



# **Gildi segulómunar af bris- og gallvegum í sjúklingum með grun um gallrásarsteina**

Jón Halldór Hjartarson

**Lokaverkefni til B.S. gráðu  
Háskóli Íslands  
Læknadeild  
Heilbrigðisvísindasvið**



**HÁSKÓLI ÍSLANDS**

# **Gildi segulómunar af bris- og gallvegum í sjúklingum með grun um gallrásarsteina**

Jón Halldór Hjartarson

Lokaverkefni til B.S. gráðu í læknisfræði

Leiðbeinandi: Einar Stefán Björnsson, prófessor

Meðleiðbeinendur: Pétur Hannesson og Sigurður Blöndal

Læknadeild

Heilbrigðisvísindasvið Háskóla Íslands

Júní 2014

Ritgerð þessi er lokaverkefni til B.S. gráðu í læknisfræði og er óheimilt að afrita ritgerðina á nokkurn hátt nema með leyfi rétthafa.

© Jón Halldór Hjartarson, 2014

Prentun: Háskólaprent  
Reykjavík, Ísland 2014

# Efnisyfirlit

Efnisyfirlit .....	3
Ágrip.....	5
Myndaskrá.....	6
Töfluskrá .....	7
Listi yfir skammstafanir .....	8
1 Inngangur .....	9
1.1 Gallsteinar: Faraldsfræði, flokkun og helstu orsakir .....	9
1.1.1 Faraldsfræði.....	9
1.1.2 Flokkun gallsteina .....	9
1.1.3 Helstu orsakir og áhrifaþættir .....	11
1.2 Greining og meðferð gallrásarsteina .....	11
1.2.1 Gallrásarsteinar (e. common bile duct stones).....	11
1.2.2 Greining.....	12
1.2.3 Klínísk einkenni .....	12
1.2.4 Lífefnamælingar .....	13
1.2.5 Meðferð .....	13
1.3 Segulómun af bris- og gallvegum (MRCP).....	13
1.3.1 Almennt .....	13
1.3.2 Áreiðanleiki MRCP.....	14
1.3.3 Samanburður við aðra greiningartækni .....	15
Markmið .....	17
2 Efni og aðferðir .....	18
2.1 Gagnaöflun .....	18
2.2 Úrvinnsla .....	19
2.3 Leyfi .....	20
3 Niðurstöður.....	21
3.1 Yfirlit.....	21
3.2 Neikvætt forspárgildi.....	22
3.3 Jákvætt forspárgildi .....	23
3.4 Samanburður milli hópa .....	24

3.4.1	Bílrúbín.....	25
3.4.2	Lípasi.....	26
3.4.3	Vídd gallrásar á MRCP .....	27
3.5	Lógistískt aðhvarfsgreiningarlíkan.....	28
4	Umræða.....	29
4.1	Samantekt.....	29
4.2	Jákvætt og neikvætt forspárgildi .....	29
4.3	Samanburður milli hópa .....	30
4.3.1	Almennt.....	30
4.3.2	Bílrúbín.....	31
4.3.3	Lípasi.....	31
4.4	Aðhvarfsgreiningarlíkan.....	31
4.5	Afleiðingar .....	32
4.6	Styrkleikar og annmarkar .....	32
4.6.1	Mögulegar endurbætur .....	33
4.6.2	Skilgreiningar og úrvinnsla .....	33
5	Ályktanir.....	35
5.1	Áframhald á rannsókn .....	35
	Þakkir .....	36
	Heimildaskrá .....	37

## Ágrip

### Gildi segulómunar af bris- og gallvegum í sjúklingum með grun um gallrásarsteina

Jón Halldór Hjartarson<sup>1</sup>, Sigurður Blöndal<sup>1,3</sup>, Pétur Hannesson<sup>1,4</sup>, Einar S. Björnsson<sup>1,2</sup>  
Læknadeild Háskóla Íslands<sup>1</sup>, Meltingardeild Landspítala lyflækningasvið<sup>2</sup> og skurðsvið<sup>3</sup>,  
Röntgendeild Landspítala<sup>4</sup>

**Inngangur:** Segulómun af bris- og gallvegum (MRCP) hefur rutt sér til rúms sem greiningartækni við ákvörðun á tilvist gallsteina í gallrás en áreiðanleiki hennar lítið verið rannsakaður. Niðurstöður forrannsóknar sem gerð var árið 2008 gáfu tilefni til að ætla að áreiðanleiki MRCP væri talsverður. Rannsóknin var þó gerð á of fáum sjúklingum.

**Efni og aðferðir:** Um er að ræða afturskyggna rannsókn á sjúklingum sem gengust undir MRCP vegna gruns um gallrásarsteina á Landspítala (LSH) árið 2013. Upplýsinga var aflað úr sjúkraskrá í Sögukerfi LSH og voru sjúklingar með aðrar ábendingar en gallrásarsteina fyrir MRCP útilokaðir. Upplýsinga var aflað m.a. um aldur, kyn, lifrar- og brisprufur og fjölda sjúklinga sem fóru í gall- og brisrásamyndatöku með holspeglun (ERCP) í kjölfar MRCP. ERCP var álitin gullinn staðall (e. gold standard) í greiningu gallrásarsteina. Unnið var sameiginlega úr gögnum árána 2008 og 2013.

**Niðurstöður:** Samtals fóru 319 sjúklingar (konur 64%, meðalaldur 55,9 ár) í MRCP vegna gruns um gallrásarsteina. Jákvætt forspárgildi MRCP reyndist vera 80% og neikvætt forspárgildi fyrir eðlilega MRCP rannsókn var 95%, næmni reyndist 90% og sértækni 90%. Sjúklingar með stein á MRCP höfðu hærra bílirúbín í  $\mu\text{mól/L}$  (47 á móti 32,  $p<0,001$ ) og GGT í E/L (504 á móti 383,  $p=0,02$ ) samanborið við þá sem greindust ekki með stein. Sjúklingar með stein höfðu víðari gallrás á MRCP í mm (9,67 á móti 7,39,  $p<0,001$ ) og hlutfallslega oftast steina í gallblöðru (87% á móti 65%,  $p=0,001$ ). Ekki var marktækur munur á hlutfalli brisbólgu (Lípasi  $> 900$  E/L) milli sjúklinga sem greindust með stein á MRCP og þeirra sem greindust ekki með stein (12 (18%) á móti 52 (25%), (NS)). Lógistísk aðhvarfsgreining sýndi að hækkað bílirúbín hefur eitt og sér marktækt forspárgildi fyrir stein á MRCP ( $p<0,001$ ).

**Ályktanir:** MRCP virðist hafa mjög hátt neikvætt forspárgildi í sjúklingum með grun um gallrásarsteina og gæti fækkað óþarfa ERCP rannsóknum. Niðurstöður bílirúbínmælinga gætu nýst samhliða MRCP við greiningu gallrásarsteina ásamt klínísku mati. Brisbólga tengd gallsteinum virðist oft koma fram án þess að gallsteinar sjáist í gallrás og lípasagildi eru svipuð hjá sjúklingum með og án steins í gallrás.

## Myndaskrá

- Mynd 1: Gallkerfið utan lifrar. Gall er myndað í lifur og seytt um vinstri og hægri lifrargallgang (e. hepatic bile duct). Lifrargallgangarnir renna saman í sameiginlegan lifrargallgang (e. common hepatic duct) sem því næst sameinast gallblöðrugangi (e. cystic duct) í gallrás (e. common bile duct). Gall frá lifur er geymt í gallblöðru og seytt þaðan um gallblöðrugang og yfir í gallrás (e. common bile duct). Gallrásin sameinast að lokum brisgangi (e. pancreatic duct) í vegg skeifugarnar (e. duodenum) við útvíkkun Vater (e. Ampulla of Vater) (7). ..... 10
- Mynd 2: Gallkerfið á MRCP. Myndin sýnir eðlilegt gallkerfi utan lifrar, gallblöðru (GB), sameiningu vinstri og hægri lifrargallgangs í sameiginlegan lifrargallgang (löng ör), gallblöðrugang (\*), gallrás (stutt ör) og brisgang (örvarhöfuð). Magi (S) og skeifugörn (D) hylja hluta gallkerfisins (2). ..... 14
- Mynd 3: Afdrif sjúklinga, yfirlit. Flæðiritið sýnir afdrif sjúklinga sem gengust undir MRCP á árunum 2008 og 2013. .... 21
- Mynd 4: Afdrif sjúklinga með eðlilega MRCP. Flæðirit sem sýnir afdrif þeirra sjúklinga sem töldust hafa eðlilegt MRCP. .... 22
- Mynd 5: Afdrif sjúklinga með stein á MRCP. Flæðirit sem sýnir afdrif þeirra sjúklinga sem reyndust vera með stein á MRCP. .... 23
- Mynd 6: Hækkað bílirúbín. Skífuritín sýna samanburð milli hópa á hlutfalli þeirra sem reyndust hafa hækkað bílirúbín,  $p=0,01$ . Miðað var við rauðmerkt gildi í Heilsugátt LSH (gildi hærri en 25  $\mu\text{mol/L}$  voru rauðmerkt og töldust hækkuð). .... 25
- Mynd 7: Dreifing bílirúbíngilda milli hópa. Kassarit sem sýnir dreifingu bílirúbíngilda milli hópanna tveggja. .... 25
- Mynd 8: Brisbólga. Skífuritín sýna samanburð milli hópa á hlutfalli brisbólgu (skilgreind sem lípasi  $> 900 \text{ E/L}$ ),  $p = 0,25$ . .... 26
- Mynd 9: Dreifing lípasagilda milli hópa. Kassarit sem sýnir dreifingu lípasagilda milli hópanna tveggja.  $\text{E/L} = \text{einingar á lítra}$ . Eðlilegt lípasagildi miðast við  $<300 \text{ E/L}$ . Y-ás náði að hámarki að 20000  $\text{E/L}$  og var það gert til að auka skýrleika, en sjö útlagar án steins höfðu hærri gildi og einn útlagi sem greindist með stein. .... 26

Mynd 10: Dreifing gallrásarvíddar milli hópa. *Kassarit sem sýnir dreifingu gallrásarvíddar milli hópanna tveggja.....* 27

Mynd 11: Líkindafall bílirúbíns. *Grafið sýnir líkindafall bílirúbíns fengið með lógistískri aðhvarfsgreiningu. Á y-ás eru sýndar uppsafnaðar líkur frá 0 og upp í 1. Fyrir tiltekið bílirúbíngildi má, út frá líkindafallinu, finna líkur þess að greinast með stein á MRCP (blá lína). Rauðar línur sýna 95% öryggismörk.....* 28

## **Töfluskrá**

Tafla 1: Samanburður milli hópa. *SF = staðalfrávik, E/L = einingar á lítra, HBK = hvít blóðkorn. Brisbólga var skilgreind sem þreföld hækkun á lípasa.....* 24



## Listi yfir skammstafanir

ALP	Alkalískur fosfatasi (e. alkaline phosphatase)
ALAT	Alanine amínótransferasi
ASAT	Aspartate amínótransferasi
CRP	C-reactive protein
CT	Tölvusneiðmyndun (e. computed tomography)
ERCP	Gall- og brisrásamyndataka með holspeglun (e. endoscopic retrograde cholangiopancreatography)
ES	Holspeglun með totuskurði (e. endoscopic sphincterotomy)
EUS	Ómun með holspeglun (e. endoscopic ultrasound)
GGT	Gamma glútamýl-transferasi
HBK	Hvít blóðkorn
IOC	Röntgenmyndun gallrása í aðgerð (e. intraoperative cholangiography)
IQR	Fjórðungaspönn (e. interquartile range)
LSH	Landspítali Háskólasjúkrahús
LUS	Ómun með kviðarholsspeglun (e. laparoscopic ultrasound)
MRCP	Segulómun af bris- og gallvegum (e. magnetic resonance cholangiopancreatography)
SF	Staðalfrávik

# 1 Inngangur

Segulómun af bris- og gallvegum (magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP)) var fyrst lýst af Wallner árið 1991 (1) og hefur rutt sér til rúms sem greiningartækni síðustu tvo áratugi, m.a. við greiningu steina í gallrás (e. common bile duct stones) (2). Þrátt fyrir almenna notkun MRCP á sjúkrastofnunum víða um heim hefur áreiðanleiki hennar lítið verið rannsakaður m.t.t. gallrásarsteina. Í eftirfarandi inngangi verður fjallað stuttlega almennt um gallsteina auk þess sem rætt verður um klíníska greiningu gallrásarsteina og farið í stórum dráttum yfir núverandi þekkingu á MRCP, áreiðanleika hennar skv. nýjustu rannsóknum og samanburð við aðra greiningartækni.

## 1.1 Gallsteinar: Faraldsfræði, flokkun og helstu orsakir

### 1.1.1 Faraldsfræði

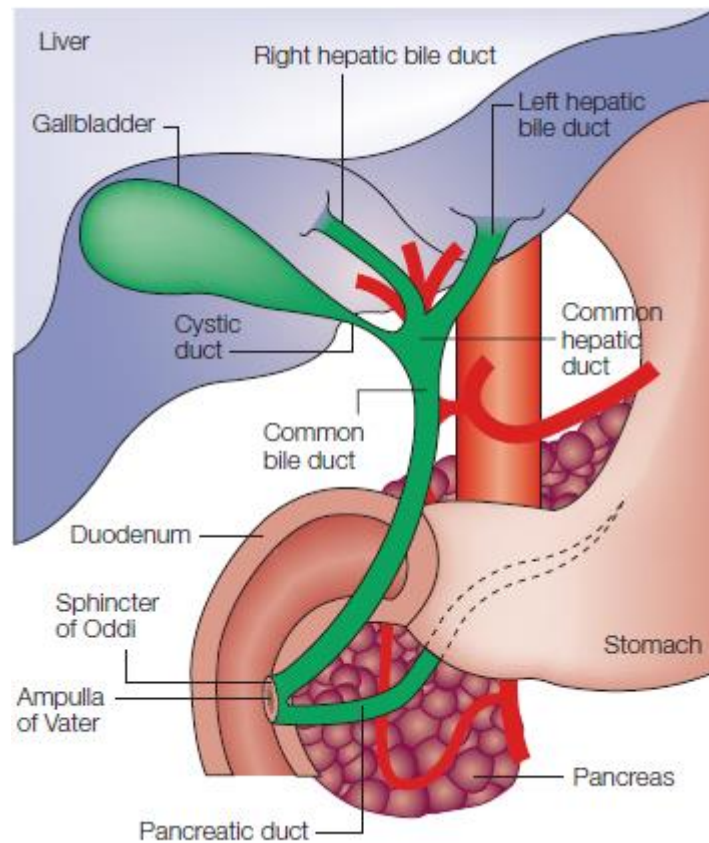
Af þeim fjölmörgu meltingarsjúkdómum sem leiða til spítalainnlagnar víða um heim eru gallsteinar og gallsteinatengd vandamál ein þau algengustu og dýrustu m.t.t. greiningar og meðferðar, einkum á Vesturlöndum (3). Algengi gallsteina og tengdra vandamála er breytilegt eftir heimshlutum, allt frá því að vera 10-15% í Evrópu og Bandaríkjunum, 20-30% hjá Rómansk ættuðum íbúum Mið- og Suður Ameríku (e. Hispanic populations in Central and South America) og 3-15% í Asíu (3-5).

Nýgengi gallsteina virðist hafa farið vaxandi síðustu áratugi, einkum í vanþróuðum löndum sem tileinka sér vestræna lifnaðarhætti, og má að einhverju leyti tengja hið aukna nýgengi við neyslu kolvetnaríkrar fæðu og skort á reglulegri hreyfingu (4). Einnig er ljóst að fleiri þættir, bæði áskapaðir og áunnir, hafa talsverð áhrif á tilurð gallsteina og þá sjúkdómsmynd sem einkennir þá hverju sinni (4, 6).

### 1.1.2 Flokkun gallsteina

Gallsteinar eru almennt flokkaðir á tvo vegu. Annars vegar eftir uppruna og staðsetningu þeirra innan gallkerfisins (e. hepatobiliary system) sem samanstendur af lifur, gallblöðru og gallvegum innan og utan lifrar (mynd 1) og hins vegar eftir efnasamsetningu (3, 6).

Þannig eru gallsteinar flokkaðir ýmist í gallblöðrusteina eða gallvegasteina, frummyndaða (e. primary) eða síðkomna (e. secondary) eftir því hvort steinninn myndast á staðnum (primary) eða hvort hann myndast í gallblöðru og ferðast þaðan út í gallvegi (secondary).



**Mynd 1: Gallkerfið utan lifrar.** Gall er myndað í lifur og seytt um vinstri og hægri lifrargallgang (e. hepatic bile duct). Lifrargallgangarnir renna saman í sameiginlegan lifrargallgang (e. common hepatic duct) sem því næst sameinast gallblöðrugangi (e. cystic duct) í gallrás (e. common bile duct). Gall frá lifur er geymt í gallblöðru og seytt þaðan um gallblöðrugang og yfir í gallrás (e. common bile duct). Gallrásin sameinast að lokum brisgangi (e. pancreatic duct) í vegg skeifugarnar (e. duodenum) við útvíkkun Vater (e. Ampulla of Vater) (7).

Gallvegasteinar eru sérstaklega flokkaðir í steina innan lifrar (e. intrahepatic) og utan lifrar (e. extrahepatic), og eru gallsteinar utan lifrar jafnan nefndir gallrásarsteinar (e. common bile duct stones, l. choledocholithiasis) (6).

Útlit gallsteina og efnasamsetning hefur einnig gefið tilefni til sértækrar flokkunar, en ráða má ýmislegt um uppruna og orsakir gallsteina af efnasamsetningunni einni og sér (3, 5, 6). Algennt er að flokka gallsteina í kólesterólsteina og litaða steina (e. pigment stones) en stundum er einnig talað um blandaða steina (e. mixed stones). Kólesterólsteinar innihalda einkum kólesteról en önnur efni í minna mæli. Þeir myndast einna helst í gallblöðru við yfirmettun (e. supersaturation) kólesteróls og eru hlutfallslega algengir á Vesturlöndum (3).

Litaðir steinar skiptast annars vegar í svarta steina og hins vegar í brúna steina. Svartir steinar myndast í dauðhreinsuðu (e. sterile) galli, innihalda einkum bílirúbín fjölliður (e. bilirubin polymers), og myndast fyrst og fremst í gallblöðru. Brúnir steinar myndast einkum í gallvegum en sjaldnar í gallblöðru, innihalda öðru fremur kalsíum bílirúbínat (e. calcium bilirubinate) og er myndun þeirra samofin sýkingu galls og meðfylgjandi gallrásabólgu (e. cholangitis) (8). Litaðir steinar eru hlutfallslega algengir í Asíu en hlutfall kólesterólsteina virðist hækka í takt við bætta félagshagfræðilega stöðu (e. socioeconomic status) (3, 5, 6).

### 1.1.3 Helstu orsakir og áhrifapættir

Orsakir í hverju einstöku gallsteinatilfelli fyrir sig eru mismunandi og yfirleitt fjölpættar. Allmargar faraldsfræðilegar rannsóknir hafa verið gerðar, sem sýna missterk tengsl gallsteina við hina ýmsu þætti og má að einhverju leyti geta sér til um orsakir og uppruna steinanna út frá þekkingu á lifnaðarháttum, kyni, kynþætti, aldri og búsetu viðkomandi (5).

Kólesterólgallsteinar eru sem fyrr sagði hlutfallslega algengir á Vesturlöndum (3). Meðal orsakavalda slíkra steina má nefna hækkandi aldur, kvenkyn, þungun, hitaeyningaríka fæðu, hreyfingarleysi, sykursýki, offitu, brátt þyngdartap, erfðir (einkum fjölskyldusaga og kynþáttur), gallblöðrulömun (e. gallbladder dysmotility) og samsetningu bakteríuflóru í þörmum (5, 6, 9, 10). Allt eru þetta þættir sem geta stuðlað að myndun gallsteina, fyrst og fremst vegna áhrifa á kólesterólefnaskipti og/eða flæði galls frá gallblöðru.

Litaðir steinar eru algengari í samfélögum með lága félagshagfræðilega stöðu (e. socioeconomic status) og háa tíðni sníkjudýrasýkinga líkt og víða í Asíu. Meðal orsakavalda litaðra steina má nefna rauðkornarof (e. hemolysis) af völdum ýmissa sjúkdóma, vannæringu, sníkjudýra- og bakteríusýkingar í gallkerfi, líffærafræðilega breytileika í gallvegum og erfðasjúkdóma á borð við Gilbert heilkenni (e. Gilbert syndrome). Margir þessara þátta hafa áhrif á bílirúbínefnaskipti og eðlilegt flæði galls um gallvegi (6, 8).

## 1.2 Greining og meðferð gallrásarsteina

### 1.2.1 Gallrásarsteinar (e. common bile duct stones)

Af þeim einstaklingum sem greinast með gallblöðrusteina er talið að á bilinu 10-25% séu samtímis með steina í gallrás (e. common bile duct) (6, 11). Slíkir steinar reynast yfirleitt vera kólesterólsteinar, líkt og gallblöðrusteinarnir sjálfir, og eru nær undantekningalaust álitnir eiga uppruna sinn í gallblöðrunni. Með hækkandi aldri víkka gallvegir, og líkurnar á að steinar gangi úr gallblöðru og yfir í gallrás aukast (6), en rannsóknir benda til að nýgengi gallrásarsteina milli 61 og 70 ára aldurs sé 31% hjá sjúklingum með þekkta steina í gallblöðru

(12). Aðrir þættir sem virðast hafa áhrif eru víkkun gallvega eftir gallblöðrutöku, þrálátar bólgur í gallvegum og Asískur uppruni (6).

Steinar geta jafnframt frummyndast í gallrás eða gallvegum innan lifrar. Slíkir steinar eru yfirleitt brúnir (e. brown pigment stones) og innihalda talsvert magn bílirúbíns. Algengi slíkra frummyndaðra (e. primary) steina í gallvegum er lágt í Vestrænum samfélögum en tiltölulega hátt í Asíu (6). Hvað meinmyndun slíkra steina varðar vísast í fyrri umfjöllun um litaða steina (undirkaflar **1.1.2** og **1.1.3**).

### **1.2.2 Greining**

Greining gallrásarsteina er margslungin og er hægt að færa rök fyrir því að fullkomin greining sé nær ómöguleg einfaldlega vegna þess að gallrásarsteinar, sem raunverulega eru til staðar, geta gengið niður sjálfkrafa (13, 14). Því hefur jafnvel verið haldið fram að þrír af hverjum fjórum gallrásarsteinum gangi niður af sjálfsdáðum (15). Þá er stuðst við ýmsa þætti er lúta að klínískum einkennum, lífefnamælingum og myndgreiningu við greiningu gallrásarsteina (16, 17).

Fyrsta mat skv. klínískum leiðbeiningum Williams og samstarfsmanna ætti að byggja á einkennum sjúklings, lífefnamælingum og ómun (e. ultrasonography) (16). Frekari rannsóknir til staðfestingar á gallrásarsteinum eru meðal annars segulómun af bris- og gallvegum (MRCP), ómun með holspeglun (e. endoscopic ultrasound (EUS)) og tölvusneiðmyndun (e. computed tomography (CT)) (18).

Hinn gullni staðall (e. gold standard) bæði til greiningar og í mörgum tilvikum meðferðar gallrásarsteina er gjarnan talinn vera gall- og brisrásamyndataka með holspeglun (e. endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)) þar sem samtímis er gerður totuskurður (e. endoscopic sphincterotomy (ES)) (18-20). Ef sjúklingur gengst samtímis undir aðgerð á kvið, svo sem gallblöðrutöku, má einnig nota röntgenmyndun gallrása á meðan á aðgerð stendur (e. intraoperative cholangiography (IOC)) eða ómun með kviðarholsspeglun (e. laparoscopic ultrasound (LUS)) sem greiningartæki (16).

### **1.2.3 Klínísk einkenni**

Klínísk einkenni gallrásarsteina geta verið mismunandi og sjúklingar geta jafnvel verið einkennalausir í allt að 12% tilfella (21). Þó er algengt að styðjast við það sem nefnt hefur verið þríhyrningur Charcot's (e. Charcot's triad) sem tiltekur gulu, hita og kviðverki undir hægra rifjabarði sem einkenni gallrásabólgu (e. cholangitis), ýmist af völdum gallrásarsteina eða þrenginga í gallvegum af öðrum orsökum. Einungis eitt einkenni eða öll þrjú geta verið til

staðar og er algengt að ógleði og uppköst fylgi (21, 22). Jafnframt hefur verið sýnt fram á að gallrásarsteinar einir og sér eru algengasta orsök bráðrar brisbólgu eða í um 35-65% tilfella (22, 23). Brisbólga getur því verið hluti af klínískri mynd gallrásarsteina og er talin stafa af stíflu í útvíkkun Vater (e. ampulla of Vater) af þeirra völdum (14, 24).

#### **1.2.4 Lífefnamælingar**

Misjafnt er milli rannsókna hvaða lífefnamælingar á blóði gagnast við greiningu gallrásarsteina (13, 25, 26). Þær sem nefndar hafa verið til sögunnar eru annars vegar lifrarensímin gamma-glútamýl transferasi (GGT), alkalískur fosfatasi (ALP), aspartate amínótransferasi (ASAT), alanine amínótransferasi (ALAT) og bílirúbín og hins vegar brisensímin amýlasi og lípasi. Af ofantöldum mælingum hafa GGT og bílirúbín sýnt sterkustu tengslin við gallrásarsteina (13, 25, 27, 28).

#### **1.2.5 Meðferð**

Í flestum tilvikum er ERCP með totuskurði (ES) kjörmeðferð við stökum gallrásarsteinum. Slík meðferð heppnast þó ekki í öllum tilfellum og getur þurft að grípa samhliða til meðferðar með lyfjum eða steinbrjóti í svokallaðri höggbylgjumeðferð (e. extra-corporeal shock wave lithotripsy) (16). Meðferð með steinbrjóti tíðkast samt sem áður ekki á Íslandi.

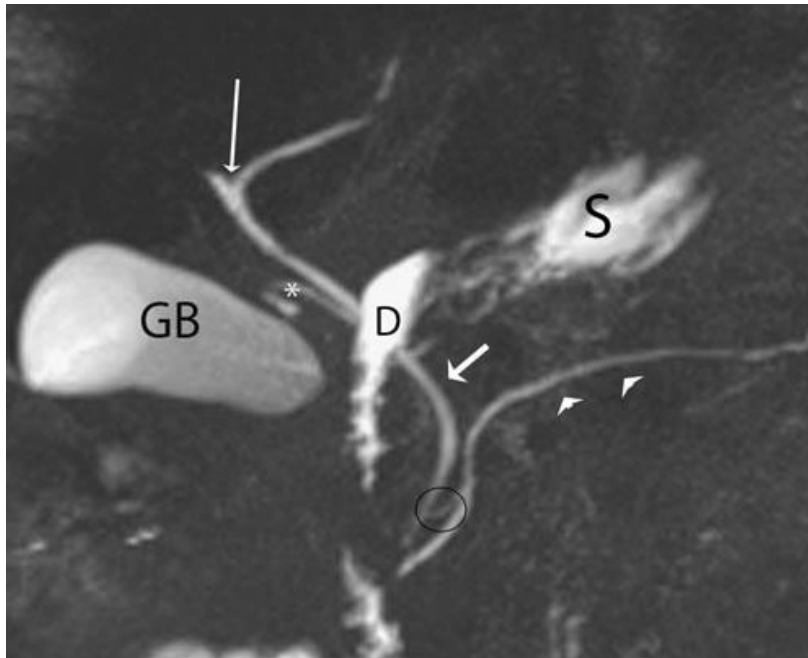
Ef sjúklingur gengst undir skurðaðgerð og til stendur að hreinsa steina úr gallrás samfara aðgerðinni, getur verið heppilegast að meðhöndla steinana með skurðtækni (16, 29). Í tilfellum þar sem hvorki holsjártækni né skurðaðgerð skila tilætluðum árangri er algengt að notast við steinahreinsun þar sem farið er um húð og gegnum lifur (e. percutaneous transhepatic stone removal) (16, 19). Þess má geta að besta meðferð þegar steinar greinast samtímis í gallblöðru og gallrás er umdeilanleg (30, 31) og er sú meðferð háð sérfræðimati og klínískri reynslu á hverjum stað fyrir sig (32).

### **1.3 Segulómun af bris- og gallvegum (MRCP)**

#### **1.3.1 Almenn**

Segulómun af bris- og gallvegum er myndgreiningartækni sem býr yfir þeim ákjósanlegu eiginleikum að vera án inngríps (e. non-invasive) og laus við jónandi geislun og notkun skuggaefnis (e. contrast material) (17). Tæknin nýtir sér mun á hegðun vetnisatóma, annars vegar í mjúkvæfjum og hins vegar í vökva, með svokölluðum T2 vigtuðum myndum (e. T2 weighted images). Slíkar myndir endurspeglar T2 hvíldartíma, sem er sá tími sem það tekur vetnisatómin að detta úr snúningsfasa í þverlægu (e. transverse) segulsviði. Vetnisatóm í vökvafasa snúast tiltölulega lengi í stefnu segulsviðsins og vökví hefur því langan T2

hvíldartíma en vetnisatóm í mjúkvefjum detta fljótt úr fasa og hafa stuttan T2 hvíldartíma. Munurinn milli hvíldartíma er síðan nýttur til að framkalla mynd, þar sem vökvi á borð við gall sýnist bjartur en aðlægir mjúkvefir dökkir (mynd 2) (2, 33).



**Mynd 2: Gallkerfið á MRCP.** Myndin sýnir eðlilegt gallkerfi utan lifrar, gallblöðru (GB), sameiningu vinstri og hægri lifrargallgangs í sameiginlegan lifrargallgang (löng ör), gallblöðrugang (\*), gallrás (stutt ör) og brisgang (örvarhöfuð). Magi (S) og skeifugörm (D) hylja hluta gallkerfisins (2).

Tækninni hefur fleygt fram síðan MRCP var fyrst lýst árið 1991 (1). Hraði og rýmdarupplausn hafa aukist til muna og hreyfimyndgallar (e. motion artefacts) eru fátíðari (2). Ýmsar útgáfur af MRCP hafa komið fram á síðustu tveimur áratugum og segulómun hefur í dag vel skilgreint hlutverk í greiningu ýmissa sjúkdóma sem herja á bris- og gallkerfið (2, 34). Hlutverk MRCP í greiningu gallrásarsteina er hins vegar ekki eins vel skilgreint (16, 17, 26) og hefur áreiðanleiki hennar m.t.t. gallrásarsteina ekki verið rannsakaður til hlýtar þó að vissulega hafi verið gerðar rannsóknir sem gefa ákveðnar vísbendingar (35-38).

### 1.3.2 Áreiðanleiki MRCP

Almennur áreiðanleiki MRCP hefur verið mikilvægt viðfangsefni frá því hún kom fyrst fram á sjónarsviðið, ekki síst í ljósi vaxandi notkunar MRCP m.a. í greiningu gallrásarsteina og þeirra tækniframfara sem orðið hafa síðustu tvo áratugi á sviði segulómunar (2, 34, 39).

Niðurstöður rannsókna eru æði misjafnar, enda eru gallrásarsteinar flókið viðfangsefni og nálgun rannsóknaraðila hverju sinni getur verið mismunandi. Í rannsóknum er þó áreiðanleiki MRCP alla jafna metinn með tilliti til jákvæðs og neikvæðs forspárgildis, þ.e. hversu vel má treysta því að steinn á MRCP sé raunverulega steinn og hversu líklegt er að eðlileg MRCP sé í raun eðlileg. Áreiðanleiki er einnig gjarnan metinn með næmni og sértækni þar sem fjöldi falskt jákvæðra og falskt neikvæðra MRCP niðurstaðna er borinn saman við fjölda raunsannra niðurstaðna (17, 26, 35, 37). Ljóst er að áreiðanleiki MRCP hverju sinni getur verið bundinn tæknilegum atriðum á borð við þykkt segulsneiða og hafa ber það í huga þegar rannsóknir á MRCP eru metnar og einnig þegar MRCP er borin saman við aðra greiningartækni (40).

Samantekt á niðurstöðum nokkurra rannsókna sýnir að neikvætt forspárgildi MRCP virðist almennt vera á bilinu 90-100% (17, 26, 35, 37) og jákvætt forspárgildi 91-100%, næmni á bilinu 84-95% og sértækni 90-100% (17, 26, 37). Hinn gullni greiningarstaðall í hverri rannsókn var ERCP og/eða opin aðgerð á gallvegum, segulsneiðar voru minnst þrjár mm en mest tveir cm. Áreiðanleiki MRCP hefur einnig verið rannsakaður við sérstakar aðstæður, t.d. í bráðri brisbólgu, en Srinivasa og samstarfsmenn sýndu fram á 98% sértækni en einungis 62% næmni í sjúklingum með bráða brisbólgu. MRCP gæti því misst af gallrásarsteinum við slíkar aðstæður (36). Enn fremur hafa rannsóknir beinst að því hversu áreiðanleg MRCP er til að útiloka gallrásarsteina í klínískt batnandi sjúklingum og sýndi rannsókn Sakai og samstarfsmanna fram á hátt neikvætt forspárgildi við þær aðstæður, þar sem einungis einn sjúklingur af 50 þurfti á ERCP að halda, sex mánuðum eftir eðlilega MRCP rannsókn (38).

### **1.3.3 Samanburður við aðra greiningartækni**

MRCP hefur í fjöldamörgum rannsóknum síðustu ár verið borin saman við annars konar greiningartækni m.t.t. greiningarhæfni, öryggis og kostnaðar (41-43). Mikilvægur samanburður hefur verið við ERCP í greiningu gallrásarsteina, sérstaklega þar sem MRCP virðist geta fækkað óþarfa ERCP rannsóknum (20, 37, 42). Slík fækkun er ákjósanleg þar sem ERCP getur m.a. haft í för með sér bráðar og lífshættulegar brisbólgur (44) og auk þess er fækkun óþarfa ERCP rannsókna fjárhagslega hagkvæm (20).

Meginkostir MRCP í samanburði við aðra greiningartækni (t.a.m. ERCP, EUS og tölvusneiðmyndun) eru að MRCP er án inngrips (e. non-invasive), hægt að framkvæma nokkuð hratt og útsetur sjúklinga ekki fyrir jónandi geislun eða skuggaefni (17). Eina greiningartæknin sem býr yfir svipuðum kostum er EUS, en þar þarf hins vegar að slæva sjúklinginn og þræða holspeglunartæki inn um munn og niður í meltingarveg (16, 18). Einnig



getur verið erfitt að gera EUS á sjúklingum sem gengist hafa undir aðgerðir á efri meltingarvegi (16) ólíkt MRCP, sem nýtist vel við slíkar aðstæður (34).

Helstu ókostir MRCP eru minni rýmdarupplausn samanborið við ERCP og sú staðreynd að ekki er hægt að fylgja greiningu eftir samstundis með meðferð. Ekki er heldur hægt að rannsaka sjúklinga með gangráð eða aðra íhluti úr málm (18, 34). Því hefur einnig verið haldið fram að MRCP greini illa steina minni en fimm millimetra að stærð og sumar rannsóknir sýna fram á meiri næmni EUS við greiningu svo smárra gallrásarsteina (18). Næmni MRCP minnkar vissulega eftir því sem stærð gallrásarsteina minnkar (18) og oft er talað um að steinar við útvíkkun Vater greinist illa á MRCP (38, 45). Samt sem áður virðist MRCP hvorki hafa minni næmni né sértækni samanborið við EUS ef þykkt segulsneiða í MRCP er undir fimm millimetrum (40).

Mat á upplýsingum úr ólíkum áttum getur verið vandasamt þegar bera á MRCP saman við annars konar greiningartækni. Samantekt McMahon og samstarfsmanna, þar sem rannsóknir voru flokkaðar eftir skilgreindum gæðastaðli, benti til að MRCP ætti að vera fyrsti kostur við greiningu gallrásarsteina frekar en EUS (40). Þó er ljóst að MRCP og EUS eru hvort tveggja mikilvæg greiningartæki í greiningu gallrásarsteina og er mælt til þess að nýta annan hvorn kostinn með hliðsjón af úrvali tækja, sérfræðikunnáttu, þörfum sjúklings og kostnaði, áður en tekin er ákvörðun um að gera ERCP (16, 41).

## **Markmið**

Niðurstöður forrannsóknar sem gerð var árið 2008, á sjúklingum sem gengust undir MRCP vegna gruns um gallrásarsteina á Landspítala Háskólasjúkrahúsi (LSH), gáfu tilefni til að ætla að áreiðanleiki MRCP væri mikill. Þær ályktanir sem hægt var að draga af niðurstöðunum voru hins vegar takmarkaðar þar sem rannsóknin var gerð á of fáum sjúklingum.

Aðalmarkmið þessarar rannsóknar er að bæta við fjölda sjúklinga og kanna hversu vel er hægt að reiða sig á niðurstöður MRCP í sjúklingum með grun um gallrásarsteina, einkum ef um er að ræða eðlilega MRCP rannsókn. Til að svara þeirri spurningu var sambærilegum upplýsingum safnað fyrir árið 2013 og unnið sameiginlega úr gögnunum frá 2008 og 2013.

Sérstakt undirmarkmið snýr að því að framkvæma tölfræðilega úrvinnslu á ýmsum viðbótarbreytum sem gæti nýst við að sníða leiðbeinandi verklagsreglur um notkun MRCP á LSH.

## 2 Efni og aðferðir

Rannsóknin var afturskyggn og gerð á sjúklingum sem gengust undir MRCP vegna gruns um gallrásarsteina á LSH árið 2013. Áður en gagnaöflun hófst var farið handvirkt yfir segulómbeiðnir af kvið á Röntgendeild Landspítala og síðar út þær segulómrannsóknir sem beindust að brisi og gallkerfi (MRCP). Við öflun gagna var tekið mið af sambærilegri gagnaöflun sem gerð var fyrir forrannsóknina 2008. Upplýsingar voru fengnar úr sjúkraskráum í Sögukerfi LSH og voru sjúklingar með aðrar ábendingar en gallrásarsteina (svo sem áverka, grun um illkynja mein eða annað) fyrir MRCP útilokaðir. Auk þess voru útilokaðir sjúklingar með þekkt illkynja mein í lifur, brisi, gallkerfi og skeifugörn. Önnur útilokunarskilmerki áttu við sjúklinga sem gengist höfðu undir stórar lifraraðgerðir eða aðgerðir á borð við samtengingu ásgarnar og gallrása (e. hepaticojejunostomy), göngudeildarsjúklinga eða sjúklinga í eftirliti, sjúklinga með krónískar brisbólgur og sjúklinga með frumkomna herslismyndandi gallrásarbólgu (e. primary sclerosing cholangitis).

### 2.1 Gagnaöflun

Upplýsinga var aflað m.a. um aldur, kyn, legutíma, tímalengd einkenna, lífefnamælingar og fjölda sjúklinga sem fóru í gall- og brisrásamyndatöku með holspeglun (ERCP) í kjölfar MRCP. Einkenni sjúklinga þurftu að stafa, að meira eða minna leyti, af gallsteinum. Ef sjúklingur lagðist inn með óhefðbundin eða væg einkenni var misjafnt hvort tímalengd þeirra var skráð og fór það eftir því hversu sterkur grunur var um gallrásarsteina. Byggðist það mat á dagálum vakthafandi lækna hverju sinni og túlkun rannsakanda. Tímalengd einkenna var mæld í heilum dögum og taldist allt innan sólarhrings vera einn dagur.

#### Lífefnamælingar

Eftirfarandi lífefnamælingar voru skráðar: CRP (e. C-reactive protein), ALP, bílirúbín, GGT, ASAT, ALAT, amýlasi og lípasi. Einnig var skráð hvort bílirúbín væri hækkað eða ekki og taldist bílirúbín hækkað ef rauðmerkt gildi gaf það til kynna í Heilsugátt Sögukerfisins (gildi hærri en 25  $\mu\text{mól/L}$  voru rauðmerkt og töldust hækkuð). Eðlilegt lípasagildi miðaðist við allt undir 300 E/L. Einnig var magn hvítra blóðkorna (HBK) skráð og hvort sjúklingar mældust með hita frá innlögn og þar til MRCP var framkvæmd. Ef lífefnamæling fyrir tiltekinn sjúkling stuðlaði að því að klínískur grunur vaknaði um gallrásarsteina var sú mæling valin umfram aðrar. Ef lífefnamælingar áttu engan skýran þátt í þeirri ákvörðun að gera MRCP var sú mæling valin sem var til staðar þegar MRCP beiðni var send, en að öðrum kosti var sú

mæling tekin sem var næst MRCP rannsókn í tíma. Lífefnamælingar máttu ekki vera eldri en vikugamlar, að öðrum kosti voru þær ekki skráðar.

## **MRCP**

Farið var afturskyggt yfir útkomur MRCP rannsókna frá árinu 2013 og tekið mið af mati röntgenlæknis á þeim tíma sem segulómunin var gerð. Þess ber þó að geta að fyrir árið 2008 var farið yfir segulómmyndirnar sjálfar af lækni á röntgendeild. MRCP rannsókn var metin óeðlileg ef eitt eða fleira af eftirtöldu var til staðar: Víkkun á gallvegum innan lifrar, víkkun á gallvegum utan lifrar, steinn í gallrás, víkkun á gallrás, víkkun á brisgangi, brisbólga og æxli í gallrás. Gallrás var skilgreind víkkuð ef vídd hennar mældist meira en sjö millimetrar, hvort sem gallblaðra var til staðar eða ekki. Gallblöðrubólga og/eða steinar í gallblöðru á MRCP, án nokkurs annars af ofangreindu, taldist vera eðlileg MRCP rannsókn.

Segulómtækið sem notað var við framkvæmd MRCP rannsókna nefnist Siemens Magnetom Avanto og er 1,5 Tesla. Við MRCP rannsóknir á LSH er þykkt segulsneiða höfð minnst einn millimeter.

## **ERCP**

ERCP var álitin gullinn staðall (e. gold standard) í greiningu gallrásarsteina og var skráð hvort sjúklingar færu í ERCP að lokinni MRCP og hversu langur tími leið frá MRCP rannsókn þar til ERCP var gerð. Eftirfarandi upplýsingar voru skráðar ef þær voru til staðar í ERCP aðgerðarlýsingu: Vídd gallrásar, hvort steinn greindist í gallrás, hvort gerður var totuskurður og hvort gerð var steinahreinsun með kústun. Fyrir þá sem ekki fóru í ERCP að lokinni MRCP var skilgreindur eftirfylgdartími sem miðaðist við sex mánuði, eða eins langt tímabil og auðið var ef ekki höfðu liðið sex mánuðir, og töldust sjúklingar steinalausir að þeim tíma loknum ef þeir höfðu ekki verið lagðir inn vegna gallsteinatengdra vandamála á tímabilinu.

## **2.2 Úrvinnsla**

Unnið var sameiginlega úr gögnum árána 2008 og 2013. Gögn voru skráð og unnin að hluta í Microsoft Excel 2010. Tölfræðileg úrvinnsla var unnin í tölfræðiforritinu R útgáfu 3.0.2. Jákvætt forspárgildi var reiknað fyrir þá sjúklinga sem höfðu greinst með stein á MRCP og gengust því næst undir ERCP rannsókn en neikvætt forspárgildi var reiknað fyrir alla þá sjúklinga sem reyndust hafa eðlilega MRCP, hvort sem þeir fóru í ERCP eða ekki. T-próf var framkvæmt til að bera saman meðaltöl talnabreyta, einkum milli þeirra sem greindust með stein í gallrás á MRCP og þeirra sem greindust ekki með stein. Fisher's exact próf var framkvæmt til að bera saman hlutfall á flokkabreytum milli þessara tveggja hópa. Jafnframt

var gerð lógistísk aðhvarfsgreining (e. logistic regression analysis) á talna- og flokkabreytum til að meta forspárgildi þeirra fyrir greiningu steins á MRCP. Kassarit voru teiknuð upp í pakkanum ggplot2 til að bera dreifingu talnabreyta saman á milli fyrrnefndra tveggja hópa.

Tölfræðilegar niðurstöður töldust marktækar ef p gildi var minna en 0,05. Ekki var leiðrétt fyrir fjölprófunum (e. multiple testing).

### **2.3 Leyfi**

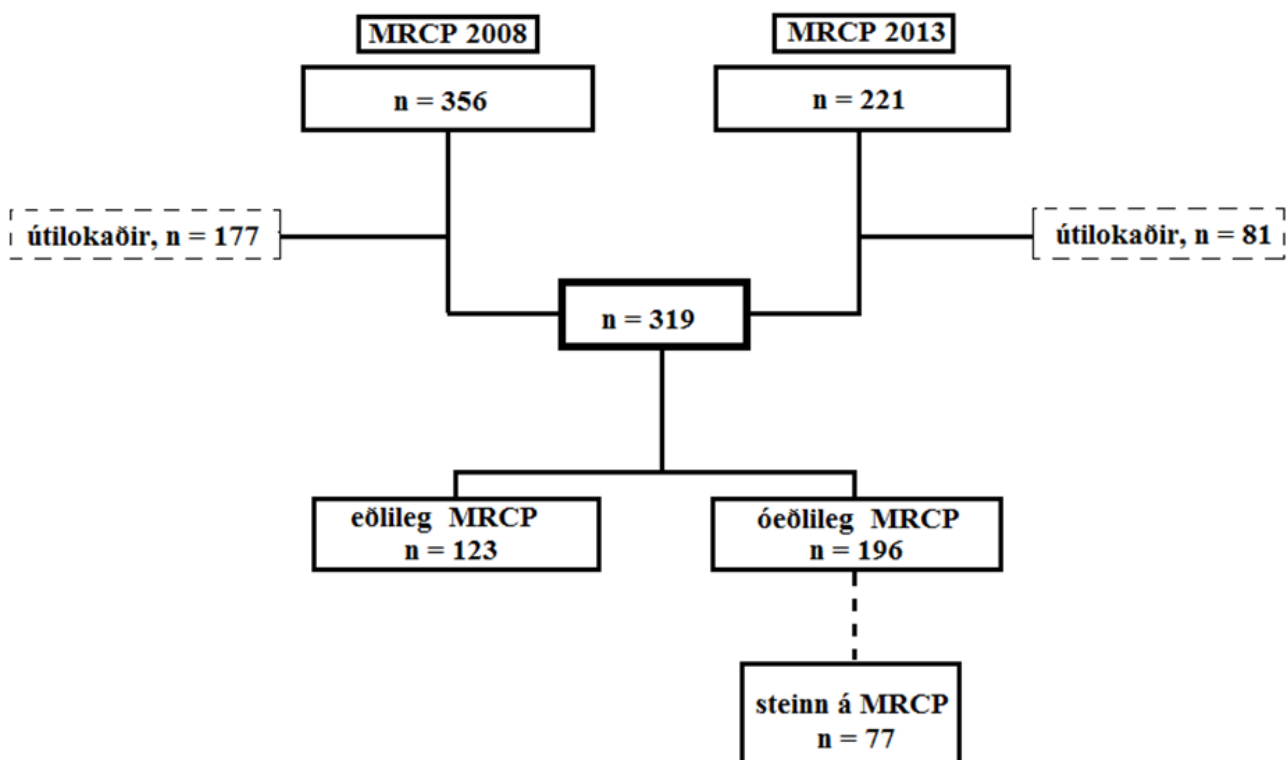
Þegar gerð var forrannsókn árið 2008 lágu fyrir leyfi frá Persónuvernd, Vísindasiðanefnd og framkvæmdastjóra lækninga á Landspítala. Þau leyfi voru framlengd og lágu fyrir þegar rannsókn hófst.

### 3 Niðurstöður

#### 3.1 Yfirlit

Á árunum 2008 og 2013 gengust samtals 577 sjúklingar undir MRCP rannsókn. Af þeim uppfylltu 319 sjúklingar (konur 64%, meðalaldur 55,9 ár) rannsóknarskilyrði en hinir voru útilokaðir úr rannsókninni (mynd 3). Af þeim 319 sjúklingum sem tilheyrðu rannsóknarúrtakinu fóru 16 sjúklingar tvívegis í MRCP, fjórir árið 2008 og tólf árið 2013, og var hver og einn þeirra tvítalinn. Samtals fóru 109 sjúklingar í ERCP í kjölfar MRCP. Flokkun útilokaðra sjúklinga lá ekki fyrir í gögnum frá 2008 en árið 2013 reyndust 28 vera göngudeildarsjúklingar og í þrem tilvikum voru ónógar upplýsingar til staðar. Einnig voru útilokaðir átta sjúklingar eftir að gagnaöflun hófst sem reyndust við nánari athugun uppfylla útilokunarskilmerki. Tölulegra gagna var ekki aflað um sjúklinga sem útilokaðir voru af öðrum ástæðum.

Af þeim 319 sjúklingum sem fóru í MRCP vegna gruns um gallrásarsteina reyndust 123 vera með eðlilega MRCP og 196 með óeðlilega niðurstöðu úr MRCP. Af þeim 196 sem reyndust hafa óeðlilega MRCP greindust 77 með stein (mynd 3). Tveir sjúklingar greindust með æxli í gallrás.

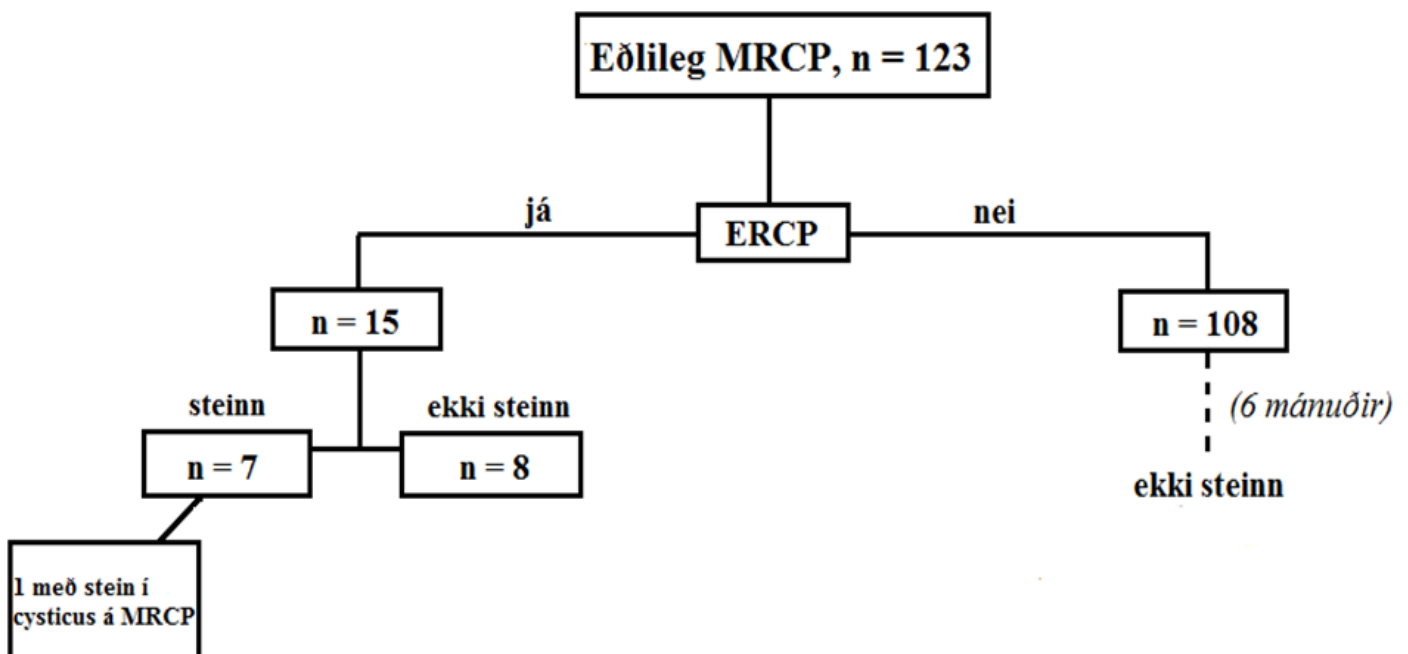


**Mynd 3: Afdrif sjúklinga, yfirlit.** Flæðiritið sýnir afdrif sjúklinga sem gengust undir MRCP á árunum 2008 og 2013.

### 3.2 Neikvætt forspárgildi

Af þeim sjúklingum sem töldust hafa eðlilega MRCP fóru 15 í ERCP. Þeim sem ekki fóru í ERCP (n = 108) var fylgt eftir í sex mánuði, eða eins lengi og auðið var ef ekki höfðu liðið sex mánuðir. Enginn þessara sjúklinga kom inn á LSH með einkenni um steinasjúkdóm á þessu tímabili. Voru þeir allir taldir steinalausir að eftirfylgdartímabili loknu.

Af þeim 15 sjúklingum sem fóru í ERCP reyndust sjö vera með stein sem ekki hafði greinst á MRCP, en einn þessara sjö sjúklinga hafði greinst með stein í gallblöðrugangi (e. ductus cysticus) á MRCP (mynd 4). Neikvætt forspárgildi MRCP reiknaðist 95% að þessum sjúklingi undanskildum. Taldist fyrrnefndur sjúklingur strangt til tekið hafa gengist undir eðlilega MRCP rannsókn og var önnur úrvinnsla miðuð við að svo væri.



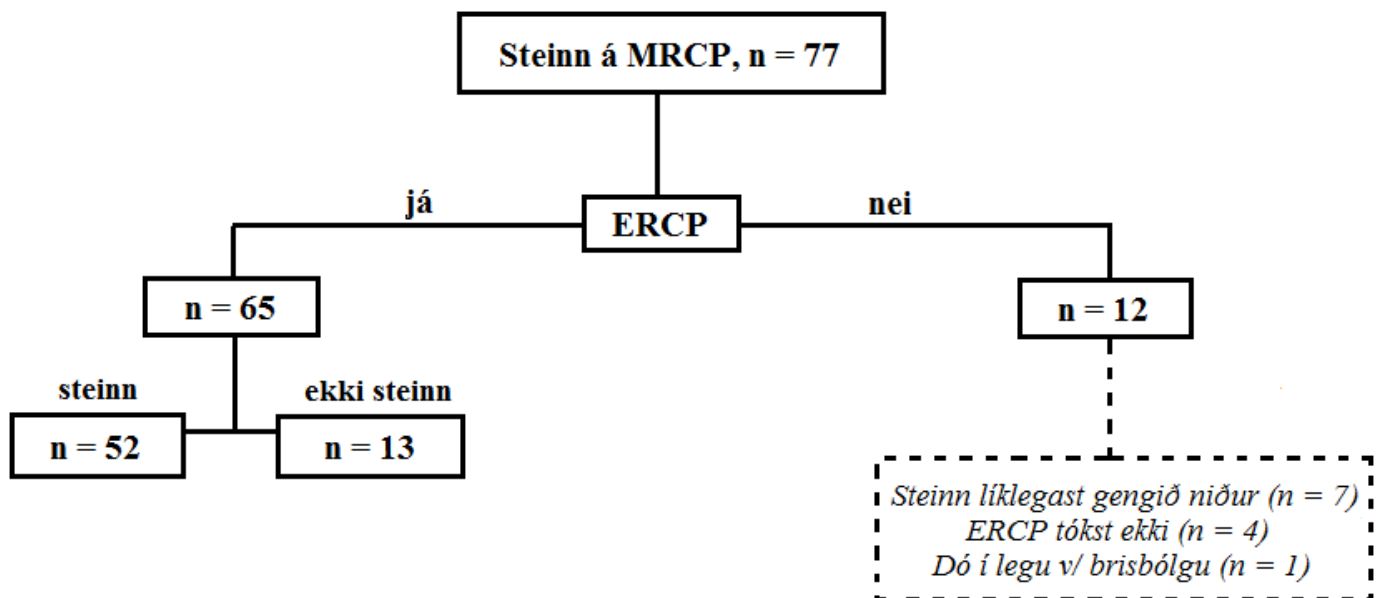
**Mynd 4: Afdrif sjúklinga með eðlilega MRCP. Flæðirit sem sýnir afdrif þeirra sjúklinga sem töldust hafa eðlilega MRCP rannsókn.**

Þegar litið var nánar á þá sex sjúklinga sem einnig greindust með stein á ERCP eftir eðlilega MRCP kom í ljós að fjórir þeirra höfðu áður farið í gallblöðrutöku og hinir tveir voru samtímis með stein í gallblöðru. Tveir þessara sex sjúklinga höfðu farið margsinis í ERCP áður á lífsleiðinni og aðrir tveir voru grunaðir af röntgenlækni um að hafa stein á MRCP þrátt fyrir að enginn steinn sæist með vissu. Einn sjúklinganna sex fór í ERCP 46 dögum eftir MRCP.

### 3.3 Jákvætt forspárgildi

Af þeim 195 sjúklingum sem reyndust hafa óeðlilega MRCP voru 77 með stein. Þar af fóru 65 sjúklingar í ERCP en 12 sjúklingar gengust ekki undir ERCP rannsókn. Ástæður þess að ekki var gerð ERCP rannsókn eftir að steinn hafði greinst á MRCP hjá þessum sjúklingum var ýmist að einkenni þeirra minnkuðu mjög mikið eða hurfu alveg og þá talið að steinn hafi líklega gengið niður ( $n = 7$ ), gerð var árangurslaus tilraun til ERCP ( $n = 4$ ) eða að sjúklingur var úrskurðaður látinn áður en ERCP rannsókn var framkvæmd ( $n = 1$ ) (mynd 5).

Af þeim 65 sjúklingum sem fóru í ERCP eftir að hafa greinst með stein á MRCP voru 52 með stein á ERCP en 13 reyndust ekki vera með stein. Jákvætt forspárgildi MRCP var því 80%.



**Mynd 5: Afdrif sjúklinga með stein á MRCP. Flæðirit sem sýnir afdrif þeirra sjúklinga sem reyndust vera með stein á MRCP.**

Þegar gerður var samanburður á þeim sjúklingum sem voru með stein á ERCP ( $n = 52$ ) og þeim sem ekki voru með stein ( $n = 13$ ) kom í ljós að þeir sem greindust með stein á ERCP höfðu hærra bílirúbín að meðaltali í  $\mu\text{mól/L}$  ( $64$  á móti  $43$ ,  $p = 0,01$ ). Jafnframt sást munur á þeim tíma sem leið frá MRCP rannsókn og þar til ERCP var gert ( $1,5$  dagar á móti  $18$  dögum,  $p = 0,097$ ) en sá munur reyndist ekki vera tölfræðilega marktækur.

Næmni MRCP samkvæmt framkomnum upplýsingum reyndist vera 90% og sértækni 90%.



### 3.4 Samanburður milli hópa

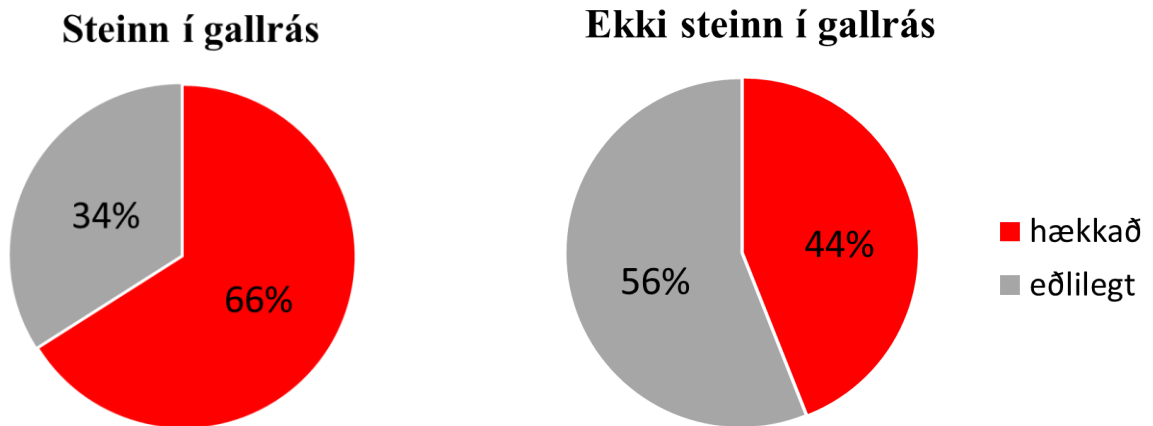
Samanburður milli þeirra sem greindust með stein á MRCP og þeirra sem greindust ekki með stein leiddi í ljós að þeir sem greindust með stein höfðu hærra bílirúbín í  $\mu\text{mól/L}$ , GGT í E/L og ALAT í E/L samanborið við þá sem greindust ekki með stein (tafla 1). Sjúklingar með stein höfðu víðari gallrás á MRCP í mm (9,67 á móti 7,39,  $p < 0,001$ ) og hlutfallslega oftari stein í gallblöðru (87% á móti 65%,  $p = 0,001$ ). Ekki var marktækur munur á hlutfalli þeirra sem farið höfðu í gallblöðrutöku ( $p = 0,768$ ). Alls greindust 64 sjúklingar með brisbólgu (Lípasi  $> 900$  E/L) og af þeim voru 12 með stein á MRCP og 52 ekki með stein. Ekki var marktækur munur á hlutfalli brisbólgu í hópunum tveimur (tafla 1).

	Steinn (n=77)	Ekki steinn (n=242)	P gildi
<b>Aldur, ár</b>			
Meðaltal (SF)	59,9 (20,36)	54,6 (21,0)	0,053
Spönn	1-92	7-91	
<b>Kyn, n (%)</b>			
Karlar	29 (38%)	85 (35%)	0,685
Konur	48 (62%)	157 (65%)	0,685
<b>Klínísk einkenni</b>			
Meðaltímalengd, dagar (SF)	3,8 (6,0)	4,1 (9,9)	0,757
Hiti, n (%)	27 (39%)	74 (32%)	0,472
<b>Lífefnamælingar, meðaltal (SF)</b>			
HBK ( $\times 10^9/L$ )	10,2 (5,5)	9,8 (4,4)	0,601
CRP (mg/L)	59 (74)	62 (77)	0,780
ALP (E/L)	267 (230)	211 (212)	0,060
Bílirúbín ( $\mu\text{mól/L}$ )	47 (32)	32 (30)	$< 0,001^*$
Bílirúbín hækkað, n (%)	50 (66%)	101 (44%)	0,001*
GGT (E/L)	504 (328)	383 (384)	0,020*
ASAT (E/L)	315 (347)	239 (284)	0,123
ALAT (E/L)	335 (351)	245 (291)	0,047*
Amýlasi (E/L)	364 (879)	347 (637)	0,903
Lípasi (E/L)	2542 (11484)	2672 (7448)	0,931
Brisbólga, n (%)	12 (18%)	52 (25%)	0,250
<b>Niðurstöður MRCP</b>			
Meðalvídd gallrásar, mm (SF)	9,67 (3,53)	7,39 (3,40)	$< 0,001^*$
Aukin vídd gallrásar, n (%)	56 (73%)	84 (35%)	$< 0,001^*$
Áður gallblöðrutaka, n (%)	22 (29%)	64 (26%)	0,768
Gallblöðrubólga, n (%)	19 (35%)	61 (34%)	1,0
Steinn í gallblöðru, n (%)	48 (87%)	117 (65%)	0,001*

**Tafla 1: Samanburður milli hópa.** SF = staðalfrávik, E/L = einingar á lítra, HBK = hvít blóðkorn. Brisbólga var skilgreind sem þreföld hækun á lípasa (lípasi  $> 900$  E/L). P gildi merkt með (\*) voru  $< 0,05$  og töldust marktæk.

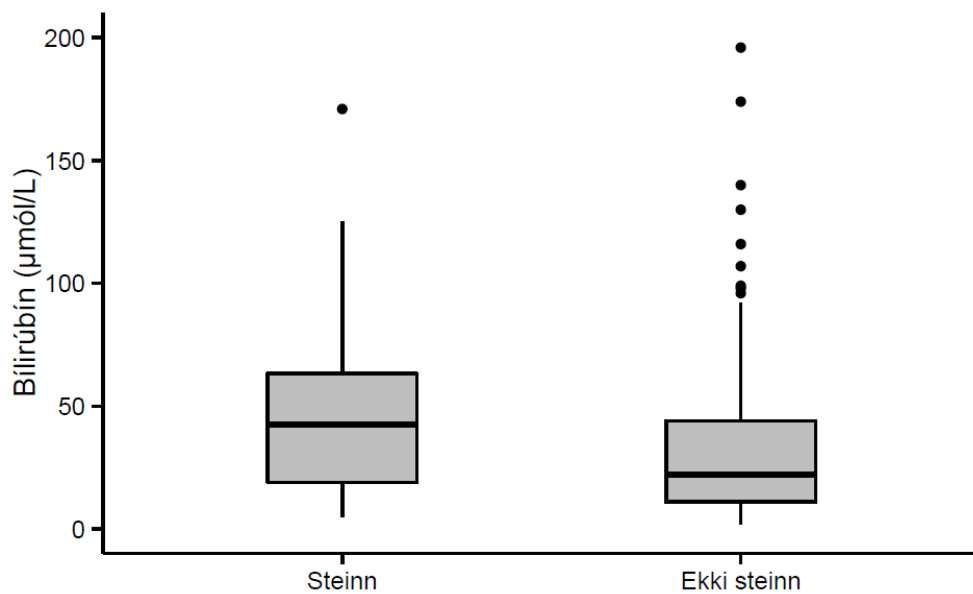
### 3.4.1 BÍLIRÚBÍN

Komið hefur fram að bílirúbín var marktækt hærra hjá sjúklingum sem greindust með stein á MRCP en það var jafnframt hlutfallslega oftar hækkað (mynd 6 og tafla 1).



**Mynd 6: Hækkað bílirúbín.** Skífuritin sýna samanburð milli hópa á hlutfalli þeirra sem reyndust hafa hækkað bílirúbín,  $p=0,01$ . Miðað var við rauðmerkt gildi í Heilsugátt LSH (gildi hærri en  $25 \mu\text{mól/L}$  voru rauðmerkt og töldust hækkuð).

Þegar litið var sérstaklega á dreifingu bílirúbíngilda milli hópanna tveggja kom í ljós að þrátt fyrir hærra meðaltal hjá þeim sem greindust með stein á MRCP samanborið við þá sem greindust ekki með stein þá dreifðust bílirúbíngildi töluvert innan beggja hópa (mynd 7).

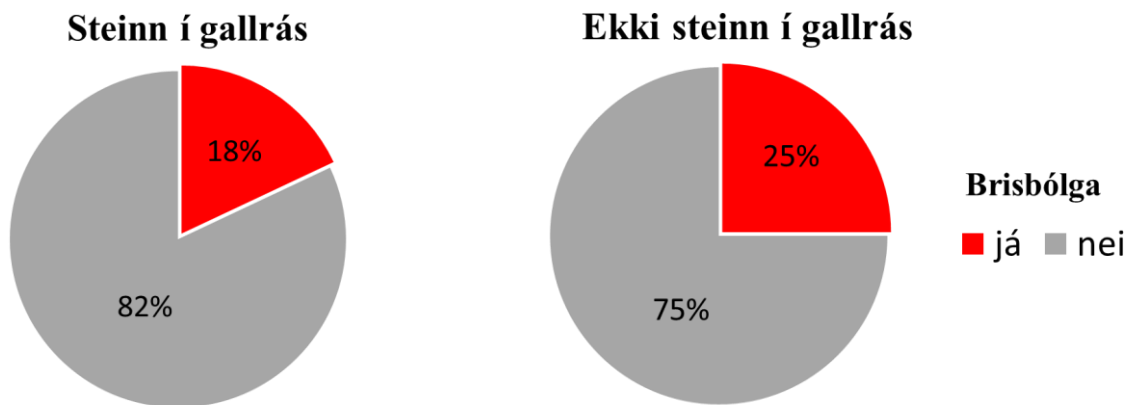


**Mynd 7: Dreifing bílirúbíngilda milli hópa.** Kassarit sem sýnir dreifingu bílirúbíngilda milli hópanna tveggja.

Dreifing bílurúbingilda hjá þeim sem voru með stein var á breiðara bili, fjórðungspönn (IQR) = 44,25 og miðgildi = 42,5, samanborið við þá sem ekki voru með stein (að frátöldum útlögum), IQR = 33 og miðgildi = 22, en þar var dreifingin töluvert hægri skekkt og útlagar fleiri.

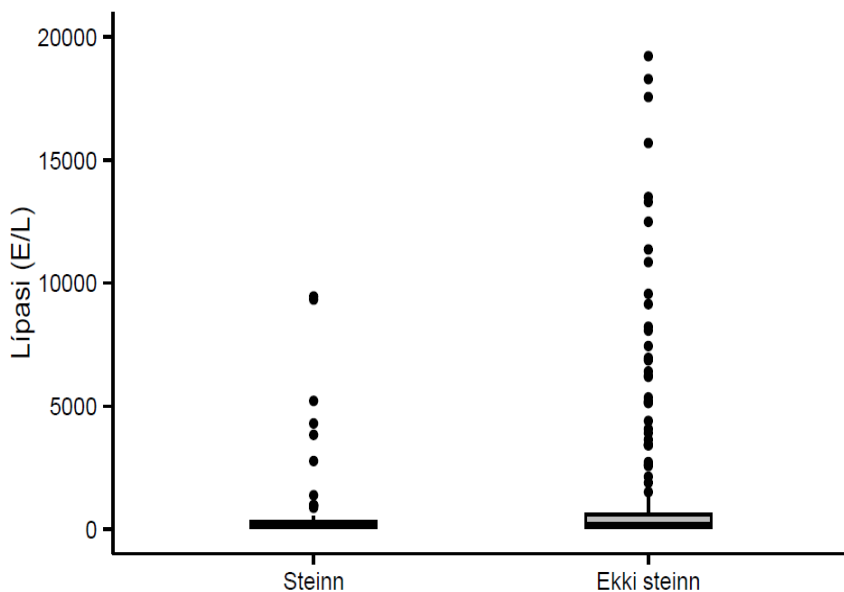
### 3.4.2 Lípasi

Eins og áður sagði var hlutfall þeirra sem greindust með brisbólgu ekki marktækt frábrugðið milli þeirra sem voru með stein á MRCP og þeirra sem ekki voru með stein (mynd 8).



**Mynd 8: Brisbólga.** Skífuritin sýna samanburð milli hópa á hlutfalli brisbólgu (skilgreind sem lípasi > 900 E/L),  $p = 0,25$ .

Þegar litið var nánar á dreifingu lípasagilda milli hópanna tveggja kom í ljós að dreifingin var mikil innan beggja hópa og mikið magn útlaga í hvorum hóp fyrir sig (mynd 9).

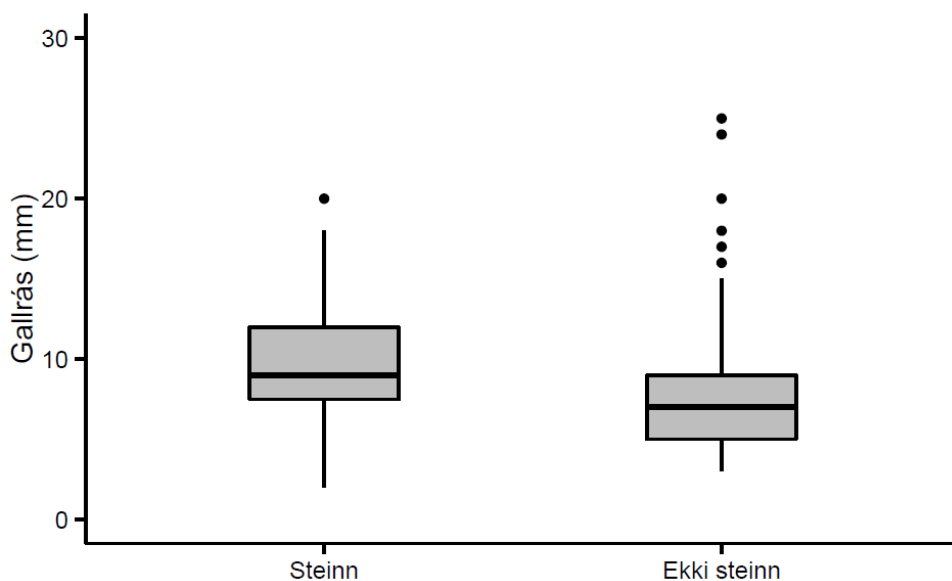


**Mynd 9: Dreifing lípasagilda milli hópa.** Kassarit sem sýnir dreifingu lípasagilda milli hópanna tveggja. E/L = einingar á lítra. Eðlilegt lípasagildi miðast við <300 E/L. Y-ás náði að hámarki að 20000 E/L og var það gert til að auka skýrleika, en sjö útlagar án steins höfðu hærri gildi og einn útlagi sem greindist með stein.

Dreifing lípasagilda hjá þeim sem ekki greindust með stein var á breiðara bili, IQR = 823 og miðgildi = 160, samanborið við þá sem greindust með stein, IQR = 235,5 og miðgildi = 161. Auk þess var magn útlaga talsvert meira hjá þeim sem ekki greindust með stein samanborið við hina sem greindust með stein. Hæstu lípasagildi hjá hvorum hóp fyrir sig fóru vel yfir eðlileg mörk, 87719 E/L hjá þeim sem greindust með stein og 61134 E/L hjá þeim sem ekki greindust með stein.

### 3.4.3 Vídd gallrásar á MRCP

Líkt og áður kom fram var meðalvídd gallrásar meiri hjá þeim sem greindust með stein á MRCP samanborið við þá sem ekki greindust með stein (9,67 mm á móti 7,39 mm,  $p < 0,001$ ) og ekki var munur á hlutfallslegum fjölda þeirra sem farið höfðu í gallblöðrutöku á milli hópanna (29% á móti 26%,  $p = 0,768$ ) (tafla 1). Þegar dreifing yfir gallrásarvídd hópanna tveggja var skoðuð kom í ljós að fjórðungaspönn (IQR) var sambærileg milli hópanna og víddin almennt meiri hjá þeim sem greindust með stein, en útlagar meira áberandi hjá þeim sem ekki greindust með stein (mynd 10).



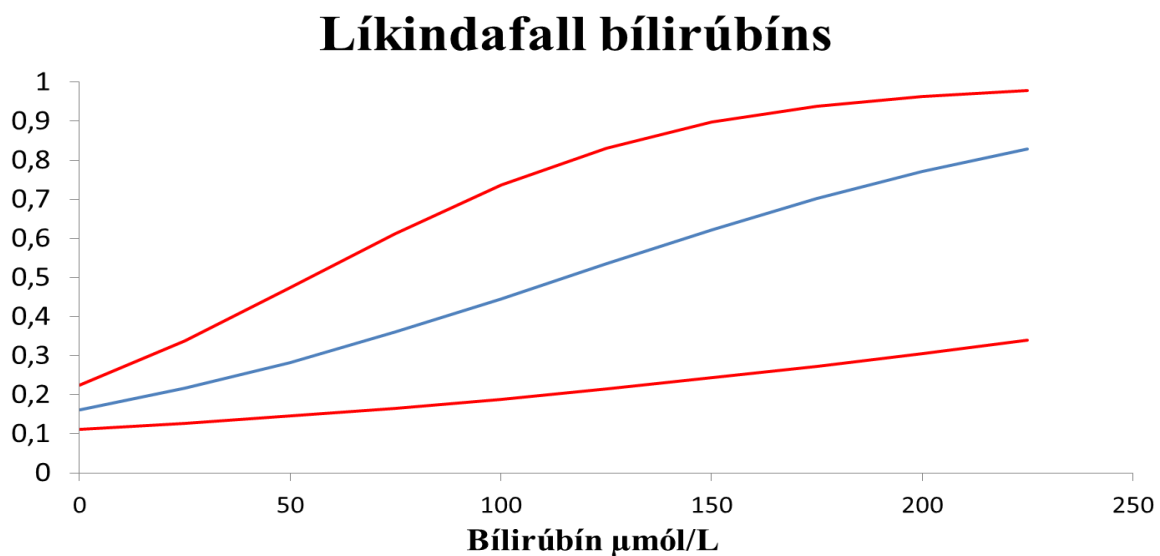
**Mynd 10: Dreifing gallrásarvíddar milli hópa.** *Kassarit sem sýnir dreifingu gallrásarvíddar milli hópanna tveggja.*

Fjórðungaspönn og miðgildi hjá þeim sem greindust með stein var IQR = 4,5 og miðgildi = 9, samanborið við þá sem ekki greindust með stein, IQR = 4,0 og miðgildi = 7.

### 3.5 Lógístískt aðhvarfsgreiningarlíkan

Lógístísk aðhvarfsgreining sýndi að hækkað bílirúbín hefur eitt og sér marktækt forspárgildi fyrir stein á MRCP ( $p < 0,001$ ). Hvorki reyndust aðrar kannaðar breytur marktækar einar og sér né juku þær marktækni aðhvarfsgreiningarlíkansins að marki umfram einnar breytu líkan, þegar þær voru önnur tveggja breyta ásamt bílirúbíni. Ekki var leiðrétt fyrir kyni, aldri eða öðrum þáttum þar sem ekki voru forsendur fyrir slíkri leiðréttingu.

Aðhvarfsgreiningarlíkanið gat spáð fyrir um líkur þess að greinast með stein á MRCP út frá tilteknu bílirúbíngildi. Líkurnar voru gefnar með 95% öryggismörkum (mynd 11).



**Mynd 11: Líkindafall bílirúbíns.** Grafið sýnir líkindafall bílirúbíns fengið með lógístískri aðhvarfsgreiningu. Á y-ás eru sýndar uppsafnaðar líkur frá 0 og upp í 1. Fyrir tiltekið bílirúbíngildi má, út frá líkindafallinu, finna líkur þess að greinast með stein á MRCP (blá lína). Rauðar línur sýna 95% öryggismörk.

## 4 Umræða

### 4.1 Samantekt

Samtals fóru 319 sjúklingar (konur 64%, meðalaldur 55,9 ár) í MRCP vegna gruns um gallrásarsteina. Neikvætt forspárgildi MRCP reyndist vera 95% og jákvætt forspárgildi fyrir eðlilega MRCP rannsókn var 80%, næmni reyndist 90% og sértækni 90%. Sjúklingar með stein á MRCP höfðu herra bílirúbín í  $\mu\text{mól/L}$  samanborið við þá sem ekki greindust með stein. Sjúklingar með stein höfðu marktækt víðari gallrás á MRCP í mm og hlutfallslega oftar steina í gallblöðru en ekki var marktækur munur á fjölda þeirra sem farið höfðu í gallblöðrutöku (29% á móti 26%). Ekki var marktækur munur á hlutfalli brisbólgu (Lípasi > 900 E/L) milli sjúklinga sem greindust með stein á MRCP og þeirra sem greindust ekki með stein (18% á móti 25%). Lógistísk aðhvarfsgreining sýndi að hækkað bílirúbín hefur eitt og sér marktækt forspárgildi fyrir stein á MRCP ( $p < 0,001$ ).

### 4.2 Jákvætt og neikvætt forspárgildi

Neikvætt forspárgildi MRCP í greiningu gallrásarsteina reyndist mjög hátt og er það í takt við aðrar rannsóknir sem skoðað hafa neikvætt forspárgildi sérstaklega (26, 35, 37). Niðurstöðurnar benda til þess að vel sé hægt að treysta eðlilegri MRCP rannsókn og jafnvel hægt að fækka óþarfa ERCP rannsóknum. Jafnframt má ætla að með tilkomu MRCP sem greiningartækni á LSH hafi óþarfa ERCP rannsóknum þá þegar fækkað að einhverju marki, en ekki verður það þó staðfest út frá okkar niðurstöðum.

Jákvætt forspárgildi reyndist vera talsvert lægra en lýst hefur verið, eða 80% samanborið við 91-100% (17, 26, 37). Þó má finna heimildir fyrir því að jákvætt forspárgildi MRCP sé á bilinu 78-83% (46-48) en það virðist yfirleitt eiga við ef segulsneiðar eru fimm millimetrar á þykkt eða meira. Eins og komið hefur fram fóru segulsneiðar í þessari rannsókn niður í einn millimeter. Hugsanlegt er að munurinn sem fram kemur hjá okkur sé tilkominn vegna þess að sjúklingar með falskt jákvæða MRCP fóru talsvert seinna í ERCP, eða eftir 18,5 daga að meðaltali samanborið við einn og hálfan dag hjá þeim sem í raun voru með stein á ERCP. Líði langur tími frá MRCP að ERCP er sá möguleiki fyrir hendi að gallrásarsteinar gangi niður sjálfkrafa (13, 14). Munurinn var á mörkunum að vera marktækur, en í ljósi lítils fjölda sjúklinga (52 bornir saman við 13) og þess að  $p$  gildi var ekki langt frá því að vera marktækt ( $p = 0,097$ ) gæti þessi skýring komið til greina.

Næmni og sértækni MRCP voru á svipuðu reiki og aðrar rannsóknir gefa til kynna (17, 26, 37, 41).

## 4.3 Samanburður milli hópa

### 4.3.1 Almenn

Þegar bornir eru saman þeir sem greindust með stein á MRCP og þeir sem greindust ekki með stein virðist ýmislegt koma heim og saman við núverandi þekkingu á gall- og gallrásarsteinum. T.a.m. eru konur í meirihluta í báðum hópum og þeir sem greinast með stein eru um fimm árum eldri að meðaltali ( $p=0,053$ ). Það samræmist m.a. því sem fram hefur komið, að konur séu í meiri hættu á að fá gallsteina og að líkur á gallrásarsteinum vaxi með hækkandi aldri (5, 6, 12). Þessi samanburður er að sjálfsögðu háður því að MRCP sé áreiðanlegur mælikvarði fyrir gallrásarsteina. Ívið fleiri sem greindust með gallrásarstein á MRCP voru samtímis með stein í gallblöðru (87% á móti 65%,  $p=0,001$ ) og er þetta hærra hlutfall en sýnt hefur verið fram á annars staðar (6). Því skal hins vegar tekið með fyrirvara þar sem hlutfall gallblöðrusteina í einstaklingum með gallrásarsteina gæti hafa verið ákvarðað út frá rannsóknum með annars konar innlimunarskilmerki (e. inclusion criteria), enda tók þessi rannsókn ekki til allra þeirra sem greindust með gallblöðrusteina, heldur einungis þeirra sem grunaðir voru um gallrásarsteina.

Eftirtektarvert er að þeir sem greindust með stein á MRCP voru með víðari gallrás þrátt fyrir að hlutfall þeirra sem farið höfðu í gallblöðrutöku væri jafnt milli hópanna. Þetta bendir til þess að víddarmunurinn stafi fyrst og fremst af tilvist gallrásarsteinanna sjálfra þó að ekki megi útiloka aðra óþekkta áhrifaþætti. Þess má geta að upplýsingar um vídd gallrásar voru talsvert minni árið 2013 þar sem einungis var farið yfir röntgensvör, en árið 2008 var farið yfir segulómmyndirnar sjálfar og vídd gallrásar skráð í flestum tilvikum. Þessi munur getur hafa valdið bjögun, en munurinn er það lítil að ólíklegt er að slík bjögun hafi umtalsverð áhrif á niðurstöður og ályktanir.

Ekki voru könnuð möguleg tengsl við hækkað GGT þrátt fyrir að vísbendingar séu um að há GGT gildi geti nýst í greiningu gallrásarsteina (13). GGT var afar sjaldan mælt árið 2013, hvort sem það var afleiðing hagræðingar á LSH eða breyttra starfshátta, og voru upplýsingar um GGT gildi því að mestu takmarkaðar við árið 2008. Jafnframt virðist GGT ekki vera mjög sértæk lífefnamæling (49) og því verða ekki dregnar miklar ályktanir af hækkuðum GGT gildum í greiningu gallrásarsteina.

Varlega marktæk hækkun á ALAT gaf ekki tilefni til frekari úrvinnslu, einkum vegna þess að munurinn var á mörkunum að vera marktækur og ekki var leiðrétt fyrir fjölprófunum (e. multiple testing). Einnig reyndist ASAT vera marktækt hækkað ef rýnt var sérstaklega í gögnin frá forrannsókninni 2008, en ALAT reyndist þar ómarktækt. Slíkar sveiflur í

marktækni gáfu ekki tilefni til að álykta frekar um gildin hér, en mögulega yrði fótur fyrir frekari skoðun þessara lífefnamælinga við fjölgun sjúklinga, einkum þar sem ASAT, ALAT og jafnvel ALP hafa sýnt marktækt en þó takmarkað forspárgildi fyrir gallrásarsteinna (50).

#### **4.3.2 Bílirúbín**

Niðurstöðurnar sýna að bílirúbíngildi dreifast töluvert innan samanburðarhópanna þótt marktækur munur sé á meðaltali þeirra. Dreifing bílirúbíngilda hópanna tveggja skarast þannig umtalsvert, sem gerir það að verkum að þótt bílirúbín geti haft forspárgildi fyrir stein á MRCP (lógistísk aðhvarfsgreining sýndi að bílirúbín er marktækur forspárþáttur fyrir stein á MRCP ( $p < 0,001$ )) þá er það takmörkunum háð. Þegar dreifing gildanna var skoðuð frekar á kassariti sást að útlagar voru tíðir hjá þeim sem ekki greindust með stein á MRCP. Ekki fannst viðunandi skýring á útlögum önnur en sú að þeir sjúklingar hafi mögulega verið með stein sem gengið hafi niður, en tveir útlagar reyndust þó við nánari skoðun hafa æxli í gallrás á MRCP og bílirúbínhækkun af þeim sökum.

#### **4.3.3 Lípasi**

Niðurstöður fyrir lípasagildi og hlutfall brisbólgu í hópunum tveimur gefa til kynna að talsvert margir sem ekki greinast með stein á MRCP eru með hækkaðan lípasa og greinast jafnvel með brisbólgu. Gallrásarsteinar eru ein algengasta orsök bráðrar brisbólgu (22) og hefur brisbólgan verið tengd niðurgöngu gallrásarsteinna og meðfylgjandi stíflu við útvíkkun Vater (14, 24). Það verður því að teljast líklegt að hluti brisbólguþilfella hjá þeim sem ekki greindust með stein á MRCP hafi samt sem áður verið af völdum gallrásarsteinna og að þeir hafi einfaldlega gengið niður. Þó er ekki hægt að útiloka aðrar orsakir og reyndust t.a.m. tveir útlagar, sem ekki greindust með stein á MRCP, vera með lyfjaorsakaða brisbólgu. Jafnframt hefur MRCP sýnt minni næmni í sjúklingum með bráða brisbólgu (36) og gæti því verið um vangreiningu að ræða í þeim sjúklingahópi.

#### **4.4 Aðhvarfsgreiningarlíkan**

Forspárgildi bílirúbíns fyrir gallrásarstein á MRCP var vel marktækt, en eins og sjá má á líkindafallinu sjálfu er öryggisbilið fyrir líkurnar hverju sinni ansi breitt. Það gefur til kynna að bílirúbín eitt og sér sé ekki mjög áreiðanlegt sem sjálfstæður forspárþáttur fyrir gallrásarsteinna og er það í samræmi við niðurstöður annarra (51, 52). Markmiðið með líkaninu var hins vegar ekki að finna forspárþátt sem gæti tekið við af MRCP, heldur einungis að finna þætti sem gætu aukið áreiðanleika hennar enn frekar. Niðurstöður MRCP voru þó ekki settar inn í lógistíska aðhvarfsgreiningarlíkanið þar sem ekki var búið að fylgja öllum sjúklingum



eftir í sex mánuði og því ekki búið að staðfesta endanlega hvort steinn hafi raunverulega verið til staðar fyrir alla þá sjúklinga sem ekki gengust undir ERCP rannsókn.

Einnig er vert að athuga að samanburður á lífefnamælingum og öðrum breytum hefur yfirleitt leitt í ljós tilhneigingu til ójafnrar dreifingar mæligilda og tilvist útlaga. Sú tilhneiging endurspeglar að öllum líkindum hverfult eðli gallrásarsteina og setur ákveðnar takmarkanir þegar nota á þessa samanburðarþætti til að meta hvort steinn er til staðar eða ekki. Það er því mikilvægt að þrátt fyrir tilkomu líkans sem spáir fyrir um tilvist gallrásarsteina sé einnig tekið mið af klínísku mati og aðstæðum hverju sinni þegar einstaklingur er lagður inn með grun um gallrásarsteina.

Ekki var leiðrétt fyrir bakgrunnsbreytum á borð við aldur og kyn þar sem ekki voru til staðar gögn um slembinn (e. random) samanburðarhóp, heldur einungis um hóp einstaklinga með grun um gallrásarsteina.

#### **4.5 Afleiðingar**

Hið háa neikvæða forspárgildi MRCP sem fram kemur í niðurstöðunum hefur líklega fækkað óþarfa ERCP rannsóknum nú þegar og gæti jafnvel fækkað þeim enn frekar. Slík fækkun hefur kosti og galla, en kostirnir eru óneitanlega minni óþægindi fyrir sjúklinga og jafnframt fjárhagslegur ávinningur. Ókostir væru þá helst minni þjálfun sérfræðinga sem framkvæma ERCP og gæti fækkun ERCP rannsókna stuðlað að skertri færni sérfræðinga og hærri tíðni fylgikvilla í kjölfarið. Vægi hvers þáttar fyrir sig verður ekki metið út frá okkar niðurstöðum og raunverulegar afleiðingar fækkunar hafa ekki verið rannsakaðar hér á landi.

Forspárgildið sem bílirúbín hefur fyrir stein á MRCP gæti nýst í greiningu gallrásarsteina. Afleiðingar af innleiðingu líkans eins og lýst er að ofan yrðu þær að meiri áreiðanleiki fælist í greiningu gallrásarsteina án þess að af því hlytist aukinn kostnaður, líkt og við innleiðingu nýrrar greiningartækni, þar sem lífefnamælingar og aðrar breytur sem kannaðar voru liggja almennt fyrir þegar grunur vaknar um gallrásarsteina.

#### **4.6 Styrkleikar og annmarkar**

Ótvíræður styrkleiki þessarar rannsóknar var aukinn fjöldi sjúklinga samanborið við forrannsóknina árið 2008. Gögnum var hins vegar safnað af tveim mismunandi aðilum hvort árið fyrir sig, og þó að samráð hafi verið haft á meðan á gagnaöflun og úrvinnslu stóð er mögulegt að eitthvað ósamræmi hafi verið milli ára. Gæti það e.t.v. sést á þeirri staðreynd að fölskum neikvæðum MRCP niðurstöðum fjölgaði mikið milli ára og endurspeglar það mögulega mismunandi túlkun á MRCP niðurstöðum. Þjöggun gæti einnig verið fólgin í því að

farið var aftursýnt yfir segulómsvörin 2013 en farið var yfir segulómmyndirnar sjálfar árið 2008 eins og áður hefur komið fram. Þó var fengin aðstoð frá yfirlækni á röntgendeild þegar um ýmis vafaatriði var að ræða við túlkun MRCP rannsóknarniðurstaðna.

Rannsóknin var aftursýn og gagna aflað úr sjúkraskrá, en skráningu var víða ábótavant eins og komið hefur fram. Að vissu leyti væri ákjósanlegt að rannsóknin væri framsýn og allar nauðsynlegar niðurstöður og mælingar skráðar, en því fylgir aukin vinna og kostnaður og myndi slík rannsókn e.t.v. ekki endurspegla fullkomlega þá klínísku mynd sem við búum raunverulega við. Aftursýn rannsókn er því að mörgu leyti besta rannsóknarsniðið til að varpa ljósi á gildi segulómunar við raunsannar klínískar aðstæður.

Annar þáttur sem gefur skýra mynd af notagildi MRCP við klínískar aðstæður er að lífefnamælingar voru skráðar þegar ákvörðun um MRCP var tekin. Hægt hefði verið að skrá lífefnamælingar sem næst MRCP rannsóknardegi, en slík skráning hefði byggt á annarri klínískri mynd en þeirri sem stuðst er við þegar grunur vaknar um gallrásarsteina og ákvörðun um MRCP er tekin.

#### **4.6.1 Mögulegar endurbætur**

Breyta sem kom í ljós eftir á að hefði mátt skrá var niðurstaða úr hefðbundinni ómun (e. ultrasound) en sýnt hefur verið fram á marktækt forspárgildi slíkrar ómunar fyrir gallrásarsteina (27, 53). Niðurstöður hefðbundinnar ómunar gætu því mögulega stutt við niðurstöður MRCP, auk þess sem slík ómun er nú þegar framkvæmd á mjög mörgum sjúklingum með grun um gallrásarsteina á LSH og því lítið aukinn tilkostnaður af frekari nýtingu þeirrar rannsóknar. Önnur breyta sem hefði mátt skrá var sá tími sem leið frá því að MRCP var ákveðin og þar til hún var framkvæmd, en nokkur munur gat verið á þeirri tímalengd milli sjúklinga. Skráning þeirrar breytu hefði þó aukið töluvert á flækjustig úrvinnslunnar.

#### **4.6.2 Skilgreiningar og úrvinnsla**

Tiltekið skilgreiningaratriði er vert að taka fram og hafa í huga þegar niðurstöður eru settar í samhengi. Það er að gallrás var skilgreind sem víkkuð ef hún mældist yfir sjö millimetrar í þvermál og er það almennt viðtekin venja. Þar sem vídd gallrásar getur aukist eftir gallblöðrutöku eru þó sumir sem skilgreina gallrás í slíkum sjúklingum sem víkkaða ef hún mældist yfir tíu millimetrar í þvermál (2), en slík skilmerki voru ekki til staðar í þessari rannsókn. Ein afleiðing þess gæti verið að óeðlileg MRCP rannsókn skv. okkar skilgreiningu gæti talist eðlileg ef miðað er við hina skilgreininguna.

Gagnrýna má aðferðir til að reikna út neikvætt og jákvætt forspárgildi, en hér var valið að reikna neikvætt forspárgildi út frá öllum sjúklingum sem höfðu eðlilega MRCP, en jákvætt forspárgildi einungis út frá þeim sem gengust undir ERCP rannsókn. Þetta helgast af því að til þess að staðfesta tilvist steina þarf sjúklingur að gangast undir ERCP, en til þess að staðfesta fjarveru steina þarf ýmist að gangast undir ERCP eða fylgja sjúklingum eftir í tiltekinn tíma. Fordæmi eru fyrir svipaðri aðferðafræði í sambærilegum rannsóknum, en eftirfylgdartími getur verið misjafn og var sá tími látinn vera sex mánuðir í okkar rannsókn. Var þá metið sem svo að gallrásarsteinn hafi ekki verið til staðar upphaflega, eða hann gengið niður, ef sjúklingur lagðist ekki inn vegna gallsteinatengdra vandamála á eftirfylgdartímabilinu.

## **5 Ályktanir**

MRCP virðist hafa mjög hátt neikvætt forspárgildi í sjúklingum með grun um gallrásarsteina og gæti fækkað óþarfa ERCP rannsóknum. Niðurstöður bílirúbínmælinga gætu nýst samhliða MRCP við greiningu gallrásarsteina ásamt klínísku mati. Brisbólga tengd gallsteinum virðist oft koma fram án þess að gallsteinar sjáist í gallrás og lípasagildi eru svipuð hjá sjúklingum með og án steins í gallrás.

### **5.1 Áframhald á rannsókn**

Til stendur að auka enn við sjúklingafjölda og safna gögnum fyrir árin 2009-2012. Gefst þá tækifæri til að kanna neikvætt forspárgildi MRCP enn frekar og lágmarka mögulega bjögun sem gæti verið til staðar í þessari rannsókn. Jafnframt verður hægt að bæta lógistíska aðhvarfsgreiningarlíkanið og gera það nothæft til stuðnings í greiningu gallrásarsteina. Í framhaldinu væri einnig áhugavert að skoða hvort ERCP rannsóknum hafi raunverulega fækkað eftir að byrjað var að notast við MRCP á LSH.

## **Þakkir**

Ég vil fyrst og fremst þakka leiðbeinanda mínum Einari S. Björnssyni og meðleiðbeinendum, þeim Péttri H. Hannessyni og Sigurði Blöndal.

Sérstakar þakkir fær Ingvar Sverrisson fyrir ómetanlega aðstoð við túlkun gagna og almenna umgjörð verkefnisins. Sérstakar þakkir fær einnig Hjörtur H. Jónsson fyrir dygga aðstoð við tölfræðiúrvinnslu og almennt góðar ráðleggingar. Þakkir fær að lokum Anna S. Óskarsdóttir fyrir hennar framlag í gagnaöflun rannsóknarinnar og þakka ber jafnframt öllum þeim sem komu að verkefninu með einum eða öðrum hætti.

## Heimildaskrá

1. Wallner BK, Schumacher KA, Weidenmaier W, Friedrich JM. Dilated biliary tract: evaluation with MR cholangiography with a T2-weighted contrast-enhanced fast sequence. *Radiology*. 1991;181(3):805-8.
2. Griffin N, Charles-Edwards G, Grant LA. Magnetic resonance cholangiopancreatography: the ABC of MRCP. *Insights into imaging*. 2012;3(1):11-21.
3. Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Cholesterol gallstone disease. *Lancet*. 2006;368(9531):230-9.
4. Krawczyk M, Francisco Miquel J, Stokes CS, Zuniga S, Hampe J, Mittal B, et al. Genetics of biliary lithiasis from an ethnic perspective. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2013;37(2):119-25.
5. Yoo EH, Lee SY. The prevalence and risk factors for gallstone disease. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC*. 2009;47(7):795-807.
6. Tazuma S. Epidemiology, pathogenesis, and classification of biliary stones (common bile duct and intrahepatic). *Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology*. 2006;20(6):1075-83.
7. Wistuba, II, Gazdar AF. Gallbladder cancer: lessons from a rare tumour. *Nature reviews Cancer*. 2004;4(9):695-706.
8. Vitek L, Carey MC. New pathophysiological concepts underlying pathogenesis of pigment gallstones. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36(2):122-9.
9. Strasberg SM. Cholelithiasis and acute cholecystitis. *Baillière's Clinical Gastroenterology*. 1997;11(4):643-61.
10. Mendez-Sanchez N, Zamora-Valdes D, Chavez-Tapia NC, Uribe M. Role of diet in cholesterol gallstone formation. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2007;376(1-2):1-8.
11. Krawczyk M, Stokes CS, Lammert F. Genetics and treatment of bile duct stones: new approaches. *Current opinion in gastroenterology*. 2013;29(3):329-35.
12. Hermann RE. The spectrum of biliary stone disease. *American journal of surgery*. 1989;158(3):171-3.
13. Prat F, Meduri B, Ducot B, Chiche R, Salimbeni-Bartolini R, Pelletier G. Prediction of common bile duct stones by noninvasive tests. *Annals of surgery*. 1999;229(3):362-8.
14. Acosta JM, Ledesma CL. Gallstone Migration as a Cause of Acute Pancreatitis. *New England Journal of Medicine*. 1974;290(9):484-7.
15. Tranter SE, Thompson MH. Spontaneous passage of bile duct stones: frequency of occurrence and relation to clinical presentation. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2003;85(3):174-7.
16. Williams EJ, Green J, Beckingham I, Parks R, Martin D, Lombard M. Guidelines on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut*. 2008;57(7):1004-21.
17. Mandelia A, Gupta AK, Verma DK, Sharma S. The Value of Magnetic Resonance Cholangio-Pancreatography (MRCP) in the Detection of Choledocholithiasis. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2013;7(9):1941-5.
18. Tse F, Barkun JS, Romagnuolo J, Friedman G, Bornstein JD, Barkun AN. Nonoperative imaging techniques in suspected biliary tract obstruction. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2006;8(6):409-25.
19. Ryu JK. Percutaneous approach for removal of difficult common bile duct stones. *Clinical endoscopy*. 2013;46(1):3-4.
20. Scheiman JM, Carlos RC, Barnett JL, Elta GH, Nostrant TT, Chey WD, et al. Can endoscopic ultrasound or magnetic resonance cholangiopancreatography replace ERCP in

patients with suspected biliary disease? A prospective trial and cost analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2001;96(10):2900-4.

21. Caddy GR, Tham TC. Gallstone disease: Symptoms, diagnosis and endoscopic management of common bile duct stones. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2006;20(6):1085-101.
22. de CFLE, Baron TH. Acute biliary conditions. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2013;27(5):745-56.
23. Vidarsdottir H, Moller PH, Vidarsdottir H, Thorarinsdottir H, Bjornsson ES. Acute pancreatitis: a prospective study on incidence, etiology, and outcome. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2013;25(9):1068-75.
24. Raraty MGT, Pope IM, Finch M, Neoptolemos JP. Choledocholithiasis and gallstone pancreatitis. *Baillière's Clinical Gastroenterology*. 1997;11(4):663-80.
25. Yang MH, Chen TH, Wang SE, Tsai YF, Su CH, Wu CW, et al. Biochemical predictors for absence of common bile duct stones in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surgical endoscopy*. 2008;22(7):1620-4.
26. Topal B, Van de Moortel M, Fieuws S, Vanbeckevoort D, Van Steenberghe W, Aerts R, et al. The value of magnetic resonance cholangiopancreatography in predicting common bile duct stones in patients with gallstone disease. *The British journal of surgery*. 2003;90(1):42-7.
27. Abboud PA, Malet PF, Berlin JA, Staroscik R, Cabana MD, Clarke JR, et al. Predictors of common bile duct stones prior to cholecystectomy: a meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy*. 1996;44(4):450-5.
28. Livingston EH, Miller JA, Coan B, Rege RV. Indications for selective intraoperative cholangiography. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2005;9(9):1371-7.
29. Forster S, Klar E. [Common bile duct stones. Diagnostic and therapeutic management]. *Der Chirurg; Zeitschrift fur alle Gebiete der operativen Medizin*. 2008;79(9):881-92.
30. Parra-Membrives P, Diaz-Gomez D, Vilegas-Portero R, Molina-Linde M, Gomez-Bujedo L, Lacalle-Remigio JR. Appropriate management of common bile duct stones: a RAND Corporation/UCLA Appropriateness Method statistical analysis. *Surgical endoscopy*. 2010;24(5):1187-94.
31. Duncan CB, Riall TS. Evidence-based current surgical practice: calculous gallbladder disease. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2012;16(11):2011-25.
32. Bencini L, Tommasi C, Manetti R, Farsi M. Modern approach to cholecysto-choledocholithiasis. *World journal of gastrointestinal endoscopy*. 2014;6(2):32-40.
33. Chavhan GB, Babyn PS, Thomas B, Shroff MM, Haacke EM. Principles, techniques, and applications of T2\*-based MR imaging and its special applications. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2009;29(5):1433-49.
34. Halefoglu AM. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a useful tool in the evaluation of pancreatic and biliary disorders. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2007;13(18):2529-34.
35. Chang JH, Lee IS, Lim YS, Jung SH, Paik CN, Kim HK, et al. Role of magnetic resonance cholangiopancreatography for choledocholithiasis: analysis of patients with negative MRCP. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2012;47(2):217-24.
36. Srinivasa S, Sammour T, McEntee B, Davis N, Hill AG. Selective use of magnetic resonance cholangiopancreatography in clinical practice may miss choledocholithiasis in gallstone pancreatitis. *Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie*. 2010;53(6):403-7.

37. Griffin N, Wastle ML, Dunn WK, Ryder SD, Beckingham JJ. Magnetic resonance cholangiopancreatography versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis of choledocholithiasis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2003;15(7):809-13.
38. Sakai Y, Tsuyuguchi T, Yukisawa S, Tsuchiya S, Sugiyama H, Miyakawa K, et al. Diagnostic value of magnetic resonance cholangiopancreatography for clinically suspicious spontaneous passage of bile duct stones. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2008;23(5):736-40.
39. Coakley FV, Schwartz LH. Magnetic resonance cholangiopancreatography. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 1999;9(2):157-62.
40. McMahon CJ. The relative roles of magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) and endoscopic ultrasound in diagnosis of common bile duct calculi: a critically appraised topic. *Abdominal imaging*. 2008;33(1):6-9.
41. Arguedas MR, Dupont AW, Wilcox CM. Where do ERCP, endoscopic ultrasound, magnetic resonance cholangiopancreatography, and intraoperative cholangiography fit in the management of acute biliary pancreatitis? A decision analysis model. *The American journal of gastroenterology*. 2001;96(10):2892-9.
42. Hekimoglu K, Ustundag Y, Dusak A, Erdem Z, Karademir B, Aydemir S, et al. MRCP vs. ERCP in the evaluation of biliary pathologies: review of current literature. *Journal of digestive diseases*. 2008;9(3):162-9.
43. Howard K, Lord SJ, Speer A, Gibson RN, Padbury R, Kearney B. Value of magnetic resonance cholangiopancreatography in the diagnosis of biliary abnormalities in postcholecystectomy patients: a probabilistic cost-effectiveness analysis of diagnostic strategies. *International journal of technology assessment in health care*. 2006;22(1):109-18.
44. Freeman ML. Adverse outcomes of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: avoidance and management. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. 2003;13(4):775-98, xi.
45. Becker CD, Grossholz M, Becker M, Mentha G, de Peyer R, Terrier F. Choledocholithiasis and bile duct stenosis: diagnostic accuracy of MR cholangiopancreatography. *Radiology*. 1997;205(2):523-30.
46. Angulo P, Pearce DH, Johnson CD, Henry JJ, LaRusso NF, Petersen BT, et al. Magnetic resonance cholangiography in patients with biliary disease: its role in primary sclerosing cholangitis. *Journal of hepatology*. 2000;33(4):520-7.
47. Dwerryhouse SJ, Brown E, Vipond MN. Prospective evaluation of magnetic resonance cholangiography to detect common bile duct stones before laparoscopic cholecystectomy. *The British journal of surgery*. 1998;85(10):1364-6.
48. Holzkecht N, Gauger J, Sackmann M, Thoeni RF, Schurig J, Holl J, et al. Breath-hold MR cholangiography with snapshot techniques: prospective comparison with endoscopic retrograde cholangiography. *Radiology*. 1998;206(3):657-64.
49. Rochling FA. Evaluation of abnormal liver tests. *Clinical cornerstone*. 2001;3(6):1-12.
50. Wong HP, Chiu YL, Shiu BH, Ho LC. Preoperative MRCP to detect choledocholithiasis in acute calculous cholecystitis. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2012;19(4):458-64.
51. Haroun AA, Al-Hadidi AM, Tarawneh IS, Mahafza WS, Shennak M. Value of serum bilirubin levels in selecting patients for magnetic resonance cholangiopancreatography. *Hepato-gastroenterology*. 2007;54(76):995-8.
52. Grande M, Torquati A, Tucci G, Rulli F, Adorisio O, Farinon AM. Preoperative risk factors for common bile duct stones: defining the patient at high risk in the laparoscopic cholecystectomy era. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques Part A*. 2004;14(5):281-6.



53. Houdart R, Perniceni T, Darne B, Salmeron M, Simon JF. Predicting common bile duct lithiasis: determination and prospective validation of a model predicting low risk. *American journal of surgery*. 1995;170(1):38-43.