

Aus dem Institut für Klinische Radiologie der
Ludwig – Maximilians - Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser

**Kontrastmittelunterstützte Computertomographie der
Bauchspeicheldrüse
nach intravenöser Applikation von Sekretin**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig – Maximilians – Universität zu München

vorgelegt von
Delf Olbrich

aus
Dresden

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: **Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser,
FACR, FRCR**

Mitberichterstatter: **Priv. Doz. Dr. Claus Schäfer**

Mitbetreuung durch
den promovierten Mitarbeiter: **Dr. med. F. Rust**

Dekan: **Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser,
FACR, FRCR**

Tag der mündlichen Prüfung: **15. Januar 2009**

<u>1</u>	<u>EINLEITUNG</u>	<u>5</u>
1.1	ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DER BAUCHSPEICHELDRÜSE	7
1.1.1	ANATOMIE DER BAUCHSPEICHELDRÜSE.....	7
1.1.1.1	Embryologie.....	7
1.1.1.2	Makroskopische Anatomie	7
1.1.1.3	Blutversorgung, Lymphdrainage, nervale Innervation	8
1.1.2	PHYSIOLOGIE DER BAUCHSPEICHELDRÜSE.....	9
1.2	MALIGNOME DER BAUCHSPEICHELDRÜSE	11
1.2.1	EPIDEMIOLOGIE.....	11
1.2.2	PATHOLOGIE UND KLASSIFIKATION	11
1.3	DIAGNOSTIK DES PANKREASKARZINOMS	13
1.3.1	KLINISCHE UNTERSUCHUNG UND LABORDIAGNOSTIK	13
1.3.2	BILDGEBENDE VERFAHREN	13
1.3.2.1	Sonographie	14
1.3.2.2	Endoskopisch Retrograde Cholangiopankreatographie	14
1.3.2.3	Magnetresonanztomographie	15
1.3.2.4	Computertomographie	15
1.4	EINFLUSS VON SEKRETIN AUF DIE BAUCHSPEICHELDRÜSE	16
1.4.1	PHYSIOLOGISCHE BEDEUTUNG VON SEKRETIN	16
1.4.2	EINFLUSS VON SEKRETIN AUF DIE EXOKRINE SEKRETION DER BAUCHSPEICHELDRÜSE.....	16
1.4.2.1	Produktion und Freisetzung von Bikarbonat	16
1.4.3	EINFLUSS VON SEKRETIN AUF DEN SPHINKTERTONUS DER PAPILLA DUODENI MAJOR.....	20
1.4.4	EINFLUSS VON SEKRETIN AUF DIE DURCHBLUTUNG DER BAUCHSPEICHELDRÜSE	21
<u>2</u>	<u>PROBLEMSTELLUNG UND ZIELSETZUNG DER ARBEIT</u>	<u>24</u>
<u>3</u>	<u>PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN</u>	<u>25</u>
3.1	PATIENTEN	25
3.2	UNTERSUCHUNGSGERÄT UND KONTRASTMITTEL	27
3.3	UNTERSUCHUNGSPROTOKOLL	28
3.3.1	ZWEI – PHASEN – UNTERSUCHUNGSPROTOKOLL DES PANKREAS IM CT	28
3.3.2	MODIFIZIERTES ZWEI – PHASEN - UNTERSUCHUNGSPROTOKOLL DES PANKREAS IM CT MIT VERABREICHUNG VON SEKRETIN	29
3.4	AUSWERTUNG, STATISTIK	30
3.4.1	PATIENTEN	30
3.4.2	REKONSTRUKTION, EINTEILUNG	30
3.4.3	SICHTBARKEIT DES PANKREASGANGES.....	31
3.4.4	GEMESSENE PARENCHYMDICHTE DER BAUCHSPEICHELDRÜSE	32
<u>4</u>	<u>ERGEBNISSE</u>	<u>33</u>
4.1	EINFLUSS DES MODIFIZIERTEN PROTOKOLLS AUF DIE DARSTELLBARKEIT DES PANKREASGANGES	33
4.2	EINFLUSS DES MODIFIZIERTEN PROTOKOLLS AUF DAS KONTRASTMITTEL – ENHANCEMENT DES PANKREAS-PARENCHYMS	40
<u>5</u>	<u>DISKUSSION</u>	<u>44</u>

6	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>48</u>
6.1	HINTERGRUND	48
6.2	ZIEL	48
6.3	METHODE.....	49
6.4	ERGEBNISSE	49
6.5	SCHLUSSFOLGERUNG	50
7	<u>ANHANG.....</u>	<u>51</u>
7.1	LITERATUR.....	51
7.2	ABKÜRZUNGEN	56
7.3	LEBENS LAUF	57
7.4	DANKSAGUNG	58
7.5	WIDMUNG.....	58

1 Einleitung

Das Pankreaskarzinom gehört zu den häufigsten malignen tödlichen Erkrankungen, in der westlichen Welt ist es die vierthäufigste Ursache krebsbedingter Todesfälle. Nach der Diagnose beträgt die mediane Überlebenserwartung 4 - 6 Monate. Bei der Mehrzahl der Patienten ist nach Diagnosestellung weder eine kurative noch eine lebensverlängernde Behandlung möglich. Die klinischen Symptome dieser Erkrankung treten spät auf und sind unspezifisch, Anorexie, Asthenie und Völlegefühl stehen dabei im Vordergrund (GULLO 2001). Der Verschlussikterus ist das variabelste klinische Zeichen und tritt nur bei einer Kompression des ausführenden Gallenganges auf. Laborchemische Veränderungen sind ähnlich unspezifisch, eine Erhöhung der Pankreasenzyme kann auftreten und bei Cholestase erhöht sich die alkalische Phosphatase. Eine Erhöhung der Tumormarker wie CA 19-9, CEA und CA 50 tritt erst bei grosser Tumorlast und zudem auch bei anderen Tumoren des Gastrointestinaltraktes und bei Cholestase auf.

Die bildgebenden Verfahren zur Diagnostik des Pankreaskarzinoms umfassen Ultraschall, ERCP, MRT und CT. Dabei ist die ERCP ein Verfahren mit dem sehr aussagekräftige Untersuchungsergebnisse erzielt werden. Diese invasive Untersuchung hat eine Komplikationsrate zwischen 4% und 9,8 %, die häufigste Komplikation ist dabei das Auslösen einer Pankreatitis, aber auch Duodenalperforationen, Cholangitiden und Blutungen sind schwerwiegende Komplikationen diagnostischer ERCP (LOPERFIDO 1998, FREEMAN1996). Bei Schnittbildverfahren treten diese Komplikationen nicht. Derzeit ist im Hinblick auf die bildgebende Qualität bei Untersuchungen des Abdomens die Spiral-CT heute das Mittel der Wahl (TUBLIN 1999, SCHOEPF 1999).

Das duktales Adenokarzinom und seine Varianten machen mit etwa 90 % die häufigste histologische Erscheinungsform des Pankreaskarzinoms aus. Der Tumor ist in 70 % - 90 % der Fälle im Pankreaskopf lokalisiert und zeigt eine starke Affinität zum pankreatischen Gangsystem so dass eine Veränderung in der Morphologie der Pankreasgänge ein wichtiges Kriterium der Karzinomdiagnostik ist. Ein zweites wichtiges Kriterium der bildgebenden Tumordiagnostik ist die Gewebeaufnahme von intravenös appliziertem Kontrastmittel. Das Adenokarzinom des Pankreas ist ein hypovaskularisierter Tumor, er nimmt nicht in der gleichen Menge Kontrastmittel auf wie das normale Parenchym des Organs.

Sekretin, ein Hormon aus der Schleimhaut von Duodenum und Jejunum, stimuliert physiologischerweise postprandial die exokrine Pankreasfunktion, dabei hauptsächlich die Freisetzung von Bikarbonat (GULLO 1984), ausserdem wird die lokale Durchblutung des Organs um bis zu 188 % gesteigert (BEIJER 1979). Sekretin hat aber auch eine Wirkung auf den Sphinkter der Papilla duodeni, eine Verabreichung von Sekretin bewirkt eine kurzfristige Erhöhung des Sphinktertonus bei gleichzeitiger Stimulation der exokrinen Pankreasfunktion (GEENEN 1980).

Mit einer zusätzlichen Gabe von Sekretin wird bei Untersuchungen der Bauchspeicheldrüse im MRT eine kurzfristige, reversible Dilatation der Pankreasgänge um bis zu 100 % erreicht (MATOS 1997). Durch die Verbesserung der Durchblutung des Organs nach Gabe von Sekretin erreicht man ausserdem eine erhöhte Aufnahme von Kontrastmittel im Organ bei Untersuchung im CT (FOTHERINGHAM 2000).

Wesentliches Ziel dieser Arbeit ist es, das Protokoll zur Untersuchung der Bauchspeicheldrüse bei Tumorsuche im Spiral-CT durch die Gabe von Sekretin zu verbessern. Insbesondere wird eine verbesserte Darstellung des Pankreasgangs und eine erhöhte KM – Aufnahme des Pankreasparenchyms nach i.v. Applikation von Sekretin angestrebt.

1.1 Anatomie und Physiologie der Bauchspeicheldrüse

1.1.1 Anatomie der Bauchspeicheldrüse

1.1.1.1 Embryologie

In der 4. Woche der Embryonalentwicklung entwickelt sich die Bauchspeicheldrüse in einer Körperregion die als hepatopankreatischer Ring bezeichnet wird und zum Endoderm der Duodenalanlage gehört. Es bildet sich eine ventrale und eine dorsale Anlage, wobei sich die dorsale als größere ins Mesogastrium dorsale setzt. Die ventrale Anlage entwickelt sich am unteren Rand des Leberdivertikels und hat so bereits von Anfang an eine enge topographische Verbindung zum Ductus choledochus, es entsteht ein gemeinsamer Ausführungsgang. Im Laufe der 6. Woche vereinigen sich dann die ventrale und die dorsale Anlage der Bauchspeicheldrüse und es bildet sich der Pankreaskopf, Caput pancreatis. Die ursprünglich dorsale Anlage bildet den Pankreaskörper, den Pankreashals, den Pankreasschwanz sowie den Hauptteil des großen Pankreasganges und den Ductus pancreaticus minor.

Durch die rapide Größenentwicklung des Duodenum wird das Pankreasorgan weiter in Richtung des parietalen Peritoneums gedrängt, dies führt zur Ausbildung der Faszie, welche das Organ mit dem parietalen Peritoneum verbindet und so zur sekundär retroperitonealen Lage der Bauchspeicheldrüse führt. Ab der 12. Entwicklungswoche werden Unterschiede in der Entwicklung der aus dem Darmepithel hervorgegangenen Sprossen der Drüsenanlage deutlich und es lassen sich Differenzierungen zwischen Gangepithel und Epithel der Drüsenendstücke, sowie eine Entwicklung zu Drüsenstrukturen erkennen. In der 9. bis 10. Woche entwickeln sich sowohl aus dem Gangepithel als auch aus dem Epithel der Drüsenendstücke die Langerhansschen Inseln, deren Insulinsekretion etwa in der 20. Woche der Fötalphase einsetzt. Die häufigsten kongenitalen Anomalien sind Variationen des pankreatischen Gangsystems und die Entwicklung eines Pankreas annulare.

1.1.1.2 Makroskopische Anatomie

Die Bauchspeicheldrüse ist ein längliches Organ von 12 – 20 cm Länge, 3 – 5 cm Breite und 2 – 3 cm Dicke sowie einem Gewicht von 70 - 100 g. Das Pankreas wird in Kopf, Hals, Körper und Schwanz unterteilt. Dabei ist als Pankreashals der Teil des Organs definiert, der anterior zu A. und V. mesenterica superior liegt und in dessen Bereich sich die V. splenica mit der V. mesenterica superior zur V. portae vereinigen. Zur rechten Seite des Halses schließt sich der Pankreaskopf, Caput pancreatis, an, er liegt in der Konkavität der Duodenalschlinge. Zum Pankreaskopf gehörig, geht an dessen linker inferiorer Seite der Processus uncinatus ab, dieser reicht bis hinter die in der Incisura pancreatis hervortretenden Vasa mesenterica superior heran. Der Corpus pancreaticus befindet sich auf der Höhe des 1. bis 2. Lendenwirbels, seine Facies posterior ist mit der hinteren Bauchwand verwachsen. Die Facies anterior wird vom Peritoneum überzogen und liegt in der Hinterwand der Bursa omentalis. An seinem unteren Rand ist das Pankreas mittels der Facies inferior mit der Radix mesocolica verbunden. Der am weitesten in die Bursa omentalis vorgewölbte Teil des Corpus

pancreaticus wird als Tuber omentale bezeichnet. Der Pankreasschwanz, Cauda pancreatis, zieht sich bis zum Ligamentum splenorenale.

Der Hauptausführungsgang, Ductus pancreaticus major, der Drüse verläuft nahezu mittig im Organ vom Pankreasschwanz zum Pankreaskopf. Im Bereich des kaudalen Kopfteils der Drüse erfolgt dann die Vereinigung des Ductus pancreaticus major mit dem intrapankreatischen Teil des Ductus choledochus. Die Penetration des Duodenums erfolgt an dessen posteromedialer Wand durch die Papilla duodeni major (Vater). Die Papillengegend ist in Bezug auf die Gangmündung außerordentlich variabel, so dass es in dieser Region multiple Normvarianten gibt. Für die Vereinigung von Gallen- und Pankreasgang lassen sich so nach TÖNDURY (1981) vier verschiedene Haupttypen unterscheiden.

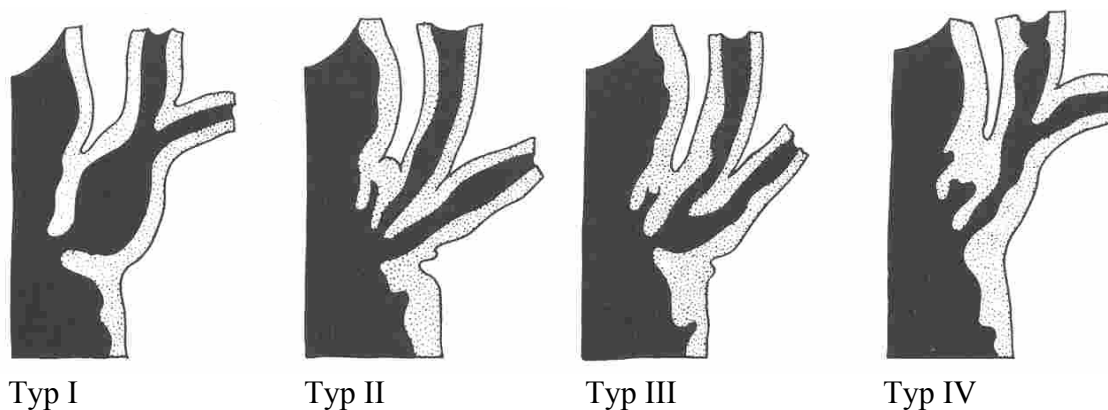


Abb.1. Varianten der Vereinigung von Ductus pancreaticus major und Ductus choledochus. Die vier Haupttypen. (TÖNDURY, 1981)

In den pankreatischen Hauptgang münden, nahezu im rechten Winkel, die intralobulären Gänge. Laut BERLAND (1981) kann der Hauptgang einen Durchmesser von bis zu 7 mm im Kopfbereich und bis zu 3 mm im Schwanzbereich einnehmen. Verschiedene sonographische Untersuchungen setzen dagegen das obere Limit im Durchmesser des normalen Pankreasganges auf 2 mm fest (LAWSON 1982, PARUKELAR 1980, BRYAN 1982). HADIDI (1983) beschreibt, dass der durchschnittliche Gangdurchmesser im Kopf- und Halsbereich bei 3 mm, der im Körper bei 2,1 mm und der Durchmesser des Pankreasganges im distalen Bereich bei durchschnittlichen 1,6 mm liegt. Der Durchmesser des Ganges scheint sich laut Untersuchungen im Laufe des Lebens zu verändern. Dabei haben Personen mit einem Alter unter 50 Jahren einen um etwa 17 % schmaleren Pankreashauptgang als Personen über 50 Jahren (KIZU 1979, SALMON 1978).

1.1.1.3 Blutversorgung, Lymphdrainage, nervale Innervation

Grundsätzlich erhält der kraniale Teil des Pankreas seine arterielle Versorgung aus dem Truncus coeliacus und der kaudale Anteil des Organs aus der Arteria mesenterica superior. Dabei sind die versorgenden Hauptarterien die Aa. pancreaticoduodenalis superior anterior und posterior, die A. splenica mit ihren Rr. pancreatici und die A. pancreaticoduodenalis inferior.

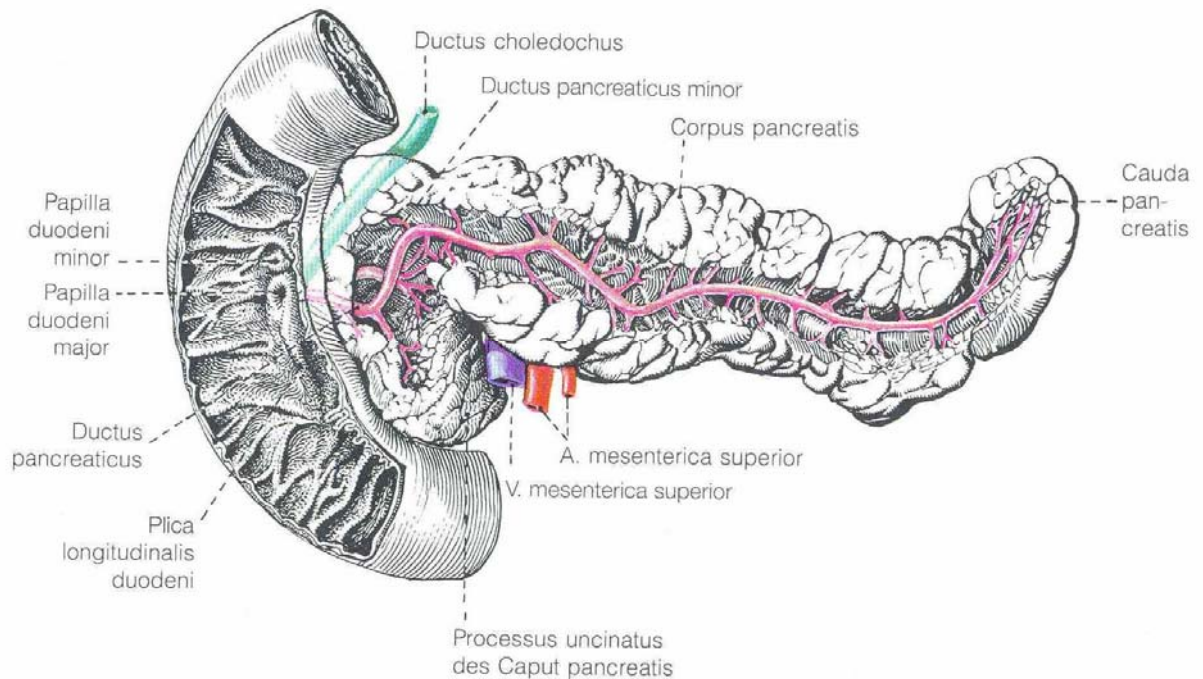


Abb.2. Darstellung des Ductus pancreaticus und der Papilla duodeni. (BENNINGHOFF, 1994)

Der venöse Abfluss des Blutes aus der Drüse erfolgt auf vergleichbarem Wege, wobei jedoch die Vv. pancreaticoduodenalis superior anterior et posterior direkt in die Vena portae münden. Des Weiteren erfolgt der Abfluss über die V. splenica und V. mesenterica superior.

Die Lymphknoten des Organs sind entlang der Gefäßbahnen angeordnet. Aus den Lymphbahnen des Pankreaskopfes ergießt sich die Lymphe in die Lnn. pancreaticoduodenalis anteriores et posteriores, sie fließt von da teils zu Lnn. hepatici und teils zu den Lnn. mesenteriales. Die Lymphe aus den restlichen Organteilen fließt in die, an der A. splenica aufgereihten, Lnn. pancreatici sup. und die in der Facies inferior befindlichen Lnn. pancreatici inferiores. Von da aus gelangt die Lymphflüssigkeit in die Gruppen der Lymphknoten an den Abgängen des Truncus coeliacus und der A. mesenterica superior.

Mit den zuführenden Gefäßen erreichen zahlreiche autonome Nervenfasern das Organ. Die parasympathischen Fasern gehen aus dem Truncus coeliacus und aus den Magenästen des Nervus vagus hervor. Die sympathischen Fasern erreichen das Organ direkt und indirekt aus dem Ganglion coeliacum. Afferente Schmerzfasern ziehen von der Bauchspeicheldrüse zu den Rückenmarkssegmenten T5 bis T9, von dort kann der Schmerz in die Dermatome dieser Spinalnerven, ins Epigastrium oder in die subscapuläre Region ausgestrahlt werden.

1.1.2 Physiologie der Bauchspeicheldrüse

Die Bauchspeicheldrüse ist als gemischt exokrine und endokrine Drüse komplexen physiologischen Regelkreisen unterworfen. Ich möchte hier nur eine knappe Übersicht über die wichtigsten Funktionen des Organs geben. Die für das Verständnis meiner Untersuchung

notwendigen physiologischen Zusammenhänge, dabei besonders die Wirkungen des Hormons Sekretin auf das Pankreas, werden später in einem gesonderten Abschnitt erläutert.

Im innersekretorischen Anteil des Organs erfolgt die hormonelle Regelung des menschlichen Blutzuckerspiegels. In speziellen Funktionseinheiten, den Langerhans-Inseln, werden von unterschiedlichen Zelltypen die Hormone Insulin, Glukagon und Somatostatin gebildet. Die Regulation der Langerhanschen Inseln erfolgt hauptsächlich durch über den Blutglukosespiegel, aber auch andere Stoffe wie Aminosäuren, Katecholamine und Hormone greifen als Mediatoren ein.

Die exokrine Drüsenfunktion besteht in der Produktion des Verdauungssaftes. Täglich werden beim erwachsenen Menschen davon ungefähr zwei Liter ins Duodenum sezerniert. Neben Wasser und Elektrolyten enthält dieser verschiedenen Verdauungsenzyme. Diese unterteilen sich in Endopeptidasen, Exopeptidasen, lipidspaltende Enzyme, kohlenhydratspaltende Enzyme und Ribonukleasen. Die Stimulation erfolgt nerval, vor allem durch den Reiz des N. vagus, und hormonell-humoral, durch Hormone wie Cholezystokinin (CCK), Sekretin sowie durch regulatorische Peptide wie Substanz P, Bombesin, Chymodenin, den epidermalen Wachstumsfaktor und Neurentensin.

1.2 Malignome der Bauchspeicheldrüse

1.2.1 Epidemiologie

Nach Angaben des Robert Koch Instituts [RKI], 2004, sind Pankreaskarzinome die 6. häufigste Krebstodesursache bei Männern und Frauen in Deutschland. Etwa 3 % aller Erkrankungsfälle an bösartigen Neubildungen sind Pankreaskarzinome, die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen wird in Deutschland bei Männern mit 4.900 und bei Frauen mit 5.400 angegeben. Für Frauen liegt das mittlere Erkrankungsalter zwischen 70 und 71 Jahren, für Männer zwischen 65 und 67 Jahren und damit jeweils höher als das durchschnittliche Krebserrkrankungsalter in Deutschland. Im EU – Vergleich liegen die Männer in Deutschland bei den ermittelten Erkrankungsraten an Bauchspeicheldrüsenkrebs an dritter, die Frauen an 7. Stelle.

Eine klar als solche definierte Präkanzerose lässt sich nicht benennen. Als gesicherte Risikofaktoren für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms gelten Alkohol- und Nikotinabusus sowie die chronische und hereditäre Pankreatitis. Untersuchungen weisen darauf hin, dass es eine genetische Pankreasadenom/Pankreaskarzinom – Sequenz gibt, bei deren Übergang das Zelladhäsionsprotein E – Cadherin eine Rolle spielt. Die häufigsten im Pankreaskarzinom nachgewiesenen molekulargenetischen Veränderungen betreffen das Protoonkogen K-ras und den Tumorsuppressor p53.

Nachdem die Inzidenz bis zu den 80er Jahren anstieg, scheinen die geschätzten Neuerkrankungsraten sowie auch die Sterblichkeit bei Männern und Frauen in Deutschland seit den 90er Jahren laut RKI konstant zu bleiben. Bösartige Neubildungen der Bauchspeicheldrüse sind die Krebserkrankungen mit der schlechtesten Prognose von allen Tumoren des Gastrointestinaltraktes. Aufgrund relativ uncharakteristischer Frühsymptome werden Pankreaskarzinome häufig erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert und besteht bei der überwiegenden Anzahl der Erkrankten nach wie vor kaum eine Aussicht auf Heilung. In den letzten 20 Jahren haben alle therapeutischen Anstrengungen keine statistisch bedeutende Lebensverlängerung von Patienten mit einem Pankreaskarzinom bewirkt. Die 5 – Jahres – Überlebensrate ist äußerst ungünstig, sie liegt für Frauen bei 3 % und für Männer bei 6 %. Ziel medizinischer Anstrengungen ist es, eine verbesserte Frühdiagnostik zu entwickeln um die Patienten frühzeitig einer Therapie zuzuführen.

1.2.2 Pathologie und Klassifikation

Eine Einteilung der Neoplasien des Pankreas erfolgt hinsichtlich ihres Ursprungsgewebes in Nicht-Endokrine (Exokrine) und Endokrine Raumforderungen. Eine weitere pathologische Klassifikation ist die Unterscheidung in solide und zystische Tumore, diese beruht auf dem Aufbau der Neoplasien.

Tumortyp	Häufigkeit	Prognose
Solide Tumore		
Ductales Adenokarzinom und Varianten	90%	Ungünstig
Azinuszell Karzinom	1%	Ungünstig
Pankreatoblastom	<1%	Ungünstig ⁺
Endokrine Tumore	2%	Intermediär [#]
Nicht-epitheliale Tumore	Selten	Intermediär [#]
Zystische Tumore		
Intraductale papillär-muzinöse Neoplasie	2%	Gut
Muzinöse zystische Neoplasie	1%	Gut
Seröse zystische Neoplasie	1%	Gut
Solid pseudopapilläre Neoplasie	<1%	Gut
Andere zystische Tumore	1%	Intermediär [#]
Nicht-epitheliale Tumore	Selten	Intermediär [#]

⁺ verbesserte Prognose durch Behandlung (Chirurgie, Chemotherapie) und bei pädiatrischen Patienten

[#] abhängig vom Subtyp

Tab.1. Die wichtigsten zystischen und soliden Tumore des Pankreas. (mit frdl. Genehmigung von KLÖPPEL, 2007, persönlich zugesandt)

Wie aus der Tabelle 1 ersichtlich, sind das duktales Adenokarzinom und seine Varianten die bei weitem häufigste Tumorform in der Bauchspeicheldrüse. Laut CUBILLA (1984) und KLÖPPEL (1984) macht diese Gruppe von Malignomen ca. 90 % aller Pankreastumore aus. Bei Autopsien wurden 60 – 70 % der duktales Adenokarzinome im Pankreaskopf, 5 – 10 % im Pankreaskörper, 10 – 15 % im Pankreasschwanz und in 10 – 15 % der Fälle in einer Kombination der Lokalisationsorte gefunden.

Karzinome des Pankreaskopfes haben eine enge Beziehung zum distalen Gallenausführungsgang und zum Hauptausführungsgang der Bauchspeicheldrüse. Dies ist in der morphologischen Enge der Strukturen und vor allem auch in der histologischen Herkunft der duktales Karzinome (Gangepithel) begründet. In den gut bis mittelmäßig differenzierten Tumoren lassen sich histologisch und zytologisch Strukturen des Gallen- und Pankreasganges darstellen. So besteht häufig eine mikroskopische oder makroskopische Assoziation zu kleinen, mittleren oder größeren Gangsystemen. Dies führt zu Gangstenosen bis hin zu totalen Obstruktionen der betroffenen Ausführungsgänge. Auch bei den, häufiger vorkommenden, inkompletten Stenosen resultieren Abflussstörungen des Gallen- oder Pankreassekretes, es kommt zu einer prästenotischen Dilatation des Ausführungsganges. Daraus resultierend kommt es zum Ikterus oder chronisch obstruktiven Pankreatitis.

1.3 Diagnostik des Pankreaskarzinoms

1.3.1 Klinische Untersuchung und Labordiagnostik

Es gibt keinen typischen klinischen Untersuchungsbefund der eindeutig auf ein Pankreaskarzinom hinweist. Grundsätzlich müssen die Symptome einer chronischen Pankreatitis wie Schmerzen im Oberbauch und Rücken, Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen und Gewichtsverlust auch an einen Tumor des Organs denken lassen. Eine Begleitpankreatitis kann die Diagnose zusätzlich noch verschleiern. Mitunter lässt sich bereits als Frühsymptom bei einer Tumorkompression des Gallenausführungsganges ein Ikterus finden, für das Spätstadium der Erkrankung ist der Ikterus typisch. Die Stenose des Ductus pancreaticus kann zu einer chronisch obstruktiven Pankreatitis führen. Unerklärlich rezidivierende Thrombosen kommen selten als Begleitsymptome vor.

Laborchemische Veränderungen, die im Zusammenhang mit dem Pankreaskarzinom auftreten, sind ebenfalls unspezifisch und können allenfalls zur Entwicklung einer Differentialdiagnose beitragen. Einen diagnostischen Labortest, mit dem sich ein Pankreaskarzinom sensitiv diagnostizieren lässt, gibt es nicht. Im Rahmen der Neoplasie kann es zu einer Erhöhung der Pankreasenzyme kommen, auch als Zeichen einer obstruktiven Pankreatitis nach Gangstenose. Bei einem Verschluss des Ductus choledochus findet sich laborchemisch eine Cholestase. Ein Malignom der Bauchspeicheldrüse kann außerdem mit einer Erhöhung von Tumormarkern verbunden sein (z.B. CEA, CA 50, CA 19 – 9). Allerdings findet sich eine Erhöhung außer bei größeren, nicht mehr resektablen Tumoren des Pankreas auch bei verschiedenen anderen Karzinomen des Gastrointestinaltraktes und bei Ovarialkarzinomen. Entzündungen, z.B. der Gallenblase, können ebenfalls mit einem Anstieg der tumorassoziierten Proteine (Tumormarker) einhergehen. Eine Bestimmung von Tumormarkern ist hier somit allenfalls zur postoperativen Nachkontrolle auf Rezidivfreiheit geeignet.

1.3.2 Bildgebende Verfahren

Die Diagnose des Pankreaskarzinoms geschieht heute größtenteils durch vier bildgebende Verfahren: die Sonographie, die Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP), die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Computertomographie (CT). Zusätzlich wird zur Differentialdiagnose einer Raumforderung der Bauchspeicheldrüse oder bei der Metastasensuche auch die Positronenemissionstomographie (PET) eingesetzt.

Laut FRIEDMAN (1993) und HAAGA (1994) gibt es spezifische Zeichen für die Diagnostik eines Adenokarzinom des Pankreas:

Das am frühesten und am häufigsten sichtbare Zeichen bei der Tumorerkrankung der Bauchspeicheldrüse ist die Veränderung des Pankreasganges. Es kommt aufgrund der ungerichteten Zellproliferation von Zellen in Gangassoziation zu einer lokalisierten Obstruktion des Pankreasganges mit Sekretstau. Es folgt eine sichtbare pathologische Dilatation des Ductus. Ein ebenfalls häufiges, indirektes Zeichen für einen malignen Prozess ist die Behinderung des Gallenabflusses im Ductus choledochus, ebenfalls verursacht durch

eine Gangobstruktion mit Tumorzellen. Sichtbar ist die pathologische Erweiterung des Gallenganges.

Das Adenokarzinom, die häufigste Tumorform des Organs, zeigt eine, verglichen mit dem normalen Pankreasparenchym, geringere Gewebedichte. Der Tumor ist geringer perfundiert und nimmt somit bei Untersuchungen mit Kontrastmittel [KM] vergleichsweise weniger KM als das umgebende normale Parenchym auf. Der Tumor demaskiert sich. Dieser Dichteunterschied lässt sich z.B. mit einer CT – Untersuchung mit Kontrastmittel gut darstellen, Tumorgewebe weist nach KM eine geringe Dichte als die Umgebung auf.

Bei fortgeschrittener Erkrankung, mit einer Tumorgröße ab 2 – 3 cm, sieht man lokalisierte morphologische Veränderungen des Organs, so eine fokale Größenzunahme oder eine Deformierung der Bauchspeicheldrüse. In einem weiter fortgeschrittenen Tumorstadium kann es zu einer Infiltration des umliegenden Gewebes oder zu einer Metastasierung des Karzinoms kommen.

1.3.2.1 Sonographie

Die Sonographie des Oberbauchs wird als Screening – Methode bei Verdacht auf eine Erkrankung der Bauchspeicheldrüse durchgeführt. Dabei ist die Qualität dieser Untersuchung sehr stark von äußeren Bedingungen (Erfahrung des Untersuchers, Konstitution des Patienten, Überlagerung der Bauchspeicheldrüse durch andere Organe oder Gase) abhängig. Ein weiterer Nachteil dieser Untersuchung ist die mangelnde Beurteilbarkeit von umliegenden Gewebe oder Gefäßen, etwa zur Feststellung einer Tumorausdehnung oder Infiltration. Mit der invasiv durchgeführten endoskopischen Sonographie erreicht man bezüglich Sensitivität und Spezifität nach ersten Studien mit der CT vergleichbare Resultate (MIDWINTER 1998). Diese Methode eignet sich als ergänzende Untersuchung zur CT bei Verdacht auf ein Pankreaskarzinom.

1.3.2.2 Endoskopisch Retrograde Cholangiopankreatographie

Die ERCP zur Diagnostik von Erkrankungen des Gallen- und Pankreasgangsystems wurde 1968 von Mc Cune erstmals durchgeführt und von Ol 1970 einem breiten Publikum vorgestellt. Seither gilt diese invasive Methode als Standarduntersuchung bei Erkrankungen der Gallenwege und der Bauchspeicheldrüse. Im Rahmen der Untersuchung besteht auch die Möglichkeit, therapeutisch tätig zu werden. Seit es möglich ist, speziell auf die Gangdarstellung abgestimmte Untersuchungsprotokolle durchzuführen, haben die Schnittbildverfahren CT und MRT die ERCP als das Verfahren, mit dem die aussagekräftigsten Untersuchungsergebnisse erzielt werden können, abgelöst (SCHULTE 1990, RAPTOPOULOS 1998, ADAM 1999). Im Verlauf und als Folge der ERCP als invasives Verfahren muss mit zum Teil schwerwiegenden Komplikationen gerechnet werden. Die Rate dieser Komplikationen während und nach diagnostischer und therapeutischer ERCP kann dabei bis zu 9,6 % betragen (DAVIS 1997). Dabei ist die Pankreatitis mit einem Anteil von über einem Drittel der Zwischenfälle als die am häufigsten durch die Untersuchung hervorgerufene Komplikation zu nennen (LOPERFIDO, 1998).

1.3.2.3 Magnetresonanztomographie

Nicht zuletzt aufgrund der immer noch eingeschränkten Verfügbarkeit und der hohen Kosten ist die MRT der Bauchspeicheldrüse im Regelfall nur bei einer Kontrastmittelallergie oder bei einem unklaren CT – Befund indiziert (FREENY 2001). Dabei steht der Informationsgewinn der MRT – Untersuchung des Pankreas anderen bildgebenden Verfahren wie CT oder ERCP weder in Sensitivität noch Spezifität nach (Ichikawa 1997, Irie 1998). Mit speziellen Untersuchungsmodalitäten wird bei der Magnetresonanztomographie – Cholangio – Pankreatikographie [MRCP] versucht, die Sichtbarkeit des Gangsystems zu verbessern. Durch die intravenöse Verabreichung von Sekretin im Rahmen der MRCP wird dabei nach Angaben von GERHARDT (1998) und HELLERHOFF (2002) eine Qualität in der Gangdarstellung erreicht, die der ERCP entspricht.

1.3.2.4 Computertomographie

Durch die Entwicklung der Spiral-CT ist die CT zur Untersuchungsmethode der Wahl bei Detektion und präoperativem Staging von Pankreastumoren geworden (TUBLIN 1999). Mit der Generation der Mehrzeilen – Spiral – CT stehen dabei noch einmal verbesserte Bedingungen in der bildgebenden Diagnostik zur Verfügung. Es ist hierdurch möglich, ein größeres Volumen in der gleichen Zeitdauer zu untersuchen, eine bessere Bildqualität zu erreichen und den Datensatz in dünneren Schichten akquirieren. Dabei besteht die Schwierigkeit, eine optimale Kombination dieser Vorteile zu finden, um ein spezielles Untersuchungsprotokoll zu entwickeln.

1.4 Einfluss von Sekretin auf die Bauchspeicheldrüse

1.4.1 Physiologische Bedeutung von Sekretin

Sekretin wird von den S – Zellen des proximalen Duodenums sezerniert. Reiz ist die Ansäuerung des Zwölffingerdarms durch den Chymus. Um die Freisetzung des Hormons zu bewirken, ist dabei ein pH – Wert von 4 – 5 im Duodenum notwendig.

Sekretin hat drei Hauptfunktionen: es stimuliert die Produktion und Freisetzung von Bikarbonat aus dem Pankreas, es hat Einfluss auf den Tonus des Sphincter der Papilla duodeni major und es stimuliert die Durchblutung der Bauchspeicheldrüse. Im Folgenden möchte ich die Mechanismen dieser drei Hauptfunktionen näher ausführen und die Nutzung dieser physiologischen Funktionen für unsere Untersuchung erläutern.

Grundsätzlich stehen für Studien oder auch für die klinische Anwendung menschliches und porcines Sekretin zur Verfügung dieses kann jeweils auch synthetisch produziert werden. Das Schweinesekretin unterscheidet sich in 2 Aminosäuren von humanem Sekretin. Von CHRIST (1988) konnte gezeigt werden, dass trotz des Unterschiedes von zwei Aminosäuren kein Unterschied in der biologischen Aktivität und im Plasmametabolismus zwischen natürlichem Sekretin vom Menschen und synthetischem Schweinesekretin besteht. Für die Pankreasdiagnostik ist synthetisch hergestelltes porcines Sekretin zugelassen.

1.4.2 Einfluss von Sekretin auf die exokrine Sekretion der Bauchspeicheldrüse

Die Bedeutung und Funktion von Sekretin als Mediator der postprandialen Bikarbonat-Freisetzung ist Gegenstand zahlreicher physiologischer Studien und Radioimmunassays. Während, bzw. nach einer Mahlzeit fällt der pH -Wert des Duodenums durch den in den Zwölffingerdarm übertretenden Chymus ab und von den S – Zellen des Duodenums und des Ileums wird Sekretin ausgeschüttet. Durch die Wirkung von Sekretin im Pankreas kommt es zu einer Produktion und Freisetzung von Bikarbonat in das Duodenum, der saure Speisebrei wird neutralisiert. Dabei liegt der Grenzwert für die Freisetzung von Bikarbonat aus dem Pankreas bei einem intraduodenalen pH-Wert von 4,5. Bei einem pH-Wert von über 5,5 bricht die Sekretinausschüttung aus den S – Zellen des Duodenums, somit auch die Ausschüttung von Bikarbonat aus der Bauchspeicheldrüse, ab.

1.4.2.1 Produktion und Freisetzung von Bikarbonat

SCHAFFALITZKY DE MUCKADELL (1986) und GYR (1984) haben festgestellt, dass die Sekretinwirkung unabhängig davon ist, ob Sekretin exogen, z.B. per Infusion, verabreicht oder durch intraduodenale Änderung des pH - Wertes endogen produziert wurde. Ein Antikörper gegen Sekretin kann nach Angaben von CHEY (1979) sowohl die endogen als

auch die exogen hervorgerufene Erhöhung der Sekretinkonzentration im Plasma, und damit auch die Freisetzung von Bikarbonat durch die Bauchspeicheldrüse, verhindern.

Wie viel Sekretin ist notwendig, um eine maximale Bikarbonatausschüttung zu erreichen, und welche Faktoren spielen beim Ausstoß von Bikarbonat durch die Bauchspeicheldrüse eine Rolle?

Die Bindung von Sekretin an Rezeptoren in der Basalmembran der Gangzellen des Pankreas stimuliert die Adenylatzyklase und bewirkt so eine Erhöhung der intrazellulären cAMP – Konzentration. Wie in Abb. 3 dargestellt aktiviert der second - messenger cAMP an der basolateralen Membran einen $H^+ - Na^+$ - Austauscher, dieser treibt einen $Cl^- - HCO_3^-$ - Antiport an der apikalen Membran an. Es kommt zu einer Sekretion von HCO_3^- in das Ganglumen, passiv folgen auf parazellulärem Weg eine entsprechende Menge Na^+ und Wasser, das in das Duodenum sezernierte Sekret bleibt isotonisch. Für die Konstanz des transmembranären Gradienten ist eine $Na^+ - K^+$ - ATPase zuständig.

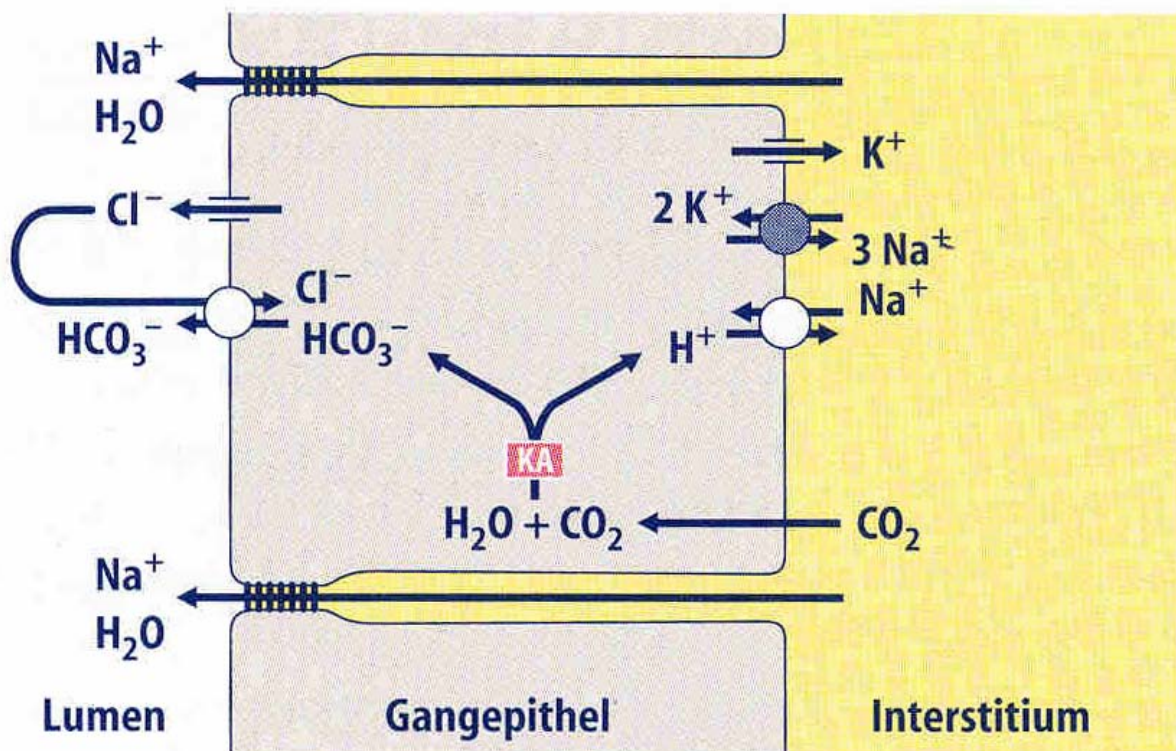


Abb.3. Modell der Elektrolyttransporte in den Ausführungsgängen des Pankreas. (JOHNSON, 1994)

Mit über 93% stammt der Großteil des sezernierten Bikarbonats aus dem Blutplasma, lediglich die restlichen 7 % werden durch den Metabolismus der Epithelzellen des Ganges produziert. Der wahrscheinlich wichtigste Mechanismus für die Produktion und Bereitstellung des Bikarbonats in der Gangzelle des Pankreas wurde von RAEDER (1992) untersucht. Es handelt es sich demnach um einen aktiven Transport von Bikarbonat durch die basolaterale Membran des Gangepithels, dargestellt in Abb. 4.

Im apikalen Teil der Zelle existieren im Ruhezustand multiple saure Vesikel. Eine cAMP - Stimulation, vermittelt durch Sekretin, bewirkt eine Anordnung dieser Vesikel an der basolateralen Membran der Zelle. Die H^+ - ATPase pumpt nach der Fusion der Vesikel mit der basolateralen Membran die H^+ - Ionen ins Blut. Äquivalent dazu wird, primär aktiv, CO_2 in die Zelle transportiert, dieses wird durch die Carboanhydrase zu Bikarbonat und aufgrund des elektrochemischen Gradienten ins Lumen des Pankreasganges sezerniert. Ursächlich daran beteiligt sind wahrscheinlich ein $Cl^- - HCO_3^-$ - Antiporter und ein Chlorid - Kanal. Der Vorgang ist stark von der Veränderung des Membranpotentials der apikalen Membran abhängig. Das Membranpotential im Pankreasgang ist mit + 1 mV bis - 16 mV relativ niedrig, im Mittel liegt es bei - 1 mV. Durch die Stimulation des Epithels mit Sekretin mit einer Erhöhung der intrazellulären cAMP - Konzentration sinkt das Membranpotential dann auf - 5 mV ab und seine Durchlässigkeit nimmt zu. Dies nahm man zum Anlass, dieses Epithel als „leaky“ Epithel, ein durchlässiges Epithel zu bezeichnen. Zudem fällt durch die Depolarisation der apikalen und basolateralen Membran der Widerstand an der apikalen Gangmembran stark ab. Man geht davon aus, dass eine Stimulation mit Sekretin zusätzlich eine Öffnung von leitfähigen Ionenkanälen in der apikalen Plasmamembran hervorruft und somit einen weiteren Austritt von Bikarbonat ins Lumen der Pankreasgänge ermöglicht.

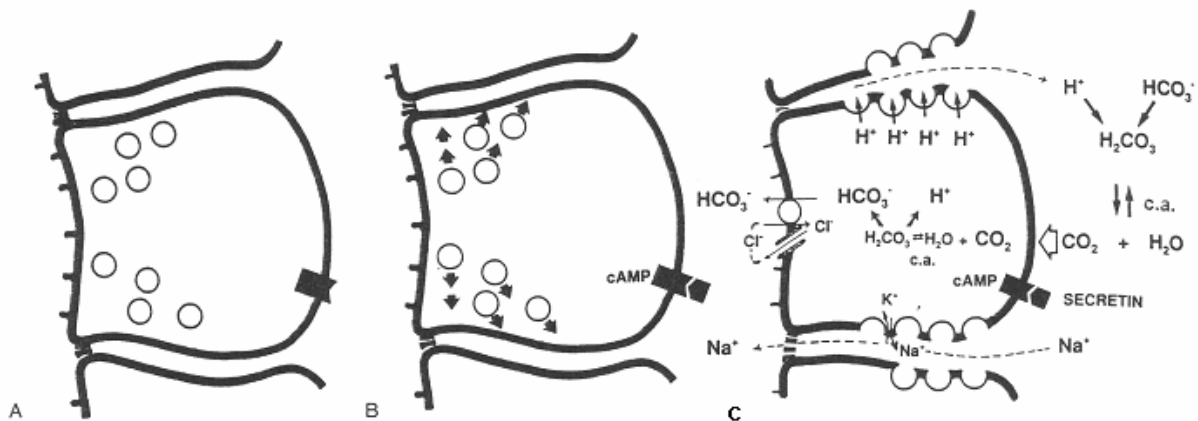


Abb.4. Summary of the fusion hypothesis for insertion of electrogenic H^+ -ATPases into the basolateral membrane of pig pancreatic duct cells.

A: Resting cell containing acidic vesicles in the apical cytoplasm.

B: Stimulation with cyclic AMP initiates translocation of the vesicles toward the basolateral plasma membrane.

C: Fusion of the vesicles with the basolateral membrane inserts the H^+ -ATPases in the correct orientation to pump H^+ from the cytoplasm to the blood. This is equivalent to primary active transport of bicarbonate into the duct cell. c.a., carbonic anhydrase. (RAEDER, 1992)

Für eine gute Darstellung des Pankreasganges ist es wichtig, dass eine große Menge an Flüssigkeit möglichst schnell ins Ganglumen gelangt um in kurzer Zeit eine große Volumenzunahme des Gangsystems zu erzeugen.

Besonders in den 70er und frühen 80er Jahren des 20. Jahrhunderts finden sich zahlreiche physiologische Studien über die Wirkung von Sekretin auf den Ausstoß von Bikarbonat und Verdauungsenzymen aus der Bauchspeicheldrüse. Das ist insofern wichtig, da die erhöhte Ausschüttung von Verdauungsenzymen, wie Lipase, Trypsin und Amylase, das Risiko für die Induktion einer Pankreatitis erhöhen können. Jedoch zeigte CHRIST (1988), dass es bei

steigenden, exogen zugeführten Dosen von Sekretin (bis zu 250 ng/kg/h) zu keiner Stimulation der Freisetzung von Trypsin und Lipase über die basal vorhandenen Enzymkonzentrationen hinaus kommt. Lediglich wurde eine leichte Erhöhung der Amylasekonzentration von ca. 15 % über Basalkonzentration beobachtet.

Das Studiendesign der meisten Untersuchungen über Dosis – Wirkungsbeziehungen von Sekretin und Bikarbonatausstoß des Pankreas sind ähnlich. So werden i.v. jeweils ansteigende Sekretindosen infundiert und die von der Bauchspeicheldrüse ins Duodenum ausgeschüttete Sekretmenge mittels eines intraduodenalen Tubus aufgefangen und analysiert. Übereinstimmend wurde dabei unter anderen von GULLO (1984), HÄCKI (1977) und KONTUREK (1970) eine maximale Bikarbonat- und Volumenausüttung bei einer Sekretininfusion von ca. 0,9 CU/kg/h erreicht. Eine zusätzliche Erhöhung der Infusionskonzentration auf bis zu 2,7 CU/kg/h erbrachte keinen weiteren signifikanten Anstieg des Bikarbonatausstoßes, siehe auch Abb. 5. Ebenfalls wurde mit einer Erhöhung der Konzentration auf mehr als 0,9 CU/kg/h Sekretin keine weitere Steigerung der Geschwindigkeit der Freisetzung des Bikarbonatsekretes aus der Bauchspeicheldrüse erreicht. Man kann also davon ausgehen, dass mit einer externen Gabe von ca. 0,9 CU/kg Sekretin eine maximale Volumenmenge an Bikarbonat vom Pankreas bereitgestellt und in der höchsten Geschwindigkeit sezerniert wird.

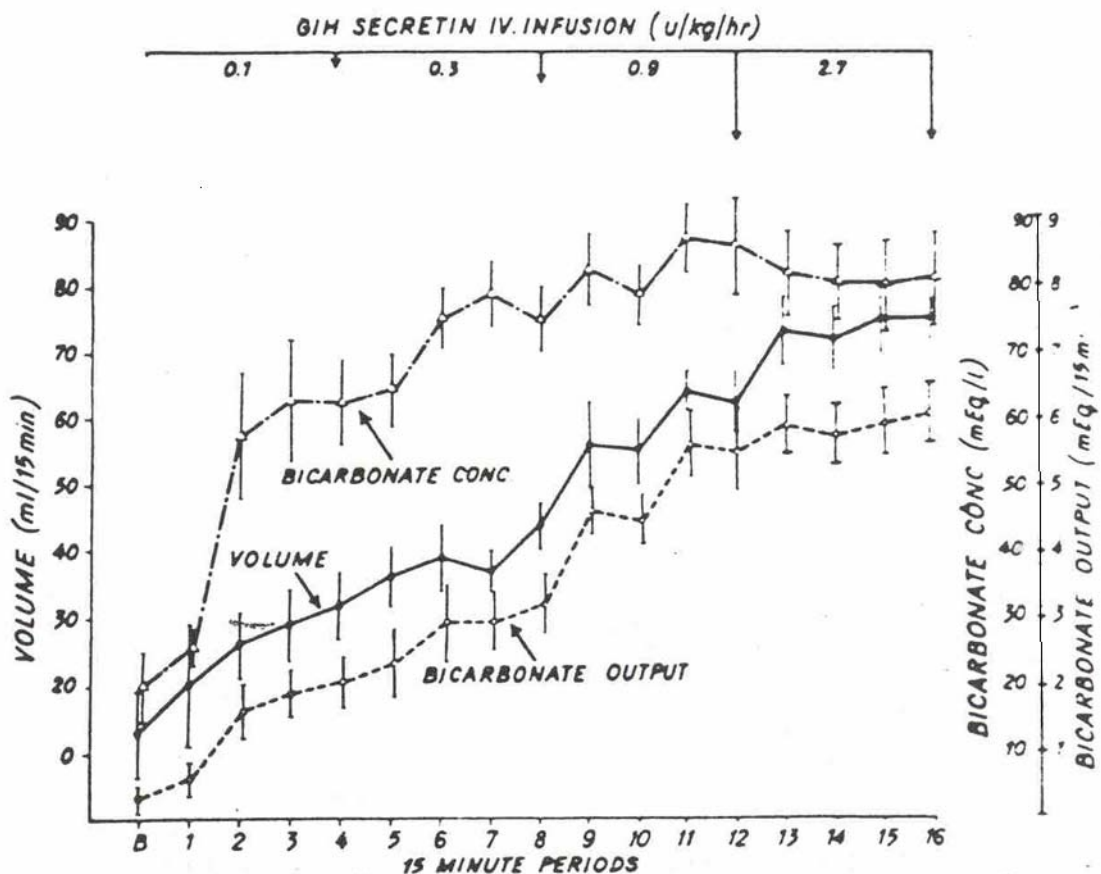


Abb.5. Pancreatic volume flow, bicarbonate concentration, and bicarbonate output per 15-min period in response to intravenous infusion of graded doses of secretin. (KONTUREK, 1970)

1.4.3 Einfluss von Sekretin auf den Sphinktertonus der Papilla duodeni major

Für die Gallensäuren sowie für die Verdauungsenzyme und das Bikarbonat aus dem Pankreas ist der Sphinkter Oddi die Pforte zum Duodenum. Durch die Aktivität des Sphinkters wird die Kontrolle über die Ausschüttung der Substanzen in Menge und Zeitpunkt erreicht. Für die Steuerung des Sphinktertonus spielen die angeschlossenen Organe, Pankreas und Gallenblase, mit ihren Funktionen und den vermittelnden Hormonen die entscheidende Rolle. Ich beschränke mich bei der untenstehenden Beschreibung dieser Regulationsmechanismen auf das für meine Arbeit wichtige Hormon Sekretin.

Wichtige Grundlagen für das Verständnis des Regelkreises liefert die Arbeit von GEENEN (1980). Zunächst werden dort die physiologischen Druckverhältnisse im Gallen- und Pankreasgang sowie im Sphinkter und im Duodenum bestimmt. Der basale Druck des Sphinkter Oddi liegt mit 90 mm Hg um ca. 4 mm Hg höher als der basale intraluminale Gallengangdruck. Zu dem basalen Sphinkterdruck kommen mit einer Frequenz von ca. 4 / min regelmäßige Kontraktionen des Sphinkters, diese weisen einen Druck von ca. 116 mm Hg auf. Danach verabreicht der Autor i.v. Sekretin und misst veränderte Druckverhältnisse im Sphinkter. Es zeigt sich nach der i.v. Verabreichung von Sekretin (1KE/kg Körpergewicht) ein ca. 3 – minütiger Druck - und Frequenzanstieg der Sphinkterkontraktionen. Drei Minuten nach der Administration von Sekretin steigt der Kontraktionsdruck und die Kontraktionsfrequenz auf das Maximum von ca. 156 mm Hg und auf ca. 5,3 / min an. Danach sinken Druck und Frequenz wieder auf die Ausgangswerte zurück, diese werden ca. 6 Minuten nach der Applikation von Sekretin erreicht.

Vermutlich hat Sekretin jedoch auch noch eine direkte Wirkung auf die Elastizität der Gangzellen des Pankreas. In Tierversuchen konnte DiMAGNO (1981) eine Abnahme der Kontraktilität der Gangzellen nach Sekretingabe feststellen.

Während eines Zeitraumes von 3 Minuten nach der Applikation von Sekretin staut sich also das Pankreassekret im Gang des Organs auf. Dies wird durch die Erhöhung des Sphinkterdruckes und durch die erhöhte Frequenz seiner Kontraktionen sowie auch die Abnahme der Kontraktilität der Gangzellen der Bauchspeicheldrüse verursacht. Nach 3 Minuten fallen Frequenz und Druck wieder ab und das gestaute Sekret wird gesammelt ins Duodenum sezerniert.

Wie wirkt sich dieser Aufstau in der Bildgebung aus?

BOLONDI zeigt 1984 als einer der Ersten die morphologischen Auswirkungen einer i.v. Sekretingabe auf das Gangsystem der Bauchspeicheldrüse. Nach einer i.v. Verabreichung von 75 KE Sekretin stellt er bei seinen Testpersonen sonographisch eine Erweiterung des Ductus pancreaticus major auf bis zu 242 % des Ursprungwertes fest. Diese maximale Ausdehnung fand er ca. 3 min nach Administration des Sekretins. Andere Autoren bestätigten diese Auswirkungen mehrfach und auch mit anderen bildgebenden Verfahren. Es wird zwar nicht immer eine so massive Gangerweiterung gesehen, jedoch kann der Effekt prinzipiell als verifiziert gelten. Als Beispiel sei die Arbeit von MATOS (1997) erwähnt, seine Arbeit untersucht die Sekretinwirkung auf das Gangsystem der Bauchspeicheldrüse um Rückschlüsse auf die exokrine Funktion des Organs ziehen zu können. Das bildgebende Verfahren ist hier die MRT. Drei Minuten nach einer intravenösen Verabreichung von Sekretin (in einer Menge von 1 – 2 KE/kg Körpergewicht pro Person) kommt es zu einer Erweiterung des Pankreasgangsystems. Die Erweiterung entspricht im Mittel einer Verdoppelung des Durchmessers des Ductus pancreaticus major.

1.4.4 Einfluss von Sekretin auf die Durchblutung der Bauchspeicheldrüse

Das Pankreasorgan ist eine extrem leistungsfähige Drüse, innerhalb eines Tages können bis zu drei Liter an Flüssigkeit produziert und sezerniert werden. Dabei ändern sich die Anforderungen des Körpers an die exokrine Pankreasfunktion mehrmals täglich. Das Organ muss in der Lage sein, schnell auf eine veränderte Situation, zum Beispiel postprandial, reagieren zu können. Diese Leistung erfordert eine effektive und leistungsfähige Durchblutung und Durchblutungsregulierung.

Die Blutversorgung des Pankreas liegt in Ruhe bei einer Menge von $35 - 173 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$. Um den für das Gewebe auch wirklich nutzbaren Anteil des Blutes zu beschreiben, führte RICHARDSON (1979) den kapillären Filterkoeffizient ein. Mit diesem Koeffizient wird die Blutmenge angezeigt, die das durchflossene Gewebe für seinen Stoffwechsel nutzen kann. Beim Pankreas liegt diese Menge in Ruhe bei ca. $0,10 - 0,30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$. Nach Angaben von KVIETYS (1982) kann der Filterkoeffizient in Stresssituationen, so zum Beispiel postprandial, innerhalb kürzester Zeit auf die 4 – 5 fache Menge erhöht werden.

Für die Steuerung der Durchblutung der Bauchspeicheldrüse in Ruhe sowie in Situationen mit erhöhtem Blutbedarf sind verschiedene Regulationssysteme verantwortlich. Dabei ist nicht grundsätzlich zwischen einer Ruheregulation und einer Stressregulation, der funktionellen Hyperämie, zu unterscheiden. Jedoch lassen sich grob zwei verschiedene Regulationssysteme differenzieren, deren beide Hauptkomponenten untenstehend kurz beschrieben werden.

Um die Grundversorgung der Drüse mit Blut sicherzustellen, kommen vorrangig zwei intrinsische Mechanismen zum Tragen. Ein Mechanismus ist die metabolische Regulation, hierbei kommt es Steuerung des kapillären Gefäßwiderstandes abhängig von der Oxygenierung des Pankreasgewebes. Mediatoren der Einstellung des vaskulären Widerstandes sind Kalium und Purine. Ein zweiter Mechanismus ist das Kallikrein – Kinin – System. Stimulation durch Acetylcholin und CCK verursacht einen Transfer von Kallikrein aus dem duktalem System ins Interstitium des Pankreas. Im Interstitium sorgt diese Protease für die Generierung von Kininen. Diese wirken als potente Vasodilatoren.

Nach der Nahrungsaufnahme wird die Pankreasdrüse besonders beansprucht, es besteht ein erhöhter endokriner und exokriner Bedarf von Pankreasprodukten. Um diesen zu gewährleisten, müssen über eine vermehrte Durchblutung die notwendigen Substrate und Energien bereitgestellt werden. So beschrieb bereits 1856 der Franzose BERNHARD die funktionelle Hyperämie beim Kaninchenpankreas. Nach dem Füttern änderte sich die Farbe der Bauchspeicheldrüse des Kaninchens aufgrund der Mehrdurchblutung von Weiss in Rot.

Für die schnelle Anpassung der Durchblutung bei einem vermehrten Blutbedarf nach Nahrungsmittelaufnahme stehen dem Pankreas neben den intrinsischen Mechanismen noch schnelle reagierende extrinsische Mechanismen zur Verfügung. Diese Mechanismen sind an den Prozess der Nahrungsaufnahme gekoppelt.

Einer dieser Mechanismen beruht auf der nervalen Stimulation: nach Nahrungsaufnahme kommt es zu einer vagalen Reizung, daraufhin wird in den parasympathischen Nervenenden des Pankreas Acetylcholine und VIP freigesetzt, es resultiert eine Dilatation der Drüsengefäße.

Ein weiterer Mechanismus ist humoraler Natur. Im Rahmen der Nahrungsaufnahme kommt es auch zu einer Freisetzung von Hormonen. Die beiden wichtigsten Hormone für eine vermehrte Organdurchblutung während der Phase der funktionellen Hyperämie des Pankreas sind Sekretin und CCK. Beide Hormone werden postprandial aus der Dünndarmschleimhaut freigesetzt und sorgen für eine Gefäßdilataion im Pankreas und somit für eine Steigerung der Durchblutung. Die genauen Wirkungsmechanismen dafür sind noch weitgehend unklar, man beobachtet jedoch eine Aktivierung von Kinin sowie eine vermehrte Freisetzung von Kalium, jeweils mit der Folge einer Vasodilatation. Aber auch eine direkte Wirkung der Hormone auf die Muscularis der Gefäße ist wahrscheinlich.

Zahlreiche Studien beschäftigen sich mit der Untersuchung der Durchblutungszunahme des Pankreas nach intravenöser Applikation von Sekretin zur Erstellung einer definitiven Dosis – Wirkungs – Kurve, das ist jedoch noch nicht abschließend gelungen. Jedoch kommt es in den Studien nach einer Verabreichung von Sekretin zu einer Zunahme der Durchblutung des Pankreas.

Dabei lassen sich nach einer intravenösen Verabreichung von 0,08 – 2,0 CU / kg Sekretin Steigerungen der Pankreasdurchblutung von 5 % bis zu 300 % erreichen (CHUNG 1983, DELANEY 1966, DORIGOTTI 1968). Zahlreiche Studien belegen auch die Beziehung zwischen vermehrter exokriner Aktivität des Organs und gesteigerter Durchblutung, hervorgerufen durch intravenöse Verabreichung von Sekretin. Dabei zeigt sich, dass es nach i.v. Verabreichung von Sekretin zwar sowohl zu einer Zunahme der Durchblutung als auch zu einer gesteigerten exokrinen Funktion der Drüse kommt, diese beiden Sekretinwirkungen jedoch keine unmittelbare Korrelation miteinander haben.

Die Abb. 6 aus der Arbeit von BEIJER (1979) zeigt dieses anschaulich. 2 Minute nach der i.v. Applikation von Sekretin werden, bei jeweils ansteigenden Applikationsmengen, die exokrine Sekretion des Pankreas, der Blutfluss in der zuführenden Pankreasarterie und der mittlere arterielle Blutdruck gemessen. So kommt es bereits bei einer geringeren applizierten Sekretinmenge zu einer exokrinen Funktionssteigerung und erst bei größeren Mengen auch zu einer Durchblutungszunahme. Die wahrscheinlichste Erklärung für diese verzögerte Durchblutungssteigerung besteht wohl in einer gewissen Reservekapazität der Drüse. Ab einer applizierten Sekretinmenge von 1 Einheit / kg Körpergewicht kommt es jedoch zu einer deutlichen Steigerung des Blutflusses im Organ, zum Teil auf über das 10fache der ursprünglichen Menge.

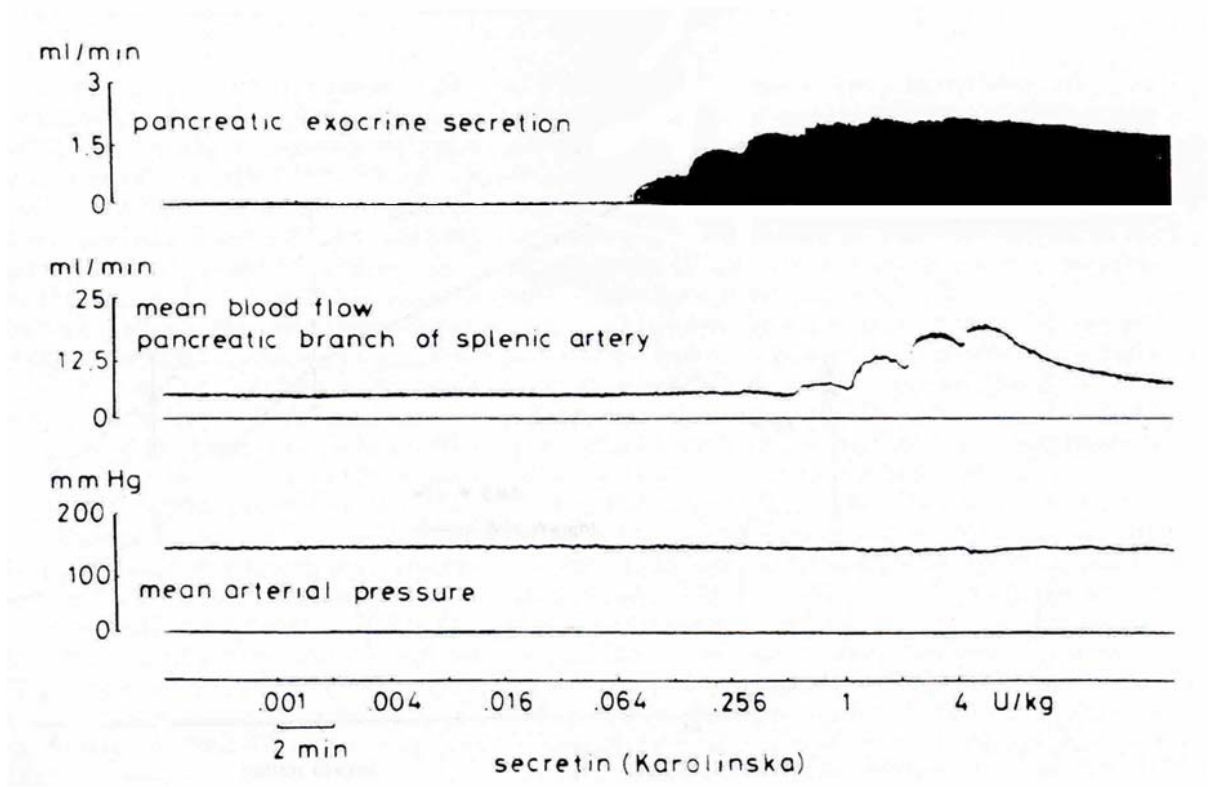


Abb.6. Effects of intravenous secretin on pancreatic secretion rate and blood flow. (BEIJER, 1979)

2 Problemstellung und Zielsetzung der Arbeit

Sekretin hat an seinem Effektororgan Bauchspeicheldrüse eine Vielzahl von physiologischen Wirkungen. Einige dieser Mechanismen lassen sich nutzen, um die Darstellung und Beurteilbarkeit des Pankreas mit bildgebenden Verfahren zu verbessern.

Mit über 90% sind Adenokarzinome die weitaus häufigsten Malignome der Bauchspeicheldrüse. Für die Diagnostik dieser Tumoren ist die Darstellung und Beurteilbarkeit des Pankreasganges ein wichtiges Kriterium. Ein weiteres wichtiges diagnostisches Zeichen in der Tumordetektion ist der Unterschied der Gewebedichte von Pankreastumor und umliegendem gesundem Parenchym. Dieser Unterschied wird erst durch die i.v. Applikation von Kontrastmittel sichtbar gemacht.

Die intravenöse Applikation von Sekretin führt durch Dilatation zu einer Verbesserung der Sichtbarkeit und Beurteilbarkeit des Pankreasganges. Das wird bereits für Untersuchungen mit der MRT (MATOS 1997, NICAISE 1998) und mit Sonographie (GLASER 1987) der Bauchspeicheldrüse genutzt. Durch Sekretin wird zudem eine Erhöhung der Durchblutung der Pankreasdrüse erreicht. Das führt zu einer Erhöhung der Parenchymdichte der Bauchspeicheldrüse. In der MRT wird die Veränderung der Parenchymdichte des Pankreasorgans nach Applikation von Sekretin bereits für diagnostische Fragestellungen herangezogen (NANASHIMA 2001).

Die kontrastmittelunterstützte CT ist zum heutigen Zeitpunkt die Untersuchungsmethode der Wahl in der Pankreasdiagnostik. Derzeit gibt keine uns bekannte Studie die sich mit den Auswirkungen von i.v. appliziertem Sekretin auf die Darstellung des Pankreasganges und die Veränderung der Parenchymdichte der Bauchspeicheldrüse in der KM-CT-Untersuchung beschäftigt.

Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, zu untersuchen, ob sich mit der intravenösen Verabreichung von Sekretin im Rahmen der kontrastmittelunterstützten CT-Untersuchung der Bauchspeicheldrüse eine Änderung der Sichtbarkeit und somit Beurteilbarkeit des Pankreasganges ergibt. Zudem soll untersucht werden ob im Rahmen der KM-CT die Applikation von Sekretin zu einer Veränderung der Parenchymdichte des Pankreas führt.

3 Patienten, Material und Methoden

3.1 Patienten

Zwischen Oktober 1999 und November 2001 wurden am Institut für Klinische Radiologie des Klinikums der Universität München im Rahmen dieser Studie 22 Patienten untersucht. Das Kollektiv setzte sich aus 8 Frauen und 14 Männern im Lebensalter zwischen 28 und 81 Jahren zusammen. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Untersuchung 61,5 Jahre.

Dabei handelte es sich um Patienten, welche im Rahmen der klinischen Routine eine CT - Untersuchung der Bauchspeicheldrüse erhielten. Die Indikationen für die Untersuchungen wurden von der jeweils zuweisenden Stelle (klinische Abteilungen, externe Zuweisungen, etc.) gestellt. Sie umfassten das komplette Spektrum pankreatischer Erkrankungen mit deutlich onkologischem Schwerpunkt. Ausschlusskriterium für die Teilnahme an dieser Studie war die Fragestellung nach Entzündungen der Bauchspeicheldrüse und eine bereits bekannte chronische oder akute Pankreatitis sowie die üblichen Kontraindikationen gegen eine computertomographische Untersuchung mit intravenöser Applikation von Kontrastmittel.

Die randomisierte Zuteilung zur Patientengruppe mit Applikation von Sekretin (Versuchsgruppe) oder zur Patientengruppe ohne Sekretinapplikation (Kontrollgruppe) erfolgte nach dem Zufallsprinzip.

Kontrollgruppe			Versuchsgruppe	
Alter	Geschlecht m = ♂ w = ♀		Alter	Geschlecht m = ♂ w = ♀
80	m		55	m
68	m		59	m
78	w		61	m
67	m		44	m
28	w		59	m
56	w		73	m
74	m		54	w
67	m		70	m
54	m		71	w
40	w		65	w
45	m		81	w
59,7	7 x m	Mittelwert	62,9	7 x m
16,7	4 x w	Standardabweichung	10,4	4 x w
67		Median	61	

Tab.2. Studienteilnehmer, Zusammensetzung nach Alter und Geschlecht.

Wie in Tab. 2 gezeigt, war das mittlere Alter der Testpersonen in der Versuchsgruppe mit knapp 63 Jahren nur unwesentlich höher als das mittlere Alter von knapp 60 Jahren in der Kontrollgruppe. Aufgrund der klinischen Fragestellungen für eine Untersuchung der Bauchspeicheldrüse im CT und dem Ausschlusskriterium einer akuten oder chronischen Entzündung des Pankreas für die Studienteilnahme, ergab sich ein Kollektiv von hauptsächlich älteren Patienten. Daher lag nur eine relativ geringe Streuung des Alters vor, siehe Abb. 7. Es ergab sich eine Standardabweichung von 10,4 Jahren in der Versuchsgruppe bzw. 16,8 Jahren in der Kontrollgruppe. Der etwas niedrigere Mittelwert des Alters in der Kontrollgruppe wurde durch eine 28-jährige Patientin bewirkt, die an der Versuchsreihe teilgenommen hat.

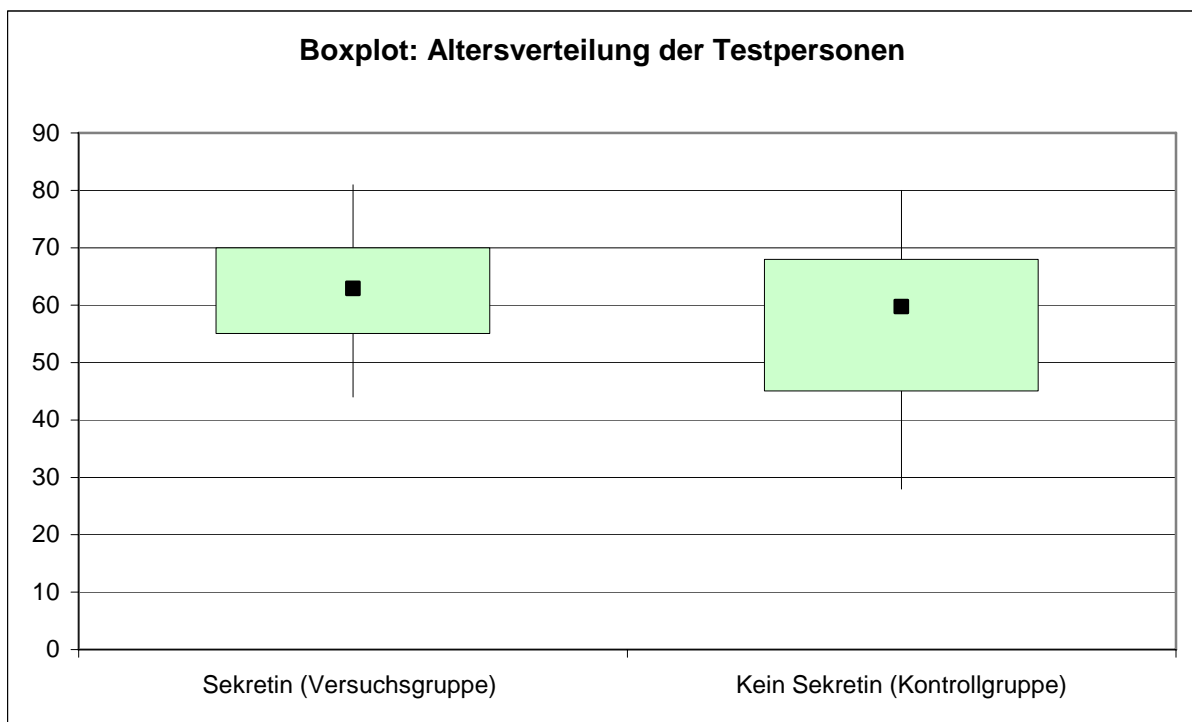


Abb.7. Altersverteilung der Studienteilnehmer.

Die ohnehin geringen Abweichungen zwischen den beiden Gruppen lagen nur im Bereich der jeweils drei jüngsten Versuchspersonen. Die Verteilung der älteren Patienten war aber annähernd gleich. So stimmten neben dem Mittelwert auch das 75%-Quantil bei der Versuchsgruppe und der Kontrollgruppe mit 70 bzw. 68 Jahren fast überein.

Die beiden Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der Altersverteilung laut Wilcoxon – Rangsummentest nicht signifikant ($p = 0,59$). Beide Patientengruppen waren somit statistisch vergleichbar.

3.2 Untersuchungsgerät und Kontrastmittel

Die Untersuchungen wurden mit dem Mehrzeilen – Spiral – Computertomographen „Somatom Plus 4 Volume Zoom“ der Firma Siemens AG, Deutschland, durchgeführt. Es handelt sich um einen Spiralcomputertomographen mit 4 Detektorzeilen, welche die gleichzeitige Akquisition von 4 axialen Schichten mit jeder Rotation ermöglichen. Zusammenfassend sind die Vorteile der Mehrschicht – Spiral – Computertomographie im Vergleich zur 1 – Schicht - Spiral – Computertomographie, hier speziell die Untersuchung mit dem Somatom Volume Zoom Plus 4 VZ, laut KLINGENBECK – REGN (1999), wie folgt:

- Rotationszeiten von bis zu 0,5 s im Gegensatz zu einer durchschnittlichen Rotationszeit von 1 s bei Einzelzeilen – Spiralscannern
- gleichzeitige Akquisition von 4 Schichten
- Möglichkeit der Wahl einer an die Untersuchung angepassten Tischvorschubgeschwindigkeit
- verbesserter Arbeitsvorgang und Arbeitsfluss

Als intravenöses Kontrastmittel wurde Ultravist® 300 der Firma Schering AG, Deutschland, verwendet. Es handelt sich dabei um ein jodhaltiges Kontrastmittel, welches insbesondere für die Kontrastverstärkung bei der Computertomographie entwickelt wurde und unter der Zulassungsnummer: 1-18546 als zugelassen ist. Nachfolgend die Produkteigenschaften von Ultravist® 300 (Eigenangabe der Schering AG Deutschland):

Jodkonzentration (mg/ml)	300
Osmolalität (osm/kg H ₂ O) bei 37°C	0,59
Viskosität (mPa.s)	
bei 20°C	8,9
bei 37°C	4,7
Dichte (g/ml)	
bei 20°C	1,328
bei 37°C	1,322
ph-Wert	6,5 – 8,0

Tab.3. Produkteigenschaften von Ultravist® 300.

3.3 Untersuchungsprotokoll

3.3.1 Zwei – Phasen – Untersuchungsprotokoll des Pankreas im CT

	Stromstärke (mAS)	Spannung (kV)	Kollimation	Pitch	Delay (s)
Parenchymphase	140 – 200	120	4 x 1 mm	4	35
Portalvenöse Phase	140 - 200	120	4 x 1 mm	4	70

	Kontrastmittelmenge (ml)	Kontrastmittel-flow (ml/s)	Scannerorientierung	Rotationszeit (s)
Parenchymphase	120	3	kraniokaudal	0,5
Portalvenöse Phase	120	3	kraniokaudal	0,5

Tab.4. Zwei – Phasen – Untersuchungsprotokoll des Pankreas im CT.

Wie eingangs erwähnt, machen die anatomisch – morphologischen Verhältnisse der Bauchspeicheldrüse auf der einen Seite sowie die Charakteristik der Pankreasmalignome auf der anderen Seite die Frühdetektion von Tumoren der Bauchspeicheldrüse mit allen bildgebenden Verfahren schwierig. Die CT ist dabei die Untersuchungsmethode der ersten Wahl. Für die Detektion von Pankreastumoren ist ein Zwei – Phasen – Untersuchungsprotokoll im CT üblich.

Nach Injektion des Kontrastmittels stellt sich in der ersten arteriellen Phase das Pankreasparenchym mit Kontrastmittel angereichert dar, in der zweiten Phase kommt es zu einer Kontrastmittelanreicherung im portalvenösen Stromgebiet. Aufgrund der vergleichsweise geringeren Perfusion kontrastieren sich die Adenokarzinome der Bauchspeicheldrüse vom umliegenden Parenchym in der arteriellen Parenchymphase. In dieser Phase ist auch der Pankreasgang am besten sichtbar. In der portal – venösen Phase stellen sich seltenere Tumore, wie die neuroendokrinen Pankreastumore dar.

Das Untersuchungsprotokoll wurde (Tab. 4) mit den Erfahrungen aus unserem Zentrum, in Zusammenschau mit internationalen Studienprotokollen der Pankreasuntersuchungen im Spiral – CT erstellt. Dabei lieferten uns die Publikationen von NANCY (2001), KEOGEN (1997), LU (1996), BAUM (1999), HOLLETT (1995), KIM (1999) und IMBRIACO (2001) wichtige Anregungen.

Die Untersuchung wurde prinzipiell in Rückenlage des Patienten durchgeführt. Zur besseren Abgrenzung des Pankreasorgans vom Duodenum tranken die Patienten vor der Untersuchung 300 – 500 ml Wasser.

3.3.2 Modifiziertes Zwei – Phasen - Untersuchungsprotokoll des Pankreas im CT mit Verabreichung von Sekretin

2 Minuten vor Beginn der i.v. Kontrastmittelinjektion wurden über einen Zeitraum von 15 – 20 Sekunden 100 oder 200 Klinische Einheiten Sekretin (Secrelux®) injiziert.

	Stromstärke (mAS)	Spannung (kV)	Kollimation	Pitch	Delay (s)
Parenchymphase	140 – 200	120	4 x 1 mm	4	35
Portalvenöse Phase	140 - 200	120	4 x 1 mm	4	70

	Kontrastmittelmenge (ml)	Kontrastmittel-flow (ml/s)	Scannerorientierung	Rotationszeit (s)
Parenchymphase	120	3	kraniokaudal	0,5
Portalvenöse Phase	120	3	kraniokaudal	0,5

Tab. 5. Zwei – Phasen – Untersuchungsprotokoll nach i.v. Verabreichung von Sekretin

Gemäß der Fragestellung interessierte vor allem der Einfluss von i.v. appliziertem Sekretin auf die Darstellung des Pankreasgangsystems und die Kontrastierung des Pankreasparenchyms im CT. Wir verabreichten 6 Patienten 100 Klinische Einheiten [KE] Sekretin (entspricht 0,029 mg Sekretinpentahydrochlorid) und weiteren 5 Patienten 200 KE Sekretin (entspricht 0,058 mg Sekretinpentahydrochlorid).

Verwendet wurde dabei das Produkt Secrelux® der Firma Sanochemia Diagnostics International, dabei handelt es sich um synthetisch erzeugtes Schweinesekretin. Dieses unterscheidet sich im molekularen Aufbau in 2 Aminosäuren vom menschlichen Sekretin, ist jedoch, wie von CHRIST (1988) gezeigt, in biologischer Aktivität und Plasmametabolismus dem menschlichen Hormon äquivalent und als Arzneimittel zur Pankreasdiagnostik zugelassen.

Secrelux® wurde dabei in der jeweiligen Dosierung von 100 bzw. 200 KE 2 Minuten vor Beginn der Kontrastmittelinjektion innerhalb eines Zeitraumes von ca. 15 - 20 s den Patienten intravenös injiziert (Tab. 5). Die Untersuchung der Bauchspeicheldrüse erfolgte ca. 3 Minuten nach Injektion von Sekretin (Injektion 2 min vor KM-Einstrom + Injektionszeit von 15 – 20 s). Wie bereits beschrieben ist nach Literaturangaben 3 min nach der Injektion von Sekretin mit dem Maximum der Organperfusion und dem größtmöglichen Rückstau an Bikarbonat im Gangsystem des Pankreas zu rechnen. Nach der Injektion durchliefen die untersuchten Patienten jeweils das in Tabelle 4 und 5 beschriebene Untersuchungsprotokoll.

Im Rahmen der Patientenaufklärung wurden alle Studienpatienten vor der Untersuchung komplett schriftlich aufgeklärt. Eine Einverständniserklärung über die Verabreichung von Sekretin wurde unterzeichnet. Die Untersuchung wurde von den Patienten gut toleriert, sowohl während als auch nach Durchführung der Untersuchung kam es zu keinerlei Nebenwirkungen in beiden Studiengruppen.

3.4 Auswertung, Statistik

3.4.1 Patienten

Im Rahmen der klinischen Routine lagen unterschiedliche diagnostische Fragestellungen bei den untersuchten Patienten vor. Als Merkmal für eine statistische Vergleichbarkeit der beiden Patientengruppen (Applikation von Sekretin / keine Applikation von Sekretin) wurde daher das Patientenalter zum Zeitpunkt der Untersuchung angesehen. Die statistische Vergleichbarkeit wurde mit einem Wilcoxon-Rangsummentest geprüft.

Für alle statistischen Auswertungen in dieser Arbeit gilt, dass die Irrtumswahrscheinlichkeit auf $\alpha = 0,05$ festgelegt ist.

3.4.2 Rekonstruktion, Einteilung

Nach absolvierter Untersuchung wurden die erhaltenen Datensätze die Auswertung in Schichten zu 1 mm mit einem Increment von 0,5 mm rekonstruiert. Die weitere Verarbeitung und Auswertung erfolgte dann an einem PC – Arbeitsplatz (Magic View 1000, Siemens Medizinische Technik, Deutschland). In unabhängigen Sitzungen werteten zwei Ärzte die erhaltenen Daten aus. Die Evaluation erfolgte verblindet, die Evaluatoren wurden nicht über die Zugehörigkeit der Patientendaten zur Versuchs- oder Kontrollgruppe informiert. Diese Auswertung erfolgte komplett unabhängig von der klinischen Befundung der akquirierten Patientendaten.

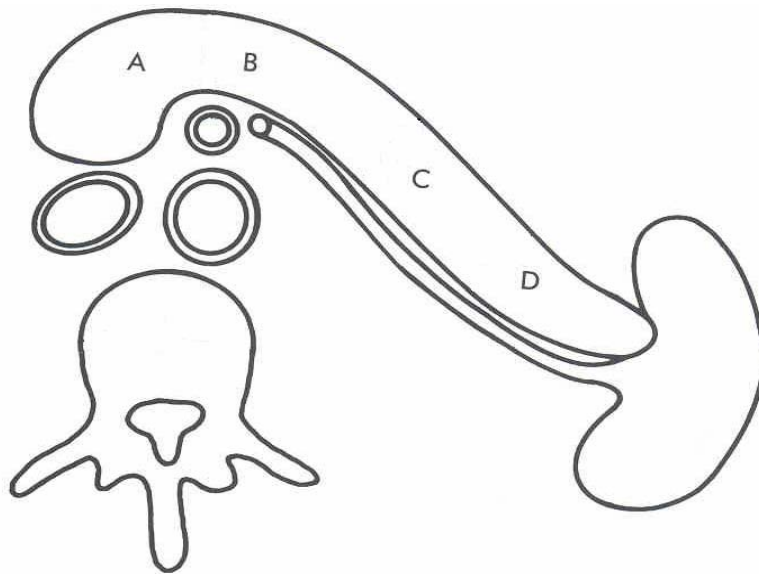


Abb.8. Makroanatomische Einteilung des Pankreas in
A: Kopf, B: Hals, C: Körper und D: Schwanz. (FRIEDMAN, 1994)

3.4.3 Sichtbarkeit des Pankreasganges

Für die Beurteilung der Sichtbarkeit des Pankreasganges wurde das Organ in die 4 anatomisch vorgegebenen Regionen Kopf, Hals, Körper und Schwanz eingeteilt (Abb. 8). In jeder dieser Regionen wurde die Sichtbarkeit des Pankreasganges bewertet und von den Prüfern in Qualitätsstufen von 0 – 4 eingeteilt:

- 0 = Pankreasgang nicht sichtbar
- 1 = Pankreasgang schlecht sichtbar
- 2 = Pankreasgang gut sichtbar
- 3 = Pankreasgang sehr gut sichtbar

Wie im Ergebnissteil dargestellt zeigte sich, dass die Bewertung der Sichtbarkeit des Ganges im Pankreaskopf durchaus repräsentativ für die Qualität der Sichtbarkeit des kompletten Pankreasganges in seinem Verlauf durch das Organ war. Aus diesem Grund wurde in der Auswertung die Betrachtung des Pankreasganges auf seinen Anteil im Kopfbereich des Organs, Abschnitt A in Abb. 8, eingeschränkt. Um bei der geringen Fallzahl eine sinnvolle Analyse durchzuführen, wurde zudem die ursprüngliche schematische Qualitätseinteilung vereinfacht. Die Unterteilung der Sichtbarkeit des Ganges erfolgte so in drei Qualitätsstufen:

- 0 = Pankreasgang nicht sichtbar
- 1 = Pankreasgang sichtbar
- 2 = Pankreasgang gut oder sehr gut sichtbar

Es wurden die ursprünglich mit 2 und 3 qualitativ unterschiedenen Stufen zu einer gemeinsamen Stufe 2 zusammengefasst. Die Sichtbarkeit des Pankreasganges und dessen qualitative Einteilung wurden als Kontingenztafeln mit dem entsprechenden Histogramm dargestellt. Dabei wurde zunächst die

Sichtbarkeit des Ganges, bezogen auf die Menge an verabreichtem Sekretin, und danach die Sichtbarkeit des Pankreasganges im Vergleich Versuchsgruppe / Kontrollgruppe herausgestellt.

Für den statistischen Test gingen wir von Hypothese „Die Sekretgabe beeinflusst die Darstellbarkeit des Pankreasganges nicht“ aus. Als signifikant wurden Unterschiede mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p \leq 0,05$ bewertet. Zur statistischen Überprüfung dieser Hypothese wurde ein Fisher – Exact – Test durchgeführt.

Der Fisher – Exact – Test ist ein Signifikanztest auf Unabhängigkeit in einer Kontingenztafel. Er liefert auch bei einer geringen Anzahl von Beobachtungen zuverlässige Resultate. Er wird allgemein angewendet, wenn in mehr als 25% der Felder einer Kontingenztafel weniger als 5 Beobachtungen auftreten.

3.4.4 Gemessene Parenchymdichte der Bauchspeicheldrüse

Analog zur Beurteilung der Sichtbarkeit des Pankreasganges wurde auch bei der Bestimmung der Parenchymdichte des Organs der Pankreas in seine 4 anatomisch vorgegebenen Regionen aufgeteilt (Abb.8). In jede dieser Region wurden ROI's (region of interest) definiert und dort die Grauwertverteilung bestimmt. Die Grauwerte und deren Verteilung repräsentieren in der CT die Dichte des dargestellten Parenchyms. In Hounsfield-Einheiten [HE] wird die jeweilige Parenchymdichte gemessen. Dabei wurde die Dichte von Wasser willkürlich mit 0 HE festgelegt. Die meisten parenchymatösen Organe haben eine Dichte von 0-100 HE, die Kompakte der Knochen 300-1000 HE.

Nach Messung der Dichtewerte in den 4 anatomischen Regionen wurden die arithmetischen Mittelwerte der 4 Einzelmessergebnisse pro Organ gebildet. So wurde sichergestellt, dass keine regional abweichenden Messwerte Falschinterpretationen zulassen. Im Unterschied zum unterschiedlichen Durchmesser des Pankreasganges in seinem Verlauf durch das Organ ist nicht von regional unterschiedlichen Parenchymdichten auszugehen.

Zunächst wurden die Ergebnisse wiederum graphisch aufgearbeitet. Es wurden Boxplots für erhaltenen Dichtewerte abhängig von den drei Sekretindosierungen (0, 100 und 200 klinische Einheiten) erstellt.

Um in Hinblick auf die geringe Fallzahl ein aussagekräftiges Ergebnis zu erzielen, war es sinnvoll, auch hier die Anzahl von Unterscheidungskriterien möglichst gering zu halten. Deshalb wurden die beiden Patientengruppen mit Applikation von Sekretin (100 bzw. 200 KE) für die weitere Analyse zusammengefasst.

Die Daten für die beiden Gruppen (keine Sekretinapplikation / Sekretinapplikation) wurden in Abhängigkeit von der gemessenen Dichte graphisch dargestellt.

Mittels t-Test für unverbundene Stichproben wurde die Messergebnisse auf Abweichung von der Nullhypothese geprüft.

Bei Patient Nr. 22 zeigte sich ein sehr schmales Pankreasparenchym, hier war keine sichere Bestimmung der Parenchymdichte mittels ROI möglich. Der Patient Nr. 22 wurde somit bei der Auswertung der Parenchymdichte nicht einbezogen.

4 Ergebnisse

4.1 Einfluss des modifizierten Protokolls auf die Darstellbarkeit des Pankreasganges

Zunächst bewerteten wir die Sichtbarkeit des Pankreasganges in den jeweiligen anatomischen Regionen der Bauchspeicheldrüse.

Studienteilnehmer	Sekretinmenge [Klinische Einheiten / KE]	Sichtbarkeit des Pankreasganges in den Organregionen				Sichtbarkeit des Pankreasganges in den Organregionen (vereinfachte Qualitätsstufen)			
		[0 = Pankreasgang nicht sichtbar 1 = Pankreasgang schlecht sichtbar 2 = Pankreasgang gut sichtbar 3 = Pankreasgang sehr gut sichtbar]				[0 = Pankreasgang nicht sichtbar 1 = Pankreasgang schlecht sichtbar 2 = Pankreasgang gut oder sehr gut sichtbar]			
		Pankreaskopf		Pankreashals		Pankreaskörper		Pankreasschwanz	
Nr. 1	0	2	2	2	2	2	2	1	1
Nr. 2	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Nr. 3	0	1	1	1	1	0	0	0	0
Nr. 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nr. 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nr. 6	0	0	0	1	1	1	1	0	0
Nr. 7	0	1	1	1	1	0	0	0	0
Nr. 8	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Nr. 9	0	0	0	2	2	2	2	1	1
Nr. 10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nr. 11	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nr. 12	100	1	1	1	1	0	0	0	0
Nr. 13	100	1	1	2	2	0	0	0	0
Nr. 14	100	1	1	0	0	1	1	1	1
Nr. 15	100	3	2	3	2	3	2	1	1
Nr. 16	100	3	2	3	2	3	2	3	2
Nr. 17	100	2	2	1	1	1	1	1	1
Nr. 18	200	3	2	3	2	3	2	3	2
Nr. 19	200	2	2	1	1	1	1	1	1
Nr. 20	200	2	2	2	2	2	2	1	1
Nr. 21	200	2	2	2	2	2	2	2	2
Nr. 22	200	3	2	3	2	3	2	3	2

Tab.6. Sichtbarkeit des Pankreasganges in seinem Verlauf durch das Organ nach Gabe von 0, 100 und 200 KU Sekretin

In Tabelle 6 zeigt sich die qualitative Einteilung der Sichtbarkeit des Pankreasganges bei den 22 Studienteilnehmern, unterschieden nach der verabreichten Menge an Sekretin. Um eine möglichst differenzierte Betrachtung des Ganges zu ermöglichen, unterteilten wir diesen, wie in der Auswertung beschrieben, in die 4 anatomischen Regionen gemäß Abb.8.

Die geringe Patientenzahl der Pilotstudie erforderten eine sinnvolle Reduktion der erhaltenen Daten für die weitere Auswertung und die statistische Analyse.

Dazu wurde zunächst die ursprüngliche Einteilung in 4 unterschiedliche Qualitätsstufen (0–3) auf 3 Stufen (0-2) reduziert, diese vereinfachte Einstufung ist in Tab.6 mit fetten Zahlen dargestellt. Des Weiteren wurde für die weitere Analyse und die Statistik lediglich die Sichtbarkeit des Pankreasganges im Kopfbereich betrachtet.

In dieser Region finden sich, wie beschrieben, die meisten malignen Raumforderungen des Pankreas. Daher ist dieser Teil des Organs bei der bildgebenden Diagnostik die Region, für die das größte Interesse besteht. Zudem erwies sich, wie in Tab. 6 ersichtlich, die Darstellungsqualität in der Kopfregion als durchaus repräsentativ für das ganze Organ. Lediglich bei einem Patienten (Nr. 9) zeigte sich im Verlauf des Ganges ein Unterschied in der Darstellungsqualität von mehr als einer Qualitätsstufe.

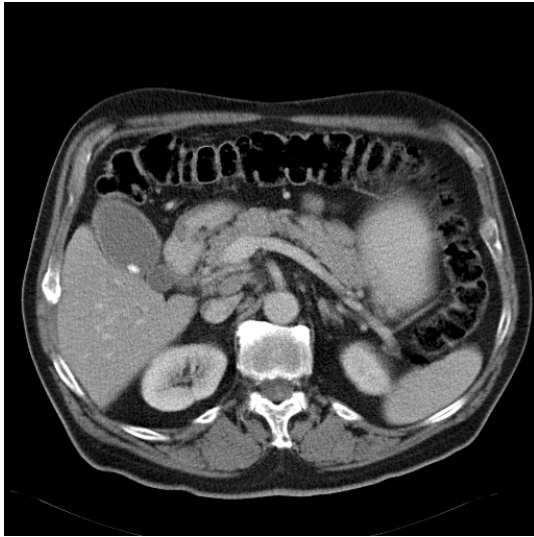
(Da der Pankreasgang in seinem Verlauf an Durchmesser und somit auch an Sichtbarkeit abnimmt kann ein Qualitätssprung auch ein pathologisches Zeichen sein. Darauf werde ich näher in der Diskussion eingehen.)

Alle weiteren Aussagen in diesem Kapitel werden sich nun mit der Darstellung des Pankreasganges im Kopfbereich beschäftigen, auch wenn dieses nicht mehr immer explizit erwähnt wird.

Studienteilnehmer	Sekretinmenge [Klinische Einheiten / KE]	Sichtbarkeit des Pankreaskopfes [Qualitätsstufen 0=Pankreasgang nicht sichtbar 1=Pankreasgang schlecht sichtbar 2=Pankreasgang gut oder sehr gut sichtbar]
Nr. 1	0	2
Nr. 2	0	1
Nr. 3	0	1
Nr. 4	0	0
Nr. 5	0	0
Nr. 6	0	0
Nr. 7	0	1
Nr. 8	0	1
Nr. 9	0	0
Nr. 10	0	0
Nr. 11	0	0
Nr. 12	100	1
Nr. 13	100	1
Nr. 14	100	1
Nr. 15	100	2
Nr. 16	100	2
Nr. 17	100	2
Nr. 18	200	2
Nr. 19	200	2
Nr. 20	200	2
Nr. 21	200	2
Nr. 22	200	2

Tab.7. Sichtbarkeit des Pankreasganges im Bereich des Pankreaskopf nach Gabe von 0, 100 und 200 KE Sekretin i.v.

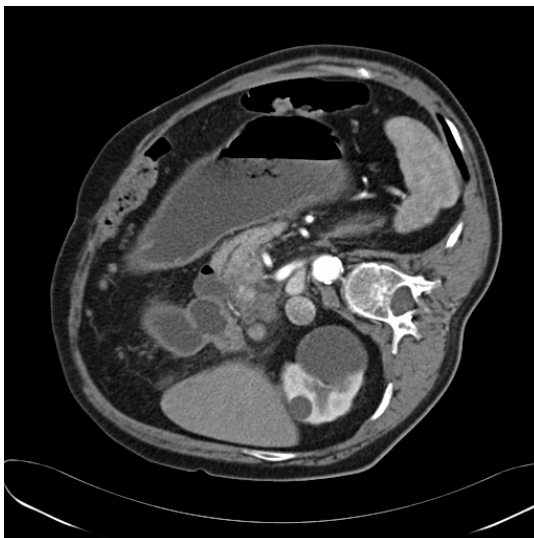
Die folgenden Abbildungen zeigen beispielhaft die unterschiedlichen Qualitätsstufen unserer Einteilung der Sichtbarkeit.



Pankreaskopf: 0, übriges Organ: 0 (Patient Nr. 4)



Pankreaskopf: 1, übriges Organ: 1 (Patient Nr. 13)



Pankreaskopf: 2, übriges Organ: 2 (Patient Nr. 18)

Abb.9 – 11. Beispiele für die Qualitätsbewertung der Sichtbarkeit des Pankreasganges.

Um in dieser Pilotstudie ein möglichst breites Spektrum an Sekretinwirkungen auf Pankreasgang und Pankreasparenchymdichte abzudecken, wurden zwei unterschiedliche Mengen an Sekretin appliziert. Über die bewusst dabei hingennommene Inhomogenität der Studienkohorte werde ich mich im Diskussionsteil äußern. Mit den applizierten Dosen von 100 oder 200 Klinischen Einheiten pro Teilnehmer bewegten wir uns dabei innerhalb der Herstellerangaben bezüglich applizierbarer Dosen.

applizierte Sekretinmenge [KE / Studienteilnehmer]	Sichtbarkeit des Pankreasganges im Kopfbereich [Anzahl der jeweiligen Studienteilnehmer]		
	nicht sichtbar	sichtbar	gut und sehr gut sichtbar
0	6	4	1
100	0	3	3
200	0	0	5

Tab.8. Sekretindosis und Sichtbarkeit des Pankreasganges

Die in Tab.8 und in Abbildung 12 dargestellten Ergebnisse lassen vermuten, dass sich die Gabe von Sekretin positiv auf die Sichtbarkeit des Pankreasganges auswirkt. Die Sichtbarkeit des Ganges ist bei der höheren Dosis von 200 KE besser als bei 100 KE. So zeigten sich nach Gabe von 200 KE Sekretin nur noch gut oder sehr gut sichtbare Pankreasgänge. Bereits nach 100 KE Sekretin war bei allen Studienteilnehmern der Pankreasgang überhaupt sichtbar. Ohne Verabreichung von Sekretin war bei der Hälfte der Patienten der Ductus pancreaticus nicht zu sehen.

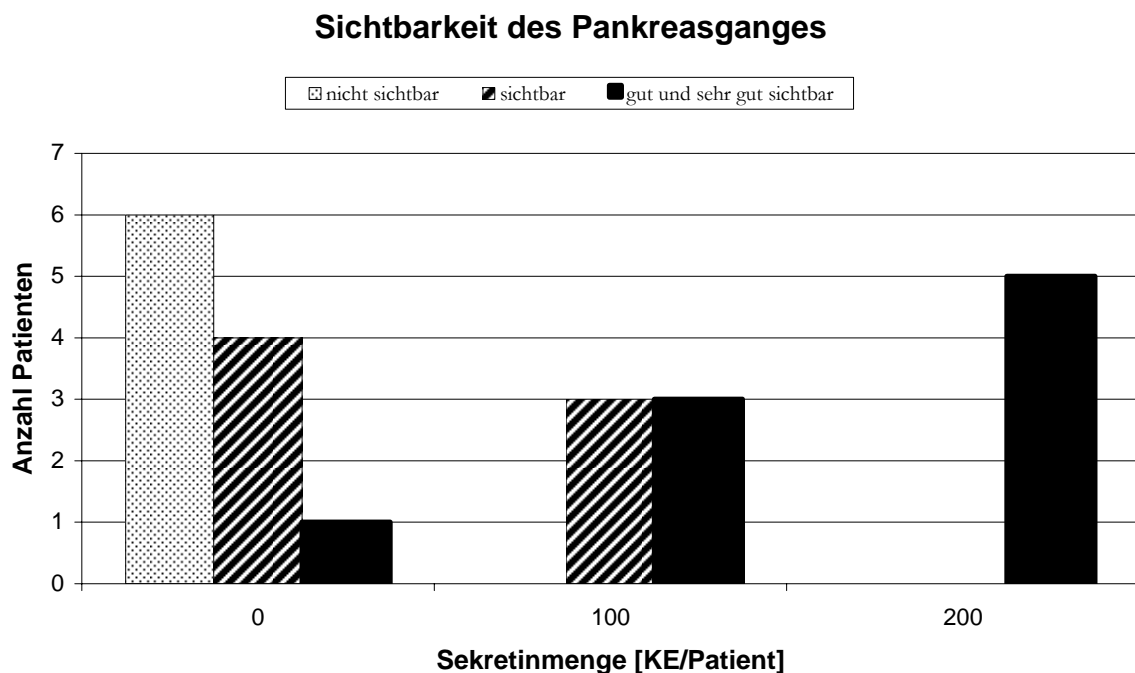


Abb.12. Sichtbarkeit des Pankreasganges bezogen auf die verabreichte Sekretinmenge

Beide Patientengruppen mit Applikation von Sekretin wurden für die weitere Analyse zusammenfasst. Für die statistische Auswertung wurde somit nicht zwischen der Gabe von 100 und 200 Einheiten Sekretin unterschieden. Die Hypothese für die Auswertung lautete: „Die Sichtbarkeit des Pankreasganges kann durch die Zugabe von Sekretin verbessert werden.“

Entsprechend wurde eine Kontingenztafel (Tab. 9), mit daraus abgeleitetem Histogramm, Abb. 13, für die Sichtbarkeit des Pankreasganges ohne und mit Verabreichung von Sekretin erstellt.

	Sichtbarkeit des Pankreasganges [Anzahl der jeweiligen Studienteilnehmer]		
	nicht sichtbar	sichtbar	gut und sehr gut sichtbar
Ohne Sekretin	6	4	1
Mit Sekretin	0	3	8

Tab.9. Sichtbarkeit des Pankreasganges mit und ohne Verabreichung von Sekretin (100 oder 200 KE Sekretin)

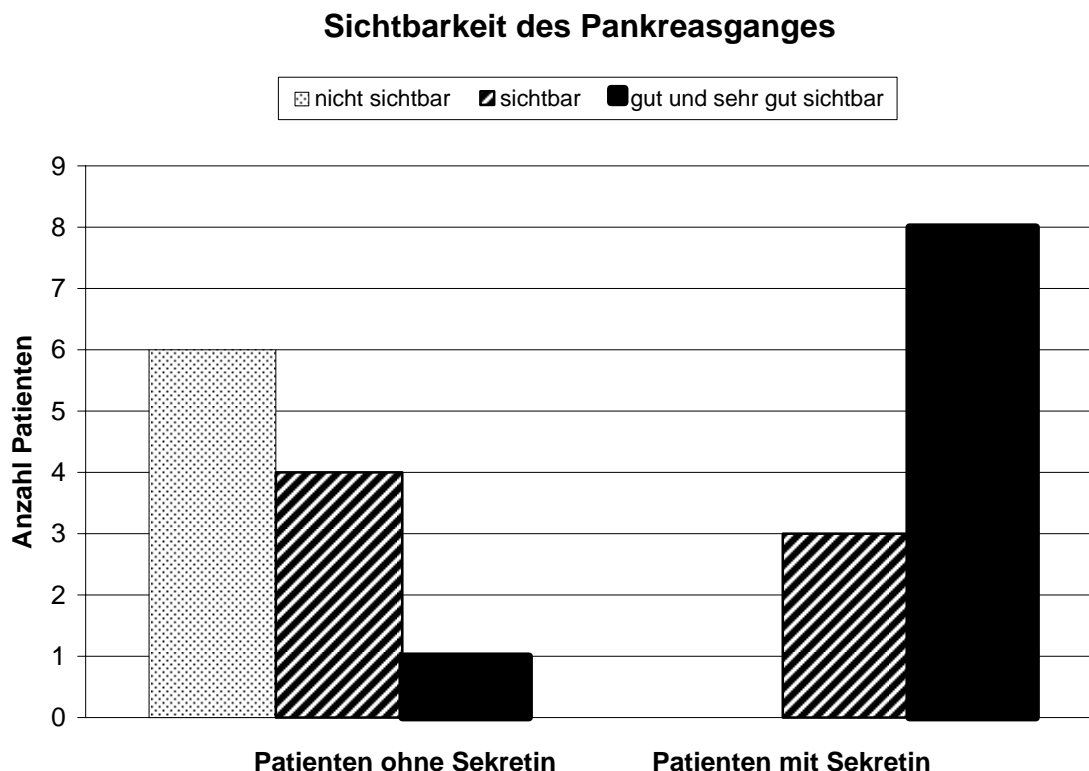


Abb.13. Sichtbarkeit des Pankreasganges mit und ohne Verabreichung von Sekretin (100 oder 200 KE Sekretin)

Die Ergebnisse zeigen eine deutliche Verbesserung der Sichtbarkeit des Pankreasganges nach Verabreichung von Sekretin. In der Patientengruppe mit Verabreichung von Sekretin waren die Ducti bei allen Studienteilnehmer zu sehen, in der deutlichen Mehrzahl der Fälle (8 von 11) gut oder sehr gut. Ohne Sekretinapplikation konnte meist kein Gang dargestellt werden (6 von 11).

Zur statistischen Überprüfung der Hypothese (Die Sichtbarkeit des Pankreasganges kann durch die Zugabe von Sekretin verbessert werden) wurde ein Fisher – Exakt – Test durchgeführt. Getestet wird auf Unabhängigkeit der zwei Zufallsvariablen „Sekretingabe ja/nein“ und „Sichtbarkeit des Ganges“. Hier ergab sich ein p – Wert von 0,01.

Somit zeigt sich eine deutliche Abhängigkeit der Sichtbarkeit des Pankreasganges von der Sekretingabe. Nach Applikation von Sekretin ist der Pankreasgang in der Computertomographie qualitativ besser zu sehen.

Eine weitere Vermutung war die Abhängigkeit der Sichtbarkeit des Ganges von der applizierten Sekretinmenge. Aufgrund der geringen Patientenzahl ließ sich diese Abhängigkeit jedoch nicht statistisch nachweisen. Die Hypothese: „Die Sichtbarkeit des Pankreasganges verbessert sich bei der Verdoppelung der Sekretindosis“ für die beiden Patientengruppen mit 100 und 200 KE konnte nicht statistisch sinnvoll überprüft werden.

4.2 Einfluss des modifizierten Protokolls auf das Kontrastmittel – Enhancement des Pankreasparenchyms

Zunächst wurde die Parenchymdichte des Organs in den 4 anatomischen Regionen gemessen und von den Messergebnissen das arithmetische Mittel gebildet (Tab. 10).

Studien- teilnehmer	Sekretin- menge [Klinische Einheiten/ KE]	Dichtewerte des Pankreasparenchyms [Hounsfield – Einheiten /HE]				
		Pankreas- kopf	Pankreas- hals	Pankreas- körper	Pankreas- schwanz	arithmet. Mittelwert
Nr. 1	0	40	35	50	60	46,3
Nr. 2	0	89	78	90	91	87,0
Nr. 3	0	110	90	90	103	98,3
Nr. 4	0	86	80	85	92	85,8
Nr. 5	0	83	80	82	85	82,5
Nr. 6	0	110	115	115	120	115,0
Nr. 7	0	75	75	72	78	75,0
Nr. 8	0	80	78	79	80	79,3
Nr. 9	0	73	80	80	90	80,8
Nr. 10	0	101	101	94	87	95,8
Nr. 11	0	65	78	80	85	77,0
Nr. 12	100	90	100	107	100	99,3
Nr. 13	100	85	84	88	90	86,8
Nr. 14	100	86	92	95	102	93,8
Nr. 15	100	80	75	80	77	78,0
Nr. 16	100	110	110	110	110	110,0
Nr. 17	100	85	75	70	69	74,8
Nr. 18	200	60	83	60	83	71,5
Nr. 19	200	107	85	95	90	94,3
Nr. 20	200	144	135	135	139	138,3
Nr. 21	200	95	87	90	100	93,0
Nr. 22	200	nicht beurteilbar				

Tab.10. Gemessene Dichtewerte des Pankreasparenchyms .

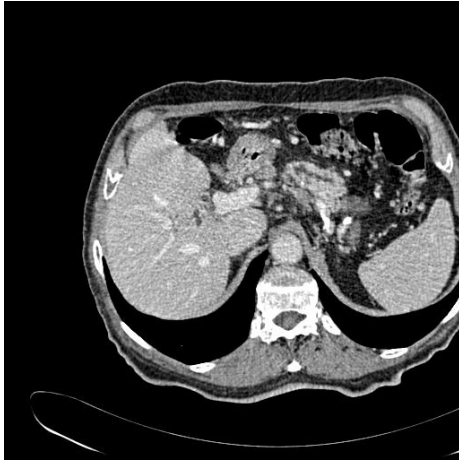


Abb.14. Parenchymdichte: 46,3 HU
(Patient Nr. 1)



Abb.15. Parenchymdichte: 138,3 HU
(Patient Nr. 20)

Die beiden Abbildungen 14 und 15 zeigen mit den Patienten Nr. 1 und Nr. 20 die Bandbreite der Parenchymdichte des Pankreas in dieser Studie. Die Differenz der Hounsfield – Einheiten [HE] dieser beiden Patienten liegt bei ca. 90 HE. In Tab. 10 lässt sich die Tendenz zu einer höheren Dichte des Gewebes nach Applikation von Sekretin erkennen. Das wird in der Boxplotdarstellung Abb. 14 verdeutlicht. Nach Verabreichung von Sekretin zeigte sich eine Erhöhung der Dichtewerte. Abb. 14 zeigt die Verteilung der gemessenen Parenchymdichten in Abhängigkeit der verabreichten Sekretindosis.

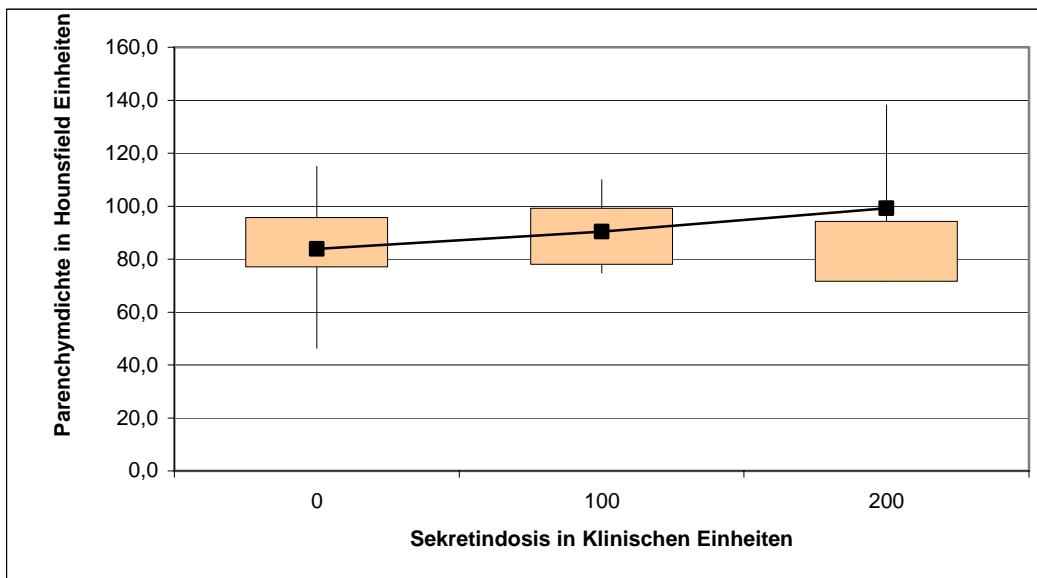


Abb.14. Parenchymdichte bezogen auf verabreichte Sekretindosen (siehe Tab.10).

Hier ist zu erkennen, dass die Mittelwerte der gemessenen Dichten in Abhängigkeit von der Sekretinmenge zunehmen. Die durchschnittliche Parenchymdichte der Bauchspeicheldrüse nach kontrastmittelunterstützter CT – Untersuchung betrug in der Kontrollgruppe 83,9 HE. In der Studiengruppe mit Applikation von 100 KE Sekretin zeigte sich eine Erhöhung der Dichte um 7,9 % auf 90,5 HE. In der Gruppe mit 200 KE Sekretin zeigte sich sogar eine Zunahme der Parenchymdichte um 18,3 % auf 99,3 HE. Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in

der Gruppe mit 200 KE Sekretin und jeweils einem Ausreißer nach oben und unten besitzt diese Betrachtung lediglich eine tendenzielle Aussagekraft.

Beide Patientengruppen wurden, wie beschrieben, zu einer Gruppe zusammengefasst.

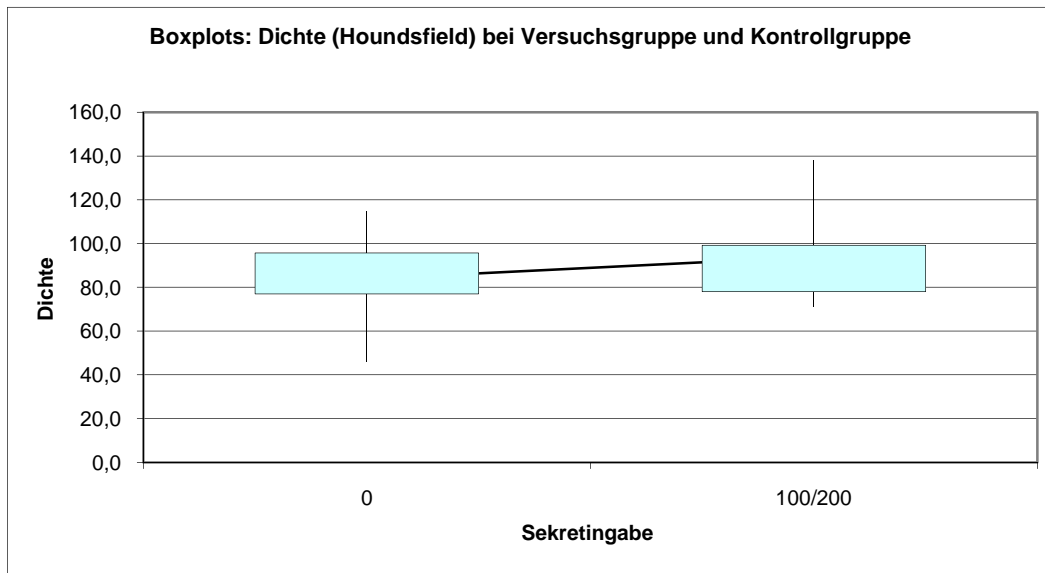


Abb.15. Parenchymdichte ohne Sekretin und mit 100 oder 200 KE Sekretin.

Betrachtet man die zwei Boxplots für die Versuchsgruppe (Sekretinabgabe 100 oder 200 Klinische Einheiten) und die Kontrollgruppe (keine Sekretinabgabe), so zeigt sich eine deutliche Zunahme der mittleren Dichte, siehe auch Tab. 10.

	ohne Applikation von Sekretin	nach Applikation von 100 oder 200 KE Sekretin
Mittelwert	83,9	94,0
1. Quantil	77	78,0
Minimum	46,25	71,5
Maximum	115	138,3
3. Quantil	95,75	99,3
Median	82,5	93,4
Standardabweichung	17,0	19,5

Tab.11. Kenngrößen der Parenchymdichten bei Versuchs- und Kontrollgruppe.

Die Ergebnisse in Tabelle 11 lassen vermuten, dass die Gabe von Sekretin die Dichte des Pankreasparenchyms im Vergleich zur Untersuchung ohne Sekretin erhöht.

Zur statistischen Prüfung wurde ein t – Test für unverbundene Stichproben durchgeführt. Die Hypothese lautete: „Die Messwerte aus beiden Stichproben haben denselben Erwartungswert.“

Der t-Test für unverbundene Stichproben ergab ein $p = 0,09$. Bei einer geforderten Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ kann somit die Null-Hypothese nicht abgelehnt werden.

Es zeigt sich demnach tendenziell durchaus eine Erhöhung der Parenchymdichte bei der kontrastmittelunterstützten Computertomographie mit Verabreichung von Sekretin im Gegensatz zur Kontrollgruppe ohne Sekretin. Das kann jedoch – wohl aufgrund der geringen Fallzahlen - nicht statistisch gesichert werden. Darauf werde ich in der Diskussion näher eingehen.

5 Diskussion

Hormone sind Wirkstoffe, die in histologisch definierten Strukturen des Organismus produziert werden, über das Blut ihre Erfolgsorgane erreichen und bereits in sehr geringen Konzentrationen deren Stoffwechsel in charakteristischer Weise beeinflussen. Der erste Wirkstoff des menschlichen Körpers, der im Jahr 1902 diese Bezeichnung erhielt, war Sekretin (BAYLISS 1902).

Die physiologische Grundlage dieser Arbeit ist der Wirkungsmechanismus von Sekretin in der Bauchspeicheldrüse. Die Eigenschaften des Hormons wurden genutzt mit dem Ziel, die Qualität und Aussagekraft der Computertomographie (CT) des Pankreas zu verbessern.

In den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts wies man nach, dass auch durch eine exogene Zufuhr von Sekretin beim Menschen eine Steigerung der Flüssigkeits- und Bikarbonatproduktion des Pankreas und somit ein vermehrter exokriner Ausstoß der Drüse hervorgerufen werden kann (DREILING 1978). Mit der i.v. Applikation lässt sich so die Sekretinkonzentration im Blut sehr gut steuern. Das nutzte man bereits früh beim Sekretin – Pankreozymin – Test als exokrinen Funktionstest der Bauchspeicheldrüse.

In den 80er Jahren begann man Sekretin auch in der Bildgebung zu nutzen, zunächst in der Sonographie (GLASER 1987), und später auch in der Magnetresonanztomographie (MATOS 1997, NICAISE 1998). Durch die Kombination von vermehrter Flüssigkeitsproduktion der Drüse und dem von GEENEN (1980) nachgewiesenen temporären Anstieg des Druckes des Sphinkter Oddi nach Administration von Sekretin kam es zu einer messbaren Erweiterung des menschlichen pankreatischen Gangsystems (BOLONDI 1984). Die produzierte Flüssigkeit, hauptsächlich Bikarbonat, staute sich im Gangsystem des Organs auf und verbesserte so die Beurteilbarkeit des Pankreasganges. Damit wurde eines der von FRIEDMAN (1993) und HAAGA (1994) erstellten Kriterien für die Detektion von Adenokarzinomen des Pankreas, nämlich Sichtbarkeit des Ausführungsganges, verbessert. Bisher ist jedoch keine Studie bekannt, welche die verbesserte Sichtbarkeit des pankreatischen Gangsystems auch mit Hilfe der CT nachweist. Deshalb sollte anhand dieser Arbeit im Sinne einer Pilotstudie die Auswirkung einer i.v. Sekretinapplikation bei der Untersuchung des Pankreas mit der CT gezeigt werden.

Ein weiteres Kriterium der Detektion von Adenokarzinomen des Pankreas mittels CT ist laut FRIEDMAN (1993) und HAAGA (1994) der Unterschied zwischen Tumor und gesundem Gewebe bezüglich der Aufnahme von Kontrastmittel. In zahlreichen Studien ließ sich eine Steigerung der Durchblutung des Pankreasorgans nach Applikation von Sekretin nachweisen (CHUNG 1983, BEIJER 1979, DELANEY 1966, DORIGOTTI 1968). Gesundes Gewebe der Bauchspeicheldrüse nimmt mehr Kontrastmittel auf als Tumorgewebe, das Karzinom demaskiert sich. Bei der CT der Bauchspeicheldrüse mit Kontrastmittel müsste sich somit, mit gesteigerter Durchblutung des Pankreasparenchyms, eine vermehrte Aufnahme von Kontrastmittel im normalen Gewebe nach intravenöser Applikation von Sekretin ergeben. Mit einer Steigerung der Kontrastmittelaufnahme und der daraus hervorgehenden Vergrößerung des Dichteunterschiedes zwischen Tumor und gesundem Gewebe würde sich dementsprechend die Detektion von Adenokarzinomen des Pankreas verbessern.

So interessierte in der Arbeit ob die intravenöse Applikation von Sekretin in der CT der Bauchspeicheldrüse mit Kontrastmittel eine Auswirkung auf die gemessene Parenchymdichte

des Organs hat. Dieser Effekt war bisher lediglich einmal im Jahr 2000 durch FOTHERINGHAM im Rahmen eines Vortrages angesprochen wurden.

Für die Untersuchung unserer Studiengruppe wurde ein modifiziertes Protokoll der Pankreasuntersuchung im CT erstellt. So applizierten wir den Patienten der Versuchsgruppe 2 Minuten vor Beginn der CT - Kontrastmittelinjektion 100 bzw. 200 KE Sekretin intravenös. Die Datenaquisition erfolgte dann, zuzüglich eines Delay von 35s für die arterielle Untersuchungsphase und der Injektionszeit, ca. 3 Minuten nach Applikation des Hormons. Die Kontrollgruppe durchlief das Untersuchungsprotokoll ohne die Verabreichung von Sekretin.

Bei der Erstellung des modifizierten Protokolls wurde auf bereits durchgeführte bildgebende Untersuchungen mit Sekretin sowie physiologische Studien über die Eigenschaften des Hormons zurückgegriffen. Leider fand sich in der Literatur kein für unsere Fragestellungen übertragbares Untersuchungsprotokoll. Die einzig veröffentlichte, oben erwähnte Studie über die Untersuchung des Pankreas nach Applikation von Sekretin im CT bezog sich in ihrer Fragestellung lediglich auf die Veränderung der Durchblutung des Organs (FOTHERINGHAM, 2000). Zudem waren hier, als Teil der Fragestellung, die Zeiten zwischen Sekretinzufuhr und Untersuchung nicht einheitlich gewählt. Es wurde allerdings mit einer Applikation von 100 KE Sekretin/Patient, 60 sec vor und in einer zweiten Studiengruppe auch 120 sec vor Beginn der Kontrastmittelinjektion ebenfalls eine messbare Zunahme der Parenchymdichte der Bauchspeicheldrüse beobachtet.

Weitere bildgebende Verfahren mit Nutzung der Sekretinwirkung zur verbesserten Darstellung des Pankreas sind die MRT und die Sonographie. Diese haben jedoch deutlich andersartige Untersuchungsprotokolle. So sei noch einmal an die Studien von BOLONDI (1984) und MATOS (1997) erinnert, bei denen nach Applikation von 75 KE/ Patient bzw. 1 – 2 KE/kg Körpergewicht Sekretin Erweiterungen des Pankreasganges von bis zu über 200 % (BOLONDI, 1984) oder eine Verdoppelung des Gangdurchmessers (MATOS, 1987) erzielt wurden. Bei den physiologischen Studien über die Eigenschaften von Sekretin handelt es sich vielfach um Tierstudien, die sich nicht unmittelbar auf den Menschen übertragen lassen. Insgesamt konnte also nicht auf bestehende Protokolle zurückgegriffen werden und es musste ein spezielles Untersuchungsprotokoll erstellt werden.

Nach der erfolgten Untersuchung wurde in einem ersten Schritt die Sichtbarkeit des Pankreasganges aller Patienten bewertet. Im zweiten Schritt wurde die erhaltene Parenchymdichte nach Kontrastmittelinjektion bei den Studienteilnehmern ausgewertet.

Der Pankreasgang ließ sich nach Applikation von Sekretin besser darstellen. Es konnte statistisch nachgewiesen werden dass die Gabe von Sekretin die Sichtbarkeit des Ductus verbessert.

Bei der KM – Untersuchung der Bauchspeicheldrüse ohne Verabreichung von Sekretin werden im Allgemeinen Dichtewerte von ca. 80 HU erreicht. Um diesen Wert bewegen sich auch die in der Studie gemessenen Werte ohne Applikation von Sekretin. Die Parenchymdichte der Drüse wies nach Gabe von Sekretin eine Tendenz zu einer höheren Dichte beim Vergleich von Versuchs- und Kontrollgruppe auf. Statistisch ließ sich diese Tendenz aufgrund der geringen Patientenzahl nicht bestätigen.

Bei einer durchschnittlichen Standardabweichung dieser Studienkohorte von $\sigma = 18$ (gemittelt) und der üblichen Test – Power von 0,8 sowie einer Irrtumswahrscheinlichkeit von

alpha = 0,05 bräuchte man für die Versuchs- und Kontrollgruppe je 52 Patienten um diesen Trend statistisch zu belegen.

Die geringe Anzahl von Patienten hat mehrere Gründe. Die Studie von Beginn an als Pilotstudie mit einer kleinen Anzahl von Patienten geplant. Während der Durchführung der Studie kam es dann aufgrund eines Wechsels des Herstellers des Präparates Sekretin zu einer Lieferunterbrechung von mehreren Monaten. Als die ersten Daten ausgewertet wurden zeigte sich zudem schnell eine deutliche Auswirkung der Applikation von Sekretin im Hinblick auf unsere Fragestellungen. Es wurde dann die Möglichkeit der Doppeluntersuchung (gleicher Studienteilnehmer erhält die CT-Untersuchung mit und ohne Applikation von Sekretin) diskutiert. Da zu diesem Zeitpunkt jedoch bereits Gespräche über eine Folgestudie geführt wurden wollten wir hier den Charakter der Pilotstudie wahren.

Es sollten vor allem Informationen für Folgestudien und praktische Erfahrungen gesammelt werden. So wurden zwei unterschiedliche Dosierungen von Sekretin verwendet. Wie im Grundlagenkapitel erläutert, gibt es keine quantitativ verlässliche Daten über die Sekretinmenge, welche eine größtmögliche Wirkung auf den Pankreassphinkter, die Organdurchblutung und die exokrine Sekretion der Drüse hat. Die durchgeführten Studien zeigten jedoch, dass es bei den genannten Kriterien ein Maximum gibt, bei dem die physiologische Leistungsfähigkeit des Organs ausgeschöpft ist. Dieses Maximum ist, wie in Kapitel 1.4. gezeigt, offenbar bei der Verabreichung von 1–2 KE Sekretin i.v./kg Körpergewicht erreicht. Bei den von uns applizierten Mengen von 100 KE und 200 KE pro Patient ergaben sich tendenziell Unterschiede bei Gangsichtbarkeit und Parenchymdichte. Wegen der beschränkten Patientenzahl lässt sich der Unterschied zwar als Trend feststellen, jedoch leider nicht statistisch belegen. Gegenüber der Injektion von 100 KE kann mit Applikation von 200 KE Sekretin offenbar nochmals eine verbesserte Sichtbarkeit des Pankreasganges und auch eine weitere Erhöhung der Parenchymdichte vermutet werden. Dieses Ergebnis deckt sich mit den im Grundlagenteil angegebenen physiologischen Untersuchungen, bei denen sowohl bezüglich des Sphinktertonus und der Bikarbonatsekretion als auch der Durchblutung der Bauchspeicheldrüse bei Applikation von ca. 2 KE/kg Körpergewicht ein physiologisches Maximum erreicht wird.

Für Folgestudien sollten einige Modalitäten geändert werden. So müsste man die Option einer Doppeluntersuchung an jedem Patienten nutzen oder aber die Rekrutierung einer deutlich grösseren Zahl von Studienteilnehmern ermöglichen. Mit einer grösseren Teilnehmerzahl wäre es dann auch evtl. möglich, direkte Aussagen über eine Verbindung zwischen den untersuchten Kriterien und der Pathologie des Pankreas zu treffen.

Interessant wäre eine Korrelation zwischen der Sichtbarkeit des Ganges und Pathologien der Bauchspeicheldrüse, z.B. Malignomen, zu untersuchen. Gibt eine direkte Verbindung zwischen einer eingeschränkten Beurteilbarkeit des Pankreasganges trotz Sekretingabe und pathologischen Gangobstruktionen?

Aber auch die Steigerung der Durchblutung des Pankreas und die daraus folgende Erhöhung der Parenchymdichte nach Sekretinapplikation lassen Raum für interessante Fragestellungen. Ist es möglich funktionelle Störungen des exokrinen oder endokrinen Anteils der Drüse mit der Erhöhung der Parenchymdichte zu korrelieren? Lässt sich die Durchblutung des Pankreas durch seine Dichte und die Veränderung seiner Dichte auf einen funktionellen Reiz (Sekretingabe) hin quantitativ nachweisen?

Es lassen sich zudem weitere Verbesserungen an dem verwendeten Protokoll vornehmen.

Wichtig war es auch, Ergebnisse zu erlangen, die weitgehend unabhängig von der Qualität des Untersuchungsgerätes sind. Die Ergebnisse sollen außerhalb des universitären Betriebes mit weniger moderner Geräteausstattung reproduzierbar sein und das Untersuchungsprotokoll soll besonders hier zu einer besseren Qualität der Untersuchung beitragen. In diesem Zusammenhang wäre eine Untersuchung mit größerer Einzelschichtdicke und deren Ergebnisse von Interesse.

Jedoch ist es sicherlich möglich, mit den Multislice – CT – Geräten der neuesten Generation, bis zu 64-Zeilern, eine noch bessere Bildqualität zu erzielen. Somit lässt sich auch perspektivisch an eine virtuelle Duktoskopie des Pankreasganges denken. So könnte die diagnostische ERCP mit den beschriebenen, teils schwerwiegenden, Nebenwirkungen zumindest ergänzt oder auch teilweise ersetzt werden.

Aber auch von der physiologischen Seite sind Verbesserungen des Protokolls denkbar. Ist es z.B. möglich, die Menge an sezerniertem Bikarbonat der exokrinen Bauchspeicheldrüse zu erhöhen? In Gesprächen mit Physiologen wurde die Idee einer Anreicherung des Blutes, evtl. auch nur lokal an den zuführenden Gefäßen, mit CO₂ diskutiert. Es wäre somit dann mehr „Substrat“ für die Bikarbonatausschüttung vorhanden und eine größere Menge an Flüssigkeit würde sich im Gangsystem des Pankreasorgans stauen lassen.

Auch eine Beeinflussung der Mediatoren für den Gefäßwiderstand ist denkbar. So ließe sich ggf. die Durchblutungssteigerung der Bauchspeicheldrüse nach Sekretinapplikation besser regulieren und vielleicht auch noch weiter steigern. Dadurch würden sich dann evtl. die Adenokarzinome nach i.v. KM-Injektion noch ausgeprägter demaskieren. Evtl. ist auch eine Beeinflussung des Sphinkters an der Papilla duodeni mit dem Ziel einer besseren Steuerung seiner Kontraktionsfrequenz sowie des Kontraktionsdruckes möglich.

Zusammenfassend zeigt die dargestellte Pilotstudie dass sich mit Applikation von Sekretin bei der kontrastmittelunterstützten CT der Bauchspeicheldrüse die Darstellbarkeit des Pankreasganges verbessert. Das Parenchym des Pankreas nimmt nach Sekretingabe, zumindest tendenziell, an Dichte zu. Es lassen sich demnach wohl zwei der Kriterien für die Detektion von Adenokarzinomen des Pankreas im CT gemäß FRIEDMAN (1993) und HAAGA (1994) verbessern.

In weiteren Studien sollte diese verbesserte Untersuchungsqualität weiter gesichert und in den klinischen Kontext gestellt werden. Hierbei ist vor allem eine unmittelbare Korrelation zwischen Sekretinapplikation und Tumordetektion von klinisch-diagnostischem Interesse. Im Hinblick auf die derzeitigen Schwierigkeiten der Frühdetektion von Pankreaskarzinomen sowie die Verbreitung der Erkrankung ist mit dieser Arbeit durchaus die Indikation für weiterführende Studien gegeben.

6 Zusammenfassung

6.1 Hintergrund

Das Pankreaskarzinom ist, laut Robert-Koch-Institut, in der westlichen Welt die vierthäufigste Ursache krebserkrankter Todesfälle. Ein Tumor der Bauchspeicheldrüse wird zumeist in einem späten Stadium der Erkrankung entdeckt, die mittlere Lebenserwartung des Patienten beträgt dann nur noch 4 – 6 Monate. Die späte Detektion der Erkrankung in einem meist schon fortgeschrittenen Stadium hat mehrere Gründe. So fehlen spezifische klinische oder auch laborchemische Leitsymptome für eine Früherkennung. Zudem lässt sich das Organ und seine pathologischen Veränderungen aufgrund der anatomischen und physiologischen Verhältnisse auch mit den zur Verfügung stehenden bildgebenden Verfahren vergleichsweise schwierig darstellen.

Die Computertomographie (CT) ist im Vergleich mit den übrigen bildgebenden Untersuchungsmethoden der Bauchspeicheldrüse, auch durch die Entwicklung der Mehrzeilen – Spiral – CT und deren ubiquitärer Verfügbarkeit, in der westlichen Welt zur Untersuchungsmethode der Wahl bei der Detektion und auch beim präoperativem Staging von Pankreastumoren geworden.

Das Adenokarzinom und seine Varianten machen mit ca. 90 % den Grossteil der Malignome der Bauchspeicheldrüse aus. Aufgrund seiner histologischen Grundlage zeigt es eine Assoziation zum Gangsystem des Pankreas. So stellen Gangveränderungen ein frühes und wichtiges diagnostisches Kriterium bei der computertomographischen Untersuchung zur Detektion von Pankreasmalignomen dar. Ein weiteres wichtiges Kriterium ist das Kontrastmittelverhalten des Karzinoms. So nimmt das Adenokarzinom im Vergleich zum umgebenden Pankreasparenchym weniger Kontrastmittel auf, wodurch es sich demarkieren kann.

Sekretin spielt als Hormon des gastrointestinalen Systems eine wichtige Rolle bei der Nahrungsverdauung. Die Hauptfunktion von Sekretin besteht in der Regulation von Bereitstellung und Freisetzung des aus dem Pankreas in den Dünndarm sezernierten Bikarbonats. Für die postprandial vermehrte Bereitstellung von Bikarbonat kommt es zu einer Durchblutungssteigerung der Bauchspeicheldrüse. Das exokrine Pankreassekret wird nun durch einen zeitlich begrenzten Verschluss des Pankreassphinkters im Ganglumen gestaut, um dann gesammelt nach ca. 3 Minuten in den Dünndarm freigesetzt zu werden. Diese beiden Mechanismen, vermehrte Bikarbonatbereitstellung durch Durchblutungssteigerung und Kontraktionszunahme des Sphinkters, werden durch eine erhöhte Sekretinausschüttung verursacht und können auch durch eine externe Hormongabe provoziert werden.

6.2 Ziel

Mit der intravenösen Applikation von Sekretin lässt sich eine Hyperämie der Bauchspeicheldrüse und ein zeitlich begrenzter Aufstau des exokrinen Pankreassekretes und

damit von Bikarbonat erreichen. Als wichtige diagnostische Kriterien für die Detektion von Adenokarzinomen des Pankreas mit der CT gelten als direktes Zeichen die unterschiedliche Dichte von Tumor und umliegendem Parenchym nach Kontrastmittelgabe und als indirektes Zeichen die Darstellung einer Dilatation des pankreatischen Gangsystems. Beide Faktoren lassen sich durch eine Verabreichung von Sekretin vor der Kontrastmittelunterstützten Computertomographie des Pankreas positiv beeinflussen.

Das Ziel dieser Pilotstudie war festzustellen, ob sich durch die intravenöse Verabreichung von Sekretin im Rahmen einer Kontrastmittelunterstützten CT – Untersuchung der Bauchspeicheldrüse eine verbesserte Darstellbarkeit des Pankreasganges erreichen lässt. Des Weiteren sollte untersucht werden, ob sich durch die Mehrdurchblutung der Drüse nach Sekretingabe das Pankreasparenchym besser kontrastiert, d.h. mehr Kontrastmittel aufnimmt, was zu einer Dichtezunahme führt..

6.3 Methode

In dieser prospektiven Pilotstudie im Rahmen der klinischen Diagnostik wurden insgesamt 22 Patienten untersucht. Es wurde eine Kontrastmittelunterstützte Computertomographie der Bauchspeicheldrüse durchgeführt, dabei erhielten von den 22 Patienten 11 Patienten Sekretin in Dosen von 100 oder 200 Internationalen (IE) intravenös verabreicht. Bei den anderen 11 Patienten wurde die Untersuchung ohne die Applikation von Sekretin durchgeführt. Die Untersuchung wurde mit dem vierzeiligen Computertomographen Somatom Volume Zoom Plus 4 VZ der Firma Siemens durchgeführt.

Im Anschluss an die Untersuchung wurden die Daten von zwei unabhängigen Radiologen ausgewertet. Es wurde die Sichtbarkeit des Pankreasganges qualitativ bewertet und die Dichte des Pankreasparenchyms mittels „region of interest“, ROI, gemessen. Für die Auswertung wurde das Organ zunächst in seine 4 anatomischen Regionen unterteilt. Bei diesen wurde dann einzeln die Sichtbarkeit des Ganges beurteilt und die Dichte des Pankreasparenchyms bestimmt.

6.4 Ergebnisse

Für die Auswertung wurde die Sichtbarkeit des Pankreasganges in 3 Qualitätsstufen (nicht sichtbar, sichtbar, gut oder sehr gut sichtbar) eingeteilt. Es zeigte sich, dass sich die Gabe von Sekretin positiv auf die Sichtbarkeit des Pankreasganges auswirkt. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich in der Studiengruppe mit Verabreichung von 100 IE Sekretin eine Steigerung um eine Qualitätsstufe (von 0,54 auf 1,5). Die Applikation von 200 IE Sekretin führte zu einer durchgängig guten oder sehr guten Sichtbarkeit des Pankreasganges bei allen Patienten (Qualitätsstufe 2). Für die statische Untersuchung wurden der Ganganteil im Kopfbereich des Pankreas verwendet und die beiden „Sekretin Gruppen“ zu einer Studiengruppe zusammengefasst. Es wurde dann der Fisher-Exakt - Test durchgeführt. Hier konnte die Hypothese „Die Sichtbarkeit des Pankreasganges kann durch Sekretin nicht verbessert werden“ widerlegt werden ($p < 0,01$). Es konnte so nachgewiesen werden, dass sich die Sichtbarkeit des Ganges verbessert.

Bei der Auswertung der Parenchymdichten des Pankreas wurden die in den einzelnen anatomischen Regionen gemessenen Dichten zusammengefasst und miteinander verglichen. Die durchschnittliche Parenchymdichte der Bauchspeicheldrüse nach kontrastmittelunterstützter CT – Untersuchung lies sich durch 100 KE Sekretin um 7,9% und durch 200 KE um 18,3% erhöhen. Auch hier wurden die beiden Sekretegruppen für die statistische Untersuchung zusammengeführt. Es wurde ein t – Test für unverbundene Stichproben durchgeführt. Es konnte allerdings, aufgrund der geringen Patientenzahl, eine Erhöhung der Parenchymdichte des Pankreas nach Applikation von Sekretin nicht statistisch signifikant nachgewiesen werden.

6.5 Schlussfolgerung

Die durchgeführte Studie zeigt, dass sich durch die Applikation von Sekretin bei der kontrastmittelunterstützten Computertomographie die Sichtbarkeit des Pankreasganges verbessern lässt und die Parenchymdichte des Organs, im Vergleich mit der Kontrollgruppe, zunimmt. Dadurch können zwei wichtige Kriterien in der Detektion von Adenokarzinomen des Pankreas verbessert werden (Sichtbarkeit des Gangsystems, vermehrte Kontrastmittelaufnahme des Parenchyms im Vergleich zum Tumorgewebe). Die Verbesserung dieser beiden wichtigen diagnostischen Kriterien bei der Untersuchung der Bauchspeicheldrüse muss statistisch noch an größeren Kollektiven belegt werden.

7 Anhang

7.1 Literatur

ADAM, A., C. NOLTE – ERNSTING, A. BÜCKER, J. NEUERBURG, J. TACKE, A. GLOWINSKI, R. GÜNTHER: Magnetresonanz – Cholangiopankreatographie zur nichtinvasiven Gangdiagnostik. *Dt Ärzteblatt* 1999; 96: A – 2297 – 2301.

BAUM, U., M. LELL, A. NÖMAYR, H. WOLF, T. BRUNNER, H. GREESS, W. BAUTZ: Mehrzeilen – Spiral – CT in der Diagnostik von Pankreastumoren. *Radiologe* 1999; 39: 958 – 964.

BAYLISS, W.M., E.H. STARLING: The mechanism of pancreatic secretion. *J. Physiol. Lond.* 1902; 28: 325 – 353.

BERNARD, C.: Memoires sur le pancreas. *CR Seances Acad Sci. Ser. III Sci. Vie* 1856; 47: 245 – 253.

BEIJER, H.J.M., F.A.S. BROUWER, G.A. CHARBON: Time course and sensitivity of secretin stimulated pancreatic secretion and blood flow in the anesthetized dog. *Scand. J. Gastroenterol.* 1979; 14: 295 – 300.

BENNINGHOFF, A.: Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen. 15. Aufl. Urban und Schwarzenberg, 1994.

BERLAND, L.L., T.L. LAWSON, W.D. FOLEY et al: Computed tomography of the normal and abnormal pancreatic duct: correlation with pancreatic ductography. *Radiology* 1981; 141:715 – 724.

BOLONDI, L., S. GAIANI, L. GULLO, G. LABÒ: Secretin Administration Induces a Dilatation of Main Pancreatic Duct. *Digestive Diseases and Sciences* 1984; 29: 802 – 808.

BRYAN, P.J.: Appearance of normal pancreatic duct: a study using real time ultrasound. *J Clin Ultrasound* 1982; 10:63 – 66.

CHEY, W.Y., M.S. KIM, K.Y. LEE, T.M. CHANG: Effect of rabbit antiseletin serum on postprandial pancreatic secretion in dogs. *Gastroenterology* 1979; 77: 1268 – 1275.

CHRIST, A., B. WERTH, P. HILDEBRAND, K. GYR, G.A. STALDER, C. BEGLINGER: Human Secretin. Biologic Effects and Plasma Kinetics in Humans. *Gastroenterology* 1988; 94: 311 – 316.

CHUNG, R.S., S. SAFAIE – SHIRAZI: The effect of secretin on pancreatic blood flow in the awake and anesthetized dog. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1983; 173: 620 – 625.

CUBILLA, A.L., P.J. FITZGERALD: Tumors of the exocrine pancreas. Atlas of Tumor Pathology. 2nd Series, Fascicle 19. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1984: 162

DAVIS, W.Z., P.B. COTTON et al.: ERCP and Sphincterotomy in the Context of Laparoscopic Cholecystectomy: Academic and Community Practice Patterns and Results. *Am J Gastroenterol* 1997; 92 (4): 597 – 601.

DELANEY, J.P., E. GRIM: Influence of hormones and drugs on canine pancreatic blood flow. *Am. J. Physiol.* 1966; 211: 1398 – 1402.

DIMAGNO, E.P., J.C. HENDRICKS, R.R. DOZOIS, V.L.W. GO: Effect of Secretin on Pancreatic Duct Pressure, Resistance to Pancreatic Flow, and Duodenal Motor Activity in the Dog. *Digestive Diseases and Sciences* 1981; 26: 1 – 6.

DORIGOTTI, L., H. GLASSER: Comparative effects of caerulein, pancreoxymin and secretin on pancreatic blood flow. *Experientia Basel* 1968; 24: 806 – 807.

DREILING, D.A., J. MESSER: The secretin story. *Am J Gastroenterol* 1978; 70: 455 – 479.

FOTHERINGHAM, T., P. O'SULLIVAN, M. GIVEN, P. HASLAM, M. J. LEE: Secretin assisted CT of the pancreas: is it benefit for pancreatic tumour diagnosis or staging? Abstract im Rahmen des RSNA – Congress 2000, Chicago.

FREENY, P.C.: Pancreatic Carcinoma: Imaging Update 2001. *Dig Dis* 2001; 19: 37 – 46.

FRIEDMAN, A.C., A.H. DACHMAN: Radiology Of The Liver, Biliary Tract, And Pancreas. 1st ed. Mosby, 1994.

GEENEN, J.E., W.J. HOGAN, W.J. DODDS, E.T. STEWART, R.C. ARNDORFER: Intraluminal Pressure Recording from the Human Sphincter of Oddi. *Gastroenterology* 1980; 78: 317 – 324.

GERHARDT, P.: Fortschritt der bildgebenden Diagnostik im Bereich des Pankreas (CT, MRT, MR – Angio, Hydro – CT, MRCP. *Langenbecks Arch Chir Suppl II* (Kongressbericht 1998): 274 – 280.

GLASER, J., B. HÖGEMANN, T. KRUMMENERL: Sonographic imaging of the pancreatic duct: new diagnostic possibilities using secretin stimulation. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 1075 – 1081.

GOODHEAD, B., H.S. HIMAL, J. ZANBILOWICZ: Relationship between pancreatic secretion and pancreatic blood flow. *Gut* 1970; 11: 62 – 68.

GULLO, L., P.T.M. MIGLIORI, R. CASADEI, D. MARRANO: Do Early Symptoms of Pancreatic Cancer Exist that Can Allow an Earlier Diagnosis? *Pancreas* 2001; 22 No.2: 210 – 213.

GULLO, L., P. PRIORI, P.L. COSTA, G. MATTIOLI, G. LABO: Action of secretin on pancreatic enzyme secretion in man. Studies on pure pancreatic juice. *Gut* 1984; 25: 867 – 873.

GYR, K., C. BEGLINGER, M. FRIED, U. GRÖTZINGER, L. KAYASSEH, G.A. STALDER, J. GIRARD: Plasma secretin and pancreatic response to various stimulants including a meal. *Am J Physiol* 1984; 246: G 535 – G542.

HADIDI, A.: Pancreatic duct diameter: sonographic measurement in normal subjects. *J Clin Ultrasound* 11:17 – 22, 1983.

HÄCKI, W.H., S.R. BLOOM, P. MITZNEGG, W. DOMSCHKE, S. DOMSCHKE, D. BELOHLAVEK, L. DEMLING, E. WÜNSCH: Plasma secretin and pancreatic bicarbonate response to exogenous secretin in man. *Gut* 1977; 18: 191 – 195.

HELLERHOFF, K.J., H. HELMBERGER, T. RÖSCH, M.R. SETTLES, T.M. LINKE, E.R. RUMMENY: Dynamic MR Pancreatography After Secretin Administration: Image Quality and Diagnostic Accuracy. *AJR* 2002; 179: 121 – 129.

HOLLETT, M.D., M.J. JORGENSEN, R. B. JEFFREY: Quantitative Evaluation of Pancreatic Enhancement during Dual – Phase Helical CT. *Radiology* 1995; 195: 359 – 361.

ICHIKAWA, T., H. HARADOME, J. HACHIYA, T. NITATORI, K. OHTOMO, T. KINOSHITA, T. ARAKI: Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Preoperative Assessment with Helical CT versus Dynamic MR Imaging. *Radiology* 1997; 202: 655 – 662,.

IRIE, H., H. HONDA, T. TAJIMA, T. KUROIWA, K. YOSHIMITSU, K. MAKISUMI, K. MASUDA: Optimal MR Cholangiopancreatographic Sequence and 1st Clinical Application. *Radiology* 1998 206: 379 – 387.

IMBRIACO, M., A.P. MEGIBOW, L. CAMERA, L. PACE. P.P. MAINENTI, M. ROMANO, G. SELVA, M. SALVATORE: Dual – Phase Versus Single – Phase Helical CT to Detect and Assess Resectability of Pancreatic Carcinoma. *AJR* 2002; 178: 1473 – 1479.

JOHNSON, L.R.: Physiology of the gastrointestinal tract. 3. Aufl. Raven, 1994.

KEOGAN, M.T., V.G. McDERMOTT, E.K. PAULSON, D.H. SHEAFOR, M.G. FREDERICK, D.M. DELONG, R.C. NELSON: Pancreatic Malignancy: Effect of Dual - Phase Helical CT in Tumor Detection and Vascular Opacification. *Radiology* 1997; 205: 513 – 518.

KIM, T., T. MURAKAMI, S. TAKAHASHI, A. OKADA, M. HORI, Y. NARUMI, H. NAKAMURA: Pancreatic CT Imaging: Effects of Different Injection Rates and Doses of Contrast Material. *Radiology* 1999; 212: 219 – 225.

KIZU, M.: Normal endoscopic cholangiopancreatogram. In: TAKEMOTO T., T. KASUGAI eds.: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, New York, 1979, Igaku – Shoin, pp. 141 – 150.

KLINGENBECK-REGN, K., S. SCHALLER, T. FLOHR, B. OHNESORGE, A.F. KOPP, U. BAUM: Subsecond multislice computed tomography: basics and applications. *Eur. J. Radiol.* 1999; 31: 110 – 124.

KLÖPPEL, G.: Pancreatic, non – endocrine tumours. In: KLÖPPEL, G., P.H. HEITZ eds.: Pancreatic pathology. New York: Churchill Livingstone, 1984: 79 – 113

KONTUREK, S.J.: Pancreatic Dose – Response Curves to Intravenous Secretin in Man. *Gastroenterology* 1970; 58: 828 – 832.

KVIETYS, P.R., J.M. McLENDON, G.B. BULKLEY, M.A. PERRY, D.N. GRANGER: Pancreatic circulation: intrinsic regulation. *Am J Physiol.* 1982; 242: G596 – G602.

LAWSON, T.L., L.L. BERLAND, W.D. FOLEY et al: Ultrasonic visualization of the pancreatic duct. *Radiology* 144: 865 – 871, 1982.

LOPERFIDO S., G. ANGELINI et al.: Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: A prospective multicenter study. *Gastrointest Endoscop* 1998; 48: 1 – 10.

LU, D.S.K., S. VEDENTHAM, R.M. KRASNY, B. KADELL, W.L. BERGER, H.A. REBER: Two – Phase Helical CT for Pancreatic Tumors: Pancreatic versus Hepatic Phase Enhancement of Tumor, Pancreas, and Vascular Structures. *Radiology* 1996; 199: 697 – 701.

MATOS, C., T. METENS, J. DEVIÈRE, N. NICAISE, P. BRAUDÉ, G.V. YPEREN, M. CREMER, J. STRUYVEN : Pancreatic Duct : Morphologic and Functional Evaluation with Dynamic MR Pancreatography after Secretin Stimulation. *Radiology* 1997; 203: 435 – 441.

McNULTY, N.J., I.R. FRANCIS, J.F. PLATT, R.H. COHAN, M. KOROBKIN, A. GEBREMARIAM: Multi – Detector Row Helical CT of the Pancreas: Effects of Contrast – enhanced Multiphasic Imaging on Enhancement of the Pancreas, Peripancreatic Vasculature, and Pancreatic Adenocarcinoma. *Radiology* 2001; 220: 97 – 102.

MIDWINTER, M.J., C.J. BEVERIDGE, J.B. WILSON, M.K. BENNETT, C.J. BAUDOIN, R.M. CHARNLEY: Correlation between spiral computed tomography, endoscopic ultrasonography and findings at operation in pancreatic and ampullary tumours. *British Journal of Surgery* 1999; 86: 189 – 193.

NANASHIMA, A., H. YAMAGUCHI, T. FUKUDA, I. SAKAMATO, A. KURODA, T. SAWAI, T. NAKAGOE, H. AYABE: Evaluation of pancreatic secretion after administration of secretin: Application of magnetic resonance imaging. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2001; 16: 87 – 92.

NICAISE, N., O. PELLET, T. METENS, J. DEVIÈRE, P. BRAUDE, J. STRUYVEN, C. MATOS: Magnetic resonance cholangiopancreatography: interest of IV secretin administration in the evaluation of pancreatic ducts. *Eur. Radiol.* 1998; 8: 16 – 22.

PARUKELAR, S.G.: Ultrasonic evaluation of the pancreatic duct. *J Clin Ultrasound* 1980; 8: 457 – 463.

RAEDER, M.: The origin and subcellular mechanism causing pancreatic bicarbonate secretion. *Gastroenterology* 1992; 103: 1674 – 1684.

RAPTOPOULOS, V., P. PRASSOPOULOS, R. CHUTTANI, M.M.J. MCNICHOLAS, J.D. MCKEE, H.Y. KRESSEL: Multiplanar CT Pancreatography and Distal Cholangiography with Minimum Intensity Projections. *Radiology* 1998; 207: 317 – 324.

RICHARDSON, P.D.I., D.N. GRANGER, A.E. TAYLER: Capillary filtration coefficient. The technique and its application to the small intestine. *Cardiovasc. Res.* 1979; 13: 547 – 561.

ROBERT-KOCH-INSTITUT: http://www.rki.de/cln_049/nn_203954/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Ueberlebensraten/bauchspeicheldruese,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/bauchspeicheldruese.pdf. 30.11.2004.

SALMON, P.R.: Re-evaluation of ERCP as a diagnostic method. *Clin Gastroenterol* 7:651 – 656, 1978.

SCHAFFALITZKY DE MUCKADELL, O.B., J. FAHRENKRUG, S. WATT – BOOLSEN, H. WORNING: Pancreatic response and plasma secretin concentration during infusion of low dose secretin in man. *Scand J Gastroenterol* 1978; 13: 305 – 311.

SCHOEPF, U.J., C. BECKER, R. BRÜNING, C. HONG, G.-F. RUST, T. HELMBERGER, P. LEIMEISTER, A. STADIE, M. NIETHAMMER, B. KLINGEMANN, M.F. REISER: Computertomographie des Abdomens mit der Mehrzeilen – Detektor Spiral – CT. *Der Radiologe* 1999; 39 Heft 8: 652 – 661.

TÖNDURY, G.: Angewandte und topographische Anatomie, 5. Auflage Thieme, Stuttgart – New York 1981.

TUBLIN, M.E., F.S. TESSLER, S.L. CHENG, T.L. PETERS, P.C. MCGOVERN: Effect of Injection Rate of Contrast Medium on Pancreatic and Hepatic Helical CT. *Radiology* 1999; 210: 97 – 101.

7.2 Abkürzungen

Die meisten verwendeten Abkürzungen werden im Textverlauf erklärt.

CA 19-9, CA 50, CEA: Tumormarker

CCK: Cholecystokinin, gastrointestinales Hormon

CT: Computertomographie

KE: Klinische Einheiten, auch clinical units (CU)
(1 Ampulle mit 24,4 mg Trockensubstanz enthält 0,029 mg
Sekretinpentahydrochlorid
= 100 klinischen Einheiten (KE, CU)
= 29 000 ng)

ERCP: Endoskopisch – Retrograde – Cholangiopankreatographie

Delay: Zeitdauer zwischen der i.v. Applikation des Kontrastmittels und Start der CT –
Untersuchung

HE: Hounsfield – Einheiten, Dichteeinheiten in der CT – Auswertung

i.v.: intravenös

Increment: Beschreibung einer überlappenden Rekonstruktion der erhaltenen
Schichtdatensätze bei der Aquisition von CT - Daten

MRT: Magnetresonanztomographie, auch MRI

RKI: Robert – Koch – Institut

ROI: Region of Interest, in der Auswertung der erhaltenen CT-Daten lässt sich eine ROI
festlegen, in dieser wird dann z.B. die Gewebedichte bestimmt

S – Zellen: Zellen in der Schleimhaut des Duodenums

VIP: Vasoactive Intestinal Polypeptide, gastrointestinales Neuropeptid

7.3 Lebenslauf

Persönliche Daten:

geboren am: 22.07.1975 in Dresden

Eltern: Hans – Peter Olbrich,
Marlies Olbrich, geb. Benndorf

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: verheiratet, zwei Kinder

Ausbildungsdaten:

1982-1995: Grundschule in Dresden,
Abitur am Friedrich-Ebert-Gymnasium Hamburg

1995-1996: Zivildienst am BRK-Pflegeheim Greinerberg, München

1997-2003: Studium der Humanmedizin an der an
Ludwig- Maximilians-Universität, München

Praktisches Jahr Radiologie: LMU, Grosshadern
Chirurgie: St. Lukes Hospital, Univ. of Malta
Innere Medizin: Bezirksspital Saanen, Schweiz

Januar 2004-
November 2005: Assistenzarzt Innere Medizin,
Bezirksspital Saanen, Schweiz

Februar 2006: Arzt im Rettungsdienst Saanenland, Schweiz

ab Juni 2006: Assistenzarzt Radiologie
Praxis Dres. Wuttge, München

Ab Juni 2008: Assistenzarzt Radiologie
Klinikum München Bogenhausen

7.4 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser für die Überlassung des Themas. Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Friedemann Rust für die Unterstützung während der Studiendurchführung bedanken.

Herrn Prof. Dr. med. P. Kröling und Herrn PD Dr. med. C. Becker danke ich für die Durchsicht des Manuskripts. Vielen Dank auch an Frau Dr. D. Rauhut und Frau Schlesinger-Raab für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Zudem bedanke ich mich bei allen MTRA's des Instituts für klinische Radiologie der LMU in Grosshadern für die Unterstützung.

Meiner Frau Stefanie Olbrich und meinen Eltern möchte ich für Ihre Geduld und Ihr Verständnis danken.

7.5 Widmung

Diese Arbeit sei meiner Familie gewidmet.