (Caput: $27,7 \pm 3,8$ mm versus $26,5 \pm 4,9$ mm).

Das SNR des Caputs lag unabhängig vom verwendeten Kontrastmittel bei 76. Nach Mangafodipirgabe betrug das CNR des Caputs 26 im Gegensatz zu 17 nach Gadolinium. Dieser Unterschied war signifikant.

Die DCE-MRT-Untersuchungen mit und ohne Sekretin ergaben keine signifikanten Unterschiede für die untersuchten Perfusionsparameter. Das Caput zeigte aber nach Sekretin eine tendenziell bessere Perfusion.

Schlussfolgerungen

Die Verwendung des leber- und pankreasspezifischen Kontrastmittels Mangafodipir führt in den MRT-Darstellungen des Pankreas zu einem verbesserten Kontrast zwischen Pankreasparenchym und Muskelgewebe. Möglicherweise lassen sich mit dieser Methode auch Pankreasläsionen besser detektieren. Daher stellt Mangafodipir-gestützte MRT ein potenzielles Diagnoseverfahren für Pankreastumoren dar.

Die Verwendung von Sekretin bei der DCE-MRT scheint sich zur Diagnose von Pankreastumoren und -erkrankungen nicht zu eignen. Mit Hilfe der DCE-MRT ermittelte Perfusionsparameter können aber Perfusionsveränderungen in verschiedenen Pankreasregionen aufzeigen und möglicherweise die Diagnostik von Pankreaserkrankungen unterstützen.

Summary:

Purpose

The purpose of this retrospective study was to improve MRI-imaging of the pancreas. The first step was to determine the anatomy of the pancreas, especially the transversal diameter in relation to age and gender, using morphometric measures. The second aspect of the work was to answer the question, if Mangafodipir, a primary liver and pancreas specific contrast agent, produced a measurable enhancement of signal intensity (SI) and, derived from this, of signal-to-noise ratio (SNR) and contrast-to-noise ratio (CNR). The last aspect addressed the dynamic, contrast enhanced MR imaging (DCE-MRI). The purpose here was to analyse the effect of secretin on pancreas perfusion. To achieve that, a computer based processing was done using a specific software designed for this purpose.

Test subjects and methods

142 pancreas MRI-scans of 64 subjects were retrospectively analysed from 2003 to 2007. MRI-scans were performed either with or without the contrast agents Gadolinium or Mangafodipir. The sizes of the pancreas, SI-, SNR- as well as CNR-values were measured on the basis of these MRI-scans. DCE-MRI-analyses were performed with or without secretin application. SI-curves and, based on computer based functions parameter, also perfusion parameter were obtained from DCE-MRI-sequences. All results were statistically appraised using a double sided, paired students-T-test.

Results

The analysis showed a mean size for the caput pancreaticus of $27,1 \pm 4,5$ mm. Thereby it was bigger than the corpus with $21,6 \pm 5,6$ mm and than the cauda with $22,6 \pm 5,3$ mm. The size from pancreatic regions was independent of age. Men pancreases were in average bigger than women pancreases (caput: $27,7 \pm 3,8$ mm versus $26,5 \pm 4,9$ mm).

The SNR from caput was about 76, independently of the contrast agent used. After application of Mangafodipir, the CNR of the Caput amounted 26, in

contrast to 17 after application of Gadolinium. These differences were significant.

DCE-MRI-analyses with and without secretin showed no significant differences to the perfusion parameter. But the caput of the pancreas showed a trend to a better perfusion after application of secretion.

Conclusion

Using the liver and pancreas specific contrast agent Mangafodipir leads to a better contrast enhancement between pancreas parenchyma and muscle tissue in the MRI-representation of the pancreas. Pancreas lesion can be possibly better detected with this method. Hence, Mangafodipir-enhanced MRI represents a potential diagnostic procedure for pancreatic tumors.

Application of secretin by DCE-MRI does not seem to be suitable in the diagnosis of pancreatic tumor and diseases. Changes in perfusion in several pancreatic regions can be showed using DCE-MRI determined perfusion parameters and hence, it facilitates the diagnosis of pancreas diseases.

9 LITERATURVERZEICHNIS

1. Adler, G., T. Seufferlein, S. C. Bischoff, H. J. Brambs, S. Feuerbach, G. Grabenbauer, S. Hahn, V. Heinemann, W. Hohenberger, J. M. Langrehr, M. P. Lutz, O. Micke, H. Neuhaus, P. Neuhaus, H. Oettle, P. M. Schlag, R. Schmid, W. Schmiegel, K. Schlottmann, J. Werner, B. Wiedenmann, and I. Kopp. 2007. [S3-Guidelines "Exocrine pancreatic cancer" 2007]. *Z Gastroenterol* 45:487-523.
2. Ahlström, H., and H. B. Gehl. 1997. Overview of MnDPDP as a pancreas-specific contrast agent for MR imaging. *Acta Radiol* 38:660-4.
3. Akisik, M. F., K. Sandrasegaran, A. A. Aisen, D. D. Maglinte, S. Sherman, and G. A. Lehman. 2006. Dynamic secretin-enhanced MR cholangiopancreatography. *Radiographics* 26:665-77.
4. ANACKER, H. 1961. [Roentgen anatomy of the pancreas]. *Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 94:1-13.
5. Bali, M. A., T. Metens, V. Denolin, V. De Maertelaer, J. Devière, and C. Matos. 2008. Pancreatic perfusion: noninvasive quantitative assessment with dynamic contrast-enhanced MR imaging without and with secretin stimulation in healthy volunteers--initial results. *Radiology* 247:115-21.
6. Bartsch, D. K., R. Kress, M. Sina-Frey, R. Grützmann, B. Gerdes, C. Pilarsky, J. W. Heise, K. M. Schulte, M. Colombo-Benkmann, C. Schleicher, H. Witzigmann, O. Pridöhl, M. B. Ghadimi, O. Horstmann, W. von Bernstorff, L. Jochimsen, J. Schmidt, S. Eisold, L. Estévez-Schwarz, S. A. Hahn, K. Schulmann, W. Böck, T. M. Gress, N. Zügel, K. Breitschaft, K. Prenzel, H. Messmann, E. Endlicher, M. Schneider, A. Ziegler, W. Schmiegel, H. Schäfer, M. Rothmund, and H. Rieder. 2004. Prevalence of familial pancreatic cancer in Germany. *Int J Cancer* 110:902-6.
7. Biederer, J. 2005. [Magnetic resonance imaging: technical aspects and recent developments]. *Med Klin (Munich)* 100:62-72.
8. Büchler, M. W. 2004. *Pankreaserkrankungen: Akute Pankreatitis, chronische Pankreatitis, Tumore des Pankreas*, vol. 2. Karger, Basel.

9. Christ, A., B. Werth, P. Hildebrand, K. Gyr, G. A. Stalder, and C. Beglinger. 1988. Human secretin. Biologic effects and plasma kinetics in humans. *Gastroenterology* 94:311-6.
10. Coenegrachts, K., W. Van Steenberghe, F. De Keyzer, D. Vanbeckevoort, D. Bielen, F. Chen, S. Dockx, F. Maes, and H. Bosmans. 2004. Dynamic contrast-enhanced MRI of the pancreas: initial results in healthy volunteers and patients with chronic pancreatitis. *J Magn Reson Imaging* 20:990-7.
11. D'Onofrio, M., A. Gallotti, F. Principe, and R. P. Mucelli. 2010. Contrast-enhanced ultrasound of the pancreas. *World J Radiol* 2:97-102.
12. De Filippo, M., C. Bocchi, L. Quartieri, D. Corradi, and M. Zompatori. 2007. Mangafodipir-DPDP enhanced MRI visualization of a pancreatic adenocarcinoma previously undetected by extracellular contrast enhanced CT and MRI. *Acta Biomed* 78:225-8.
13. Diehl, S. J., K. J. Lehmann, J. Gaa, S. McGill, V. Hoffmann, and M. Georgi. 1999. MR imaging of pancreatic lesions. Comparison of manganese-DPDP and gadolinium chelate. *Invest Radiol* 34:589-95.
14. Duell, E. J. 2012. Epidemiology and potential mechanisms of tobacco smoking and heavy alcohol consumption in pancreatic cancer. *Mol Carcinog* 51:40-52.
15. Eser, G., A. Karabacakoglu, S. Karakose, C. Eser, and E. Kayacetin. 2006. Mangafodipir trisodium-enhanced magnetic resonance imaging for evaluation of pancreatic mass and mass-like lesions. *World J Gastroenterol* 12:1603-6.
16. Freelove, R., and A. D. Walling. 2006. Pancreatic cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 73:485-92.
17. Gaa, J., A. A. Fingerle, K. Holzapfel, and E. J. Rummeny. 2009. [MRI for malignant pancreatic tumors]. *Radiologe* 49:124-30.
18. Gebrauchsinformation: Teslascan™. Stand der Information: 19.09.2006. Teslascan 0,001 mmol/ml Mangafodipir-Trinatrium. GW Healthcare AS, Nydalen, Norwegen.
19. Gehl, H. B., R. Urhahn, K. Bohndorf, P. Klever, S. Hauptmann, K. P. Lodemann, S. Matern, V. Schumpelick, and R. W. Günther. 1993. Mn-

- DPDP in MR imaging of pancreatic adenocarcinoma: initial clinical experience. *Radiology* 186:795-8.
20. Gehl, H. B., D. Vorwerk, K. C. Klose, and R. W. Günther. 1991. Pancreatic enhancement after low-dose infusion of Mn-DPDP. *Radiology* 180:337-9.
 21. Gong, J., J. Xu, K. Zhou, and K. Shen. 2002. Role of exocrine cells in pancreatic enhancement using Mn-DPDP-enhanced MR imaging. *Chin Med J (Engl)* 115:1363-6.
 22. Hellerhoff, K. J., H. Helmberger, T. Rösch, M. R. Settles, T. M. Link, and E. J. Rummeny. 2002. Dynamic MR pancreatography after secretin administration: image quality and diagnostic accuracy. *AJR Am J Roentgenol* 179:121-9.
 23. Herreros-Villanueva, M., E. Hijona, A. Cosme, and L. Bujanda. 2012. Adjuvant and neoadjuvant treatment in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 18:1565-72.
 24. Heuck, A., S. Feuerbach, M. Reiser, and H. Anacker. 1985. [Computed tomographic morphometry of the normal pancreas in adults]. *Rofo* 142:519-23.
 25. HOLTON, P., and M. JONES. 1960. Some observations on changes in the blood content of the cat's pancreas during activity. *J Physiol* 150:479-88.
 26. Huber, W., and R. M. Schmid. 2011. [Diagnosis and treatment of acute pancreatitis. Current recommendations]. *Internist (Berl)* 52:823-30, 832.
 27. Kettritz, U., D. M. Warshauer, E. D. Brown, J. F. Schlund, L. B. Eisenberg, and R. C. Semelka. 1996. Enhancement of the normal pancreas: comparison of manganese-DPDP and gadolinium chelate. *Eur Radiol* 6:14-8.
 28. Koopmann, J., C. N. Rosenzweig, Z. Zhang, M. I. Canto, D. A. Brown, M. Hunter, C. Yeo, D. W. Chan, S. N. Breit, and M. Goggins. 2006. Serum markers in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma: macrophage inhibitory cytokine 1 versus CA19-9. *Clin Cancer Res* 12:442-6.
 29. Krebsregisterdaten, Z. f. 2012. *Krebs in Deutschland 2007/2008*. Berlin.

30. Kreel, L., and B. Sandin. 1973. Changes in pancreatic morphology associated with aging. *Gut* 14:962-70.
31. Kubo, S., K. Yamamoto, Y. Magata, Y. Iwasaki, N. Tamaki, Y. Yonekura, and J. Konishi. 1991. Assessment of pancreatic blood flow with positron emission tomography and oxygen-15 water. *Ann Nucl Med* 5:133-8.
32. Lankisch, P. G. 2007. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 23:502-7.
33. Leppek, R., O. Hoos, A. Sattler, S. Kohle, S. Azzam, I. Al Haffar, B. Keil, P. Ricken, K. J. Klose, and H. Alfke. 2004. [MR-Imaging of lower leg muscle perfusion]. *Herz* 29:32-46.
34. Lewis, M. P., S. K. Lo, P. U. Reber, A. Patel, B. Gloor, K. E. Todd, M. T. Toyama, S. Sherman, S. W. Ashley, and H. A. Reber. 2000. Endoscopic measurement of pancreatic tissue perfusion in patients with chronic pancreatitis and control patients. *Gastrointest Endosc* 51:195-9.
35. Lüttges, J. 2011. [What's new? The 2010 WHO classification for tumours of the pancreas]. *Pathologe* 32 Suppl 2:332-6.
36. Lüttges, J., and G. Klöppel. 2005. [Pancreatic ductal adenocarcinoma and its precursors]. *Pathologe* 26:12-7.
37. Magnevist®. G. Stand der Information: August 2007. Magnevist® 0,5 mmol/ml, Injektionslösung
Wirkstoff: Gadopentetat-Dimeglumin. Bayer Schering Pharma AG, Berlin.
38. Matos, C., T. Metens, J. Devière, N. Nicaise, P. Braudé, G. Van Yperen, M. Cremer, and J. Struyven. 1997. Pancreatic duct: morphologic and functional evaluation with dynamic MR pancreatography after secretin stimulation. *Radiology* 203:435-41.
39. Mirowitz, S. A., E. Gutierrez, J. K. Lee, J. J. Brown, and J. P. Heiken. 1991. Normal abdominal enhancement patterns with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 180:637-40.
40. Miura, F., T. Takada, H. Amano, M. Yoshida, S. Furui, and K. Takeshita. 2006. Diagnosis of pancreatic cancer. *HPB (Oxford)* 8:337-42.
41. Nicaise, N., O. Pellet, T. Metens, J. Devière, P. Braudé, J. Struyven, and C. Matos. 1998. Magnetic resonance cholangiopancreatography: interest of IV secretin administration in the evaluation of pancreatic ducts. *Eur Radiol* 8:16-22.

42. Petersein, J., W. Reisinger, and B. Hamm. 2002. [Diagnostic value of secretin injections in dynamic MR pancreatography]. *Rofo* 174:437-43.
43. Punwani, S., A. R. Gillams, and W. R. Lees. 2003. Non-invasive quantification of pancreatic exocrine function using secretin-stimulated MRCP. *Eur Radiol* 13:273-6.
44. Ramsay, D., M. Marshall, S. Song, M. Zimmerman, S. Edmunds, I. Yusoff, G. Cullingford, D. Fletcher, and R. Mendelson. 2004. Identification and staging of pancreatic tumours using computed tomography, endoscopic ultrasound and mangafodipir trisodium-enhanced magnetic resonance imaging. *Australas Radiol* 48:154-61.
45. Ringel, J., M. M. Lerch, and J. Mayerle. 2011. [Pancreatic diseases: update 2011]. *Dtsch Med Wochenschr* 136:2037-9.
46. Romijn, M. G., J. Stoker, C. H. van Eijck, J. M. van Muiswinkel, C. G. Torres, and J. S. Laméris. 2000. MRI with mangafodipir trisodium in the detection and staging of pancreatic cancer. *J Magn Reson Imaging* 12:261-8.
47. Rösch, J. 1973. *Röntgendiagnostik des Pankreas und der Milz*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg.
48. Saisho, Y., A. E. Butler, J. J. Meier, T. Monchamp, M. Allen-Auerbach, R. A. Rizza, and P. C. Butler. 2007. Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. *Clin Anat* 20:933-42.
49. Schima, W., A. Ba-Ssalamah, C. Kölblinger, C. Kulinna-Cosentini, A. Puespoek, and P. Götzinger. 2007. Pancreatic adenocarcinoma. *Eur Radiol* 17:638-49.
50. Schima, W., A. Ba-Ssalamah, C. Plank, C. Kulinna-Cosentini, R. Prokesch, B. Tribl, T. Sautner, and B. Niederle. 2006. [Pancreas. Part II: Tumors]. *Radiologe* 46:421-37; quiz 438.
51. Schima, W., A. Ba-Ssalamah, C. Plank, C. Kulinna-Cosentini, and A. Püspök. 2006. [Pancreas. Part I: congenital changes, acute and chronic pancreatitis]. *Radiologe* 46:321-35; quiz 336.
52. Schlaudraff, E., H. J. Wagner, K. J. Klose, and J. T. Heverhagen. 2008. Prospective evaluation of the diagnostic accuracy of secretin-enhanced

- magnetic resonance cholangiopancreatography in suspected chronic pancreatitis. *Magn Reson Imaging* 26:1367-73.
53. Semelka, R. C., and S. M. Ascher. 1993. MR imaging of the pancreas. *Radiology* 188:593-602.
 54. Sheiman, R. G., and A. Sitek. 2008. Feasibility of measurement of pancreatic perfusion parameters with single-compartment kinetic model applied to dynamic contrast-enhanced CT images. *Radiology* 249:878-82.
 55. Sofuni, A., H. Iijima, F. Moriyasu, D. Nakayama, M. Shimizu, K. Nakamura, F. Itokawa, and T. Itoi. 2005. Differential diagnosis of pancreatic tumors using ultrasound contrast imaging. *J Gastroenterol* 40:518-25.
 56. Suzuki, H., J. S. Morris, Y. Li, M. A. Doll, D. W. Hein, J. Liu, L. Jiao, M. M. Hassan, R. S. Day, M. L. Bondy, J. L. Abbruzzese, and D. Li. 2008. Interaction of the cytochrome P4501A2, SULT1A1 and NAT gene polymorphisms with smoking and dietary mutagen intake in modification of the risk of pancreatic cancer. *Carcinogenesis* 29:1184-91.
 57. Tirkes, T., F. Akisik, M. Tann, and N. C. Balci. 2009. Imaging of the pancreas with secretin enhancement. *Top Magn Reson Imaging* 20:19-24.
 58. Toyama, M. T., A. G. Patel, T. Nguyen, S. W. Ashley, and H. A. Reber. 1997. Effect of ethanol on pancreatic interstitial pH and blood flow in cats with chronic pancreatitis. *Ann Surg* 225:223-8.
 59. Vaupel, P., F. Kallinowski, and P. Okunieff. 1989. Blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic microenvironment of human tumors: a review. *Cancer Res* 49:6449-65.
 60. Wang, C. 1998. Mangafodipir trisodium (MnDPDP)-enhanced magnetic resonance imaging of the liver and pancreas. *Acta Radiol Suppl* 415:1-31.
 61. Werner, J., and M. W. Büchler. 2011. [Management of pancreatic cancer: recent advances]. *Dtsch Med Wochenschr* 136:1807-10.
 62. Widdison, A. L., N. D. Karanjia, and H. A. Reber. 1995. Pancreatic vascular regulation in chronic pancreatitis in cats. *Gut* 36:133-6.

63. Yoshikawa, T., H. Kawamitsu, D. G. Mitchell, Y. Ohno, Y. Ku, Y. Seo, M. Fujii, and K. Sugimura. 2006. ADC measurement of abdominal organs and lesions using parallel imaging technique. *AJR Am J Roentgenol* 187:1521-30.
64. Zilles, K. 2010. *Anatomie*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg.

10 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ADC	Apparent diffusion coefficient, effektiven Diffusionskoeffizienten
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CNR	Contrast-noise-ratio, Kontrast-Rausch-Verhältnis
CT	Computertomographie
DCE-MRI/ DCE-MRT	Dynamic-contrast-enhanced magnetic resonance imaging/ dynamische Kontrastmittelgestützte MRT
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
ERCP	endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
EUS	endoskopischer Ultraschall
FLASH	Fast-low-angle-shot-Sequenz
Gd-DTPA	Gadolinium-Diethylentriaminpentaessigsäure
GRE	Gradienten-Echo-Sequenz
HASTE	Half-fourier-acquisition-single-shot-turbo-spin-echo-Sequenz
HF	Hochfrequenz
IR	Inversion-recovery-Sequenz
KM	Kontrastmittel
MITR	Maximum-intensity-to-time-ratio
Mn-DPDP	Mangafodipir trisodium, Manganese Dipyridoxal Diphosphate
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRI/ MRT	Magnetic resonance imaging/ Magnetresonanztomographie
MTT	Mean-transit-time
NMR	nuclear magnetic resonance
PACS	Picture archiving and communication system
PanIN- Läsionen	Pankreatische intraepitheliale Neoplasie

PE	Peak-Enhancement
PET	Positronenemissionstomographie
PID	Patienten-Identifikationsnummer
ROI	Region-of-interest
SD	Standard deviation/ Standardabweichung
SE	Spin-Echo-Sequenz
SI	Signalintensität
SNR	Signal-noise-ratio, Signal-Rausch-Verhältnis
SPSS	Statistical package for the social sciences
TE	Echozeit
TIFF	Tagged image file Format
TR	Repetitionszeit
TSE	Turbo-Spin-Echo-Sequenz
TTP	Time-to-peak
V.	Vena
VV.	Venae

DANKSAGUNG

- Herrn Prof. Dr. Dr. Johannes Heverhagen danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten, es zu bearbeiten. Er stand mir stets für fachliche Fragen zur Seite.

- Herrn Dr. Boris Keil danke ich, dass er mir bei der Auswertung der MRT-Daten und der daraus resultierenden Probleme zur Seite stand.

- Ich danke zudem der Firma MeVis, die für die Bereitstellung der Software verantwortlich waren.

- Auch bei den übrigen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen des Zentrums für Radiologie gebührt Dank für ihre Unterstützung.

- Ebenso danke ich meiner Schwester, meinen Eltern und meinen Freunden für die Durchsicht meiner Arbeit und die vielen Hinweise, die zur Vollendung derselben notwendig waren.

- Nicht zuletzt möchte ich auch allen beteiligten Probanden meinen herzlichen Dank aussprechen, ohne sie hätte diese Arbeit niemals entstehen können.

LISTE DER AKADEMISCHEN DOZENTEN

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg waren die Damen und Herren Dozenten und Professoren:

Adamkiewicz, Arnold, Aumüller, Back, Barth, Basler, Baum, Berger, Bertalanffy, Behr, Bien, Cetin, Czubayko, Daut, Dettmeyer, Dobelstein, Dodel, Donner-Banzhoff, Duda, Eilers, Engenhardt-Cabilic, Gemsa, Gerdes, Geks, Gotzen, Görg, Grau, Grimm, Griss, Grundmann, Grzeschik, Gudermann, Happle, Hasilik, Heeg, Hellinger, Herrmann-Lingen, Hertl, Hesse, Hilt, Hofmann, Höffken, Hörle, Jaspersen, Jungclas, Kälble, Kann, Kern, Klenk, Klose, Köhler, Koolman, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroll, Kuhn, Kühnert, Kuni, Kuhlmann, Lang, Lange, Lennartz, Lill, Lippert, Löffler, Lohoff, Lorenz, Maier, Maisch, Mandrek, Martin, Maser, Meinhardt, Mennel, Meyer, Moll, Moosdorf, Mueller, Müller, Mutters, Neubauer, Nies, Oertel, Peter, Pfab, Rehder, Remschmidt, Renz, Richter, Rosenow, Röhm, Röper, Rothmund, Schäfer, Schäfer, Schmidt, Schmidt, Schnabel, Schrader, Schüffel, Schulz, Seitz, Sekundo, Seyberth, Sommer, Steiniger, Stempel, Tebbe, Tibesku, Vogelmeier, Vohland, Voigt, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, von Wichert, Wulf, Zielke