## Universitätsklinikum Hamburg - Eppendorf

Zentrum für Radiologie und Endoskopie

Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie Direktor: Prof. Dr. med. G. Adam

# Diffusionsgewichtete MRT des gesunden Pankreas

## - Untersuchung unterschiedlicher anatomischer Pankreasregionen

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin Der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Magdalena Rösch

aus Dannenberg/ (Elbe)

Hamburg 2013

angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 05.11.2013

Veröffentlicht mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/ die Vorsitzende: Prof. Dr. C. Habermann

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: PD Dr. O. Mann

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter/ in: PD Dr. J. Yamamura

### Inhaltsverzeichnis

1	Einl	eitung2	
	1.1	Überblick	2
	1.2	Fragestellung	2
	1.3	Anatomie des Pankreas	5
	1.4	Physiologie	9
	1.5	Grundlagen der Diffusionsgewichteten MRT	11
		1.5.1 Grundlagen der T2-gewichteten MRT	11
		1.5.2 Diffusionsgewichtete MRT	12
		1.5.3 b-Werte	13
2	Mat	erial und Methoden15	
	2.1	Grundlagen	15
	2.2	MR-Protokoll	16
	2.3	Auswertung	17
3	Erg	ebnisse	
	3.1	Darstellung des Pankreas mittels DWI-MRI	20
	3.2	ADC-Werte	21
	3.3	Einflussgrößen b-Wert und Region	22
4	Disł	zussion	
5	Zus	ammenfassung	
6 Abkürzungs-, Abbildungs- und Tabellenverzeichnis		ürzungs-, Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	
	6.1	Abkürzungsverzeichnis	32
	6.2	Abbildungsverzeichnis	33
	6.3	Tabellenverzeichnis	33
7	Liter	aturverzeichnis	
8	Dan	ksagung	
9	Leb	enslauf	
10	Eide	esstattliche Versicherung	

### 1 Einleitung

### 1.1 Überblick

Im Jahre 1827 entdeckte Robert Brown die nach ihm benannte Brownsche Molekularbewegung. Dass diese temperaturabhängige Bewegung von Molekülen später Bestandteil der diffusionsgewichteten MRT sein würde, war zu diesem Zeitpunkt noch nicht vorhersehbar. Neben der Brownschen Molekularbewegung tragen auch die kapilläre Perfusion und die Verschiebung der Wassermoleküle zwischen unterschiedlichen Kompartimenten zur mikroskopischen Bewegung von Wassermolekülen im menschlichen Gewebe bei (Heiland und Sartor, 1999). Diese mikroskopischen Bewegungen von Wassermolekülen bilden die Grundlage zur diffusionsgewichteten MRT. Zur Darstellung des zytotoxischen Ödems im Rahmen eines Schlaganfalls und dessen Folgen gewann die diffusionsgewichtete MRT mit Beginn der 1980-iger Jahre zunehmend an Bedeutung und ist heute Standard in der Schlaganfalldiagnostik (Fiehler et al., 2002). Auch in anderen Bereichen gewinnt diese Technik zunehmend an Bedeutung. So auch z.B. in der Diagnostik der Funktion und von Erkrankungen der Glandula parotoidea und Glandula submandibularis (Sumi et al. 2002, Habermann et al. 2005, Arndt et al. 2006, Regier 2009).

### 1.2 Fragestellung

Das Pankreas rückt zunehmend in den Fokus der Bildgebung mittels diffusionsgewichteter MRT. Insbesondere die Differenzierung zwischen chronischer Pankreatitis bzw. dem entzündlichen Pseudotumor und dem Pankreaskarzinom zeigt Potenzial für die Verwendung des DWI. So konnte in einer Studie mittels DWI ein signifikanter Unterschied zwischen Autoimmunpankreatits und dem Pankreaskarzinom festgestellt werden (Kamisawa et al. 2010). In einer weiteren Studie wird angeregt, zur Differenzierung zwischen Pankreaskarzinom und dem entzündlichen Pseudotumor DWI mit in das übliche MRT-Protokoll aufzunehmen (Balci et al. 2009). Auch Fattahi et al. sehen in ihrer Studie einen signifikanten Unterschied zwischen den ADC-Werten bei Pankreaskarzinom und entzündlichem Pseudotumor. In dieser Studie wurden die Ergebnisse mittels histopathologischer Untersuchungen überprüft, d.h. es lagen zu jedem Patienten bereits histologische Untersuchungsergebnisse vor (Fattahi et al. 2009).

In 70% der Fälle von Pankreaskarzinomen handelt es sich um ein Adenokarzinom, das in 90% der Fälle seinen Ausgangspunkt am Epithel der kleinen Pankreasgänge nimmt. Bei

den restlichen 30% handelt es sich um Plattenepithel-, Zystadeno- sowie Azinuszellkarzinome (10%) (Herold 2008). Patienten mit Pankreaskarzinom werden häufig auffällig durch einen schmerzlosen Ikterus sowie durch das Courvoisier-Zeichen (prall gefüllte, nicht schmerzhafte Gallenbase sowie Ikterus), bedingt durch den Verschluss des Ductus choledochus. Auch unspezifische Oberbauchschmerzen sowie ungewollter Gewichtsverlust und Verdauungsbeschwerden können Hinweis auf ein Pankreaskarzinom sein (Herold 2008). Die anschließend vom Internisten oder Chirurgen durchgeführte Oberbauchsonographie führt dann in der Regel zur Überweisung an den Radiologen. Hier zeigt sich die besondere Problematik der Differenzierung zwischen Pankreaskarzinom und chronischer Pankreatitis bzw. dem entzündlichen Pseudotumor; denn eine sichere Unterscheidung der beiden Krankheitsbilder ist zum jetzigen Zeitpunkt mittels der CT (auf nicht-invasive Weise) nicht mit zufriedenstellender Sensitivität und Spezifität möglich (Fauci et al. 2008).

Die Differenzierung uneindeutiger Befunde erfordert oftmals eine Biopsie, meist mittels endosonographischer Feinnadelaspiration, insbesondere bei Patienten mit kleinen Läsionen (Fauci et al 2008). Dies zeigt bereits das Problem der Feinnadelbiospsie- oftmals reicht das gewonnene Gewebe nicht zur histologisch-pathologischen Untersuchung. Des Weiteren schließt ein negatives Ergebnis eine Entartung nicht aus (Fauci et al 2008). Ist die endosonographische Feinnadelpunktion gescheitert, bietet sich als weitere Möglichkeit an. eine CT-gesteuerte Punktion Hierbei besteht immer die Gefahr der Tumorzellverschleppung entlang des Punktionskanals oder in das Peritoneum. Weitere Möglichkeiten um Material für eine histologische Untersuchung zu gewinnen, sind das durch die ERCP gewonnene Pankreassekret oder aus Stenosen gewonnene Bürstenzytologien. Bei hochgradigem klinischen sowie laborchemischen Verdacht auf ein Pankreaskarzinom, dessen Therapiezielsetzung kurativ angelegt ist, wird auch oftmals ohne vorherige histologische Sicherung eine operative Exploration angestrebt (Fauci et al 2008).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, verschiedene Kombinationen von *b*-Werten zu evaluieren und deren Einfluss auf die erhobenen ADC-Werte des Pankreasparenchyms, unter Berücksichtigung der verschiedenen anatomischen Regionen des Pankreas, zu untersuchen. Zum Ausschluss von Perfusionsfaktoren sollte der *b*-Wert generell über 300s/mm<sup>2</sup> liegen (Heiland und Sartor, 1999), zumindest zeigten dies Studien über DWI der Speicheldrüsen (Thoeny et al. 2005) sowie die Forschungsergebnisse der

Schlaganfalldiagnostik. Bei einer zu hohen Diffusionswichtung muss beachtet werden, dass T2-Effekte den ADC beeinträchtigen.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind im Folgenden die Fragen aufgeführt, die mit dieser Arbeit geklärt werden sollten:

- 1. Welchen Einfluss hat die Auswahl der b-Werte auf den ADC-Wert des Pankreas?
- 2. Gibt es einen messbaren Unterschied bei Messung des ADC-Wertes in Caput, Corpus und Cauda?
- 3. Welche Faktoren neben dem *b*-Wert beeinflussen die Messung des ADC-Wertes im Pankreas und welcher Stellenwert ist diesen Faktoren beizumessen?

#### 1.3 Anatomie des Pankreas

Das Pankreas entwickelt sich beim ca. 25 Tagen alten Embryo aus dem Entoderm (Graumann und Sasse (a) 2004, Ulfig 2004). Es entwickelt sich aus dem Epithel der Duodenumanlage mit zunächst zwei Pankreasknospen, die kleinere ventrale Anlage sowie die größere dorsale (Graumann und Sasse (a) 2004). Durch die Ausbildung des sog. "duodenalen C", welches durch ein ungleichmäßiges Wachstum des Duodenums bedingt ist, gelangt die ventrale Pankreasknospe mit dem ihr zugehörigen Ductus choledochus nach dorsal (Graumann und Sasse (a) 2004). Hier verwachsen die beiden Anteile. Der Pankreasgang der ventralen Pankreasknospe verbindet sich mit dem Hauptgang der dorsalen Pankreasknospe und bildet somit den Ductus pancreaticus, auch als Ductus Wirsungianus bekannt (Graumann und Sasse (a) 2004). In der Regel obliteriert der Pankreasgang der ventralen Pankreasknospe. Er kann aber auch als Ductus pancreaticus accessorius erhalten bleiben und einen zusätzlichen Abfluss ins Duodenum bilden.



Abbildung 1: Embryonale Entwicklung des Pankreas entnommen aus Schünke/ Schulte/ Schumacher, Prometheus Lernatlas Anatomie Hals und Innere Organe, Thieme Verlag, S. 179

Der Ductus pancreaticus fusioniert im Allgemeinen mit dem Ductus choledochus und mündet gemeinsam mit diesem in das Duodenum über die Papilla duodeni major (Ulfig 2004).

Beim Erwachsenen liegt das Pankreas sekundär retroperitoneal und grenzt ventral an die Bursa omentalis. In dorsaler Nachbarschaft befindet sich die Aorta abdominalis. Betrachtet man das Pankreas in der Frontalebene, so verläuft es leicht nach links ansteigend, in Höhe von Lendenwirbelkörper 1-2 quer zur Wirbelsäule. Das rechtsseitige Organteil, das Caput pancreatis grenzt an den unteren Abschnitt des Duodenums (sog. "Duodenale C"). Der linksseitige Organteil, die Cauda pancreatis, erstreckt sich bis knapp an den Milzhilus (Graumann und Sasse (a) 2004).



#### Abbildung 2: Anatomie des Pankreas entnommen aus Schünke/ Schulte/ Schumacher, Prometheus Lernatlas Anatomie Hals und Innere Organe, Thieme Verlag, S. 211

Arteriell wird das Pankreas aus dem Truncus coeliacus (Abgang in Höhe des 12. Brustwirbelkörpers, nach ventral ziehend) und der Arteria mesenterica superior versorgt. Bei der arteriellen Versorgung macht es Sinn, sich Caput, Corpus und Cauda pancreatis getrennt anzusehen.

Das Caput pancreatis wird aus dem Truncus coeliacus und aus der Arteria mesenterica superior versorgt. Aus dem Truncus coeliacus entspringt zunächst der A. hepatica communis, aus der dann die A. gastroduodenalis mit den beiden pankreaskopfversorgenden Arterien A. pancreaticoduodenalis superior anterior und A. pancreaticoduodenalis superior posterior hervorgehen. Die A. pancreaticoduodenalis superior anterior verläuft ventral, die A. pancreaticoduodenalis superior posterior dorsal des Pankreas (Graumann und Sasse (b) 2004).

Aus der Arteria mesenterica superior entspringt die A. pancreaticoduodenalis inf. Diese gibt zur Versorgung des Pankreaskopfes die Rami pancreatici ab, bevor sie mit der A. pancreaticoduodenalis superior anterior anastomosiert (Graumann und Sasse (b) 2004). Pankreaskörper und Pankreasschwanz werden aus der A. lienalis (entspringt aus dem Truncus coelicus) versorgt. Die A. lienalis gibt zunächst die A. pancreatica dorsalis, dann die A. pancreatica magna und kurz vorm Milzhilus die A. caudae pancreatis ab. Diese drei Abgänge münden zusammen in der A. pancreatica inferior. Alle vier Arterien liegen dorsal des Pankreas (Graumann und Sasse (b) 2004).

Der venöse Abfluss erfolgt über die Vena mesenterica superior und V. lienalis, von dort in die Vena portae. Die Zuflüsse zur Vena mesenterica superior stammen aus der Curvatura major des Magens, aus dem Dünndarm und aus dem Dickdarm bis zur linken Colonflexur (Cannon-Böhm-Punkt) sowie bereits erwähnt aus dem Pankreas. Die V. mesenterica superior verläuft rechts der A. mesenterica superior im Mesenterium. Bevor sie hinter die Bauchspeicheldrüse gelangt, überquert sie den unteren Anteil des Duodenums und einen Teil der Bauchspeicheldrüse selbst. Dorsal des Pankreas vereinigt sie sich fast rechtwinklig mit der V. lienalis zur V. portae (Graumann und Sasse (b) 2004).

Die V. lienalis, zu deren Abflussgebiet die Milz, die Curvatura major des Magens, der Dickdarm distal der linken Colonflexur, das Rectum sowie die Bauchspeicheldrüse gehören, bildet sich aus den Venen des Milzhilus. Vom Milzhilus ausgehend wandert die V. lienalis im Ligamentum lienorenale in den Retroperitonealraum. Fast waagerecht verläuft die V. lienalis am oberen Rand des Pankreas, an dessen Hinterrand sie sich dann schließlich im Kopfbereich zur V. portae vereinigt (Graumann und Sasse (b) 2004).

Die Lymphknoten den Pankreas liegen oberhalb und unterhalb des Corpus pancreatis und bilden die Nll. pancreatici superiores et inferiores. Des Weiteren fließt Lymphe über die Nll. pancreaticoduodenales ab. Diese Lymphknotenansammlung liegt zwischen Pankreaskopf und duodenalem C. Die Nll. pancreaticoduodenales drainieren den Pankreaskopf. Sie münden in die Nll. hepatici, welche im Bereich des Ductus hepaticus sinister liegen und in die Nll. mesenterici. Von dort aus mündet die Lymphe, wie für alle abdominellen Lymphknoten, in den Nodi lymphatici coeliaci. Von dort gelangt die Lymphe über den Truncus intestinales in die Cisterna chyli in Höhe des zweiten Lendenwirbels. Letztendlich mündet die Lymphe des Pankreas über den Ductus thoracicus im linken Venenwinkel.

Caput und corpus pancreatis werden über die Nll. pancreatici superiores et inferiores drainiert. Diese münden entweder direkt in die Nll. coeliaci oder über die Nll. mesenterici in die Nll. coeliaci. Der weitere Lymphabfluss erfolgt wie oben beschrieben (Graumann und Sasse (a) 2004).

Die parasympathische Innervierung des Pankreas erfolgt über den N. vagus, dessen Ursprungskern, der Nucleus dorsalis nervus vagi sich im Hirnstamm befindet. Nach dem Durchtritt durch die obere Thoraxaperatur wandelt sich der vorher einheitliche Nerv in eine geflechtartige Struktur und bildet verschiedene Plexus aus. Die großen Adominalgefäße dienen als Leitschiene für den N.vagus. In Höhe des Truncus coelicus gibt der N. vagus die Rami coeliaci ab, die sich zum Plexus coeliacus vereinigen und die parasymphatische Innervierung des Pankreas gewährleisten.

Die symphatische Innvervierung erfolgt über den N. splanchnicus major und den N. splanchnicus minor. Der N. splanchnicus major entspringt aus dem Seitenhorn der Segmente Th 5-9, der N. splanchnicus minor entspringt aus den Segmenten Th 9-11. Beide enden in den Ganglia coeliaca, deren Namen schon ahnen lässt, dass sie am Abgang des Truncus coelicus liegen. Die postganglionären Fasern aus den Ganglia coeliaca versorgen auch das Pankreas. Soweit zur makroskopischen Anatomie, im folgenden Abschnitt wird auf die mikroskopische Anatomie des Pankreas eingegangen.

Mikroskopisch kann eine Einteilung in endokrines und exokrines Gewebe vorgenommen werden.

Das endokrine Gewebe des Pankreas weist eine Läppchenstruktur auf. Die Lobuli werden durch Bindegewebssepten separiert. Intralobulär zeigt sich histologisch das Bild einer serösen Drüse. Im Gegensatz zur Glandula submandibularis zeigen sich im Pankreas innerhalb der serösen Drüse die zentroazinären Zellen. Diese liegen im Inneren des Drüsenazinus und bilden das Schaltstück, welches in den Ausführungsgang übergeht. Die Ausführungsgänge münden dann schließlich im Ductus pancreaticus. Die zentroazinären Zellen und die Zellen des Schaltstücks zeigen sich flach und mit langgestrecktem Zellkern. Die Drüsenzellen zeigen eine basoapikale Polarisierung, d.h. apikal befinden sich die zahlreichen Sekretgranula, während sich basal vor allen Dingen die Zellorganelle befinden (Graumann und Sasse (b) 2004, Lüllmann-Rauch, 2003). Das endokrine Pankreas, was ca. 2,5g der Gesamtpankreasmasse stellt, wird von den Langerhans-Inseln gebildet. Es handelt sich hierbei um 1-2 Millionen Gewebsinseln von ca. je 0,1 mm Durchmesser, die sich insbesondere im Corpus und Cauda des Pankreas befinden. Immunhistochemisch lassen sich drei Zelltypen differenzieren: ca. 20% A-Zellen- sie produzieren das Hormon Glukagon und B-Zellen (80%), die Insulin produzieren. Des Weiteren gibt es eine geringe Anzahl von D-Zellen (2%), die das Hormon Somatostatin produzieren. Alle genannten Hormone werden in die Kapillaren abgegeben, welche die Langerhans-Inseln in großer Zahl durchziehen (Graumann und Sasse (b) 2004, Lüllmann-Rauch, 2003).





Kapillargefäß
 Azinus
 Ausführungsgang
 Schaltstück
 entnommen aus Herbert Lippert, Lehrbuch Anatomie, 7. Auflage Elsevier Urban&Fischer Verlag, S. 346

#### 1.4 Physiologie

Wurde das Pankreas (griechisch, pan: alles; kreas: Fleisch) in der Antike als simples Stück funktionsloses Fleisch im menschlichen Körper angesehen, so ist die Bauchspeicheldrüse heute als ein wichtiges Verdauungsorgan bekannt. Funktionell lassen sich, wie auch mikroskopisch, ein endokriner und ein exokriner Anteil differenzieren. Den größten Teil bildet das exokrine Pankreas. Seine Aufgabe besteht in der Bildung von Verdauungssekreten, die über den Pankreasgang in die Pars descendens duodeni geleitet werden. Neben der Bildung zahlreicher Enzyme werden täglich etwa 1,51 alkalisches Pankreassekret bestehend aus Wasser und Ionen (HCO<sub>3</sub>- und Cl<sup>-</sup>) produziert. Die vom exokrinen Pankreas sezernierten Enzyme lassen sich in ihrer Wirkung differenzieren. So gibt es Enzyme mit proteolytischer Wirkung, wie Trypsin und Elastase, deren Aufgabe in der Spaltung von Eiweißen besteht. Zudem gibt es die  $\alpha$ -Amylase; sie spaltet Stärke. Zu den Enzymen mit nukleolytischer Wirkung zählen die Ribonuklease und die Desoxyribonuklease. Lipolytische Wirkung besitzen die vom Pankreas sezernierte Cholesterinesterase, Phospholipase A und die Lipase.

Die Regulation der Hormonausschüttung des exokrinen Pankreas wird von zwei Faktoren beeinflusst. Erstens durch die vagale Stimulation und zweitens durch Enzyme des Duodenums, die dort nach Ankunft von Mageninhalt stimuliert werden. Sinneseindrücke von Nahrung (Geruch, Anblick etc.) führen zu einer erhöhten Vagusaktivität. Die vagale Stimulation des Pankreas bewirkt zum einem die Ausschüttung von Verdauungsenzymen, zum anderen die Hemmung der Somatostatinproduktion. Im Duodenum liegen zur pH-Regulierung die pH-sensitiven S-Zellen. Diese werden durch den ankommenden sauren Magenbrei stimuliert und schütten Sekretin aus, was u.a. auch das Pankreas zur HCO<sub>3</sub>-Ausschüttung anregt. Des Weiteren befinden sich im Duodenum I-Zellen, die aufgrund der Anwesenheit von Nährstoffen (Fettsäuren in mizellärer Form, Glucose und Aminosäuren) das Hormon Cholezystokinin ausschütten. Cholezystokinin bewirkt eine Gallenblasenkontraktion sowie die pankreatische Ausschüttung von Verdauungsenzymen, wie Pankreas- $\alpha$ -Amylase und Pankreaslipase (Fahlke et al. 2008).

Die Ausschüttung von Insulin der B-Zellen des endokrinen Pankreas erfolgt durch erhöhte ATP-Spiegel in der B-Zelle. Durch vermehrte Aufnahme von Glucose kommt es zur Erhöhung des ATP-Spiegels. Des Weiteren fördern gastrointestinale Hormone (Sekretin, Gastrin, Glucagon) und das Wachstumshormon Somatotropin die Insulinausschüttung, indem sie die B-Zellen für Glucose sensibilisieren. Die B-Zellen werden nicht nur durch Glucose, sondern auch durch erhöhte Aminosäurespiegel im Blut stimuliert. Die Hemmung der B-Zellen erfolgt durch das in den D-Zellen ausgeschüttete Somatostatin. Die Ausschüttung von Glucagon (A-Zellen) wird durch erhöhte Aminosäurekonzentrationen bewirkt. Die Hemmung der A-Zellen erfolgt durch γ-Aminobuttersäure (von B-Zellen sezerniert) und durch Somatostatin.

Die Somatostatinsekretion der D-Zellen selbst wird durch erhöhte Plasmaglucose und -fettsäuren erhöht. Auch gastrointestinale Hormone fördern die Somatostatinsekretion.

Die Regulation des Blutzuckerspiegels unterliegt auch vegetativer Innervation. Parasymphatische Stimmulation führt zu einer erhöhten Insulin- und Glucagonauschüttung. Der Symphatikus stimuliert über  $\beta$ -Rezeptoren die Glucagonausschüttung und hemmt über  $\alpha_2$ -Rezeptoren die Insulinausschüttung (Fahlke et al 2008). Nachdem in diesem Abschnitt das zu untersuchende Organ analysiert wurde, soll im nächsten Kapitel auf die Untersuchungstechnik eingegangen werden.

#### 1.5 Grundlagen der Diffusionsgewichteten MRT

#### 1.5.1 Grundlagen der T2-gewichteten MRT

Wie auch in der konventionellen MRT-Bildgebung wird die Grundlage der diffusionsgewichteten MRT durch die Präzessionsfrequenz der Wasserstoffprotonen gebildet. Bevor näher auf die diffusionsgewichtete MRT eingegangen wird, sollen zunächst noch einmal kurz die Grundlagen der konventionellen T2-gewichteten MRT erläutert werden. Hierzu soll das Bespiel eines Kreisels von Mori und Baker (Mori und Baker, 1999) zur Veranschaulichung dienen. Die Präzession der Wasserstoffprotonen im Magnetfeld kann mit dem Ausschlag eines rotierenden Kreisels verglichen werden. Bei der Darstellung der Kreiselbahn auf horizontaler Ebene ergibt sich ein Vektor, der mit der Neigung des Kreisels korreliert. Dieser Vektor wird als Phase bezeichnet. Alle Kreisel, d.h. alle Wasserstoffprotonen, werden durch ein Magnetfeld in Rotation versetzt. Die zunächst synchron rotierenden Wasserstoffprotonen ändern aus verschiedensten Gründen ihre Rotationsfrequenz. Aufgrund der Randomisierung der Rotationsfrequenz ändert sich auch die Neigung des Kreisels- denn je langsamer sich der Kreisel dreht, desto flacher ist seine Neigung. Dies bedeutet also, dass eine Mehrzahl der Wasserstoffatome eine andere Phase einnimmt. Unterschiedliche Phasen bedeuten, dass der Summenvektor abnimmt, was einen Signalverlust in der MRT bedeutet. Dieser Signalverlust nennt sich T2-Relaxation; die Zeit zwischen Anregung und Messung nennt sich in der T2-Messung Echozeit (TE).

#### 1.5.2 Diffusionsgewichtete MRT

Bei der diffusionsgewichteten MRT wird das sonst in der konventionellen MRT homogene Magnetfeld durch einen bipolaren Gradientenplus gestört (Abb. 4, G+ und G-). Der erste Gradientenpuls hat zur Folge, dass es wie im T2-Relaxationsprozess zu einer Signalabnahme kommt. Allerdings wird in einem gewissen zeitlichen Abstand der zweite Gradientenpuls geschaltet, der genau gleich lang und in der gleichen Richtung wie der erste geschaltet ist- allerdings ist die Gradientenstärke des Impulses dem ersten Impuls genau entgegengesetzt. Würde man also die Gradientenstärke des ersten und zweiten Impulses addieren, ergäbe dies 0 (Abb.4, Magnitude bleibt in der oberen Zeile ohne Diffusion der Moleküle 0). Der erste Gradientenimpuls wird als dephasierender, der zweite als rephasierender Gradientenimpuls verstanden. Die Idee ist, die durch den ersten Gradientenimpuls unterschiedlich rotierenden Kreisel wieder synchron durch den zweiten, entgegengesetzten Gradientenimpuls rotieren zu lassen. Allerdings bewegen sich die Wasserstoffprotonen während erstem und zweitem Gradientenimpuls aus dem Magnetfeld (Abb.4, untere Zeile: Magnitude ändert sich aufgrund der Diffusion der Wassermoleküle.). Dazu trägt vor allen Dingen die Brownsche Molekularbewegung bei, d.h. also die mikroskopische Wasserverschiebung zwischen unterschiedlichen Kompartimenten wird mittels diffusionsgewichteter MRT visualisiert. Es folgt, dass aufgrund von Diffusion eine Restdephasierung bestehen bleibt, die wie auch in der konventionellen MRT zu einem Signalabfall führt. Daraus resultiert: Je stärker die Diffusion der Wassermoleküle, desto schwächer das Signal.





Beim DWI handelt sich um eine quantitative Bestimmung der Diffusion von Wassermolekülen. Es ergibt sich folgende Formel:

$$\frac{S}{S_0} = e^{-b \times ADC}$$

S: Signalintensität mit Gradientenimpuls

S<sub>0</sub>: Signalintensität ohne Gradientenimpuls

b: sequenzspezifische Größe, beeinflusst den Gradientenimpuls

ADC: apparent diffusion coefficient, beschreibt die Diffusion von

Wassermolekülen

Durch die Verwendung unterschiedlicher b-Werte ist es auch möglich, die Signaleinflüsse der T2-Wichtung zu dezimieren und eine quantitative Bestimmung des ADC vorzunehmen.

#### 1.5.3 b-Werte

Der b-Wert beschreibt die Eigenschaften der Gradientenimpulse und wird durch drei Faktoren beeinflusst:

- 1. durch die Gradientenamplitude
- 2. durch die Gradientendauer
- 3. durch die Zeit zwischen dephasierendem und rephasierendem Gradientenimpuls.

Der b-Wert hat die Einheit s/mm<sup>2</sup> und berechnet sich nach folgender Formel:

$$b = \gamma^2 \times G^2 \times \delta^2 \times \left( \Delta - \frac{\delta}{3} \right)$$

γ: gyromagnetisches Verhältnis

G: Gradientenstärke

δ: Diffusionsgradientenlänge

 $\Delta$ : Diffusionszeit

(Spuntrup et al. 2001)

In dieser Arbeit wurde mit vier unterschiedlichen Gradientenimpulssequenzen gearbeitet, um den Einfluss auf den ADC zu bestimmen.

# 2 Material und Methoden

### 2.1 Grundlagen

Für diese prospektive durchgeführte Studie lag zum Zeitpunkt des Beginns ein positives Votum der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg vor und sämtliche Probanden unterschrieben nach erfolgter Aufklärung eine studienbezogene Einverständniserklärung.

Für die vorliegende Arbeit standen ein 1,5-Tesla-System in der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf zur Verfügung (Magnetom Symphony, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland).

Die maximale Gradientenleistung betrug 30 mT/m bei einer Gradientenschaltzeit von 125 mT/m/s. Zum Zeitpunkt der Studie wurde die aktuellste zur Zeit verfügbare Software (Syngo MR A30, Siemens Healthcare, Deutschland) verwendet. Als Oberflächenspule wurde eine Sende-Empfangsspule mit 18 Elementen benutzt. Bei der parallelen Bildgebung wurde als gegenüberliegendes Spulensystem die tischintegrierte Körperspule benutzt. Eine phased-array Sechselement-Körperspule wurde über dem Abdomen platziert und mit zwei Elementen der Rückenspule für den Signalempfang kombiniert.

Es wurden 51 gesunden Probanden (28 Frauen, 23 Männer, mittleres Alter 35,8 Jahre ± 15,5 Jahre, Spannweite 19,5-83,7 Jahre), bei denen zum Zeitpunkt und auch in der Vorgeschichte der Untersuchung keinerlei Erkrankungen des Pankreas oder Diabetes mellitus II vorlagen, mittels diffusionsgewichteter MR-tomographischer Sequenz untersucht.

Sämtliche statistischen Berechnungen wurden mit Statistical Package for Social Sciences Version 13.0.1 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt.

#### 2.2 MR-Protokoll

Zur genauen Lokalisation des Pankreas wurde zunächst eine transversale T1-gewichtete Spin-Echo-Sequenz (TR 160 msec; TE 2,35 msec) mit einer Schichtdicke von 5 mm, einem Schichtabstand von 2 mm und einem Sichtfenster ("field of view", FOV) von 350 mm durchgeführt. Nach der genauen Lokalisation wurde im Anschluss eine transversale atemfreie diffusionsgewichtete echoplanare Sequenz (TR 3000 ms, TE 74 ms, NSA 10) durchgeführt. Die Matrix dieser Sequenz wurde mit 192 mm gewählt, das FOV betrug 350 mm. Die zweidimensionale Auflösung war 2,3 x 1,8 mm. Die Bandbreite betrug 1370 Hz pro Pixel. Es wurden 20 Schichten mit einer Schichtdicke von 6 mm und einem Schichtabstand von 1,8 mm akquiriert.

T1-gewichtet Spin-Echo-Sequenz	1,5 T
Gerät	1,5 T Magnetom Symphony, Siemens, Erlangen, Germany
Spule	Phased-array sechselement Körperspule + zwei Elementen der Rückenspule
max. Amplitude (Anstiegsrate)	30 mT/m (125mT/m/ms)
TR; TE	3000 msec ; 74 msec
Matrix	192
Field of View; Pixelgröße	350mm
Schichtdicke; Schichtabstand	6 mm ; 1,8 mm
NSA	10

#### Tabelle 1: Geräteeigenschaften und angewendete Parameter

Die Diffusionsgradienten mit den verwendeten b-Werten 50, 400 und 800 s/mm<sup>2</sup> wurden in drei orthogonalen Richtungen appliziert und anschließend gemittelt, um Anisotropieeffekte zu minimieren. Eine parallele Bildgebungstechnik (generalized autocalibrating partially parallel acquisition, GRAPPA) mit einem Reduktionsfaktor von 2 wurde appliziert. Die Schnittebene war identisch zu der in der T1-gewichteten Sequenz. Die Akquisitionszeit betrug 4 Minuten und 39 Sekunden. Die eingesetzten Kombinationen der b-Werte waren

- A) in der ersten Messreihe: 0/50/400 s/mm<sup>2</sup>,
- B) in der zweiten:  $0/50/800 \text{ s/mm}^2$ ,
- C) in der dritten: 0/400/800 s/mm<sup>2</sup> und
- D) in der vierten Messreihe: 0/50/400/800 s/mm<sup>2</sup>.

### 2.3 Auswertung

Die Daten wurden digital in die zur Analyse verfügbaren Software MRIcro 1.4 (Chris Rorden, University of Nottingham, GB; http://www.sph.sc.edu/comd/rorden) übermittelt. Nach der Lokalisation des jeweiligen Pankreasabschnittes auf der transversalen Spin-Echo-Sequenz wurde eine kreisförmige ROI manuell im Pankreas mit möglichst homogener Parenchymstruktur platziert. Einschlüsse des Pankreasganges, zystischer Läsionen und von Artefakten wurden vermieden. Es wurden je drei ROIs für die jeweilige Region Caput, Corpus und Cauda eingezeichnet. Die Region Caput wurde definiert als Pankreasgewebe rechts der V. mesenterica superior. Links der V.mesenterica superior bis zum linken Rand der Aorta wurde die Region Corpus definiert. Die Region Cauda beginnt auf Höhe des linken Randes der Aorta und zieht sich bis zum Milzhügel (Dale et al. 2010).



Abbildung 5: MRT in T1-Wichtung und das dazugehörige DWI (b= 0/50/400 s/mm<sup>2</sup>) mit eingezeichneter ROI in der Region Caput



**Abbildung 6:** MRT in T1-Wichtung und dazugehöriges DWI (b= 0/50/400 s/mm<sup>2</sup>) mit eingezeichneten ROIs in der Region Cauda.

Es wurden auf der Basis einer Pixel-zu-Pixel basierten Berechnung automatisch ADC-Bilder generiert. Der ADC wurde nach Sumi et al. durch die folgende Gleichung definiert:  $ADC = [ln (Si_1/Si_2)]/(b_2-b_1)$ , wobei  $b_1$  und  $b_2$  den Gradientenfaktoren der Sequenzen und Si<sub>1</sub> und Si<sub>2</sub> den Signalintensitäten der dazugehörigen Sequenzen entsprechen (Sumi et al. 2002).

Eine T1-gewichtete Sequenz wurde zur Unterstützung zum Auffinden der Pankreasregionen mit Hilfe des Computerprogramms eFilm 2.1.2 (Merge Healthcare, Milwaukee, WI, USA) herangezogen.

Anschließend wurden die ermittelten ADC-Werte in eine txt - Datei umgewandelt und anschließend mit MICROSOFT EXEL (Microsoft, Seattle, Washington, USA) ausgewertet. Dieses Vorgehen wurde bei jedem Patienten für den jeweiligen Pankreasabschnitt und die vier Messreihen wiederholt. Die weitere statistische Evaluation der Daten beruhte auf den erhobenen Mittelwerten für jede einzelne ROI.

Die "two way analysis of variance" (ANOVA) wurde zur Berechnung der Abhängigkeit des ADC-Wertes von der Pankreasregion und der b-Werte herangezogen, gefolgt vom Scheffé-Test und der Berechnung der Häufigkeitsverteilung.

Zur statistischen Bewertung der Ergebnisse wurde der Student's t-Test herangezogen und ein zweiseitiger p-Wert < 0.05 wurde als statistisch signifikant definiert.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Darstellung des Pankreas mittels DWI-MRI

Die Darstellung des Pankreas in der diffusionsgewichteten MRT war nicht bei allen b-Werteinstellung und in jedem Pankreasabschnitt möglich. Die folgende Tabelle zeigt, bei welchen Probanden in welchem Pankreasabschnitt und bei welchen b-Werten das Einzeichnen einer ROI nicht möglich war. Gründe für die nicht möglich Auswertung waren, dass die zu markierenden Abschnitte in der jeweiligen Messreihe nicht erkennbar genug waren, um dort eine ROI sicher zu platzieren. Bei zwei Probanden war in jeglichen Messreihen keine Auswertung möglich- diese Bilder flossen nicht in diese Studie mit ein.

b-Werte (s/mm <sup>2</sup> )	Probandennummer	Fehlende ROI	
50/400	9	Caput, Cauda	
	21	Caput, Corpus, Cauda	
	25	Caput, Corpus, Cauda	
	33	Caput, Cauda	
	52	Caput, Corpus, Cauda	
50/800	9	Caput, Cauda	
	21	Caput, Corpus, Cauda	
	25	Caput, Corpus, Cauda	
	33	Caput Cauda	
400/800	9	Caput, Corpus, Cauda	
	21	Caput, Corpus, Cauda	
	29	Caput, Corpus, Cauda	
	30	Caput, Corpus, Cauda	
	33	Caput, Cauda	
	52	Caput, Cauda	
50/400/800	21	Caput, Cauda	

 Tabelle 2:
 Fehlende ADC-Werte der jeweiligen Pankreasregion

### 3.2 ADC-Werte

Den Mittelwert (zweifaktorielle Varianzanalyse) des ADC-Wertes der jeweiligen Messreihe und Region zeigt die folgende Tabelle.

b-Wert (s/mm <sup>2</sup> )	ADC (mm <sup>2</sup> /s) für Region Caput	ADC (mm <sup>2</sup> /s) für Region Corpus	ADC (mm²/s) für Region Cauda
50/400	1,1279x10 <sup>-3</sup>	1,0782 x10 <sup>-3</sup>	0,9315 x10 <sup>-3</sup>
50/800	1,1437 x10 <sup>-3</sup>	1,0720 x10 <sup>-3</sup>	0,9540 x10 <sup>-3</sup>
400/800	1,1413 x10 <sup>-3</sup>	1,0613 x10 <sup>-3</sup>	0,9664 x10 <sup>-3</sup>
50/400/800	1,1229 x10 <sup>-3</sup>	1,0385 x10 <sup>-3</sup>	0,9670 x10 <sup>-3</sup>

 Tabelle 3:
 Mittelwerte des ADC der jeweiligen Region bei unterschiedlichen b-Werten

Der maximale ADC von 1,9970 x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s liegt in der Region Corpus mit den b-Werten 50/400 s/mm<sup>2</sup>. Der minimale ADC von 0,33 x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s liegt in der Region Cauda mit den b-Werten 50/800 s/mm<sup>2</sup>. Nimmt man alle bestimmten ADC-Werte der jeweiligen Region bei unterschiedlichen b-Werten zusammen, so ergibt sich für die Region Caput ein ADC-Mittelwert von 1,13± 0,20 x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s (n=193), für die Region Corpus ein Mittelwert von 1,05±0,20 x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s (n=197) und für die Region Cauda ein Wert von 0,94±0,18 x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s (n=197). Die folgende Abbildung zeigt dieses Ergebnis.



Abbildung 7: ADC-Werte der Pankreasregionen Caput (Head), Corpus (Body) und Cauda (Tail) im Vergleich Median (Mittelbalken), untere und obere Quartile (t-Balken) sowie 1,5-Interquartilsabstand (Box) sind abgebildet.

#### 3.3 Einflussgrößen b-Wert und Region

Im Test der Zwischensubjekteffekte zeigte sich keine signifikante Wechselwirkung zwischen b-Wert und der Region (p= 0,882). Der Einfluss des b-Wertes auf den ADC war nicht signifikant (p=0,881). Dagegen war der Einfluss der Region mit einem p-Wert <0,001 signifikant. Der Scheffé-Test zeigte, dass jede Region (Caput, Corpus, Cauda) einen signifikanten Einfluss auf den ADC hat. Wobei der Einfluss der Region Caput signifikanter als der Einfluss der Regionen Corpus (p=0,001) und Cauda (p<0,001) ist, d.h. von allen drei Regionen hat die Kopfregion den größten Einfluss auf den ADC. Der Einfluss der Region Corpus auf den ADC ist weniger signifikant als der Einfluss der Region Cauda (p<0,001), d.h. der Schwanzbereich des Pankreas hat den zweithöchsten Einfluss auf den ADC festlegen so ergibt sich, dass der Einfluss der Region Cauda, der Region Cauda am kleinsten ist (Caput>Corpus>Cauda).

### **4** Diskussion

Die Differenzierung zwischen dem chronisch-entzündlichen Pseudotumor und dem Pankreaskarzinom bedarf oftmals einer Biopsie. Die Tendenz, von der invasiven Diagnostik abzurücken, besteht auch in Bezug auf das Pankreas, doch bieten CT, MRT und Sonographie basierend auf der rein morphologischen Darstellung keine ausreichende diagnostische Sicherheit.

Die diagnostische Sensitivität der ultraschallgesteuerten Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB) wird in verschiedenen Studien zwischen 10-100% angegeben (Eloubeidi et al. 2003, Belsley 2008, Afify 2003). Es sind auch Fälle beschrieben, in denen eine FNAB kein Material für die zytologische Untersuchung brachte und auch die zuvor erfolgte radiologische Bildgebung Schwierigkeiten in der Interpretation bot (Raviolo et al. 1993).

Zwar bietet die CT-gesteuerte Punktion der Pankreasläsion eine Alternative, doch ist hier besonders das Risiko einer Tumozellverschleppung in den Fokus zu rücken. Die Sensitivität dieses Verfahrens rangiert zwischen 87 und 100% (Carlucci et al. 1989, Andreis und Grosso 1984). Bei der CT-gesteuerten Punktion wurde in der Literatur ein Todesfall durch hämorrhagische Pankreatitis beschrieben (Levin und Bret, 1991).

Angesichts der Risiken, die invasive Verfahren mit sich bringen, ist das Interesse an einem nicht-invasiven Verfahren zur Pankreasdiagnostik sehr hoch. So gibt es bereits publizierte Untersuchungen des Pankreas mittels DWI. Bei diesen Untersuchungen wurde versucht, mittels ADC Unterschiede zwischen pathologischen Pankreasläsionen und gesundem Pankreasgewebe zu zeigen (Balci et al. 2009, Yoshikawa et al. 2006, Ichikawa et al. 1998, Lemke et al. 2009, Matsuki et al. 2007, Muraoka et al. 2008, Ichikawa et al. 2007, Kartalis et al. 2009, Akisik 2009, Takeuchi et al. 2008). Es konnte gezeigt werden, dass der ADC des Pankreaskarzinoms signifikant höher war (p < 0,05) als der ADC gesunden Pankreasgewebes (gemittelt über alle Pankreasregionen). Die mittleren ADC-Werte der einfachen Pankreaszyste und der Pseudozyste waren signifikant höher (p < 0,0001) als der ADC-Werte bei Patienten mit akuter Pankreatitis und auch beim Pankreaskarzinom erhöht waren, wobei allerdings nur je ein Patient mit der jeweiligen Erkrankung untersucht worden war und sehr niedrige b-Werte (1,6 s/mm<sup>2</sup>, 16 s/mm<sup>2</sup> und 55 s/mm<sup>2</sup>) gewählt wurden (Ichikawa et al. 1998).

Allerdings lässt sich die Erkenntnis, dass ein Pankreaskarzinom im Vergleich zu normalem Pankreasgewebe mit einem erhöhten ADC-Wert einhergeht, nicht verallgemeinern. So wurde gezeigt, dass der ADC beim Pankreaskarzinom im Vergleich zu gesundem Gewebe signifikant erniedrigt ist, wenn sich in der Histopathologie eine Fibrose im Zusammenhang mit einer erhöhten Zellzahl zeigte. Jedoch zeigten sich die ADC-Werte erhöht, wenn sich histopathologisch eine ödematöse Fibrose zeigte und Kollagenfasern einen höheren Anteil als zelluläre Bestandteile oder Muzin hatten (Balci et al. 2009). Auch zeigen andere Studien unterschiedliche Ergebnisse: mal ist der ADC-Wert beim Pankreaskarzinom höher als bei normalen Gewebe, mal ist er niedriger.

In der Studie von Lemke et al. zeigte sich: Das Pankreaskarzinom hat einen signifikant erniedrigten ADC im Vergleich zu gesundem Pankreasgewebe (Lemke et al. 2009). Matsuki et al. konnten einen signifikanten Unterschied zwischen den ADC-Werten bei Pankreaskarzinom. tumor-assozierter chronischer Pankreatits und normalem Pankreasgewebe feststellen, wobei auch hier der ADC-Wert des Pankreaskarzinoms signifikant niedriger war als der normalen Pankreasgewebes (Matsuki et al. 2007). Dies zeigte auch die Studie von Muraoka et al. (Muraoka et al. 2008). Hier wurde, wie auch in der Studie von Balci (Balci et al. 2009) eine histopathologische Differenzierung vorgenommen. Es wurde eine Gruppe mit lockerem fibrotischen Gewebe und eine Gruppe mit dichtem fibrotischen Gewebe klassifiziert. Die Gruppe mit lockerem fibrotischen Gewebe hatte signifikant höhere ADC-Werte als die Gruppe mit dichtem fibrotischen Gewebe (*p*< 0,05).

Bei den Ergebnissen von Balci et al. (Balci et al. 2009) und Muraoka et al. (Muraoka et al. 2008) sollte in Erwägung gezogen werden, dass es durchaus Sinn macht, einen ADC-Grundwert von gesundem Pankreasgewebe in jeder Region des Pankreas als Vorlage zu haben. Denn es ist zu vermuten, dass die histopathologsiche Entdifferenzierung des Pankreaskarzinoms in engem Zusammenhang mit der histologischen Grundstruktur der jeweiligen Pankreasregion steht.

Unabhängig davon, ob der ADC-Wert im Vergleich nun erhöht oder erniedrigt ist, konnte in Studien gezeigt werden, dass die Differenzierung zwischen verschiedenen Läsionen eine hohe Sensitivität sowie Spezifität aufweist.

In der Untersuchung des Pankreasadenokarzinoms mittels DWI mit 26 Patienten (12 Frauen, 16 Männer) und hohem b-Wert (1000s/mm<sup>2</sup>) konnte eine Sensitivität von 96,2% und eine Spezifität von 98,6% für die Detektion des Pankreasadenokarzinoms erreicht werden (Ichikawa et al. 2007). Hier wurde eine qualitative Bewertung mittels ROC vorgenommen.

In einer weiteren Studie wurden verschiedene Pankreasläsionen qualitativ und quantitativ mittels DWI bewertet. Maligne Läsionen wurden dabei histopathologisch gesichert. In der quantitativen Analyse konnten eine Sensitivität von 92% und eine Spezifität von 97% erreicht werden. Der ADC maligner Läsionen war signifikant erniedrigt im Vergleich zu benignen Läsionen (Kartalis et al. 2009).

Trotz der durchaus vielversprechenden Ergebnisse zur Differenzierung unterschiedlicher Pankreasläsionen war es nicht möglich, zwischen schwerer und milder chronischer Pankreatits mittels ADC zu differenzieren. Es konnten allerdings signifikant niedrigere ADC-Werte bei Patienten ohne chronische Pankreatitis festgestellt werden. In dieser Studie, die 89 Patienten umfasst, wurde die DW-MRT ohne sowie mit Sekretin-Enhancement durchgeführt (Akisik 2009). In beiden Aufnahmemodalitäten zeigten sich die Unterschiede zwischen gesundem Gewebe und Pankreatitis.

Es konnte allerdings zwischen chronischer Pankreatits und dem Pankreaskarzinom unterschieden werden: die ADC-Werte bei der chronsichen Pankreatits waren signifikant niedriger als beim Pankreaskarzinom (Takeuchi et al. 2008).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das DWI durchaus die Möglichkeit bietet, zwischen verschiedenen Pankreasläsionen zu differenzieren. Allerdings ist es notwendig, den normalen ADC-Wert für das Pankreas zu kennen, wenn das Pankreas mittels DWI beurteilt werden soll, besonders dann, wenn eine gesunde Region des Organs für einen Vergleich der ADC-Werte nicht zur Verfügung steht (Kilickesmez et al. 2008). Es sollte daher einen standardisierter ADC-Wert für die unterschiedlichen Regionen des Pankreas erarbeitet werden, um eine bessere Beurteilung von erkranktem Gewebe zu erzielen. Denn wie bereits zuvor erwähnt, erzeugen die unterschiedlichen histopathologischen Differenzierungen des Pankreaskarzinoms einen signifikanten Unterschied dahingehend, dass der ADC des kranken Gewebes entweder höher oder niedriger als gesundes Gewebe sein kann. Da sich die Malignome auf dem Boden unterschiedlicher Histologien im Pankreas selbst entwickeln, sollte ein Referenz-ADC-Wert für die unterschiedlichen Regionen des Pankreas erarbeitet werden. In manchen Untersuchungen wurde zwischen den unterschiedlichen Regionen des Pankreas unterschieden, in anderen wiederum nicht. Auch wurden nicht immer gesunde Probanden als Referenzgruppe zum Vergleich herangezogen, sondern außerhalb der Zielläsion ein ADC-Wert gemessen. Hier stellt sich natürlich die Frage, ob dieser ADC-Wert wirklich gesundes Gewebe widerspiegelt, oder, ob das verbliebene, primär nicht affektierte Gewebe möglicherweise reaktiv verändert ist. Auch in diesem Zusammenhang würde es Sinn machen, bereits einen Referenz-ADC-Wert zu haben. Am sinnvollsten wäre es, wenn es für jedes Alter und für das jeweilige Geschlecht einen solchen Wert geben würde. Somit hätte man zuverlässige Referenzwerte und könnte sich in weiteren Studien die Suche nach einer Kontrollgruppe und die Zeit zur Messung in der Kontrollgruppe ersparen.

Ziel der vorgelegten Arbeit war es, den Einfluss des b-Wertes auf den ADC in der DWI und den Einfluss der Pankreasregion auf den ADC zu quantifizieren. Das Resultat der ermittelten Ergebnisse ist, dass die Wahl des b-Wertes keinen signifikanten Einfluss auf den ADC hat. Im Gegensatz dazu ist es sehr wohl entscheidend, welche Region des Pankreas mittels DWI untersucht wird. Die Wahl der Pankreasregion hat einen signifikanten Einfluss auf den ADC. Dies korreliert mit der zuvor erwähnten Vorstellung, dass sich die unterschiedlichen Regionen in ihrer histologischen Architektur unterscheiden und dass sich die unterschiedlichen histopathologischen Malignome des Pankreas auf dem Boden unterschiedlicher Histologien im gesunden Pankreas entwickeln.

Im Folgenden soll zunächst auf die Wahl der b-Werte beim DWI eingegangen werden. Es sollte nicht unerwähnt bleiben, dass b-Werte unter 300 sec/mm<sup>2</sup> bei der Schlaganfalldiagnostik nicht sinnvoll sind, da es hier sonst zu einer zu starken Beeinflussung des Bildkontrastes durch kohärente Bewegung (Perfusion) kommt (Heiland und Sartor, 1999). Eine Studie von Ichikawa et al., bei der mit niedrigen b-Werten gearbeitet wurde (1,6 sec/mm<sup>2</sup>, 16 sec/mm<sup>2</sup> und 55 sec/mm<sup>2</sup>), spricht sich für höhere b-Werte über 400 sec/mm<sup>2</sup> aus (Ichikawa et al. 1998). Balci et al. halten einen b-Wert unter 50 sec/mm<sup>2</sup> aus dem eingangs genannten Grund für nicht sinnvoll (Balci et al. 2009). Die Arbeitsgruppe empfiehlt einen maximalen b-Wert von 500 sec/mm<sup>2</sup> für die Untersuchung von abdominalen Organen, um eine Verminderung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses zu erreichen. In den bereits aufgeführten Untersuchungen bezüglich der Differenzierung verschiedener Pankreasläsionen wurden b-Werte zwischen 500 und 1000 sec/mm<sup>2</sup> gewählt. Dale et al untersuchten unterschiedlich Regionen des Pankreas mit unterschiedlichen b-Werten  $(0/50, 0/400, 0/800 \text{ und } 0/50/400/800 \text{ sec/mm}^2)$  und stellten fest, dass es bei steigendem b-Wert zu einer Abnahme des ADC kam. Es gab keinen signifikanten Unterschied bei den gemessenen ADC-Werten aller drei Pankreasregionen mit den b-Werten  $0/800 \text{ sec/mm}^2$  und  $0/50/400/800 \text{ sec/mm}^2$  (p > 0.05). Bei den anderen b-Werten zeigte sich ein signifikanter Unterschied im ADC (Dale et al. 2010).

Um einen Vergleich der Ergebnisse dieser Arbeit mit anderen Arbeiten zu haben, wurden in der folgenden Tabelle die ermittelten ADC-Werte zusammengefasst. Den gemessenen ADC bei gesundem Pankreasgewebe und hohem b-Wert zum Vergleich zeigt die folgende Tabelle:

Autor	Anzahl der Probanden (n)	ADC Pankreas Caput	ADC Pankras Corpus	ADC Pankreas Cauda	ADC Pankreas (hier wurde nicht zwischen verschie- denen Regionen differenziert)
Akisik et al	35 Caput 36 Corpus 34 Cauda	1,982±0,44	1,977±0,459	1,83±0,333	-
Dale et al	16	1,90	2,12	1,75	-
Chow et al	12	-	-	-	2,091±0,55
Erturk et al	38	-	-	-	1,2
Kartalis et al	39	1,61±0,25	1,68±0,22	1,55±0,21	-
Kilickesmez et al	50	1,65±0,29	1,68±0,26	1,59±0,38	-
Lemke et al	14	1,71±0,19	-	-	-
Matsuki et al	9	-	-	-	1,90±0,06
Yoshikawa et al	131 Caput 124 Corpus 129 Cauda	1,82±0,40	1,81±0,41	1,65±0,34	-
Rösch	193 Caput 197 Corpus 197 Corpus	1,13±0,20	1,05±0,20	0,94±0,18	-

 Tabelle 4:
 Vergleich der ADC-Werte verschiedener Studien.

ADC- Werte in der Einheit mm<sup>2</sup>/sec mit angegebener Standardabweichung, alle Werte sind mit 10<sup>-3</sup> zu multiplizieren, alle ADC-Werte wurden mit b-Werten >300sec/mm<sup>2</sup> bestimmt

Akisik stellte, genau wie Kilickesmez et al., bei den ADC-Werten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Regionen fest (Akisik 2009, Kilickesmez et al. 2008). Dale et al. stellten zwar einen signifikanten Unterschied zwischen der Region Pankreaskörper und –schwanz fest; zwischen den anderen Regionen gab es keinen signifikanten Unterschied der ADC-Werte (Dale et al. 2010). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der ADC-Werte zwischen der Region Schwanz und den Regionen Körper und Kopf bei Yoshikawa et al. (Yoshikawa et al. 2006). Bei Kartalis et al. wird die Frage nach signifikanten Unterschieden innerhalb unterschiedlicher gesunder Regionen nicht explizit beantwortet.

Die Fragen, die sich hier stellen, sind, wie es zu den Unterschieden der Region kommen kann und weshalb manche Studien keinen Unterschied feststellen können, andere, wie auch die vorgelegte Arbeit, einen signifikanten Unterschied der ADC-Werte in den Regionen postulieren. Für die erste Frage lassen sich gleich mehrere Antworten als mögliche Lösung finden. Zunächst ist einmal die embroynale Entwicklung des Pankreas in Erwägung zu ziehen. Wie in der Einleitung erwähnt, entsteht das Pankreas aus der ventralen und der dorsalen Pankreasknospen, die sich aus der Leberanlage abspalten. Aus der ventralen Pankreasknospe bildet sich der untere Teil des Caput pancreatis und der Processus uncinatus, aus der dorsalen Anlage bildet sich der obere Teil des Caput, das gesamte Corpus und die Cauda. In der Annahme, dass in dieser Studie die Region Caput im Processus uncinatus gemessen wurde, könnte dies eine Erklärung für den signifikanten Unterschied der ADC- Werte der Region Caput im Vergleich zu den beiden anderen Regionen sein. Die embryonale Entwicklung erklärt allerdings nicht den Unterschied der ADC-Werte der Regionen Corpus und Cauda, da diese Regionen beide aus der dorsalen Pankreasknospe entstehen. Eine mögliche Erklärung hier könnte die Histologie sein: Die Anzahl der Langerhans-Inseln und der Fettanteil ist im Schwanzteil deutlich höher, als in den anderen Pankreasabschnitten. Die Langerhans-Inseln sind von eine Kollagenkapsel und einer Gliaschicht umgeben. Bekanntermaßen verändert sich der ADC bei veränderten Gewebestrukturen.

Ein weiterer wichtiger Punkt, der zu berücksichtigen ist, ist, dass sich die Morphologie des Pankreas im Alter verändert und auch bei übergewichtigen Patienten verändert ist. Damit ergibt sich auch in den Ergebnissen der Bildgebung eine Abweichung in der Darstellung des Pankreas bei Patienten mit höherem Alter oder Übergewicht. Bei der vorliegenden Arbeit zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied der ADC-Werte bei der Probandengruppe mit Alter unter 29 Jahren und der Probandengruppe mit Alter über 50 Jahre. Auch fettige Umwandlungen und Übergewicht haben eine andere Echogenität in der Sonographie und stellten sich auch different in der CT-Bildgebung dar (Kolbel et al 1987, Marks et al. 1980, Katz et al. 1999). Da in dieser Arbeit keiner der Probanden stark übergewichtig war und auch keine pathologischen Veränderungen des Pankreas bekannt waren (dies konnte MR-tomographisch ausgeschlossen werden), sind Übergewicht und strukturelle Veränderung als Grund für die regionalen Unterschiede der ADC-Werte in dieser Arbeit weitestgehend auszuschließen. Diese bildmorphologischen Veränderungen, die mittels CT und Sonographie bei Patienten mit höherem Alter oder Übergewicht gesichert wurden, stützen jedoch die These, dass auch in der DWI ein Einfluss der Zellstruktur auf den ADC anzunehmen ist. Da die DWI eine Technik ist, die sich auf molekularer Ebene abspielt, ist anzunehmen, dass bereits geringe histologische Unterschiede einen Einfluss nehmen, während in der Sonographie und der CT erst

höhergradige histologische Veränderungen (beruhend auf Altersveränderungen, Adipositas) einen Einfluss auf das morphologische Bild haben.

Zusammenfassend soll noch einmal auf die drei Fragen der Einleitung eingegangen werden:

- Die Auswahl des b-Wertes hat keinen Einfluss auf die ADC-Werte des Pankreas, wenn der b-Wert über 300 sec/mm<sup>2</sup> liegt.
- Es gibt einen signifikanten Unterschied bei der Messung des ADC-Wertes in Caput, Corpus und Cauda. Die Ursache könnte in der embryonalen Entwicklung und in der Histologie des Pankreas liegen.
- 3. Die Pankreasregion beeinflusst die Messung des ADC. Aufgrund dessen sollte in weiteren DWI-Untersuchungen die Pankreasregion berücksichtigt werden.

Zum Abschluss der Diskussion muss auf mögliche Fehler in der Untersuchung eingegangen werden. Es ist zu erwähnen, dass das Einzeichnen der ROIs nicht durch einen erfahrenen Radiologen erfolgte. Der Auswerter hat Basiskenntnisse der MRT-Bildgebung, jedoch keine radiologische Ausbildung. Dennoch wurden alle platzierten ROIs auf den morphologischen T1-gewichteten Bildern überprüft, so dass davon auszugehen ist, dass die Auswertung korrekt erfolgt ist. Es ist des Weiteren ist zu erwähnen, dass es zwischen den ADC-Werten der Probanden, die zur Sicherheit doppelt vom selben Auswerter ausgewertet wurden, keinen signifikanten Unterschied gab. Auch die Werte der Nachmessung der Region Caput bei 10 Probanden ergaben keinen relevanten bzw. signifikanten Unterschied.

In diese Studie wurden vorwiegend jüngere Probanden einbezogen, zudem war die Anzahl der Probanden relativ gering. Auch das Pankreas unterliegt einer fettigen Involution im Alter. Da unterschiedliche Fettanteile im Gewebe einen Einfluss auf den ADC haben, ist das Alter bei der Auswertung zu berücksichtigen. Optimal wäre es, die Messung der ADC-Werte altersspezifisch (z.B. Einteilung im 10-Jahresabstand) und geschlechtsspezifisch vorzunehmen, um auch den Einfluss des Alters und des Geschlechts auf den ADC zu sichern.

Für die DWI wurde eine atmungsfreie Sequenz mit hohem NSA verwendet, um Bewegungsartefakte zu minimieren. In einem Standardprotokoll würde die Sequenz vier weitere Minuten Untersuchungszeit benötigen und ist daher zeitaufwändiger als eine Sequenz in Atemanhaltetechnik, die von anderen Arbeitsgruppen verwendet wurde. Allerdings sprechen eine gute Bildqualität mit hohem SNR und die Möglichkeit der Untersuchung von Gruppen, die ihren Atem nicht anhalten können (Kinder, ältere Patienten) für die verwendete Technik.

# 5 Zusammenfassung

Durch vorhergehende Arbeiten scheint die Untersuchung des Pankreas mittels DWI vielversprechend. Diese Arbeit soll eine Grundlage für die Entwicklung eines standardisierten ADC-Wertes im Pankreas geben und zeigen, dass die unterschiedlichen Regionen einen Einfluss auf den ADC haben.

Mittels DWI-EPI-Sequenzen bei 1,5T wurden ADC-graphische Darstellungen der Signalintensitäten errechnet, um den Einfluss von b-Werten und Pankreasregion zu ermitteln.

An 51 gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass die gewählten b-Werte keinen Einfluss auf den ADC haben, die Pankreasregion jedoch sehr wohl. Zudem gibt es einen signifikanten Unterschied der ADC-Werte der jeweiligen Pankreasregionen. Pankreasregion und b-Wert beeinflussen sich wechselseitig wiederum nicht.

Aufgrund der geringen Probandenzahl und des jungen Alters des Patientenkollektivs sollten weitere Untersuchungen mit größeren Probandenkollektiven und älteren Probanden durchgeführt werden. Auch die Idee eines alters- und geschlechtsspezifischen ADCs für die unterschiedlichen Pankreasregionen sollte evaluiert werden.

In Zukunft wird sich zeigen, ob die DWI-MRT die invasive Pankreasdiagnostik ersetzen können wird. Diese Arbeit ist ein Schritt zu Verbesserung der diagnostischen Basis bei der Untersuchung von inflammatorischen und malignen Pankreasläsionen.

# 6 Abkürzungs-, Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

# 6.1 Abkürzungsverzeichnis

А.	Arteria
Abb.	Abbildung
at al.	at alia
ATP	Adenosin-Triphosphat
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
bzw.	beziehungsweise
ca.	cirka
Cl-	Chlor-Anion
СТ	Computertomographie
d.h.	das heißt
DWI	Diffusion - Weighted - Imaging
ERCP	endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
FOV	Field of view
g	Gramm
GB	Großbritannien
HCO <sub>3</sub> -	Hydrogencarbonat
HZ	Hertz
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
Nll.	Nodi lymphatici
p	Probability, Wahrscheinlichkeitswert
ROI	Region of Interest
sec	Sekunde(n)
t	Zeit
th	thorakal
txt	Windows Text-Datei

USA	United States of America
V.	Vena
WI	Wisconsin
z.B.	zum Beispiel

# 6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Embryonale Entwicklung des Pankreas	5
Abbildung 2:	Anatomie des Pankreas	6
Abbildung 3:	Histologie Pankreas	9
Abbildung 4:	Schematische Darstellung einer diffusionsgewichteten MRT-Sequenz	.13
Abbildung 5:	MRT in T1-Wichtung und das dazugehörige DWI (b= 0/50/400 s/mm <sup>2</sup> ) mit eingezeichneter ROI in der Region Caput	.17
Abbildung 6:	MRT in T1-Wichtung und dazugehöriges DWI ( $b=0/50/400 \text{ s/mm}^2$ ) mit eingezeichneten ROIs in den Regionen Corpus und Cauda.	.18
Abbildung 7:	ADC-Werte der Pankreasregionen Caput (Head), Corpus (Body) und Cauda (Tail) im Vergleich	.21

# 6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Geräteeigenschaften und angewendete Parameter	16
Tabelle 2:	Fehlende ADC-Werte der jeweiligen Pankreasregion	20
Tabelle 3:	Mittelwerte des ADC der jeweiligen Region bei unterschiedlichen	
	b-Werten	21
Tabelle 4:	Vergleich der ADC-Werte verschiedener Studien	27

# 7 Literaturverzeichnis

Afify, A.M., et al., *Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of the pancreas*. *Diagnostic utility and accuracy*. Acta Cytol, 2003. 47(3): 341-8.

Akisik, F., Assessment of Chronic Pancreatitis: Utility of Diffusion-weighted MR Imaging with Secretin Enhancement. Radiology, 2009. 250: 103-109.

Andreis, M. and M. Grosso, *Pancreatic needle biopsy guided by ultrasound or CT*. Radiol Med, 1984. 70(12): 958-62.

Arndt, C., et al., *Functional imaging of submandibular glands: diffusion-weighted echo-planar MRI before and after stimulation*. Rofo, 2006. 178(9): 893-7.

Balci, N.C., et al., *Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the pancreas*. Top Magn Reson Imaging, 2009. 20(1): 43-7.

Belsley, N.A., et al., Serous cystadenoma of the pancreas: limitations and pitfalls of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. Cancer, 2008. 114(2): 102-10.

Carlucci, M., et al., *CT-guided pancreatic percutaneous fine-needle biopsy in differential diagnosis between pancreatic cancer and chronic pancreatitis*. HPB Surg, 1989. 1(4): S. 309-14; discussion 315-7.

Dale, B.M., et al., *Field strength and diffusion encoding technique affect the apparent diffusion coefficient measurements in diffusion-weighted imaging of the abdomen.* Invest Radiol. 45(2): 104-8.

Eloubeidi, M.A., et al., *Yield of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in patients with suspected pancreatic carcinoma*. Cancer, 2003. 99(5): 285-92.

Fahlke C., Linke W., Raßler B., Wiesner R. (2008) *Taschenatlas Physiologie*. Urban & Fischer München Jena. 338-339, 348-350, 394.

Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo *Harrisons Innere Medizin Band 1 und 2 (2008)*. McGraw- Hill, ABW Wissenschaftsverlag 728-732, 842-844, 2474

Fiehler, J., et al., *Diffusion-weighted imaging in acute stroke--a tool of uncertain value?* Cerebrovasc Dis, 2002. 14(3-4): 187-96.

Graumann, W., Sasse D. (2004) Anatomie Compact Lehrbuch, Sinnessysteme Haut ZNS Periphere Leitungsbahnen 4. Schattauer. Stuttgart New York 574-580, 622.

Graumann, W., Sasse D. (2004) *Anatomie Compact Lehrbuch, Innere Organsysteme 3*. Schattauer. Stuttgart New York 118-123, 442-444.

Habermann, C.R., et al., *Diffusion-weighted echo-planar MRI: a valuable tool for differentiating primary parotid gland tumors?* Rofo, 2005. 177(7): 940-5.

Heiland, S. and K. Sartor, *Magnetic resonance tomography in stroke--its methodological bases and clinical use*. Rofo, 1999. 171(1): 3-14.

Herold, G. und Mitarbeiter (2008) Innere Medizin Herold. Gerd Herold. Köln. 469-471.

Ichikawa, T., et al., *Diffusion-weighted MR imaging with a single-shot echoplanar sequence: detection and characterization of focal hepatic lesions*. AJR Am J Roentgenol, 1998. 170(2): 397-402.

Ichikawa, T., et al., *High-b value diffusion-weighted MRI for detecting pancreatic adenocarcinoma: preliminary results.* AJR Am J Roentgenol, 2007. 188(2): 409-14.

Kamisawa, T., et al., *Differentiation of autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer by diffusion*weighted MRI. Am J Gastroenterol. 105(8): 1870-5.

Kartalis, N., et al., *Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of pancreas tumours*. Eur Radiol, 2009. 19(8): 1981-90.

Katz, D.S., et al., *Using CT to reveal fat-containing abnormalities of the pancreas*. AJR Am J Roentgenol, 1999. 172(2): 393-6.

Kilickesmez, O., et al., *Non-breath-hold high b-value diffusion-weighted MRI with parallel imaging technique: apparent diffusion coefficient determination in normal abdominal organs*. Diagn Interv Radiol, 2008. 14(2): 83-7.

Kolbel, G., et al., *The internal echo pattern of the normal pancreas. An assessment of the aging process and body weight dependence by sonographic gray-scale analysis.* Rofo, 1987. 146(4): 415-9.

Lemke, A., et al., *Differentiation of pancreas carcinoma from healthy pancreatic tissue using multiple b-values: comparison of apparent diffusion coefficient and intravoxel incoherent motion derived parameters.* Invest Radiol, 2009. 44(12): 769-75.

Levin, D.P. and P.M. Bret, *Percutaneous fine-needle aspiration biopsy of the pancreas resulting in death*. Gastrointest Radiol, 1991. 16(1): 67-9.

Lüllmann-Rauch R. (2003) Histologie. Georg Thieme Verlag. Stuttgart, New York. 345-349.

Marks, W.M., R.A. Filly, and P.W. Callen, *Ultrasonic evaluation of normal pancreatic echogenicity* and its relationship to fat deposition. Radiology, 1980. 137(2): 475-9.

Matsuki, M., et al., *Diffusion-weighed MR imaging of pancreatic carcinoma*. Abdom Imaging, 2007. 32(4): 481-3.

Mori, S. and P.B. Barker, *Diffusion magnetic resonance imaging: its principle and applications*. Anat Rec, 1999. 257(3): 102-9.

Muraoka, N., et al., *Apparent diffusion coefficient in pancreatic cancer: characterization and histopathological correlations*. J Magn Reson Imaging, 2008. 27(6): 1302-8.

Raviolo, C., et al., *Microcystic serous cystadenoma of the pancreas. Enucleation or regulated pancreatic resection?*. Minerva Chir, 1993. 48(21-22): 1269-74.

Regier, M., et al., *Sjogren's syndrome of the parotid gland: value of diffusion-weighted echo-planar MRI for diagnosis at an early stage based on MR sialography grading in comparison with healthy volunteers.* Rofo, 2009. 181(3): 242-8.

Spuntrup, E., et al., *Differentiation of serous and purulent fluids in vitro and in vivo by means of diffusion-weighted MRI*. Rofo, 2001. 173(1): 65-71.

Sumi, M., et al., *Diffusion-weighted echoplanar MR imaging of the salivary glands*. AJR Am J Roentgenol, 2002. 178(4): 959-65.

Takeuchi, M., et al., *High-b-value diffusion-weighted magnetic resonance imaging of pancreatic cancer and mass-forming chronic pancreatitis: preliminary results.* Acta Radiol, 2008. 49(4): 383-6.

Thoeny, H.C., et al., *Gustatory stimulation changes the apparent diffusion coefficient of salivary glands: initial experience.* Radiology, 2005. 235(2): 629-34.

Ulfig, N. (2005) Kurzlehrbuch Embryologie. Georg Thieme Verlag. Stuttgart, New York. 111-112.

Yoshikawa, T., et al., *ADC measurement of abdominal organs and lesions using parallel imaging technique*. AJR Am J Roentgenol, 2006. 187(6): 1521-30.

# 8 Danksagung

Ich möchte allen ganz herzlich danken, die mir bei der Fertigstellung dieser Arbeit geholfen haben. Ganz speziell möchte ich Herrn Prof. Dr. med. G. Adam für die großartige Möglichkeit, die Dissertation in seiner Abteilung anzufertigen, danken sowie Herrn Prof. Dr. med. C. Habermann für seine hervorragende Betreuung und stetige Hilfe bei meiner Arbeit. Ein weiteres Dankeschön gilt Herrn Dr. med. Jochen Herrman für die Überprüfung der erhobenen Daten und die konstruktiven kritischen Nachfragen.

Herrn Dr. rer. nat. Mario Hasler und Herrn Dr. Peters möchte ich für ihre Unterstützung und Beratung bei statistischen Fragen danken. Ein Dank geht auch an Florian Schneider für seine Korrekturvorschläge in puncto Rechtsschreibung und Grammatik. Ohne die IT-Hilfe von Herrn Alexander Pietsch wäre ich wohl auch so einige Male ratlos gewesen. Vielen Dank für die Unterstützung.

Ein großes "Danke" habe ich schlussendlich an meine wichtigsten Unterstützer, meine Eltern Manfred und Christa Rösch zu richten.

# 9 Lebenslauf

### Zur Person:

Name:	Rösch
Vorname:	Magdalena Diana
geboren am:	02. März 1986
geboren in:	Dannenberg/ (Elbe)
Staatsangehörigkeit:	Deutsch
Familienstand:	ledig
Eltern:	Christa Herta Rösch
	Manfred Rösch

### Zur Ausbildung:

1992 - 199	6: Grundschule Prisser
1996 - 199	8: Orientierungsstufe Dannenberg/ (Elbe)
1998 - 200	2: Fritz-Reuter Gymnasium Dannenberg/ (Elbe)
2002 - 200	3: Highschool Mountain Crest, Hyrum, Utah, USA
2003 - 200	<ol> <li>Fritz-Reuter Gymnasium Dannenberg/ (Elbe), 2005 Erwerb der allgemeinen Hochschulreife</li> </ol>
2007:	1. Ärztliche Prüfung, Beginn der klinischen Ausbildung
2011:	Schriftliche Fertigstellung dieser Dissertation
2011:	Staatsexamen der Humanmedizin

# 10 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift:.....