Aus dem medizinischen Zentrum für Radiologie

Klinik für Nuklearmedizin

Direktor: Prof. Dr. med. T. M. Behr

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg

GmbH, Standort Marburg

Vergleichende Messung der Milzfunktion bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zur Beurteilung einer funktionellen Hypo-/ Asplenie mit Hilfe der Milzszintigraphie mit hitzealterierten, ^{99m}Tc-markierten Erythrozyten und der Leber-Milzszintigraphie mit ^{99m}Tc-markiertem Zinnkolloid sowie Sonographie und farbkodierter Dopplersonographie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich der Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Sylvia Bröker

aus Ravensburg

Marburg 2007

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg am 22.02.2007
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Dekan: Prof. Dr. med. B. Maisch
Referent: Prof. Dr. med. T. M. Behr
(gutachterlich Betreuung Fr. Prof. Dr. med. Steiniger)
Korreferent: Prof. Dr. med. C. Görg

meiner Familie

Abkürzungsverzeichnis

CED	chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CLL	chronisch lymphatische Leukämie
FKDS	Farbkodierte Duplexsonographie
HJB	(engl. Howell-Jolly-Body) Howell-Jolly-Körperchen
OPSI	overwhelming post splenectomy infection
p	Signifikanzniveau
p.i.	Post injectionem
PI	Pulsatility-Index
r	Korrelationskoeffizient
RES	Retikuloendotheliales System
RI	Resistance-Index
RI-peripher	in einer Arterie des Milzparenchyms gemessener RI
RI-zentral	in einer Milzhilusarterie gemessener RI
ROI	Region of Interest
T½	Halbzeit
Ved	enddiastolische Flussgeschwindigkeit
Vmax	maximale systolische Flussgeschwindigkeit

Inhaltsverzeichnis

1. **EINLEITUNG** 8

1.1 Definition funktioneller Hypo-/ Asplenie 9

1.2 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen 10

1.3 Häufigkeit funktioneller Hypo-/ Asplenie bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn 11

1.4 Probleme durch Hypo-/Asplenie 12

1.5 Therapeutische Möglichkeiten und Prävention von Infektionen bei Hypo-/Asplenie 13

1.6 Methoden zur Quantifizierung der Milzfunktion

1.6.1 Szintigraphiemethoden 14

1.6.2 Howell-Jolly-Körperchen 15

1.6.3 Darstellung von vakuolären Einschlüssen an der Zelloberfläche von Erythrozyten 16

1.7 Rolle der Farbkodierten Duplexsonographie und Sonographie bei der Einschätzung der Milzfunktion 16

1.8 Zielsetzung dieser Studie 17

2. **MATERIAL UND METHODEN**

2.1 Auswahl des Patientenkollektivs 18

2.2 Datenerhebung

2.2.1 Bestimmung der klinischen Aktivität der CED 18

2.2.2 Untersuchungen zur Abschätzung der Milzfunktion 21

2.2.3 Sonographische Untersuchungen 26

2.3 Auswertung 31

3. **ERGEBNISSE**

3.1 Allgemeine Angaben zum Patientenkollektiv 33

3.2 Auftreten von Howell-Jolly-Körperchen (HJB) im peripheren Blutausstrich 38

3.3 Die CED betreffende sonographische Befunde 39

3.4 Szintigraphische Befunde 41

3.4.1 Milzszintigraphie mit hitzealterierten ^{99m}Tc-markierten Erythrozyten 41
3.4.2 Kolloidszintigraphie 57
3.5 Korrelation der Befunde der verschiedenen Untersuchungsverfahren
3.5.1 Vergleich der Ergebnisse der Erythrozytenszintigraphie mit den Ergebnissen der Kolloidszintigraphie 61
3.5.2 Zusammenhang zwischen der Milzfunktion und der FKDS 65
3.5.3 Zusammenhang zwischen der Milzfunktion und dem Auftreten von Howell-Jolly-Körperchen (HJB) im peripheren Blutausstrich 74
3.5.4 Zusammenhang zwischen der Milzfunktion und der Milzgröße 77
3.5.5 Zusammenhang zwischen der Milzfunktion und der Krankheits-aktivität 78
3.5.6 Zusammenhang zwischen der Milzfunktion und dem Alter der Patienten 81
3.5.7 Zusammenhang zwischen der Milzfunktion und der Erkrankungs-dauer 82

4. **DISKUSSION**
4.1 Diskussion der Methoden
4.1.1 Howell-Jolly-Körperchen 83
4.1.2 Sonograpische Messung der Milzgröße und der Milzdurchblutung 84
4.1.3 Szintigraphiemethoden 85
4.2 Diskussion der Ergebnisse
4.2.1 Patientenkollektiv 91
4.2.2 Verläufe der Clearancekurven und Zuordnung der Patienten zu Funktionsgruppen 91
4.2.3 Häufigkeit von Hyposplenien im Patientenkollektiv 92
4.2.4 Korrelation der Blutclearancewerte zu verschiedenen Zeitpunkten 93
4.2.5 Vergleich der hintergrundkorrigierten mit der nicht hintergrund-korrigierten Auswertung der Milzszintigraphie 93
4.2.6 Korrelation der Milz-Leber-Ratios der Erythrozytenszinti-graphie zu verschiedenen Zeitpunkten 95

4.2.7 Vergleich der clearancebasierten Auswertung der Milzszintigraphie mit den Ergebnissen der computergestützten Auswertung der Szintigramme 95
4.2.8 Vergleich der Auswertung der Erythrozytenszintigraphie mit der computergestützten Auswertung der Kolloidszintigraphie 96
4.2.9 Zusammenhang zwischen der Milzfunktion und den Ergebnissen der FKDS 97
4.2.10 Zusammenhang zwischen der Milzfunktion und der Milzgröße 98
4.2.11 Zusammenhang zwischen der Milzfunktion und dem Auftreten von HJB im peripheren Blutausstrich 99
4.2.12 Zusammenhang zwischen der Milzfunktion und der Krankheitsaktivität 100
4.2.13 Zusammenhang zwischen der Milzfunktion und dem Alter der Patienten 101
4.2.14 Zusammenhang zwischen der Milzfunktion und der Erkrankungsdauer 101

5. ZUSAMMENFASSUNG 102

6. BILDANHANG 104

7. LITERATUR 109

8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS 118

9. TABELLENVERZEICHNIS 122

10. AKADEMISCHE LEHRER 124

11. DANKSAGUNG 125

1. Einleitung

Die Assoziation chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED) mit einer funktionellen Hypo- /Asplenie ist seit langem bekannt [Ryan et al. 1978] [Palmer et al. 1981]. Bei betroffenen Patienten besteht vor allem postoperativ ein erhöhtes Risiko ernste infektiöse Komplikationen zu entwickeln. Das Wissen um diese Problematik sollte dazu führen, routinemäßig vor operativen Eingriffen bei diesen Patienten die Funktion der Milz zu bestimmen. Durch rechtzeitiges Erkennen des Risikofaktors Hyposplenie könnte unter Umständen Gefahren für die betroffenen Patienten vorgebeugt werden.

Bisher sind die Verfahren der Wahl zum Nachweis einer Hyposplenie die Szintigraphiemethoden mit hitzealterierten, ^{99m}Tc-markierten Erythrozyten oder ^{99m}Tc-markierten Kolloidpartikeln. Darüber, welcher dieser beiden Methoden der Vorzug zu geben ist, wird allerdings nach wie vor kontrovers diskutiert.

Des weiteren können bei ausgeprägter Hyposplenie charakteristische Veränderungen im Blutausstrich, wie z.B. Howell-Jolly-Körperchen (HJB) nachgewiesen werden.

In den letzten Jahren wurde außerdem für hyposplenischen Patienten eine gehäufte Assoziation mit sonographisch verkleinerten Milzen, die in der Farbkodierten Duplexsonographie (FKDS) durch eine verminderte Durchblutung des Milzparenchyms auffielen, festgestellt [Görg u. Eichkorn 2002].

Diese Arbeit dient dem Vergleich der zur Milzfunktionsmessung anerkannten Szintigraphiemethoden miteinander sowie mit dem Auftreten von HJB. Des weiteren soll die Rolle der FKDS und sonographischen Größenbestimmung für die Bewertung der Milzfunktion weiter geklärt werden.

1.1 Definition funktioneller Hypo- / Asplenie

Als funktionelle Asplenie bezeichnet man den Verlust der Milzfunktion bei morphologisch nachweisbarem Organ. Laut Spencer et al. müssen folgende Kriterien für ihren Nachweis erfüllt sein:

1. Die Milz ist nachweisbar mittels Palpation, Sonographie oder Szintigraphie.
2. Das für die Szintigraphie verwendete Radiokolloid muß sich zuvor nachweislich in mindestens zwei funktionsfähigen Milzen angereichert haben.
3. Es muß ein für eine Hyposplenie charakteristischer hämatologischer Befund vorliegen, wie zum Beispiel Howell-Jolly-Körperchen im peripheren Blutausstrich [Spencer et al. 1970].

Bei einer Hyposplenie handelt es sich nicht um einen völligen Funktionsverlust, sondern um eine Einschränkung der Milzfunktion. Eine Hyposplenie kann assoziiert mit verschiedenen Erkrankungen, unter anderem mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen vorkommen. Weitere Erkrankungen, in deren Rahmen Hyposplenien auftreten können:

Tab. 1: Mögliche Erkrankungen, die mit einer Asplenie/ Hyposplenie assoziiert sind. [Görg u. Eichkorn 2002].

Erkrankung	Häufige Assoziation	Seltenere Assoziation
Kongenital		Milzagenesie (MA) MA + Herzvitien
Gastrointestinal	Einheimische Sprue Colitis ulcerosa	Morbus Crohn Morbus Whipple Intestinale Lymphangiektasie Kollagene Colitis
Lebererkrankungen	Zirrhose ± portale Hypertension	Akuter Alkoholismus
Hämatologisch	Homozygote Sichelzellanämie	Hämoglobinopathien Primäre Thrombozythämie Fanconi- Syndrom Maligne Histiozytose
Immunologisch	Vaskulitis mit Infarkt Lupus erythematodes Knochenmarkstransplantation mit Graft-vs.-Host- Erkrankung	Rheumatische Arthritis Sjögren-Syndrom M. Basedow
Infiltrativ	Thorotrastose	Amyloidose Sarkoidose CLL
Vaskulär		Embolischer Milzinfarkt Stieldrehung Milzvenenthrombose Sepsis mit Verbrauchskoagulopathie

Verschiedenes	Milzbestrahlung	HIV-Infektion Thyreotoxikose Totale parenterale Ernährung Hochdosis-Steroid-Therapie

1.2 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa stellen die beiden klinisch-histologisch definierten Hauptformen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen dar [Kornbluth et al. 1993] [Jewell 1993]. Beide Erkrankungen sind durch ein gesteigertes lymphozytäres, plasmazelluläres und granulozytäres Infiltrat der Darmschleimhaut gekennzeichnet und sprechen auf eine immunsuppressive Therapie an. Im Gegensatz zu infektiösen Darmerkrankungen nehmen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa einen chronisch aktiven oder chronisch rezidivierenden Verlauf und sind per definitionem nicht durch einen der bekannten Erreger verursacht.

Als Ausdruck des systemisch-immunologischen Charakters beider vom Darm ausgehenden Erkrankungen, treten bei den CED zusätzlich zu den entzündlichen Veränderungen im Gastrointestinaltrakt häufig extraintestinale Manifestationen auf. Neben Veränderungen der Haut, Spondylarthritiden, Beteiligung der Augen oder Gallenwege, kommt es vor allem bei schwerwiegenden und langwierigen Verläufen zu einer Funktionseinbuße der Milz. Diese kann unterschiedlich schwer ausgeprägt sein, wobei funktionelle Hyposplenien bis Asplenien beschrieben wurden [Görg et al. 2003] [Diedrich et al. 2003] [Muller et al. 1993] [Muller u. Toghill 1995] [Pereira et al. 1987] [Palmer et al. 1981] [Ryan 1974] [Ryan et al. 1978] [Ryan et al. 1991] [Corazza u. Gasbarrini 1983] [Doll et al. 1987] [Eichner 1979] [Foster et al. 1982]

Die Ätiologie der CED ist weiterhin unklar, weswegen eine kausale Therapie bisher nicht möglich ist. [Görg et al. 2003]

Allgemein kann heute als gesichert gelten, dass genetische, endogene und Umwelteinflüsse an der Pathogenese der CED beteiligt sind und dass die chronische Entzündung durch eine fehlregulierte und pathologisch gesteigerte Immunreaktion vermittelt wird.

Das intestinale Immunsystem wird durch das jederzeit mögliche Eintreten pathogener oder toxischer Substanzen in das Darmlumen und die gleichzeitig erfolgende permanente Auseinandersetzung mit einer Vielzahl harmloser Antigene der Nahrung und der normalen Darmflora vor besondere Probleme gestellt [Duchmann et al. 1997] [Kelsall u. Strober 1995]. Das B-Zellsystem des Darmes hat sich daher an die

Notwendigkeit angepaßt, eine protektive Immunantwort ohne ausgeprägte Entzündungsreaktion auszubilden. Es produziert vorwiegend neutralisierende, nicht entzündungsvermittelnde Antikörper.

Im Gegensatz zur Immunreaktion gegen Krankheitserreger erfordert der permanente Kontakt mit harmlosen luminalen Substanzen die Anwesenheit immunregulatorischer Mechanismen, welche kontinuierlich eine überschießende Immunantwort und Entzündungsreaktion mit nachfolgender unnötiger Gewebeläsion vermeiden. Eine Störung dieser Regulationsmechanismen scheint der Entstehung einer CED zugrunde zu liegen.

In welcher Weise diese Veränderungen mit dem Auftreten eines Funktionsverlustes der Milz in Verbindung zu bringen sind, bleibt noch zu klären.

1.3 Häufigkeit funktioneller Hypo-/ Asplenie bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn

Eine Assoziation chronisch entzündlicher Darmerkrankungen mit funktioneller Hyposplenie gilt heute als gesichert [Görg u. Eichkorn 2002].

Die Inzidenz einer funktionellen Hyposplenie ist bei Colitis ulcerosa größer als bei Morbus Crohn, wobei die Aussagen verschiedener Studien zur Häufigkeit der Assoziation variieren [Ryan et al. 1978] [Palmer et al. 1981] [Muller et al. 1993].

In einer 1978 von Ryan et al. durchgeführten Studie lag die Hyposplenie-Inzidenz für Patienten mit Colitis ulcerosa bei 37,14% [Ryan et al. 1978]. Palmer et al. errechneten für ihr Patientenkollektiv 1981 eine Inzidenz von 29% [Palmer et al. 1981]. In einer späteren Studie von Muller et al. 1993 erscheint diese mit 20,69% niedriger [Muller et al. 1993]. Grund dafür könnte eine suffizientere medikamentöse und chirurgische Therapie der CED sein [Muller u. Toghill 1995].

Die Assoziation eines Morbus Crohn mit einer Hyposplenie scheint den meisten Literaturangaben zufolge seltener zu sein und ist weniger gut belegt. Ryan et al. berichten 1978 über eine Häufigkeit von 5% [Ryan et al. 1978]. Palmer et al. konnten 1981 bei insgesamt 11 von 42 Patienten (26,19%) mit Morbus Crohn eine Hyposplenie nachweisen [Palmer et al. 1981]. In der Studie von Muller et al. 1993 lag die Inzidenz einer Hyposplenie für Patienten mit Morbus Crohn bei 9,52% [Muller et al. 1993]. Ryan et al. ermittelten in einer 1991 veröffentlichten Studie eine für beide Krankheitsentitäten gleich hohe Inzidenz von 36,36% [Ryan et al. 1991].

Bei Colitis ulcerosa wird die Entwicklung einer Hyposplenie besonders häufig bei Patienten mit ausgeprägtem Befall des Colons gefunden, sowohl während eines akuten Schubes, als auch bei chronisch persistierender entzündlicher Aktivität [Ryan et al. 1978] [Muller et al. 1993]. Der Grad der Hyposplenie verläuft parallel zum Ausmaß der Krankheitsaktivität [Ryan et al. 1978]. Sie kann sich bei Abnahme der entzündlichen Aktivität, bei suffizienter medikamentöser Therapie oder nach Colektomie verbessern [Ryan et al. 1978] [Palmer et al. 1981] [Muller u. Toghill 1995]. Die Beziehung der Milzfunktion zur entzündlichen Aktivität tritt bei Colitis ulcerosa sehr viel deutlicher in Erscheinung als bei Morbus Crohn [Muller u. Toghill 1995]. Auch hier scheint eine Hyposplenie am häufigsten bei entzündlichem Colonbefall aufzutreten [Palmer et al. 1981] [Muller u. Toghill 1995]. Die Erfahrungen bezüglich eines parallelen Verlaufes zwischen Milzfunktion und entzündlicher Aktivität sind bei Morbus Crohn begrenzt, aber auch hier wurde eine Verbesserung der Hyposplenie bei einem Patienten nach Colektomie von Palmer et al. beschrieben [Palmer et al. 1981].
Die Ätiologie des Milzfunktionsverlustes bei entzündlichen Darmerkrankungen ist weiterhin unklar. Autoimmunprozesse werden vermutet [Görg u. Eichkorn 2002], wie z.B. die vermehrte Bildung von Immunkomplexen.

1.4 Probleme durch Hypo-/ Asplenie

Die Milz ist das größte lymphatische Organ des menschlichen Körpers. Als solches hat sie verschiedene immunologische Funktionen. Dazu zählen unter anderem

- die Produktion von Opsoninen wie IgM, Tuftsin und Properdin
- die Entfernung von im Blut zirkulierenden Mikroorganismen
- die Bildung von Lymphozyten und Antikörpern
- die Aufnahme von Immunkomplexen aus dem Blut
- die Entfernung gealterter Blutzellen sowie die Entkernung erythrozytärer Vorläuferzellen.

Eine Hyposplenie führt folglich zu einer Beeinträchtigung des Immunsystems in vielerlei Hinsicht. Zum einen ist bei einer splenischen Funktionsstörung die Filterfunktion der Milz für im Blut zirkulierende Bakterien beeinträchtigt, zum anderen auch die Funktion des RES im Allgemeinen. Die Einschränkung der RES-Funktion beruht laut Foster auf einer verringerten Bildung der Opsonine IgM, Tuftsin und Properdin in der Milz. Erniedrigte Spiegel an Opsoninen könnten der Grund dafür sein,

dass neben dem RES der Milz auch Kupffersternzellen und Alveolarmakrophagen bei Hyposplenie von Funktionseinschränkungen betroffen sind [Foster et al. 1987].
Zusätzlich ist bei einer Hyposplenie die primäre Antikörperantwort unterdrückt und die sekundäre durch einen beeinträchtigten Switch von IgM zu IgG eingeschränkt [Foster et al. 1987]. Bei einer Asplenie existiert außerdem ein B-Zell-Defekt, der durch eine Limitierung der Weiterentwicklung von B-Zellen zu antikörperproduzierenden Plasmazellen charakterisiert ist [Foster et al. 1987].
Aufgrund dieser eingeschränkten Funktion des Immunsystems besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für ernste Infektionen bis hin zur Entwicklung fulminanter Septitiden („overwhelming post splenectomy infection“ = OPSI) mit Disseminierter Intravasaler Gerinnung. Als Erreger sind vor allem bekapselte Bakterien, wie Streptococcus pneumoniae und Haemophilus influenzae von Bedeutung, daneben kommen aber auch andere Bakterien sowie intraerythrozytäre Parasiten, wie Plasmodium falciparum oder Baberia microti als Erreger in Betracht [Lutwick 2002]. Obwohl Neisseria meningitidis - Spezies zuvor allgemein zu den möglichen Erregern einer OPSI gezählt wurden, vertritt Lutwick die Theorie, dass Meningokokkenerkrankungen bei Hyposplenie weder häufiger auftreten als bei Normosplenie, noch schwerere Verläufe aufweisen [Lutwick 2002].
Für Personen mit CED ist die Entwicklung einer Hyposplenie von besonderer prognostischer Relevanz, da diese neben dem allgemein erhöhten Risiko für schwere Infektionen, vor allem auch mit einer Prädisposition für postoperative infektiöse Komplikationen einher geht [Muller u. Toghill 1995] [Ryan et al. 1978].
Der Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer funktionellen Hyposplenie und schwerwiegenden (postoperativen) infektiösen Komplikationen ist durch Studien belegt. Auch bei Patienten mit CED gibt es Hinweise für ein gehäuftes Auftreten einer Postkolektomie-Sepsis mit Schockzuständen und Disseminierter Intravasaler Gerinnung bei Hyposplenie [Ryan et al. 1978] [Palmer et al. 1981].

1.5 Therapeutische Möglichkeiten und Prävention von Infektionen bei einer Hypo- / Asplenie

Da die Ursachen einer funktionellen Asplenie bei CED nicht geklärt sind, ist eine kausale Therapie nicht möglich.
Durch Kenntnis des für fulminante Infektionen bei Hyposplenie charakteristischen Erregerspektrums ist dennoch eine Prävention möglich. Durch Impfungen gegen

Pneumokokken und Hämophilus influenzae kann das Infektionsrisiko für diese Problemkeime verringert werden, weswegen diese Impfungen bei Hypo-/Asplenie empfohlen werden [Brigden 2001]. Trotzdem wird ihr Nutzen kontrovers diskutiert [Görg u. Eichkorn 2002], weil die Effizienz dieser Impfungen bei hyposplenischen Patienten letztlich nicht geklärt ist [Lutwick 2002]. Eine Impfung gegen Meningokokken ist laut Lutwick nur bei Epidemien sinnvoll, während zu einer jährlichen Impfung gegen Influenza angeraten wird.

Zum anderen wird nach Splenektomie zu einer gegen die bedeutendsten Erreger wirksamen Antibiotikaprophylaxe geraten [Brigden 2001]. Im Allgemeinen wird für Kinder (nach Splenektomie) eine mindestens zweijährige Antibiotikaprophylaxe mit Amoxycillin und Clavulansäure empfohlen [Görg u. Eichkorn 2002]. Hinreichende Daten aus kontrollierten klinischen Studien zur antibiotischen Prophylaxe bei Erwachsenen sind nicht verfügbar [Lutwick 2002]. Allerdings sollten alle betroffenen Patienten ausführlich über ihr erhöhtes Risiko für fulminant verlaufende Infektionen unterrichtet und mit „standby“ Antibiotika ausgerüstet werden, die bei ersten Anzeichen einer Infektion eingenommen werden sollten [Brigden 2001]. Als Vorsichtsmaßnahmen sollten diese Personen zusätzlich immer einem Risikoausweis, ihren Impfpaß und einen Behandlungsplan für Notfallsituationen mit sich führen [Lutwick 2002].

Da es Hinweise gibt, nach denen eine funktionelle Hyposplenie bei suffizienter Therapie der CED reversibel sein kann [Muller u. Toghill 1995] [Palmer et al. 1981] [Ryan et al. 1978], ist bei betroffenen Patienten eine optimale medikamentöse Einstellung, bzw. chirurgische Therapie der CED zu fordern.

1.6 Methoden zur Quantifizierung der Milzfunktion

1.6.1 Szintigraphiemethoden:

Aufgrund der Komplexität der Milzfunktion, gibt es bisher keine Untersuchung zur Bestimmung ihrer Gesamtfunktion, welche die einzelnen Teilaspekte berücksichtigt. Man hat sich deswegen darauf geeinigt, stellvertretend bestimmte Parameter zu untersuchen [Armas 1985], aus welchen man Rückschlüsse auf die generelle Funktion der Milz zieht. Die bisher sensitivste Methode zur Erkennung einer Hyposplenie stellt die szintigraphische Bestimmung der Clearance radioaktiv markierter, hitzealterierter Erythrozyten dar [Armas 1985]. Außerdem geht man im Allgemeinen davon aus, dass

von der szintigraphisch ermittelten splenischen Phagozytoserate 99mTc-markierter Kolloidpartikel Rückschlüsse auf die Milzfunktion möglich sind.
Diese Kolloidszintigraphie ist wegen ihrer Verfügbarkeit und Einfachheit bisher häufig die Methode der Wahl zur Darstellung der Milzfunktion [Armas 1985]. Sie erlaubt Aussagen über die RES-Funktion von Leber, Milz und Knochenmark [Kao et al. 2001].
Eine selektive Beurteilung der Milz dagegen ist durch eine Szintigraphie mit ^{99m}Tc–markierten, hitzegeschädigten Erythrozyten möglich. Bei diesem Verfahren handelt es sich um eine Darstellung der Eliminationsfunktion der Milz für geschädigte Erythrozyten. Folglich ist es eine von der Leberfunktion unabhängige, milzspezifische Untersuchung. Sie läßt neben Aussagen über die Organgröße und Funktion auch eine Lokalisation und Erkennung fokaler Defekte der Milz zu [Armas 1985] [Kao et al. 2001]. Die Erythrozytenszintigraphie ist verglichen mit der Kolloidszintigraphie eine sensitivere Methode zur Erfassung einer Hyposplenie [Armas 1985]. Dass sie aber in ihrer bisher üblichen Durchführung zeitaufwendiger und kostenintensiver als die Kolloidszintigraphie ist, beschränkt ihre Einsetzbarkeit im klinischen Alltag. Armas sieht deswegen ihren größten Nutzen in der Bestätigung bzw. dem Ausschluß von im Radiokolloid-Scan aufgefallenen Defekten, in der Suche nach kleinen Ansammlungen splenischen Gewebes sowie in der Untersuchung von Patienten, bei welchen primär Funktionsstörungen vermutet werden.

1.6.2 Howell-Jolly-Körperchen:

Als Hinweis auf das Vorliegen einer Hyposplenie gilt auch der Nachweis intraerythrozytärer Einschlußkörperchen (Howell-Jolly-Körperchen), welche Zeichen einer verringerten Blutmauserung in der Milz sein können [Corazza et al. 1990] [Görg u. Eichkorn 2002]. Bei Howell-Jolly-Körperchen (HJB) handelt es sich um intraerythrozytär gelegene Reste des ehemaligen Zellkerns. Sie imponieren im Lichtmikroskop als kleine, dichte, basophile cytoplasmatische Granula. Sie treten im peripheren Blutausstrich meist nur bei stark eingeschränkter Milzfunktion auf [Ryan et al. 1978].
Diese Methode ist nicht sensitiv genug, um eine geringgradige Hyposplenie zu diagnostizieren [Muller u. Toghill 1995]. Corazza postuliert allerdings, dass mit ihrer Hilfe wahrscheinlich der Grad einer Hyposplenie identifiziert werden, bei dem ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines OPSI besteht [Corazza et al. 1990].

1.6.3 Darstellung von vakuolären Einschlüssen an der Zelloberfläche von Erythrozyten

Mit Hilfe der Phasenkontrastmikroskopie können bei Hypo-/ Asplenie gehäuft Zellmembranunregelmäßigkeiten der Erythrozyten nachgewiesen werden. Bei diesen als Grübchen in der Membran imponierenden Strukturen handelt es sich um vakuoläre Einschlüsse an der Zelloberfläche. Ein Vorkommen bei mehr als 4% der Erythrozyten spricht für eine Hyposplenie. Aus einer Studie von Corazza et al. 1981 geht hervor, dass der prozentuale Anteil betroffener Erythrozyten signifikant korreliert mit den Ergebnissen der milzspezifischen Szintigraphie mit hitzealterierten Erythrozyten [Corazza et al. 1981].

Nach Corazza et al. 1990 weist das Auftreten dieser Zellmembraneinschlüsse und HJB eine gute Korrelation auf. Allerdings ist ihr Nachweis sensitiver als der von HJB zur Detektion einer leichteren Form der Hyposplenie [Corazza et al. 1990].

1.7 Rolle der Farbkodierten Duplexsonographie und Sonographie bei der Einschätzung der Milzfunktion

Sonographisch können im B-Bild neben Größenveränderungen der Milz akzessorische Milzen, fokale Raumforderungen, Hämangiome, Milzinfarkte, Milzverletzungen und granulomatöse Kalzifizierungen identifiziert werden [Andrews 2000]. Eine gehäufte Vergesellschaftung von Hyposplenien mit Milzverkleinerungen ist bekannt und wird als Milzatrophie interpretiert. Allerdings kann die Milz im Rahmen einer akut auftretenden Hyposplenie auch vergrößert sein [Corazza u. Gasbarrini 1983]. Aus diesem Grund kann aus der sonographisch bestimmten Milzgröße keine sichere Schlußfolgerung auf die Milfunktion gezogen werden. In einer 2003 veröffentlichten Studie an 24 hyposplenischen Patienten wurde eine Assoziation von Milzverkleinerung und Hyposplenie bei 83% der Patienten festgestellt [Görg et al. 2003]. Zusätzlich fiel bei 88% der Patienten eine fehlende Vaskularisierung des Milzparenchyms auf. Dieses führte zu der Annahme, dass eine fehlende oder reduzierte Vaskularisation des Parenchyms, insbesondere in Kombination mit einer im B-Bild auffälligen Parenchymstruktur und verringerten Organgröße, ein Hinweis für das Vorliegen einer funktionellen Hypo-/Asplenie sein kann [Görg et al. 2003] [Wollenberg et al. 2001] [Görg et al. 1994]. Unterstützt wurde diese Vermutung auch durch einen Fallbericht, bei

dem eine Hyposplenie durch fehlende intraparenchymatöse Flußprofile bei einer Milzverkleinerung aufgefallen war [Diedrich et al. 2003].
Da die FKDS kombiniert mit einer sonographischen Größenbestimmung der Milz ein nicht invasives, weniger zeitaufwendiges Verfahren als eine Szintigraphie darstellt, ist es von großem Interesse, den Wert dieser Untersuchung in der Diagnostik einer Hyposplenie zu klären.
Zur Bestimmung der Spezifität und Sensitivität dieser Untersuchungsmethode sind allerdings noch weitere Studien notwendig.

1.8 Zielsetzung dieser Studie

Die Frage, welcher der beiden genannten Szintigraphiemethoden unter Berücksichtigung der Aussagekraft sowie der Praktikabilität (Dauer, Aufwand) zur Bestimmung der Milzfunktion primär der Vorzug gegeben werden sollte, wird kontrovers diskutiert. Größere Studien, in welchen beide Untersuchungen an denselben Patienten durchgeführt wurden, um die Ergebnisse dieser beiden Verfahren systematisch miteinander zu vergleichen existieren bisher nicht. Aus diesem Grund wurden in dieser Studie beide Methoden nacheinander durchgeführt und ihre Ergebnisse jeweils zueinander in Beziehung gesetzt. Wobei als Maßstab für die Funktion der Milz die Befunde der sensitiveren milzspezifischen Szintigraphie mit hitzegeschädigten, 99mTc-markierten Erythrozyten verwendet wurden [Armas 1985]. Für diese Szintigraphie wurde zusätzlich der Fragestellung nachgegangen, ob eine zeitliche Verkürzung dieser zeitaufwendigen Untersuchung reliable Ergebnisse liefert.
Des weiteren wurden die mittels beiden szintigraphischen Verfahren erhobenen Befunde jeweils dem Auftreten von Howell-Jolly-Körperchen im peripheren Blutausstrich gegenüber gestellt.
Da die FKDS kombiniert mit einer sonographischen Größenbestimmung der Milz ein nicht invasives, weniger zeitaufwendiges Verfahren als eine Szintigraphie darstellt, war außerdem von großem Interesse, den Wert dieser Untersuchung in der Diagnostik einer Hyposplenie zu klären. Dieses geschah ebenfalls, indem die Befunde der Ultraschalluntersuchungen zu den Ergebnissen der szintigraphischen Verfahren in Beziehung gesetzt wurden.

2. Patienten und Methoden

2.1 Auswahl des Patientenkollektivs

Die Erhebung der Daten erfolgte in dem Zeitraum zwischen Juli 2002 und März 2003. Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie war das Vorliegen einer gesicherten CED. Insgesamt wurden 35 Patienten in diese Studie aufgenommen.

Einschlußkriterien: Patienten, die im Rahmen der Behandlung einer CED im Labor der Ultraschalldiagnostik vorgestellt wurden

Ausschlußkriterien:
1) fehlende Patienteneinwilligung
2) schlechter klinischer Zustand, der weitere diagnostische Maßnahmen verbot
3) Alter unter vollendetem 18.Lebensjahr
4) Schwangerschaft

2.2 Datenerhebung

2.2.1 Bestimmung der klinischen Aktivität der CED

In Anlehnung an die gängigen Aktivitätsindizes für CED, „Crohn`s disease activity index“ (CDAI) für M. Crohn, „Truelove-Index“ und „Rachmilewitz-Index“ für Colitis ulcerosa, wurde eine Unterteilung in 4 klinische Schweregrade erarbeitet (s. Tab.2). Diese Unterteilung wurde sowohl zur Beurteilung der Krankheitsaktivität am Tag der Teilnahme an der Studie, als auch zur Verlaufsbeurteilung der Krankheitsaktivität verwendet.

In die Bewertung gingen folgende Befunde mit ein: der körperliche Untersuchungsbefund, Angaben des Patienten zu körperlichen Beschwerden, abdominellen Schmerzen und Diarrhoen, Laborbefunde (Hb, Blutbild, Entzündungsparameter) sowie Befunde der abdominellen Sonographie.

Tab. 2: Kriterien zur Einteilung der Krankheitsaktivität in Schweregrade

Einteilung der Krankheitsaktivität in Schweregrade

0 keine Krankheitsaktivität erkennbar

- Klinik, Laborparameter, Sonographie: keine pathologischen Befunde

1 geringe Krankheitsaktivität

- Leichte klinische Krankheitszeichen: Stuhlfrequenz 3-4/d oder blutig tingierter Stuhl bei normaler Frequenz (1-2/d) intermittierende, leichte Schmerzen, leichter Druckschmerz im Unterbauch
- Leicht entzündlich veränderte Laborparameter: CRP < 15mg/l (norm. < 5 mg/l) Leukozyten < 12 k/µl (norm. 4.3 – 10 k/µl) Thrombozyten < 400 k/µl (norm. 150 – 350 k/µl) Hb bei Frauen: > 110 g/l (norm. 120 – 160 g/l) Hb bei Männern: > 130 g/l (norm. 140 – 180 g/l)
- Abdominelle Sonographie: Betonung der Darmwand

2 mäßige Krankheitsaktivität

- Mäßige klinische Krankheitszeichen: Diarrhoen 5-8/d, bei Colitis ulcerosa: blutige Diarrhoen; permanente oder rezidivierende abdominelle Schmerzen, deutlicher abdomineller Druckschmerz
- mäßig entzündlich veränderte Laborparameter: CRP 15 – 30mg/l Leukozyten 12 – 15 k/µl Thrombozyten 400 – 500 k/µl Hb bei Frauen: 90 - 110 g/l Hb bei Männern: 105 - 130 g/l
- Abdominelle Sonographie: Verdickung der Darmwand

➔ Anamnestisch typisches Beschwerdebild + mindestens 1 objektivierbarer pathologischer Befund

3 starke Krankheitsaktivität

- Ausgeprägte klinische Krankheitszeichen: Diarrhoen > 8/d, bei Colitis ulcerosa: blutige Diarrhoen; stark reduzierter Allgemeinzustand, starke Spontanschmerzen, starker abdomineller Druckschmerz, Abwehrspannung, Fieber
- stark entzündlich veränderte Laborparameter: CRP > 30mg/l Leukozyten > 15 k/µl Thrombozyten > 500 k/µl Hb bei Frauen: < 90 g/l Hb bei Männern: < 105 g/l
- Abdominelle Sonographie: ausgeprägte Wandverdickung, Konglomerattumor, Auftreten von Komplikationen

Informationen zum Krankheitsverlauf wurden mit Hilfe eines Fragebogens erhoben. Neben den allgemeinen Fragen zu Alter, Geschlecht, Krankheitsentität, Erkrankungsdauer, Größe und Gewicht der Patienten, beinhaltete der Bogen Fragen zu den Ergebnissen sonographischer, radiologischer und endoskopischer Untersuchungsverfahren sowie der medikamentösen und chirurgischen Therapie. Zusätzlich wurden Patienten zu extraintestinalen Manifestationsformen der CED, Begleiterkrankungen und ihrer Familienanamnese befragt. Zum Teil konnten die Fragen durch die Patienten anamnestisch vor Ort beantwortetet werden. Ergänzend zu ihren Angaben wurden detaillierte Informationen über die Krankheitsgeschichte der letzten zwei Jahre vor Teilnahme an der Studie durch Recherche in den Patientenakten gewonnen.

Neben dieser generellen Einschätzung der entzündlichen Aktivität der CED wurde die Häufigkeit der Krankheitsschübe während des vorangegangen Jahres als zusätzliches Maß für die Krankheitsaktivität auch separat bewertet. Auch hier wurde wiederum eine Einteilung in vier Schweregrade unternommen:

0	keine Schübe im letzten Jahr
1	1-2 Schübe
2	>2 Schübe
3	dauerhafte starke Aktivität

2.2.2 Untersuchungen zur Abschätzung der Milzfunktion

Als Standard für die Funktion der Milz wurden die Befunde der milzspezifischen Szintigraphie mit hitzegeschädigten, ^{99m}Tc-markierten Erythrozyten verwendet.

2.2.2.1 nuklearmedizinische Untersuchungen

Szintigraphisch können die meisten Funktionen der Milz nicht separat bestimmt werden.
Deswegen beschränkt man sich generell auf die Untersuchung bestimmter Parameter als Indikator der Gesamtfunktion [Armas 1985]. Zu diesem Zweck ist entweder eine Bewertung der splenischen Filtrationsfunktion, meßbar durch die Blutclearance und den Milzuptake von radioaktiv markierten hitzealterierten Erythrozyten, oder eine Bestimmung der splenischen RES-Funktion mittels radioaktiv markiertem Kolloid gebräuchlich.

2.2.2.1.1 Leber – Milzszintigraphie mit ^{99m}Tc-Zinnkolloid

Der Applikation von 1 mCi Zinnkolloid der Firma Nycomed Amersham Buchler, Braunschweig folgten planare Sequenzaufnahmen in anteriorer Ansicht über 10 Minuten (1 Bild/min) mittels der Gammakamera Diacam, Siemens, Hofman Estates, IL, USA, Niedrigenergie-Parallellochkollimator. Im Anschluß daran erfolgten 20 Minuten nach der Applikation jeweils eine statische Aufnahme von anterior und posterior (à 100 kcts).
Die Szintigramme wurden visuell ausgewertet und die Milzfunktion wurde anhand der Aktivitätsanreicherung in der Milz im Vergleich zur Leber in 4 Gruppen eingeteilt, wobei

0 regelrechte Darstellung der Milz im Vergleich zur Leber
1 gering verminderte Anreicherung in der Milz
2 schwache Darstellung der Milz im Vergleich zur Leber
3 keine Darstellung der Milz

bedeutete.
Zusätzlich wurden die szintigraphischen Aufnahmen computergestützt ausgewertet.

Der Milz- und Leberuptake sowie die Hintergrundaktivität wurden nach der Region of Interest (ROI) – Methode bestimmt. Dazu wurde jeweils über den Bereichen der maximalen Aktivitätsanreicherung von Leber und Milz ein 9 Pixel großes Feld definiert, die ROI (s. Abb. 1). In diesen Regionen wurden über einen Zeitraum von 9 Minuten nach Injektion die Anzahl der aufgezeichneten radioaktiven Zerfälle (counts/sec) gemessen und in Form von Zeitaktivitätskurven dargestellt. Auch im Bereich des mittleren Abdomens kaudal von Leber und Milz wurden Regionen derselben Größe definiert über welchen entsprechend der Uptake bestimmt wurde. Um die über Leber und Milz gemessenen Werte unabhängig von der Hintergrundaktivität betrachten zu können, wurden von ihnen jeweils die über dem Abdomen gemessene Uptakeraten abgezogen. Auf diese Weise wurden die Szintigramme mit und ohne Hintergrundkorrektur ausgewertet.

Aus den diesen Aktivitätskurven entnommenen Werten wurde einerseits das Verhältnis von Milz- zu Leberuptake als Ratios (Quotienten) zu den Zeitpunkten 1, 2, 5 und 9 Minuten errechnet, andererseits die Steigung der Kurven während der ersten zwei Minuten nach Applikation.

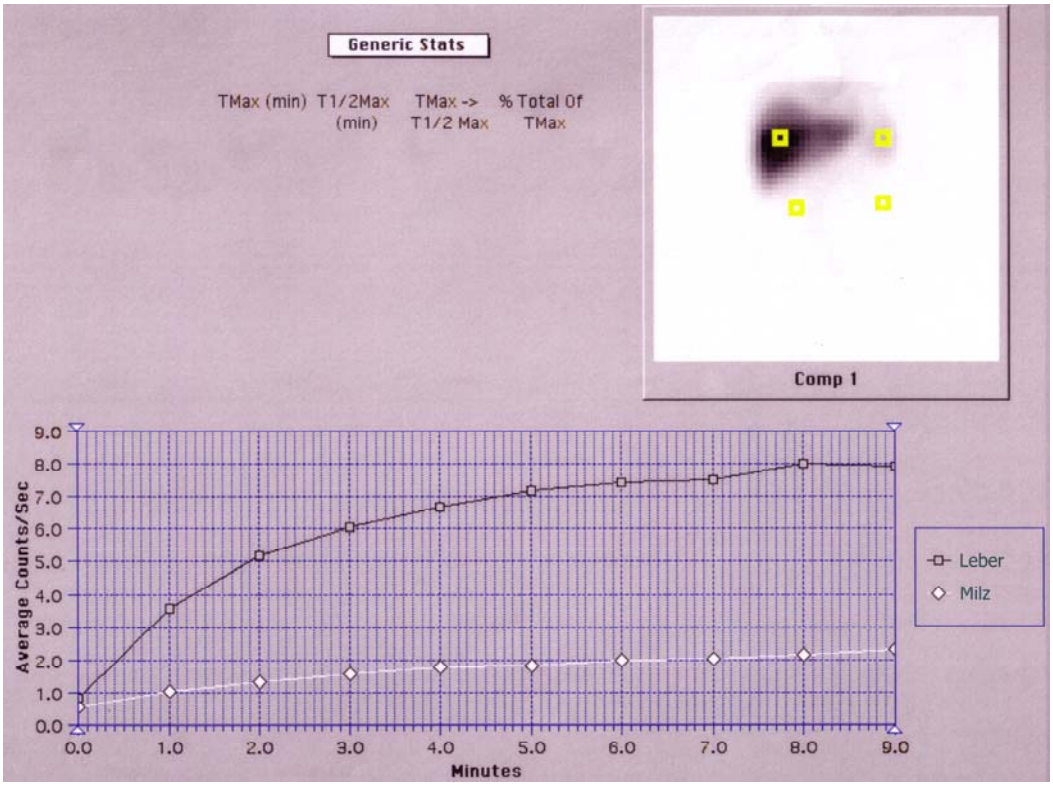

Abb. 1: Aktivitätsverlaufskurven der Kolloidszintigraphie nach der ROI - Methode

2.2.2.1.2 Milzszintigraphie mit hitzealterierten ^{99m}Tc-markierten Erythrozyten

Das zur Bindung der ^{99m}Tc-Moleküle an die Erythrozyten notwendige Sn-Agens (Zinn-Fluorid) der Firma Nycomed Amersham Buchler, Braunschweig wurde in 6ml NaCl gelöst. Davon wurden den Patienten jeweils 3ml injiziert. 20 Minuten danach erfolgte die Entnahme von 20ml Blut über eine periphere Venenverweilkanüle in eine 20ml-Spritze mit 0,5ml Liquemin 5000 zur Antikoagulation. Dieses Blut wurde in ein Falconröhrchen umgefüllt. Nach 15-minütigem Erhitzen in einem 50°C warmen Wasserbad wurden 30 mCi ^{99m}Tc in 1ml Lösung hinzugefügt. Nach weiteren 30 Minuten Inkubationszeit bei Raumtemperatur wurde zunächst der Überstand abpipettiert. Daraufhin wurden die markierten Erythrozyten in eine 20ml-Spritze aufgezogen und mit NaCl-Lösung 0,9% auf ein Volumen von 20ml aufgefüllt. Die Aktivität dieser Blutprobe wurde in einem Natrium-Jodid-Szintillator (PTW-Curiementor E) bestimmt.

Vor Applikation wurden der Spritze 100µl Blut entnommen, deren Aktivität für die Clearanceberechnung erneut, in einem Gamma Scintillation Counter der Cobra II-Serie der Firma Packard Instrument Company, Downers Grove, gemessen wurde. Danach erfolgte die Applikation der hitzedenaturierten, markierten Blutprobe über eine Venenverweilkanüle in eine periphere Vene. Zur Bestimmung der in der Spritze verbliebenen Aktivität wurde diese nach der Applikation rückgemessen.

Über 45 Minuten post injectionem wurden Sequenzaufnahmen (30s-Bilder) aufgezeichnet mit der Gammakamera Diacam, Siemens, Hofman Estates, IL, USA, Niedrigenergie-Parallellochkollimator.

Parallel hierzu fanden nach 3, 10, 20, 30 und 45 Minuten p.i. Blutentnahmen statt zur Bestimmung der Blutclearance für Erythrozyten.

Nach 45 Minuten schloss die Aufnahme eines statischen Bildes von anterior (400 000 counts) die Untersuchung ab.

Im Anschluß an die Szintigraphie wurde die Aktivität der zur Clearanceberechnung entnommenen Blutproben bestimmt. Die Berechnung und Auswertung der Clearancekurven erfolgte mittels Microsoft Excel.

Analog zur Auswertung der Szintigramme der Kolloidszintigraphie wurden diese Szintigramme visuell ausgewertet, wobei

0 regelrechte stärkere Darstellung der Milz im Vergleich zur Leber

1 gering verminderte Anreicherung in der Milz

2 schwache Darstellung der Milz im Vergleich zur Leber

3 keine Darstellung der Milz

bedeutete.

Auch die computergestützte Auswertung der szintigraphischen Aufnahmen erfolgte analog zur Auswertung der Kolloidszintigramme.

Es wurden wiederum Milzuptake, Leberuptake sowie die Hintergrundaktivität nach der Region of Interest (ROI) – Methode bestimmt und Aktivitätskurven über den ROIs der Milz und Leber errechnet.

Hieraus wurden wie oben beschrieben Leber-Milz-Ratios und Milz-Leber-Ratios nach 1, 2, 5, 9, 10 und 45 Minuten berechnet sowie die Steigungen der Aktivitätskurven während der ersten und zweiten Minute nach Applikation.

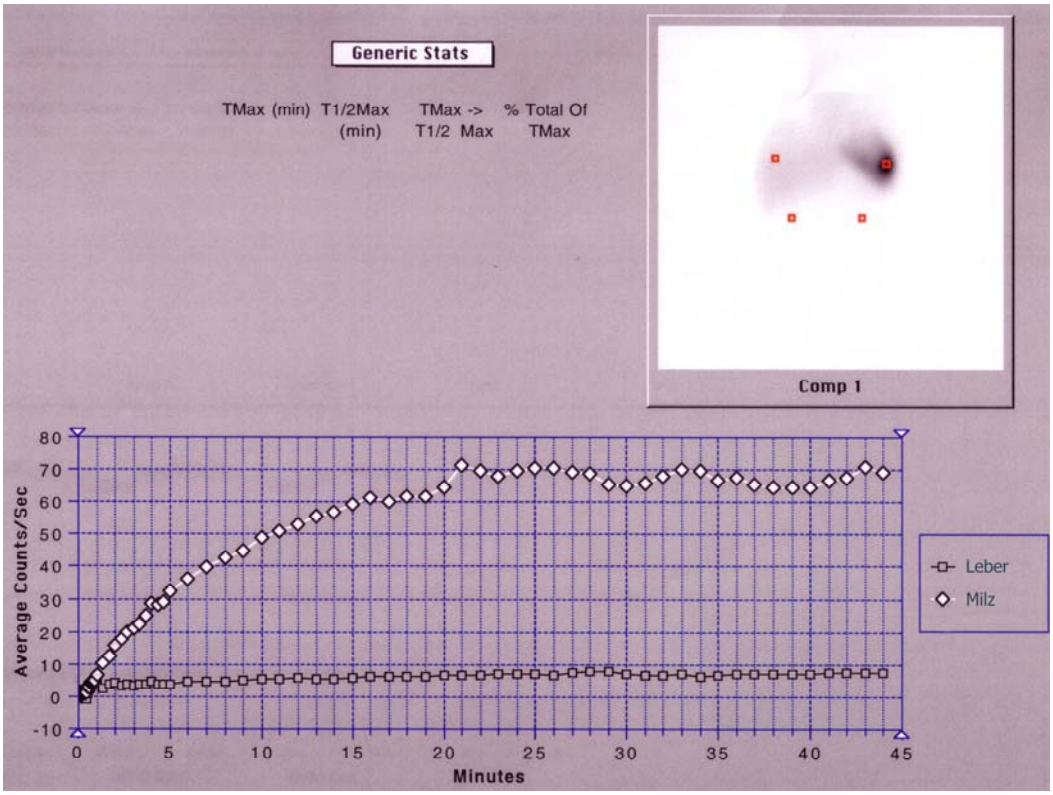

Abb. 2: Beispiel für eine physiologische Aktivitätsverlaufskurve der Erythrozytenszintigraphie nach der ROI - Methode

2.2.2.2 Howell – Jolly – Körperchen

Die Howell-Jolly-Körperchen wurden im hämatoonkologischen Labor der Universitätsklinik Marburg aus Blutausstrichen im Rahmen der manuellen Anfertigung eines Differentialblutbildes ausgezählt. Dazu wurde jeweils ein Ausstrich aus EDTA-Blut angefertigt, welcher mit einer panoptischen Pappenheim-Färbung (kombinierte May-Grünwald-Giemsa-Färbung) angefärbt wurde. Die Auszählung umfaßte jeweils 100 Leukozyten, deren Umgebung auf das Vorliegen von Howell-Jolly-Körperchen untersucht wurde.

2.2.3 sonographische Untersuchungen

1. abdominelle Sonographie im B-Bild-Verfahren zur sonographischen Verlaufskontrolle der CED

Hier wurde insbesondere nach Zeichen einer erhöhten entzündlichen Aktivität der CED gesucht, wie Darmsegmente mit einer Wandverdickung > 4mm, Konglomerattumore, flüssigkeitsgefüllte, dilatierte Darmschlingen, Abszesse und Fisteln.

2. konventioneller Ultraschall im B-Bild-Verfahren zur Beurteilung der Milzgröße und ihrer Parenchymstruktur

Die sonographische Untersuchung der Milz erfolgt, wenn möglich, in Atemmittellage in Rücken- oder rechter Halbseitenlage (30°) von dorsal interkostal (Görg 2001, Delorme et al. 1998). Um die störende Überlagerung durch Schallschatten der Rippen so gering wie möglich zu halten, wird der linke Arm des Untersuchten über seinem Kopf gelagert. Dies hat eine Spreizung der Zwischenrippenräume zu Folge.
Für den Längsschnitt setzt man den Schallkopf in der mittleren bis hinteren Axillarlinie parallel zur Organlängsachse im Verlauf der Rippen im 9.-10. Interkostalraum auf. Zur Bestimmung des Längsdurchmessers mißt man die größte Distanz zwischen den beiden Milzpolen (maximale Pollänge) (Görg 2000).
Zur Beurteilung der Milz im Querschnitt wird der Schallkopf nach dem Längsschall um 90° gedreht. Als Querdurchmesser wird der Abstand des Milzhilus zum Scheitelpunkt der Milzkrümmung gemessen.

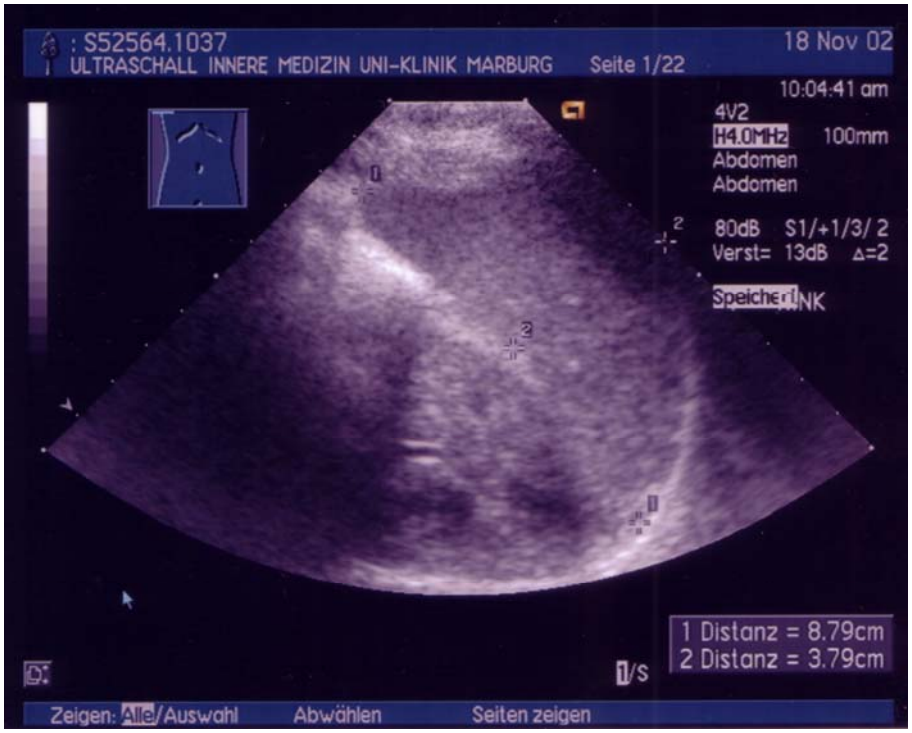

Abb. 3: Ausmessung der Milzgröße im Sonogramm

a) Beurteilung der Milzgröße

Die Größe der Milz wurde in 3 Gruppen eingeteilt (Görg 2002):

1	Verkleinerung	< 7 cm Länge x 3 cm Dicke (Querdurchmesser)
2	Normbereich	7-11 cm Länge x 3-5 cm Dicke
3	Splenomegalie	> 11 cm Länge x 5cm Dicke

Im Jugendalter und bei asthenischen Personen können etwas größere Poldistanzen bei geringerer Dicke und bei Pyknikern kürzere plumpe Milzen als Normbefunde auftreten (Kortsik et al. 1985).

b) Beurteilung der Parenchymstruktur:

Die Milzform ähnelt einem Halbmond oder einer Kaffeebohne, ist allerdings sehr variabel und von der Schnittebene abhängig. Die Echotextur des Milzparenchyms ist

homogen. Im intraindividuellen Vergleich mit einer gesunden Leber zeigt ihr Echomuster eine geringere Reflexogenität. Im Vergleich zur Niere ist diese hingegen größer (Görg 2000).

3. Farbdopplersonographie und Spektraldopplersonographie zur Beurteilung der Milzdurchblutung

Das Bild der Vaskularisation ist charakterisiert durch die radspeichenartig vom Hilus in die Peripherie ziehenden Segmentarterien und die parallel zu ihnen verlaufenden Venen (Görg 2000, Andrews 2000). Beurteilt werden das Kaliber der Blutgefäße sowie die Farbtöne, in welchen sich der Blutfluß darstellt. Die Flußrichtung zum Schallkopf hin wird in Rottönen, die Flußrichtung vom Schallkopf weg in Blautönen dargestellt. Dabei werden langsame Blutflüsse in satten Farben, schnelle Blutflüsse in entsättigten, hellen Farben wiedergegeben. Bei einer Autosplenektomie zeigt sich häufig eine fehlende oder reduzierte Vaskularisierung [Görg et al. 2003].
Im Rahmen der Studie wurden zunächst die Milzhilusgefäße im B-Bild aufgesucht. Dann wurde mittels Farbdopplersonographie eine qualitative Gefäßdarstellung durchgeführt. Hierzu wurde unterschieden zwischen fehlender und vorhandener Durchblutung.

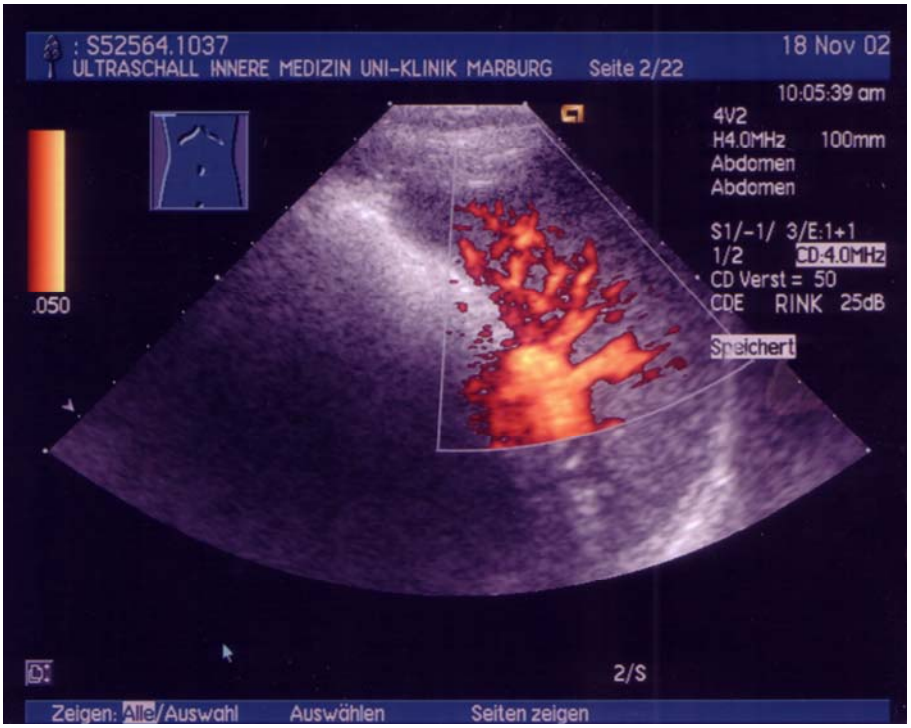

Abb. 4: sonographische Darstellung der Vaskularisierung der Milz

Zusätzlich zum Farb-Doppler-Sonogramm wurde ein Spektral-Doppler-Sonogramm angefertigt. Hierbei handelt es sich um eine Zeit-Flußgeschwindigkeits-Kurve.

Aus dem Verhältnis der systolischen und diastolischen Flußgeschwindigkeiten wurden Indizes (Resistance-Index = RI, Pulsatility-Index = PI) berechnet werden, die den Flußwiderstand wiederspiegeln. Für unsere Auswertung waren die gemessenen Resistance-Indizes entscheidend, die sich nach folgender Formel aus der maximalen systolischen (Vmax) sowie der enddiastolischen (Ved) Flußgeschwindigkeit berechnen lassen:

RI = (Vmax-Ved) / Vmax

Zur Beurteilung der im Milzparenchym und Hilusbereich gemessenen arteriellen Gefäßwiderstände wurde der Normbereiche nach Bolognesi et al. (1996) zugrunde gelegt:

RI: 0,51 ± 0,05

Im Bereich 0,57 – 0,59 liegt eine leichte Erhöhung des RI vor, während ein RI ≥ 0,06 einer starken Erhöhung entspricht.

Die Messungen des Resistance-Indizes wurde zum einen zentral in einem Milzhilusgefäß (RI-zentral) und zum anderen peripher in einer Arterie des Milzparenchyms (RI-peripher) durchgeführt.

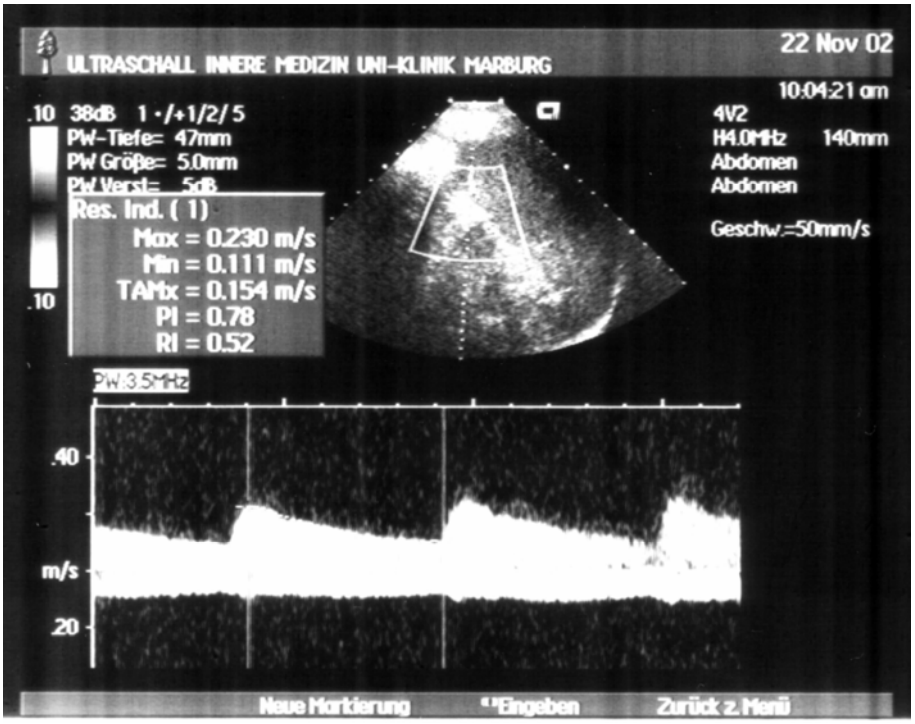

Abb. 5: Bestimmung des zentralen Resistance-Indizes

Diese 4 Untersuchungen sowie die Auswertung und Interpretation der Befunde wurden bei einer einmaligen Sitzung im Labor der Ultraschalldiagnostik der Inneren Medizin mit dem Gerät Acuson Sequoia 512 der Firma Siemens durchgeführt. Als Schallköpfe wurden ein Vektorschallkopf, 4V2 (4-2 MHz), und ein Curved Array-Schallkopf, 4C1 (4-1 MHz), der Firma Siemens verwendet.

2.3. Auswertung

Die in dieser Weise erhobenen Befunde wurden mit Hilfe des Computerprogramms Microsoft Excel tabellarisch zusammengefaßt und statistisch ausgewertet. Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte zunächst deskriptiv. Es wurden zu sämtlichen gemessenen Parametern die arithmetischen Mittel, Mediane und Standardabweichungen, sowie Korrelationskoeffizienten der Parameter untereinander berechnet.

Für einige ausgewählte Untersuchungsmethoden wurden zusätzlich mit Hilfe des statistischen Analyseprogramms SPSS für Windows Spearman-Korrelationskoeffizienten für nichtparametrische Korrelationen sowie das Signifikanzniveau p der jeweiligen Korrelationen bestimmt. Es handelte sich hierbei um folgende Korrelationen:

- Clearancewerte zu den Zeitpunkten 10, 20, 30 und 45 Minuten
- Ratios der Erythrozytenszintigraphie zu den Zeitpunkten 2, 5, 9, 10 und 45 Minuten
- Clearance und Ratios der Erythrozytenszintigraphie zu den Zeitpunkten 2, 5, 9, 10 und 45 Minuten
- Clearance der Erythrozytenszintigraphie und Ratios der Kolloidszintigraphie zu den Zeitpunkten 1, 2 und 9 Minuten
- Ratios der Erythrozytenszintigraphie und Ratios der Kolloidszintigraphie
- Milzfunktionsgruppen und periphere sowie zentrale RIs
- Ratios der Erythrozytenszintigraphie und periphere sowie zentrale RIs
- Ratios der Kolloidszintigraphie und periphere sowie zentrale RIs

Ergänzend wurden, die milzspezifische Erythrozytenszintigraphie als Goldstandard voraussetzend, Sensitivitäten und Spezifitäten für Kolloidszintigraphie, FKDS und HJB berechnet.

Der Korrelationskoeffizient r kann Werte zwischen 0 = keine Korrelation und ±1 = größtmögliche Korrelation annehmen. Aus hohen Korrelationen darf man allerdings nicht unbedingt auf einen kausalen Zusammenhang schließen.

Die Korrelation zweier Meßergebnisse der gleichen Untersuchungsmethode zu verschiedenen Zeitpunkten gilt als gut, wenn der Korrelationskoeffizient $r > 0,8$ beträgt [Schäfer 2000]. Bei der Beurteilung zweier unabhängiger Methoden gilt hingegen, dass eine starke Korrelation vorliegt ab einem Korrelationskoeffizienten von $r > 0,6$. Liegt r im Bereich von 0,4 bis 0,6 spricht man in diesem Fall noch von einer moderaten

Korrelation. Bei $r < 0,4$ ist die Korrelation nur gering ausgeprägt [McDowell u. Newell 1996].

Die Signifikanzberechnung dient zur Bestimmung der Wahrscheinlichkeit, mit der ein Zusammenhang allein durch die Unschärfe, die mit der Stichprobenziehung verbunden ist, erklärt werden kann. Diese Wahrscheinlichkeit bezeichnet man als Signifikanzniveau p. Ein Signifikanzniveau von $p = 0.05$ bedeutet, dass dieses Ergebnis rein zufällig nur in 5% aller Stichproben auftreten würde. Hoch signifikant ist eine Hypothese, wenn $p \leq 0,01$ beträgt. Das hieße, dass die Wahrscheinlichkeit für einen Irrtum bei 1% liegt [Harms 1998].

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Angaben zum Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfaßt 35 Patienten mit CED, davon 19 mit Colitis ulcerosa (54,3%), 14 mit M. Crohn (40%) und 2 mit Mischformen (5,7%) (Patienten 5 und 7).
Das Alter der Patienten variierte zwischen 21 und 68 Jahren, wobei der Median bei 40 Jahren liegt und der Mittelwert bei 39,7 Jahren bei einer Standardabweichung von s = ±12,02 Jahren. Bei der Geschlechterverteilung überwiegen die Frauen geringfügig mit 19 Personen (54,3%), während 16 Männer (45,7%) teilnahmen.
Die Erstdiagnosen liegen zwischen 5 Monaten und 44 Jahren zurück. Der Median beträgt 9 Jahre, der Mittelwert 11,9 Jahre bei einer Standardabweichung von s = ±10,63 Jahren.

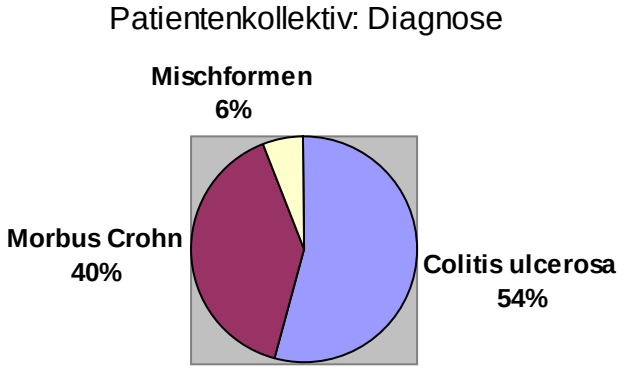

Abb. 6. Anteilige Verteilung der Diagnosen im Patientenkollektiv (n = 35 Patienten)

3.1.1 Angaben zur Krankheitsaktivität

Klinische Aktivität der CED zum Zeitpunkt der Teilnahme an der Studie
Bei 19 Patienten (54,3%) war zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Krankheitsaktivität (0) erkennbar, davon 9 mit Colitis ulcerosa, 8 mit Morbus Crohn und 2 Patienten mit einer Mischform. 14 Patienten (40%) litten unter leichter klinischer Aktivität (1), davon 9 Patienten mit Colitis ulcerosa und 5 Patienten mit Morbus Crohn. Nur bei 2 Patienten (5,7%) war die Krankheitsaktivität der CED zum Zeitpunkt ihrer Teilnahme mäßig stark (2) ausgeprägt. Von diesen hatte jeweils einer Colitis ulcerosa und Morbus Crohn. Keiner der Patienten litt zum Zeitpunkt der Teilnahme unter einer starken Krankheitsaktivität (3).

Klinische Aktivität der CED in den 1½ - 2 Jahren vor Teilnahme an der Studie

11 Patienten (31,4%) hatten durchschnittlich während der zwei Jahre vor ihrer Teilnahme an dieser Studie keine erkennbare Krankheitsaktivität (0), davon 6 mit Colitis ulcerosa, 4 mit Morbus Crohn und 1 Patient mit einer Mischform. Bei 18 Patienten (51,4%) hatte sich eine geringe klinische Aktivität (1) gezeigt, davon bei 10 Patienten mit Colitis ulcerosa, bei 7 Patienten mit Morbus Crohn und bei einem Patienten mit einer Mischform. Die übrigen 6 Patienten (17,1%) hatten im Verlauf unter einer mäßigen Krankheitsaktivität (2) gelitten, davon waren jeweils 3 Patienten an Colitis ulcerosa und Morbus Crohn erkrankt. Niemand war in den letzten zwei Jahren von einer starken Krankheitsaktivität (3) betroffen gewesen.

Schübe im letzten Jahr

Von den 35 teilnehmenden Patienten hatten 12 (34,3%) im zurückliegenden Jahr keine Schübe (0) gehabt. Bei 21 Patienten (60%) waren 1-2 Schübe aufgetreten (1). Nur bei 2 Patienten (5,7%) waren mehr als 3 Schübe aufgetreten (2). Von einer dauerhaft starken Krankheitsaktivität (3) war keiner der Patienten betroffen.

3.1.2 Medikamentöse Therapie zum Zeitpunkt der Untersuchung

2 Patienten (5,7%) erhielten zum Zeitpunkt der Untersuchung keine medikamentöse Therapie der CED. Bei einem dieser Patienten lag seit 1994 eine Remission vor. Die zweite Patientin war aufgrund einer Colitis ulcerosa 1999 proktocolektomiert worden. Sie benötigte zum Zeitpunkt der Studienteilnahme Immodium zur Regulierung der Stuhlfrequenz.

Mit Ausnahme eines Patienten mit Mesalazinunverträglichkeit, erhielten die übrigen 32 Patienten eine systemische Dauertherapie mit Mesalazin, 9 von ihnen (25,7%) als alleinige orale Therapie, 1 Patient (2,9%) kombiniert mit einer lokalen Mesalazinanwendung als Klysma.

4 Patienten (11,4%) wurden mit einer Kombination von Mesalazin und lokal angewendeten Glucocorticoiden behandelt.

15 Patienten waren auf eine systemische Prednisolontherapie eingestellt, 8 (22,9%) davon nur kombiniert mit Mesalazin. 2 Patienten (5,7%) von ihnen erhielten zusätzlich eine Kombination mit lokal angewendeten Glucocorticoiden, weitere 2 (5,7%) zusätzlich Azathioprin.

Eine Kombination von Mesalazin, systemischer Glucocorticoidtherapie und Azathioprin wurde von 2 Patienten (5,7%) eingenommen. Ein Patient (2,9%) wurde aufgrund einer Mesalazinunverträglichkeit nur mit Prednisolon therapiert.
Eine Kombination von Mesalazin und Azathioprin als einzige Therapie erhielten 4 Patienten (11,4%).

Tab. 3: medikamentöse Therapie zum Zeitpunkt der Teilnahme an der Studie

Therapie zum Zeitpunkt der Untersuchung	Anzahl	Patientennummern
Keine	n = 2 (5,7%)	21, 24
Mesalazin oral	n = 9 (25,7%)	11, 13, 15, 16, 27, 29, 30, 32, 34
Mesalazin oral + Mesalazin-Klysma	n = 1 (2,9%)	28
Mesalazin oral + Corticoid-Klysma	n = 4 (11,4%)	7, 9, 17, 26
Prednisolon oral	n = 1 (2,9%)	10
Mesalazin oral + Prednisolon oral	n = 8 (22,9%)	1, 3, 5, 6, 8, 18, 23, 33
Mesalazin oral + Prednisolon oral + Corticoid-Klysma	n = 2 (5,7%)	2, 14
Mesalazin oral + Prednisolon oral + Azathioprin	n = 2 (5,7%)	4, 31
Mesalazin oral + Prednisolon oral + Azathioprin + Corticoid-Klysma	n = 2 (5,7%)	12, 25
Mesalazin oral + Azathioprin	n = 4 (11,4%)	19, 20, 22, 35

3.1.3 Operative Therapie des GIT im Zusammenhang mit der CED

Aus der Gruppe der Patienten mit Colitis ulcerosa (n = 19) war eine Patientin (Nr. 24) operiert worden (5,3%). Bei ihr war 1999 eine Proktocolektomie bei toxischem Megacolon durchgeführt worden.
Acht (57,1%) der teilnehmenden Patienten mit M. Crohn (n = 14) waren in der Vorgeschichte operiert worden. Bei sechs Patienten waren Ileocoecalresektionen (Nr. 4, 13, 17, 21, 22, 29) vorgenommen worden, bei zwei von ihnen (Nr. 12, 21) zusätzlich Ileumteilresektionen. Bei einer anderen Patientin (Nr. 15) waren wegen stenosierender Prozesse multiple Darmsegmente reseziert worden.

Bei einer weiteren Patientin mit M. Crohn (Nr. 22) war eine Proktocolektomie mit terminaler Ileumresektion und Rektumamputation erfolgt sowie eine selektive proximale Vagotomie und eine Pyloroplastik wegen einer Magenausgangsstenose bei primärem Befall des Magens durch M. Crohn. Ein Patient (Nr. 24) war colektomiert worden.

Bei einem Patienten (50%) mit einer Mischform (Nr. 7) war 1994 eine Hemicolektomie aufgrund stenosierender Prozesse durchgeführt worden.

Tab. 4: vorausgegangene operative Therapie der CED

Operative Therapie	Anzahl n	Patientennummer n
Ileocoecalresektion	n = 6 (17,1%)	4, 13, 17, 21, 22, 29
Ileumteilresektion	n = 2 (5,7%)	12, 21
Proktocolektomie	n = 2 (5,7%)	22, 24
Hemicolektomie	n = 1 (2,9%)	7
Rektumamputation	n = 1 (2,9%)	22
Multiple Darmresektionen	n = 1 (2,9%)	15
Pyloroplastik mit selektiver proximaler Vagotomie	n = 1 (2,9%)	22
Mehrfacher Resektion und Spaltung von Fisteln	n = 1 (2,9%)	22

3.1.4 Im Rahmen der CED aufgetretene Komplikationen

Tab. 5: im Verlauf aufgetretene Komplikationen der CED

Transfusionsbedürftige Blutung bei akutem Schub	n = 1	12
Toxisches Megacolon	n = 1	24
Subileuszustände	n = 1	26
Kurzdarmsyndrom nach Operation	n = 1	15
Fistelnder Verlauf	n = 1	22

3.1.5 Mit CED assoziierte Erkrankungen

15 Patienten (42,9%) berichten über im Zusammenhang mit Krankheitsschüben der CED auftretende Arthralgien, 9 Patienten (25,7%) über Arthritiden. Eine Stomatitis aphtosa trat bei 8 Patienten (22,9%) auf. Bei 3 Patienten (8,6%) kam es in der Vorgeschichte zu einem Erythema nodosum. Über Schübe einer bekannten Psoriasis, die im Zusammenhang mit Aktivitätsschüben der CED auftreten, berichten 3 Patienten (8,6%).

Eine Patientin (2,9%) berichtet über einen in zeitlicher Assoziation mit Schüben der CED erscheinenden, nicht näher definierten Hautausschlag. Bei 4 Patienten (11,4%) kam es in der Vorgeschichte zu Analfissuren. Ein Analabszeß war in den Krankenakten einer Patientin (2,9%) gefunden worden.

Tab. 6: Häufigkeit mit CED assoziierter Erkrankungen im Patientenkollektiv

Assoziierte Erkrankungen	Anzahl n	Patientennummern
Arthralgie	n = 15 (42,9%)	4, 7, 8, 9, 14, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 34
Arthritis	n = 9 (25,7%)	4, 8, 9, 14, 17, 22, 23, 26, 30
Stomatitis aphtosa	n = 8 (22,9%)	14, 17, 19, 22, 24, 25, 26, 30
Erythema nodosum	n = 3 (8,6%)	14, 22, 26
Psoriasis	n = 3 (8,6%)	7, 13, 27
Hautausschlag	n = 1 (2,9%)	8
Analfissur	n = 4 (11,4%)	4, 16, 17, 23
Analabszess	n = 1 (2,9%)	35

3.1.6 Vorerkrankungen im Zusammenhang mit der CED

Eine Patientin mit M. Crohn (Nr. 15) litt nach multiplen Operationen unter einem Kurzdarmsyndrom. Bei einer anderen Patientin (Nr. 22) hatte der M. Crohn einen fistelnden Verlauf. Eine weitere Patientin mit M. Crohn (Nr. 23) hatte in der Vorgeschichte unter Imurektherapie eine Hepatopathie entwickelt. Zu einer Exsikkose und funktionellem Nierenversagen war es 1999 bei einer Patientin mit Colitis ulcerosa (Nr. 24) im Verlauf eines toxischen Megacolons gekommen.

Bei drei Patienten lag zusätzlich zur CED eine Laktoseintoleranz (Nr. 1, 14, 15) vor. Bei einem der beiden (Nr. 1) bestand außerdem der Verdacht auf Nahrungsmittelallergien.

3.1.7 Akute Erkrankungen zum Zeitpunkt der Untersuchung

Ein Patient litt bei der Untersuchung unter einem abklingenden grippalen Infekt. Ein weiterer Patient berichtete bei der Teilnahme über einen erst kurz zurückliegenden gastrointestinalen Infekt.

Tab. 7: Vorkommen akuter Erkrankungen zum Zeitpunkt der Teilnahme an der Studie

Akute Erkrankungen bei Teilnahme	Anzahl n	Patientennummer
Abklingender grippaler Infekt	n = 1	25
Gerade abgeklungender gastrointestinaler Infekt	n = 1	34

3.2. Auftreten von Howell-Jolly-Körperchen (HJB) im peripheren Blutausstrich

Bei insgesamt 5 Patienten fanden sich im peripheren Blutausstrich Howell-Jolly-Körperchen. Nur bei einem dieser Patienten wurden mehr als 1 HJB im Blutausstrich gezählt.

Tab. 8: Häufigkeit des Auftretens von HJB im peripheren Blutbild

HJB	Anzahl der Patienten n	Patientennummern
Keine HJB	n = 30	1-5, 7-20, 22-27, 29, 32-35
1 HJB	n = 4	6, 21, 28, 31
> 1 HJB	n = 1	30

3.3. Die CED betreffende sonographische Befunde

3.3.1 Abdomen

Alle Studienpatienten (n = 35) nahmen an der sonographischen Untersuchung teil.
Bei 27 Patienten (77,1 %) ergab sich bei der Abdomensonographie kein Hinweis auf eine erhöhte entzündliche Aktivität im Bereich des Darms. Eine Betonung oder Verdickung der Darmwand im Sinne einer lokalen Entzündung fiel bei 8 Patienten (22,9 %) auf (Nr. 3, 6, 8, 25, 26, 30, 31, 34).
Nebenbefundlich wurde 5 mal eine Steatosis hepatis festgestellt (14,3 %) sowie bei drei Patienten der Verdacht auf ein Hämangiom der Leber geäußert (9,7 %). Bei einer anderen Patientin wurde eine bekannte fokale noduläre Hyperplasie der Leber im Verlauf als größenkonstant beurteilt.

3.3.2 Milz

28 Patienten hatten eine normal große Milz (80 %).
Bei einer Patientin (Nr. 18) lag eine Verkleinerung der Milz vor (2,9 %).
Eine Splenomegalie wurde bei 6 Patienten festgestellt (Nr. 1, 4, 15, 21, 22, 31) (17,14 %).
Das Milzparenchym stellte sich bei allen Patienten unauffällig dar.

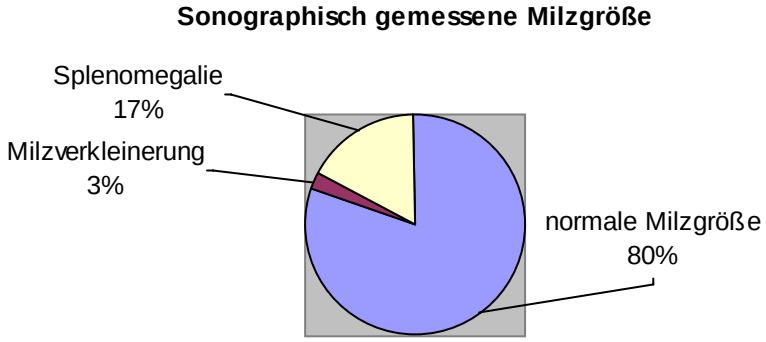

Abb. 7: Anteilige Verteilung der sonographisch gemessenen Milzgröße (n = 35 Patienten)

3.3.3 farbdopplersonographische Widerstandsindizes

Bei jedem der Patienten konnte eine Milzdurchblutung nachgewiesen werden und RIs bestimmt werden. Normale Widerstandsindizes (Resistance-Index = RI) fanden sich bei 13 Patienten (37,1 %). Bei 4 Patienten waren die RIs normal bis erniedrigt (11,4 %). Bei 18 Patienten lagen die RIs oberhalb des Normbereiches, wobei sie bei 9 von ihnen geringgradig erhöht (25,7 %) und bei den übrigen 9 Patienten (25,7 %) stark erhöht waren.

Bei der Patientin mit der Milzverkleinerung konnte eine ausgeprägte Erhöhung beider RIs nachgewiesen werden (RI zentral 0,69; RI peripher 0,81).

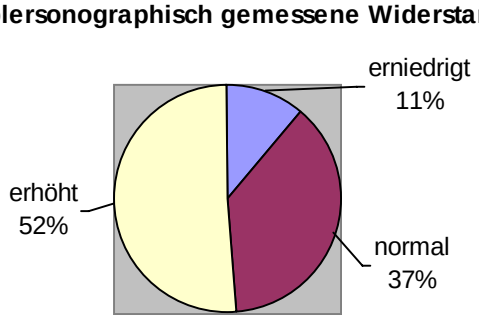

Abb. 8: Anteilige Verteilung der farbdopplersonographisch gemessenen Widerstandsindices (n = 35 Patienten)

3.4. Szintigraphische Befunde

3.4.1 Milzszintigraphie mit hitzealterierten ^{99m}Tc-markierten Erythrozyten

3.4.1.1 Auswertung anhand der Blutclearance für hitzealterierte ^{99m}Tc-markierte Erythrozyten

Als definitives Maß der Milzfunktion wurden die Ergebnisse der Blutclearanceberechnung der milzspezifischen Szintigraphie mit hitzealterierten Erythrozyten zugrunde gelegt. Bei der Betrachtung der Clearancekurven fallen drei unterschiedliche Typen von Verläufen auf. In Abhängigkeit vom Kurvenverlauf sowie der Clearance zum Zeitpunkt 45 Minuten nach Applikation wurden die Patienten in folgende drei Gruppen eingeteilt:

0 normale Milzfunktion

Clearance zum Zeitpunkt 45 Minuten p.i. > 60%, d.h. Aktivität der Blutprobe <40%.

Kurvenverlauf: Die Radioaktivität der Blutproben nimmt in den ersten 10 Minuten stark ab (>10%). Danach erfolgt die Elimination zunehmend langsamer, der Kurvenverlauf wird flacher. (s. Abb. 9)

1 verringerte Milzfunktion

Clearance zum Zeitpunkt 45 Minuten p.i. 10 – 60%, d.h. Aktivität der Blutprobe 40 – 90%.

Kurvenverlauf: Diese Kurven zeichnen sich durch einen deutlich flacheren Abfall aus. Die Clearance-Halbzeit ist nach 30 Minuten noch nicht erreicht. Die Endpunkte nach 45 Minuten liegen bei 40-90% der Blutaktivität zum Zeitpunkt 3 Minuten nach Applikation. (s. Abb. 9)

2 schlechte Milzfunktion

Clearance zum Zeitpunkt 45 Minuten p.i. < 10%, d.h. Aktivität der Blutprobe > 90%

Kurvenverlauf: Diese Gruppe fällt durch einen fehlenden Abfall der Blutaktivitäts-kurve in den ersten 10 Minuten auf. Bei vielen Patienten kommt es sogar zunächst zu einem Anstieg der in den Blutproben gemessenen Radioaktivität. Auch nach 45 Minuten liegt die Clearance bei weniger als 10% (s. Abb. 9).

Bei zwei Patientinnen (Nr. 15, 22) waren aufgrund eines sehr schlechten Venenstatus die Blutentnahmen zur Bestimmung der Clearance nicht möglich. Diese Patienten wurden anhand einer visuellen Auswertung ihrer Szintigramme zu den verschiedenen Gruppen zugeordnet.

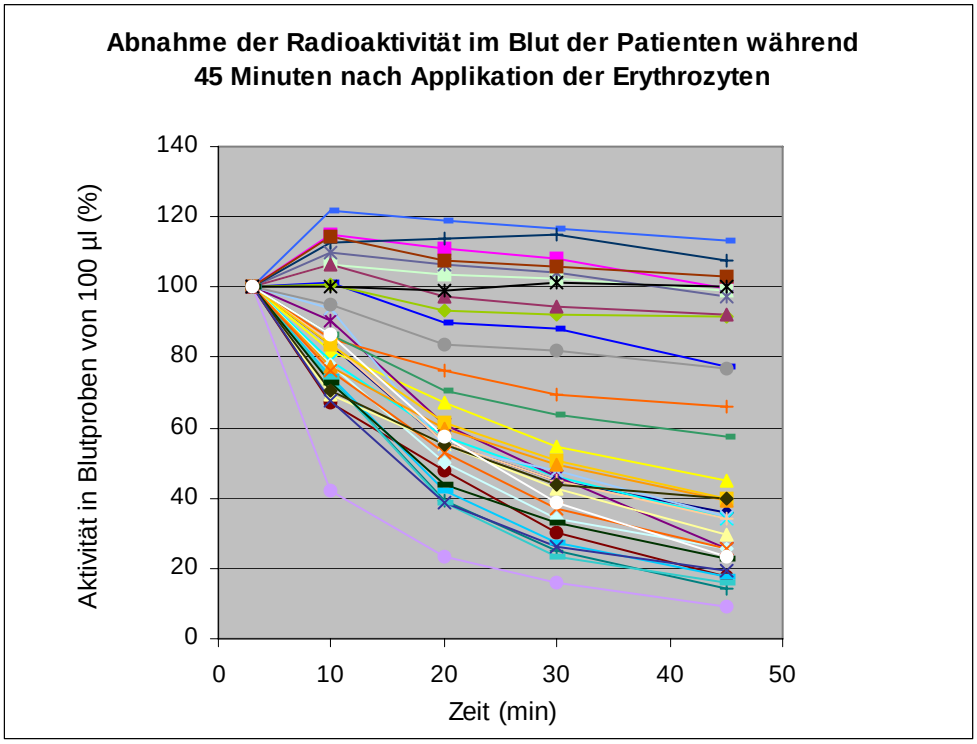

Abb. 9: Änderung der Radioaktivität im Blut der Patienten während 45 Minuten nach Applikation der hitzealterierten ^{99m}Tc-markierten Erythrozyten, wobei 100% definiert ist als die nach 3 Minuten gemessene Radioaktivität der Blutproben.

3.4.1.1.1 Auswertung des gesamten Patientenkollektivs

Anhand der Verläufe der Blutaktivitätskurven (s. Abb. 9) wurden die Patienten (n = 35) wie folgt den oben beschriebenen drei Gruppen zugeordnet:

19 Patienten hatten eine unauffällige Milzfunktion. Bei 5 Patienten wurde eine geringfügig eingeschränkte Milzfunktion diagnostiziert, während bei 11 Patienten eine starke Einschränkung der Milzfunktion auffiel.

Da bei den Patienten Nr. 15 und 22 keine Blutentnahmen möglich waren, wurden diese nachträglich anhand der Auswertung der Szintigramme der Erythrozytenszintigraphie den Funktionsgruppen zugeordnet.

Tab. 9: Milzfunktion im gesamten Patientenkollektiv (n = 35)

Milzfunktion	Patientenanzahl n	Prozent	Patientennummern
0= normal	19	54,3 %	1, 2, 4, 5, 7, 9, 10, 13, 14, 16, 17, 19, 21, 23, 24, 28, 30, 31, 35
1= verringert	5	14,3 %	3, 12, 18, 26, 29
2= schlecht	11	31,4 %	6, 8, 11, 15, 20, 22, 25, 27, 32, 33, 34

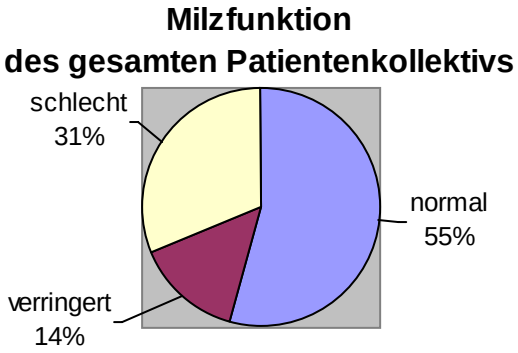

Abb. 10: Prozentuale Verteilung der Milzfunktion im gesamten Patientenkollektiv (n = 35)

3.4.1.1.2 Milzfunktion bei der Patientengruppe mit Colitis ulcerosa

In der Gruppe der Patienten mit Colitis ulcerosa (n = 19) ergaben sich folgende Befunde bezüglich der Milzfunktion:

Bei 9 (47 %) der insgesamt 19 Patienten war die Funktion der Milz nach den angewendeten Kriterien erniedrigt. Die Clearance der übrigen Patienten lag im Normbereich.

Tab. 10: Milzfunktion bei den Patienten mit Colitis ulcerosa (n = 19)

Milzfunktion	Patientenanzahl n	Prozent	Patientennummern
0 = normal	n = 10	52,6 %	1, 9, 10, 16, 19, 24, 28, 30, 31, 35
1 = verringert	n = 2	10,5 %	3, 18
2 = schlecht	n = 7	36,8 %	6, 8, 11, 27, 32, 33, 34

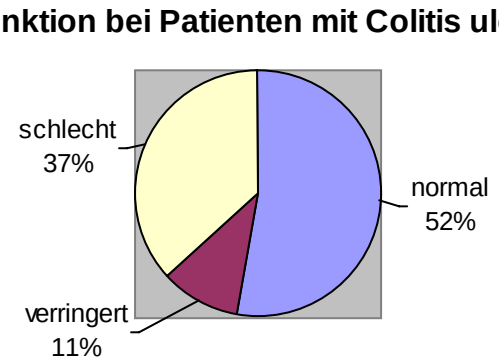

Abb. 11: Prozentuale Verteilung der Milzfunktion bei den Patienten mit Colitis ulcerosa (n = 19)

3.4.1.1.3 Milzfunktion bei der Patientengruppe mit Morbus Crohn

Die folgende Tabelle zeigt die Befunde der Milzfunktion für die Patientengruppe mit Morbus Crohn (n = 14).

Bei diesem Patientenkollektiv hatten 7 Personen (50 %) eine verringerte Milzfunktion. Die 7 übrigen Patienten lagen im Normbereich.

Tab. 11: Milzfunktion bei den Patienten mit Morbus Crohn (n = 14)

Milzfunktion	Patientenanzahl n	Prozent	Patientennummern
0 = normal	n = 7	50 %	2, 4, 13, 14, 17, 21, 23
1 = verringert	n = 3	21,4 %	12, 26, 29
2 = schlecht	n = 4	28,6 %	15, 20, 22, 25,

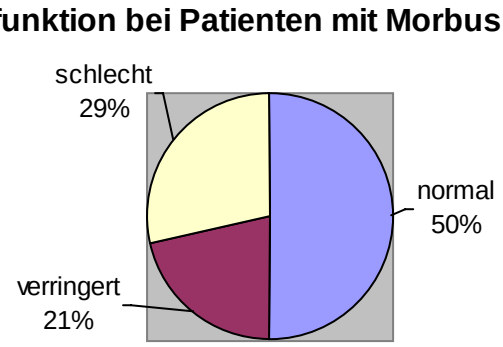

Abb. 12: Prozentuale Verteilung der Milzfunktion bei den Patienten mit Morbus Crohn

3.4.1.1.4 Milzfunktion bei der Patientengruppe mit Mischformen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen

Bei keinem dieser beiden Patienten ist eine Verminderung der Milzfunktion erkennbar.

Tab. 12: Milzfunktion bei den Patienten mit Mischformen (n =2)

Milzfunktion	Patientenanzahl n	Prozent	Patientennummern
0 = normal	n = 2	100 %	5, 7
1 = verringert	n = 0	0 %	
2 = schlecht	n = 0	0 %	

3.4.1.1.5 Korrelation der Blutclearancewerte für hitzealterierte ^{99m}Tc-markierte Erythrozyten zu verschiedenen Zeitpunkten

Das Patientenkollektiv besteht bei diesen Berechnungen aus 32 Patienten. Bezüglich der Clearancewerte der einzelnen Patienten ergibt sich eine gute bis sehr gute Korrelation zwischen den zum Zeitpunkt 45min und den nach 10, 20 und 30 Minuten nach der Applikation erstellten Werten. Je später der Zeitpunkt, desto besser ist die Korrelation (s. Abb. 13, 14, 15). Für den Zeitpunkt 10 Minuten nach Applikation beträgt der Spearman-Korrelationskoeffizient r = 0,87, während der Korrelationskoeffizient 20 Minuten nach Applikation ansteigt auf r = 0,96. 30 Minuten nach Gabe der Erythrozyten erreicht er r = 0,98. (s.Tab.13) Diese Korrelationen sind signifikant auf dem Niveau von $p < 0,01$.

Tab. 13: Spearman-Rho-Korrelationskoeffizienten der Clearancewerte zu verschiedenen Zeitpunkten

Parameter	Spearman-Korrelations-koeffizient r	Signifikanzniveau (zweiseitig)
Clearance 10 min / 45 min	r = 0,87	p < 0,01
Clearance 20 min / 45 min	r = 0,96	p < 0,01
Clearance 30 min / 45 min	r = 0,98	p < 0,01
Clearance 10 min / 20 min	r = 0,91	p < 0,01
Clearance 10 min / 30 min	r = 0,92	p < 0,01
Clearance 20 min / 30 min	r = 0,99	p < 0,01

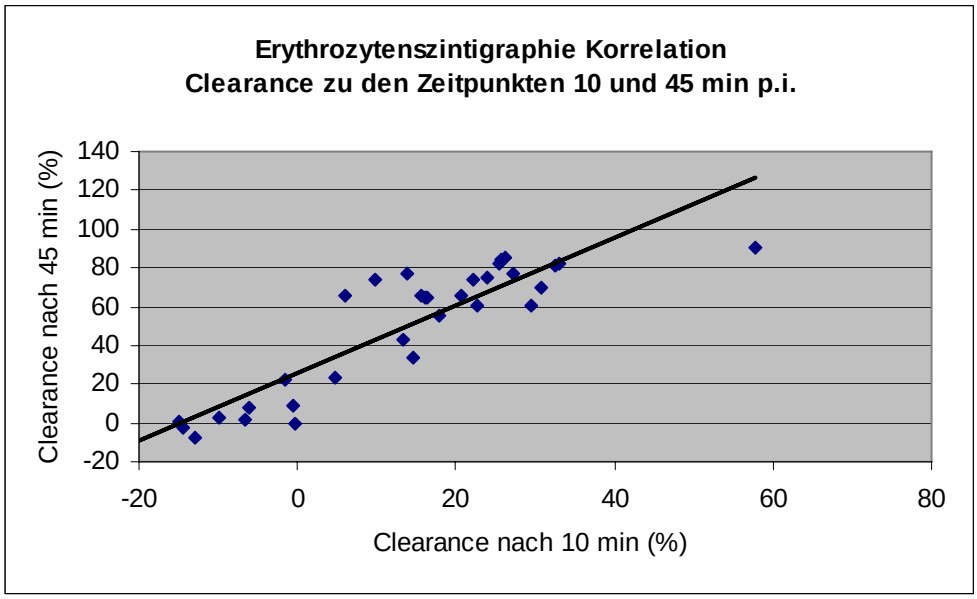

Abb. 13: Korrelation der Blutclearance der Erythrozytenszintigraphie zwischen den Zeitpunkten 10min und 45min nach Applikation

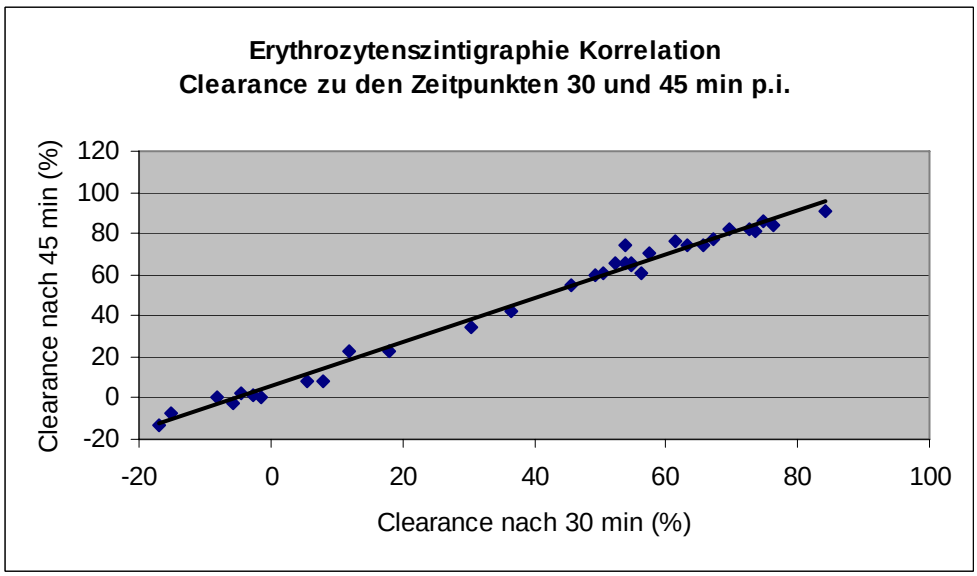

Abb. 14: Korrelation der Blutclearance der Erythrozytenszintigraphie zwischen den Zeitpunkten 30min und 45min nach Applikation

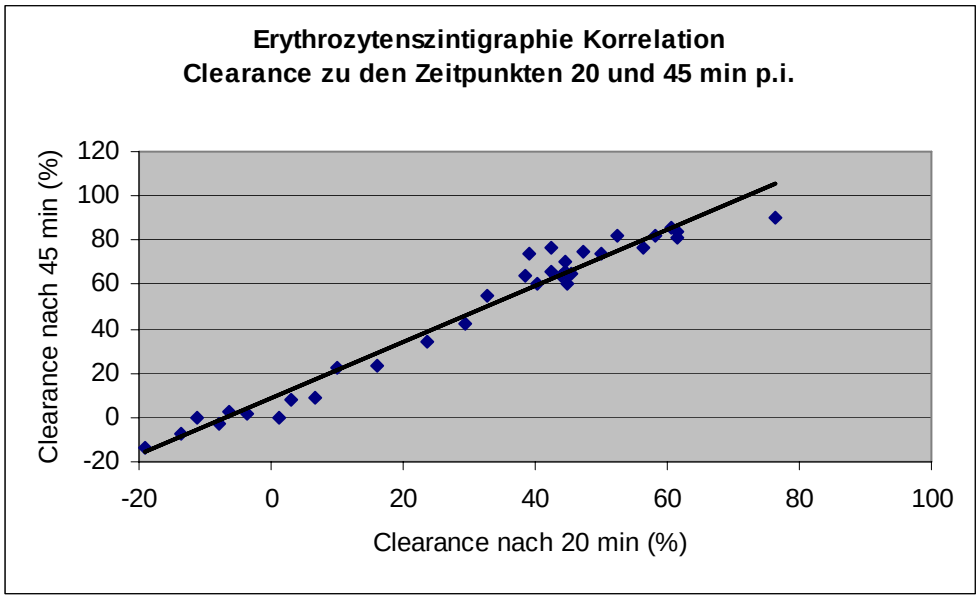

Abb. 15: Korrelation der Blutclearance der Erythrozytenszintigraphie zwischen den Zeitpunkten 20min und 45min nach Applikation

Da wir für diese Studie die Clearance zum Zeitpunkt 45 Minuten nach Applikation der Erythrozyten als Maß der Milzfunktion definiert hatten, werden die weiteren Berechnungen mit diesen Werten durchgeführt.

3.4.1.2 rechnergestützte Auswertung der Szintigramme der Milzszintigraphie mit hitzealterierten ^{99m}Tc-markierten Erythrozyten

In Abbildung 16 ist die Entwicklung des Verhältnisses von Milz- zu Leberuptake im Verlauf von 45 Minuten nach Applikation der Erythrozyten in Form von Milz-Leber-Ratios dargestellt.

Mit zunehmendem zeitlichen Abstand zur Gabe der markierten Erythrozyten ist zunächst ein starker Anstieg der Ratios zu vermerken. Dieser ist in den ersten Minuten nach Applikation der Erythrozyten am ausgeprägtesten. Mit der Zeit nimmt die Steigung des Kurvenverlaufs immer weiter ab. Diese Berechnungen beziehen sich auf die Szintigramme von 33 Patienten. Bei den Patienten Nr. 12 und 19 lagen keine gespeicherten Szintigramme vor.

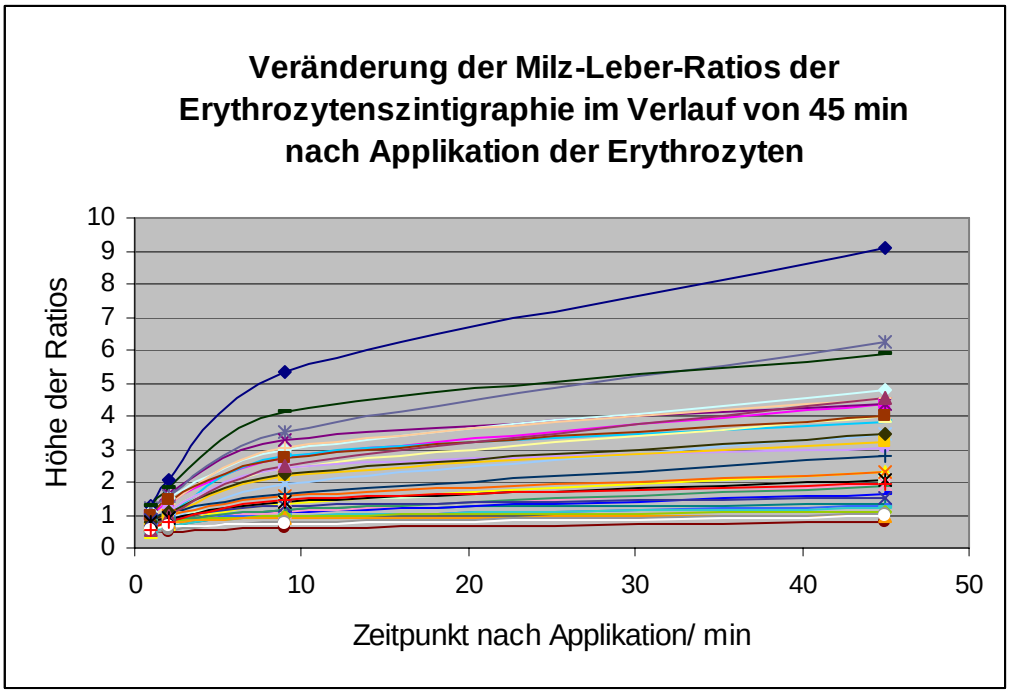

Abb. 16: Veränderung der Milz-Leber-Ratios der Milzszintigraphie mit hitzealterierten Erythrozyten im Verlauf von 45min nach Applikation

3.4.1.2.1 Vergleich der hintergrundkorrigierten Auswertung der Erythrozyten-szintigraphie mit der nicht hintergrundkorrigierten Auswertung

Das Verhältnis von angereicherter Radioaktivität in der Milz zu angereicherter Radioaktivität in der Leber wurde zum einen mit und zum anderen ohne Hintergrundkorrektur berechnet. Die Ergebnisse der hintergrundkorrigierten Auswertung der Erythrozytenszintigraphie korrelieren sehr gut bis gut mit den Ergebnissen der nicht hintergrundkorrigierten Auswertung dieses Verfahrens (s. Tab. 14).

Im Unterschied dazu zeigt sich bei dem Vergleich der Steigung der Aktivitätskurven in den ROIs über der Milz eine nur mäßige bis gute Korrelation der hintergrundkorrigierten Werte mit den Werten ohne Hintergrundkorrektur. (s. Tab. 14)

Tab. 14: Korrelationskoeffizienten der einzelnen Parameter der Auswertung der Szintigramme mit und ohne Hintergrundkorrektur

Parameter	Korrelationskoeffizient r
Ratios 1 min mit / ohne Hintergrundkorrektur	r = 0,85
Ratios 2 min mit / ohne Hintergrundkorrektur	r = 0,84
Ratios 5 min mit / ohne Hintergrundkorrektur	r = 0,91
Ratios 9 min mit / ohne Hintergrundkorrektur	r = 0,93
Ratios 10 min mit / ohne Hintergrundkorrektur	r = 0,94
Ratios 45 min mit / ohne Hintergrundkorrektur	r = 0,95
Steigung in der ersten Minute mit / ohne Hintergrundkorrektur	r = 0,87
Steigung in der zweiten Minute mit / ohne Hintergrundkorrektur	r = 0,69

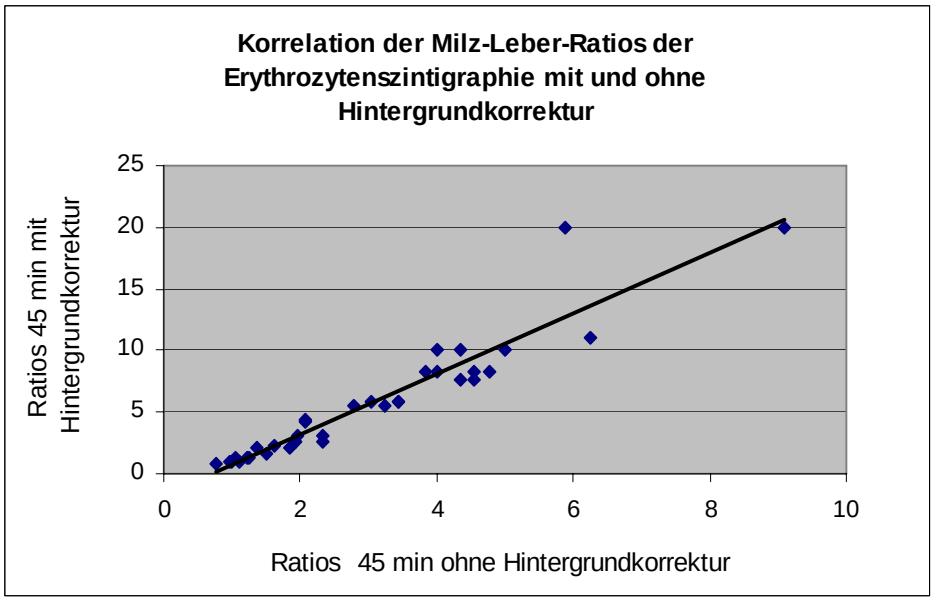

Abb. 17: Korrelation der Milz–Leber-Ratios der hintergrundkorrigierten mit der nicht hintergrundkorrigierten Auswertung der Erythrozytenszintigramme zum Zeitpunkt 45 min nach Applikation

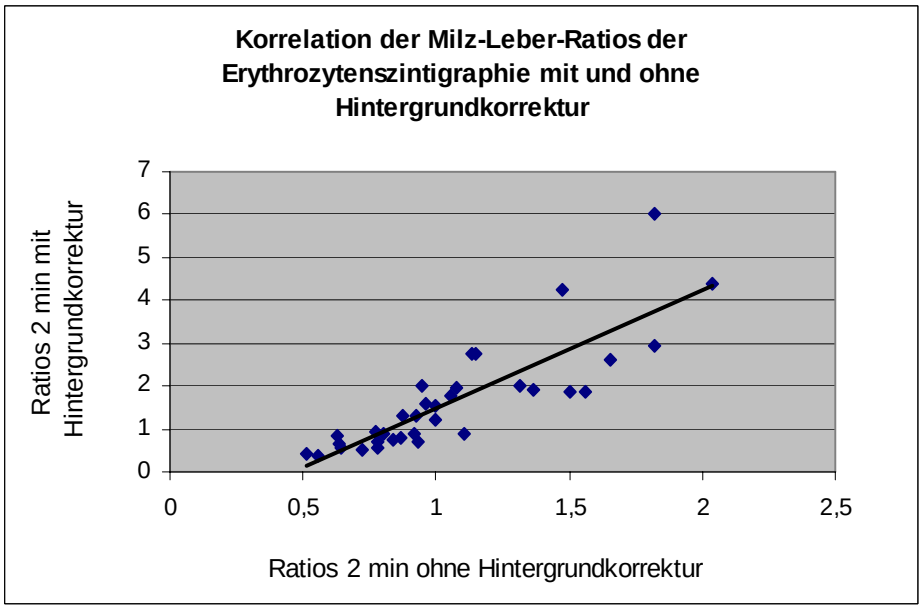

Abb. 18: Korrelation der Milz–Leber-Ratios der hintergrundkorrigierten mit der nicht hintergrundkorrigierten Auswertung der Erythrozytenszintigramme zum Zeitpunkt 2 min nach Applikation

3.4.1.2.2 Korrelation der Ratios der Erythrozytenszintigraphie zu verschiedenen Zeitpunkten

Für die Ratios zu den verschiedenen Zeitpunkten ergibt sich insgesamt eine sehr gute, auf dem Niveau von $p < 0,01$ signifikante Korrelation (s. Tab. 15).
Die niedrigsten Spearman-Korrelationskoeffizienten bestehen zwischen den Ratios zum Zeitpunkt zwei Minuten und 45 Minuten nach Applikation der markierten, hitzegeschädigten Erythrozyten mit $r = 0,90$. Spätere Ratios korrelieren noch besser mit den Ratios zum Zeitpunkt 45 Minuten nach Applikation, wie aus Tabelle 16 und den unten aufgeführten Streudiagrammen (Abb. 20 –22) hervorgeht.

Tab. 15: Korrelationskoeffizienten der Ratios der Erythrozytenszintigramme ohne Hintergrundkorrektur zu verschiedenen Zeitpunkten

Parameter	Spearman-Korrelationskoeffizient r	Signifikanzniveau p (zweiseitig)
Ratio 2min - Ratio 5min	$r = 0,95$	$p < 0,01$
Ratio 2min - Ratio 9min	$r = 0,93$	$p < 0,01$
Ratio 2min - Ratio 10min	$r = 0,91$	$p < 0,01$
Ratio 2min - Ratio 45min	$r = 0,90$	$p < 0,01$
Ratio 5min - Ratio 9min	$r = 0,99$	$p < 0,01$
Ratio 5min - Ratio 10min	$r = 0,99$	$p < 0,01$
Ratio 5min - Ratio 45min	$r = 0,98$	$p < 0,01$
Ratio 9min - Ratio 10min	$r = 0,99$	$p < 0,01$
Ratio 9min - Ratio 45min	$r = 0,98$	$p < 0,01$
Ratio 10min - Ratio 45min	$r = 0,97$	$p < 0,01$

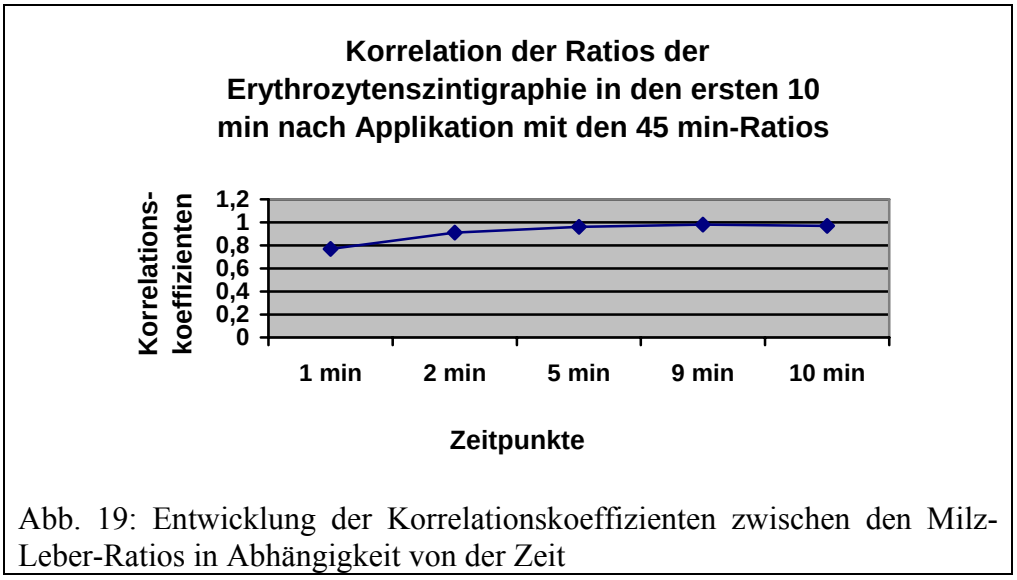

Abb. 19: Entwicklung der Korrelationskoeffizienten zwischen den Milz-Leber-Ratios in Abhängigkeit von der Zeit

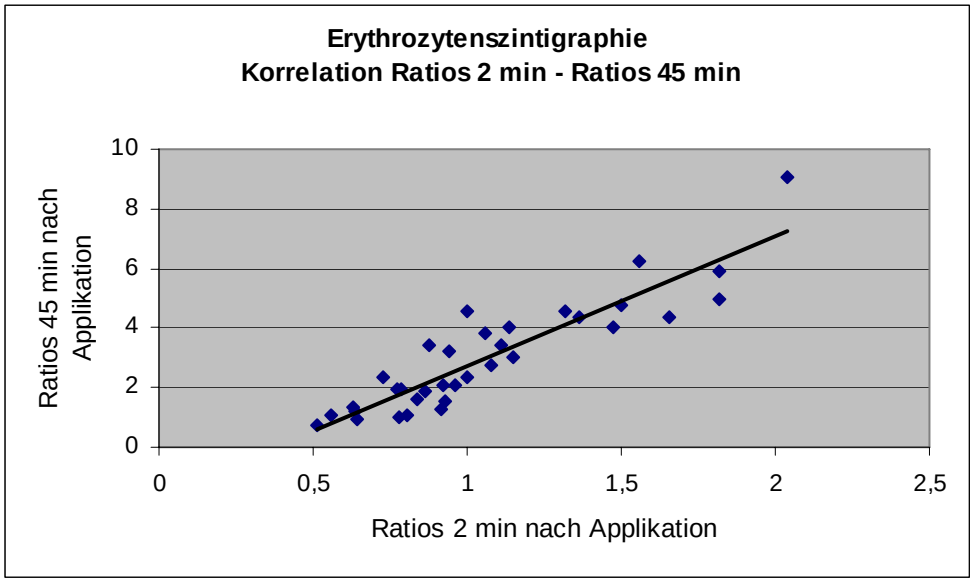

Abb. 20: Vergleich der Ratios der Erythrozytenszintigraphie zum Zeitpunkt 2 min und 45 min nach Applikation

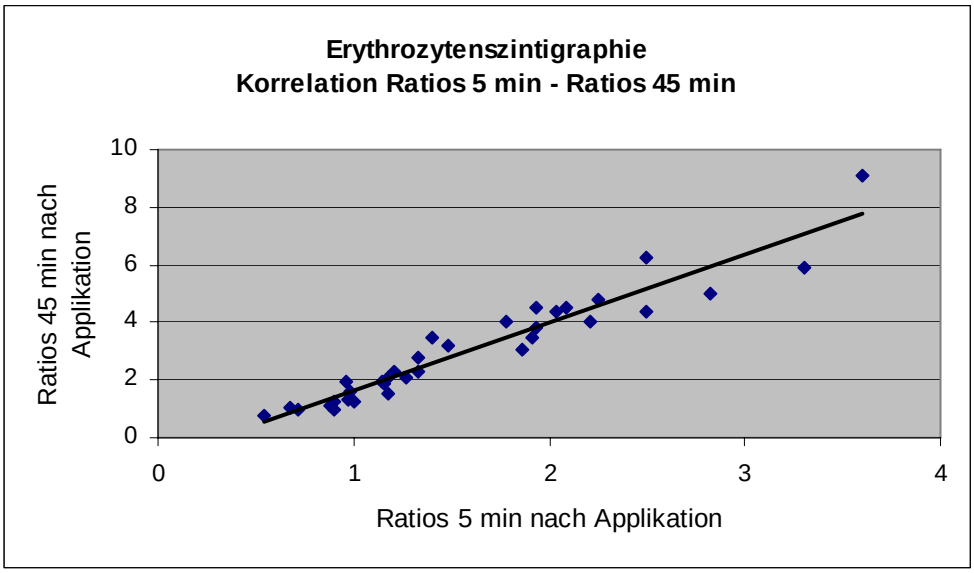

Abb. 21: Vergleich der Ratios der Erythrozytenszintigraphie zum Zeitpunkt 5 min und 45 min nach Applikation

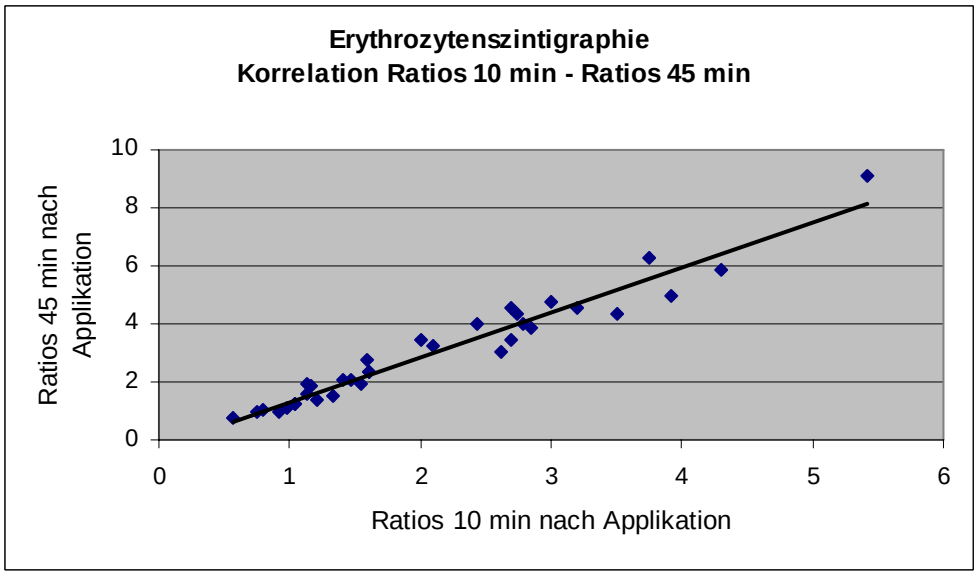

Abb. 22: Vergleich der Ratios der Erythrozytenszintigraphie zum Zeitpunkt 10 min und 45 min nach Applikation

3.4.1.3 Vergleich der clearancebasierten Auswertung der Erythrozytenszintigraphie mit den Ergebnissen der computergestützten Auswertung der Szintigramme

Im folgenden werden die Befunde der anhand der Erythrozytenclearance bestimmten Milzfunktion den Ergebnissen der computergestützten Auswertung der Erythrozytenszintigraphie gegenübergestellt. Dabei wird von einem 31 Personen umfassenden Patientenkollektiv ausgegangen, da bei zwei Patienten (Nr. 12, 19) keine Szintigramme gespeichert waren und bei zwei Patienten (Nr. 15, 22) aufgrund des desolaten Venenstatus keine Clearancebestimmung möglich war. Als Parameter der computergestützten Auswertung der Szintigramme werden die Milz – Leber – Ratios zu den Zeitpunkten 2, 5, 9, 10 und 45 Minuten nach Applikation der markierten Erythrozyten verwendet.

Tab. 16: Korrelationen der Ratios ohne Hintergrundkorrektur nach 2, 5, 9, 10 und 45 min mit der Clearance zum Zeitpunkt 45 min nach Applikation der hitzegeschädigten Erythrozyten

Korrelationen	Spearman-Korrelationskoeffizient r	Signifikanzniveau p (zweiseitig)
Ratios 2 min – Clearance 45 min	r = 0,48	p < 0,01
Ratios 5 min – Clearance 45 min	r = 0,57	p < 0,01
Ratios 9 min – Clearance 45 min	r = 0,63	p < 0,01
Ratios 10 min - Clearance 45 min	r = 0,63	p < 0,01
Ratios 45 min – Clearance 45 min	r = 0,58	p < 0,01

Da in diesem Falle zwei unabhängige Parameter verglichen wurden gelten bei der Beurteilung der Korrelationskoeffizienten die Richtwerte von McDowell und Newell [McDowell und Newell 1996]. Die für diese Parameter berechneten Korrelationen liegen im mäßigen bis guten Bereich. Sie sind auf dem Niveau von $p < 0,01$ signifikant.
Aus dem Vergleich der Korrelationskoeffizienten (Tab. 16) geht hervor, dass die Korrelation zwischen den Clearancewerten und der Auswertung der Szintigramme im Verlauf der Zeit zunimmt. Während nach der zweiten Minute r = 0,48 beträgt, steigen die Korrelationskoeffizienten kontinuierlich an, bis zum Zeitpunkt 10 min nach Applikation der Erythrozyten ein Wert von r = 0,63 erreicht ist. Der Korrelationskoeffizient zum Zeitpunkt 45 min nach Injektion liegt mit r = 0,58 etwas niedriger. (s. Abb. 23, 24) Bei der Interpretation dieser Befunde ist die kleine Fallzahl der Studie zu berücksichtigen.

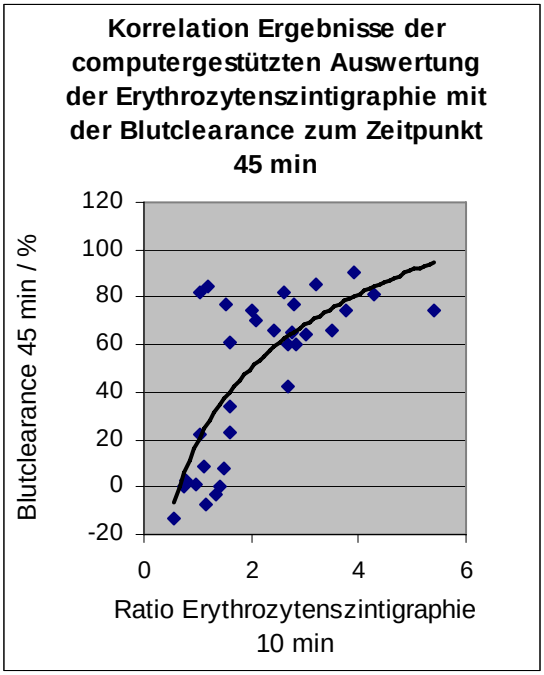

Abb. 23: Korrelation der Milz-Leber-Ratios der Erythrozytenszintigraphie zum Zeitpunkt 10 min p.i. mit der Blutclearance für hitzegeschädigte Erythrozyten 45 min nach Injektion

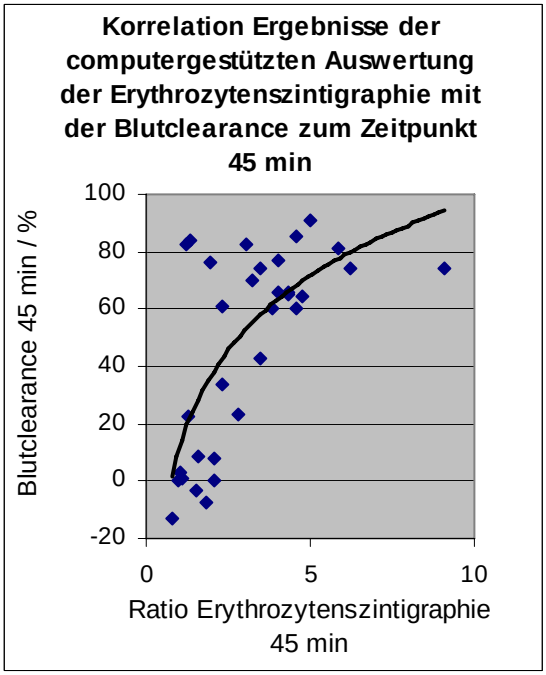

Abb. 24: Korrelation der Milz-Leber-Ratios der Erythrozytenszintigraphie zum Zeitpunkt 45 min p.i. mit der Blutclearance für hitzegeschädigte Erythrozyten 45 min nach Injektion

Diese gute bis mäßige Korrelation zwischen den beiden Auswertverfahren spiegelt sich in einer guten Übereinstimmung der Bewertung der Milzfunktion anhand der Blutclearance und der Milz-Leber-Ratios zum Zeitpunkt 45 min nach Applikation wieder. (s. Abb. 25)

Überschreiten die Milz-Leber-Ratios einen Wert von 3,45, sind alle Ratios mit einer guten Clearance verbunden (n = 12 Patienten).

Der Bereich zwischen 1,22 und 3,45 ist eine Grauzone. Hier liegen zum einen die Milz-Leber-Ratios aller 4 Patienten mit geringgradig eingeschränkter Milzfunktion. Zum anderen kommen in diesem Bereich gute Clearancewerte vergesellschaftet mit mäßig hohen Ratios vor (n = 6 Patienten; Nr. 7, 14, 16, 21, 23, 35). Des weiteren liegen die Milz-Leber-Ratios von 5 Patienten mit schlechter Clearance in diesem Bereich (n = 5 Patienten; Nr. 8, 11, 27, 32, 33).

Liegen die Milz-Leber-Ratios unter einem Wert von 1,22, sind bei allen untersuchten Patienten schlechte Ratios auch mit einer schlechten Clearance verbunden (n = 5 Patienten).

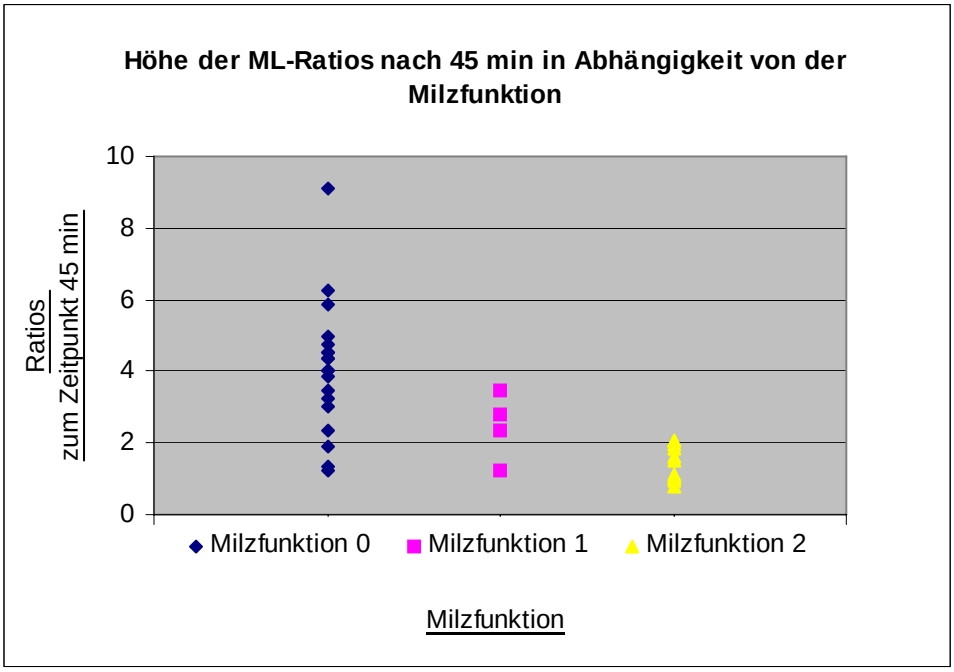

Abb.25: Höhe der Milz-Leber-Ratios in Abhängigkeit von der Milzfunktion

3.4.2 Kolloidszintigraphie

3.4.2.1 visuelle Auswertung der Szintigramme

Bei der visuellen Auswertung wurden anhand der Darstellung der Milz 4 Gruppen unterschieden:

0 normale Darstellung

1 gering verminderte Darstellung

2 schwache Darstellung

3 keine Darstellung

Dabei wird wiederum von einem 33 Personen umfassenden Patientenkollektiv ausgegangen, da bei 2 Patienten (Nr. 12, 19) keine Szintigramme gespeichert waren

Bei 14 Patienten kam die Milz gut zur Darstellung. Eine gering verminderte Darstellung zeigte sich bei 8 Patienten. Bei den übrigen 11 Patienten stellte sich die Milz nur schwach dar.

Tab. 17: Darstellung der Milz in der Kolloidszintigraphie

Darstellung der Milz	Anzahl der Patienten	Patientennummern
Normale Darstellung	n = 14	1, 2, 5, 10, 11, 16, 22, 23, 24, 28, 29, 30, 32, 33
Gering verminderte Darstellung	n = 8	9, 13, 15, 17, 20, 21, 26, 35
Schwache Darstellung	n = 11	3, 4, 6, 7, 8, 14, 18, 25, 27, 31, 34

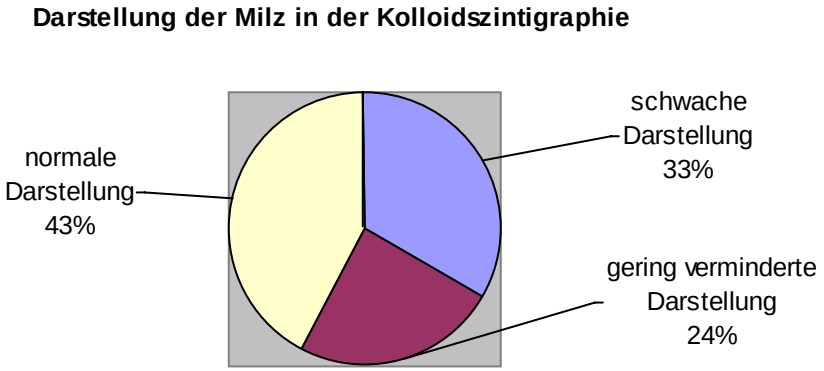

Abb. 26: Darstellung der Milz in der Kolloidszintigraphie

3.4.2.2 rechnergestützte Auswertung der Szintigramme der Kolloidszintigraphie

In der nachfolgenden Abbildung 27 ist das Verhältnis der Aktivitätsanreicherungen von Milz zu Leber in Form von Ratios zu den Zeitpunkten eine, zwei und neun Minuten nach Applikation des Zinnkolloids dargestellt.

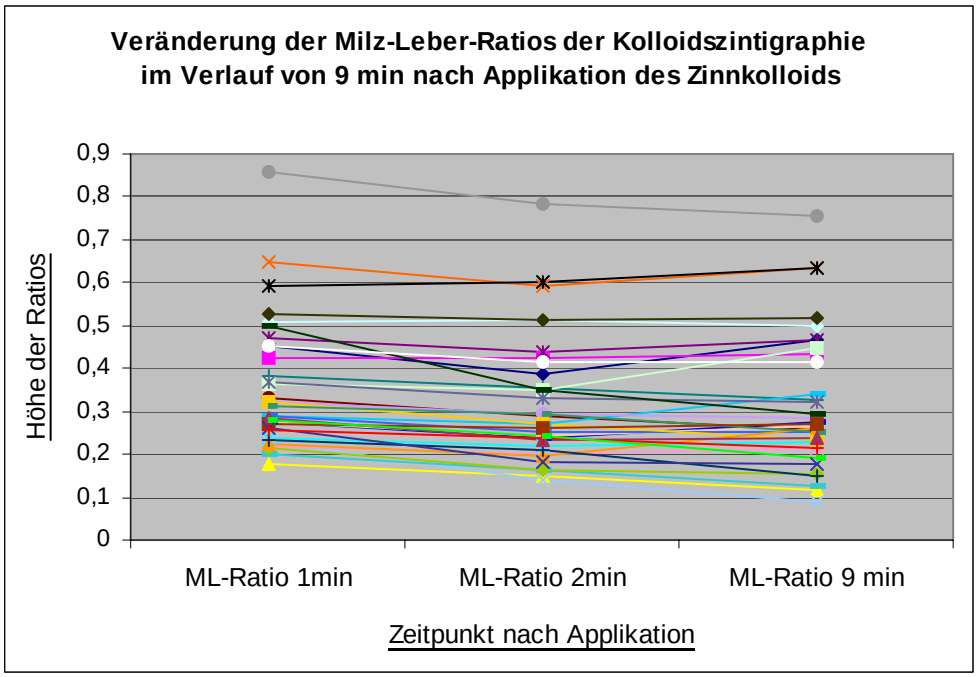

Abb. 27: Veränderung der Milz-Leber-Ratios der Kolloidszintigraphie im Verlauf von 9 min nach Applikation des ^{99m}Tc-Zinnkolloids

Wie bei der Szintigraphie mit hitzegeschädigten Erythrozyten, korrelieren bei der Kolloidszintigraphie die hintergrundkorrigierten Berechnungen der Milz-Leber-Ratios der Szintigramme gut mit der nicht hintergrundkorrigierten Auswertung. Aus diesem Grund werden zur besseren Vergleichbarkeit die weiteren Berechnungen auch hier mit den Ergebnissen ohne Hintergrundkorrektur angestellt.

Tab. 18: Korrelationskoeffizienten der mit und ohne Hintergrundkorrektur berechneten Ergebnisse der Kolloidszintigraphie

Parameter	Korrelationskoeffizient r
Ratios 1 min mit / ohne Hintergrundkorrektur	r = 0,91
Ratios 2 min mit / ohne Hintergrundkorrektur	r = 0,91
Ratios 9 min mit / ohne Hintergrundkorrektur	r = 0,90
Steigung in der ersten Minute mit / ohne Hintergrundkorrektur	r = 0,86
Steigung in der zweiten Minute mit / ohne Hintergrundkorrektur	r = 0,84

3.5. Korrelation der Befunde der verschiedenen Untersuchungsverfahren miteinander

3.5.1 Vergleich der Ergebnisse der Erythrozytenszintigraphie mit den Ergebnissen der Kolloidszintigraphie

3.5.1.1 Vergleich der clearancebasierten Auswertung der Erythrozytenszintigraphie mit der computergestützten Auswertung der Szintigramme der Kolloidszintigraphie

Wie aus Tabelle 19 hervorgeht, besteht keine Korrelation zwischen den Clearancewerten der Erythrozytenszintigraphie zum Zeitpunkt 45 Minuten nach Applikation der Erythrozyten und den Ergebnissen der computergestützten Auswertung der Szintigramme der Kolloidszintigraphie zu den Zeitpunkten eine, zwei und neun Minuten nach Applikation des Zinnkolloids. Dieses wird auch in den zugehörigen Streudiagrammen deutlich (s.Abb. 28, 29). Diese Ergebnisse sind statistisch nicht signifikant. Auch anhand von Sensitivität (Sens = 0,67) und Spezifität (Spez = 0,5) zeigt sich, dass die Kolloidszintigraphie nicht als Messmethode der Milzfunktion geeignet ist. In die Berechnungen gehen die Daten von 31 Patienten ein, da bei zwei Patienten (Nr. 15, 22) bei desolatem Venenstatus keine Clearanceberechnungen möglich waren und bei zwei Patienten (Nr. 12, 19) keine gespeicherten Szintigramme vorlagen.

Tab. 19: Korrelationskoeffizienten der clearancebasierten Ergebnisse der Erythrozyten-szintigraphie und der computergestützten Auswertung der Kolloidszintigraphie

Parameter	Spearman-Korrela-tionskoeffizient r	Signifikanz-niveau (zweiseitig)
Clearance 45 min der Erythrozytenszinigraphie / Ratios 1 min der Kolloidszintigraphie	r = -0,10	p = 0,58
Clearance 45 min der Erythrozytenszinigraphie / Ratios 2 min der Kolloidszintigraphie	r = -0,10	p = -0,6
Clearance 45 min der Erythrozytenszinigraphie / Ratios 9 min der Kolloidszintigraphie	r = 0,02	p = 0,92

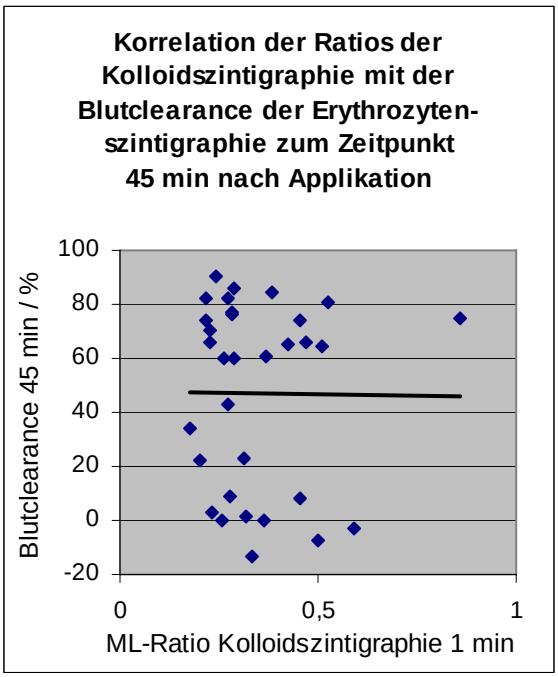

Abb. 28: Korrelation der Clearance der Erythrozytenszintigraphie zum Zeitpunkt 45 Minuten nach Applikation mit den Ratios der Kolloidszintigraphie zum Zeitpunkt eine Minute nach Applikation

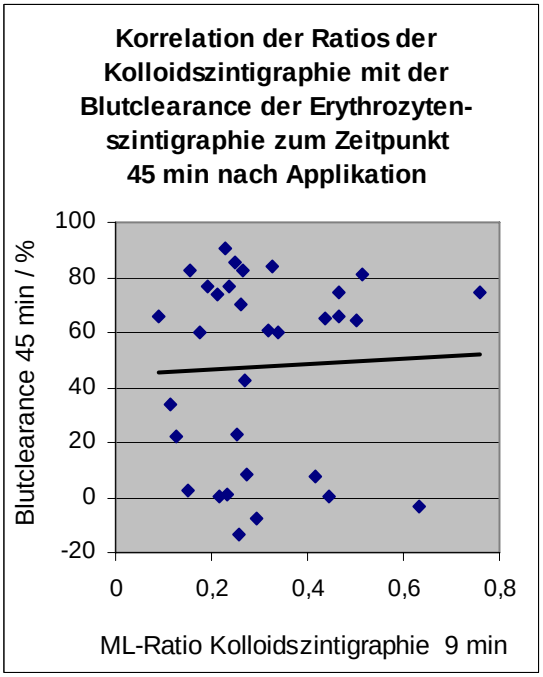

Abb. 29: Korrelation der Clearance der Erythrozytenszintigraphie zum Zeitpunkt 45 Minuten nach Applikation mit den Ratios der Kolloidszintigraphie zum Zeitpunkt neun Minuten nach Applikation

3.5.1.2 Vergleich der computergestützten Auswertung der Erythrozytenszintigraphie mit der computergestützten Auswertung der Szintigramme der Kolloidszintigraphie

Bei diesem Vergleich der Ergebnisse von Erythrozyten- und Kolloidszintigraphie fällt insgesamt eine schlechte Korrelation dieser beider Verfahren auf. Die einzige Ausnahme bildet die Korrelation zwischen den Ratios der Erythrozytenszintigraphie zum Zeitpunkt 2 Minuten nach Applikation und den Ratios der Kolloidszintigraphie nach 9 Minuten. Hier wird eine mäßiger Korrelationskoeffizient von $r = 0,45$ erreicht, der auf dem Niveau von $p < 0,05$ signifikant ist. Ein ausgeprägter linearer Zusammenhang zwischen den Ergebnissen dieser Meßverfahren liegt jedoch ansonsten bei Korrelationskoeffizienten von $r < 0,4$ nicht vor. (s. Tab. 20, Abb. 30, 31) In die Berechnugen gehen die Daten von 33 Patienten ein. Bei zwei Patienten (Nr. 12, 19) lagen keine gespeicherten Szintigramme vor.

Tab. 20: Korrelationskoeffizienten der Ergebnisse von Erythrozytenszintigraphie und Kolloidszintigraphie

Parameter	Spearman-Korrelations-koeffizient r	Signifikanzniveau (zweiseitig)
Ratios 2 min Erythrozytenszintigraphie / 1 min Kolloidszintigraphie	r = 0,30	p = 0,09
Ratios 5 min Erythrozytenszintigraphie / 1 min Kolloidszintigraphie	r = 0,21	p = 0,25
Ratios 9 min Erythrozytenszintigraphie / 1 min Kolloidszintigraphie	r = 0,21	p = 0,23
Ratios 45 min Erythrozytenszintigraphie / 1 min Kolloidszintigraphie	r = 0,16	p = 0,38
Ratios 2 min Erythrozytenszintigraphie / 2 min Kolloidszintigraphie	r = 0,29	p = 0,09
Ratios 5 min Erythrozytenszintigraphie / 2 min Kolloidszintigraphie	r = 0,21	p = 0,25
Ratios 9 min Erythrozytenszintigraphie / 2 min Kolloidszintigraphie	r = 0,21	p = 0,23
Ratios 45 min Erythrozytenszintigraphie / 2 min Kolloidszintigraphie	r = 0,15	p = 0,40
Ratios 2 min Erythrozytenszintigraphie / 9 min Kolloidszintigraphie	r = 0,45	p = 0,01
Ratios 5 min Erythrozytenszintigraphie / 9 min Kolloidszintigraphie	r = 0,39	p = 0,02
Ratios 9 min Erythrozytenszintigraphie / 9 min Kolloidszintigraphie	r = 0,38	p = 0,03
Ratios 45 min Erythrozytenszintigraphie / 9 min Kolloidszintigraphie	r = 0,30	p = 0,09

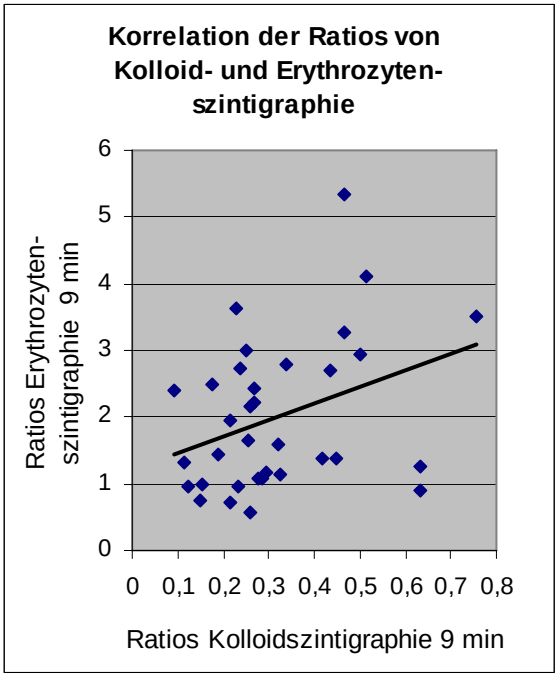

Abb. 30: Korrelation der Ratios von Kolloid- und Erythrozytenszintigraphie zum Zeitpunkt neun Minuten nach Applikation

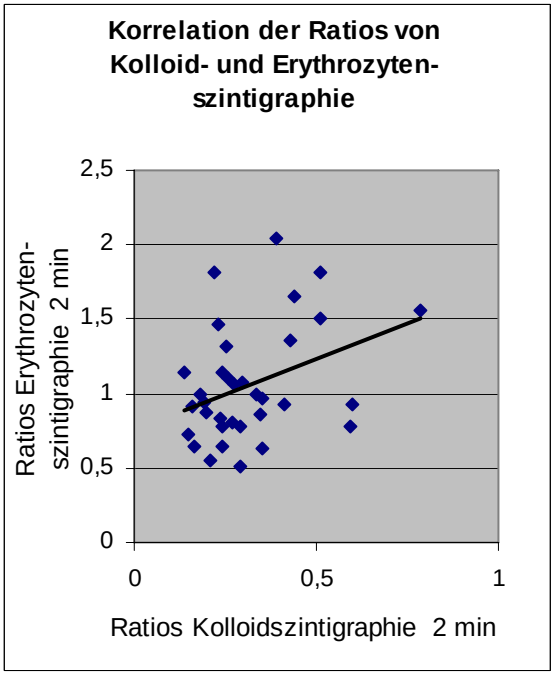

Abb. 31: Korrelation der Ratios von Kolloid- und Erythrozytenszintigraphie zum Zeitpunkt zwei Minuten nach Applikation

3.5.2 Zusammenhang zwischen der Milzfunktion und den Ergebnissen der FKDS

3.5.2.1 Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der Erythrozytenszintigraphie und der FKDS

Die Ergebnisse der farbdopplersonographischen Widerstandsmessungen der Milzarterien wurden in Abhängigkeit von der Milzfunktion der betreffenden Patienten in Gruppen eingeteilt. In die folgenden Berechnungen von Mittelwerten, Standardabweichungen und Spearman-Korrelationskoeffizienten in den jeweiligen Gruppen (0, 1 und 2) gehen die Befunde aller 35 teilnehmenden Patienten mit ein.

3.5.2.1.1 Zusammenhang zwischen zentralem Resistance-Index (RI) und der Milzfunktion

Der Mittelwert der in den zentralen Arterien gemessenen Resistance-Indizes der Patienten mit guter splenischer Funktion (0) liegt bei $x = 0{,}55$ bei einer Standardabweichung von $s = \pm 0{,}05$. Mit $x = 0{,}56$ liegt der Mittelwert bei der Gruppe mit verminderter Funktion der Milz (1) etwas darüber. Die Standardabweichung beträgt für diese Gruppe $s = \pm 0{,}15$. Bei den Patienten mit schlechter Milzfunktion (2) ergibt sich ein Mittelwert von $x = 0{,}6$ und eine Standardabweichung von $s = \pm 0{,}14$. (s. Tab. 21)

Obwohl der Spearman-Korrelationskoeffizient $r = 0{,}05$ nicht auf eine starke lineare Beziehung schließen läßt, deutet sich im Balkendiagramm (Abb. 32) die Tendenz an, dass mit abnehmender Funktion der Milz der Widerstand ihrer zentralen Arterien steigt. Dieser Zusammenhang ist allerdings bei $p = 0{,}8$ nicht signifikant. Anhand von Sensitivität (Sens = 0,32) und Spezifität (Spez = 0,53) zeigt sich ebenfalls, dass die Messung der zentralen RIs nicht zur Bewertung der Milzfunktion herangezogen werden kann.

Tab. 21: Tabellarische Übersicht über Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane der zentralen Resistance–Indizes in Bezug auf die Blutclearance für hitzegeschädigte Erythrozyten

Milzfunktion	Mittelwert x	Standardabweichung s	Median x
0	0,55	0,05	0,60
1	0,56	0,15	0,50
2	0,60	0,14	0,60

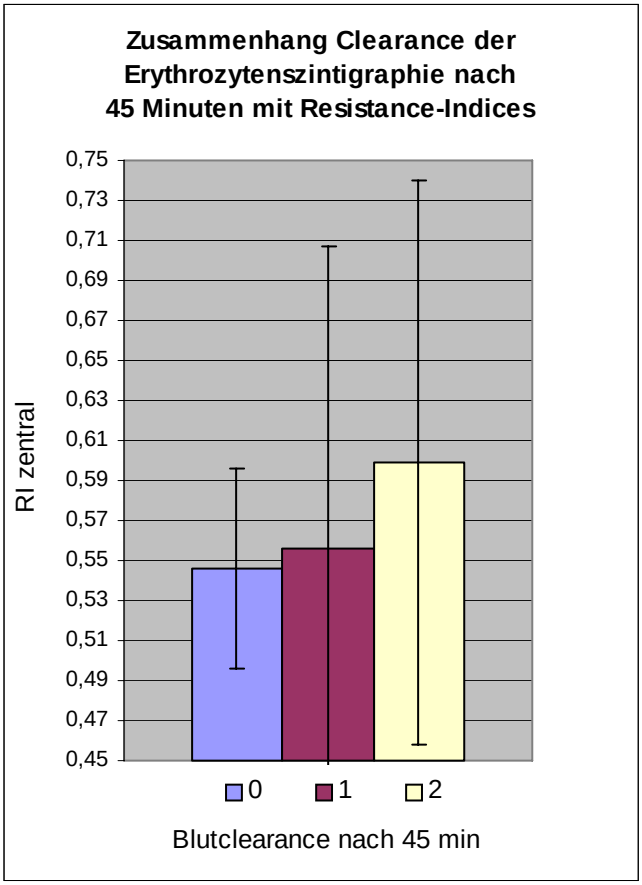

Abb. 32 Zusammenhang der Milzfunktion mit den zentralen Resistance-Indizes

3.5.2.1.2 Zusammenhang zwischen peripherem Resistance-Index (RI) und der Milzfunktion

Für die Studienpatienten mit guter Milzfunktion (0) resultiert für die in den parenchymatösen Arterien der Milz gemessenen Resistance–Indizes ein Mittelwert von x = 0,53. Die Standardabweichung in dieser Gruppe beträgt s = ± 0,04. Der Mittelwert für die Patienten mit leicht verringerter splenischer Funktion (1) liegt mit x = 0,59 darüber, bei einer Standardabweichung von s = ± 0,07. Dagegen ergibt sich für die Patientengruppe mit schlechter Milzfunktion (2) ein etwas niedrigerer Mittelwert von x = 0,57 mit einer Standardabweichung von s = ± 0,07. (s. Tabelle 22 und Abb. 33)
Der Spearman-Korrelationskoeffizient zwischen den Zuteilungen der Patienten zu den Funktionsgruppen 0, 1 und 2 und der Höhe der im Parenchym gemessenen Resistance-Indizes beträgt r = 0,32. Dieses spricht gegen einen starken linearen Zusammenhang zwischen diesen beiden Parametern. Auch in diesem Fall ist allerdings das Signifikanzniveau von p = 0,07 zu beachten. Es fällt allerdings eine gute Spezifität

(Spez = 0,89) bei einer nicht ausreichenden Sensitivität (Sens = 0,5) auf. Folglich ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine Person mit guter Milzfunktion einen normalen peripheren RI hat relativ groß. Der Umkehrschluß, dass eine schlechte Milzfunktion mit einem hohen peripheren Widerstand einhergeht, ist allerdings nicht möglich..

Tab. 22: Tabellarische Übersicht über Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane der peripheren Resistance–Indizes in Bezug auf die Blutclearance für hitzegeschädigte Erythrozyten

Milzfunktion	Mittelwert x	Standardabweichung s	Median x
0	0,53	0,04	0,54
1	0,59	0,07	0,57
2	0,57	0,07	0,56

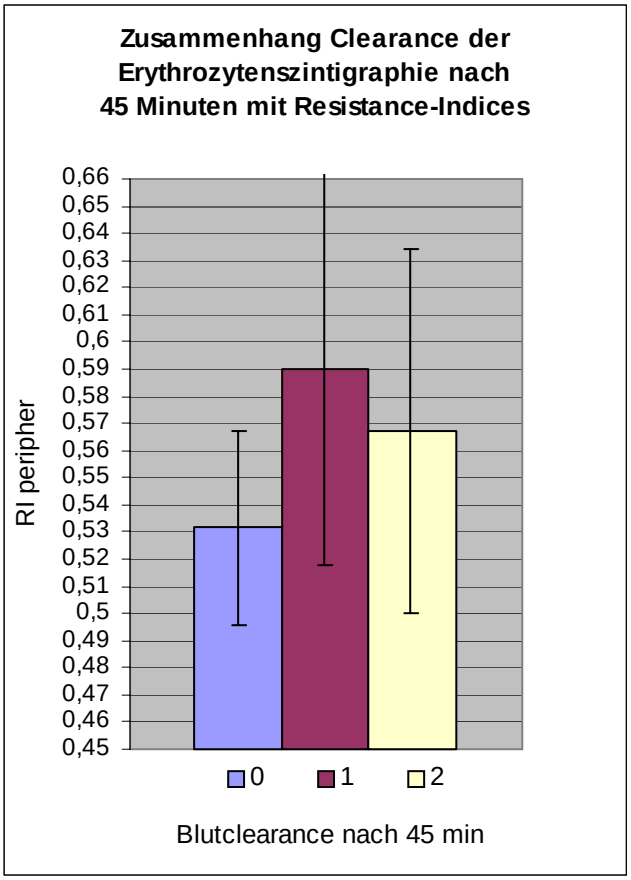

Abb. 33 Zusammenhang der Milzfunktion mit den peripheren Resistance-Indizes

3.5.2.1.3 Zusammenhang zwischen den Resistance-Indizes (RI) und den Ratios der Erythrozytenszintigraphie

Auch bei der Betrachtung dieser Parameter deutet nichts auf einen starken linearen Zusammenhang hin. Der Spearman-Korrelationskoeffizient für die zentralen RIs und die Ratios zu Zeitpunkt 45 Minuten nach Applikation beträgt r = -0,12 bei einem Signifikanzniveau von p = 0,52. Ähnlich verhält es sich bei der Korrelation zwischen den peripheren RIs und den Ratios zum Zeitpunkt 45 Minuten nach Applikation. Hier liegt der Spearman-Korrelationskoeffizient bei r = –0,26, bei p = 0,14.

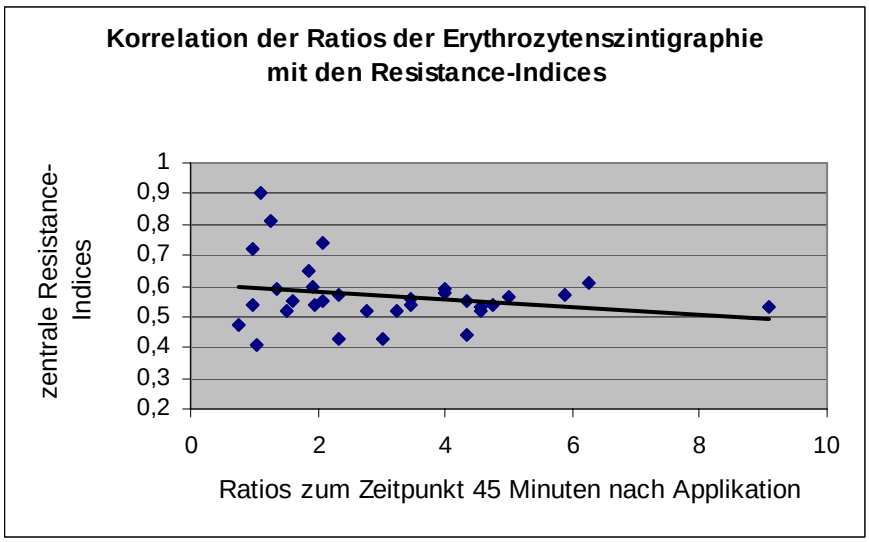

Abb. 34**:** Korrelation des Ratios der Erythrozytenszintigraphie zum Zeitpunkt 45 min nach Applikation mit den zentralen RIs

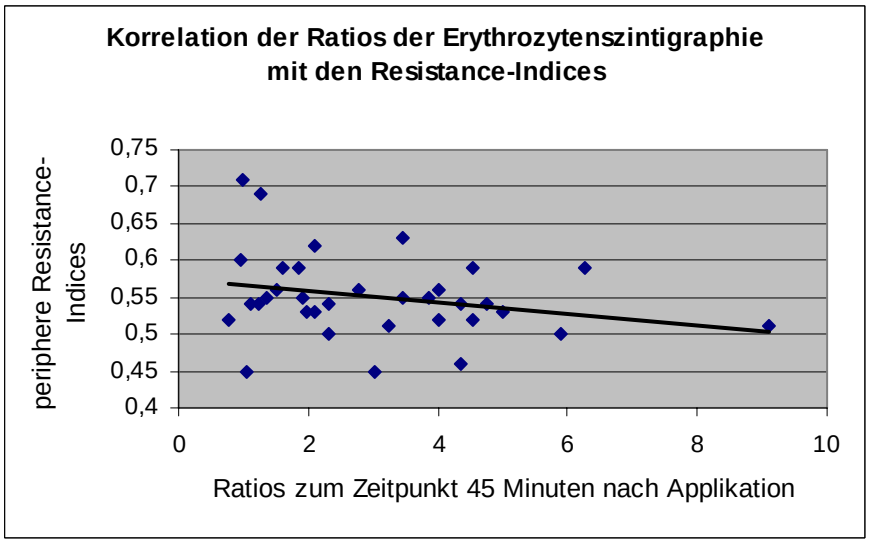

Abb. 35: Korrelation des Ratios der Erythrozytenszintigraphie zum Zeitpunkt 45 min nach Applikation mit den peripheren RIs

3.5.2.2 Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der Kolloidszintigraphie und der FKDS

In die Auswertung des statistischen Zusammenhangs dieser Parameter gehen die Ergebnisse von 33 Patienten mit ein.

3.5.2.2.1 Zusammenhang zwischen zentralem Resistance-Index (RI) und den Ergebnissen der visuellen Auswertung der Kolloidszintigraphie

Diejenigen Patienten, deren Milzfunktion anhand der visuellen Auswertung der Szintigramme der Kolloidszintigraphien als gut bewertet wurde (0), hatten im Mittel einen zentralen RI von x = 0,57 bei einer Standardabweichung von s = ± 0,59. Der Median der zentralen RIs lag mit x = 0,56 über dem Mittelwert. Die Patienten, die bei dieser Auswertung der Gruppe mit leicht verminderter Milzfunktion zugeordnet wurden (1), hatten einen Mittelwert von x = 0,58. Die Standardabweichung war mit s = ± 0,16 in diesem Fall größer. Der Median dieser Gruppe lag bei x = 0,55. Für die Gruppe mit der im Kolloidszintigramm als schlecht (2) bewerteten Milzfunktion ergab sich ein Mittelwert von x = 0,56 bei einer Standardabweichung von s = ± 0,10 und einem Median von 0,54. (s. Tab. 24)
Der Korrelationskoeffizient r = -0,06 zeigt in Übereinstimmung mit dem zugehörigen Balkendiagramm keinen linearen Zusammenhang (s. Abb.36).

Tab. 24: Tabellarische Übersicht über Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane der zentralen Resistance–Indizes in Bezug auf die visuelle Auswertung der Kolloidszintigraphie

Milzfunktion laut Kolloidszintigraphie	Mittelwert x	Standardabweichung s	Median x
0 = gut	0,571	0,059	0,555
1 = leicht vermindert	0,581	0,159	0,55
2 = vermindert	0,557	0,103	0,54

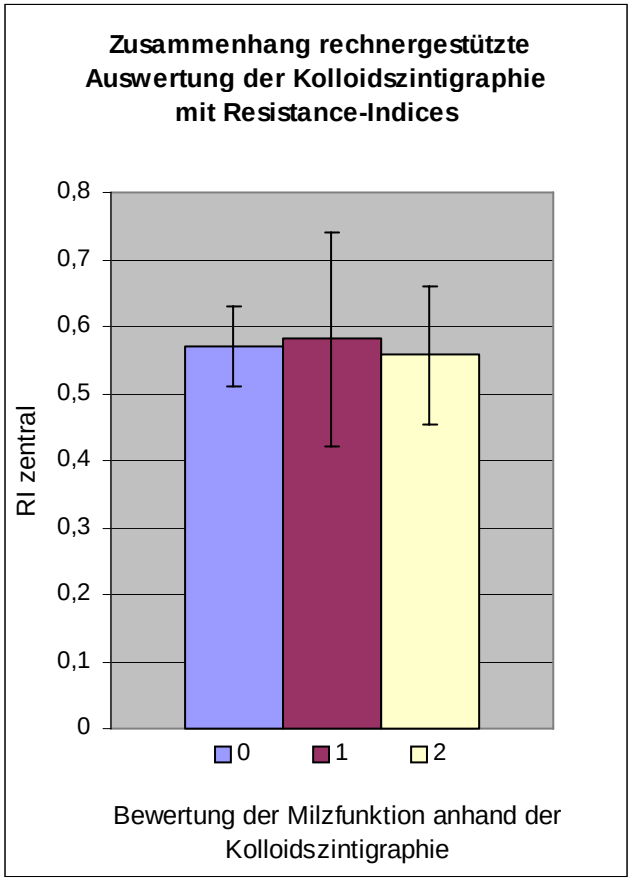

Abb. 36: Zusammenhang der anhand der visuellen Auswertung der Szintigramme der Kolloidszintigraphie bestimmten Milzfunktion mit den zentralen Resistance-Indizes

3.5.2.2.2 Zusammenhang zwischen peripherem Resistance-Index (RI) und den Ergebnissen der visuellen Auswertung der Kolloidszintigraphie

Die peripheren Resistance-Indizes haben bei der Gruppe mit der im Szintigramm schlecht erscheinenden Milzfunktion (0) einen Mittelwert von x = 0,57 bei einer Standardabweichung von s = ± 0,06 und einem Median von x = 0,56. Die Werte sind somit fast identisch mit Mittelwert, Standardabweichung und Median der zentral gemessenen RIs. Für die Gruppe mit bei der visuellen Bewertung als leicht erniedrigt eingestufter Milzfunktion ergab sich ein Mittelwert von x = 0,53, eine Standardabweichung von s = ± 0,05 und ein Median von 0,54. Diese Parameter lagen unter den korrespondierenden Parametern der zentralen Messungen. Für die Gruppe mit schlechter Milzfunktion lag der Mittelwert bei x = 0,55. Die Standardabweichung

betrug s = ± 0,06. Der Median lag bei dieser Gruppe bei x = 0,54. (s. Tab. 24) Der Korrelationskoeffizient zwischen der Gruppeneinteilung anhand der Kolloidszintigraphie und den peripheren RIs lag bei r = –0,20, was auf einen fehlenden linearen Zusammenhang schließen läßt.

Tab. 24: Tabellarische Übersicht über Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane der peripheren Resistance–Indizes in Bezug auf die visuelle Auswertung der Kolloidszintigraphie

Milzfunktion laut Kolloidszintigraphie	Mittelwert x	Standardabweichung s	Median x
0 = gut	0,57	0,06	0,56
1 = leicht vermindert	0,53	0,05	0,54
2= vermindert	0,55	0,06	0,54

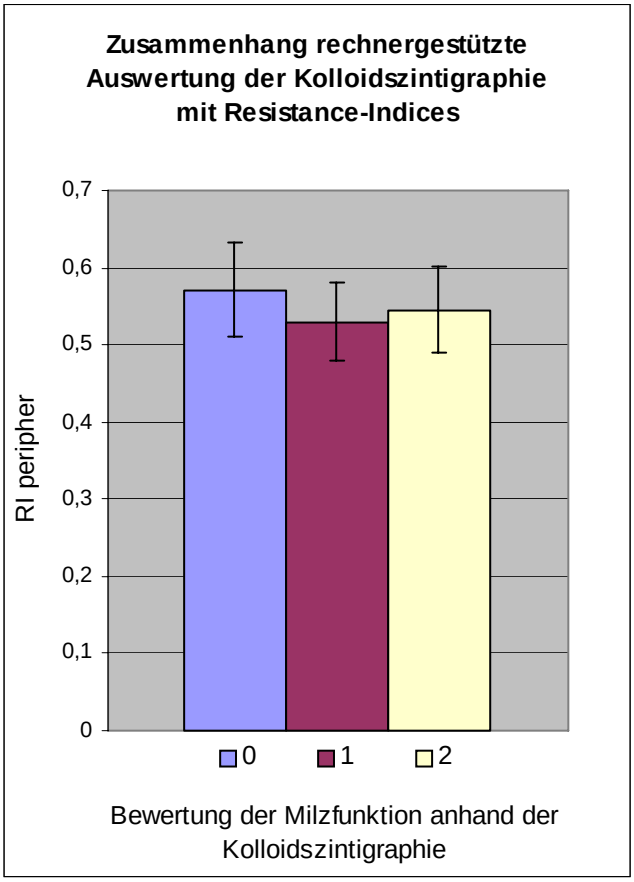

Abb. 37: Zusammenhang der anhand der visuellen Auswertung der Szintigramme der Kolloidszintigraphie bestimmten Milzfunktion und den peripheren Resistance-Indizes

Folglich besteht auch zwischen den Ergebnissen der visuellen Auswertung der Kolloidszintigraphie und den beiden in der FKDS gemessenen Parametern RI-peripher und RI-zentral bei diesem Patientenkollektiv keine Korrelation.

3.5.2.2.3 Zusammenhang zwischen den Resistance-Indizes (RI) und den Ratios der Kolloidszintigraphie

Auch bei der Betrachtung der Ratios zum Zeitpunkt 9 Minuten nach Applikation des Zinnkolloids ergibt sich nur eine schlechte Korrelation mit den Resistance-Indizes. Der Spearman-Korrelationskoeffizient für die zentralen RIs und die Ratios liegt bei r = 0,03 bei einem Signifikanzniveau von p = 0,88. Für die peripheren RIs und die Ratios beträgt der Spearman-Korrelationskoeffizient r = 0,14, während das Signifikanzniveau bei 0,43 liegt.

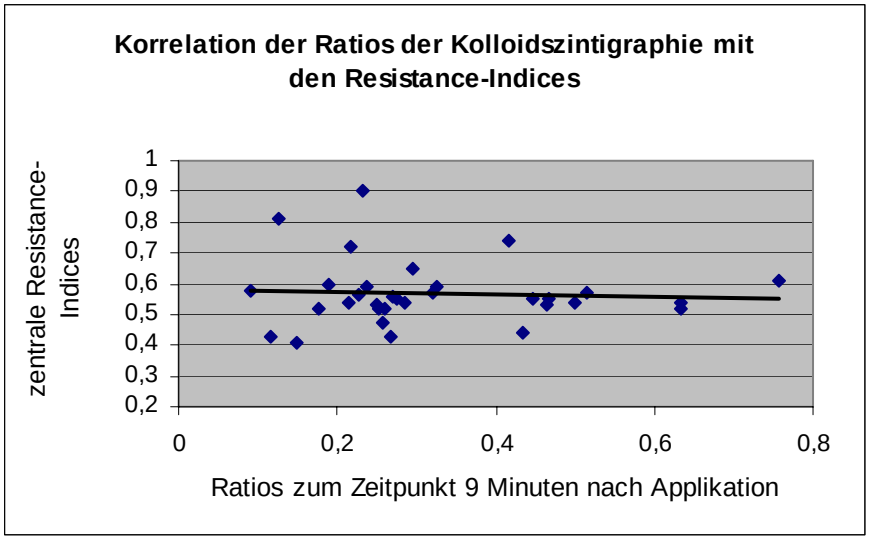

Abb. 38: Korrelation des Ratios der Kolloidszintigraphie zum Zeitpunkt 9 min nach Applikation mit den zentralen RIs

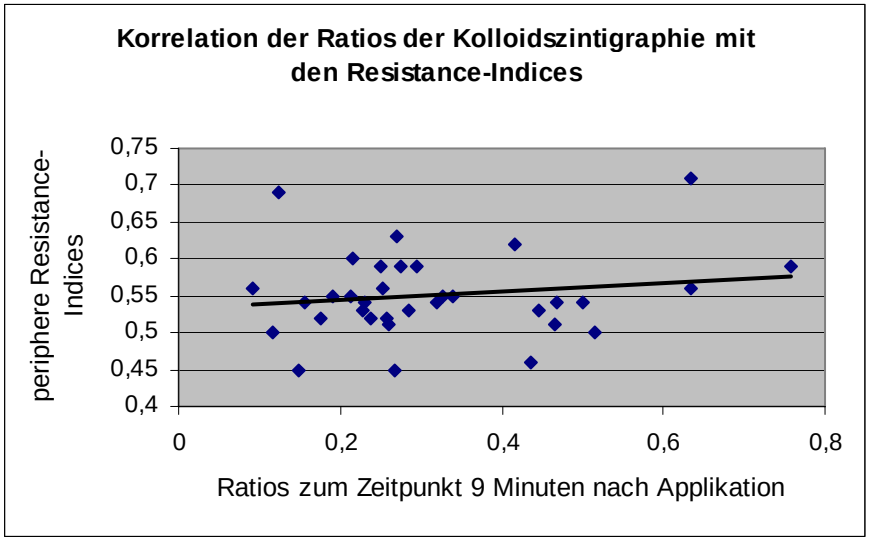

Abb. 39: Korrelation des Ratios der Kolloidszintigraphie zum Zeitpunkt 9 min nach Applikation mit den peripheren RIs

3.5.3 Zusammenhang zwischen der Milzfunktion und dem Auftreten von Howell-Jolly-Körperchen (HJB) im peripheren Blutausstrich

3.5.3.1 Zusammenhang der Ergebnisse der Erythrozytenszintigraphie mit dem Auftreten von HJB im peripheren Blutausstrich

Wie in Abb. 40 zu sehen, korrelieren die Ergebnisse der clearancebasierten Auswertung der Erythrozytenszintigraphie nicht mit dem Vorkommen von HJB im Blut. Der Korrelationskoeffizient zwischen den Clearancewerten zum Zeitpunkt 45 Minuten nach Applikation der Erythrozyten und dem Vorhandensein von HJB beträgt r = 0,09.
Legt man die Gruppeneinteilung anhand der Milzfunktion zugrunde (Tab. 9), ergibt sich bezüglich des Zusammenhangs zwischen dem Auftreten von HJB und der Milzfunktion eine Sensitivität von Sens = 0,06 und eine Spezifität von Spez = 0,8. Folglich läßt das Auftreten von HJB im Blut keine Schlüsse über die Milzfunktion zu. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient mit guter Milzfunktion keine HJB im Blut hat ist allerdings relativ hoch (80%), wobei die Aussagekraft aufgrund der geringen Größe des Patientenkollektivs eingeschränkt ist.
Ebensowenig konnte ein statistischer Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der computergestützten Auswertung der Szintigramme und dem Auftreten von HJB im peripheren Blutausstrich festgestellt werden. Der Korrelationskoeffizient für die Milz-Leber-Ratios zum Zeitpunkt 45 Minuten nach Applikation der Erythrozyten und dem Auffinden von HJB liegt bei r = 0,15 (s. Abb. 41). Auch für die Milz-Leber-Ratios zum Zeitpunkt 2 min nach Applikation konnte bei einem Korrelationskoeffizienten von r = 0,09 kein Zusammenhang mit Vorhandensein von HJB festgestellt werden.

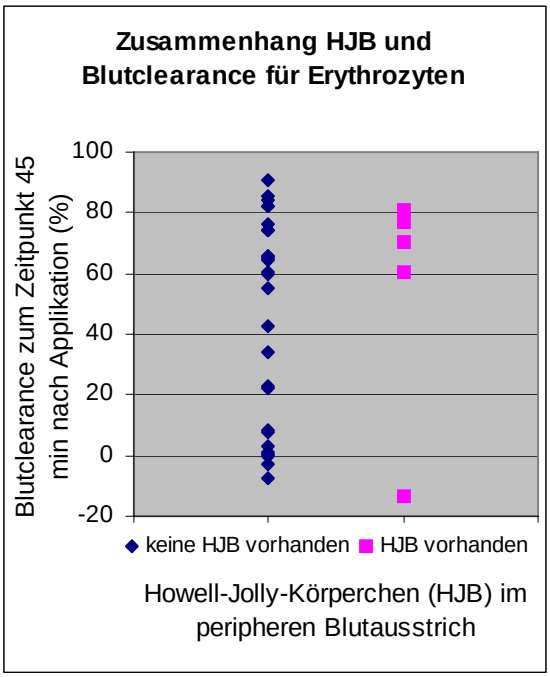

Abb. 40: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von HJB im peripheren Blutausstrich und der Blutclearance nach 45 min

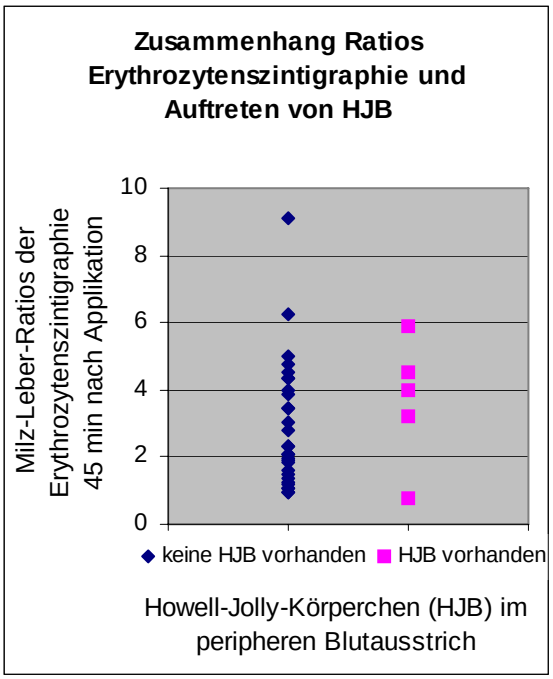

Abb. 41: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von HJB im peripheren Blutausstrich und den Milz-Leber-Ratios nach 45 min

3.5.3.2 Zusammenhang der Ergebnisse der Kolloidszintigraphie mit dem Auftreten von HJB im peripheren Blutausstrich

Auch zwischen den Ergebnissen der computergestützten Auswertung der Kolloidszintigraphien und dem Vorkommen von HJB im Blut zeigt sich in dieser Studie kein statistischer Zusammenhang. Der Korrelationskoeffizient zwischen dem Auftreten von HJB und den Milz-Leber-Ratios zum Zeitpunkt 9 min nach Applikation beträgt r = -0,07. Für den Zeitpunkt 2 min nach Applikation zeigt sich ein ähnliches Bild mit r = -0,1. (s. Abb. 42)

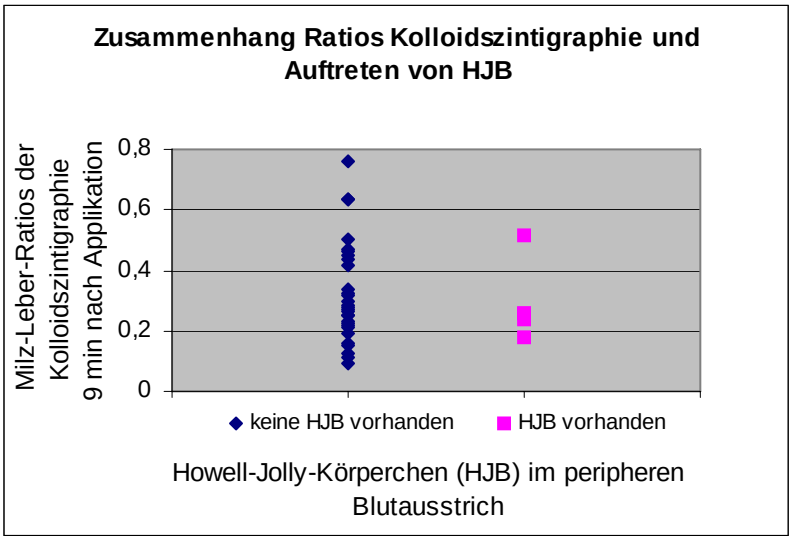

Abb. 42: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von HJB im peripheren Blutausstrich und den Milz-Leber-Ratios der Kolloidszintigraphie zum Zeitpunkt 9 min nach Applikation

3.5.4 Zusammenhang zwischen der Milzfunktion und der Milzgröße

In diese Berechnungen gehen die Befunde von n = 34 Patienten ein.

Zwischen der Milzgröße und der Funktion der Milz ist bei einem Korrelationskoeffizienten von r = -0,16 kein linearer Zusammenhang erkennbar. Allerdings wurde eine Verkleinerung der Milz nur bei einem Patienten festgestellt, dessen Milzfunktion stark vermindert (2) war.

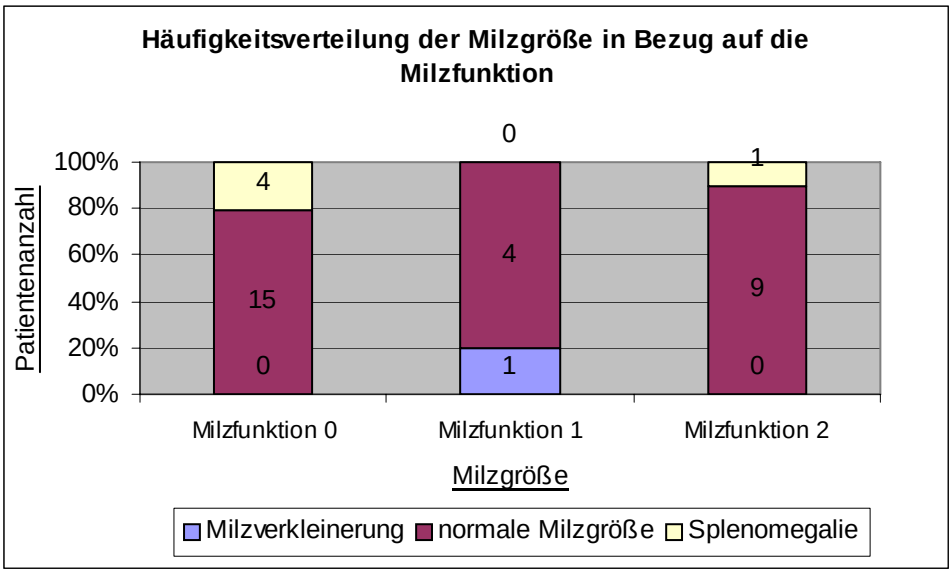

Abb. 43: Zusammenhang zwischen Milzfunktion und sonographisch gemessener Milzgröße (n = 34)

3.5.5 Zusammenhang zwischen der Milzfunktion und der Krankheitsaktivität

3.5.5.1 Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt der Teilnahme an der Studie

Es gibt keinen Hinweis für einen ausgeprägten Zusammenhang zwischen der entzündlichen Aktivität zum Zeitpunkt der Studie und der Milzfunktion. Der Korrelationskoeffizient für diese Parameter beträgt r = 0,22.

Tab. 25: Tabellarische Übersicht über die Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt der Studienteilnahme in Bezug auf die aktuell gemessene Milzfunktion

Milzfunktion	Patientenzahl	Klinik 0	Klinik 1	Klinik 2
0	19	12	6	1
1	5	3	2	0
2	11	4	6	1

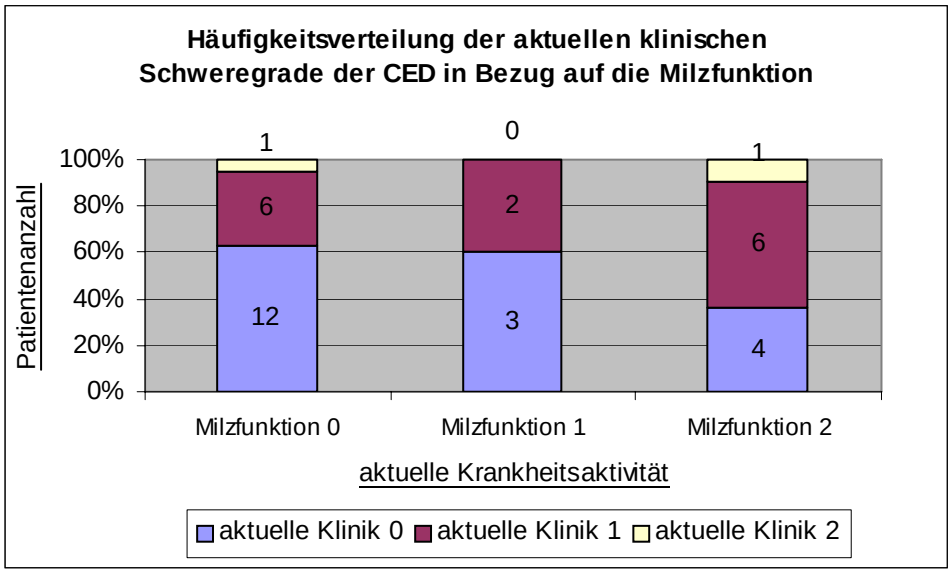

Abb. 44: Zusammenhang zwischen Milzfunktion und Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt der Teilnahme an der Studie

3.5.5.2 Klinik im Verlauf der vorhergegangenen 1 ½ - 2 Jahre

Das Diagramm Abb. 45 deutet eine leichte Tendenz an, dass eine im Verlauf erhöhte Krankheitsaktivität eher mit einer erniedrigten Milzfunktion einher gehen könnte.
Bei einem Korrelationskoeffizient von r = 0,23 ist allerdings allenfalls von einem schwachen linearen Zusammenhang auszugehen.

Tab. 26: Tabellarische Übersicht über die Krankheitsaktivität im Verlauf der zurückliegenden 1½ - 2 Jahre in Bezug auf die aktuell gemessene Milzfunktion

Milzfunktion	Patientenzahl	Klinik 0	Klinik 1	Klinik 2
0	19	7	10	2
1	5	1	4	0
2	11	3	4	4

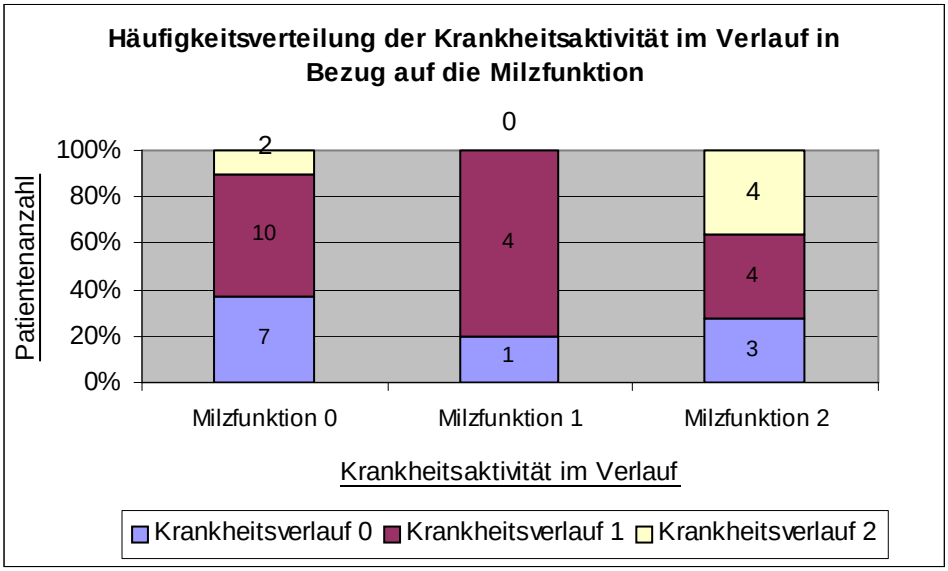

Abb. 45: Zusammenhang zwischen Milzfunktion und Krankheitsaktivität im Verlauf der vorangegangenen 1 - 1½ Jahre.

3.5.5.3 Häufigkeit von Schüben während des zurückliegenden Jahres

Wie in Abbildung 46 sichtbar, deutet sich eine Tendenz an, dass eine Häufung von Krankheitsschüben mit einer zunehmenden Verschlechterung der Milzfunktion einher geht. Bei einem Korrelationkoeffizienten von r = 0,21 ist allerdings kein ausgeprägter Zusammenhang erkennbar.

Tab. 27: Tabellarische Übersicht über die Häufigkeit von Krankheitsschüben im Zeitraum des der Studienteilnahme vorangegangenen Jahres in Bezug auf die aktuell gemessene Milzfunktion

Milzfunktion	Patienten-zahl	Krankheitsschübe 0 = 0 Schübe im letzten Jahr	Krankheitsschübe 1 = 1-2 Schübe im letzten Jahr	Krankheitsschübe 2 = >2 Schübe im letzten Jahr
0	19	8	10	1
1	5	2	3	0
2	11	2	8	1

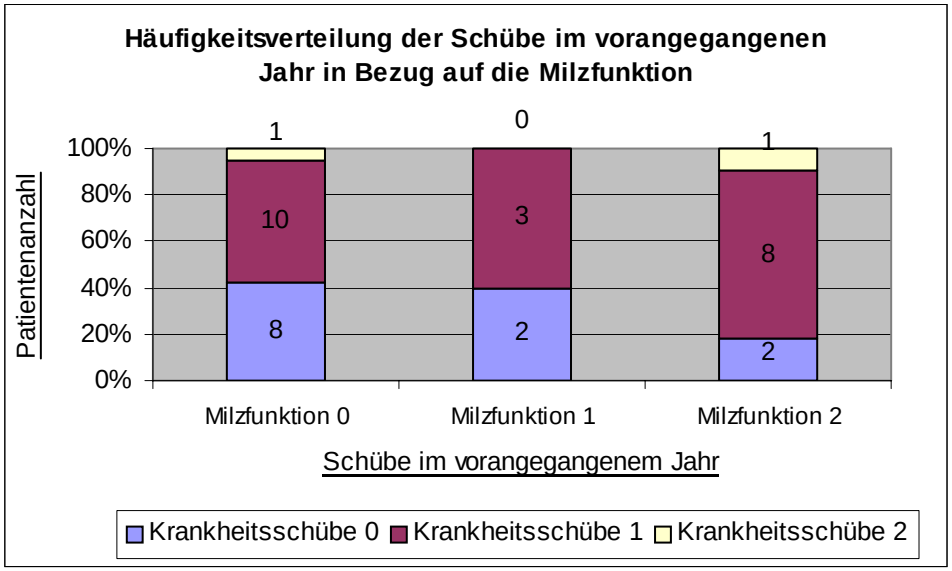

Abb. 46: Zusammenhang zwischen Milzfunktion und Häufigkeit von Krankheitsschüben im Zeitraum des der Studienteilnahme vorangegangenen Jahres.
Krankheitsschübe 0 = 0 Schübe; Krankheitsschübe 1 = 1-2 Schübe; Krankheitsschübe 2 = >2 Schübe

3.5.6 Zusammenhang zwischen der Milzfunktion und dem Alter der Patienten

Der Mittelwert des Lebensalters der Patienten mit guter Milzfunktion liegt bei x = 35,37 Jahren mit einer Standardabweichung von s = ± 9,54. Für die Gruppe mit leicht erniedrigter Milzfunktion ist er mit x = 35,4 Jahre fast identisch. Die Standardabweichung beträgt bei dieser Gruppe s = ± 11,39. Die Gruppe mit schlechter Funktion der Milz hebt sich bezüglich des Durchschnittsalters von den beiden anderen durch einen höheren Mittelwert von x = 49,18 Jahren ab bei einer Standardabweichung von s = ± 11,46.

So kann man, obwohl der Korrelationskoeffizient mit r = 0,5 auf keinen starken linearen Zusammenhang hinweist, feststellen, dass die Patienten mit schlechter Milzfunktion im Durchschnitt älter sind als jene mit guter oder nur leicht erniedrigter Funktion.

Tab. 28: Tabellarische Übersicht über Mittelwerte und Standard-abweichungen des Lebensalters in Bezug auf die Milzfunktion

Milzfunktion	Mittelwert x	Standardabweichung s
0	35,37	9,54
1	35,4	11,39
2	49,18	11,46

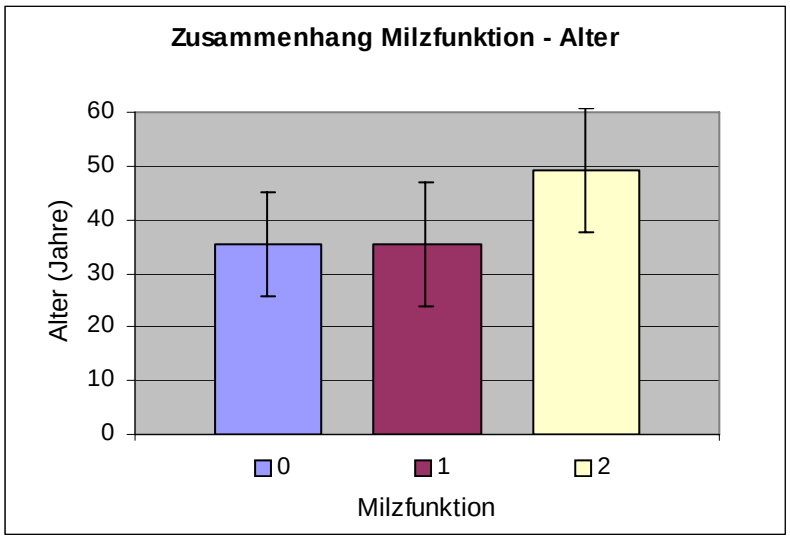

Abb. 47: Zusammenhang zwischen der Milzfunktion und dem Lebensalter

3.5.7 Zusammenhang zwischen der Milzfunktion und der Erkrankungsdauer

Für die Patientengruppe mit guter splenischer Funktion (0) ergibt sich eine mittlere Erkrankungsdauer von x = 111,72 Monaten mit einer Standardabweichung von s = ± 102,58 Monaten. Die Patienten mit leicht erniedrigter Milzfunktion (1) sind im Durchschnitt seit x = 84,5 Monaten an einer CED erkrankt bei einer Standardabweichung von s = ± 76 Monaten. Die im Durchschnitt mit x = 203,69 Monaten längste Erkrankungsdauer haben die Patienten mit schlechter Milzfunktion (2). Die Standardabweichung beträgt bei ihnen s = ± 152,17 Monate.
Der Korrelationskoeffizient zwischen Erkrankungsdauer und Milzfunktion liegt bei r = 0,33. Dieses deutet übereinstimmend mit dem zugehörigen Balkendiagramm auf einen fehlenden linearen Zusammenhang hin. Bei der Beurteilung dieser Werte muß das Ausmaß der Streuungsbreite der einzelnen Erkrankungszeiträume berücksichtigt werden.

Tab. 29: Tabellarische Übersicht über Mediane, Mittelwerte und Standardabweichungen der Erkrankungsdauer in Bezug auf die Blutclearance für hitzegeschädigte Erythrozyten

Milzfunktion	Median x (Monate)	Mittelwert x (Monate)	Standardabweichung s
0	72	111,72	102,58
1	60	84,5	76
2	204	203,69	152,17

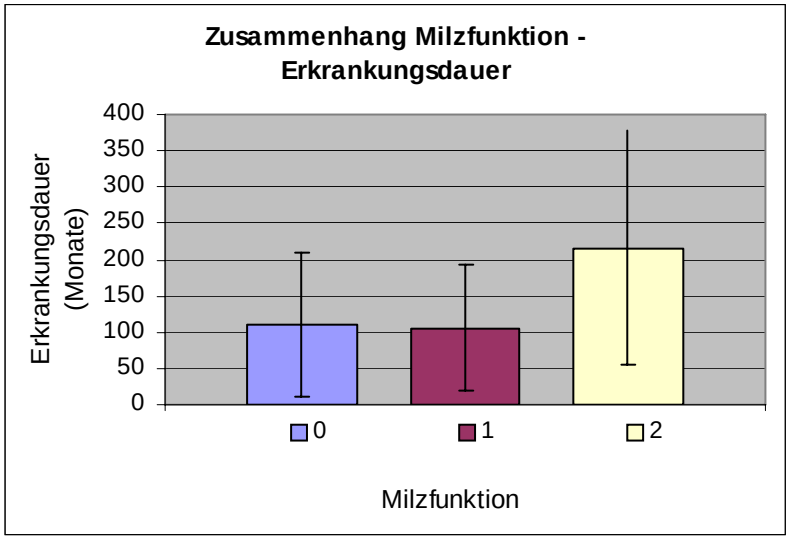

Abb. 48: Zusammenhang zwischen der Milzfunktion und der Erkrankungsdauer

4. Diskussion

Es erfolgt zunächst eine historische Diskussion der Methoden. Im Anschluß hieran werden die Ergebnisse diskutiert.

4.1. historische Diskussion der Methoden

Die Quantifizierung der Milzfunktion in ihrer Gesamtheit ist bisher nicht möglich. Deswegen hat man sich darauf verständigt, stellvertretend bestimmte Parameter zu untersuchen.

Darüber, welche Methode zur Bestimmung der Milzfunktion am geeignetsten ist, herrscht allerdings noch Uneinigkeit. Es existiert bisher kein allgemein anerkannter Goldstandard.

Zum einen kann die Milzfunktion szintigraphisch gemessen werden, zum anderen mittels charakteristischer Blutbildveränderungen, wie HJB, Sphärozyten, Targetzellen, und Akanthozyten [Muller u. Toghill 1995].

Auch der mit einer Phasen-Kontrast-Mikroskopie geführte Nachweis einer erhöhten Anzahl überalterter Erythrozyten mit charakteristischem Erscheinungsbild kann zur Einschätzung der Milzfunktion herangezogen werden [Muller u. Toghill 1995].

4.1.1 Howell-Jolly-Körperchen

Howell-Jolly-Körperchen treten im peripheren Blutausstrich meist nur bei stark eingeschränkter Milzfunktion und schwer erkrankten Patienten auf. Zu diesen Ergebnissen kamen sowohl Palmer, als auch Ryan. Beide zogen diesen Schluß aus einem Vergleich zwischen den Ergebnissen einer Szintigraphie mit hitzealterierten Erythrozyten und der Häufigkeit des Nachweises von HJB [Ryan et al. 1978] [Palmer et al. 1981]. Auch nach den Ergebnissen von Muller et al. ist das Auftreten von HJB nicht sensitiv genug, um eine geringgradige Hyposplenie zu diagnostizieren [Muller u. Toghill 1995]. Zu ähnlichen Befunden kamen auch Powsner et al. 1998. Bei einem Patientenkollektiv von 21 hyposplenischen, an Amyloidose erkrankten Patienten fanden sie nur in 41% Auffälligkeiten der Erythrozytenmorphologie [Powsner et al. 1998]. Es scheint allerdings, dass mit ihrer Hilfe der Grad einer Hyposplenie identifiziert werden kann, bei dem ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines OPSI besteht [Brigden 2001, Corazza et al. 1990]. Die von Corazza et al. gemessene Grenze, ab der HJB regelmäßig vorkamen lag bei einer Anzahl von > 8% Erythrozyten mit vakuolären Zellmembraneinschlüssen bei der Phasen-Kontrast-Mikroskopie. Seiner Meinung nach

ist die Bestimmung von Howell-Jolly-Körperchen folglich ein guter Screeningparameter zur Aufdeckung klinisch relevanter Hypospleniegrade [Corazza et al. 1990].
Es liegen allerdings auch Studienergebnisse vor, nach denen keine Korrelation zwischen den Befunden der Phasen-Kontrast-Mikroskopie und dem Auftreten von HJB im Blut von Patienten mit Sichelzellanämie besteht [Casper et al. 1976]. Corazza gab bei der Interpretation dieses Befundes allerdings zu bedenken, dass nur eine vergleichbar geringe Zahl von 3000 Erythrozyten ausgezählt wurde [Corazza et al. 1990].
Die Auszählung von HJB im peripheren Blutausstrich könnte folglich eine Methode sein, durch welche ohne großen Aufwand eine Hyposplenie diagnostiziert werden kann. Für den Nachweis geringgradiger Hyposplenien scheint sie allerdings nicht sensitiv genug zu sein. Weiterhin ist bei der Interpretation von HJB zu beachten, dass diese bei einer Anämie mit reaktiver Retikulozytose auch bei normosplenen Personen vorkommen können [Robinson et al. 1980].

4.1.2 Sonographische Messung der Milzgröße und der Milzdurchblutung

Bei einer Studie von Muller et al. 1993 wurde bereits ein Trend erkennbar, dass die Patienten mit den höchsten Anteilen von Erythrozyten mit Zellmembranabnormalitäten in der Phasen-Kontrast-Mikroskopie die kleinsten Milzen im Ultraschall aufwiesen. Außerdem hatten diejenigen Patienten mit schwerer Colitis signifikant kleinere Milzen als die Patienten mit ruhender entzündlicher Aktivität der C.U. oder Personen der Kontrollgruppe [Muller et al. 1993].
Laut Pereira fiel bei einem Patientenkollektiv von 116 wegen einer CED laparotomierten Patienten auf, dass eine verringerte Milzgröße mit prä- und postoperativen infektiösen Komplikationen assoziiert war [Pereira et al. 1987]. Dieses könnte durchaus auf eine Einschränkung der Milzfunktion zurückzuführen sein.
Ryan et al. beurteilten 1978 die Milzgröße ihrer Studienpatienten im Erythrozyten-Scan. Bei dieser Studie waren die Milzen bei schwerer Hyposplenie stark verkleinert, bei geringgradiger Hyposplenie waren sie aber normal groß und zum Teil sogar vergrößert [Ryan et al. 1978].
Zu ähnlichen Ergebnissen kam 1978 die Forschungsgruppe um Smart. Sie beschrieben eine signifikante Korrelation zwischen der Clearancerate und der Milzgröße im Szintigramm der Erythrozytenszintigraphie [Smart et al. 1978]. Aber auch sie berichteten über Einzelfälle, in denen es keinen Zusammenhang zwischen Milzfunktion und der Größe des Organs gab. So kamen sie zu dem Schluß, dass allein anhand der

Milzgröße im Szintigramm der Erythrozytenszintigraphie im Einzelfall keine sichere Aussage über die Funktion des Organs gemacht werden kann. Deswegen kann, obwohl die sonographisch und szintigraphisch bestimmten Milzgrößen sehr gut mit einander korrelieren [Shah et al. 1996], nicht von der Milzgröße allein auf ihre Funktion geschlossen werden. Zur Erklärung dieses Phänomens, dass auch bei der Zoeliakie beschrieben ist, entwickelten Robinson et al. für Zoeliakiepatienten die folgende Theorie. Nach ihrer Erfahrung gibt es zwei Arten von Hyposplenie, erstens einen irreversiblen Funktionsverlust, der mit einer irreversiblen Milzatrophie einher geht und zweitens eine reversible Hyposplenie, die sich bei Therapie der Zoeliakie bessern kann [Robinson et al. 1980]. Nach Corazza und Gasbarrini könnten auch bei den CED diese unterschiedlichen Formen von Hyposplenien verantwortlich für die Diskrepanzen zwischen Größe und Funktion der Milz sein [Corazza u. Gasbarrini 1983].
Obwohl zuvor keine strenge Korrelation der Milzfunktion mit der im Ultraschall gemessenen Organgröße festgestellt wurde, berichten Görg et al. von einer Studie mit 24 hyposplenischen Patienten, die zu 83% eine auffällig kleine Milz hatten. Zusätzlich stellten sie bei 88% der Patienten eine fehlende Vaskularisierung des Milzparenchyms fest. Diese Ergebnisse führten zu der Annahme, dass kleine Milzen mit fehlender parenchymatöser Vaskularisation im FKDS verdächtig für eine Hyposplenie sind [Görg et al. 2003]. Ähnliche Beobachtungen wurden auch an anderer Stelle beschrieben [Diedrich et al. 2003] [Wollenberg et al. 2001] [Görg et al. 1994].
Da die Sonographie ein nicht invasives, weniger zeitaufwendiges Verfahren als eine Szintigraphie darstellt, war es von großem Interesse, den Wert dieser Untersuchung in der Diagnostik einer Hyposplenie zu klären.

4.1.3 Szintigraphiemethoden

Da die meisten Funktionen der Milz nicht direkt mittels Radioisotopen meßbar sind, herrscht eine allgemeine Übereinkunft bestimmte Parameter stellvertretend für die „Gesamtfunktion“ der Milz zu messen. Das wird ermöglicht durch eine Auswertung von Blutclearance-Kurven und Milzuptake-Kurven von Radiopharmazeutika, wie ^{99m}Tc-markierten Erythrozyten oder Kolloidpartikeln [Armas 1985].
Die Kolloidszintigraphie mit ^{99m}Tc-markierten Partikeln ist wegen ihrer Verfügbarkeit und Einfachheit bisher häufig die Methode der Wahl zur Darstellung der Milzfunktion, obwohl die Szintigraphie mit hitzealterierten Erythrozyten milzspezifisch und sensitiver ist [Armas 1985] [Ramchandran et al. 1980]. Mit den beiden verschiedenen

Szintigraphiemethoden werden unterschiedliche Funktionen der Milz gemessen. Während die Kolloidszintigraphie Aussagen über die RES-Funktion von Leber, Milz und Knochenmark erlaubt [Kao et al. 2001], ist eine selektive Beurteilung der Milz durch eine Szintigraphie mit ^{99m}Tc–markierten, hitzegeschädigten Erythrozyten möglich. Bei diesem Verfahren handelt es sich um eine Messung der Filtrationsfunktion der Milz für geschädigte Erythrozyten. Folglich ist es eine von der Leberfunktion unabhängige, milzspezifische Untersuchung. Sie läßt neben Aussagen über die Funktion auch eine Größenbestimmung, Lokalisation und Erkennung fokaler Defekte der Milz zu [Armas 1985] [Kao et al. 2001].

In welchem Ausmaß die Milz Partikel aus dem Blut filtert, ist abhängig von der Partikelgröße. Spencer postuliert eine logarithmische Beziehung zwischen zunehmender Größe und Aufnahme der Partikel in die Milz [Spencer 1980]. Der Milzuptake einer Schwefel-Kolloidszintigraphie beträgt daher nur bis zu 10% der injizierten Aktivität, während der Uptake von alterierten Erythrozyten in die Milz bis zu 90% beträgt [Armas 1985].

Studien, in denen die Ergebnisse von Kolloidszintigraphie und Erythrozytenszintigraphie direkt gegenüber gestellt wurden, existieren bisher nur wenige. Robinson et al. kamen für ein aus 24 an Zoeliakie erkrankten Personen bestehendes Patientenkollektiv zu dem Resultat, dass die Ergebnisse dieser beiden Verfahren hinsichtlich des Milzvolumens im Szintigramm gut miteinander korrelierten. Des weiteren ergab sich in ihrer Untersuchung einen signifikanter Zusammenhang zwischen der Blutclearance für Erythrozyten und der Größe der Milz im Szintigramm der Erythrozytenszintigraphie. Aus diesen beiden Gegebenheiten folgerten sie, dass die aufwendigere Erythrozytenszintigraphie durch die Kolloidszintigraphie ersetzt werden kann [Robinson et al. 1980]. Bei einem Patienten ihres Kollektives wurde allerdings keine Vergrößerung der Milz trotz Verbesserung der Clearance festgestellt. Zu diesem Phänomen gibt es auch noch weitere Berichte, denen zufolge eine Veränderung der Clearance bei nicht zwingend mit einer Größenänderung der Milz einher ging [Smart et al. 1978] [Ryan et al. 1978]. Eine mögliche Erklärung könnte auch hier die im vorherigen Abschnitt beschriebenen unterschiedlichen Arten von Hyposplenien sein. Einerseits führt eine Milzatrophie zu einer mit einem Größenverlust einher gehenden Funktionseinschränkung der Milz. Andererseits ist es bei akuten entzündlichen Prozessen möglich, dass die Milz trotz verringerter Funktion vergrößert ist [Robinson et al. 1980] [Corazza u. Gasbarrini 1983].

Folglich kann man im Einzelfall nicht sicher davon ausgehen, dass anhand einer alleinigen Bestimmung der Milzgröße im Szintigramm sichere Aussagen über die Funktion der Milz zulässig sind [Ryan et al. 1978] [Smart et al. 1978].
Nimmt man den Milzuptake von radioaktiv markiertem Schwefelkolloid als Maß der Milzfunktion, kommt Armas zu dem Schluß, dass in der großen Mehrheit der Fälle diese Methode geeignet ist, um die Milzfunktion zu beurteilen [Armas 1985]. Auch eine Studie von Rutland an 96 Patienten ergibt, dass die Ergebnisse der Kolloidszintigraphie gut mit der Klinik der Milzfunktionsveränderungen korrelieren [Rutland 1992]. Ein Vergleich mit einer milzspezifischen Erythrozytenszintigraphie wurde in dieser Studie allerdings nicht durchgeführt.
Dagegen berichten Gertz et al., dass in einem Patientenkollektiv mit 91 an primärer systemischer Amyloidose erkrankten Patienten bis zu 50% der 22 Patienten mit charakteristischen hämatologischen Auffälligkeiten falsch negative Befunde im ^{99m}Tc-Sulfurkolloid-Scan aufwiesen [Gertz et al. 1983]. Die Ergebnisse einer weiteren Studie deuten eine schlechte Reproduzierbarkeit der Schwefelkolloidszintigraphie an [Klingensmith et al. 1983].
Weiterhin können bei der Auswertung der Szintigramme einer Kolloidszintigraphie Probleme entstehen, wenn die Milz durch einen vergrößerten linken Leberlappen überlagert wird [Pereira et al. 1987]. Durch eine solche Überlagerung sind sowohl falsch positive, als auch falsch negative Befunde möglich [van Nostrand et al. 1983]. Diese Problematik existiert bei der milzspezifischen Erythrozytenszintigraphie nicht in diesem Ausmaß [Pereira et al. 1987], da die Leber nur sehr wenig geschädigte Erythrozyten aus dem Blut aufnimmt [Ramchandran et al. 1980].
Einigkeit herrscht darüber, dass die milzspezifische Erythrozytenszintigraphie sensitiver in der Darstellung von Milzpathologika ist als die Kolloidszintigraphie [Ramchandran et al. 1980] [van Nostrand et al. 1983] [Armas 1985] [Pereira et al. 1987] [Massey u. Stevens 1991] [Gunes et al. 1994] [Hickeson et al. 2001] [Castellani et al. 2001]. Leider fehlen unseres Wissens nach allerdings größere Studien, um diese Beobachtung zu quantifizieren. Es liegt eine retrospektive Studie an 6 Patienten von van Nostrand zu diesem Thema vor. Diese 6 Patienten gehörten zu einer Gruppe von 25 Personen, bei welchen aufgrund vermuteter Milzpathologika eine Leber-Milz-Szintigraphie mit ^{99m}Tc-Schwefelkolloid durchgeführt wurde. Weil die Leber-Milz-Szintigraphie bei ihnen unklare Befunde ergab, erfolgte zur weiteren Abklärung eine milzspezifische Szintigraphie mit hitzealterierten Erythrozyten. Die Ergebnisse zeigten, dass bei zwei

Patienten die anhand der Kolloidszintigraphie vermuteten Milzdefekte bestätigt werden konnten, zusätzlich zu diesen in der Erythrozytenszintigraphie aber noch weitere Defekte auffielen. Bei drei anderen Patienten stellte sich die Milz in der Erythrozytenszintigraphie hingegen unauffällig dar. Diese Differenzen wurden auf eine Überlagerung der Milz durch den linken Leberlappen in der Kolloidszintigraphie zurückgeführt, was einerseits Milzinhomogenitäten vortäuschen und andererseits diese verdecken kann [van Nostrand et al. 1983].

Dass die Durchführung einer Szintigraphie mit hitzealterierten ^{99m}Tc-markierten Erythrozyten bisher zeitaufwendiger und kostenintensiver als die Kolloidszintigraphie ist, beschränkt ihre Einsetzbarkeit.

Als Indikationen zur Durchführung einer Szintigraphie mit alterierten Erythrozyten gelten bisher die Suche nach akzessorischen Milzen, Splenosis, die Bewertung der Milz, wenn diese von einem vergrößerten linken Leberlappen überlagert wird, die Sicherung der Diagnose einer kongenitalen Asplenie oder Polysplenie und die Abklärung von Milzpathologika, die mit einer schlechten Anreicherung radioaktiv markierten Kolloids einher gehen [Armas et al. 1979] [Piepsz et al. 1977]. Neben einer Minderperfusion des Organs kann eine Schädigung des RES infolge einer Chemotherapie, Bestrahlung, Tumorinfiltration oder Amyloidose eine schlechte Anreicherung von Kolloid in der Milz verursachen. Wagman betont vor allem ihren Wert zur Sicherung der Diagnose einer funktionellen Asplenie, wenn im Kolloidscan kein Milzgewebe nachgewiesen werden konnte [Wagman u. Dworkin 1989]. Aufgrund der in seiner Studie aufgefallenen Differenzen zwischen Kolloid- und Erythrozytenszintigraphie empfiehlt von Nostrand allerdings, der sensitiveren Szintigraphie mit hitzealterierten Erythrozyten von vorne herein den Vorrang zu geben [van Nostrand et al. 1983].

Witte et al. schreiben der Erythrozytenszintigraphie eine bedeutende Funktion zu: Da ihrer Aussage nach die Sequestrationsfunktion der Milz für geschädigte Erythrozyten ein Maß für die Fähigkeit zur Entfernung wenig opsonierter Blutbestandteile, wie zum Beispiel bekapselter Bakterien ist, halten sie es für möglich, dass mit ihrer Hilfe das Risiko von hyposplenischen Patienten, an einer OPSI zu erkranken abgeschätzt werden kann [Witte et al. 1988].

Vor dem Hintergrund ihrer Milzspezifität und höheren Sensitivität wurde die Szintigraphie mit hitzealterierten Erythrozyten in dieser Studie als Maßstab für die Milzfunktion gewählt.

Was soll als Maß für die Milzfunktion bei der Erythrozytenszintigraphie verwendet werden?

Neben der Unklarheit über die zu verwendende Methode, herrscht auch noch keine Einigkeit darüber, welcher Parameter – Blutclearance oder Szintigramm – die besten Aussagen über die Funktion der Milz zuläßt.

Bei der Auswertung einer Clearancekurve ist zu berücksichtigen, dass sie sich aus der Summe zweier Einzelkurven zusammensetzt: einer schnellen und einer langsameren Komponente [Fischer et al. 1971]. Der steile Anstieg der Kurve beruht auf der schnellen Komponente. Sie spiegelt die Elimination intakter, aber alterierter Erythrozyten aus dem Blut durch die Milz wieder. Ihr Anteil fällt in den zeitlichen Bereich direkt nach der Applikation der Erythrozyten. Die langsame Komponente der Clearancekurve wird verursacht durch die Phagozytose von bei der Hitzealterierung der Erythrozyten entstandenen, radioaktiv markierten Zellfragmenten. Dieses geschieht vor allem im RES der Leber [Fischer et al. 1971]. Bowring zog daraus folgende Schlußfolgerung: Die aus der Blutclearancekurve gewonnenen Daten ließen selten eine genaue Analyse der schnellen Komponente zu, da die Clearance-Halbzeit für diese erste Komponente bei 3-7 Minuten nach der Applikation liegt [Bowring et al. 1976] [Fischer et al. 1971]. Die erste Blutentnahme, anhand derer man den 100% - Wert der Blutaktivität festlegt erfolgt 3 Minuten nach Applikation der Erythrozyten. Zu diesem Zeitpunkt hat die Milz aber bereits einen beträchtlichen Anteil der geschädigten Erythrozyten aus dem Blut eliminiert. Folglich geht man allgemein von einem zu niedrigen Maximalwert der Blutaktivität aus. Außerdem hat die Entfernung der Zellfragmente durch die Leber einen großen Einfluß auf die Kurve. Dadurch ergibt die Berechnung die Halbzeit der Blutclearance (T½) einen längeren Zeitraum als den der tatsächlichen Aufnahme durch die Milz [Bowring et al. 1976].

Entstehen aufgrund einer zu starken Schädigung der Erythrozyten vermehrt Zellfragmente, verlängert sich T½ zusätzlich. Wird die erste Blutprobe zu spät entnommen, hat das ebenso eine Verlängerung von T½ zur Folge.

Diese beiden Störgrößen können bei einer alleinigen Auswertung der Clearancekurven nicht von einer Hyposplenie, bei welcher es ebenfalls zu einer Verlängerung von T½ kommt, abgegrenzt werden [Bowring et al. 1976].

In Szintigrammen dagegen ist sowohl die Anfangsphase als auch die tatsächliche Aufnahme von Aktivität in die Milz besser zu beurteilen [Bowring et al. 1976].

Allerdings können bei einem Scan der Milz falsch hohe Meßergebnisse dadurch entstehen, dass man neben dem eigentlichen Uptake der Milz die Aktivität des in der Milz zirkulierenden Blutes mit bestimmt [Bowring et al. 1976]. Diese Problem ließe sich durch eine Berücksichtiung der Blutclearance einerseits und der Uptakeraten über Milz und Leber andererseits schmälern.

In einer 1983 von van der Wonde et al. erschienenen Veröffentlichung wird von einer schlechten Korrelation (r = 0,42) zwischen T½ der Blutclearance und der Halbzeit des im Szintigramm gemessenen Milzuptakes berichtet. Des weiteren weist der Autor auf eine inverse Beziehung zwischen Milz- und Leberuptake hin. Je kleiner der von ihm gemessenen Milzuptake, desto größer war der Leberuptake. Seiner Meinung nach könnten also ähnliche Clearancekurven trotz unterschiedlicher Milzfunktion dadurch entstehen, dass die Leber den Verlust an Milzfunktion bedingt kompensiert. Aufgrund dieser Ergebnisse kommt er zu der Schlußfolgerung, dass eine quantitative Messung des Milz- und Leberuptakes zur Bestimmung der Milzfunktion notwendig ist [van der Woude et al. 1983].

Da es bisher keinen Goldstandard zur Bestimmung der Milzfunktion gibt, entschlossen wir uns sowohl die Clearancekurven als auch die Uptakeraten über Milz und Leber in unserer Studie zu bewerten.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Patientenkollektiv

In die Studie wurden 35 Patienten eingeschlossen, die zur Routineuntersuchung ihrer bekannten CED in der gastroenterologischen Ambulanz des Klinikums der Philipps-Universität zu Marburg vorstellig wurden. Obwohl diese Studie zunächst für 50 Personen angelegt worden war, wurde sie vorzeitig abgebrochen aufgrund einer fehlenden Korrelation zwischen den Ergebnissen der FKDS und den Resultaten der beiden Szintigraphiemethoden. Bei der Interpretation der Aussagefähigkeit der Daten ist folglich immer die kleine Fallzahl zu berücksichtigen.

4.2.2 Verläufe der Clearancekurven und Zuordnung der Patienten zu den Funktionsgruppen

Bei der Betrachtung der Clearancekurven (s. Abb. 9) fielen drei verschiedene Typen von Kurvenverläufen auf, die vor dem Hintergrund der Annahmen von Fischer et al. und Bowring et al. eine Einteilung unserer Patienten in drei unterschiedliche Gruppen nahe legten [Bowring et al. 1976] [Fischer et al. 1971]. Sie interpretierten den Verlauf der Blutclearancekurve folgendermaßen: Die schnelle Abnahme der Radioaktivität im Blut während der ersten Minuten führten sie auf die milzspezifische Filterfunktion der markierten, hitzegeschädigten Erythrozyten zurück. Den darauf folgenden, flacheren Verlauf deuteten sie als Folge einer Aufnahme radioaktiv markierter Zellfragmente in das RES und damit vor allem in die Leber. Legt man diese These zu Grunde, dann ist es der Verlauf der Clearancekurve in den ersten Minuten, der in erster Linie auf die Milzfunktion schließen läßt. Basierend auf dieser Annahme wurden diejenigen Kurvenverläufe als Spiegel einer guten Milzfunktion interpretiert, bei denen nach einer raschen Abnahme der Radioaktivität in den ersten 10 Minuten die Kurve zunehmend flacher verlief. Der Endpunkt nach 45 Minuten sollte unter 40% der ursprünglichen Blutaktivität liegen. Mit abnehmender Steilheit des Radioaktivitätsabfalls definierten wir zwei weitere Gruppen mit unterschiedlichen Schweregraden von Milzfunktionseinbußen. In die Gruppe mit geringfügig verminderter Milzfunktion gingen diejenigen Patienten ein, die einen flacheren, aber deutlichen Abfall während der ersten 10 Minuten aufwiesen und deren Blutprobe nach 45 Minuten noch einen Anteil zwischen 40 und 90% der ursprünglichen Blutaktivität aufwies. Dagegen zeichneten sich die Patienten mit stark eingeschränkter Milzfunktion durch einen fast fehlenden Abfall der Blutaktivität in den ersten Minuten aus. Häufig stieg bei ihnen die

Radioaktivität der Blutproben nach der ersten Blutentnahme zum Zeitpunkt drei Minuten nach Applikation der Erythrozyten sogar noch an. Dieses deuteten wir im Sinne eines Redistributionsphänomens des Blutes aus der Milz oder anderen Organen.

4.2.3 Häufigkeit von Hyposplenien im Patientenkollektiv

Insgesamt ergab die Auswertung der Szintigraphien mit hitzealterierten Erythrozyten eine vergleichsweise hohe Rate an Hyposplenien. Bei 45% aller teilnehmenden Patienten konnte eine Einschränkung der Milzfunktion festgestellt werden, wobei diese nur bei 31% stark vermindert war. Bezogen auf die einzelnen Grunderkrankungen, stellten sich die Befunde wie folgt dar:

In der Gruppe der Patienten mit Colitis ulcerosa waren etwa 48% von einer Hyposplenie betroffen. Allerdings war sie nur bei 37% stark ausgeprägt. Bei den Patienten mit Morbus Crohn hingegen konnten wir zwar bei 50% der Patienten eine Hyposplenie nachweisen, schwerwiegend war diese aber nur in 29% der Fälle. Die beiden Patienten mit Mischformen hatten eine unauffällige Milzfunktion.

Palmer et al. berichteten bei 65 Patienten mit Colitis ulcerosa über eine Hyposplenieinzidenz von 29%, während bei 31 untersuchten Patienten mit M. Crohn die Häufigkeit bei 26% lag. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass Milzfunktionseinschränkungen bei Patienten mit M. Crohn nur bei einer entzündlichen Mitbeteiligung des Colons auftraten [Palmer et al. 1981]. Zuvor war von Ryan et al. eine häufigere Assoziation von Hyposplenien mit Colitis ulcerosa (37%) als bei M. Crohn (5%) beschrieben worden [Ryan et al. 1978]. Bei dieser Studie betrug die Fallzahl allerdings nur 35 Patienten mit Colitis ulcerosa und 20 Patienten mit M. Crohn. In einer späteren Studie an insgesamt 66 Patienten lag die Inzidenz dagegen für beide Gruppen der CED bei 36% [Ryan et al. 1991].

Somit liegt die Hypospleniehäufigkeit in dieser Patientengruppe, zumindest wenn man nur die ausgeprägten Fälle berücksichtigt, in dem in der Vergangenheit beschriebenen Bereich.

Eine Abnahme der Inzidenz von Hyposplenien in den letzten Jahren, wie von Muller et al. beschrieben, kann anhand dieser Ergebnisse folglich nicht bestätigt werden [Muller et al. 1993]. In seiner Studie war nur bei ca. 21% der Patienten mit Colitis ulcerosa und ca. 10% der Patienten mit M. Crohn eine Milzfunktionsstörung aufgefallen. Dieser Unterschied könnte zum einen auf die kleine Fallzahl unserer Patientengruppe

zurückzuführen sein, zum anderen benutzte Muller ein anderes Meßverfahren für Hyposplenien, die Phasen-Kontrast-Mikroskopie von Erythrozyten.

4.2.4 Übereinstimmung der Blutclearancewerte zu verschiedenen Zeitpunkten

Geht man in Anlehnung an Bowring et al. 1976 und Fischer et al. 1971 davon aus, dass T½ der Aufnahme in die Milz nach 3 bis 7 Minuten erreicht ist, könnte das eine Erklärung für die sehr gute Korrelation der Clearancewerte der Erythrozytenszintigraphie der Zeitpunkte 10, 20, 30 und 45 Minuten nach Applikation sein. Während der Korrelationskoeffizient der 45-Minuten-Werte mit den 10-Minuten-Werten r = 0,87 beträgt, nimmt er für die folgenden Zeitpunkte zu. So beträgt er für den Zeitpunkt 20 Minuten bereits r = 0,96 und nach 30 Minuten r = 0,98. Dieses hohe Maß an Übereinstimmung spricht dafür, dass zur Abschätzung des 45-Minuten-Wertes eine Messung zumindest 20 oder 30 Minuten nach Applikation geeignet ist. Allerdings wäre in Anlehnung an Bowring und Fischer der Nutzen der 45-Minuten-Werte in Frage zu stellen. Ihnen zufolge ist die Clearance 10 Minuten nach Applikation der Erythrozyten aussagekräftiger im Bezug auf die Milzfunktion, da in der nachfolgenden Zeit vor allem auch die Leber durch ihre Aufnahme von Zellfragmenten für den Verlauf der Clearancekurve verantwortlich ist [Bowring et al. 1976]. Da die Clearance in den ersten Minuten nach Gabe der Erythrozyten häufig nur sehr ungenau bestimmt werden kann, plädiert Bowring eher für eine Abschätzung der Milzfunktion anhand der radioaktiven Uptakerate über der Milzregion als durch eine Clearancebeatimmung.

4.2.5 Vergleich der hintergrundkorrigierten mit der nicht hintergrundkorrigierten Auswertung der Milzszintigraphie

Die Ergebnisse der hintergrundkorrigierten Auswertung der Erythrozytenszintigraphie korrelieren mit der nicht hintergrundkorrigierten Auswertung sehr gut bis gut. Das war aufgrund der spezifischen Anreicherung der Erythrozyten in der Milz zu erwarten gewesen. Da die Wahl des Auswertverfahrens in dieser Studie keinen nennenswerten Einfluß auf das Ergebnis hatte, entschieden wir uns für die nicht hintergrundkorrigierte Auswertung, deren Vorteil in einer einfacheren Durchführung liegt. Eine Ausnahme bildet die Bestimmung der in den ersten beiden Minuten gemessenen Aktivitätszunahme (Steigung der Uptakekurve). Hier lag nur eine gute bis mäßige Übereinstimmung der beiden Auswertverfahren vor.

4.2.6 Übereinstimmung der Milz-Leber-Ratios der Erythrozytenszintigraphie zu verschiedenen Zeitpunkten

Auch in diesem Fall bestätigen unsere Ergebnisse die oben beschriebene Theorie von Bowring und Fischer. In den ersten Minuten nach Applikation nimmt die Korrelation der gemessenen Ratios mit den 45-Minuten-Ratios rasch zu. Danach verlangsamt sich die Annäherung der Ratios. Ab dem Zeitpunkt 9 Minuten nach Applikation ist ein Plateau erreicht bei r = 0,98, bzw. r = 0,97 nach 10 Minuten. Dieses bedeutet eine sehr gute Korrelation. Deswegen ist anzunehmen, dass die Messung der Ratios zum Zeitpunkt 45 Minuten nach Applikation durch eine Messung zum Zeitpunkt 9, bzw. 10 Minuten nach Applikation ersetzt werden kann (s.Abb. 19). Dieses wird auch bei der Betrachtung der einzelnen, in den ROI über der Milz gemessenen Aktivitätskurven deutlich, deren Steigungen im Verlauf der Zeit abnehmen (s. Abb 16).

4.2.7 Vergleich der clearancebasierten Auswertung der Milzszintigraphie mit den Ergebnissen der computergestützten Auswertung der Szintigramme

In dieser Studie korrelieren die Ergebnisse der Auswertung der Szintigramme gut bis mäßig mit den Ergebnissen der clearancebasierten Auswertung (s. Tab. 16). Die Korrelationen liegen im Bereich von r = 0,48 bis r = 0,63. Dieser Befund deckt sich mit den Ergebnissen einer Studie von van der Wonde et al. an 39 Patienten mit aktiver Vaskulitis oder idiopathischer membranöser Glomerulopathie. Sie errechneten zwischen der Blutclearance-Halbzeit und der Halbzeit des Milzuptakes eine Korrelation von r = 0,48 [van der Woude et al. 1983]. Als mögliche Begründung für diese eher mäßige Korrelation nennen sie unter anderem die Beeinflussung der Blutclearancekurve durch die Leber, die zu einer Verlängerung der T½ der Clearance führt.

In unserer Studie findet eine Beeinflussung der Messergebnisse durch die Leber sowohl als unbekannter Faktor bei der Clearance, als auch als abschätzbarer Faktor bei der Berechnung der Ratios statt. Allerdings beeinflußt die Funktion der Leber beide Berechnungen nicht in gleichem Maße. Während die Aufnahme von radioaktiv markiertem Material durch die Leber bei der Berechnung der gesamten Clearance in die Summe von Milz- und Leberclearance eingeht, verändert sie bei der Berechnung der Milz-Leber-Ratios den Wert eines Quotienten:

$$C_{gesamt} = C_{Milz} + C_{Leber}$$

$$Ratio_{ML} = \frac{Counts_{ROI-Milz}/sek}{Counts_{ROI-Leber}/sek}$$

Dadurch wird ihr Einfluß auf das Ergebnis der Ratios größer, als auf das der Clearance, was die geringe Abweichung der Ergebnisse erklären könnte.

Bei der Auswertung dieser Studie zeigte sich, dass die Abschätzung der Milzfunktion mittels beider Auswertverfahren relativ gut übereinstimmte (s. Abb 23-25).

Ab einer Milz-Leber-Ratio von Werten über 3,45 sind alle Ratios mit einer guten Clearance verbunden (n = 12 Patienten). Ratios, die Werte unter 1,22 aufweisen, sind ausnahmslos mit einer schlechten Clearance assoziiert. Der Bereich dazwischen stellt einen Graubereich dar, in welchen sowohl die Patienten mit gering verminderter Milzfunktion (n = 4), als auch einige Patienten mit guter (n = 7) sowie andere mit schlechter Clearance (n = 6) fallen.

4.2.8 Vergleich der Auswertung der Erythrozytenszintigraphie mit der computergestützten Auswertung der Kolloidszintigraphie

Ein ausgeprägter linearer Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der Erythrozytenszintigraphie und den Ergebnissen der Kolloidszintigraphie läßt sich in dieser Studie nicht nachweisen.

Die Korrelationskoeffizienten für die computergestützte Auswertung beider Verfahren liegen zwischen r = 0,15 und r = 0,45. Statistisch signifikant ist allerdings nur die Berechnung der Korrelation zwischen den Ratios der Erythrozytenszintigraphie nach 2 Minuten und der Kolloidszintigraphie nach 9 Minuten (s. Tab. 20 und Abb. 30, 31).

Die clearancebasierte Auswertung der Erythrozytenszintigraphie zeigte im Vergleich mit den Ergebnissen der Kolloidszintigraphie geringere Korrelationen, die statistisch ebenfalls nicht signifikant waren. Für diese Parameter lagen die Spearman-Korrelationskoeffizienten zwischen r = -0,10 und r = 0,02 (s. Tab. 19 und Abb.28, 29). Auch anhand von Sensitivität (Sens = 0,67) und Spezifität (Spez = 0,5) zeigt sich, dass die Kolloidszintigraphie nicht als Messmethode der Milzfunktion geeignet ist.

Dabei traten sowohl gute Ergebnissen in der Erythrozytenszintigraphie neben deutlich schlechten Ergebnissen in der Kolloidszintigraphie (Patientennummern 4, 10, 13, 14, 19, 21, 31, 35), als auch die umgekehrte Kombination von Ergebnissen (Patientennummern 11, 15, 22, 32, 33) auf. Ersteres ist in der Literatur mehrfach beschrieben worden [Armas 1985] [Pereira et al. 1987] [Massey u. Stevens 1991] [Gunes et al. 1994] [Aburano et al. 1997] [Hickeson et al. 2001] [Castellani et al. 2001] und wurde im Allgemeinen mit einer größeren Sensitivität der Erythrozytenszintigraphie begründet. Dieses wird auch als Begründung dafür angeführt, dass mit Hilfe der Erythrozytenszintigraphie Defekte, welche in der Kolloidszintigraphie aufgefallen sind, bestätigt oder ausgeschlossen werden können [Armas 1985] [van Nostrand et al. 1983]. Für den verminderten Uptake von hitzealterierten Erythrozyten in die gesamte Milz bei unauffälligem Uptake von Zinnkolloid wurden in der Literatur keine Berichte gefunden.

Da die Untersuchungen bei allen Patienten in der gleichen Reihenfolge und an einem Tag durchgeführt wurden, sind für allen Patienten die gleichen Umstände gegeben. Denkbar wäre es, dass die Unterschiede in diesen beiden Ergebnissen dadurch zustande kamen, dass mit diesen beiden verschiedenen Verfahren unterschiedliche Funktionen der Milz beurteilt wurden. Während bei der Erythrozytenszintigraphie die

milzspezifische Funktion der Entfernung geschädigter Erythrozyten aus der Blutbahn beurteilt wird, erlangt man durch die Kolloidszintigraphie einen Einblick in die Funktion des RES von Leber und Milz [Aburano et al. 1997] [Kao et al. 2001]. Das Vorkommen schlechter Ergebnisse in der Kolloidszintigraphie neben einer unauffälligen Darstellung der Milz in der Erythrozytenszintigraphie könnte also in einer isolierten Einschränkung der Funktion des RES der Milz begründet liegen, welche nicht mit einer Funktionseinbuße des sonstigen Milzparenchyms einher geht. Umgekehrt könnte eine Funktionseinschränkung der milzspezifischen, phagozytierenden Zellen eine isolierte Minderanreicherung in der Erythrozytenszintigraphie zur Folge haben. Theoretisch könnte in der Kolloidszintigraphie aufgrund einer Überlagerung durch den linken Leberlappen ein falsch hoher Uptake der Milz angenommen werden. Bei den Patienten mit einer Dissoziation der Ergebnisse in Kolloid- und Erythrozytenszintigraphie kam allerdings eine solche Überlagerung nicht vor. Eine weitere Fehlerquelle könnte bei der Betrachtung der Milz-Leber-Ratios durch eine Funktionsstörung der Leber entstehen. Dieses könnte sowohl eine Vergrößerung der Ratios aufgrund einer Minderanreicherung in der Leber, als auch eine Verkleinerung der Ratios durch eine Mehrspeicherung der Leber zur Folge haben. Bei einer Interpretation dieser Befunde ist allerdings auch die kleine Fallzahl zu berücksichtigen.

4.2.9 Zusammenhang zwischen der Milzfunktion und den Ergebnissen der FKDS

Die Ergebnisse dieser Studie deuten eine schlechte bis fehlende Korrelation zwischen den Befunden der Erythrozytenszintigraphie oder Kolloidszintigraphie und den mittels FKDS gemessenen Widerstandsindizes der Milzgefäße an. Trotz der schlechten Korrelation ergibt sich aber zumindest für die Messung der peripheren RIs eine Spezifität von Spez 0 0,89. Dieses spricht dafür, dass eine Person mit guter Milzfunktion auch mit einer realtiv hohen Wahrscheinlichkeit eine gute Durchblutung der Milzperipherie hat. Der Umkehrschluß, dass eine Person mit schlechter Milzfunktion eine schlechte Durchblutung der Milz aufweist, ist bei einer Sensitivität von Sens = 0,5 allerdings nicht möglich. Diese Methode scheint folglich nicht als Screeningmethode geeignet.

Über die Aussage, ob eine besonderes Häufung von kleinen, in der FKDS auffälligen Milzen bei einer funktionellen Hyposplenie vorkommt, können keine Aussagen gemacht werden, da im Patientenkollektiv nur eine Person eine verkleinerte Milz aufwies (Patient Nr. 18). Die Ergebnisse einer Studie von Görg et al. an 24 Patienten

dagegen zeigten ein hohes Maß an Korrelation zwischen der Milzfunktion und der Milzgröße und Ergebnissen der FKDS [Görg et al. 2003]. Eine Mögliche Ursache für diese Abweichung sind die Unterschiede im Patientenkollektiv. Aufnahmekriterium für die Studie von Görg et al. war eine durch Kolloidszintigraphie oder die Präsenz von HJB diagnostizierte Hyposplenie bei unterschiedlichen Grunderkrankungen. Unser Patientenkollektiv bestand dagegen aus zufällig ausgewählten Patienten, die zu einer Routinekontrolle ihrer CED in der gastroenterologischen Ambulanz des Klinikums vorstellig wurden. Bei keinem von ihnen Bestand vor der Teilnahme an dieser Studie der Verdacht auf eine funktionelle Asplenie. Folglich hatten die Patienten der Studie von Görg et al. eine höhere a-priori-Wahrscheinlichkeit für pathologische Ergebnisse der FKDS, wenn man voraussetzt, dass es einen Zusammenhang zwischen der Einschränkung der Milzfunktion und der Milzdurchblutung gibt. Von den 35 in dieser Studie untersuchten Patienten ist nur bei 11 Personen anhand der Erythrozytenszintigraphie eine deutliche Hyposplenie diagnostiziert worden. Bei weiteren 5 Patienten fiel eine leichte Einschränkung der Milzfunktion auf. Eine denkbare Erklärung für die Differenzen der Ergebnisse von Görg et al. und dieser Studie wäre, dass erst ausgeprägt Hyposplenien zu auffälligen sonographischen Befunden führen. Für die 11 Patienten, die in die Gruppe der stark verringerten Milzfunktion fielen, deuten unsere Daten allerdings ebenfalls nichts auf eine starke Korrelation hin. Zu bedenken ist dabei, dass diese Ergebnisse nicht in ausreichendem Maße statistisch signifikant sind, was ihre Verallgemeinerbarkeit einschränkt.

So können wir letztlich keine sichere Aussage dazu machen, ob die FKDS in Kombination mit der Größenbestimmung der Milz als Screeningmethode für ausgeprägte Hyposplenien in Frage kommt. Die Ergebnisse unserer Studie deuten aber eher darauf hin, dass die Kombination dieser Untersuchungen kein geeignetes Screeningverfahren ist.

4.2.10 Zusammenhang zwischen der Milzfunktion und der Milzgröße

Bei den Patienten unserer Studie konnte kein linearer Zusammenhang zwischen der Milzgröße und ihrer Funktion festgestellt werden. Der einzige Patient mit einer Verkleinerung der Milz (Patient Nr. 18) hatte sowohl in der Erythrozytenszintigraphie, als auch in der Kolloidszintigraphie auffällige Werte. Dagegen kamen, wie schon unter anderen von Robinson et al. und Corazza et al. beschrieben, Größenzunahmen der Milz vor, die mit einem Milzfunktionsverlust in der Erythrozytenszintigraphie (Patient Nr.

22), der Kolloidszintigraphie (Patient Nr. 4, 21, 31) oder beidem (Patient Nr. 15, 34) vergesellschaftet waren. Grundsätzlich ist bei ausgeprägter Hyposplenie häufig eine Milzverkleinerung anzutreffen [Görg et al. 2003] [Pereira et al. 1987]. Man sollte allerdings nicht außer Acht lassen, dass auch eine vergrößerte oder normal große Milz funktionsgemindert sein kann [Robinson et al. 1980] [Corazza u. Gasbarrini 1983].

4.2.11 Zusammenhang zwischen der Milzfunktion und dem Auftreten von HJB im peripheren Blutausstrich

Zwischen dem Auftreten von HJB im peripheren Blutausstrich und den Parametern der Erythrozytenszintigraphie - Clearancemessungen und computergestützter Auswertung der Szintigramme - konnte in dieser Studie keine Korrelation festgestellt werden. Der Korrelationskoeffizient für HJB und die Clearance nach 45 Minuten beträgt r = 0,09, während die Korrelationskoeffizienten für den Vergleich mit den Szintigrammen bei r = 0,15 zum Zeitpunkt 45min nach Applikation und r = 0,09 zum Zeitpunkt 2 min nach Applikation liegen. Bei einer Sensitivität von Sens = 0,06 und einer Spezifität von Spez = 0,8 läßt das Auftreten von HJB im Blut keine Schlüsse über die Milzfunktion zu. Die Auszählung von HJB scheint nicht als Screeningmethode geeignet. Dabei ist zu beachten, dass die Aussagekraft aufgrund der geringen Größe des Patientenkollektivs eingeschränkt ist.

Eine mögliche Erklärung dafür könnte darin liegen, dass HJB erst bei stärker ausgeprägter Hyposplenie im Blutausstrich gefunden werden [Muller u. Toghill 1995] [Palmer et al. 1981] [Ryan et al. 1978]. Ryan bereichtet über ein Vorkommen von HJB erst ab einer Verlängerung von T½ über 60 Minuten. Auch Palmer et al. fanden in ihren Studien keine HJB bei einer T½ unter 79,8 Minuten. In unserer Studie wurden die Patienten nur während 45 Minuten nach der Applikation der Erythrozyten verfolgt, weswegen keine sichere Aussage dazu gemacht werden kann, welche Patienten in diesen Bereich der sehr schlechten Milzfunktion fallen. Nur bei folgenden Patienten könnten die T½ über 60 Minuten liegen: Nr. 3, 6, 8, 11, 15, 18, 20, 22, 25, 26, 27, 29, 32, 33, 34. HJB traten aber nur bei den Patienten Nr. 6, 21, 28, 30, 31 auf. Sie sind also folglich nicht häufiger bei den Patienten deren T½ über 45 min liegt anzutreffen, als bei den übrigen Patienten.

Ebensowenig waren die HJB gehäuft bei Patienten mit besonders schlechten Ergebnissen in der Kolloidszintigraphie anzutreffen. Der Korrelationskoeffizient für die Ratios zum Zeitpunkt 9 Minuten nach Injektion und das Auftreten von HJB liegt bei r =

-0,07. Die Ergebnisse dieser Studie widersprechen also denen von Corazza et al., nach denen HJB ein guter Screeningparameter für ausgeprägt Hyposplenieformen ist [Corazza et al. 1990].
Für Patienten mit Sichelzellanämie liegen auch Studienergebnisse vor, nach denen keine Korrelation zwischen den Befunden der Phasen-Kontrast-Mikroskopie und dem Auftreten von HJB im Blut besteht [Casper et al. 1976]. Eine weitere Studie an Patienten mit Amyloidose ergab, dass bei etwa 50% der Patienten trotz auffälligem Befund des peripheren Blutausstriches im Kolloidscan keine Milzpathologika gefunden wurden [Gertz et al. 1983]. Gertz folgerte daraus, dass der Blutausstrich sensitiver zur Beurteilung der Milzfunktion ist, als die Kolloidszintigraphie.
Eine mögliche Erklärung für das Auftreten von HJB im Blut normosplenischer Patienten kann eine mit einer Retikulozytose einher gehenden Anämie sein. Nur 2 der Patienten, in deren Blut HJB gefunden wurden, litten zu dem Zeitpunkt der Untersuchung unter einer Anämie (Pat. 6, 31). Zu einer Retikulozytose kam es aber bei keinem der beiden Patienten.

4.2.12 Zusammenhang zwischen der Milzfunktion und der Krankheitsaktivität

Generell zeigte sich bei den Patienten dieser Studie keine ausgeprägte Korrelation zwischen der Krankheitsaktivität und der Milzfunktion. Bei einem Korrelationskoeffizienten von r = 0,22 kann man allenfalls bei der Betrachtung des zugehörigen Diagramms eine leichte Tendenz dahingehend erkennen, dass eine schlechtere Milzfunktion im Schnitt mit einer höheren entzündlichen Aktivität der CED einhergeht. (s. Abb. 44) Selbiges trifft bei einem Korrelationskoeffizienten von r = 0,23 auch auf den Krankheitsverlauf in den vorangegangenen 1½-2 Jahre zu (s. Abb. 45) sowie auf die Häufigkeit von Krankheitsschüben im zurückliegenden Jahr (s. Abb. 46).
In einer früheren Studie von Ryan stellt sich ein solcher Zusammenhang deutlicher dar. Er diagnostizierte funktionelle Hyposplenien nur bei Patienten mit ausgeprägtem Colonbefall, entweder in Folge eines schweren Schubes oder aufgrund einer chronisch aktiven Colitis [Ryan et al. 1978]. Sieben der 13 Patienten, bei denen Ryan eine Hyposplenie diagnostizierte waren Therapieversager. Bei Therapieversagern ermittelte Ryan eine höhere Hyposplenierate. Palmer konnte für Patienten mit M. Crohn zwar keinen direkten Zusammenhang zwischen entzündlicher Aktivität und Ausmaß der Hyposplenie nachweisen, wohl aber einen Zusammenhang mit dem Ausmaß des Colonbefalls [Palmer et al. 1981]. Sowohl Ryan als auch Palmer et al. beschrieben

reversible Fälle von Hyposplenien als Folge einer suffizienten medikamentösen Therapie oder Colektomie [Palmer et al. 1981] [Ryan et al. 1978]. Andererseits wurden in der Literatur auch irreversible Fälle von Hyposplenien beschrieben, die sich nicht analog zum Krankheitsverlauf besserten [Ryan et al. 1978].

4.2.13 Zusammenhang zwischen der Milzfunktion und dem Alter der Patienten

Bei den untersuchten Personen zeigte sich die Tendenz, dass diejenigen Patienten mit einer ausgeprägten Milzfunktionsänderung im Mittel deutlich älter waren (49,2 ±11,5 Jahre) als die Patienten mit einer nur geringfügigen Funktionseinschränkung (35,4 ± 11,4 Jahre) oder normaler Milzfunktion (35,4 ± 9,5 Jahre). Die Korrelation ist bei einem Korrelationskoeffizient von r = 0,5 mäßig. Inwiefern dieser Befund allein auf die CED zurückzuführen ist, ist fraglich, da zumindest im Alter eine Größeneinschränkung der Milz physiologisch ist. Bei Patienten jenseits des 70. Lebensjahres wurde eine Einschränkung der Milzfunktion mit Hilfe der Phasenkontrastmikroskopie vermehrt diagnostiziert [Markus und Toghill 1991]. Dies ist mit einer Abnahme der Größe des Organs nach dem 60. Lebensjahr vergesellschaftet [Robinson et al. 1980] [De Land 1970].

4.2.14 Zusammenhang zwischen der Milzfunktion und der Erkrankungsdauer

Bei einem Korrelationskoeffizient von r = 0,33 ergibt sich kein starker linearer Zusammenhang für das Ausmaß der Milzfunktionseinschränkung und die Erkrankungsdauer. Diese Ergebnisse decken sich mit denjenigen von Muller et al.. Auch er sah keinen Zusammenhang zwischen Hyposplenie und Dauer der CED. Das ist vor dem Hintergrund plausibel, dass neben der Milzatrophie auch eine reversible funktionelle Hyposplenie Ursache der Milzfunktionseinschränkung sein kann. In diesen Fällen ist eine Veränderung der Milzfunktion in Analogie zur Veränderung des klinischen Befundes beschrieben worden [Muller u. Toghill 1995] [Palmer et al. 1981] [Ryan et al. 1978].

5. Zusammenfassung

Die Assoziation chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED) mit einer funktionellen Hypo- /Asplenie, welche zu einer Beeinträchtigung des Immunsystems in vielerlei Hinsicht führen kann, ist seit langem bekannt. Von besonderer prognostischer Relevanz ist dies, da eine Hyposplenie neben dem allgemein erhöhten Risiko für schwere Infektionen, vor allem auch mit einer Prädisposition für postoperative infektiöse Komplikationen bis hin zur Entwicklung einer „overwhelming post splenectomy infection“ (OPSI) einhergeht. Daher ist die Diagnosestellung einer Hyposplenie bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, wie auch bei anderen Risikogruppen von großer Bedeutung. Bisher sind die Verfahren der Wahl zum Nachweis einer Hyposplenie die Szintigraphie mit hitzealterierten ^{99m}Tc-markierten Erythrozyten oder ^{99m}Tc-markierten Kolloidpartikeln. Als Hinweis für eine ausgeprägte Hyposplenie gilt auch das gehäufte Auftreten intraerythrozytärer Einschlußkörperchen (Howell-Jolly-Körperchen) im Blutausstrich sowie der Nachweis von Zellwandunregelmäßigkeiten der Erythrozyten mittels Phasenkontrastmikroskopie.
Die Frage, welcher der beiden genannten Szintigraphiemethoden unter Berücksichtigung der Aussagekraft sowie der Praktikabilität (Dauer, Aufwand) zur Bestimmung der Milzfunktion primär der Vorzug gegeben werden sollte, wird kontrovers diskutiert. Größere Studien, in welchen die Ergebnisse beider Verfahren systematisch miteinander verglichen werden, existieren bisher nicht.
Diese Arbeit dient dem Vergleich der Aussagekraft der bisher zur Milzfunktions-messung anerkannten Szintigraphiemethoden sowie des Auftretens von HJB. Für die Erythrozytenszintigraphie wurde zusätzlich der Fragestellung nachgegangen, ob eine zeitliche Verkürzung dieser zeitaufwendigen Untersuchung reliable Ergebnisse liefert. Des Weiteren soll die Rolle der FKDS und sonographischen Größenbestimmung der Milz als nicht invasives, weniger zeitaufwendiges und kostengünstigeres Verfahren für die Bewertung der Milzfunktion geprüft werden.
Als Maßstab für die Funktion der Milz wurden die Ergebnisse der Clearanceberechnung der milzspezifischen Szintigraphie mit hitzegeschädigten, ^{99m}Tc-markierten Erythrozyten verwendet. Zusätzlich wurden Szintigramme angefertigt, welche visuell sowie computergestützt nach der ROI-Methode mit Milz-Leber-Ratios ausgewertet wurden. Analog zur Auswertung der Erythrozytenszintigraphie erfolgte die Auswertung der Szintigramme der Kolloidszintigraphie.

Anhand ihrer Clearancekurven wurden die Patienten verschiedenen Milzfunktionsgruppen zugeteilt. Die signifikante gute bis sehr gute Korrelation zwischen den Clearancewerte nach 45 Minuten und nach 10 bis 30 Minuten spricht dafür, dass sich dieses Verfahren mindestens auf 20 Minuten verkürzen lässt. Auch für die zu den verschiedenen Zeitpunkten gemessenen Ratios der Erythrozytenszintigraphie ergibt sich insgesamt eine sehr gute signifikante ($p < 0,01$) Korrelation. Hier ist anzunehmen, dass die Messung auf einen Zeitraum von 9 bzw. 10 Minuten nach Applikation verkürzt werden kann. Die Korrelationen der clearancebasierten mit der computerbasierten Auswertung der Erythrozytenszintigraphie liegen im mäßigen bis guten Bereich ($p < 0,01$), was möglicherweise auf die unterschiedliche Gewichtung der Leberfunktion bei beiden Verfahren zurückzuführen ist.

In dieser Studie zeigte sich überraschenderweise eine schlechte bis fehlende Korrelation zwischen den Ergebnissen von Erythrozytenszintigraphie und Kolloidszintigraphie. Bezüglich der sonographischen Ergebnisse lässt sich weder für die RIs noch für die Milzgröße ein ausgeprägter statistischer Zusammenhang mit den Ergebnissen der beiden Szintigraphiemethoden nachweisen. Auch das Auftreten von HJB korreliert weder mit den Parametern der Erythrozytenszintigraphie, noch der Kolloidszintigraphie. Im Hinblick auf die Klinik gibt es in dieser Studie keinen Hinweis für einen ausgeprägten Zusammenhang zwischen der Milzfunktion und der entzündlichen Aktivität der CED zum Zeitpunkt der Studie oder im Verlauf. Auch bezüglich der Erkrankungsdauer existiert keine Korrelation.

Abschließend kann man sagen, dass, abweichend von der bisher verbreiteten Annahme, für dieses Patientenkollektiv die Ergebnisse der Erythrozyten- und Kolloidszintigraphie nicht miteinander korrelieren. Dieses wirft die Frage auf, ob man weiterhin beide Verfahren einsetzen sollte oder sich ggf. auf die milzspezifische und sensitivere Erythrozytenszintigraphie beschränken sollte. Bisher wurde als Gegenargument in erster Linie der höhere Kosten- und Zeitaufwand angeführt. Zumindest letzteres ist durch die Ergebnisse dieser Studie relativiert worden, da sich die Erythrozytenszintigraphie ohne eine zu erwartende relevante Änderung der Ergebnisse mindestens auf 20 Minuten verkürzen lässt. Weitere Studien mit einer größeren Patientenanzahl sind zur abschließenden Beurteilung des Nutzens der sonographischen Verfahren sowie der Auszählung von Howell-Jolly-Körperchen notwendig. Sinnvoll wäre es auch, in diesem Rahmen die Phasenkontrastmikroskopie als Untersuchungsmethode in eine Studie mit aufzunehmen.

6. Abbildungsanhang

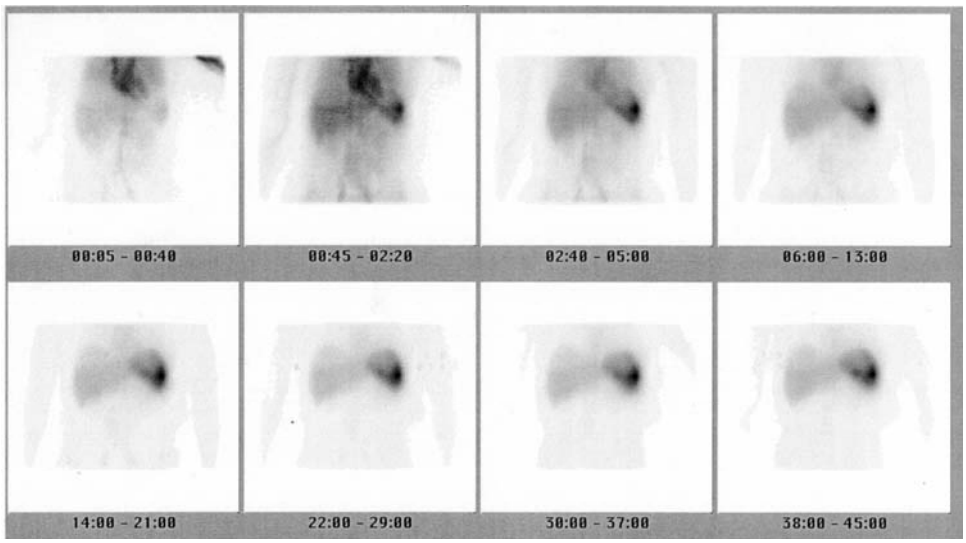

Abb. 49: Erythrozytenszintigraphie: Verlaufsszintigramme während 45 Minuten p.i., gute Anreicherung in der Milz

Abb. 50: Erythrozytenszintigraphie Szintigramm a.p. nach 45 min p.i., gute Anreicherung in der Milz

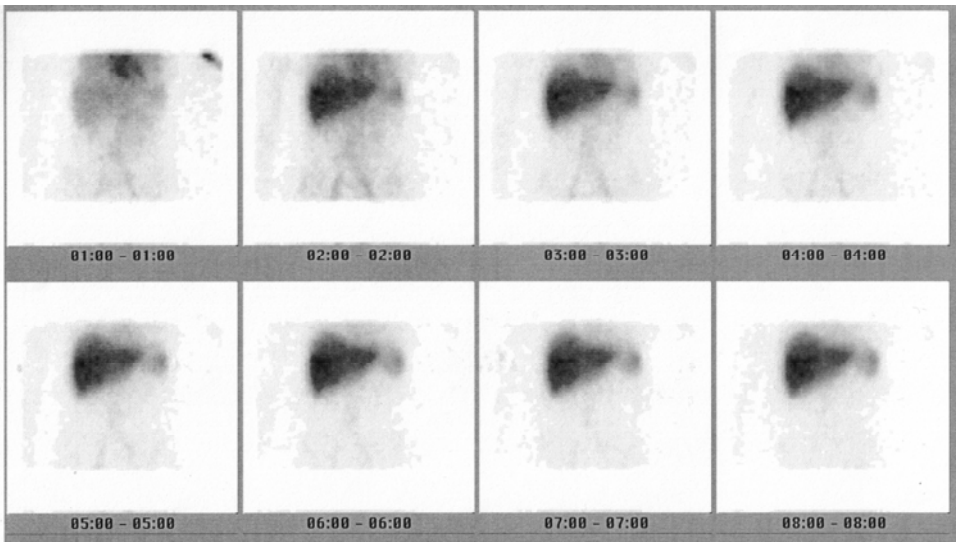

Abb. 51: Kolloidszintigraphie: Verlaufsszintigramme während 10 min p.i., gute Anreicherung in der Milz

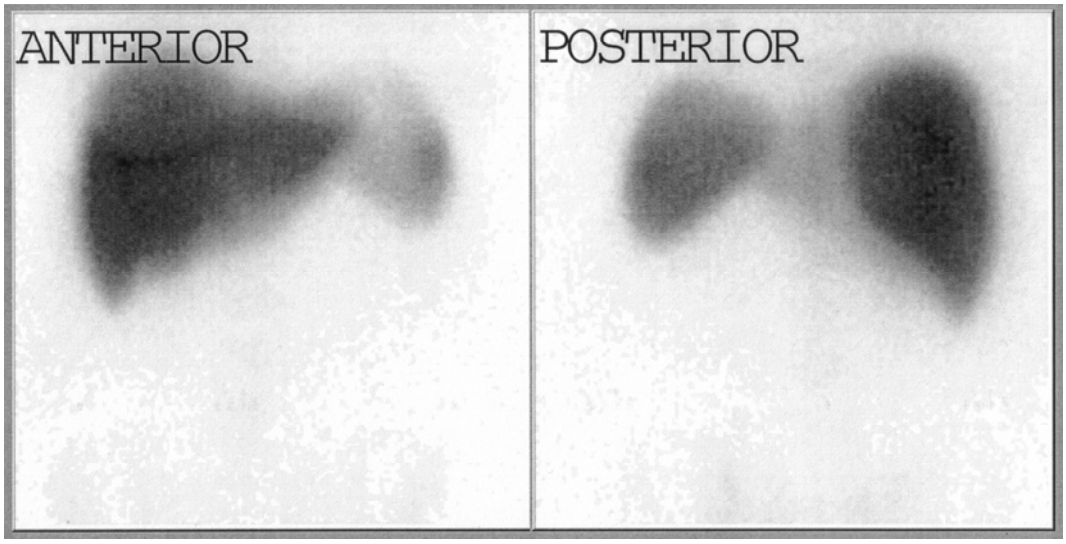

Abb. 52: Kolloidszintigraphie: Szintigramme p.a. und a.p. nach 20 min p.i., gute Anreicherung in der Milz

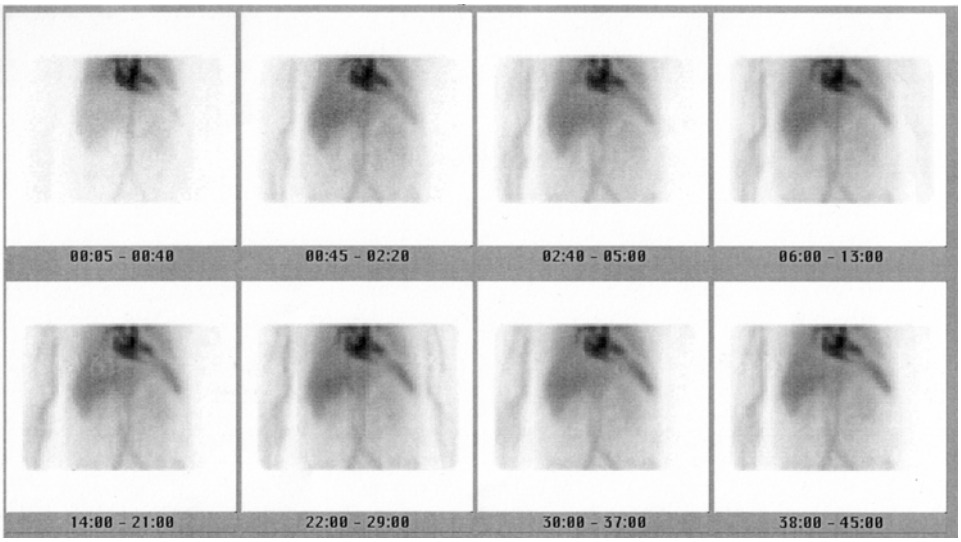

Abb. 53: Erythrozytenszintigraphie: Verlaufsszintigramme während 45 min p.i., schlechte Anreicherung in der Milz, bis zuletzt deutlich angefärbter Blutpool

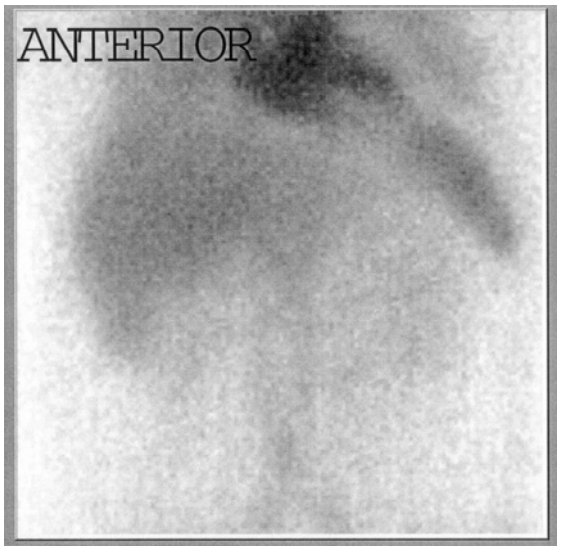

Abb. 54: Erythrozytenszintigraphie Szintigramm a.p. nach 45 min p.i., schlechte Anreicherung in der Milz, noch viel Aktivität im Blutkreislauf.

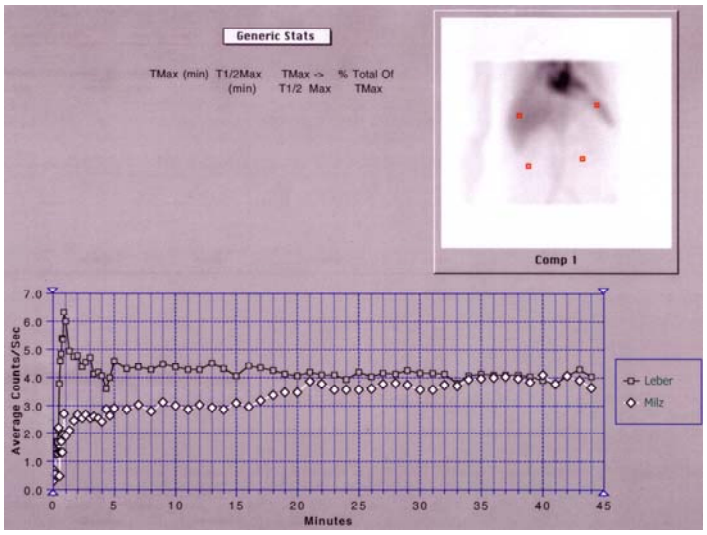

Abb. 55: Erythrozytenszintigraphie, Zeitaktivitätskurven, schlechte Anreicherung in der Milz

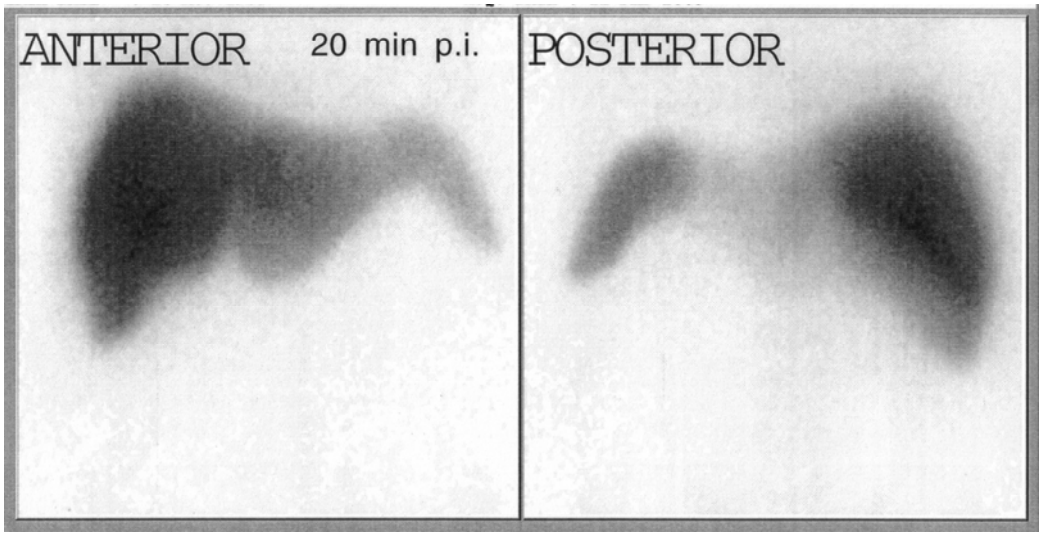

Abb. 56: Kolloidszintigraphie Szintigramme p.a. und a.p. nach 20 min p.i., schwache Anreicherung in der Milz

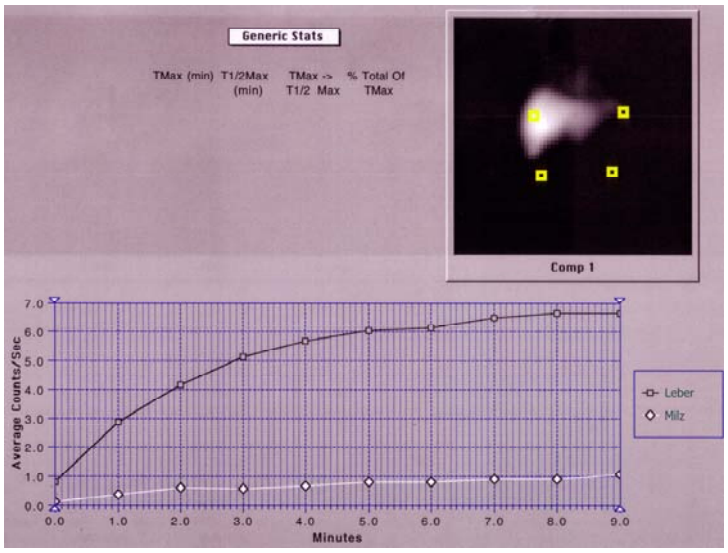

Abb. 57: Kolloidszintigraphie, Zeitaktivitätskurven, schlechte Anreicherung in der Milz

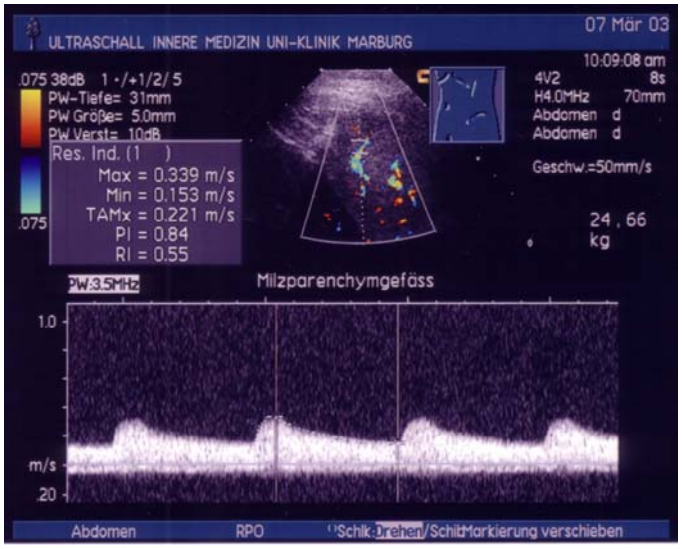

Abb. 58: Sonogramm: normaler RI peripher

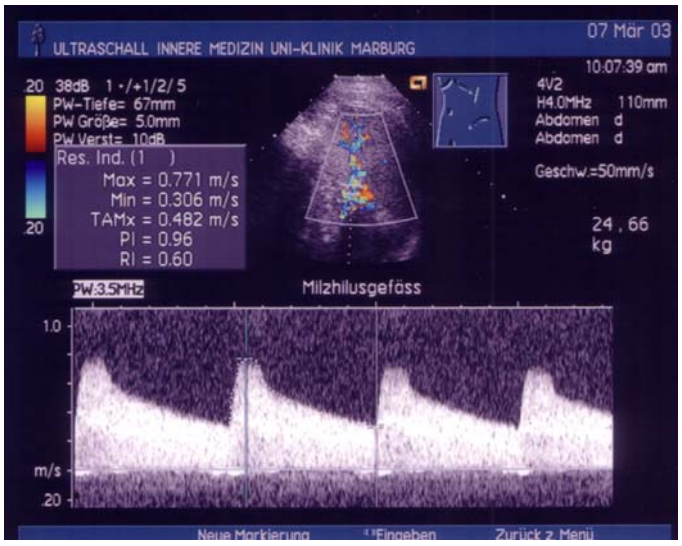

Abb. 59: Sonogramm: normaler RI zentral

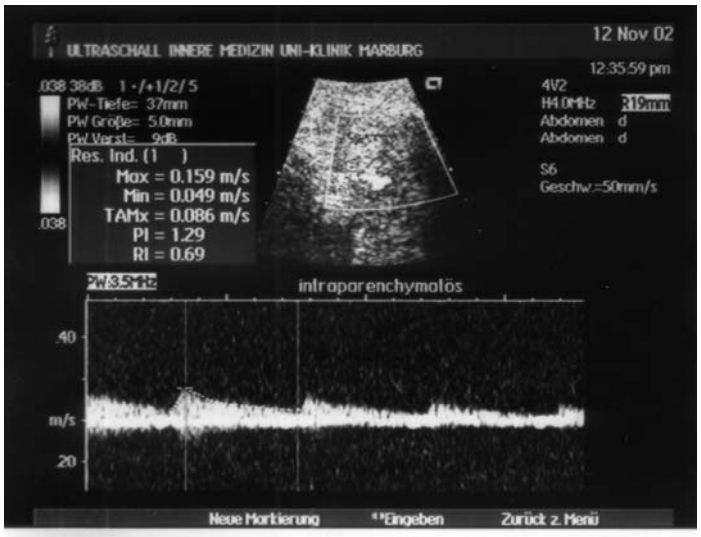

Abb. 60: Sonogramm: erhöhter RI peripher

Abb. 61: Sonogramm: erhöhter RI zentral

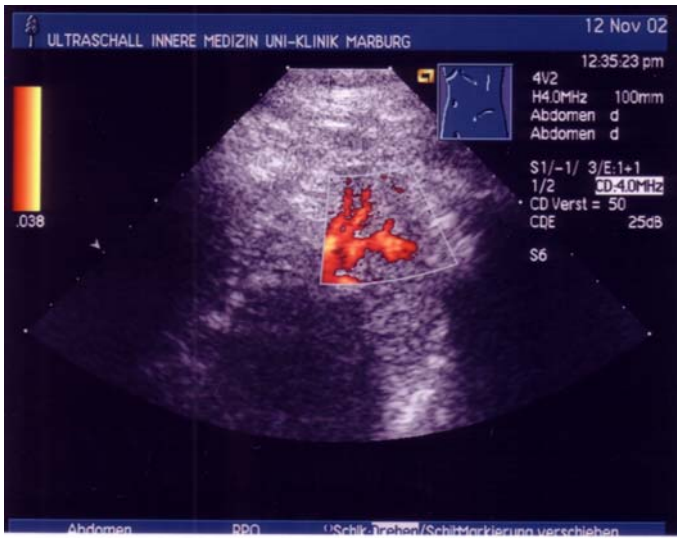

Abb. 62: Sonogramm: schlechte Milzdurchblutung

7. Literaturverzeichnis

Aburano T, Katada R, Shuke N, Yamamoto W, Kawakami T, Makino I, Sato J, Ishikawa Y. (1997):]

Discordant splenic uptake of Tc-99m colloid and Tc-99m denatured RBC in candidiasis-endocrinopathy syndrome.

Ann Nucl Med (1997), 11: 335-338

Andrews MW. (2000):

Ultrasound of the spleen.

World J Surg (2000), 24: 183-187

Armas RR. (1985):

Clinical studies with spleen-specific radiolabeled agents.

Semin Nucl Med (1985), 15: 260-275

Armas RR, Thakur ML, Gottschalk A. (1979):

A simple method of spleen imaging with 99m-Tc-labeled erythrocytes.

Radiology (1979), 132: 215-216

Bowring CS, Glass HI, Lewis SM. (1976):

Rate of clearance by the spleen of heat-damaged erythrocytes.

Clin Pathol (1976), 29: 852-854

Brigden ML. (2001):

Detection, education and management of the asplenic or hyposplenic patient.

Am Fam Physician (2001), 63: 499-506

Bolognesi M, Sacerdoti D, Merkel C, Gerunda G, Maffei-Faccioli A, Angeli P, Jemmolo RM, Bombonato G, Gatta A. (1996):

Splenic Doppler impedance indices: influence of different portal hemodynamic conditions.

Hepatology (1996), 23: 1035-1040

Castellani M, Cappellini MD, Cappelletti M, Fedriga E, Reschini E, Cerino M, Gerundini P. (2001):

Tc-99m sulphur colloid scintigraphy in the assessment of residual splenic tissue after splenectomy.

Clin Radiol (2001), 56: 596-598

Corazza GR, Bullen AW, Hall R, Robinson PJ, Losowsky MS. (1981):

Simple method of assessing splenic function in coeliac disease.

Clin Sci (Lond) (1981), 60: 109-113

Corazza GR, Gasbarrini G. (1983):

Defective splenic function and its relation to bowel disease.

Clin Gastroenterol (1983), 12: 651-669

Corazza GR, Ginaldi L, Zoli G, Frisoni M, Lalli G, Gasbarrini G, Quaglino D. (1990):

Howell-Jolly body counting as a measure of splenic function. A reassessment.

Clin Lab Haematol (1990), 12: 269-275

De Land FH. (1970)

Normal spleen size.

Radiology (1970), 97: 589-592

Diedrich J; Görg C, Eissele R, Arnold R. (2002):

Autosplenektomie nach Varizellensepsis bei einem Patienten mit M. Crohn unter immunsuppressiver Therapie.

Z Gastroenterol (2002), 41: 325-328

Doll DC, List AF, Yarbro JW. (1987):

Functional hyposplenism.

South Med J (1987), 80: 999-1006

Duchmann R, Neurath M, Marker HE, Meyer zu Büschenfelde KH. (1997):
Immune responses towards intestinal bacteria-current concepts and future perspectives.
Z Gastroenterol (1997), 35: 337-346

Eichner ER. (1979):
Splenic function: normal, too much and too little.
Am J Med (1979), 66: 311-320

Fischer J., Wolf R., Mundschenk H., Leon A., Hromec A. (1971):
The clinical value of the function investigation of the spleen using 51Cr labelled heat-damaged erythrocytes.
In : Dynamic studies with radioisotopes in medicine. Symposium proceedings, pp. 445-462. Vienna: International Atomic Energy Agency 1971

Foster KJ, Devitt N, Gallagher PJ, Abbott RM. (1982)
Overwhelming pneumococcal septicaemia in a patient with ulcerative colitis and splenic atrophy.
Gut (1982), 23: 630-632

Foster PN, Losowsky MS. (1987):
Hyposplenism – a review.
J R Coll Physicians Lond (1987), 21: 188-191

Gertz M., Kyle R. A., Greipp P.R. (1983):
Hyposplenism in primary systemic amyloidosis.
Ann Intern Med (1983), 98: 475-477

Görg C, Weide R, Schwerk WB et al. (1994):
Autosplenektomie bei hämolytischer Anämie.
Ultraschall Klin Prax (1994), 9: 149-152

Görg C (2001):
The spleen.
In: Clinical ultrasound. Eds.:Meire H, Cosgrove D, Dewburry K, Farrant P.
Churchill Livingstone; 2001,379-445.

Görg C, Eichkorn M. (2002):
Funktionelle Hypo-/Asplenie.
Dtsch Med Wochensch (2002), 127: 2513-2516

Görg C, Eichkorn M, Zugmaier G. (2003):
The small spleen: sonographic patterns of functional hyposplenia or asplenia.
Journal of clinical ultrasound (2003), 31: 152-155

Gunes I., Yilmazlar T., Sarikaya I., Akbunar T., Irgil C. (1994):
Scintigraphic detection of splenosis: superiority of tomographic selective spleen szintigraphy.
Clin Radiol (1994), 49: 115-117

Harms V. (1998):
In: Biomathematik, Statistik und Dokumentation.
Kiel: Harms (1998); 97-100, 186-211.

Hickeson M, Derbekyan V, Lisbona R, Novales-Diaz J. (2001):
Assessment of viable splenic tissue in massive splenic infarction with a Tc-99m Heat damaged RBC scan.
Clin Nucl Med (2001), 26: 419-422

Hoefs JC, Wang FW, Lilien DL, Walker B, Kanel G. (1999):
A novel, siple method of functional spleen volume calculation by liver-spleen scan.
J Nucl Med (1999), 40: 1745-1755

Jewell DP

Ulcerative colitis.
In: Sleisenger, Fortan (Hrsg.): Gastrointestinal disease;
WB Saunders Company; Philadelphia; (1993) 1305-1327.

Kao PF, Tzen KY, Tsai MF, Lin JN (2001):

99mTc-sulphur-colloid and heat-denatured 99mTc-labelled red cell scans demonstrating a giant intrapelvic spleen in a girl after splenectomy.
Pediatr Radiol JN (2001), 31: 283-285

Kelsall BL, Strober W.:

Host defenses at mucosal surfaces.
In: Rich, Fleischer, Schwartz, Shearer, Strober (Hrsg.): Clinical Immunology, Principles and Practice; Mosby; St. Louis (1995) 299-332

KlingensmithWC 3rd, Spitzer VM, Fritzberg AR, Kuni CC. (1983):

Normal appearance and reproducibility of liver-spleen studies with Tc-99m sulphur colloid and Tc-99m microalbumin colloid.
J Nucl Med (1983), 24: 8-13

Kornbluth A, Salomon P, Sacchar DB:

Crohn`s disease.
In: Sleisenger, Fortan (Hrsg.): Gastrointestinal disease;
WB Saunders Company; Philadelphia; (1993) 1270-1292.

Kribben A, Uppenkamp M, Heemann U, Höffkes HG, Meusers P. (1995):

Postsplenektomie-Sepsis (OPSI-Syndrom).
Dtsch med Wschr (1995), 120: 771-775

Lutwick LI. (2002):

Life threatening infections in the asplenic or hyposplenic individual.
Curr Cli Top Infect Dis (2002), 22: 78-96

Markus HS, Toghill PJ (1991):
Impaired splenic function in elderly people.
Age Ageing (1991), 20: 287-290

Marsh GW, Lewis SM, Szur L (1966):
The use of 51Cr-labelled heat-damaged red cells to study splenic function.
Br J Haematol (1966), 12: 167-171

Massey MD, Stevens JS (1991):
Residual spleen found on denaturated red blood cell scan following negativ colloid scans.
J Nucl Med (1991), 32: 2286-2287

McDowell I, Newell C. (1996):
In: Measuring health: a guide to rating scales and questionnaires.
2nd edition. Oxford University Press, New York, USA, 1996, pp 1-549.

Muller AF, Cornford E, Toghill PJ. (1993):
Splenic function in inflammatory bowel disease: assessment by differential interference microscopy and splenic ultrasound.
Q J Med (1993), 86: 333-340

Muller AF, Toghill PJ. (1995):
Hyposplenism in gastrointestinal disease.
Gut (1995), 36: 165-167

Palmer KR, Sherriff SB, Holdsworth CD, Ryan FP. (1981):
Further experience of hyposplenism in inflammatory bowel disease.
Q J Med (1981), 50: 463-471

Pereira JLR, Hughes LE, Young HL. (1987):
Spleen size in patients with inflammatory bowel disease. Does it have any clinical significance?
Dis Colon Rectum (1987), 30: 403-409

Piepsz A., Viart P., Szymusik B. et al (1977):
A real clinical indication for selective spleen scintigraphy with 99mTc-labelled red blood cells.
Radiology 123, 407-408

Powsner RA, Simms RW, Chudnovsky A, Lee VW, Skinner M. (1998):
Scintigraphic functional hyposplenism in amyloidosis.
Nucl Med (1998), 39(2): 221-223

Ramchandran T, Margouleff D, Atkins H. (1980):
Spleen scanning in humans with Tc-99m-labeled erythrocytes: concise communication.
J Nucl Med (1980), 21: 13-16

Robinson PJ, Bullen AW, Hall R, Brown RC, Baxter P, Losowsky MS. (1980):
Splenic size and function in adult coeliac disease.
Br J Radiol (1980), 53: 532-537

Rutland MD (1992):
Correlation of splenic function with the splenic uptake rate of Tc-colloids.
Nuclear Medicine Communications (1992), 13: 843-847

Ryan FP, Smart RC, Preston FE, Holdsworth CD. (1974):
Hyposplenism in ulcerative colitis.
Lancet (1974), 2: 318-320

Ryan FP, Smart RC, Holdsworth CD, Preston FE. (1978):
Hyposplenism in inflammatory bowel disease.
Gut (1978), 19: 50-55

Ryan FP, Ward AM, Holdsworth CD (1991):
Autoimmunity, inflammatory bowel disease and hyposplenism.
Q J Med (1991), 59-63

Schäfer H (2000)
Biomathematik für Mediziner. Skript zur Vorlesung.
Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie.
Klinikum der Philippsuniversität Marburg (2000)

Shah SH, Hayes PC, Allan PL, Nicoll J, Finlayson ND (1996):
Measurement of spleen size and ist relation to hypersplenism and portal hemodynamics in portal hypertension due to hepatic cirrhosis.
Am J Gastroenterol (1996), 91: 2580-2583

Smart, R.C. (1976):
The use of technetium-99m labelled heat-damaged red cells for the quantitative measurement of splenic function.
Eur J Nucl Med (1976), 1: 211–214.

Spencer RP, Pearson HA, Binder HJ. (1970):
Identification of cases of “acquired” functional asplenia.
J Nucl Med (1970), 11: 763-766.

Spencer R.P. (1980):
Role of radiolabeled erythrocytes in evaluation of splenic function.
J Nucl Med (1980), 21, 489-491

Styrt B. (1990):
Infection assoziated with asplenia: risks, mechanisms and prevention.
Am J Med (1990), 85: 33-42

Van Nostrand D, Corley JH, Kyle RW, Stotler RE. (1983):
Value of selective spleen scintigraphy when liver/spleen image shows equivocal spleen defects: concise communication
J Nucl Med (1983), 24: 559-562

Van der Woude FJ, Piers DA, van der Giessen M, Hoedemaeker PJ, The TH, van der Hem GK. (1983):

Abnormal reticuloendothelial function in patients with active vasculitis and idiopathic membranous glomerulopathy. A study with 99mTc-labeled heat damaged autologous red blood cells.

Eur J Nucl Med (1983), 8: 60-64

Wagman PG; Dworkin HJ. (1989):

Splenic imaging in a patient with functional asplenia.

Clin Nucl Med (1989), 14: 264 – 267

Witte Cl, Witte MH, McNeil GC, Hall JN, van der Werf GP, Woolfenden JM. (1988):

Splenic salvage quantified by uptake of heat-damaged radiolabeled red blood cells. Experimental and clincal studies.

Am J Surg (1988), 155: 303-310

Wollenberg B, Riera-Knorrenschild J, Neubauer A, Görg C. (2001)

Functional hyposplenia after allogenic bone marrow transplantation.

Ultraschall in Med (2001), 22: 289-292.

8. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Aktivitätsverlaufskurven der Kolloidszintigraphie nach der ROI/Methode

Abb. 2: Beispiel für eine physiologische Aktivitätsverlaufskurve der Erythrozyten-szintigraphie nach der ROI/Methode

Abb. 3: Ausmessung der Milzgröße im Sonogramm

Abb. 4: sonographische Darstellung der Vaskularisierung der Milz

Abb. 5: Bestimmung des zentralen Resistance-Indizes

Abb. 6: anteilige Verteilung der Diagnosen im Patientenkollektiv (n = 35 Patienten)

Abb. 7: Anteilige Verteilung der sonographisch gemessenen Milzgröße (n = 35 Patienten)

Abb. 8: Anteilige Verteilung der farbdopplersonographisch gemessenen Widerstands-indices (n = 35 Patienten)

Abb. 9: Änderung der Radioaktivität im Blut der Patienten während 45 min nach Applikation der hitzealterierten ^{99m}Tc-markierten Erythrozyten, wobei 100% definiert ist als die nach 3 Minuten gemessene Radioaktivität der Blutproben

Abb. 10: Prozentuale Verteilung der Milzfunktion im gesamten Patienten-kollektiv (n = 35)

Abb. 11: Prozentuale Verteilung der Milzfunktion bei den Patienten mit Colitis ulcerosa (n = 19)

Abb. 12: Prozentuale Verteilung der Milzfunktion bei den Patienten mit Morbus Crohn

Abb. 13: Korrelation der Blutclearance der Erythrozytenszintigraphie zwischen den Zeitpunkten 10 min und 45 min nach Applikation

Abb. 14: Korrelation der Blutclearance der Erythrozytenszintigraphie zwischen den Zeitpunkten 30 min und 45 min nach Applikation

Abb. 15: Korrelation der Blutclearance der Erythrozytenszintigraphie zwischen den Zeitpunkten 20 min und 45 min nach Applikation

Abb. 16: Veränderung der Milz-Leber-Ratios der Milzszintigraphie mit hitze-alterierten Erythrozyten im Verlauf von 45 min nach Applikation

Abb. 17: Korrelation der Milz–Leber-Ratios der hintergrundkorrigierten mit der nicht hintergrundkorrigierten Auswertung der Erythrozytenszintigramme zum Zeitpunkt 45 min nach Applikation

Abb. 18: Korrelation der Milz–Leber-Ratios der hintergrundkorrigierten mit der nicht hintergrundkorrigierten Auswertung der Erythrozytenszintigramme zum Zeitpunkt 2 min nach Applikation

Abb.19: Entwicklung der Korrelationskoeffizienten zwischen den Milz-Leber-Ratios in Anbhängigkeit von der Zeit

Abb. 20: Vergleich der Ratios der Erythrozytenszintigraphie zum Zeitpunkt 2 min und 45 min nach Applikation

Abb. 21: Vergleich der Ratios der Erythrozytenszintigraphie zum Zeitpunkt 5 min und 45 min nach Applikation

Abb. 22: Vergleich der Ratios der Erythrozytenszintigraphie zum Zeitpunkt 10 min und 45 min nach Applikation

Abb. 23: Korrelation der Milz-Leber-Ratios der Erythrozytenszintigraphie zum Zeitpunkt 10 min p.i. mit der Blutclearance für hitzegeschädigte Erythrozyten 45 min nach Injektion

Abb. 24: Korrelation der Milz-Leber-Ratios der Erythrozytenszintigraphie zum Zeitpunkt 45 min p.i. mit der Blutclearance für hitzegeschädigte Erythrozyten 45 min nach Injektion

Abb.25: Höhe der Milz-Leber-Ratios in Abhängigkeit von der Milzfunktion

Abb. 26: Darstellung der Milz in der Kolloidszintigraphie

Abb. 27: Veränderung der Milz-Leber-Ratios der Kolloidszintigraphie im Verlauf von 9 min nach Applikation des ^{99m}Tc-Zinnkolloids

Abb. 28: Korrelation der Clearance der Erythrozytenszintigraphie zum Zeitpunkt 45 Minuten nach Applikation mit den Ratios der Kolloidszintigraphie zum Zeitpunkt eine Minute nach Applikation

Abb. 29: Korrelation der Clearance der Erythrozytenszintigraphie zum Zeitpunkt 45 Minuten nach Applikation mit den Ratios der Kolloidszintigraphie zum Zeitpunkt neun Minuten nach Applikation

Abb. 30: Korrelation der Ratios von Kolloid- und Erythrozytenszintigraphie zum Zeitpunkt neun Minuten nach Applikation

Abb. 31: Korrelation der Ratios von Kolloid- und Erythrozytenszintigraphie zum Zeitpunkt zwei Minuten nach Applikation

Abb. 32: Zusammenhang der Milzfunktion mit den zentralen Resistance-Indizes

Abb. 33**:** Zusammenhang der Milzfunktion mit den peripheren Resistance-Indizes

Abb. 34: Korrelation des Ratios der Erythrozytenszintigraphie zum Zeitpunkt 45 min nach Applikation mit den zentralen RIs

Abb. 35: Korrelation des Ratios der Erythrozytenszintigraphie zum Zeitpunkt 45 min nach Applikation mit den peripheren RIs

Abb. 36: Zusammenhang der anhand der visuellen Auswertung der Szintigramme der Kolloidszintigraphie bestimmten Milzfunktion und den zentralen Resistance-Indizes

Abb. 37: Zusammenhang der anhand der visuellen Auswertung der Szintigramme der Kolloidszintigraphie bestimmten Milzfunktion und den peripheren Resistance-Indizes

Abb. 38: Korrelation des Ratios der Kolloidszintigraphie zum Zeitpunkt 9 min nach Applikation mit den zentralen RIs

Abb. 39: Korrelation des Ratios der Kolloidszintigraphie zum Zeitpunkt 9 min nach Applikation mit den peripheren RIs

Abb. 40: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von HJB im peripheren Blutausstrich und der Blutclearance nach 45 min

Abb. 41: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von HJB im peripheren Blutausstrich und den Milz-Leber-Ratios nach 45 min

Abb. 42: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von HJB im peripheren Blutausstrich und den Milz-Leber-Ratios der Kolloidszintigraphie zum Zeitpunkt 9 min nach Applikation

Abb. 43: Zusammenhang zwischen Milzfunktion und sonographisch gemessener Milzgröße (n = 35)

Abb. 44: Zusammenhang zwischen Milzfunktion und Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt der Teilnahme an der Studie

Abb. 45: Zusammenhang zwischen Milzfunktion und Krankheitsaktivität im Verlauf der vorangegangenen 1 - 1½ Jahre

Abb. 46: Zusammenhang zwischen Milzfunktion und Häufigkeit von Krankheits-schüben im Zeitraum des der Studienteilnahme vorangegangenen Jahres. Krankheitsschübe 0 = 0 Schübe; Krankheitsschübe 1 = 1-2 Schübe; Krankheitsschübe 2 = >2 Schübe

Abb. 47: Zusammenhang zwischen der Milzfunktion und dem Lebensalter

Abb. 48: Zusammenhang zwischen der Milzfunktion und der Erkrankungsdauer

Abb. 49: Erythrozytenszintigraphie: Verlaufsszintigramme während 45 Minuten p.i., gute Anreicherung in der Milz
Abb. 50: Erythrozytenszintigraphie Szintigramm a.p. nach 45 min p.i., gute Anreicherung in der Milz
Abb. 51: Kolloidszintigraphie: Verlaufsszintigramme während 10 min p.i., gute Anreicherung in der Milz
Abb. 52: Kolloidszintigraphie: Szintigramme p.a. und a.p. nach 20 min p.i., gute Anreicherung in der Milz
Abb. 53: Erythrozytenszintigraphie: Verlaufsszintigramme während 45 min p.i., schlechte Anreicherung in der Milz, bis zuletzt deutlich angefärbter Blutpool
Abb. 54: Erythrozytenszintigraphie Szintigramm a.p. nach 45 min p.i., schlechte Anreicherung in der Milz, noch viel Aktivität im Blutkreislauf
Abb. 55: Erythrozytenszintigraphie, Zeitaktivitätskurven, schlechte Anreicherung in der Milz
Abb. 56: Kolloidszintigraphie Szintigramme p.a. und a.p. nach 20 min p.i., schwache Anreicherung in der Milz
Abb. 57: Kolloidszintigraphie, Zeitaktivitätskurven, schlechte Anreicherung in der Milz
Abb. 58: Sonogramm: normaler RI peripher
Abb. 59: Sonogramm: normaler RI zentral
Abb. 60: Sonogramm: erhöhter RI peripher
Abb. 61: Sonogramm: erhöhter RI zentral
Abb. 62: Sonogramm: schlechte Milzdurchblutung

9. Tabellenverzeichnis:

Tab. 1: Mögliche Erkrankungen, die mit einer Asplenie/ Hyposplenie assoziiert sind [Görg u. Eichkorn 2002]
Tab. 2: Kriterien zur Einteilung der Krankheitsaktivität in Schweregrade
Tab. 3: medikamentöse Therapie zum Zeitpunkt der Teilnahme an der Studie
Tab. 4: vorausgegangene operative Therapie der CED
Tab. 5: im Verlauf aufgetretene Komplikationen der CED
Tab. 6: Häufigkeit mit CED assoziierter Erkrankungen im Patientenkollektiv
Tab. 7: Vorkommen akuter Erkrankungen zum Zeitpunkt der Teilnahme an der Studie
Tab. 8: Häufigkeit des Auftretens von HJB im peripheren Blutbild
Tab. 9: Milzfunktion im gesamten Patientenkollektiv (n = 35)
Tab. 10: Milzfunktion bei den Patienten mit Colitis ulcerosa (n = 19)
Tab. 11: Milzfunktion bei den Patienten mit Morbus Crohn (n = 14)
Tab. 12: Milzfunktion bei den Patienten mit Mischformen (n =2)
Tab. 13: Spearman-Rho-Korrelationskoeffizienten der Clearancewerte zum Zeipunkt 45 min nach Applikation und der Gruppeneinteilung anhand der Milzfunktion
Tab. 14: Spearman-Rho-Korrelationskoeffizienten der Clearancewerte zu verschiedenen Zeitpunkten
Tab. 15: Korrelationskoeffizienten der einzelnen Parameter der Auswertung der Szintigramme mit und ohne Hintergrundkorrektur
Tab. 16: Korrelationskoeffizienten der Ratios der Erythrozytenszintigramme ohne Hinter-grundkorrektur zu verschiedenen Zeitpunkten
Tab. 17: Korrelationen der Ratios ohne Hintergrundkorrektur nach 2, 5, 9, 10 und 45 min mit der Clearance zum Zeitpunkt 45 min nach Applikation der hitzegeschädigten Erythrozyten
Tab. 18: Darstellung der Milz in der Kolloidszintigraphie
Tab. 19: Korrelationskoeffizienten der mit und ohne Hintergrundkorrektur berechneten Ergebnisse der Kolloidszintigraphie
Tab. 20: Korrelationskoeffizienten der clearancebasierten Ergebnisse der Erythrozytenszintigraphie und der computergestützten Auswertung der Kolloidszintigraphie

Tab. 21: Korrelationskoeffizienten der Ergebnisse von Erythrozytenszintigraphie und Kolloidszintigraphie

Tab. 22: Tabellarische Übersicht über Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane der zentralen Resistance–Indizes in Bezug auf die Blutclearance für hitzegeschädigte Erythrozyten

Tab. 23: Tabellarische Übersicht über Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane der peripheren Resistance–Indizes in Bezug auf die Blutclearance für hitzegeschädigte Erythrozyten

Tab. 24: Tabellarische Übersicht über Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane der zentralen Resistance–Indizes in Bezug auf die visuelle Auswertung der Kolloidszintigraphie

Tab. 25: Tabellarische Übersicht über Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane der peripheren Resistance–Indizes in Bezug auf die visuelle Auswertung der Kolloidszintigraphie

Tab. 26: Tabellarische Übersicht über die Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt der Studien-teilnahme in Bezug auf die aktuell gemessene Milzfunktion

Tab. 27: Tabellarische Übersicht über die Krankheitsaktivität im Verlauf der zurückliegenden 1½ - 2 Jahre in Bezug auf die aktuell gemessene Milzfunktion

Tab. 28: Tabellarische Übersicht über die Häufigkeit von Krankheitsschüben im Zeitraum des der Studienteilnahme vorangegangenen Jahres in Bezug auf die aktuell gemessene Milzfunktion

Tab. 29: Tabellarische Übersicht über Mittelwerte und Standard-abweichungen des Lebensalters in Bezug auf die Blutclearance für hitzegeschädigte Erythrozyten

Tab. 30: Tabellarische Übersicht über Mediane, Mittelwerte und Standard-abweichungen der Erkrankungsdauer in Bezug auf die Blutclearance für hitzegeschädigte Erythrozyten

10. akademische Lehrer:

Meine Akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg waren die Damen und Herren:

Prof. Dr. Arnold, Prof. Dr. Aumüller, Prof. Dr. Dr. Basler, Prof. Dr. Baum, Prof. Dr. Behr, Prof. Dr. Bertalanffy, Prof. Dr. Bien, Prof. Dr. Cetin, Prof. Dr. Christiansen, Prof. Dr. Czubayko, Prof. Dr. Dr. Daut, Prof. Dr. Doss, Prof. Dr. Fruhstorfer, Prof. Dr. Gemsa, Prof. Dr. Göke, Prof. Dr. Görg, Dr. Görg, Prof. Dr. Gotzen, Prof. Dr. Griss, Prof. Dr. Grzeschik, Prof. Dr. Happle, Prof. Dr. Dr. Hartmann, Prof. Dr. Hasilik, Prof. Dr. Heeg, Prof. Dr. Hofmann, Prof. Dr. Joseph, Prof. Dr. Kern, Prof. Dr. Klenk, Prof. Dr. Klose, Prof. Dr. Krause, Prof. Dr. Kretschmer, Prof. Dr. Krieg, Prof. Dr. Kroll, Prof. Dr. Kuhn, Prof. Dr. Lennartz, Prof. Dr. Lorenz, Prof. Dr. Maisch, Prof. Dr. Mennel, Prof. Dr. Moll, Prof. Dr. Moosdorf, Prof. Dr. Mueller, Prof. Dr. Niessing, Prof. Dr. Oertel, Prof. Dr. Remschmidt, Prof. Dr. Richter, Prof. Dr. Rothmund, Prof. Dr. Schäfer, Prof. Dr. Schmidt, Prof. Dr. Schüffel, Prof. Dr. Schulz, Prof. Dr. Schwarz, Prof. Dr. Seitz, Prof. Dr. Seyberth, Prof. Dr. Slenczka, Prof. Dr. Sommer, Prof. Dr. Steiniger, Dr. Stiletto, Prof. Dr. Sturm, Prof. Dr. Vohland, Prof. Dr. Voigt, Prof. Dr. Weihe, Prof. Dr. Werner, Prof. Dr. von Wichert

11. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt natürlich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. T. M. Behr, und Herrn Prof. Dr. C. Görg, die diese Arbeit initialisierten und sie mich in ihren Abteilungen anfertigen ließen. Für ihre freundliche Unterstützung, die gute Betreuung und die Bereitstellung der benötigten Arbeitsmittel bin ich ihnen zu großem Dank verpflichtet.

Des weiteren danke ich Frau Dr. A. Schlieck und Herrn Dr. M. Gotthardt, die diese Arbeit wissenschaftlich sehr gewissenhaft betreuten und mir zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite standen.

Auch bei Herrn Dr. M. Béhé möchte ich mich ganz herzlich bedanken. Er war netter, wichtiger Diskussionspartner und half mir geduldig bei Schwierigkeiten bei der Auswertung sowie bei der Interpretation der Ergebnisse.

Den weiteren Mitarbeitern der nuklearmedizinischen Abteilung bin ich ebenfalls sehr dankbar, zum einen für das sehr angenehme Arbeitsklima, in dem es sich wunderbar arbeiten ließ, und zum anderen für die gute Unterstützung besonders bei technischen Problemen.

Außerdem gebührt Herrn Dr. K. Görg großer Dank, der die Arbeit neben Herrn Prof. Dr. C. Görg von internistisch-sonographischer Seite aus sehr hilfsbereit betreute.

Für die nette Beratung bei statistischen Fragestellungen danke ich Herrn PD. Dr. A. Bauhofer.

Meinen Eltern möchte ich für die permanente Unterstützung danken, die mir mein Studium ermöglicht hat. Meiner Familie und meinen Freunden danke ich ebenfalls für Verständnis, Unterstützung und vor allem Geduld.