

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt
Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Milzläsionen – diagnostische Möglichkeiten durch die
sonographisch gestützte Punktion**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Oliver Albert Augustus Röhr, MSc, MSc

aus München

Datum der Promotion: 04.06.2021

Vorwort

Die in dieser Arbeit berichtete Fallbeschreibung (siehe Kapitel 5) wurde bereits vorab veröffentlicht unter: Benter T, Roehr O, Moser L, Kiewe P, Hentschel L, Platzek I, Schuler MK. Intrasplenic Pancreatic Pseudocyst after Chemoradiation of a Pancreatic Adenocarcinoma Mimicking Progressive Disease: A Case Report and Review of the Literature. Case Rep Oncol Med. 2019; 2019: 5808714.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	2
Inhaltsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Zusammenfassung	6
Abstract	8
1. Einleitung	10
1.1 Allgemeine Einführung	10
1.2 Anatomische und physiologische Merkmale der Milz	11
1.2.1 Entwicklung, Topographie und Anatomie	11
1.2.2 Histologie	13
1.2.3 Gefäßversorgung und Perfusion	14
1.2.4 Physiologie und Pathophysiologie	15
1.2.5 Größenbestimmung und Volumetrie	16
1.3 Erkrankungen der Milz	18
1.3.1 Verletzungen nach Koloskopie	18
1.3.2 Primäre und sekundäre Läsionen der Milz	19
1.3.3 Hämatome und Milzinfarkte	22
1.3.4 Morbus Werlhof und Hämatopoese	23
1.3.5 Splenomegalie	24
1.3.6 Milzexstirpation	25
1.4 Sonographisch gestützte Punktionen	27
1.4.1 Geschichtliche Entwicklung	27
1.4.2 Sonographisch gestützte Punktion im Vergleich zur computertomographisch (CT)-gesteuerten Punktion	29
1.4.3 Technik der sonographisch gestützten Punktion	30
1.4.4 Risiken der Milzpunktion	33
2. Fragestellung	34
3. Material und Methodik	35
3.1 Patienten	35
3.2 Indikation	36
3.3 Datenaufnahme und Dokumentation	36
4. Ergebnisse	38
5. Fallbeschreibung	43
6. Diskussion	44

7. Literaturverzeichnis.....	47
8. Eidesstattliche Versicherung	53
9. Lebenslauf	55
10. Publikationsliste	55
11. Danksagung.....	56

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über gutartige und bösartige Läsionen der Milz.....	20
Tabelle 2: Patientencharakteristika	35
Tabelle 3: Übersicht über Fragestellung und Erfolg der Biopsien sowie anschließende Diagnose.....	39
Tabelle 4: Überblick über die Punktionscharakteristika in Abhängigkeit von der Nadelgröße.....	42

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lage und Anatomie der Milz [7]	13
Abbildung 2: Gefäßversorgung der Milz	14
Abbildung 3: Gefäßversorgung der Milz (offenes System).....	14
Abbildung 4: Messen der Milz in der Breite.....	16
Abbildung 5: Messen der Milz in Länge und Tiefe. Die Schallschatten der Rippen werden bei der Breitenbestimmung ignoriert.	17
Abbildung 6: Zwiebelartiges Hämatom um die Milz nach Koloskopie vor 8 Stunden	18
Abbildung 7: Gekammerte Milzzyste	20
Abbildung 8: Aggressives Lymphom mit Manifestationen in der Milz	21
Abbildung 9: Milzmetastase eines Kolonkarzinoms	21
Abbildung 10: Milzinfarkt	23
Abbildung 11: Splenomegalie bei hämolytischer Anämie	25
Abbildung 12: Punktionsverfahren [55]	31
Abbildung 13: Automatische Biopsiesets zur Stanzbiopsie [56].....	32
Abbildung 14: Boxplot zur Altersverteilung	36
Abbildung 15: Biopsie der Milz.....	38

Abkürzungsverzeichnis

B-NHL	B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom
CT	Computertomographie
DD	Differenzialdiagnose
G	Gauge
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
MI	Mechanischer Index
n	Anzahl
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OPSI-Syndrom	Postsplenektomie-Syndrom (Overwhelming Post-Splenectomy Infection)
SD	Standardabweichung
V.	Vena

Zusammenfassung

Ziel: Ausgereifte Punktionsmethoden ermöglichen heute zytologische und histologische Untersuchungen sämtlicher Organe und sind somit ein wichtiger Teil der Diagnosefindung sowie Voraussetzung für die Einleitung wirkungsvoller Therapien. Um dem behandelnden Arzt mehr Sicherheit bei der Entscheidung zur diagnostischen Punktion der Milz zu geben, wurden in dieser Arbeit Untersuchungsergebnisse ausgewertet, bei denen jeweils, nach einem bestimmten Verfahren, sonographisch gestützte Punktionsen mit verschiedenen Nadelgrößen durchgeführt wurden. Besondere Beachtung fand hier die histologische Auswertbarkeit des Biopsats und die damit verbundene Diagnosefindung sowie die Komplikationsrate der durchgeführten Punktionsen.

Material und Methoden: Es wurden Datenblätter von insgesamt 30 Patienten ausgewertet, bei denen sonographisch gestützte Punktionsen der Milz durchgeführt worden waren. Alle Biopsien fanden am Universitätsklinikum der Charité in Berlin am Campus Berlin-Buch in der Robert-Rössle Klinik oder im Helios Klinikum Berlin-Buch im Zeitraum von 1997 bis 2009 statt. Als allgemeine Daten wurden anonymisierte Datensätze mit demographischen Informationen (Alter, Vorerkrankungen) und das Punktionsdatum aufgenommen. Besondere Berücksichtigung fanden neben den Befunden auch die Indikationen (Diagnosestellung, Differenzierung/Staging, Abklärung Rezidiv), das methodische Vorgehen bei der Punktion (Punktionsstechnik, Punktionsart, Art und Größe der Punktionsnadel, Fibrinapplikation) sowie Auswertbarkeit des Biopsats und aufgetretene Komplikationen.

Ergebnisse: Von den insgesamt 30 ausgewerteten Punktionsen dienten 70% der Primärdiagnostik, 20% der Differenzierung und Ausbreitungsdiagnostik einer bekannten Erkrankung und 10% der Abklärung eines Rezidivs bzw. des Therapieerfolgs. 87% der untersuchten Punktionsen waren erfolgreich, d.h. das entnommene Material war ausreichend für eine histologische Untersuchung und eine Diagnose konnte gestellt werden. In 57% der Fälle konnte durch die histologische Untersuchung des Biopsats eine Malignität ausgeschlossen werden. In 13% der Fälle wurde nach erfolgter Diagnose die Einleitung entsprechender therapeutischer Maßnahmen dokumentiert. Alle Punktionsen verliefen komplikationslos. Bei den in dieser Arbeit beschriebenen Punktionsen kamen Tru-Cut Feinnadeln mit einer Größe von 0,95 mm (15/30 Fälle) oder 1,2 mm (9/30 Fälle) zur Anwendung. In 6 Fällen war die Nadelgröße nicht bekannt. Zur Vermeidung von Nachblutungen wurde vor allem bei Verwendung der größeren Punktionsnadel Fibrin

appliziert, d.h. bei 89% der Punktionen mit 1,2 mm versus 13% der Punktionen mit 0,95 mm. In Hinsicht auf die Erfolgsrate der Punktion und das Auftreten von Komplikationen wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen verschiedener Nadelgrößen beobachtet.

Schlussfolgerung: Die ultraschallgestützte Milzpunktion ist schnell, kostengünstig und ohne Strahlenbelastung für den Patienten durchzuführen. Sie stellt ein sicheres und genaues Verfahren mit erfolgversprechender definitiver Diagnosefindung dar und kann den behandelnden Arzt wesentlich bei der Therapiefindung unterstützen.

Abstract

Objective: Nowadays sophisticated puncture methods enable cytological and histological examinations of all organs and represent an important part of diagnosis as well as a prerequisite for the initiation of effective therapies. In order to give the attending physician more confidence when deciding on the diagnostic puncture of the spleen, this work evaluates the outcome of a series of sonographically supported punctures. Particular attention was paid to the histological evaluability of the biopsy sample and the associated diagnosis, and the complication rate of the punctures performed.

Material and methods: Data sheets from a total of 30 patients were evaluated in whom sonographically assisted punctures of the spleen had been performed. All biopsies were performed at the Charité University Hospital in Berlin on the Berlin-Buch campus in the Robert-Rössle Klinik or in the Helios Klinikum Berlin-Buch in the time period from 1997 to 2009. Anonymized data sets with demographic information (age, medical history) and the puncture date were recorded as general data. In addition to the findings, special attention was also paid to the indications (primary diagnosis, differentiation / staging, clarification of relapse), the methodical procedure for puncture (puncture technique, type of puncture, type and size of the puncture needle, fibrin application) as well as the evaluability of the biopsy specimen and any complications that occurred.

Results: Of the total of 30 punctures investigated, 70% were used for primary diagnosis, 20% for differentiation and staging of a known malignant disease and 10% for clarifying a relapse or success of therapy. 87% of the evaluated punctures were successful, i.e. the material harvested was sufficient for a histological examination and a diagnosis could be made. In 57% of the cases, a malignancy could be excluded by the histological examination of the biopsy sample. In 13% of the cases, the initiation of appropriate therapeutic measures was documented after diagnosis. No complications were reported for any of the punctures. Tru-Cut fine needles with a size of 0.95 mm (15/30 cases) or 1.2 mm (9/30) were used for the punctures described in this work. In 6 cases the needle size was not known. To avoid secondary bleeding, fibrin was applied, especially when using the larger puncture needle, i.e. in 89% of the punctures with 1.2 mm versus 13% of the punctures with 0.95 mm. With regard to the success rate of the puncture and the occurrence of complications, no significant differences were observed between the groups of different needle sizes.

Conclusion: Ultrasound-assisted spleen puncture can be performed quickly, cost-effective and without radiation exposure for the patient. It represents a safe and precise procedure with promising definitive diagnosis and can significantly support the treating doctor in finding an appropriate therapy.

1. Einleitung

1.1 Allgemeine Einführung

Die therapeutischen Möglichkeiten werden durch die heutige medizinische Diagnostik und die folgende spezifische Behandlung stetig verbessert und haben deshalb bereits ein hohes Niveau erreicht. Die histologische Untersuchung von Gewebeproben ist inzwischen ein unverzichtbares Verfahren in der Diagnosefindung bei vielen gut- und bösartigen Erkrankungen. Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie ist eine genaue und sichere Diagnosestellung. Nur über diese kann eine wirkungsvolle Therapie eingeleitet werden. Ausgereifte Punktionsmethoden ermöglichen heute zytologische und histologische Untersuchungen sämtlicher Organe und sind somit ein wichtiger Teil der Diagnosefindung.

Die Punktionszytologie wird heute für die Diagnose und das Grading maligner Tumore, die Krebsvorsorge sowie für die Krebsfrüherkennung eingesetzt. Eine Chemo- oder Strahlentherapie wird demnach nicht ohne histologische oder zytologische Untersuchung zur Sicherung der Diagnose eingeleitet.

Eine große Rolle bei hämatologischen, lymphopoetischen, systemischen und immunologisch-entzündlichen Erkrankungen spielt die Milz. Eine genaue Untersuchung der Milz kann hier entscheidende Hinweise zur Erstellung einer Diagnose liefern und auf den Ergebnissen basierend Hinweise auf die einzuleitende Therapie geben.

Gerade bei solitären oder multiplen Milzläsionen sowie bei bekanntem oder unbekanntem Primärtumor liefert die Biopsie der Milz wichtige Untersuchungsergebnisse, welche helfen, das Krankheitsstadium (Staging) festzulegen. Durch die Punktionszytologie kann das Grading maligner Tumore bestimmt werden. Auch eine Untersuchung zur Krebsfrüherkennung ist über dieses Verfahren verifizierbar.

Dennoch scheuen sich immer noch viele behandelnde Ärzte vor einer Biopsie der Milz. Diverse Komplikationen werden befürchtet. Dies liegt einerseits an der starken Durchblutung der Milz und andererseits an dem erschwerten Zugangsweg, bedingt durch ihre Lage in der Bauchhöhle, in der Nähe des Zwerchfells und mit anatomischer Nachbarschaft zum Magen. Es werden Verletzungen von Nachbargeweben und Blutungen auf Grund des hohen Vaskularisierungsgrades der Milz befürchtet.

Die Indikation zur Punktion der Milz muss heute, auf Grund der in den letzten Jahren deutlich verbesserten Therapien in der Hämatologie und Onkologie, immer öfter gestellt werden.

Um dem behandelnden Arzt mehr Sicherheit bei der Entscheidung zur diagnostischen Punktion der Milz zu geben, wurden in dieser Arbeit Untersuchungsergebnisse ausgewertet, bei denen jeweils, nach einem bestimmten Verfahren, sonographisch gestützte Punktionen mit verschiedenen Nadelgrößen durchgeführt wurden. Besondere Beachtung fand hier die histologische Auswertbarkeit des Biopsats und die damit verbundene Diagnosefindung sowie die Komplikationsrate der durchgeführten Punktionen.

1.2 Anatomische und physiologische Merkmale der Milz

„[...] wir hatten auch schon Engländer, die den Spleen faustdick hatten, tage-, wochenlang bei uns, aber die sehen griesgrämig, unzufrieden in die Welt hinein [...]“ - 1825 benutzte Wilhelm Hauff in seiner berühmten Satire „Der Mann im Mond oder Der Zug des Herzens ist des Schicksals Stimme“ das aus der englischen Sprache stammende Wort „Spleen“ als einer der ersten in der deutschen Literatur [1]. Die Bedeutung des „Spleens“ hat sich in den letzten Jahrhunderten allerdings geändert. In der altgriechischen Säftelehre, z.B. bei Galenus von Pergamon im 2. Jahrhundert n. Chr., wurde die Milz mit der Produktion der schwarzen Galle und der damit verbundenen Melancholie und Hypochondrie in Zusammenhang gebracht. Letztere galt im England des 18. Jahrhunderts als weit verbreitete Zivilisations- und Modekrankheit, was ihr den Namen „englische Krankheit“ einbrachte [2]. Zum Glück der unter dieser Krankheit leidenden Patienten wurden therapeutische Splenektomien aber erst aufgrund von Kugelzellanämien und Immunthrombozytopenien Anfang des 20. Jahrhunderts durchgeführt [3].

1.2.1 Entwicklung, Topographie und Anatomie

Um die fünfte Embryonalwoche beginnt die Entwicklung der Milz mit der Proliferation mesenchymaler Zellen zwischen den Blättern des dorsalen Mesogastriums. Während der Fetalperiode wandern diese Mesenchymzellen in die parenchymatöse Anlage der Milz. Sie schneiden tiefe Kerben in das Parenchym, welches sich so aus zunächst zwei bis drei Anteilen bildet (Lobus superior, inferior und accesorius) [4]. Die in der weiteren Entwicklung anzutreffende Segmentierung der Milz (Lien lobulatus) ist die Folge dieser Embryo- und Fetogenese. Im Folgenden verschmelzen diese Lobuli während der weiteren fetalen Entwicklung miteinander. Dieser Prozess kann sich bisweilen bis in das erste Lebensjahr

fortsetzen. Daher ist bei Kindern das Organ oft verklumpt. Die komplett entwickelte Milz besitzt später im gesunden Zustand eine glatte Oberfläche. Bleiben dennoch residuale Kerben bestehen, täuschen diese möglicherweise pseudotumoröse Veränderungen vor.

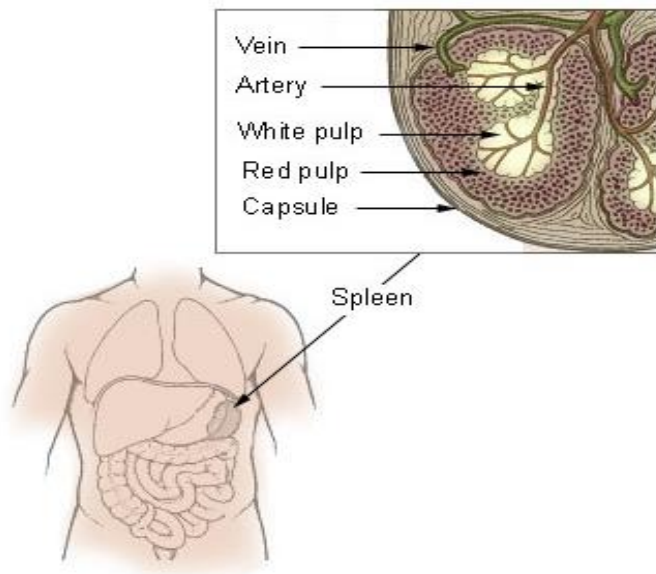
Wegen der komplexen Entwicklung der Milz besitzt diese eine große Variationsbreite an Größe, Form und Lage. Anomalien bleiben asymptomatisch und werden oft nur im Rahmen von Routineuntersuchungen entdeckt.

Die Milz ist ein in den Blutkreislauf eingebundenes sekundäres Organ des lymphatischen Systems. Sie ist das größte lymphoretikuläre Organ mesodermaler Herkunft, welches in Segmente unterteilt wird.

Die Milz liegt intraperitoneal in der linken Regio hypochondriaca in Höhe der 9. bis 11. Rippe und ist durch die Ligamenta splenorenale (Niere-Milz-Band) vom Milzhilus zur hinteren Bauchwand und durch das Ligamentum gastrosplenicum (Magen-Milz-Band), welches von der großen Magenkuratur zum Milzhilus zieht, mit der linken Niere und dem Magen verbunden. Die konvexe Seite liegt über das Ligamentum phrenicosplenicum dem Zwerchfell an und befindet sich damit in unmittelbarer Nähe zur linken Pleurahöhle. Die konkave Fläche besitzt Kontakt zum Magen, zur Niere und mit dem Ligamentum splenocolicum zur linken Kolonflexur. In der Konkavität befindet sich das Hilum splenicum als Ein- und Austrittsstelle für Arteria und V. splenica (V. lienalis) sowie Lymphgefäße und Nerven. Hier ragt der Pankreasschwanz direkt an die Milz heran und kommt über das kurze Ligamentum splenopancreaticum, das den Milzhilus mit dem Pankreasschwanz verbindet, mit dem Pankreas in Kontakt (siehe Abbildung 1) [5].

Sonographisch ist die Milz halbmondförmig, wobei sich die äußere Konvexität glatt konturiert zeigt, während die Innenkontur zum Teil Einkerbungen, Spalten, Lobuli und Buckelungen aufweisen kann. Die Echostruktur ist homogen, gering echoreicher als das gesunde Lebergewebe und deutlich echoreicher als das normale Nierenparenchym [6].

Abbildung 1: Lage und Anatomie der Milz [7]



1.2.2 Histologie

Die von Peritonealepithel überzogene Milzkapsel besteht aus Kollagenfasern, wenig glatten Muskelzellen und einem dichten Netz elastischer Fasern. Das Organinnere wird von einem von der Kapsel ausgehenden bindegewebigen Trabekelwerk durchsetzt, in welchem die größeren Blutgefäße als Arteriae segmentales, aus den Lobararterien hervorgehend, verlaufen. Das Parenchym lässt sich in drei Kompartimente teilen. Die rote Pulpa besteht aus myofibroblastischen und histiozytären Retikulumzellsträngen, in denen venöse Sinus in großer Zahl vorkommen [8]. Die rote Pulpa stellt 75% des Milzvolumens dar. Die Sinus sind venöse Hohlräume, in denen spezielle Makrophagen angesiedelt sind, die für den Erythrozyten-Lebenszyklus, den Eisenstoffwechsel und Eisenmetabolismus bestimmter Bakterien wichtig sind [9][10]. Die Makrophagen kooperieren mit den Endothelien bei der Elimination alter Erythrozyten. In die rote Pulpa sind lymphatische Follikel und auch Plasmazellen eingelassen, aus denen sich möglicherweise die weiße Pulpa entwickelt und in die periarterioläre Lymphozytenscheiden als weiße Pulpa eingebettet sind. Die beiden Kompartimente sind durch das dritte Kompartiment, die Marginalzone, welche die Follikel umgibt und beim Menschen nur gering ausgeprägt ist, getrennt. In dieser Zone wird die Zellmigration und das Zusammenspiel des angeborenen und des erworbenen Immunsystems kontrolliert [10].

1.2.3 Gefäßversorgung und Perfusion

Die Gefäßversorgung der Milz bildet sowohl ein offenes, als auch ein geschlossenes System. Aus den in den Trabekeln laufenden Balkenarterien (3 bis 8 Segmentarterien), die sonographisch einen radspeichenartigen Verlauf nehmen, gehen die Zentralarterien hervor, die über Zentralarteriolen, umgeben von einer lymphatischen Scheide, die weiße Pulpa versorgen (Abbildung 2). Eine weitere Aufzweigung erfolgt in Pinselarteriolen und Hülsenkapillaren. Das Blut gelangt dann über die Milzsinus und die Pulpavenen in die Trabekelvenen. Das offene System bringt das Blut aus den Arteriolen mit den retikulären Milzsträngen in Kontakt, wo Makrophagen, die die Wand der Arteriolen bilden, Bakterien, Viren und überalterte Erythrozyten abbauen können (Abbildung 3) [10].

Abbildung 2: Gefäßversorgung der Milz

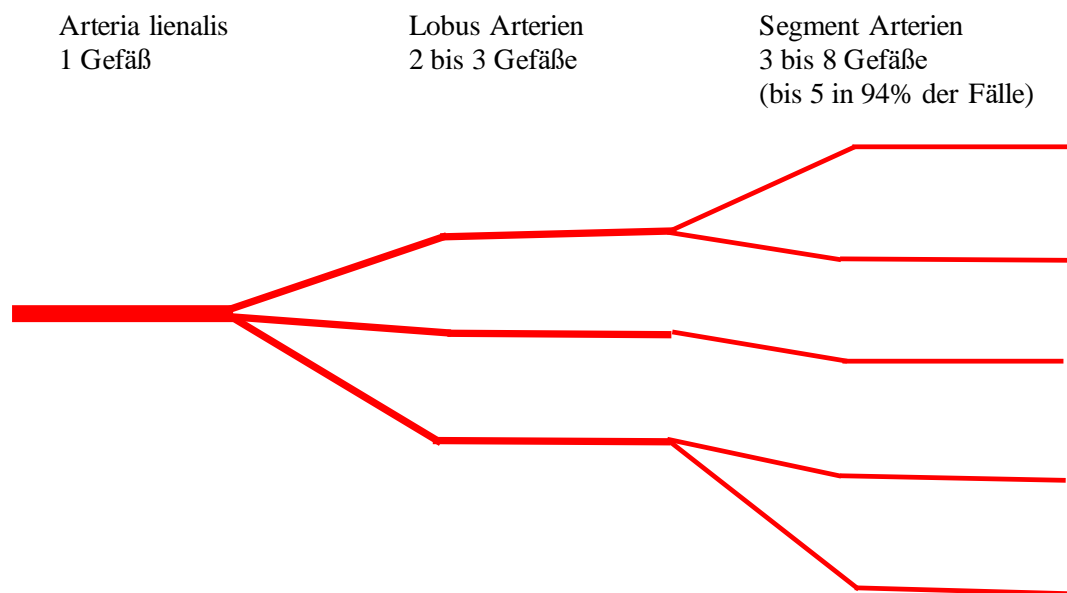
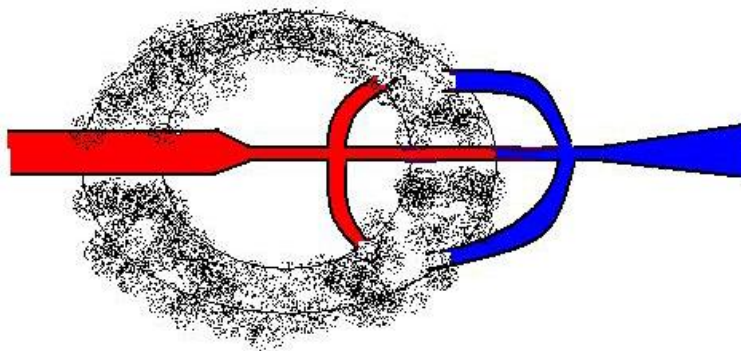


Abbildung 3: Gefäßversorgung der Milz (offenes System)



1.2.4 Physiologie und Pathophysiologie

Die Milz gilt als größtes sekundäres lymphoretikuläres Organ des Körpers. Sie hat beim Erwachsenen ein Gewicht von ca. 100 – 300 g und damit einen Anteil von 0,2 – 0,4% des Körpergewichtes. Trotzdem ist sie aber mit 4 – 6% am Herzzeitvolumen beteiligt. Täglich fließen ca. 350 Liter Blut durch das Organ [11]-[13].

Während der Embryogenese findet in der Milz ungefähr von der 4. Woche bis drei bis sechs Monate nach der Geburt Hämatopoese, die Blutbildung aus blutzellbildenden Stammzellen, statt. Diese Aufgabe übernehmen jedoch in der späteren Entwicklung das Knochenmark und das lymphatische System.

Das Speichern von Blut, Granulozyten und Erythrozyten in der roten Pulpa der Milz hat beim Menschen eine geringere Bedeutung. Nur bei der Splenomegalie kommt es zu einer Vergrößerung der roten Pulpa und damit zur Speicherung der Zellpopulationen der Hämatopoese. Während der Fetalperiode findet in der Milz und der Leber die primäre Erythropoese und Granulopoese statt [14][15]. Die Milz speichert etwa 30% aller im Körper vorhandenen Thrombozyten und Makrophagen in den Sinusoiden der roten Pulpa. 20% der Lymphozyten werden in den lymphatischen Scheiden der weißen Pulpa gespeichert.

Das Gefäßsystem der Milz stellt gewissermaßen ein Reusensystem dar, in dem gealterte Blutzellen durch das Monozyten-Makrophagen-System entfernt werden. Auf diesem Wege werden auch Howell-Jolly-Körperchen, Siderinkorpuskel und Heinz'sche Innenkörper aus den Erythrozyten entfernt. Die Blutbestandteile werden im postkapillären Sinus und im Mantelplexus der Milz gefiltert. Bei Splenomegalie mit einhergehender Ausweitung des Mantelplexus kommt es zu einer erhöhten Sequestrierung von Blutzellen [14][15].

Eine wichtige, aber nicht lebenswichtige, Rolle spielt die Milz in der spezifischen und unspezifischen Abwehr. Die antigeninduzierte Differenzierung und Proliferation von B- und T-Lymphozyten finden in der weißen Pulpa der Milz statt. Bei Kindern sorgen sie so für eine humorale antikörpervermittelte Infektabwehr [14][16][17]. Für die immunologische Funktion der Milz sind die Bildung von spezifischen (Immunglobuline von lokalen B-Zellen und Plasmazellen) und unspezifischen Opsoninen (Leukokinen und Tuftsin-Peptid) von großer Bedeutung, wie die Gefährdung von asplenischen Patienten durch bekapselte Bakterien zeigt [18].

1.2.5 Größenbestimmung und Volumetrie

Das Milzgewicht bei Patienten lässt sich sonographisch mit großer Präzision und Reproduzierbarkeit ermitteln, wenn das Produkt der gemessenen Tiefe, Breite und Länge mit einem Faktor von 0,6 multipliziert wird (Abbildung 4 und Abbildung 5) [19]. Das mit Hilfe dieser Formel sonographisch ermittelte Milzgewicht zeigt eine ausgezeichnete Korrelation ($r=0,978$) zu pathologisch gemessenen Gewichten. Bei einer retrospektiven Untersuchung konnten 80 000 sonographische Milzgrößenbestimmungen ausgewertet werden. Die höchsten Milzgewichte wurden bei hämatologischen Erkrankungen beobachtet, jedoch konnten auch bei soliden Tumoren zum Teil erhöhte Gewichte festgestellt werden [20].

Abbildung 4: Messen der Milz in der Breite

Da die Milz dem Zwerchfell anliegt und allen Zwerchfellbewegungen folgen muss, projiziert sie sich dorsolateral in den Bereich zwischen 9. und 11. Rippe. Durch Drehung des Schallkopfs um 90° wird die Breite der Milz ermittelt. Dabei kommen häufig störende Schallschatten der Rippen zur Darstellung. Die Breite wird dabei als größte Ausdehnung der Milz auf Höhe des Milzhilus gemessen.

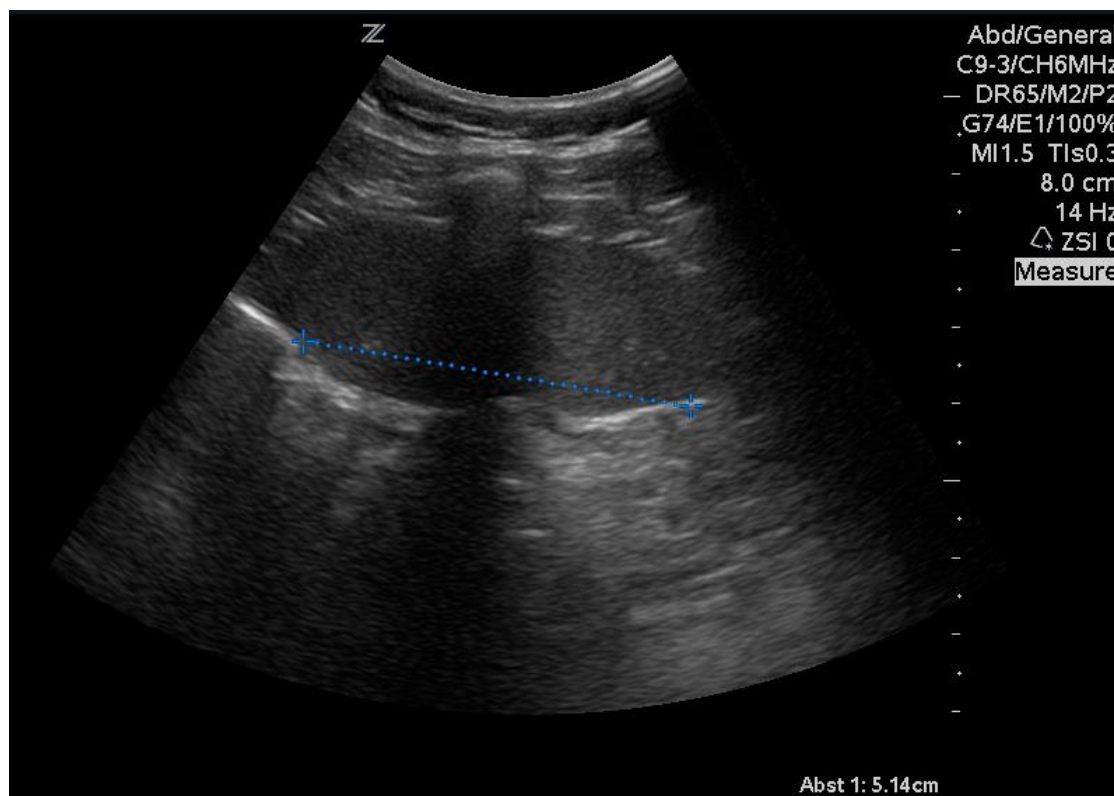
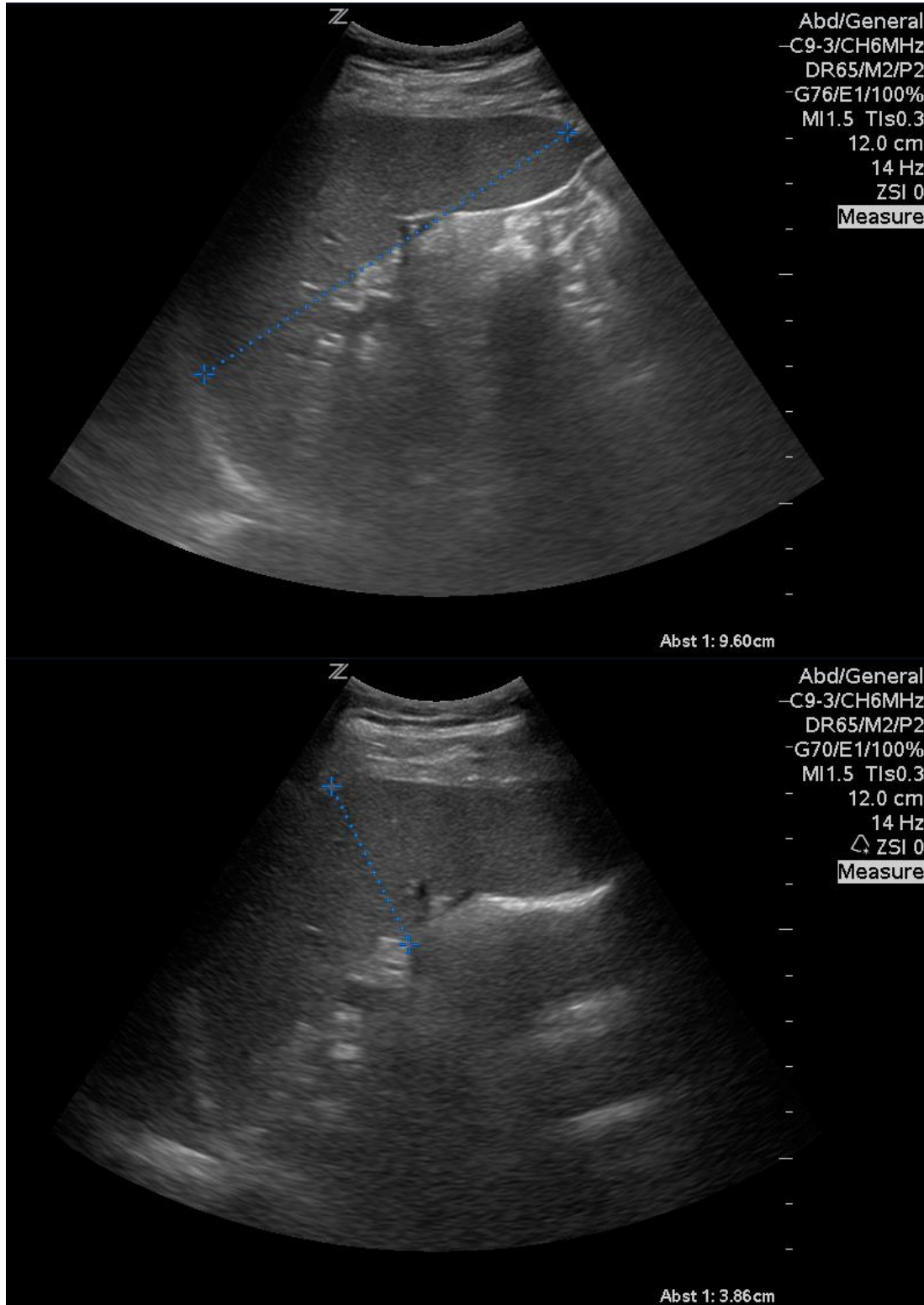


Abbildung 5: Messen der Milz in Länge und Tiefe. Die Schallschatten der Rippen werden bei der Breitenbestimmung ignoriert.

Die Milz ist von viszeralem Peritoneum überzogen. Bei der Längen- und Tiefenmessung ist zu beachten, dass der Milzhilus gut abgebildet ist. Bei der Längenbestimmung werden der obere und untere Pol der Milz durch den Hilus verbunden. Ausgehend von der Längelinie wird in einem Winkel von 90° die Tiefe auf Höhe des Hilus bis zur Milzkapsel gemessen.



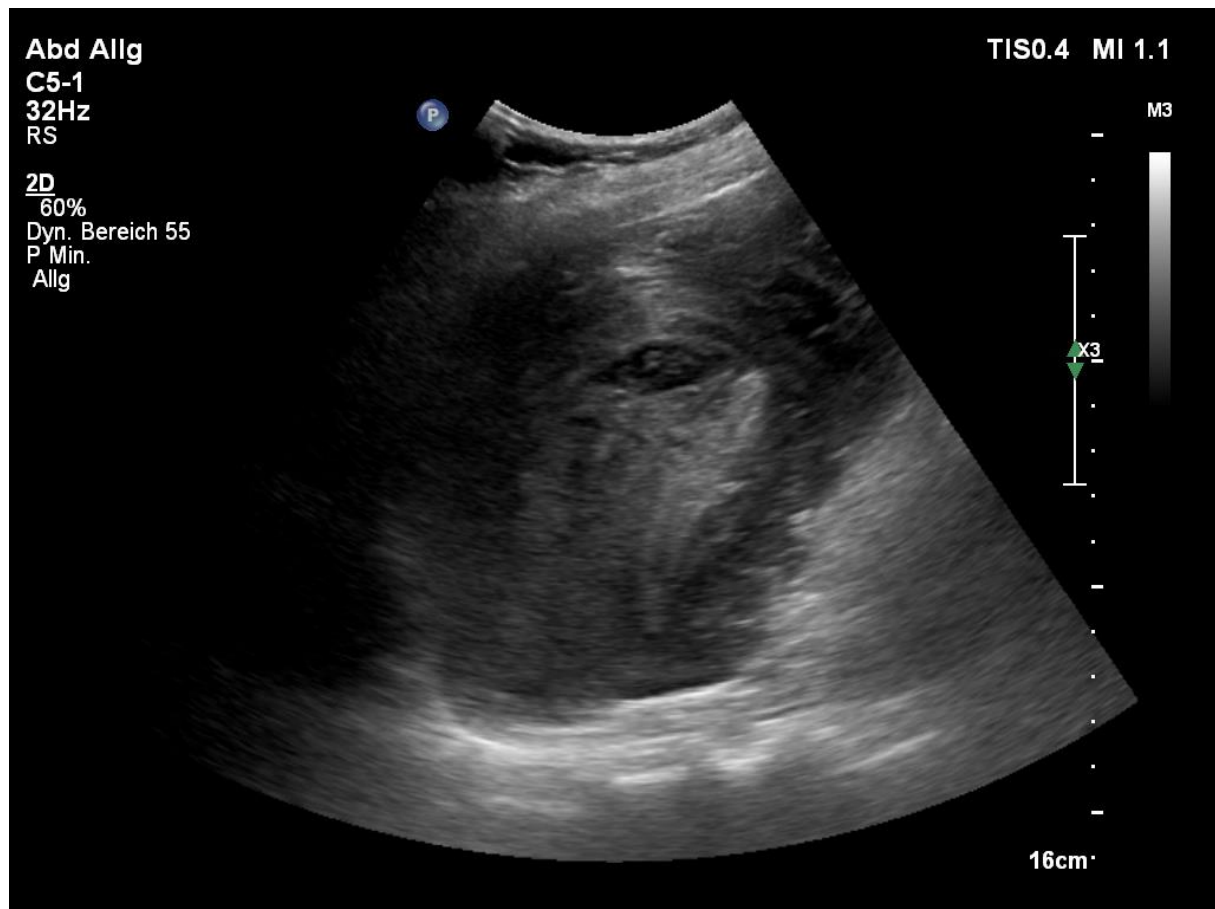
1.3 Erkrankungen der Milz

1.3.1 Verletzungen nach Koloskopie

Als Ursachen für eine Verletzung der Milz (Kapsel und/oder Parenchym) im Rahmen einer Koloskopie werden drei Mechanismen diskutiert [21]:

- Die Verletzung tritt als plötzliches Trauma auf, wenn das Endoskop die Milzflexur passiert.
- Durch starken Zug am Ligamentum splenocolicum während der endoskopischen Untersuchung wird an der Milzkapsel gerissen (Abbildung 6).
- Durch vorangegangene operative Eingriffe oder entzündliche Prozesse sind Verwachsungen vorhanden, die mit einer erhöhten Zugspannung zwischen Colon und Milz einhergehen.

Abbildung 6: Zwiebelartiges Hämatom um die Milz nach Koloskopie vor 8 Stunden



1.3.2 Primäre und sekundäre Läsionen der Milz

Isolierte gutartige oder bösartige Erkrankungen der Milz kommen eher selten vor. Daher wird die Milz bei Routineuntersuchungen und in der bildgebenden Diagnostik nur wenig beachtet. Allerdings gibt es einige Milzläsionen. Diese können zu einer Veränderung des physiologischen Parenchyms führen. Klinisch sind sie oft symptomlos. Eine Splenomegalie tritt in diesem Zusammenhang nur selten auf. Hämangiome stellen die häufigste primär benigne fokale Milzalteration dar. Es zählen aber ebenfalls verschiedene Formen von epithelialen Zysten (Abbildung 7), Littoralzellangiome, Hämangioperizytome, Hämangioendotheliome, Lymphangiome, Lipome oder auch Fibrome zu den primär benignen Milztumoren.

Hämangiosarkome sind die häufigsten primär malignen fokalen Milztumore. Neben diesen treten auch noch das Kaposi-Sarkom, das Lymphangiosarkom, das maligne fibröse Histiozytom, das maligne Teratom, das Littoralzellangiosarkom, das Leiomyosarkom, das Fibrosarkom oder das Karzinosarkom auf.

Es finden sich aber auch zahlreiche extralienale Erkrankungen mit möglicher Beteiligung des Milzparenchyms. Hämatologische, immunologische, neoplastische, vaskuläre, infektiös-entzündliche oder systemisch benigne/maligne Grunderkrankungen führen oft zu einer Mitbeteiligung der Milz.

Zu den häufigsten malignen Milzerkrankungen gehören Metastasen verschiedenster maligner Erkrankungen. Zu ihnen zählen u.a. maligne Lymphome (Abbildung 8), Mammakarzinom, Melanome, Bronchialkarzinom, Prostatakarzinom oder Kolonkarzinom (Abbildung 9). Häufig gehen diese sekundären fokalen Milzalterationen mit einer Splenomegalie einher. Ein palpatorischer Nachweis der Vergrößerung der Milz ist klinisch in Rechtsseitenlage unter dem linken Rippenbogen möglich.

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über benigne und maligne fokale Milztumore sowie maligne Erkrankungen mit möglichen Metastasen in der Milz.

Tabelle 1: Übersicht über gutartige und bösartige Läsionen der Milz

Primär benigne fokale Milztumore	Primär maligne fokale Milztumore	Maligne Erkrankungen mit möglichen Metastasen in der Milz
Hämangiom	Hämangiosarkom	Malignes Lymphom
Epitheliale Zyste	Kaposi-Sarkom	Mammakarzinom
Littoralzellangiom	Lymphangiosarkom	Melanom
Hämangioperizytom	Malignes fibröses Histiozytom	Bronchialkarzinom
Hämangioendotheliom	Malignes Teratom	Prostatakarzinom
Lymphangiom	Littoralzellangiosarkom	Kolonkarzinom
Lipom	Leiomyosarkom	
Fibrom	Fibrosarkom	
	Karzinom	

Abbildung 7: Gekammerte Milzzyste

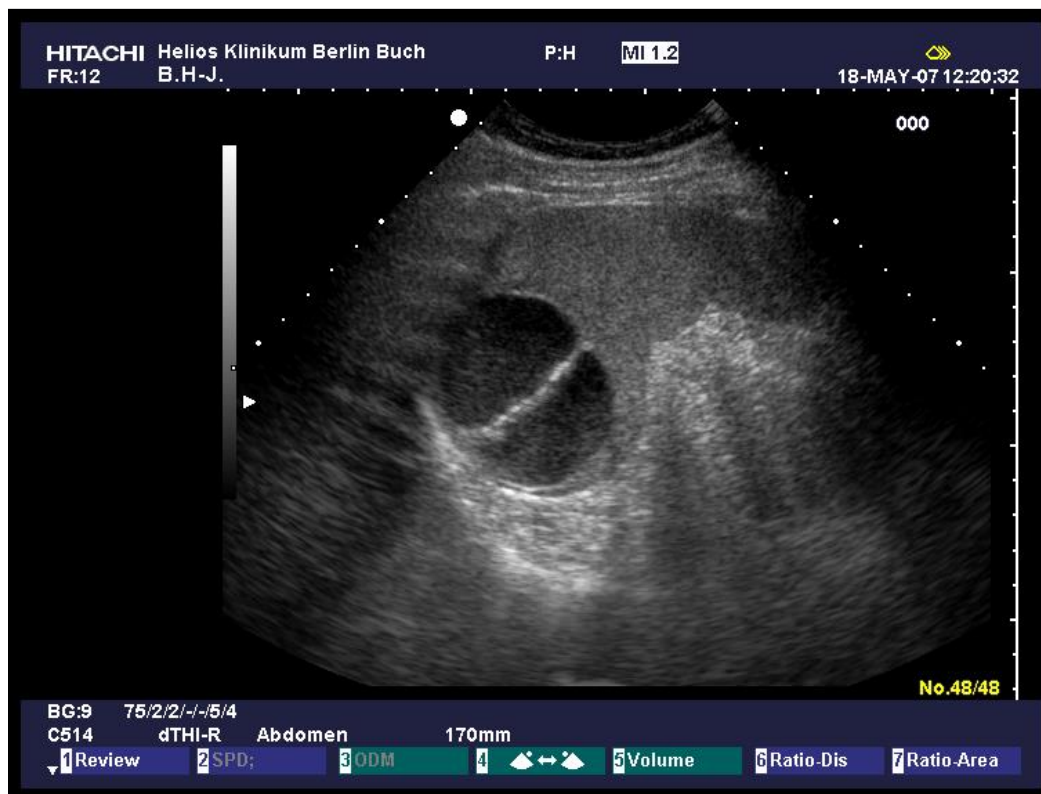


Abbildung 8: Aggressives Lymphom mit Manifestationen in der Milz



Abbildung 9: Milzmetastase eines Kolonkarzinoms



1.3.3 Hämatome und Milzinfarkte

Zu einer Verletzung der Milz kann es durch stumpfe äußere oder auch penetrierende Traumata kommen, was oft eine intrasplenische oder sogar intraperitoneale Einblutung zur Folge hat. Mit ca. 25 – 30% [13] sind die stumpfen Milztraumata mit einhergehender Milzruptur die häufigste intraabdominelle Verletzungsfolge. Anzeichen von Prellungen und Frakturen der Rippen linksseitig deuten klinisch häufig auf ein Milztrauma hin.

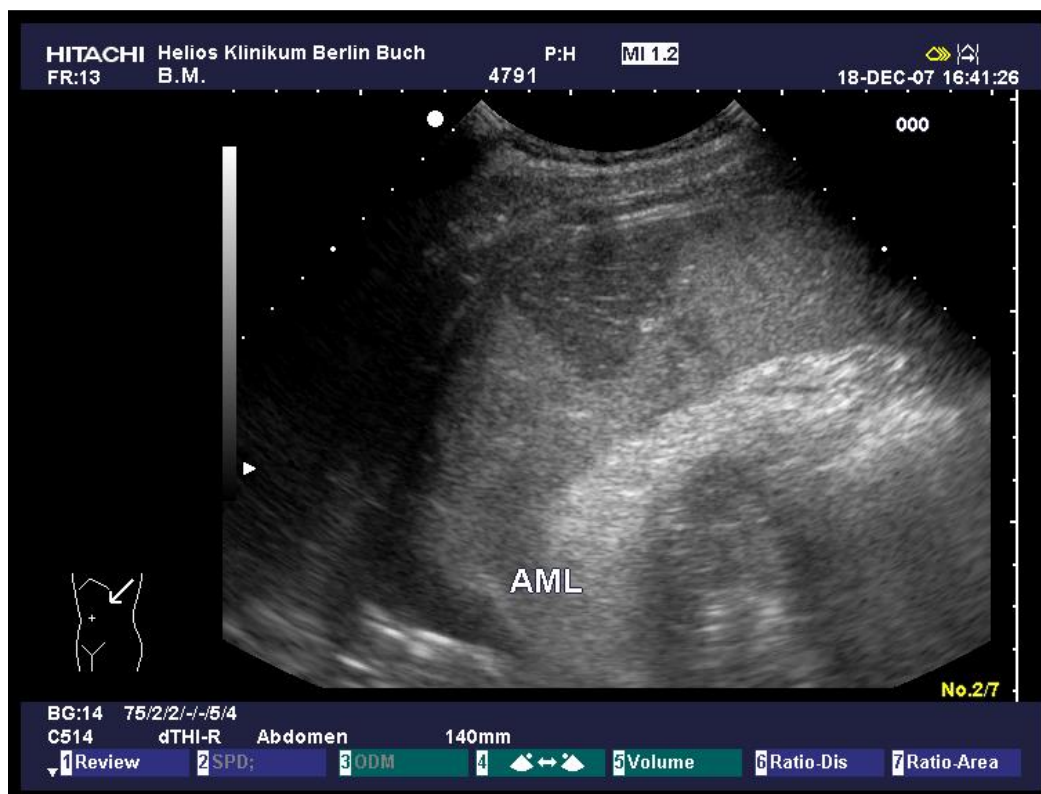
Man unterscheidet bei traumatischen Milzverletzungen zwischen subkapsulärer Einblutung, intraparenchymatöser Einblutung und einer kompletten Milzruptur mit oder ohne Abriss der die Milz versorgenden Gefäße und Nerven.

Infarkte oder subkapsuläre Einblutungen der Milz ohne Ruptur der Kapsel sind klinisch häufig symptomlos. Bei Kindern zeigen sie sich allerdings als im linken Hemiabdomen befindliche, starke Schmerzen mit Ausstrahlung in die linke Schulter (Kehr-Zeichen) oder auch mit Ausstrahlung in das untere Abdomen. Als Folge der Kapselspannung durch die intrasplenische Einblutung lassen sich bei Druck auf den Milzpunkt Schmerzen auslösen (Saegesser-Zeichen, Erb-Zeichen) [22][23]. Der beschriebene Druckpunkt befindet sich zwischen dem linken M. sternocleidomastoideus und den Mm. Scaleni. Es besteht außerdem die Gefahr, dass es nach einigen Tagen wegen der erhöhten Kapselspannung spontan zu einer Kapselruptur mit intraperitonealer Einblutung kommt. Dieser Vorgang wird auch als sekundäre Milzruptur bezeichnet. Klinische Symptome können hämorrhagische Schocksymptome mit Kreislaufzentralisation, Tachykardie, Kaltschweißigkeit, arterieller Hypotonie und progredienten Bewusstseinsstörungen sein. Hämatokritwerte und Hämoglobinwerte fallen ab. Ein weiteres Anzeichen einer Kapselruptur mit intrasplenischer Einblutung kann das sogenannte Balance-Zeichen sein, eine linksseitige Flankendämpfung bei Perkussion des Abdomens. Spontane Milzrupturen können auch bei Malaria oder infektiöser Mononukleose (Morbus Pfeiffer) ohne intrasplenische Einblutung auftreten. Nach ca. zwei bis vier Wochen, zum Zeitpunkt der stärksten Infiltration mit mononukleären Zellen, kann diese spontane Ruptur auftreten.

Als Therapie der Wahl galt lange Zeit die Splenektomie. Heute versucht man, die Milz im Ganzen oder in Teilen möglichst zu erhalten. Abhängig ist dies unter anderem von der hämodynamischen Stabilität des Patienten und davon, ob nicht weitere Läsionen eine Entfernung des Organs notwendig machen.

Bei Verschluss der Milzarterie oder einer der Segmentarterien kommt es zu einer weiteren, sehr häufig anzutreffenden Problematik der Milz, dem sogenannten Milzinfarkt (Abbildung 10). Ein Arterienverschluss in der Milz führt zur Ischämie und infolgedessen zur Nährstoffmangelversorgung des Gewebes mit Nekrosenbildung des betroffenen Milzareals. Milzinfarkte treten häufig im Zusammenhang mit homozygoter Sichelzellanämie, myeloproliferativen Syndromen oder Endokarditis auf. Bei letzterer werden thrombotisch-fibrotische, bakterielle Emboli vor allem in die Milz, aber auch in andere Körperareale ausgeschwemmt. Zu den Komplikationen bei Milzinfarkten gehören chronisch rekurrende Infarktereignisse, spontane Milzrupturen, regressive Veränderungen, fibrotische Umbauten und auch sekundäre Einblutungen [24].

Abbildung 10: Milzinfarkt



1.3.4 Morbus Werlhof und Hämatopoese

Einige Milzveränderungen sind nur mikroskopisch nachweisbar und zeigen sich ohne Parenchymveränderung oder Parenchymdestruktion. Bildgebende Verfahren können diese Veränderungen nicht darstellen. Hierzu zählen u.a. die chronisch idiopathisch thrombozytopenische Purpura (Morbus Werlhof) und die extramedulläre lienale Hämostase.

Typisch für Morbus Werlhof sind bei ca. 80% der Betroffenen im Serum nachweisbare, plättchenassoziierte und in der Milz generierte Antikörper vom Typ IgG [15]. Thrombozyten werden in der Milz verstärkt abgebaut und damit verkürzt sich die Plättchenüberlebenszeit deutlich auf bis zu wenige Stunden [15]. Mikroskopisch zeigt sich dann eine Hyperplasie der roten Pulpa und eine Fibrosierung der Trabekel. In der roten Pulpa wird vermehrt Eisen gespeichert. Es kommt zu einer Hypertrophie der weißen Pulpa. Eine lymphatische Hyperplasie geht mit Thrombozytopenie einher.

Beim Syndrom der extramedullären lienalen Hämostase kommt es vermehrt zur Ausschwemmung unreifer Vorstufen der Granulopoese und Erythropoese. Histologisch zeigen sich eine Hyperplasie und Hyperämie der roten Pulpa [15]. In manchen Fällen ist auch eine Splenomegalie nachweisbar.

1.3.5 Splenomegalie

All die oben beschriebenen Milzveränderungen gehen häufig mit einer Splenomegalie einher (Abbildung 11). Klinisch stellt diese oft einen Zufallsbefund dar, welcher bei Routineuntersuchungen des linken Ober- oder Unterbauchs diagnostiziert wird. Die Splenomegalie führt zu einer Volumenzunahme der Milz und damit zu einer bedingt höheren Aufnahmekapazität sowie zu einer Erhöhung des Sequestrierungsraumes der Milz. Die Folge dieser erhöhten Aufnahme von partikulären und zellulären Bestandteilen des Blutes ist ein erhöhtes Pooling und damit eine erhöhte Clearance der Erythrozyten und anderer Zellen der Hämatopoese. Die daraus entstehende Panzytopenie führt zur kompensatorischen Hyperplasie des blutbildenden Knochenmarks [15].

Eine Indikation zur Splenektomie wird in diesem Zusammenhang kritisch beurteilt. Eine Indikation stellt jedoch die Einschränkung der Lebensqualität des Patienten durch den Anstieg der Mono-, Bi- oder Panzytopenie (vgl. Banti- Syndrom) mit entsprechenden klinischen Symptomen dar. Des Weiteren wird die Indikation zur Splenektomie bei sicherem Nachweis der Milz als Hauptabbauort der Blutzellen diskutiert, d.h. stellt die Milz keine Funktion im Rahmen der extramedullären Hämatopoese mehr dar, kann dies ebenfalls eine Indikation zur Splenektomie sein.

Abbildung 11: Splenomegalie bei hämolytischer Anämie



1.3.6 Milzexstirpation

Die Entfernung der Milz kann grundsätzlich durchgeführt werden, wenn eine Verbesserung der Grunderkrankung mit positiver Auswirkung auf die klinischen Symptome erwartet wird. Ist die Milz Auslöser der klinischen Symptomatik oder sekundär an der Grunderkrankung beteiligt, zum Beispiel durch Metastasenbildung, kann dies eine Indikation zur Splenektomie sein. Kurative Behandlungsabsichten stehen hier im Vordergrund. Beispielhaft seien hier die hereditäre Sphärozytose, autoimmun-hämolytische Anämien, therapiefraktäre Morbus Werlhof und Morbus Moschcowitz oder auch die Haarzell-Leukämie genannt. Auch ein durch Osteomyelosklerose bedingter funktioneller oder anatomischer Hypersplenismus sowie eine chronisch myeloische Leukämie können eine Indikation zur Milzexstirpation sein.

Diagnostische radikale Milzexstirpationen sind eher selten. In einzelnen Fällen wird sie noch für ein Staging bei Hodgkin-Lymphom vorgenommen. Häufiger führt man heutzutage Teilresektionen der Milz durch. Die unifokale Läsion sollte dann aber günstig am oberen oder unteren Milzpol gelegen sein. Splenektomien bringen immer die Gefahr einer Sepsis mit sich (Overwhelming-Post-Splenektomie-Infektion [OPSI]-Syndrom) [17]. Primär enkapsulierte

Keime (z.B. Pneumokokken, Meningokokken oder *Hämophilus influenza*) können für eine Sepsis verantwortlich sein. Milzerhaltende Maßnahmen oder Teilresektionen können diese Gefahr mindern. Gerade bei Kindern nach stumpfem Milztrauma mit stabiler Hämodynamik können daher milzerhaltende Maßnahmen, auf Grund der guten Prognose, den Vorzug finden [25]. Vor dem 5. Lebensjahr sollte bei Kindern eine Splenektomie wegen der damit einhergehenden Gefahren vermieden werden [26]. OPSI-Syndrom mit postoperativer Bakteriämie, Verbrauchskoagulopathie durch Aktivierung des Gerinnungssystems oder Multiorganversagen bzw. Multiorganinsuffizienz können weitere Folgen einer Splenektomie sein.

Die vollständige Splenektomie sollte bei Kindern allerdings bei Vorliegen einer instabilen Hämodynamik oder bei Symptomen einer Peritonitis durchgeführt werden. Die intraperitoneale Reimplantation oder auch der Erhalt von Restmilzgewebe kann angestrebt werden. Die immunologische Funktion transplantierten Gewebes ist allerdings nicht gesichert. Eine kritische Bewertung dieser Maßnahmen ist daher anzuraten. In diesem Zusammenhang etablieren sich immer mehr laparoskopische Splenektomien. Erste Erfolge können bei Morbus Werlhof mit normal großer Milz nach endoskopisch durchgeführter Milzentfernung verzeichnet werden [27].

Bei Kindern oder immunsupprimierten Patienten wird eine Dreifachimpfung vor der Splenektomie gegen Pneumokokken, Meningokokken und *Hämophilus influenza* Typ B angeraten. Beim Erwachsenen sollte, in Abhängigkeit vom verwendeten Impfstoff, ungefähr sechs Jahre nach der Milzentfernung eine Impfauffrischung erfolgen. Bei Kindern ist der Zeitraum kürzer, bereits nach drei Jahren wird hier eine Auffrischung empfohlen. Da die Patienten nach Splenektomie Sepsis gefährdet sind, werden Splenektomieausweise ausgestellt. Die Milz ist das einzige Organ im menschlichen Körper, welches pathologisch veränderte Blutzellen entsorgen kann. Ist die Milz entfernt, findet keine gezielte Sequestration von partikulären Blutbestandteilen und bekapselten Keimen statt. Erythroblasten, Leukozyten, Thrombozyten, Eosinophile und Mastzellen sind vermehrt im Blut nachweisbar. Antibiotische Prophylaxe ist daher z.B. vor blutigen Eingriffen im Mund notwendig. Eine Impfung gegen Pneumokokken, Meningokokken und *Haemophilus influenza* vier Wochen vor und nach einer Operation ist ebenfalls anzuraten.

Nach einer Splenektomie übernehmen die Leber und das Knochenmark die unspezifische Clearance- und Immunfunktion sowie die Antikörperbildung. Kupfer, Eisen bzw. Ferritin und

Chromatinreste werden ebenfalls dort angereichert. Howell-Jolly-Körperchen werden in den Erythrozyten bei fehlender Sequestrierung durch die Milz nachgewiesen. Wegen der fehlenden Clearance für Erythrozyten finden sich ebenfalls intraerythrozytäres, degeneriertes Hämoglobin und degenerierte Mitochondrien. Fehlen intraerythrozytäre Einschlusskörperchen trotz der Entfernung der Milz, kann das auf das Vorhandensein von akzessorischen Milzen hinweisen [11][15][17][28].

1.4 Sonographisch gestützte Punktionen

1.4.1 Geschichtliche Entwicklung

Diagnostische Punktionen werden in der Medizin schon seit langem durchgeführt. Erste Punktionen wurden von H.L. Lebert beschrieben [21]. Er führte 1851 eine perkutane Tumorpunktion durch. 1853 folgte Paget [29] mit der Punktion von Brusttumoren, 1883 Leyden mit einer Punktion der Lunge zum Erregernachweis einer Pneumonie [30] und Lucatello mit einer Leberaspirationsbiopsie. Greig und Gray [31], sowie Hirschfeld [32] folgten ebenfalls mit Tumorpunktionen.

Die Techniken der Biopsie entwickeln sich stetig weiter. Seit 1925 [33] werden Feinnadelpunktionen routinemäßig zur Tumordiagnostik eingesetzt, beschrieben wurde dies unter anderem von Martin und Ellis. H.E. Martin [34] punktierte 1930 Knochen. Ebenfalls publizierten Coley et al. [35] Berichte über Knochenpunktionen. Es folgten 1935 erste Punktionen der Wirbelkörper von Robertson und Ball [36].

Mit der Weiterentwicklung der Röntgentechnik wurden auch Punktionen unter Röntgenkontrolle durchgeführt. So punktierte Blady mit dieser Technik einen Lungentumor [37].

Biopsien des Pankreas wurden 1951 von Kistland dokumentiert [38]. Södeström punktierte die Schilddrüse erstmals mit der Technik der Feinnadelpunktion [39]. 1967 führte Nordenström Lymphknotenpunktionen mit Hilfe von Durchleuchtungstechniken durch [40]. Zornoza et al. beschrieben 1977 die Biopsie eines intraperitonealen Lymphknotens über einen transperitonealen Zugang [41].

An all diesen Untersuchungen wird die stetige und rasante Weiterentwicklung dieser Techniken deutlich.

Dussik führte 1937 erstmals die Bildgebung mittels Ultraschalls in der Medizin ein. Mit Hilfe des Ultraschalls sollten intrakranielle Tumoren dargestellt werden. Der Ultraschall wurde seither immer häufiger als Untersuchungstechnik eingesetzt. 1950 wurden Untersuchungen des Abdomens ultraschallgestützt durchgeführt. Seit dieser Zeit werden diese routinemäßig eingesetzt. 1972 wurde die erste ultraschallgestützte Punktion der Leber beschrieben [42]. 1975 folgten Hancke et al. mit der ersten ultraschallgestützten Pankreaspunktion [43].

Die ersten Punktionen in real-time gelangen 1976 und 1977 in Zürich [44]. Dies war ein bedeutender Entwicklungsschritt, weil nunmehr unter Sicht Punktionsmaterial gewonnen werden konnte. Seit den 1980er Jahren wird die Ultraschalldiagnostik zunehmend zur bildgebenden Führung von Biopsienadeln im Gewebe genutzt [45].

Heute ist die sonographisch gestützte Punktion die meist genutzte Methode, um Organe, speziell die des Oberbauchs, zu untersuchen. So hat sich diese Untersuchungstechnik in der Medizin immer weiter etabliert und ist gerade in der Diagnostik von Tumorerkrankungen obligat. Bei vielen benignen und malignen Erkrankungen, die sich auch in der Milz manifestieren, ist die Biopsie der Milz ein wichtiges histologisches Hilfsmittel im Rahmen der Diagnostik.

Bildgebende Verfahren werden in der Medizin vielfältig eingesetzt und immer weiterentwickelt und verbessert. Oft reichen sie aber allein zur Diagnostik nicht aus. Dann kann die Indikation zur diagnostischen Punktion gestellt werden. Beide Verfahren, die bildgebende Technik und die Punktionstechnik, werden für bessere diagnostische Ergebnisse und für mehr Sicherheit bei der Untersuchung kombiniert [46]-[53].

Dem Prinzip der Sonographie liegen die Emission und Rezeption der ausgesendeten Ultraschallwellen zu Grunde. Diese mechanischen Schwingungen liegen in Bereichen von mehr als 16 kHz. Zur medizinischen Diagnostik verwendet man vorwiegend Frequenzen von 1 – 15 kHz. Es kommen drei unterschiedliche Schallkopftypen zum Einsatz. Zum einen findet der Sektorscanner mit radialer, konvexer und linearer Ausbreitung Anwendung, zum anderen der Linearscanner oder drittens der Curved-Array Scanner, der eine Kombination aus den erstgenannten Schallköpfen darstellt. Für die Milzdiagnostik werden üblicherweise Transversal-, Longitudinal-, Subkostal- oder Interkostalschnitte angewendet.

Seit den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts werden auch immer häufiger Kontrastmittel zur sonographischen Diagnostik eingesetzt. Aktuell werden in Deutschland z.B. SonoVue® (Bracco Imaging Deutschland GmbH) und Levovist® (Bayer Vital GmbH) als Echosignalverstärker zur Abdomensonographie genutzt. Diese Kontrastmittel enthalten Mikrobläschen mit einer definierten Größe von ca. 1 - 7 μm [48]. Nachdem das Kontrastmittel injiziert wurde, erreichen die Bläschen über die Lungenkapillaren und den arteriellen Blutstrom die Milz. Über High-End-Ultraschallgeräte mit niedrigen Schalldrücken ($MI < 0,1$) werden durch Mikrobläschenresonanz die ausgesendeten Frequenzen bis zum 1000-fachen verstärkt [52]. Es werden entweder Mikropartikel zur Oszillation und damit zur Kontrastverstärkung und Aussendung harmonischer Signale angeregt oder das Zerplatzen der Mikrobläschen führt unter einmaliger Emission zur Aussendung eines nicht linearen Signals (stimulierte akustische Emission). Die Mikrobläschen reflektieren die ausgesendeten Ultraschallwellen. Werden die Mikrobläschen mit niedriger Emissionsenergie beschallt, werden sie zu nicht-linearer Resonanz angeregt. Sie verstärken dann die Intensität des Echos in den Bereichen der zweifachen Grundfrequenz des transmittierten Pulses. So kann die Vaskularisation von Milzherden in real-time Technik beurteilt werden. Die Mikrobläschen verweilen für ca. 5 – 10 Minuten im Blutstrom des Gefäßlumens und können über das ausgesendete Echo beurteilt werden. Da sie nicht in das Interstitium oder in die Zellflüssigkeit übertreten, lässt sich der Blutfluss ohne Überlagerung von extravaskulären Verteilungsprozessen beurteilen [46]-[53].

1.4.2 Sonographisch gestützte Punktion im Vergleich zur computertomographisch (CT)-gesteuerten Punktion

Die bildgesteuerte Punktion von Geweben gehört in der interventionellen Radiologie zu den häufigsten perkutanen Verfahren. Durch die Bildgebung kann die Punktionsnadel in „real-time“ permanent bei der Biopsie beobachtet und gezielt geführt werden.

Vergleicht man die CT-Techniken mit den ultraschallgestützten Verfahren, ist die Strahlenexposition des Patienten sicherlich als Nachteil zu sehen. Sonographische Verfahren sind dagegen in Bezug auf die Strahlenexposition als risikolos anzusehen.

Die Entscheidung, welches Verfahren angewendet wird, hängt in erster Linie von dem zu erwartenden Erfolg der Biopsie ab. Die Nadel sollte mit größtmöglicher Sicherheit ohne Komplikationen oder Verletzung von Nachbargeweben den Punktionsort erreichen.

Selbstverständlich muss auch genügend Material für eine spätere, erfolgreiche histologische Auswertung mit anschließender Diagnosestellung und darauf aufbauender Therapieplanung gewonnen werden können.

Ist der Punktionsort im sonographischen Verfahren nicht oder nur ungenügend zu orten, gibt das CT die Möglichkeit, den Punktionsort und anatomische Nachbarschaftsstrukturen exakt darzustellen. Nach Stafford und Medelle [54] kann davon ausgegangen werden, dass bei Raumforderungen von mehr als 3 – 5 cm Größe ein Ultraschall ausreichend ist. Bei kleineren Punktionsorten wird ein CT empfohlen. Auch die Lokalisation des zu punktierenden Bereichs kann die Wahl des Punktionsverfahrens beeinflussen. Wird die Biopsie über einen kurzen Punktionsweg durchgeführt, ist eine Sonographie oft ausreichend. Längere Punktionswege erfordern andererseits oft ein CT. Dieses kann hier eine größere Sicherheit geben.

Ist ein zu punktierender Herd mit beiden Verfahren klar lokalisier- und punktierbar, sollte auf das sonographisch gestützte Verfahren zurückgegriffen werden. Ein Ultraschallgerät ist örtlich unabhängig, schnell verfügbar, die Strahlenexposition gleich null und das Verfahren kostengünstiger durchzuführen. Jedoch sollten beide Verfahren flexibel einsetzbar sein, um für den Patienten den bestmöglichen Behandlungserfolg erzielen zu können.

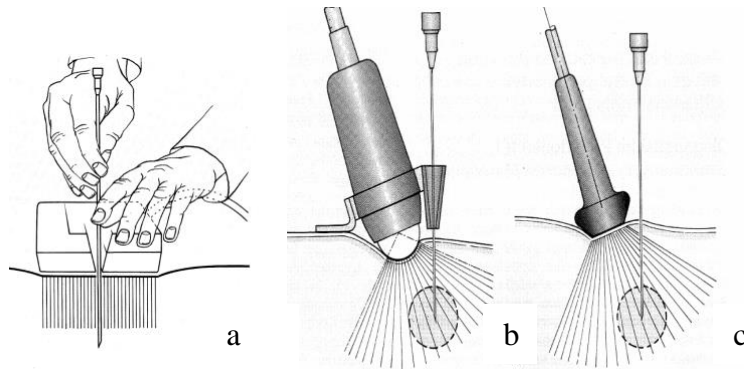
1.4.3 Technik der sonographisch gestützten Punktion

Die ultraschallgestützte Punktion ist eine wichtige Untersuchungsform, um auch tiefliegende Organe unter Sicht zu punktieren. Sie ist schnell durchzuführen, strahlungsarm und kostengünstig. Das gewonnene Material wird nach Aufbereitung in der Histologie oder Pathologie typisiert und ermöglicht damit eine genauere Diagnosestellung. Sie unterstützt den behandelnden Arzt bei der Therapiefindung.

Unterschieden werden drei Punktionsverfahren. Beim Ersten wird die Punktionsnadel über einen zentral perforierten Schallkopf eingeführt. Bei dem zweiten möglichen Verfahren haben die Schallköpfe die Nadelhalterung lateral montiert und die Nadel wird von der Seite eingeführt und ebenfalls unter Sicht zum Punktionsort vorgeschoben. Als dritte Methode wird die „freie Punktion“ beschrieben. Dabei ist die Nadel nicht am Schallkopf befestigt, sondern wird ohne Führung, nur unter sonographischer Kontrolle, zum Punktionsort vorgeschoben (siehe Abbildung 12).

Abbildung 12: Punktionsverfahren [55]

Schema des zentral perforierten Ultraschallkopfes mit eingeführter Feinnadel (a); Punktion mit dem Sektorscanner, die Nadel wird seitlich vom Schallkopf geführt (b); „Freie“ Punktion, die Nadel ist mit dem Schallkopf nicht fest verbunden (c).

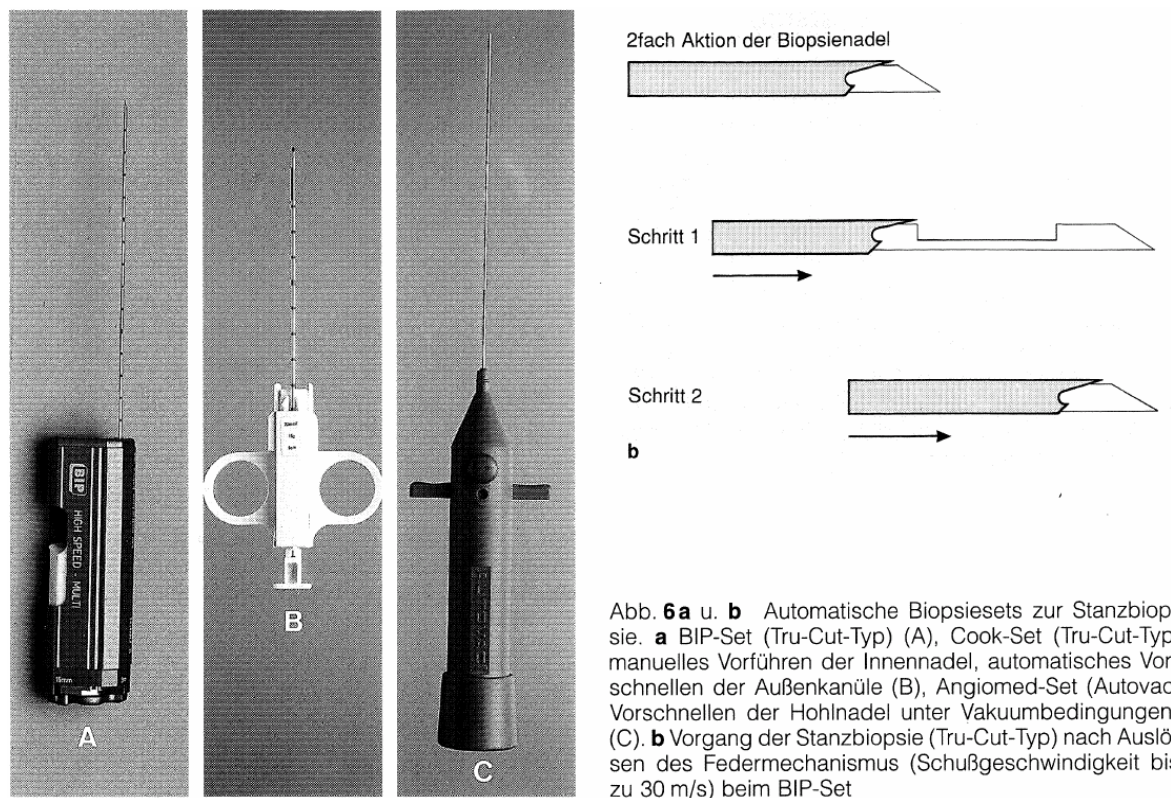


Vor einer sonographisch gestützten Punktion sollte eine Ultraschalluntersuchung zur Orientierung durchgeführt werden. Danach wird entschieden, ob eine Punktion vorgenommen werden kann. Vorab wird auch der Gerinnungsstatus des Patienten geprüft. Der Patient sollte zur Untersuchung nüchtern erscheinen.

Unmittelbar vor der Punktion wird die Haut um die geplante Einstichstelle desinfiziert, betäubt und mit sterilen Tüchern abgedeckt. Mit dem Schallkopf untersucht man das betroffene Gebiet und legt so die Punktionsstelle fest. Mineralöl oder Ultraschallgel dienen als Kontrastmittel. Nun wird durch die Haut eine Führungsnadel durch den Punktionskanal des Schallkopfes geschoben. Nochmals wird die Lage der Punktionsnadel geprüft und diese dann bis zu dem zu untersuchenden Gewebe vorgeschoben. Über eine gewollte Bewegung des zu untersuchenden Gewebes kann die richtige Position der Nadel geprüft werden.

Im Gegensatz zu oberflächlich liegenden palpablen Knoten muss man sich bei der Punktion der Milz, als innenliegendes Organ, zum Beispiel der Hilfsmittel eines CT oder, wie hier beschrieben, des Ultraschallgerätes bedienen. Zur Anwendung kam bei den in dieser Studie untersuchten Patienten das SS-340 Ultraschallgerät der Firma Toshiba mit einem Punktionschallkopf, eingestellt auf 4,5 MHz. Verwendet wurden Tru-Cut-Punktionsnadeln verschiedener Längen und Breiten. Das Gewebe wird bei dieser Technik mit einem Stanzzylinder über eine Außenkanüle entnommen (siehe Abbildung 13).

Abbildung 13: Automatische Biopsiesets zur Stanzbiopsie [56]



Vor Beginn der Punktion wird mit Hilfe des Ultraschallgerätes die Einstichtiefe und der Einstichwinkel in zwei Ebenen ermittelt und entsprechend auf der Haut und an der Punktionsnadel markiert. Die Punktion wird vornehmlich in Rückenlage des Patienten durchgeführt. Nach erfolgter Desinfektion der Haut und bei Bedarf einer Lokalanästhesie mit Lidocain 1%, wird die Punktionsnadel eingestochen und unter permanenter sonographischer Kontrolle bis zur markierten Tiefe zur Milz vorgeschoben. Besonders ist dabei darauf zu achten, dass benachbarte anatomische Strukturen nicht verletzt werden. Ist die zu punktierende Stelle unter sonographischer Kontrolle erreicht, wird der Spritzenstempel angezogen, dadurch ein Unterdruck erzeugt und auf diese Weise Zellmaterial gewonnen. Der Ausstichkanal wird mit einem Tupfer komprimiert und mit einem Druckverband abgedeckt. Das gewonnene Zellmaterial wird anschließend zur histologischen Auswertung ins pathologische Institut gesendet.

Wichtig ist in diesem Zusammenhang die Möglichkeit der gezielten Applikation von Fibrin beim Entfernen der Punktionsnadel. Mit dieser Methode, die bei einem Teil der untersuchten Punktionen angewendet wurde, soll die gefürchtete Gefahr der Blutung der Milz minimiert werden [57].

1.4.4 Risiken der Milzpunktion

Betrachtet man die Literatur, so kann festgestellt werden, dass sich die immer wieder aufgeführten Risiken bei Milzpunktionen wie zum Beispiel Nachblutungen nicht bestätigen lassen.

Schiele et al. [58] untersuchten im Rahmen einer retrospektiven Studie fokale Milzläsionen von 44 056 Patienten hinsichtlich Frequenz, Echogenität und Genese. Die Milzpunktionen wurden nach diagnostischer Wertigkeit und ihrer therapeutischen Auswirkung beurteilt. Ernste Komplikationen traten hierbei nicht auf.

F. J. Ertl [59] untersuchte Punktionen verschiedenster Organe, darunter auch Punktionen der Milz. Bezogen auf alle durchgeführten Punktionen konnte ein Hämoglobin-Abfall von 2 g/dl bei 3 von 546 Punktionen (0,5%) beobachtet werden. Separate Betrachtungen der Milz ergaben hier einen Hämoglobin-Abfall bei 20% der durchgeführten Punktionen.

Civardi et al. [60] beobachteten bei 398 Feinnadelpunktionen der Milz weniger als 1% schwere Komplikationen. Es wurde als sehr effektives Verfahren mit niedrigem Risiko für Patienten gewertet. Auch Nuernberg et al. [61] kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass Komplikationen bei Milzpunktionen selten auftreten.

2. Fragestellung

Folgende Fragen sollen in dieser Arbeit beantwortet werden:

1. Welche Indikationen gibt es für ultraschallgestützte Punktionen der Milz?
2. Wie können die diagnostischen Möglichkeiten durch die sonographisch gestützte Punktion von Milzläsionen bewertet werden?
3. Wie erfolgreich sind ultraschallgestützte Punktionen der Milz in Abhängigkeit von der Nadelgröße?
4. Mit welchem Risiko sind diese Punktionen verbunden?
5. Ist eine Fibrinapplikation prophylaktisch indiziert?
6. Welche Alternativen gibt es zu ultraschallgestützten Punktionen der Milz?

3. Material und Methodik

3.1 Patienten

Für die Durchführung einer retrospektiven Studie zu dieser Untersuchung wurden Datenblätter von insgesamt 30 konsekutiven Patienten ausgewertet, bei denen sonographisch gestützte Punktionen der Milz vorgenommen wurden. Berücksichtigt wurden nur die Aufzeichnungen von Patienten, bei denen eine ausreichende und auswertbare Datenlage bestand.

Alle Biopsien fanden am Universitätsklinikum der Charité in Berlin am Campus Berlin-Buch in der Robert-Rössle Klinik oder im Helios Klinikum Berlin-Buch im Zeitraum von 1997 bis 2009 statt.

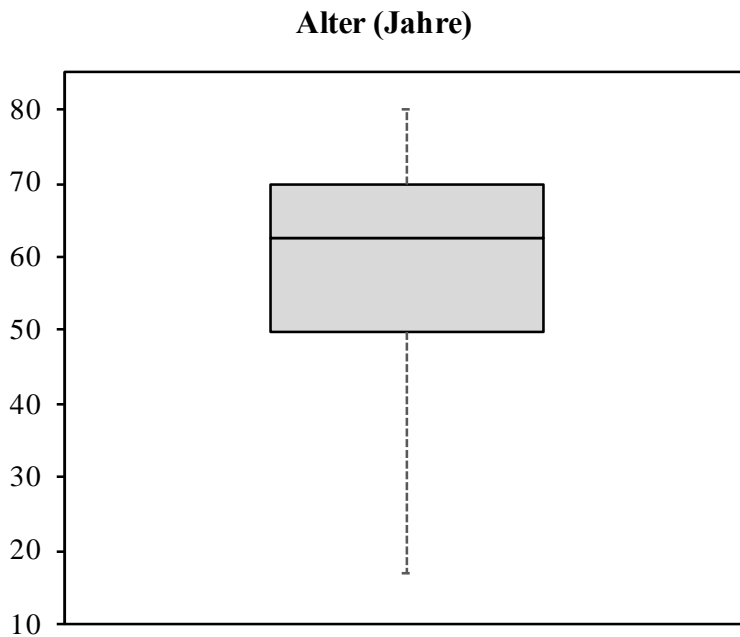
Von den insgesamt 30 untersuchten Patienten waren 19 männlich (63%) und 11 weiblich (37%). Die Altersstruktur war zum Zeitpunkt der Punktion verteilt zwischen 17 und 80 Jahren, wobei 57% der Patienten älter als 60 Jahre waren (Tabelle 2, Abbildung 14).

Bei der Hälfte der Patienten lag die Diagnose einer malignen Grunderkrankung vor und für 4 Patienten gab es Angaben zu einer Begleiterkrankung.

Tabelle 2: Patientencharakteristika

Parameter	Anzahl Patienten
Anzahl Patienten, n (%)	30 (100%)
Geschlecht	
Männlich, n (%)	19 (63%)
Weiblich, n (%)	11 (37%)
Alter	
Jahre, Mittelwert (SD)	58.2 (17.5)
Jahre, Median (Range)	62.5 (17 - 80)
< 30 Jahre, n (%)	3 (10.0%)
30 - 39 Jahre, n (%)	2 (6.7%)
40 - 49 Jahre, n (%)	3 (10.0%)
50 - 59 Jahre, n (%)	5 (16.7%)
60 - 69 Jahre, n (%)	7 (23.3%)
70 - 79 Jahre, n (%)	8 (26.7%)
80 Jahre, n (%)	2 (6.7%)
Maligne Grunderkrankung bekannt, n (%)	15 (50%)

Abbildung 14: Boxplot zur Altersverteilung



3.2 Indikation

Zur Durchführung der sonographisch gestützten Punktion der Milz wurden drei unterschiedliche Indikationen gestellt:

- Diagnosestellung einer unbekanntes Erkrankung (Primärdiagnose)
- Unterstützung der Differenzierung bzw. Kontrolle der Ausbreitung einer bestehenden malignen Erkrankung (Differenzierung/Staging)
- Abklärung bei Verdacht auf Rezidiv einer bereits bekannten und vorbehandelten Erkrankung (Rezidiv)

3.3 Datenaufnahme und Dokumentation

Ausgewertet wurden die jeweiligen Arztbriefe der an der Charité Campus Berlin-Buch bzw. am Helios Klinikum Berlin-Buch untersuchten und punktierten Patienten. Als allgemeine Daten wurden anonymisierte Datensätze und das Punktionsdatum aufgenommen. Besondere Berücksichtigung fanden neben den Befunden auch die Indikationen, das methodische Vorgehen bei der Punktion sowie auftretende Komplikationen.

Folgende Informationen wurden zur Erstellung der Datenbank verwendet:

- Indikation
Hierbei wurde unterschieden, ob es sich um eine Punktion zur Diagnosestellung, um eine Punktion zur Unterstützung von Differenzierung/Staging einer vorliegenden Erkrankung oder um eine Punktion zur Abklärung eines Rezidivs handelte.
- Punktionstechnik
Wichtig war in diesem Zusammenhang, ob zusätzlich zur Punktion eine Applikation von Fibrin erfolgte.
- Punktionsart
Es wurden nur ultraschallgestützte Punktionen in die Auswertung einbezogen.
- Art und Größe der Punktionsnadel
Auch diese Daten wurden aus den Arztbriefen übernommen. Unterschieden wurde jeweils nach Typ, Größe und Durchmesser der Punktionsnadel. Ausgewertet wurden alle Ergebnisse auch in Abhängigkeit von der Nadelgröße.
- Auswertbarkeit des Punktionsmaterials
Beachtung fand hier, ob das punktierte Material in der Histologie ausgewertet werden konnte und zu einer Diagnose führte. Untersucht wurde ferner, ob auch kleine Nadeldurchmesser ein verwertbares Ergebnis lieferten.
- Komplikationen
Welche Komplikationen traten auf? Beachtung fand hier, ob Komplikationen bei bestimmten Nadelgrößen gehäuft auftraten. Auch die Komplikationsrate in Verbindung mit der Applikation von Fibrin wurde untersucht.

Sämtliche Daten wurden in einer Microsoft Excel Tabelle gesammelt, sortiert und ausgewertet. Aufgrund der geringen Fallzahl wurden keine statistischen Tests zum Vergleich der Gruppen mit verschiedener Nadelgröße durchgeführt, d.h. die Auswertung und Diskussion beschränkt sich auf eine beschreibende Statistik der Gruppen zur Auffindung von Trends.

4. Ergebnisse

Es wurden Arztbriefe von insgesamt 30 Patienten zur Auswertung herangezogen. In allen Fällen wurde eine sonographisch gestützte, diagnostische Punktion der Milz durchgeführt.

Abbildung 15 veranschaulicht die bildliche Darstellung einer sonographisch unterstützten Punktion der Milz. Die Punktion war wegen unklarer Läsionen der Milz bei B-Symptomatik einer 82-jährigen Patientin indiziert. Die Histologie zeigte eine Infiltration durch ein aggressives malignes B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom.

Die folgende Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die ausgewerteten Punktionen mit deren Fragestellung, Biopsieerfolg und Diagnostik nach histologischer Untersuchung. Tabelle 4 zeigt eine Zusammenfassung der Punktionscharakteristika in Abhängigkeit von der Nadelgröße.

Abbildung 15: Biopsie der Milz

Die Biosienadel wird in einem seitlich befestigten Führungssystem (siehe Abbildung 12) von rechts oben im Bild nach links unten als echodichter schmaler Streifen sichtbar und liegt in einer echoarmen Raumforderung, von denen die Milz durchsetzt ist.

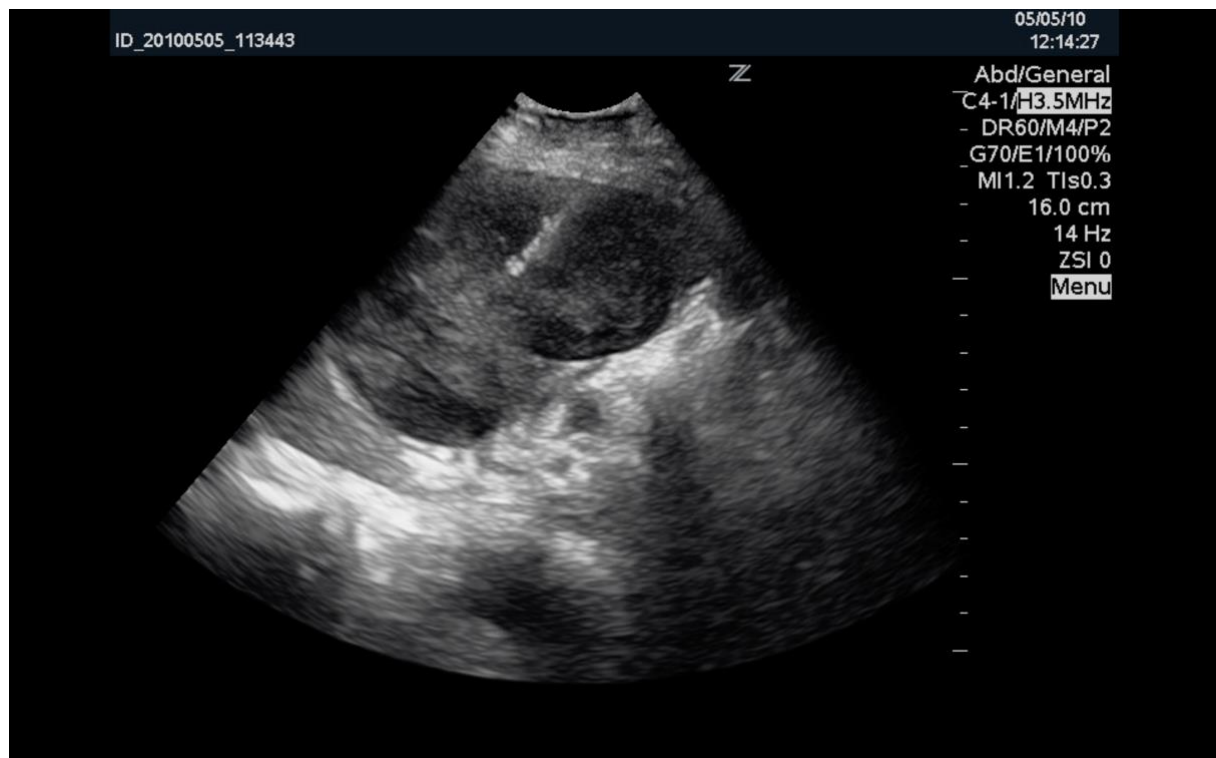


Tabelle 3: Übersicht über Fragestellung und Erfolg der Biopsien sowie anschließende Diagnose

Ausgangsbefund	Biopsie	Diagnose
<u>Primärdiagnose</u>		
Atembedingte Schmerzsymptomatik, links	Erfolgreich	Malignes B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom (B-NHL)
Raumforderung, Schmerzen linker Oberbauch	Erfolgreich	Malignes B-NHL
Unklare Raumforderung	Erfolgreich	Milzhämatom mit Streptococcus-Infiltration
Unklare Splenomegalie	Erfolgreich	Kein Anhalt auf Malignität
Unklare Splenomegalie	Erfolgreich	Lymphom
Unklare Splenomegalie	Material nicht ausreichend	Keine Diagnose möglich
Unklare Splenomegalie	Erfolgreich	Kein Nachweis einer Neoplasie
Unklare Raumforderung	Erfolgreich	Nicht dokumentiert
Progrediente Splenomegalie	Erfolgreich	Kein Anhalt auf Malignität
Progrediente Splenomegalie	Erfolgreich	Kein Anhalt für Lymphom, Differenzialdiagnose (DD): Endocarditis lenta
Unklare Raumforderung	Erfolgreich	Reaktive Prozesse in der Milz, kein Anhalt auf Malignität
Unklare Raumforderung DD: Nebenmilz	Erfolgreich	Nebemilz, kein Anhalt auf Malignität
Milzherd bei IgA-Plasmozytom	Erfolgreich	Milzherd des IgA Plasmozytoms bestätigt
Unklare Milzläsion	Erfolgreich	Kein Anhalt auf Malignität
Unklare Raumforderung, DD: Hämangiom	Erfolgreich	Splenom (Hämatom), kein Anhalt auf Malignität
Unklare Splenomegalie	Erfolgreich	Niedrigmalignes B-NHL
Unklare Raumforderung, Verdacht auf gastrointestinalen Stromatumor (GIST)	Erfolgreich	GIST bestätigt
Unklare Raumforderung, Verdacht auf Nebenmilz	Erfolgreich	Nebemilz bestätigt, kein Anhalt auf Malignität
Unklare Splenomegalie, Verdacht auf Milzhämatom	Erfolgreich	Milzhämatom bestätigt, kein Anhalt auf Malignität
Unklare Raumforderung	Erfolgreich	Fibroseareale mit Anteilen von Milzparenchym und Blutresiduen infiltriert durch Tumorzellen
Milzinfarkt	Erfolgreich	Epitheloidzelliges Granulom, kein Anhalt auf Malignität

Tabelle 3: Übersicht über Fragestellung und Erfolg der Biopsien sowie anschließende Diagnose (Fortsetzung)

Ausgangsbefund	Biopsie	Diagnose
<u>Differenzierung/Staging</u>		
Verdacht auf NHL	Erfolgreich	Keine Bestätigung des NHL
Verdacht auf NHL	Erfolgreich	Keine Bestätigung des NHL
Verdacht auf B-NHL	Erfolgreich	Malignes B-NHL bestätigt
Verdacht auf B-NHL	Erfolgreich	Kein Nachweis auf B-NHL
Verdacht auf NHL	Erfolgreich	Diffuses großzelliges B-Zelllymphom
Verdacht auf NHL	Erfolgreich	Hämangiom, kein Nachweis auf Malignität
<u>Abklärung Rezidiv/Therapieerfolg</u>		
Abklärung Rezidiv	Material nicht ausreichend	Keine Diagnose möglich
Abklärung Rezidiv Medulloblastom	Erfolgreich	Malignitätsverdacht nicht bestätigt
Abklärung Rezidiv	Material nicht ausreichend	Keine Diagnose möglich

Alle 30 Punktionen waren rein diagnostische Punktionen, d.h. es wurde jeweils Material zu diagnostischen Zwecken entnommen. Insgesamt wurden drei verschiedene Indikationen zur ultraschallgestützten Punktion der Milz gestellt. Von diesen wurden sechs Punktionen (20%) zur Differenzierung bzw. zur Ausbreitungsdiagnostik einer bekannten Erkrankung durchgeführt, 21 Punktionen (70%) zur Primärdiagnostik und drei Punktionen (10%) zur Abklärung eines Rezidivs bzw. des Therapieerfolgs.

Das gewonnene Material war nach erster Einschätzung durch den Untersucher makroskopisch in allen Fällen ausreichend und zur weiteren Diagnostik geeignet. Die Menge des gewonnenen Materials war anschließend in 27 der 30 Fälle (90%) nach Einschätzung des Pathologen für die Auswertung ausreichend und es konnte in 26 Fällen (87%) eine Diagnose gestellt werden. Bei 3 Punktionen (10%) war das Material zur weiteren Bearbeitung durch die Pathologie nicht geeignet und in einem Fall war das Material zwar ausreichend, aber es wurde kein Befund dokumentiert.

Diagnostiziert wurden B-Zell Non-Hodgkin Lymphom (n=4), andere Lymphome (n=2), IgA-Plasmozytom (n=1), gastrointestinaler Strumatumor (n=1), durch Tumorzellen infiltrierte Fibroseareale (n=1) sowie Milzhämatom (n=3), Nebenmilz (n=2), epitheloidzelliges

Granulom (n=1) und Hämangiom (n=1). Bei 57% der 30 Punktionen konnte durch die histologische Untersuchung des Biopsats eine Malignität ausgeschlossen werden. In 13% der Fälle unterstützte die Diagnose die Einleitung therapeutischer Maßnahmen während in 17% der Fälle aus der Diagnose keine therapeutischen Konsequenzen resultierten. Jedoch muss angemerkt werden, dass aufgrund fehlender Dokumentation bei den verbleibenden 70% keine Aussagen über therapeutische Konsequenzen getroffen werden können.

Im Rahmen der Punktion wurde in 11 Fällen (36%) bei der Entfernung der Punktionsnadel Fibrin appliziert. Bei 17 Punktionen (57%) wurde kein Fibrin eingesetzt und bei zwei Biopsien (7%) gab es keine entsprechende Dokumentation.

Es traten bei keiner der dokumentierten Biopsien Komplikationen wie Blutungen, Schmerzen oder Schädigungen der anatomischen Nachbarstrukturen auf.

Besondere Aufmerksamkeit bei der Betrachtung der ultraschallgestützten Punktionen fand die Auswertung der Punktionscharakteristika in Abhängigkeit von der Nadelgröße (siehe Tabelle 4).

Die Hälfte der ausgewerteten Biopsien wurden mit einer Nadel der Größe 0,95 mm durchgeführt. Bei zwei dieser Punktionen (13%) wurde Fibrin zur Vermeidung einer Blutung appliziert und 13 Punktionen (87%) fanden ohne Fibrinapplikation statt. Komplikationen waren nicht zu beobachten. 93% der Biopsien waren erfolgreich, d.h. Material konnte entnommen werden, es war für die histologische Auswertung brauchbar und es konnte eine Diagnose gestellt werden, während nur eine Punktion kein ausreichendes Material für eine Diagnosestellung lieferte. Bei vier Punktionen hatte die gestellte Diagnose eine therapeutische Konsequenz, allerdings gab es bei 9 Fällen keine Dokumentation über weitere therapeutische Maßnahmen.

Neun Biopsien (30%) wurden mit der Nadelgröße 1,2 mm durchgeführt. Bei insgesamt 8 davon (89%) wurde Fibrin appliziert. Bei einer Punktion ist dies unbekannt (11%). Acht der durchgeführten ultraschallgestützten Punktionen führten zu einer Diagnose (89%) während in einem Fall das Material nicht ausreichend war, um eine verlässliche Diagnose zu stellen. Allerdings wurde für keinen der Fälle mit erfolgreicher Diagnose eine therapeutische Konsequenz dokumentiert. Auch bei dieser Nadelgröße traten keinerlei Komplikationen auf.

Bei 6 der insgesamt 30 Punktionen (20%) war die verwendete Nadelgröße nicht bekannt. Es traten keine Komplikationen auf und das gewonnene Material war histologisch verwertbar. Bei 4 Punktionen (66%) konnte eine Diagnose gestellt werden, 1 Punktion (17%) führte nicht zur Diagnosestellung und bei einer weiteren Punktion (17%) war das Ergebnis nicht dokumentiert. Keine der Punktionen hatte eine dokumentierte therapeutische Konsequenz.

Tabelle 4: Überblick über die Punktionscharakteristika in Abhängigkeit von der Nadelgröße

	Alle n=30	Nadelgröße 0,95 mm n=15	Nadelgröße 1,2 mm n=9	Nadelgröße unbekannt n=6
Diagnostische Punktion, n (%)	30 (100%)	15 (100%)	9 (100%)	6 (100%)
Fibrinapplikation				
ja, n (%)	11 (36%)	2 (13%)	8 (89%)	1 (17%)
nein, n (%)	17 (57%)	13 (87%)	0	4 (66%)
nicht dokumentiert, n (%)	2 (7%)	0	1 (11%)	1 (17%)
Punktionsmaterial makroskopisch geeignet, n (%)	29 (97%)	15 (100%)	9 (100%)	5 (83%)
Biopsie erfolgreich, n (%)	27 (90%)	14 (93%)	8 (89%)	5 (83%)
Milzbiopsie führte zur Diagnosestellung				
ja, n (%)	26 (87%)	14 (93%)	8 (89%)	4 (66%)
nein, n (%)	3 (10%)	1 (7%)	1 (11%)	1 (17%)
nicht dokumentiert, n (%)	1 (3%)	0	0	1 (17%)
Komplikationslos, n (%)	30 (100%)	15 (100%)	9 (100%)	6 (100%)
Therapeutische Konsequenz				
ja, n (%)	4 (13%)	4 (27%)	0	0
nein, n (%)	5 (17%)	2 (13%)	1 (11%)	2 (33%)
nicht dokumentiert, n (%)	21 (70%)	9 (60%)	8 (89%)	4 (67%)

5. Fallbeschreibung

Diese Fallbeschreibung wurde veröffentlicht in: Benter T, Roehr O, Moser L, Kiewe P, Hentschel L, Platzek I, Schuler MK. Intrasplenic Pancreatic Pseudocyst after Chemoradiation of a Pancreatic Adenocarcinoma Mimicking Progressive Disease: A Case Report and Review of the Literature. Case Rep Oncol Med. 2019; 2019: 5808714.

Eine 74-jährige Patientin mit einem Adenokarzinom des Pankreas und einhergehenden Knochenmetastasen wurde über 8 Monate mit Gemcitabin und anschließend wegen weiter schmerzhaften Fortschreitens des Primärtumors mit einer simultanen Radio-Chemotherapie behandelt. Vier Wochen nach abgeschlossener Behandlung kam es zu Erbrechen und zunehmenden Schmerzen im linken Abdomen. Im CT und MRT zeigte sich daraufhin eine Zyste in der Milz. Es gab keine Anzeichen einer Milzruptur oder einer Peritonitis. Im Rahmen einer sonographisch gestützten Feinnadelpunktion wurden nach histologischer Aufarbeitung Mesothelzellen nachgewiesen. Tumorzellen fanden sich jedoch nicht. Die laborchemische Untersuchung zeigte eine stark erhöhte Lipase. Punktionsbedingte Komplikationen traten nicht auf. In Zusammenschau der Befunde wurde die Diagnose einer durch die simultane Radio-Chemotherapie induzierten Pseudozyste der Milz gestellt. Da sich diese massiv, schmerzhaft und mit dem Risiko einer intraperitonealen Perforation erweiterte, wurde endosonographisch gestützt eine transgastrale Drainage der Zyste durchgeführt. Auch hier konnten keine Tumorzellen nachgewiesen werden. Die darauffolgende Computertomografie und die Ultraschalluntersuchung zeigten einen Rückgang der Zyste sowie der Lufteinschlüsse im Parenchym der Milz. Die Organgröße normalisierte sich. Die Patientin erholte sich zunächst und war schmerzfrei. Sie verstarb jedoch sechs Wochen später aufgrund ihrer fortschreitenden Erkrankung.

In der Literatur findet man Berichte über Pankreaskarzinom induzierte Pseudozysten zum Beispiel in der Leber [62]-[65]. Allerdings wurden in der Literatur bisher keine zystischen Veränderungen beschrieben, die infolge einer Radio-Chemotherapie aufgetreten sind. Im beschriebenen Fall konnte durch die sonographisch gestützte Drainageanlage eine deutliche Linderung der Symptome erreicht werden. Dies ist eine wertvolle und verbreitete Behandlungsoption bei Pseudozysten des Pankreas [65]-[67]. Größere invasive chirurgische Maßnahmen können hierdurch vermieden werden.

6. Diskussion

Sonographisch gestützte Milzpunktionen werden seit langem in der täglichen Praxis und im Klinikalltag zur Diagnosefindung eingesetzt. Der Erfolg einer Punktion wird an der folgenden „sicheren“ Diagnosestellung sowie an der mit der Punktion verbundenen Komplikationsrate und somit an der Sicherheit des Punktionsvorgangs gemessen.

Der behandelnde Arzt erwartet sowohl eine Sicherheit bei der Durchführung der Punktion als auch bei der Möglichkeit einer verlässlichen Diagnosestellung, um eine entsprechende Therapie einleiten zu können. Jeder gestellten Diagnose folgt eine Therapie. Diese legt zum Beispiel fest, ob ein operativer Eingriff oder eine medikamentöse Therapie durchgeführt werden. Damit zeigt sich die Wichtigkeit einer „sicheren“ Diagnosestellung. Als „sicher“ gilt, wenn der Pathologe anhand des durch die Biopsie gewonnenen histologischen Materials eine eindeutige Aussage über Art und Raumforderung der punktierten Stelle treffen kann.

Bei den in dieser Arbeit untersuchten 30 ultraschallgestützten Milzpunktionen konnte in den meisten Fällen (87%) eine Diagnose gestellt werden. In 3 Fällen (10%) war dies nicht möglich, da die Menge des entnommenen Materials nicht ausreichend war, um eine verlässliche Diagnose zu stellen. In einem Fall war das Ergebnis nicht dokumentiert. Die hier diskutierten Ergebnisse bestätigen wie auch Veröffentlichungen anderer Kollegen die hohe Erfolgsquote ultraschallgestützter Punktionen bei der Diagnosesicherung als Voraussetzung für die Einleitung einer effektiven Therapie. Dies gilt sowohl für die Diagnosestellung einer unbekanntem Erkrankung (Primärdiagnose) als auch für die Unterstützung bei Differenzierung/Staging einer bestehenden malignen Erkrankung sowie für die Therapiekontrolle (Abklärung Rezidiv).

In einer Arbeit von Schiele und Kollegen [58] wurden Milzpunktionen ebenfalls nach diagnostischer Wertigkeit und ihrer therapeutischen Auswirkung beurteilt. Fokale Milzläsionen traten hier insgesamt selten auf (Häufigkeit 0,4%). In dreiviertel der Fälle war eine ätiologische Zuordnung möglich. Bei dreiviertel der ätiologisch unklaren Fälle war die Milzpunktion wegweisend.

In der bestehenden Literatur werden ultraschallgestützte Milzpunktionen als sichere Verfahren bei der Diagnosefindung beschrieben. Civardi et al. beschreiben in ihrer „multicenter“ Studie ultraschallgestützte Verfahren als wirksam und sicher bei der Diagnostik

mit niedrigem Risiko [60]. Bei insgesamt 398 Biopsien konnte eine Genauigkeit von 90,9% festgestellt werden. 84,9% der zytologischen Proben und 88,3% der histologischen Proben brachten auswertbare Ergebnisse. Die Komplikationsrate lag bei insgesamt 5,2%, wobei weniger als 1% schwerwiegende Komplikationen auftraten.

Zur Minimierung von Komplikationen infolge von Nachblutungen wurde bei etwa einem Drittel der in dieser Arbeit untersuchten Punktionen prophylaktisch Fibrin appliziert. Erwartungsgemäß geschah dies zu einem höheren Anteil bei Einsatz einer Nadel mit größerem Durchmesser, d.h. bei 89% der Punktionen mit verwendeter Nadel der Größe 1,2 mm und nur bei 13% der Punktionen mit verwendeter Nadel der Größe 0,95 mm. Jedoch kann festgestellt werden, dass sich unabhängig von Nadelgröße und Fibrinapplikation die ultraschallgestützte Milzpunktion als Verfahren mit geringer Komplikationsrate erwies.

Kang et al. kamen auf Grund ihrer Studie mit insgesamt 95 bildgeführten Interventionen der Milz an 89 Patienten ebenfalls zu dem Ergebnis, dass bildgeführte Feinnadelpunktionen sichere und genaue Verfahren mit erfolversprechender definitiver Diagnosefindung sind [68].

Bei den in dieser Studie untersuchten ultraschallgestützten Milzbiopsien traten keine Komplikationen auf. Ein ähnliches Ergebnis zeigt auch eine Studie von Sammon et al. [69]. Er kommt zu dem Ergebnis, dass Biopsien der Milz ein ähnlich geringes Risiko aufweisen (1,3%) wie Punktionen anderer intra-abdominaler Organe. Darüber hinaus haben Biopsien der Milz eine kleinere Morbiditäts- und Mortalitätsrate als Splenektomien. Des Weiteren konnte er feststellen, dass Feinnadelbiopsien bessere zytologische Ergebnisse erzielen als Core-Biopsien. Letztere weisen allerdings eine höhere diagnostische Genauigkeit auf. Auch F. J. Ertl [59] untersuchte im Rahmen seiner Dissertation Punktionen verschiedenster Organe, darunter auch Punktionen der Milz, unter anderem auch in Bezug auf entsprechende Punktionsnadelstärken. Hier zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der verwendeten Nadelstärke und dem Auftreten eines Hämoglobin-Abfalls als Korrelat für den Endpunkt Blutungskomplikation ($p > 0,05$, exakter Fischer Test). Blutungen mit Todesfolge nach Punktionen wurden nicht beobachtet.

Bei den in der vorliegenden Studie verwendeten Tru-Cut Feinnadelgrößen von 0,95 und 1,2 mm konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Erfolgs und der Genauigkeit der Punktion im Rahmen der Diagnosefindung festgestellt werden. Dennoch waren die

Punktionen, die zu einer Diagnosestellung führten, mit den Feinnadeln vom Durchmesser 0,95 etwas erfolgreicher (93% versus 89%). Dies lässt den Schluss zu, dass bei der bildgeführten Punktion ohne Bedenken auf einen kleineren, atraumatischeren Nadeldurchmesser zurückgegriffen werden kann. Komplikationen traten weder bei dem Durchmesser 0,95 mm noch bei dem Durchmesser 1,2 mm auf. Diese Ergebnisse werden in einer Metaanalyse bestätigt [70]. Hier wurde eine nur leicht erhöhte Komplikationsrate der Core Needle Biopsy (weniger oder gleich 18G) mit 5,8% im Vergleich zur Feinnadel-Biopsie (mehr als 18G) mit 4,3% gefunden.

Trotz der in dieser Arbeit untersuchten geringen Fallzahl (n=30) und teilweise fehlender Information, z.B. zu verwendeter Nadelgröße oder Art der eingeleiteten Therapie, lassen die Ergebnisse in Übereinstimmung mit zahlreichen Publikationen darauf schließen, dass mit der sonographisch gestützten Milzpunktion dem behandelnden Arzt ein sicheres und genaues Verfahren für die klare Diagnosestellung als Voraussetzung für die Einleitung einer effektiven Therapie an die Hand gegeben ist. Dieses Verfahren unterstützt dabei sowohl die Primärdiagnose als auch die nähere Charakterisierung und Therapiekontrolle bereits bekannter Erkrankungen. Das Verfahren ist zudem ortsunabhängig, kostengünstig und ohne Strahlenbelastung für den Patienten durchzuführen und stellt somit eine vielversprechende Alternative zu den CT-gestützten Verfahren dar.

Zukünftig könnte die sonographisch gestützte Milzpunktion auch als endosonographisches Verfahren durchgeführt werden. Dazu wurde kürzlich erstmalig der endosonographische Einsatz zur Milzpunktion sowohl für zytologische, als auch für histologische Untersuchungen beschrieben [71]. Mit dieser Technik können die Zugangswege zur Milz verkürzt und die Sicherheit erhöht werden. Die Erprobung dieses Verfahrens steckt allerdings noch in den Anfängen und weitere Untersuchungen müssen abgewartet werden, um dessen Effektivität und Sicherheit beurteilen zu können.

7. Literaturverzeichnis

- [1] Drosdowski G, Grebe P. Das Herkunftswörterbuch. Die Etymologie der deutschen Sprache. Bd 7: (Duden). 1. Jan 1963
- [2] Morschitzky H. Somatoforme Störungen. 2 ed: Springer Verlag Wien; 2007
- [3] Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, Caligiuri MA. Williams Hematology. 9th ed: McGraw-Hill; 2016
- [4] Liu DL, Xia S, Xu W, Ye Q, Gao Y, Qian J. Anatomy of vasculature of 850 spleen specimens and its application in partial splenectomy. *Surgery* 1996; 119(1): 27-33.
- [5] Varga I, Babala J, Kachlik D. Anatomic variations of the spleen: current state of terminology, classification, and embryological background. *Surg Radiol Anat* 2018; 40(1):21-29.
- [6] Rettenmaier G. [The spleen in ultrasound of the abdomen]. *Ultraschall Med* 1995; 16:103.
- [7] URL: <https://de.m.wikipedia.org/wiki/Milz>, zitiert am 04.07.2020
- [8] Steiniger BS. Human spleen microanatomy: why mice do not suffice. *Immunology* 2015; 145(3):334-46.
- [9] Mebius RE, Kraal G. Structure and function of the spleen. *Nat Rev Immunol* 2005; 5(8):606-16.
- [10] Marx A, Hartmann M, Zettl A, Müller-Hermelink HK, Rüdiger T. [Functional splenic pathology and differential diagnosis in splenectomy]. *Pathologe* 2008; 29(2):109-14.
- [11] Prokop M, Galanski M. Spiral and Multislice Computed Tomography of the Body. Stuttgart: Thieme; 2003:498 – 501.
- [12] Bruch H-P, Trentz O. Chirurgie. München: Urban & Fischer; 2001:667 – 676.
- [13] Doody O, Lyburn D, Geoghegan T, Govender P, Munk PL, Torreggiani WC. Blunt trauma to the spleen: ultrasonographic findings. *Clin Radiol* 2005; 60(9):968–76.
- [14] Junqueira LC, Carneiro J. Histologie. Berlin: Springer; 1996:371-72.
- [15] Siegenthaler W, Kaufmann W, Hornbostel H, Waller HD. Lehrbuch der inneren Medizin. Stuttgart: Thieme; 1992:735–36.
- [16] Murphy JF, Bernardino ME. The sonographic findings of splenic metastases. *J Clin Ultrasound* 1979; 7(3):195-7.
- [17] Lippert H. Lehrbuch Anatomie. München: Urban & Schwarzenberg; 1993:307, 311-2.

- [18] Picardi M, Selleri C, Rotoli B. Spleen sizing by ultrasound scan and risk of pneumococcal infection in patients with chronic GVHD: preliminary observations. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24:173-7.
- [19] Klühs L, Teichgräber UKM, Schneider U, Ludwig W-D, Dörken B, Benter T. [Accuracy of the sonographic determination of the splenic weight in comparison with the weight at autopsy]. *Rofo* 2003; 175(4):532-5.
- [20] Benter T, Klühs L, Teichgräber U. Sonography of the Spleen. *J Ultrasound Med* 2011; 30(9):1281-93.
- [21] Leberth H. *Traite pratique des maladies cancéreuses et des affections éurables confondues avec le caner*. Paris: Bailliere; 1935
- [22] Jänig W. Neurobiology of visceral afferent neurons: neuroanatomy, functions, organ regulations and sensations. *Biol Psychol* 1996; 42(1-2):29–51.
- [23] Willis WJ. Visceral inputs to sensory pathways in the spinal cord. In: Cervero F, Morrison JFB, eds. *Visceral sensation*. Amsterdam: Elsevier; 1986:207–25.
- [24] Burgener FA, Meyers SP, Tan RK, Zaunbauer W. *Differenzialdiagnostik in der MRT*. Stuttgart: Thieme; 2002:528-9.
- [25] Crankson S. Management of blunt hepatic and splenic trauma in children. *Ann Saudi Med* 2005; 25(6):492–5.
- [26] Cario H. (2018) Splenektomie bei Kindern und Jugendlichen mit hämatologischen Erkrankungen. In: von Schweinitz D., Ure B. (eds) *Kinderchirurgie*. Springer Reference Medizin. Springer, Berlin, Heidelberg
- [27] Friedman RL, Hiatt JR, Korman JL, Facklis K, Cymerman J, Phillips EH. Laparoscopic or open splenectomy for hematologic disease: which approach is superior? *J Am Coll Surg* 1997; 185(1):49-54.
- [28] Rummeny EJ, Reimer P, Heindel W. *Ganzkörper-MR-Tomographie*. Stuttgart: Thieme; 2002:295-6.
- [29] Bocking A. Perkutane diagnostische Punktion: Aspekte der Zytologie und Histologie. In: Günther RW, Thelen M, Hrsg. *Interventionelle Radiologie*. Stuttgart: Thieme; 1996:596-605.
- [30] Vogel H, Renk C. *Punktion der Hals- und Brustorgane – Risiken der Röntgendiagnostik*. München: Urban & Schwarzenberg; 1986:129-32.
- [31] Westscott JL, Rao N, Colley DP. Transthoracic needle biopsy of small pulmonary nodules. *Radiology* 1997; 202(1):97-103.

- [32] Hirschfeld H. Bericht über einige histologische-mikroskopische und experimentelle Arbeiten bei den bösartigen Geschwulsten. *Z. Krebsforschung* 1919.
- [33] Martin HE, Ellis EB. Biopsy by needle puncture and aspiration. *Ann Surg* 1930; 92(2):169-81.
- [34] Martin H. Advantages and limitations of aspiration biopsy. *Am J Roentgenol* 1936; 35:245-7.
- [35] Coley BI, Sharp GS, Ellis EB. Diagnosis of bone tumors by aspiration. *Am J Surg* 1931; 13:215-24.
- [36] Robertson R, Ball R. Destructive spine lesion: diagnosis by needle biopsy. *J Bone Joint Surg* 1935; 17:749-59.
- [37] Blady JW. Aspiration biopsy of tumors in obscure or difficult locations under roentgenoscopic guidance. *Am J Roentgenol* 1939; 42:515-24.
- [38] Kistland H. A safe method of pancreatic biopsy. *Am J Surg* 1951; 82:451-57.
- [39] Söderström N. Puncture of goiters for aspiration biopsy. *Acta Med Scand* 1952; 144:237-44.
- [40] Nordenström B. Paraxiphoid approach to the mediastinum for mediastinography and mediastinal needle biopsy: a preliminary report. *Invest Radiol* 1967; 2:141-6.
- [41] Wutke R, Schmid A, Fellner F, Horbach T, Kastl S, Papadopoulos T, Hohenberger W, Bautz W. CT-gesteuerte perkutane Schneidbiopsie: effektive Genauigkeit, diagnostischer Nutzen und effektive Kosten. *Fortschr Röntgenstr* 2001; 173(11):1025-33.
- [42] Aström KG, Ahlström KH, Magnusson A. CT-guided transsternal core biopsy of anterior mediastinal masses. *Radiology* 1996; 199: 564-7.
- [43] Haaga JR, Highman LM, Cooperman AV, Owens FJ. Percutaneous CT-guided pancreatography and pseudocystography. *Am J Roentgenol* 1979; 132(5):829-30.
- [44] Otto R, Wellauer J. *Ultraschall-geführte Biopsien*. Berlin: Springer; 1985:2.
- [45] Riemann B, Menzel J, Schiemann U, Domschke W, Konturek JW. Ultrasound guided biopsies of abdominal organs with an automatic biopsy system. A retrospective analysis of the quality of biopsies and of hemorrhagic complications. *Scand. J. Gastroenterol* 2000; 35(1):102-7.
- [46] Strobel D, Raeker S, Martus P, Hahn EG, Becker D. Phase inversion harmonic imaging versus contrast-enhanced power Doppler sonography for the characterization of focal liver lesions. *Int J Colorectal Dis* 2003; 18(1):63-72.

- [47] Hohmann J, Skrok J, Puls R, Albrecht T. Characterization of focal liver lesions with contrast-enhanced low MI real time ultrasound and SonoVue. *Rofo* 2003; 175(6):835-43.
- [48] Schlottmann K. Detektion von lienalen Raumforderungen mittels Kontrastmittel-sonographie – eine neue Methode des Nachweises und der Einordnung von Raumforderungen in der Milz. In: www.thieme.de/abstracts/ultraschall/abstracts2001/daten/ws-35-06_.html
- [49] Link TM, Heppe A. *Physikalische und technische Grundlagen der Radiologie*. Berlin: Springer; 1998
- [50] Schmidt G. *Ultraschall Kursbuch*. Stuttgart: Thieme; 1999
- [51] Stiegler H, Kubale R, Weskott H-P. *Farbkodierte Duplexsonographie*. Stuttgart: Thieme; 2002:7–66.
- [52] Stang A, Keles H, von Seydewitz C, Hentschke S, Braumann D. Kontrastmittel in der Abdomensonographie: aktueller Stand und Perspektiven. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131(33):1813–8.
- [53] Görg C. *Milzdiagnostik mit Ultraschallkontrastmitteln*. Konstanz: Schnetztor-Verlag GmbH; 2006:15–31, 50–2.
- [54] Stafford S, Medelle PR. Ultraschall versus Computertomographie bei Planung und Durchführung interventioneller Verfahren. In: van Sonnenberg E, Hrsg. *Interventioneller Ultraschall in Diagnostik und Therapie*. Stuttgart: Thieme; 1989:33.
- [55] Modifizierte Darstellung nach Günther RW, Thelen M, Hrsg. *Interventionelle Radiologie*. Stuttgart: Thieme; 1996:653
- [56] Günther RW, Thelen M, Hrsg. *Interventionelle Radiologie*. Stuttgart: Thieme; 1996:610
- [57] Werner T, Koch J, Frenzel C, Lohse AW, Denzer UW. Effectiveness and safety of minilaparoscopy-guided spleen biopsy: a retrospective series of 57 cases. *Surg Endosc* 2012; 26(9):2416-22.
- [58] Schiele GM, Weickert U. Häufigkeit von Milzläsionen und diagnostischer Nutzen der Milzpunktion. *Ultraschall in Med* 2010; 31:P1-04.
- [59] Ertl FJ. *Spektrum und Komplikationen sonographisch gesteuerter Interventionen an der Medizinischen Klinik I Erlangen in den Jahren 2007-2008*. Dissertation der Universität Erlangen-Nürnberg 2011

- [60] Civardi G, Vallisa D, Berté R, Giorgio A, Filice C, Caremani M, Caturelli E, Pompili M, De Sio I, Buscarini E, Cavanna L. Ultrasound-guided fine needle biopsy of the spleen: high clinical efficacy and low risk in a multicenter Italian study; *Am J Hematol* 2001; 67(2):93-9.
- [61] Nuernberg D, Ignee A, Dietrich CF. [Ultrasound in gastroenterology – liver and spleen]. *Z. Gastroenterol* 2006; 44(9):911-1000.
- [62] Dennis JW, Aranha GV, Greenlee HB, Hoffman JP, Prinz RA. Carcinoma masquerading as a pancreatic pseudocyst on ultrasound. *Am Surg.* 1984; 50(6):334-9.
- [63] Chahal P, Baron TH, Topazian MD, Levy MJ. EUS-guided diagnosis and successful endoscopic transpapillary management of an intrahepatic pancreatic pseudocyst masquerading as a metastatic pancreatic adenocarcinoma (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2009; 70(2):393-6.
- [64] Ohkura Y, Sasaki K, Matsuda M, Hashimoto M, Fujii T, Watanabe G. Pancreatic cancer accompanied by a moderate-sized pseudocyst with extrapancreatic growth. *BMC Med Imaging.* 2015; 15:14.
- [65] Rasch S, Nötzel B, Phillip V, Lahmer T, Schmid RM, Algül H. Management of pancreatic pseudocysts-A retrospective analysis. *PLoS One.* 2017; 12(9):e0184374.
- [66] Kato S, Katanuma A, Maguchi H, Takahashi K, Osanai M, Yane K, Kim T, Kaneko M, Takaki R, Matsumoto K, Matsumori T, Gon K, Tomonari A. Efficacy, safety, and long-term follow-up results of EUS-guided transmural drainage for pancreatic pseudocyst. *Diagn Ther Endosc.* 2013; 2013:924291.
- [67] Shekhar C, Maher B, Forde C, Mahon BS. Endoscopic ultrasound-guided pancreatic fluid collections' transmural drainage outcomes in 100 consecutive cases of pseudocysts and walled off necrosis: a single-centre experience from the United Kingdom. *Scand J Gastroenterol.* 2018; 53(5):611-5.
- [68] Kang M, Kalra N, Gulati M, Lal A, Kochhar R, Rajwanshi A. Image guided percutaneous splenic intervention. *Eur J Radiol* 2007; 64(1):140-6.
- [69] Sammon J, Twomey M, Crush L, Maher M, O'Connor OJ. Image-guided percutaneous splenic biopsy and drainage. *Semin Intervent Radiol* 2012; 29(4):301-10.
- [70] McInnes MDF, Kielar AZ, Macdonald DB. Percutaneous image-guided biopsy of the spleen: systematic review and meta-analysis of the complication rate and diagnostic accuracy. *Radiology* 2011; 260(3):699-708.

- [71] Saab S, Challita Y, Holloman D, Hathaway K, Kahaleh M, Nieto J. Case series review of the safety and efficacy of endoscopic ultrasound-guided splenic mass core biopsy. Clin Endosc 2018; 51(6):600-1.

8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Oliver Röhr, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Milzläsionen – diagnostische Möglichkeiten durch die sonographisch gestützte Punktion“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Oliver Röhr hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Benter T, Roehr O, Moser L, Kiewe P, Hentschel L, Platzek I, Schuler MK. Intrasplenic Pancreatic Pseudocyst after Chemoradiation of a Pancreatic Adenocarcinoma Mimicking Progressive Disease: A Case Report and Review of the Literature. Case Rep Oncol Med. 2019; 2019:5808714.

Aus meiner Untersuchung der Patientenakte konnte die Auswertung des Krankheitsverlaufs und die Konzeption der Publikation erstellt werden. Über die von mir durchgeführte Literaturrecherche konnte außerdem die Besonderheit des Falles dargestellt werden. In der Publikation finden sich keine Tabellen, aber zwei Abbildungen. Diese sind unterteilt in Figure 1 mit einer und Figure 2 mit vier Bildern mit den jeweiligen Bildunterschriften. Mir unterlag bei der Erstellung der Publikation die Auswahl der Bilder, deren Konzeption und das Erstellen der Bildunterschriften der jeweiligen Abbildungen.

Des Weiteren war ich maßgeblich beteiligt an der Fallrecherche und Fallauswertung, der Literaturrecherche und deren Auswertung, sowie der Konzeption und Erstellung des Manuskripts. Zudem war ich federführend in der Abstimmung mit den Koautoren.

Bei den publizierten Abbildungen handelt es sich um original CT-Bilder, eine entsprechende Quellenangabe ist hier nicht nötig und entfällt. Die Abbildungen wurden jeweils im Text und in den entsprechenden Bildunterschriften von mir beschrieben und erläutert.

Gemeinsam mit Priv. Doz. Dr. Thomas Benter war ich somit für die Konzeption, die Fallbeschreibung, Literaturrecherche und Manuskripterstellung verantwortlich.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

9. Lebenslauf

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

10. Publikationsliste

Benter T, Roehr O, Moser L, Kiewe P, Hentschel L, Platzek I, Schuler MK. Intrasplenic Pancreatic Pseudocyst after Chemoradiation of a Pancreatic Adenocarcinoma Mimicking Progressive Disease: A Case Report and Review of the Literature. Case Rep Oncol Med. 2019; 2019:5808714.

11. Danksagung

Bei Herrn Priv.-Doz. Dr. Thomas Benter bedanke ich mich für die vertrauensvolle Überlassung des Themas, die gemeinsame konstruktive Verfassung der Publikation und die umfangreiche Unterstützung bei der Erstellung dieser wissenschaftlichen Arbeit.

Mein Dank gilt auch ganz besonders Herrn Priv.-Doz. Dr. Markus Schuler für seine fachliche Beratung und intensive persönliche Zusammenarbeit.

Herzlich danken möchte ich ebenfalls meiner Frau Sabine Röhr für die dauerhafte Unterstützung und Entlastung im Bereich der Familie neben ihrer eigenen beruflichen Belastung.

Meinem Sohn, meinen Eltern und meinem Bruder danke ich für die unermüdliche Motivation, ein wichtiger Antrieb zur Vollendung dieser wissenschaftlichen Tätigkeit.