

Aus der Klinik für Strahlenheilkunde
der medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Morphologische Analyse und Differenzierung benigner,
zystischer Neoplasien des Pankreas mittels Computer- und
Magnet-Resonanz-Tomographie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Georg Heine

aus Berlin

Datum der Promotion: 26.02.2016

Abkürzungsverzeichnis

CT	ComputerTomographie
MRT	MagnetResonanzTomographie
T1-w	T1 gewichtete Sequenz
T2-w	T2 gewichtete Sequenz
FS	Fettsättigung
KM	Kontrastmittel
PZP	primäre zystische Pankreasneoplasien
IPMN	Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien
MZN	Muzinös zystische Neoplasien
SZN	Serös zystische Neoplasien
SMA	Serös mikrozystische Adenome
SOA	Serös oligozystische Adenome
SPN	Solide pseudopapilläre Neoplasien
NEN	Neuroendokrine Neoplasien
OR	Odds-Ratio-Schätzung
KI	Konfidenzintervall
U1, 2, 3	Untersucher 1, 2, 3

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	5
Abstract	7
1 Einleitung	9
1.1 Läsionen des Pankreas	9
1.1.1 Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien	10
1.1.2 Muzinös-zystische Neoplasien	11
1.1.3 Serös-zystische Neoplasien	12
1.1.4 Solide pseudopapilläre Neoplasien	13
1.1.5 Neuroendokrine Neoplasien	14
1.2 Zielsetzung	15
2 Material und Methoden.....	16
2.1 Patientenkollektiv	16
2.2 Bildgebende Methoden	17
2.2.1 Computertomographie	17
2.2.2 Magnetresonanztomographie	17
2.3 Auswertung	18
2.3.1 Beurteilung der Bildqualität	18
2.3.2 Beurteilung der Kontrastmittelgabe	19
2.3.3 Beurteilung der radiologischen Diagnose	19
2.3.4 Beurteilung der Läsionsmorphologie	20
2.4 Statistische Auswertung	21
2.5 Erstellung des diagnostischen Algorithmus	22
3 Ergebnisse	23
3.1 Histopathologische Diagnose	23
3.2 Schnittbildgebung	23
3.3 Kontrastmittelapplikation	24
3.4 Klinische und bildmorphologische Parameter	24
3.5 Kontrastmittelverhalten	29
3.6 Univariate Regressionsanalyse	29
3.7 Radiologische Verdachtsdiagnose	30

3.8 Diagnostischer Algorithmus	33
4 Diskussion.....	36
4.1 Bildmorphologische Unterscheidung der Pankreasläsionen	36
4.2 Diagnostische Güte und Untersucherübereinstimmung	37
4.3 Diagnostischer Algorithmus	38
4.4 Limitationen	39
5 Literaturverzeichnis.....	41
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	45
Eidesstattliche Erklärung.....	46
Lebenslauf.....	47
Publikationsliste	48
Danksagung	49

Zusammenfassung

Einleitung und Zielsetzung

Primär zystische Pankreasneoplasien (PZP) sind insgesamt wesentlich seltener anzutreffen als solide Pankreastumore und machen etwa 10 bis 20% aller Pankreasneoplasien aus. Aufgrund des deutlichen Anstiegs der durchgeführten Schnittbildgebung, werden auch zunehmend PZP diagnostiziert. Während die seröz-zystischen Neoplasien (SZN) kein relevantes malignes Potential aufweisen, gehen insbesondere die muzinösen Subtypen, also die intraduktal papillär-muzinösen Neoplasien (IPMN) und die muzinös-zystischen Neoplasien (MZN), mit einem relevanten Entartungsrisiko einher. Aus diesen Gründen wird die korrekte differentialdiagnostische Einordnung von PZP zunehmend relevant.

Zielsetzung dieser Arbeit war die Beurteilung bildmorphologischer Kriterien und die Etablierung eines diagnostischen Algorithmus für die Differenzierung von PZP anhand von Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) bei Patienten ohne Pankreatitis. Hierbei sollte zudem die diagnostische Güte der radiologischen Verdachtsdiagnose ermittelt werden.

Material und Methoden

Aus einer chirurgischen Datenbank und einer radiologischen Fallsammlung wurden Patienten mit histopathologisch gesicherten PZP und präoperativer Schnittbildgebung mittels MRT oder CT retrospektiv in unsere Studie eingeschlossen. Die Bildanalyse erfolgte durch drei unabhängige, verblindete Untersucher mit unterschiedlicher Erfahrung in der Pankreasbildgebung. Hierbei wurden die radiologische Verdachtsdiagnose und die Konfidenz der Diagnose ausgewertet. Als Referenz diente der histopathologische Befund. Die Auswertung der Morphologie und Bildqualität erfolgte im Gremium durch alle Untersucher gemeinsam. Die so gewonnenen bildmorphologischen Kriterien dienten anschließend zur Entwicklung eines standardisierten diagnostischen Algorithmus.

Ergebnisse

Es wurden insgesamt 62 Patienten mit 64 PZP identifiziert und ausgewertet. Davon 21 IPMN, 10 MZN, 12 SZN, 6 solide-pseudopapilläre Neoplasien (SPN) und 12

neuroendokrine Neoplasien (NEN). Die aus der univariaten Regression ermittelten, relevanten bildmorphologischen Kriterien zur Differenzierung dieser Läsionen entsprachen den gängigen Parametern aus der einschlägigen Literatur. Die gemittelte Gesamtgenauigkeit für alle drei Befunder lag bei 90% für die CT und 92% für die MRT mit steigender Gesamtgenauigkeit bei längerer Erfahrung des Befunders (jeweils 88%, 91% und 94%). Die Genauigkeit des anhand der Studienpopulation erstellten, standardisierten Algorithmus erreichte 91%. Die Untersucherübereinstimmung (Kappa-Wert) lag bei 0,69 für alle drei Befunder, respektive 0,64 für die CT und 0,76 für die MRT.

Schlussfolgerungen

Zur Differenzierung benigner PZP ist sowohl die CT als auch die MRT gut geeignet. Hierbei scheint die MRT der CT jedoch überlegen zu sein. Die diagnostische Genauigkeit ist erfahrungsabhängig. Der standardisierte diagnostische Algorithmus könnte als Entscheidungshilfe dienen, sollte jedoch noch an einer weiteren Patientenpopulation getestet und um die relativ häufigen Pankreaspseudozysten sowie maligne zystische Pankreasläsionen ergänzt werden.

Abstract

Introduction

Primary cystic pancreatic neoplasms of the pancreas (PCP) are a rare entity compared to solid pancreatic tumors and comprise 10 to 20 % of all pancreatic lesions. Due to the growing and widespread use of cross-sectional imaging there has been a noticeable increase in the diagnosis of PCP. Whereas serous cystic neoplasms (SCN) do not present a relevant malign potential, especially the mucinous sub entities, namely the intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN) and the mucinous cystic neoplasms (MCN), exhibit a relevant risk of developing pancreatic cancer. For this reason the accurate diagnosis of PCP is of increasing importance.

Aim of this study was the evaluation of morphological criteria and establishing a diagnostic algorithm for the diagnosis of PCP using computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) among patients without pancreatitis. Additionally the performance of the imaging-based diagnosis should be evaluated.

Patients and Methods

Patients from a surgical database and a case collection with histopathologically confirmed PCP and preoperative cross-sectional imaging using CT or MRI were included in the study. Three independent, blinded observers with differing experience in pancreatic imaging performed imaging analysis. Imaging-based diagnosis and the confidence of this diagnosis were evaluated. The histopathological report served as the reference standard. Imaging morphology and quality were evaluated using consensus reading. Resulting morphological criteria served as the basis for designing a standardized diagnostic algorithm.

Results

A total of 62 patients with 64 PCP could be identified and analyzed. Among these 21 IPMN, 10 MCN, 12 SCN, 6 solid pseudopapillary neoplasms (SPN) and 12 neuroendocrine neoplasms (NEN). Univariate regression analysis confirmed the already in preceding studies established morphological criteria for differentiating PCP. Mean overall accuracy of all three observers was 90% using CT und 92% in case of MRI. Accuracy increased with growing observer experience (88%, 91% and 94%

respectively). The accuracy of the standardized diagnostic algorithm reached 91%. Interobserver-agreement (kappa-value) was 0,69 for all three observers, in case of CT 0,64 and MRI 0,76 respectively.

Conclusions

Both imaging modalities used in this study, namely CT and MRI, represent sufficient methods for differentiating benign PCP. MRI seems to be superior to CT. Diagnostic accuracy depends on observer experience. The standardized algorithm could serve as a helpful tool in differentiating PCP but needs further testing and evaluation on a different group of patients. Other frequent differential diagnoses like pancreatic pseudocysts and malign cystic pancreatic lesions should be included in the algorithm.

1 Einleitung

1.1 Läsionen des Pankreas

Pankreasneoplasien werden unter anderem in solide und zystische Läsionen unterteilt. Entitäten beider Gruppen können entweder primär vom Pankreas ausgehen, wobei zwischen endo- und exokrinen Pankreas unterschieden wird, oder sekundäre Manifestation einer anderen Erkrankung sein [1]. Die am häufigsten diagnostizierte Tumorentität ist das duktale Adenokarzinom, welches bis zu 90% der malignen Pankreastumore ausmacht und meist solide aufgebaut ist [1, 2]. Die selteneren zystischen Läsionen stellen etwa 10 bis 20% aller Pankreastumore [2, 3]. Hierunter fallen die sogenannten neoplastischen Läsionen, welche bis zu 15% aller Pankreastumoren ausmachen [3]. Diese werden unter dem Sammelbegriff primäre zystische Pankreasneoplasien (PZP) zusammengefasst und sind Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Die übrigen zystischen Pankreasläsionen sind nicht neoplastischen Ursprungs und machen etwa 1-5% der Pankreastumore aus [2]. Hierzu gehören die Pankreaspseudozysten, Zysten infolge zystischer Fibrose oder polyzystischer Nierenerkrankung und kongenitale Zysten. Pseudozysten sind die häufigsten der nicht neoplastischen Zysten, sie entstehen bekanntermaßen im Rahmen von Pankreatitiden aus Nekrosezonen und sind insbesondere bei der alkoholinduzierten chronischen Pankreatitis häufig anzutreffen [1]. Eine Unterscheidung zwischen Pseudozysten und

Tab. 1: Übersicht der Pankreastumore [1]

Solide

Duktale Adenokarzinome selten:
Azinuszellkarzinome Metastasen, Lymphome
Neuroendokrine Tumoren
Pankreatoblastome

Zystisch

Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien und Karzinome
Muzinös-zystische Neoplasien und Karzinome
Serös zystische Neoplasien:
Serös mikrozystische Adenome
Serös oligozystische Adenome (selten)
Solide-pseudopapilläre Neoplasien
Neuroendokrine Tumoren
sehr selten (<1%):
Duktale Adenokarzinome
Azinuszellkarzinome

PZP allein mit diagnostischer Bildgebung ist schwierig [4]. Eine Übersicht über die häufigeren Entitäten unter den Pankreastumoren gibt Tabelle 1.

In den letzten Dekaden hat der technische Fortschritt im Bereich der Schnittbildgebung zu einer rasanten Zunahme der Untersuchungszahlen insbesondere bei der Computer-(CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) geführt [5]. Das hat wiederum entscheidend dazu beigetragen, dass in ähnlichem Maße die Inzidenz zystischer Pankreaserkrankungen zugenommen hat [3]. Insbesondere die Häufigkeit zufällig diagnostizierter und zu einem hohen Anteil asymptomatischer Pankreasläsionen stieg dabei an [6]. Das therapeutisch-klinische Management der vorwiegend gutartigen zystischen Pankreaserkrankungen hängt entscheidend von deren Entität ab, daher ist eine genaue bilddiagnostische Differenzierung der Läsionen für die Behandlung der betroffenen Patienten entscheidend [7]. Im Folgenden werden die PZP näher vorgestellt, mit denen sich die vorliegende Arbeit befasst.

1.1.1 Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien

Die intraduktal papillär-muzinösen Neoplasien (IPMN) stellen einen Anteil von etwa 25% der PZP und treten etwas häufiger bei älteren Männern auf [8]. Das Alter der Patienten liegt hierbei meist zwischen 50 und 70 Jahren und das Verhältnis zwischen erkrankten Männern und Frauen beträgt etwa 3:2 [9]. Die IPMN sind durch die Proliferation von schleimbildenden Zellreihen des Pankreasgangepithels charakterisiert sind [8, 10]. Die meisten Patienten mit IPMN zeigen keine klinischen Auffälligkeiten, Schmerzen bzw. Symptome sprechen für ein invasives Wachstum [8-10].

Die Entität IPMN wurde erstmals 1982 durch die japanischen Arbeitsgruppe um K. Ohhashi beschrieben und 1996 durch die WHO als intraduktale Neoplasie definiert, welche aus hochprismatischem, schleimbildenden Epithel mit oder ohne papilläre Ausstülpungen aufgebaut ist und dabei den Pankreashauptgang und/oder die Nebengänge befällt und (im Gegensatz zu den muzinösen Zystadenomen) kein ovariellles Stroma aufweist [10-12].

IPMN sind potentiell maligne entartende Läsionen, ähnlich der Adenom-Karzinom-Sequenz beim kolorektalen Karzinom [12]. Die nicht-invasiven Formen können histologisch in die Subtypen niedriggradige Dysplasie (ehemals Adenom), mittelgradige Dysplasie (ehemals Borderline-Tumor) und hochgradige Dysplasie (entsprechend einem Carcinoma in situ) kategorisiert werden [8]. Bei den invasiven Formen handelt es sich um Karzinome, die wiederum vom tubulären, kolloidalen, gemischten oder

anaplastischen Typ sein können [8, 13]. Die Einstufung des malignen Potenzials einer IPMN anhand der Bildgebung ist eine große Herausforderung, kann aber als separates Thema neben dem Ziel der vorliegenden Arbeit, der eigentlichen Erkennung einer IPMN als solche und Unterscheidung von anderen zystischen Entitäten, gesehen werden [14]. Je nach Befallsmuster wird zwischen Hauptgang-, Nebengang- und Gemischttyp-IPMN unterschieden [15]. Als Pankreasgangneoplasie haben IPMN im Gegensatz zu den meisten anderen zystischen Neoplasien immer Kontakt zum Ductus pancreaticus [16]. Dieser Gangkontakt stellt also ein entscheidendes diagnostisches Kriterium dar, ist jedoch insbesondere im Fall von Nebengang-IPMN nicht immer in der Schnittbildgebung nachzuweisen [8, 9]. IPMN verursachen aufgrund ihres zähen Schleims eine Erweiterung des Pankreasgangsystems. Hauptgang-IPMN werden demnach durch eine diffuse oder segmentale Erweiterung des Ductus pancreaticus um mehr als 5 mm ohne erkennbare obstruktive Ursache charakterisiert und befinden sich im Fall einer segmentalen Erweiterung am häufigsten im Pankreaskorpus und/oder -schwanz [10]. Nebengang-IPMN stellen sich häufig traubenförmig dar, können jedoch auch ein septiertes Erscheinungsbild mit mehreren Makrozysten aufweisen [8, 9, 17-24]. Sie treten häufig multifokal auf, im Fall einzelner Läsionen sind sie etwas häufiger im Pankreaskopf lokalisiert [18, 25].

1.1.2 Muzinös-zystische Neoplasien

Die muzinös-zystischen Neoplasien (MZN), oder muzinöse Zystadenome genannt, sind mit schätzungsweise 50% aller PZP wahrscheinlich die häufigste Entität und gehören ebenfalls zum muzinösen Subtyp [26]. MZN treten eigentlich ausschließlich bei Frauen auf. Die erkrankten Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnose meist mittleren Alters mit einem Erkrankungsgipfel um 53 Lebensjahre, ungefähr die Hälfte der Patienten zeigt dabei Symptome [8, 26].

Auch die MZN weisen ein malignes Potential auf und können histologisch in benigne und borderline Läsionen sowie Tumoren mit höhergradigen Dysplasien unterteilt werden [27]. MZN bestehen aus schleimbildendem, prismatischem Epithel, welches innerhalb der Läsion hinsichtlich des Aufbaus deutlich variieren kann [8]. Oft lässt sich Stroma vom ovariellen Typ nachweisen.

Die MZN sind meist septiert und eher makrozystisch aufgebaut, sie weisen dabei häufig weniger als sechs Binnenzysten auf [9]. MZN sind mit 2,5 cm mittlerem Durchmesser jedoch meist größer als IPMN und stellen sich eher rundlich dar. Zudem haben MZN

keinen Kontakt zum Pankreasgangsystem und befinden sich meist im Pankreaskorpus oder -schwanz [8]. Charakteristische morphologische Merkmale sind intramurale Noduli und schalenförmige Verkalkungen der Zystenwand [26].

1.1.3 Serös-zystische Neoplasien

Die serös-zystischen Neoplasien (SZN) sind primär benigne zystische Pankreasläsionen vom serösen Subtyp [3]. Sie lassen sich in die wesentlich häufiger auftretenden serös-mikrozystischen Adenome (SMA) und die selteneren serös-oligozystischen Adenome (SOA) unterteilen, letztere machen ca. 10% aller SZN aus [3, 16]. Die SZN treten mit mehr als 65% der Fälle häufiger bei Frauen als bei Männern auf, wobei SMA meist im Pankreaskorpus oder -schwanz lokalisiert sind [7, 28]. Im Gegensatz hierzu sind die SOA häufiger im Pankreaskopf aufzufinden [3].

Die Wand der SZN wird durch ein einschichtiges, cuboidales, glykogenreiches, serosaproduzierendes Epithel mit rundlichen Zellkernen und reichlich klarem Zytoplasma ausgekleidet [3]. Anders als bei den MZN oder IPMN, weisen die SZN-Zellen keine Atypien oder Dysplasien auf [3].

Ebenso wie die MZN haben SZN keinen Kontakt zum Pankreasgangsystem [7]. Die Größe der SMA liegt zwischen 2 und 16 cm [9]. Die vielen kleinen Zysten der SMA liegen dicht an dicht. Hierbei werden zwei bildmorphologische Formen der SMA unterschieden: Beim honigwabenartigem Muster sind die Mikrozysten von uniformer Größe, werden die Mikrozysten vom Zentrum zur Peripherie hin immer größer, wird vom schwammartigen Muster gesprochen [3, 9]. Die Mikrozysten werden durch gut vaskularisierte Bindegewebssepten unterteilt, was im Fall der SMA zum typischen Bild der sternförmigen, zentralen „Narbe“ (morphologisch-deskriptiver Begriff in Anlehnung an die fokale noduläre Hyperplasie der Leber, beim SMA handelt es sich in der Tat nicht um eine Narbe im eigentlichen Sinne) führt. Diese neigt vor allem in den zentralen Anteilen in bis zu 30% der Fälle zu Verkalkungen [3, 9, 29]. Insbesondere im CT können kleinere SMA aufgrund der zahlreichen Bindegewebssepten als solide Läsionen fehlinterpretiert werden; die MRT ist zur Detektion der Mikrozysten hierbei besser geeignet [30].

Die wesentlich größeren Zysten der SOA formieren sich ähnlich wie die MZN zu einem ovalären Gebilde, hierbei entstehen meist keine Verkalkungen [2, 3]. Im Gegensatz zu den MZN ist die Zystenwand häufig schmal [31].

1.1.4 Solide pseudopapilläre Neoplasien

Die solide pseudopapilläre Neoplasien (SPN) sind mit 1-3% aller exokrinen Pankreasneoplasien und mit weltweit 800 dokumentierten Fällen bis zum Jahr 2010 eher seltene Pankreasläsionen [32]. Die Entität wurde erstmals 1959 durch Frantz beschrieben, daher die synonyme Bezeichnung „Frantz-Tumor“ [33]. SPN kommen fast nur bei Frauen (82%) jungen Alters, also in der zweiten bis dritten Lebensdekade vor [32, 34]. Dabei zeigen die Patienten eher unspezifische Symptome wie Übelkeit, epigastrisches Druckgefühl und Gewichtsverlust [35]. Aufgrund des sehr weichen Tumorgewebes kommt es im Fall von Pankreaskopf-SPN nur außerordentlich selten zur Cholestase oder Pankreasgängerweiterung [32, 35, 36]. SPN weisen zunächst ein benignes Wachstumsmuster auf, sehr selten kommt es zur hepatischen oder lymphogenen Metastasierung. Daher werden SPN als primär benigne Läsionen mit vernachlässigbar geringem malignen Potential eingestuft [36, 37]. Im Fall einer Metastasierung ist die lange Überlebenszeit von teilweise über 5 bis 12 Jahren hervorzuheben [32].

Das genaue histologische Ursprungsgewebe der SPN ist unklar [32]. Eine Verbindung mit ovariellm Stroma oder mit den Azinuszellen des Pankreas wird diskutiert [32, 38]. Erste Hinweise auf einen möglichen Entstehungsmechanismus gibt ein Mausmodell, welches gezielte Alterationen im Wnt-Signalweg zur Induzierung von SPN nutzt [39]. Zu diesem Signalweg gehören unter anderen das E-Cadherin und Beta-Catenin, welche in der zytologischen Untersuchung als spezifische Marker zur Diagnose der SPN verwendet werden können [39].

Unklar bleiben auch eindeutige prognostische Faktoren: Tumorgröße, Mitoseindex, Nekrosegrad, invasives Wachstum oder Lymphknotenmetastasen scheinen bisher keine relevanten Hinweise zu liefern [32].

In der Bildgebung stellen sich die SPN als rundlich-ovaläre, scharf begrenzte, primär solide Tumoren dar mit meist zentral gelegenen, zystischen Veränderungen [9]. Diese zystischen Anteile resultieren aus den Hämorrhagien innerhalb der Tumormasse, mit zunehmendem Wachstum nehmen dabei die Einblutungen zu und somit steigt auch der Anteil zystischer Veränderungen [7, 32, 39]. Hierbei kann es zur Ausbildung sogenannter Pseudopapillen kommen [32]. Die Größe der SPN schwankt deutlich zwischen den einzelnen Studien und liegt im Mittel bei 5 bis 7 cm [7]. Die SPN haben keinen Kontakt zum Pankreasgangsystem und haben eine dicke Kapsel, welche

Kontrastmittel (KM) aufnimmt [32, 40]. Die soliden Tumoranteile verkalken in bis zu 30% der Fälle [32]. Die Häufigkeitsverteilung der SPN im Pankreas ist homogen, es gibt also keine bevorzugte Lokalisation [7, 32].

1.1.5 Neuroendokrine Neoplasien

Die neuroendokrinen Neoplasien (NEN) gehören zu den seltenen Pankreasläsionen, insbesondere die zystischen NEN sind sehr selten (<10% der PZP) [32]. NEN sind arteriell hypervaskularisierte und meist solide Läsionen [41]. Ein Viertel aller zystischen NEN sind mit dem MEN-Syndrom assoziiert [42]. Neben den sogenannten funktionellen NEN, welche zur Überproduktion eines bestimmten Hormons wie z.B. Insulin führen, sind bis zu 40% der NEN funktionslos und klinisch, wenn überhaupt, lediglich durch die raumfordernde Wirkung der Läsion auffällig [43]. Zystische NEN sind extrem selten funktionell [32]. Der Inhalt der zystischen NEN ist klar, serosanguinös und enthält meist keine nekrotischen Anteile [32, 44]. Auch die primär soliden NEN neigen zu zystischen Degenerationen, diese bestehen aus Gewebnekrosen und sind in der Schnittbildgebung erst bei größeren Tumoren sicher nachzuweisen [41]. Die Zystenwand der NEN besteht aus einer zerklüfteten oder glatt begrenzten manschettenartigen Zellschicht neoplastisch veränderter, endokriner Zellen, die vom Aufbau den Zellen im soliden Tumoranteil sehr ähnlich sind [44].

Das maligne Potential der NEN variiert sehr stark, wobei die Tumorgöße bei den zystischen NEN nicht sicher mit der Malignitätswahrscheinlichkeit korreliert [32]. Ein hoher mitotischer Index dagegen ist hinweisend auf ein potentiell aggressives Tumorwachstum [32]. Aufgrund der starken Variabilität des malignen Potentials von NEN, wird eine vollständige Resektion als Therapie der Wahl angesehen [32].

In der Schnittbildgebung sind NEN scharf begrenzte und rundlich-homogen konfigurierte Tumoren, wobei die zystischen NEN meist als singuläre Zysten mit kräftiger, dicker Zystenwand auffallen und somit nur schwer von anderen PZP wie den SPN oder MZN zu differenzieren sind [32, 41]. Charakteristisch für NEN ist allerdings das kräftige arterielle Anreicherung der soliden Anteile nach KM-Gabe [41]. Insbesondere die Feinnadelaspiration stellt eine gute Methode zur definitiven präoperativen Diagnosesicherung dar [32]. Dies ist insbesondere bezüglich der Differenzierung zwischen zystischen entdifferenzierten NEN und SPN von Relevanz, da maligne neuroendokrine Tumoren in bis zu 40% der Fälle gut auf eine Chemotherapie

ansprechen und so ein Downstaging von großen, fortgeschrittenen Tumoren erreicht werden kann [32].

1.2 Zielsetzung

Obgleich jede der einleitend beschriebenen PZP charakteristische Merkmale in der Bildgebung aufweist, stellt die differentialdiagnostische Einordnung oftmals eine Herausforderung dar. Vor allem die Relevanz und Bewertung der beschriebenen morphologischen Kriterien ist hierbei ein entscheidendes Problem. Ziel dieser Arbeit war die systematische retrospektiv Auswertung von CT- und MRT-Untersuchungen bei einer Kohorte von Patienten mit histopathologisch gesicherten, benignen PZP zur Evaluierung von charakteristischen bildmorphologischen Kriterien bezüglich der Differenzierung dieser Läsionen. Hierfür sollte aus einer Kohorte von Patienten des Campus Virchow-Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin mit Zustand nach Pankreasresektion und histopathologisch gesicherten, benignen PZP herangezogen werden. Anhand der bereits publizierten Literatur über die PZP sollten einschlägige bildmorphologische Parameter der einzelnen Läsionen erarbeitet und im Anschluss zur Auswertung der CT- und MRT-Untersuchungen durch die begutachtenden Radiologen verwendet werden. Diese Parameter sollten systematisch hinsichtlich ihrer Korrelation mit der histopathologischen Diagnose analysiert werden. Außerdem sollte durch die begutachtenden Radiologen eine Verdachtsdiagnose anhand der Schnittbildgebung erstellt und diese mit dem histopathologischen Ergebnis verglichen werden. Ein weiteres Ziel war die Erstellung eines diagnostischen Algorithmus zur Differenzierung von PZP anhand der morphologischen Kriterien. Die vorliegende Arbeit sollte dadurch den praktizierenden Radiologen eine systematische Hilfestellung bei der Diagnosefindung von PZP geben.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Die Patienten unserer Studie wurden größtenteils aus der chirurgischen Datenbank des Klinikums für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie des Campus Virchow-Klinikums der Charité akquiriert. Diese Datenbank listet alle Patienten des Klinikums mit Zustand nach Pankreasresektion. Außerdem erfolgte eine Volltextrecherche im digitalen Befundarchiv der Klinik für Strahlenheilkunde der Charité. Suchkriterien in diesen Datenbanken waren die Begriffe „Zyste“, „zystisch“, „Adenom“, „IPMN“, „pseudopapillär“, „SPN“, „neuroendokrin“ und „NEN“. Anschließend wurde bei den so gewonnenen Patienten überprüft, ob Informationen zur histopathologischen Begutachtung vorhanden waren. Die Läsionen mussten vollständig entfernt worden sein und es musste eine definitive histopathologische Diagnose vorliegen. Einschlusskriterien waren hierbei die folgenden Diagnosen nach histopathologischer Begutachtung: IPMN, MZN, SZN, SPN oder NEN. Als Ausschlusskriterium galt eine positive Anamnese für Pankreatitis und das Vorliegen von Pankreatitis-assoziierten Veränderungen, also Pseudozysten und diffuse Parenchymverkalkungen. Patienten mit der histologischen Diagnose (Zyst-) Adenokarzinom wurden ebenfalls ausgeschlossen. Im zweiten Schritt wurde überprüft, ob eine präoperative, digitalisierte Schnittbildgebung vorhanden war. Also eine Multidetektor-CT und/oder eine MRT. Die Untersuchungen mussten als Mindestanforderung biphasisch i.v.-kontrastmittelgestützt durchgeführt worden sein. Zusätzlich mussten im Fall von MRT Untersuchungen Standard T1- (ohne KM-Gabe) und T2-gewichtete Sequenzen (T1w, T2w) mit und ohne Fettsättigung vorliegen.

Die genannten Kriterien zur Aufnahme in die Studienpopulation erfüllten insgesamt 62 Patienten im abgefragten Zeitraum zwischen 2001 und 2011. Von diesen Patienten waren 44 weiblich und 18 männlich. Das mediane Alter lag bei 55,6 Jahren (25. Perzentil: 45,1 Jahre; 75. Perzentil: 66,3 Jahre). Das mediane Intervall zwischen Bildgebung und Resektion lag bei 21 Tagen (25. Perzentil: 8 Tage; 75. Perzentil: 48 Tage).

2.2 Bildgebende Methoden

Bei den 62 Studienpatienten lagen insgesamt 84 Untersuchungen zur Analyse vor, hiervon 50 (60%) CTs und 34 (40%) MRTs. Bei 22 Patienten waren sowohl MRT- als auch CT-Untersuchungen vorhanden. In diesen Fällen wurde eine der beiden Untersuchungen als diagnostisch führend gewertet, entscheidendes Kriterium hierfür waren die Bildqualität und die Beurteilbarkeit der Läsion in der entsprechenden Modalität. Diese führende Untersuchung wurde bei der späteren Auswertung der bildmorphologischen Parameter vorrangig verwendet.

2.2.1 Computertomographie

Die CTs wurden mittels 4-Zeilen (n=15), 6-Zeilen (n=1), 8-Zeilen (n=11), 16-Zeilen (n=17) und 64-Zeilen (n=6) Detektorsystemen akquiriert. Die Durchführung der hauseigenen CT-Untersuchungen erfolgte unter Verwendung des abteilungsinternen Standardprotokolls für Abdomen- und Pankreas-Untersuchungen. Diese Protokolle haben sich mit der Zeit weiterentwickelt und unterscheiden sich je nach Gerätetyp. Alle Untersuchungen wurden nach automatisierter, intravenöser Gabe eines jodhaltigen Kontrastmittels durchgeführt. Im Fall der hauseigenen CTs erfolgte die gewichtsadaptierte Gabe eines jodhaltigen KM mit einer Jodkonzentration von 350 bis 400 mg/dl, Mengen von 100 bis 140 ml und Flussraten von 2 bis 4 ml/s sowie anschließendem Kochsalzbolus von 40 ml. Die arterielle Phase wurde nach 20 bis 40 Sekunden, die portal-venöse nach 40 bis 70 Sekunden und die venöse Phase nach 70 bis 90 Sekunden akquiriert. Die minimal verfügbare Schichtdicke variierte zwischen 1 und 3,75 mm.

2.2.2 Magnetresonanztomographie

Die MRT-Bilder wurden alle an 1,5 Tesla Geräten mittels phased-array Oberflächenspulen erzeugt. Die Untersuchungsprotokolle bestanden aus T1w und T2w 2D-Sequenzen mit oder ohne FS. Die Untersuchungen wurden alle durch T1w 2D- oder 3D-Sequenzen mit oder ohne FS nach intravenöser Gabe von gadoliniumhaltigen KM ergänzt. Die KM-Gabe bei hauseigenen MRTs erfolgte je nach Herstellerangaben mit Mengen von 0,1 bis 0,2 mmol/kg Körpergewicht und Flussraten von 1 bis 2 ml/s sowie anschließendem Kochsalzbolus von 40 ml. Die Datenakquisition nach KM-Gabe erfolgte bei allen Untersuchungen zumindest biphasisch. Die Akquisitionszeitpunkte nach KM-Gabe fanden analog zur CT nach 20 bis 40 (arteriell), 40 bis 70 (portal-venös)

und 70 bis 90 Sekunden (venös) statt. Im Fall einer MRCP kamen single-shot thick slab und/oder 3D-Sequenzen zum Einsatz.

2.3 Auswertung

Die Betrachtung der MRT- und CT-Untersuchungen erfolgte separat voneinander und fand in zufälliger Reihenfolge und in zeitlichem Abstand von mindestens 2 Wochen, falls von einem Patienten beide Untersuchungen verfügbar waren, statt. Die Bildanalyse wurde an einem speziell dafür vorgesehenen Arbeitsplatz durchgeführt. Hierfür wurde eine Workstation des Centricity PACS RA1000 von General Electric (Milwaukee, WI) verwendet. Die Untersuchungen wurden durch 3 voneinander unabhängige Untersucher mit unterschiedlicher Erfahrung in der abdominalen Bildgebung betrachtet. Untersucher 1 hatte 4 Jahre, Untersucher 2 besaß 6 Jahre und Untersucher 3 hatte 9 Jahre Erfahrung in der Pankreasbildgebung. Die Untersucher hatten hierbei keinerlei Wissen über die vorhandenen klinischen, histopathologischen und chirurgischen Informationen der Patienten.

2.3.1 Beurteilung der Bildqualität

Die Einschätzung der Bildqualität wurde für jede einzelne Untersuchung durch alle drei Untersucher gemeinsam im Gremium vorgenommen. Die entscheidenden Parameter waren hierbei Bildrauschen und Artefakte (Bewegung oder jegliche andere) im Untersuchungsbereich der auszuwertenden Läsion, welche in 3 bzw. 4 Kategorien eingestuft wurde, siehe Abbildung 1. Die Gesamtqualität wurde anschließend anhand dieser Parameter ermittelt. Gute Bildqualität entsprach geringem Bildrauschen und geringen Artefakten.

Abb. 1: Bewertung der Bildqualität

<p>Bildqualität:</p> <ul style="list-style-type: none">• Bildrauschen: <input type="checkbox"/> gering <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> nicht diagn.• Bewgs.art.: <input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> gering <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> nicht diagn.

Bei einer ausreichenden Bildqualität war ein Parameter stark ausgeprägt und keiner der beiden Parameter nicht diagnostisch. Unzureichende Bildqualität resultierte aus der Einstufung eines der beiden Parameter als nicht diagnostisch.

2.3.2 Beurteilung der Kontrastmittelgabe

Falls während der Untersuchung eine KM-Gabe erfolgte, wurde diese inklusive der vorhandenen Phasen dokumentiert, siehe Abbildung 2. Die Beurteilung der Kontrastierung der einzelnen Phasen wurde anhand der hierfür gängigen Kriterien durchgeführt. Die arterielle Phase sollte vorwiegend eine Kontrastierung der arteriellen Gefäße mit geringer oder keiner Kontrastierung des Pankreasparenchyms aufweisen. In der portalvenösen Phase sollte die Vena portae und das Pankreasparenchym kräftig kontrastiert sein. Die venöse Phase schließlich sollte im besten Fall eine vollständige KM-Füllung der Vena cava inferior sowie der Lebervenen und eine abnehmende Kontrastierung des Pankreasparenchyms aufweisen.

Abb. 2: Bewertung und Dokumentation der Kontrastmittelgabe

<p><input type="checkbox"/> CT</p> <p>Kontrastmittel: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <p style="padding-left: 20px;"><input type="checkbox"/> mit Bolustracking</p> <p>Phasen und Timing: <input type="checkbox"/> natives CT vorhanden</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;"><input type="checkbox"/> arteriell</td> <td style="width: 30%;">Timing</td> <td style="width: 40%; text-align: center;">[] (1 bis 5)</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> portalvenös</td> <td>Timing</td> <td style="text-align: center;">[] (1 bis 5)</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> venös</td> <td>Timing</td> <td style="text-align: center;">[] (1 bis 5)</td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/> arteriell	Timing	[] (1 bis 5)	<input type="checkbox"/> portalvenös	Timing	[] (1 bis 5)	<input type="checkbox"/> venös	Timing	[] (1 bis 5)	<p><input type="checkbox"/> MRT</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <p>verwendetes KM u. Sequenz: _____</p> <p><input type="checkbox"/> natives MR vorhanden</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;"><input type="checkbox"/> arteriell</td> <td style="width: 30%;">Timing</td> <td style="width: 40%; text-align: center;">[] (1 bis 5)</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> portalvenös</td> <td>Timing</td> <td style="text-align: center;">[] (1 bis 5)</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> venös</td> <td>Timing</td> <td style="text-align: center;">[] (1 bis 5)</td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/> arteriell	Timing	[] (1 bis 5)	<input type="checkbox"/> portalvenös	Timing	[] (1 bis 5)	<input type="checkbox"/> venös	Timing	[] (1 bis 5)
<input type="checkbox"/> arteriell	Timing	[] (1 bis 5)																	
<input type="checkbox"/> portalvenös	Timing	[] (1 bis 5)																	
<input type="checkbox"/> venös	Timing	[] (1 bis 5)																	
<input type="checkbox"/> arteriell	Timing	[] (1 bis 5)																	
<input type="checkbox"/> portalvenös	Timing	[] (1 bis 5)																	
<input type="checkbox"/> venös	Timing	[] (1 bis 5)																	

Die Kontrastierung der Gefäße und des Pankreasparenchyms wurde durch eine 5-Punkte Skala bewertet: Die 1 entsprach einer phasengerechten und kräftigen Kontrastierung, die 2 war gleichbedeutend mit einer phasengerechten jedoch relativ schwachen Kontrastierung, im Fall einer 3 handelte es sich um eine kräftige jedoch nicht phasengerechte Kontrastierung, bei einer 4 lag ein insuffiziente und nicht phasengerechte Kontrastierung vor und die 5 entsprach schließlich einer fehlenden Kontrastierung trotz KM-Gabe. Handelte es sich um MRT-Untersuchungen, wurden zudem die Kontrastmittelart und die zugehörige Sequenz dokumentiert. Bei CT-Untersuchungen wurde erfasst, ob ein Bolustracking zum Einsatz gekommen ist.

2.3.3 Beurteilung der radiologischen Diagnose

Jeder Untersucher musste nach Betrachtung der Untersuchung einzeln für sich eine eindeutige Verdachtsdiagnose und die Konfidenz der eigenen Diagnose dokumentieren, siehe Abbildung 3. Der histopathologische Befundbericht diente bei der späteren Auswertung als diagnostischer Goldstandard.

Abb. 3: Dokumentation der radiologischen Verdachtsdiagnose

Diagnose				
<input type="checkbox"/> IPMN: <input type="checkbox"/> Hauptast <input type="checkbox"/> Seitenast <input type="checkbox"/> Gemischt <input type="checkbox"/> D. Santorini <input type="checkbox"/> Muzinös zystische Neoplasie (MCN) <input type="checkbox"/> Serös mikrozystisches Adenom (SMA) <input type="checkbox"/> Serös oligozystisches Adenom (SOA) <input type="checkbox"/> Serös-pseudopapilläre Neoplasie (SPN) <input type="checkbox"/> Neuroendokrine Neoplasie (NEN) <input type="checkbox"/> Anderer benigner Prozess:.....				
Konfidenz der Diagnose: (bitte zutreffende Zahl ankreuzen)				
1	2	3	4	5
sehr unsicher				sehr sicher

2.3.4 Beurteilung der Läsionsmorphologie

Die beschreibende Bildanalyse der Untersuchungen erfolgte durch ein gemeinsames Gremium bestehend aus allen 3 Untersuchern. Hierbei wurden die in Abbildung 4 ersichtlichen Parameter durch das Gremium berücksichtigt.

Abb. 4: Auswertung der bildmorphologischen Kriterien

Pankreasläsion abgrenzbar: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Fokus:	<input type="checkbox"/> unilokulär <input type="checkbox"/> multifokal
Ausdehnung umschriebene(r) Läsion(en):	_____ mm <small>Mehrfachnennung möglich, bitte durch Komma trennen</small>
Lokalisation:	<input type="checkbox"/> Proc. unc. <input type="checkbox"/> Kopf <input type="checkbox"/> Kopf-Korpus Übergang <input type="checkbox"/> Korpus <input type="checkbox"/> Korpus-Schwanz Übergang <input type="checkbox"/> Schwanz <input type="checkbox"/> Gesamtes Pankreas
Morphologie:	
Ausbreitung:	<input type="checkbox"/> lokal <input type="checkbox"/> diffus/flächig
Begrenzung:	<input type="checkbox"/> scharf <input type="checkbox"/> unscharf
Wachstum, vorrangig:	<input type="checkbox"/> verdrängend <input type="checkbox"/> infiltrativ <input type="checkbox"/> Pankreas überschreitend <input type="checkbox"/> nicht raumfordernd
Form:	<input type="checkbox"/> rund <input type="checkbox"/> oval <input type="checkbox"/> länglich <input type="checkbox"/> diffus <input type="checkbox"/> lobuliert
Binnenstruktur:	<input type="checkbox"/> solide <input type="checkbox"/> mit liquiden Anteilen <input type="checkbox"/> zystisch <input type="checkbox"/> mit soliden Anteilen: Durchm. (max.): _____ mm Zystenwand abgrenzbar: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein wenn ja, Wanddicke: _____ mm Septierungen abgrenzbar: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein wenn ja Septendicke : _____ mm Binnenzystengröße: <input type="checkbox"/> mikrozystisch <input type="checkbox"/> makrozystisch Binnenzystenform: <input type="checkbox"/> traubenartig <input type="checkbox"/> polymorph <input type="checkbox"/> monomorph Intramurale noduläre Verdichtung(en) vorhanden: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Verkalkungen: <input type="checkbox"/> ja: <input type="checkbox"/> zentral <input type="checkbox"/> randbetont <input type="checkbox"/> septal <input type="checkbox"/> eggshell <input type="checkbox"/> nein Einblutungen: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
CT:	<input type="checkbox"/> hypodens <input type="checkbox"/> isodens <input type="checkbox"/> hyperdens <input type="checkbox"/> gemischt
T1s+:	<input type="checkbox"/> hypointens <input type="checkbox"/> isointens <input type="checkbox"/> hyperintens <input type="checkbox"/> gemischt
T1:	<input type="checkbox"/> hypointens <input type="checkbox"/> isointens <input type="checkbox"/> hyperintens <input type="checkbox"/> gemischt
T2s+:	<input type="checkbox"/> hypointens <input type="checkbox"/> isointens <input type="checkbox"/> hyperintens <input type="checkbox"/> gemischt
T2:	<input type="checkbox"/> hypointens <input type="checkbox"/> isointens <input type="checkbox"/> hyperintens <input type="checkbox"/> gemischt

Zudem wurde ein eventueller Kontakt zum Pankreasgangsystem sowie die Weite des Ductus pancreaticus dokumentiert. Abschließend wurde das KM-Verhalten der Läsionen während der einzelnen Phasen ausgewertet, wobei zwischen den einzelnen Binnenstrukturen, wie z.B. Septen und Kapsel, falls vorhanden, unterschieden wurde. Hierbei musste das Gremium für jede einzelne Phase entscheiden ob eine Kontrastierung des Gewebes vorlag.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte computergestützt mit Hilfe der folgenden Softwarepakete: SPSS 19 (Release 19.0.0.1, SPSS Inc., IBM, Armonk, NY), R (Version 2.13.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) und SAS 9 (Version 9.1.3, SAS Institute Inc., Cary, NC). Zur Beurteilung der diagnostischen Qualität wurden die Parameter Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert (PPW und NPW) sowie diagnostische Genauigkeit anhand der hierfür gängigen Standardformeln ermittelt. Der Vergleich von Sensitivität und Spezifität wurde nach der Methode von Bennett durchgeführt [45]. Zur Bestimmung der Interuntersuchervariabilität wurden Kappa Koeffizienten ermittelt: Zum Vergleich von zwei Untersuchern wurde die Standardmethode von Cohen verwendet, im Fall von mehr als zwei Untersuchern wurde der generalisierte Fleiss Kappa Koeffizient berechnet. Aufgrund der geringen Patienten- und Untersuchungszahlen entsprachen die Werte der analysierten Variablen keiner Normalverteilung und es wurde ausschließlich nicht-parametrische Signifikanztestung durchgeführt. Ein Testergebnis wurde im Fall eines p-Wertes $<0,05$ signifikant gewertet. Der Vergleich verbundener Verhältniswerte erfolgte mittels des McNemar Testes. Unverbundene Verhältniswerte wurden anhand des exakten Testes von Fisher verglichen unter Betrachtung der zweiseitigen Signifikanz. Der Medianwert von zwei Gruppen wurde mit Hilfe des Mann-Whitney U-Testes verglichen unter Verwendung der asymptotischen zweiseitigen Signifikanz. Zur Beurteilung der diagnostischen Voraussagekraft der ausgewerteten bildmorphologischen Parameter wurde eine univariate logistische Regression durchgeführt. Mit Hilfe des Modells der exakten logistischen Regression des SAS Softwarepakets wurden hierfür die entsprechenden Odds-Ratio-Schätzungen (OR) mit 95%-Konfidenzintervall (KI) und p-Werten errechnet.

2.5 Erstellung des diagnostischen Algorithmus

Auf Grundlage der als relevant und signifikant befundenen morphologischen Kriterien im Anschluss an die statistische Auswertung und auf Basis der eingangs erwähnten einschlägigen Literatur wurde ein diagnostischer Algorithmus entworfen. Dieser wurde in SPSS abgebildet und hierdurch auf dessen diagnostische Güte überprüft. Anhand dieser Überprüfung erfolgten anschließend solange Änderungen des Algorithmus, bis ein Optimum an Sensitivität und Spezifität resultierte.

3 Ergebnisse

3.1 Histopathologische Diagnose

In der gesamten Studienpopulation wurden insgesamt 64 PZP histopathologisch diagnostiziert und standen somit potentiell für die Bildanalyse der 84 MRT- und CT-Untersuchungen zur Verfügung. Darunter 21 IPMN (33%), 10 MZN (16%), 15 SZN (23%), 6 SPN (9%) und 12 NEN (19%). Im Fall der SZN ergab sich in 12 (80%) Resektaten die Diagnose SMA und in den restlichen 3 (20%) SOA. Es gab 2 Patienten bei denen neben einem SZN auch ein NEN im Resektat diagnostiziert wurde, wobei dieses in einem Fall ausschließlich histopathologisch nachweisbar war. Unter allen IPMN befanden sich 7 (33%) mit niedriggradigen Dysplasien, die restlichen 14 (67%) entsprachen der Definition eines Borderline-Tumors. Von allen MZN wiesen 7 (70%) niedriggradige und 3 (30%) borderline Dysplasien auf.

3.2 Schnittbildgebung

Für die Gruppe der Patienten mit IPMN standen am meisten Untersuchungen zur Bildanalyse zur Verfügung. Die vorhandene Schnittbildgebung der übrigen Gruppen war heterogen verteilt, siehe hierzu Tabelle 2. Die Unterschiede in der Verteilung der vorhandenen Bildgebung waren nicht signifikant. Die Bildqualität der analysierten Untersuchungen war bei beiden Modalitäten in den meisten Fällen gut. So hatten 48 CTs (96%) eine gute Qualität und die restlichen 2 Untersuchungen (4%) eine aus-

Tab. 2: Vorhandenes Bildmaterial

	CT	MRT	CT und MRT
IPMN	9 (11%)	12 (14%)	8 (10%)
MZN	5 (6%)	5 (6%)	3 (4%)
SMA	8 (10%)	4 (5%)	4 (5%)
SOA	2 (2%)	1 (1%)	1 (1%)
SPN	3 (4%)	3 (4%)	3 (4%)
NEN	6 (7%)	6 (7%)	4 (5%)

Anzahl der vorhandenen Untersuchungen aufgeteilt nach histopathologischer Diagnose und Modalität. In Klammern der Anteil im Verhältnis zur Gesamtzahl der durchgeführten Untersuchungen (n=84). Gruppe CT und MRT resultierend wenn beide Modalitäten vorhanden waren.

reichende Qualität, in beiden Fällen wegen starken Bewegungsartefakten. Von den MRT-Untersuchungen hatten 29 (85%) eine gute und 5 (15%) eine ausreichende Qualität, diese war in 4 Fällen (12%) das Resultat aus starken Bewegungsartefakten und in 1 Fall (3%) aus starkem Bildrauschen.

3.3 Kontrastmittelapplikation

Bei 23 CT-Untersuchungen (46%) wurden alle KM-Phasen akquiriert, bei den restlichen 27 Untersuchungen (54%) fehlten eine oder mehrere Phasen: 10 (20%) ohne arterielle Phase, 5 (10%) ohne portalvenöse Phase, 20 (40%) ohne venöse Phase. Ein nativer Scan fehlte bei 24 CTs (48%). Bei der Hälfte der Untersuchungen wurde Bolustracking verwendet. Die CT-Untersuchungen waren in 98% der Fälle bi- oder triphasisch. Bei nahezu allen Untersuchungen lag zudem entweder eine venöse oder portalvenöse Phase vor. Die einzige Ausnahme hiervon stellte eine einzelne CT-Untersuchung dar, welche nur einen nativen Scan und eine arterielle Phase aufwies.

Bei den MRTs wurden in 15 Fällen (44%) alle KM-Phasen gewonnen, entsprechend fehlten bei 19 Untersuchungen (56%) eine oder mehrere Phasen: 12 (35%) ohne arterielle Phase, 7 (21%) ohne portalvenöse Phase und 5 (15%) ohne venöse Phase. Eine portalvenöse oder venöse Phase hatten 29 (85%) der MRT-Untersuchungen. Eine MRCP wurde bei 27 (79%) der MRT-Untersuchungen durchgeführt.

Die Qualität der KM-Gabe war bei der Mehrzahl der CT- und MRT-Untersuchungen phasengerecht und kräftig. Keine der KM-gestützten Untersuchungen hatte eine insuffiziente Gefäß- oder Parenchymkontrastierung. Auf unserer 5-Punkte Skala (siehe Material und Methoden, 3.3.2) erreichten von den insgesamt 115 CT-Kontrastmittelphasen 86 (75%) einen Punktwert von 1, 26 (23%) einen Punktwert von 2 und 2 (2%) einen Punktwert von 3. Im Fall der insgesamt 63 MRT-Kontrastmittelphasen hatten 53 (84%) einen Punktwert von 1, 6 (10%) einen Punktwert von 2 und 2 (6%) einen Punktwert von 3.

3.4 Klinische und bildmorphologische Parameter

Eine Übersicht über die Geschlechtsverteilung und das Patientenalter gibt Tabelle 3. MZN kamen ausschließlich bei weiblichen Patienten vor. Die MZN-Erkrankten waren entsprechend signifikant häufiger Frauen im Vergleich zu allen anderen Läsionen ($p=0,026$). SMA und SPN traten eher bei weiblichen Patienten ($p=0,090$ und $0,167$) auf.

Von IPMN waren signifikant eher männliche Patienten befallen ($p=0,001$). Das mediane Patientenalter war im Fall der IPMN signifikant höher ($p<0,000$) und bei den SPN signifikant niedriger ($p=0,001$) als bei allen anderen Läsionen.

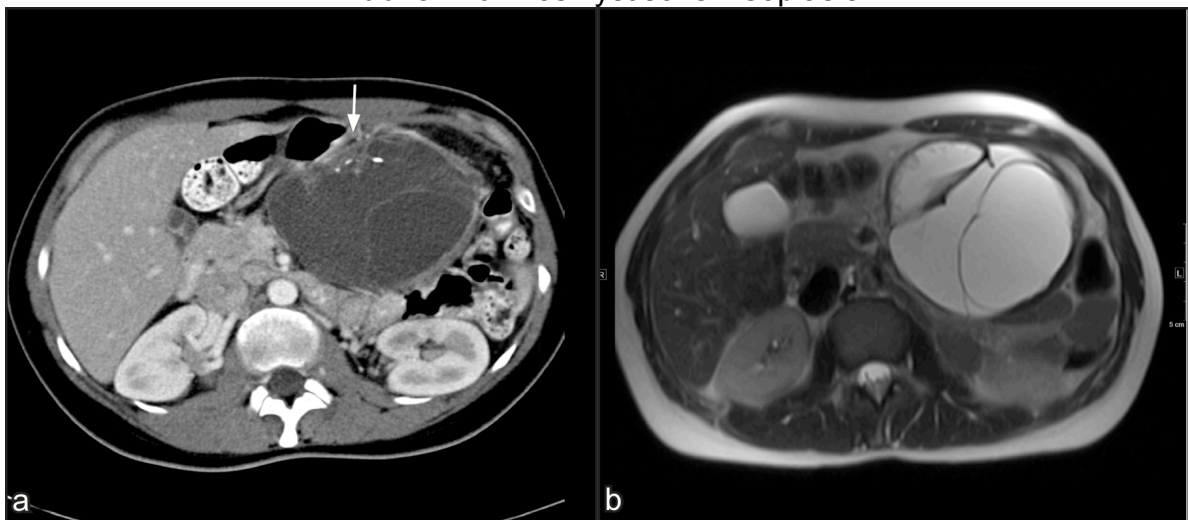
Tab. 3: Geschlechtsverteilung und Patientenalter

	männlich	weiblich	Pat. Alter
IPMN	12 (57%)	9 (43%)	66 (14)
MZN	0 (0%)	10 (100%)	55 (29)
SMA	1 (8%)	11 (92%)	59 (15)
SOA	1 (33%)	2 (67%)	55 (33)
SPN	0 (0%)	6 (100%)	34 (18)
NEN	5 (42%)	7 (58%)	48 (13)

Geschlechtsverteilung mit Anzahl (und Anteil) der jeweiligen Läsion und medianes Patientenalter in Jahren (mit Interquartilsabstand) aufgeteilt nach histopathologischer Diagnose.

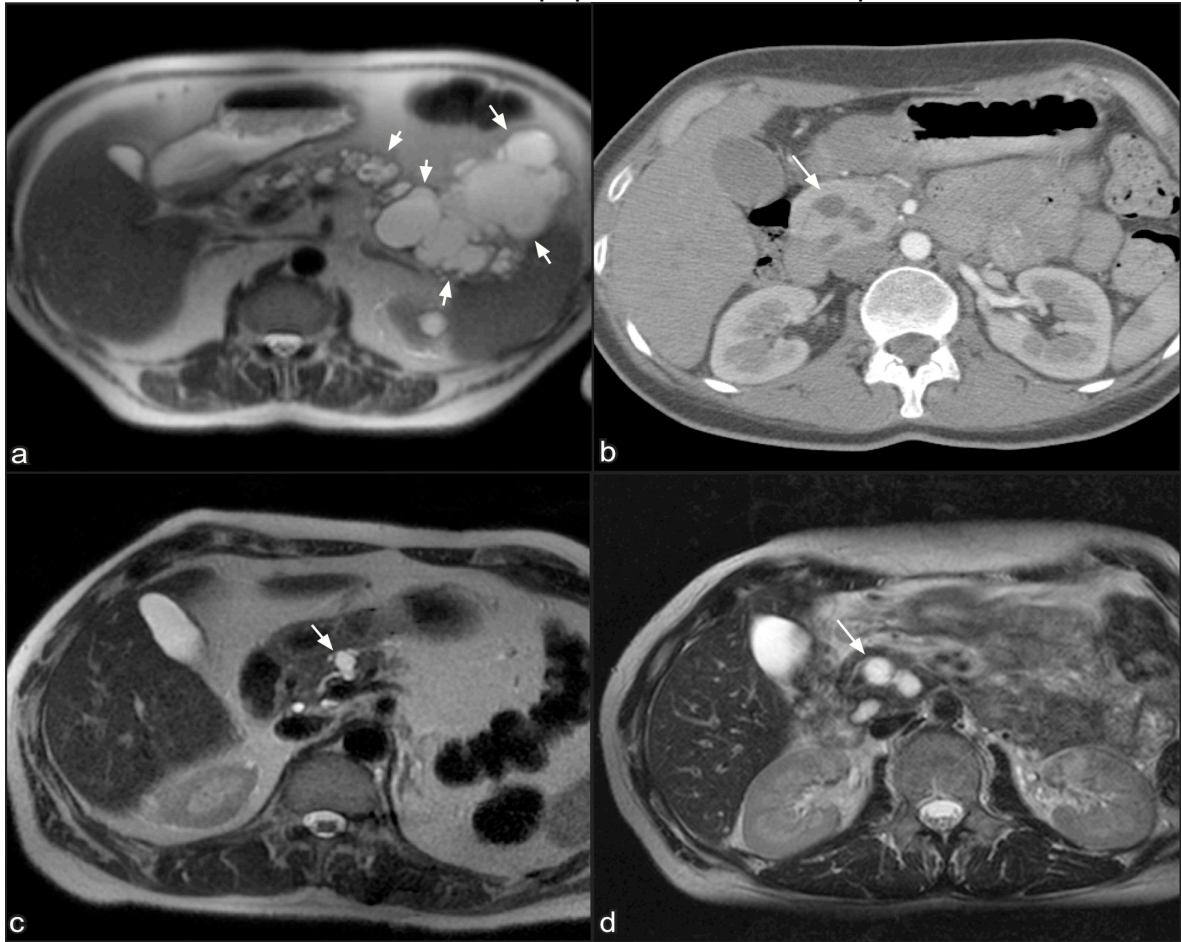
Beispiele für die möglichen Erscheinungsbilder der untersuchten Läsionen sind aus den folgenden Abbildungen 5 bis 10 ersichtlich.

Abb. 5: Muzinös zystische Neoplasie



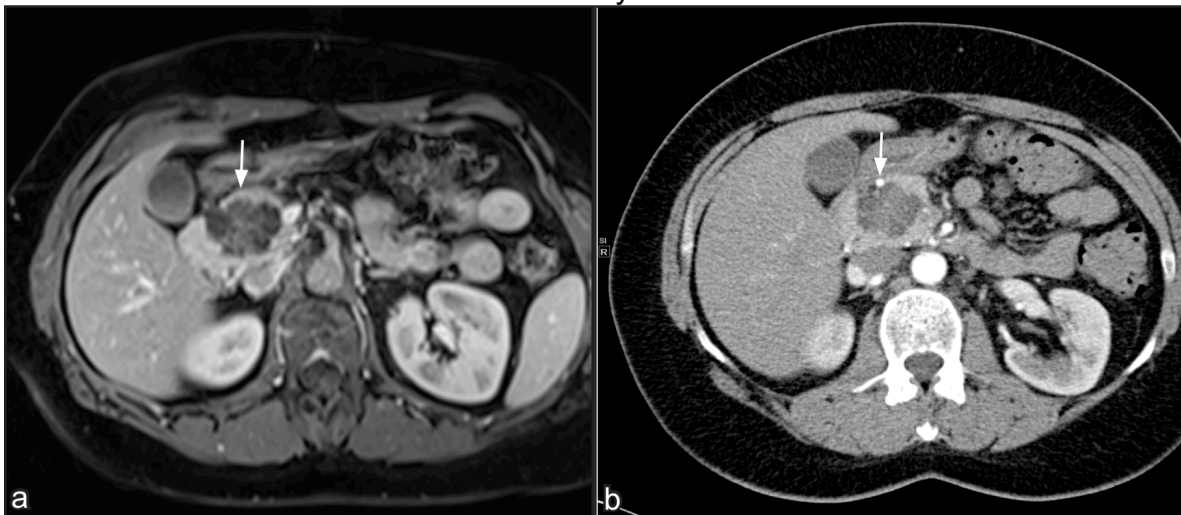
a. CT portalvenös: Großes MZN, Pfeil: randständige Verkalkungen (weiblich, 40 Jahre)
b. MRT T2 TSE: gleicher Fall wie a.

Abb. 6: Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie



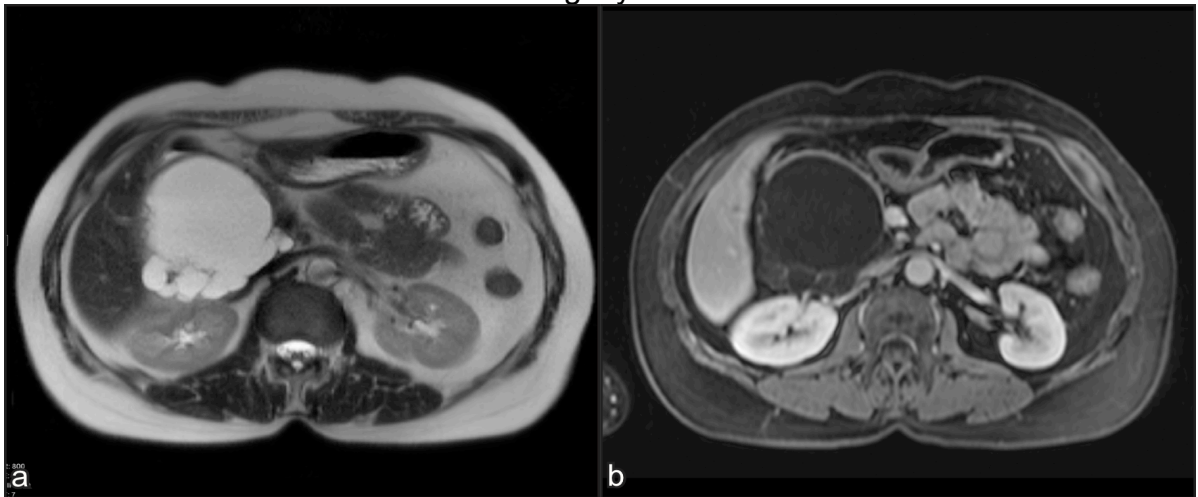
a. MRT T2 haste: Großes IPMN vom gemischten TYP (männlich, 53 Jahre) **b.** CT arteriell: Gemischttyp-IPMN, Pfeil: Seitastanteil im Pankreaskopf (weiblich, 46 Jahre) **c.** MRT T2 SSFSE: Seitast-IPMN am Übergang Pankreaskopf/korpus (männlich, 57 Jahre) **d.** MRT T2 TSE: gleicher Fall wie b.

Abb. 7: Serös mikrozystisches Adenom



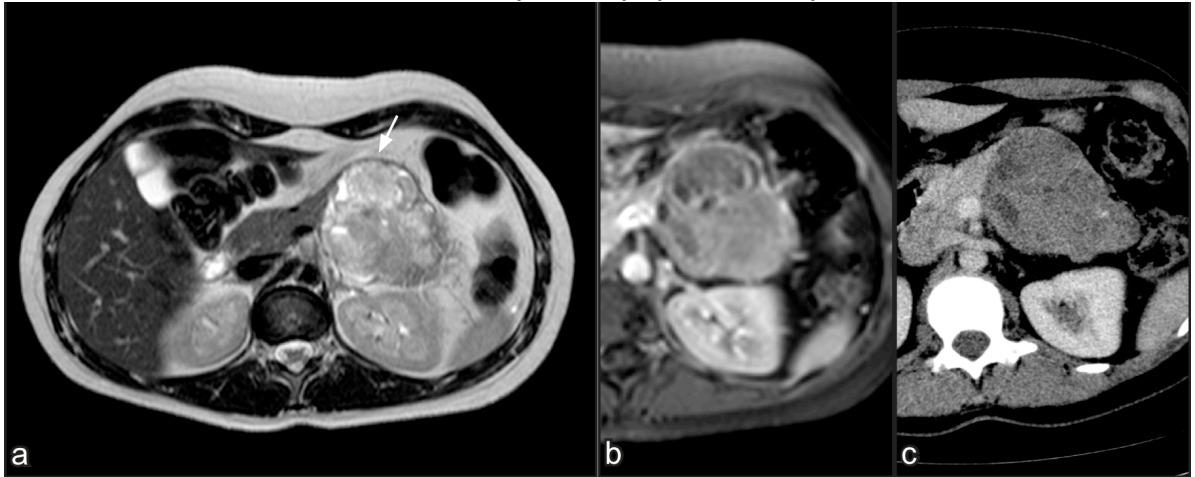
a. MRT T1 fl2d fs post KM portalvenös: SMA im Pankreaskopf mit Radspeichenmuster und mikrozystischem Aufbau (weiblich, 49 Jahre)
b. CT arteriell: zusätzlich randständige Verkalkung abgrenzbar, gleicher Fall wie a.

Abb. 8: Serös oligozystisches Adenom



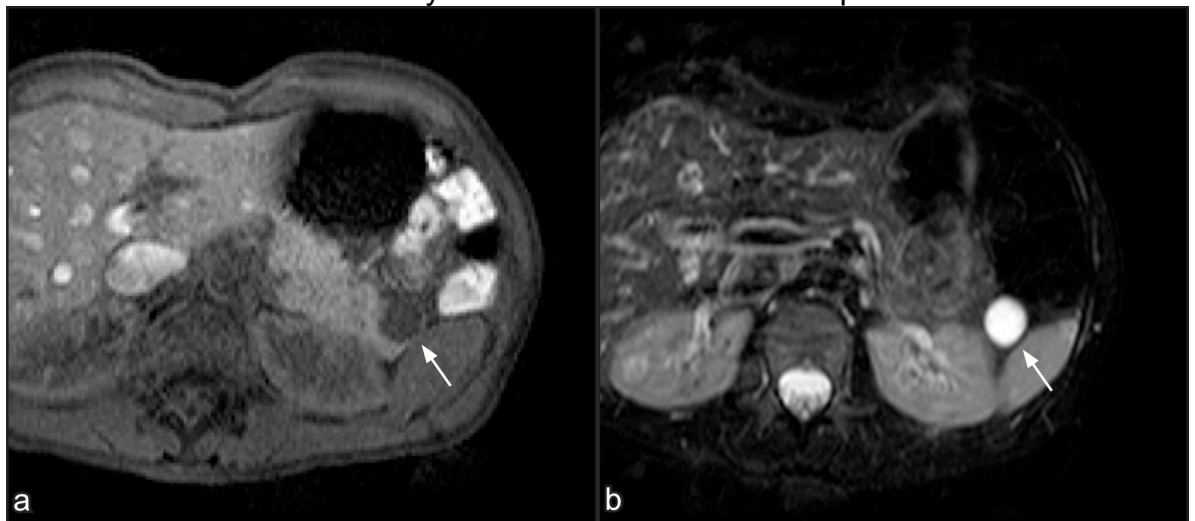
a. MRT T2 Haste: großes SOA im Pankreaskopf (weiblich, 63 Jahre)
b. MRT T1 Vibe fs Dynamik portalvenös: gleicher Fall wie a.

Abb. 9: Solide pseudopapilläre Neoplasie



a. MRT T2 Haste: SPN im Pankreasschwanz (weiblich 22 Jahre)
b. MRT T1 wats post KM und c. CT portalvenös: gleicher Fall wie a.

Abb. 10: Zystische neuroendokrine Neoplasie



a. MRT T1 FFE post KM: Zystisches NEN im Pankreasschwanz
b. MRT T2 fs: gleicher Fall wie a.

Eine Übersicht über die Werte der analysierten bildmorphologischen Parameter gibt Tabelle 4. Aus der Tabelle wird ersichtlich, dass IPMN am häufigsten im Pankreaskopf lokalisiert waren ($p < 0,05$). Die restlichen PZP hatten ein eher heterogenes Verteilungsmuster. Ausschließlich IPMN traten multifokal auf ($p = 0,011$). Kontakt zum Pankreasgangsystem war signifikant häufiger bei den IPMN darstellbar, bei den restlichen PZP jedoch selten oder gar nicht nachzuweisen. Eine Zystenwand und Septierungen waren signifikant häufiger bei IPMN vorhanden und nahezu bei allen MZN nachweisbar (nicht signifikant).

Tab. 4: Bildmorphologische Parameter

	IPMN (n=21)	MZN (n=10)	SMA (n=12)	SOA (n=3)	SPN (n=6)	NEN (n=12)
Lokalisation						
Caput	11 (52%) *	2 (20%)	8 (67%)	2 (67%)	2 (33%)	4 (33%)
Corpus	3 (14%)	3 (30%)	1 (8%)	-	2 (33%)	6 (50%)
Cauda	3 (14%)	5 (50%)	3 (25%)	1 (33%)	2 (33%)	2 (17%)
Caput bis Cauda	4 (19%)	-	-	-	-	-
multifokal	4 (19%)	-	-	-	-	-
Größe in mm	27 (19)	52 (46)	50 (43)	44 (69)	47 (26)	14 (4)*
Aufbau						
vorwiegend zystisch	3 (14%)	1 (10%)	2 (17%)	-	1 (17%)	-
vorwiegend solide	-	-	-	-	3 (50%)	11 (92%) *
rein zystisch	18 (86%)	9 (90%)	10 (83%)	3 (100%)	2 (33%) *	1 (8%) *
Binnenzystengröße						
mikrozystisch	- *	1 (10%)	8 (67%) *	1 (33%)	-	-
makrozystisch	13 (62%) *	9 (90%)	4 (33%)	2 (67%)	1 (17%)	1 (8%)
Zystenwand						
vorhanden	10 (48%) *	9 (90%)	11 (92%)	3 (100%)	- *	1 (8%)
Dicke in mm	2 (2)	2 (4)	2 (1)	4 (2)	-	3 (0)
Septen/solide Anteile	13 (62%) *	10 (100%)	12 (100%)	1 (33%)	1 (17%)	1 (8%)
Einblutungen	1 (5%)	1	1	-	2	-
Verkalkungen	3 (14%)	3 (30%)	6 (50%)	1 (33%)	2	-
Pankreasgangkontakt	13 (62%) *	1 (10%)	1 (8%)	-	-	-

Die Procente beziehen sich auf die Gesamtzahl der jeweiligen Diagnose. Läsionsgröße und Zystenwanddicke als Median mit Interquartilsabstand. * $p < 0,05$ hierbei Vergleich von Häufigkeiten mittels des exakten Testes von Fisher und des Median mit dem Mann-Whitney U-Test.

IPMN waren ausschließlich makro- oder unizystisch und SMA häufiger als alle anderen PZP mikrozystisch aufgebaut (alles signifikant). SMA befanden sich zudem meist im Pankreaskopf und hatten den größten medianen Transversaldurchmesser (beides nicht signifikant). SOA hatten eine auffallend dicke Zystenwand (nicht signifikant). SPN besaßen signifikant häufiger keine Zystenwand und waren gemischt vorwiegend solide

oder zystisch aufgebaut (nicht signifikant), wobei ein rein zystischer Aufbau signifikant seltener auftrat. NEN waren die signifikant kleiner als die anderen PZP und zudem signifikant häufiger solide aufgebaut.

3.5 Kontrastmittelverhalten

In Tabelle 5 sind die Beobachtungen nach KM-Gabe aufgeführt. Nur die Hälfte aller IPMN zeigte eine KM-Anreicherung ($p=0,041$). Im Gegensatz hierzu, war bei den restlichen Läsionen in den meisten Fällen eine Anreicherung nachweisbar (nicht signifikant). IPMN nahmen am seltensten arteriell ($p=0,039$) und SMA am häufigsten portalvenös KM auf ($p=0,022$). Septen oder solide Anteile in den Läsionen zeigten im Fall von SMA am häufigsten eine vorwiegend portalvenöse KM-Anreicherung ($p=0,071$). Tendenziell reicherten MZN häufiger venös KM an (nicht signifikant, $p=0,096$). NEN zeigten am seltensten eine portalvenöse ($p=0,001$) oder venöse ($p=0,081$) KM-Anreicherung. SOA und SPN hatten kein spezifisches KM-Verhalten.

Tab. 5: KM-Verhalten aller Pankreasläsionen

	IPMN (n=21)	MZN (n=10)	SMA (n=12)	SOA (n=3)	SPN (n=6)	NEN (n=12)
Enhancement	11 (52%)	9 (90%)	12 (100%)	3 (100%)	5 (83%)	9 (75%)
arteriell	6 (29%)	4 (40%)	9 (75%)	2 (67%)	3 (50%)	6 (50%)
portalvenös	11 (52%)	7 (70%)	11 (92%)	2 (67%)	3 (50%)	2 (17%)
venös	6 (29%)	6 (60%)	5 (42%)	-	2 (33%)	3 (25%)
Zystenwand	9 (43%)	8 (80%)	11 (92%)	3 (100%)	-	1 (8%)
arteriell	5 (24%)	3 (30%)	9 (75%)	2 (67%)	-	-
portalvenös	9 (43%)	6 (60%)	10 (83%)	2 (67%)	-	-
venös	6 (29%)	5 (50%)	4 (33%)	-	-	1 (8%)
Septen/solider Anteil	9 (43%)	7 (70%)	12 (100%)	2 (67%)	4 (67%)	1 (8%)
arteriell	5 (24%)	4 (40%)	9 (75%)	1 (33%)	2 (33%)	-
portalvenös	9 (43%)	6 (60%)	11 (92%)	2 (67%)	3 (50%)	-
venös	6 (29%)	4 (40%)	5 (42%)	-	2 (33%)	1 (8%)
Gesamte Läsion	1 (5%)	-	1 (8%)	-	4 (67%)	8 (67%)
arteriell	1 (5%)	-	1 (8%)	-	3 (50%)	6 (50%)
portalvenös	1 (5%)	-	1 (8%)	-	3 (50%)	2 (17%)
venös	-	-	-	-	1 (17%)	2 (17%)

Die Prozente beziehen sich auf die Gesamtzahl der jeweiligen Diagnose.

3.6 Univariate Regressionsanalyse

Mit der Diagnose IPMN korrelierten höheres Patientenalter (OR: 2,11 [95%-KI: 1,21 – 4,13], $p=0,005$), makro- (OR: 52,13 [95%-KI: 4,87 – ∞], $p<0,001$) oder unizystischer Aufbau (OR: 12,02 [95%-KI: 2,06 – 130,08], $p=0,003$ und Kontakt zum

Pankreasgangsystem (OR: 29,93 [95%-KI: 5,35 – 323,41], $p < 0,001$). Zur Diagnosefindung der MZN waren zum einen die Lokalisation im Pankreaskopf oder -Korpus (OR: 6,11 [95%-KI: 1,08 – 64,53], $p = 0,039$) und zum anderen ein makrozystischer Aufbau (OR: 13,63 [95%-KI: 1,68 – 638,15], $p = 0,007$) hilfreich. Das Auftreten von SMA korrelierte mit mikrozystischem Aufbau (OR: 43,63 [95%-KI: 6,24 – 557,08], $p < 0,001$) und einer arteriellen KM-Anreicherung der Septen (OR: 12,01 [95% KI 1,36 – 590,86], $p = 0,018$). Zudem tendieren SMA eher zu Verkalkungen (OR: 4,31 [95%-KI: 0,92 – 20,74], $p < 0,001$). Jüngerer Patiententalter hing mit der Diagnose SPN zusammen (OR: 0,28 [95%-KI: 0,09 – 0,63], $p < 0,001$). Eine solide Binnenstruktur (OR: 29,23 [95%-KI: 4,87 – 246,96], $p < 0,001$) und eine arterielle mit fehlender portalvenöser KM-Anreicherung (OR: 8,14 [95%-KI: 1,40 – 52,54], $p < 0,017$) waren Prädiktoren für das Auftreten von NEN. Bezüglich SOA hatten keine Parameter relevante Vorhersagekraft.

3.7 Radiologische Verdachtsdiagnose

Insgesamt resultierte eine ausreichende Übereinstimmung zwischen den Untersuchern bezüglich der Verdachtsdiagnose. Über alle Untersuchungen betrachtet herrschte eine Übereinstimmung von 65%, was einem Kappa-Wert von 0,69 ($p < 0,01$) entspricht. Hierbei lag die Übereinstimmung im Fall der MRT-Untersuchungen mit 74% und einem Kappa von 0,76 ($p < 0,01$) wesentlich höher als im Fall der CT-Untersuchungen, diese zeigten eine Übereinstimmung von 60% und einen Kappa von 0,64 ($p < 0,01$). Die übrigen Ergebnisse der diagnostischen Übereinstimmung sind in Tabelle 6 aufgelistet. Die genauen Werte der diagnostischen Güte sind aus Tabelle 7 und 8 ersichtlich.

Tab. 6: Maß der Übereinstimmung der Verdachtsdiagnose

Untersucher	CT (n=52)			MRT (n=34)			Alle Unt. (n=86)		
	Agr.	κ	ASF	Agr.	κ	ASF	Agr.	κ	ASF
U1, U2 ¹⁾	69%	0,62	0,08	82%	0,76	0,09	74%	0,67	0,06
U1, U3 ¹⁾	75%	0,69	0,07	79%	0,72	0,09	77%	0,71	0,06
U2, U3 ¹⁾	67%	0,61	0,08	85%	0,80	0,08	74%	0,68	0,06

Agr.: Prozent der übereinstimmenden Diagnosen. κ : Cohens Kappa. ASF: Asymptotischer Standardfehler. Alle Kappa-Werte sind signifikant mit $p < 0,01$.

Tab. 7: Diagnostische Güte der Verdachtsdiagnose

	CT	MRT	Alle Untersuchungen	
IPMN	Sens.	79% (60% - 91%)	88% (69% - 96%)	83% (70% - 91%)
	Spez.	90% (78% - 96%)	88% (75% - 95%)	89% (81% - 94%)
	Genauigkeit	86% (76% - 93%)	88% (78% - 94%)	87% (80% - 92%)
	PPW	83% (63% - 93%)	81% (62% - 91%)	82% (69% - 90%)
	NPW	88% (76% - 95%)	93% (80% - 97%)	90% (82% - 95%)
MZN	Sens.	56% (27% - 81%)	44% (19% - 73%)	50% (29% - 71%)
	Spez.	84% (73% - 91%)	84% (73% - 91%)	84% (76% - 90%)
	Genauigkeit	80% (69% - 88%)	79% (67% - 87%)	80% (72% - 86%)
	PPW	36% (16% - 61%)	31% (13% - 58%)	33% (19% - 52%)
	NPW	92% (82% - 97%)	91% (80% - 96%)	91% (85% - 95%)
SMA	Sens.	67% (39% - 86%)	75% (47% - 91%)	71% (51% - 85%)
	Spez.	96% (87% - 99%)	98% (90% - 100%)	97% (92% - 99%)
	Genauigkeit	91% (82% - 96%)	94% (85% - 98%)	92% (87% - 96%)
	PPW	80% (49% - 94%)	90% (60% - 98%)	85% (64% - 95%)
	NPW	93% (83% - 97%)	95% (85% - 98%)	94% (88% - 97%)
SOA	Sens.	n.a.	n.a.	n.a.
	Spez.	95% (87% - 98%)	100% (95% - 100%)	98% (94% - 99%)
	Genauigkeit	95% (87% - 98%)	100% (95% - 100%)	98% (94% - 99%)
	PPW	0% (0% - 56%)	n.a.	0% (0% - 56%)
	NPW	100% (94% - 100%)	100% (95% - 100%)	100% (97% - 100%)
SPN	Sens.	78% (45% - 94%)	89% (57% - 98%)	83% (61% - 94%)
	Spez.	98% (91% - 100%)	100% (94% - 100%)	99% (95% - 100%)
	Genauigkeit	95% (87% - 98%)	98% (92% - 100%)	97% (92% - 99%)
	PPW	88% (53% - 98%)	100% (68% - 100%)	94% (72% - 99%)
	NPW	97% (88% - 99%)	98% (91% - 100%)	97% (93% - 99%)
NEN	Sens.	42% (19% - 68%)	75% (47% - 91%)	58% (39% - 76%)
	Spez.	100% (93% - 100%)	100% (93% - 100%)	100% (97% - 100%)
	Genauigkeit	89% (80% - 95%)	95% (87% - 98%)	92% (87% - 96%)
	PPW	100% (57% - 100%)	100% (70% - 100%)	100% (78% - 100%)
	NPW	89% (78% - 94%)	95% (86% - 98%)	92% (85% - 95%)
Alle	Sens.	67% (55% - 77%)	77% (66% - 86%)	72% (64% - 79%)
	Spez.	94% (91% - 96%)	95% (93% - 97%)	95% (93% - 96%)
	Genauigkeit	90% (86% - 92%)	92% (89% - 95%)	91% (89% - 93%)
	PPW	70% (58% - 80%)	77% (66% - 86%)	74% (65% - 80%)
	NPW	93% (90% - 96%)	95% (93% - 97%)	94% (92% - 96%)

Sens.: Sensitivität. Spez.: Spezifität. PPW: Positiver prädiktiver Wert. NPW: Negativer prädiktiver Wert. In Klammern 95% Konfidenzintervall nach der Wilson score Methode. n.a.: nicht auswertbar

Tab. 8: Diagnostische Güte der Verdachtsdiagnose nach Untersucher

	U1	U2	U3	
IPMN	Sens.	66% (47% - 80%)	76% (58% - 88%)	97% (83% - 99%)
	Spez.	91% (81% - 96%)	95% (86% - 98%)	86% (75% - 93%)
	Genauigkeit	83% (73% - 89%)	88% (80% - 94%)	90% (81% - 94%)
	PPW	79% (60% - 91%)	88% (70% - 96%)	78% (62% - 88%)
	NPW	84% (73% - 91%)	89% (78% - 94%)	98% (90% - 100%)
MZN	Sens.	62% (36% - 82%)	85% (58% - 96%)	54% (29% - 77%)
	Spez.	82% (72% - 89%)	82% (72% - 89%)	95% (87% - 98%)
	Genauigkeit	79% (69% - 86%)	83% (73% - 89%)	88% (80% - 94%)
	PPW	38% (21% - 59%)	46% (28% - 65%)	64% (35% - 85%)
	NPW	92% (83% - 97%)	97% (89% - 99%)	92% (84% - 96%)
SMA	Sens.	63% (39% - 82%)	69% (44% - 86%)	94% (72% - 99%)
	Spez.	96% (88% - 99%)	94% (86% - 98%)	99% (92% - 100%)
	Genauigkeit	90% (81% - 94%)	90% (81% - 94%)	98% (92% - 99%)
	PPW	77% (50% - 92%)	73% (48% - 89%)	94% (72% - 99%)
	NPW	92% (83% - 96%)	93% (85% - 97%)	99% (92% - 100%)
SOA	Sens.	0% (0% - 56%)	33% (6% - 79%)	0% (0% - 56%)
	Spez.	93% (85% - 97%)	100% (96% - 100%)	100% (96% - 100%)
	Genauigkeit	90% (81% - 94%)	98% (92% - 99%)	97% (90% - 99%)
	PPW	0% (0% - 39%)	100% (21% - 100%)	n.a.
	NPW	96% (90% - 99%)	98% (92% - 99%)	97% (90% - 99%)
SPN	Sens.	78% (45% - 94%)	78% (45% - 94%)	89% (57% - 98%)
	Spez.	99% (93% - 100%)	100% (95% - 100%)	100% (95% - 100%)
	Genauigkeit	97% (90% - 99%)	98% (92% - 99%)	99% (94% - 100%)
	PPW	88% (53% - 98%)	100% (65% - 100%)	100% (68% - 100%)
	NPW	97% (91% - 99%)	97% (91% - 99%)	99% (93% - 100%)
NEN	Sens.	56% (33% - 77%)	63% (39% - 82%)	63% (39% - 82%)
	Spez.	100% (95% - 100%)	100% (95% - 100%)	99% (92% - 100%)
	Genauigkeit	92% (84% - 96%)	93% (86% - 97%)	92% (84% - 96%)
	PPW	100% (70% - 100%)	100% (72% - 100%)	91% (62% - 98%)
	NPW	91% (82% - 96%)	92% (84% - 96%)	92% (84% - 96%)
Alle	Sens.	62% (51% - 71%)	72% (62% - 80%)	79% (69% - 86%)
	Spez.	93% (91% - 95%)	95% (93% - 97%)	97% (95% - 98%)
	Genauigkeit	88% (85% - 91%)	91% (89% - 94%)	94% (91% - 96%)
	PPW	65% (55% - 75%)	76% (65% - 84%)	83% (73% - 90%)
	NPW	92% (90% - 95%)	94% (92% - 96%)	96% (94% - 97%)

U1,2,3: Untersucher 1 bis 3. Sens.: Sensitivität. Spez.: Spezifität. PPW: Positiver prädiktiver Wert. NPW: Negativer prädiktiver Wert. In Klammern 95% Konfidenzintervall nach der Wilson score Methode. n.a.: nicht auswertbar.

Insgesamt konnte im Rahmen der Bildanalyse eine diagnostische Genauigkeit von über 90% erreicht werden, hierbei schnitt das MRT leicht besser als das CT ab, dieser Unterschied war im Fall der NEN am deutlichsten (nicht signifikant). Die Erfahrung des Untersuchers scheint die diagnostische Güte zu beeinflussen. So hatte Untersucher 3 als Radiologe mit der meisten Erfahrung die höchste diagnostische Genauigkeit (nicht signifikant). In der Subgruppe der 22 Patienten mit beiden Untersuchungsmethoden ergaben sich bezüglich der diagnostischen Güte keine signifikanten Unterschiede.

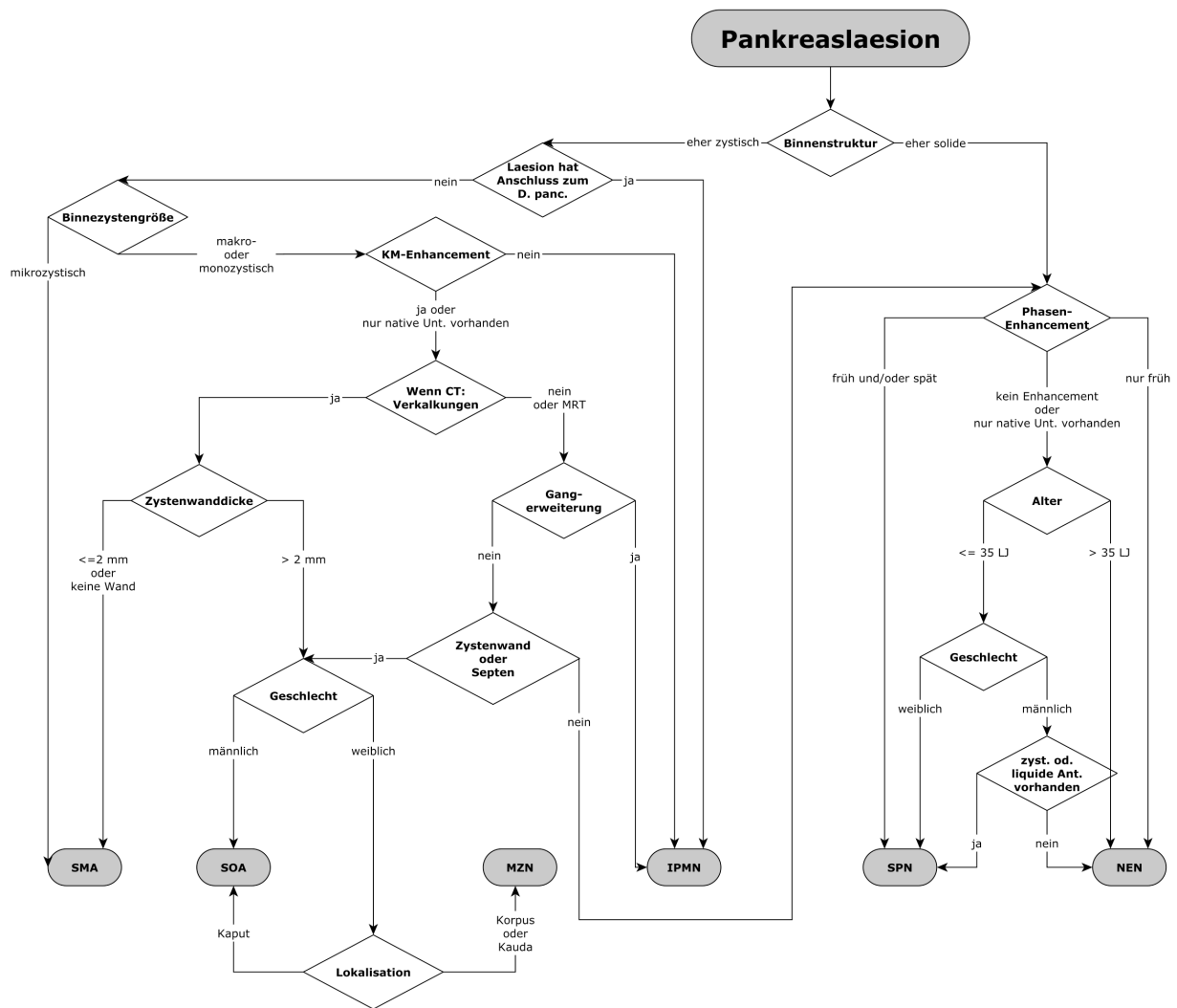
Die mediane Konfidenz der Diagnose betrug sowohl im Fall der CT als auch bei den MRT-Untersuchungen 4 und unterschied sich nicht signifikant (CT: 4 [Q1-Q3: 3–5], MRT: 4 [Q1-Q3: 4–5]).

3.8 Diagnostischer Algorithmus

Anhand der Auswertung der morphologischen Kriterien wurde ein diagnostischer Algorithmus entwickelt, dieser ist in Abbildung 11 dargestellt. Anschließend wurde der Algorithmus auf die Studienpopulation angewendet und das Maß der Übereinstimmung mit den Untersuchern sowie die diagnostische Güte des Algorithmus ermittelt, die Ergebnisse hieraus sind in Tabelle 9 und 10 dargestellt. Es herrschte insgesamt eine mäßige bis gute Übereinstimmung mit dem Algorithmus. Hierbei lag der Grad der Übereinstimmung im Fall der MRT Untersuchungen erneut oberhalb der CT Untersuchungen.

Am stärksten war die Übereinstimmung mit dem wenig erfahrenen Untersucher (U1). Der Algorithmus ordnet sich bezüglich der diagnostischen Güte nahe des erfahrenen Untersuchers (U2) ein, schneidet jedoch schlechter ab, als der Untersucher mit der meisten Erfahrung (U3). Der Algorithmus konnte die SPN der Studienpopulation am sichersten identifizieren. Schwächen zeigten sich analog zu den Untersuchern bei der Diagnose der SOA. Die übrigen Läsionen wurden gut diagnostiziert.

Abb. 11: Diagnostischer Algorithmus



Tab. 9: Maß der Übereinstimmung mit dem Algorithmus

Untersucher	CT (n=52)		MRT (n=34)		Alle Unt. (n=86)	
	k	ASF	k	ASF	k	ASF
U1, Algorithmus ¹⁾	0,67	0,07	0,85	0,07	0,74	0,05
U2, Algorithmus ¹⁾	0,64	0,08	0,80	0,08	0,71	0,06
U3, Algorithmus ¹⁾	0,63	0,08	0,65	0,10	0,65	0,06
U1, U2, U3, Algor. ²⁾	0,64	0,03	0,76	0,05	0,69	0,03

Agr.: Prozent der übereinstimmenden Diagnosen. 1): Cohens Kappa. 2): Generalized Kappa nach Fleiss. ASF: Asymptotischer Standardfehler. Alle Kappa-Werte sind signifikant mit $p < 0,01$.

Tab. 10: Diagnostische Güte des Algorithmus

	CT	MRT	Alle Untersuchungen	
IPMN	Sens.	71% (47% - 87%)	92% (65% - 99%)	79% (62% - 90%)
	Spez.	97% (85% - 99%)	91% (72% - 97%)	95% (86% - 98%)
	Genauigkeit	88% (77% - 95%)	91% (77% - 97%)	90% (81% - 94%)
	PPW	92% (67% - 99%)	85% (58% - 96%)	88% (71% - 96%)
	NPW	87% (73% - 94%)	95% (77% - 99%)	90% (80% - 95%)
MZN	Sens.	75% (41% - 93%)	60% (23% - 88%)	69% (42% - 87%)
	Spez.	93% (82% - 98%)	97% (83% - 99%)	95% (87% - 98%)
	Genauigkeit	90% (79% - 96%)	91% (77% - 97%)	91% (83% - 95%)
	PPW	67% (35% - 88%)	75% (30% - 95%)	69% (42% - 87%)
	NPW	95% (85% - 99%)	93% (79% - 98%)	95% (87% - 98%)
SMA	Sens.	70% (40% - 89%)	83% (44% - 97%)	75% (51% - 90%)
	Spez.	88% (75% - 95%)	100% (88% - 100%)	93% (84% - 97%)
	Genauigkeit	85% (72% - 92%)	97% (85% - 99%)	90% (81% - 94%)
	PPW	58% (32% - 81%)	100% (57% - 100%)	71% (47% - 87%)
	NPW	93% (80% - 97%)	97% (83% - 99%)	94% (86% - 98%)
SOA	Sens.	0% (0% - 66%)	100% (21% - 100%)	33% (6% - 79%)
	Spez.	88% (76% - 94%)	94% (80% - 98%)	90% (82% - 95%)
	Genauigkeit	85% (72% - 92%)	94% (81% - 98%)	88% (80% - 94%)
	PPW	0% (0% - 39%)	33% (6% - 79%)	11% (2% - 44%)
	NPW	96% (85% - 99%)	100% (89% - 100%)	97% (91% - 99%)
SPN	Sens.	40% (12% - 77%)	100% (51% - 100%)	67% (35% - 88%)
	Spez.	100% (92% - 100%)	100% (89% - 100%)	100% (95% - 100%)
	Genauigkeit	94% (84% - 98%)	100% (90% - 100%)	97% (90% - 99%)
	PPW	100% (34% - 100%)	100% (51% - 100%)	100% (61% - 100%)
	NPW	94% (84% - 98%)	100% (89% - 100%)	96% (90% - 99%)
NEN	Sens.	50% (24% - 76%)	83% (44% - 97%)	63% (39% - 82%)
	Spez.	98% (88% - 100%)	100% (88% - 100%)	99% (92% - 100%)
	Genauigkeit	88% (77% - 95%)	97% (85% - 99%)	92% (84% - 96%)
	PPW	83% (44% - 97%)	100% (57% - 100%)	91% (62% - 98%)
	NPW	89% (77% - 95%)	97% (83% - 99%)	92% (84% - 96%)
Alle	Sens.	62% (48% - 74%)	85% (70% - 94%)	71% (61% - 79%)
	Spez.	94% (90% - 96%)	97% (93% - 99%)	95% (93% - 97%)
	Genauigkeit	88% (84% - 92%)	95% (91% - 97%)	91% (88% - 93%)
	PPW	67% (53% - 78%)	85% (70% - 94%)	74% (64% - 83%)
	NPW	92% (89% - 95%)	97% (93% - 99%)	94% (92% - 96%)

Sens.: Sensitivität. Spez.: Spezifität. PPW: Positiver prädiktiver Wert. NPW: Negativer prädiktiver Wert. In Klammern 95% Konfidenzintervall nach der Wilson score Methode.

4 Diskussion

4.1 Bildmorphologische Unterscheidung der Pankreasläsionen

Die Unterscheidung von PZP bei Patienten ohne Pankreatitis mittels CT- und MRT-Bildgebung vorwiegend anhand von bildmorphologischen Parametern stellt eine große Herausforderung dar. In der vorhandenen Literatur wurden diesbezüglich bereits mehrere Parameter zur Charakterisierung der PZP anhand CT- und MRT-Untersuchungen beschrieben [9, 16, 20, 28, 30, 37, 46-57]. Die vorliegende, retrospektive Studie mit histopathologisch gesicherter Diagnose der PZP, zeigte in der univariaten logistischen Regression signifikante Einflussfaktoren und bildmorphologische Parameter zur Unterscheidung der Läsionen. Dies sind Patientenalter, Lokalisation der Läsion, Kontakt zum Pankreasgangsystem, makro- oder mikrozystischer Aufbau, Verkalkungen, solider oder zystischer Aufbau, sowie eine früharterielle Kontrastmittelanreicherung. Die genannten Kriterien decken sich mit den bereits bekannten Einflussgrößen anderer Studien, somit haben die von uns gewonnenen Daten im Vergleich zur einschlägigen Literatur ähnliche Ergebnisse geliefert. Alle der genannten Studien verweisen hierbei auf die Größe der einzelnen Läsionstypen. In unserer Studie waren NEN signifikant kleiner als alle übrigen Läsionen, ansonsten war dieser Parameter jedoch nicht ausreichend zur Diagnosefindung geeignet und sollte ebenso wie die Lokalisation der Läsion nur als grobe Orientierung dienen. Die Seitenast-IPMN waren erwartungsgemäß häufig im Pankreaskopf lokalisiert, was wahrscheinlich daran liegt, dass die Neoplasie zumeist im Pankreaskopf, insbesondere im Processus uncinatus ihren Ursprung zu nehmen scheint [2, 10]. Die Seitenast-IPMN zeigten erstaunlicherweise ausschließlich einen makrozystischen Aufbau, obgleich dieser als Läsionstypisch bekannt ist, stützt die vorliegende Studie die These, dass das sezernierte muzinöse Sekret im Sinne eines Abflusshindernis zu einer Gangerweiterung führt [9] und dadurch vermutlich die makrozystische Erscheinungsform favorisiert wird. Da die IPMN bekanntermaßen vom Pankreasgangepithel ihren Ursprung nehmen [8], war auch in unserer Studie ein Kontakt zum Pankreasgangsystem läsionstypisch und das sicherste diagnostische Kriterium überhaupt. Jedoch scheint es auch beim Gangkontakt Überlappungen zwischen den Läsionen zu geben: In unserer Studie zeigte eine MZN und ein SMA in der MRCP Kontakt zum Pankreasgangsystem. Diese Resultate stützen sich jedoch allein auf die Bildgebung und sind nicht histopathologisch

bestätigt, somit ist es auch vorstellbar, dass der Gangkontakt bei diesen Läsionen in der Bildgebung vorgetäuscht wurde. Obgleich in anderen Studien eher als gelegentliches Phänomen beschrieben [10], war das multifokale Auftreten einer Läsion in unserer Studie ein absolut IPMN spezifisches Merkmal, was immerhin bei fast einem Fünftel aller IPMN auftrat. Ähnlich zur bestehenden Literatur, stellten wir bei den verschiedenen Läsionen zum Teil deutliche Überlappungen hinsichtlich der Morphologie fest, was die Diagnosefindung deutlich erschwerte. So war auch in unserer Studie die Unterscheidung zwischen MZN und SOA im Pankreaschwanz allein anhand der Bildgebung nahezu unmöglich und konnte nur mit Hilfe des Geschlechts erfolgen. Dies begründet sich darin, dass MZN aus Stroma vom ovariellen Typus bestehen [8] und somit bekanntermaßen fast ausschließlich bei weiblichen Patienten auftreten. Die SMA wiesen zwar erwartungsgemäß häufig einen mikrozystischen Aufbau auf und zeigten in unserer Studie nicht selten Verkalkungen. Überraschenderweise war ein makrozystischer Läsionsaufbau jedoch nur ein unsicherer Parameter zur Diagnosefindung. So wiesen die SMA in der vorliegenden Studie zu einem relevanten Anteil auch eine makrozystische Binnenstruktur auf, obgleich diese in der vorhandenen Literatur als typischerweise mikrozystisch beschrieben wird [9]. NEN und SPN waren auch in unserer Studie vorwiegend solide strukturiert. Da SPN eher zu zystischen Degenerationen und Einblutungen neigen [32, 58], zeigten diese Läsionen auch in unserer Studie eher liquide Anteile. In unserer Studie erkrankten ausschließlich Frauen an SPN, was die These stützt, dass diese Läsionen aus primitiven ovariellen Zellreihen innerhalb des Pankreasparenchyms entstehen [32, 33]. Hingegen zeichneten sich sowohl die soliden, als auch die zystischen NEN in unserer Studie, wie für neuroendokrine Läsionen typisch [43], durch eine früh-arterielle Kontrastmittelanreicherung aus.

4.2 Diagnostische Güte und Untersucherübereinstimmung

Die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchungen unseres Patientenkollektivs als diagnostischer Goldstandard ergaben hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung der fünf untersuchten Läsionstypen ähnliche Ergebnisse wie die bereits erwähnten, vorhergehenden Studien. Es liegt also nahe, dass unsere Studienpopulation ein realistisches Bild der Verteilungshäufigkeiten widerspiegelt.

Obwohl alle Untersucher eine kurze Einweisung in die verschiedenen Läsionstypen der PZP vor Beginn der Auswertung erhalten haben, verbesserte sich die diagnostische

Genauigkeit unserer Studie mit zunehmender Erfahrung des Untersuchers. Dieser Fakt spricht für die Komplexität der Diagnosefindung bei PZP und überrascht daher wenig. In vorhergehenden Studien wurde gezeigt, dass die MRT und CT eine ähnliche diagnostische Genauigkeit hinsichtlich der Charakterisierung von PZP haben [52, 59]. Andere Autoren wiederum werten die MRT als spezifischere Methode, aufgrund einer besseren Darstellung von Septen, Zystenbestandteilen und des Ductus pancreaticus, insbesondere unter Verwendung der MRCP [23, 30, 60-63]. Obgleich nicht signifikant, war in unserer Studie die MRT vor allem die sensitivere der beiden Methoden. Mutmaßlich sind vor allem kleinere zystische Veränderungen des Pankreasparenchyms im CT schwerer zu detektieren. Betrachtet man die Untersucherübereinstimmung der beiden Methoden wird der Unterschied zwischen MRT und CT deutlicher. Laut generalisiertem Kappa-Wert für alle drei Untersucher ($\kappa=0,69$), führte die Verwendung der MRT ($\kappa=0,76$) bei der Diagnosefindung in unserer Studie zu einer höheren Übereinstimmung zwischen den Untersuchern als die CT ($\kappa=0,64$). Dies ist am ehesten durch die diagnostische Überlegenheit der MRT zu erklären.

Widersprüchlich zur Überlegenheitsthese, erzielte die MRT in der vorliegenden Studie bei der gesamten diagnostischen Genauigkeit, also über alle Läsionen und untersucherübergreifend betrachtet, ähnliche Ergebnisse wie die CT (MRT: 92%; CT: 90%). Weder bei der gesamten, noch im Fall der untersucherbezogenen diagnostischen Genauigkeit waren signifikante Unterschiede festzustellen. Die unzureichende Signifikanz unserer Ergebnisse könnte jedoch durch die geringe Fallzahl unserer Studie bedingt sein. Wenn auch nicht signifikant, so resultierte beispielsweise im Fall des diagnostischen Algorithmus ein durchaus relevanter Unterschied (MRT: 95%; CT: 88%). Die tendenzielle Überlegenheit des MRT in diesem Fall ist möglicherweise dadurch zu erklären, dass der Algorithmus strikt nach einem vorgegebenen Schema klassifiziert und auf klare Parameter angewiesen ist. So ist es denkbar, dass insbesondere die Unterscheidung zwischen zystischen und soliden Läsionen im MRT besser beurteilbar ist und die Größe von Binnenzysten besser abgeschätzt werden kann. Insbesondere die Möglichkeit zur MRCP stellt einen entscheidenden Vorteil gegenüber der CT dar.

4.3 Diagnostischer Algorithmus

Zur Verringerung der Interuntersuchervariabilität und Erhöhung der diagnostischen Güte insbesondere bei unerfahrenen Untersuchern, wurde ein standardisierter diagnostischer Algorithmus entworfen, welcher nahezu ausschließlich auf den

signifikanten bildmorphologischen Kriterien beruht. Dieser Algorithmus konnte eine gute gesamte diagnostische Güte erzielen (91%) und erlaubte eine gute Differenzierung jeder der fünf möglichen Läsionstypen. Die diagnostische Güte des Algorithmus war der des unerfahrensten Untersuchers überlegen. Daher scheint es gerade für unerfahrene Untersucher hilfreich zu sein, diesen Algorithmus zur Differenzierung der PZP bei CT- oder MRT-Untersuchungen anzuwenden. Hierbei sollten jedoch einige Einschränkungen beachtet werden. So wurden in der vorliegenden Studie die häufigsten, jedoch nicht alle der potentiell möglichen PZP bei Patienten ohne Pankreatitis verglichen. Die Definition der im Algorithmus verwendeten bildmorphologischen Parameter ist zum Teil subjektiv und bedarf einer gewissen Einübung. Außerdem sollte der Algorithmus anhand eines anderen Patientenkollektivs mit PZP weiter erprobt werden, um dessen Reproduzierbarkeit zu überprüfen. Damit aus dem Algorithmus zudem ein wirklich hilfreiches Werkzeug für die tägliche Routinediagnostik entstehen kann, muss dieser um die relativ häufigen pseudozystischen sowie die malignen Läsionen, wie beispielsweise das Zystadenokarzinom, erweitert werden. Diese Läsionen waren in der vorliegenden Studie Ausschlusskriterien. Abschließend muss erwähnt werden, dass der Algorithmus für die üblichen MRT- und CT-Untersuchungsprotokolle entwickelt wurde. Die diagnostische Güte kann möglicherweise durch separate Algorithmen für die jeweilige Modalität verbessert werden. Wie andere Studien zeigen, könnte diese Verbesserung bezüglich der MRT beispielsweise durch Verwendung zusätzlicher Sequenztypen, wie der diffusionsgewichteten Bildgebung, erreicht werden [64-66].

4.4 Limitationen

Es wurde bereits auf mehrere Einschränkungen der vorliegenden Studie hingewiesen. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns und des langen Studienzeitraumes von 10 Jahren, wurden mehrere verschiedene MRT- und CT-Geräte, sowie verschiedene Untersuchungsprotokolle mit variablen Kontrastmittelphasen verwendet. Um diese Nachteile partiell auszugleichen, wurde eine gezielte Qualitätskontrolle bei der vorhandenen Bildgebung durchgeführt. Hierbei konnte als Mindestanforderung eine ausreichende Qualität bezüglich des Bildrauschens und der Bewegungsartefakte, sowie beim Timing der Kontrastmittelphasen sichergestellt werden. Außerdem wurden nahezu 70% der Untersuchungen in unserer eigenen Klinik, mit entsprechend gleichen oder ähnlichen Protokollen, durchgeführt.

Als Produkt des retrospektiven Studiendesigns wurden Patienten aufgrund nicht vorhandener präoperativer CT- oder MRT-Bildgebung aus der Studie ausgeschlossen, obwohl histopathologisch nachweislich eine benigne Pankreasläsion vorlag. Die Verteilungshäufigkeit der einzelnen Läsionstypen in unserer Studie ähnelt allerdings der in der gängigen Literatur beschriebenen Häufigkeit, somit ist ein hierdurch bedingter systematischer Bias eher unwahrscheinlich.

Obgleich sich die Anzahl der zur Analyse vorhandenen CT- und MRT-Untersuchungen bei nahezu allen Läsionstypen die Waage hielt, waren SMA in der CT deutlich überrepräsentiert (CT n=8; MRT n=4). Einschränkend muss zudem erwähnt werden, dass ein direkter Vergleich zwischen CT- und MRT-Untersuchungen, also intraindividuell im Sinne einer gepaarten Stichprobe, nur bei 22 der insgesamt 62 Patienten möglich war.

Unsere Studienpopulation bestand ausschließlich aus Patienten mit histopathologisch bestätigten, benignen Pankreasläsionen (IPMN, MZN, SZN, SPN und NEN). Die Selektion war notwendig, führte jedoch wohlmöglich zu einem systematischen Bias. Insbesondere bei den SOA und SPN sind vielleicht einige der statistisch gewonnenen Aussagen allein aufgrund der geringen Fallzahl der Läsionen nicht relevant und/oder signifikant.

Der diagnostische Algorithmus wurde noch nicht auf eine andere Patientenkohorte angewendet. Es ist möglich, dass die Genauigkeit bei einer anderen Fallgruppe mit gleichen Einschlusskriterien variiert, die Ergebnisse sind also nicht ohne weiteres übertragbar.

Maligne Entitäten und Pseudozysten fanden in unserer Studie keine Berücksichtigung, was also nicht exakt der Situation in der klinischen Routine entspricht. Eine weiterführende Analyse dieser differenzialdiagnostischen Szenarien ist wünschenswert, die vorliegenden Daten geben hierzu eine gute Basis.

5 Literaturverzeichnis

1. Brambs, H.-J., *Erkrankungen des Pankreas*, in *Handbuch diagnostische Radiologie - Gastrointestinales System*, S. Feuerbach and J. Freyschmidt, Editors. 2007, Springer Berlin Heidelberg. p. 617-686.
2. Spence, R.A., et al., *Overview of the investigation and management of cystic neoplasms of the pancreas*. *Dig Surg*, 2011. **28**(5-6): p. 386-97.
3. Sakorafas, G.H., et al., *Primary pancreatic cystic neoplasms revisited. Part I: serous cystic neoplasms*. *Surg Oncol*, 2011. **20**(2): p. e84-92.
4. Gasslander, T., et al., *Cystic tumors of the pancreas*. *Dig Dis*, 2001. **19**(1): p. 57-62.
5. OECD, *Health Statistics - Frequently Requested Data*. 2014, <http://www.oecd.org/els/health-systems/oecd-health-statistics-2014-frequently-requested-data.htm>.
6. Adsay, N.V., D.S. Klimstra, and C.C. Compton, *Cystic lesions of the pancreas. Introduction*. *Semin Diagn Pathol*, 2000. **17**(1): p. 1-6.
7. Grutzmann, R. and H.D. Saeger, [*Cystic tumors of the pancreas*]. *Chirurg*, 2010. **81**(8): p. 755-68; quiz 769.
8. Tanaka, M., et al., *International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas*. *Pancreatology*, 2012. **12**(3): p. 183-97.
9. Buerke, B., et al., *Diagnostic and radiological management of cystic pancreatic lesions: Important features for radiologists*. *Clin Radiol*, 2012. **67**(8): p. 727-37.
10. Sakorafas, G.H., et al., *Primary pancreatic cystic neoplasms revisited. Part III. Intraductal papillary mucinous neoplasms*. *Surg Oncol*, 2011. **20**(2): p. e109-18.
11. Itai, Y., et al., "*Ductectatic*" mucinous cystadenoma and cystadenocarcinoma of the pancreas. *Radiology*, 1986. **161**(3): p. 697-700.
12. von Rhaden, B.H.A., *Intraduktal papillär muzinöse Neoplasmen (IPMN) des Pankreas*. *Der Chirurg*, 2005. **76**(2): p. 179-182.
13. Salvia, R., et al., *Pancreatic resections for cystic neoplasms: From the surgeon's presumption to the pathologist's reality*. *Surgery*, 2012.
14. Walter, T.C., et al., *Implications of imaging criteria for the management and treatment of intraductal papillary mucinous neoplasms - benign versus malignant findings*. *Eur Radiol*, 2015. **25**(5): p. 1329-38.
15. Tanaka, M., et al., *International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas*. *Pancreatology*, 2006. **6**(1-2): p. 17-32.
16. Brugge, W.R., et al., *Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study*. *Gastroenterology*, 2004. **126**(5): p. 1330-6.
17. Yamada, Y., et al., *Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas complicated with intraductal hemorrhage, perforation, and fistula formation: CT and MR imaging findings with pathologic correlation*. *Abdom Imaging*, 2011.
18. Grutzmann, R., et al., *Intraductal papillary mucinous neoplasia (IPMN) of the pancreas: its diagnosis, treatment, and prognosis*. *Dtsch Arztebl Int*, 2011. **108**(46): p. 788-94.
19. Shin, S.S., et al., *Management of branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: observation with MR imaging*. *Magn Reson Imaging*, 2010. **28**(10): p. 1440-6.

20. Baiocchi, G.L., et al., *Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas (IPMN): clinico-pathological correlations and surgical indications*. World J Surg Oncol, 2010. **8**: p. 25.
21. Tan, L., et al., *Imaging features of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas in multi-detector row computed tomography*. World J Gastroenterol, 2009. **15**(32): p. 4037-43.
22. Yamada, Y., H. Mori, and S. Matsumoto, *Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: correlation of helical CT and dynamic MR imaging features with pathologic findings*. Abdom Imaging, 2008. **33**(4): p. 474-81.
23. Waters, J.A., et al., *CT vs MRCP: optimal classification of IPMN type and extent*. J Gastrointest Surg, 2008. **12**(1): p. 101-9.
24. Guarise, A., et al., *Evaluation of serial changes of pancreatic branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms by follow-up with magnetic resonance imaging*. Cancer Imaging, 2008. **8**: p. 220-8.
25. Bae, S.Y., et al., *Proper management and follow-up strategy of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas*. Dig Liver Dis, 2011. **44**(3): p. 257-60.
26. Sakorafas, G.H., et al., *Primary pancreatic cystic neoplasms revisited: part II. Mucinous cystic neoplasms*. Surg Oncol, 2011. **20**(2): p. e93-101.
27. Kargozaran, H., et al., *Invasive IPMN and MCN: same organ, different outcomes?* Ann Surg Oncol, 2011. **18**(2): p. 345-51.
28. Buerke, B., W. Heindel, and J. Wessling, *[Differential diagnosis and radiological management of cystic pancreatic lesions]*. Rofo, 2010. **182**(10): p. 852-60.
29. Al-Haddad, M., et al., *Diagnosis and treatment of cystic pancreatic tumors*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011. **9**(8): p. 635-48.
30. Kalb, B., et al., *MR imaging of cystic lesions of the pancreas*. Radiographics, 2009. **29**(6): p. 1749-65.
31. Chatelain, D., et al., *Macrocytic form of serous pancreatic cystadenoma*. Am J Gastroenterol, 2002. **97**(10): p. 2566-71.
32. Sakorafas, G.H., et al., *Primary pancreatic cystic neoplasms of the pancreas revisited. Part IV: Rare cystic neoplasms*. Surg Oncol, 2011.
33. Kosmahl, M., et al., *[Solid pseudopapillary neoplasms. Enigmatic entity with female preponderance]*. Pathologe, 2005. **26**(1): p. 41-5.
34. Lee, J.H., et al., *Solid pseudopapillary carcinoma of the pancreas: differentiation from benign solid pseudopapillary tumour using CT and MRI*. Clin Radiol, 2008. **63**(9): p. 1006-14.
35. Herrmann, K.A., et al., *[Solid pseudopapillary pancreas tumors--often neglected]*. Radiologe, 2008. **48**(8): p. 764-9.
36. Chung, Y.E., et al., *Differentiation of benign and malignant solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas*. J Comput Assist Tomogr, 2009. **33**(5): p. 689-94.
37. Chang, H., et al., *Clinical strategy for the management of solid pseudopapillary tumor of the pancreas: aggressive or less?* Int J Med Sci, 2010. **7**(5): p. 309-13.
38. Chen, X., et al., *Diagnosis and treatment of solid-pseudopapillary tumors of the pancreas*. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2005. **4**(3): p. 456-9.
39. Esposito, I., et al., *[Classification and malignant potential of pancreatic cystic tumors]*. Pathologe, 2011. **36**(1): p. 99-114.
40. Casadei, R., et al., *Pancreatic solid-cystic papillary tumor: clinical features, imaging findings and operative management*. JOP, 2006. **7**(1): p. 137-44.
41. Vick, C., et al., *[Imaging of neuroendocrine tumors of the pancreas]*. Radiologe, 2003. **43**(4): p. 293-300.

42. Federle, M.P. and K.M. McGrath, *Cystic neoplasms of the pancreas*. Gastroenterol Clin North Am, 2007. **36**(2): p. 365-76, ix.
43. Gnant, M., et al., *Endokrine Tumoren des Pankreas*, in *Chirurgische Onkologie*. 2008, Springer Vienna. p. 271-286.
44. Roggin, K.K., et al., *Pancreatic cystic neoplasm*. Curr Probl Surg, 2010. **47**(6): p. 459-510.
45. Bennett, B.M., *On comparison of sensitivity, specificity and predictive value of a number of diagnostic procedures*. Biometrics, 1972. **28**: p. 793-800.
46. Acar, M. and S. Tatli, *Cystic tumors of the pancreas: a radiological perspective*. Diagn Interv Radiol, 2010.
47. Fisher, W.E., et al., *Accuracy of CT in predicting malignant potential of cystic pancreatic neoplasms*. HPB (Oxford), 2008. **10**(6): p. 483-90.
48. Gupta, R., et al., *Pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms: role of CT in predicting pathologic subtypes*. AJR Am J Roentgenol, 2008. **191**(5): p. 1458-64.
49. Kawamoto, S., et al., *Solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas: spectrum of findings on multidetector CT*. Clin Imaging, 2011. **35**(1): p. 21-8.
50. Kim, J.H., et al., *Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: Differentiate from chronic pancreatitis by MR imaging*. Eur J Radiol, 2011.
51. Kosmahl, M., et al., *[Cystic pancreas tumors and their classification: features old and new]*. Pathologe, 2005. **26**(1): p. 22-30.
52. Lee, H.J., et al., *Relative accuracy of CT and MRI in the differentiation of benign from malignant pancreatic cystic lesions*. Clin Radiol, 2010. **66**(4): p. 315-21.
53. Lopez Hanninen, E., et al., *Magnetic resonance imaging in the assessment of cystic pancreatic lesions: differentiation of benign and malignant lesion status*. Acta Radiol, 2006. **47**(2): p. 121-9.
54. Morgan, D.E., *Cystic lesions of the pancreas*. Semin Roentgenol, 2009. **44**(4): p. 255-65.
55. Rafique, A., S. Freeman, and N. Carroll, *A clinical algorithm for the assessment of pancreatic lesions: utilization of 16- and 64-section multidetector CT and endoscopic ultrasound*. Clin Radiol, 2007. **62**(12): p. 1142-53.
56. Sun, H.Y., et al., *CT imaging spectrum of pancreatic serous tumors: based on new pathologic classification*. Eur J Radiol, 2009. **75**(2): p. e45-55.
57. Zhang, J., P.J. Wang, and X.D. Yuan, *Correlation between CT patterns and pathological classification of intraductal papillary mucinous neoplasm*. Eur J Radiol, 2008. **73**(1): p. 96-101.
58. Yao, X., et al., *Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: cross-sectional imaging and pathologic correlation*. Pancreas, 2010. **39**(4): p. 486-91.
59. Visser, B.C., et al., *Diagnostic evaluation of cystic pancreatic lesions*. HPB (Oxford), 2008. **10**(1): p. 63-9.
60. Choi, J.Y., et al., *Magnetic resonance pancreatography: comparison of two- and three-dimensional sequences for assessment of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas*. Eur Radiol, 2009. **19**(9): p. 2163-70.
61. Lopez Hanninen, E., et al., *Prospective evaluation of pancreatic tumors: accuracy of MR imaging with MR cholangiopancreatography and MR angiography*. Radiology, 2002. **224**(1): p. 34-41.
62. Morgan, D.E., et al., *Pancreatic fluid collections prior to intervention: evaluation with MR imaging compared with CT and US*. Radiology, 1997. **203**(3): p. 773-778.

63. Vogl, T.J., et al., [*Radiological diagnosis and intervention of cholangiocarcinomas (CC)*]. *Rofo*, 2012. **184**(10): p. 883-92.
64. Fatima, Z., et al., *Magnetic resonance diffusion-weighted imaging in the characterization of pancreatic mucinous cystic lesions*. *Clin Radiol*, 2011. **66**(2): p. 108-11.
65. Sandrasegaran, K., et al., *Diffusion-weighted imaging in characterization of cystic pancreatic lesions*. *Clin Radiol*, 2011. **66**(9): p. 808-14.
66. Wang, Y., et al., *Diffusion-weighted MR imaging of solid and cystic lesions of the pancreas*. *Radiographics*, 2011. **31**(3): p. E47-64.

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen

Abb. 1: Bewertung der Bildqualität	18
Abb. 2: Bewertung und Dokumentation der Kontrastmittelgabe	19
Abb. 3: Dokumentation der radiologischen Verdachtsdiagnose	20
Abb. 4: Auswertung der bildmorphologischen Kriterien	20
Abb. 5: Muzinös zystische Neoplasie	25
Abb. 7: Serös mikrozystisches Adenom	26
Abb. 8: Serös oligozystisches Adenom	27
Abb. 9: Solide pseudopapilläre Neoplasie	27
Abb. 10: Zystische neuroendokrine Neoplasie	27
Abb. 11: Diagnostischer Algorithmus	34

Tabellen

Tab. 1: Übersicht der Pankreastumore	9
Tab. 2: Vorhandenes Bildmaterial	23
Tab. 3: Geschlechtsverteilung und Patientenalter	25
Tab. 4: Bildmorphologische Parameter	28
Tab. 5: KM-Verhalten aller Pankreasläsionen	29
Tab. 6: Maß der Übereinstimmung der Verdachtsdiagnose	30
Tab. 7: Diagnostische Güte der Verdachtsdiagnose	31
Tab. 8: Diagnostische Güte der Verdachtsdiagnose nach Untersucher	32
Tab. 9: Maß der Übereinstimmung mit dem Algorithmus	34
Tab. 10: Diagnostische Güte des Algorithmus	35

Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Georg Heine, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Morphologische Analyse und Differenzierung benigner, zystischer Neoplasien des Pankreas mittels Computer- und Magnet-Resonanz-Tomographie, selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Georg Heine hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikation:

C. Grieser, G Heine, L. Stelter, I. G. Steffen, J. H. Rothe, T. C.Walter, C. Fischer, M. Bahra, T. Denecke; Morphological analysis and differentiation of benign cystic neoplasms of the pancreas using computed tomography and magnetic resonance imaging; Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren; 2012

Beitrag im Einzelnen: Datengewinnung und -analyse, Manuskripterstellung

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

C. Grieser, **G Heine**, L. Stelter, I. G. Steffen, J. H. Rothe, T. C. Walter, C. Fischer, M. Bahra, T. Denecke.

Morphological analysis and differentiation of benign cystic neoplasms of the pancreas using computed tomography and magnetic resonance imaging.

Röfo 2012. 185(3): p. 219-27.

Danksagung

Die nun vor Ihnen liegende Dissertation hat in den zurückliegenden Jahren viele Anstrengungen und Mühen gekostet. Hiermit möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die mir die Erstellung der Dissertation ermöglicht und erleichtert haben.

Für die Möglichkeit zur wissenschaftlichen Arbeit in seiner Klinik möchte ich dem Direktor der Klinik für Strahlenheilkunde Campus Virchow-Klinikum, des Instituts für Radiologie Campus Charité Mitte, sowie der Klinik und Hochschulambulanz für Radiologie Campus Benjamin Franklin, Herrn Prof. Dr. Bernd Hamm, danken.

Mein ausdrücklicher Dank geht an meinen Doktorvater Herrn PD Dr. Timm Denecke, Leitender Oberarzt der Klinik für Radiologie Charité Campus Virchow-Klinikum, für die Überlassung des Themas und der Daten, sowie die Unterstützung beim wissenschaftlichen Arbeiten. Vielmals bedanken möchte ich mich auch bei meinem Betreuer Herrn PD Dr. Christian Grieser für die gute Zusammenarbeit bei der Bildauswertung. Danke an Herrn Dipl.-Ing. Ingo Steffen für die Anleitung der statistischen Auswertung.

Für die Überlassung der chirurgischen Daten möchte ich Prof. Dr. Marcus Bahra, Oberarzt der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationsmedizin des Charité Campus Virchow Klinikum, danken.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, besonders für die stets liebevolle Fürsorge meiner Frau Özlem.