



ALBERTO MARIANI

Divisione di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Università Vita-Salute San Raffaele, IRCCS San Raffaele di Milano

Secretina nell'imaging delle malattie pancreatiche

L'iniezione di secretina in corso di metodiche d'immagine (ecografia, risonanza magnetica colangiopancreatografica, ecoendoscopia) in pazienti con sospetta patologia pancreatica permette una migliore visualizzazione dei dotti pancreatici oltre che un'analisi delle dinamiche del deflusso del secreto pancreatico nel lume duodenale. In questo modo si possono associare informazioni morfologiche e funzionali. L'iniezione di secretina durante l'ERCP può essere utile nell'aumentare la percentuale di successo dell'incannulazione della papilla minor, specie quando difficile.

Secretin injection during imaging techniques (secretin-enhanced ultrasonography or magnetic resonance cholangiopancreatography or endoscopic-ultrasonography) in patients with suspected pancreatic diseases improves the evaluation of the pancreatic ductal morphology and investigates pancreatic flow dynamics providing both a morphological and functional assessment. The secretin injection during ERCP can further increase the success rate of cannulation of minor papilla when it's difficult.

Parole chiave: Secretina, ecografia, MRCP, ecoendoscopia bilio-pancreatica

Key words: Secretin, MRCP, Eus

SECRETINA

La secretina è un polipeptide rilasciato dalle cellule "S" della mucosa duodenale in risposta alla presenza di acido nel lume duodenale (1). Nell'uomo, la somministrazione e.v. di secretina stimola la secrezione idro-elettrolitica bilio-pancreatica, inibisce la motilità gastro-enterocolica (1), in particolare, quella dello sfintere di Oddi, specie del segmento pancreatico (2,3).

Verso la fine degli anni sessanta l'uso della secretina è stato finalizzato alla messa a punto di tests di misurazione della funzione pancreatica esocrina (4), risale invece alla metà degli anni 80, la sua applicazione nel campo dell'imaging delle malattie pancreatiche quando cioè si è cercato di abbinare ad una valutazione morfologica quella funzionale.

La secretina disponibile fino ad oggi in commercio e di usuale utilizzo è di origine biologica, in particolare di estrazione porcina, mentre quella sintetica, sempre porcina, è di più recente commercializzazione.

Quest'ultima ha la stessa sequenza aminoacidica di quella biologica (5), il vantaggio di una maggior purezza e lo svantaggio, a dosi equivalenti, di un maggior costo, (circa 500 euro per 20 µg di secretina sintetica vs

circa 150 euro per 100 U di secretina biologica).

In soggetti sani l'emivita della secretina biologica è di circa 4 minuti, la sua clearance è pari a 540 mL/min (6). Nell'applicazione clinica la secretina biologica viene utilizzata alla dose di 1 unità clinica (CU)/kg di peso corporeo e somministrata e.v. in bolo lento, con risultati equivalenti a quelli ottenuti, sia in soggetti sani (5) che in pazienti con pancreatite cronica (7), utilizzando 0,2µg/kg e.v. di secretina sintetica. A questi dosaggi, in condizioni di digiuno, la secretina esogena induce una rapida e massimale stimolazione della secrezione idro-elettrolitica bilio-pancreatica. La rapidità dell'azione della secretina ben si è prestata alla sua applicazione clinica nella diagnostica per immagini delle malattie pancreatiche.

ECOGRAFIA TRANS-ADDOMINALE

La risposta secretoria bilio-pancreatica di acqua e bicarbonati alla somministrazione di secretina in soggetti con funzionalità pancreatica normale è molto rapida, ed è massima entro cinque minuti quando raggiunge il flusso di circa 5ml/min (8). Verso i primi anni 80 alcuni autori italiani hanno osservato che, nei minuti successi-



vi alla somministrazione e.v. di secretina, era possibile rilevare ecograficamente una dilatazione del dotto pancreatico principale (9) che, conseguentemente, risultava meglio visualizzabile (10). Monitorando ecograficamente il dotto pancreatico principale dopo somministrazione e.v. in bolo di secretina alla dose di 1 CU/kg si è osservato, in soggetti normali, un incremento del calibro del dotto entro 5 minuti dalla somministrazione dell'ormone ed una successiva più lenta (10-20 minuti) scomparsa ecografia del dotto stesso. Questa variazione di calibro del dotto pancreatico dopo somministrazione dell'ormone ha costituito il cosiddetto test eco-secretina (9-11).

La dilatazione del dotto pancreatico è verosimilmente dovuta all'ingorgo duttale creato dall'aumentata secrezione pancreatica indotta dalla secretina ed alla contemporanea presenza di una fugace resistenza dello sfintere di Oddi indotta dall'ingorgo duttale stesso o ad un incremento del tono sfinteriale mediato dall'ormone (12). Una volta che la resistenza dello sfintere di Oddi diminuisce il secreto pancreatico viene liberato nel lume duodenale e conseguentemente il calibro del dotto diminuisce fino a raggiungere il calibro basale (test negativo). Se invece lo sfintere oppone resistenza (sospetta patologia dell'Oddi) al deflusso del secreto nel lume duodenale il calibro del dotto pancreatico rimane dilatato, oppure non ritorna al calibro basale o ci ritorna in un tempo più lungo (test positivo).

Nell'interpretare un test eco-secretina è importante considerare le seguenti variabili: il grado della risposta secretoria pancreatica, la distensibilità duttale/eventuale fibrosi parenchimale, la resistenza opposta dallo sfintere di Oddi.

L'effetto esercitato da quest'ultimo sulle modificazioni del calibro del dotto pancreatico, detectabili ecograficamente dopo somministrazione di secretina, è stato confermato da un autore americano (13,14) che ha osservato, in pazienti con pancreatite acuta e sospetta stenosi della papilla maior o minor, come una dilatazione del dotto pancreatico, specie se maggiore di 2 mm rispetto al calibro basale ed osservabile su 2/3 dell'intera lunghezza del dotto stesso, sembrava costituire un parametro predittivo di una buona risposta clinica alla sfinteroplastica chirurgica. I dati al riguardo, sono tuttavia contraddittori dato che, altri autori (15) hanno riscontrato che, in pazienti con pancreas divisum, l'esame eco-secretina non è risultato correlato all'anatomia duttale ed, in particolare, non ha permesso di individuare quali pazienti avessero una stenosi della papilla minor. Tali autori non hanno pertanto ritenuto il test valido per verificare l'ipotesi ostruttiva del pancreas divisum nella patogenesi della pancreatite acuta (15) e quindi per indicare un'eventuale sfinterotomia. In studi successivi (16) è stato evidenziato come le modificazioni ecografiche del calibro del dotto pancreatico principale indotte dalla somministrazione di secretina fossero diverse nei soggetti normali rispetto a pazienti con pancreatite acuta ricorrente di diversa eziologia. In particolare, si è osservato che nei soggetti normali il dotto pancreatico principale si

dilata e successivamente si riduce più velocemente che nei pazienti con pancreatite acuta ricorrente, nei quali la disfunzione dello sfintere di Oddi è nota costituire uno dei potenziali fattori eziologici della malattia. Nei pazienti con pancreatite acuta ricorrente si osserva una maggiore dilatazione del dotto pancreatico rispetto ai soggetti normali e, soprattutto, ai pazienti con pancreatite cronica calcifica nei quali il calibro del dotto, già dilatato in condizioni basali, appare poco distendibile dopo somministrazione di secretina (17). Nei pazienti con pancreatite acuta ricorrente non sembra essere solo presente un maggior incremento del calibro del dotto pancreatico rispetto ai soggetti normali, ma anche una maggior persistenza nel tempo di questa dilatazione con mancato ripristino del calibro del dotto ai valori osservati prima della somministrazione di secretina. In pazienti con pancreatite acuta ricorrente, la somministrazione intramuscolare di un'unica dose di Ocretotide (100 mg), eseguita un'ora prima di quella e.v. di secretina, sembrerebbe accentuare l'effetto ecografico di persistente dilatazione del dotto pancreatico principale, verosimilmente per l'effetto inibitorio esercitato dall'Octreotide sulla fase di rilasciamento dello sfintere di Oddi (18).

L'ipotesi che un'alterazione funzionale dello sfintere di Oddi sia alla base della persistente dilatazione del dotto pancreatico e possa costituire il meccanismo patogenetico scatenante la pancreatite acuta e le sue riacutizzazioni sembrerebbe confermata dalla ottima correlazione evidenziata tra test alla secretina e manometria dello sfintere di Oddi (19).

Un'altra evidenza che confermerebbe l'ipotesi ostruttiva sfinteriale della pancreatite acuta idiopatica è sostenuta sia dal maggior incremento delle lipasi nel siero dopo somministrazione di secretina nei pazienti con pancreatite ricorrente rispetto a quello di soggetti normali, che dalla correlazione tra valori di lipasemia e grado di dilatazione del dotto pancreatico (16). In questi casi si ipotizza che l'ingorgo duttale pancreatico secondario all'aumentata resistenza dello sfintere di Oddi possa comportare un blocco dell'esocitosi delle cellule acidari nei duttuli con stravasamento di enzimi negli spazi intercellulari ed quindi nel siero (16,20).

Meccanismi patogenetici diversi da questo sono invece, verosimilmente, alla base dell'ulteriore incremento della concentrazione sierica di enzimi pancreatici, indotto dalla secretina, osservabile in soggetti con iperenzimemia pancreatica cronica non patologica i quali, al pari di soggetti normali, non presentano alterazioni ecografiche del calibro del wirsung (21). L'utilizzo dell'ecografia nella misurazione delle variazioni del calibro del dotto pancreatico, secondo un recente studio, permetterebbe anche di stabilire il grado di funzione esocrina del pancreas. Infatti è stata evidenziata una relazione diretta tra il grado di distensione duttale e la capacità secretoria idro-elettrolitica (22).

Certo è che la valutazione morfologica del dotto pancreatico principale mediante ecografia presenta dei limiti, legati sia alla difficoltà di identificare il dotto, co-



me può accadere nei pazienti obesi ed in quelli con spiccato meteorismo intestinale (l'ecografia è fortemente operatore dipendente), sia all'impossibilità, comunque, di ottenere la morfologia globale del dotto pancreatico stesso.

COLANGIO-PANCREATOGRRAFIA MR (MRCP)

Il riconoscimento del sistema duttale bilio-pancreatico nella sua completezza appare invece la caratteristica saliente della risonanza magnetica colangio-pancreatografica, metodica non invasiva che, in questi ultimi cinque anni, ha assunto un importante ruolo nell'algoritmo diagnostico delle malattie pancreatiche (23) al punto da poter sostituire o, quanto meno, essere alternativa all'ERCP, specie quando eseguita dopo somministrazione di secretina. In questo caso la dinamica di riempimento e svuotamento di secreto può essere apprezzata lungo tutto il decorso del dotto pancreatico principale, così da poter meglio valutare la sede di eventuali alterazioni del calibro o del profilo del dotto; non solo, diversamente che con l'ecografia, è possibile identificare nella sua completezza anche l'albero biliare così da riconoscere varianti anatomiche quali il pancreas divisum od il dotto comune bilio-pancreatico. Il nostro gruppo ha osservato che le variazioni del calibro del dotto pancreatico, nei dieci minuti successivi alla somministrazione di secretina, misurabili con l'MRCP (test secretina-MRCP) in soggetti normali e in pazienti con pancreatite ricorrente, sono sovrapponibili a quelle misurabili con l'ecografia trans-addominale, con il vantaggio di una valutazione morfologica duttale superiore (24). Le ripetute misurazioni del calibro del dotto pancreatico, che costituiscono il test secretina-MRCP, trovano indicazione soprattutto nei pazienti con pancreatite ricorrente idiopatica quando si voglia valutare la presenza di una patogenesi ostruttiva, duttale o sfinteriale. Tuttavia, nella diagnosi di disfunzione dello sfintere di Oddi, la sensibilità e la specificità del test secretina-MRCP devono essere ancora valutate in rapporto alla procedura gold standard, rappresentata dalla manometria dello sfintere di Oddi.

L'MRCP con secretina risulta invece metodica accurata nella diagnosi di lesioni ostruttive duttali pancreatiche. Il gruppo di Brussels per primo (25) ed altri in seguito (26-31), hanno evidenziato come l'utilizzo della secretina renda la metodica più accurata nella valutazione morfologica non solo del dotto pancreatico principale ma anche dei dotti secondari, in questo ultimo caso permettendo la diagnosi di pancreatite cronica iniziale.

L'utilizzo della secretina riduce il rischio di sovrastimare riduzioni di calibro del dotto pancreatico, altrimenti diagnosticate tali all'MRCP effettuata senza la stimolazione ormonale: il riempimento duttale di secreto pancreatico indotto dall'ormone può evidenziare come normali tratti altrimenti riconosciuti come virtuali. Nel follow-up di pazienti con pancreatite cronica e sospetta stenosi duttale pancreatico l'iniezione di secretina in corso di MRCP può aiutare a capire se la stenosi determina un'ostruzione fun-

zionalmente significativa (dopo secretina si osserva una dilatazione del dotto a monte) oppure non significativa (assenza di dilatazione duttale a monte) (26).

Nel pancreas divisum (32-34) ed in particolare nel Santorinicele (34-36) l'MRCP, nei casi dubbi associata alla somministrazione di secretina, è la metodica diagnostica non invasiva di riferimento, con il grande vantaggio, rispetto all'ERCP diagnostica, di non indurre pancreatite. Meno chiaro appare invece il significato del test secretina-MRCP nell'evidenziare alterazioni dello scarico duttale attraverso la papilla minor, poiché la frequenza di un test patologico in pazienti con pancreatite associata a pancreas divisum non è maggiore rispetto a quella di soggetti di controllo o pazienti con patologia pancreatico priva di pancreas divisum (33). Ciò potrebbe essere spiegabile dal ruolo, non ancora chiaro, esercitato dalla papilla minor, struttura forse priva di uno sfintere proprio, quale fattore patogenetico ostruttivo della pancreatite acuta.

L'MRCP secretina, oltre che rappresentare una metodica non invasiva con potere diagnostico simile all'ERCP, sembra fornire informazioni aggiuntive funzionali.

Il gruppo di Bruxelles ha supposto che il grado del riempimento duodenale di secreto pancreatico indotto dalla secretina è tanto maggiore quanto più è conservata la funzionalità pancreatico esocrina (25). Questo assunto sembrerebbe confermato dalle seguenti osservazioni:

- a) esistenza di una correlazione tra riempimento duodenale e test di Lundh, sebbene non sia differenziabile un'insufficienza lieve da una severa (37);
- b) esistenza di una correlazione tra parametri biochimici di funzionalità pancreatico (concentrazione massima ed output di bicarbonati nel succo pancreatico puro) e (grading del riempimento duodenale dopo secretina) (38): la sensibilità e la specificità di un ridotto riempimento duodenale (bulbo-duodeno discendente o grado 1-2) per la diagnosi di insufficienza pancreatico esocrina (output di bicarbonati \leq 50%) risulterebbero pari, rispettivamente, al 72% e all'87%;
- c) possibilità di calcolare con l'MRCP-secretina il volume ed il flusso acquoso pancreatico quale indicatore di funzione pancreatico esocrina (39).

Secondo altre evidenze (dati non ancora pubblicati), il grading del riempimento duodenale non costituirebbe invece un valido parametro di funzionalità pancreatico perché non correlabile al dosaggio dell'elastasi fecale, metodica non invasiva gold standard nello stabilire il grado di funzionalità pancreatico esocrina.

Nei pazienti con pancreatite cronica la MRCP con secretina risulta utile oltre che nella valutazione della morfologia duttale anche per una migliore caratterizzazione anatomica delle sue complicanze, quali pseudocisti o fistole. In entrambi i casi può permettere un'accurata valutazione dei rapporti tra dotti e raccolte liquide così da indicare quale sia la migliore opzione terapeutica. In questi pazienti, la MRCP con secretina potrebbe essere inoltre indicata, anche nel follow-up, per monitorare sia le lesioni duttali che le alterazioni funzionali eventualmente presenti.

La MRCP con secretina può essere anche utile nel follow-



up della chirurgia pancreatica. Per esempio, ne è stata osservata l'efficacia nel misurare la funzione esocrina del pancreas residuo (scarsa, moderata, buona) dopo intervento di resezione duodeno-pancreatica (40), oltre che nel valutare la pervietà dell'anastomosi chirurgica (40,41). La MRCP con secretina sembra utile a quest'ultimo scopo anche nel follow-up post-chirurgico dei tumori papillari intraduttali mucinosi nei quali potrebbe individuare recidive di malattia (42).

Non da ultimo, va sottolineato il fatto che la MRCP con secretina viene in genere effettuata contestualmente alla risonanza magnetica addominale, la quale può essere eseguita con mezzo di contrasto (gadolinio). In questo modo la valutazione dei dotti pancreatici può essere associata a quella del parenchima pancreatico, così che possono essere escluse lesioni focali o una fibrosi solo però se marcata. La sensibilità della risonanza magnetica con contrasto nell'identificare segni iniziali di fibrosi è molto bassa, del tutto trascurabile rispetto a quella dell'ecoendoscopia pancreatica che, in questo ambito, appare la metodica di riferimento.

ECOENDOSCOPIA PANCREATICA (EUSP)

L'EUSP, contrariamente alla risonanza magnetica, può identificare la presenza di fibrosi, sia a livello del parenchima che delle pareti duttali, oltre che una più accurata diagnosi differenziale di lesioni focali, anche per la possibilità di ottenere un esame citologico. Non solo, l'EUSP è metodica che permette anche la valutazione della morfologia duttale pancreatica, specie in pazienti con sospetta patologia ostruttiva e, come la MRCP, presenta un'accuratezza diagnostica maggiore se completata dalla somministrazione di secretina (43). L'EUSP-secretina sembra infatti comparabile alla MRCP-secretina nella valutazione della dinamica del "riempimento e svuotamento" del dotto pancreatico (44).

Entrambe le procedure sono operatore dipendente, la MRCP anche software dipendente, e solo in mani esperte permettono la maggior accuratezza diagnostica in pazienti con sospetta patologia pancreatica.

In particolare, nell'algoritmo diagnostico della pancreatite, sia cronica che acuta ricorrente, queste due metodiche possono essere una complementare all'altra, dato che, l'EUS-secretina è superiore alla MRCP-secretina nella valutazione del parenchima e nella caratterizzazione delle lesioni duttali, ma inferiore quando è necessaria una valutazione complessiva della morfologia duttale.

ERCP

Un recente studio americano (45) ha evidenziato come la somministrazione di secretina porcina sintetica (0,2 ug/kg, corrispondente ad 1 U/kg di secretina porcina) facilita l'incannulazione della papilla minor in pazienti con pancreas divisum, specie in quelli in cui l'incannulazione risulta difficoltosa.

Corrispondenza:

Alberto Mariani,
Divisione di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva,
Università Vita-Salute San Raffaele,
IRCCS San Raffaele Milano,
Via Olgettina 60 - 20132 Milano
Tel. 0226432744
e-mail: mariani.alberto@hsr.it

BIBLIOGRAFIA

1. LEITER AB, CHEY WY, KOPIN AS. Secretin. In: Walsh JH, Dockray GJ ed. Gut Peptides: Biochemistry and Physiology. New York: Raven Press, 1994: 147-73
2. GEENEN JE, HOGAN WJ, DODDS WJ, STEWART ET, ARNDORFER RC. Intraluminal pressure recordings from the human sphincter of Oddi. Gastroenterology 1980; 78: 317-24
3. CARR-LOCKE DL, GREGG JA, CHEY WJ. Effects of exogenous secretin on pancreatic and biliary ductal and sphincteric pressure in man demonstrated by endoscopic manometry and correlation with plasma secretin level. Dig Dis Sci 1985; 30: 909-17
4. LAGERLOF HO, SCHUTZ HB, HOLMER S. A secretin test with high doses of secretin and correction for incomplete recovery of duodenal juice. Gastroenterology 1967; 52:67-77
5. LANKISH PG, CREUTZFELDT W. Effect of synthetic and natural secretin on the function of the exocrine pancreas in man. Digestion 1981; 22:61-65
6. GUTIERREZ LV, BARON JH. A comparison of Boots and GIH secretin as stimuli of pancreatic secretin in human subjects with or without chronic pancreatitis. Gut 1972; 75:13:721-25
7. SOMOGYI L, CINTRON M, TOSKES PP. Synthetic porcine secretin is highly accurate in pancreatic function testing in individuals with chronic pancreatitis. Pancreas 2000; 21:262-65
8. ROBBERECHT P, CREMER M, VANDERMEERS A, VANDERMEERS-PIRET MC, COTTON P, DE NEEF P, CHRISTOPHE. Pancreatic secretion of total protein and of three hydrolases collected in healthy subjects via duodenoscopic cannulation. Effect of secretin, pancreozymin and caerulein. Gastroenterology 1975; 69:374-379
9. BOLONDI L, GAIANI S, GULLO L, LABÒ G. Secretin administration induces a dilatation of main pancreatic duct. Dig Dis Sci 1984;29:802-808
10. BOLONDI L, GAIANI S, CASANOVA P. Improvement of pancreatic ultrasound imaging after secretin administration. Ultrasound Med Biol 1983; 9: 497-501
11. MASOERO G, BIANCO A, ROSSANINO A, COLAFERRO S, MARCHETTO M, CAVALIERE R. Ultrasonographic monitoring of Wirsung duct following secretin in controls and in chronic pancreatitis patients. Pancreas 1987; 2:344:349
12. GREGG JA, SHARMA MM. Endoscopic measurement of pancreatic juice secretory flow rates and pancreatic secretory pressures after secretin administration in human controls and in patients with acute relapsing pancreatitis, chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Am J Surg 1978; 136: 569-74



13. **WARSHAW AL, SIMEONE JF, SCHAPIRO RH, HEDBERG SE, MUELLER PE, FERRUCCI JT.** Objective evaluation of ampullary stenosis with ultrasonography and pancreatic stimulation. *Am J Surg* 1985; 149:65-72
14. **WARSHAW AL, SIMEONE JF, SCHAPIRO RH, FLAVIN-WARSHAW B.** Evaluation and treatment of the dominant dorsal duct syndrome (pancreas divisum redefined). *Am J Surg* 1990; 159:59-66
15. **LOWES JR, LEES WR, COTTON PB.** Pancreatic duct dilatation after secretin stimulation in patients with pancreas divisum. *Pancreas* 1989; 4 (3):371-74
16. **CAVALLINI G, RIGO L, BOVO P, BRUNORI MP, ANGELINI G, VAONA B, DI FRANCESCO V, FRULLONI L, COCCO C, PEROBELLI L, ANDREAS MC, MARCORI M, FILIPPINI M, PEDERZOLI P.** Abnormal US response of main pancreatic duct after secretin stimulation in patients with acute pancreatitis of different etiology. *J Clin Gastroenterol* 1994; 18:298-303
17. **RIGO L, BRUNORI MP, BOVO P, VAONA B, FILIPPINI M, GAUDIO A, MOI A, CAVALLINI G.** L'ecografia dopo stimolo con secretina (test US-S) nello studio della pancreatite: attualità e prospettive. *Gastroenterology international - edizione italiana -* 1994; 5 (4):197-203
18. **CAVALLINI G, RIGO L, BRUNORI MP, MOI A, GAUDIO A, DI FRANCESCO V, FRULLONI L, VAONA B, FILIPPINI M, BOVO P.** Ultrasonography-secretin test pattern after acute administration of Octreotide in healthy persons and in patients with recurrent acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 1997; 24 (4): 231-234
19. **DI FRANCESCO V, BRUNORI MP, RIGO L, TOULI J, FRACS D, ANGELICI G, FRULLINI L, BOVO P, FILIPPINI M, VAONA B, SALAMINI G, CAVALLINI G.** Comparison of ultrasound-secretin test and sphincter of Oddi manometry in patients with recurrent acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1999; 44 (2):336-340
20. **TOPAZIAN M.** Editorial: acute pancreatitis, pancreatic duct obstruction and the secretin-ultrasound test. *J Clin Gastroenterol* 1994; 18 (4):277-279
21. **GULLO L, VENTRUCCI M, BARAKAT B, MIGLIORI M, TOMASSETTI P, PEZZILLI R.** Effect of secretin on serum pancreatic enzymes and on the wirsung duct in chronic nonpathological pancreatic hyperenzymemia. *Pancreatol* 2003; 3 (3):191-94
22. **OSAWA S, KATAOKA K, SAKAGAMI J, SOGAMI Y, KAWASAKI C, TAKAOKA K, YASUDA H, TAKATERA A.** Relation between morphologic changes in the main pancreatic duct and exocrine pancreatic function after a secretin test. *Pancreas* 2002; 25(1):12-19
23. **MARIANI A.** Should secretin-MRCP be an effective guide for a diagnostic and/or therapeutic flow-chart in acute recurrent pancreatitis. *JOP* 2001; 2 (6): 414-21
24. **MARIANI A, CURIONI S, ZANELLO A, DECOBELLI F, MASCI E, NATALE C, TESTONI PA.** Comparison of secretin MR pancreatography and ultrasonography in idiopathic recurrent pancreatitis. First meeting of the mediterranean societies of pancreatology and XXIII meeting of the italian pancreatic association. September 23-25, 1999 Bologna: A25
25. **MATOS C, METENS T, DEVIERE J, NICAISE N, BRAUDE P, VAN YPEREN G, CREMER M, STRUYVEN J.** Pancreatic duct: morphology and functional evaluation with dynamic MR pancreatography after secretin stimulation. *Radiology* 1997; 203:435-441
26. **NICASE N, PELLET O, METENS TH, DEVIERE J, BRAUDE PH, STRUYVEN J, MATOS C.** Magnetic resonance cholangiopancreatography: interest of IV secretin administration in the evaluation of pancreatic ducts. *Eur Radiol* 1998; 8:16-22
27. **HELLERHOFF KJ, HELMBERGER H, ROSCH T, SETTLES MR, LINK TM, RUMMENY EJ.** Dynamic MR pancreatography after secretin administration: image quality and diagnostic accuracy. *Am J Roentgenol* 2002; 179 (1): 121-129
28. **FUKUKURA Y, FUJIYOSHI F, SASAKI M, NAKAJO M.** Pancreatic duct: morphologic evaluation with MR cholangiopancreatography after secretin stimulation. *Radiology* 2002; 222 (3): 674-80.
29. **MATOS C, WINANT C, DELHAYE M, DEVIERE J.** Functional MR-CP in pancreatic and periampullary disease. *Int J Gastrointest Cancer* 2001; 30 (1-2): 5-18
30. **MANFREDI R, BRIZI MG, TANCIONI V, VECCHIOLI A, MARANO P.** Magnetic resonance pancreatography (MRP): morphology and function. *Rays* 2001; 26 (2): 127-33
31. **MATOS C, CAPPELIEZ O, WINANT C, COPPENS E, DEVIERE J, METENS T.** MR imaging of the pancreas: a pictorial tour. *Radiographics* 2002; 22 (1): e2
32. **MANFREDI R, BRIZI MG, COSTAMAGNA G, MASSELLI G, VECCHIOLI A, SCALDAZZA A, MARANO P.** Pancreas divisum and santorinicele: assessment by dynamic magnetic resonance cholangiopancreatography during secretin stimulation. *Radiol Med* 2002; 103 (1): 55-64
33. **MATOS C, METENS T, DEVIERE J, DELHAYE M, LE MOINE O, CREMER M.** Pancreas divisum: evaluation with secretin-enhanced magnetic resonance cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc* 2001; 53 (7): 728-33
34. **PETERSON MS, SLIVKA A.** Santorinicele in pancreas divisum: diagnosis with secretin-stimulated magnetic resonance pancreatography. *Abdom Imaging* 2001; 26 (3): 260-63
35. **MANFREDI R, COSTAMAGNA G, BRIZI MG, SPINA S, MARESCA G, VECCHIOLI A, MUTIGNANI M, MARANO P.** Pancreas divisum and "santorinicele": diagnosis with dynamic MR cholangiopancreatography with secretin stimulation. *Radiology* 2000; 217 (2): 403-408
36. **COSTAMAGNA G, INGROSSO M, TRINGALI A, MUTIGNANI M, MANFREDI R.** Santorinicele and recurrent acute pancreatitis in pancreas divisum: diagnosis with dynamic secretin-stimulated magnetic resonance pancreatography and endoscopic treatment. *Gastrointest Endosc* 2000; 52 (2): 262-67
37. **CZAKO L, ENDES J, TAKACS T, BODA K, LONOVICS J.** Evaluation of pancreatic exocrine function by secretin-enhanced magnetic resonance cholangiopancreatography. *Pancreas* 2001; 23 (3): 323-28.
38. **CAPPELIEZ O, DELHAYE M, DEVIERE J, LE MOINE O, METENS T, NICAISE N, CREMER M, STRUYVEN J, MATOS C.** Chronic pancreatitis: evaluation of pancreatic exocrine function with MR pancreatography after secretin stimulation. *Radiology* 2000; 215 (2): 358-64
39. **PUNWANI S, GILLAMS R, LEES R.** Non-invasive quantification of pancreatic exocrine function using secretin-stimulated MRCP. *Eur Radiol* 2003; 13 (2): 273-76



40. SHO M, NAKAJIMA, KANCHIRO H, HISANAGA M, NISHIO K, NAGAO M, TATEKAWA Y, IKEDA N, KANOKOGI, YAMADA T, HIROHASHI S, HIROHASHI R, UCCIDA H, NAKANO H. A new evaluation of pancreatic function after pancreatoduodenectomy using secretin magnetic resonance cholangiopancreatography. *Am J Surg* 1998; 176 (3): 279-82
41. PESSAUX P, AUBE C, LEBIGOT J, TUECH JJ, REGENET N, KAPEL N, CARON C, ARNAUD JP. Permeability and functionality of pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy with dynamic magnetic resonance pancreatography after secretin stimulation. *J Am Coll Surg* 2002; 194 (4): 454-62
42. SUGIYAMA M, ABE N, TOKUHARA M, MASAKI T, MORI T, TAKAHARA T, HACHIYA J, ATOMI Y. Magnetic resonance cholangiopancreatography for postoperative follow-up of intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas. *Am J Surg* 2003; 185 (3): 251-55
43. CATALANO MF, LAHOTI S, ALCOZER E, GEENEN JE, HOGAN WJ. Dynamic imaging of the pancreas using real-time endoscopic ultrasonography with secretin stimulation. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 580-87
44. ARCIDIACONO PG, MARIANI A, CURIONI S, ROSSI M, TESTONI PA. Could secretin-endoscopic ultrasonography be comparable with secretin-MRCP in the evaluation of patients with recurrent idiopathic pancreatitis. *Gastroenterology* 2002; 122: A 369
45. DEVEREAUX BM, SEYMOUR F, PURICH E, TROUT JR, LEHMAN GA, FOGEL EL, PHILIPS S, ETEMAD R, JOWELL P, TOSKES PP, SHERMAN S. A new synthetic porcine secretin for facilitation of cannulation of the dorsal pancreatic duct at ERCP in patients with pancreas divisum: a multicenter, randomized, double-blind comparative study. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 643-47