

**Aus der Klinik für Innere Medizin Schwerpunkt Gastroenterologie
Endokrinologie, Stoffwechsel und klinische Infektiologie
Direktor: Prof. Dr. med. T. M. Gress des Fachbereichs Medizin der
Philipps-Universität Marburg**

**Machbarkeit und Stellenwert der ARFI-Elastographie zur
Dignitätseinschätzung von soliden fokalen Milzrundherden:
eine retrospektive Analyse prospektiv asservierter Daten von
n = 25 Patienten**

Dissertation

**zum Erwerb des Doktorgrades der Humanmedizin an der medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg**

vorgelegt von

**Suhaib Tahat
aus Jumha/ Irbid /Jordanien**

Marburg, 2024

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekanin: Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner

Referent: Prof. Dr. Christian Görg

1. Korreferent: Prof. Dr. Hans-Joachim Wagner

Diese Arbeit ist meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	III

1. Einleitung

1.1 Milz	1
1.1.1 Anatomie und Physiologie der Milz	1
1.1.2 Histologie der Milz	4
1.2 Milzläsionen	5
1.2.1 Allgemeines	5
1.2.2 Benigne Milzläsionen	5
1.2.2.1 Milzhämangiom	6
1.2.2.2 Lymphangiom	6
1.2.2.3 Hamartome (Splenoeme)	7
1.2.2.4 Milzinfarkte	7
1.2.2.5 Milzzysten.....	7
1.2.2.6 Milzsarkoidose	8
1.2.3 Maligne Milzläsionen	8
1.2.3.1 Milzhämangiosarkom	8
1.2.3.1 Milzmetastasen	9
1.2.3.1 Maligne Lymphome	9
1.2.3.1 Maligne nicht lymphatische hämatologische Erkrankung	10
1.3 Allgemeines zur Milzsonographie	10
1.3.1 Die Nebemilz	11
1.3.2 Hyposplenie, Asplenie	11
1.3.3 Splenomegalie	12
1.4 Kontrastunterstützten Sonographie (CEUS)	12
1.4.1 Kontrastmittelverstärkte Sonographie (CEUS) der Milz	13
1.5 Elastographie	15
1.5.1 Definition	15
1.5.2 Dehnungselastographie / Strain-Elastographie (SE)	16
1.5.3 Scherwellen-Elastographie (SWE)	18

1.5.4 Fallbeispiele Teil A	21
Fall 1: DLBCL	21
Fall 2: Hämangiom	22
Fall 3: Sarkoidose	23
1.5.5 Anwendung der Elastographie zur Beurteilung der Milz	24
1.6 Fragestellung und Studienziele	28

2. Patienten, Material und Methoden

2.1 Einschlusskriterien	29
2.2 Ausschlusskriterien	29
2.3 Patienten Daten	30
2.3.1 Demographische Daten	30
2.3.2 Klinische Daten und Diagnosesicherung	30
2.4 Datenerhebung	30
2.4.1 Daten der B-Bild-Sonographie	30
2.4.2 Daten der Kontrastunterstützten Sonographie (CEUS)	31
2.4.3 Daten der ARFI-Elastographie	32
2.5 Statistik	32

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika	33
3.1.1 Geschlechterverteilung	33
3.1.2 Altersverteilung	33
3.2 Klinische Daten und Diagnosesicherung	34
3.3 Daten der B-Bild Sonographie	41
3.3.1 Indikation zur sonographischen Untersuchung	41
3.3.2 Lokalisation der Milzläsion	42
3.3.3 Milzgröße	43
3.3.4 Zahl der Läsionen	44
3.3.5 Größe der Läsion	45
3.3.6 Echogenität der Läsionen	45
3.4 Daten der kontrastunterstützten Sonographie (CEUS)	47

3.5 Daten der ARFI- Elastographie	50
3.5.1 Fallbeispiele Teil B	56
Fall 4: Metastase bei Epitheliode Hämangioendotheliom.....	56
Fall 5: DLBCL.	57
Fall 6: Hämangiom.	58
<hr/>	
4. Diskussion	59
5. Limitationen	64
6. Schlussfolgerungen	65
7. Abstrakt	66
8. Literaturverzeichnis	69
9. Danksagung	85
10. Ehrenwörtliche Erklärung	86
<hr/>	

I. Abkürzungsverzeichnis

ARFI	: Acoustic Radiation Force Impulse
bFSL	: benigne fokale Milzläsion
CEUS	: kontrastunterstützte Sonographie
CML	: chronische myeloische Leukämie
CT	: Computertomographie.
CUP	: Cancer of Unknown Primary
DLBCL	: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
ET	: essentielle Thrombozythämie
FSL	: fokale solide Milzläsion
HAL	: hintere Axillarlinie
kPa	: Kilopascal
MAV	: mittlere ARFI-Geschwindigkeit
MAVL	: mittlere ARFI-Geschwindigkeit der Läsion
MAVP	: mittlere ARFI-Geschwindigkeit des Milzparenchyms
MAVL/P	: Verhältnis zwischen den mittleren ARFI-Geschwindigkeiten der Läsion und des Milzparenchyms
mFSL	: maligne fokale Milzläsion
NEC	: neuroendokrines Karzinom

PALS	: periarterioläre lymphatische Scheide
PET	: Positronen-Emissions-Tomographie
PMF	: primäre Myelofibrose
pSWE	: Punkt-Scherwellen-Elastographie (Point shear wave elastography)
PV	: Polycythaemia vera
RCC	: Nierenzellkarzinom
SCC	: Plattenepithelkarzinom
SD	: Standard Deviation (Standardabweichung)
SWE	: Scherwellenelastographie
TE	: transiente Elastographie
TIPS	: transjugulare intrahepatische portosystemische Shunt-Funktion
Washout	: Auswaschung der Kontrastmittel

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	: Milz Lage im Bauchraum	1
Abbildung 2	: Peritonealverhältnisse der Milz	2
Abbildung 3	: Kreislauf der roten Pulpa	3
Abbildung 4	: Rote Pulpa, Weiße Pulpa der Milz.....	4
Abbildung 5	: Häufigkeiten fokaler Milzläsionen (FSL) in einem universitären internistischen Ultraschallzentrum	5
Abbildung 6	: A) Bild einer malignen Milzläsion, im Sinne einer Metastase bei malignem Melanom. B) In der CEUS zeigte sich Hypoanreicherung der Kontrastmittel in der fokalen Milzläsion bei der arteriellen Phase mit C) deutlicher Auswaschung (washout) in der späten Phase.	14
Abbildung 7	: Tastbare Brustmasse erwies sich als gutartiges Fibroadenom.	17
Abbildung 8	: Schematische Darstellung des grundlegenden Prinzips von ARFI ...	19
Abbildung 9	: (Fall 1), DLBCL	21
Abbildung 10	: (Fall 2), Hämangiom	22
Abbildung 11	: (Fall 3), Sarkoidose	23
Abbildung 12	: Geschlechtsverteilung bei n=25 Patienten mit Milzläsionen.	33
Abbildung 13	: Altersverteilung bei n=25 Patienten mit Milzläsionen.	34
Abbildung 14	: Verteilung der Milzläsionen hinsichtlich Dignität bei n = 25.	34
Abbildung 15	: Verteilung von n = 16 benignen Milzläsionen nach Ätiologie.	35
Abbildung 16	: Verteilung von n = 9 malignen Milzläsionen nach Ätiologie.	36
Abbildung 17	: Diagnosesicherung bei n = 25 Studienteilnehmern mittels Histologie und sonographische Verlaufskontrollen.	37
Abbildung 18	: Verteilung der histologischen Untersuchungen je nach Ort der Probenentnahme bei n = 9 malignen Milzläsionen.	38
Abbildung 19	: Diagnosesicherung bei n = 16 Studienteilnehmern mit benignen Milzläsionen(bFSL).	39
Abbildung 20	: Verteilung der benignen Milzläsionen n = 16 je nach Beobachtungsdauer.	40
Abbildung 21	: Verfügbare Schnittbilddiagnostik bei n = 25 Milzläsionen.	40
Abbildung 22	: Die Indikation zur Abdomensonographie bei n=25 Studienpatienten mit fokalen Milzläsionen (FSL).	42
Abbildung 23	: Lokalisation der Milzläsion bei n=25 Studienpatienten mit fokalen Milzläsionen (FSL) (Auf dem Bild diffuse Milzläsionen 24%).	43
Abbildung 24	: Milzgröße aller Studienteilnehmer (n=25).	44

Abbildung 25 : Verteilung der Läsionen je nach Anzahl der Läsionen aller Studienteilnehmer (n=25).	44
Abbildung 26 : Größenverteilung der n = 25 fokalen Milzläsionen (FSL) nach deren Längsdurchmesser in Zentimeter.	45
Abbildung 27 : Echogenität bei n=25 Milzläsionen in der B-Bild Sonographie.	46
Abbildung 28 : Enhancement in der arteriellen Phase bei n = 25 Milzläsionen (FSL) in der Kontrastmittel-Sonographie (CEUS).	47
Abbildung 29 : Verteilung aller Milzläsionen (FSL) n = 25 je nach Vorhandensein eines Auswaschens (washout) des Kontrastmittels bei CEUS.	48
Abbildung 30 : Arteriell Enhancement bei n = 16 benignen Milzläsionen (bFSL) in der Kontrastmittel-Sonographie (CEUS).	49
Abbildung 31 : Arteriell Enhancement bei n = 9 malignen Milzläsionen (mFSL) in der Kontrastmittel-Sonographie (CEUS).	49
Abbildung 32 : Verteilung aller n = 25 Milzläsionen (FSL) je nach mittlerer ARFI-Geschwindigkeit.	50
Abbildung 33 : Unterschiede der mittleren ARFI-Geschwindigkeiten (n = 25) zwischen benignen bFSL (n =16) und malignen mFSL (n = 9) Milzläsionen.	51
Abbildung 34 : Übersicht über Messtiefe aller n = 25 Milzläsionen (FSL).	52
Abbildung 35 : Übersicht über Messtiefe des Milzparenchyms aller n = 25 Studienteilnehmer.	52
Abbildung 36 : Verteilung aller n = 25 Patienten nach mittlerer ARFI-Geschwindigkeit des normalen Milzparenchyms.	53
Abbildung 37 : Vergleich der ARFI-Geschwindigkeiten (n = 25) zwischen Milzparenchym und Milzläsionen (FSL).	54
Abbildung 38 : (Fall 4) Metastase bei Epitheliode Hämangioendotheliom.	56
Abbildung 39 : (Fall 5), DLBCL.	57
Abbildung 40: (Fall 6), Hämangiom.	58

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich der MAVs des gesunden Organparenchyms in verschiedenen intraabdominellen Organen.	24
Tabelle 2: METAVIR-Score der Leberfibrose basierend auf Milz-Elastographie (Milzsteifigkeit).	25
Tabelle 3: Milzgröße und Milzsteifigkeit vor und nach der Behandlung mit Ruxolitinib (JAK1/2-Inhibitore) bei n=3 Patienten mit primärer Myelofibrose.	26
Tabelle 4: Leber- und Milzsteifigkeitsmessungen bei Zustand nach einer großen Leberresektion bei n=15 Patienten.	26
Tabelle 5: Milzsteifigkeitsmessungen bei Patienten mit Splenomegalie unterschiedlicher Genese im Vergleich mit der Milzsteifigkeit bei gesunden Studienteilnehmer. ...	27
Tabelle 6: Einteilung der Milzgröße.	31
Tabelle 7: Übersicht über die endgültigen Diagnosen bei den Studienteilnehmern. ..	36
Tabelle 8: Die durchgeführte diagnostische Maßnahmen.	37
Tabelle 9: Daten der ARFI- Elastographie aller n = 25 Milzläsionen mit Vergleich der Werte zwischen benignen (bFSL) und malignen (mFSL) Milzläsionen.	54
Tabelle 10: Daten der ARFI-Elastographie des Milzparenchyms aller Studienteilnehmer mit Vergleich der Werte zwischen Patienten mit benignen (bFSL) und malignen (mFSL) Milzläsionen.	55
Tabelle 11: Vergleich der MAVs in verschiedenen Organen (gesundes Parenchym benigne und maligne fokale Läsionen) im Vergleich zu dieser Studie.	62

1. Einleitung

1.1 Milz

1.1.1 Anatomie und Physiologie der Milz

Im Normalzustand hat die Milz eine Länge von ca. 11 cm, eine Breite von ca. 7 cm und eine Dicke von ca. 4 cm. Das Organgewicht beträgt etwa 150 g (85). Die Milz befindet sich im linken Oberbauch, unmittelbar unterhalb des Zwerchfells. Ihre Lage ist atemabhängig, da sie sich bei Bewegungen des Diaphragmas mitbewegt. Das Organ liegt etwa auf dem Niveau der zehnten Rippe links. Eine normal große Milz ist nicht tastbar (72).

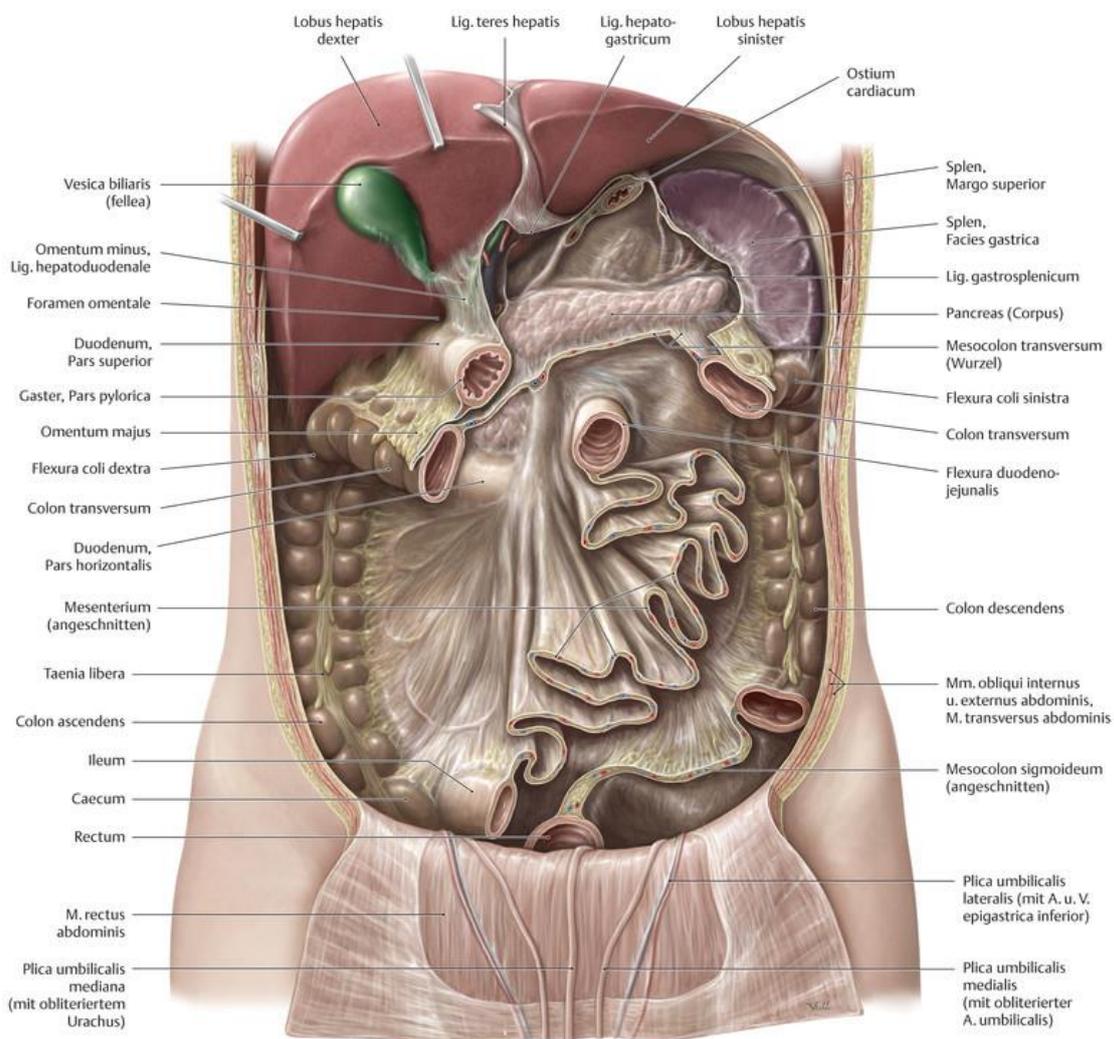


Abbildung 1: Milz-Lage im Bauchraum (https://eref.thieme.de/images/l/863202_25.jpg)

Die Milz liegt in der sogenannten Milznische (cave: Die Milznische ist ein anatomischer Raum zwischen Zwerchfell und dem Ligamentum phrenicocolicum), (Abbildung 1) (85).

Arteriell wird die Milz über die A. lienalis mit Blut versorgt (Abbildung 2), die aus dem Truncus coeliacus entspringt, der wiederum aus der Aorta abdominalis stammt. Der venöse Abfluss erfolgt über die V. lienalis, die gemeinsam mit der V. mesenterica superior in die V. portae mündet (57).

Die Milz besitzt zwei Flächen: die Facies diaphragmatica, die zum Zwerchfell gerichtet ist, und die Facies visceralis, die zu den benachbarten Bauchorganen zeigt (der linken Niere, der linken Kolonflexur und dem Magen) (85). Der Milzhilus stellt die Ein- und Austrittsstelle der Milzgefäße und Nerven dar und befindet sich an der Facies visceralis (57). Der obere Rand der Milz wird als Margo superior und der untere Rand als Margo inferior bezeichnet (85).

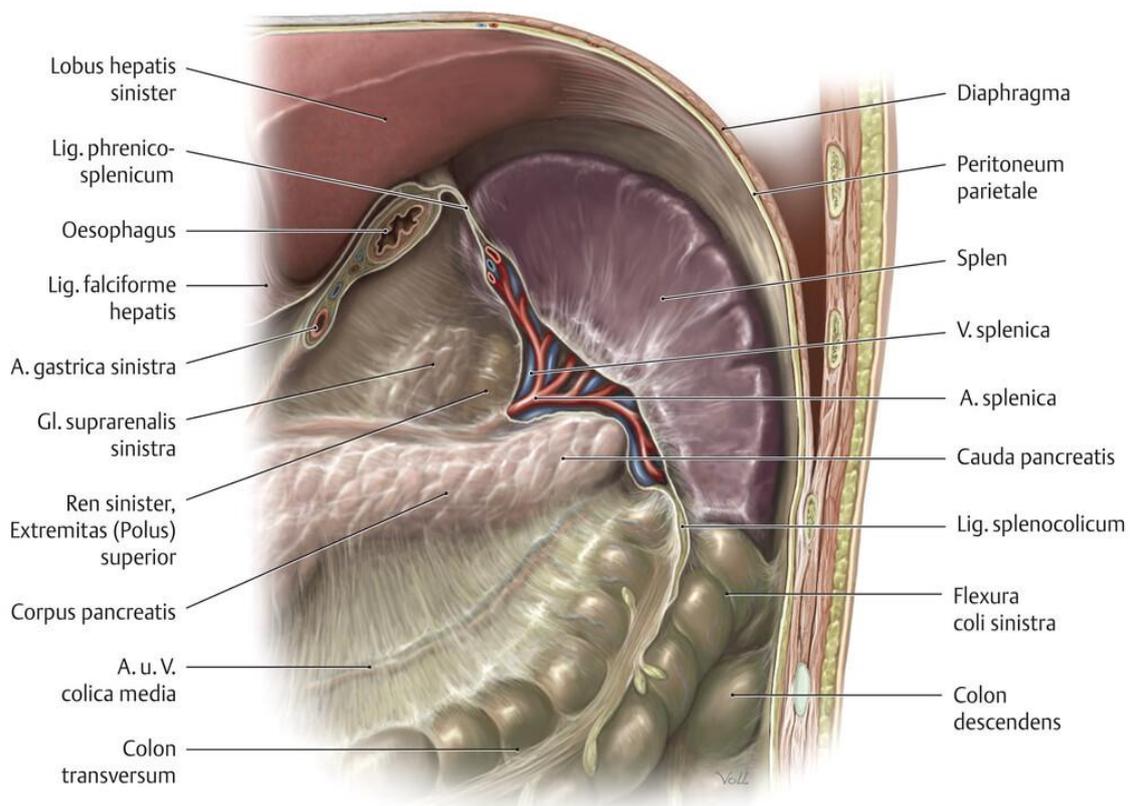


Abbildung 2: Peritonealverhältnisse der Milz

(<https://eref.thieme.de/cocpits/clAna0001/0/coAna00038/4-6958>).

Die Milz gehört zu den sekundären Organen des lymphatischen Systems. Sie liegt in einer Kapsel aus Bindegewebe und erfüllt verschiedene wesentliche Funktionen. So kommt der Milz eine große Bedeutung bei der Immunabwehr zu (85).

Außerdem trägt die Milz zur Filterung des Blutes, Ausbildung von Lymphozyten sowie Speicherung von Thrombozyten bei (57). Dies wird durch die spezifische Anordnung ihrer Blutgefäße ermöglicht.

Blutgefäße der Milz:

Am Hilus der Milz treten die Äste der Milzarterie in die Milz ein und spalten sich danach in die Trabekelararterien auf, die im Bereich der Pulpa als Zentralarterien bezeichnet werden. Anschließend teilen sich die Zentralarterien in mehrere sogenannte Pinselarteriolen (bis zu 50), die sich wiederum in zwei bis drei kapillare Gefäße aufspalten. Diese Kapillaren münden entweder in die Milzsinusse oder enden frei in der roten Pulpa. Das Blut geht aus den Interzellularräumen der roten Pulpa in die Milzsinusse über. Schließlich fließt das Blut über die Pulpa und die Trabekel-Venen zum Hilus der Milz zurück (86) (siehe Abbildung 3).

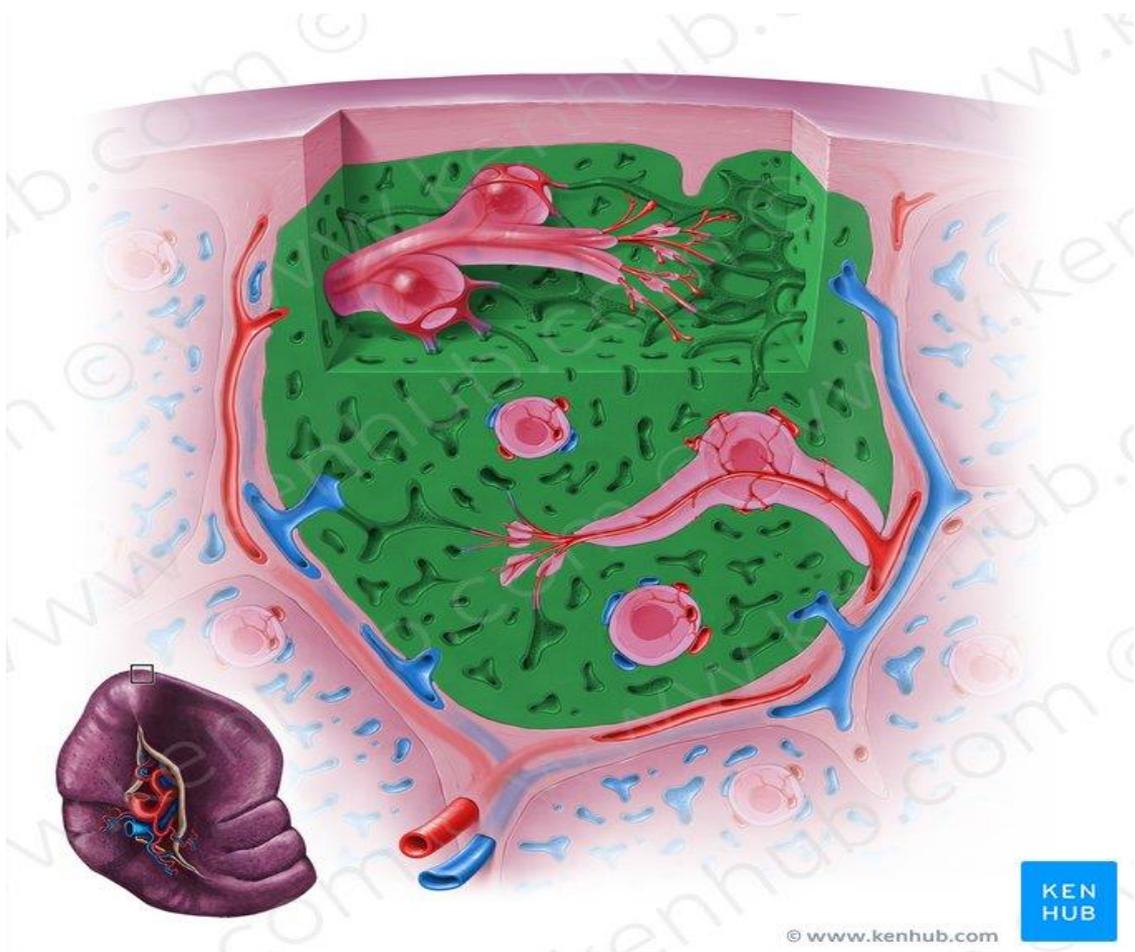


Abbildung 3: Kreislauf der roten Pulpa (<https://www.kenhub.com/de/library/anatomie/milz-histologie>).

1.1.2 Histologie der Milz

Das Grundgewebe der Milz (Pulpa) ist retikuläres Bindegewebe (57). Im Parenchym befinden sich die weiße und die rote Pulpa (85). Die rote Pulpa hat einen Anteil von 3/4 und die weiße Pulpa von 1/4 der gesamten Pulpa (86). Die Marginalzone trennt die weiße und die rote Milzpulpa voneinander (57) und enthält B- und T-Lymphozyten sowie spezielle Makrophagen (86) (Abbildung 3-4).

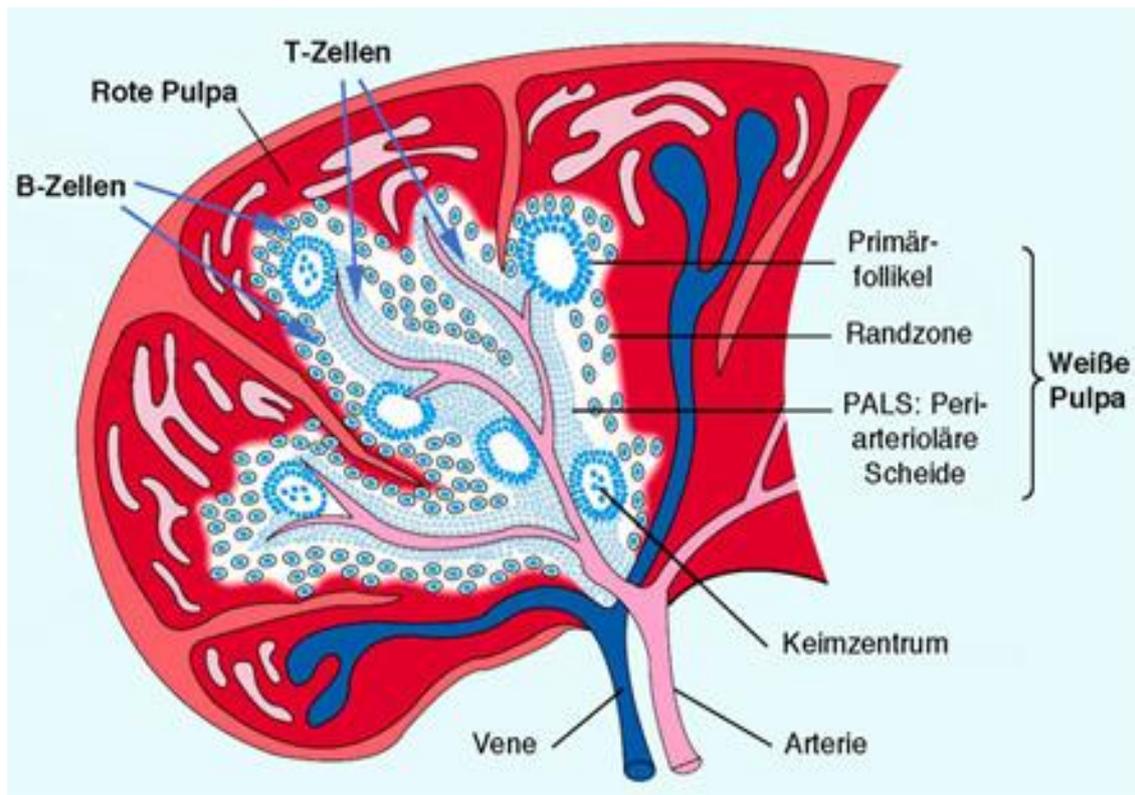


Abbildung 4: Rote und weiße Pulpa der Milz

(http://user.medunigraz.at/helmut.hinghofer-szalkay/Milz*.jpg).

Die rote Pulpa ist mit Blut gefüllt. Sie erhält ihre Farbe durch die Erythrozyten. In der roten Milzpulpa werden die alten Erythrozyten und Thrombozyten abgebaut (57). Sie besteht aus den Milzsinus sowie den Pulpasträngen. Die Milzsinusse sind weitlumige Blutgefäße mit dünnen Wänden. Zwischen den Milzsinussen bildet die rote Pulpa die Pulpastränge aus retikulären Fibrozyten, retikulären Fasern, Nestern aus Plasmazellen und Makrophagen (86). Die Kapillaren münden entweder direkt in die Milzsinusse (geschlossener Kreislauf) oder enden frei im retikulären Bindegewebe (offener Kreislauf) (57).

Die weiße Pulpa enthält das lymphatische Gewebe der Milz (57). Hier finden sich Ansammlungen von Lymphozyten. Die Lymphgefäße der weißen Pulpa münden in die

Milzlymphknoten am Milzhilus. Der weißen Pulpa kommt eine große Bedeutung bei der Immunabwehr zu (86). Sie besteht aus den Milzknötchen (Malpighische Körperchen, B-Zell-Region) und den periarteriellen lymphatischen Scheiden (PALS, T-Zell-Region) (57).

1.2 Milzläsionen

1.2.1 Allgemeines

Fokale Milzläsionen sind selten. Abbildung (5) zeigt die Häufigkeiten der fokalen Milzläsionen (FSL) in einem universitären internistischen Ultraschallzentrum, die bei 0,0027% lag (99). Es wurden zwischen den Jahren 2002 und 2019 im Ultraschalllabor des Universitätsklinikums Marburg zufällig gefundene fokale Milzläsionen dokumentiert. Insgesamt wurden n = 128 Läsionen in die Auswertung eingeschlossen und retrospektiv ausgewertet (unveröffentlicht).

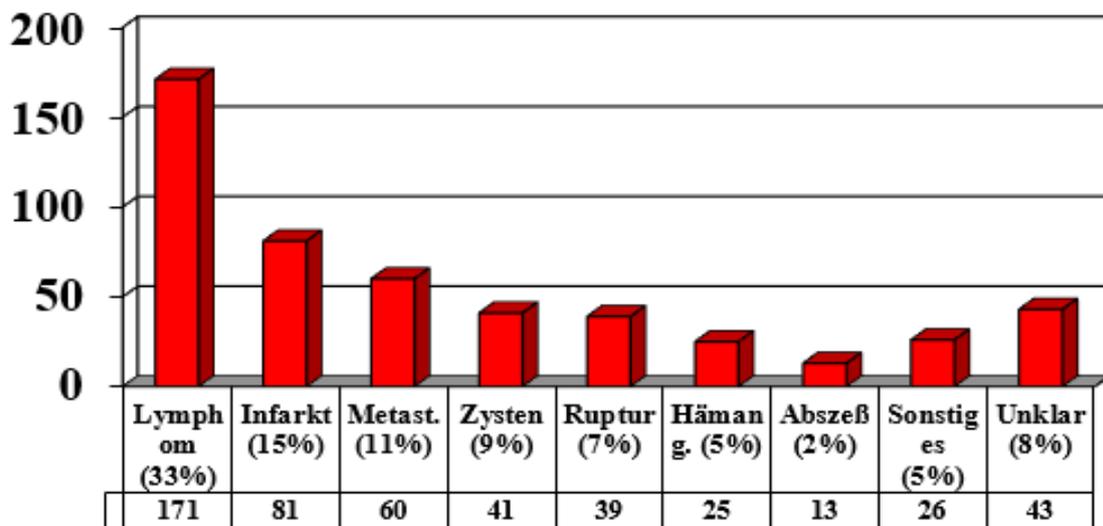


Abbildung 5: Häufigkeiten fokaler Milzläsionen (FSL) in einem universitären internistischen Ultraschallzentrum, n=550, bei ca.200.000 Untersuchungen ungefähr 0,0027%, (Prof. C. Görg, Universitätsklinikum Marburg, nicht veröffentlichte Daten).

1.2.2 Benigne Milzläsionen (bFSL)

Grundsätzlich werden fokale Milzherde im B-Bild Ultraschall hinsichtlich, Grösse, Form, Anzahl und Echogenität beurteilt, wobei hinsichtlich Echogenität zwischen echofrei, echoarm und echoreich im Vergleich zum umgebenden Milzgewebe unterschieden wird. Fast die Hälfte der benignen Milzläsionen (bFSL) stellen sich sonographisch echoarm dar, ein Viertel ist echofrei und ca. ein Drittel ist echoreich (36).

1.2.2.1 Milzhämangiom

Milzhämangiome kommen selten vor. Die Häufigkeit der Milzhämangiome in einem universitären internistischen Ultraschallzentrum lag bei 0,00013% von insgesamt 200.000 Untersuchungen (27), wobei diese überwiegend bei Erwachsenen entdeckt werden (75).

Die meisten Milzhämangiome sind klein mit einem Durchmesser von weniger als 2 cm (27). Im Rahmen einer retrospektiven Studie aus dem Jahr 1997 wurden mittels Magnetresonanztomographie (MRT) insgesamt 23 Milzhämangiome untersucht und analysiert. Die Größe der Hämangiome variierte von 0,5 bis 7,0 cm, wobei der Durchschnittswert bei 2,4 cm lag. Die Daten wurden mithilfe der MRT-Technologie erfasst und dokumentiert. In der Regel sind sie asymptomatisch (27). Die spontane Ruptur stellt die am häufigsten auftretende Komplikation dar. In einer Studie mit 56 Patienten, die an einem Milzhämangiom litten, wurde festgestellt, dass 25% der Patienten eine spontane Ruptur der Milz erlebten (73, 101). Es gibt zwei vorherrschende Muster von Hämangiomen: das kavernöse Hämangiom und das kapilläre Hämangiom. Bei histologischer Betrachtung zeigt das kavernöse Hämangiom erweiterte Blutgefäße, die mit roten Blutkörperchen gefüllt sind, während das kapilläre Hämangiom aus kleinen, dünnwandigen Kapillaren besteht (27). Das Ultraschallmuster variiert abhängig je nach makroskopischer Art des Hämangioms. Beim kavernösem Hämangiom erscheint es als eine unregelmäßige, echoarme Masse, während das kapilläre Hämangiom als ein Knoten mit erhöhter Echogenität wahrgenommen wird. Es können auch Verkalkungen oder zystische Bereiche vorhanden sein (27). In der Dopplersonographie werden bei Milzhämangiomen aufgrund der langsamen Flussgeschwindigkeit keine Flussprofile nachgewiesen. Deswegen werden sie als "silent tumors" bezeichnet (15).

1.2.2.2 Lymphangiom

Milzlymphangiome zählen zu den äußerst seltenen gutartigen Neoplasien. In der wissenschaftlichen Literatur sind bisher weniger als 100 Fälle von Milzlymphangiomen dokumentiert worden (4). Es handelt sich dabei um einen komplexen Gefäßtumor mit zystischer Erweiterung der Lymphgefäße im Milzparenchym (12, 57). Milzlymphangiome können sowohl als zufälliger Befund bei asymptomatischen Patienten auftreten als auch als Ergebnis einer Untersuchung bei Patienten mit Schmerzen im linken Oberbauch

festgestellt werden (53). Die genaue Diagnose kann nur mittels histologischer Untersuchung gestellt werden (88).

1.2.2.3 Hamartome (Splenome)

Hamartome sind seltene gutartige Gefäßtumore der Milz, die in Autopsiestudien mit einer Inzidenz von < 0,2 % festgestellt wurden. Die meisten Milzhamartomen weisen eine geringe Größe auf. In einer Studie mit 12 Fällen von Milzhamartomen wurde festgestellt, dass etwa 83% der Hamartomen eine Größe von weniger als 3 cm aufwiesen (66). Stellt sich in der Farb-Doppler-Sonographie eine inzidentellen Läsion hypervaskuläre dar mit radialen Blutflusssignale, sollte immer die Möglichkeit eines Hamartoms in Betracht gezogen werden (27,32). Die sichere Differenzierung von Hämangiomen erfolgt histologisch (88).

1.2.2.4 Milzinfarkte

Milzinfarkte treten selten auf. Die Häufigkeit der Milzinfarkte in einem universitären internistischen Ultraschallzentrum lag bei 0,0004% von insgesamt 200.000 Untersuchungen (27). Sonographisch ist in diesem Fall eine typische hypoechogene keilförmige Läsion darstellbar, welche Kontakt zur Milzoberfläche hat (58). Durch die Narbenbildung im Rahmen des Heilungsprozesses kommt es zur Zunahme der Echogenität im Verlauf (58).

Milzinfarkte können als Komplikationen bei unterschiedlichen Erkrankungen auftreten, beispielsweise bei Endokarditis, anderen septischen Krankheiten, hämolytischen Anämien und myeloproliferativen Syndromen (wie z. B. CML, PV, ET, PMF) (15).

1.2.2.5 Milzzysten

Milzzysten treten selten auf und werden in weniger als 0,1 % der routinemäßigen abdominalen Ultraschalluntersuchungen festgestellt (38). Milzzysten können als Pseudozysten und echte Zysten klassifiziert werden. Die Klassifizierung basiert darauf, ob eine zelluläre oder fibröse Auskleidung vorhanden ist. Ein Viertel der echten Milzzysten ist angeboren (27).

Echte Milzzysten lassen sich in nicht-parasitäre und parasitäre Zysten unterteilen. Nicht-parasitäre Zysten umfassen angeborene Zysten sowie neoplastische Varianten wie Hämangiom, Lymphangiom und Metastasen. Pseudozysten hingegen entstehen als Folge von Traumata, Entzündungen, Infarkten und Blutungen. Sonographisch zeigte

sich eine banale Milzzyste als runde, homogene, echofreie Struktur mit einer dünnen und glatten Wand, sowie mit dem Zeichen einer dorsalen Schallverstärkung (27). Eine echogene Milzzyste kann auf eine Einblutung hinweisen. Die Zystenwand kann Verkalkungen zeigen (58).

1.2.2.6 Milzsarkoidose

Die Sarkoidose ist eine Erkrankung, welche durch die Bildung von Granulomen in verschiedenen Organen gekennzeichnet ist. Die genaue Ursache dieser multisystemischen Erkrankung ist bislang unbekannt (80). Eine Beteiligung innerhalb der Brusthöhle tritt bei 90% der Patienten auf, die eine symmetrische bilaterale hiläre Adenopathie und/oder diffuse Lungenmikroknoten aufweisen (80). Es gibt verschiedene mögliche Manifestationen außerhalb der Lunge, die bei Sarkoidose auftreten können. Dazu gehören Beteiligungen der Haut, der Augen, des Herzens, des Muskel-Skelett-Systems, des Nervensystems sowie der Leber und der Milz (80).

Eine Beteiligung der Milz zählt zu den häufigen extrapulmonalen Manifestationen bei systemischer Sarkoidose (80). In einer Studie zwischen 1987 und 1993 wurden bei 140 Patienten mit diagnostizierter Sarkoidose abdominale Computertomographien oder Thoraxcomputertomographien durchgeführt. Dabei zeigte sich eine Milzbeteiligung bei mehr als der Hälfte der Patienten (53%) (21). Die beobachteten Veränderungen an der Milz umfassten Splenomegalie, echoarme Läsionen und punktförmige Verkalkungen, letzteres wahrscheinlich als residualer Zustand (21).

1.2.3 Maligne Milzläsionen

1.2.3.1 Milzhämangiosarkom

Das Hämangiosarkom ist eine seltene Form von Weichteilsarkom, die nur bei 1-2% aller Weichteilsarkome auftritt (27). Hämangiosarkome weisen eine hohe Aggressivität auf und haben eine schlechte Prognose (84,48,43). Lediglich etwa ein Fünftel der Betroffenen überlebt länger als sechs Monate (14).

Die Symptome des Hämangiosarkoms können unterschiedlich sein. Zu den möglichen Symptomen gehören Schmerzen im linken Oberbauch, ungewollter Gewichtsverlust, Fieber, tastbare Bauchmassen, Müdigkeit, verminderter Appetit, Atemnot und gastrointestinale Blutungen (14).

Es kann sonographisch als echoreiche, zystische, inhomogene Struktur erkannt werden (15). Darüber hinaus können Lebermetastasen sowie eine Vergrößerung der Lymphknoten dargestellt werden (14). Um eine eindeutige Diagnose zu stellen, wird eine Splenektomie durchgeführt, die sowohl diagnostischen als auch therapeutischen Zwecken dient (14).

1.2.3.2 Milzmetastasen

Das Auftreten von Metastasen in der Milz ist selten und betrifft nur 3,4 % der Fälle von metastasierter Karzinomerkrankung (27). Milzmetastasen können bei verschiedenen Karzinomen vorliegen, z. B. beim Magenkarzinom, Ovarialkarzinom, Hypernephrom, malignen Melanom, Leber- oder Lungenkarzinom (58). Sie werden im Endstadium eines Tumors nachgewiesen, weshalb diese mit einer kurzen Überlebenszeit assoziiert sind (37).

Die Abdomensonographie wird sowohl zur Diagnosestellung als auch zur Verlaufskontrolle von Milzmetastasen eingesetzt (37). Eine histologische Sicherung wird nur in Ausnahmefällen durchgeführt (37).

Zwischen den Jahren 1988 und 2002 wurden in einem internistischen Ultraschalllabor Marburg etwa 168.000 Untersuchungen des Abdomens durchgeführt. Dabei wurden insgesamt bei n=59 Patienten Milzmetastasen entdeckt (37). Es wurden unterschiedliche sonografische Erscheinungsbilder von Milzmetastasen beobachtet, darunter echoreiche, echoarme, komplexe und isoechogene Läsionen. Etwa ein Drittel der Läsionen wies zudem einen echoarmen Randsaum auf (37).

1.2.3.3 Maligne Lymphome

Primäre Lymphome der Milz sind selten und machen etwa 1-2% aller Lymphome aus (8). Insbesondere B-Zell-Erkrankungen wie das splenische Marginalzonenlymphom und das hepato-splenische gamma/delta-T-Zell-Lymphom treten häufig als primäre Milzlymphome auf (44).

Eine sekundäre Beteiligung der Milz ist weitaus häufiger, kann bei Nicht-Hodgkin-Lymphomen, beim Morbus Hodgkin und lymphatischen Leukämien auftreten und geht bildgebend mit einer Splenomegalie oder mit dem Nachweis von fokalen Herdbildungen einher. Die Häufigkeitsangaben variieren hinsichtlich der Lymphomentität sowie des Krankheitsstadiums (synchron oder metachron) (44).

Sonografisch können im Falle eines nodalen Befalls unscharf begrenzte, inhomogene,

echoarme Läsionen dargestellt werden. Prädominant bei indolenten Lymphomen können auch diffuse, kleine echoarme Läsionen auftreten, die kleiner als 1 cm sind und das Bild einer „inhomogenen Milztextur“ zeigen (27).

1.2.3.4 Maligne nicht lymphatische hämatologische Erkrankung

Die Gruppe der nicht lymphatischen hämatologischen Malignome umfasst verschiedene Krankheiten, zu denen die myeloproliferativen Neoplasien zählen. Dazu gehören die chronische myeloische Leukämie, Polycythaemia vera, essentielle Thrombozythämie sowie primäre und sekundäre Myelofibrose (52).

Bedingt durch extramedulläre Blutbildung wird gewöhnlich eine Splenomegalie beobachtet. Bei Nachweis von fokalen Läsionen muss differenzialdiagnostisch an Milzinfarkte, fokale extramedulläre Blutbildung oder an Chlorome gedacht werden. Die B-Bild Morphologie ist variabel, während Milzinfarkte als echoarme keilförmige Läsionen imponieren, können Chlorome oder die extramedulläre Blutbildung nur über eine histologische Untersuchung zu diagnostiziert werden (36).

1.3 Allgemeines zur Milzsonographie

Die sonographische Untersuchung der Milz ist Teil der standardisierten Abdomensonographie. Es gibt unterschiedliche Milzformvarianten. In der Regel ist die Milz im Längsschnitt keilförmig und im Querschnitt oval (89). Im Normalzustand hat die Milz eine Länge von ca. 11 cm, eine Breite von ca. 7 cm und eine Dicke von ca. 4 cm. Das Organgewicht beträgt etwa 150 g (85). Sonographisch zeigt sich die Milz in beiden Schnitten glattrandig, homogen und echoarm, jedoch etwas echoreicher als die Leber (89).

Die Untersuchung wird in Rückenlage durchgeführt. Kooperationsfähige Patienten können gebeten werden, den linken Arm hinter den Kopf zu nehmen, um ein größeres Ultraschallfenster zwischen den Rippen zu schaffen (90). Am besten legt sich der Patient an den linken Liegenrand, damit der Untersucher auf dem rechten Liegenrand sitzen kann, um den Patienten zu schallen. Von dieser Position aus reicht die Armlänge des Untersuchers bis zur hinteren Axillarlinie (HAL) des Patienten (90). Zur Darstellung der Milz wird der Ultraschallkopf in der linken mittleren Axillarlinie am unteren Rippenbogen parallel zum Rippenbogen aufgesetzt, etwas kranial unter den Rippenbogen gekippt (89).

Zur besseren Darstellung der Milz erfolgt die Untersuchung in Expiration, denn bei Inspiration kann die Milz üblicherweise nicht dargestellt werden, weil die Lunge sich nach kaudal ausdehnt und die Milz verdeckt (89). Die Milz kann am besten mittels langsamer Schwenkbewegungen betrachtet werden. Dabei muss der Schallkopf zur kompletten Untersuchung der Milz langsam nach links, rechts, kranial und kaudal gekippt werden (90). Im Interkostalschnitt kann die Länge der Milz mit dem größten Polabstand gemessen werden. Alternativ ist eine Messung im subkostalen Schrägschnitt links oder hohen Flankenschnitt links möglich. Zudem wird der Querdurchmesser der Milz im Milzhilus bestimmt (89).

Die Milzsonographie ist Teil der standardisierten Oberbauchsonographie. Die häufigsten Indikationen zur Milzsonographie sind:

- a. Verdacht auf Splenomegalie,
- b. Milzläsionen oder Raumforderungen,
- c. Verdacht auf Milzruptur,
- d. linksseitige Oberbauchschmerzen unklarer Genese,
- e. Bestimmung der Milzgröße,
- f. Monitoring einiger diagnostischer und therapeutischer Interventionen (76).

1.3.1 Die Nebemilz

In einer beträchtlichen Anzahl von Fällen, nämlich bis zu 30%, können Nebemilzen im Milzhilus sonographisch identifiziert werden. Diese Nebemilzen zeichnen sich durch ihre rundliche Form und eine Größe von etwa einer Kirsche aus, wobei sie maximal 1-4 cm groß werden können (89). Die Nebemilz weist eine identische Echogenität wie die Milz auf (95).

1.3.2 Hyposplenie, Asplenie

Eine verkleinerte Milz, die unterhalb der Größe von 6-7 × 3 cm liegt, wird als Hyposplenie bezeichnet (35). Die Milz kann aufgrund wiederholter Infarzierung, zum Beispiel bei Erkrankungen wie der Sichelzellanämie infolge wiederholter arterieller Embolien (wie septische Embolien oder absolute Arrhythmie) atrophiert sein (89).

Hyposplenien werden auch bei Autoimmunprozessen und nach allogener Knochenmarkstransplantation im Rahmen einer Graft versus host Reaktion (GvHD)

beobachtet (99). Eine fehlende Milzfunktion charakterisiert einen klinisch relevanten Immundefekt (55).

Asplenie bezeichnet das Fehlen der Milz oder das Fehlen ihrer Funktion, wie es bei einem Zustand nach Splenektomie vorliegt. Eine Korrelation von Milzgröße mit Milzfunktion ist schwierig. Bei fehlender oder reduzierter Milzfunktion (funktionelle Asplenie / Hyposplenie) können im Ausstrich Howell-Jolly-Körperchen nachgewiesen (9-95). Angeborene Asplenie bezieht sich auf das Fehlen der Milz seit der Geburt und stellt eine lebensbedrohliche Erkrankung dar, da betroffene Patienten anfällig für schwere bakterielle Infektionen sind (9).

1.3.3 Splenomegalie

Splenomegalie bezeichnet eine Vergrößerung der Milz, die auftritt, wenn ihre Dicke über 6 cm oder ihre Länge über 12 cm hinausgeht (95). Die sonographische Diagnose einer Splenomegalie hat eine große klinische Bedeutung und der Befund muss abgeklärt werden, neben infektiösen Ursachen kommen u.A. infiltrative Prozesse aber auch die Splenomegalie durch Kongestion in Frage (86).

1.4 Kontrastmittelverstärkte Sonographie (CEUS)

Der Einsatz von Kontrastmitteln bei der Ultraschalluntersuchung des Abdomens hat sich heutzutage als wertvolles diagnostisches Instrument in der Bildgebung insbesondere zur Beurteilung der Tumorperfusion mehrerer Organe etabliert (34). Durch die Verwendung von Kontrastmitteln kann die diagnostische Genauigkeit und Zuverlässigkeit der Sonographie erheblich gesteigert werden hinsichtlich der Differenzierung von perfundiertem und nicht perfundiertem Gewebe (89).

Ultraschallkontrastmittel bleiben hierbei streng intravasal. Mittels CEUS können sogar die kapillaren Flüsse und die komplexen Gefäßverläufe beurteilt werden (39). Ultraschallkontrastmittel werden gut vertragen, es besteht keine Nephrotoxizität und keine Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion (89). Die Wahrscheinlichkeit einer allergischen Reaktion bei CEUS ist sehr gering (89). Eine retrospektive Analyse bei 30.222 Fällen zeigte, dass die häufigsten Nebenwirkungen bei

Kontrastmittelsonographie (CEUS) anaphylaktische Reaktion und Übelkeit mit 0,007% der Fälle sind (98).

1.4.1 Kontrastmittelverstärkte Sonographie (CEUS) der Milz

Aufgrund ihrer hohen Gefäßdichte und des Vorhandenseins großer Sinusräume zeigt die Milz arteriell (bis 1 min) ein inhomogenes, leopardenfellartiges Enhancement und parenchymal (ab 1 min bis 5 min) ein starkes, langanhaltendes und homogenes Enhancement. Sie stellt somit ein ideales Organ für eine CEUS-Untersuchung dar (99). Zur Beurteilung von fokalen Milzläsionen wird das Enhancement der Milzläsion mit dem Enhancement des umgebenden Milzgewebes verglichen. Unterschiedliche CEUS Muster hinsichtlich des Enhancements in der arteriellen und parenchymalen Phase sind beschrieben. Insbesondere zur Dignitätsbeurteilung von fokalen Milzläsion kann die CEUS hilfreich sein (99).

Mehrere CEUS-Muster von fokalen Milzläsionen (FSL) wurden in diesem Zusammenhang beschrieben. Ein iso- bis hypoechogenes Enhancement in der arteriellen Phase mit Parenchymauswaschung in der späten Phase ist grundsätzlich unspezifisch und liefert keine hilfreichen Informationen zur Unterscheidung zwischen malignen (mFSL) und benignen (bFSL) Milzläsionen. Das zweite Muster, das meistens mit benignen fokalen Milzläsionen (bFSL) assoziiert ist, zeigt ein Hyperenhancement in der arteriellen Phase und kein oder nur leichtes Hypoenhancement in der späten Phase (99).

Zwischen den Jahren 2002 und 2005 wurden im Rahmen einer Studie zufällig entdeckte fokale Milzläsionen im Ultraschalllabor der Asklepios Klinik Altona, Hamburg dokumentiert und in eine Kontrastmittelsonographie-Studie aufgenommen. Insgesamt wurden 147 Läsionen in die Studie eingeschlossen und retrospektiv analysiert (93). Während der Untersuchung wurde festgestellt, dass fokale Milzläsionen (FSL), die keine Kontrastmittelanreicherung aufweisen oder während der arteriellen und späten Phasen ein konstantes isoechoisches Enhancement im Vergleich zum Milzparenchym zeigen, als benigne angesehen werden können (100%). Hingegen deutet ein deutliches Auswaschen des Kontrastmittels in der Parenchymphase eher auf maligne Veränderungen hin (ca. 88%) (93) (Abbildung 6).



Abbildung 6: A) Bild einer malignen Milzläsion bei einem 70-jährigen Patienten, im Sinne einer Metastase bei malignem Melanom. B) In der CEUS zeigte sich ein verstärktes Enhancement der fokalen Milzläsion (FSL) in der arteriellen Phase C) in der parenchymalen Phase zeigt sich ein deutliches Auswaschen (washout) (Abb. Görg, C. Ultraschallzentrum, Marburg).

Die Indikationen zur CEUS bei einer Milz-Untersuchung können unter den folgenden Punkten zusammengefasst werden (34):

1. Untersuchung des perisplenischen Tumors zur Diagnose oder zum Ausschluss der akzessorischen Milz (Nebenmilz).
2. Zur Diagnostizierung einer funktionellen Asplenie/Hyposplenie bei kleiner Milz.
3. Untersuchung zur Detektion von Milzläsionen bei inhomogenem Milzparenchym.
4. Bei Patienten mit Trauma oder Schmerzen im linken Oberbauch und Verdacht auf vaskuläre Pathologie wie Milzabszess, Hämatom oder Infarkt.
5. Zur Abklärung insbesondere inzidenteller Milztumore.

1.5 Elastographie

1.5.1 Definition

Elastographie-basierte bildgebende Verfahren werden in der letzten Zeit zunehmend zur nichtinvasiven Beurteilung der Gewebe genutzt. Die Elastographie ist eine neue Bildgebungstechnik zur Beurteilung der Gewebesteifigkeit bzw. -elastizität verschiedener Organe (82). Das Grundprinzip der Elastographie basiert auf den unterschiedlichen mechanischen Eigenschaften gesunder und pathologischer Strukturen (68). Die Elastizität des Weichgewebes verändert sich bei verschiedenen Pathologien. Mittels der Elastographie können qualitative und quantitative Informationen gewonnen werden, die bei der Diagnosestellung hilfreich sein können (82). So konnte in Studien nachgewiesen werden, dass die Elastizität der erste Parameter ist, der sich bei pathologisch umgeformten Geweben verändert (67). Zu den Haupttechniken der Elastographie gehören die transiente Elastographie (TE), die Punkt-Scherwellen-Elastographie (pSWE) und die zweidimensionale Scherwellen-Elastographie (2D-SWE) (28).

Die Leber-Elastographie wurde in den letzten Jahren erheblich weiterentwickelt. Sie wird zur Beurteilung der Leberfibrose genutzt (24). Außerdem wird die Elastographie aktuell zur Beurteilung von Läsionen in verschiedenen Organen verwendet, wie z. B. der Schilddrüse, der Nieren, der Milz, der Brust sowie der Lymphknoten (96). Bei der Elastographie wird die Gewebesteifigkeit als Reaktion auf eine aufgebrachte mechanische Kraft bestimmt (entweder Scher- oder Kompressionswelle). Als Vorteile der Elastographie sind die breite Verfügbarkeit sowie die relativ niedrigen Kosten anzuführen (82). Außerdem ist die Elastographie ein komplikationsloses Verfahren, weshalb es sich um eine interessante nichtinvasive Methode handelt (82).

Aktuell gibt es verschiedene Ultraschall-Elastographie-Techniken, die auf unterschiedlichen Anregungsmethoden basieren. Sie können im Allgemeinen in zwei Gruppen aufgeteilt werden (82):

1. Dehnungsbildgebungsverfahren, die interne oder externe Kompressionsreize verwenden,
2. Scherwellenbildung, die ultraschallgenerierte Wanderschwerwellenreize nutzt.

Bei der dehnungsbasierten Elastographie wird eine Kraft ausgeübt (entweder eine exogene Kraft mittels Sondendruck oder eine endogene mechanische Kraft, wie z. B. die Carotispulsation). Bei der Scherwellen-basierten Elastographie wird eine Gewebescherwelle durch das bildgebende System induziert. Anschließend wird bei beiden Verfahren die Reaktion des Gewebes genutzt, um dessen Elastizität zu beurteilen (68).

1.5.2 Dehnungselastographie / Strain-Elastographie (SE)

Bei der Dehnungselastographie wird die Gewebesteifigkeit durch die Anwendung eines externen Gewebedrucks gemessen. Als Dehnung wird die durch den ausgeübten Druck bzw. die ausgeübte Kraft hervorgerufene Veränderung der Gewebedimensionen bezeichnet. Diese fällt bei steiferen Läsionen geringer aus. Danach wird das Dehnungsverhältnis berechnet: das Verhältnis zwischen der Dehnung im Bereich der Läsion und der Dehnung im Bereich des gesunden Referenzgewebes. Abbildung 7 zeigt ein Dehnungsbildbeispiel im Vergleich zum herkömmlichen Ultraschallbild (68).

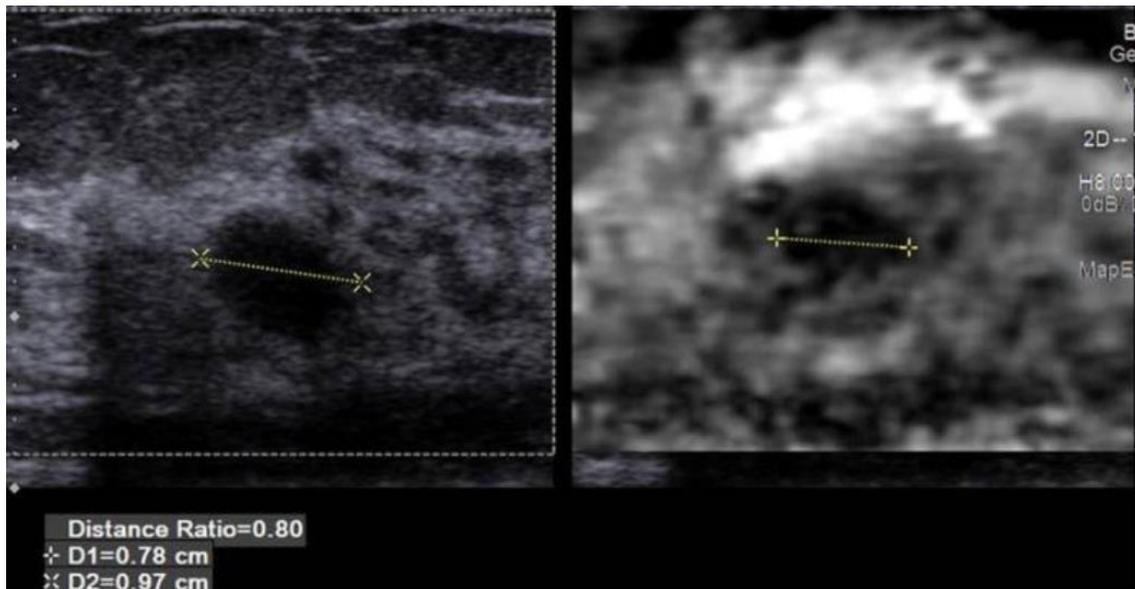


Abbildung 7: Tastbare Brustmasse, gutartiges Fibroadenom. Ein konventionelles B-Modus-Bild auf der linken Seite und eine Karte der relativen Gewebesteifigkeit in der gleichen Region von Interesse auf der rechten Seite. Die hellen Bereiche sind weniger steif als die dunklen. Die Bilder wurden mit einer L9-Sonde auf einem Siemens S2000 US-System mit manueller Dehnung aufgenommen (Barr, R. G. (2019). Future of breast elastography. *Ultrasonography*, (Seoul, Korea), 38(2), 93–105. <https://doi.org/10.14366/usg.18053>) (6).

Bei der Dehnungselastographie werden in der Regel verschiedene Parameter verwendet:

Strain Ratio

Die Strain Ratio vergleicht die Veränderung der Gewebedimensionen unter Druck zwischen zwei Regionen (ROI). Ein Dehnungsverhältnis > 1 spricht für eine hohe Steifigkeit (82).

Elastizitätswerte oder Bewertungssysteme

Elastizitätswerte oder Bewertungssysteme werden zur Beurteilung von Läsionen eingesetzt, um gutartige von bösartigen Läsionen zu unterscheiden (81,45).

Das Verhältnis zu Fett

Dabei handelt es sich um das Dehnungsverhältnis zwischen Fett und der betreffenden Läsion (104).

Das Größenverhältnis zwischen Elastographie und B-Modus

Hierbei wird das Verhältnis zwischen der maximalen Größe einer Läsion auf einem Elastogramm und einem entsprechenden B-Mode-Bild angegeben (6).

1.5.3 Scherwellen-Elastographie (SWE)

Die mechanischen Scherwellen, die für die Scherwellen-Elastographie benutzt werden, bewegen sich relativ langsam durch die Gewebe mit einer maximalen Geschwindigkeit von 10 m/s (68). Mittels SWE werden die mechanischen Eigenschaften von Geweben bestimmt, dies erfolgt durch Überwachung der Geschwindigkeit der Scherwellen (28). Anhand der Scherwellenausbreitungsgeschwindigkeit kann die Gewebesteifigkeit geschätzt werden (26).

ARFI-Elastographie (pSWE):

Bei der pSWE wird die Erregung von Gewebe erreicht, indem ein Strahlungskraftimpuls (engl. acoustic radiation force impulse, ARFI) erzeugt wird. Danach wird die Gewebesteifigkeit anhand der resultierenden Scherwellen und deren Geschwindigkeit abgeschätzt (68).

Die Geschwindigkeit, mit der sich diese Scherwellen ausbreiten, wird in einem bestimmten Bereich von Interesse (ROI) gemessen. Dies geschieht durch die Schätzung der Zeit, die benötigt wird, um von der Grenze in der Nähe der Anregung zur Grenze entfernt von der Anregung zu gelangen (83, 16). Diese Geschwindigkeit, die in m/s gemessen wird, nimmt mit zunehmender Gewebesteifigkeit zu (16). Die Geschwindigkeit kann bis zu einer Tiefe von etwa 8 cm gemessen werden (5). Die meisten mSWE-Systeme bieten die Möglichkeit, entweder m/s oder kPa als Maßeinheit zu verwenden (16). Dennoch ist die Verwendung von m/s in dieser elastografischen Modalität am genauesten (16).

Bei der ARFI-Elastographie wird die Gewebesteifigkeit anhand der Geschwindigkeit der Wellenausbreitung geschätzt (17). Dabei wird der konventionelle Ultraschallwandler verwendet, um kurze, hochintensive Schallimpulse mit kurzer Dauer (< 1 ms) zu erzeugen (5). Dieser Impuls erzeugt eine durchschnittliche räumliche Spitzenpulsleistung von 1400 W/cm² und bewirkt eine Gewebeverschiebung von etwa 10-20 μ m in einer Richtung senkrecht zur Oberfläche (82). Die Gewebeverschiebung ist innerhalb eines begrenzten Bereichs (Kasten) von 0,5x0,1 cm auf dem Ultraschallbildschirm lokalisiert. Dieser spezifische Bereich wird als Region of Interest (ROI) bezeichnet (17). (Abbildung 8).

Die erzeugten Wellen können entweder qualitative (als Farbbild) oder quantitative (als Geschwindigkeit in m/s) Bewertung der Gewebesteifigkeit verwendet werden (17). (Abbildung 9,10,11).

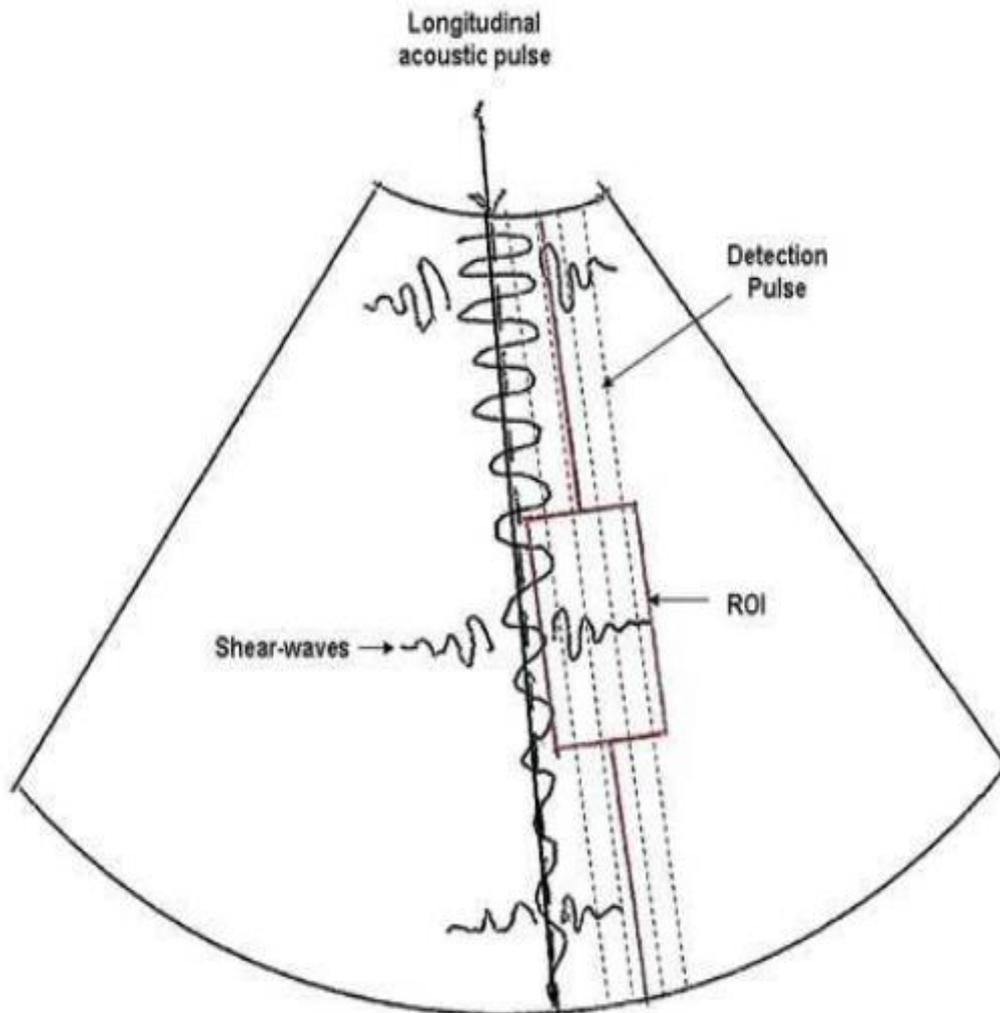


Abbildung 8: Eine schematische Darstellung des grundlegenden Prinzips von ARFI (VTQ/Siemens) zeigt die longitudinale akustische Stimulation und die daraus resultierenden Scherwellen, die senkrecht zur angeregten/exzitierten Fläche verlaufen und sich davon entfernen. Während sich diese Wellen durch einen Bereich von Interesse (ROI) ausbreiten, wird ihre Geschwindigkeit gemessen (Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S, Sotoudeh F, Richter S, Bojunga J, Herrmann E, Poynard T, Dietrich CF, Vermehren J, Zeuzem S, Sarrazin C. Leberfibrose bei viraler Hepatitis: nichtinvasive Beurteilung mit akustischer Strahlungskraftimpulsbildung versus transientser Elastographie. Radiologie. 2009 Aug;252(2):595-604. doi: 10.1148/radiol.2523081928. PMID: 19703889) (22).

Die ARFI-Elastographie bietet zahlreiche Vorteile, die sie zu einer äußerst praktischen und wertvollen Methode machen. Hier sind einige der wichtigsten Vorteile:

1. nicht invasive Methode.

2. Die ARFI-Elastographie ist wenig vom Untersucher abhängig, da die Gewebeverschiebung direkt mithilfe des Ultraschallgeräts erfasst wird und somit keine externe Kompression erforderlich ist (5).

3. Darüber hinaus ist es möglich, die Position der (ROI)-Kasten anzupassen, um gezielte Messungen in den gewünschten Bereichen durchzuführen (23).

4. Es kann auch bei Patienten mit Aszites angewendet werden (10).

Transiente Elastographie (TE)

Bei der TE wird durch einen mechanischen Aktuator ein niederfrequenter (50 Hz) mechanischer Schub erzeugt. Danach wird die resultierende Scherwelle beurteilt (13,79). Die Scherwellenausbreitungsgeschwindigkeit erhöht sich bei Zunahme der Gewebesteifigkeit (92). Mittels der TE kann die Gewebesteifigkeit über einen Gewebebereich von 1–4 cm Durchmesser bestimmt werden (68).

2D-Scherwellen-Elastographie

Hierbei wird eine akustische Strahlungskraft verwendet, um Gewebe an mehreren Stellen zu verdrängen. Bei der 2D-Scherwellen-Elastographie kann die Ausbreitung der Scherwellen in Echtzeit an mehreren Stellen im Bild überwacht werden (5).

1.5.4 Fallbeispiele Teil A

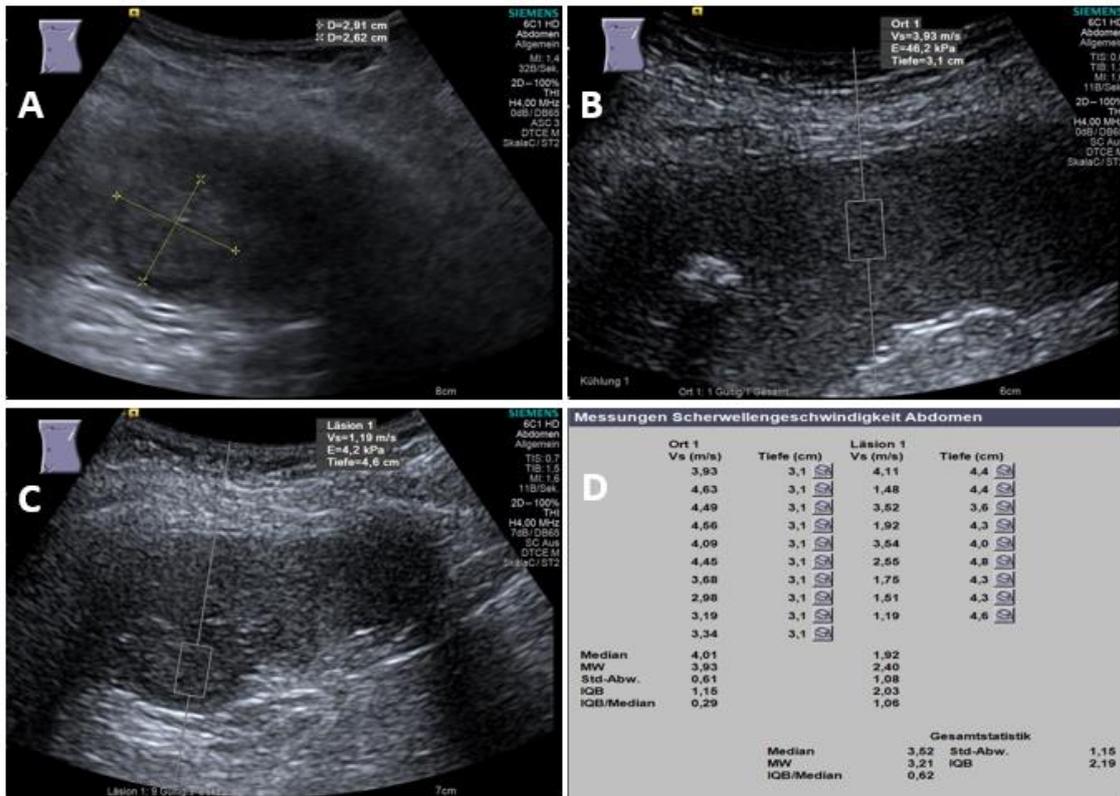


Abbildung 9: (Fall 1) Maligne fokale Milzläsion (mFSL) bei einer 65-jährigen Patientin, die Abdomensonographie wurde bei CUP-Syndrom durchgeführt.

A) Abdomensonographie mit einer isoechogenen Läsion, B) Elastographiebild, welches eine ARFI-Messung von 3,93 m/s innerhalb des Milzparenchyms zeigt, Tiefe der Messung 3,1 cm, C) Elastographiebild, welches eine ARFI-Messung von 2,91 m/s innerhalb der Läsion zeigt, Tiefe der Messung 4,6 cm, D) der endgültige ARFI-Bericht der Läsion zeigt eine mittlere ARFI-Geschwindigkeit (MW) von 2,40 m/s und eine mittlere ARFI-Geschwindigkeit (MW) des Milzparenchyms von 3,93 m/s.

Die Finaldiagnose war ein DLBCL. (Abb. Görg,C. Ultraschallzentrum, Marburg).
 mFSL : maligne fokale Milzläsion, FSL: fokale solide Milzläsion, MW: mittlere ARFI-Geschwindigkeit. CUP-Syndrom: Cancer of unknown Primary-Syndrom.

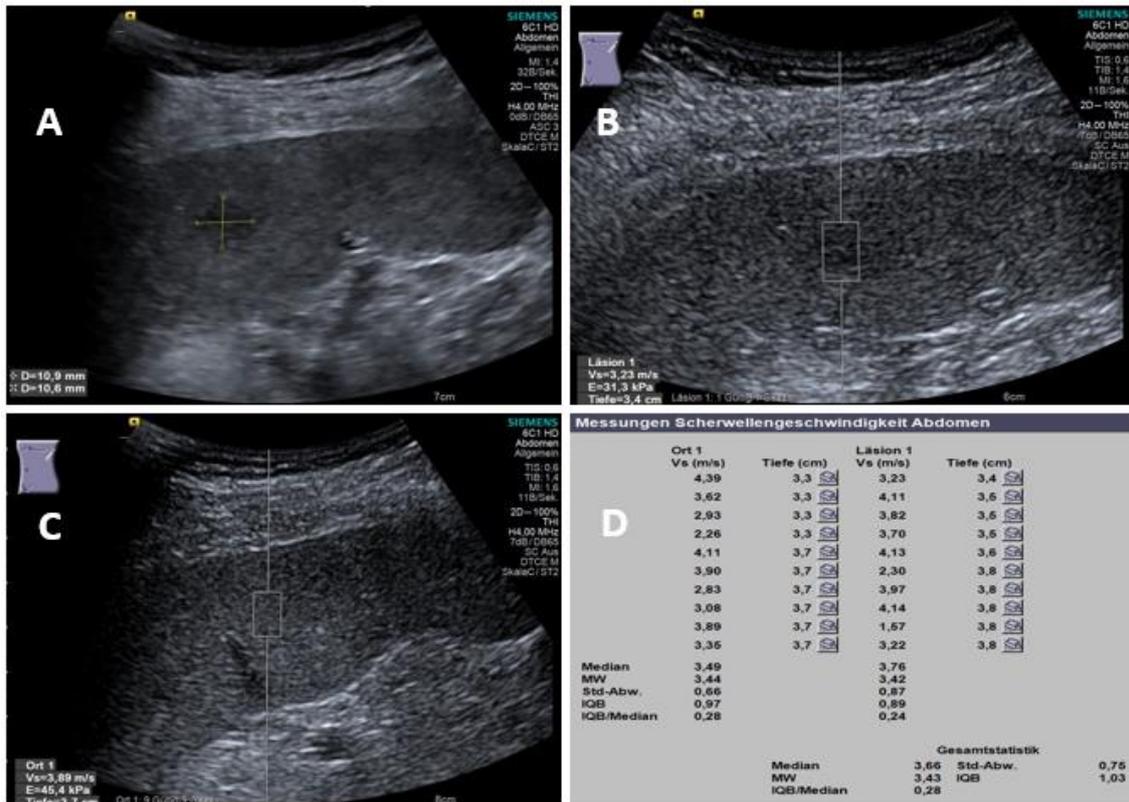


Abbildung 10: (Fall 2) Benigne fokale Milzläsion (bFSL). 50-Jährige mit bekannter Leberzirrhose:

A) Abdomensonographie mit einer echoarmen Läsion, B) Elastographiebild, welches eine ARFI-Messung von 3,23 m/s innerhalb der Läsion zeigt, C) Elastographiebild, welches eine ARFI-Messung von 3,89 m/s innerhalb des Milzparenchyms zeigt, D) der endgültige ARFI-Bericht des Milzparenchyms (Ort 1) zeigt eine mittlere ARFI-Geschwindigkeit (MW) von 3,44 m/s und der Läsion (Läsion 1) von 3,42 m/s. Die Finaldiagnose war eine gutartige vaskuläre Läsion (Hämangiom). (Abb. Görg, C. Ultraschallzentrum, Marburg).

bFSL : Benigne fokale Milzläsion, FSL: fokale solide Milzläsion, MW: mittlere ARFI-Geschwindigkeit.

1.5.5 Anwendung der Elastographie zur Beurteilung der Milz:

Aufgrund der geringen diagnostischen Treffsicherheit zur Dignitätsbeurteilung von fokalen Milzläsionen durch jegliche Bildgebung, stellt die Elastographie eine neue und zusätzliche Untersuchungsmethode dar. Die Elastographie ist eine neue Bildgebungstechnik zur Beurteilung der Gewebesteifigkeit bzw. -elastizität verschiedener Organe (82). In der ARFI-Elastographie wird die Gewebesteifigkeit mithilfe der resultierenden Scherwellen und ihrer Geschwindigkeit abgeschätzt (68). Diese Geschwindigkeit, die in m/s gemessen wird, nimmt mit zunehmender Gewebesteifigkeit zu, wie bereits zuvor erläutert (16). Es wurde beobachtet, dass die Milz die höchste Steifigkeit aller intraabdominellen Organe aufweist (64, 96, 1, 2, 3). (Tabelle 1).

Organ	MAV± SD in m/s im Parenchym eines gesunden Organs
Leber	1.08 ± 0.15 [54, 87]
Bauchspeicheldrüse	1.22 ± 0.36 [103]
Niere	2.21 ± 0.58 [59]
Milz	2.46 ± 0.35 [50]

Tabelle 1: Vergleich der MAVs des gesunden Organparenchyms in verschiedenen intraabdominellen Organen (54,87,103,59,50).

MAV: mittlere ARFI-Geschwindigkeit, SD: Standard Deviation (Standardabweichung).

Die Milz-Elastographie hat sich als bedeutsame diagnostische Methode etabliert, die bei verschiedenen Krankheiten angewendet wird und wertvolle ergänzende Informationen liefert.

Zum Beispiel kann mittels transienter Elastographie die Milzsteifigkeit bei Patienten mit Zirrhose erfolgreich bestimmt werden, was einen prädiktiven Wert für Ösophagusvarizen darstellen kann (68). In einer prospektiven Studie wurden 340 Patienten mit Leberzirrhose eingeschlossen, die sich einem endoskopischen Screening auf Ösophagusvarizen unterzogen haben. Dabei wurde die Milzsteifigkeit gemessen. Ein Milzsteifigkeitswert von unter 3,3 m/s schloss das Vorliegen von Hochrisikovarizen bei Patienten mit kompensierter oder dekomensierter Leberzirrhose aus und hatte einen negativen prädiktiven Wert von etwa 99 %. Unabhängig von der Ätiologie der Lebererkrankung erwies sich die Milzsteifigkeit als sehr präziser Indikator zur Detektion von Ösophagusvarizen (97).

Des Weiteren wurde Die Milzsteifigkeit in mehreren Studien bei Patienten mit Leberfibrose untersucht. Tabelle 2 zeigt die durchschnittlich gemessene Milzsteifigkeit in verschiedenen Studien für verschiedene Grade der Leberfibrose (60, 74, 29, 31). Es wurde schlussendlich nachgewiesen, dass es eine Korrelation zwischen der Milzsteifigkeit und dem Grad der Leberfibrose gibt. Je weiter die Leberfibrose fortschreitet, desto steifer wird die Milz (64).

Verfasser	Milzsteifigkeit in kPa				
	F0	F 1	F2	F3	F4
Leung et al.	17,3 ± 2,6	19,4	19,8	20,6	22
Rewisha et al.	19,41 ± 3,63		25,56 ± 5.36		46,19 ± 16,29
Grgurevic et al.	-	23	24		35
Giunta et al.	-	-	36	-	46

Tabelle 2: METAVIR-Score der Leberfibrose basierend auf Milz-Elastographie (Milz-Steifigkeit) (64).

kPa: Kilopascal.

Die Milzelastographie kann zur Überwachung der Funktion des transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) bei Patienten mit Ösophagusvarizen eingesetzt werden (25). Im Zeitraum von 2012 bis 2014 wurden 33 Patienten in eine Studie eingeschlossen, bei denen zuvor ein transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS) angelegt worden war. Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 12 Monaten nachbeobachtet. Die elastographischen Untersuchungen ergaben, dass die Geschwindigkeit der Schwellwellenelastographie nach der TIPS-Anlage abnahm. Dies belegt die Korrelation zwischen der Milzsteifigkeit und dem Druck in den portalen Venen. Es wurde ebenfalls festgestellt, dass eine Zunahme der Geschwindigkeit der Schwellwellenelastographie mit dem Auftreten einer klinischen TIPS-Dysfunktion einherging (25).

Außerdem wurde mittels Milz-Elastographie die erhöhte Milzsteifigkeit bei Patienten mit Myelofibrose im Vergleich mit den Kontrollen bei den gesunden Studienteilnehmer bewiesen. Traditionell wurde die Milzsteifigkeit bei diesen Patienten mittels Palpation beurteilt (100). Es wurde interessanterweise beobachtet, dass bei Patienten mit Myelofibrose nach erfolgreicher Therapie mit JAK1/2-Inhibitoren wie Ruxolitinib eine Abnahme der Milzsteifigkeit festgestellt wurde (46).

Die vorliegende Tabelle 3 präsentiert die Milzsteifigkeit vor und nach der Behandlung mit Ruxolitinib bei drei Myelofibrose-Patienten (46). Um die Ergebnisse zu verifizieren und ihre statistische Signifikanz tatsächlich zu bestätigen, sind jedoch umfangreichere prospektive Studien vonnöten.

Patient	Vorbehandlung		Nachbehandlung	
	SS (kPa)	Milzgröße (cm)	SS (kPa)	Milzgröße (cm)
1	55,2	22,0	41,6	15,0
2	75,0	27,4	62,7	18,5
3	73,5	30,2	60,4	20,4

Tabelle 3: Milzgröße und Milzsteifigkeit vor und nach der Behandlung mit Ruxolitinib (JAK1/2-Inhibitore) bei n=3 Patienten mit primärer Myelofibrose (46).

kPa: Kilopascal, SS: Milzsteifigkeit.

Des Weiteren wurde erwähnt, dass sowohl die Milz- als auch die Lebersteifigkeit nach einer großen Leberresektion bei Lebertumoren zunehmen kann, auch wenn keine chronische Lebererkrankung vorliegt. Die Gewebesteifigkeitsmessungen wurden an Leber und Milz vor und zwei Tagen nach einer Großen Leberresektion mittels Punkt-Scherwellen-Elastographie (pSWE) durchgeführt. (Tabelle 4) (19).

Gruppe	präoperativ	postoperativ
ARFI Geschwindigkeit (m/s) des Milzparenchym	2.69 (2.33-3.11)	2.90 (2.63-3.50)
ARFI Geschwindigkeit (m/s) des rechten Leberlappens	1.38 (1.14-1.57)	Leberrest 2.20 (1.72-2.44)
ARFI Geschwindigkeit (m/s) des linken Leberlappens	1.41 (1.29-1.63)	Leberrest 2.20 (1.72-2.44)

Tabelle 4: Leber- und Milzsteifigkeitsmessungen bei Zustand nach einer großen Leberresektion bei n=15 Patienten (2018).

Mittels der Elastographie können auch frühe fibrotischen Veränderungen in der Milz bei Patienten mit systemischer Sklerose durch Zunahme der Milzsteifigkeit festgestellt

werden (49). In einer kürzlich durchgeführten Studie im Jahr 2021 wurden die Milzsteifigkeit von 34 Patienten mit systemischer Sklerose mittels ARFI-Elastographie gemessen und mit der Milzsteifigkeit von 35 gesunden Studienteilnehmern verglichen. Die Ergebnisse zeigten eine signifikant höhere Milzsteifigkeit bei Patienten mit systemischer Sklerose, was auf das Vorhandensein von fibrotischen Veränderungen hinweist. Dennoch ist es notwendig, umfangreichere prospektive Studien durchzuführen, um diese Ergebnisse zu bestätigen und ihre statistische Signifikanz zu validieren (49).

Ebenfalls wurde belegt, dass bei Patienten mit Splenomegalie die Milzsteifigkeit im Vergleich zu gesunden Patienten erhöht ist (102). In einer kürzlich durchgeführten Studie im Jahr 2020 wurden die Milzsteifigkeit von 61 Patienten mit Splenomegalie unterschiedlicher Genese mittels ARFI-Elastographie gemessen und mit der Milzsteifigkeit von 20 gesunden Studienteilnehmern verglichen. Die Ergebnisse zeigten eine höhere Milzsteifigkeit bei Patienten mit Splenomegalie (siehe Tabelle 5). Dennoch bedarf es umfangreicherer prospektiver Studien, um diese Ergebnisse zu bestätigen und ihre statistische Signifikanz zu validieren (102).

Gruppe	Patientin mit Splenomegalie			Gesunde Studienteilnehmer (n = 20)
	hepatoportaler Genese (n = 21)	myeloproliferativer Genese (n = 23)	infektiöser Genese (n = 17)	
ARFI Geschwindigkeit (m/s) des Milzparenchyms	3.85 (3.64–4.17)	3.42 (2.97–3.81)	2.66 (2.48–2.75)	2.22 (2.07–2.31)

Tabelle 5:

Milzsteifigkeitsmessungen bei Patienten mit Splenomegalie unterschiedlicher Genese im Vergleich mit der Milzsteifigkeit bei gesunden Studienteilnehmer (102).

1.6 Fragestellung und Studienziele

Ziel der vorliegenden retrospektiven Arbeit war

1. die Evaluation der ARFI-Elastographie bei soliden fokalen Milzläsionen (FSL) im Vergleich zur sonographischen Gewebesteifigkeit des umgebenden Milzgewebes, sowie
2. die Analyse der Wertigkeit der Elastographie zur Dignitätsbeurteilung fokaler Milzläsionen. Als Referenz zur Beurteilung der Dignität wurde die Histologie, die CEUS sowie der klinisch/sonographische Verlauf herangezogen.

2. Patienten, Material und Methoden

In dieser Studie wurde eine retrospektive Analyse prospektiv asservierter Daten von $n = 27$ Patienten mit soliden fokalen Milzläsionen (FSL) durchgeführt. Bei den Patienten wurde im Ultraschall-Labor des Zentrums für Innere Medizin des Klinikums der Philipps-Universität Marburg ein B-Bild-Ultraschall (B-US), eine CEUS der Milz mit elastografischer Untersuchung von Milztumor und Milzparenchym unter Verwendung der ARFI-Technologie durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgten in einem Zeitraum von neun Monaten, zwischen Oktober 2021 und Juni 2022. Diese Studie wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt und in Übereinstimmung mit der geänderten Erklärung von Helsinki durchgeführt.

2.1 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien der Studie waren:

1. Nachweis einer Milzläsion in der B-Bild-Sonographie von > 1 cm.
2. Durchführung einer CEUS Untersuchung.
3. Durchführung von zehn technisch validen ARFI-Messungen von der Läsion und vom benachbarten unauffälligen Milzparenchym als *In-vivo*-Referenz.
4. Diagnosesicherung durch histologische Untersuchung und/oder klinisch /sonographische Nachsorge und weitere Bildgebung (CEUS).

2.2 Ausschlusskriterien

Insgesamt wurden $2/27$ (7,4 %) der Patienten aufgrund eines Versagens der ARFI-Messung ausgeschlossen, sodass 25 Patienten in die endgültige Studienanalyse eingeschlossen wurden.

2.3 Patienten-Daten

2.3.1 Demographische Daten

Alter

Das Alter bei unseren Studienteilnehmern (n=25) lag zwischen 25 und 86 Jahren mit einem Mittelwert von 63.

Geschlecht

Die Studienteilnehmer wurden anhand des Geschlechtes in zwei Gruppen (männlich und weiblich) eingeteilt. An unserer Studie nahmen 10 Frauen und 15 Männer teil.

2.3.2 Klinische Daten und Diagnosesicherung

Die Diagnosesicherung erfolgte mittels histopathologischer Evaluation in n=12/25 (99) und mithilfe einer klinischen Verlaufskontrolle in n=13/25 (52 %). Ein CEUS Untersuchung der Milz und der Milzläsionen wurde bei allen Patienten durchgeführt. Zusätzlich wurde bei n=22/25 (88%) eine weitere Schnittbildgebung durchgeführt. Die mittlere Dauer der Verlaufskontrolle betrug 24.8 ± 31.0 Monate.

Die mittelwertigen ARFI-Geschwindigkeiten (MAG) von den Milzläsionen, des Milzparenchyms und des MAG-Läsion/Parenchym Quotienten wurden verglichen.

2.4 Datenerhebung

2.4.1 Daten der B-Bild-Sonographie

Bei auf dem Rücken liegenden Patienten wurde der Schallkopf interkostal am unteren Teil des linken seitlichen Brustkorbs platziert, wo die Milz optimal sichtbar war. Bei der Untersuchung wurde die Milzgröße gemessen. Es erfolgte eine schriftliche sowie eine Bilddokumentation des Befundes.

Zur Bestimmung der Milzgröße wurde der Längsdurchmesser sowie die Milzdicke gemessen. In Abhängigkeit der Werte wurde die Milzgröße in vier Gruppen unterteilt. (Tabelle 6).

Normale Größe	Mäßige Splenomegalie	Deutliche Splenomegalie	Extreme Splenomegalie
5cm x 11 cm	> 5cm x 11cm	> 6 cm x 16 cm	> 8 cm x 20 cm

Tabelle 6: Einteilung der Milzgröße (11).

Folgende B-Bild-sonographische Parameter der Milzläsionen wurden evaluiert:

1. Die Lokalisation der Läsion wurde dokumentiert und in fünf Bereiche eingeteilt (oberer Pol, unterer Pol, Milzhilus, Zentrum der Milz oder diffuse Milzläsion).
2. Die Milzgröße.
3. Je nach Anzahl der Läsionen wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt (Patienten mit einzelner Läsion und Patienten mit multiplen Milzläsionen).
4. Für die Größenbestimmung der Läsionen wurde der maximale Längsdurchmesser verwendet. (Im Fall von multiplen Milzläsionen wurde die größte Läsion zur weiteren Auswertung ausgewählt).
5. Je nach Echogenität der B-Bild Sonographie wurden die Milzläsionen in drei Gruppen eingeteilt (echoarmen, echoreichen sowie isoechogen).

2.4.2 Daten der Kontrastmittel-Sonographie (CEUS)

Im Anschluss an die B-Bild-Sonographie erfolgte eine CEUS-Untersuchung. Die CEUS-Untersuchungen wurden mit demselben Schallkopf im kontrastspezifischen Modus durchgeführt. Es erfolgte die Gabe von einem intravenösen Bolus 2,4 ml Kontrastmittel der zweiten Generation (Sono-Vue, Bracco SpA, Mailand, Italien) mit nachfolgendem Bolus von 5ml NaCl 0,9 %. Die Milzläsionen wurden über einen Zeitraum von 1–5 Minuten beobachtet. Videoclips wurden in der früharteriellen Phase und CEUS-Bilder im minutlichen Abstand aufgenommen und anschließend analysiert.

Die Kontrastverstärkung wurde während der arteriellen Phase (1–30 s) und der parenchymalen Phase (> 30 s) untersucht und die Interpretation im Vergleich zu benachbartem normalen Milzgewebe als In-vivo-Referenz durchgeführt.

Hierbei wurden die Milzläsionen je nach Echogenität in der arteriellen Phase (Hyperenhancement oder Hypoenhancement/ Isoenhancement) und parenchymalen Phase hinsichtlich mit oder ohne Auswaschen klassifiziert.

Alle B-Bild-sonographischen Untersuchungen und CEUS wurden von einem qualifizierten Untersucher der Stufe III (C.G., Innere Medizin) der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) mit mehr als 35 Jahren Ultraschallerfahrung durchgeführt. Als Ultraschallgerät wurde ohne Ausnahmen das Sequoia Acuson 512 Gerät (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) verwendet.

2.4.3 Daten der ARFI-Elastographie

Für jeden Patienten wurden zwei elastographische Untersuchungen durchgeführt. Eine im Bereich der Milzläsion und die andere im Bereich des normalen Milzparenchyms. Der ROI (Abmessungen = 10 x 5 mm) wurde zuerst innerhalb der Milzläsion positioniert. Die Tiefe wurde angepasst. Bei jeder Messung wurde der Patient gebeten, Mitte der Ausatmung mindestens sechs Sekunden lang die Luft anzuhalten. Die Messung wurde als Geschwindigkeit (m/s) in der oberen Ecke des Bildschirms angezeigt. Wenn sich die Läsion während der Messung bewegte, wurde dieser einzelne *Lese-Schuss* als ungültig angesehen und wiederholt. Für jede ARFI-Studie wurden insgesamt zehn gültige Messungen erhalten (96). Weitere ARFI-Studien mit zehn Messungen wurden im Bereich des normalen Milzparenchyms durchgeführt. Die Messtiefen und die mittleren ARFI-Geschwindigkeiten (MAVs) wurden registriert.

2.5 Statistik

Alle statistischen Analysen wurden mit Excel (Microsoft 365 MSO; Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) und der statistischen Software SPSS Version 26.0 (IBM, Armonk, NY, USA) durchgeführt. Demografische und biometrische Daten wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD) ausgedrückt. Die statistische Auswertung erfolgte mit einem (Fisher's exact test) für kategoriale Variablen und einem (Mann–Whitney test) für kontinuierliche Variablen. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als signifikant definiert.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

3.1.1 Geschlechterverteilung

An unserer Studie nahmen zehn Frauen (40 %) und 15 Männer (60 %) teil (Abbildung 12).

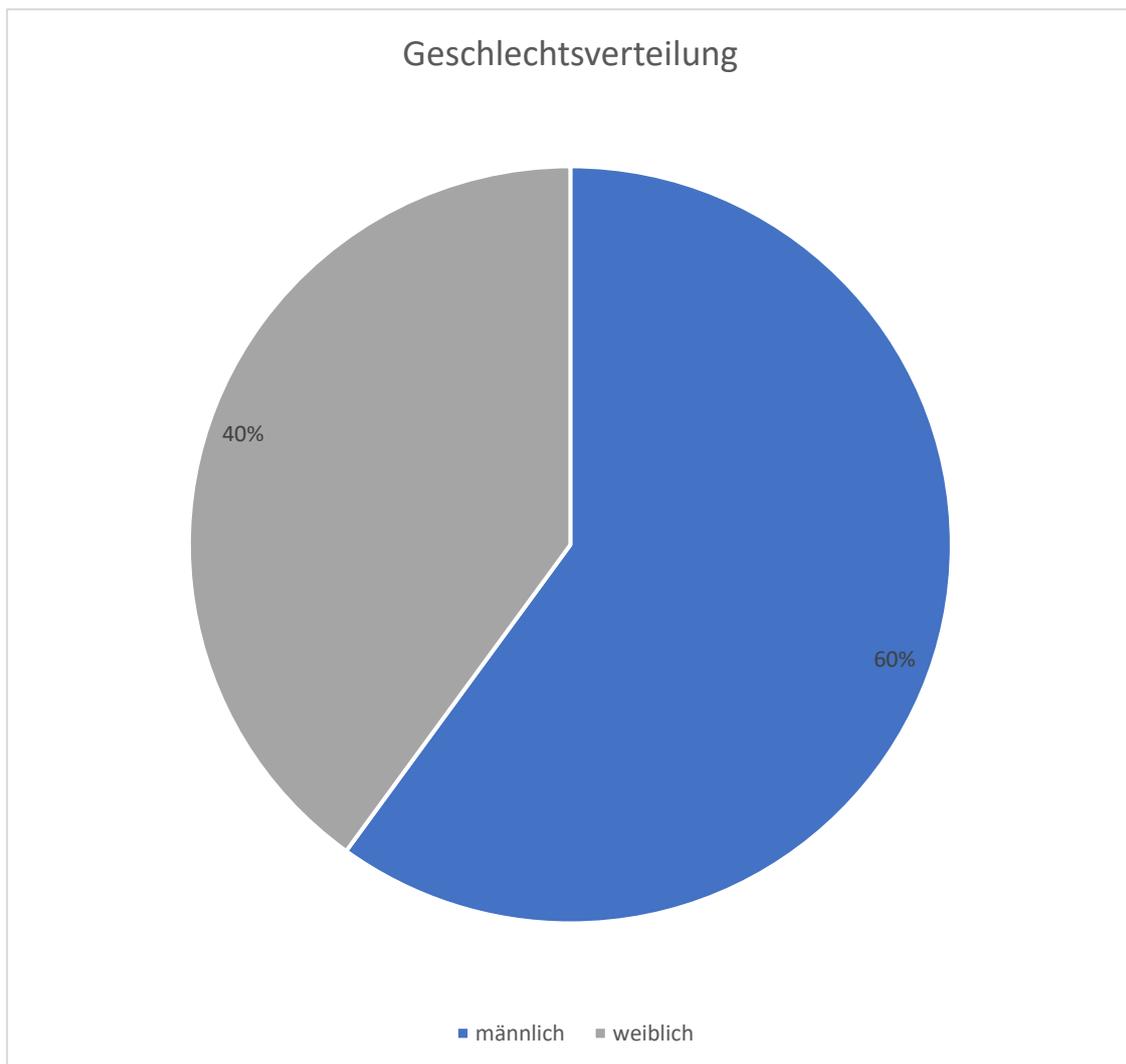


Abbildung 12: Geschlechtsverteilung bei n = 25 Studienpatienten mit fokalen Milzläsionen (FSL).

3.1.2 Altersverteilung

Das Alter bei unseren Studienteilnehmern lag zwischen 25 und 86 Jahren mit einem Mittelwert von 63 Jahren (Abbildung 13).

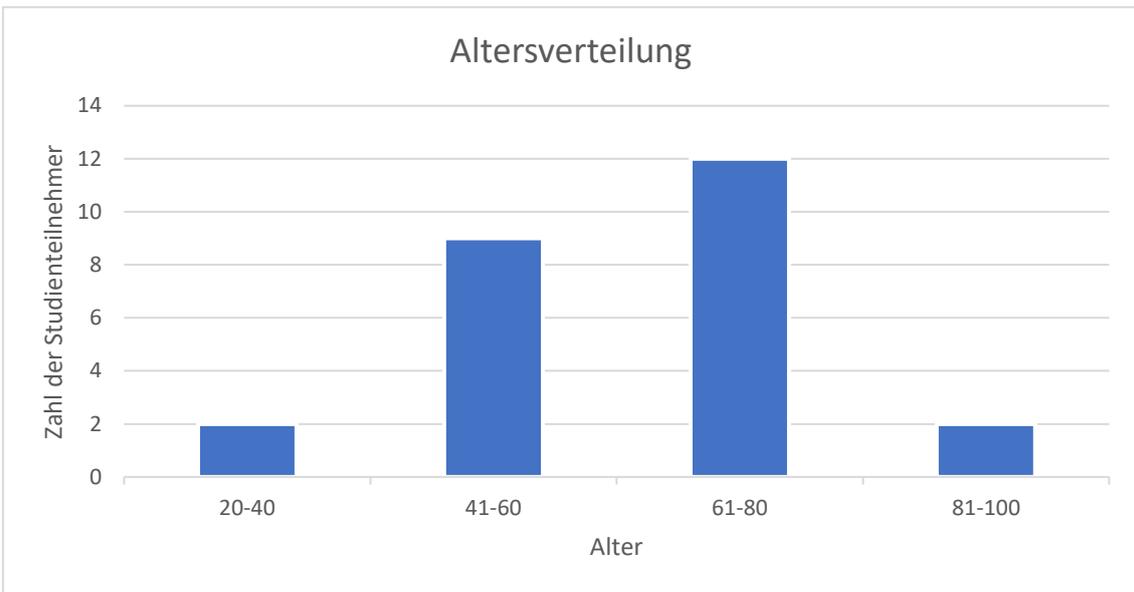


Abbildung 13: Altersverteilung bei n = 25 Studienpatienten mit fokalen Milzläsionen.

3.2 Klinische Daten und Diagnosesicherung

Insgesamt gab es n = 9 (36 %) maligne (mFSL) und n = 16 (64 %) benigne fokale Milzläsionen (bFSL) (Abbildung 14).

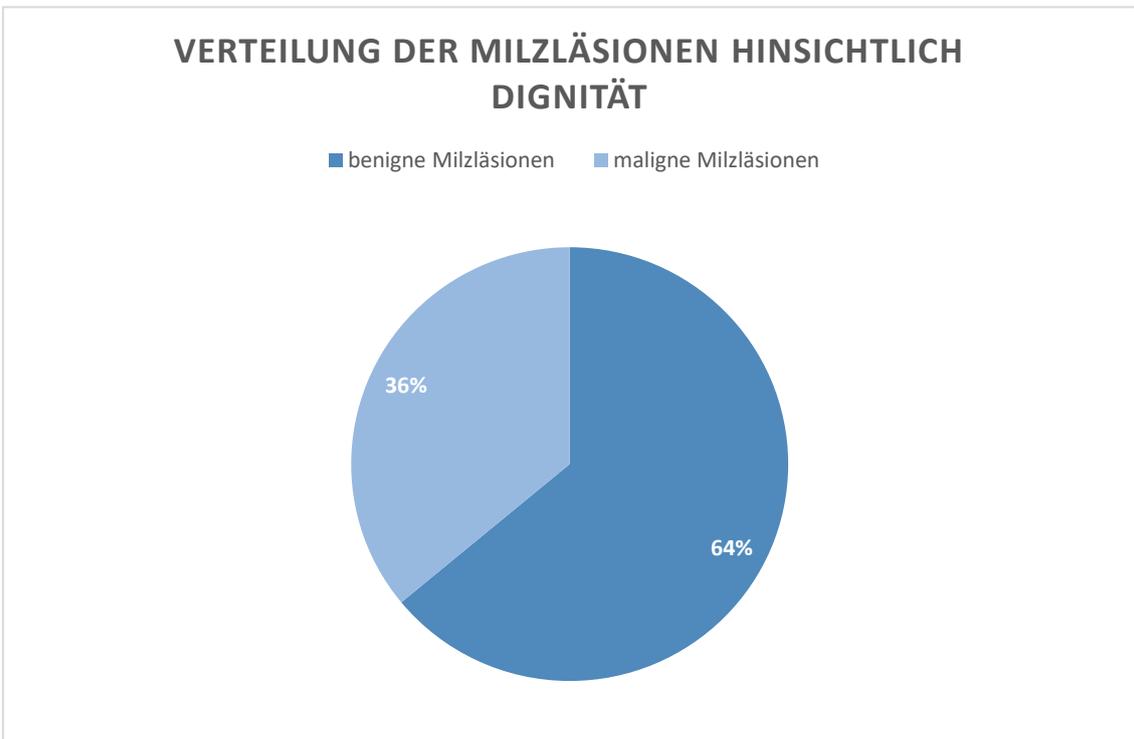


Abbildung 14: Verteilung der Milzläsionen hinsichtlich Dignität bei n = 25.

Die Ätiologie für die benignen Milzläsionen (bFSL) bei n = 16 Studienteilnehmern war wie folgt: An erster Stelle lag bei n = 12/16 (75 %) Patienten gutartige Gefäßtumore (Hämangiom/Splenom) vor. Bei n = 2/16 (12 %) der Studienteilnehmer wurde eine Milzläsion im Rahmen einer Sarkoidose gesichert und bei n = 1/16 (6 %) lag ein alter Infarkt vor. Ebenfalls bei n = 1/16 (6 %) fand sich eine gutartige fibröse Läsion (Abbildung 15).

Die Ätiologie für die malignen Milzläsionen mbFSL) bei n = 9 Studienteilnehmern war wie folgt: Insgesamt wurden bei n = 4/9 (44 %) ein Lymphom diagnostiziert. Davon waren n = 3 (75%) diffus großzellige B-Zell-Lymphome und n = 1 (25%) Marginalzonenlymphom. In der zweiten Gruppe wurden bei n = 5/9 (56 %) solide Tumormetastasen unterschiedlicher Genese festgestellt, Tabelle 7 (Abbildung 16).

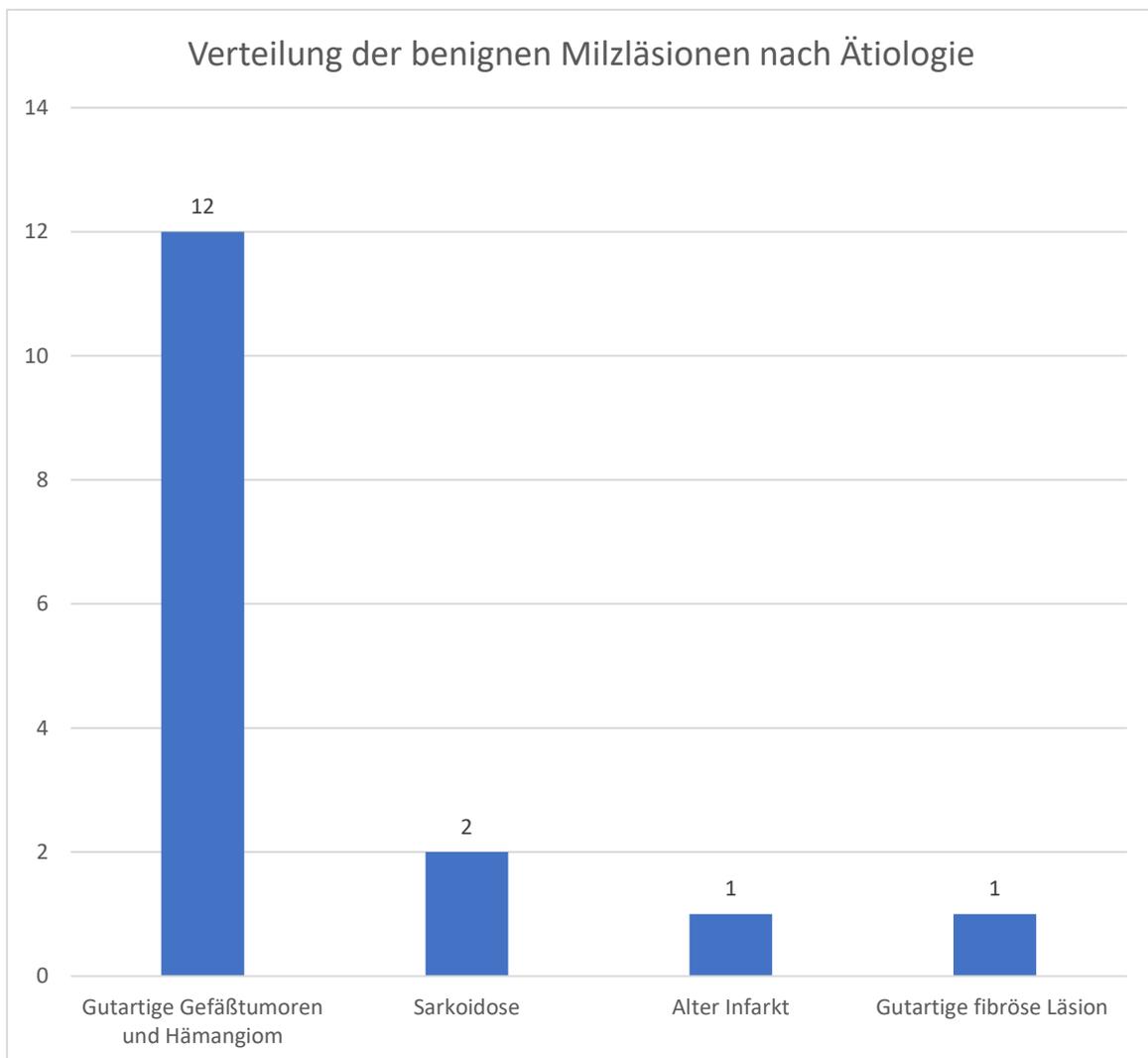


Abbildung 15: Verteilung von n = 16 benignen Milzläsionen (bFSL) nach Ätiologie.

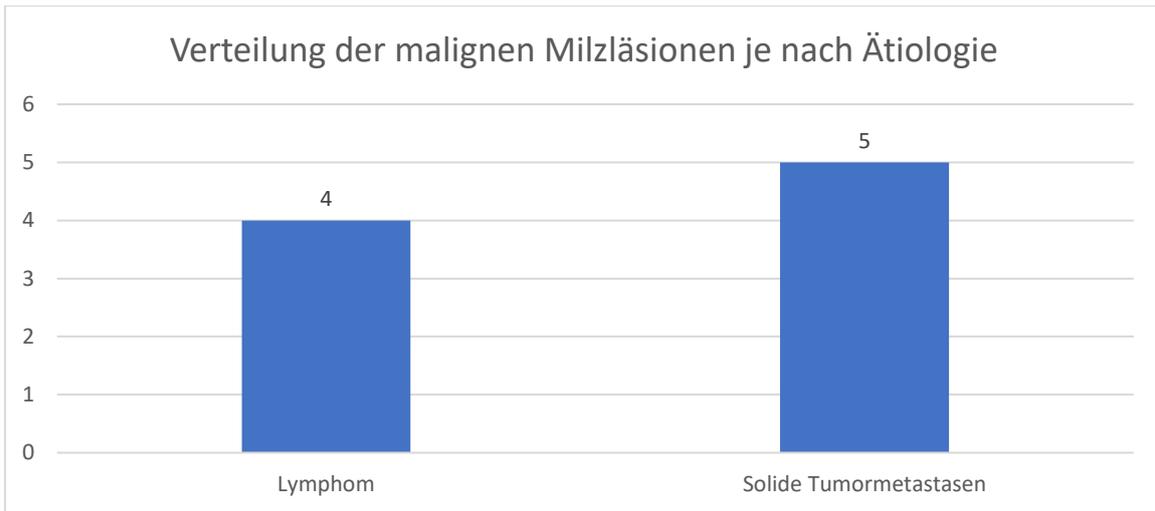


Abbildung 16: Verteilung von n = 9 malignen Milzläsionen (mFSL) nach Ätiologie.

Tabelle 7 zeigt eine detailliertere Übersicht über die endgültigen Diagnosen bei n = 25 Studienteilnehmern.

Gruppe	Benigne Milzläsionen (bFSL) (n=16)	Maligne Milzläsionen (mFSL) (n=9)
Ätiologie	Gutartige Gefäßtumoren (12) Sarkoidose (2) Alter Infarkt (1) Gutartige fibröse Läsion (1)	Lymphom (4) <ul style="list-style-type: none"> - DLBCL (3) - Marginalzonenlymphom (1) Solide Tumormetastasen (5) <ul style="list-style-type: none"> - Lunge SCC (1) - Epitheliode Hämangioendotheliom (1) - Klarzelliges RCC(1) - Pankreas-NEC (1) - Malignes Melanom (1)

Tabelle 7: DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, NEC: neuroendokrines Karzinom, RCC: Nierenzellkarzinom, SCC: Plattenepithelkarzinom.

Die Diagnosesicherung der Milzläsionen wurde bei den n = 25 Studienteilnehmern verschiedene diagnostische Maßnahmen eingesetzt (Tabelle 8). B-Bild-Sonographie und CEUS wurden entsprechend der Einschlusskriterien bei allen n = 25/25 (100 %) Patienten durchgeführt. Wenn von der Klinik indiziert wurden zusätzlich CT, MRT, PET und/oder Biopsie durchgeführt.

Diagnostische Maßnahme	Häufigkeit	Prozent
CEUS	25/25	100%
Sonographische Verlaufskontrollen	25/25	100%
Biopsie	7/25	28%
CT	18/25	72%
MRT	3/25	12%
PET	2/25	8%

Tabelle 8: Durchgeführte diagnostische Maßnahmen, CEUS: Kontrastmittel-Sonographie, CT: Computertomografie, MRT: Kernspintomografie, PET: Positronenemissionstomografie.

Bei $n = 7/25$ (28 %) der Studienteilnehmer erfolgte zur Diagnosesicherung eine histopathologische Untersuchung. Bei den restlichen Studienteilnehmern $n = 18/25$ (72 %) wurde die Diagnose mittels sonographischer Verlaufskontrollen und durch CEUS bestätigt. Die durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer betrug 24.8 ± 31.0 Monate (Abbildung 17).

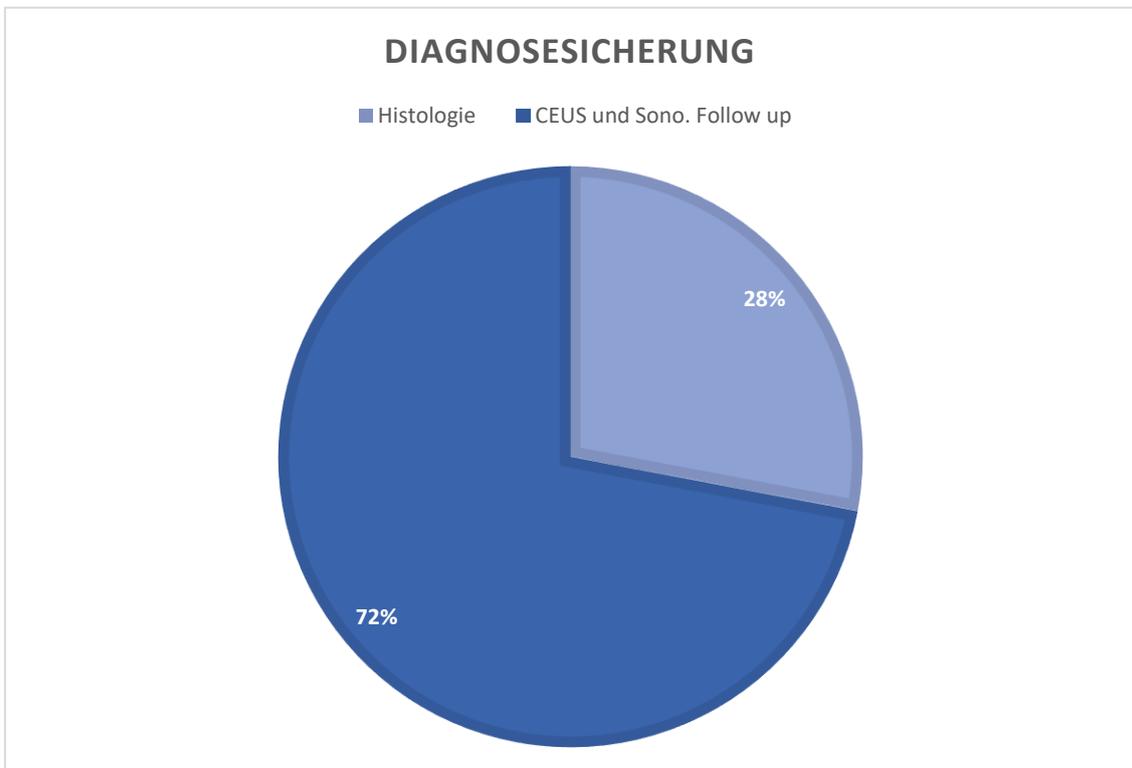


Abbildung 17: Diagnosesicherung bei $n = 25$ Studienteilnehmern mittels Histologie und sonographische Verlaufskontrollen.

Eine histologische Diagnostik wurde bei allen Patienten mit malignen Milzläsionen (mFSL) $n = 9/9$ (100%) durchgeführt. Eine Biopsie aus der Milzläsion wurde bei $n = 4/9$ (44,4 %) der malignen Milzläsionen (mFSL) entnommen. Bei $n = 5/9$ (55,6 %) wurde die Biopsie von einer extrasplenischen Fernmetastase entnommen (Abbildung 18).

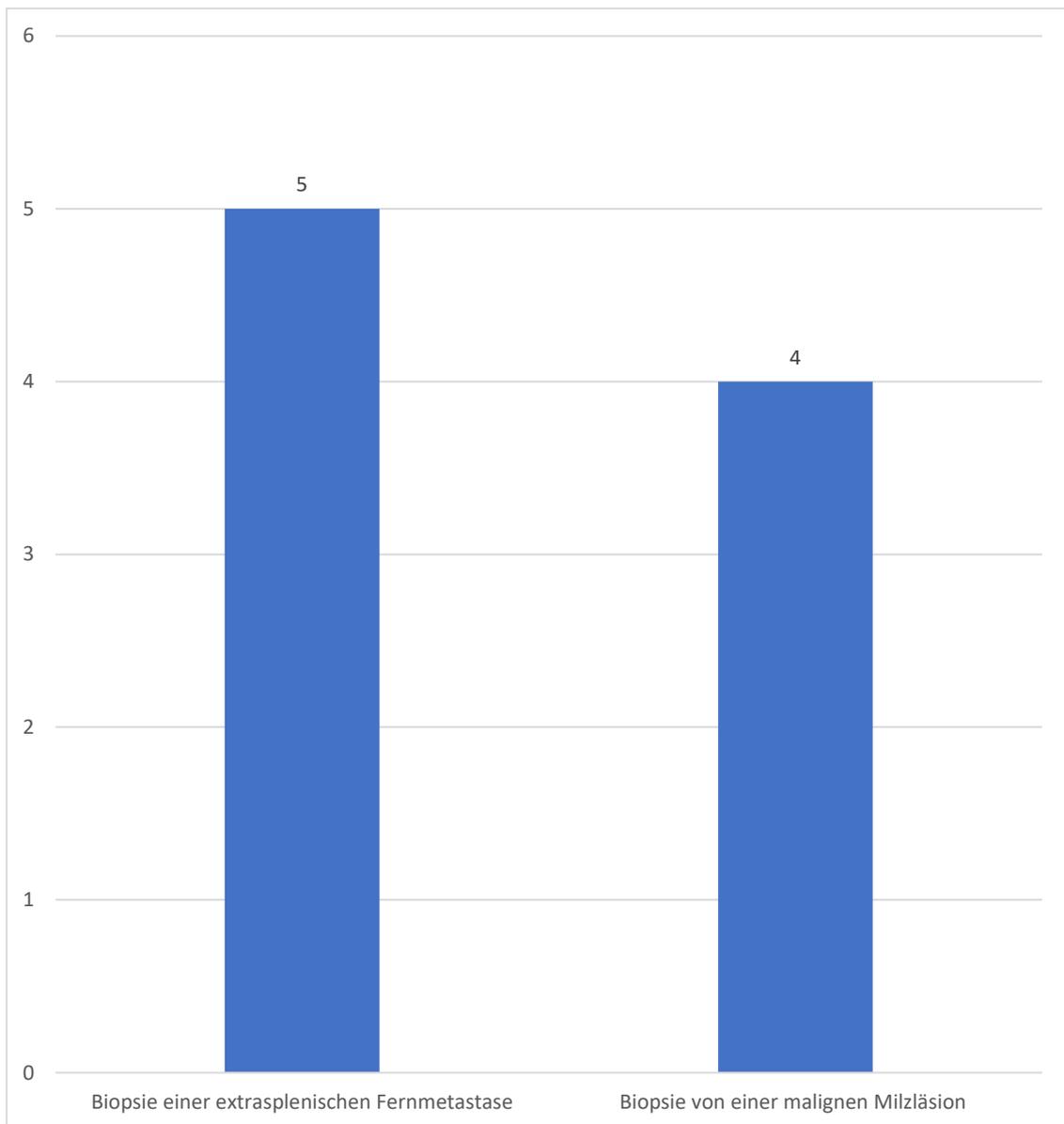


Abbildung 18: Verteilung der histologischen Untersuchungen je nach Ort der Probenentnahme bei $n = 9$ malignen Milzläsionen.

Bei den benignen Läsionen wurde zur Diagnosesicherung eine histologische Untersuchung aus der Milzläsion nur bei $n = 3/16$ (19 %) Teilnehmenden durchgeführt, bei den verbleibenden $n = 13/16$ (81 %) wurde die Diagnosesicherung mittels sonographischer Verlaufskontrollen und Kontrastmittel-Sonographie durchgeführt (Abbildung 19).

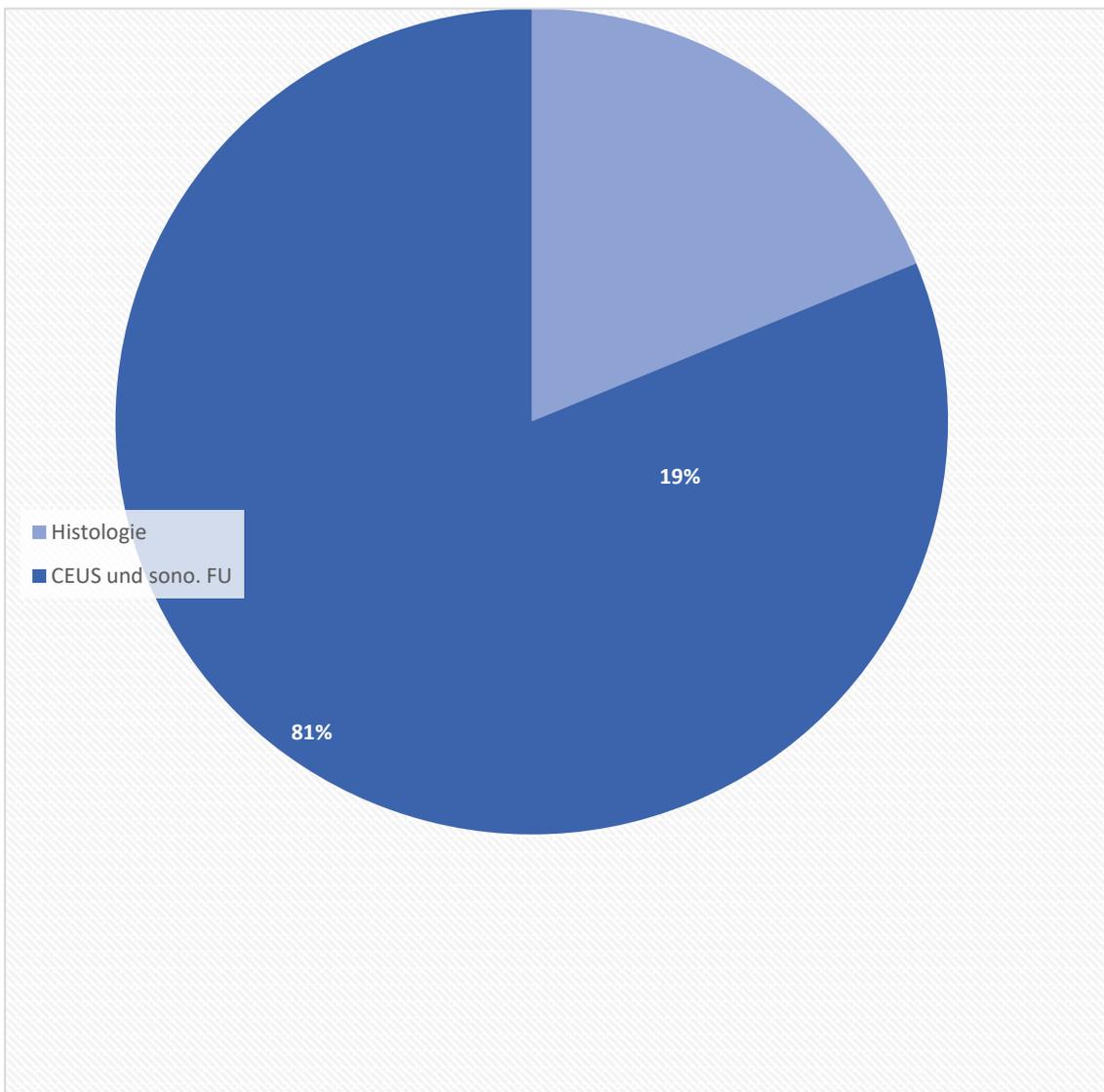


Abbildung 19: Diagnosesicherung bei n = 16 Studienteilnehmern mit benignen Milzläsionen (bFSL), CEUS: Kontrastmittel-Sonographie, Sono. FU: sonographische Verlaufskontrollen.

Je nach Beobachtungsdauer wurden die benignen Milzläsionen (bFSL) n = 16 in vier Gruppen eingeteilt. An erster Stelle war eine Beobachtungsdauer von mehr als zwei Jahren bei n = 5/16 (31,2 %) der benignen Läsionen. Die Beobachtungsdauer lag bei n = 4/16 (25 %) der benignen Läsionen bei 12–24 Monaten. Gleichfalls war die Beobachtungsdauer bei n = 4/16 (25 %) der benignen Läsionen mehr als 3 jedoch weniger als 6 Monaten. Nur bei n = 3 (18,8 %) der Läsionen lag die Beobachtungsdauer zwischen 6 und 12 Monaten (Abbildung 20).

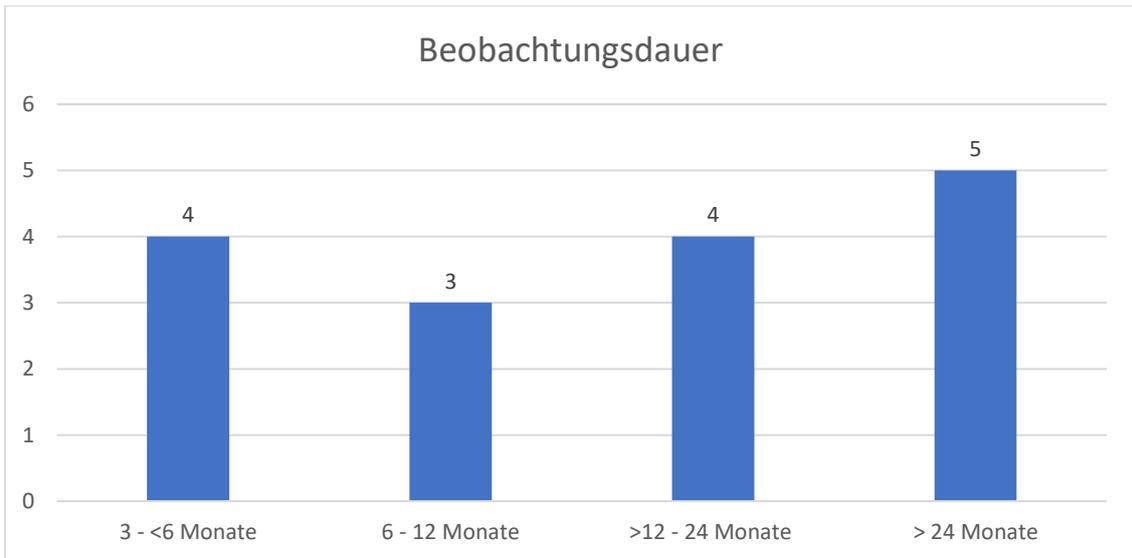


Abbildung 20: Verteilung der benignen Milzläsionen n = 16 je nach Beobachtungsdauer.

Bei n = 22/25 (88 %) aller Patienten war eine Schnittbilddiagnostik (MRT, CT, PET-CT) verfügbar. Eine Computertomografie wurde bei n = 18/25 (72 %) der Patienten durchgeführt. Bei n = 3/25 (12 %) der Patienten wurde eine Kernspintomographie durchgeführt. Nur bei n = 2 (8 %) der Patienten wurde eine Positronenemissionstomographie durchgeführt. Bei n = 3 (12 %) der Patienten war keine Schnittbilddiagnostik nötig (Abbildung 21).

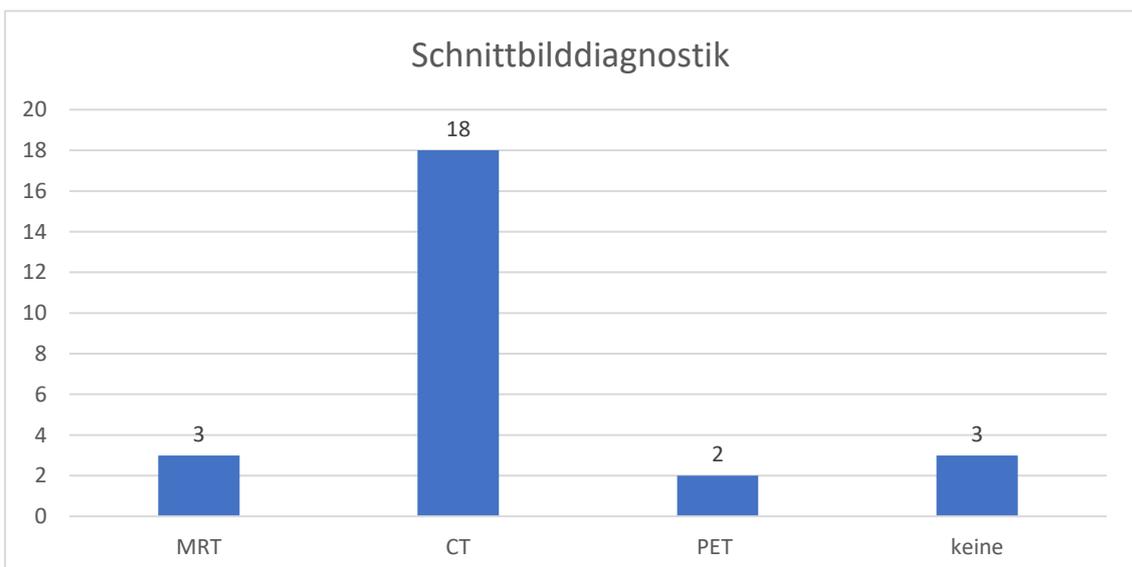


Abbildung 21: Verfügbare Schnittbilddiagnostik bei n = 25 Milzläsionen, CT: Computertomografie, MRT: Kernspintomographie, PET: Positronenemissionstomographie.

3.3 Daten der B-Bild-Sonographie

3.3.1 Indikation zur sonographischen Untersuchung

Die häufigste Indikation zur Abdomensonographie war die sonographische Verlaufskontrolle einer vorbekannten Milzläsion bei $n = 9$ Studienteilnehmern (36 %). An zweiter Stelle lag der Zufallsbefund bei einer Routine-Abdomensonographie bei $n = 4$ Studienteilnehmern (16%).

Bei $n = 3$ (12 %) Studienteilnehmer wurde die Abdomensonographie aufgrund von Schmerzen durchgeführt ($n=1$ Schmerzen im linken Oberbauch, $n=1$ diffuse Bauchschmerzen, $n=1$ Flankenschmerzen bei bekanntem Milzlymphom). Bei $n = 2$ (8 %) der Studienteilnehmern wurde die Abdomensonographie zur weiteren Abklärung bei Erstdiagnose einer zervikalen Lymphadenopathie unklarer Genese durchgeführt.

Bei den restlichen Patienten $n=5$ (20%) wurde die Abdomensonographie aus verschiedenen Gründen durchgeführt. Dies waren beispielsweise die B-Symptomatik, die Splenomegalie, das CUP-Syndrom, ein Melanom mit Milzmetastasen und der Verdacht auf ein Rezidiv eines bekannten Hodgkin-Lymphoms (Abbildung 22).

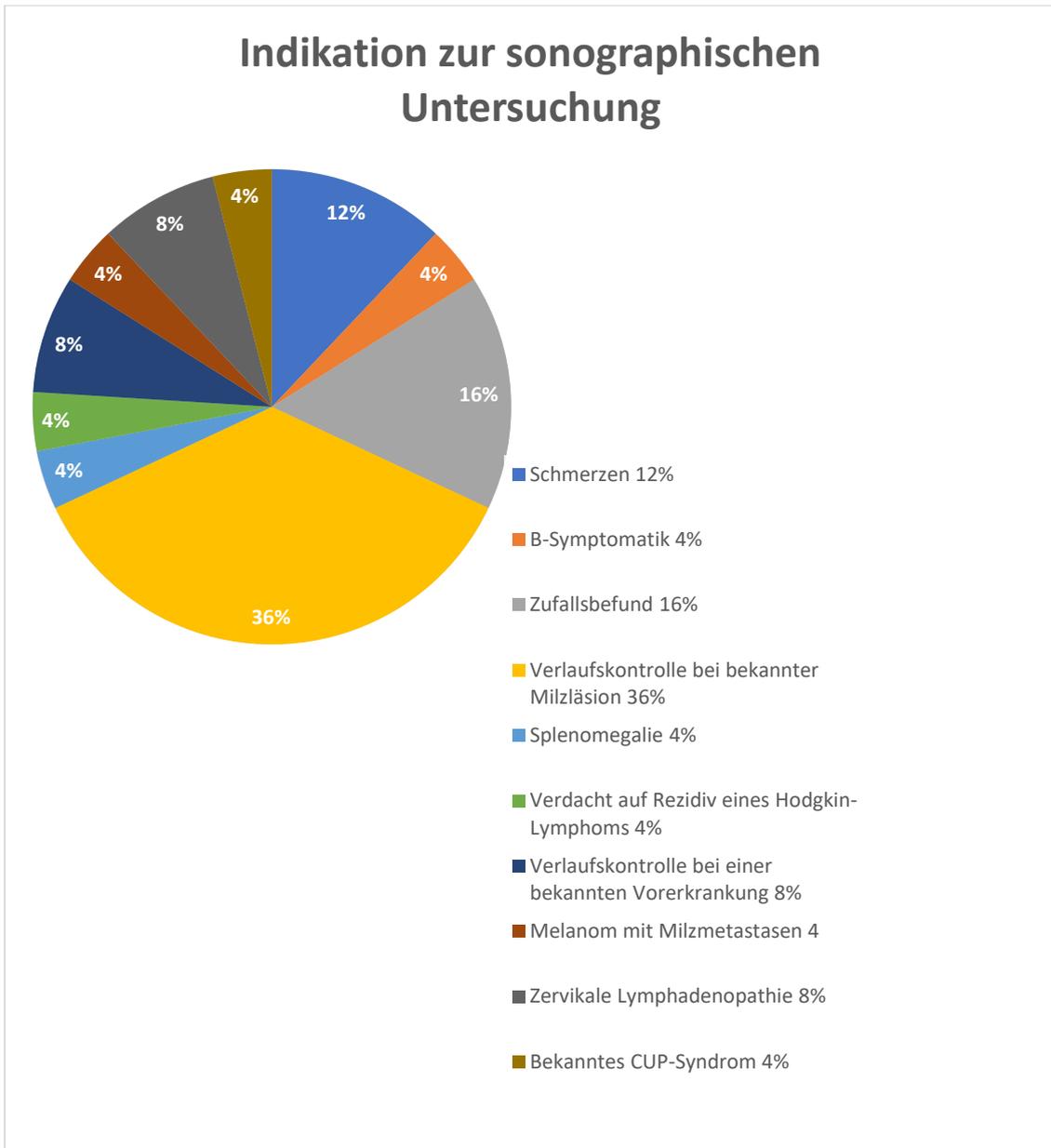


Abbildung 22: Die Indikation zur Abdomensonographie bei n=25 Studienpatienten mit fokalen Milzläsionen (FSL).

3.3.2 Lokalisation der Milzläsion

In der B-Bild-Sonographie waren 6 (24%) von n = 25 Milzläsionen im Bereich des unteren Randes der Milz lokalisiert, 6 (24%) von n = 25 Milzläsionen im Bereich des Milzhilus lokalisiert. Ebenfalls waren 6 (24%) von n = 25 unregelmäßig (diffus) in der Milz ausgebreitet. Am wenigsten waren 2 (8%) der Milzläsionen im Bereich des oberen Rand der Milz lokalisiert. (Abbildung 23).

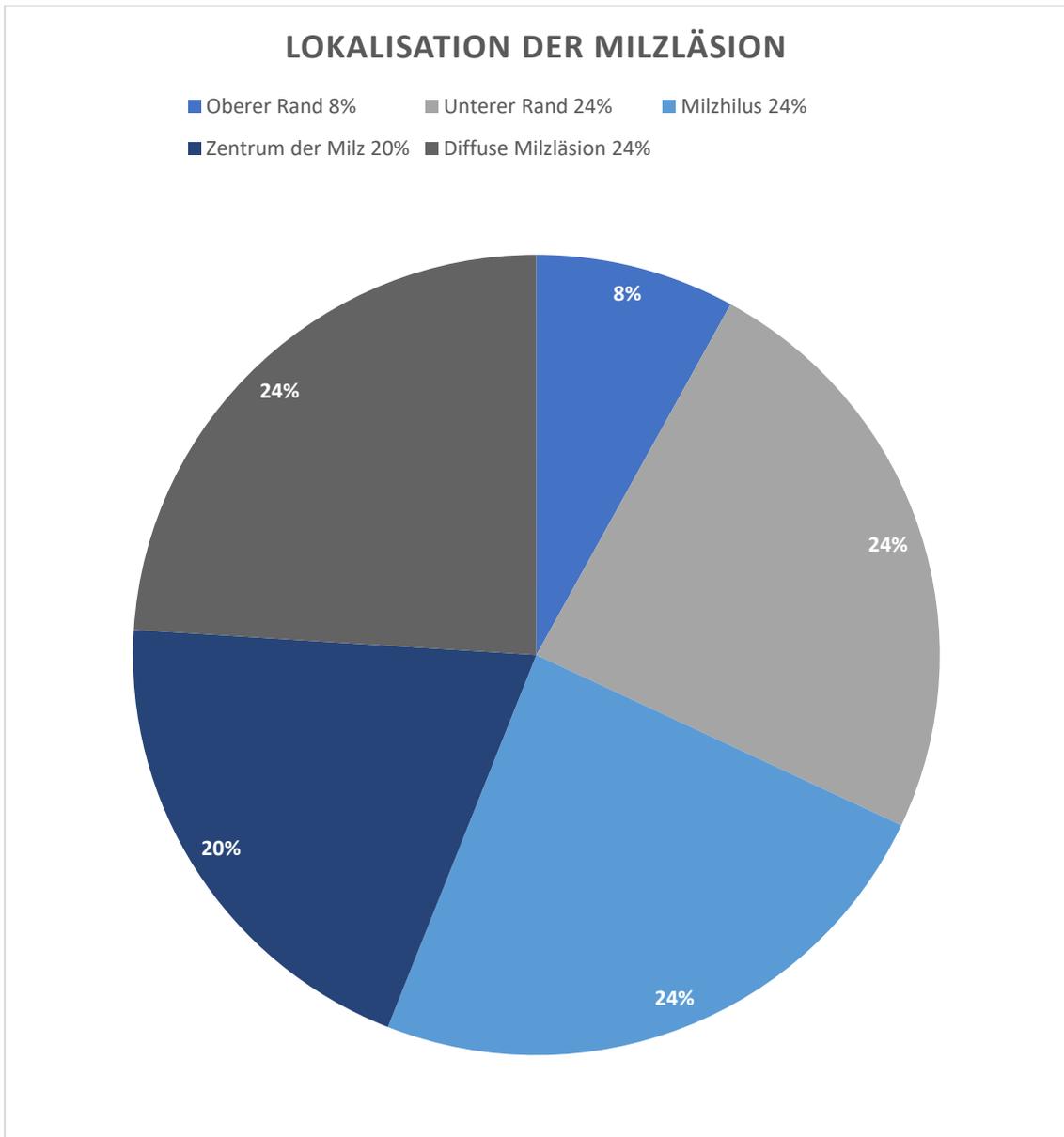


Abbildung 23: Lokalisation der Milzläsion bei n=25 Studienpatienten mit fokalen Milzläsionen (FSL).

3.3.3 Milzgröße

Eine Splenomegalie war bei n= 15 (60%) vorhanden. Die Milzgröße war normal bei n= 10 (40%) der Studienteilnehmer. (Abbildung 24). Es zeigten sich keine Unterschiede in der Milzgröße zwischen den Patienten mit malignen (mFSL) und benignen (bFSL) Milzläsionen ($P>0.05$).

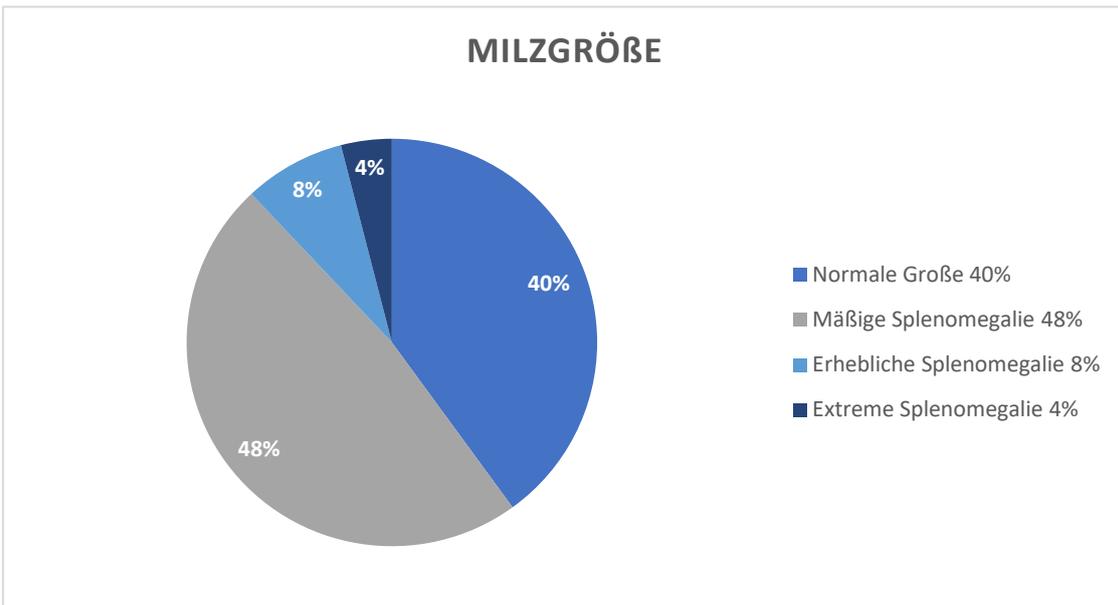


Abbildung 24: Milzgröße aller Studienteilnehmer (n=25).

3.3.4 Zahl der Läsionen

Die Läsionen wurden je nach Anzahl in zwei Gruppen eingeteilt. Die meisten Studienteilnehmer hatten eine einzelne Läsion mit n= 19 (76%). n= 6 (24%) der Studienteilnehmer hatten multiple Läsionen. (Abbildung 25).

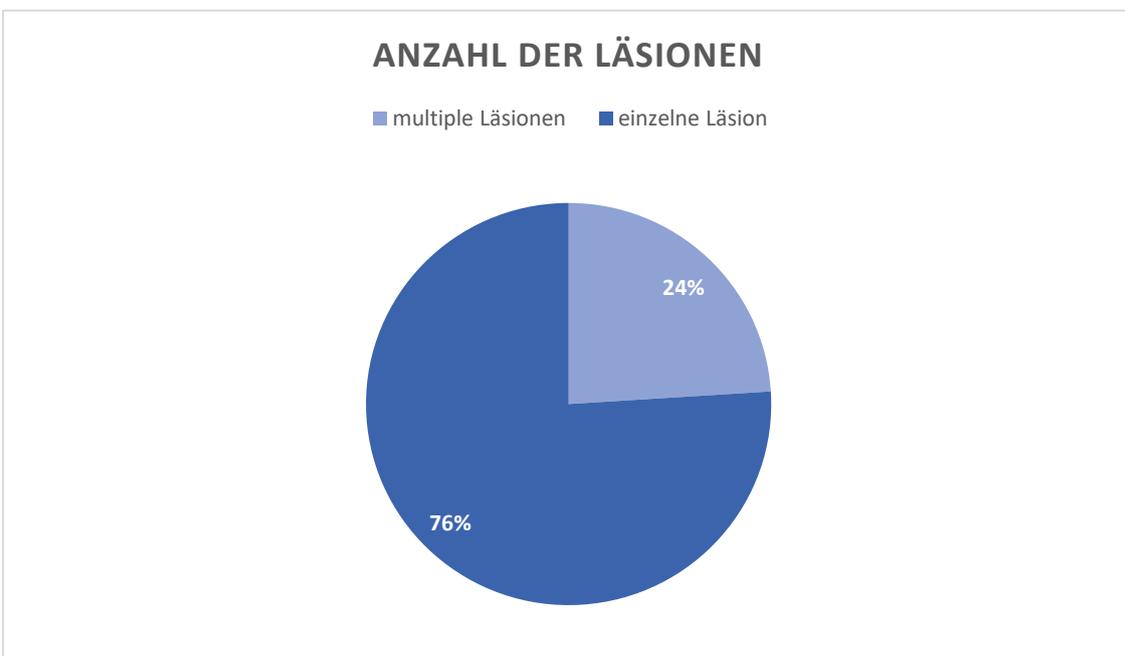


Abbildung 25: Verteilung der Läsionen je nach Anzahl der Läsionen aller Studienteilnehmer (n=25).

3.3.5 Größe der Läsion

Die Größe der fokalen Milzläsion (FSL) wurde je nach Längsdurchmesser bestimmt. Der längste Längsdurchmesser lag bei 14,04 cm, der kürzeste Längsdurchmesser lag bei 1,00 mit Mittelwert von (ca. 4,7 cm).

Die meisten Studienteilnehmer n=16 (64%) hatten einen Längsdurchmesser zwischen 1-5 cm. n= 2 (8%) hatten einen Längsdurchmesser > 10 cm. Bei den übrigen Studienteilnehmer n= 7 (28%) lag der Längsdurchmesser zwischen (5 – 10 cm). (Abbildung 26).

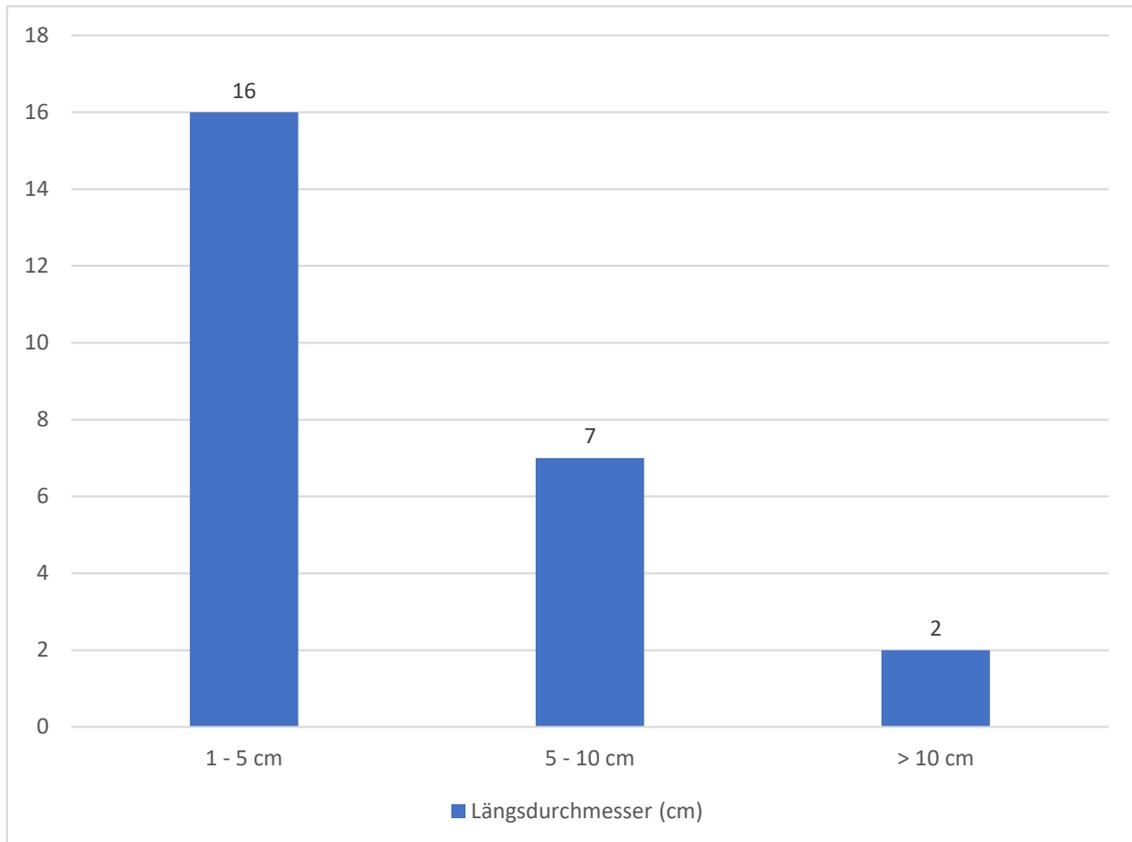


Abbildung 26: Größenverteilung der n = 25 fokalen Milzläsionen (FSL) nach deren Längsdurchmesser in Zentimeter.

Die mittlere Größe der fokalen malignen Milzläsionen (mFSL) lag bei (7,18 cm), wobei die mittlere Größe der fokalen benignen Milzläsionen (bFSL) bei (3,30 cm) lag.

3.3.6 Echogenität der Läsionen

In der B-Bild Sonographie zeigten sich die meisten Läsionen mit n=15 (60%) echoarm. An der zweiten Stelle kamen die echoreichen Läsionen mit n=7 (28%). Nur n=3 (12%) der Läsionen zeigten sich isoechogen.(Abbildung 27).

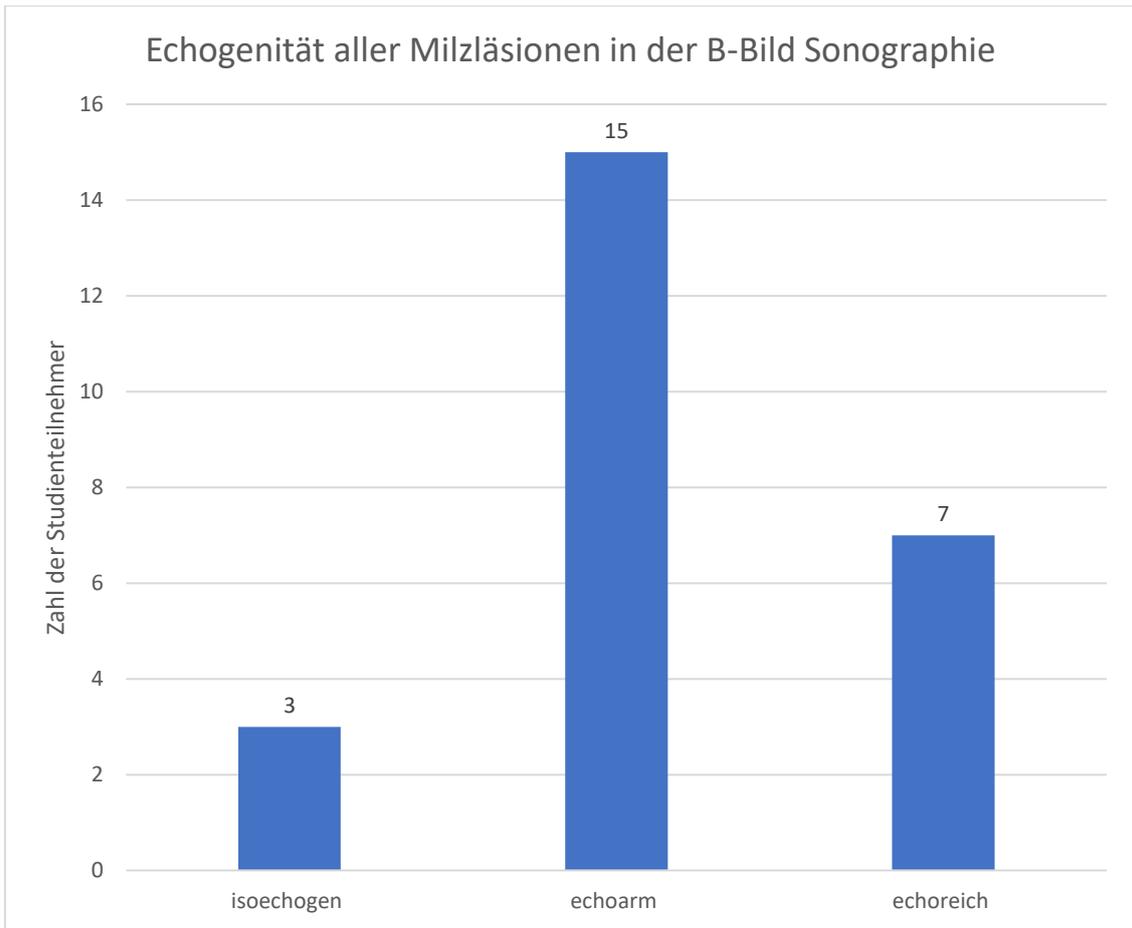


Abbildung 27: Echogenität bei n=25 Milzläsionen (FSL) in der B-Bild Sonographie.

Es wurden keine signifikanten Unterschiede in der Echogenität zwischen malignen (mFSL) und benignen (bFSL) Milzläsionen ($P > 0.05$).

3.4 Daten der kontrastunterstützten Sonographie (CEUS):

Bei allen Studienteilnehmer $n=25/25$ (100%) wurde eine kontrastunterstützte Sonographie (CEUS) durchgeführt. In der CEUS zeigte sich bei den die meisten Läsionen mit $n=13$ (52%) in der arteriellen Phase ein Isoenhancement. Bei $n=9$ (36%) zeigte sich ein Hypoenhancement und bei $n=3$ (12%) der Läsionen zeigte sich ein Hyperenhancement. (Abbildung 28).

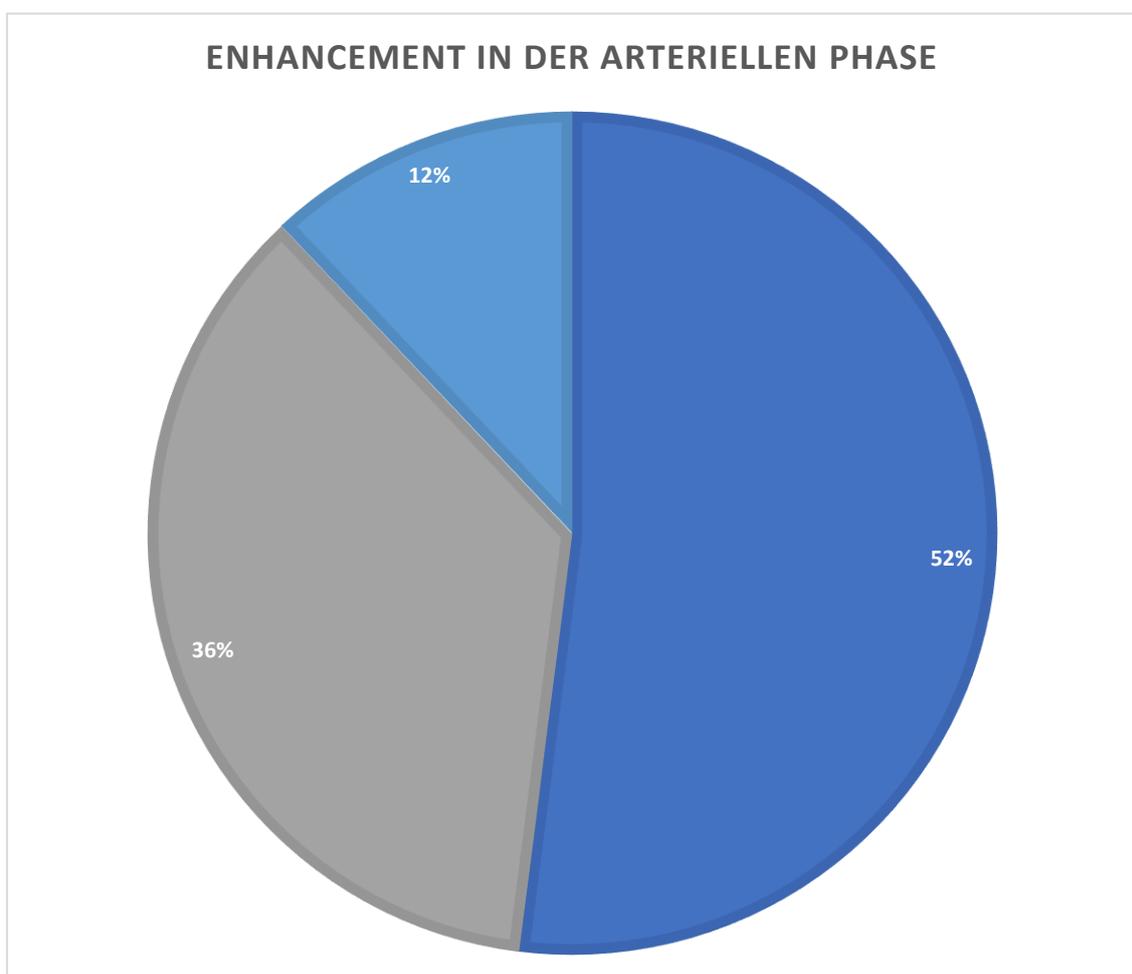


Abbildung 28: Enhancement in der arteriellen Phase bei $n = 25$ Milzläsionen (FSL) in der Kontrastmittel-Sonographie (CEUS).

Bei $n = 22$ (88 %) der Milzläsionen (FSL) wurde das Auswaschen des Kontrastmittels beobachtet. Bei $n = 3$ (12 %) der Milzläsionen (FSL) gab es kein Auswaschen. (Abbildung 29).

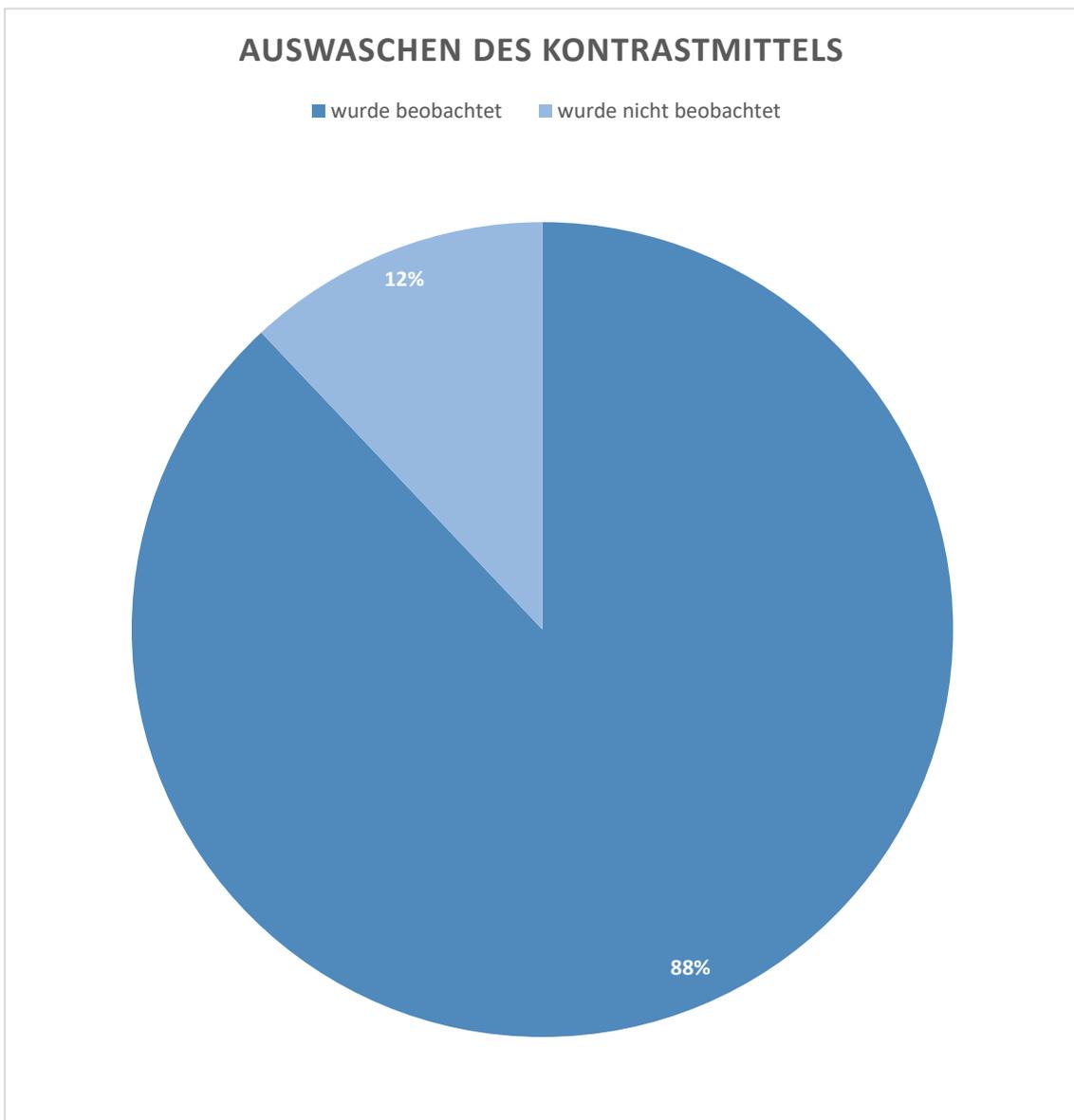


Abbildung 29: Verteilung aller Milzläsionen (FSL) n = 25 je nach Vorhandensein eines Auswaschens (washout) des Kontrastmittels in der Parenchymphase der CEUS.

In unserer Studie war eine Hypo- bis Isoenhancement in der arteriellen Phase bei n = 12/16 (75,0 %) der benignen fokalen Milzläsionen (bFSL) vorhanden. Dies war ähnlich wie bei malignen fokalen Milzläsionen (mFSL), bei welchen n = 8/9 (88,9 %) der malignen fokalen Milzläsionen (mFSL) ein Hypo- bis Isoenhancement zeigten (Abbildung 30 und 31). Obwohl das Auswaschen (washout) ein gemeinsames Merkmal aller n = 9/9 (100 %) malignen Milzläsionen (mFSL) war, war es auch in n = 13/16 (81,3 %) der benignen Milzläsionen (bFSL) vorhanden.

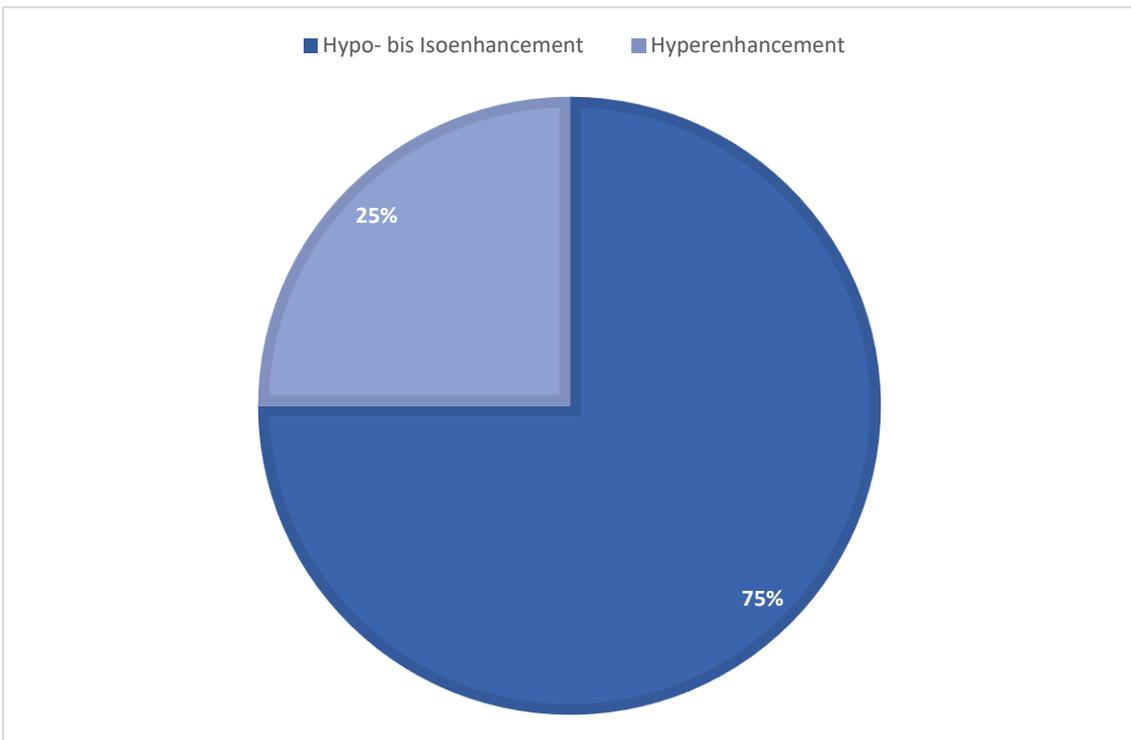


Abbildung 30: Arteriell Enhancement bei n = 16 benignen Milzläsionen (bFSL) in der Kontrastmittel-Sonographie (CEUS).

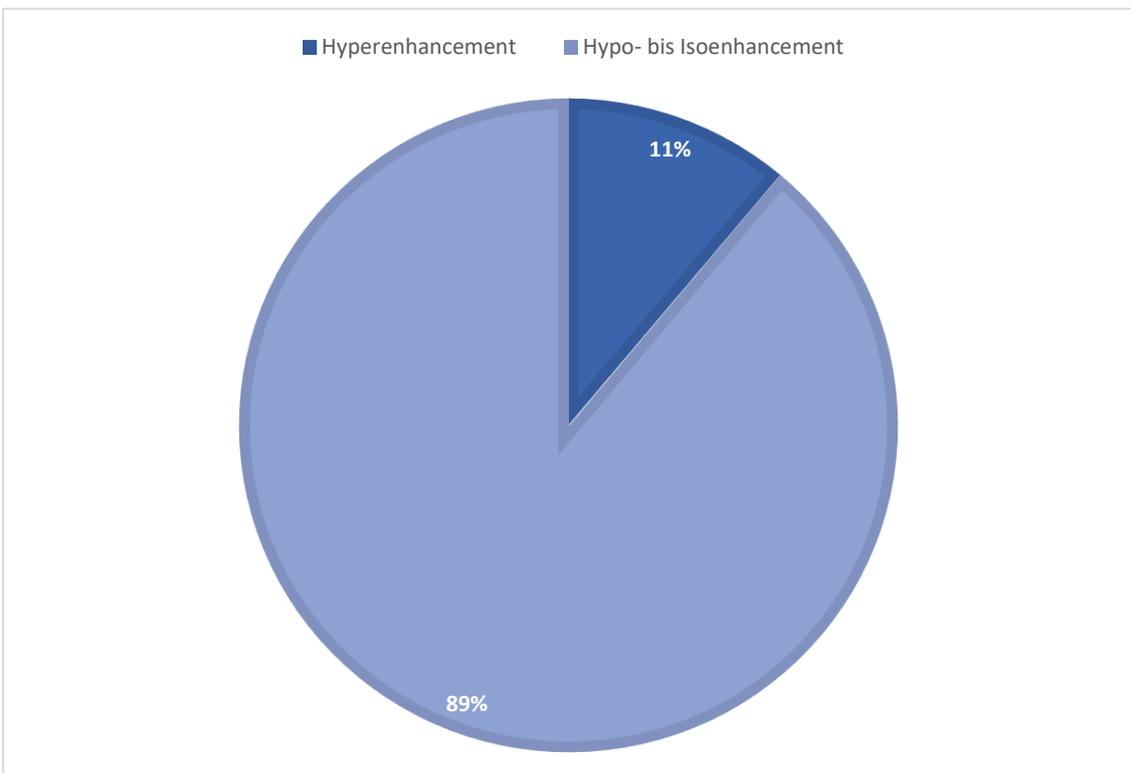


Abbildung 31: Arteriell Enhancement bei n = 9 malignen Milzläsionen (mFSL) in der Kontrastmittel-Sonographie (CEUS).

3.5 Daten der ARFI-Elastographie

Die mittlere ARFI-Geschwindigkeit (MAV) aller $n = 25$ Milzläsionen (FSL) lag bei 2,58 m/s mit einer minimalen ARFI-Geschwindigkeit (MAV) von 1,04 m/s und einer maximalen ARFI-Geschwindigkeit (MAV) von 3,87 m/s (Abbildung 32).

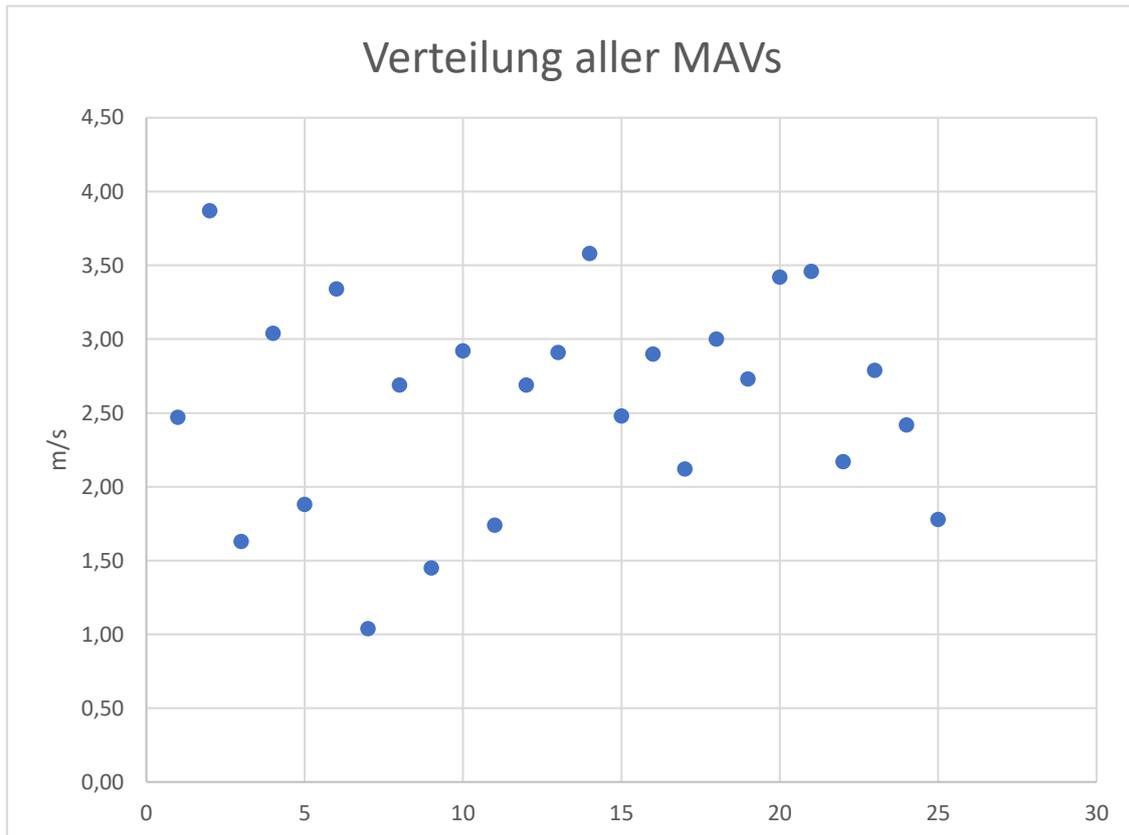


Abbildung 32: Verteilung aller $n = 25$ Milzläsionen (FSL) je nach mittlerer ARFI-Geschwindigkeit, MAV: mittlere ARFI-Geschwindigkeit

Es wurden keine signifikanten Unterschiede der mittleren ARFI-Geschwindigkeit zwischen malignen (mFSL) und benignen (bFSL) Milzläsionen gefunden ($P > 0.05$). Die mittlere ARFI-Geschwindigkeit (MAV) der benignen Milzläsionen (bFSL) $n = 16/25$ lag bei 2,70 m/s. Wobei die mittlere ARFI-Geschwindigkeit (MAV) der malignen Milzläsionen (mFSL) $n = 9/25$ bei 2,36 m/s lag (Abbildung 33).

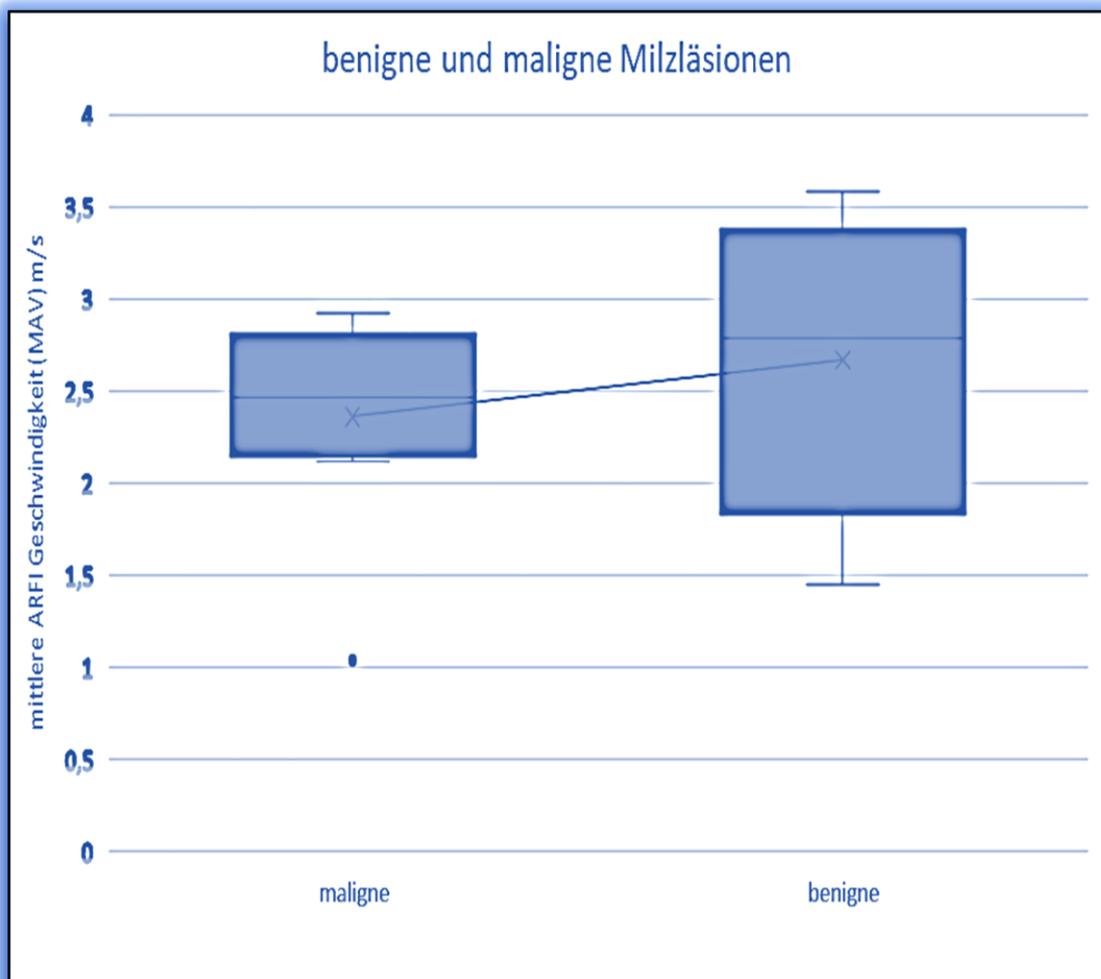


Abbildung 33: Unterschiede der mittleren ARFI-Geschwindigkeiten (n = 25) zwischen benignen bFSL (n = 16) und malignen mFSL (n = 9) Milzläsionen. ARFI: Acoustic Radiation Force Impulse.

Messtiefe:

Die durchschnittliche Messtiefe aller n = 25 (FSL) Milzläsionen lag bei 5,03 cm mit minimaler Messtiefe von 2,30 cm und maximaler Messtiefe von 8,00 cm (Abbildung 37). Ergänzend lag die durchschnittliche Messtiefe des Milzparenchyms aller n = 25 Studienteilnehmer bei 3,90 cm mit einer minimalen Messtiefe von 2,50 cm und einer maximalen Messtiefe von 8,00 cm (Abbildung 35).

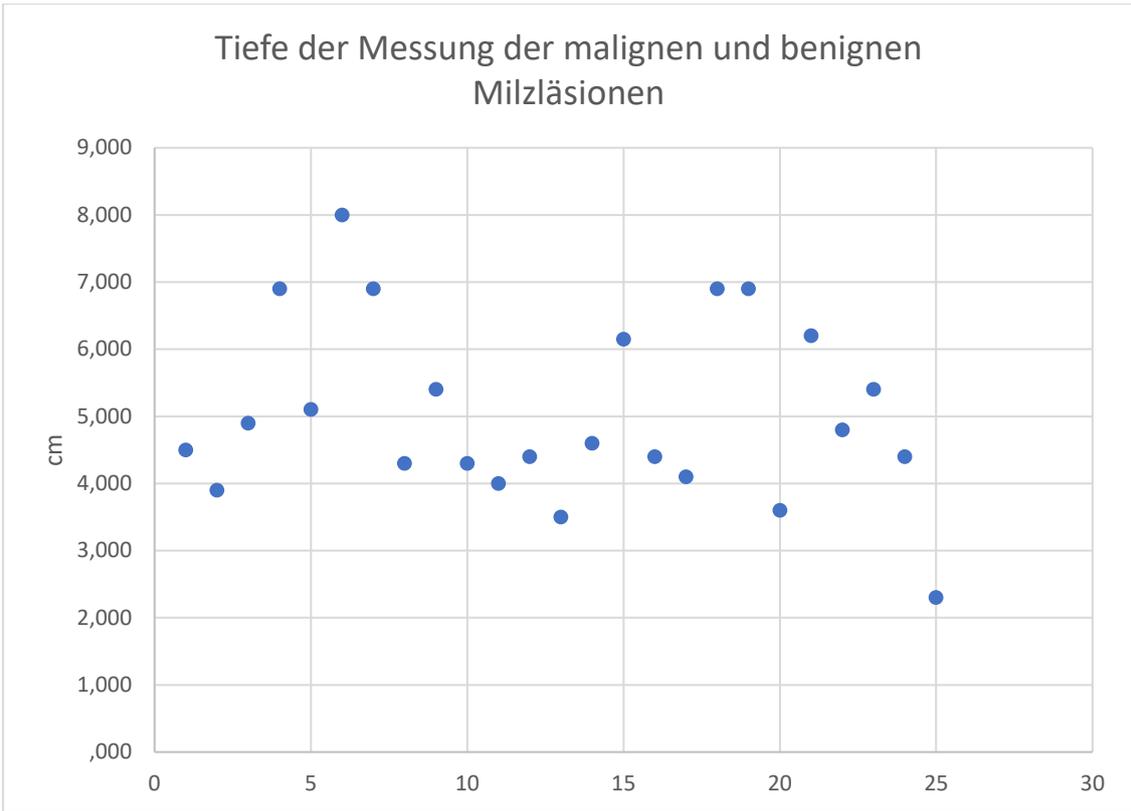


Abbildung 34: Übersicht über Messtiefe aller n = 25 Milzläsionen (FSL).

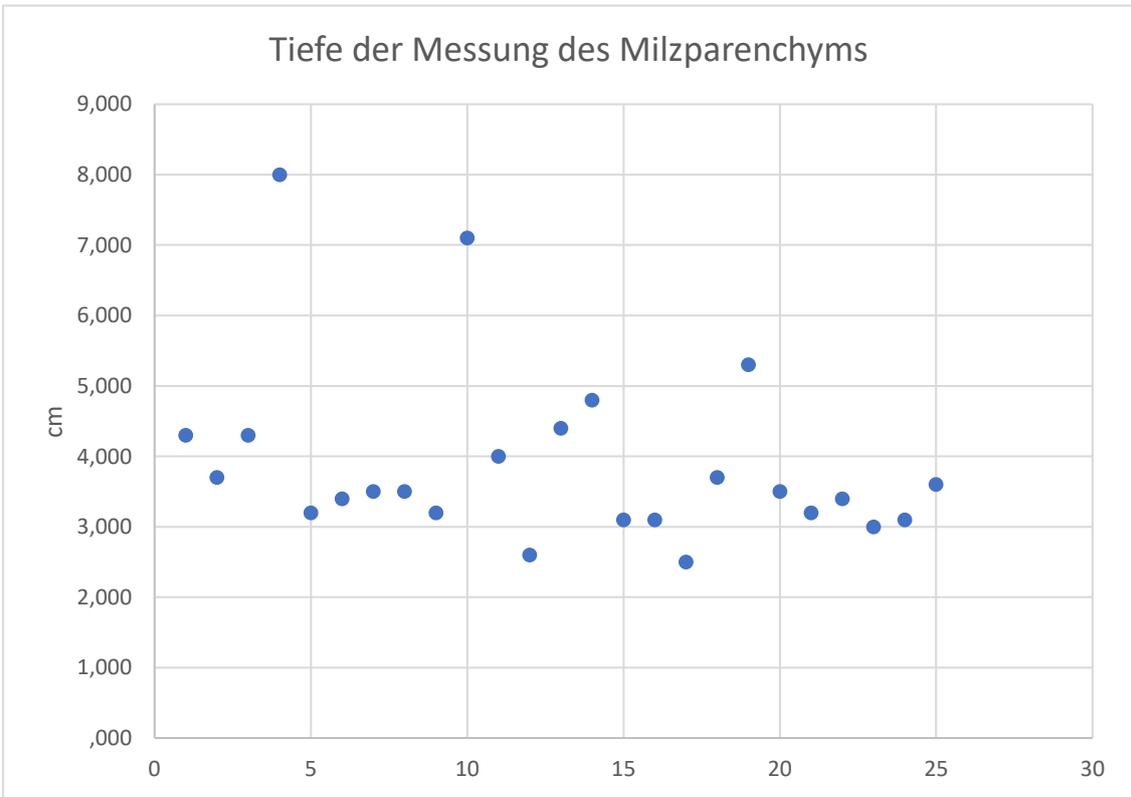


Abbildung 35: Übersicht über Messtiefe des Milzparenchyms aller n = 25 Studienteilnehmer.

Die mittlere ARFI-Geschwindigkeit (MAV) des normalen Milzparenchyms lag bei allen $n = 25$ Patienten bei 3,35 m/s mit einer minimalen ARFI-Geschwindigkeit (MAV) von 2,37 m/s und einer maximalen ARFI-Geschwindigkeit (MAV) von 4,32 m/s (Abbildung 36).

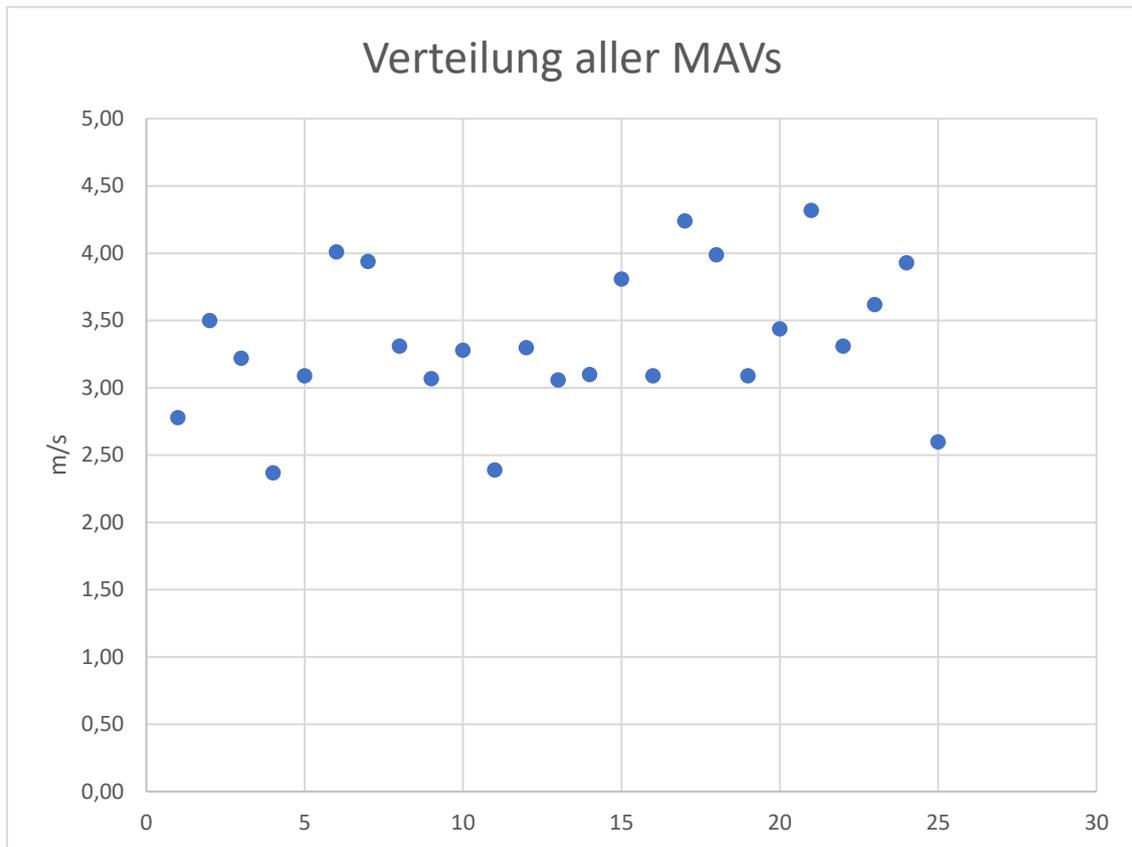


Abbildung 36: Verteilung aller $n = 25$ Patienten nach mittlerer ARFI-Geschwindigkeit des normalen Milzparenchyms, MAV: mittlere ARFI-Geschwindigkeit.

Es wurde festgestellt, dass die MAVs, sowohl der benignen Milzläsionen (bFSL) als auch der malignen Milzläsionen (mFSL), signifikant niedriger als die MAVs des normalen Parenchyms der Milz waren ($p < 0.001$). Der mittlere Quotient der mittleren ARFI-Geschwindigkeit (MAV) der Milzläsionen zum normalen Milzparenchym (MAV-L/MAV-P-Quotient) aller $n = 25$ Patienten betrug 0,78 m/s (Abbildung 37). Wobei der mittlere Quotient der mittleren ARFI-Geschwindigkeit (MAV) bei $n = 9$ Patienten mit malignen Milzläsionen (mFSL) zum normalen Milzparenchym (MAV-L/MAV-P-Quotient) 0,70 m/s betrug. Der mittlere Quotient der mittleren ARFI-Geschwindigkeit (MAV) bei $n = 16$ Patienten mit benignen Milzläsionen (bFSL) zum normalen Milzparenchym (MAV-L/MAV-P-Quotient) betrug 0,83 m/s.

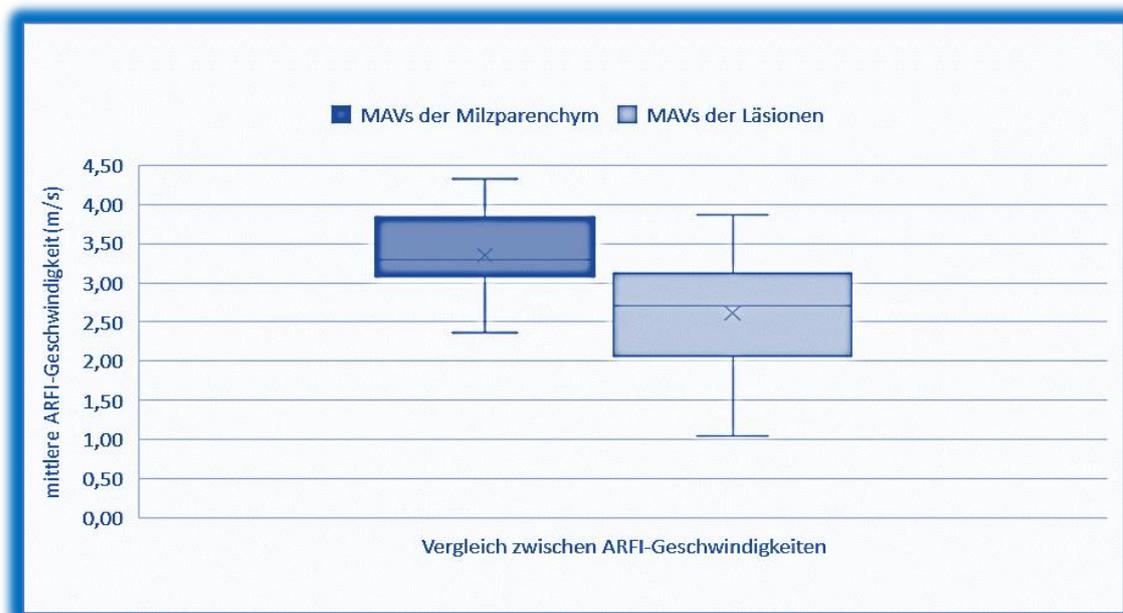


Abbildung 37: Vergleich der ARFI-Geschwindigkeiten (n = 25) zwischen Milzparenchym und Milzläsionen (FSL),
 ARFI: Acoustic Radiation Force Impulse, MAV: mittlere ARFI-Geschwindigkeit

Eine Zusammenfassung der elastographischen Ergebnisse bei n = 25 Studienteilnehmern ist in Tabelle 9 und Tabelle 10 dargestellt.

Gruppe	Anzahl der Läsionen (n)	ARFI Geschwindigkeit (m/s) der Milzläsionen			Durchschnittliche Messtiefe (cm) ± SD
		Mittelwert ± SD	Minimum	Maximum	
Alle (L)	25	2.58 ± 0.72	1.04	3.87	5.03 ± 1.35
Benigne (L) bFSL	16	2.70 ± 0.78	1.45	3.87	4.96 ± 1.48
Maligne (L) mFSL	9	2.36 ± 0.57	1.04	2.92	5.10 ± 1.15

Tabelle 9: Daten der ARFI- Elastographie aller n = 25 Milzläsionen mit Vergleich der Werte zwischen benignen (bFSL) und malignen (mFSL) Milzläsionen.

L: Milzläsionen

Gruppe	Anzahl der Studienteilnehmer (n)	ARFI Geschwindigkeit (m/s) des Milzparenchym			Durchschnittliche Messtiefe (cm) \pm SD
		Mittelwert \pm SD	Minimum	Maximum	
Alle (P)	25	3.35 \pm 0.53	2.37	4.32	3.90 \pm 1.28
Benigne (P)	16	3.27 \pm 0.55	2.37	4.32	3.88 \pm 1.23
Maligne (P)	9	3.50 \pm 0.50	2.78	4.24	3.93 \pm 1.44

Tabelle 10: Daten der ARFI-Elastographie des Milzparenchyms aller Studienteilnehmer mit Vergleich der Werte zwischen Patienten mit benignen (bFSL) und malignen (mFSL) Milzläsionen.

P: Milzparenchym.

3.5.1 Fallbeispiele Teil B

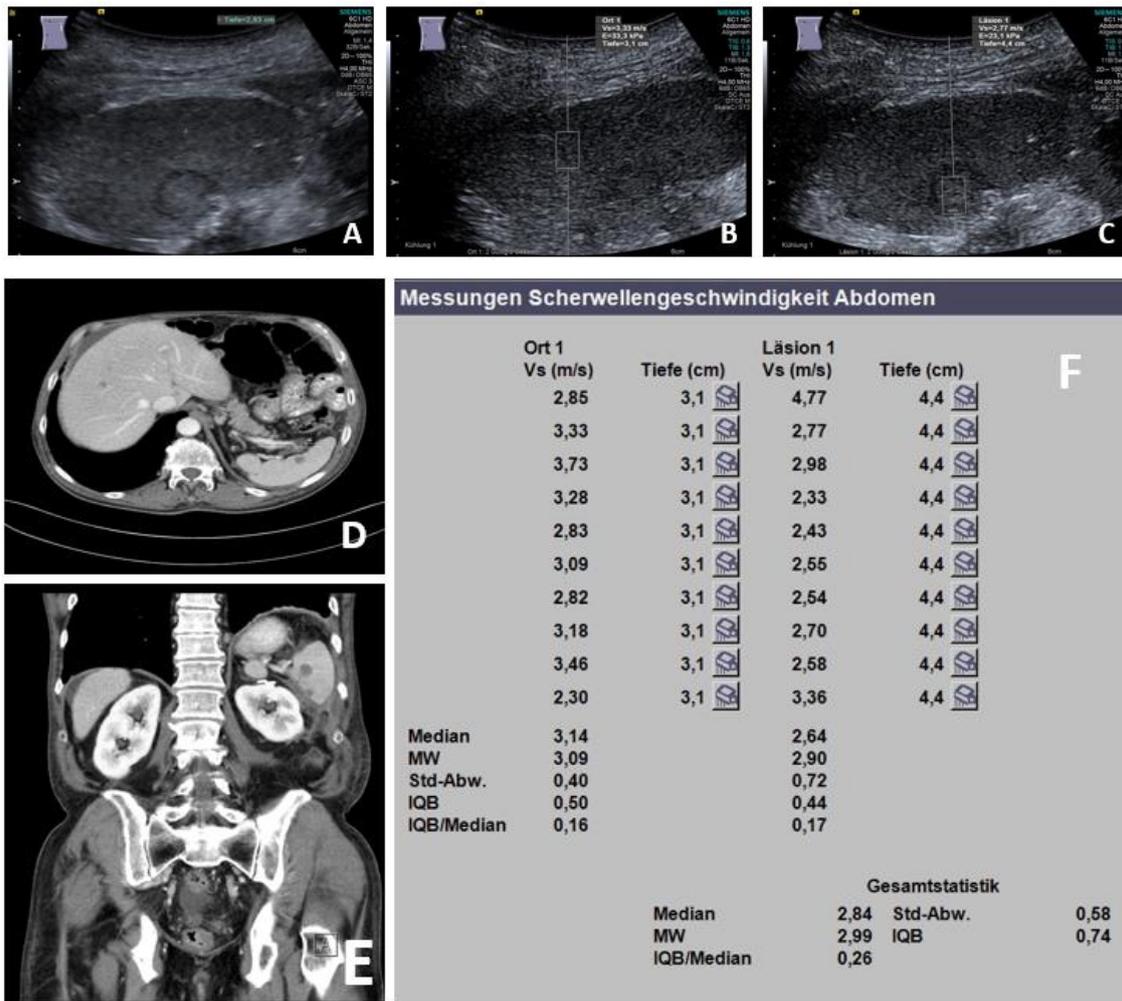


Abbildung 38: (Fall 4) Maligne fokale Milzläsion (mFSL) bei einem 67-jährigen Patienten, A) Abdomensonographie mit einer isogenen Milzläsion, B) sonographisches Elastographiebild, das eine ARFI-Messung von 3,33 m/s innerhalb des Milzparenchyms zeigt, C) sonographisches Elastographiebild, das eine ARFI-Messung von 2,77 m/s innerhalb der Läsion zeigt, D) der endgültige ARFI-Bericht des Milzparenchyms (Ort 1) zeigt eine mittlere ARFI-Geschwindigkeit (MW) von 3,09 m/s und eine mittlere ARFI-Geschwindigkeit (MW) der Läsion (Läsion 1) von 2,90 m/s.

Die finale Diagnose war eine Metastase bei malignem epitheloidem Hämangioendotheliom (Abb. Görg,C. Ultraschallzentrum, Marburg). CT-Bilder mit freundlicher Genehmigung Prof. Mahnken, Radiologie, UK-Marburg).

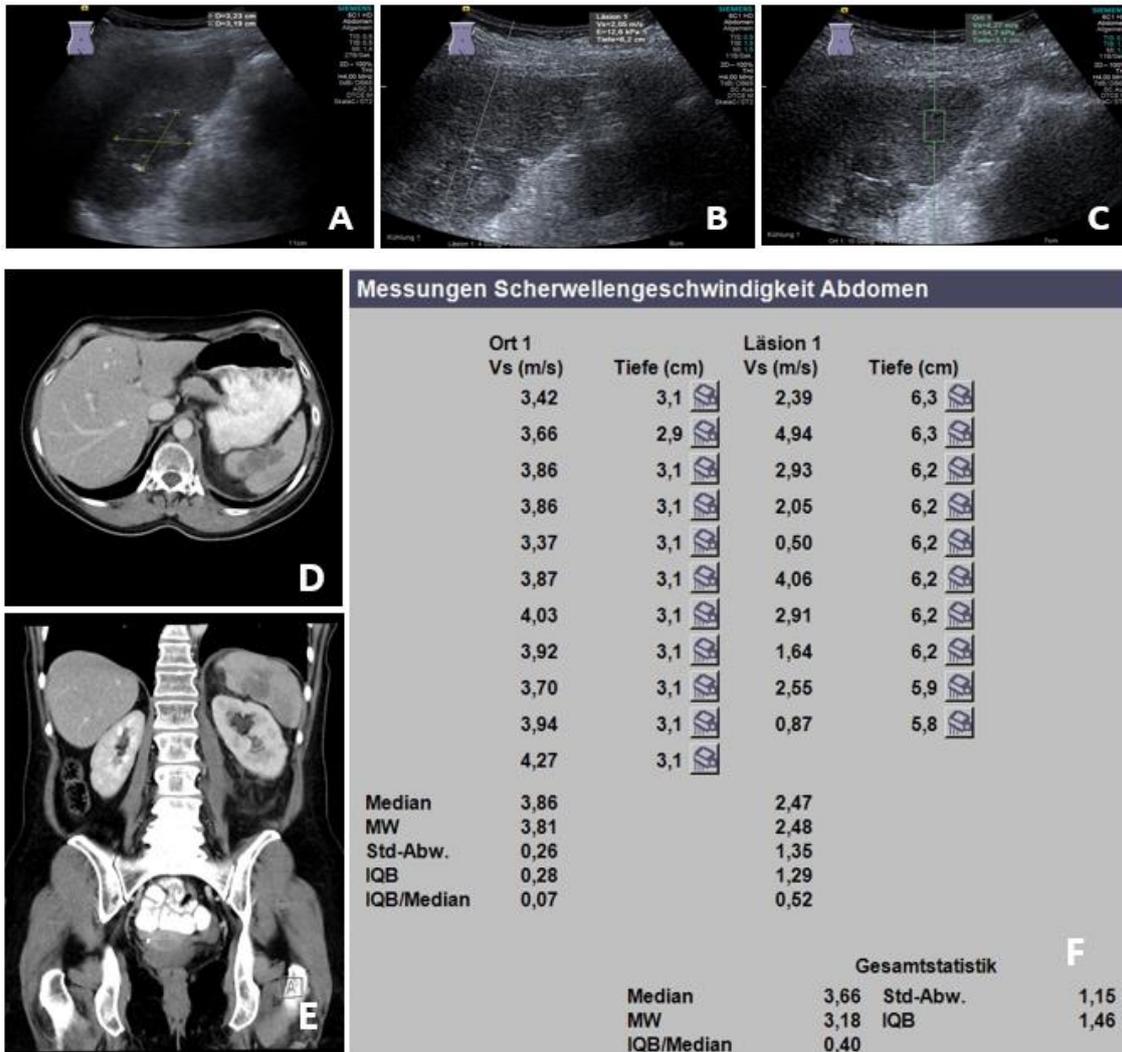


Abbildung 39: (Fall 5) Maligne fokale Milzläsion (mFSL) bei einer 57-jährigen Patientin mit Bauchschmerzen, A) Abdomensonographie mit einer echoarmen Milzläsion (3,23 x 3,19 cm), B) Elastographiebild, welches eine ARFI-Messung von 2,05 m/s innerhalb der Läsion zeigt, C) Elastographiebild, welches eine ARFI-Messung von 4,27 m/s innerhalb des Milzparenchyms zeigt, D) und E) CT derselben FSL, F) der endgültige ARFI-Bericht des Milzparenchyms (Ort 1) zeigt eine mittlere ARFI-Geschwindigkeit (MW) von 3,81 m/s und eine mittlere ARFI-Geschwindigkeit (MW) von 2,48 m/s der Läsion (Läsion 1). Die finale Diagnose war DLBCL. (Abb. Görg,C. Ultraschallzentrum, Marburg). CT-Bilder mit freundlicher Genehmigung Prof. Mahnken, Radiologie, UK-Marburg).

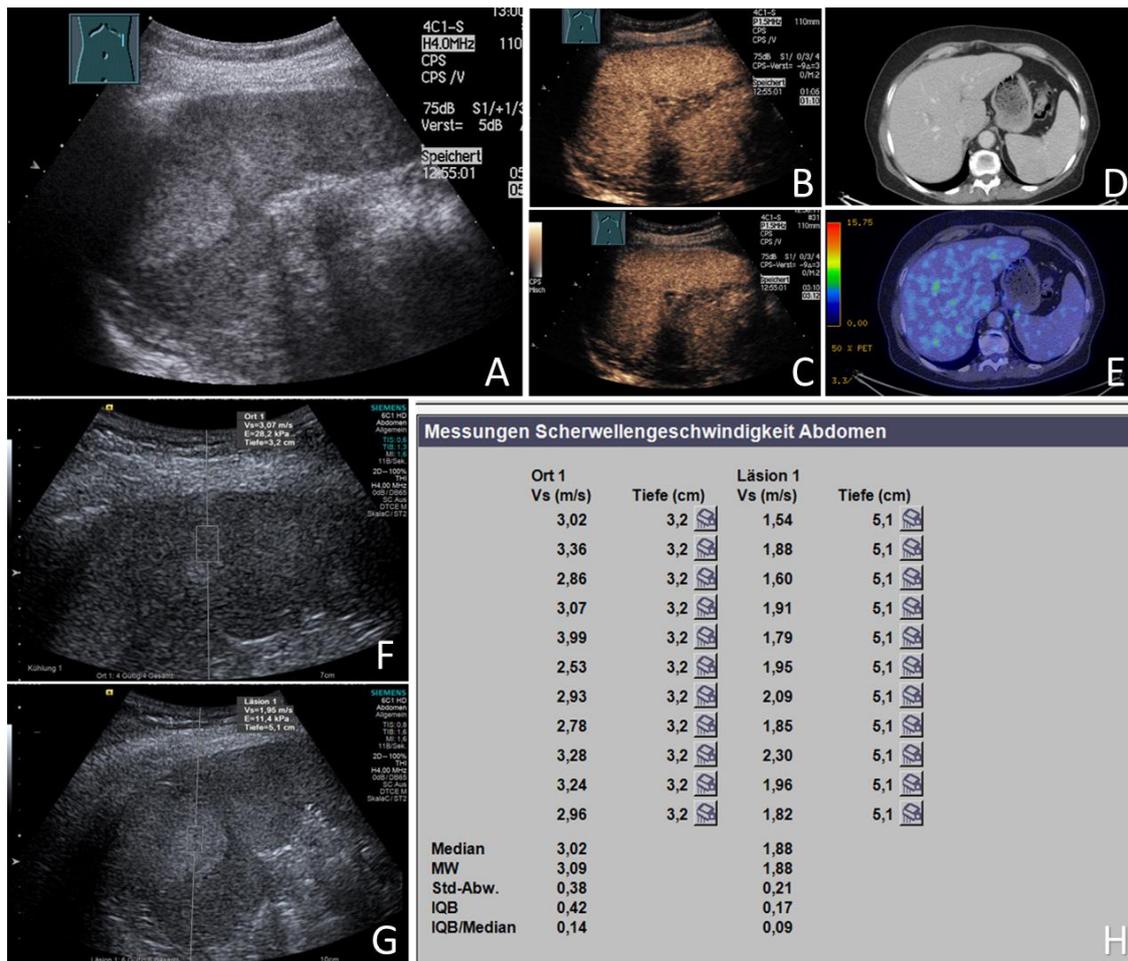


Abbildung 40: (Fall 6) Benigne fokale Milzläsion (bFSL). 69-jährige asymptomatische Patientin mit Zufallsbefund einer FSL, A) Abdomensonographie mit einer großen echo-genen Masse in der Mitte der Milz, B) In der CEUS zeigte sich die FSL in der arteriellen Phasen isoechogen mit C) leichter Auswaschung (washout) in der späten Phase, D) CT derselben FSL, E) in der PET-CT zeigte sich keine Tracer-Ansammlung innerhalb der Läsion, F) Elastographiebild, welches eine ARFI-Messung von 3,07 m/s innerhalb des Milzparenchyms zeigt, G) Elastographiebild, welches eine ARFI-Messung von 3,07 m/s innerhalb der Läsion zeigt, H) der endgültige ARFI-Bericht des Milzparenchyms (Ort 1) zeigt eine mittlere ARFI-Geschwindigkeit (MW) von 3,09 m/s und der Läsion (Läsion 1) von 1,88 m/s. Die finale Diagnose war eine gutartige vaskuläre Läsion (Hämangiom) und die Läsion blieb bei der Nachuntersuchung nach vier Monaten konstant. (Abb. Görg,C. Ultraschallzentrum, Marburg). CT-Bilder mit freundlicher Genehmigung Prof. Mahnken, Radiologie, UK-Marburg). PET-CT (mit freundlicher Genehmigung Prof. Luster, Nukleomedizin, UK-Marburg)

4. Diskussion

Die Milz gilt als das "vergessene Organ des Abdomens (34). Dies liegt unter anderem daran, dass fokale Läsionen in der Milz selten auftreten. Die Häufigkeit der fokalen Milzläsionen (FSL) in einem universitären internistischen Ultraschallzentrum lag bei 0,0027% (99). Grundsätzlich spielt zur Dignitätsbeurteilung von fokalen Milzläsionen der klinische Hintergrund eine herausragende Rolle. So muss zwischen Milzherden welche im Rahmen eines Tumorstaging auftreten und Milzherden welche als Zufallsbefund detektiert werden unterschieden werden. Letztere bezeichnet man als Inzidentalome, sie sind in den allermeisten Fällen gutartig. In einer Studie wurden zwischen den Jahren 2002 und 2019 im Ultraschalllabor des Universitätsklinikums Marburg zufällig gefundene fokale Milzläsionen dokumentiert. Insgesamt wurden $n = 128$ Läsionen in die Studie eingeschlossen und retrospektiv ausgewertet. Insgesamt wurden 9 Milzinzidentalome (7%) als maligne und 119 (93%) als benigne gewertet (78). Der alleinige Stellenwert der Bildgebung zur Dignitätsbeurteilung ist schlecht.

Es gibt jedoch keine charakteristischen bildgebenden Merkmale (Ultraschall, CEUS, CT oder MRT) zur Dignitätsbeurteilung von fokalen Milzläsionen (FSL). Die Merkmale von benignen und malignen Milzläsionen (mFSL) überschneiden sich häufig (75,99). So ist zur definitiven Diagnosesicherung die Histologie notwendig. Allerdings ist die Komplikationsrate einer Milzbiopsie mit 4,2% relativ hoch und liegt um 10 Prozent höher als die Komplikationsrate bei einer Leberpunktion (65). Deswegen werden initial mehrere bildgebende Maßnahmen sowie klinische und sonographische Verlaufskontrollen durchgeführt, bevor die Indikation für eine Milzbiopsie gestellt wird (77,94). In einer Studie mit 114 Splenektomien mit präoperativer CT war das Fehlen einer Splenomegalie mit einem höheren Risiko verbunden, dass die Läsion maligne ist (47). Die oben erwähnte Studie umfasste jedoch nur Splenektomie-Patienten, bei denen mehr als 50 % der fokalen Milzläsionen (FSL) bösartig waren.

Auch in der hier vorliegenden Studie wurden B-Bild US und CEUS Muster zur Dignitätsbeurteilung herangezogen. Dabei waren 16/25 (64 %) der FSL benigne und 9/25 (36 %) maligne. Die mittlere Größe der malignen fokalen Milzläsionen (mFSL) war in der B-Bild Sonographie größer als die mittlere Größe der benignen fokalen Milzläsionen (bFSL) ($7,18 \pm 3,95$ vs. $3,30 \pm 1,59$ cm). Es zeigten sich jedoch keine Unterschiede in der Milzgröße zwischen Patienten mit malignen (mFSL) und benignen (bFSL) Milzläsionen ($P > 0.05$). Es wurden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in der Echogenität im B-Bild zwischen malignen (mFSL) und benignen (bFSL) Milzläsionen gefunden ($P > 0.05$).

Es ist bekannt, dass die B-Bild-Sonographie nicht zwischen benignen (bFSL) und malignen (mFSL) fokalen Milzläsionen unterscheiden kann (99).

In unserer Studie war in der CEUS eine Hypo- bis Isoenhancement in der arteriellen Phase bei $n = 12/16$ (75,0 %) der benignen fokalen Milzläsionen (bFSL) vorhanden. Bei malignen fokalen Milzläsionen (mFSL) zeigte sich bei $n = 8/9$ (88,9 %) der (mFSL) ein arterielles Hypo- bis Isoenhancement. Obwohl das Auswaschen (Wash-out) ein gemeinsames Merkmal aller $n = 9/9$ (100 %) malignen Milzläsionen (mFSL) war, wurde es auch in $n = 13/16$ (81,3 %) der benignen Milzläsionen (bFSL) beobachtet. Somit scheint es, dass das Enhancement-Muster der fokalen Milzläsionen (FSL) bei CEUS in der arteriellen und der späten Phase keine eindeutige Aussage über die Dignität der Läsion liefern können (99).

Aufgrund der geringen diagnostischen Treffsicherheit zur Dignitätsbeurteilung von fokalen Milzläsionen durch jegliche Bildgebung, stellt die Elastographie eine neue und zusätzliche Untersuchungsmethode dar.

In der vorliegenden Arbeit wurden 25 Patienten mit fokalen Milzläsion mittels B-Bild Ultraschall, CEUS zusätzlich mit Elastographie untersucht.

Elastographie-basierte bildgebende Verfahren werden in der letzten Zeit zunehmend zur nichtinvasiven Beurteilung der Gewebe genutzt. Die Elastographie ist eine neue Bildgebungstechnik zur Beurteilung der Gewebesteifigkeit bzw. -elastizität verschiedener Organe (82). Das Grundprinzip der Elastographie ist auf den unterschiedlichen mechanischen Eigenschaften gesunder und pathologischer Strukturen basiert (68). Die Elastizität des Weichgewebes verändert sich bei verschiedenen Pathologien. Mittels der Elastographie können qualitative und quantitative Informationen ermittelt werden, die bei der Beurteilung von verschiedenen Gewebestrukturen hilfreich sein können (82). So konnte in Studien nachgewiesen werden, dass die Elastizität der erste Parameter ist, der sich bei pathologisch umgeformten Geweben verändert (67). Zu den Haupttechniken der Elastographie gehören die transiente Elastographie (TE), die Punkt-Scherwellen-Elastographie (pSWE) und die zweidimensionale Scherwellen-Elastographie (2D-SWE) (28).

Sowohl die pSWE als auch 2D-SWE haben eine ausgezeichnete Leistung bei der Beurteilung von Leberfibrose (24,71,51). Die Elastographie wird aktuell zur Beurteilung von Läsionen in verschiedenen Organen verwendet, z. B. in der Schilddrüse, den Nieren, der

Milz, der Brust sowie den Lymphknoten (96). Mittels Elastographie konnte zwischen malignen und benignen Läsionen in anderen Organen unterschieden werden (61,62). Die ARFI-Elastographie kann bei Aszites und Adipositas durchgeführt werden (1). Die Milz-Elastographie wird bei Patienten mit Lebererkrankungen zur Einschätzung von klinisch relevanter portaler Hypertonie und Ösophagusvarizen anhand der Milzsteifigkeit durchgeführt (96). Darüber hinaus gibt es einige neuere Hinweise zur Verwendung der Elastographie zur Vorhersage der Ätiologie der Splenomegalie (102,7). Es existieren jedoch keine Studien zur Verwendung der Elastographie zur Beurteilung der fokalen Milzläsionen im menschlichen Körper. Es gibt eine Studie zum Stellenwert der Elastographie zur Dignitätseinschätzung von Milzknötchen bei Hunden. Hierbei schien eine Unterscheidung zwischen benignen und malignen Milzläsionen sowie normalem Milzgewebe mittels Elastographie nicht möglich zu sein (20).

In unserer Studie untersuchten wir die Leistung der pSWE mit ARFI als neue Ultraschallbasierte diagnostische Methode zur Beurteilung verschiedener Milzläsionen (FSL).

Die mittlere ARFI-Geschwindigkeit (MAV) aller $n = 25$ Milzläsionen (FSL) lag bei $2,58 \pm 0,72$ m/s mit einer minimalen ARFI-Geschwindigkeit (MAV) von 1,04 m/s und einer maximalen ARFI-Geschwindigkeit (MAV) von $3,87 \pm 0,53$ m/s, $p < 0.001$. Die mittlere ARFI-Geschwindigkeit (MAV) der benignen Milzläsionen (bFSL) $n = 16/25$ lag bei $2,70 \pm 0,78$ m/s. Wobei die mittlere ARFI-Geschwindigkeit (MAV) der malignen Milzläsionen (mFSL) $n = 9/25$ bei $2,36 \pm 0,57$ m/s lag. Es wurden keine signifikanten Unterschiede der mittleren ARFI-Geschwindigkeit zwischen malignen und benignen Milzläsionen gefunden ($P > 0.05$).

Ergänzend lag die mittlere ARFI-Geschwindigkeit (MAV) des normalen Milzparenchyms bei allen $n = 25$ Patienten bei $3,35 \pm 0,53$ m/s mit einer minimalen ARFI-Geschwindigkeit (MAV) von 2,37 m/s und einer maximalen ARFI-Geschwindigkeit (MAV) von 4,32 m/s. Es zeigte sich, dass die MAVs, sowohl der benignen Milzläsionen (bFSL) als auch der malignen Milzläsionen (mFSL), bei $n = 25$ Patienten ($2,58 \pm 0,72$ m/s) signifikant niedriger als die MAVs des normalen Parenchyms der Milz waren ($3,35 \pm 0,53$ m/s). Es wurden auch keine Unterschiede zwischen MAVs des normalen Milzparenchyms bei Patientin mit malignen (mFSL) und benignen (bFSL) fokalen Milzläsionen beobachtet ($3,50 \pm 0,50$ m/s vs $3,27 \pm 0,55$ m/s). Der mittlere Quotient der mittleren ARFI-Geschwindigkeit (MAV) der Milzläsionen (FSL) zum normalen Milzparenchym (MAV-L/MAV-P-Quotient) aller $n = 25$ Patienten betrug $0,78 \pm 0,23$ m/s. Ebenso unterschied sich das MAV-L/-P-Verhältnis nicht zwischen malignen (mFSL) und benignen (bFSL) Milzläsionen ($0,70 \pm 0,23$

m/s vs. $0,83 \pm 0,22$ m/s). Eine Zusammenfassung der elastographischen Ergebnissen bei $n = 25$ Studienteilnehmenden ist in Tabelle 4 und Tabelle 5 dargestellt.

Dies steht im Gegensatz zu neoplastischen Läsionen anderer Organe, wo die Steifigkeit maligner Läsionen oft höher als die von benignen Läsionen (bFSL) und dem umgebenden Parenchym (96, 1, 2, 3) ist. Es ist unklar, warum im Fall der Milz in der aktuellen Studie die Steifigkeit von fokalen Milzläsionen (FSL) geringer ist als die von normalem Milzparenchym. Tabelle 11 zeigt einen Vergleich der MAVs in verschiedenen Organen (gesundes Parenchym, benigne und maligne fokale Läsionen) im Vergleich zu dieser Studie (54, 87, 42, 70, 91, 33, 103, 30, 69, 59, 40, 50).

Organ	MAV \pm SD in m/s			
	Parenchym eines gesunden Organs	Parenchym eines Organes bei Patienten mit Fokaler Läsion	Benigne fokale Läsion	Maligne fokale Läsion
Leber	1.08 ± 0.15 [54,87]	1.35 ± 0.71 [42]	1.51 ± 0.69 [70]	2.31 ± 1.05 [70]
Schild-drüse	2.07 ± 0.44 [91]	$2.05 \pm 0.43^*$ [33]	2.01 ± 0.49 [33]	3.94 ± 1.39 [33]
Pan-kreas	1.22 ± 0.36 [103]	1.53 ± 0.45 [30]	3.10 ± 0.40 [69]	3.70 ± 1.00 [69]
Niere	2.21 ± 0.58 [59]	2.28 ± 0.74 [40]	2.19 ± 0.63 [40]	2.99 ± 0.63 [40]
Milz	2.46 ± 0.35 [50]	3.35 ± 0.53 (Aktuelle Studie)	2.70 ± 0.78 (Aktuelle Studie)	2.36 ± 0.57 (Aktuelle Studie)

Tabelle 11: Vergleich der MAVs in verschiedenen Organen (gesundes Parenchym benigne und maligne fokale Läsionen) im Vergleich zu dieser Studie.

MAV: mittlere ARFI-Geschwindigkeit, SD: Standard Deviation (Standardabweichung).

Es ist auch unklar, warum maligne und benigne Milzläsionen (bFSL) ähnliche Steifigkeitswerte aufwiesen. Aufgrund der Seltenheit von Milzpathologien gibt es nur wenige Daten zur histopathologischen Struktur solcher Läsionen und ihrer extrazellulären Matrix im Vergleich zu soliden neoplastischen Läsionen in anderen Organen (20).

Zu erwähnen ist, dass der Grad der normalen Milzsteifigkeit bei gesunden Freiwilligen zwischen den Studien variiert (18,41). In Tabelle 11 ist gezeigt, dass die Steifigkeit der Milz grundsätzlich höher ist als Steifigkeit der Leber und das Pankreas, aber ähnlich hoch wie die Steifigkeit der Niere und der Schilddrüse (Tabelle 11).

Das unterschiedliche Ausmass an sinusoidaler Stauung und perisinusoidaler Fibrose kann bei einigen Patienten für die erhöhte Steifigkeit des normalen Milzparenchyms verantwortlich sein (56). Beispielsweise wurde die Milzsteifigkeit bei Patienten mit Splenomegalie aufgrund von portaler Hypertension im Bereich von 3,27–3,85 m/s angegeben (102, 7).

Es ist unklar, ob das Vorhandensein von bFSL (z. B. vaskuläre Tumore oder entzündliche Läsionen mit hohem Blutfluss) oder stark vaskularisierte FSL zu einer sinusoidalen Stauung und damit zu einer erhöhten Milzsteifigkeit des Parenchyms distal von FSL beitragen kann.

Ob die phagozytotische Aktivität der Milz in solchen Läsionen oder die Zusammensetzung der extrazellulären Tumormatrix für die geringere Steifigkeit der FSL verantwortlich sind, bleibt eine rein theoretische Erklärung (63). Histopathologische Studien zur geometrischen Anordnung der FSL und des umgebenden Milzparenchyms sind erforderlich, um diese Theorien zu untersuchen.

5. Limitationen

Diese Studie besitzt einige Einschränkungen:

1. Reproduzierbarkeit: Da keine vorherigen Studien durchgeführt wurden, konnte die Konsistenz zwischen verschiedenen Beobachtern bei der Durchführung der ARFI-Elastographieuntersuchung zur Bewertung fokaler Milzläsionen nicht beurteilt werden. Jedoch zeigten verschiedene Studien eine gute Reproduzierbarkeit der ARFI-Elastographie in verschiedenen Körperorganen (18,41).

2. Die histologische Bestätigung der fokalen Milzläsionen (FSL) war nicht bei allen Patienten verfügbar, die Diagnose wurde jedoch durch Verlaufskontrollen und mithilfe Schnittbildgebung und CEUS gemäß den klinischen Leitlinien gestützt (99).

3. Obwohl sie als Maß für die Zuverlässigkeit von ARFI-Messungen in anderen Organen verwendet werden, ist die Verwendung des IQR und des IQR/Median-Verhältnisses als Maß für die Zuverlässigkeit in der Milz nicht validiert. Außerdem war es nicht möglich bei allen Patienten einen IQR-Wert $< 60\%$ und ein IQR/Median-Verhältnis $< 30\%$ zu erreichen. Um die Validität der ARFI-Studien sicherzustellen, wurden für jede Untersuchung zehn Messungen mit einer Erfolgsquote von $> 60\%$ durchgeführt (56).

4. Kleiner Stichprobenumfang: unter Berücksichtigung der allgemeinen Seltenheit von fokalen Milzläsionen (FSL). Aufgrund der relativ geringen Anzahl von Probanden ($n = 25$) sind weitere prospektive Studien mit höheren Fallzahlen erforderlich, um diese Ergebnisse zu validieren.

5. Aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Studie sind prospektive Studien erforderlich, um unsere Ergebnisse zu validieren.

6. Schlussfolgerungen

Fokale Milzläsionen sind selten, erfordern jedoch eine sorgfältige Beurteilung und Verlaufskontrollen. In dieser Studie konnten wir die Durchführbarkeit der ARFI-Elastographie bei der Bewertung der Steifigkeit solcher Läsionen in Bezug auf normales Milzparenchym demonstrieren. Obwohl die Steifigkeit der Läsionen unabhängig von der Ätiologie der fokalen Milzläsionen (FSL) signifikant geringer als die des normalen Milzparenchyms war, erscheint die Unterscheidung zwischen benignen (bFSL) und malignen (mFSL) fokalen Milzläsionen mit Hilfe dieser elastographischen Methode nicht möglich. Diese Befunde tragen zum Mysterium des Milzorgans bei und bedürfen weitere große prospektive elastographische und histopathologische Studien zur Validierung.

7. Abstrakt

Objektiv:

Fokale Milzläsionen (FSL) sind selten und Studien zu ihren elastographischen Eigenschaften fehlen. Das Ziel dieser Studie war es, die Durchführbarkeit und diagnostische Leistungsfähigkeit der ARFI-Elastographie zur Evaluierung verschiedener benigner und maligner fokaler Milzläsionen (FSL) zu untersuchen.

Methoden:

Dies war eine Beobachtungsstudie mit einer retrospektiven Analyse von $n = 25$ Patienten mit bekannten oder neuen fokalen Milzläsionen (FSL), die sich zwischen Oktober 2021 und Juni 2022 in unserer Universitätsklinik einem abdominalen B-Mode-Ultraschall und standardisierten ARFI-Untersuchungen unterzogen hatten. Die Einschlusskriterien waren: i) $FSL \geq 1$ cm, ii) 10 gültige ARFI-Messungen der FSL und des normal erscheinenden Milzparenchyms als In-vivo-Referenz und iii) Bestätigung der Diagnose durch histologische Untersuchung oder bildgebende Nachsorge. Bei allen Patienten wurde ein kontrastverstärkter Ultraschall (CEUS) der Milz durchgeführt. Eine histologische Sicherung der FSL war bei $n = 12/25$ (48 %) der Studienteilnehmer vorhanden. Bei den restlichen Studienteilnehmern $n = 13/25$ (52 %) erfolgte die diagnostische Sicherung mittels sonographischer Verlaufskontrollen mit einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von 24.8 ± 31.0 Monaten. Die mittlere ARFI-Geschwindigkeit (MAV) der Läsion (MAVL), des Milzparenchyms (MAVP) und das Verhältnis zwischen MAVL und MAVP (MAVL/P) wurden berechnet und verglichen.

Ergebnisse:

Von den 25 FSL waren 9 (36 %) maligne (mFSL), 16 (64 %) waren benigne (bFSL). Der MAVL aller 25 FSL ($2,58 \pm 0,72$ m/s) war niedriger als der MAVP ($3,35 \pm 0,53$ m/s), $p < 0,001$. Das mittlere MAVL/P-Verhältnis aller 25 Patienten betrug $0,78 \pm 0,23$ m/s. Es wurden keine Unterschiede der MAVL zwischen mFSL ($2,36 \pm 0,57$ m/s) und bFSL ($2,70 \pm 0,78$ m/s) gefunden. Es gab auch keine Unterschiede zwischen dem MAVP bei Patienten mit mFSL ($3,50 \pm 0,50$ m/s) im Vergleich zu dem bei Patienten mit bFSL ($3,27 \pm 0,55$ m/s). Ebenso unterschied sich das MAV-L/P-Verhältnis nicht zwischen den mFSL- ($0,70 \pm 0,23$ m/s) und den bFSL- ($0,83 \pm 0,22$ m/s) Gruppen.

Schlussfolgerung:

Die ARFI-Elastographie ist zur Beurteilung der Steifigkeit der FSL geeignet. Die Steifigkeit der Läsionen war geringer als die Steifigkeit des normalen Milzparenchyms, unabhängig von der FSL-Ätiologie. Eine Differenzierung zwischen benigner und maligner FSL erscheint mit Hilfe dieser elastographischen Methode jedoch nicht möglich. Größere prospektive Studien sind erforderlich, um diese Ergebnisse und ihre tatsächliche statistische Signifikanz zu validieren.

Schlüsselwörter:

ARFI-Elastographie, Milzläsionen, Milztumoren, Milz.

Abstract (englische Version)

Purpose:

Focal splenic lesions (FSL) are rare and studies on their elastographic characteristics are lacking. The aim of this study was to evaluate the feasibility and diagnostic performance of acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography in different benign and malignant FSL.

Methods:

This was an observational study with a retrospective analysis of 25 patients with known or new FSL, who underwent abdominal B-mode ultrasound (US) and standardized ARFI examinations between October 2021 and June 2022 at our university hospital. The inclusion criteria were: i) FSL ≥ 1 cm; ii) 10 valid ARFI measurements of the FSL and of the normal appearing splenic parenchyma as an in vivo reference; and iii) Confirmation of the diagnosis by histological examination or imaging follow up. All patients underwent a contrast enhanced Ultrasound (CEUS) of the spleen. Histological confirmation of the FSL was available in 7/25 (28%) of all FSL, in 13/25 (72%) FSL the diagnosis was based on CEUS appearance plus cross-sectional imaging and/or sonographic FU with a mean duration of follow-up of 24.8 ± 31.0 months. The mean ARFI velocity (MAV) of the lesion (MAVL), the splenic parenchyma (MAVP), and the ratio of the MAVL to MAVP (MAVL/P) were calculated and compared.

Results:

Of the 25 FSL; 9 (36%) were malignant (mFSL) and 16 (64%) were benign (bFSL). The MAVL of all 25 FSL (2.58 ± 0.72 m/s) was lower than the MAVP (3.35 ± 0.53 m/s), $p < 0.001$. The mean MAVL/P ratio of all 25 patients was 0.78 ± 0.23 m/s. No differences of MAVL were found between mFSL (2.36 ± 0.57 m/s) and bFSL (2.70 ± 0.78 m/s). There were also no differences between MAVP in patients with mFSL (3.50 ± 0.50 m/s) as compared to that in patients with bFSL (3.27 ± 0.55 m/s). Likewise, the MAV L/P ratio did not differ between the mFSL (0.70 ± 0.23 m/s) and the bFSL (0.83 ± 0.22 m/s) groups.

Conclusion:

ARFI elastography is feasible in evaluating the stiffness of FSL. Lesions' stiffness was lower than that of the normal splenic parenchyma regardless of FSL etiology. However, differentiation between benign and malignant FSL with the help of this elastographic method appears not possible. Larger prospective studies are needed to validate these findings and their actual statistical significance.

Keywords: ARFI elastography, splenic lesions, splenic tumors, spleen.

8. Literaturverzeichnis

(1) Alhyari A, Görg C, Dietrich CF, Kawohl S, Safai Zadeh E. Diagnostische Leistung der Punktscherwellen-Elastographie (pSWE) unter Verwendung der ARFI-Technologie (Acoustic Radiation Force Impulse) in mesenterialen Massen: Eine Machbarkeitsstudie. *Diagnostik (Basel)*. 2022 Feb 18;12(2):523. doi: 10.3390/diagnostics12020523. PMID: 35204612; PMCID: PMC8870845.

(2) Alhyari A, Görg C, Dietrich CF, Trenker C, Ludwig M, Safai Zadeh E. Diagnostische Leistung der Punktscherwellen-Elastographie unter Verwendung der akustischen Strahlungskraftimpulstechnologie bei peripheren Lungenkonsolidierungen: Eine Machbarkeitsstudie. *Ultrasound Med Biol*. 2022 Mai;48(5):778-785. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2021.12.015. Epub 2022. Februar 9 PMID: 35151527.

(3) Alhyari A, Görg C, Dietrich CF, Trenker C, Strauch L, Safai Zadeh E. ARFI-Elastographie des Omentums: Machbarkeit und diagnostische Leistungsfähigkeit bei der Unterscheidung von gutartigen und malignen omentalen Raumforderungen. *BMJ Offenes Gastroenterol*. Mai 2022;9(1):e000901. doi: 10.1136/bmjgast-2022-000901. PMID: 35523459; PMCID: PMC9083433.

(4) Al-Shaikh SA, Mubarak AM, Harb ZF. Milzlymphangiom bei einem Erwachsenen. *Saudi Med J*. 2017 Nov;38(11):1148-1152. doi: 10.15537/smj.2017.11.20625. PMID: 29114705; PMCID: PMC5767620.

(5) Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, Cantisani V, Correas JM, D'Onofrio M, Drakonaki EE, Fink M, Friedrich-Rust M, Gilja OH, Havre RF, Jenssen C, Klauser AS, Ohlinger R, Saftoiu A, Schaefer F, Sporea I, Piscaglia F. EFSUMB-Leitlinien und Empfehlungen zur klinischen Anwendung der Ultraschall-Elastographie. Teil 1: Grundlagen und Technik. *Ultraschall Med*. 2013 Apr;34(2):169-84. doi: 10.1055/s-0033-1335205. Epub 2013. April 4 PMID: 23558397.

(6) Barr RG. Echtzeit-Ultraschallelastizität der Brust: erste klinische Ergebnisse. *Ultraschall Q*. 2010 Jun;26(2):61-6. doi: 10.1097/RUQ.0b013e3181dc7ce4. PMID: 20498561.

(7) Batur A, Alagoz S, Durmaz F, Baran AI, Ekinci O. Messung der Milzsteifigkeit mittels Scherwellen-Elastographie zur Vorhersage der Splenomegalie-Ätiologie. *Ultraschall Q.* 2019 Jun;35(2):153-156. doi: 10.1097/RUQ.0000000000000403. PMID: 30601437.

(8) Bhatia K, Sahdev A, Reznek RH. Lymphom der Milz. *Semin Ultraschall CT MR.* 2007 Feb;28(1):12-20. doi: 10.1053/j.sult.2006.10.010. PMID: 17366704.

(9) Bolze A. De l'asplénie congénitale isolée au ribosome** [Verbindung der isolierten kongenitalen Asplenie mit dem Ribosom]. *Biol Aujourd'hui.* 2014;208(4):289-98. Französisch. doi: 10.1051/jbio/2015001. Epub 2015. April 3 PMID: 25840456.

(10) Bota S, Sporea I, Sirli R, Popescu A, Dănilă M, Sendroiu M. Wert der akustischen Strahlungskraftimpuls-Elastographie für die Beurteilung des Aszites-Syndroms. *Welt J Radiol.* 2011 Aug 28;3(8):205-9. doi: 10.4329/wjr.v3.i8.205. PMID: 22022639; PMCID: PMC3198265.

(11) Braun, Günther, Schwerk. *Ultraschalldiagnostik, Lehrbuch und Atlas.* 58. Ergänzungslieferung. Mai 2013. ecomed Medizin, Hüthig Jehle Rehm GmbH, Heidelberg, München, Landsberg, Frechen, Hamburg.

(12) Börner N, Blank W, Bönhof J, Frank K, Fröhlich E, Gerken G, Herzog P, Weiss H. Echoreiche Milzprozesse--Häufigkeit und Differentialdiagnose. *Ultraschall Med.* 1990 Jun;11(3):112-8. Deutsch. doi: 10.1055/s-2007-1011542. PMID: 2200109.

(13) Catheline S, Thomas JL, Wu F, Fink MA. Beugungsfeld eines Niederfrequenzvibrators in Weichgeweben mittels transienter Elastographie. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Frequenzsteuerung.* 1999;46(4):1013-9. doi: 10.1109/58.775668. PMID: 18238506.

(14) Deng R, Chang W, Wu X, Chen J, Tao K, Zhang P. Primäres Milzangiosarkom mit Fieber und Anämie: ein Fallbericht und Literaturübersicht. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015 Nov 1;8(11):14040-4. PMID: 26823717; PMCID: PMC4713503.

(15) Dennhardt N, Görg C, Neubauer A. Häufigkeit, Dignität und Differenzialdiagnose echoreicher Milzveränderungen: Eine sonographische Verlaufsstudie. *Ultraschall Med.* 2000 Aug;21(4):151-9. Deutsch. doi: 10.1055/s-2000-6925. PMID: 11008313.

(16) Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, Cosgrove D, Ferraioli G, Friedrich-Rust M, Gilja OH, Goertz RS, Karlas T, de Knegt R, de Ledinghen V, Piscaglia F, Procopet B, Saftoiu A, Sidhu PS, Sporea I, Thiele M. EFSUMB-Leitlinien und Empfehlungen zur klinischen Anwendung der Leber-Ultraschall-Elastographie, Update 2017 (Langfassung). *Ultraschall Med.* 2017 Aug;38(4): e48. Englisch. doi: 10.1055/a-0641-0076. Epub 2018. September 3 Erratum für: *Ultraschall Med.* 2017 Aug;38(4):e16-e47. PMID: 30176678.

(17) D'Onofrio M, Crosara S, De Robertis R, Canestrini S, Demozzi E, Gallotti A, Pozzi Mucelli R. Akustischer Strahlungskraftimpuls der Leber. *Welt J Gastroenterol.* 2013 Aug 14;19(30):4841-9. doi: 10.3748/wjg. v19.i30.4841. PMID: 23946588; PMCID: PMC3740413.

(18) Ekinci O, Ozgokce M, Turko E, Merter M. Messung der Milzsteifigkeit unter Verwendung der Scherwellen-Elastographie als Prädiktor für die Progression zur sekundären Myelofibrose. *Ultraschall Q.* 2021 Jun 1;37(2):149-154. doi: 10.1097/RUQ.0000000000000486. PMID: 34057915.

(19) Eriksson S, Borsini H, Öberg CF, Brange H, Mijovic Z, Stureson C. Perioperative Leber- und Milz-Elastographie bei Patienten ohne chronische Lebererkrankung. *World J Gastrointest Surg.* 2018 Feb 27;10(2):21-27. doi: 10.4240/wjgs.v10.i2.21. PMID: 29492187; PMCID: PMC5827034.

(20) Erle D, Bass D, Spörri M, Kircher P, Ohlerth S. Hilft die Echtzeit-Elastographie bei der Unterscheidung von Milzknötchen bei Hunden? *Schweiz Arch Tierheilkd.* 2013 Sep;155(9):491-6. doi: 10.1024/0036-7281/a000498. PMID: 23985091.

(21) Folz SJ, Johnson CD, Swensen SJ. Abdominale Manifestationen der Sarkoidose in CT-Untersuchungen. *J Comput Assist Tomogr.* 1995 Jul-Aug;19(4):573-9. doi: 10.1097/00004728-199507000-00013. PMID: 7622687.

(22) Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S, Sotoudeh F, Richter S, Bojunga J, Herrmann E, Poynard T, Dietrich CF, Vermehren J, Zeuzem S, Sarrazin C. Leberfibrose bei viraler Hepatitis: nichtinvasive Beurteilung mit akustischer Strahlungskraftimpulsbildung versus transientser Elastographie. *Radiologie.* 2009 Aug;252(2):595-604. doi: 10.1148/radiol.2523081928. PMID: 19703889.

(23) Frulio N, Trillaud H, Perez P, Asselineau J, Vandenhende M, Hessamfar M, Bonnet F, Maire F, Delaune J, De Ledinghen V, Morlat P. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) und Transiente Elastographie (TE) zur Beurteilung der Leberfibrose bei HIV-HCV-koinfizierten Patienten. *BMC Infect Dis.* 2014 Jul 21;14:405. doi: 10.1186/1471-2334-14-405. PMID: 25041708; PMCID: PMC4223715.

(24) Fujimoto K, Kato M, Kudo M, Yada N, Shiina T, Ueshima K, Yamada Y, Ishida T, Azuma M, Yamasaki M, Yamamoto K, Hayashi N, Takehara T. Neuartige Bildanalyse-methode mittels Ultraschall-Elastographie zur nicht-invasiven Beurteilung der Leberfibrose bei Patienten mit chronischer Hepatitis C. *Onkologie.* 2013;84 Suppl 1:3-12. doi: 10.1159/000345883. Epub 2013. Februar 20 PMID: 23428852.

(25) Gao J, Zheng X, Zheng YY, Zuo GQ, Ran HT, Auh YH, Waldron L, Chan T, Wang ZG. Scherwellen-Elastographie der Milz zur Überwachung der transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shuntfunktion: Eine Pilotstudie. *J Ultrasound Med.* 2016 Mai;35(5):951-8. doi: 10.7863/ultra.15.07009. Epub 2016. April 1 PMID: 27036168.

(26) Garra BS. Elastographie: Geschichte, Prinzipien und Technikvergleich. *Abdom-Bildgebung.* 2015 Apr;40(4):680-97. doi: 10.1007/s00261-014-0305-8. PMID: 25637125.

(27) Giovagnoni A, Giorgi C, Goteri G. Tumoren der Milz. *Krebs-Bildgebung.* 2005 Jul 25;5(1):73-7. doi: 10.1102/1470-7330.2005.0002. PMID: 16154823; PMCID: PMC1665244.

- (28) Giuffrè M, Macor D, Masutti F, Abazia C, Tinè F, Patti R, Buonocore MR, Colombo A, Visintin A, Campigotto M, Crocè LS. Evaluierung der Milzsteifigkeit bei gesunden Probanden mittels Punktscherwellen-Elastographie. *Ann Hepatol.* 2019 Sep-Okt;18(5):736-741. doi: 10.1016/j.aohep.2019.03.004. Epub 2019. April 25 PMID: 31054978.
- (29) Giunta M, Conte D, Fraquelli M. Role of spleen elastography in patients with chronic liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2016 Sep;22(35):7857-7867. doi: 10.3748/wjg.v22.i35.7857. PMID: 27672283; PMCID: PMC5028802.
- (30) Goertz RS, Schuderer J, Strobel D, Pfeifer L, Neurath MF, Wildner D. Akustische Strahlungskraftimpuls-Scherwellen-Elastographie (ARFI) der akuten und chronischen Pankreatitis und des Pankreastumors. *Eur J Radiol.* 2016 Dez;85(12):2211-2216. doi: 10.1016/j.ejrad.2016.10.019. Epub 2016. Oktober 18 PMID: 27842669.
- (31) Grgurevic I, Puljiz Z, Brnic D, Bokun T, Heinzl R, Lukic A, Luksic B, Kujundzic M, Brkljacic B. Leber- und Milzsteifigkeit und ihr Verhältnis durch zweidimensionale Scherwellen-Elastographie in Echtzeit bei Patienten mit Leberfibrose und Zirrhose aufgrund chronischer Virushepatitis. *Eur Radiol.* 2015 Nov;25(11):3214-21. doi: 10.1007/s00330-015-3728-x. Epub 2015. April 23 PMID: 25903706.
- (32) Grubor N, Colović N, Micev M, Perisić M, Colović R. [Solides solitäres Hamartom der Milz]. *Srp Arh Celok Lek.* 2013 Mai-Jun;141(5-6):380-3. Serbisch. doi: 10.2298/sarh1306380g. PMID: 23858812.
- (33) Gu J, Du L, Bai M, Chen H, Jia X, Zhao J, Zhang X. Vorstudie zum diagnostischen Wert der akustischen Strahlungskraftimpulstechnologie zur Unterscheidung zwischen gutartigen und bösartigen Schilddrüsenknoten. *J Ultrasound Med.* 2012 Mai;31(5):763-71. doi: 10.7863/jum.2012.31.5.763. PMID: 22535724.
- (34) Görg C. Das vergessene Organ: kontrastmittelverstärkte Sonographie der Milz. *Eur J Radiol.* 2007 Nov;64(2):189-201. doi: 10.1016/j.ejrad.2007.06.036. PMID: 17920224.
- (35) Görg C, Eichkorn M, Zugmaier G. Die kleine Milz: sonographische Muster der funktionellen Hyposplenie oder Asplenie. *J Clin Ultraschall.* 2003 März-Apr;31(3):152-5. doi: 10.1002/jcu.10148. PMID: 12594800.

(36) Görg C. Fokale Milzläsion--sonographische Diagnostik. Verlaufsbeobachtungen--Duplexuntersuchung--interventionelle Sonographie Follow-up-Studien - Duplexuntersuchung - interventioneller Ultraschall]. Fortschr Med. 1994 Nov 10;112(31):435-7. Deutsch. PMID: 7806125.

(37) Görg, C., & Hoffmann, A. (2008). Milzmetastasen bei 59 Patienten mit Karzinomen: Eine klinisch sonografische Studie über einen Zeitraum von 14 Jahren. Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Deutschland : 1980), 29(2), 173–178. <https://doi.org/10.1055/s-2007-963024>

(38) Görg C, Kunsch S, Neesse A. Zufallsbefunde in der Abdomensonographie: Charakteristika und klinische Interpretation. Charakteristika und klinische Interpretation]. Internist (Berl). 2014 Sep;55(9):998, 1000-2, 1004-6 passim. Deutsch. doi: 10.1007/s00108-014-3454-5. PMID: 24992993.

(39) Görg C. Milzdiagnostik mit Ultraschallkontrastmitteln. 1. Auflage. 2006. Schnetzor-Verlag GmbH, Konstanz.

(40) Göya C, Daggulli M, Hamidi C, Yavuz A, Hattapoglu S, Cetincakmak MG, Teke M. Die Rolle der quantitativen Messung mittels akustischer Strahlungs-Kraftimpuls-Bildgebung bei der Unterscheidung gutartiger Nierenläsionen von bösartigen Nierentumoren. Radiol Med. 2015 Mar;120(3):296-303. doi: 10.1007/s11547-014-0443-7. Epub 2014. August 6 PMID: 25096889.

(41) Hanquinet S, Habre C, Laurent M, Anooshiravani M, Toso S. Akustische Strahlungs-kraftimpuls-Bildgebung: Normalwerte der Milzsteifigkeit bei gesunden Kindern. Pediatr Radiol. 2021 Sep;51(10):1873-1878. doi: 10.1007/s00247-021-05079-8. Epub 2021. Mai 13. PMID: 33983453; PMCID: PMC8426224.

(42) Heide R, Strobel D, Bernatik T, Goertz RS. Charakterisierung fokaler Leberläsionen (FLL) mit akustischer Strahlungskraftimpuls (ARFI) Elastometrie. Ultraschall Med. 2010 Aug;31(4):405-9. doi: 10.1055/s-0029-1245565. Epub 2010. Juli 22 PMID: 20652853.

(43) Imaoka I, Sugimura K, Furukawa M, Kuroda S, Yasui K. CT- und MR-Befunde des Milz-Angiosarkoms. Radiat Med. 1999 Jan-Feb;17(1):67-70. PMID: 10378655.

(44) Isaacson PG. Primäres Milzlymphom. Krebs Surv. 1997;30:193-212. PMID: 9547993.

(45) Itoh A, Ueno E, Tohno E, Kamma H, Takahashi H, Shiina T, Yamakawa M, Matsu-mura T. Brusterkrankungen: klinische Anwendung der US-Elastographie zur Diagnose. Radiologie. 2006 Mai;239(2):341-50. doi: 10.1148/radiol.2391041676. Epub 2006. Feb-ruar 16 PMID: 16484352.

(46) Iurlo A, Cattaneo D, Giunta M, Gianelli U, Consonni D, Fraquelli M, Orofino N, Bucelli C, Bianchi P, Augello C, Bosari S, Colombo M, Cortelezzi A. Transiente Elastographie-Milzsteifigkeitsmessungen bei Patienten mit primärer Myelofibrose: eine Pilotstudie in einem einzigen Zentrum. Br J Haematol. 2015 Sep;170(6):890-2. doi: 10.1111/bjh.13343. Epub 2015. März 6 PMID: 25753891.

(47) Jang S, Kim JH, Hur BY, Ahn SJ, Joo I, Kim MJ, Han JK. Rolle der CT bei der Differenzierung von malignen fokalen Milzläsionen. Koreanisch J Radiol. 2018 Sep-Okt;19(5):930-937. doi: 10.3348/kjr.2018.19.5.930. Epub 2018. August 6 PMID: 30174483; PMCID: PMC6082758.

(48) Kaneko K, Onitsuka H, Murakami J, Honda H, Kimura M, Shiraishi N, Masuda K. MRT des primären Milzangiosarkoms mit Eisenakkumulation. J Comput Assist Tomogr. 1992 März-Apr;16(2):298-300. doi: 10.1097/00004728-199203000-00021. PMID: 1545029.

(49) Karalilova R, Doykova K, Batalov Z, Doykov D, Batalov A. Milz-Elastographie bei Patienten mit systemischer Sklerose. Rheumatol Int. 2021 Mar;41(3):633-641. doi: 10.1007/s00296-020-04772-5. Epub 2021. Januar 25 PMID: 33495915.

(50) Karlas T, Lindner F, Tröltzsch M, Keim V. Beurteilung der Milzsteifigkeit mittels akus-tischer Strahlungskraftimpulsbildung (ARFI): Definition von Untersuchungsstandards und Einfluss von Atemmanövern. Ultraschall Med. 2014 Feb;35(1):38-43. doi: 10.1055/s-0033-1356230. Epub 2014. Februar 7 PMID: 24510458.

(51) Kiani A, Brun V, Lainé F, Turlin B, Morcet J, Michalak S, Le Gruyer A, Legros L, Bardou-Jacquet E, Gandon Y, Moirand R. Akustische Strahlungskraftimpuls-Bildgebung zur Beurteilung der Leberfibrose bei alkoholischer Lebererkrankung. *Welt J Gastroenterol.* 2016 Mai 28;22(20):4926-35. doi: 10.3748/wjg.v22.i20.4926. PMID: 27239119; PMCID: PMC4873885.

(52) Kienle DL. Die Milz bei hämato-onkologischen Erkrankungen. *Ther Umsch.* 2013 März;70(3):163-9. Deutsch. doi: 10.1024/0040-5930/a000385. PMID: 23454563.

(53) Kim SY, Kwon HJ, Park HW, Lee SY, Son BH, Kim MS. Multiple zystische Lymphangiome der Milz: radiologische und histopathologische Befunde. *J Med Ultrason* (2001). 2015 Jul;42(3):409-12. doi: 10.1007/s10396-015-0612-x. Epub 2015. Februar 6 PMID: 26576795.

(54) Kim JE, Lee JY, Kim YJ, Yoon JH, Kim SH, Lee JM, Han JK, Choi BI. Akustische Strahlungskraft-Impuls-Elastographie bei chronischen Lebererkrankungen: Vergleich mit ultraschallbasierten Scores erfahrener Radiologen, Child-Pugh-Scores und Leberfunktionstests. *Ultrasound Med Biol.* 2010 Okt;36(10):1637-43. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.07.016. PMID: 20800940.

(55) Kirkineska L, Perifanis V, Vasiliadis T. Funktioneller Hyposplenismus. *Hippokratia.* 2014 Jan;18(1):7-11. PMID: 25125944; PMCID: PMC4103047.

(56) Kondo R, Kage M, Iijima H, Fujimoto J, Nishimura T, Aizawa N, Akiba J, Naito Y, Kusano H, Nakayama M, Mihara Y, Tanigawa M, Yano H. Pathologische Befunde, die zur Gewebesteifigkeit in der Milz von Leberzirrhose-Patienten beitragen. *Hepatol Res.* 2018 Nov;48(12):1000-1007. doi: 10.1111/hepr.13195. Epub 2018. Juni 7 PMID: 29766631.

(57) Kurzlehrbuch Histologie. Ulfing N, Hrsg. 2. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2005. doi:10.1055/b-002-19496

(58) Köhler M, Kubale R. Differentialdiagnostik echoreicher fokaler Milzläsionen. *Praxis* (Bern 1994). 2003 Mai 28;92(22):1037-42. Deutsch. doi: 10.1024/0369-8394.92.22.1037. PMID: 12830667.

(59) Lee A, Joo DJ, Han WK, Jeong HJ, Oh MJ, Kim YS, Oh YT. Elastizität des Nierengewebes durch akustischen Strahlungskraftimpuls: Eine prospektive Studie an gesunden Nierenspendern. *Medizin (Baltimore)*. 2021 Jan 22;100(3):e23561. doi: 10.1097/MD.00000000000023561. PMID: 33545931; PMCID: PMC7837974.

(60) Leung VY, Shen J, Wong VW, Abrigo J, Wong GL, Chim AM, et al. Quantitative elastography of liver fibrosis and spleen stiffness in chronic hepatitis B carriers: comparison of shear wave elastography and transient elastography with liver biopsy correlation. *Radiology*. 2013;269:910-918.

(61) Li G, Li DW, Fang YX, Song YJ, Deng ZJ, Gao J, Xie Y, Yin TS, Ying L, Tang KF. Durchführung der Scherwellen-Elastographie zur Unterscheidung von gutartigen und malignen soliden Brustmassen. *PLoS One*. 2013 Okt 18;8(10): e76322. doi: 10.1371/journal.pone.0076322. PMID: 24204613; PMCID: PMC3799848.

(62) Liu B, Liang J, Zheng Y, Xie X, Huang G, Zhou L, Wang W, Lu M. Zweidimensionale Scherwellen-Elastographie als vielversprechendes diagnostisches Werkzeug zur Vorhersage bösartiger Schilddrüsenknoten: eine prospektive monozentrische Erfahrung. *Eur Radiol*. 2015 März;25(3):624-34. doi: 10.1007/s00330-014-3455-8. Epub 2014. Oktober 9 PMID: 25298171.

(63) Lokmic Z, Lämmermann T, Sixt M, Cardell S, Hallmann R, Sorokin L. Die extrazelluläre Matrix der Milz als potentieller Organisator von Immunzellkompartimenten. *Semin Immunol*. 2008 Feb;20(1):4-13. doi: 10.1016/j.smim.2007.12.009. Epub 2008. Februar 1 PMID: 18243017.

(64) Mazur R, Celmer M, Silicki J, Hołownia D, Pozowski P, Międzybrodzki K. Klinische Anwendungen der Milz-Ultraschall-Elastographie - ein Überblick. *J Ultrason*. 2018 März;18(72):37-41. doi: 10.15557/JoU.2018.0006. Epub 2018. März 30 PMID: 29844939; PMCID: PMC5911717.

(65) McInnes MD, Kielar AZ, Macdonald DB. Perkutane bildgesteuerte Milzbiopsie: systematische Überprüfung und Metaanalyse der Komplikationsrate und diagnostischen Genauigkeit. *Radiologie*. 2011 Sep;260(3):699-708. doi: 10.1148/radiol.11110333. Epub 2011. Juni 21 PMID: 21693659.

(66) Morgenstern L, McCafferty L, Rosenberg J, Michel SL. Hamartomas der Milz. Arch Surg. 1984 Nov;119(11):1291-3. doi: 10.1001/archsurg.1984.01390230057013. PMID: 6497634.

(67) Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastographie: eine quantitative Methode zur Abbildung der Elastizität biologischer Gewebe. Ultrason-Bildgebung. 1991 Apr;13(2):111-34. doi: 10.1177/016173469101300201. PMID: 1858217.

(68) Ozturk A, Grajo JR, Dhyan M, Anthony BW, Samir AE. Prinzipien der Ultraschall-Elastographie. Abdom Radiol (NY). 2018 Apr;43(4):773-785. doi: 10.1007/s00261-018-1475-6. PMID: 29487968; PMCID: PMC5973820.

(69) Park MK, Jo J, Kwon H, Cho JH, Oh JY, Noh MH, Nam KJ. Nützlichkeit der akustischen Strahlungskraftimpuls-Elastographie in der Differentialdiagnose von gutartigen und malignen soliden Pankreasläsionen. Ultraschall. 2014 Jan;33(1):26-33. doi: 10.14366/usg.13017. Epub 2013. Dezember 9 PMID: 24936492; PMCID: PMC4058971.

(70) Park H, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Chon CY, Han KH, Kim SU. Charakterisierung fokaler Lebermassen mittels akustischer Strahlungskraft-Impuls-Elastographie. Welt J Gastroenterol. 2013 Jan 14;19(2):219-26. doi: 10.3748/wjg.v19.i2.219. PMID: 23345944; PMCID: PMC3547567.

(71) Petzold G, Hofer J, Ellenrieder V, Neesse A, Kunsch S. Gemessene Lebersteifigkeit mittels 2-dimensionaler Scherwellenelastographie: Prospektive Auswertung gesunder Probanden und Patienten mit Leberzirrhose. J Ultrasound Med. 2019 Jul;38(7):1769-1777. doi: 10.1002/jum.14866. Epub 2018. Dezember 11 PMID: 30536601.

(72) Prometheus LernAtlas - Innere Organe. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K, Hrsg. 5. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2018. doi:10.1055/b-006-149645

(73) Ramani M, Reinhold C, Semelka RC, Siegelman ES, Liang L, Ascher SM, Brown JJ, Eisen RN, Bret PM. Milzhämangiome und Hamartome: MR-Bildgebungsmerkmale von 28 Läsionen. Radiologie. 1997 Jan;202(1):166-72. doi: 10.1148/radiology.202.1.8988207. PMID: 8988207.

(74) Rewisha EA, Elsabaawy MM, Alsebaey A, Elmazaly MA, Tharwa ES, et al. Assessment of the role of transient elastography of liver and spleen in chronic hepatitis C-related fibrosis. *J Liver Disease Transplantation*. 2016;5(3):142. doi:10.4172/2325-9612.1000142

(75) Ricci ZJ, Mazzariol FS, Flusberg M, Chernyak V, Oh SK, Kaul B, Stein MW, Rozenblit AM. Verbesserung der Diagnostik atraumatischer Milzläsionen, Teil II: benigne Neoplasien/nichtneoplastische massenartige Läsionen. *Clin Imaging*. 2016 Jul-Aug;40(4):691-704. doi: 10.1016/j.clinimag.2016.02.002. Epub 2016. Februar 6 PMID: 27317213.

(76) Rosling, M., & Görg, C. (2017). Stellenwert der kontrastmittelunterstützten Sonographie im Vergleich zur konventionellen B-Bild Sonographie in der Darstellung von Milzläsionen bei Patienten mit traumatischen und nicht-traumatischen Milzverletzungen: Eine retrospektiv deskriptive Studie. Philipps-Universität Marburg. <https://doi.org/https://doi.org/10.17192/z2017.0206>

(77) Safai Zadeh E, Dietrich CF, Görg C, Bleyl T, Alhyari A, Ignee A, Jenssen C, Trenker C. "Pro und contra Milzpunktion" oder besser "wann und wann nicht?" [Milzbiopsie: "Pro und Contra" oder besser "Wann und wann nicht?"]. *Z Gastroenterol*. 2021 Aug;59(8):879-885. Deutsch. doi: 10.1055/a-1404-3926. Epub 2021. März 22 PMID: 33752245.

(78) Safai Zadeh E, Post C, Findeisen H, Görg C, Alhyari A. Klassifikation und Beurteilung von zufällig im Ultraschall gefundenen Milztumoren - Eine retrospektive Studie. *Ultraschall Med*. 2022;43(S01):1-2. doi: 10.1055/s-0042-1749480.

(79) Sandrin L, Tanter M, Gennisson JL, Catheline S, Fink M. Scherelastizitätssonde für Weichgewebe mit transientser 1-D-Elastographie. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Frequenzsteuerung*. 2002 Apr;49(4):436-46. doi: 10.1109/58.996561. PMID: 11989699.

(80) Sève P, Pacheco Y, Durupt F, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Isaac S, Bousset L, Calender A, Androdias G, Valeyre D, El Jammal T. Sarkoidose: Ein klinischer Überblick von den Symptomen bis zur Diagnose. *Zellen*. 2021 Mär 31;10(4):766. doi: 10.3390/cells10040766. PMID: 33807303; PMCID: PMC8066110.

(81) Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG, Castera L, Choi BI, Chou YH, Cosgrove D, Dietrich CF, Ding H, Amy D, Farrokh A, Ferraioli G, Filice C, Friedrich-Rust M, Nakashima K, Schäfer F, Sporea I, Suzuki S, Wilson S, Kudo M. WFUMB Richtlinien und Empfehlungen für den klinischen Einsatz der Ultraschall-Elastographie: Teil 1: Grundlagen und Terminologie. *Ultrasound Med Biol.* 2015 Mai;41(5):1126-47. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.03.009. Epub 2015. März 21 PMID: 25805059.

(82) Sigrist RMS, Liao J, Kaffas AE, Chammas MC, Willmann JK. Ultraschall-Elastographie: Überblick über Techniken und klinische Anwendungen. *Theranostik.* 2017 Mär 7;7(5):1303-1329. doi: 10.7150/thno.18650. PMID: 28435467; PMCID: PMC5399595.

(83) Sirli R, et al. Evaluation of liver fibrosis by point shear wave elastography techniques. *Ultraschall-Elastographie.* 2019;;n. pag.

(84) Smith VC, Eisenberg BL, McDonald EC. Primäres Milz-Angiosarkom. Fallbericht und Literaturübersicht. *Krebs.* 1985 Apr 1;55(7):1625-7. doi: 10.1002/1097-0142(19850401)55:7<1625::aid-cnrcr2820550736>3.0.co;2-w. PMID: 4038910.

(85) Sobotta, Atlas der Anatomie des Menschen Innere Organe , 23. Auflage herausgegeben von F. Paulsen und J. Waschke, URBAN & FISCHER

(86) Sobotta Lehrbuch Histologie, 2005 | 2. Auflage, Urban & Fischer in Elsevier

(87) Sohn CY, Kim SU, Han WK, Choi GH, Park H, Yang SC, Choi JS, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Chon CY, Han KH. Normale Leberelastizitätswerte mit akustischer Strahlungskraftimpuls-Bildgebung: eine prospektive Studie an gesunden lebenden Leber- und Nierenspendern. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012 Jan;27(1):130-6. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06814.x. PMID: 21679249.

(88) Solomou EG, Patriarheas GV, Mpadra FA, Karamouzis MV, Dimopoulos I. Asymptomatisches adultes zystisches Lymphangiom der Milz: Fallbericht und Literaturübersicht. *Magn Reson Bildgebung.* 2003 Jan;21(1):81-4. doi: 10.1016/s0730-725x(02)00624-0. PMID: 12620551.

(89) Sonographie – organ- und leitsymptomorientiert, Guido Michels, Natalie Jaspers, Springer, 2011

(90) Sono Grundkurs, Thieme, 9. Auflage, Matthias Hofer

(91) Sporea I, Vlad M, Bota S, Sirli RL, Popescu A, Danila M, Sendroiu M, Zosin I. Beurteilung der Schilddrüsensteifigkeit mittels akustischer Strahlungskraftimpulselastographie (ARFI). *Ultraschall Med.* 2011 Jun;32(3):281-5. doi: 10.1055/s-0029-1246048. Epub 2011. Februar 14 PMID: 21321841.

(92) Srinivasa Babu A, Wells ML, Teytelboym OM, Mackey JE, Miller FH, Yeh BM, Ehman RL, Venkatesh SK. Elastographie bei chronischer Lebererkrankung: Modalitäten, Techniken, Grenzen und zukünftige Richtungen. *Röntgenaufnahmen.* 2016 Nov-Dez;36(7):1987-2006. doi: 10.1148/rg.2016160042. Epub 2016. September 30 PMID: 27689833; PMCID: PMC5584553.

(93) Stang A, Keles H, Hentschke S, von Seydewitz CU, Dahlke J, Malzfeldt E, Braumann D. Unterscheidung von benignen und malignen fokalen Milzläsionen mittels Schwefelhexafluorid-gefüllter Mikrobläschen-Kontrastmittel-verstärkter Pulsinversions-sonographie. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Sep;193(3):709-21. doi: 10.2214/AJR.07.3988. PMID: 19696284.

(94) Strobel D, Bernatik T, Blank W, Will U, Reichel A, Wüstner M, Keim V, Schacherer D, Barreiros AP, Kunze G, Nürnberg D, Ignee A, Burmester E, Bunk AA, Friedrich-Rust M, Froehlich E, Schuler A, Jenssen C, Bohle W, Mauch M, Dirks K, Kaemmer J, Pachmann C, Stock J, Hocke M, Kendel A, Schmidt C, Jakobkeit C, Kinkel H, Heinz W, Hübner G, Pichler M, Müller T. Blutungsinzidenz bei 8172 perkutanen ultraschallgesteuerten intraabdominellen diagnostischen und therapeutischen Interventionen - Ergebnisse der prospektiven multizentrischen interventionellen Ultraschallstudie DEGUM (PIUS-Studie). *Ultraschall Med.* 2015 Apr;36(2):122-31. doi: 10.1055/s-0034-1399282. Epub 2015. April 14 PMID: 25876060.

(95) Strunk H, Fröhlich E, Wild K. *Klinikleitfaden Sonographie Common Trunk*, 2. Auflage. Bonn: 2011.

(96) Săftoiu A, Gilja OH, Sidhu PS, Dietrich CF, Cantisani V, Amy D, Bachmann-Nielsen M, Bob F, Bojunga J, Brock M, Calliada F, Clevert DA, Correias JM, D'Onofrio M, Ewertsen C, Farrokh A, Fodor D, Fusaroli P, Havre RF, Hocke M, Ignee A, Jenssen C, Klauser AS, Kollmann C, Radzina M, Ramnarine KV, Sconfienza LM, Solomon C, Sporea I, Ștefănescu H, Tanter M, Vilmann P. Die EFSUMB-Leitlinien und Empfehlungen für die klinische Praxis der Elastographie bei nicht-hepatischen Anwendungen: Update 2018. *Ultraschall Med.* 2019 Aug;40(4):425-453. Englisch. doi: 10.1055/a-0838-9937. Epub 2019. Juni 25 PMID: 31238377.

(97) Takuma Y, Nouse K, Morimoto Y, Tomokuni J, Sahara A, Toshikuni N, Takabatake H, Shimomura H, Doi A, Sakakibara I, Matsueda K, Yamamoto H. Die Messung der Milzsteifigkeit mittels akustischer Strahlungskraftimpuls-Bildgebung identifiziert zirrhotische Patienten mit Ösophagusvarizen. *Gastroenterologie.* 2013 Jan;144(1):92-101.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2012.09.049. Epub 2012. September 27 PMID: 23022955.

(98) Tang C, Fang K, Guo Y, Li R, Fan X, Chen P, Chen Z, Liu Q, Zou Y. Sicherheit von Schwefelhexafluorid-Mikrobläschen in der Sonographie von Bauch- und oberflächlichen Organen: Retrospektive Analyse von 30.222 Fällen. *J Ultrasound Med.* 2017 Mar;36(3):531-538. doi: 10.7863/ultra.15.11075. Epub 2017. Januar 10 PMID: 28072475.

(99) Trenker C, Görg C, Freeman S, Jenssen C, Dong Y, Caraianni C, Ioanițescu ES, Dietrich CF. WFUMB Positionspapier-Nebenbefunde, wie man damit umgeht: Milz. *Ultrasound Med Biol.* 2021 Aug;47(8):2017-2032. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2021.03.032. Epub 2021. Mai 26. PMID: 34052061.

(100) Webb M, Shibolet O, Halpern Z, Nagar M, Amariglio N, Levit S, Steinberg DM, Santo E, Salomon O. Beurteilung der Leber- und Milzsteifigkeit bei Patienten mit Myelofibrose mittels FibroScan und Scherwellenelastographie. *Ultraschall Q.* 2015 Sep;31(3):166-9. doi: 10.1097/RUQ.000000000000139. PMID: 26366688.

(101) Willcox TM, Speer RW, Schlinkert RT, Sarr MG. Hämangiom der Milz: Präsentation, Diagnose und Behandlung. *J Gastrointest Surg.* 2000 Nov-Dez;4(6):611-3. doi: 10.1016/s1091-255x(00)80110-9. PMID: 11307096.

(102) Yalçın K, Demir BÇ. Messung der Milzsteifigkeit mittels Scherwellen-Elastographie unter Verwendung eines akustischen Strahlungskraftimpulses zur Vorhersage der Ätiologie der Splenomegalie. *Abdom Radiol (NY)*. 2021 Feb;46(2):609-615. doi: 10.1007/s00261-020-02649-6. Epub 2020. August 8 PMID: 32770399.

(103) Zaro R, Lupsor-Platon M, Cheviet A, Badea R. Das Streben nach normalen Referenzwerten der Pankreassteifigkeit mit Hilfe der ARFI-Elastographie (Acoustic Radiation Force Impulse). *Med Ultrason*. 2016 Dez 5;18(4):425-430. doi: 10.11152/mu-867. PMID: 27981273.

(104) Zhou J, Zhou C, Zhan W, Jia X, Dong Y, Yang Z. Elastographie-Ultraschall bei Brustläsionen: Verhältnis von Fett zu Läsion gegenüber Verhältnis von Drüse zu Läsionsbelastung. *Eur Radiol*. 2014 Dez;24(12):3171-7. doi: 10.1007/s00330-014-3366-8. Epub 2014. September 3 PMID: 25182624.

9. Danksagung

Ich möchte zunächst Herrn Professor Dr. med. Christian Görg aus tiefstem Herzen dafür danken, dass er mir die wertvolle Gelegenheit gegeben hat, meine Doktorarbeit unter seiner Betreuung anzufertigen. Seine umfassende und gewissenhafte Unterstützung während des gesamten Prozesses möchte ich ebenfalls würdigen. Darüber hinaus möchte ich meinen aufrichtigen Dank und meine Anerkennung meinem Betreuer, Herrn Dr. med. Amjad Alhyari, aussprechen. Er stand mir stets zur Seite und hat mich mit seiner motivierenden und uneingeschränkten Unterstützung maßgeblich dazu beigetragen, dieses Projekt erfolgreich abzuschließen. Ohne ihn und seine Hilfe hätte ich das nicht schaffen können.

Ich bin meiner Familie zutiefst dankbar, insbesondere meinem Vater, der immer an mich geglaubt hat und mich bedingungslos unterstützt hat. Ebenso gilt mein aufrichtiger Dank meiner Ehefrau für ihre Liebe, Unterstützung und unermüdliche Geduld.

Ich möchte mich herzlich bei all meinen Professoren und Arbeitskollegen in der Ukraine, in Jordanien, in Bosnien sowie in Deutschland bedanken. Jeder von ihnen hat mich auf einzigartige Weise geprägt und mir wertvolles Wissen vermittelt. Ich bin zutiefst dankbar für all das, was ich von ihnen lernen durfte. Mein aufrichtiger Dank gebührt ihnen allen für ihre wertvolle Unterstützung und die bereichernde Zusammenarbeit.

10. Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

Machbarkeit und Stellenwert der ARFI-Elastographie zur Dignitätseinschätzung von soliden fokalen Milzrundherden: eine retrospektive Analyse prospektiv asservierter Daten von n = 25 Patienten

in der Klinik für Innere Medizin Schwerpunkt Gastroenterologie Endokrinologie, Stoffwechsel und klinische Infektiologie unter Leitung von Prof. T.M. Gress mit Unterstützung durch Prof. C. Görg ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Ich versichere, dass ich sämtliche wörtlichen oder sinngemäßen Übernahmen und Zitate kenntlich gemacht habe.

Mit dem Einsatz von Software zur Erkennung von Plagiaten bin ich einverstanden.

Ort, Datum, Unterschrift Doktorand