

**Charakterisierung von Pankreas Pathologien durch
Parameter der
Volumen Perfusions-Computertomographie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karl Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Grözinger, Anja Katharina**

2016

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Horger

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Bitzer

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	- 6 -
1. Einleitung	- 8 -
1.2 Ausgewählte Erkrankungen des Pankreas	- 10 -
1.2.1 Tumoröse Pankreasläsionen.....	- 10 -
1.2.2 Entzündliche Erkrankungen des Pankreas	- 13 -
1.3 Bildung des Pankreas	- 14 -
1.3.1 Computertomographie	- 14 -
1.3.1.1 Darstellung des Pankreas mittels Computertomographie	- 15 -
1.3.1.2 Volumen Perfusions-Computertomographie	- 16 -
1.4 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	- 17 -
2. Material und Methoden	- 18 -
2.1 Patienten	- 18 -
2.2 Untersuchungsprotokoll	- 20 -
2.3 Processing und Befundung	- 21 -
2.4 Messung der Perfusion mittels Zwei-Kompartiment-Modellen	- 23 -
2.4.1 Patlak-Analyse	- 25 -
2.4.2 Dekonvolutions-Analyse.....	- 27 -
2.4.3 Patlak-Analyse versus Dekonvolutions-Analyse	- 28 -
2.5 Statistische Analyse	- 28 -
3. Ergebnisse	- 31 -
3.1 Auswertung der untersuchten Pathologien mit der Patlak-Analyse - 31 -	
3.1.1 Gesunde Kontrollgruppe (Patlak).....	- 31 -
3.1.2 Funktionelle Parameter von Pathologien nach der Patlak-Analyse.....	- 32 -
3.1.2.1 Blutfluss _G (Patlak)	- 32 -
3.1.2.2 Blutvolumen _G (Patlak)	- 33 -

3.1.2.3	Permeabilität _G (Patlak).....	- 35 -
3.2	Detaillierte Auswertung einzelner Patholgien nach der Patlak-Analyse	- 36 -
3.2.1	Adenokarzinom (Patlak).....	- 37 -
3.2.2	Azinuszellkarzinom (Patlak).....	- 39 -
3.2.3	Pankreatische endokrine Neoplasien (PENs) (Patlak).....	- 39 -
3.2.3.1	Differenzierung von PENs nach ihrer Histologie	- 40 -
3.2.4	Metastasen (Patlak)	- 44 -
3.2.5	Zystische Tumoren (Patlak)	- 46 -
3.2.5.1	Differenzierung von zystischen Tumoren nach ihrer Histologie.....	- 47 -
3.3	Auswertung der untersuchten Pathologien mit der Dekonvolutions-Analyse.....	- 51 -
3.3.1	Blutfluss _G (Dekonvolution).....	- 51 -
3.3.2	Blutvolumen _G (Dekonvolution)	- 53 -
3.3.3	Permeabilität _G (Dekonvolution)	- 54 -
3.4	Vergleich von Patlak-Analyse und Dekonvolutions-Analyse.....	- 56 -
3.4.1	Blutfluss _G (Patlak versus Dekonvolution)	- 56 -
3.4.2	Blutvolumen _G (Patlak versus Dekonvolution).....	- 59 -
3.4.3	Permeabilität _G (Patlak versus Dekonvolution).....	- 61 -
4.	Diskussion	- 63 -
4.1	Literaturübersicht - Anwendung der VPCT am Pankreas	- 63 -
4.2	Patlak-Analyse - Diskussion der Ergebnisse	- 66 -
4.2.1	Gesundes Pankreasgewebe	- 66 -
4.2.2	Atrophes Pankreasgewebe	- 68 -
4.2.3	Adenokarzinom des Pankreas	- 69 -
4.2.4	Azinuszellkarzinom des Pankreas.....	- 72 -

4.2.5	PENs.....	- 73 -
4.2.6	Metastasen von Bronchialkarzinomen im Pankreas	- 76 -
4.2.7	Zystische Tumoren des Pankreas.....	- 77 -
4.2.8	Pankreatitiden	- 80 -
4.3	Dekonvolutions-Analyse – Diskussion der Ergebnisse	- 84 -
4.4	Vergleich der Ergebnisse der beiden Analyseverfahren	- 85 -
4.5	Zusammenfassende Beurteilung der beiden Analyseverfahren	- 87 -
4.6	Limitationen bei der Arbeit mit der VPCT	- 91 -
4.7	Ausblick und künftige Nutzung der VPCT in der klinischen Routine	- 92 -
5.	Zusammenfassung.....	- 94 -
6.	Tabellenverzeichnis.....	- 98 -
7.	Abbildungsverzeichnis	- 100 -
8.	Veröffentlichungen	- 102 -
9.	Literaturverzeichnis	- 103 -
10.	Erklärungen zum Eigenanteil	- 108 -
11.	Danksagung.....	- 109 -
12.	Lebenslauf	- 110 -

Abkürzungsverzeichnis

BD-IPMN	Branch-duct-IPMN
BF	Blutfluss (ml/100g/min)
BF _G	Blutfluss Gesamt (gemessen in der gesamten Läsion, Zentrum und Rand)
BF _R	Blutfluss Rand (gemessen im Randareal der Läsion)
BF _Z	Blutfluss Zentrum (gemessen im Zentrum der Läsion)
BV	Blutvolumen (ml/100g)
BV _G	Blutvolumen Gesamt (gemessen in der gesamten Läsion Zentrum und Rand)
BV _R	Blutvolumen Rand (gemessen im Randareal der Läsion)
BV _Z	Blutvolumen Zentrum (gemessen im Zentrum der Läsion)
CT	Computertomographie
G	Gauge-Wert
HE	Hounsfield-Einheit
IPMN	Intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie
kHZ	Kilohertz
kV	Kilovolt
mAs	Milliamperesekunden
MCN	Muzinöse zystische Neoplasie
MD-IPMN	Main-Duct-IPMN
MRT	Magnetresonanztomographie
mSv	Millisievert
MVD	Microvessel Density
MZN	Muzinöse zystische Neoplasie

NECT	non enhanced CT (natives low-dose Computertomogramm)
PEN	Pankreatische Endokrine Neoplasie
PMB	Permeabilität (ml/100g/min)
PMB _G	Permeabilität Gesamt (gemessen in der gesamten Läsion, Zentrum und Rand)
PMB _R	Permeabilität Rand (gemessen im Randareal der Läsion)
PMB _Z	Permeabilität Zentrum (gemessen im Zentrum der Läsion)
ROI	Region of Interest
SD	Standardabweichung
SL	Schichtdicke
Sv	Sievert
VPCT	Volumen Perfusions-Computertomographie

1. Einleitung

Die Bauchspeicheldrüse zählt zu den größten Drüsen des menschlichen Körpers. Sie bildet sowohl wichtige Enzyme für die Verdauung (exokrine Funktion), als auch überlebenswichtige Hormone, vor allem für die Regulierung des Glukosestoffwechsels (endokrine Funktion). Das retroperitoneal im Oberbauch gelegene Pankreas erstreckt sich vom Duodenum bis hin zur Milz und gliedert sich makroskopisch in Caput, Corpus und Cauda. Im Gegensatz zu den meisten abdominalen Organen wie beispielsweise die Leber, besitzt das Pankreas keine bindegewebige Organkapsel. Der Pankreashauptgang (Ductus pancreaticus) durchzieht das Pankreas auf ganzer Länge und drainiert das exokrine Pankreassekret in die Pars descendens des Duodenums. Zusammen mit dem kleineren Ductus pancreaticus accessorius bestehen verschiedene Gangvarianten.

Mikroskopisch betrachtet besteht das Pankreas aus zwei funktionell verschiedenen Abschnitten: das exokrine und das endokrine Pankreas. Über 90% der Organmasse entfallen auf die beerenförmigen Drüsen (Azini) des exokrinen Pankreas, deren Azinuszellen das enzymreiche Verdauungsssekret produzieren. Die Azini und vor allem die Gangepithelien der Pankreasgänge in die sie münden sind häufig Ausgangspunkt für maligne Prozesse.

Ein verschwindend kleiner, jedoch funktionell sehr wichtiger Anteil der Organmasse entfällt auf das endokrine Pankreas oder den sogenannten Inselzellapparat. Dieser aus Epithelzellen bestehende Inselzellapparat verteilt sich über das gesamte Organ und ist für die endokrine Hormonproduktion des Pankreas verantwortlich. Unter diesen Epithelzellen finden sich zum größten Teil A- und B-Zellen, die Glukagon und Insulin produzieren.

Das Pankreasgewebe ist Ursprung benigner und maligner Tumoren. Viele dieser Erkrankungen sind trotz zunehmend besserer bildgebender Verfahren schwer zu differenzieren bzw. nur eingeschränkt in ihrer Ausdehnung zu beurteilen. Dennoch ist die Bildgebung ein unerlässlicher Bestandteil der Diagnosefindung und des Stagings, was sich auch den 2013 aktualisierten S3 Leitlinien zum exokrinen Pankreaskarzinom entnehmen lässt¹.

So liefert im Krankheitsverlauf von Neubildungen die Bildgebung Informationen

bei der Verlaufskontrolle der verschiedensten Therapien. Bisher liefern hier vor allem die konventionelle, kontrastmittelangehobene Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) Informationen über das Wachstumsverhalten eines Resttumors nach Operation oder unter Chemotherapie.

Trotz eines hohen Maßes an Objektivität und Reproduzierbarkeit stoßen die CT und MRT v.a. bei neuen Tumorthérapien, wie z.B. der antiangiogenetischen Tumorthérapie, häufig an Grenzen. Ursächlich dafür ist, dass sich unter diesen neueren Tumorthérapien häufig nicht die Größe, sondern nur die biologisch-funktionellen Eigenschaften wie die Gewebepérfusion des Tumors verändern. Da mit den oben genannten Verfahren im Wesentlichen jedoch nur die Größe und Morphologie einer Läsion betrachtet werden, können hiermit die Auswirkungen der exemplarisch erwähnten antiangiogenetischen Tumorthérapie nur eingeschränkt beurteilt werden.

Um u.a. die Wirkung dieser neuen Therapien objektivieren zu können, müssen neue bildgebende Modalitäten und Kriterien herangezogen werden, die diesen funktionellen Veränderungen des Tumorgewebes Rechnung tragen. Eine Möglichkeit zur Messung von perfusionsbasierten, funktionellen Gewebeeigenschaften ist die Anwendung der Volumen Perfusion-Computertomographie (VPCT). Bei dieser Modalität handelt es sich um eine erweiterte Form der Kontrastmittel-Computertomographie, die zusätzlich zu den herkömmlichen Schnittbildern auch Informationen über dynamische Vorgänge in Geweben liefert. In der vorliegenden Arbeit wurden in diesem Sinne die Eigenschaften häufiger Pankreaspathologien mit der VPCT untersucht und u.a. deren Unterschiede zum gesunden Pankreasgewebe dargestellt.

1.2 Ausgewählte Erkrankungen des Pankreas

Im Folgenden werden die in der vorliegenden Arbeit mittels VPCT untersuchten Pathologien des Pankreas sowie deren Morphologie in der CT kurz dargestellt.

1.2.1 Tumoröse Pankreasläsionen

Das Adenokarzinom des Pankreas ist der häufigste maligne Pankreastumor und der dritthäufigste Tumor des Gastrointestinaltrakts. Histologisch handelt es sich in aller Regel um ein duktales Adenokarzinom. Meist tritt der Tumor im Pankreaskopf auf. In der CT zeigt er sich in der Regel als hypodenser Tumor im Vergleich zum umgebenden Gewebe, der histopathologisch eine schlechte Durchblutung zeigt². Dadurch bedingt ist die eingeschränkte Wirksamkeit der systemischen Chemotherapien. Zudem stellen sich bis zu 11% aller Pankreaskarzinome in der CT isodens dar³. In diesen Fällen sind sekundäre Veränderungen wie Gangaufstau und Veränderungen der Organkontur die einzigen diagnostischen Hinweise in der konventionellen Bildgebung.

Das Azinuszellkarzinom des Pankreas kann sowohl als eigenständige Entität auf Grund seines Ursprungs aus den Azinuszellen betrachten werden, als auch als seltene Variante des duktales Adenokarzinoms des Pankreas⁴. Insgesamt stellt das Azinuszellkarzinom mit circa 1% aller Karzinome des exokrinen Pankreas eine seltene Erkrankung dar⁵. In der konventionellen kontrastmittelgehobenen CT zeigen sich die Tumoren hypodens bis isodens.

Knapp 2% aller pankreatischen Neoplasien gehören zur Gruppe der Pankreatischen Endokrinen Neoplasien (PENs). Im Jahr 2010 wurde diese recht heterogene Gruppe an Tumoren anhand ihrer Tumorbilologie, bzw. Funktionalität nach den Kriterien Mitoserate und Ki-67^b-Proliferation durch die WHO klassifiziert. Diese Klassifikation beinhaltet drei Gruppen: gut differenzierte neuroendokrine Tumoren (G1), weniger gut differenzierte neuroendokrine Tumoren (G2) und schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome (G3) sowie gemischte adenoneuroendokrine Karzinome⁶. Gut differenzierte G1 Tumoren zeigen dabei ein wenig aggressives Verhalten und eine gute Prognose. Schlecht differenzierte G3 Karzinome verhalten sich

hingegen aggressiv und haben eine schlechtere Prognose⁷.

Klinisch lassen sich PENSs auch nach ihrer Hormonsekretion in funktionell aktive (ca. 40%) und nicht-funktionell aktive Tumoren einteilen⁸. Funktionelle Tumoren werden in der Regel auf Grund ihrer typischen Symptome früher erkannt als nicht-funktionelle Tumoren. Die beiden häufigsten funktionell aktiven Tumoren sind Insulinome und Gastrinome.

PENSs werden auch anhand ihrer Größe eingeteilt. Bis zu einer Größe von 0,5cm werden PENSs als Mikroadenome definiert⁹. Ihre Prävalenz wird mit bis zu 10% angegeben⁹. Diese Tumoren sind in der Regel asymptomatisch und zeigen keinen Größenprogress. Tumoren über 0,5cm Größe bergen jedoch prinzipiell das Risiko einer malignen Entartung⁹.

CT-morphologisch zeigen sich PENSs typischerweise hyperdens in der arteriellen und meistens auch in der portalvenösen Phase im Vergleich zu normalem Pankreasgewebe. Im Falle einer größeren Läsion oder eines zystischen Erscheinungsbildes zeigt sich oft auch nur ein hypervaskularisierter Randsaum. Diese beschriebenen Charakteristika sind in hohem Maße abhängig vom histologischen Grading der PENSs¹⁰. Niedrig maligne oder benigne Tumoren wachsen dabei eher verdrängend, höhergradige Tumoren wachsen eher infiltrativ. Einzelne Tumoren können auch ein rein zystisches Erscheinungsbild aufweisen. Diese Läsionen lassen sich CT-morphologisch nicht sicher von anderen zystischen Pankreasläsionen unterscheiden. Im Falle einer gesteigerten Perfusion im Randbereich kann diese im konventionellen CT phasenbedingt verpasst werden.

Unter dem Oberbegriff zystische Tumoren des Pankreas wird eine heterogene Gruppe von unterschiedlichen zystischen Neoplasien des Pankreas zusammengefasst. Durch die immer häufigere Anwendung bildgebender Verfahren werden sie zunehmend häufiger diagnostiziert. So liegt ihre Inzidenz bei 70-Jährigen laut aktueller Studienlage bei bis zu 10 %¹¹.

Bei zystischen Läsionen des Pankreas sind nicht-muzinöse (seröses Zystadenom) von muzinösen Neoplasien (MZN und IPMN) zu unterscheiden. Unter den nicht-muzinösen zystischen Läsionen des Pankreas sind die i.d.R. benignen serösen Zystadenome, bzw. deren Unterart, die serösen

mikrozystischen Adenome am häufigsten. Sie bestehen morphologisch aus mehreren Zysten, die eine zentrale Narbe umgeben¹², die Verkalkungen enthalten kann. Charakteristisch für die serösen Zystadenome ist, dass der Rand der Läsionen in der CT keine Kontrastmittelanhebung (Enhancement) zeigt¹³. Eine wichtigere Rolle in der Bildgebung spielen deshalb die T2-gewichteten MRT-Sequenzen, die eine gute Auflösung der Septen ermöglichen. Bei den muzinösen zystischen Pankreastumoren sind die muzinös zystischen Neoplasien (MZN) und die intraduktalen papillären muzinösen Neoplasien (IPMN) am wichtigsten.

Muzinöse zystische Neoplasien (MZN) bestehen aus multilokulären größeren Zysten, die hauptsächlich im Pankreasschwanz gelegen sind und prämenopausale Frauen betreffen. Die Läsionen sind rundlich, ohne lobulierten Aspekt, mit möglichen, sehr feinen Septen. Solide murale Tumorknoten, Zystengröße >6cm sowie Verkalkungen gelten als Malignitätszeichen¹³.

Intraduktale papilläre muzinöse Neoplasien (IPMN) sind zystische Tumoren, die im Haupt- oder einem Nebengang des Pankreas wachsen¹⁴. Ihnen gemeinsam ist die papilläre Differenzierung mit muzinöser Sekretion. Die IPMN vom Hauptgang-Typ (Main-Duct-IPMN, MD-IPMN) zeigt sich als eine diffuse Erweiterung des Ductus pancreaticus (>1cm) mit Ausbildung von zystischen Formationen. In der Läsion finden sich manchmal solide, noduläre Verdichtungen. Die IPMN des Hauptgangs besitzen ein hohes malignes Potenzial und gelten als Vorläufer eines duktales Pankreaskarzinoms¹⁵. Die IPMN vom Seitenast-Typ (Branch-duct-IPMN, BD-IPMN) besteht im Allgemeinen aus gruppierten kleinen Zysten von ca. 1-2cm Durchmesser. Periphere zystische Läsionen können multilokuläre sein, bestehen jedoch aus einer gut abgrenzbaren Hauptzyste mit enthaltenen nodulären Veränderungen.

Das Pankreas stellt für Malignome einen eher seltenen Metastasierungsort dar. Insgesamt machen Metastasen anderer Primärtumoren nur ca. 5% aller Raumforderungen im Pankreas aus¹⁶. Dabei stellt das Nierenzell-Karzinom mit bis zu 50% den häufigsten Primarius dar¹⁷, gefolgt vom malignen Melanom und Lungenkarzinomen. Histologisch ähneln Metastasen im Pankreas ihrem Primarius.

1.2.2 Entzündliche Erkrankungen des Pankreas

Unter einer akuten Pankreatitis versteht man einen akut, inflammatorischen Entzündungsprozess der Bauchspeicheldrüse. Das Ausmaß dieses inflammatorischen Prozesses ist dabei sehr variabel und kann weit über das Ursprungsorgan hinaus in angrenzendes Gewebe und Organe reichen¹⁸. Bedingt durch verschiedene Auslöser kommt es initial zunächst immer zu einem Ödem des Organs, das zu einer Schädigung, vor allem der Azinuszellen, führt. Im Folgenden werden Pankreasenzyme wie Trypsin, Chymotrypsin, Elastase und Lipase freigesetzt, die zu Organnekrosen, Blutungen, Fettgewebnekrosen und Ödemen führen. Anhand des Schweregrades unterscheidet man zwischen akut interstitieller (ödematöser) Pankreatitis und akut nekrotisierender Pankreatitis mit Teil- oder Totalnekrose des Parenchyms. Die Bildgebung soll dabei als wichtiges Hilfsmittel die laborchemische und klinische Diagnose bestätigen, sowie mögliche Komplikationen wie beispielsweise Pseudoaneurysmen, eine Milzvenenthrombose oder die Superinfektion einer ausgedehnten Gewebnekrose anzeigen.

Per Definition spricht man, im Gegensatz zur akuten Pankreatitis, von einer chronischen Pankreatitis bei wiederkehrenden Episoden von Inflammation des Pankreas mit begleitendem, strukturellem Umbau des Organs. Hierzu zählt die Entstehung von Pseudozysten, Stenosierung des Pankreasganges und des Duodenums, vaskuläre Komplikationen und die Kompression des Ductus choledochus. Weitere Komplikationen, wie Malnutrition und Entgleisungen des Blutzuckers resultieren aus dem Verlust von funktionellem Pankreasgewebe. Patienten mit chronischer Pankreatitis haben ein um Faktor 16 erhöhtes Risiko ein Pankreaskarzinom zu entwickeln¹⁹. Herausfordernd ist hier die bildgebende Diagnostik von Karzinomen in einem durch chronische Entzündung veränderten Organ.

Eine seltenere Sonderform der chronischen Pankreatitis stellt die Autoimmunpankreatitis dar. Histologisch unterscheidet man hierbei zwei verschiedenen Typen: Die Autoimmunpankreatitis vom Typ 1, die die pankreatische Manifestation des IgG4-assoziierten Syndroms darstellt und in

der Regel mit Beteiligung weitere Organsysteme einhergeht von der IgG4-negativen Typ 2 Autoimmunpankreatitis²⁰. In der CT-Bildgebung zeigt die autoimmune Pankreatitis oft eine diffuse oder fokale Vergrößerung des Organs mit einer Organkonturunschärfe („capsule-like rim“). Peripankreatisch zeigen sich feinretikuläre Dichteanhebungen, entzündliche Veränderungen des umgebenden Fettgewebes (Halo-Zeichen) und seltener Parenchymverkalkungen²¹. Das entzündete Gewebe selbst zeigt sich in allen Phasen iso- bis hypodens.

1.3 Bildgebung des Pankreas

Um im Weiteren genauer auf die Untersuchung des Pankreas mit der Volumen Perfusions-Computertomographie (VPCT) einzugehen, ist es notwendig, zunächst die in der täglichen, klinischen Routine angewendete CT, sowie ihre technischen Grundlagen, Möglichkeiten und Limitationen aufzuzeigen.

1.3.1 Computertomographie

Bei der Computertomographie werden Schnittbilder erzeugt, die auf der Schwächung von Röntgenstrahlung in Geweben basieren. Dabei rotieren eine oder mehrere Röntgenquellen mit ihrem Detektorsystem um den Patiententisch. Auf diese Weise werden Transversalschnitte generiert, die das Untersuchungsobjekt in verschiedenen Graustufen darstellen. Diese Grauwerte ergeben sich aus den verschiedenen Schwächungswerten der Röntgenstrahlung im Gewebe und werden in Werte der Hounsfield-Skala (in HE) umgerechnet. Luft erhält auf dieser Skala definitionsgemäß den Wert -1000, Wasser den Wert 0. Da das menschliche Auge nicht in der Lage ist, die circa 4000 Grauwerte, die das Gerät differenzieren kann, wahrzunehmen, nutzt man die so genannte Fensterung. Abhängig vom zu untersuchenden Gewebe (zum Beispiel Lunge oder Knochen) wählt man einen bestimmten Ausschnitt der Hounsfield-Skala und übersetzt diesen Bereich in die Menge an Graustufen, die das menschliche Auge wahrnehmen kann. Bei vielen Fragestellungen wird zur besseren Demarkierung von anatomischen Strukturen und pathologischen

Prozessen jodhaltiges Kontrastmittel venös appliziert und Bilder in der Zeit der arteriellen und venösen Passage des Kontrastmittels generiert.

1.3.1.1 Darstellung des Pankreas mittels Computertomographie

Die durchschnittliche Dichte des gesunden Pankreas wird in Nativtechnik mit circa 40 HE gemessen. Üblicherweise wird bei Fragestellungen bezüglich des Pankreas aber ein multiphasisches Untersuchungsprotokoll angewendet. Dabei werden nach einmaliger intravenöser Kontrastmittegabe mehrere Spiralen gescannt. Die erste Spirale erfolgt nach circa 20s während der sogenannten früharteriellen Phase die zum Beispiel zur Detektion von hypervaskularisierten Tumoren, wie neuroendokrine Tumoren, geeignet ist²². Die zweite Spirale oder sogenannte Pankreasphase folgt dann nach etwa 35-40s bei maximaler Kontrastierung des Pankreasparenchyms²³ (siehe Abbildung 1). Die nach dem multiphasischen Untersuchungsprotokoll dritte Spirale erfolgt in der sogenannten portalvenösen Phase nach 60-90s und dient zur Evaluation der Leber und der übrigen Organe. Nach bisher veröffentlichten Studien kann selbst mit monophasischen Protokollen mit nur einer Spirale nach ca. 65s in der Diagnostik von Pankreaskarzinomen eine hohe Sensitivität erzielt werden²⁴.

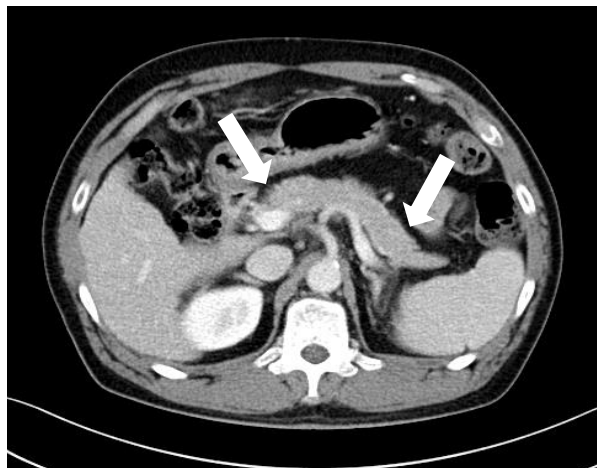


Abbildung 1: Kontrastmittelverstärkte CT in der portalvenösen Phase

Schnitt in Transversalebene durch das obere Abdomen eines 53-jährigen Patienten mit gesundem Pankreas, Pfeile weisen auf den Pankreaskopf und Pankreasschwanz

Unabhängig von den erwähnten Untersuchungsprotokollen und der Anzahl der Phasen wird die Untersuchung mittels CT aber dadurch limitiert, dass die Kreislaufzeit der Patienten individuell variiert und somit eine optimale Kontrastierung oft trotz Bolus Tracking nur schwer gelingt^{25, 26}.

1.3.1.2 Volumen Perfusions-Computertomographie

Eine Ergänzung zur konventionellen CT-Diagnostik stellt die Volumen Perfusions-Computertomographie (VPCT) dar. Sie ermöglicht die bessere Charakterisierung von Geweben durch die Erhebung der funktionellen Gewebeparameter: Blutfluss (BF), Blutvolumen (BV) und Permeabilität (PMB). Der Volumen Perfusions-Computertomographie liegt immer die Messung der Gewebedichte nach intravenöser Kontrastmittelgabe im zu scannenden Volumen zu Grunde. Hierzu wird das Gewebevolumen mehrfach hintereinander zu jeweils unterschiedlichen Zeitpunkten gescannt und so eine voxelweise Zeit-Dichte-Kurve generiert. Veränderungen der Kontrastmittelkonzentration, beziehungsweise der Dichte stehen dabei in einer linearer Beziehung zu den gemessenen Hounsfield Einheiten²⁷. Um aus den Zeit-Dichte-Kurven funktionelle Parameter zu erhalten, wurden verschiedene mathematische Modelle zu deren Analyse entwickelt. Heute werden zumeist sogenannte Zwei-Kompartiment-Modelle, wie die Patlak-Analyse oder die Dekonvolutions-Analyse angewendet.

Bei der VPCT werden die Parameter Blutfluss (BF) in der Einheit ml Blut/100g Gewebe/min, Blutvolumen (BV) in der Einheit ml Blut/100g Gewebe und Permeabilität (PMB) in der Einheit ml Blut/100g Gewebe/min ermittelt. Der BF gibt dabei den Blutfluss pro Zeit in den Gefäßen eines definierten Gewebevolumens wieder. Das BV ist die Summe des intravasalen Blutvolumens in allen Gefäßen in diesem definiertem Gewebevolumen. Die PMB beschreibt die Menge an Blutvolumen, die pro Zeiteinheit vom Intravasal- in den Extravasalraum übertritt.

1.4 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Charakteristika von verschiedenen Pankreopathologien anhand der funktionellen VPCT Parameter darzustellen und herauszuarbeiten, inwieweit einzelne Parameter bei einer Charakterisierung von Läsionen hilfreich sein können. Hierzu soll sowohl die Patlak-Analyse als auch die Dekonvolutions-Analyse an den gleichen Rohdatensätzen angewendet werden. Anschließend werden die mittels beider Modelle gewonnenen Ergebnisse miteinander verglichen. Exemplarisch wurden diese Parameter an Patienten mit Adenokarzinomen des Pankreas, pankreatischen neuroendokrinen Tumoren (PEN), zystischen Tumoren, akuten, sowie chronischen und autoimmunen Pankreatitiden gemessen und jeweils mit den Ergebnissen einer gesunden Kontrollgruppe verglichen.

2. Material und Methoden

2.1 Patienten

Die VPCT-Untersuchungen des Pankreas wurden an Patienten der Universitätsklinik für diagnostische und interventionelle Radiologie Tübingen in den Jahren 2008 bis 2014 im Zuge der klinischen Routine durchgeführt. Bei allen Patienten bestand die klinische Indikation zur CT-Bildgebung des Pankreas entweder aufgrund einer bekannten Erkrankung dieses Organs oder aufgrund des begründeten Verdachts. Die Verwendung dieses Untersuchungsmaterials für die Erhebung der hier zu Grunde liegenden Daten, wurde durch die Ethikkommission der Universität Tübingen genehmigt. Nach Aufklärung über die CT-Untersuchung mit Kontrastmittel und die zusätzlichen Scans für die VPCT-Untersuchung sowie Einholen des schriftlichen Einverständnisses wurden 140 volljährige Patienten untersucht. Darunter waren 81 Männer im durchschnittlichen Alter von 64,3 Jahren und 59 Frauen im durchschnittlichen Alter von 64,9 Jahren. Im Vorfeld von der Untersuchung ausgeschlossen wurden Patienten mit Kontraindikationen gegen eine Applikation von Kontrastmittel oder Röntgenstrahlung. Diese Kontraindikationen waren: eine bestehende Schwangerschaft, bekannte allergische Reaktion auf jodhaltige Kontrastmittel in der Vorgeschichte, ein erhöhter Serum-Kreatinin-Spiegel ($>150 \mu\text{mol/l}$) und/ oder ein unbehandelter Hyperthyreodismus.

In Abhängigkeit von ihrer Diagnose wurden diese Patienten in folgende Gruppen eingeteilt (siehe Tabelle 1): Gesundes Pankreasgewebe (41 Patienten), atrophes Pankreasgewebe (29 Patienten), Adenokarzinome des Pankreas (44 Patienten), Azinuszellkarzinome des Pankreas (2 Patienten), neuroendokrine Tumoren des Pankreas (6 Patienten), Metastasen anderer Tumoren (3 Patienten), zystische Tumoren des Pankreas (5 Patienten), akute Pankreatitis (4 Patienten), chronische Pankreatitis (2 Patienten) sowie autoimmune Pankreatitis (4 Patienten).

Bei histologischer Betrachtung der einzelnen Untersuchungsgruppen umfasst

die Gruppe der neuroendokrinen Tumoren insgesamt drei gut differenzierte neuroendokrine Karzinome (G1), zwei mäßig differenzierte neuroendokrine Karzinome (G2) und ein gutartiges Insulinom.

Histologisch setzt sich die Untersuchungsgruppe der zystischen Tumoren aus zwei Patienten mit einer IPMN, zwei Patienten mit serösen Zystadenomen und einem Patient mit multiplen Pankreaszysten zusammen.

Insgesamt wurden im Zuge dieser Arbeit die VPCTs von allen 140 Patienten nach der Patlak-Analyse ausgewertet und 88 davon noch zusätzlich nach der Dekonvolutions-Analyse. Als Grundlage für beide Auswertungsverfahren wurden die identischen Rohdaten und ROIs verwendet.

Tabelle 1: Patientenkollektiv

	n (Anzahl der Patienten) Patlak	Mittelwert Alter (in Jahren) Patlak	Standardfehler Mittelwert, Patlak	n (Anzahl der Patienten) Dekonvolution	Mittelwert Alter (in Jahren) Dekonvolution	Standardfehler Mittelwert, Dekonvolution
Gesunde Kontrollgruppe	41	62,3	11,4	21	62,0	12,1
Atrophes Pankreas	29	66,3	8,7	19	66,9	9,8
Adenokarzinom	44	66,1	9,1	24	67,2	10,1
Azinuszellkarzinom	2	69,5	7,8			
PENs	6	63,3	13,8	6	63,3	13,8
Metastasen	3	64,7	9,3	3	64,7	9,3
Zystische Tumoren	5	69,4	6,3	5	69,4	6,3
Akute Pankreatitis	4	57,0	10,4	4	57,0	10,4
Chronische Pankreatitis	2	58,0	12,7	2	58,0	12,7
Autoimmune Pankreatitis	4	64,3	13,5	4	64,3	13,5
Gesamt	140	64,6	1,3	88	64,9	1,3

Die mittels VPCT ermittelten hämodynamischen Parameter, Blutfluss (BF), Blutvolumen (BV) und Permeabilität (PMB) wurden dann mit denen einer gesunden Kontrollgruppe ohne nachweisbare Pankreaspithologie verglichen. Die gesunde Kontrollgruppe wurde aus Patienten rekrutiert, die entweder auf Grund einer anderen Tumorerkrankung eine VPCT-Untersuchung mit

Einschluss des Pankreas erhalten hatten oder auf Grund eines später nicht bestätigten, klinischen Verdachts einer Pankreopathie, diese Untersuchung erhielten.

2.2 Untersuchungsprotokoll

Alle VPCT Untersuchungen des Pankreas wurden mit einem 128-Zeilen Multislice Computertomograph (Somatom Definition AS+, Siemens Healthcare, Forchheim, Deutschland) durchgeführt.

Zu Beginn wurde jeweils ein natives low-dose Computertomogramm (NECT) des Abdomens (40mAs, 100kV, SL = 5.0mm, Kollimation 128 x 0.6mm, Rotationszeit der Röhre 0.5s, Pitch 0.6) angefertigt, um die genaue Lokalisation der Pankreopathie zu ermitteln.

Anhand der nativ-CT Bilder wurde das zu untersuchende Gewebvolumen festgelegt (insgesamt 6,9 cm in der z-Achse) in Abhängigkeit von der prominentesten Läsion innerhalb des Pankreas.

Nach Anweisung des Patienten während der Untersuchung ruhig und flach zu atmen, erfolgte die Gabe von 50ml jodhaltigem Kontrastmittel Ultravist 370 (Bayer Vital Leverkusen, Germany) mit einer Flussrate von 5ml/s über einen präcubital gelegenen venösen Zugang (18G Nadel). Nach der Kontrastmittelinjektion wurden 50ml NaCl mit 5ml/s nachgespült. Alle Applikationen erfolgten maschinell über einen Druck-Injektor (Stellant, Medtron, Saarbrücken, Germany).

10s nach der Kontrastmittelgabe erfolgte der Start der Volumen-Perfusions-CT (VPCT) des betreffenden Bereichs. Die Perfusions-Parameter wurden dabei mit folgenden Untersuchungsparametern erhoben (siehe Tabelle 2): 80kV, 100-120mAs, Kollimation 64x0.6mm mit 26 Scans des Zielvolumens bei einer gesamten Aufnahmedauer von 40s.

Auf diese Weise wurden pro Messpunkt des VPCT je eine Serie von axial geschnittenen Bildern mit einer Schichtdicke von je 3mm als Rohdaten für die Perfusions-Analyse generiert.

Die zusätzliche Strahlenbelastung durch diese Untersuchung betrug hierbei ca.

7,0mSv für normalgewichtige männliche Patienten und ca. 7,1mSv für normalgewichtige weibliche Patienten²⁸.

Anschließend erfolgte eine circa 15 minütige Pause, um in Abhängigkeit der individuellen Clearance des Patienten die Auswaschung des Kontrastmittels aus dem Gefäßsystem abzuwarten.

Nach dieser Pause wurden erneut 80ml jodhaltiges Kontrastmittel injiziert und ein konventionelles, kontrastangehobenes Abdomen-CT erstellt.

Tabelle 2: Untersuchungsprotokoll

Phase	Röhrenspannung (kV)	Röhrenstrom (mAs)	Kollimation (mm)	Schichtdicke (mm)	Delay (s)	Rotationsdauer (s)	No. Acquisition
Nativ CT	100	40	128 x 0,6	3		0,5	1
Kontrastmittelgabe: 50ml (Flussrate 5ml/s), Nachspülen mit 50ml NaCl (Flussrate 5ml/s)							
Perfusionsmessung	80	120	64 x 0,6	3	10	0,5	26
15 minütige Pause (Kontrastmittel-Auswaschung)							
Kontrastmittelgabe: 80ml (Flussrate 5ml/s), Nachspülen mit 50ml NaCl (Flussrate 5ml/s)							
Arterielle Phase	120	200	128 x 0,6	5	30	0,5	1
Venöse Phase	120	250	128 x 0,6	5	100	0,5	1

Tabelle 2 zeigt den chronologischen Ablauf der Untersuchung unter den angewendeten Untersuchungsbedingungen

2.3 Processing und Befundung

Alle akquirierten Bilddaten wurden anonymisiert und an einem externen Arbeitsplatz (Multi-Modality Workplace, Siemens – Version VE36A) mit der Software *syngo Volume Perfusion CT Body (Version1)* ausgewertet. Diese Software besitzt einen Bewegungs-Korrektur-Algorithmus um Bewegungsartefakte während der Bildaufnahme zu reduzieren. Damit lassen sich auch bei freier, flacher Atmung des Patienten qualitativ gute Bilder erzeugen. Die Software erkennt auch automatisch die Aorta und setzt dort eine Referenz-ROI (Region of Interest). Relativ zu der Referenz-ROI in der Aorta

werden dem übrigen untersuchten Gewebevolumen Dichte- bzw. Perfusionswerte zugeordnet, so dass sich in frei wählbaren Untersuchungs-ROIs im untersuchten Gewebevolumen die jeweiligen Perfusionswerte bestimmen lassen.

In der späteren Auswertung wurden manuell anhand der Bildserien eine oder mehrere ROIs in die zu untersuchende Läsion des Pankreas gelegt.

Umgebendes Weichteilgewebe und Blutgefäße wurden dabei sorgfältig ausgespart.

Die Software errechnete dann anhand der zugrunde liegenden mathematischen Modelle (Patlak-Analyse (für BF Maximum Slope-Methode) oder Dekonvolutions-Analyse) in den zu untersuchenden ROIs die Mittelwerte der hämodynamischen Parameter Blutfluss (ml/100g/min), Blutvolumen (ml/100g) und Permeabilität (ml/100g/min) und stellte diese in Farbkarten dar.

Bei beiden mathematischen Modellen wurden dabei jeweils die selben Rohdatensätze und ROIs ausgewertet.

Wie Abbildung 2 veranschaulicht, wurden bei nicht generalisierten Läsionen wie Adenokarzinome und Azinuszellkarzinome des Pankreas, PENs, zystische Tumoren und Metastasen anderer Tumoren dabei zunächst mittels einer ROI die gesamte Läsion, also Tumorzentrum und Tumorrandaerial zusammen ausgemessen (ergibt die Messwerte BF_G , BV_G und PMB_G), um die Perfusion der gesamten Läsion zu messen. Um weiter differenzieren zu können und ihre Eigenschaften weiter von gesundem Pankreasgewebe abzugrenzen, wurden jeweils eine ROI in das Zentrum der Läsion gelegt (ergibt die Werte für BF_Z , BV_Z und PMB_Z) und in das Randaerial (ergibt die Werte für BF_R , BV_R und PMB_R). Um bei den Messungen falsch-niedrige Messwerte zu vermeiden, wurden Nekrose-Areale ausgespart. Auch sekundäre Veränderungen des Pankreas wie die Organatrophie wurden untersucht. Bei entsprechenden Fällen wurde eine ROI in das atrophierte Gewebe gelegt.

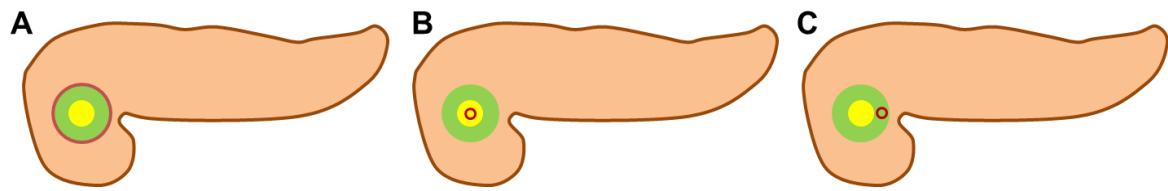


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Platzierung der ROIs bei der Untersuchung einer Pankreasläsion

Gelb = Zentrum der Läsion; Grün = Rand der Läsion; Rot umrandet = In ROI eingeschlossenes Gewebe

A Lage der ROI bei Untersuchungen der gesamten Läsion, ergibt die Messwerte BF_G , BV_G und PMB_G

B Lage der ROI bei Untersuchungen des Zentrums der Läsion, ergibt die Messwerte BF_Z , BV_Z und PMB_Z

C Lage der ROI bei Untersuchungen des Randes der Läsion, ergibt die Messwerte BF_R , BV_R und PMB_R

2.4 Messung der Perfusion mittels Zwei-Kompartiment-Modellen

In den ROIs wird bei der VPCT-Untersuchung mehrfach hintereinander die Gewebedichte nach intravenöser Kontrastmittelgabe gemessen. Die so gewonnene Zeit-Dichte-Kurve spiegelt die Veränderungen der Kontrastmittelkonzentration, beziehungsweise der Gewebedichte über die Zeit wieder und steht in einer linearer Beziehung zur gemessenen Hounsfield Einheit (HE)²⁷.

Um aus diesen voxelweisen Zeit-Dichte-Kurven funktionelle Parameter zu erhalten, wurden verschiedene mathematische Modelle zu deren Analyse entwickelt.

Diese Arbeit befasst sich mit den heute zumeist angewendeten sogenannten Zwei-Kompartiment-Modellen, der Patlak-Analyse und der Dekonvolutions-Analyse.

Diese mathematischen Modelle verwenden definierte Kompartimente als Hilfsmittel und betrachten Austauschvorgänge zwischen diesen. Dabei entsprechen diese nicht immer anatomischen Räumen. Die hier verwendeten Zwei-Kompartiment-Modelle Patlak-Analyse und Dekonvolutions-Analyse

definieren beide die zwei Kompartimente Intravasal- und Extravasalraum. Einfachere Ein-Kompartiment-Modelle, wie zum Beispiel das Maximum Slope-Methode, betrachten nach Kontrastmittelinjektion in ein Kompartiment die gemessene Dichte in HE in diesem über die Zeit. Anhand der so gewonnenen Zeit-Dichte-Kurve wird die maximale Steigung, also Zunahme der Kontrastmittel bedingten Gewebedichte (Maximum Slope of Tissue) ermittelt und in Relation zum maximalen arteriellen Enhancement (größte gemessene Kontrastmittel bedingte Dichtezunahme im arteriellen Gefäß) gesetzt^{10,29}. So wird mit folgender Formel die Perfusion bzw. der BF ermittelt^{10,29}:

$$\text{Perfusion} = \frac{\text{Maximum Slope Tissue}}{\text{Maximum Arterial Enhancement}}$$

Im Vergleich zu komplexeren Zwei-Kompartiment-Modellen kann hier die Scanzeit recht kurz gehalten werden (circa 10s bei Abdomen-Untersuchungen). Ein Nachteil der Ein-Kompartiment-Modelle ist jedoch die hohe Rauschanfälligkeit und die Gefahr, die Messung des maximalen arteriellen Enhancements zu verpassen.

Häufiger werden deshalb inzwischen zwei Kompartimente berücksichtigende Modelle angewendet, wie die hier beschriebenen und genutzten: Patlak-Analyse und Dekonvolutions-Analyse. Sie tragen dem Kontrastmittelaustausch zwischen den beiden Kompartimenten Extra- und Intravasalraum Rechnung und können deshalb zusätzlich zum mittels Maximum Slope-Methode ermittelten BF auch das BV (in ml/100g) und die PMB (in ml/100g/min) in einem bestimmten Gewebevolumen berechnen. Abbildung 3 zeigt beispielhaft das Ergebnis einer VPCT-Untersuchung des Pankreas mit Hilfe der Patlak-Analyse.

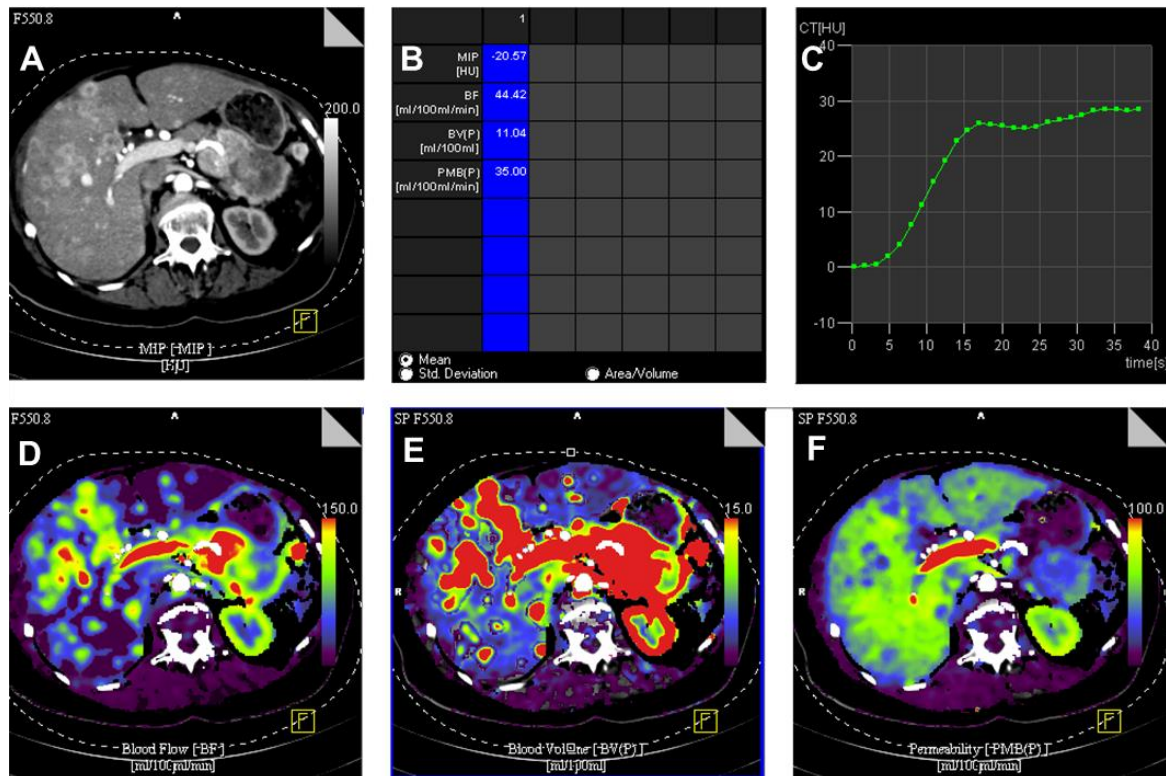


Abbildung 3: Ergebnis der VPCT-Untersuchung des Pankreas nach dem Processing der Rohdaten und Untersuchung der ROI (nach Patlak-Analyse)

A Konventioneller CT-Schnitt in Transversalebene durch das obere Abdomen einer 69-jährigen Patientin mit histologisch gesichertem gut differenziertem neuroendokrinen Karzinom im Pankreasschwanz;

B gemessene Mittelwerte für die Perfusion in der ROI;

C Zeit-Dichte-Kurve der ROI;

D Entsprechende farbkodierte Perfusionskarte für den BF;

E Farbkodierte Perfusionskarte für das BV;

F Farbkodierte Perfusionskarte für die PMB;

2.4.1 Patlak-Analyse

Die für die Patlak-Analyse genutzte Software (siehe 2.3) verwendet zur Bestimmung des BF die Maximum Slope-Methode. Da die verwendete Software bei der Auswertung nur zwischen den Pfaden Patlak- oder Dekonvolutions-Analyse unterscheidet, wird bei den in dieser Arbeit insoweit mit der Patlak-Analyse gewonnenen Werten nicht mehr darauf hingewiesen, dass zwar der Pfad der Patlak-Analyse verwendet wurde, dabei aber lediglich BV und PMB nach der eigentlichen Patlak-Analyse ermittelt wurden. Nachfolgend wird in

dieser Arbeit bei allen auf dem Pfad der Patlak-Analyse gewonnenen Werten für alle drei Parameter (BF, BV und PMB) einheitlich von „Patlak-Werten“ gesprochen.

Mit Hilfe der CT wird die Kontrastmittelkonzentration (Dichte in HE) im Blut $b(t)$ und im Gewebe $c(t)$ zum Zeitpunkt t nach Beginn der Kontrastmittelinjektion gemessen. Die Terme $b(t)$ und $c(t)$ für die der Patlak-Analyse zu Grunde

liegende Formel benötigt: $c(t) = K \cdot \int_0^t b(t)dt + FVV \cdot b(t)$

K steht dabei für die Austauschkonstante K_{trans} zwischen Extra- und Intravasalraum oder die Permeabilität. FVV steht für Fractional vascular volume und entspricht dem Blutvolumen.

Durch die Division der Formel durch $b(t)$ erhält man folgende Rechenformel:

$$\frac{c(t)}{b(t)} = K \cdot \frac{\int_0^t b(t)dt}{b(t)} + FVV$$

Überträgt man diese Formel auf die Geradengleichung $y = m \cdot x + c$

($y \rightarrow \frac{c(t)}{b(t)}$, $m \rightarrow K$, $x = \frac{\int_0^t b(t)dt}{b(t)}$, $c \rightarrow FVV$), so erhält man als Graph einen

sogenannten Patlak Plot (siehe Abbildung 4).

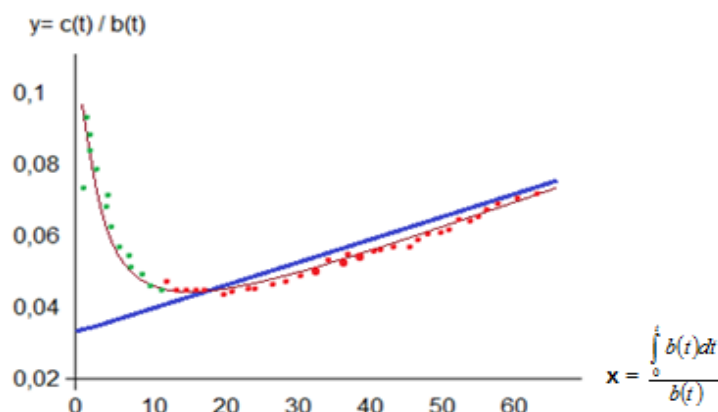


Abbildung 4: Patlak Plot

Laut der Formel $y = m \cdot x + c$ entspricht die Steigung der Geraden m der Permeabilität und der y -Achsenabschnitt c dem Blutvolumen.

2.4.2 Dekonvolutions-Analyse

Bei der Berechnung der Perfusion nach der Dekonvolutions-Analyse kann für das Anfluten des Kontrastmittles in den Kapillaren des Gewebes folgender Zusammenhang angenommen werden: $BF \cdot Ca(t)$ ³⁰

BF entspricht dabei der Perfusion, bzw. dem Blutfluss und $Ca(t)$ der arteriellen Kontrastmittelkonzentration zur Zeit t .

Unter der Annahme, dass sich nun die Menge an Kontrastmittel im kapillären Netzwerk des Gewebes linear zur arteriellen Kontrastmittelkonzentration verhält und der Blutfluss für die Zeit t im Gewebe konstant bleibt, so erhält man nach der Dekonvolutions-Analyse folgende Gleichung:

$$Q(t) = BF \cdot Ca(t) * R(t)$$
³⁰

$Q(t)$ steht dabei für die Kontrastmittelkonzentration im untersuchten Gewebe zum Zeitpunkt (t) und wird wie $Ca(t)$ anhand der Dichte in HE mit der CT gemessen.

* steht für den Dekonvolutions-Operator und ist Teil dieses mathematischen Modells. Für $Q(t)$ wird angenommen, dass die Kontrastmittelkonzentration abhängig von der Zeit t im Gewebe gemessen wird, so dass man für die Gewebekonzentration eine sogenannte tissue residue function ($Q(t) = BF \cdot Ca(t) * R(t)$) erhält³⁰, die zunächst die Zu- und bei fortgeschrittenem t die Abnahme der Kontrastmittelkonzentration wiedergibt.

Die Dekonvolutions-Analyse nimmt nun an, dass die Kontrastmittelmenge instantan, also sofort zum Zeitpunkt $t=0$ im Gewebe vorliegt. So wird aus der tissue residue function $Q(t)$ die impulse residue function $R(t)$ ³⁰ (siehe Abbildung 5).

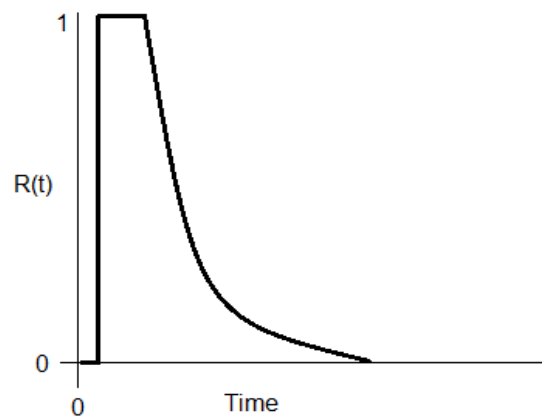


Abbildung 5: Impulse residue function $R(t)$ nach der Dekonvolutions-Analyse

Aus den durch die CT-Messung von $Q(t)$ und $C_a(t)$ erhaltenen Zeit-Dichte-Kurven, erhält man nun durch die mathematische Transformation der Dekonvolution die Formel $BF \cdot R(t)$ ³⁰. Die Fläche unter dieser so ermittelten Kurve entspricht dem Blutvolumen BV.

2.4.3 Patlak-Analyse versus Dekonvolutions-Analyse

Beide Analyse-Modelle finden ihren praktischen Einsatz und werden je nach Hersteller des Computertomographen, bzw. der Software angeboten. Beiden Modellen gemeinsam ist ihre geringe Störanfälligkeit im Vergleich zu Ein-Kompartiment-Modellen. Ein gemeinsamer Nachteil im Vergleich zu Ein-Kompartiment Modellen ist die längere Akquisitionszeit (bei Abdomen Untersuchungen circa 40-60s) und der insgesamt größere Bedarf an zu akquirierendem Bildmaterial. Inwiefern sich beide Modelle hier bei den praktisch gemessenen Parametern Blutfluss, Blutvolumen und Permeabilität unterscheiden, soll im Folgenden untersucht werden.

2.5 Statistische Analyse

Die statistischen Untersuchungen wurden in gleicher Weise sowohl für die mit der Patlak-Analyse als auch für die mit der Dekonvolutions-Analyse gewonnenen Daten durchgeführt.

Diese Untersuchungen erfolgten mithilfe der Software JMP 11 (SAS Institute Inc.).

Zunächst wurden die Ergebnisse jeder Untersuchungsgruppe auf ihre Normalverteilung hin untersucht. Dafür wurde für die Parameter Blutfluss, Blutvolumen und Permeabilität aller histologischen Gruppen der Shapiro-Wilk-W-Test angewendet. Dieser zeigte eine hinreichende Normalverteilung aller Messwerte aller Gruppen anhand der Teststatistik W an, die für alle untersuchten Gruppen größer war als der kritische Wert W_{kritisch} .

Dann wurden für alle Ergebnisse die Mittelwerte und Standardabweichungen gebildet.

Die anschließende qualitative Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Dunnett-Tests durch Erhebung des p-Wertes. Dieser Test zur Untersuchung auf signifikante Unterschiede wurde gewählt, da es sich bei diesen Daten um mehr als zwei voneinander unabhängige, normalverteilte Daten handelte³¹. Bei der Überprüfung signifikanter Unterschiede zwischen den Mittelwerten, wurden die Werte mit den Ergebnissen der gesunden Kontrollgruppe verglichen. Bei einem Konfidenzquantil Alpha von 0,05 zeigten p-Werte $<0,05$ einen signifikanten Unterschied zur gesunden Kontrollgruppe an.

Auf diese Weise wurden auch Unterschiede innerhalb einzelner Läsionen (Lage der ROIs im Tumorzentrum oder Tumorrand) untersucht und mit der gesunden Kontrollgruppe verglichen.

Zur Vergleichbarkeit der beiden Analyseverfahren wurden aus den Daten für BF_G , BV_G und PMB_G zusätzlich noch jeweils Bland-Altman-Diagramme erstellt. Hierzu wurden für jedes Wertepaar, bestehend aus dem jeweiligen mit der Patlak- bzw. der Dekonvolutions-Analyse gewonnenen Messwert, sowohl der Mittelwert (Abszissenwert) als auch die Differenz (Ordinatenwert) gebildet. Die so aus Mittelwert und Differenz gebildeten Punkte wurden in ein kartesisches Koordinatensystem als Punktwolke eingetragen.

Zur besseren Veranschaulichung wurden in den Bland-Altman-Diagrammen jeweils noch die Mittelwertgeraden aller Mittelwerte und aller Differenzen der jeweiligen Wertepaare sowie die Standardabweichungen des Mittelwertes der Differenz (Mittelwert der Differenz $+1,96$ und $-1,96$) eingetragen.

3. Ergebnisse

3.1 Auswertung der untersuchten Pathologien mit der Patlak-Analyse

3.1.1 Gesunde Kontrollgruppe (Patlak)

Bei den 41 Patienten der gesunden Kontrollgruppe wurden je eine ROI im Pankreaskopf und eine ROI im Pankreasschwanz ausgewertet. Dabei ergaben sich für das gesunde Pankreas die in Tabelle 3 dargestellten Messwerte (Mittelwerte und deren Standardabweichungen).

Tabelle 3: Mittelwerte und Standardabweichungen für Blutfluss, Blutvolumen und Permeabilität gemessen im Pankreaskopf und Pankreasschwanz (Patlak)

	Anzahl der ROIs	Mittelwerte und Standardabweichungen BF (ml/100g/min)	Mittelwerte und Standardabweichungen BV (ml/100g)	Mittelwerte und Standardabweichungen PMB (ml/100g/min)
Pankreaskopf	41	75,1 ± 22,8	18,1 ± 13,1	35,4 ± 15,0
Pankreasschwanz	41	74,5 ± 24,3	24,5 ± 11,0	33,6 ± 22,7
Referenzwerte gesundes Pankreas	82	74,8 ± 21,9	21,6 ± 12,3	34,6 ± 19,4

Die in den beiden Pankreasbereichen der gesunden Kontrollgruppe gemessenen Mittelwerte und Standardabweichungen zeigten keine wesentlichen Differenzen und signifikanten Unterschiede der Mittelwerte nach dem durchgeführten Student-t-Test. Kopf und Schwanz des gesunden Organs waren vergleichbar durchblutet. Im Folgenden werden deshalb für die Patlak-Analysen als Referenzwerte für das gesunde Pankreas (Kontrollgruppe) die Mittelwerte und Standardabweichungen gemittelt über alle 82 ROIs verwendet mit: Blutfluss 74,8±21,9 ml/100g/min, Blutvolumen 21,6±12,3 ml/100g und Permeabilität 34,6±19,4 ml/100g/min.

3.1.2 Funktionelle Parameter von Pathologien nach der Patlak-Analyse

Zur Charakterisierung tumoröser und entzündlicher Pathologien wurden in einem ersten Schritt mit den ROIs die Läsionen in ihrer Gesamtheit erfasst. Somit ergaben sich Blutfluss_G (BF_G), Blutvolumen_G (BV_G) und Permeabilität_G (PMB_G). Für alle Untersuchungsgruppen wurden Mittelwerte und Standardabweichungen gebildet. Anschließend wurden die Mittelwerte der normalverteilten Daten auf signifikante Unterschiede im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe hin untersucht. P-Werte kleiner als das Konfidenzquantil Alpha 0,05 zeigten signifikante Unterschiede der Mittelwerte an.

3.1.2.1 Blutfluss_G (Patlak)

Tabelle 4: Mittelwerte und Standardabweichungen für BF_G (Patlak)

	n (Anzahl der Patienten)	BF _G (ml/100g/min)	p-Wert
Gesundes Pankreas	41	74,8 ± 21,9	
Atrophes Pankreas	29	39,7 ± 15,9	<0,0001*
Adenokarzinom	44	34,6 ± 19,8	<0,0001*
Azinuszellkarzinom	2	36,8 ± 12,4	<0,0001*
PENs	6	81,9 ± 32,9	0,5019
Metastasen	3	48,3 ± 16,4	0,0264*
Zystische Tumoren	5	19,3 ± 17,7	<0,0001*
Akute Pankreatitis	4	66,2 ± 21,9	0,9824
Chronische Pankreatitis	2	61,6 ± 9,9	0,9668
Autoimmune Pankreatitis	4	47,9 ± 26,9	0,0928

*: p-Werte <0,05, zeigen signifikante Unterschiede zur gesunden Kontrollgruppe an

Wie in Tabelle 4 und Abbildung 6 zusammengefasst dargestellt wurde, zeigten sich nach der Patlak-Analyse, atrophes Pankreasgewebe, das Adenokarzinom und das Azinuszellkarzinom des Pankreas, Metastasen sowie zystische Tumoren signifikant schlechter perfundiert als das gesunde Pankreasgewebe der Kontrollgruppe. Für zystische Tumoren wurde der niedrigste mittlere BF_G gemessen. PENs zeigten hingegen einen wesentlich höheren mittleren BF_G im Vergleich zu gesundem Gewebe, jedoch war dieser Unterschied zur Kontrollgruppe nicht signifikant.

Die Untersuchung der verschiedenen Pankreatitiden ergab mäßig niedrigere, mittlere Werte für den BF_G im Vergleich zur Kontrollgruppe. Der BF_G , gemessen bei Patienten mit autoimmuner Pankreatitis, zeigte sich dabei am niedrigsten im Vergleich zu den Gruppen akute und chronische Pankreatitis.

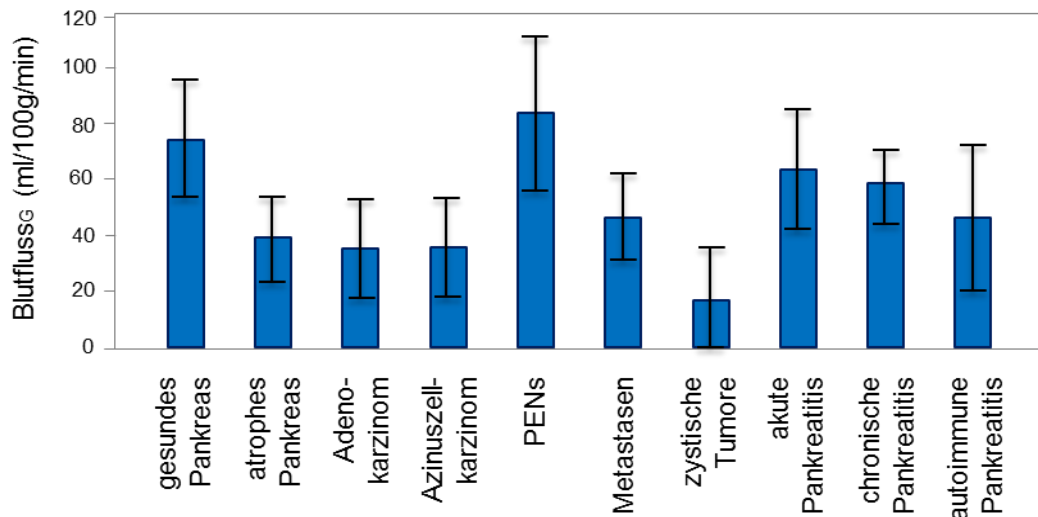


Abbildung 6: Mittelwerte und Standardabweichungen für Blutfluss_G (Patlak)

3.1.2.2 Blutvolumen_G (Patlak)

Tabelle 5: Mittelwerte und Standardabweichungen für BV_G (Patlak)

	n (Anzahl der Patienten)	BV_G (ml/100g)	p-Wert
Gesundes Pankreas	41	21,6 ± 12,3	
Atrophes Pankreas	29	10,1 ± 6,0	<0,0001*
Adenokarzinom	44	9,6 ± 6,1	<0,0001*
Azinuszellkarzinom	2	13,5 ± 12,3	<0,0001*
PENS	6	31,0 ± 22,0	0,0300*
Metastasen	3	8,6 ± 8,0	0,0213*
Zystische Tumoren	5	4,6 ± 4,7	<0,0001*
Akute Pankreatitis	4	15,8 ± 5,4	0,8895
Chronische Pankreatitis	2	5,1 ± 3,0	0,1472
Autoimmune Pankreatitis	4	9,5 ± 5,2	0,1388

*: p-Werte <0,05, zeigen signifikante Unterschiede zur gesunden Kontrollgruppe an

Wie auch bei der Untersuchung des BF_G zeigten die Untersuchungsgruppen des atrophischen Pankreasgewebes, des Adeno- und Azinuszellkarzinoms, der Metastasen und der zystischen Tumoren ein signifikant geringeres BV_G im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (siehe Tabelle 5 und Abbildung 7). Für zystische Tumoren ließ sich das niedrigste mittlere BV_G aller untersuchter Pathologien messen, für PENs hingegen ein signifikant höheres mittleres BV_G im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

Die Auswertung der verschiedenen Pankreatitiden ergab für alle Formen ein geringeres mittleres BV_G im Vergleich zu gesundem Gewebe. Diese Unterschiede zeigten sich jedoch als nicht signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe. Innerhalb der Pankreatitiden wurde dabei für die akute Pankreatitis das relativ höchste mittlere BV_G gemessen.

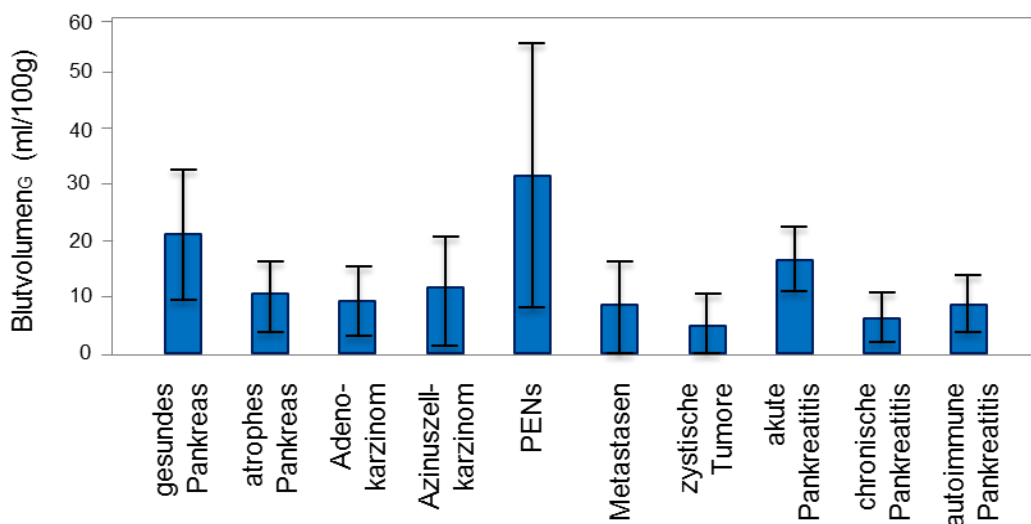


Abbildung 7: Mittelwerte und Standardabweichungen für Blutvolumen_G (Patlak)

3.1.2.3 Permeabilität_G (Patlak)

Tabelle 6: Mittelwerte und Standardabweichungen für PMB_G (Patlak)

	n (Anzahl der Patienten)	PMB _G (ml/100g/min)	p-Wert
Gesundes Pankreas	41	34,6 ± 19,4	
Atrophes Pankreas	29	29,4 ± 16,0	0,8257
Adenokarzinom	44	24,7 ± 14,2	0,0276*
Azinuszellkarzinom	2	24,5 ± 8,1	0,0298*
PENs	6	22,3 ± 18,8	0,1734
Metastasen	3	31,4 ± 7,7	0,9997
Zystische Tumoren	5	17,8 ± 16,2	0,0358*
Akute Pankreatitis	4	37,5 ± 10,0	1,0000
Chronische Pankreatitis	2	51,3 ± 5,7	0,7228
Autoimmune Pankreatitis	4	50,0 ± 29,5	0,4415

*: p-Werte <0,05, zeigen signifikante Unterschiede zur gesunden Kontrollgruppe an

Bei der Untersuchung der PMB_G (Ergebnisse siehe Tabelle 6 und Abbildung 8) zeigten sich lediglich für die Gruppen des Adeno- und des Azinuszellkarzinoms, sowie der zystischen Tumoren signifikant niedrigere Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe. Metastasen zeigten eine nur gering verminderte PMB_G im Vergleich zu gesundem Gewebe. Im Gegensatz zum BF_G und zum BV_G war die mittlere PMB_G, gemessen für die Gruppe der PENs, erniedrigt im Vergleich zur Kontrollgruppe. Lediglich die Pankreatitiden zeigten höhere gemessene Werte für die PMB_G im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die höchste mittlere PMB_G zeigte dabei die Untersuchungsgruppe mit chronischer Pankreatitis.

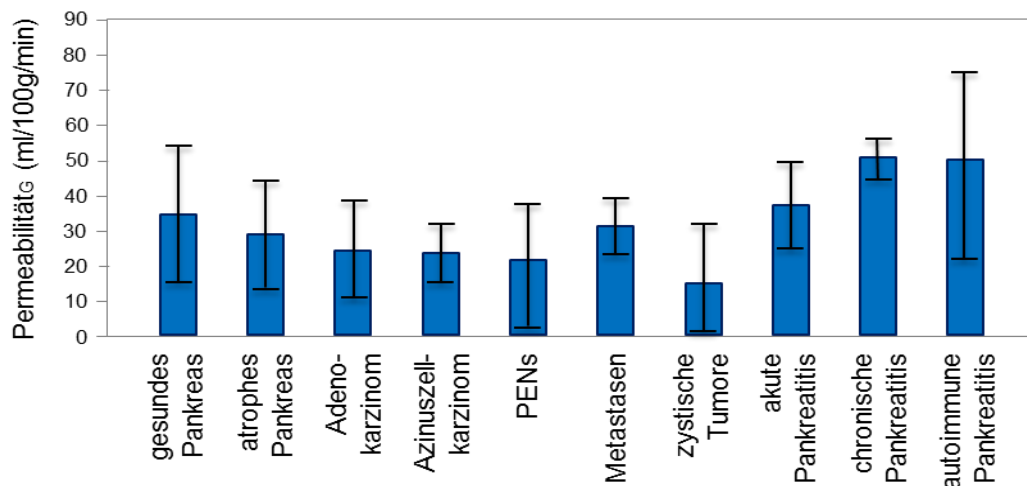


Abbildung 8: Mittelwerte und Standardabweichungen für Permeabilität_G (Patlak)

3.2 Detaillierte Auswertung einzelner Pathologien nach der Patlak-Analyse

Um die jeweiligen Tumoren des Pankreas besser zu charakterisieren, wurden die vorhandenen Bilddaten von allen Patienten mit tumorösen Läsionen zusätzlich noch detaillierter mit der Patlak-Analyse ausgewertet. Hierzu wurde jeweils eine ROI in das Zentrum der Läsion gelegt (ergibt die Perfusionswerte BF_Z, BV_Z und PMB_Z) und eine ROI in den Randbereich (ergibt die Perfusionswerte BF_R, BV_R und PMB_R). Ziel dieser detaillierten Auswertungen war es, zu untersuchen, ob und inwieweit Zentrum und Randareal dieser Pathologien im Vergleich zu gesundem Pankreasgewebe unterschiedlich perfundiert sind und welche Eigenschaften für die jeweiligen Histologien charakteristisch sind. Die gemessenen Mittelwerte für BF, BV und PMB von Tumorzentrum und Tumorrand der untersuchten Läsionen wurden dabei jeweils mit dem Dunnett-Test auf signifikante Unterschiede im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe untersucht. Vor allem beim Adenokarzinom wurde darauf geachtet, die ROIs im Zentrum nicht in nekrotische Areale zu legen, sondern in das für die Tumoren typische, desmoplastische², fibrotische Tumorzentrum. Bei zystischen Tumoren wurde jeweils eine ROI in das Zentrum der zystischen Formation gelegt und eine ROI in die nicht zu diesen Zystenformationen gehörigen Randareale.

3.2.1 Adenokarzinom (Patlak)

Tabelle 7 sowie Abbildung 9 zeigen die Perfusionswerte, die für das Tumorzentrum und den Tumorrand von Adenokarzinomen gemessen wurden.

Tabelle 7: Mittelwerte und Standardabweichungen für das Tumorzentrum und den Tumorrand des Adenokarzinoms im Vergleich zur Kontrollgruppe (Patlak)

	BF (ml/100g/min)	p-Wert	BV (ml/100g)	p-Wert	PMB (ml/100g/min)	p-Wert
Tumorzentrum	25,4 ± 13,9	<0,0001*	7,2 ± 4,0	<0,0001*	20,1 ± 10,1	<0,0001*
Tumorrand	48,3 ± 16,5	<0,0001*	13,7 ± 7,2	0,0010*	28,9 ± 13,1	0,3315
Gesundes Pankreas	74,8 ± 21,9		21,6 ± 12,3		34,6 ± 19,4	

*: p-Werte <0,05, zeigen signifikante Unterschiede zur gesunden Kontrollgruppe an

Die Auswertungen zeigten, dass das Adenokarzinom in seinem Zentrum signifikant schlechter perfundiert war als das gesunde Pankreasgewebe. Dies galt für alle drei ermittelten Perfusionsparameter BF_z , BV_z und PMB_z . Der Rand des Tumors zeigte sich ebenfalls signifikant schlechter perfundiert für BF_R und BV_R als gesundes Gewebe. Das Randgebiet des Tumors zeigte jedoch höhere Perfusionswerte für alle drei Parameter im Vergleich zum Tumorzentrum.

Abbildung 10 zeigt beispielhaft die VPCT-Untersuchung eines Adenokarzinoms des Pankreaskopfes.

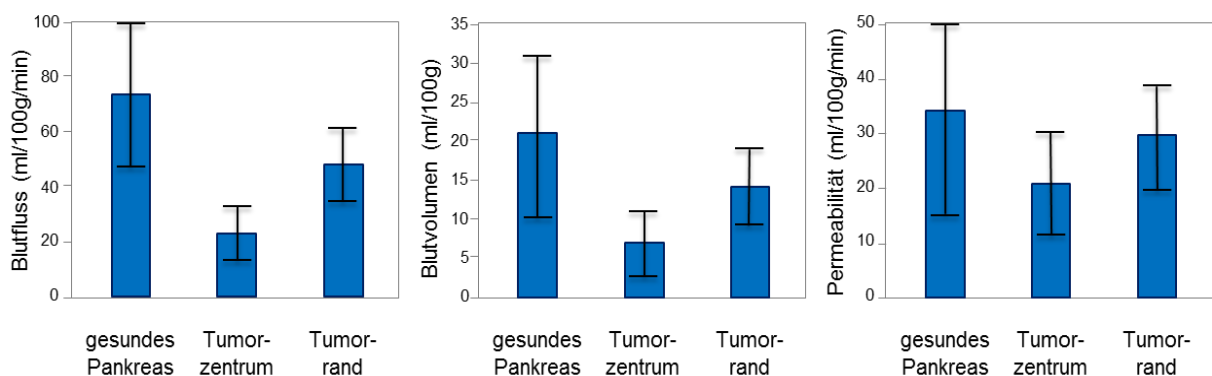


Abbildung 9: Mittelwerte und Standardabweichungen für gesundes Pankreasgewebe, Tumorzentrum und Tumorrand des Adenokarzinoms

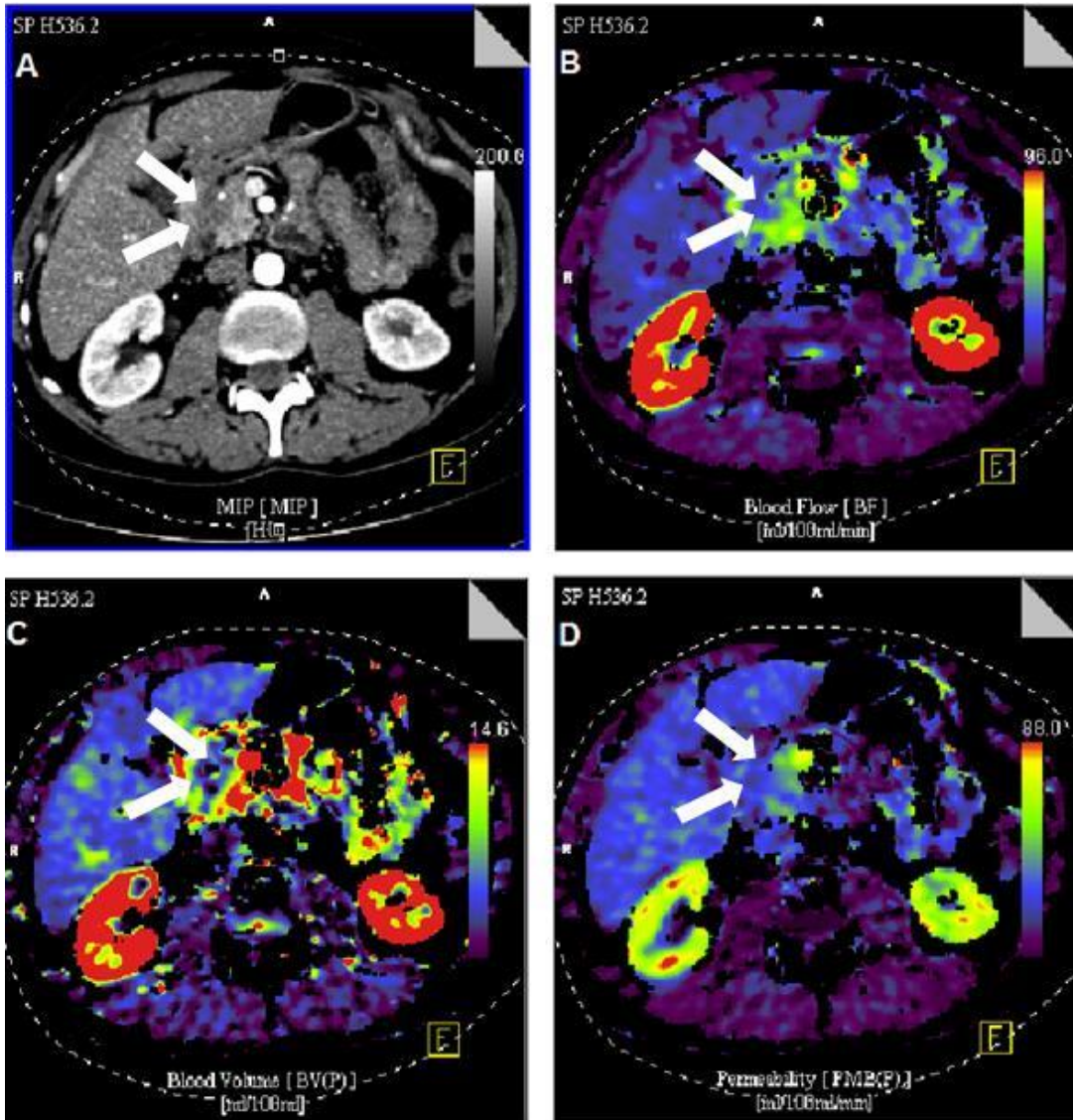


Abbildung 10: VPCT-Untersuchung eines 50-jährigen Patienten mit Adenokarzinom des Pankreaskopfes

A CT-Schnitt in Transversalebene durch den Oberbauch, Pfeile markieren das hypodense Adenokarzinom des Pankreaskopfes;

B farbodierte VPCT-Karte für Blutfluss (ml/100g/min);

C Blutvolumen (ml/100g);

D Permeabilität (ml/100g/min)

Im Tumorzentrum (siehe Pfeile) zeigt sich eine deutlich verminderte Perfusion (vor allem BF und BV).

3.2.2 Azinuszellkarzinom (Patlak)

Die entsprechenden Bilddaten der zwei Patienten mit der gesicherten Histologie eines Azinuszellkarzinoms des Pankreas wurden ebenfalls noch genauer ausgewertet. Dabei ergaben sich die in Tabelle 8 dargestellten Ergebnisse.

Tabelle 8: Mittelwerte und Standardabweichungen für das Tumorzentrum und den Tumorrand des Azinuszellkarzinoms im Vergleich zur Kontrollgruppe (Patlak)

	BF (ml/100g/min)	p-Wert	BV (ml/100g)	p-Wert	PMB (ml/100g/min)	p-Wert
Tumorzentrum	27,6 ± 9,6	0,0045*	6,3 ± 3,9	0,1244	24,2 ± 13,4	0,8012
Tumorrand	46,0 ± 5,2	<0,0001*	20,7	0,0010*	24,8 ± 4,2	0,3315
Gesundes Pankreas	74,8 ± 21,9		21,6 ± 12,3		34,6 ± 19,4	

*: p-Werte <0,05, zeigen signifikante Unterschiede zur gesunden Kontrollgruppe an

Vergleicht man die ermittelten Werte des Azinuszellkarzinoms mit denen des Adenokarzinoms, so zeigte sich eine große Ähnlichkeit beider Tumoren. Beiden gemeinsam war die niedrige Perfusion im Tumorzentrum und die übergangsartige, bessere Perfusion im Randareal des Tumors, die sich dennoch von gesundem Gewebe unterschied. Anhand der funktionellen Parameter konnte somit kein Rückschluss auf histologische Subtypen (Azinuszell- oder Adenokarzinom) gezogen werden.

3.2.3 Pankreatische endokrine Neoplasien (PENs) (Patlak)

Bei der Untersuchung der PENs wurde bei allen histologischen Untergruppen eine relativ hohe Perfusion gemessen.

Im Vergleich zum gesunden Pankreasgewebe ergaben sich für das Tumorzentrum vergleichbare und für den Tumorrand deutlich höhere Werte für BF_R und BV_R (signifikant), aber niedrigere Werte für PMB_R (Ergebnisse siehe Tabelle 9 sowie Abbildung 11).

Tabelle 9: Mittelwerte und Standardabweichungen für das Tumorzentrum und den Tumorrand von PENs im Vergleich zur Kontrollgruppe (Patlak)

	BF (ml/100g/min)	p-Wert	BV (ml/100g)	p-Wert	PMB (ml/100g/min)	p-Wert
Tumorzentrum	67,4 ± 20,6	0,7529	24,1 ± 21,4	0,9611	24,4 ± 21,2	0,4853
Tumorrand	105,0 ± 26,0	0,0044*	37,9 ± 22,2	0,0128*	20,1 ± 17,9	0,0562
Gesundes Pankreas	74,8 ± 21,9		21,6 ± 12,3		34,6 ± 19,4	

*: p-Werte <0,05, zeigen signifikante Unterschiede zur gesunden Kontrollgruppe an

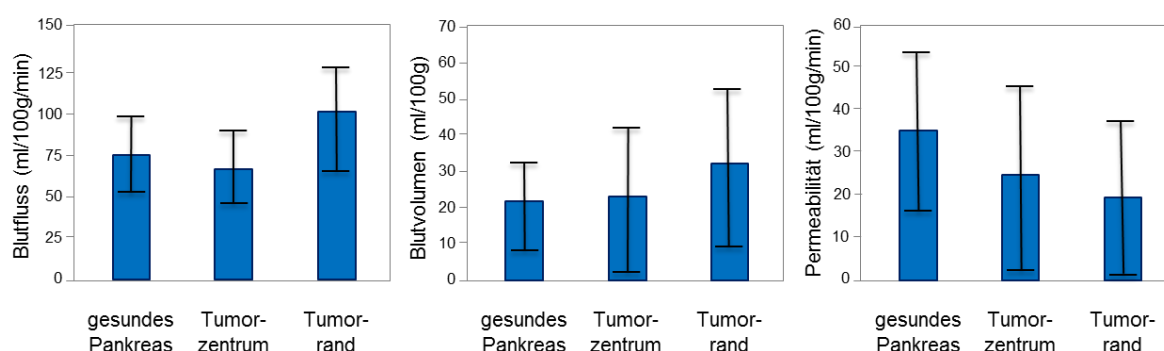


Abbildung 11: Mittelwerte und Standardabweichungen für gesundes Pankreasgewebe, Tumorzentrum und Tumorrang von PENs

3.2.3.1 Differenzierung von PENs nach ihrer Histologie

Bei Betrachtung der PENs anhand ihrer Histologie ergaben sich die in Tabelle 10 folgenden Mittelwerte für BF_G , BV_G und PMB_G für die gesamten Läsionen.

Tabelle 10: Mittelwerte und Standardabweichungen gemessen bei verschiedenen PENs (gesamte Läsion) und der Kontrollgruppe (Patlak)

	n (Anzahl der Patienten)	BF_G (ml/100g/min)	BV_G (ml/100g)	PMB_G (ml/100g/min)
G1	3	91,6 ± 31,4	29,4 ± 16,3	24,2 ± 14,9
G2	2	57,6 ± 32,0	20,6 ± 27,2	30,3 ± 22,7
Insulinom	1	101,6	56,5	0,3
Gesundes Pankreas	41	74,8 ± 21,9	21,6 ± 12,3	34,6 ± 19,4

Die Auswertungen zeigten vor allem für das Insulinom und die G1 Tumoren höhere Werte für BF_G und BV_G im Vergleich zur Kontrollgruppe. Für die PMB_G zeigten sich entgegengesetzte Verhältnisse: je schlechter die Differenzierung des Tumors umso höher war die PMB_G .

Bei Betrachtung der verschiedenen Histologien nach ihrer Perfusion im Tumorzentrum und Tumorrand im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe erhielt man die in Tabelle 11 dargestellten Mittelwerte und Standardabweichungen.

Tabelle 11: Mittelwerte und Standardabweichungen gemessen im Tumorzentrum und Tumorrand von verschiedenen PENs (Patlak)

	Insulinom n= 1	Gut differenzierter Tumor G1 n= 3	Mäßig differenzierter Tumor G2 n= 2	Gesundes Pankreas n= 41
Blutfluss_Z (ml/100g/min)	91,51	72,5 ± 4,9	38,9 ± 12,7	74,8 ± 21,9
p-Wert		0,9939	0,0512	
Blutvolumen_Z (ml/100g)	52,98	27,5 ± 18,1	4,7 ± 1,0	21,6 ± 12,3
p-Wert		0,7654	0,1912	
Permeabilität_Z (ml/100g/min)	0,55	19,7 ± 13,3	17,1 ± 17,9	34,6 ± 19,4
p-Wert		0,4042	0,8748	
Blutfluss_R (ml/100g/min)	111,65	110,7 ± 36,7	76,3 ± 38,9	74,8 ± 21,9
p-Wert		0,0164*	0,9998	
Blutvolumen_R (ml/100g)	60,0	31,4 ± 17,9	36,6 ± 34,7	21,6 ± 12,3
p-Wert		0,3733	0,19921	
Permeabilität_R (ml/100g/min)	0,11	28,8 ± 17,8	16,2 ± 14,5	34,6 ± 19,4
p-Wert		0,9213	0,4442	

n: Anzahl der Patienten;

**: p-Werte <0,05, zeigen signifikante Unterschiede zur gesunden Kontrollgruppe an*

Die höchste Perfusion (BF und BV) sowohl im Tumorzentrum als auch im Tumorrand wurde für das Insulinom gemessen. BF_Z und BF_R sowie BV_Z und BV_R waren höher im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Die PMB_Z und PMB_R waren jedoch erniedrigt im Vergleich zu gesundem Gewebe.

G1 Tumoren waren ähnlich gut perfundiert wie das Insulinom. Sie zeigten im

Vergleich zum Insulinom allerdings insgesamt niedrigere Werte für $BF_{Z/R}$ und $BV_{Z/R}$, jedoch höhere für die $PMB_{Z/R}$.

Die Untersuchung mäßig differenzierter G2 Tumoren ergab im Vergleich zu den G1 Tumoren für das Tumorzentrum noch einmal deutlich niedrigere Werte für den BF_z und das BV_z , jedoch ähnlich hohe Werte für die PMB_z . Der Tumorrand hingegen zeigte im Gegensatz zum Tumorzentrum höhere Perfusionswerte für den BF und das BV.

Die detaillierte Auswertung der PENS zeigte, dass die Perfusionswerte für BF und BV vom Insulinom über die G1 zu den G2 Tumoren abnahmen. Die PMB hingegen war bei G1 und G2 Tumoren im Vergleich zum Insulinom erhöht. Allen neuroendokrinen Tumoren gemeinsam war eine hohe Perfusion im Tumorrand (BF_R und BV_R).

Abbildung 12 zeigt die Ergebnisse einer VPCT- Untersuchung eines benignen Insulinoms des Pankreaskopfes

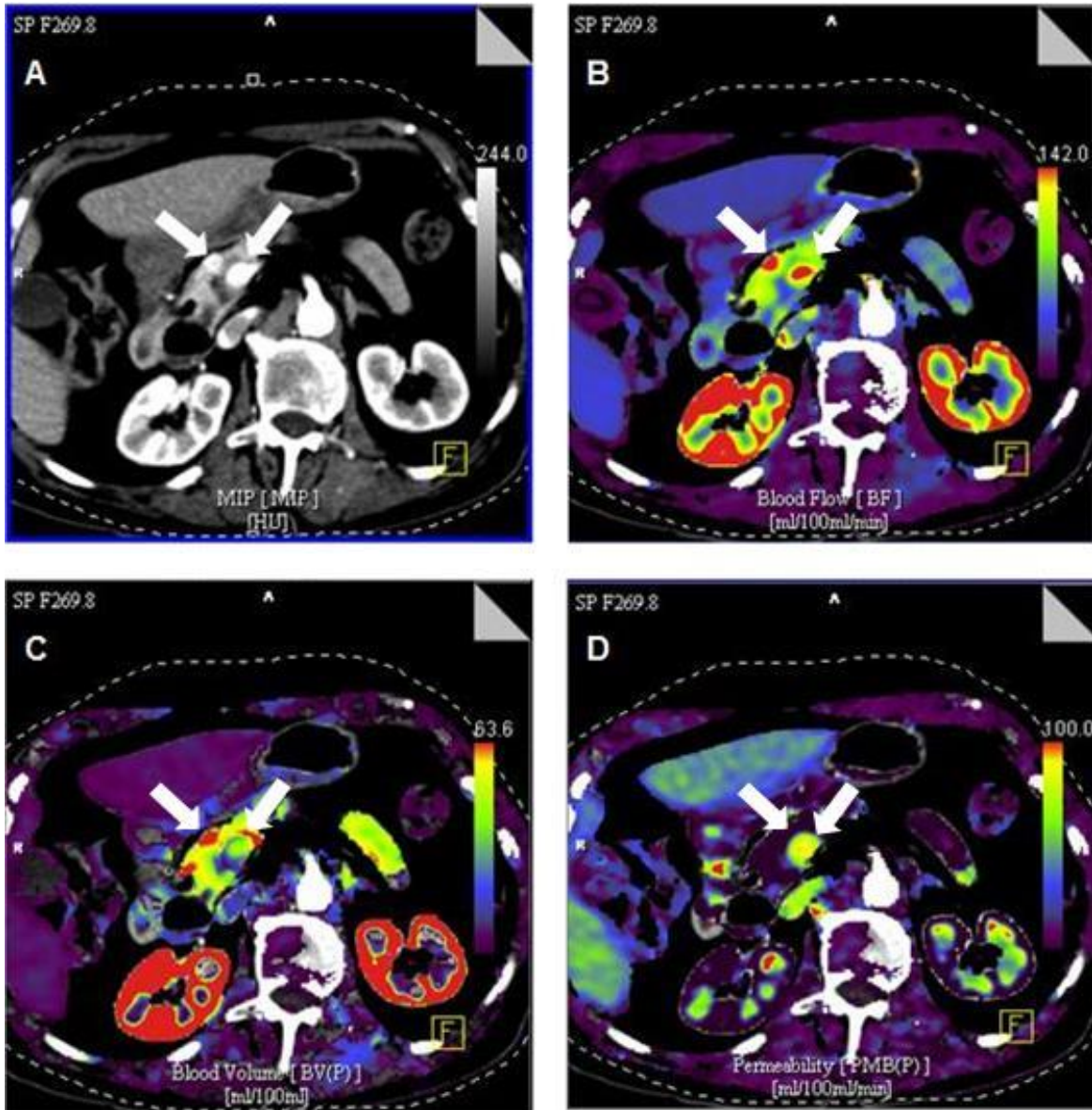


Abbildung 12: VPCT-Untersuchung einer 82-jährigen Patientin mit benignem Insulinom des Pankreaskopfes

A CT-Schnitt in Transversalebene durch den Oberbauch, Pfeile markieren das benigne Insulinom des Pankreaskopfes;

B farbkodierte VPCT-Karte für Blutfluss (ml/100g/min);

C Blutvolumen (ml/100g);

D Permeabilität (ml/100g/min)

3.2.4 Metastasen (Patlak)

Tabelle 12: Mittelwerte und Standardabweichungen für das Tumorzentrum und den Tumorrand von Metastasen im Vergleich zur Kontrollgruppe (Patlak)

	BF (ml/100g/min)	p-Wert	BV (ml/100g)	p-Wert	PMB (ml/100g/min)	p-Wert
Tumorzentrum	35,6 ± 10,1	0,0037*	4,3 ± 1,2	0,0163*	31,0 ± 4,3	0,8621
Tumorrand	61,1 ± 9,2	0,7491	12,9 ± 10,1	0,5186	31,8 ± 11,5	0,8763
Gesundes Pankreas	74,8 ± 21,9		21,6 ± 12,3		34,6 ± 19,4	

*: p-Werte <0,05, zeigen signifikante Unterschiede zur gesunden Kontrollgruppe an

Es wurden die Metastasen von Bronchialkarzinomen von drei Patienten untersucht (Ergebnisse siehe Tabelle 12 sowie Abbildung 13). In den Tumorzentren zeigten sich signifikant niedrigere Werte für BF_Z und BV_Z im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die PMB_Z war der des gesunden Gewebes ähnlich. Die Untersuchung des Tumorrands von Metastasen ergab für BF_R , BV_R und PMB_R lediglich geringfügig niedrigere Perfusionswerte im Vergleich zu gesundem Pankreasgewebe. Die Unterschiede zeigten sich als nicht signifikant. Auch bei Metastasen war, ähnlich wie bei der Untersuchungsgruppe der Adenokarzinome, eine stufenweise Abnahme der Perfusion vom Tumorrand zum Tumorzentrum erkennbar.

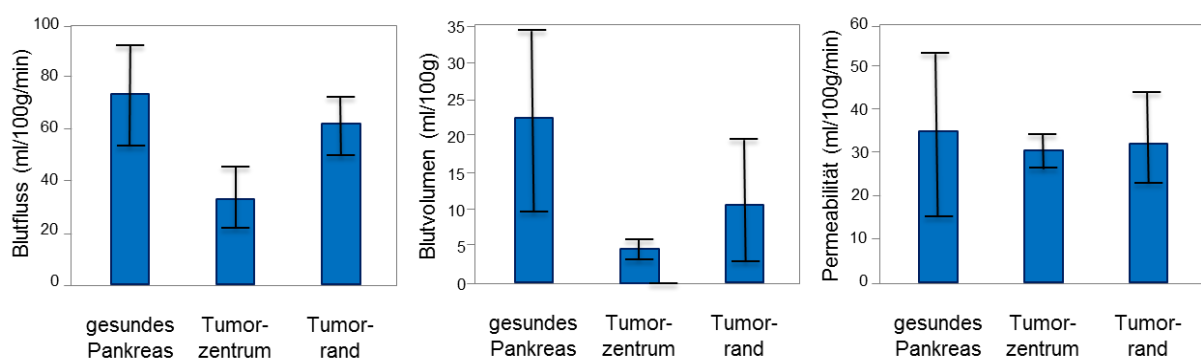


Abbildung 13: Mittelwerte und Standardabweichungen für gesundes Pankreasgewebe, Tumorzentrum und Tumorrand von Metastasen

Abbildung 14 zeigt eine VPCT-Darstellung einer Metastase eines Bronchialkarzinoms im Pankreasschwanz.

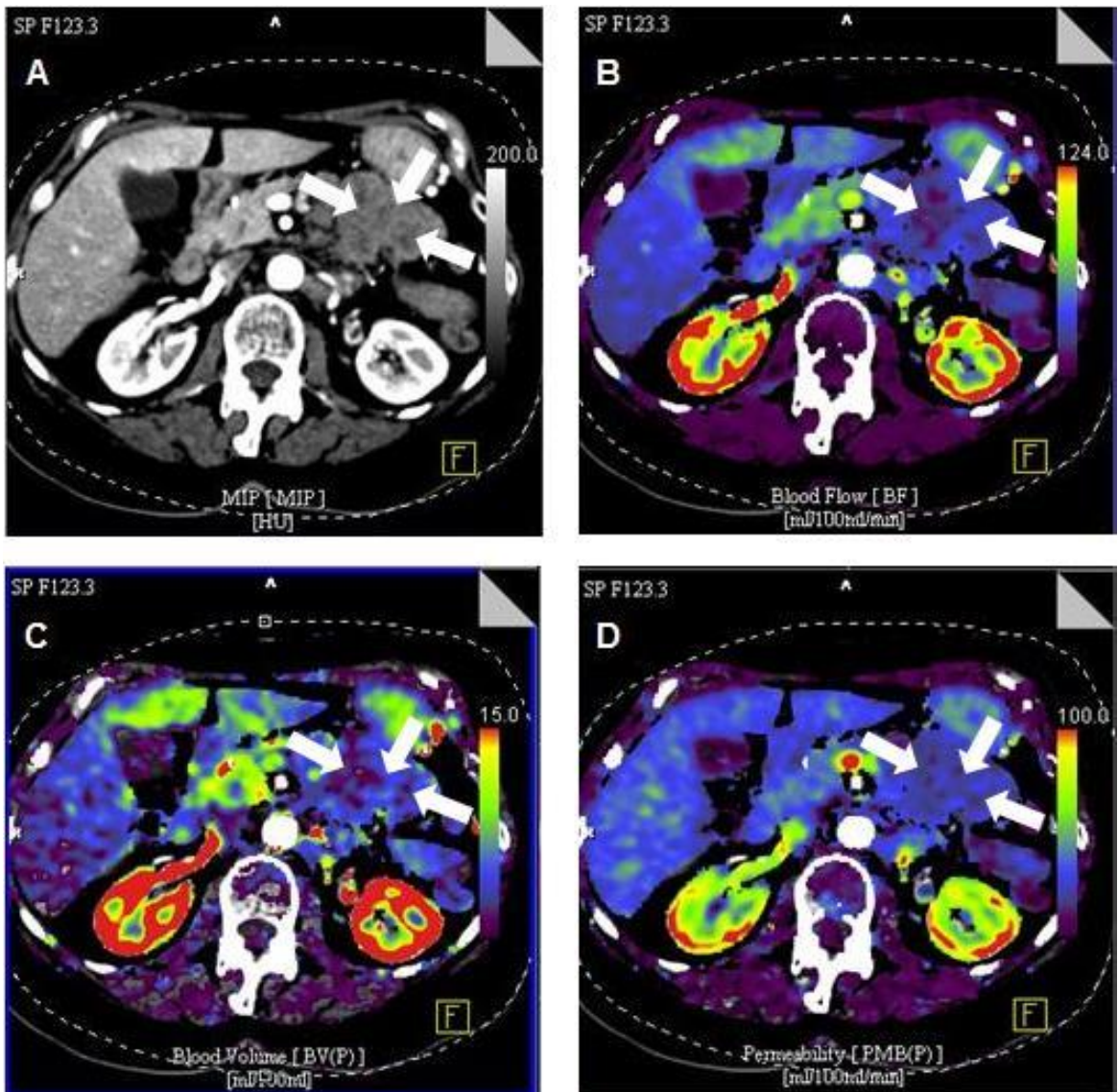


Abbildung 14: VPCT-Untersuchung einer 57-jährigen Patientin mit einer Metastase eines Bronchialkarzinoms im Pankreasschwanz

A CT-Schnitt in Transversalebene durch den Oberbauch, Pfeile markieren die Metastase des Bronchialkarzinoms im Pankreasschwanz;

B farbkodierte VPCT-Karte für Blutfluss (ml/100g/min);

C Blutvolumen (ml/100g);

D Permeabilität (ml/100g/min)

3.2.5 Zystische Tumoren (Patlak)

Diese heterogene Gruppe zeigte die niedrigste Perfusion aller untersuchten Pathologien im Tumorrand als auch im Tumorzentrum.

Tabelle 13: Mittelwerte und Standardabweichungen für das Tumorzentrum und den Tumorrand von zystischen Tumoren im Vergleich zur Kontrollgruppe (Patlak)

	BF (ml/100g/min)	p-Wert	BV (ml/100g)	p-Wert	PMB (ml/100g/min)	p-Wert
Tumorzentrum	6,7 ± 9,7	<0,00001*	3,6 ± 3,5	0,0007*	8,2 ± 9,9	0,0069*
Tumorrand	31,8 ± 14,7	<0,0001*	5,6 ± 5,9	0,0027*	27,4 ± 16,2	0,6857
Gesundes Pankreas	74,8 ± 21,9		21,6 ± 12,3		34,6 ± 19,4	

*: p-Werte <0,05, zeigen signifikante Unterschiede zur gesunden Kontrollgruppe an

Bei der Auswertung der ROIs (siehe Tabelle 13 und Abbildung 15), die ins Zentrum der zystischen Formationen gelegt wurden, zeigten sich alle drei Perfusionswerte BF_Z , BV_Z und PMB_Z signifikant erniedrigt im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die ermittelten Werte ließen darauf schließen, dass die zystischen Formationen in ihrem Zentrum nicht perfundiert sind.

Die ROIs, die in die Randareale der zystischen Formationen, bzw. in den Bereich der bindegewebigen Septen zwischen den Zysten gelegt wurden, ergaben ebenfalls im Vergleich zu gesundem Gewebe signifikant niedrigere Werte für BF_R und BV_R . Die PMB_R war ebenfalls niedriger als die PMB der Kontrollgruppe.

Insgesamt waren auch die Randareale schlechter perfundiert als gesundes Gewebe, jedoch deutlich besser als das Zystenzentrum.

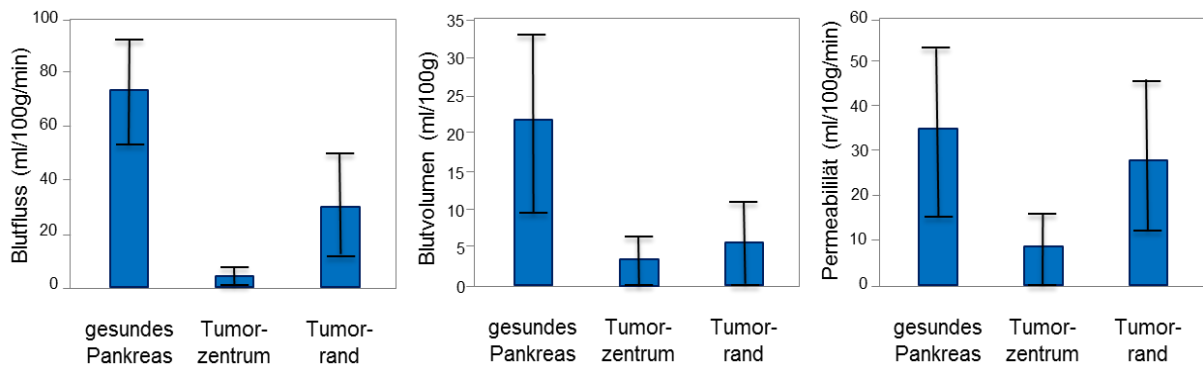


Abbildung 15: Mittelwerte und Standardabweichungen für gesundes Pankreasgewebe, Tumorzentrum und Tumorrand von zystischen Tumoren

3.2.5.1 Differenzierung von zystischen Tumoren nach ihrer Histologie

Die Untersuchungsgruppe der zystischen Tumoren setzte sich histologisch aus zwei Patienten mit serösen Zystadenomen, einem Patienten mit multiplen Pankreaszysten und zwei Patienten mit intraduktalen papillären muzinösen Neoplasien (IPMN) zusammen.

Tabelle 14: Mittelwerte und Standardabweichungen gemessen bei verschiedenen zystischen Läsionen (gesamte Läsion) und der Kontrollgruppe (Patlak)

	n (Anzahl der Patienten)	BF _G (ml/min/100g)	BV _G (ml/100g)	PMB _G (ml/min/100g)
Seröses Zystadenom	2	26,7 ± 16,6	5,4 ± 2,3	25,9 ± 15,9
Multiple Pankreaszysten	1	15,09	8,55	8,35
IPMN	2	13,9 ± 21,3	1,7 ± 1,2	14,5 ± 18,7
Gesundes Pankreas	44	74,8 ± 21,9	21,6 ± 12,3	34,6 ± 19,4

Alle Patienten mit zystischen Pankreasläsionen zeigten bei Betrachtung der jeweiligen gesamten Läsion niedrigere Perfusionswerte für BF_G, BV_G und PMB_G im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (siehe Tabelle 14). Bei differenzierter Betrachtung zeigten die serösen Zystadenome die höchsten Perfusionswerte

für BF_G und PMB_G im Vergleich zu den anderen zystischen Pankreasläsionen. IPMNs hingegen zeigten die niedrigsten Werte für BF_G und BV_G .

Detailuntersuchungen der einzelnen zystischen Tumoren anhand ihrer Perfusion im Zentrum und im Rand der Läsion ergaben als Gemeinsamkeit sehr niedrige Werte für BF_Z , BV_Z und PMB_Z (siehe Tabelle 15). Der BF_Z zeigte sich beim serösen Zystadenom und den IPMNs als signifikant erniedrigt im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Lediglich IPMNs zeigten auch ein signifikant niedrigeres BV_Z .

Der Rand zystischer Läsionen hingegen zeigte eine gesteigerte Perfusion im Vergleich zum Zystenzentrum, die jedoch geringer war als bei gesundem Gewebe. So war der BF_R und das BV_R seröser Zystadenome und IPMNs signifikant vermindert im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Höhere Werte konnten hingegen für die PMB_R gemessen werden. Seröse Zystadenome zeigten im Vergleich zu gesundem Gewebe sogar eine leicht erhöhte PMB_R . Zusammenfassend zeigten alle zystischen Läsionen eine sehr geringe Perfusion im Zentrum, die zum Rand der Läsion hin zunahm. Benigne Läsionen wie das seröse Zystadenom zeigten ähnliche Perfusionswerte im Randareal wie gesundes Pankreasgewebe. Zystische Läsionen mit malignem Entartungspotential, wie beispielsweise IPMNs, zeigten im Vergleich dazu eine geringere Perfusion des Randbereichs. In Abbildung 16 ist eine VPCT-Untersuchung einer Patientin mit MD-IPMN des Pankreasschwanzes dargestellt.

Tabelle 15: Mittelwerte und Standardabweichungen gemessen im Tumorzentrum und Tumorrand von verschiedenen zystischen Läsionen (Patlak)

	Seröses Zystadenom n=2	Multiple Pankreaszysten n=1	IPMN n=2	Gesundes Pankreas n= 41
Blutfluss_Z (ml/100g/min)	14,6 ± 12,6	3,7	0,2 ± 0,3	74,8 ± 21,9
p-Wert	0,0003*		<0,0001*	
Blutvolumen_Z (ml/100g)	7,3 ± 1,3	1,0	1,1 ± 0,8	21,6 ± 12,3
p-Wert	0,1522		0,0204*	
Permeabilität_Z (ml/100g/min)	14,6 ± 15,7	2,5	4,7 ± 2,3	34,6 ± 19,4
p-Wert	0,314		0,0676	
Blutfluss_R (ml/100g/min)	38,8 ± 9,1	26,5	27,6±24,8	74,8 ± 21,9
p-Wert	0,0427*		0,0053*	
Blutvolumen_R (ml/100g)	3,5 ± 0,045	16,1	2,4 ± 1,3	21,6 ± 12,3
p-Wert	0,0471*		0,0318*	
Permeabilität_R (ml/100g/min)	37,1 ± 2,0	14,2	24,3±25,7	34,6 ± 19,4
p-Wert	0,9964		0,8030	

n: Anzahl der Patienten;

**: p-Werte <0,05, zeigen signifikante Unterschiede zur gesunden Kontrollgruppe an*

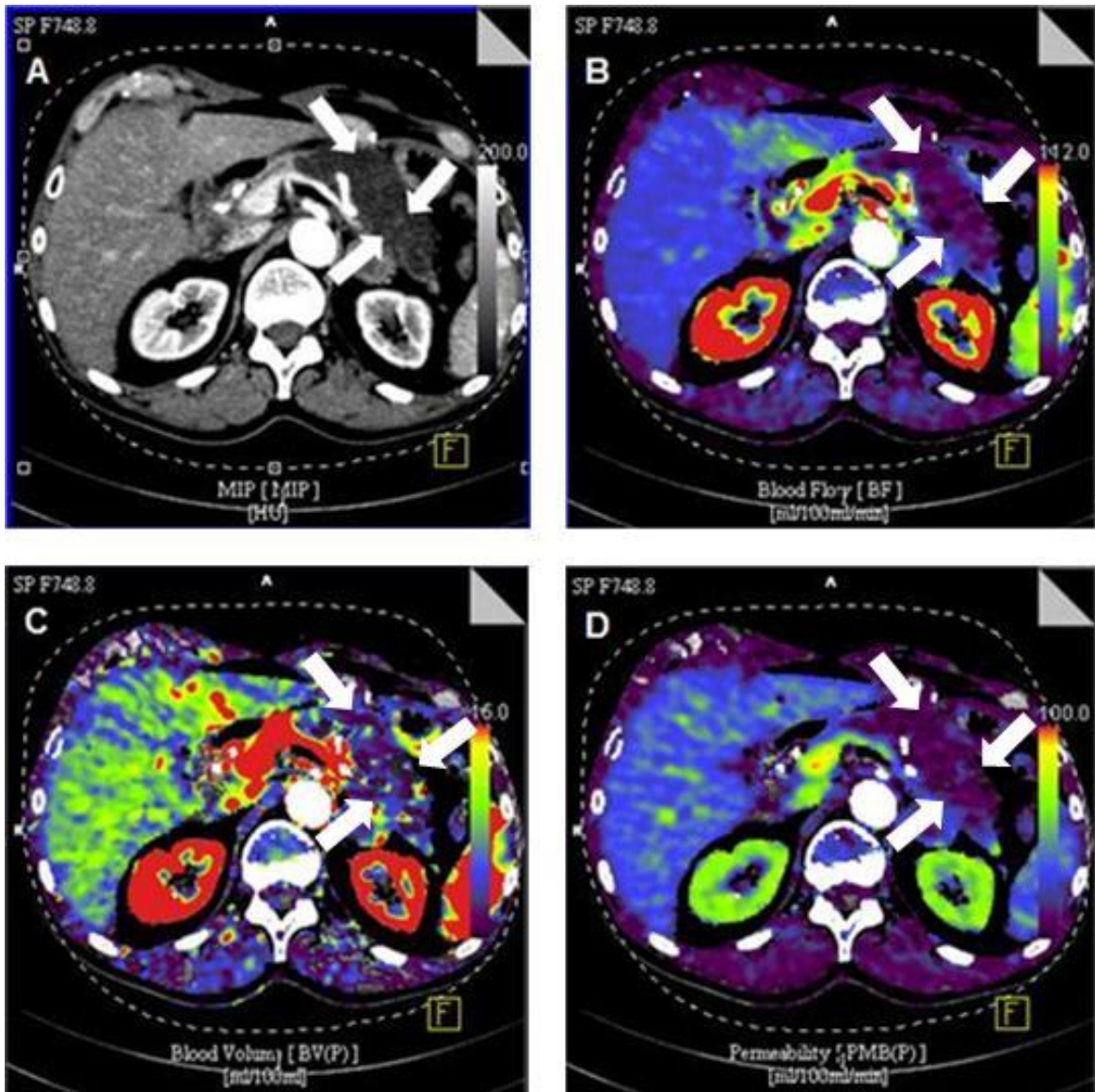


Abbildung 16: VPCT-Untersuchung einer 61-jährigen Patientin mit MD-IPMN des Pankreasschwanzes

A CT-Schnitt in Transversalebene durch den Oberbauch, Pfeile markieren die MD-IPMN des Pankreasschwanzes;

B farbige VPCT-Karte für Blutfluss (ml/100g/min);

C Blutvolumen (ml/100g),

D Permeabilität (ml/100g/min)

3.3 Auswertung der untersuchten Pathologien mit der Dekonvolutions-Analyse

Die Auswertung mit der Dekonvolutions-Analyse erfolgte in gleicher Weise wie die Auswertung mit der Patlak-Analyse. Es wurden die selben Rohdaten und ROIs verwendet. Auch die Bestimmung der Perfusionswerte der Kontrollgruppe mit gesundem Pankreas erfolgte wie im Falle der Patlak-Analyse.

Bei den Untersuchungen mit der Dekonvolutions-Analyse wurden tumoröse Läsionen ausschließlich in ihrer Gesamtheit betrachtet und somit die Werte BF_G , BV_G und PMB_G gemessen. Nach der Bildung der Mittelwerte und Standardabweichungen wurden diese mit Hilfe des Dunnett-Tests auf signifikante Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe (gesundes Pankreas) untersucht.

3.3.1 Blutfluss_G (Dekonvolution)

Tabelle 16: Mittelwerte und Standardabweichungen für BF_G (Dekonvolution)

	n (Anzahl der Patienten)	BF_G (ml/100g/min)	p-Wert
Gesundes Pankreas	21	135,4 ± 44,8	
Atrophes Pankreas	19	88,9 ± 37,4	0,0052*
Adenokarzinom	24	70,4 ± 48,4	<0,0001*
PENs	6	130,9 ± 50,3	0,9987
Metastasen	3	74,6 ± 17,5	0,0236*
Zystische Tumoren	5	42,6 ± 46,4	<0,0001*
Akute Pankreatitis	4	111,9 ± 14,6	0,9303
Chronische Pankreatitis	2	115,1 ± 23,0	0,9952
Autoimmune Pankreatitis	4	92,4 ± 36,8	0,3995

*: *p*-Werte <0,05, zeigen signifikante Unterschiede zur gesunden Kontrollgruppe an

Bei der Auswertung nach der Dekonvolutions-Analyse zeigte das gesunde Pankreas (Kontrollgruppe) einen mittleren BF_G von 135,4±44,8 ml/100g/min. Die entsprechenden Auswertungen der gesamten Läsionen ergaben für alle Pathologien einen niedrigeren BF_G (siehe Tabelle 16 und Abbildung 17). Selbst der bei PENs gemessene BF_G , der höchste BF_G aller untersuchten Pathologien,

war nach der Dekonvolutions-Analyse im Vergleich zu gesundem Gewebe geringer.

Atrophes Pankreasgewebe, Adenokarzinome und zystische Tumoren zeigten einen signifikant niedrigeren BF_G im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Die Untersuchungsgruppe der zystischen Tumoren zeigte den niedrigsten mittleren BF_G .

Pankreatitiden zeigten im Gegensatz zu tumorösen Läsionen (mit Ausnahme der PENS) relativ hohe, dem gesunden Gewebe ähnliche mittlere Werte für BF_G . Innerhalb der Pankreatitiden zeigen die autoimmunen Pankreatitiden den niedrigsten mittleren BF_G .

Insgesamt betrachtet liefert die Dekonvolutions-Analyse - wie zuvor bereits die Patlak-Analyse - für den mittleren BF_G der verschiedenen Pathologien teilweise signifikante Unterschiede im Vergleich zum gesunden Gewebe. Ferner sind die jeweiligen absoluten Werte und Abweichungen der beiden Analysearten verschieden (Vergleich siehe Tabelle 16 bzw. 4 sowie Abbildung 17 bzw. 6).

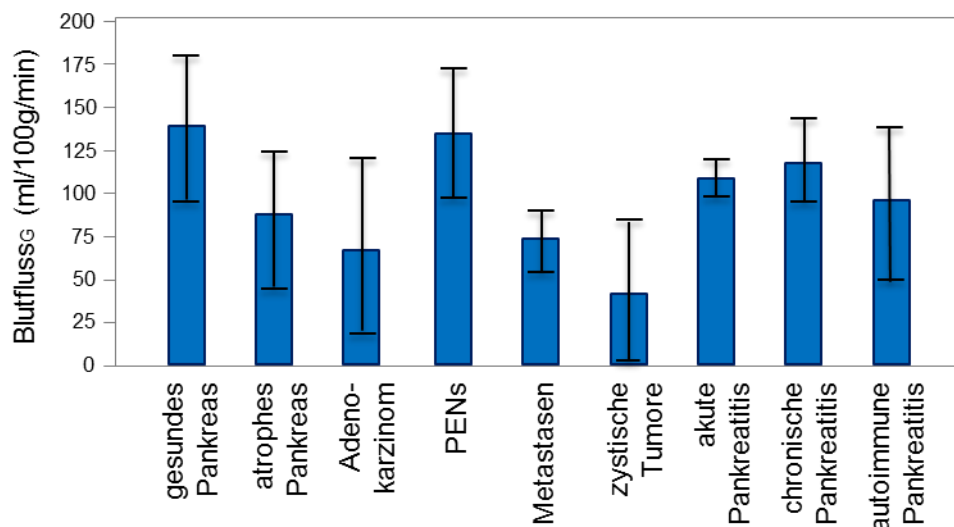


Abbildung 17: Mittelwerte und Standardabweichungen für $Blutfluss_G$ (Dekonvolution)

3.3.2 Blutvolumen_G (Dekonvolution)

Tabelle 17: Mittelwerte und Standardabweichungen für BV_G (Dekonvolution)

	n (Anzahl der Patienten)	BV _G (ml/100g)	p-Wert
Gesundes Pankreas	21	21,7 ± 6,2	
Atrophes Pankreas	19	15,5 ± 7,1	0,0368*
Adenokarzinom	24	10,2 ± 6,0	<0,0001*
PENs	6	24,6 ± 12,3	0,9240
Metastasen	3	13,5 ± 4,8	0,0991
Zystische Tumoren	5	6,5 ± 6,5	<0,0001*
Akute Pankreatitis	4	15,5 ± 4,4	0,5676
Chronische Pankreatitis	2	11,1 ± 0,7	0,2865
Autoimmune Pankreatitis	4	18,1 ± 8,3	0,9528

*: p-Werte <0,05, zeigen signifikante Unterschiede zur gesunden Kontrollgruppe an

Für die gesunde Kontrollgruppe wurde für das BV_G ein Mittelwert von 21,7±6,2 ml/100g ermittelt.

Signifikant niedriger zeigte sich das mittlere BV_G für atrophes Pankreasgewebe, Adenokarzinome und zystische Tumoren. Metastasen zeigten ebenfalls ein erniedrigtes BV_G (nicht signifikant). Das niedrigste mittlere BV_G zeigte die Untersuchungsgruppe der zystischen Läsionen, das höchste die Untersuchungsgruppe der PENs. Letztere zeigten ein nicht signifikant höheres BV_G im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

Wie schon bei der Untersuchung des BF_G, zeigten die Pankreatitiden geringere mittlere Werte für das BV_G. Die chronische Pankreatitis zeigte dabei das niedrigste mittlere BV_G. Alle gemessenen Unterschiede zeigten sich dabei als nicht signifikant.

Die Untersuchungen der Pathologien nach der Dekonvolutions-Analyse (siehe Tabelle 17 und Abbildung 18) ergaben für das mittlere BV_G weniger signifikante Unterschiede als die Auswertung nach der Patlak-Analyse (siehe Tabelle 5 und Abbildung 7). PENs und Metastasen zeigten hier keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

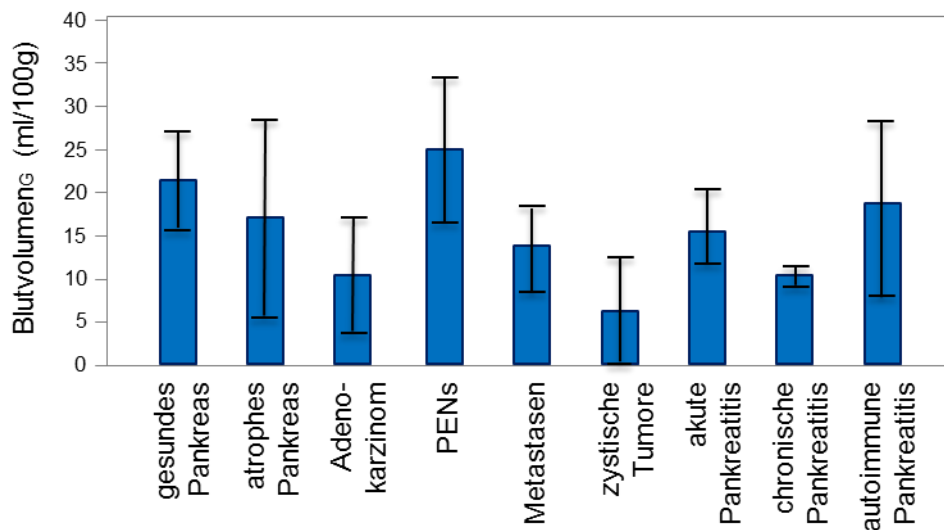


Abbildung 18: Mittelwerte und Standardabweichungen für Blutvolumen_G (Dekonvolution)

3.3.3 Permeabilität_G (Dekonvolution)

Tabelle 18: Mittelwerte und Standardabweichungen für PMB_G (Dekonvolution)

	n (Anzahl der Patienten)	PMB _G (ml/100g/min)	p-Wert
Gesundes Pankreas	21	31,2 ± 15,7	
Atrophes Pankreas	19	20,3 ± 10,4	0,2238
Adenokarzinom	24	16,5 ± 11,2	0,0051*
PENS	6	31,6 ± 14,7	0,9975
Metastasen	3	24,7 ± 4,3	0,9237
Zystische Tumoren	5	8,3 ± 12,0	0,0006*
Akute Pankreatitis	4	33,7 ± 8,0	1,0000
Chronische Pankreatitis	2	35,8 ± 10,5	0,9996
Autoimmune Pankreatitis	4	36,7 ± 20,0	0,9880

*: p-Werte <0,05, zeigen signifikante Unterschiede zur gesunden Kontrollgruppe an

Die mittlere PMB der gesunden Kontrollgruppe nach Auswertung mit der Dekonvolutions-Analyse betrug 31,2±15,7 ml/100g/min.

Atrophes Pankreasgewebe, Adenokarzinome, Metastasen und zystische Tumoren zeigten nach der Dekonvolutions-Analyse eine niedrigere mittlere PMB_G im Vergleich zur Kontrollgruppe. Lediglich für die Untersuchungsgruppe

der Adenokarzinome war diese jedoch signifikant geringer als bei gesundem Gewebe.

PENs zeigten als einzige tumoröse Läsion eine leicht erhöhte mittlere PMB_G im Vergleich zu gesundem Pankreasgewebe.

Auch für alle Pankreatitiden ließ sich eine geringfügig höhere mittlere PMB_G messen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die höchste PMB_G zeigte die Untersuchungsgruppe der autoimmunen Pankreatitis.

Nach Auswertung mit Hilfe der Dekonvolutions-Analyse (siehe Tabelle 18 und Abbildung 19) zeigten sich bei den gleichen Gruppen die gleichen signifikanten Unterschiede im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe wie nach Auswertung mit der Patlak-Analyse (siehe Tabelle 6 und Abbildung 8).

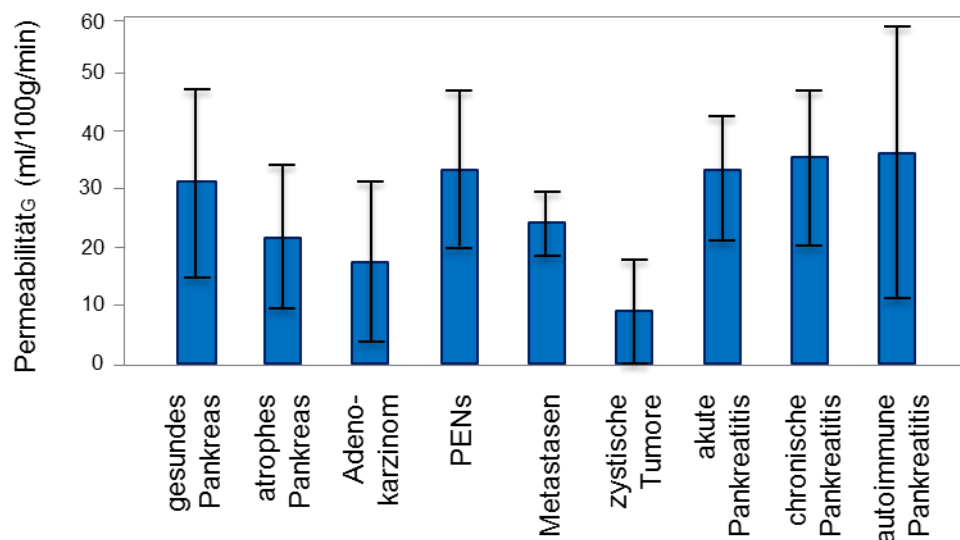


Abbildung 19: Mittelwerte und Standardabweichungen für PMB_G (Dekonvolution)

3.4 Vergleich von Patlak-Analyse und Dekonvolutions-Analyse

Nachfolgend wurden die mit der Patlak- und der Dekonvolutions-Analyse gewonnenen Ergebnisse jeweils für die gesamte Läsion (BF_G , BV_G und PMB_G) miteinander verglichen. Die Betrachtung erfolgte jeweils getrennt für die drei funktionellen Parameter BF, BV und PMB.

Tabelle 19 fasst dabei als Überblick die Differenzen der jeweiligen Mittelwerte zwischen Dekonvolutions- und Patlak-Analyse zusammen (Mittelwert Patlak subtrahiert vom Mittelwert Dekonvolution).

Tabelle 19: Differenz der Mittelwerte Dekonvolutions-Analyse - Patlak-Analyse

	Δ Blutfluss _G (ml/100g/min)	Δ Blutvolumen _G (ml/100g)	Δ Permeabilität _G (ml/100g/min)
Gesundes Pankreas	60,6	0,1	(-) 3,4
Atrophes Pankreas	49,2	5,4	(-) 9,1
Adenokarzinom	35,8	0,6	(-) 8,2
PENs	49,0	(-) 6,4	9,3
Metastasen	26,3	4,9	(-) 6,7
Zystische Tumoren	23,3	1,9	(-) 9,5
Akute Pankreatitis	45,7	(-) 0,3	(-) 3,8
Chronische Pankreatitis	53,9	6,0	(-) 15,5
Autoimmune Pankreatitis	44,5	8,6	(-) 13,3

3.4.1 Blutfluss_G (Patalak versus Dekonvolution)

Beim Vergleich der für den BF_G erhobenen Mittelwerte ließ sich feststellen, dass alle nach der Dekonvolutions-Analyse gemessenen Mittelwerte größer waren als die mit Hilfe der Patlak-Analyse ermittelten Werte (siehe Tabelle 19). Die mittlere Differenz aller sowohl mit der Patlak- als auch der Dekonvolutions-Analyse gewonnen Wertepaare für den BF_G betrug 46,1 ml/100g/min.

Am größten war die Differenz der Mittelwerte für den BF_G bei hohen gemessenen Werten, wie der gesunden Kontrollgruppe (Δ 60,6 ml/100g/min), bei den Patienten mit chronischer Pankreatitis (Δ 53,9 ml/100g/min) sowie bei den Untersuchungsgruppen des atrophes Pankreasgewebes und der PENs. Die kleinste Differenz der Mittelwerte zwischen der Dekonvolutions-Analyse und

der Patlak-Analyse zeigten die zystischen Tumoren (Δ 23,3 ml/100g/min). Insgesamt zeigte sich dabei, dass größere gemessene Werte eine größere Abweichung zeigten.

Ein Vergleich der beiden Analyseverfahren mit Hilfe eines Bland-Altman-Diagramms (siehe Abbildung 20) zeigt ebenfalls für die verglichenen Wertepaare für den BF_G ein entsprechendes Bild. Trotz erheblicher Ausreißer und Streuung lässt sich im Bland-Altman-Diagramm ein grober Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der beiden Verfahren erkennen.

Die Punktwolke im Bland-Altman-Diagramm gruppiert sich um eine Ursprungsgerade ($y=m \cdot x$) mit einer Steigung m von ungefähr 0,6, allerdings mit erheblichen Abweichungen insbesondere bei größeren Werten. Dies bestätigt, dass in Bezug auf den BF_G ein proportionaler Zusammenhang zwischen den mit der Dekonvolutions-Analyse (tendenziell größere Werte) und den mit der Patlak-Analyse gewonnenen Werten besteht. Die Proportionalitätsfaktoren sind jedoch sowohl für die einzelnen untersuchten Pathologien als auch für die einzelnen Auswertungsergebnisse unterschiedlich und mit erheblichen Streubreiten behaftet.

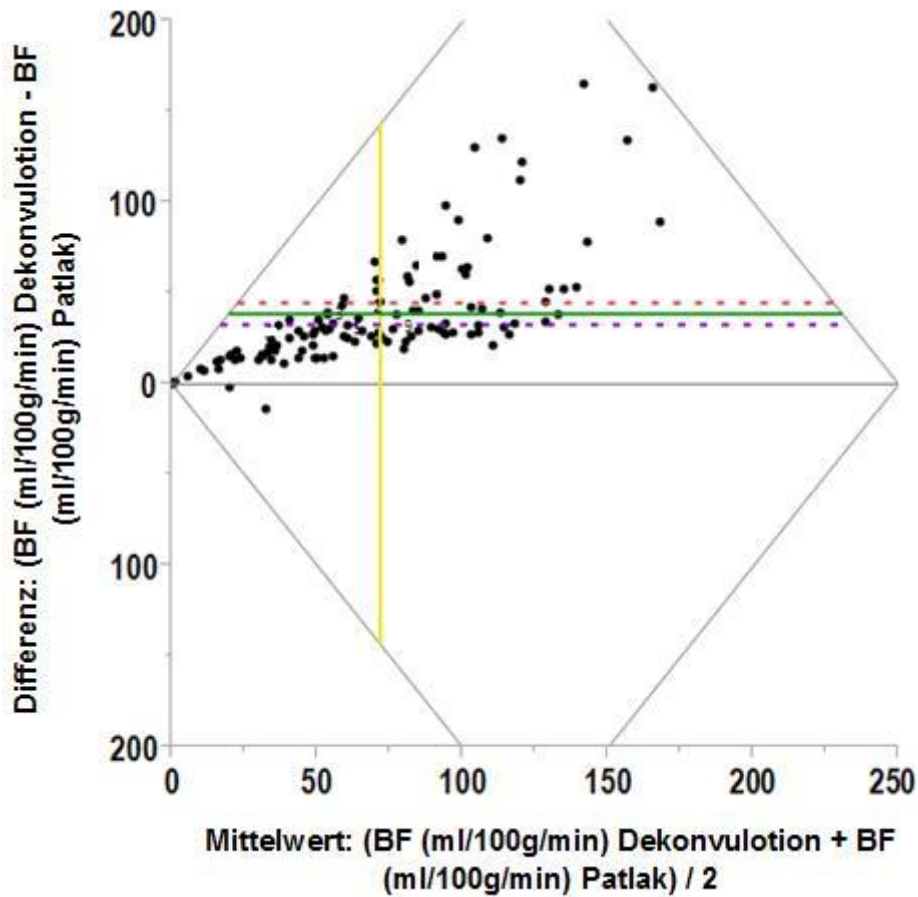


Abbildung 20: Bland-Altman-Diagramm, Differenz des Blutflusses zwischen der Patlak-Analyse und der Dekonvolutions-Analyse für alle gemessenen Werte

Bland-Altman-Diagramm:

Mittelwertgerade der Differenz grün,

Mittelwertgerade des Mittelwerts gelb,

Mittelwert der Differenz +1,96 Standardabweichung der Differenz rot,

Mittelwert der Differenz -1,96 Standardabweichung der Differenz violett

Mittelwert Blutfluss _G (ml/100g/min) Dekonvolution	96,5
Mittelwert Blutfluss _G (ml/100g/min) Patlak	50,4
Mittlere Differenz	46,1
Standardfehler	2,979
95% Konfidenzintervall oben	52,1
95% Konfidenzintervall unten	40,1

3.4.2 Blutvolumen_G (Patlak versus Dekonvolution)

Im Gegensatz zum BF_G zeigte der Vergleich der Mittelwerte beim BV_G lediglich leicht höhere Mittelwerte nach Auswertung mit der Dekonvolutions-Analyse.

Die Differenzen der Mittelwerte variierten zwischen -6,4 ml/100g (PENs) und +8,6 ml/100g (autoimmune Pankreatitis).

Die mittlere Differenz aller sowohl mit der Patlak- als auch der Dekonvolutions-Analyse gewonnen Wertepaare für das BV_G betrug 1,7 ml/100g.

Die neuroendokrinen Tumoren sowie die Gruppe der akuten Pankreatitiden zeigten als einzige Pathologien nach der Dekonvolutions-Analyse geringere Mittelwerte als nach Auswertung mit der Patlak-Analyse (siehe Tabelle 19).

Bei der Untersuchung des gesunden Pankreas zeigte sich lediglich eine Differenz der Mittelwerte für das BV_G von 0,1ml/100g.

Die größte Differenz zeigte sich bei der Untersuchungsgruppe der autoimmunen Pankreatitis mit Δ 8,6ml/100g. Im Vergleich zum BF_G zeigte das BV_G auch bei höheren gemessenen Werten keinen eindeutigen Trend, da bei hohen Werten für das BV_G mit der Dekonvolutions-Analyse teilweise niedrigere Werte gemessen wurden als mittels Patlak-Analyse.

Ein Vergleich der beiden Analysemethoden mit Hilfe des Bland-Altman-Diagramms (siehe Abbildung 21) bestätigte die zuvor beschriebenen Sachverhalte. Die Dekonvolutions-Analyse lieferte tendenziell geringfügig höhere Werte. Dies gilt bevorzugt für niedrige Werte des BV_G. Bei den hohen Werten für das BV_G ist die Streuung in beiden Richtungen sehr ausgeprägt, so dass kein eindeutiger Zusammenhang erkennbar war.

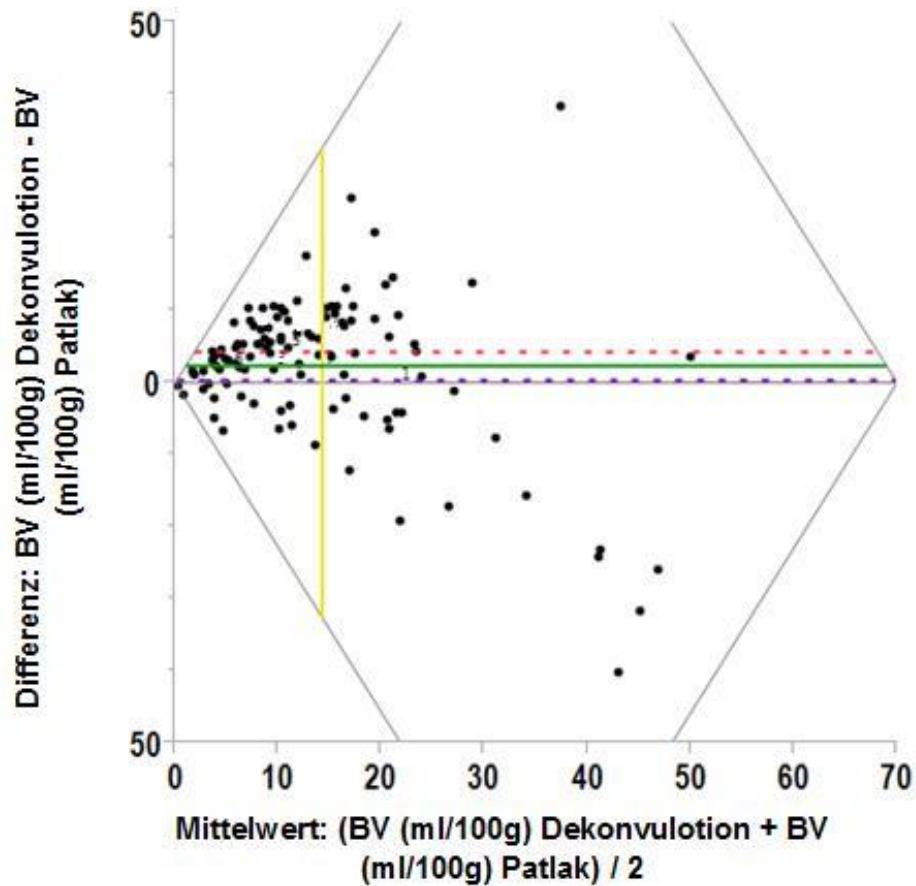


Abbildung 21: Bland-Altman-Diagramm, Differenz des Blutvolumens zwischen der Patlak-Analyse und der Dekonvolutions-Analyse für alle gemessenen Werte

Bland-Altman-Diagramm:

Mittelwertgerade der Differenz grün,

Mittelwertgerade des Mittelwerts gelb,

Mittelwert der Differenz +1,96 Standardabweichung der Differenz rot,

Mittelwert der Differenz -1,96 Standardabweichung der Differenz violett

Mittelwert Blutvolumen _G (ml/100g) Dekonvolution	15,6
Mittelwert Blutvolumen _G (ml/100g) Patlak	13,9
Mittlere Differenz	1,7
Standardfehler	0,990
95% Konfidenzintervall oben	3,3
95% Konfidenzintervall unten	0,1

3.4.3 Permeabilität_G (Patlak versus Dekonvolution)

Im Gegensatz zum BF_G und zum BV_G zeigte die PMB_G mit Ausnahme der PENs durchweg geringere Mittelwerte bei Auswertung nach der Dekonvolutions-Analyse (siehe Tabelle 19).

Die mittlere Differenz aller sowohl mit der Dekonvolutions- als auch der Patlak-Analyse gewonnen Wertepaare für PMB_G betrug (-)5,7 ml/100g/min.

Die Differenz der Mittelwerte (Dekonvolutionswerte minus Patlakwerte) variierte von -15,5 ml/100g/min (chronische Pankreatitis) bis zu +9,3 ml/100g/min (PENs).

Die Untersuchungsgruppe der PENs zeigte hinsichtlich der PMB_G als einzige Untersuchungsgruppe eine positive Differenz der Mittelwerte.

Im Gegensatz dazu zeigte sich eine große negative Differenz der Mittelwerte bei der chronischen Pankreatitis.

Das Bland-Altman-Diagramm (siehe Abbildung 22) zeigte, dass beide Verfahren tendenziell ähnliche Ergebnisse lieferten. Die Punktwolke gruppierte sich überwiegend in Form eines Bandes geringfügig unterhalb der Mittelwert-Achse (x-Achse). Ein Zusammenhang war wegen der in beiden Richtungen erheblichen Streuung der Werte nicht erkennbar.

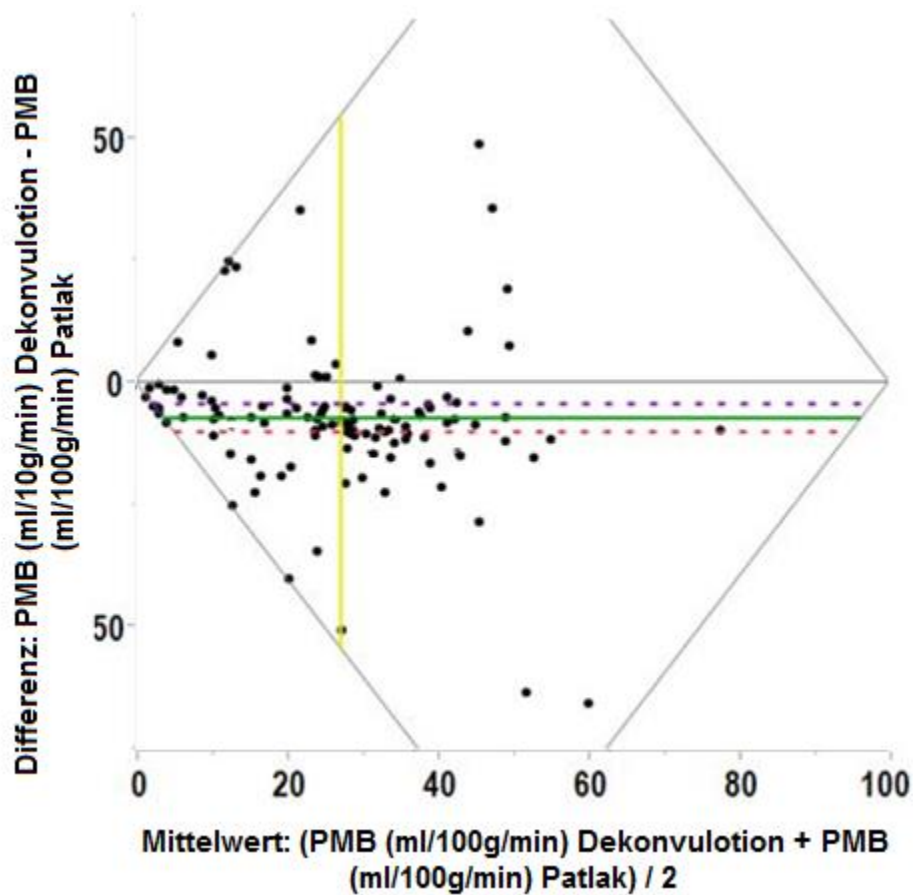


Abbildung 22: Bland-Altman-Diagramm, Differenz der Permeabilität zwischen der Patlak-Analyse und der Dekonvolutions-Analyse für alle gemessenen Werte

Bland-Altman-Diagramm:

Mittelwertgerade der Differenz grün,

Mittelwertgerade des Mittelwerts gelb,

Mittelwert der Differenz +1,96 Standardabweichung der Differenz rot,

Mittelwert der Differenz -1,96 Standardabweichung der Differenz violett

Mittelwert Permeabilität _G (ml/100g/min) Dekonvolution	23,8
Mittelwert Permeabilität _G (ml/100g/min) Patlak	29,5
Mittlere Differenz	-5,7
Standardfehler	1,445
95% Konfidenzintervall oben	-3,1
95% Konfidenzintervall unten	-8,3

4. Diskussion

Die VPCT-Untersuchung war bei allen Patienten gut durchführbar. Die etwas verlängerte Untersuchungszeit, bedingt durch die zusätzlichen Scans, wurde von den Patienten gut toleriert. Es gab bei keinem der untersuchten Patienten Unverträglichkeiten gegenüber dem Kontrastmittel oder andere Komplikationen. Auf den so erstellten Bildserien waren das Pankreas als Organ und die gegebenenfalls darin vorhandenen Pathologien gut und klar erkennbar und lokalisierbar.

Insgesamt zeigte sich die VPCT als ein Verfahren, das in der klinischen Routine gut implementierbar ist.

4.1 Literaturübersicht - Anwendung der VPCT am Pankreas

Einige Arbeiten zur Anwendung der VPCT zur Beschreibung des gesunden Pankreas oder ausgewählter Erkrankungen des Organs wurden bereits veröffentlicht (siehe Tabelle 20).

In diesen Arbeiten wurden unterschiedliche Läsionen untersucht und verschiedene Auswertungsverfahren wie die Maximum Slope-Methode, z.T. wie auch in dieser Arbeit im Rahmen der Patlak-Analyse und die Dekonvolutions-Analyse angewendet.

Delrue et al. (2012) untersuchten unter Verwendung der Maximum Slope-Methode eine gesunde Kontrollgruppe sowie Patienten mit Adenokarziomen des Pankreas, PENs, zystischen Tumoren, akuter sowie chronischer Pankreatitis³².

Ebenfalls mit der Maximum Slope-Methode arbeiteten Lu et al. (2011) bei ihrem Vergleich des pankreatischen Adenokarzinoms und der chronischen Pankreatitis³³.

D'Assignies et al. (2009) benutzten die Dekonvolutions-Analyse und untersuchten neuroendokrine Pankreastumoren anhand verschiedener Kriterien, unter anderem dem histopathologischen Grading³⁴. Auch Xu et al. (2009) griffen bei ihrer Arbeit zur Charakterisierung des gesunden Pankreas

und des Adenokarzinoms auf die Dekonvolutions-Analyse zurück^{34, 35}. In der Arbeit von Xu et al. wurden zudem das Adenokarzinom auf seine Perfusion im Tumor selbst und im Tumorrand untersucht³⁵.

Klauss et al. (2012) untersuchten gesundes Pankreas und Adenokarzinome des Pankreas. Sie verwendeten ebenso wie Xue et al. (2006) die Patlak-Analyse^{2, 36}.

Laut ihrer nur eingeschränkt zugänglichen Arbeit untersuchten Xue et al. (2006) gesundes Pankreas und Insulinome³⁶.

Diese Auswahl an bisher zu VPCT-Untersuchungen des Pankreas veröffentlichten Arbeiten zeigt, dass schon aufgrund der verschiedenen mathematischen Ansätze der jeweiligen Auswertungsverfahren (Maximum Slope, Patlak, Dekonvolution) keine homogenen Ergebnisse zu erwarten waren. Bisher gibt es nur sehr wenige Arbeiten zur Untersuchung des Pankreas mit der Patlak-Analyse, so dass es nur begrenzt möglich war, Messergebnisse quantitativ zu vergleichen. In dieser Arbeit konnten deshalb lediglich die Ergebnisse von Klauss et al. (2012) direkt mit den Ergebnissen dieser Patlak-Auswertung verglichen werden. Da der Ermittlung des BF nach der Patlak-Analyse das Prinzip der Maximum Slope-Methode zu Grunde liegt, können auch eingeschränkt die Werte für den BF in den Arbeiten in denen die Maximum Slope-Methode Anwendung findet zum quantitativen Vergleich herangezogen werden (siehe 2.4.1). Ergebnisse von d'Assignies et al. (2009) und Xu et al. (2009) können mit den Ergebnissen dieser Dekonvolutions-Auswertung verglichen werden.

Die Anwendung unterschiedlicher mathematischer Modelle zur Datenauswertung war dabei jedoch nur ein Faktor, in dem sich die Arbeiten unterschieden. Auch die verwendeten Computertomographen und Untersuchungsprotokolle zeigten große Unterschiede.

In Tabelle 20 sind die publizierten Arbeiten, die sich mit der VPCT-Untersuchung des Pankreas befassen, zusammengefasst. Dabei wird aufgezeigt, welches mathematische Modell jeweils verwendet wurde, wie groß die Untersuchungsgruppen waren und welche Mittelwerte und Standardabweichungen für die Parameter BF, BV und PMB ermittelt wurden.

Tabelle 20: Darstellung von verschiedenen Perfusionsparametern in der Literatur

	Studie	Technik	Anzahl n	BF (ml/100g/min) ± SD * [ml/100ml /min]	BV (ml/100g) ± SD * [ml/100ml]	PMB (ml/100g/ min) ± SD * [ml/100ml /min]
Gesundes Pankreas	Delrue et al. ³²	Maximum Slope	21	77(±13)	16(±2)	28(±14)
	Lu et al. ³³	Maximum Slope	33	157(±38) *	26(±4) *	15(±9) *
	Motosugi et al. ³⁷	Maximum Slope	20	133 *		
	Tsushima et al. ³⁸	Maximum Slope	8	88(±42) *		
	Klauss et al. ²	Patlak	25	89(±19) *	118(±47) *	38(±8) *
	d'Assignies et al. ³⁴	Dekonvolution	28	130	22	32
	Xu et al. ³⁵	Dekonvolution	36	135(±48)	200(±55)	50(±24)
	Xue et al. ³⁶	Patlak	19	105(±29) *	17(±4) *	81(±24) *
Eigene Ergebnisse	Patlak	41	75(±22)	22(±12)	35(±19)	
	Dekonvolution	21	135(±45)	22(±6)	31(±16)	
Adenokarzinom	Delrue et al. ³²	Maximum Slope	19	29(±17)	6(±3)	22(±11)
	Klauss et al. ²	Patlak	25	27(±20) *	39(±21) *	22(±10) *
	Lu et al. ³³	Maximum Slope	64	37(±20) *	9(±4) *	96(±56) *
	Xu et al. ³⁵	Dekonvolution	40 Zentrum	29(±21)	60(±37)	38(±29)
			40 Rand	69(±45)	121(±45)	58(±23)
	Eigene Ergebnisse	Patlak	44	35(±20)	10(±6)	25(±14)
Dekonvolution		24	70(±48)	10(±6)	17(±11)	
Neuroendokrine Tumoren	Delrue et al. ³²	Maximum Slope	2	104(±14)	23(±6)	26(±10)
	d'Assignies et al. ³⁴	Dekonvolution	36	240	24	55
	Eigene Ergebnisse	Patlak	6	82(±33)	31(±22)	22(±19)
Dekonvolution		6	131(±50)	25(±12)	32(±15)	
Insulinom	Xue et al. ³⁶	Patlak	11	207(±42) *	32(±8) *	102(±55) *
	Eigenes Ergebnis	Patlak	1	102(±14)	57(±5)	0,3(±0,3)
Zystische Läsion	Delrue et al. ³²	Maximum Slope	3	70(±20)	16(±5)	30(±5)
	Eigene Ergebnisse	Patlak	5	19(±18)	5(±5)	18(±16)
Dekonvolution		5	43(±46)	7(±7)	8(±12)	
Akute Pankreatitis	Delrue et al. ³²	Maximum Slope	3	49(±15)	9(±4)	23(±6)
	Bize et al. ³⁹	Maximum Slope	61	25 *	10 *	
	Eigene Ergebnisse	Patlak	4	66(±22)	16(±5)	38(±10)
		Dekonvolution	4	112(±15)	16(±4)	34(±8)
Chronische Pankreatitis	Delrue et al. ³²	Maximum Slope	6	43(±18)	9(±3)	28(±11)
	Lu et al. ³³	Maximum Slope	15	82(±35) *	19(±9) *	133(±58) *
	Eigene Ergebnisse	Patlak	2	62(±10)	5(±3)	51(±6)
		Dekonvolution	2	115(±23)	11(±1)	36(±11)

Diese große Heterogenität der Ergebnisse der bisher veröffentlichten Arbeiten illustriert die Probleme, die bei der Bearbeitung des hier gewählten Themas aufgetreten sind: Für die Perfusionsmessung des Pankreas gibt es keinen Goldstandard. Auch ist nicht bekannt, welches mathematische Modell zur Auswertung der Daten die tatsächliche Perfusion des untersuchten Gewebes am besten wiedergibt.

Aus diesem Grund gibt es sowohl für das gesunde Pankreasgewebe als auch für die bisher mit der VPCT untersuchten Pankreopathologien keine verlässlichen Referenzwerte für die Parameter BF, BV und PMB.

Weiter ist zu beachten, dass einzelne Autorengruppen ihre Ergebnisse jeweils auf 100 ml Gewebevolumen, die Mehrzahl aber - wie auch diese Arbeit - auf 100g Gewebemasse bezogen haben. Die hierdurch bedingten Unterschiede sind beim gut perfundierten Pankreas gering. Nach Caglar et al. (2014) kann für das gesamte gesunde Organ ein Volumen von $88,6 \pm 31,5$ ml und ein durchschnittliches Organgewicht von $87,3 \pm 30,6$ g angenommen werden⁴⁰. Das bedeutet, dass 100g Pankreasgewebe im Mittel etwa ein Volumen von 98,5 ml einnehmen. Dieser Unterschied von ca. 1,5% ist gering im Vergleich zu den erheblichen Unterschieden in den ermittelten Perfusionswerten der einzelnen Autorengruppen sowie zwischen den einzelnen untersuchten Patienten. Er wird deshalb vernachlässigt und bei den nachfolgenden Vergleichen nicht mehr betrachtet.

4.2 Patlak-Analyse - Diskussion der Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die in dieser Arbeit mit der Patlak-Analyse gewonnenen Perfusionswerte mit den aus der Literatur bekannten Werten (siehe Tabelle 20) verglichen.

4.2.1 Gesundes Pankreasgewebe

Die Untersuchung der gesunden Kontrollgruppe in dieser Arbeit mit der Patlak-Analyse zeigte für die Parameter BF, BV und PMB folgende Mittelwerte und Standardabweichungen: BF $74,8 \pm 21,9$ ml/100g/min, BV $21,6 \pm 12,3$ ml/100g und PMB $34,6 \pm 19,4$ ml/100g/min.

Klauss et al. (2012) nutzen ebenfalls die Patlak-Analyse². In ihrer Arbeit wurden etwas höhere, aber vergleichbare Werte für den BF und die PMB ermittelt. Ihre gemessenen Werte für das BV waren aber mit im Mittel 118 ml/100ml um ein Mehrfaches höher als die entsprechenden Werte dieser Arbeit.

Blutvolumina, die im Mittel größer sind als das Bezugsvolumen von 100 ml, sind unplausibel. Es ist nicht möglich, dass sich in einem Raum von 100ml 118ml Blut befinden. Plausible BV Werte sollten deutlich kleiner als 100ml sein, da das BV nur das Volumen des Intravasalraumes einnehmen kann.

Die Gründe für diese sachlich unplausiblen BV Werte im Vergleich zu den plausiblen BF und PMB Ergebnissen bei Klauss et al. könnten in anderen Algorithmen der verwendeten älteren Patlak-Software liegen.

Die ermittelte Organperfusion in dieser Arbeit stimmt ebenfalls relativ gut mit den Perfusionswerten (BF, BV und PMB) der Arbeit von Delrue et al. (2006) überein, die mit der Maximum Slope-Methode gewonnen wurden³².

Höhere mittlere Werte für das gesunde Organ - allerdings nur für den BF in ml/100ml/min (hier in ml/100g/min) gemessen im Pankreaskörper - lieferten dagegen die ebenfalls mit der Maximum Slope-Methode arbeitenden Tsushima et al. (2011)³⁸, Motosugi et al. (2012)³⁷ sowie insbesondere Lu et al (2011)³³. Lu et al. (2011) ermittelten für das BV einen vergleichbaren, für die PMB hingegen einen deutlich niedrigeren Wert³³.

Bei der differenzierteren Untersuchung der Perfusion im Pankreaskopf und Pankreasschwanz ergaben sich in dieser Arbeit nahezu gleiche Werte für BF, BV und PMB, die sich nicht signifikant voneinander unterschieden (siehe Tabelle 3). Das Pankreas zeigte sich somit in der VPCT-Untersuchung als homogen perfundiertes Organ. Delrue et al. (2012), die in ihrer Arbeit mit der Maximum Slope-Methode Pankreaskopf und Pankreasschwanz verglichen, als auch Xu et al. (2009), die mit der Dekonvolutions-Analyse arbeiteten, beschrieben das Pankreas ebenfalls als homogen perfundiertes Organ^{32, 35}. Lediglich Klauss et al. (2012) berichteten in ihrer Arbeit, in der die Patlak-Analyse angewendet wurde, über eine signifikant höhere Perfusion im Pankreaskopf im Vergleich zum Pankreasschwanz und beriefen sich dabei auf

eine Arbeit von Schilling et al. (1999), die mit Hilfe der Laser-Doppler-Flussmessung, einem berührungslosen optischen Messverfahren zur punktuellen Bestimmung von Flussgeschwindigkeiten, ebenfalls eine höhere Perfusion im Pankreaskopf beschrieben hatten^{2,41}.

Ergänzend ist zu erwähnen, dass in verschiedenen Arbeiten am selben Organ sowohl die Perfusionswerte der zu untersuchenden Läsion, als auch in nicht befallenen Bereichen die Referenzwerte für das gesunde Gewebe ermittelt wurden (z.B. in der Arbeit von Klauss et al.). Die teilweise erheblichen Atrophierungseffekte des nicht befallenen Restgewebes wurden dabei vernachlässigt.

In dieser Arbeit wurde ausschließlich gesundes Pankreasgewebe ohne pathologische Veränderungen für die gesunde Kontrollgruppe genutzt. Atrophes Pankreasgewebe wurde in einer eigenen Gruppe gesondert untersucht.

Die den zitierten Publikationen jeweils zu Grunde liegenden Fallzahlen für das gesunde Pankreas zeigen deutliche Unterschiede: Tsushima et al. untersuchten nur 8, Motosugi et al. 20, Delrue et al. 21 und Lu et al. 33 gesunde Patienten^{32,37,38}. Mit 41 gesunden untersuchten Patienten wies diese Arbeit die größte gesunde Untersuchungsgruppe auf, sodass die hier für das gesunde Pankreasgewebe ermittelten Perfusionswerte auf die breiteste Datenbasis gestützt waren.

4.2.2 Atrophes Pankreasgewebe

Pankreasgewebe atrophiert in der Regel bei Erkrankungen des Organs, wie einem pankreatischen Adenokarzinom oder Metastasen anderer Tumoren im Pankreas. Durch deren verdrängendes Wachstum und die dadurch bedingte Kompression des angrenzenden Pankreasgewebes resultiert eine Minderversorgung des übrigen Gewebes. Dies bedingt einen zunehmenden Gewebeschwund und führt zum Funktionsverlust des Drüsengewebes. Dies spiegelte sich auch in der messbaren Perfusion des atrophen Gewebes wieder. In der VPCT-Untersuchung waren alle drei ermittelten, funktionellen Parameter im Vergleich zu gesundem Gewebe vermindert. BF und BV waren sogar signifikant niedriger im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

Atrophes Pankreasgewebe wurde bis jetzt in keiner anderen Arbeit untersucht. Es lässt sich mit Hilfe der VPCT jedoch leicht identifizieren. Charakteristisch war die deutlich niedrigere Perfusion im Vergleich zu gesundem Gewebe, sowie das häufige Auftreten bei Patienten mit primären Erkrankungen des Pankreas. Des Weiteren zeigte sich eine aufgelockerte, grob lobulierte Struktur und mäßige Kontrastmittelaufnahme in der konventionellen CT. Folglich kann die Atrophie des Pankreasgewebes als indirektes Zeichen einer Erkrankung des Pankreas gewertet werden.

4.2.3 Adenokarzinom des Pankreas

Das Adenokarzinom des Pankreas wurde bereits in zahlreichen Arbeiten mit Hilfe der VPCT untersucht. In dieser Arbeit zeigte sich bei Betrachtung der gesamten Pathologie (Tumorzentrum einschließlich Tumorrand) eine niedrigere Perfusion im Vergleich zu gesundem Gewebe. Die Mittelwerte für BF_G , BV_G und PMB_G waren signifikant niedriger im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Auch Klauss et al. (2012) kamen bei ihren Untersuchungen der Adenokarzinome mit der Patlak-Analyse - wie bereits beim gesunden Gewebe - zu ähnlichen Ergebnissen für BF und PMB wie diese Arbeit. BF und PMB waren in ihrer Arbeit ebenfalls signifikant niedriger als die Mittelwerte der Kontrollgruppe². Es zeigte sich auch hier, dass bei Verwendung des gleichen mathematischen Modells, eine relativ gute quantitative Übereinstimmung der Perfusionswerte für den BF und die PMB erreicht wird. Für das BV (in ml/100ml) wurden zwar im Vergleich zum gesunden Gewebe ebenfalls deutlich niedrigere Werte aber im Vergleich zu dieser Arbeit vielfach höhere Werte ermittelt. Die Gründe für die Unterschiede beim BV dürften in der unterschiedlichen Version der Patlak-Software liegen.

Auch die von Delrue et al. (2012) und Lu et al. (2011) mit der Maximum Slope-Methode ermittelten Werte für BF und BV stimmen für Adenokarzinome quantitativ relativ gut mit den in dieser Arbeit ermittelten Werten überein. Lu et al. ermittelten jedoch eine nahezu vierfach erhöhte PMB im Vergleich zu Delrue et al. und den Ergebnissen dieser Arbeit^{32, 33}. Bei Delrue et al. waren zudem wie in dieser Arbeit auch BF und BV signifikant niedriger, die PMB war ebenfalls

niedriger, allerdings nicht signifikant. Zusätzlich berichteten die Autoren über eine extrem niedrige Perfusion in nekrotischen Tumorealen³², was durch die nahezu komplett fehlende Vaskularisierung in nekrotischem Gewebe erklärbar ist. In dieser Arbeit wurde aus diesem Grund nekrotisches Tumorgewebe nicht untersucht, da sich dieses auch ohne weitere VPCT-Untersuchung gut detektieren und differenzieren lässt.

Bei der detaillierten Untersuchung des Adenokarzinoms zeigte sich in dieser Arbeit, dass das Tumorzentrum besonders schlecht perfundiert ist. Alle drei ermittelten Parameter (BF_Z , BV_Z und PMB_Z) waren signifikant niedriger im Vergleich zu gesundem Gewebe. Der Tumorrand hingegen war besser perfundiert als das Tumorzentrum, jedoch schlechter als gesundes Gewebe (siehe Tabelle 7). BF_R und BV_R im Tumorrand waren signifikant niedriger als in gesundem Gewebe. Es zeigte sich somit eine deutliche Abnahme der Perfusion vom umgebenden gesunden Pankreasgewebe über den Tumorrand zum Tumorzentrum.

Zum selben Ergebnis kamen auch Xu et al. (2009), in deren Arbeit ebenfalls eine deutliche Verschlechterung der Perfusion des Adenokarzinoms vom gesunden Gewebe über den Tumorrand zum Tumorzentrum beschrieben wurde³⁵.

Die von mehreren Autoren berichtete und auch in dieser Arbeit festgestellte deutlich verminderte Perfusion von Adenokarzinomen, vor allem im Tumorzentrum, lässt sich aus der Histologie des Adenokarzinoms ableiten. Zum Tumorzentrum hin findet eine zunehmend desmoplastische Reaktion statt², verbunden mit einer vermehrten Bildung von schlecht perfundiertem Bindegewebe. Diese schlechte Vaskularisierung führt bei entsprechend fortgeschrittenen Tumoren häufig zu einer vom Tumorzentrum ausgehenden Nekrose. Dies erklärt den niedrigen BF, der in Adenokarzinomen, vor allem im Tumorzentrum gemessen wird. Damit verbunden ist eine verringerte Anzahl an funktionellen Gefäßen und regionalen Kapillaren im Tumorgewebe im Vergleich zu gesundem Pankreasgewebe³⁵, was das niedrige BV erklärt. Die PMB hingegen ist durch zwei gegenläufige Effekte bestimmt. Durch Neoangiogenese

in Tumoren entstandene Gefäße haben in der Regel eine gestörte Integrität des Gefäßendothels, was eigentlich zu einer erhöhten PMB führen müsste³⁵. In Adenokarzinomen findet man allerdings eine erniedrigte PMB im Vergleich zu gesundem Gewebe. Ursache hierfür kann der niedrige BF und das niedrige BV im Tumor sein. Beide Parameter beeinflussen die PMB. Sind BF und BV im Gewebe niedrig, so kann nur ein auch geringer Übertritt von Blut aus den regionalen Kapillaren ins umgebende Interstitium stattfinden.

Die bei Adenokarzinomen signifikant verminderte Perfusion im Vergleich zu gesundem Gewebe kann auch diagnostisch genutzt werden.

In der konventionellen CT stellen sich zwar die meisten Adenokarzinome als hypodense Läsion dar, einige Karzinome allerdings unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Dichte in HE nur unwesentlich bis gar nicht vom umgebenden Pankreasgewebe. Nach Prokesch et al. (2002) erschienen bei der konventionellen kontrastmittelverstärkten CT bis zu 11% aller Adenokarzinome des Pankreas isodens³. Als mögliche Ursache für die Isodensität dieser Tumoren zum umgebenden Pankreasgewebe in der konventionellen CT kann angenommen werden, dass die korrekte Kontrastmittelphase bei einzelnen Untersuchungen verpasst wurde. Die Tumoren zeigten dann eine vergleichbare Dichte wie das umliegende Gewebe und stellten ein diagnostisches Problem dar.

Diese Unsicherheit kann mit der VPCT weitestgehend ausgeschlossen werden. Durch die zeitlich längere Abtastung des Gewebes bei der VPCT-Untersuchung wird die korrekte Kontrastmittelphase des Tumors in jedem Falle mit aufgezeichnet. Zudem zeigen Adenokarzinome bereits in einem frühen Stadium ihre charakteristischen Perfusionseigenschaften und lassen sich hiermit schon sehr früh demarkieren, unabhängig von ihrer Erscheinung in der konventionellen CT.

D'Onofrio et al. (2013) zeigten auch für das histologische Tumorgading Vorteile der VPCT auf, also die Beurteilung, inwieweit Tumorgewebe vom normalen Gewebe abweicht. Neben der alleinigen Diagnostik der Tumoren wurde nachgewiesen, dass auch eine weitergehende Charakterisierung, sowie ein

Tumorgrading anhand der gemessenen Perfusionsparameter möglich ist. High-Grade Tumoren (G3), also undifferenzierte, bösartige Pankreastumoren hatten im Vergleich zu Low-Grade Tumoren (G1- G2), also gut-differenzierte Tumoren, ein niedrigeres BV und ein niedrigeres maximales Enhancement⁴². In der vorliegenden Arbeit wurde nicht auf ein Grading der Tumoren hin untersucht, da nicht von allen Patienten eine vollständige Histologie vorlag.

Das Pankreaskarzinom spricht auf Grund seiner Tumorbiologie mit schlechter Vaskularisation und ausgeprägter desmoplastischer Reaktion eher mäßig auf eine Radiochemotherapie an⁴³. Mit Hilfe einer VPCT-Untersuchung des Pankreaskarzinoms kann anhand der Tumorperfusion das mögliche Therapieansprechen besser vorhergesagt und im Verlauf dargestellt werden. Diese Prognose- und Monitoringmöglichkeiten von Radiochemotherapien bei Pankreaskarzinomen bestätigten Park et al. (2009).

Von besonderem Interesse ist hierbei die Permeabilität, da Tumoren mit niedriger Permeabilität schlechter auf eine Radiochemotherapie ansprechen als Tumoren mit einer höheren Gewebspermeabilität⁴⁴.

4.2.4 Azinuszellkarzinom des Pankreas

Die Untersuchung der beiden Patienten mit histologisch gesicherten Azinuszellkarzinomen zeigte für die gesamte Pathologie nahezu gleiche Mittelwerte für den BF_G , das BV_G und die PMB_G wie für das Adenokarzinom des Pankreas. Da die Untersuchungsgruppe allerdings nur aus zwei Patienten bestand, konnte keine Aussage über signifikante Unterschiede getroffen werden.

Das Tumorzentrum des Azinuszellkarzinoms zeigte sich wie das Tumorzentrum des Adenokarzinoms als schlechter perfundiert im Vergleich zu gesundem Gewebe, allerdings war dieser Unterschied nur für den BF_Z signifikant. Der Tumorrand von Azinuszellkarzinomen zeigte sich ebenfalls besser perfundiert als das Tumorzentrum, allerdings schlechter als gesundes Gewebe. Mit der Einschränkung der kleinen Untersuchungsgruppe lässt sich dennoch die Aussage treffen, dass Azinuszellkarzinome ähnlich perfundiert sind wie Adenokarzinome des Pankreas. Vermutlich sind, trotz des unterschiedlichen

histologischen Ursprungs beider Karzinome, die gleichen histopathologischen Faktoren ursächlich für die ermittelte Perfusion. Beide Tumorentitäten ließen sich in dieser Arbeit mit Hilfe der VPCT nicht voneinander unterscheiden. Zur sicheren Diagnosestellung ist die histologische Sicherung notwendig.

4.2.5 PENS

Wie erwartet zeigte in dieser Arbeit die Untersuchungsgruppe der neuroendokrinen Tumoren des Pankreas eine sehr hohe Perfusion. BF_G und BV_G der PENS waren im Vergleich zum gesunden Gewebe höher, die PMB_G geringer. Keiner dieser Unterschiede der Mittelwerte zeigte sich dabei allerdings als statistisch signifikant.

Im Gegensatz dazu berichteten Delrue et al. (2012) bei ihrer Untersuchung neuroendokriner Tumoren mit der Maximum Slope-Methode von einem signifikant höheren BF und einem signifikant höheren BV im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe³². Einschränkend ist jedoch zu erwähnen, dass bei ihnen die Untersuchungsgruppe der PENS aus nur zwei Patienten bestand, deren Histologie nicht bekannt ist.

Die mit Abstand größte und somit aussagekräftigste Untersuchung an 36 neuroendokrinen Pankreastumoren stammt von d'Assignies et al. (2009)³⁴. Ihre mit der Dekonvolutions-Analyse durchgeführten Untersuchungen zeigten, wie auch die Ergebnisse dieser Arbeit, dass vor allem der BF bei PENS erheblich größer war als in gesundem Gewebe. BV und PMB sind ebenfalls höher im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe, nicht jedoch in diesem Ausmaß wie der BF. Auch D'Assignies et al. (2009) konnten bei ihrer Untersuchung keine signifikanten Unterschiede zum gesunden Gewebe nachweisen³⁴. Sie führten dies auf die große Heterogenität der Untersuchungsgruppe zurück, die sich in ihrer Arbeit sowohl aus benignen, als auch gut- und mäßig-differenzierten Tumoren zusammensetzte³⁴.

Die Heterogenität der Untersuchungsgruppe könnte auch in dieser Arbeit ursächlich dafür sein, dass keine signifikanten Unterschiede nachweisbar waren. Im Einzelnen setzte sich die Untersuchungsgruppe dieser Arbeit aus 3 Patienten mit gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren (G1), aus 2

Patienten mit mäßig differenzierten neuroendokrinen Karzinomen (G2) und einem Patienten mit einem gutartigen Insulinom zusammen.

Vergleicht man bei der gesamten Gruppe der in dieser Arbeit untersuchten neuroendokrinen Tumoren die Perfusion im Tumorzentrum und im Tumorrand mit den Werten in gesundem Pankreasgewebe, so zeigte sich im Tumorrand ein signifikant höherer BF_R und ein signifikant höheres BV_R im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (siehe Tabelle 9).

Die PMB_R im Tumorrand war niedriger als im vergleichbaren, gesunden Gewebe. Das Tumorzentrum zeigte hingegen einen niedrigeren BF_Z und eine niedrigere PMB_Z sowie ein höheres BV_Z im Vergleich zu gesundem Gewebe. Die festgestellten Perfusionsunterschiede zwischen den Tumorzentren von PENs und gesundem Gewebe waren gering.

Als Ergebnis lässt sich festhalten, dass die hohen Werte für BF_G und BV_G in der gesamten Untersuchungsgruppe der PENs durch die entsprechenden hohen Werte im Tumorrand zustande kamen. D'Assignies et al. (2009) und Delrue et al. (2012) haben die PENs zwar nicht gesondert in Bezug auf die Perfusion des Tumorrands untersucht, die hier getroffene Feststellung lässt sich wohl aber auch auf ihre Ergebnisse übertragen.

Betrachtet man nun die Perfusion von PENs anhand ihrer jeweiligen Histologie (siehe Tabelle 10 und 11), so fällt auf, dass das benigne Insulinom (hier 1 Patient) mit Abstand am besten perfundiert war. BF und BV waren sowohl im Tumorzentrum als auch im Tumorrand höher als bei gesundem Pankreasgewebe und deutlich höher als bei den gut und mäßig differenzierten neuroendokrinen Karzinomen. Auffallend war beim benignen Insulinom allerdings auch die sehr geringe PMB sowohl im Tumorzentrum als auch im Tumorrand. Xue et al. (2006) befassten sich in ihrer Arbeit ausschließlich mit dem Vergleich von Insulinomen und gesundem Pankreasgewebe und untersuchten hierfür 11 Patienten mit Insulinomen des Pankreas. In ihrer Arbeit wurde zur Ermittlung der Parameter die Patlak-Analyse verwendet. Dabei zeigte sich auch, dass in Insulinomen der BF und das BV signifikant höher waren als in gesundem Pankreasgewebe³⁶.

In der vorliegenden Arbeit zeigten auch die gut differenzierten neuroendokrinen Karzinome (G1) eine hohe Perfusion insbesondere in ihrem Rand (siehe Tabelle 10 und 11). Der Tumorrand zeigte dabei einen signifikant höheren BF_R im Vergleich zum gesunden Gewebe, das BV_R war höher und die PMB_R niedriger als in der Kontrollgruppe.

Im Vergleich zu gut differenzierten neuroendokrinen Karzinomen (G1) zeigen die mäßig differenzierte neuroendokrine Karzinome (G2) eine geringere Perfusion (siehe Tabelle 10 und 11). Das Tumorzentrum zeigte im Vergleich zu gesundem Gewebe einen wesentlich niedrigeren BF_Z und ein wesentlich niedrigeres BV_Z . Die PMB_Z im Tumorzentrum von G2 Tumoren hingegen war höher als in der Kontrollgruppe und höher als bei den G1 Tumoren und dem benignen Insulinom. Der Tumorrand von G2 Tumoren zeigte ebenfalls eine geringere Perfusion im Vergleich zum benignen Insulinom und zu G1 Tumoren. Im Vergleich zum gesunden Pankreasgewebe zeigte sich der BF_R lediglich sehr leicht erhöht, das BV_R etwas erhöht und die PMB_R erniedrigt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Perfusion neuroendokriner Tumoren in benignen Tumoren am höchsten war und über die gut differenzierten Karzinome (G1) zu den mäßig differenzierten Karzinomen (G2) hin kontinuierlich abnahm. Es konnten keine schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinome (G3) untersucht werden, es ist aber anzunehmen, dass diese eine noch niedrigere Perfusion als die untersuchten mäßig differenzierten Karzinome (G2) aufgewiesen hätten.

D'Assignies et al. (2009) ziehen in ihrer Arbeit den gleichen Schluss und stellten die These auf, dass neuroendokrine Tumoren des Pankreas, entgegen den meisten anderen Tumoren, umso besser vaskularisiert sind, je niedriger ihr histopathologisches Grading ist³⁴. Das bedeutet, dass gutartige PENs besser vaskularisiert und somit perfundiert sind, als bösartige, die schlechter vaskularisiert und somit schlechter perfundiert sind. Zu diesem Ergebnis kamen auch Marion Audibert et al. (2003). In ihrer Arbeit wurde die sogenannte Microvessel Density (MVD) als prognostischer Faktor von neuroendokrinen Tumoren des Pankreas untersucht⁴⁵. Dabei handelte es sich um eine histopathologische Untersuchung, die den Grad der Vaskularisation eines

Tumorgewebesvolumens quantifizierte. Dabei wiesen benigne, gut-differenzierte Tumoren ein signifikant höheres MVD auf als schlecht differenzierte Tumoren⁴⁵.

Die Bestimmung der MVD und die mit Hilfe der VPCT gemessene Gewebesperfusion bei PENs lieferten somit die gleichen Ergebnisse. Das Insulinom beispielsweise, ein hormonaktiver Tumor, der sein produziertes Hormon in den Blutstrom abgibt, zeigte als gut differenzierter Tumor histologisch ein hohes MVD und eine in dieser Arbeit beschriebene hohe Perfusion. Bei dieser Tumorentität findet vor allem im Tumorrand eine starke Tumorangio-genese statt, die mit einer hohen MVD einhergeht. Neuroendokrine Karzinome hingegen verhielten sich, je schlechter sie differenziert waren, dem Adenokarzinom des Pankreas immer ähnlicher und zeigten histologisch entsprechend eine niedrigere MVD und eine niedrigere Perfusion.

Diese abnehmende Perfusion und MVD könnte sich durch die strukturellen Umbauprozesse des Gewebes, konkret, der abnehmenden Tumorangio-genese bzw. Vaskularisierung im Tumorzentrum, erklären lassen.

Zusammenfassend lässt sich hervorheben, dass die VPCT-Messungen sehr gut die histopathologischen Gewebeeigenschaften, konkret die MVD widerspiegeln, und mit dem Tumorigrad, hier exemplarisch für die PENs durchgeführt, korrelieren.

4.2.6 Metastasen von Bronchialkarzinomen im Pankreas

Metastasen anderer Tumoren, die sich in das Pankreas abgesiedelt haben, wurden bislang noch in keiner anderen Arbeit mit der VPCT untersucht, was an ihrem doch recht seltenen Vorkommen liegen kann. Entsprechend klein war auch die Untersuchungsgruppe dieser Pankreaspathologie in dieser Arbeit mit nur drei Patienten. Den häufigsten Primarius für Metastasen im Pankreas stellt zwar laut Literatur das Nierenzellkarzinom dar¹⁷, hier wurden allerdings exemplarisch Metastasen des Bronchialkarzinoms untersucht.

In der VPCT zeigten die Metastasen einen signifikant niedrigeren BF_G und ein signifikant niedrigeres BV_G als im untersuchten gesunden Pankreasgewebe.

Die PMB_G zeigt sich nahezu identisch zur mittleren PMB in gesundem Gewebe. Die Messungen im Zentrum der Metastasen ergaben signifikant niedrigere Werte für den BF_Z und das BV_Z (siehe Tabelle 12). Auch im Tumorzentrum zeigte sich die gemessene PMB lediglich ein wenig niedriger als in gesundem Gewebe.

Der Tumorrand von Metastasen zeigte eine ähnliche Perfusion wie gesundes Pankreasgewebe und unterschied sich nicht signifikant von diesem (siehe Tabelle 12).

Die niedrigen Werte für BF und BV, vor allem im Zentrum der Metastasen, können ihre Ursache im tumorbedingten Zelluntergang haben, der mit einer schlechten Vaskularisation und einer geringen Anzahl an funktionellen Gefäßen und Kapillaren einhergeht. Die durch Tumorneovaskularisation gebildeten Gefäße zeigen eine gestörte Gefäßendothelbarriere und sind vom nekrotischen Zelluntergang betroffen, sodass ein Blutaustritt aus den Kapillaren in den Extrazellulärraum stattfindet, der die vergleichsweise hohe PMB erklären kann. Die durch den Tumor hervorgerufene Neovaskularisation ist eine mögliche Erklärung für die gute Perfusion des Tumorrands von Metastasen. Im Gegensatz zum Zentrum von Metastasen, in dem der Zelluntergang und somit die Nekrose vorherrscht, zeigt das Randareal eine ausreichende Neoangiogenese, die ihr Korrelat in hohen Perfusionsparametern findet.

4.2.7 Zystische Tumoren des Pankreas

Die gesamte Gruppe der zystischen Tumoren zeichnete sich durch ihre niedrige Perfusion aus. BF, BV und PMB nahmen die niedrigsten Mittelwerte aller untersuchten Pathologien ein. Alle drei Parameter waren signifikant niedriger verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe.

Die einzige Arbeit, die sich ebenfalls mit dieser Entität befasste, ist Delrue et al. (2012). In ihrer Arbeit wurden drei Patienten mit der Maximum Slope-Methode untersucht. Dabei zeigten die zystischen Tumoren einen geringfügig niedrigeren BF und ein höheres BV sowie eine höhere PMB im Vergleich zur dortigen gesunden Kontrollgruppe³². Dieses Ergebnis weicht somit sehr stark von den in dieser Arbeit ermittelten Werten ab. Es lässt sich möglicherweise dadurch

erklären, dass Delrue et al. (2012) das von ihnen untersuchte Pankreasgewebe als überwiegend gesund beschreiben³², sodass die Vermutung nahe liegt, dass bei den in ihrer Arbeit untersuchten Patienten, die ROIs in überwiegend gesundem Pankreasgewebe platziert wurden und es sich um einen Partialvolumeneffekt handelt.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine besonders geringe Perfusion im Zentrum der zystischen Formationen (siehe Tabelle 13).

Histologisch sind Zysten in ihrem Inneren avaskulär, das bedeutet, dass eigentlich gar keine Perfusion im Zystenzentrum messbar sein dürfte. Dass eine geringe Perfusion messbar war, hat wahrscheinlich ihre Ursache in den bereits erwähnten Partialvolumeneffekten beim Platzieren der ROIs. Dadurch wurde in einigen, unpräzise lokalisierten ROIs, möglicherweise besser perfundiertes Gewebe unbeabsichtigt mit ausgemessen. Eine weitere Ursache für die, wenn auch geringe, gemessene Perfusion im Zysteninneren könnte die ungewollte Mitbeurteilung von vaskularisiertem Gewebe, z.B. feinen Zystensepten sein. Dennoch lässt sich als charakteristisches Merkmal bei der Untersuchung von zystischen Tumoren mit der VPCT ihre sehr geringe Perfusion nennen. Auch das Randareal von zystischen Formationen, bzw. die Zystenwand, zeigte sich im Vergleich zu gesundem Pankreasgewebe als schlechter perfundiert, jedoch als weit besser als das Zysteninnere (siehe Tabelle 13). Der mittlere BF_R und das mittlere BV_R waren im Randareal signifikant niedriger im Vergleich zu den entsprechenden Mittelwerten in gesundem Gewebe. Verantwortlich ist hierfür sicherlich der hohe Anteil an schlecht vaskularisiertem Bindegewebe, das hauptsächlich die Wand von Zysten bildet, sowie die mögliche durch das Zystenvolumen bedingte Kompression des angrenzenden Gewebes.

Betrachtet man die einzelnen Histologien, die zusammen die Untersuchungsgruppe der zystischen Tumoren bilden, so zeigten die zwei untersuchten serösen Zystadenome, die zwei untersuchten IPMNs und die bei einem Patienten untersuchten multiplen Pankreaszysten keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich ihrer Perfusion (siehe Tabelle 14). Die festgestellten, signifikanten Unterschiede zur gesunden Kontrollgruppe ließen sich auf Grund der geringen Anzahl an untersuchten Patienten nur eingeschränkt bewerten.

Die zwei untersuchten serösen Zystadenome, die sich bereits CT-morphologisch unter anderem durch die zentrale, von kleinen Zysten umgebene Narbe von anderen zystischen Läsionen abgrenzen ließen, zeigten anhand aller drei untersuchten Parameter BF, BV und PMB sowohl im Zentrum als auch am Zystenrand die höchste Perfusion. Die relativ hohe gemessene Perfusion des Randareals von serösen Zystadenomen führte möglicherweise auch dazu, dass im Inneren der zystischen Läsionen fälschlicherweise durch die bereits beschriebenen Effekte eine entsprechend hohe Perfusion gemessen wurde. Lediglich die Pankreaszyste zeigte im Vergleich zu den serösen Zystadenomen in ihrem Randareal ein höheres BV_R . Die Werte also, die für die serösen Zystadenome ermittelt wurden, sind somit auch für die unerwartet hohen Mittelwerte für BF_G , BV_G und PMB_G der gesamten Untersuchungsgruppe der zystischen Tumoren verantwortlich.

Im Gegensatz dazu zeigten die IPMNs in allen Parametern eine niedrigere Perfusion sowohl im Zysteninneren als auch im Randareal im Vergleich zum serösen Zystadenom. BF und BV waren dabei sowohl im Inneren der Läsion als auch im Randareal signifikant niedriger als im vergleichbaren gesunden Gewebe.

Die bei lediglich einem Patienten untersuchten multiplen Pankreaszysten zeigten wie erwartet sowohl im Zentrum als auch im Randareal der Zysten eine sehr geringe gemessene Perfusion.

Als Ergebnis lässt sich festhalten, dass die VPCT bei zystischen Tumoren keine geeignete Bildgebung darstellte, die diagnostische Vorteile lieferte.

Die detaillierte Auflösung zystischer Septen und knotiger Tumoranteile mittels VPCT ist nur eingeschränkt möglich. Hierdurch entstehen durch Überlagerungseffekte falsche Messergebnisse, die beispielsweise das Bild eines soliden Tumors vortäuschen können. Die konventionelle CT-Diagnostik und T2-gewichteten MRT-Sequenzen sind auf Grund der besseren örtlichen Auflösung bei derartigen Fragestellungen in der Beurteilung überlegen ⁴⁶.

4.2.8 Pankreatitiden

Eine interessante Beobachtung bei der Untersuchung der verschiedenen Pankreatitiden (akut, chronisch und autoimmun) war in dieser Arbeit die höhere PMB im Vergleich zum gesunden Gewebe bei niedrigerem BF und BV.

Keiner der beobachteten Perfusionsunterschiede erwies sich dabei als signifikant. Die akute Pankreatitis zeigte den höchsten mittleren BF und das höchste mittlere BV aller drei untersuchten Pankreatitiden aber die niedrigste mittlere PMB.

Im Allgemeinen ähnelt die Perfusion des Pankreas bei akuter Entzündung der Perfusion des gesunden Organs.

Delrue et al. (2012) untersuchten mit der Maximum Slope-Methode akute und chronische Pankreatitiden. Beide Pankreatitisformen zeigten in ihrer Arbeit eine größere Verminderung der Parameter BF und BV im Vergleich zu ihrer gesunden Kontrollgruppe und zu den Werten in dieser Arbeit. Die PMB zeigte sich aber im Vergleich zum gesunden Pankreas bei ihnen im Gegensatz zu dieser Arbeit tendenziell ebenfalls vermindert. Dies gilt insbesondere für die PMB bei chronischer Pankreatitis³².

Ursächlich für die in ihrer Arbeit tendenziell niedrigeren Werte für BF und BV bei Patienten mit akuter Pankreatitis im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe könnte die Mitbeurteilung von beginnend nekrotischem Gewebe sein, das sehr schlecht perfundiert ist. Je nach Ausprägung kann eine akut-ödematöse Pankreatitis in eine fulminante akut-nekrotisierende Pankreatitis übergehen, wenn es bei einem ausgedehnten, durch die Entzündung bedingten Gewebsödem zum konsekutiven Zellschaden und somit zur Freisetzung von lysierenden Pankreasenzymen kommt. Die Folge sind ausgedehnte Pankreasgewebsnekrosen. Wird bei einer akut-nekrotisierenden Pankreatitis eine ROI in nekrotisierendes Gewebe gelegt, so misst man eine entsprechend niedrige Perfusion.

Die große Ähnlichkeit der Perfusion zwischen gesundem und akut entzündetem Pankreasgewebe in dieser Untersuchung, bei der kein entzündlich-nekrotisches Gewebe mit ausgemessen wurde, ist sicherlich der zeitlichen Komponente der Entzündung geschuldet. Da sich bei einer akuten Pankreatitis die Entzündung

im Vergleich zur chronischen oder autoimmunen Pankreatitis auf einen kürzeren Zeitraum beschränkt, finden im Pankreasgewebe noch keine entzündungsbedingten Umbauprozesse statt, wie zum Beispiel eine Fibrosierung, die zur Abnahme der Perfusion führt. Bei der akuten Pankreatitis stehen viel mehr andere entzündungsbedingte Mechanismen im Vordergrund: Zum einen die ödematöse Organschwellung, die zu einer eher niedrigeren Perfusion durch die Kompression des Gewebes und der Gefäße führt, sowie die entzündungsbedingte Vasodilatation, die für die relativ hohen Werte von BF und BV verantwortlich sein könnte. Diese Effekte und die mit der Entzündung verbundene erhöhte Durchlässigkeit der Gefäßendothelien spiegelte sich auch in der relativ hohen gemessenen PMB wieder. Sie hatten aber vermutlich auf die PMB eine geringere Auswirkung als dauerhafte, strukturelle Gefäßveränderungen, wie sie bei malignen Tumoren oder chronischer Entzündung zu finden sind. Dauerhafte Gefäßveränderungen dürften auch für die höhere PMB bei chronischer Pankreatitis im Vergleich zur akuter Pankreatitis verantwortlich sein.

Von klinischem Interesse ist die weiterführende Fragestellung von Bize et al. (2006) die sich in ihrer Arbeit mit der Frage befassten, ob mittels VPCT-Untersuchung eine milde Entzündung von einer schweren akuten Entzündung unterschieden werden kann und ob sich daraus prognostische Aussagen über die weitere Entwicklung der Erkrankung schließen lassen³⁹. Das heißt, ob die VPCT anhand der Perfusionsmessung die Vorhersage erlaubt, ob eine akute Entzündung in eine schwere, akut-nekrotisierende Form übergeht, sodass rechtzeitig therapeutische Konsequenzen folgen können. Bize et al. (2006) ermittelten unter Anwendung der Maximum Slope-Methode bei Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis einen mittleren BF von 24,8 ml/100g/min und bei milder akuter Pankreatitis einen mittleren BF von 50,5 ml/100g/min³⁹. Beide Mittelwerte unterschieden sich signifikant voneinander³⁹. Bedenkt man die oben genannten Bedingungen, unter denen in dieser Arbeit die Perfusion in der Untersuchungsgruppe der akuten Pankreatitis ermittelt wurde (keine Berücksichtigung von in Nekrosearealen gelegenen ROIs), so kann man Bizes Mittelwert für die milde akute Pankreatitis mit den Messergebnissen dieser

Arbeiten vergleichen (mittlerer BF für die Gruppe der akuten Pankreatitis nach Patlak: 66,2 ml/10g/min). Obwohl die VPCT sich bei der Untersuchung der akuten Pankreatitis als geeignete und hilfreiche Methode erwiesen hat und signifikante Unterschiede der Perfusionswerte bei milder und schwerer Entzündung festgestellt wurden, ist auch nach der Arbeit von Bize et al. (2006) nicht abschließend geklärt, ob die VPCT Vorhersagen über den Verlauf einer Pankreatitis erlaubt und ob mögliche therapeutische Konsequenzen daraus gezogen werden können³⁹. Da in der vorliegenden Arbeit nur eine kleine Gruppe von Patienten mit akuter Pankreatitis untersucht wurde, ließ sich hinsichtlich dieser Fragestellungen keine Aussage treffen. Fest steht aber, dass eine akute Pankreatitis, auch wenn sie keine Nekrose des Organs zeigt, durch eine etwas geringere Perfusion von gesundem Gewebe mittels VPCT unterschieden werden kann.

Ein diagnostisches Problem stellt die Abgrenzung der chronischen Pankreatitis vom Adenokarzinom des Pankreas bei der Untersuchung mit der konventionellen CT dar. So ist bei Patienten mit klinisch vermuteter chronischer Pankreatitis vor allem eine mögliche Abgrenzbarkeit zum Adenokarzinom anhand funktioneller Parameter von Interesse.

Die chronische Pankreatitis zeigte einen niedrigeren mittleren BF im Vergleich zu gesundem Pankreasgewebe und im Vergleich zur akuten Pankreatitis. Das mittlere BV war das niedrigste aller untersuchten Pankreatitiden und wesentlich niedriger als der Wert für die gesunde Kontrollgruppe. Im Gegensatz dazu verhielt sich die PMB bei Patienten mit chronischer Pankreatitis. Sie war höher als bei der akuten und autoimmunen Pankreatitis und sehr viel höher im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

Auch Delrue et al. (2012) beobachteten für die chronische Pankreatitis anhand von 6 Patienten in ihrer Arbeit das gleiche Perfusionsverhalten³².

Lu et al. (2011) berichteten in ihrer Arbeit anhand einer größeren Untersuchungsgruppe von 15 Patienten mit chronischer Pankreatitis von einem signifikant niedrigeren BF und einem signifikant niedrigeren BV aber eine vielfach höheren PMB im Vergleich zu ihrer gesunden Kontrollgruppe.

Die vorgenannten Arbeiten kommen hinsichtlich der Perfusion der chronischen

Pankreatitis im Wesentlichen zum gleichen Ergebnis wie die vorliegende Arbeit obwohl hier nur die Daten von zwei Patienten mit chronischer Pankreatitis ausgewertet wurden.

Als Ursache für die niedrigen Mittelwerte von BF und BV bei Patienten mit chronischer Pankreatitis können die strukturellen Umbauprozesse des Gewebes bei rezidivierender Entzündung des Organs gesehen werden. Immer wiederkehrende Fettgewebsnekrosen im Organ führen zu einem zum fibrotischen Umbau des Organs und somit zur absoluten Abnahme der Gefäßdichte, zum anderen zu Schäden der Gefäßwand³³. Dies führt auf Grund des hohen Anteils an schlecht vaskularisiertem Bindegewebe zu einem niedrigen BF und wegen der geringen Anzahl an Gefäßen zu einem niedrigen BV. Ferner lässt sich durch die gestörte Gefäßintegrität die sehr hohe PMB ableiten. Diese lässt sich durch eine inflammatorisch bedingte, gestörte Barriere des Gefäßendothels und eine dadurch bedingte, erhöhte Durchlässigkeit der Gefäßwände erklären³³. Diese beschriebenen Faktoren führen dazu, dass sich eine chronische Pankreatitis anhand ihrer wesentlich höheren PMB (hier nach der Patlak-Analyse: $51,3 \pm 5,7$ ml/100g/min) vom Adenokarzinom des Pankreas (hier nach der Patlak-Analyse: $24,7 \pm 14,2$ mg/100g/min) unterscheidet. In Bezug auf die oben erwähnte Fragestellung kann so die PMB ein potentielles diagnostisches Kriterium darstellen, um eine chronische Entzündung von einem Karzinom zu unterscheiden.

Ähnliche Mechanismen sind möglicherweise für die bei Patienten mit autoimmuner Pankreatitis gemessenen Parameter verantwortlich.

Zur VPCT-Untersuchung der Autoimmunpankreatitis liegen keine Vergleichsarbeiten vor, sodass die 4 in dieser Arbeit untersuchten Patienten als exemplarisch für dieses Krankheitsbild betrachtet werden müssen.

Ähnlich wie bei der chronischen Pankreatitis zeigte sich ein niedrigerer BF und ein niedrigeres BV im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Die PMB war hingegen ebenfalls stark erhöht im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe und nahezu identisch zur PMB bei chronischer Pankreatitis.

Da die Autoimmunpankreatitis ebenfalls ein chronisches Krankheitsbild darstellt, liegt es nahe, die gleichen Ursachen, die die Perfusion bei der chronischen

Pankreatitis beeinflussen, auch bei der Autoimmunpankreatitis für die ermittelte Perfusion verantwortlich zu machen.

Anhand der funktionellen Parameter kann somit bei akuter Pankreatitis kein sicherer Rückschluss auf die autoimmune Genese gezogen werden.

4.3 Dekonvolutions-Analyse – Diskussion der Ergebnisse

In dieser Arbeit wurden die selben Rohdaten, die mit der Patlak-Analyse ausgewertet wurden auch für die Auswertungen mit der Dekonvolutions-Analyse (insgesamt 88 Patienten) verwendet. Wegen der insgesamt geringen Anzahl an Veröffentlichungen von nach der Dekonvolutions-Analyse ermittelten Perfusionsdaten des Pankreas konnten die eigenen, mit der Dekonvolutions-Analyse gewonnenen Ergebnisse lediglich in Bezug auf das gesunde Pankreas, Adenokarzinome und neuroendokrine Tumoren mit Literaturwerten verglichen werden. Nachfolgend werden nur mit der Dekonvolutions-Analyse gewonnene Ergebnisse für die gesamte Läsion (BF_G , BV_G und PMB_G) miteinander verglichen.

Die in dieser Arbeit gewonnen Perfusionswerte für das gesunde Pankreas stimmten sehr gut mit den von d'Assignies et al. (2009), ermittelten Werten überein. Für BF, BV und PMB zeigten sich nahezu identische Perfusionswerte³⁴.

Im Vergleich mit der Arbeit von Xu et al. (2009) zeigte sich für das gesunde Pankreas lediglich ein identischer Wert für den BF. Das BV war in ihrer Arbeit dagegen mit 200 ml/100g um ein vielfaches höher. Auch die PMB lag mit 50 ml/100g deutlich höher³⁵. Der von Xu et al. (2009) für das BV ermittelte Wert ist nicht plausibel, da – wie bereits in Kapitel 4.2.1 ausgeführt – Werte für das BV von größer 100 ml/100g nicht die Wirklichkeit wiedergeben können. Sie sind vermutlich auf die der verwendeten Software zu Grunde liegenden Modellierungen und die mathematischen Algorithmen zurückzuführen.

In Bezug auf das Adenokarzinom sind nur Werte von Xu et al. (2009) bekannt. Im Vergleich zu dieser Arbeit ermittelten sie ähnliche Werte für den BF, wobei sie auch eine deutliche Verminderung des BF vom Tumorrand zum

Tumorzentrum feststellten. Dagegen wurden für das BV mehrfach höhere und für das PMB noch deutlich höhere Werte als in dieser Arbeit ermittelt³⁵.

Vergleichswerte gibt es auch für neuroendokrine Tumoren in der Arbeit von d'Assignies et al. (2009)³⁴. Ihre für das BV ermittelten Werte sind nahezu identisch mit den Ergebnissen dieser Arbeit. Für die PMB dagegen wurden deutlich höhere und für den BF extrem hohe Werte von 240 ml/100g/min ermittelt.

Der von d'Assignies et al. (2009) ermittelte Wert für den BF erscheint wenig plausibel. Im Gegensatz zum BV kann für den BF jedoch keine klare obere Grenze angegeben werden. Die ermittelten recht hohen Werte von d'Assignies et al. (2009) könnten auch methodische Ursachen haben.

4.4 Vergleich der Ergebnisse der beiden Analyseverfahren

Ein Vergleich der Ergebnisse beider Analyseverfahren zeigt, dass für den BF_G alle mit der Dekonvolutions-Analyse gewonnenen Mittelwerte höher waren, als die mit der Patlak-Analyse ermittelten Werte. Die mittlere Differenz aller untersuchten Wertepaare für den BF_G betrug 46,1 ml/100g/min.

Anhand des Bland-Altman-Diagramms, das die Differenz der Mittelwerte für den BF zwischen Dekonvolutions-Analyse und Patlak-Analyse veranschaulicht, zeigte sich, dass die Differenz abhängig von der Größe des gemessenen Wertes zu sein scheint. Jeweils höhere gemessene Werte ergaben auch eine größere Differenz zwischen den Werten, was auf ein proportionales Verhältnis zwischen den Ergebnissen der beiden Verfahren hinweist.

Beim BV_G ergab sich die mittlere Differenz aller sowohl mit der Dekonvolutions- als auch der Patlak-Analyse untersuchten Wertepaare von 1,7 ml/100g. Die nach der Dekonvolutions-Analyse ausgewerteten Mittelwerte waren geringfügig höher, als die vergleichbaren, nach der Patlak-Analyse erhobenen Werte. Lediglich in der Untersuchungsgruppe der PENs zeigte sich nach der Dekonvolutions-Analyse ein niedrigeres mittleres BV_G.

Gegensätzlich zu BF_G und BV_G verhielt sich die PMB_G. Die mittlere Differenz aller sowohl mit der Dekonvolutions- als auch mit der Patlak-Analyse

untersuchten Wertepaare für die PMB_G betrug (-)5,7 ml/100g/min.

Die einzige Ausnahme bildeten auch hier wieder die PENS, deren mittlere PMB_G nach Auswertung mit der Dekonvolutions-Analyse höher war.

Eine wichtiges Ergebnis war auch, dass die jeweiligen Mittelwerte der funktionellen Perfusionsparameter der mit beiden Analyseverfahren untersuchten Pathologien in der Regel im gleichen ordinalen Verhältnis zu den Werten der gesunden Kontrollgruppe standen. Das bedeutet, dass zum Beispiel beim Adenokarzinom sowohl nach der Patlak-Analyse als auch nach der Dekonvolutions-Analyse der BF_G , das BV_G und die PMB_G geringer waren, als die vergleichbaren Werte der gesunden Kontrollgruppe. Die einzige Ausnahme hier bildete die PMB_G der Untersuchungsgruppe der PENS. Nach der Patlak-Analyse zeigte sich bei den PENS eine geringere und nach der Dekonvolutions-Analyse eine höhere PMB_G im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

Auch hinsichtlich der Signifikanz der Unterschiede zwischen den Mittelwerten der Untersuchungsgruppen und der Kontrollgruppe zeigte die Auswertung nach der Dekonvolutions-Analyse überwiegend die gleichen Ergebnisse wie die Auswertung nach der Patlak-Analyse. Die Daten für das atrophe Pankreasgewebe, das Adenokarzinom und die zystischen Tumoren zeigten jeweils das gleiche Signifikanzverhalten. Signifikanzunterschiede gab es nur bei den PENS und den Metastasen.

PENS zeigten nach der Dekonvolutions-Analyse keine signifikanten Unterschiede mehr im Vergleich zur Kontrollgruppe. Das signifikant höhere BV_G nach Auswertung mit der Patlak-Analyse zeigte sich als nicht signifikanter Unterschied nach Auswertung mit der Dekonvolutions-Analyse.

Auch bei den Metastasen zeigte sich nach der Dekonvolutions-Analyse lediglich ein signifikant höherer BF_G im Vergleich zur Kontrollgruppe. Das signifikant höhere BV_G nach Auswertung mit der Patlak-Analyse zeigte sich hier als nicht signifikanter Unterschied.

Insgesamt zeigte der Vergleich beider Analyse-Verfahren, dass trotz der erwähnten partiellen Unterschiede beide Modelle ähnliche

Perfusionsunterschiede aufzeigen und die erhobenen Werte bis auf wenige Ausnahmen im gleichen Verhältnis zueinander stehen.

4.5 Zusammenfassende Beurteilung der beiden Analyseverfahren

Der Vergleich der mit der Patlak- und der Dekonvolutions-Analyse ermittelten Messergebnisse dieser Arbeit zeigte, dass mit wenigen Ausnahmen beide Modelle ähnliche Tendenzen und Verhältnisse der Unterschiede in Bezug zum jeweiligen gesunden Gewebe wiedergeben.

Dabei wichen die mit den beiden Analyseverfahren ermittelten Zahlenwerte für BF, BV und PMB teilweise erheblich voneinander ab. Das stimmt mit den in der Literatur bereits veröffentlichten Perfusionswerten für das gesunde Pankreas und die dort betrachteten Pankreopathologien überein (siehe Tabelle 20). Bei der Literaturdurchsicht wurden zudem sowohl zur Patlak- als auch zur Dekonvolutions-Analyse einzelne Ergebnisse gefunden, die nicht plausibel erschienen und die auch nicht durch die Ergebnisse dieser Arbeit gestützt wurden. So berichtete d'Assignies et al. (2009) im Falle von neuroendokrinen Tumoren über einen mit der Dekonvolutions-Analyse ermittelten BF von 240 ml/100g/min³⁴. Dieser Mittelwert ist nicht nachvollziehbar hoch (Kap.4.3). In drei weiteren Fällen wurde über BVs berichtet, die unplausibel hoch erschienen. Dabei wurden jeweils Mittelwerte für das BV von größer 100 ml/100g angegeben. Im Falle von Klauss et al. (2012)², die mit der Patlak-Analyse untersuchten, ging es um das gesunde Pankreasgewebe und bei Xu et al. (2009)³⁵, die mit der Dekonvolutions-Analyse arbeiteten, sowohl um gesundes Pankreas als auch um Adenokarzinome. Die Fälle zeigen, dass sowohl die Patlak- als auch die Dekonvolutions-Analyse Werte ergeben können, die in der Zusammenschau der drei funktionellen Perfusionsparameter zwar im Wesentlichen die richtigen Tendenzen angeben, aber als Zahlenwert unplausibel sind und die tatsächlichen Verhältnisse nicht zutreffend wiedergeben. Sie sind vermutlich auf Unzulänglichkeiten bei den Modellierungen und den mathematischen Algorithmen zurückzuführen, die den beiden verwendeten Softwares zu Grunde liegen.

Bezüglich beider Modelle (Patlak und Dekonvolution) gibt es eine sehr heterogene Studienlage (siehe Tabelle 20) und nur sehr wenige Studien, in denen beide Modelle miteinander verglichen wurden.

Die erste Arbeit, die sich mit dem Vergleich der Patlak-Analyse und der Dekonvolutions-Analyse beschäftigte, war die Arbeit von Bisdas et al. (2008). Hier wurden 40 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren mit der VPCT untersucht und die Daten mit Hilfe beider Modelle ausgewertet⁴⁷.

Bisdas et al. (2008) wollten in ihrer Arbeit überprüfen, ob quantitative Perfusions-CT Analysen machbar sind und ob die gewonnenen Ergebnisse reproduzierbar und zwischen den beiden Verfahren austauschbar sind. Ihre Studie zeigte, dass sich bei beiden Analyseverfahren die Ergebnisse zufriedenstellend reproduzieren ließen. Dies waren auch die Erfahrungen in dieser Arbeit mit den beiden Analyseverfahren. Bei den funktionellen Perfusionsparametern BF, BV und PMB gab es dagegen teilweise unterschiedliche Resultate. Im Gegensatz zu den hier gewonnenen Ergebnissen unterschieden sich bei Bisdas et al. (2008) die BF Werte nach beiden Analyseverfahren nur gering voneinander. Sie könnten laut Bisdas et al. (2008) als wechselseitig austauschbar angesehen werden. Anders stellten sich die Verhältnisse für das BV dar. Hier führte die Dekonvolutions-Analyse zu signifikant höheren Werten als die Patlak-Analyse. Bei der PMB dagegen führten beide Verfahren wieder zu im Wesentlichen gut übereinstimmenden Ergebnissen⁴⁷.

In anderen Arbeiten von Abels et al. (2010) oder Djuric et al. (2013) wurden VPCT-Untersuchungen an Patienten mit akut-ischämischem Insult bzw. bei Patienten mit Ösophaguskarzinomen durchgeführt mit dem Ziel des qualitativen und quantitativen Vergleichs der Dekonvolutions-Analyse und der Maximum Slope-Methode^{48,49}.

Auch wenn in diesen Arbeiten die Dekonvolutions-Analyse mit der Maximum Slope-Methode und nicht mit der Patlak-Analyse verglichen wurde, so lieferten diese Arbeiten dennoch ebenfalls Aufschluss über die Vergleichbarkeit und ggf. Austauschbarkeit der Ergebnisse der verschiedenen Analyseverfahren bei VPCT-Untersuchungen, zumal der BF nach der Patlak-Analyse in dieser Arbeit

nach dem Prinzip der Maximum Slope-Methode ermittelt wurde (siehe 2.4.1). Abels et al. (2010) untersuchten an 50 Patienten mit akut ischämischem Gehirninsult die Perfusion in nicht-ischämischem Hirngewebe, in Penumbra-Gewebe und im Infarktareal sowohl mit der Dekonvolutions-Analyse als auch mit der Maximum Slope-Methode⁴⁸. In nicht-ischämischem Gewebe war der BF und das BV nach der Dekonvolutions-Analyse signifikant höher als nach Auswertung mit der Maximum Slope-Methode. In Penumbra-Gewebe waren die Perfusionverhältnisse gerade umgekehrt, wohingegen im Infarktareal BF und BV nach der Dekonvolutions-Analyse wiederum höher waren als nach der Maximum Slope-Methode⁴⁸. Trotz dieser beschriebenen unterschiedlichen Perfusionsergebnisse zieht Abels et al. (2010), ähnlich wie Bisadas et al. (2008), den Schluss, dass die Dekonvolutions-Analyse und die Maximum Slope-Methode hinsichtlich ihrer Ergebnisse sowohl qualitativ als auch quantitativ vergleichbar sind und bei den untersuchten Patienten beide Analyseverfahren, wegen ihrer sehr ähnlichen Ergebnisse, zur selben Therapieentscheidung geführt hätten⁴⁸. Da zumindest für die Ermittlung des BF nach der Patlak-Analyse die Maximum Slope-Methode angewendet wird (siehe 2.4.1), hätte die Patlak-Analyse für den BF mit großer Wahrscheinlichkeit ähnliche Unterscheide zu den Ergebnissen der Dekonvolutions-Analyse geliefert.

So zeigte sich bei der vorliegenden Untersuchung des Pankreas und wichtiger Pankreopathologien nach der Dekonvolutions-Analyse ebenfalls ein höherer BF und ein höheres BV, im Vergleich zur Patlak-Analyse.

Die Ergebnisse der Arbeit von Abels et al. (2010) und dieser Arbeit zeigen somit qualitative Übereinstimmungen. Zumindest die Daten dieser Arbeit lassen jedoch nicht den Schluss zu, dass die mit der Dekonvolutions- und der Patlak-Analyse gemessenen Werte auch quantitativ hinreichend übereinstimmen oder gar austauschbar wären

Zu diesem Ergebnis kommt auch Djuric et al. (2013), der in seiner Arbeit 35 Patienten mit Ösophaguskarzinom einer VPCT-Untersuchung unterzog und die Rohdaten sowohl mit der Dekonvolutions-Analyse als auch mit der Maximum Slope-Methode auswertete⁴⁹. In ihrer Arbeit wurde für das Ösophaguskarzinom

ein signifikant höherer BF nach der Dekonvolutions-Analyse beschrieben im Vergleich zur Maximum Slope-Methode⁴⁹. Das ermittelte BV war nach Auswertung mit der Maximum Slope-Methode höher, dies war jedoch nicht statistisch signifikant⁴⁹. Auf Grund der von Djuric et al. (2013) festgestellten großen Differenz zwischen den absoluten gemessenen Perfusionsparametern gemessen nach der Dekonvolutions-Analyse und der Maximum Slope-Methode kommen die Autoren zu dem Ergebniss, dass die erhobenen Werte für die Perfusionsparameter nach beiden Modellen nicht untereinander austauschbar sind⁴⁹. Diese Schlussfolgerung soll sich laut Djuric et al. (2013) auch auf andere Karzinome, beispielsweise das Pankreaskarzinom übertragen lassen⁴⁹. Dieses Fazit deckt sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit beim Vergleich der Dekonvolutions-Analyse mit der Patlak-Analyse.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass man im Gegensatz zu Bisdas et al. und Abels et al. nicht von einer quantitativen Vergleichbarkeit der Ergebnisse beider Analysemodelle sprechen kann, jedoch zu großen Teilen von einer qualitativen Vergleichbarkeit der Messergebnisse.

Die VPCT-Untersuchung des Pankreas und wichtiger Pankreopathologien würde nach der Dekonvolutions-Analyse und nach der Patlak-Analyse trotz zum Teil signifikanter Unterschiede bei den einzelnen Werten aber wegen gleicher Tendenzen und gleicher Verhältnisse der Unterschiede zur gesunden Kontrollgruppe zur selben qualitativen Einschätzung führen. Quantitativ unterscheiden sich die Zahlenwerte für die drei untersuchten Parameter BF, BV und PMB jedoch zum Teil so stark, sodass die Messwerte beider Modelle nicht miteinander vergleichbar oder gar austauschbar sind.

Die sicherlich für die zukünftige Anwendung wichtigste Frage, welches der beiden Analyseverfahren die tatsächliche Perfusion eines Gewebes am genauesten misst und somit die Realität am besten wiedergibt, konnte diese Arbeit mit den gegebenen Methoden nicht klären. Aus derzeitiger Sicht beschreibt wohl kein Analyseverfahren die tatsächlichen Perfusionsverhältnisse hinreichend zutreffend. Richtig erkannt wurden im Wesentlichen nur die Veränderungstendenzen der Perfusion und die Verhältnisse der Unterschiede in Bezug zum jeweiligen gesunden Gewebe. Dies war auch der Stand, der von

Ausnahmen abgesehen, der Literatur zu entnehmen war. Längerfristig sollten deshalb die Analyseverfahren der VPCT weiter verbessert werden mit dem Ziel, dass die mit unterschiedlichen Analyseverfahren gewonnenen Daten nicht nur Tendenzen und Verhältnisse, sondern auch die tatsächlichen Perfusionsparameter zutreffend ermitteln und damit weitgehend austauschbar machen. Hierzu müssen weitere Untersuchungen erfolgen, um verlässliche Richtwerte für die Perfusion von Pankreasgewebe und Pankreaspfatholgien zu finden.

Hierfür sollte bei künftigen Arbeiten zur Perfusionsmessung des Pankreas ein einheitliches Untersuchungsprotokoll erstellt werden, so dass die Rohdaten zur anschließenden Auswertung immer unter den gleichen technischen Voraussetzungen generiert werden.

Mit dieser Arbeit wurde versucht, diese Bedingungen für die unterschiedlichen Pankreasläsionen umzusetzen. Die Generierung der Bilder erfolgte nach dem neuesten technischen Stand der CT-Technik und mit teilweise großen Untersuchungspopulationen.

Die vorliegende Arbeit soll dazu beitragen, Verbesserungen bei den Auswerteverfahren anzuregen und die Anwendung der VPCT weiter im klinischen Alltag zu implementieren, besonders bezüglich Fragestellungen, die das Pankreas betreffen.

4.6 Limitationen bei der Arbeit mit der VPCT

Es ergaben sich, abgesehen von den für die konventionelle kontrastmittelverstärkte CT geltenden Kontraindikationen, keine weiteren Faktoren, die gegen eine VPCT-Untersuchung sprechen. Ein bei allen CT-Anwendungen jedoch allgemein einschränkender Faktor stellt die Adipositas dar. Bekannt ist, dass stark adipöse Patienten bei der konventionellen CT-Untersuchung eine bis zu dreifach höhere Strahlendosis erhalten, um eine adäquate Bildqualität zu erzielen⁵⁰. In der vorliegenden Arbeit waren keine stark adipösen Patienten im untersuchten Patientenkollektiv eingeschlossen. Jedoch ist bei relevanter Adipositas anzunehmen, dass entsprechende Patienten im

Rahmen der VPCT-Untersuchung, bedingt durch die zusätzlichen Scans, ebenfalls einer entsprechend höheren Strahlenbelastung ausgesetzt sind als normalgewichtige.

Desweiteren zeigte sich, dass bei kleinen Parenchymläsionen die Ortsauflösung der VPCT an Grenzen stößt und der kontrastmittelverstärkten CT oder MRT unterlegen ist. Exemplarisch werden Bisdas et al. (2008) genannt, die ihre geweblichen Untersuchungen einheitlich mit 4mm^2 großen ROIs durchführten⁴⁷. Bei sehr kleinen Läsionen können selbst solche recht kleinen ROIs schwer zu platzieren sein ohne umliegendes Gewebe mitzuerfassen. Hierdurch kommt der Partialvolumeneffekt zum Tragen, der die tatsächlichen Perfusionswerte der zu untersuchenden Läsion verfälscht.

4.7 Ausblick und künftige Nutzung der VPCT in der klinischen Routine

Wie auch in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden konnte, liefert die VPCT des Pankreas zahlreiche zusätzliche Informationen über das untersuchte Gewebe. Verschiedene Tumoren des Pankreas, wie z.B. das Adenokarzinom oder neuroendokrine Tumoren lassen sich zuverlässig anhand ihres unterschiedlichen Perfusionsverhaltens unterscheiden. Zusätzlich kann die VPCT auch früh Informationen bei der Diagnostik kleiner Adenokarzinome oder bei der Darstellung isodenser Karzinome liefern. Weiterführend könnte auch das Tumorgrading in Zukunft mittels VPCT möglich sein, wie hier beispielhaft für die neuroendokrinen Tumoren gezeigt werden konnte. Auch Entzündungen sowie Nekrosen des Pankreas im Sinne einer Pankreatitis lassen sich mit großer Sicherheit anhand der hierfür charakteristischen Organperfusion identifizieren. Dies könnte zukünftig die Entscheidung für oder gegen eine operativ interventionelle Therapie beeinflussen.

Abgesehen von der Diagnostik besteht die Hoffnung, dass die VPCT in Zukunft auch das zuverlässige Monitoring von sogenannten „targeted“ Therapien, wie z.B. der antiangiogenetische Therapie ermöglicht.

Hinzu kommt die bereits sehr gute Verfügbarkeit der CT-Technik in der klinischen Routine, die durch einfache Ergänzungen zur VPCT ergänzt werden

kann. Zudem bestehen nicht die bei der Anwendung der MRT geltenden bekannten Kontraindikationen, wie z.B. metallische Gegenstände im Körper des Patienten.

All diese genannten Punkte zeigen die zukünftige Perspektive und potentielle Bedeutung der VPCT in einer zunehmend personalisierten Medizin auf, in der nichtinvasive Verfahren, wie die VPCT, eine immer größere Rolle spielen werden.

5. Zusammenfassung

Die Volumen Perfusions-Computertomographie (VPCT) ergänzt die konventionelle CT-Untersuchung um die Messung der Perfusionswerte BF, BV und PMB im untersuchten Gewebevolumen. In dieser Arbeit wurde die VPCT an verschiedenen pathologischen Läsionen des Pankreas angewendet, um diese anhand ihres unterschiedlichen Perfusionsverhaltens zu charakterisieren. Zur mathematischen Auswertung der mittels VPCT erhaltenen Rohdaten standen zwei Perfusionsberechnungsmodelle zur Verfügung: Die Patlak-Analyse und die Dekonvolutions-Analyse. Untersucht wurden dabei mit der Patlak-Analyse insgesamt 140 Patienten und davon 88 Patienten zusätzlich mit der Dekonvolutions-Analyse. Die Patienten waren in eine Gruppe mit gesundem Pankreas (Kontrollgruppe) sowie in Gruppen mit Läsionen des Pankreas, wie Adenokarzinome, neuroendokrine Tumoren, zystische Tumoren, Metastasen anderer maligner Tumoren, atrophes Pankreasgewebe sowie akute, chronische und autoimmune Pankreatitis, aufgeteilt. Die Perfusionswerte der Gruppen mit Läsionen wurden mit den Ergebnissen der Kontrollgruppe mit gesundem Organ verglichen. Um die Gemeinsamkeiten und Unterschiede beider Modelle hinsichtlich der so gemessenen Perfusionswerte zu ermitteln, wurden die verschiedenen Patientengruppen zum Teil nach beiden Modellen ausgewertet und die Ergebnisse miteinander verglichen (insgesamt jeweils 88 Wertepaare für BF, BV und PMB).

Zuerst wurde jedoch bei allen Personen der gesunden Kontrollgruppe die Perfusion des Pankreaskopfes mit der des Pankreasschwanzes mit der Patlak-Analyse verglichen. Dabei zeigte sich eine homogene Organperfusion. Anschließend erfolgte die Untersuchung der verschiedenen Pathologien im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Bei der statistischen Testung auf signifikante Unterschiede zeigte sich für die Patlak-Analyse und die Dekonvolutions-Analyse eine große, tendenzielle Übereinstimmung: Das Adenokarzinom zeigte durchweg eine geringere Perfusion als gesundes Gewebe. Das gleiche Verhalten zeigte die Auswertung der Metastasen. PENS zeigten sich besser perfundiert als das gesunde Organ. Am schlechtesten

perfundiert zeigten sich die zystischen Tumoren. Weniger eindeutig war das Ergebnis für die Pankreatitiden: Diese zeigten, jeweils unterschiedlich stark ausgeprägt, geringere Werte für BF und BV, jedoch eine höhere PMB im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Insgesamt zeigte sich, dass die Patlak-Analyse und die Dekonvolutions-Analyse im Wesentlichen gleiche qualitative Perfusionsunterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe lieferten. Quantitativ zeigten sich jedoch für den BF durchgehend deutlich höhere Werte nach Auswertung mit der Dekonvolutions-Analyse. Auch für das BV wurden mit Ausnahme der Gruppe der PENs mit der Dekonvolutions-Analyse leicht höhere Perfusionswerte gemessen als mit der Patlak-Analyse. Für die PMB wurden hingegen (mit Ausnahme der PENs) höhere Werte mit der Patlak-Analyse gemessen.

Insgesamt betrachtet lieferten beide mathematischen Modelle qualitativ meist gleiche Ergebnisse, die die gleichen therapeutischen Konsequenzen nach sich ziehen würden. Quantitativ zeigen die jeweils gemessenen Werte jedoch zum Teil große Unterschiede.

Bei den tumorösen Läsionen wurde neben der, auch in der Literatur bislang meist üblichen Perfusionsbestimmung des gesamten Tumors, auch das Randareal und das Zentrum auf ihre Perfusion hin untersucht. Diese Detailuntersuchung erfolgte ausschließlich mit der Patlak-Analyse. Auch diese Ergebnisse wurden jeweils mit den Referenzergebnissen der gesunden Kontrollgruppe verglichen.

Adenokarzinome zeigten in ihrem Zentrum eine signifikant niedrigere Perfusion, was auf die dort stattfindende desmoplastische Reaktion und die schlechte Vaskularisierung zurückzuführen ist². Ähnlich zeigte sich das Verhalten der Metastasen. Die geringste Perfusion, vor allem im Zentrum zeigten die zystischen Tumoren. Aufgrund ihrer Histopathologie dürfte sich praktisch keine Perfusion im Zentrum messen lassen. Jedoch traten hier wahrscheinlich Partialvolumeneffekte auf, die zu erhöhten und im Ergebnis falschen Perfusionswerten führten.

PENs zeigten sich hingegen vor allem im Tumorrand als wesentlich besser perfundiert als gesundes Gewebe. Verantwortlich ist die hier stattfindende

Neoangiogenese, vor allem bei hormonaktiven, benignen G1 Tumoren.

In einer weiterführenden Untersuchung der PENs zeigte sich dabei vor allem das benigne Insulinom (G1) als besonders gut perfundiert. Mit zunehmender Malignität nahm die Perfusion ab. Neuroendokrine G2 Tumoren zeigten sich schlechter perfundiert als G1 Tumoren, jedoch besser perfundiert als malignere G3 Tumoren.

Zusammenfassend ließ sich in der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die untersuchten pathologischen Läsionen des Pankreas in der VPCT eine charakteristische Perfusion zeigen, die zu großen Teilen durch die Histopathologie der einzelnen Läsionen erklärbar ist. Es zeigte sich eine z.T. gute Übereinstimmung mit den Perfusionswerten die bisher in der Literatur nach Auswertung mit der Patlak- bzw. der Dekonvolutions-Analyse beschrieben wurden. Exemplarisch sollen hierfür die Arbeit von Klauss et al. (2012) genannt werden, die das gesunde Pankreas und das Adenokarzinom mit der Patlak-Analyse untersuchten sowie, die Arbeit von d'Assignies et al. (2009), die gesundes Pankreas sowie neuroendokrine Tumoren mit der Dekonvolutions-Analyse untersuchten.

Die mit der VPCT gewonnenen Ergebnisse können bei der Diagnostik hilfreich sein, so z.B. der Unterscheidung einer chronischen Pankreatitis von einem Adenokarzinom. Auch hinsichtlich des Tumorgradings konnte hier exemplarisch anhand der PENs gezeigt werden, dass die VPCT als nicht invasive Methode eine Alternative zur invasiven Diagnostik in der Zukunft werden könnte.

Zukünftig ist auch die Anwendung der VPCT beim Monitoring neuer, spezifischer Tumortherapien denkbar. Die VPCT kann in Zeiten einer zunehmend „personalisierten“ Medizin die konventionelle CT-Diagnostik ergänzen und hilfreiche Zusatzinformationen liefern. So könnte sie zukünftig bei der Behandlung eines Tumors therapiebegleitend zusammen mit den bewährten CT-Verfahren neben Größe und Morphologie auch Informationen bezüglich wichtiger biologisch-dynamischer Aspekte, wie der Tumorperfusion, liefern. Hierdurch würde die begleitende Kontrolle von Tumortherapien erleichtert und die notwendige Therapiesteuerung verbessert. Voraussetzung hierfür ist jedoch, dass die Analyseverfahren einschließlich der

Rekonstruktionsalgorithmen weiter verbessert werden und auf der Basis weiterer Studien mit größeren Kohorten eine Standardisierung der Protokolle und Verfahren erfolgt. Als Ergebnis sollen Leitlinien zur Anwendung der VPCT bei geeigneten Organläsionen folgen.

6. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientenkollektiv	- 19 -
Tabelle 2: Untersuchungsprotokoll	- 21 -
Tabelle 3: Mittelwerte und Standardabweichungen für Blutfluss, Blutvolumen und Permeabilität gemessen im Pankreaskopf und Pankreasschwanz (Patlak)	- 31 -
Tabelle 4: Mittelwerte und Standardabweichungen für BF_G (Patlak)	- 32 -
Tabelle 5: Mittelwerte und Standardabweichungen für BV_G (Patlak)	- 33 -
Tabelle 6: Mittelwerte und Standardabweichungen für PMB_G (Patlak)	- 35 -
Tabelle 7: Mittelwerte und Standardabweichungen für das Tumorzentrum und den Tumorrand des Adenokarzinoms im Vergleich zur Kontrollgruppe (Patlak)	- 37 -
Tabelle 8: Mittelwerte und Standardabweichungen für das Tumorzentrum und den Tumorrand des Azinuszellkarzinoms im Vergleich zur Kontrollgruppe (Patlak)	- 39 -
Tabelle 9: Mittelwerte und Standardabweichungen für das Tumorzentrum und den Tumorrand von PENs im Vergleich zur Kontrollgruppe (Patlak)	- 40 -
Tabelle 10: Mittelwerte und Standardabweichungen gemessen bei verschiedenen PENs (gesamte Läsion) und der Kontrollgruppe (Patlak)	- 40 -
Tabelle 11: Mittelwerte und Standardabweichungen gemessen im Tumorzentrum und Tumorrand von verschiedenen PENs (Patlak)	- 41 -
Tabelle 12: Mittelwerte und Standardabweichungen für das Tumorzentrum und den Tumorrand von Metastasen im Vergleich zur Kontrollgruppe (Patlak)	- 44 -
Tabelle 13: Mittelwerte und Standardabweichungen für das Tumorzentrum und den Tumorrand von zystischen Tumoren im Vergleich zur Kontrollgruppe (Patlak)	- 46 -
Tabelle 14: Mittelwerte und Standardabweichungen gemessen bei verschiedenen zystischen Läsionen (gesamte Läsion) und der Kontrollgruppe (Patlak)	- 47 -

Tabelle 15: Mittelwerte und Standardabweichungen gemessen im Tumorzentrum und Tumorrand von verschiedenen zystischen Läsionen (Patlak).....	- 49 -
Tabelle 16: Mittelwerte und Standardabweichungen für BF_G (Dekonvolution)	- 51 -
Tabelle 17: Mittelwerte und Standardabweichungen für BV_G (Dekonvolution)	- 53 -
Tabelle 18: Mittelwerte und Standardabweichungen für PMB_G (Dekonvolution)	- 54 -
Tabelle 19: Differenz der Mittelwerte Dekonvolutions-Analyse - Patlak-Analyse	- 56 -
Tabelle 20: Darstellung von verschiedenen Perfusionsparametern in der Literatur	- 65 -

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kontrastmittelverstärkte CT in der portalvenösen Phase	- 15 -
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Platzierung der ROIs bei der Untersuchung einer Pankreasläsion	- 23 -
Abbildung 3: Ergebnis der VPCT-Untersuchung des Pankreas nach dem Processing der Rohdaten und Untersuchung der ROI (nach Patlak-Analyse)	- 25 -
Abbildung 4: Patlak Plot	- 26 -
Abbildung 5: Impulse residue function $R(t)$ nach der Dekonvolutions-Analyse	- 28 -
Abbildung 6: Mittelwerte und Standardabweichungen für Blutfluss _G (Patlak)	- 33 -
Abbildung 7: Mittelwerte und Standardabweichungen für Blutvolumen _G (Patlak)	- 34 -
Abbildung 8: Mittelwerte und Standardabweichungen für Permeabilität _G (Patlak)	- 36 -
Abbildung 9: Mittelwerte und Standardabweichungen für gesundes Pankreasgewebe, Tumorzentrum und Tumorrand des Adenokarzinoms	- 37 -
Abbildung 10: VPCT-Untersuchung eines 50- jährigen Patienten mit Adenokarzinom des Pankreaskopfes	- 38 -
Abbildung 11: Mittelwerte und Standardabweichungen für gesundes Pankreasgewebe, Tumorzentrum und Tumorrand von PENs...	- 40 -
Abbildung 12: VPCT-Untersuchung einer 82- jährigen Patientin mit benignem Insulinom des Pankreaskopfes	- 43 -
Abbildung 13: Mittelwerte und Standardabweichungen für gesundes Pankreasgewebe, Tumorzentrum und Tumorrand von Metastasen	- 44 -
Abbildung 14: VPCT-Untersuchung einer 57- jährigen Patientin mit einer Metastase eines Bronchialkarzinoms im Pankreasschwanz	- 45 -
Abbildung 15: Mittelwerte und Standardabweichungen für gesundes Pankreasgewebe, Tumorzentrum und Tumorrand von zystischen Tumoren.....	- 47 -

Abbildung 16: VPCT-Untersuchung einer 61- jährigen Patientin mit MD-IPMN des Pankreasschwanzes	- 50 -
Abbildung 17: Mittelwerte und Standardabweichungen für Blutfluss _G (Dekonvolution)	- 52 -
Abbildung 18: Mittelwerte und Standardabweichungen für Blutvolumen _G (Dekonvolution)	- 54 -
Abbildung 19: Mittelwerte und Standardabweichungen für Permeabilität _G (Dekonvolution)	- 55 -
Abbildung 20: Bland-Altman-Diagramm, Differenz des Blutflusses zwischen der Patlak-Analyse und der Dekonvolutions-Analyse für alle gemessenen Werte	- 58 -
Abbildung 21: Bland-Altman-Diagramm, Differenz des Blutvolumens zwischen der Patlak-Analyse und der Dekonvolutions-Analyse für alle gemessenen Werte	- 60 -
Abbildung 22: Bland-Altman-Diagramm, Differenz der Permeabilität zwischen der Patlak-Analyse und der Dekonvolutions-Analyse für alle gemessenen Werte	- 62 -

8. Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Grözingen, G., Grözingen, A. & Horger, M.

The role of volume perfusion CT in the diagnosis of pathologies of the pancreas. RöFo (2014) - 186 - Seiten 1082–93

9. Literaturverzeichnis

1. S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom. 1–136 (2013).
2. Klauss, M. *et al.* Computed tomography perfusion analysis of pancreatic carcinoma. *J. Comput. Assist. Tomogr.* **36**, 237–42 (2012).
3. Prokesch, R. W., Chow, L. C., Beaulieu, C. F., Bammer, R. & Jeffrey, R. B. Isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at multi-detector row CT: secondary signs. *Radiology* **224**, 764–8 (2002).
4. Schempff, U. *et al.* FOLFIRINOX as First-Line Treatment for Unresectable Acinar Cell Carcinoma of the Pancreas: A Case Report. *Z. Gastroenterol.* **52**, 200–203 (2014).
5. Toll, A. D., Hruban, R. H. & Ali, S. Z. Acinar cell carcinoma of the pancreas: clinical and cytomorphologic characteristics. *Korean J. Pathol.* **47**, 93–9 (2013).
6. Reid, M. D., Balci, S., Saka, B. & Adsay, N. V. Neuroendocrine Tumors of the Pancreas: Current Concepts and Controversies. *Endocr. Pathol.* (2014). doi:10.1007/s12022-013-9295-2
7. Saif, M. W., Kaley, K., Rodriguez, T. & Garcon, M. C. Gemcitabine as Salvage Treatment in Patients with Poorly Differentiated Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Case Series. *JOP. J. Pancreas* **15**, 38–41 (2014).
8. Gallotti, A. *et al.* Incidental neuroendocrine tumors of the pancreas: MDCT findings and features of malignancy. *AJR. Am. J. Roentgenol.* **200**, 355–62 (2013).
9. Lewis, R. B., Lattin, G. E. & Paal, E. Pancreatic endocrine tumors: radiologic-clinicopathologic correlation. *Radiographics* **30**, 1445–64 (2010).
10. Miles, K. A. *et al.* Application of CT in the investigation of angiogenesis in oncology. *Acad. Radiol.* **7**, 840–50 (2000).
11. Esposito, I., Schlitter, A. M., Sipos, B. & Klöppel, G. [Classification and malignant potential of pancreatic cystic tumors]. *Pathologe* **36**, 99–112; quiz 113–4 (2015).
12. Itoh, S. *et al.* Mucin-producing pancreatic tumor: CT findings and histopathologic correlation. (2013). at http://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiology.183.1.1312735?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub=pubmed

13. Kim, S. Y. *et al.* Macrocystic neoplasms of the pancreas: CT differentiation of serous oligocystic adenoma from mucinous cystadenoma and intraductal papillary mucinous tumor. *AJR. Am. J. Roentgenol.* **187**, 1192–8 (2006).
14. Silas, A. M., Morrin, M. M., Raptopoulos, V. & Keogan, M. T. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *AJR. Am. J. Roentgenol.* **176**, 179–85 (2001).
15. Grützmann, R., Post, S., Saeger, H. D. & Niedergethmann, M. Intraductal papillary mucinous neoplasia (IPMN) of the pancreas: its diagnosis, treatment, and prognosis. *Dtsch. Arztebl. Int.* **108**, 788–94 (2011).
16. Thadani, A., Pais, S. & Savino, J. Metastasis of renal cell carcinoma to the pancreas 13 years postnephrectomy. *Gastroenterol. Hepatol. (N. Y.)* **7**, 697–9 (2011).
17. Konstantinidis, I. T. *et al.* Metastatic Tumors in the Pancreas in the Modern Era. *J. Am. Coll. Surg.* **211**, 749–753 (2010).
18. Cui, M. L. *et al.* Incidence, Risk Factors and Clinical Course of Pancreatic Fluid Collections in Acute Pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* (2013). doi:10.1007/s10620-013-2967-4
19. Mayerle, J. *et al.* Chronic pancreatitis--definition, etiology, investigation and treatment. *Dtsch. Arztebl. Int.* **110**, 387–93 (2013).
20. Beyer, G. *et al.* [Autoimmune pancreatitis]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* **138**, 2359–70; quiz 2371–4 (2013).
21. Coakley, F. V. *et al.* Pancreatic imaging mimics: part 1, imaging mimics of pancreatic adenocarcinoma. *AJR. Am. J. Roentgenol.* **199**, 301–8 (2012).
22. Fidler, J. L. *et al.* Preoperative detection of pancreatic insulinomas on multiphase helical CT. *AJR. Am. J. Roentgenol.* **181**, 775–80 (2003).
23. Boland, G. W. *et al.* Pancreatic-phase versus portal vein-phase helical CT of the pancreas: optimal temporal window for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. *AJR. Am. J. Roentgenol.* **172**, 605–8 (1999).
24. Imbriaco, M. *et al.* Value of the single-phase technique in MDCT assessment of pancreatic tumors. *AJR. Am. J. Roentgenol.* **184**, 1111–7 (2005).
25. Stafford-Johnson, D. B., Francis, I. R., Eckhauser, F. E., Knol, J. A. & Chang, A. E. Dual-phase helical CT of nonfunctioning islet cell tumors. *J. Comput. Assist. Tomogr.* **22**, 335–9

26. Graf, O. *et al.* Arterial versus portal venous helical CT for revealing pancreatic adenocarcinoma: conspicuity of tumor and critical vascular anatomy. *AJR. Am. J. Roentgenol.* **169**, 119–23 (1997).
27. Miles, K. a. Perfusion CT: a worthwhile enhancement? *Br. J. Radiol.* **76**, 220–231 (2003).
28. Ketelsen, D. *et al.* Estimation of radiation exposure of 128-slice 4D-perfusion CT for the assessment of tumor vascularity. *Korean J. Radiol.* **11**, 547–52
29. Miles, K. A. Perfusion CT for the assessment of tumour vascularity: which protocol? *Br. J. Radiol.* **76 Spec No**, S36–42 (2003).
30. Eastwood, J. D. *et al.* CT Perfusion Scanning with Deconvolution Analysis: Pilot Study in Patients with Acute Middle Cerebral Artery Stroke1. (2002). at <<http://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/radiol.2221010471>>
31. Bender, R., Lange, S. & Ziegler, a. [Common significance tests]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* **132 Suppl** , e24–5 (2007).
32. Delrue, L. *et al.* Tissue perfusion in pathologies of the pancreas: assessment using 128-slice computed tomography. *Abdom. Imaging* **37**, 595–601 (2012).
33. Lu, N. *et al.* 64-slice CT perfusion imaging of pancreatic adenocarcinoma and mass-forming chronic pancreatitis. *Acad. Radiol.* **18**, 81–8 (2011).
34. d'Assignies, G. *et al.* Pancreatic endocrine tumors: tumor blood flow assessed with perfusion CT reflects angiogenesis and correlates with prognostic factors. *Radiology* **250**, 407–16 (2009).
35. Xu, J. *et al.* Pancreatic adenocarcinoma: dynamic 64-slice helical CT with perfusion imaging. *Abdom. Imaging* **34**, 759–66 (2009).
36. Xue, H., Jin, Z., Liu, W., Wang, Y. & Zhao, W. [Perfusion characteristics of normal pancreas and insulinoma on multi-slice spiral CT]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* **28**, 68–70 (2006).
37. Motosugi, U. *et al.* Multi-organ perfusion CT in the abdomen using a 320-detector row CT scanner: preliminary results of perfusion changes in the liver, spleen, and pancreas of cirrhotic patients. *Eur. J. Radiol.* **81**, 2533–7 (2012).
38. Tsushima, Y., Miyazaki, M., Taketomi-Takahashi, A. & Endo, K. Feasibility of measuring human pancreatic perfusion in vivo using imaging techniques. *Pancreas* **40**, 747–52 (2011).

39. Bize, P. E., Platon, A., Becker, C. D. & Poletti, P.-A. Perfusion measurement in acute pancreatitis using dynamic perfusion MDCT. *AJR. Am. J. Roentgenol.* **186**, 114–8 (2006).
40. Caglar, V. *et al.* Study of Volume, Weight and Size of Normal Pancreas, Spleen and Kidney in Adults Autopsies. *Forensic Med. Anat. Res.* **02**, 63–69 (2014).
41. Schilling, M. K. *et al.* Microcirculation in chronic alcoholic pancreatitis: a laser Doppler flow study. *Pancreas* **19**, 21–5 (1999).
42. D'Onofrio, M. *et al.* Perfusion CT can predict tumoral grading of pancreatic adenocarcinoma. *Eur. J. Radiol.* **82**, 227–33 (2013).
43. Tatum, J. L. *et al.* Hypoxia: importance in tumor biology, noninvasive measurement by imaging, and value of its measurement in the management of cancer therapy. *Int. J. Radiat. Biol.* **82**, 699–757 (2006).
44. Park, M.-S. *et al.* Perfusion CT: noninvasive surrogate marker for stratification of pancreatic cancer response to concurrent chemo- and radiation therapy. *Radiology* **250**, 110–7 (2009).
45. Marion-Audibert, A.-M. *et al.* Low microvessel density is an unfavorable histoprognostic factor in pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* **125**, 1094–1104 (2003).
46. Grözinger, G., Grözinger, A. & Horger, M. The role of volume perfusion CT in the diagnosis of pathologies of the pancreas. *Rofo* **186**, 1082–93 (2014).
47. Bisdas, S. *et al.* Perfusion CT measurements in healthy cervical spinal cord: feasibility and repeatability of the study as well as interchangeability of the perfusion estimates using two commercially available software packages. *Eur. Radiol.* **18**, 2321–2328 (2008).
48. Abels, B., Klotz, E., Tomandl, B. F., Kloska, S. P. & Lell, M. M. Perfusion CT in acute ischemic stroke: a qualitative and quantitative comparison of deconvolution and maximum slope approach. *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* **31**, 1690–8 (2010).
49. Djuric-Stefanovic, a, Saranovic, D., Masulovic, D., Ivanovic, a & Pesko, P. Comparison between the deconvolution and maximum slope 64-MDCT perfusion analysis of the esophageal cancer: is conversion possible? *Eur. J. Radiol.* **82**, 1716–23 (2013).
50. Marcus, R., Bamberg, F., Neumaier, K., Reiser, M. & Johnson, T. Anpassung und Messung der Dosis bei CT-Untersuchungen von morbid-

adipösen Patienten. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgeb. Verfahren* **185**, VO311_7 (2013).

10. Erklärungen zum Eigenanteil

Hiermit erkläre ich, Anja Katharina Grözinger, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst habe. Alle wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen habe ich als solche gekennzeichnet.

Herr Professor Dr. Marius Horger hat die Studie konzipiert und das Thema sowie die Zielsetzung der Arbeit definiert.

Die Betreuung der Arbeit im Laufe ihrer Entstehung erfolgte durch Herr Professor Dr. Marius Horger sowie Herr Dr. Gerd Grözinger, beide halfen mir bei der Korrektur des Manuskripts.

Die VPCT-Untersuchungen wurden zwischen den Jahren 2008 und 2014 in der klinischen Routine der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt. Die Verwendung dieser Daten wurde durch die Ethikkommission der Universität Tübingen genehmigt.

Die Datenauswertung und Interpretation inklusive des Platzieren der ROIs in den entsprechenden Läsionen des Pankreas und das Ausmessen der entsprechenden Perfusionsparameter erfolgte ausschließlich durch mich.

Die Festlegung der statistischen Auswertungsstrategie erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen durch Herrn Dr. Gunnar Blumenstock. Die anschließende statistische Auswertung und Erstellung der Diagramme und Abbildungen 2, 4- 9, 11, 13, 15, 17- 22 erfolgte durch mich.

Die übrigen Abbildungen 1, 3, 10, 12, 14 und 16 wurden von der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie zur Verfügung gestellt.

Die Tabellen der vorliegenden Arbeit wurden von mir erstellt.

Ort, Datum

Unterschrift

11. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denen Menschen danken, ohne deren Mühe und Zutun das Schreiben dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Mein besonderer Dank gilt hierbei Herrn Prof. Dr. Marius Horger (Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Tübingen), der mir dieses Arbeitsthema überlassen hat und mich bei der Bearbeitung dieses Themas angeleitet hat.

Großer Dank gilt dabei vor allem meinem lieben Bruder, Dr. Gerd Grözing (Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Tübingen), der mir bei technischen Fragen stets ein wichtiger Ratgeber war.

Schließlich gilt der aller tiefste Dank meinen Eltern, deren voller Unterstützung ich mir immer sicher sein kann. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.

12. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Vor- und Nachname	Anja Katharina Grözinger
Geburtsdatum und -ort	17.10.1990 in Ludwigsburg

Schulbildung:

1996 - 2000	Grundschule Hohenstange Tamm
2000 - 2009	Friedrich-List-Gymnasium Asperg
22.06.2009	Abschluss Abitur

Hochschulausbildung:

2009 bis heute	Eberhard Karls Universität Tübingen Studium der Humanmedizin
01.09.2011	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09.10.2014	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
24.11.2015	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung