Aus der Klinik für Innere Medizin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. A. Neubauer
Abteilung Hämatologie/Onkologie/Klinische Immunologie

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

B-Bild-Sonographie und kontrastunterstützte Sonographie in der Beurteilung von Milzmetastasen solider Tumore: Zwei Untersuchungsreihen der Jahre 1988 – 2002 und 2004 - 2006

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von
Alexander Hoffmann aus Dreis
Marburg, 2006

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg am 19. Oktober 2006
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Dekan: **Prof. Dr. B. Maisch**
Referent: **Prof. Dr. C. Görg**
Koreferent: **Prof. Dr. J. Heverhagen**

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1.	**Inhaltsverzeichnis**		4
2.	**Vorspann**		8
2.1		Die Bedeutung der Milz im Wandel der Geschichte	8
3.	**Einleitung**		11
3.1.		Struktur, Lage und Funktion der Milz	11
	3.1.1.	Anatomie und Lage	11
	3.1.2.	Funktion der Milz	13
3.2.		Karzinommetastasen in der Milz: „eine seltene Diagnose“	14
3.3.		Resistenz der Milz gegen Metastasenabsiedlung solider Tumore	16
3.4.		Ultraschall	17
	3.4.1.	Allgemeine sonographische Untersuchung der Milz	17
	3.4.2.	Schnittebenen der Milzsonographie	18
	3.4.3.	B-Bild-Untersuchungstechnik	19
	3.4.4.	Kontrastunterstützte-Sonographie-Untersuchungstechnik	20
	3.4.5.	Sensitivität und Spezifität bildgebender Diagnostik bei Metastasen retikuloendothelialer Organe	22
4.	**Fragestellung**		25
5.	**Patienten und Methode**		26
5.1.		**Untersuchungsreihe von 1988-2002**	26
5.1.1.		Patienten und Untersuchung	26
	5.1.1.1.	Definition der Einschlusskriterien	26
	5.1.1.2.	Ausschlussfälle	27
	5.1.1.3.	Diagnosesicherung	28
5.1.2.		Methode	30
	5.1.2.1.	Verwendete Ultraschallgeräte	30
	5.1.2.2.	Sonographische Untersuchungstechnik	31
	5.1.2.3.	Statistik	31

5.1.3.		Datenerfassung	31
	5.1.3.1.	Identifikationsnummer	33
	5.1.3.2.	Demographische Daten	33
	5.1.3.3.	Klinische Daten	33
	5.1.3.4.	Sonographische Auswertung	34
5.2.		**Untersuchungsreihe von 2004-2006**	35
5.2.1.		Patienten und Untersuchung	35
	5.2.1.1.	Definition der Einschlusskriterien	35
	5.2.1.2.	Ausschlussfälle	35
	5.1.2.3.	Diagnosesicherung	36
5.2.2.		Methode	38
	5.2.2.1.	Verwendete Ultraschallgeräte	38
	5.2.2.2.	Untersuchungstechnik	38
	5.2.2.3.	Statistik	38
5.2.3.		Datenerfassung	39
	5.2.3.1.	Identifikationsnummer	40
	5.2.3.2.	Demographische Daten	40
	5.2.3.3.	Klinische Daten	41
5.2.4.		Auswertung der B-Bild-Sonogramme	41
5.2.5.		Kontrastunterstützte Sonographie	41
6.	**Ergebnisse**		43
6.1.		**Untersuchungsreihe von 1988-2002**	43
6.1.1.		Demographische Daten	43
6.1.2.		Klinische Daten	44
	6.1.2.1.	Häufigkeit und Lokalisation der Primärtumore	44
	6.1.2.2.	Patientenalter bei der Diagnose der Milzmetastasierung	45
	6.1.2.3.	Zeitraum von der Diagnose des Primärtumors bis zur Diagnose der Milzmetastase	45
	6.1.2.4.	Tumorstadium bei der Diagnose Milzmetastase	46
	6.1.2.5.	Zeitraum zwischen der Diagnose der Milzmetastase und Todeszeitpunkt	48

6.1.3.		Sonographische Auswertung	52
	6.1.3.1.	Milzgröße	52
	6.1.3.2.	Metastasenanzahl	52
	6.1.3.3.	Größe der Milzmetastasen	53
	6.1.3.4.	Echogenität und Konfiguration der Metastasen	54
	6.1.3.5.	Nekrose, Halo-Zeichen und Verkalkung	56
6.1.4.		Diagnosebezogene Auswertung des Ultraschallbefundes der sechs häufigsten Tumorabsiedlungen in der Milz	57
	6.1.4.1.	Tumorerkrankung mit unbekanntem Primärtumor	57
	6.1.4.2.	Bronchialkarzinom	59
	6.1.4.3.	Ovarialkarzinom	60
	6.1.4.4.	Kolonkarzinom	62
	6.1.4.5.	Mammakarzinom	63
	6.1.4.6.	Malignes Melanom	65
6.2.		**Untersuchungsreihe von 2004-2006**	67
6.2.1.		Demographische Daten	67
6.2.2.		Klinische Daten	67
	6.2.2.1.	Häufigkeit und Lokalisation der Primärtumore	67
6.2.3.		B-Bild-Sonographie	68
	6.2.3.1.	Milzgröße	68
	6.2.3.2.	Metastasenanzahl	68
	6.2.3.3.	Größe der Milzmetastasen	69
	6.2.3.4.	Echogenität und Konfiguration der Metastasen	69
	6.2.3.5.	Halo-Zeichen und Nekrose	70
6.2.4.		Kontrastunterstützte Sonographie	70
	6.2.4.1.	Echogenität der Metastasen in der arteriellen und parenchymalen Phase der kontrastunterstützen Sonographie	70
7.	**Diskussion**		72
7.1.		**Untersuchungsreihe von 1988-2002**	72
7.1.1.		Überlebenszeiten nach der Diagnose der Milzmetastase	73
7.1.2.		Die Primärtumore der Milzmetastasen	74

7.1.3.	Sonographische Auswertung	77
7.2.	**Untersuchungsreihe von 2004-2006**	80
8.	**Zusammenfassung**	83
9.	**Literaturverzeichnis**	85
10.	**Anhang**	100
10.1.	Fallbeispiele Untersuchungsreihe von 1988-2002	100
10.2.	Fallbeispiele Untersuchungsreihe von 2004-2006	105
10.3.	Abkürzungsverzeichnis	111
10.5.	Danksagung	112
10.5.	Akademische Lehrer	113
10.6.	Lebenslauf	114
10.7.	Ehrenwörtliche Erklärung	116

2. Vorspann

2.1. Die Bedeutung der Milz im Wandel der Geschichte

Die nicht verstandene Funktion der Milz im menschlichen Organismus bot seit je her reichlich Raum für Spekulationen.
Schon die alten Griechen und Römer glaubten die Entfernung der Milz als Schlüssel zu schnellem Laufen erkannt zu haben, da wahrscheinlich eine vergrößerte Milz, welche endemisch bei Personen in Malaria verseuchten Sümpfen vorkommt, das Laufen ungemein erschwert haben könnte. Im 12. Jahrhundert teilte ihr der Arzt und Poet Judah Halevi die Fähigkeit zu, den Körper von schwarzer Galle zu befreien. Theophrast von Hohenheim (Paracelsus, 1494 bis 1541) war nicht von einem positiv erkennbaren Nutzen dieses Organs überzeugt und behauptete, sie errege nur Härte, Fieber und Fäulnis, es lebe sich daher besser ohne, als mit derselben.

Grafik 2.1.

Theophrast von Hohenheim	
	Paracelsus, Philippus Aureolus, eigentlich Philippus Aureolus Theophrastus Bombast von Hohenheim (1493-1541), deutscher Arzt und Chemiker. Paracelsus griff die medizinischen Glaubenssätze seiner Zeit an und behauptete, Krankheiten würden durch körperfremde Substanzen verursacht und ließen sich durch chemische Substanzen bekämpfen.

Auch wurde die Milz im Laufe der Jahrhunderte immer wieder mit psychischen Aspekten in Verbindung gebracht, die zum Teil bis heute in unserem Wortschatz erhalten blieben.
So wurde etwa „Spleen“ (engl. Milz) im Sinne von extravaganter Laune, Verdrossenheit und Schlaflosigkeit gegen Ende des 18. Jahrhunderts in den Deutschen Sprachgebrauch eingeführt. Vom Spleen würden vor allem gescheite, gelehrte Leute und insbesondere geistreiche Frauen ergriffen. Er galt als erster Schritt zu „Hypochondrie“ (unter den Rippen) und Melancholie, beides Wörter, die im psychologischen Sprachgebrauch bis heute verwendet werden.
Objektiv betrachtet war bis ins letzte Jahrhundert das Wissen über die Funktion der Milz beschränkt auf „Blutfilter“ und „Blutspeicher“ also auf einem Kenntnisstand eines Paracelsus und Galen.

Textauszug 2.1.

Konrad von Megenburg: Das Buch der Natur, 1861		
	Von dem Milz	Erklärungen:
Z26	Ez spricht Aristotiles, daz der mensch hab ain milz	Z. 27 sam = gleichsam, wie; denken = linken Z. 28 zeuht = zieht; etleicher m•z = eine gewisse Menge Z. 29 pluot = Blut Z. 30 viertägleiche riten = viertägige Fieber Z. 33 laz = zur Ader lassen; sideln = Wohnsitz, Ansitz, hier: Ort der Krankheit Z. 4 waenent = glauben Z. 5 glesein = gläsern, aus Glas
Z27	sam ain swein, lang und smal. daz milz ligt in der den\ken	
Z28	seiten und zeuht in etleicher mâz an sich die un\sauberkait	
Z29	des pluotes, und daz geschiht aller maist in	
Z30	den menschen, die den viertägleichen riten habent. daz	
Z31	milz leidet oft und beswært den menschen, ez sei dan,	
Z32	daz man auf der denken hant oder auf dem denken arm	
Z33	dâ für lâz. Galiênus spricht, daz melancolia ir sideln	
Z34	hab in dem milz, und wenn diu melancoli ain oberhant	
Z 1	nimpt und sich zeucht zuo dem haupt, sô kümpt dem	
Z 2	menschen sweigen und betrahten, und swærikait, wainen	
Z 3	und trâkheit, vorht und sorg und klainmüetichait. under	
Z 4	den vint man etleich, die wænent, si sein tôt, und ander	
Z 5	die wænent, si sein glesein. Plinius spricht, daz daz milz	
Z 6	ain hindernüss sei des laufens, und dar umb sleht man	
Z 7	den laufern die milzâdern. ez sint auch etleich läut, die	
Z 8	wænent, daz sich des menschen lachen mêre nâch des	
Z 9	milzen grœzen und sich minder nâch des milzen klainen.	
aus: Konrad von Megenburg: Das Buch der Natur. Die erste Naturgeschichte in deutscher Sprache, hrsg. von Franz Pfeiffer, Stuttgart 1861, S. 30, Z. 26 – S-. 31, Z. 9		

Bereits zu Beginn der letzten Dekade war die Milz als „Poor Soil“ für primäre Tumore und als Metastasierungsort solider Tumore aufgefallen. Die inzwischen einhundert Jahre alte „Seed und Soil“–Hypothese von Paget besagt (Paget, 1889), dass die Mikroumgebung der Tumorzellen des Primärgewebes (Soil) ihre Verteilung beeinflusst und die Kolonisation maligner Tumorzellen (Seed) zu Metastasen im Sekundärorgan bewirkt, dessen Mikroumgebung (Soil) wiederum das Wachstum der Metastase moduliert.

Dies veranlasste zahlreiche Wissenschaftler dazu, in Milzextrakten nach Wachstumsinhibitoren zu suchen, die gegen neoplastische Erkrankungen eingesetzt werden könnten.

Die Suche nach diesem Faktor und die Fortschritte in der medizinischen bildgebenden Technik erweiterten in den folgenden Jahrzehnten unseren Wissensstand hinsichtlich Aufgabe und Funktionsweise der Milz sowie grundlegender Vorgänge bezüglich der Immunabwehr, der Regeneration, des Alterns und der Zelldifferenzierung.

3. Einleitung

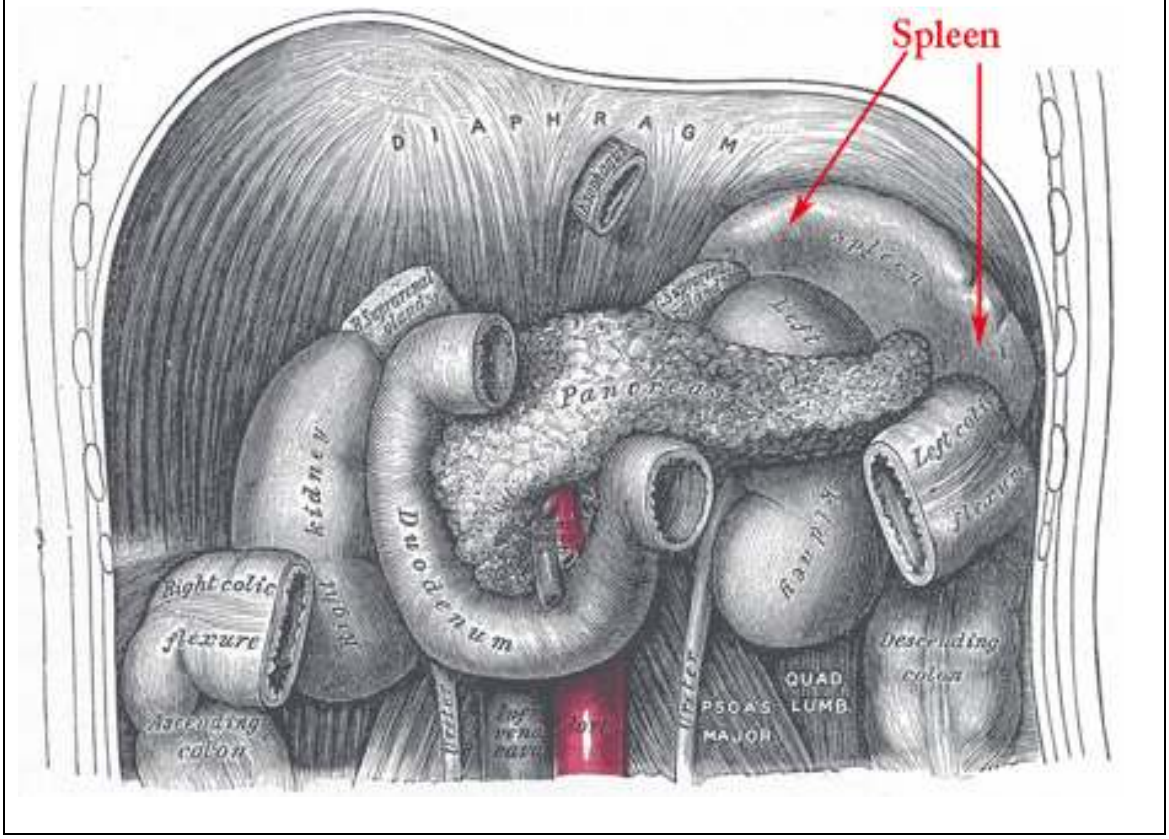
3.1. Struktur, Lage und Funktion der Milz

3.1.1. Anatomie und Lage

Das in der linken Regio hypochondroica, intraperitoneal gelegene Organ ist im Regelfall von Rippen überlagert und folgt mit seiner Längsachse dem Verlauf der 10. Rippe. Die konvexe laterale Facies diaphragmatica schmiegt sich an das Zwerchfell an und liegt somit in unmittelbarer Nachbarschaft zur linken Pleurahöhle. Die konkave Facies visceralis besteht aus der nach ventral zum Magen gerichteten Facies gastrica, der nach kaudomedial weisenden Facies renalis und der nach kaudoventral gelegenen Facies colica. Der Pankreasschwanz reicht bis an den Milzhilus heran.

Grafik 3.1.1.a

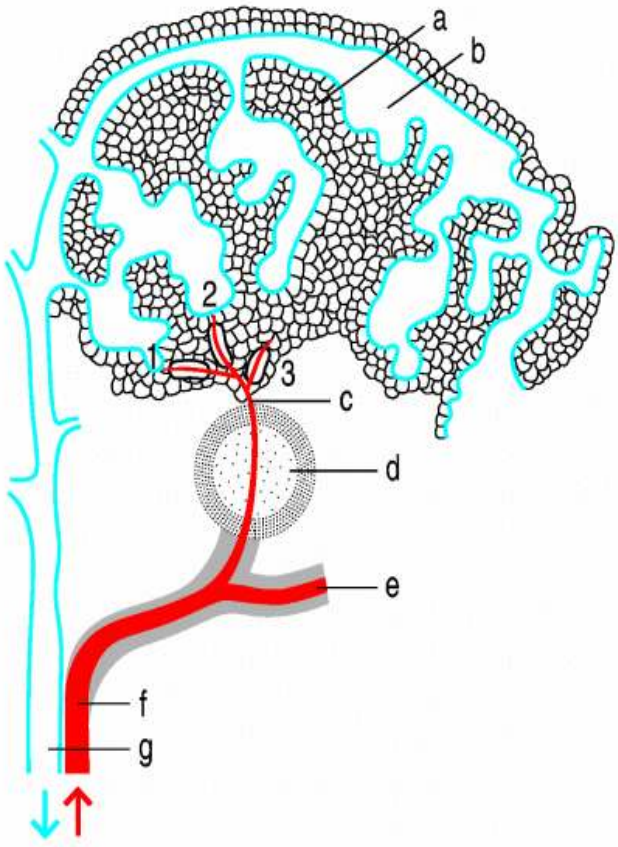
Anatomie und Lagebeziehung der Milz zu den abdominalen Organen



Die Struktur der Milz lässt sich als ein in den Kreislauf eingeschalteter Filter verstehen. Ein bindegewebeartiges Netzwerk, in dem das Blut zunächst in engen Kontakt mit den periarteriolären lymphatischen Scheiden kommt, bevor weiterführende Gefäße entweder direkt in den endotheliasierten Milzhilus münden oder aber den Milzsinus, ein Maschenwerk aus Retikulumzellen, welches mit Makrophagen besetzt ist. Dieser ist durch ein Fehlen einer zusammenhängenden Basalmembran für Erytrozyten und andere Blutzellen permeabel, so dass das Blut sich in den Pulpavenen sammeln und über die Vena splenica die Milz am Milzhilus wieder verlässt.

Grafik 3.1.1.b

Milz; Struktur



Zeichenerklärung:

a: Milzretikulum
b: Milzsinus
c: Pinselarterien und Hülsenkapillaren
d: Sekundärfollikel mit Zentralarterie
e: Pulpaarterie mit lymphoretikulärer Scheide
f: Balkenarterie
g: Balkenvene

1 und **2**: Mündung des arteriellen Teils direkt in den Sinus (geschlossener Kreislauf)
3: Mündung in das Milzretikulum (offener Kreislauf)

Grafik aus: Pschyrembel Klinisches Wörterbuch 2002, 259:1069-1070 Berlin 2002.

3.1.2. Funktion der Milz

Die Milz ist das größte Lymphorgan des menschlichen Körpers. Im Gegensatz zu den Lymphknoten ist sie in den Blutkreislauf eingeschaltet und wirkt dort als Filter und ist ein wichtiger Abbauort für zelluläre und nichtzelluläre Blutbestandteile. Vor allem gealterte, fehlerhafte oder antikörperbeladene Erytrozyten, Leukozyten und Thrombozyten werden von Makrophagen in der roten Pulpa phagozytiert und durch Lysosomen abgebaut.
Zirkulierende Antigene wie Bakterien, Viren, Toxine sowie unbelebte Stoffe werden von den Makrophagen phagozytiert und dem lymphatischen System präsentiert. Dieses reagiert mit Proliferation von T-Lymphozyten, der Umwandlung von B-Lymphozyten zu Plasmazellen und der spezifischen Produktion von IgG und IgM.
Die sich wie alle blutbildenden Gewebe aus Mesoderm entwickelte fetale Milz beteiligt sich etwa bis zum 5. Monat an der Hämatopoese (Langman et al, 1989). Es kann unter bestimmten pathologischen Bedingungen wie Knochenmarkskarzinose oder Osteomyelofibrose (Classen et al, 2001) jedoch zu extramedulärer Blutbildung kommen.
Collowan et al (1987) wiesen Transferrin und Ferritin in hohen Konzentrationen in der Milz nach, letzteres mit bis zu 1 mg/g Frischgewicht. Da Ferritin, ein aus 24 Untereinheiten bestehendes 480 kDa Protein, pro Molekül 45000 Eisenatome bindet, darf die Milz als wichtigstes Eisenspeicherorgan angesehen werden.
Eine weitere wichtige Funktion der Milz ist ihre Fähigkeit, Zellen aus dem Blutkreislauf aufzunehmen und zu speichern. Diese Fertigkeit wird als Pooling bezeichnet (Waldenvik et al, 1988). Die normale Milz hat eine zu vernachlässigende Speicherkapazität für Erythrozyten (20-40ml). Außerdem verfügt sie nur über eine geringe Anzahl von glatten Muskelzellen, so dass die Plasmavolumenregulation, sofern überhaupt, nur durch Veränderungen im Durchmesser der Blutgefäße erfolgt (Junqueira, 1991). Etwa ein Drittel aller Thrombozyten und zwischen 30-50% der wandständigen Granulozyten des menschlichen Organismus sind in der Milz lokalisiert (Ostendorf et al, 1997).

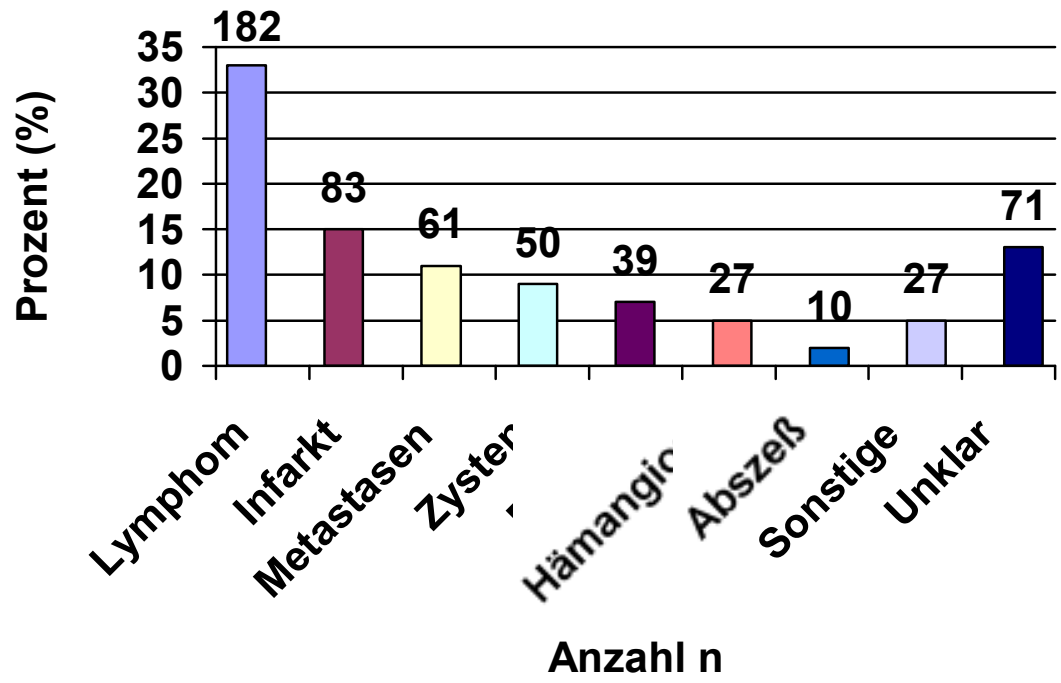
3.2. Karzinommetastasen in der Milz: „eine seltene Diagnose“

In Autopsiestudien werden für die Metastasen eines soliden Tumors in der Milz Häufigkeiten zwischen 0,3 und 16% angegeben (siehe Tabelle 3.2.). Diese Varianz lässt sich durch die unterschiedlich gesetzten Untersuchungs- und Bewertungskriterien der einzelnen Autoren und der orts- bzw. länderspezifischen Inzidenzraten für die verschiedenen Primärtumore erklären. Jene beeinflussen sekundär die Rate an Tumorabsiedlungen in die Milz (Lam et al, 2000).

In bildgebenden Studien wird die Häufigkeit fokaler Läsionen der Milz zwischen 0,27 und 0,3% angegeben. Das Auftreten von Milzmetastasen solider Tumore in einem internistischen Ultraschall-Labor liegt bei einem nicht vorselektiertem Patientengut bei 0,03% (Görg, 2000).

Grafik 3.2.

Häufigkeit fokaler Milzläsionen



Internistisches Ultraschall-Labor, Universitätsklinik Marburg, n=550 fokale Milzläsionen bei ca. 200000 Ultraschalluntersuchungen; Görg, 2000.

Die Diskrepanz der Anzahl der Milzmetastasen zwischen Autopsiestudien und bildgebenden Studien lässt sich auf verschiedene Faktoren zurückführen, die im Folgenden erläutert werden. Da die Milz nicht als typisches Metastasenabsiedlungsorgan bekannt ist, wird ihr hinsichtlich des Tumorscreenings durch bildgebende Verfahren nicht die Aufmerksamkeit derjenigen Organe geschenkt, die vermehrt Ort einer Metastasenabsiedlung sind. Größere Autopsiestudien zeigen, dass Milzmetastasen zu 92% asymptomatisch sind (Lam et al, 2000) und erst im Rahmen der Autopsie aufgedeckt werden. Des Weiteren sind zwischen 20% (Lam et al, 2000) und 33,3% (Marymont et al, 1963) aller in Autopsiestudien gefundenen Milzmetastasen nur mikroskopisch darstellbar.

Tabelle 3.2.

Literaturangaben zu Häufigkeiten von Metastasenabsiedlungen solider Tumore in die Milz				
Sektionsstatistiken				
Autor	**Jahr/Land**	**Anzahl der Milzmetastasen**	**Anzahl der Milzmetastasen in Prozent (%)**	**Anzahl und Art des Patientenguts**
Hirst und Bullock	1952 / USA	66	0,3	19700 Autopsien
Lam und Tang	2000 / Hong Kong	92	0,6	12820 Autopsien
Abrahams	1950 / USA	90	0,9	1000 Karzinome
Herbut und Gabriel	1942 / USA	15	2,4	640 Karzinome
Harman und Dacorso	1942 / USA	15	2,5	608 Autopsien
Nash und Sampson	1966 / USA	16	2,9	544 Karzinome
Tislavic	1996 / Ungarn	58	3,1	1842 maligne Tumore
Schön und Barth	2006 / Deutschland	57	3,0	1898 maligne Tumore
Warren und Davis	1934 / USA	46	4,0	1140 Karzinome
Imada	1991 / Japan	34	5,3	641 maligne Tumore
Berge	1974 / Schweden	312	7,1	7165 Karzinome
Goerg	1991 / Deutschland	13	7,3	178 sonographische Milzläsionen
Shaw Dunn	1955 / Großbritannien	8	16	50 Karzinome
Bildgebende Statistiken				
Autor	**Jahr/Land**	**Anzahl der Milzmetastasen**	**Anzahl der Milzmetastasen in Prozent (%)**	**Anzahl und Art des Patientenguts**
Goerg	1991 / Deutschland	13	7,3	178 sonographische Milzläsionen
Börner	2000 / Deutschland	5	5,4	92 echogene Milzläsionen

3.3. Resistenz der Milz gegen Metastasenabsiedlung solider Tumore

Um die niedrige Inzidenz von Milzmetastasen zu erklären wurden zahlreiche Theorien entwickelt.

Als Hauptgründe für dieses Phänomen werden die Abwesenheit von afferenten lymphatischen Bahnen in der Milz (Bloom et al, 1958), die phagozytische Aktivität der Milzzellen (Berge et al, 1974) und die humoralen anticancerogenen Substanzen diskutiert (Warren et al, 1934).

Als weitere Gründe sind die anatomischen Beziehungen des versorgenden vaskulären Systems der Milz und ihre Anatomie in Betracht gezogen worden. Der scharfe Winkel mit der die Arteria splenica aus dem Truncus Coeliacus austritt, verhindere, dass größere Tumoremboli in sie eingeschwemmt werden können (Sappington, 1922). Die rhythmisch kontraktile Natur der Milz erschwere die Implantation von Metastasenemboli (Krumhaar et al, 1926; Sappington, 1922; Kettle et al, 1912) und der portalvenöse Blutfluss weg von der Milz, hin zu der Leber schütze sie vor Metastasenemboli gastrointestinaler Tumore (Takashi et al, 2001).

Immunologische Ursachen werden als weitere Faktoren für die Resistenz der Milz gegenüber Metastasen diskutiert. So gelang es in den letzten Jahren einige Wachstumsregulatoren von Zellen in der Milz zu isolieren. Wenngleich diese keine milzspezifischen Proteine sind, so wurde dennoch erkannt welche stoffwechselphysiologische Aktivität dieses Organ hinsichtlich der Aktivierung und Inaktivierung unterschiedlicher Zellkompartimente besitzt.

Diese neu isolierten Faktoren haben sehr unterschiedliche Wirkspektren. So isolierte Lozzio (1978) aus humaner und Rindermilz ein endogenes cytotoxisches Peptid, das die DNA, RNA und die Proteinsynthese hemmt und so auf Epidermiszellen, Fibroblasten und verschiedene Leukämiezelllinien wirkt. Weitere Peptide inhibieren selektiv die DNA-Synthese (Miyata et al, 1982) oder katalysieren die Hydrolyse von Phosphodiesterbindungen in der DNA (Liao et al, 1989).

Des Weiteren lassen sich in der Milz kollagenabbauende Cystein-Proteasen in hohen Konzentrationen nachweisen (Maciewicz et al, 1988). Diese als Cathepsine bezeichneten Proteasen regulieren den Proteinturnover und den Abbau der extrazellulären Matrix bei verschiedenen Erkrankungen wie auch bei Tumormetastasen.

Es lässt sich in der stimulierten Milz der Tumor-Nekrose-Faktor in hohen Konzentrationen nachweisen. Diese Substanz (Fiers et al, 1987) induziert vermutlich über internalisierte Rezeptoren eine Phospholipase und gleichzeitig die Produktion verschiedener cytotoxischer Substanzen. Normalzellen können sich durch Produktion von detoxifizierenden Substanzen selbst schützen, während z. B. Tumorzellen dazu nicht in der Lage sind.
Neben dem Nachweis von Faktoren in der Milz, die mittelbar oder unmittelbar Einfluss auf die Vorgänge des Wachstums und der Regeneration von Tumorzellen nehmen, wird die Bedeutung der Milz durch neue Erkenntnisse der immunologischen Wechselwirkungen im Organismus erhöht.
So wurden zahlreiche Moleküle für die Generierung immunkompetenter Zellen isoliert, welche selektiv die Differenzierung, Reifung oder Hemmung der T- und B-Zelllinien steuern (Kinohara et al, 1987; Audhya et al, 1987).
Akihiro et al (2000) konnte zeigen, dass die Lymphokin-aktivierte „natural-killer-zell“ (NK) Aktivität mit antitumorösen Eigenschaften in menschlichen Milz-NK-Populationen wesentlich höher ist als in allen anderen retikuloendothelialen Geweben.

3.4. Ultraschall

Im Folgenden wird ein Überblick über die sonographische Untersuchung der Milz sowie die wichtigsten Ultraschallverfahren gegeben.

3.4.1. Allgemeine sonographische Untersuchung der Milz

Die Ultraschalluntersuchung der Milz gehört zur vollständigen Erhebung des so genannten sonographischen Oberbauchstatus. Die häufigsten Indikationen zur Milzsonographie sind die Bestimmung der Milzgröße, Nachweis und Verlaufskontrolle einer Splenomegalie, Nachweis und Kontrolle intralienaler Raumforderungen, Veränderung an Milzhilusgefäßen und intraparenchymalen Gefäßen, Zuordnung unklarer Schmerzen oder Tastbefunden im

rechten Oberbauch sowie bildgebende Führung bei diagnostischen und therapeutischen Interventionen (Görg et al, 2001, Bruneton et al, 1988).

3.4.2. Schnittebenen der Milzsonographie

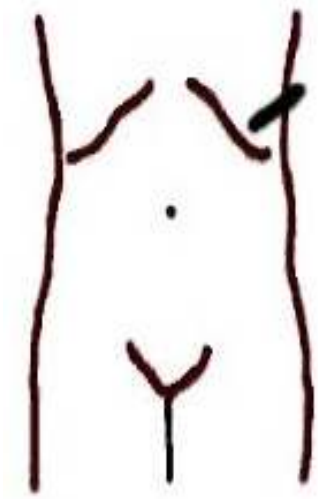
Die vollständige sonographische Abbildung der Milz, einschließlich ihrer subphrenisch gelegenen kranialen Anteile, gelingt mit Hilfe von Sektorscannern einfacher als mit Linearscannern.

In rechter Seitenlage des Patienten wird der Schallkopf in der linken Axillarlinie zwischen dem unteren Rippenbogenrand und des Beckenkamms zu einem transversalen Flankenschnitt aufgesetzt und leicht nach kranial unter den Rippenbogen gekippt. Bei maximaler Inspiration des Patienten verschiebt sich die Milz nach kaudoventral. Auf diese Weise gelingt es die gesamte Milz bis zum Zwerchfell darzustellen, wenn nicht störende Luft in der benachbarten linken Kolonflexur diesen Einblick verhindert (siehe Grafik 3.4.2.a).

In diesem Falle und besonders bei kleinen Milzen gelingt die Darstellung dann durch Interkostalschnitte ebenfalls in Rechtseitenlage, wobei der Schallkopf im 9/10 Zwischenrippenbereich aufgesetzt wird. Ist die Milz spontan oder wegen zu tiefer Inspiration in ihren kranialen Teilen durch Schallschatten nicht einsehbar, weil sich die Lunge zu weit in den Recessus kostodiaphragmaticus ausgedehnt hat, ist eine Darstellung der Milz dennoch möglich, da sich die Milz nach maximaler Inspiration während zügiger Expiration in Relation zur Lunge langsamer nach kranial zurückzieht. Dadurch gelingt auch die Abbildung der unmittelbar subdiaphragmal gelegenen Milzanteile (siehe Grafik 3.4.2.b).

Bei Splenomegalien steht dem Untersucher ein weiterer Hilfsschnitt zur Verfügung (siehe Grafik 3.4.2.c). Eine maximale Längendarstellung ist hierbei durch einen subkostalen Schrägschnitt, bei dem der Schallkopf in halber Rechtseiten- oder Rückenlage des Patienten unterhalb des Rippenbogens und parallel zu diesem aufgesetzt wird (Keller et al, 1983).

Grafik 3.4.2. abc

Schnittebenen der Milz-Sonographie		
		
Transversaler Flankenschnitt	Interkostalschnitt - der Schallkopf im 9/10 Zwischenrippenbereich	Subkostaler Schrägschnitt
Schnittebene a	Schnittebene b	Schnittebene c

3.4.3. B-Bild Untersuchungstechnik

Bei der Beurteilung der Milz ist auf Größe, Form und Echomuster zu achten.

Die Milzgröße wird am zuverlässigsten im Interkostalschnitt ermittelt. Dazu wird der Querdurchmesser vom Hilus zum Scheitelpunkt der Milzkrümmung ermittelt. Die Form- und Lagevariabilität der Milz erschwert eine exakte Größenbestimmung. Nicht zuletzt aus diesem Grund besteht eine überraschende Diskrepanz der in der Literatur angegebenen Normwerte. Die Größengrenzwerte für die Milzdicke schwanken von 4 cm bis 6 cm, für die Breite von 7 cm bis 10 cm und bezüglich der Länge sogar von 8,7 cm bis 14 cm (Cordes, 1991).

Im sonographischen Längsschnitt ähnelt die Milzform einer Kaffeebohne; sie zeigt jedoch eine große Variabilität. Während die Oberfläche in der äußeren Konvexität meist glatt erscheint, sind Buckelungen der konkaven viszeralen Kontur häufiger und täuschen mitunter Raumforderungen der viszeralen Nachbarorgane vor. Im Hinblick auf die Abgrenzung perilienaler Raumforderungen von retroperitonealen Prozessen sind atmungsabhängige Lageveränderungen der Milz hilfreich.

Das Echoverhalten der normalen Milz ist ähnlich wie das der Leber homogen, aber wegen der vermehrten Blutfülle meistens etwas echoärmer. Im Milzhilus sind die Venen und Arterien mit ihren ersten Aufzweigungen zu sehen. Die konvexe, dem Zwerchfell anliegende Milzfläche ist durch einen dichten Echosaum, dem Zwerchfellreflex markiert. Dieser Reflexbogen wird nicht durch das Zwerchfell selbst, sondern aufgrund des großen Impedanzunterschiedes durch die Totalreflexion des Schalls an der Lungenoberfläche hervorgerufen (Keller et al, 1983). Jede weitere Strukturunregelmäßigkeit im Organ ist als pathologisch anzusehen (Dancygier et al, 1989).

3.4.4. Kontrastunterstützte Sonographie-Untersuchungstechnik

Die neue Technik der kontrastunterstützten Sonographie (KUS) nutzt die Verstärkung der Echogenität des Blutes und des Gewebes durch die Bildung kapillargängiger Mikrobläschen mit 3-5µm Durchmesser. Diese führen unter Beschallung zu größeren Impedanzsprüngen innerhalb des Gefäßlumens, somit zu einer Erhöhung der Signalamplitude und dadurch schließlich zu einer deutlicheren Kontrastierung des Gefäßareals (siehe Grafik 3.4.4.a)

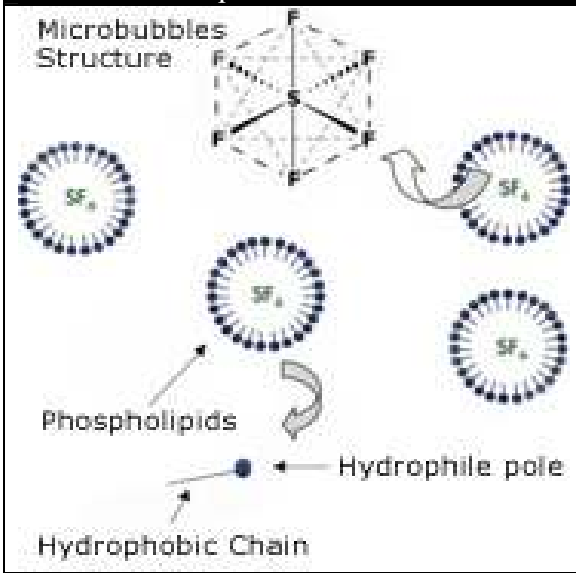
Grafik 3.4.4.a

Bildung größer Impedanzsprünge durch käpillargängige Mikrobläschen	
	Die Echogenität des Blutes und der Gewebe kann durch Mikrobläschen erhöht werden, da sie zu mehr Impedanzsprüngen innerhalb des Blutstroms führen.

In der vorliegenden Studie wurde das Präparat SonoVue® als Kontrastverstärker in Kombination mit einer kontrastspezifischen Software mit dem Ultraschallgerät Acuson-Sequoia GI (Siemens) verwandt.

SonoVue® (Bracco SpA, Mailand, Italien) ist ein Kontrastmedium der 2. Generation. Es besteht aus einer Lösung von Schwefelhexafluorid (SF6), die durch eine Phospholipidschicht stabilisiert wird (siehe 3.4.4.b). Die Größe der Bläschen liegt im Mittel bei 2,5µm (90% <8µm).

Grafik 3.4.4.b

Struktur des Präparats Sonovue®	
	Das Präparat **Sonovue®** besteht aus einer wässrigen Lösung von Schwefelhexafluorid (SF 6), die durch eine Phospholipidschicht stabilisiert wird. Die Größe der Bläschen liegt im Mittel bei 2,5 µm (90% < 8µm) und einer Osmolalität von 290 mOsmol/kg. Ein Anwendervorteil besteht in der Stabilität der Suspension**.**

Diese Suspension zeichnet sich besonders durch ihre hohe Stabilität aus und die Möglichkeit, mehrere Applikationen nacheinander verabreichen zu können.

Die kontrastspezifische Software hat einen niedrigen mechanischen Index. Die Bläschen werden ab einem bestimmten Schalldruck zur Vibration angeregt und emittieren dann verstärkt harmonische Echos.

Der kontrastunterstützten-Sonographie der Milz sollte stets eine abdominale B-Bild Sonographie sowie eine FDS dieses Organs vorgeschaltet sein. Ein Einverständnis des Patienten zur Untersuchung sollte vorliegen.

Das Kontrastmittel (4,8 ml) wird über einen peripheren venösen Zugang über 2 Sekunden appliziert, gefolgt von 5 ml physiologischer Kochsalzlösung. Unmittelbar nach der Kontrastmittel-Gabe erfolgt die Untersuchung des linken Oberbauchs über 5 Minuten.
Hierbei wird der Beginn der Kontrastmittelanreicherung, das Ausmaß, sowie die Homogenität der Kontrastmittelanreicherung in der Milz dokumentiert.
Es wird eine arterielle Phase (8-60 sec) von einer parenchymalen Phase (3-5 min) differenziert.
Im Vergleich zur linken Niere wird das Ausmaß der Kontrastmittelanreicherung des Milzparenchyms als echofrei, echoarm, isoechogen und hyperechogen unterschieden. Die Milz scheint im Vergleich zu anderen parenchymatösen Organen wie Leber und Niere eine verstärkte „milzspezifische“ Kontrastmittelanreicherung aufzuweisen und stellt sich so zumeist hyperechogen dar (Wermke et al, 1998; Bokor et al, 2004).
Das Ausmaß der KM-Anreicherung fokaler Läsionen wird im Vergleich zur KM-Anreicherung in der Milz als „in vivo“-Referenz in echofrei, echoarm, isoechogen, echoreich sowie komplex unterteilt.

3.4.5. Sensitivität und Spezifität bildgebender Diagnostik bei Metastasen retikuloendothelialer Organe

Einige Studien haben die Wertigkeit der einzelnen radiologischen Methoden beim Nachweis von Metastasensensitivität in retikuloendothelialen Organen wie Leber und Milz untersucht und miteinander verglichen.
Die transabdominelle Sonographie ist dabei unverändert die erste bildgebende Methode bei Verdacht auf eine fokale Läsion in parenchymalen Organen wie Milz und Leber.
Beim Lebermetastasennachweis beträgt die Sensitivität der Sonographie in der Hand des geübten Untersuchers 39 bis 50% bei einer Spezifität von 43% (Hagspiel et al, 1995; Abbitt et al, 1998) in der Detektion von Herden ab einer Größe von 1 cm.
Die Sonographie hat bekanntermaßen den Vorteil der ubiquitären Verfügbarkeit und der geringen Kosten, leidet allerdings an der hohen Untersucherabhängigkeit. In einer Studie von Bachmann und Görg (2004) bestand hinsichtlich der diagnostischen Treffsicherheit

zwischen den Befundern ein Unterschied von minimal 32% und maximal 78% bei 98 fokalen Läsionen der Milz. Die diagnostische Treffsicherheit war von der Erfahrung des Befunders abhängig; d. h. erfahrene Befunder erzielten höhere Ergebnisse.

Durch die Einführung von Ultraschallkontrastmitteln wurde die Sensitivität der Sonographie beim Nachweis und der Charakterisierung fokaler Läsionen in parenchymatösen Organen entscheidend verbessert. In einer Studie von Quaia et al (2004) konnte bei der Charakterisierung fokaler Leberläsionen die Sensitivität von 54% und die Spezifität von 43% im B-Bild-Ultraschall mit dem kontrastverstärktem Ultraschall auf eine Sensitivität von 85% bei einer Spezifität von 95% erhöht werden.

Tabelle 3.4.5.

Sensitivität und Spezifität von B-Bild Ultraschall, KUS, KM-CT und KM-MRT in der Differenzierung fokaler Leberherde			
	Sensitivität	Spezifität	Anzahl der untersuchten Läsionen
B-Bild-Ultraschall			
Abbitt Pl et al, 1998	50 %	-	2080
Quaia E et al, 2004	54 %	43 %	452
Kontrastunterstützter-Ultraschall			
Quaia E et al, 2004	85 %	95 %	452
Strobel D et al, 2003	95 %	89 %	71
Hohmann J et al, 2003	97 %	97%	63
Kontrastmittel CT			
Kamel IR et al, 2003	77 %	85 %	77
Grimm J et al, 2001	82 %	87 %	77
Kontrastmittel MRT			
Cieszynowski A et al, 2002	70 %	86 %	114
Krix M et al, 2004	90 %	94 %	29

KUS= Kontrastunterstützte Sonographie; KM-CT= Kontrastmittel Computertomographie; KM-MRT= Kontrastmittel Magnetresonanztomographie.

Die Verwendung eines Spiral-CT ist Goldstandard beim Tumorstaging in parenchymalen Organen. Das biphasische (arteriell-dominant und portal-venös) kontrastverstärkte CT zeigt bei der Charakterisierung fokaler Läsionen der Leber 70% (van Leeuween et al, 1996) bzw. 53% (Oliver et al, 1996) richtige Diagnosen. Beim Nachweis von Lebermetastasen weißt

das biphasische kontrastverstärkte Spiral-CT eine Sensitivität von ca. 80%, mit allerdings schlechteren Resultaten bei Subzentimeterherden (Kuszyk et al, 1996) auf. Soyer et al (1994) berichtet von einer Sensitivität von lediglich 25% bei der Detektion primärer Malignome unter 1 cm.

Eine berichtete Sensitivität von 94% des CTAP (CT during arterial portography) ist dem kontrastverstärkten Spiral-CT nur theoretisch bei Metastasendetektion überlegen, da es durch eine Rate von 10 bis 15% falsch positiver Befunde belastet ist.

Für das MRT liegen die berichteten Sensitivitäten für fokale Leberläsionen zwischen 70 und 90% bei einer Spezifität von 86 bis 94% (Grimm et al, 2001; Cieszanowski et al, 2002). Das kontrastverstärkte MRT ist dem CTAP in der Detektion von Lebermetastasen ebenbürtig (Seneterre et al, 1996; Ba-Ssalamah et al, 1999).

4. Fragestellung

Milzmetastasen sind extrem selten. Die Abdomensonographie als bildgebendes Screening-Verfahren, der Verlaufskontrolle und Nachsorge bei verschiedensten Erkrankungen, steht häufig an erster Stelle der Diagnostik.
Metastasenverdächtige Milzherde werden bei entsprechendem Verdacht oder zufällig im Rahmen anderer Indikationen zur Abdomensonographie entdeckt. Die Milzsonographie steht bei Nachweis einer fokalen Läsion vor einem diagnostischen Dilemma. Eine histologische Sicherung wird nur in Ausnahmefällen durchgeführt, eine klinische Untersuchung stellt die allgemein durchgeführte und akzeptierte Dignitätsbeurteilung dar.
Mit Hilfe des Ultraschalls können metastasenverdächtige Läsionen nur beschrieben, ausgemessen sowie im zeitlichen Verlauf beobachtet werden. Eine Differenzierung zu anderen fokalen Milzherden anhand des sonographischen Bildes ist nur bedingt möglich.
Über den Verlauf, die Histologie und die Bestätigung durch andere bildgebende Verfahren ist eine wahrscheinliche Diagnose möglich.
Diese retrospektiv angelegte Studie besteht aus zwei Untersuchungsreihen in zwei Untersuchungszeiträumen. In der Untersuchungsreihe von 1988-2002 wurden Sonogramme von 59 Patienten mit gesicherten Milzfiliae solider Tumore in B-Bild-Ultraschall ausgewertet und beschrieben. Im Rahmen einer Pilotstudie von 2004-2006 wurden die Sonogramme von 13 Patienten mit Milzfiliae solider Tumore in B-Bild-Ultraschall und zusätzlich mit der neuen Methode des kontrastunterstützten Ultraschalls ausgewertet, beschrieben und verglichen.

Ziel der Arbeit ist es

1.) Die klinischen Befunde von Patienten mit Milzmetastasen darzustellen. Dabei soll eine Auswertung bezüglich Tumorätiologie, Tumorausbreitung und Überlebenszeit erfolgen.
2.) Die B-Bild und kontrastunterstützten sonographischen Erscheinungsformen von Milzmetastasen zu beschreiben. Dabei soll die B-Bild sonographischen und kontrastunterstützten sonographischen Befallsmuster mit Milzherden anderer Ätiologie verglichen werden.

5. Patienten und Methode

Die vorliegende Arbeit bezieht sich auf das Krankenblattarchiv der Inneren Medizin, hierbei speziell auf das der Funktionsdiagnostik Ultraschall-Labor der Philipps-Universität Marburg. Es wurden die Daten derjenigen Patienten erfasst, bei denen während einer internistischen, transabdominalen Ultraschalluntersuchung, unabhängig von der Indikationsstellung, die Diagnose einer Milzmetastasierung eines soliden Tumors gestellt wurde.
Das Patientengut setzt sich aus den Patienten mehrerer Kliniken zusammen, den höchsten Anteil stellt jedoch die Abteilung der Inneren Medizin (zusätzlich: Klinik für Dermatologie, Allgemeinchirurgie, Gynäkologie und HNO).
Die Studie umfasst zwei Untersuchungsreihen in zwei Untersuchungszeiträumen, von 1988-2002 und 2004-2006.

5.1. Untersuchungsreihe von 1988-2002

5.1.1. Patienten und Untersuchung

5.1.1.1. Definition der Einschlusskriterien

- Abdomensonographie im Ultraschalllabor der Inneren Medizin der Universitätsklinik Marburg im Zeitraum von 1988 bis 2002;
- Histologisch gesicherte Tumorerkrankung und sonographischer Nachweis einer soliden fokalen Milzläsion;
- Keine malignen hämatologischen Erkrankungen;
- Diagnosesicherung durch vorhandene Milzhistologie, zusätzliche bildgebende Verfahren sowie Bewertung des sonographischen Verlaufes in Kenntnis von Grundkrankheit und Therapie (siehe 5.1.1.3.);
- Bildmaterial in B-Bild dokumentiert;
- Keine Milzmetastasen per continuitatem;
- Keine perilienalen Läsionen;

5.1.1.2. Ausschlussfälle

Aus der ursprünglichen Gesamtzahl derer mit einer echogenen Milzläsion bei einem soliden Tumor (n=82) wurden aufgrund der unter 5.1.1.1. genannten Einschlusskriterien folgende 23 Fälle ausgeschlossen:

Tabelle 5.1.1.2.

In Serie 1 wurden Patientenakten und B-Bild Sonogramme aus den Jahren von 1988-2002 retrospektiv ausgewertet. In diesem Zeitraum wurde bei **82 Patienten** sonographisch der Verdacht auf eine fokale Läsion im Sinne einer Milzmetastase eines soliden Tumors gestellt.

Diagnose unklar	**8 Ausschlussfälle**
Acht Patienten mit der Diagnose einer Milzmetastase bei einem soliden Tumor mussten von der Studie ausgeschlossen werden, da weder eine Milzhistologie, zusätzliche bildgebende Verfahren noch die Beobachtung der echogenen Läsionen im sonographischen Verlauf erfolgte.	

n=74

Kein verwertbares Bildmaterial	**4 Ausschlussfälle**
Vier Patienten mussten aufgrund nicht verwertbarer Sonogramme von der Studie ausgeschlossen werden.	

n=70

Grunderkrankung Lymphom	**2 Ausschlussfälle**
Im Verlauf der Auswertung wurde als Grunderkrankung ein malignes Lymphom diagnostiziert.	

n=68

Invasive Infiltration von benachbarten Organsystemen	**9 Ausschlussfälle**
Die Tumore dieser Patienten (n=9) wiesen ein infiltratives Wachstum in die Milz auf und erfüllten somit nicht die Aufnahmebedingung dieser Studie. Die Primärtumore ließen sich in 6 Fällen in den unmittelbar benachbarten Organsystemen lokalisieren (siehe 3.1.1.a). So fand sich jeweils bei 2 Patienten der Primärtumor im Kolon, Magen oder in der Bauchspeicheldrüse. Die weiteren 3 betroffenen Patienten wiesen eine Peritonealkarzinose und als Primärtumor ein Endometriumkarzinom, CUP-Syndrom und ein Liposarkom auf.	

Die Einschlusskriterien für die weitere Auswertung erfüllten 59 Patienten

5.1.1.3. Diagnosesicherung

Nach Kenntnis des sonographischen Befundes aus den Ultraschallakten wurde die Diagnose der Milzmetastase mit Hilfe zusätzlicher Krankenakten (Innere Medizin, Pathologie, Chirurgie, Dermatologie, Gynäkologie und HNO) ermittelt. Die Diagnose der Milzmetastase galt als „gesichert“, wenn eines der drei Kriterien aus Tabelle 5.1.1.3.a erfüllt war.

Tabelle 5.1.1.3.a

Klassenkriterien für die Sicherung der Diagnose „Milzmetastase“ :	
Klasse 1	Vorhandene Milzhistologie (Obduktion, Feinnadelbiopsie oder Operationspräparat)
Klasse 2	Sonographischer Verlauf in Kenntnis von Grunderkrankung und Therapie
Klasse 3	Zusätzliche bildgebende Verfahren (CT, MRT) mit Verdacht auf Milzmetastasierung

CT= Computertomographie; MRT= Magnetresonanztomographie.

Erfüllte ein Patient mehrere dieser Klassenkriterien, wurde er in die nächst höhere Klasse eingestuft.

Tabelle 5.1.1.3.b

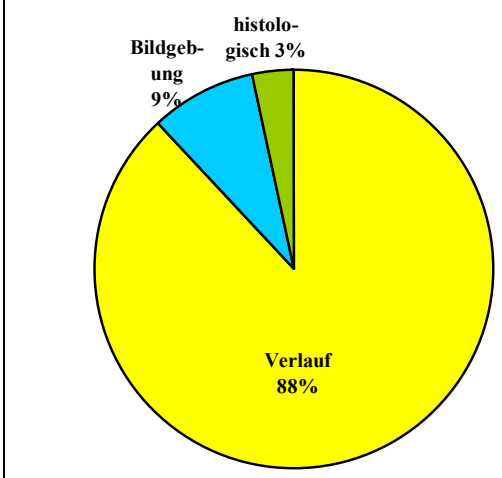
Übersicht der Diagnosesicherung von 59 Patienten mit Milzmetastase aus der Untersuchungsreihe von 1988-2002			
Identifikations-Nr. des Patienten	Geschlecht *	Diagnosesicherung **	Organ Primärtumor ***
16	w	1	Ovarial
38	m	1	Pankreas
32	m	2	Bronchial NSCLC
40	m	2	Bronchial NSCLC
47	m	2	Bronchial NSCLC
57	m	2	Bronchial NSCLC
13	w	2	Bronchial NSCLC
5	m	2	CUP-Syndrom
34	m	2	CUP-Syndrom
37	m	2	CUP-Syndrom
62	m	2	CUP-Syndrom
4	w	2	CUP-Syndrom
8	w	2	CUP-Syndrom
26	w	2	CUP-Syndrom
35	m	2	Harnblase
25	m	2	Kolon
63	m	2	Kolon

46	m	2	Kolorektal
33	m	2	Kolorektal
24	m	2	Mamma
6	w	2	Mamma
11	w	2	Mamma
45	w	2	Mamma
49	w	2	Mamma
36	m	2	Melanom
69	m	2	Melanom
54	m	2	Melanom
60	m	2	Ösophagus
1	w	2	Ovarial
7	w	2	Ovarial
14	w	2	Ovarial
55	w	2	Ovarial
59	w	2	Ovarial
52	w	2	Pankreas
64	m	2	Prostata
15	w	2	Tuba Uterina
3	m	2	Bronchial NSCLC
50	m	2	Bronchial NSCLC
58	m	2	Bronchial NSCLC
68	m	2	Bronchial NSCLC
2	m	2	CUP-Syndrom
48	w	2	CUP-Syndrom
41	w	2	CUP-Syndrom
19	w	2	Schilddrüse
44	m	2	Ileum
20	m	2	Kolon
9	w	2	Kolon
18	w	2	Mamma
21	m	2	Melanom
42	w	2	Melanom
17	m	2	Niere
39	w	2	Niere
61	w	2	Ovarial
31	m	2	Pankreas
56	w	3	Bronchial NSCLC
66	w	3	Bronchial NSCLC
29	m	3	CUP-Syndrom
67	w	3	CUP-Syndrom
70	m	3	Mundboden

* m= männlich; w= weiblich.
** 1= Vorhandene Milzhistologie (Obduktion, Feinnadelbiopsie oder Operationspräparat).
2= Sonographische Verlaufskontrolle in Kenntnis von Grunderkrankung und Therapie.
3= durch zusätzliche bildgebende Verfahren (CT, MRT) bei v.a. Milzmetastase.
*** Lokalisation des Primärtumors.
CUP-Syndrom= Cancer of unknown primary; NSCLC= non small cellular lung cancer
CT= Computertomographie; MRT= Magnetresonanztomographie.

Grafik 5.1.1.3.c

Übersicht Diagnosesicherung der 59 Patienten aus der Untersuchungsreihe von 1988-2002



Diagnoseklassen	Anzahl (%)
Vorhandene Milzhistologie	2 (3%)
Sonographischer Verlauf in Kenntnis von Grundkrankheit und Therapie	52 (88%)
Zusätzliche bildgebende Verfahren (CT, MRT) mit Verdacht auf Milzmetastasierung	5 (9%)

CT= Computertomographie; MRT= Magnetresonanztomographie.

5.1.2. Methode

5.1.2.1. Verwendete Ultraschallgeräte

Zur Bilderstellung und Bearbeitung wurden Echtzeit-Ultraschallgeräte mit 3,5 und 5 MHz Frequenzbereich benutzt;

1.) **Linar und Konvex-Scanner 7000 Picker International**
Highland Heights, Ohio; USA

2.) **Acuson 128**
Mountain View, Kalifornien; USA

3.) **Acuson Sequoia 512** (Siemens)
Mountain View, Kalifornien; USA

5.1.2.4. Sonographische Untersuchungstechnik

Die Milz wurde abhängig von Größe und Lage im transversalen Flankenschnitt, im Intercostalschnitt im 9/10 Zwischenrippenbereich sowie bei Patienten mit Splenomegalie durch einen subcostalen Schrägschnitt sonographisch dargestellt (siehe 3.4.2.abc).

5.1.2.3. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Softwareprogramms SPSS Version 11.0 für Windows (SPSS Co., USA) am Institut für Medizinische Informatik und Biometrie der Medizinischen Fakultät der Philipps-Universität Marburg sowie mit Hilfe des Microsoft Excel Professional Programms Version 2002.
Absolute und relative Häufigkeiten, Mittelwerte und Standardabweichungen wurden mittels der deskriptiven Statistik ermittelt.

5.1.3. Datenerfassung

Die klinischen und sonographischen Daten wurden retrospektiv mit Hilfe eines vorher festgelegten Erfassungsbogens dokumentiert.

Tabelle 5.1.3.

Erfassungsbogen der Untersuchungsreihe von 1988-2002
5.1.3.1. Identifikationsnummer PID Nr. der Universitätsklinik Marburg
5.1.3.2. Demographische Daten Geburtsdatum des Patienten Geschlecht Diagnosedatum der Tumorerkrankung Diagnosedatum der Milzmetastase

Todesdatum
Alter bei Diagnose der Tumorerkrankung

5.1.3.3. Klinische Daten

Häufigkeit und Lokalisation des Primärtumors
Alter zum Zeitpunkt der Milzmetastasierung
Zeitraum von der Diagnose des Primärtumors bis zur Diagnose der Milzmetastase
Zeitraum von der Diagnose der Milzmetastase bis zum Todeszeitpunkt
Alter zum Todeszeitpunkt

Tumorstadium bei der Diagnose der Milzmetastase

abdominale Metastasen	0- keine 1- Leber 2- Lymphknoten 3- Leber und Lymphknoten 4- sonstige
thorakale Metastasen	0- keine 1- Lunge 2- sonstige

5.1.3.4. Sonographische Auswertung

Milzgröße	1- verkleinert (<4*11 cm) 2- normal (4*11 cm) 3- mäßig vergrößert (≥5*11 cm - ≤8*20 cm) 4- massiv vergrößert (>10*20 cm)
Anzahl der Metastasen	1- solitär 2- 1-5 Metastasen 3- mehr als 5 Metastasen
Größe der Milzmetastase	1- < 2 cm 2- 2-5 cm 3- > 5 cm
Metastasenkonfiguration	1- fokal rund 2- fokal nicht rund 3- diffus
Echotextur	1- echofrei 2- echoarm 3- isoechogen 4- echoreich 5- komplex

Halo-Zeichen	1- ja 2- nein
Nekrose	1- ja 2- nein
Verkalkung	1- ja 2- nein

5.1.3.1. Identifikationsnummer

Zur Wahrung der Anonymität bekam jeder Patient eine nur dem Untersucher bekannte Identifikationsnummer zugeteilt.

5.1.3.2. Demographische Daten

Das Geburtsdatum, Geschlecht, Datum der Diagnose des Primärtumors, das Datum der Diagnose der Metastasenabsiedlung und das Todesdatum der Patienten wurden aus den Patientenakten entnommen. Bei Patienten mit einem CUP-Syndrom wurde das Datum der Diagnose der ersten Metastasenabsiedlung dokumentiert.
Das Patientenalter bei Erstdiagnose des Primärtumors, das der Metastasenabsiedlung sowie das Todesalter wurde aus den Geburtsdaten berechnet.
Die mittlere und mediane Überlebenszeit nach Diagnose des Primärtumors, bzw. der Metastasenabsiedlung ergab sich aus der Differenz zu den Todesdaten der Patienten.

5.1.3.3. Klinische Daten

Die Lokalisation der Primärtumore sowie das Ergebnis der histologischen Auswertung wurden aus den Patientenakten entnommen.

Es wurde dokumentiert, an welchen abdominalen Organen zusätzlich zum Milzprozess Befunde erhoben wurden: an Leber, Lymphknoten, Leber und Lymphknoten und sonstigen Organsystemen.
Des Weiteren wurden thorakale Befunde in der Lunge und weitere Metastasen oberhalb des Zwerchfells erfasst.

5.1.3.4. Sonographische Auswertung

Zur Analyse und Dokumentation wurden die Daten den entsprechenden Ultraschallbefunden und B-Bild-Sonogrammen entnommen.
Folgende sonomorphologische Aspekte wurden beurteilt und ausgewertet:

In der Arbeit wurden als Normalwert für die **Milzgröße** eine Dicke von 4 cm und eine Länge von 11 cm angenommen. Die Milz galt als verkleinert bei einer Größe <4*11 cm, als mäßig vergrößert in einem Bereich zwischen ≥5*11 cm und ≤8*20 cm und als massiv vergrößert im Bereich von >10*20 cm.
Bei der **Anzahl der Metastasen** wurde zwischen solitär, zwischen 2 und 5 und mehr als 5 Metastasen unterschieden.
Die **Größe der Milzmetastasen** unterteilt sich nach ihrem maximalen Durchmesser in <2 cm, 2-5 cm und >5 cm. Bei multipler Metastasierung wurde die jeweils größte Metastase zur Vermessung verwendet.
Bei der **Metastasenkonfiguration** wurde nach der Form der Metastase unterteilt in fokal runde, fokal nicht runde und diffuse Verteilungsmuster (nicht homogen/unruhige Erscheinung in homogenem Milzparenchym).
Echotextur wurde als echofrei, echoarm, isoechogen, echoreich als „in vivo"-Referenz zum Milzgewebe gedeutet. Konnte die Metastase aufgrund starker Strukturinhomogenitäten nicht eindeutig den genannten Parametern zugeordnet werden oder wurden innerhalb der Metastasen echofreie Areale als Zeichen einer Nekrose gefunden, wurde die Echogenität als komplex bezeichnet.

Das sonomorphologische Bild einer fokalen Läsion mit einem echoarmen Randsaum wurde als **Halo-Zeichen** dokumentiert. Ebenso wurde das Vorhandensein einer **Nekrose** festgehalten.
Trat sonographisch eine ausgeprägte Reflexion mit nachfolgendem Schallschatten auf, wurde dieser Befund als **Verkalkung** dokumentiert.

5.2. Untersuchungsreihe von 2004-2006

5.2.1. Patienten und Untersuchung

5.2.1.1. Definition der Einschlusskriterien

- Abdomensonographie im Ultraschalllabor der Inneren Medizin der Universitätsklinik Marburg im Zeitraum von 2004-2006;
- Histologisch gesicherte Tumorerkrankung und sonographischer Nachweis einer soliden fokalen Milzläsion;
- Keine malignen hämatologischen Erkrankungen;
- Diagnosesicherung durch vorhandene Milzhistologie, zusätzliche bildgebende Verfahren sowie Bewertung des sonographischen Verlauf in Kenntnis von Grunderkrankung und Therapie;
- Bildmaterial in B-Bild und kontrastverstärktem Ultraschall dokumentiert;
- Keine Milzmetastasen per continuitatem;
- Keine perilienalen Läsionen;

5.2.1.2. Ausschlussfälle

Aus der ursprünglichen Gesamtzahl der Patienten mit einer Absiedlung im Sinne einer Metastase eines soliden Tumors (n=16), wurden aufgrund der unter 5.2.1.1. genannten Einschlusskriterien folgende drei Fälle ausgeschlossen:

Tabelle 5.2.1.2.a

In Serie 2 wurden Patientenakten, B-Bild Sonogramme sowie die Kontrastmittelsonogramme aus den Jahren von 2004 bis 2006 retrospektiv ausgewertet. In diesem Zeitraum wurde bei **16 Patienten** sonographisch der Verdacht auf eine fokale Läsion im Sinne einer Milzmetastase eines soliden Tumors gestellt.

Diagnose unklar	**1 Ausschlussfall**
1 Patientin verstarb 2 Tage nach der Diagnose der Milzmetastase. Die metastasenverdächtige Läsion konnte nicht im sonographischen Verlauf beobachtet werden und es wurden keine zusätzlichen bildgebenden Verfahren durchgeführt.	

n=15

Lymphom	**1 Ausschlussfall**
Der Pathologiebefund einer Patientin nach Splenektomie ergab für die metastasenverdächtige Raumforderung einen abzedierten, eingeschmolzenen Herd auf Grundlage eines B-Zell-Non Hodgkin-Lymphoms.	

n=14

Läsion perilienal	**1 Ausschlussfall**
Bei einem Patienten ergab die Auswertung des Operationspräparates eine perilienale Läsion.	

Die Einschlusskriterien für die weitere Auswertung erfüllten 13 Patienten

5.2.2.3. Diagnosesicherung

Nach Kenntnis des sonographischen Befundes aus den Ultraschallakten wurde die Diagnose der Milzmetastase mit Hilfe zusätzlicher Krankenakten (Innere Medizin, Pathologie, Chirurgie, Dermatologie, Gynäkologie und HNO) ermittelt. Die Diagnose der Milzmetastase galt als gesichert, wenn eines der drei Kriterien aus Tabelle 5.2.2.3.a erfüllt war.

Tabelle 5.2.2.3.a

Klassenkriterien für die Sicherung der Diagnose „Milzmetastase“ :	
Klasse 1	Vorhandener Milzhistologie (Obduktion, Feinnadelbiopsie oder Operationspräparat).
Klasse 2	Sonographischer Verlauf in Kenntnis von Grunderkrankung und Therapie.
Klasse 3	Zusätzliche bildgebende Verfahren (CT, MRT) mit Verdacht auf Milzmetastasierung.

Erfüllte ein Patient mehrere dieser Klassenkriterien, wurde er in die nächst höhere Klasse eingestuft.

Tabelle 5.2.2.3.b

Übersicht der Diagnosesicherung von 13 Patienten mit Milzmetastase aus der Untersuchungsreihe von 2004-2006			
Identifikations-Nr. des Patienten	Geschlecht *	Klasse **	Organ Primärtumor ***
88	w	2	Kardia NET
89	m	2	CUP-Syndrom
90	m	2	Pankreas
91	m	2	Ösophagus
92	m	2	Bronchial NSCLC
93	m	2	Bronchial NSCLC
94	m	2	Harnblase
96	w	2	Schilddrüse Meduläres Karzinom
98	w	2	Coecum
100	w	2	SCLC
85	m	2	Hypopharynx
87	m	2	Bronchial NSCLC
95	w	2	Kolon

* m= männlich; w= weiblich.
** 1= Vorhandene Milzhistologie (Obduktion, Feinnadelbiopsie oder Operationspräparat).
2= Sonographische Verlaufskontrolle in Kenntnis von Grunderkrankung und Therapie.
3= durch zusätzliche bildgebende Verfahren (CT, MRT) mit Verdacht auf Milzmetatasierung.
*** Lokalisation des Primärtumors.
CUP-Syndrom= Cancer of unknown primary; NSCLC= non small cellular lung cancer; SCLC= small cellular lung cancer
CT= Computertomographie; MRT= Magnetresonanztomographie.

Bei allen 13 Patienten wurde in Kenntnis von Grundkrankheit und Therapie eine sonographische Verlaufskontrolle durchgeführt. Bei 10 Patienten (Idf. Nr. 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 96, 98, 100) wurde zusätzlich zur sonographischen Verlaufskontrolle eine Computertomographie durchgeführt.

5.2.2. Methode

5.2.2.1. Verwendete Ultraschallgeräte

Die Untersuchung erfolgte ausschließlich mit dem Acuson Sequoia 512 (Firma Acuson/Siemens).

5.2.2.2. Untersuchungstechnik

Die Milz wurde abhängig von Größe und Lage im transversalen Flankenschnitt, im Intercostalschnitt im 9/10 Zwischenrippenbereich sowie bei Patienten mit Splenomegalie durch einen subcostalen Schrägschnitt sonographisch dargestellt (siehe 3.4.2.abc).
Die kontrastmittelunterstützte Sonographie wurde mit einer kontrastspezifischen Hardware (Acuson, Sequoia, Siemens medical solutions) und Software (continuous-mode, niedriger mechanischer Index) durchgeführt. Als Kontrastmedium diente das auf Schwefelhexafluorid basierende Kontrastmittel Sonovue® (Sonovue®, Bracco SpA, Mailand, Italien).
Die Menge von 4,8 ml des Kontrastmediums wurde über eine periphere Verweilkanüle verabreicht, direkt gefolgt von 5 ml Ringer-Lösung zur Spülung. Die Milz wurde kontinuierlich für 3 bis 5 Minuten sonographisch dargestellt, bis der Effekt der Kontrastanreicherung anfing nachzulassen.
Die Auswertung der KUS-Muster während der arteriellen (8-60 sec) und parenchymalen Phase (3-5 min) erfolgte anhand der aufgezeichneten KUS-Videoclip Mitschnitte.

5.2.2.3. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Microsoft Excel Professional Programm Version 2002.
Absolute und relative Häufigkeiten, Mittelwerte und Standardabweichungen wurden mittels der deskriptiven Statistik ermittelt.

5.2.3. Datenerfassung

Die klinischen und sonographischen Daten wurden retrospektiv mit Hilfe eines vorher festgelegten Erfassungsbogens dokumentiert.

Tabelle 5.2.3.

Erfassungsbogen der Untersuchungsreihe von 2004-2006	
5.2.3.1. Identifikationsnummer des Patienten	
PID Nr. der Universitätsklinik Marburg	
5.2.3.2. Demographische Daten	
Geburtsdatum des Patienten Geschlecht Diagnosedatum der Milzmetastasierung	
5.2.3.3. Klinische Daten Art und Lokalisation des Primärtumors	
5.2.3.4. Auswertung der B-Bild Sonogramme	
Milzgröße	1- verkleinert (<4*11cm) 2- normal (4*11 cm) 3- mäßigvergrößert (≥5*11 cm - ≤8*20 cm) 4- massiv vergrößert (>10*20 cm)
Anzahl der Metastasen	1- solitär 2- 1-5 Metastasen 3- mehr als 5 Metastasen
Größe der Milzmetastase	1- < 2 cm 2- 2-5 cm 3- > 5 cm
Metastasenkonfiguration	1- fokal rund 2- fokal nicht rund 3- diffus

Echotextur	1- echofrei 2- echoarm 3- isoechogen 4- echoreich 5- komplex
Halo-Zeichen	1- ja 2- nein
5.2.3.5. Kontrastunterstützte Sonographie (KUS)	
KUS-Muster der arteriellen Phase	1- echofrei 2- echoarm 3- isoechogen 4- echoreich 5- komplex
KUS-Muster der parenchymalen Phase	1- echofrei 2- echoarm 3- isoechogen 4- echoreich 5- komplex

5.2.3.1. Identifikationsnummer

Jeder Patient bekam zur Wahrung der Anonymität eine nur dem Untersucher bekannte Identifikationsnummer.

5.2.3.2. Demographische Daten

Das Geburtsdatum, Geschlecht sowie das Datum der Diagnose der Milzmetastase wurden aus den Patientenakten entnommen.

5.2.3.3. Klinische Daten

Die Lokalisation der Primärtumore sowie das Ergebnis der histologischen Auswertung wurden aus den Patientenakten entnommen.

5.2.3.4. Auswertung der B-Bild-Sonogramme

Folgende sonographische Parameter im B-Bild-Ultraschall wurden retrospektiv ausgewertet. In dieser Arbeit wurden als Normalwert für die **Größe der Milz** eine Dicke von 4 cm und eine Länge von 11 cm angenommen. Die Milz galt als verkleinert bei einer Größe <4*11 cm, als mäßig vergrößert in einem Bereich zwischen ≥5*11 cm und ≤8*20 cm und als massiv vergrößert in einem Bereich von >10*20 cm.

Die **Echotextur** der Metastasen wurde im Vergleich zum umliegenden gesunden Milzgewebe als „in vivo"-Referenz in echofrei, echoarm, isoechogen und echoreich beschrieben. Konnte eine Läsion im gesunden Milzparenchym nicht eindeutig einer der vier Echotexturen zugeordnet werden, wurde diese als komplex bezeichnet. Des Weiteren wurde die **Anzahl der Metastasen** in solitär versus multipel geliedert. Die multiplen Metastasen wurden wiederum in 2-5 Metastasen und >5 Metastasen unterteilt.

Für die **Größenbestimmung** der Metastasen wurde der maximale Durchmesser bestimmt. Lag eine multiple Metastasierung vor, so wurde der Durchmesser der jeweils größten Metastase zu Grunde gelegt.

Die **Metastasenkonfiguration** wurde als fokal rund, fokal nicht rund sowie bei einer Durchsetzung der Milz ohne klare Abgrenzung zum gesunden Parenchym als diffus bezeichnet. Zusätzlich wurden Halo-Zeichen, das heißt das Vorhandensein eines echoarmen Randes um eine Metastase sowie echofreie **Nekroseareale** bestimmt.

5.2.3.5. Kontrastunterstützte Sonographie

Die kontrastunterstützte Sonographie (KUS) wurde unmittelbar nach der B-Bild-sonographischen Untersuchung mit einem US Gerät Acuson-Sequoia (GI) Siemens und

einer kontrastspezifischen Software mit niedrigem mechanischem Index durchgeführt. Ein Kontrastmedium der 2. Generation (Sonovue®, Bracco SpA, Mailand, Italien) wurde verwandt (siehe 3.4.4.). Die Auswertung der KUS-Muster während der arteriellen (8-60 sec) und parenchymalen Phase (3-5 min) erfolgte anhand der aufgezeichneten KUS-Videoclip-Mitschnitte.

Zur Beurteilung der **Echogenität** der Milzmetastasen im KUS wurde das umgebende normale Parenchym der Milz als „in vivo"-Referenz herangezogen. Die Echogenität wurde ähnlich der Beurteilung im B-Bild-Ultraschall unterteilt in echofrei, echoarm, isoechogen, echoreich und komplex.

6. Ergebnisse

6.1. Untersuchungsreihe von 1988-2002

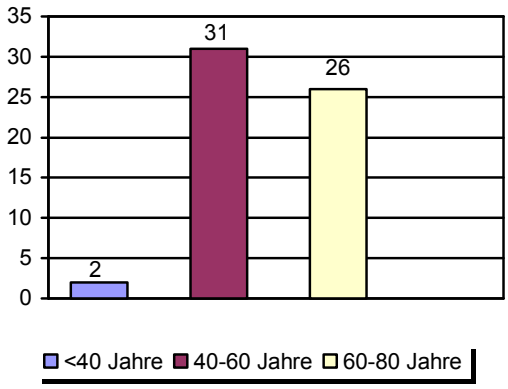
6.1.1. Demographische Daten

In dem 14-jährigen Beobachtungszeitraum der Studie hatten 59 Patienten gesicherte metastatische Absiedlungen eines soliden Tumors in die Milz.
Im Kollektiv befanden sich 27 Frauen und 32 Männer (Geschlechtsverhältnis 1:1,2)
Das Alter der Patienten bei der Diagnose der Tumorerkrankung lag bei 59,3 Jahren (Median= 59 Jahre). Die Primärtumore wurden im Alter zwischen 30,3 und 78,8 Jahren entdeckt.
Ein Mann mit 31,2 Jahren mit einem Kolonkarzinom (Idf. Nr. 49) und eine 30-jährige Frau (Idf. Nr. 25) mit Mammakarzinom waren bei Diagnose des Primärtumors jünger als 40 Jahre. 31 Patienten (53%) hatten bei Diagnose der Tumorerkrankung ein Alter zwischen 40 und 60 Jahren und 26 Patienten (44%) waren zwischen 60 und 80 Jahre alt (siehe Tabelle 6.1.1.).

Tabelle 6.1.1.

Alter der 59 Patienten bei Erstdiagnose der Tumorerkrankung

Alter in Jahren	Patienten (%)
≤40	2 (3%)
>40 -≤60	31 (53%)
>60 - ≤80	26 (44%)
Gesamt	59 (100%)
Mittelwert	59,3 Jahre
Median	59 Jahre
Spanne	30,3-78,8 Jahre
Standardabweichung	±10,7



6.1.2. Klinische Daten

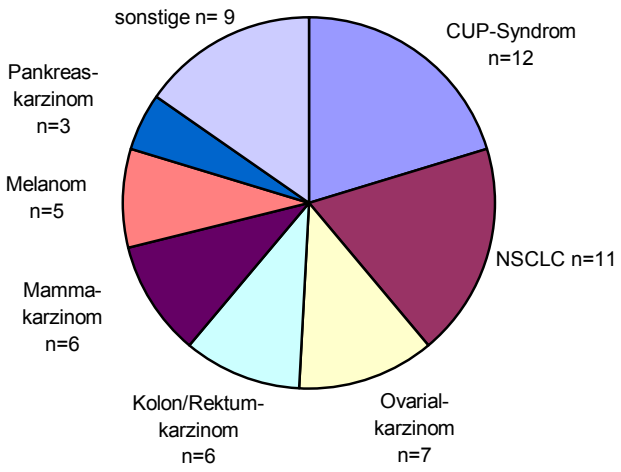
6.1.2.1. Häufigkeit und Lokalisation der Primärtumore

Die Primärtumore der 59 Patienten mit Milzmetastase waren in absteigender Reihenfolge: CUP-Syndrom n=12 (20,3%), Bronchialkarzinom (NSCLC) n=11 (18,6%), Ovarialkarzinom n=7 (11,9%), Kolonkarzinom n= 6 (10,2%), Mammakarzinom n=6 (10,2%), malignes Melanom n=5 (8,4%), Pankreaskarzinom n=3 (5,1%), Nierenkarzinom n=2 (3,4%), meduläres Schilddrüsenkarzinom n=1 (1,7%), Harnblasenkarzinom n=1 (1,7%), Ileumkarzinom n=1 (1,7%), Mundbodenkarzinom n=1 (1,7%), Ösophaguskarzinom n=1 (1,7%), Tubenkarzinom n=1 (1,7%) und Prostatakarzinom n=1 (1,7%).

Tabelle 6.1.2.1.

Lokalisation und Häufigkeit der Primärtumore bei 59 Patienten mit Milzmetastasen

Lokalisation	**Anzahl / (Prozent)**
CUP-Syndrom	12 / (20,3%)
Bronchialkarzinom/ NSCLC	11 / (18,6%)
Ovarialkarzinom	7 / (11,9%)
Kolon/Rektum-karzinom	6 / (10,2%)
Mammakarzinom	6 / (10,2%)
Malignes Melanom	5 / (8,4%)
Pankreaskarzinom	3 / (5,1%)
Nierenkarzinom	2 / (3,4%)
Meduläres Schild-drüsenkarzinom	1 / (1,7%)
Harnblasenkarzinom	1 / (1,7%)
Ileumkarzinom	1 / (1,7%)
Mundbodenkarzinom	1 / (1,7%)
Ösophaguskarzinom	1 / (1,7%)
Tubenkarzinom	1 / (1,7%)
Prostatakarzinom	1 / (1,7%)



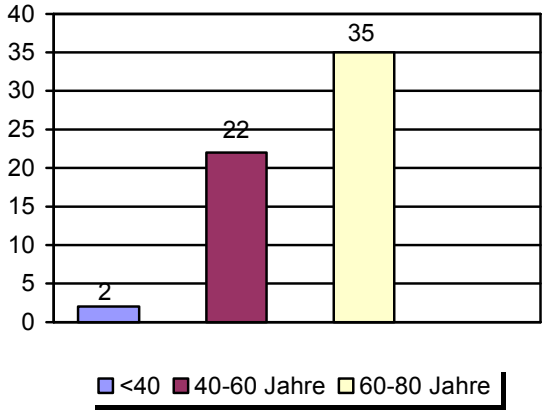
sonstige: Nierenkarzinom (n=2), meduläres Schilddrüsenkarzinom (n=1), Harnblasenkarzinom (n=1), Ileumkarzinom (n=1), Hypopharynxkarzinom (n=1), Ösophaguskarzinom (n=1), Tubenkarzinom (n=1), Prostatakarzinom (n=1)

6.1.2.2. Patientenalter bei der Diagnose der Milzmetastasierung

Die Milzmetastasen wurden im Alter zwischen 33,6 und 79 Jahren diagnostiziert. Das Durchschnittsalter bei der Diagnose der Milzmetastase lag bei 61,8 Jahren (Median= 61,2 Jahre). In 35 (59,3%) Fällen waren die Patienten im Alter zwischen 60 und 80 Jahren und in 22 (37,3%) Fällen im Alter zwischen 40 und 60 Jahren. Lediglich zwei (3,4%) der Patienten waren jünger als 40 Jahre alt (siehe Tabelle 6.1.2.2.).

Tabelle 6.1.2.2.

Patientenalter bei der Diagnose Milzmetastase	
Alter in Jahren	**Patienten (%)**
≤40	2 (3,4)
>40 - ≤60	22 (37,3)
>60 - ≤80	35 (59,3)
Gesamt	59 (100)
Mittelwert	61,8 Jahre
Median	61,2 Jahre
Spanne	33,6 – 79 Jahre
Standard-abweichung	±10,9



6.1.2.3. Zeitraum von der Diagnose des Primärtumors bis zur Diagnose der Milzmetastase

Bei acht Patienten (14%) wurden die Milzmetastasen zeitgleich zu den Primärtumoren diagnostiziert (synchron), bei 39 (66%) Patienten trat die Metastasierung der Milz im Median 18,4 Monate nach Diagnose des Primärtumors auf (metachron). Die Zeitspanne von der Diagnose des Primärtumors bis zur Diagnose der Milzmetastase lag zwischen 2 Tagen und 10,5 Jahren.

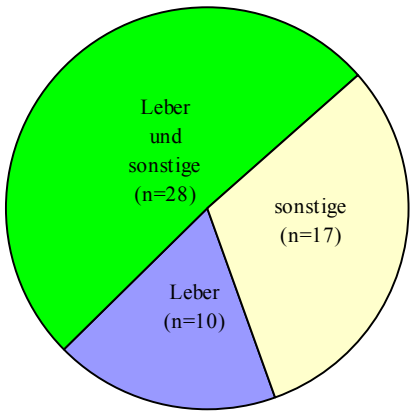
Bei 12 (20%) Patienten wurde nach Abschluss der Diagnostik das CUP-Syndrom diagnostiziert. Das Durchschnittsalter bei Auftreten der Milzmetastasierung lag hier bei 65,3 Jahren (Median von 70,4 Jahren).

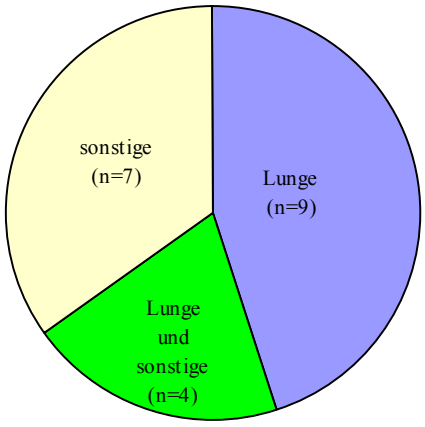
6.1.2.4. Tumorstadium bei der Diagnose Milzmetastase

Es wurde bei 56 Patienten (95%) zusätzlich zur metastatischen Absiedlung in der Milz mindestens eine weitere Metastase in einem weiteren Organsystem entdeckt. Von den 55 (93,4%) Patienten mit einer abdominalen Absiedlung ihres Primärtumors wiesen 38 Patienten (69,1%) eine Leberbeteiligung auf. Ferner zeigten 20 Patienten (36,4%) zusätzlich zu ihrem abdominalen Befund thorakale Metastasen des soliden Tumors. Hiervon traten bei 14 Patienten (23,4%) Metastasen in die Lunge auf (siehe Tabelle 6.1.2.4.a).
Ein 71-jähriger Patient mit der Diagnose eines malignen Melanoms hatte ausschließlich zusätzliche thorakale Metastasen.

Tabelle 6.1.2.4.a

Tumorstadium bei 59 Patienten mit Milzmetastase						
Zusätzliche Metastasen vorhanden (n=56)						**Isolierte Milzmetastasen (n=3)**
Metastasen abdominal (n=55)			**Metastasen thorakal (n=21)**			
Leber	Leber und sonstige	sonstige	Lunge	Lunge und sonstige	sonstige	2* NSCLC 1* kolorektales Karzinom (siehe Tabelle 6.1.2.4.b)
n=10	N=28	n=17	n=9	n=5	n=7	





NSCLC= non small celular lung cancer; n= Anzahl.

Bei drei Patienten wurde die seltene Diagnose einer isolierten Milzmetastase ohne das Vorkommen von weiteren makroskopisch sichtbaren Absiedlungen in anderen Organen

diagnostiziert. Diese Fälle beinhalteten eine Frau und einen Mann im Alter von 75 und 70 Jahren mit Bronchialkarzinom (NSCLC) und einen 79-jährigen Mann mit kolorektalem Karzinom.

Tabelle 6.1.2.4.b

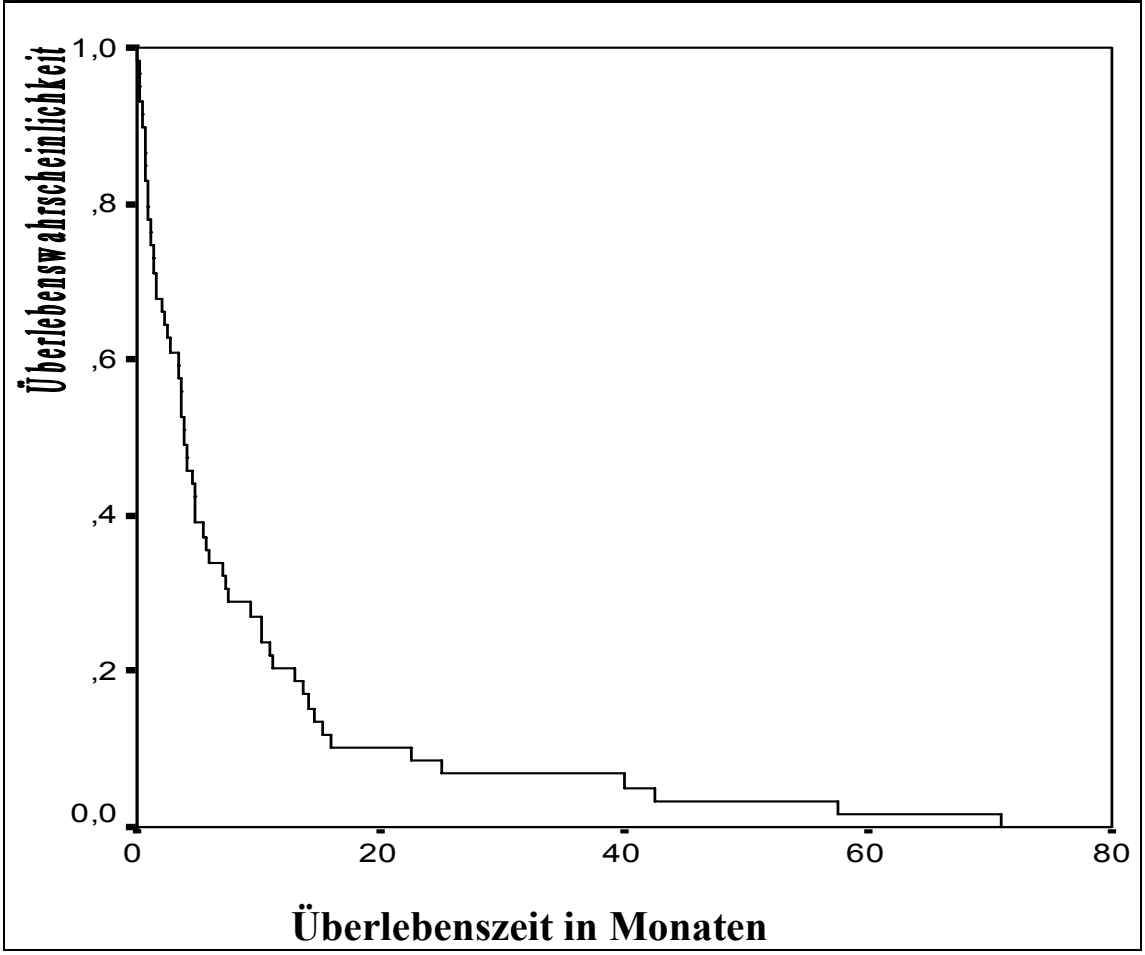
Kasuistik von 3 Patienten der Untersuchungsreihe von 1988-2002 mit isolierter Milzmetastase
(Idf. Nr. 32) Der 70-jährige Patient (Abb. 9) wurde wegen ausgeprägter Obstipation aufgenommen. In der durchgeführten Röntgenkontrolle der Lunge fiel eine faustgroße Raumforderung im linken Oberlappen auf. In der darauf folgenden Computertomographie zeigte sich das Bild eines Bronchialkarzinoms mit multiplen hypodensen Arealen in der Milz. Weitere Metastasen in anderen Organsystemen kamen nicht zur Darstellung. Der histopathologische Befund zeigte ein niedrig differenziertes basaloides Plattenepithelkarzinom der Lunge. In der durchgeführten B-Bild-Ultraschalluntersuchung zeigte sich eine normal große Milz mit multiplen Metastasen mit einem maximalen Durchmesser bis 5 cm. Sie stellten sich fokal rund mit einer hyperechogenen Echotextur und haloniertem Randsaum dar. Der Patient erlag 4,7 Monate nach Diagnose der Milzmetastase seiner Erkrankung.
(Idf. Nr. 46) Bei einem 79-jährigen Patienten mit einem vor 10,5 Jahren diagnostizierten und operativ entfernten kolorektalem Karzinom fiel in einer sonographischen Nachsorgeuntersuchung eine isolierte, solitäre, 3 cm im Durchmesser messende Raumforderung in der Milz auf. Die Milz war mäßig vergrößert und zeigte in homogenem Milzparenchym eine fokal runde, hypoechogene Läsion. In den darauffolgenden sonographischen Verlaufskontrollen vergrößerte sich die Läsion auf 3,5 cm. Der Patient verstarb 2,5 Monate nach Diagnose der Milzmetastase.
(Idf. Nr. 66) Bei der 75-jährigen Patientin mit Pneumonie ist im Rahmen einer Röntgenthorax-Aufnahme eine Raumforderung im rechten Oberlappen aufgefallen. Das durchgeführte CT zeigte eine solitäre Herdbildung in der Lunge und eine isolierte hypodense Herdbildung in der Milz. Die histopathologische Untersuchung zeigte ein undifferenziertes nicht kleinzelliges Karzinom. Die durchgeführte B-Bild-Sonographie zeigte eine solitäre, im Durchmesser 3 cm messende, fokale, nicht runde Herdbildung. Die Echogenität der Metastase wurde als komplex gewertet, da sie echofreie Areale als Zeichen einer Nekrose aufwies. Eine palliative Chemotherapie konnte aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes der Patientin nicht eingeleitet werden. Die Patientin verstarb 7 Tage nach der Diagnose der Milzmetastasierung.

6.1.2.5. Zeitraum zwischen der Diagnose der Milzmetastase und Todeszeitpunkt

Die 59 Patienten verstarben in einem Zeitraum von 3 Tagen und 5,9 Jahren nach der Diagnose der Milzmetastase. Die mittlere Überlebenszeit betrug 8,7 Monate, der Median lag bei nur 4 Monaten (siehe Grafik 6.1.2.5.a).

Grafik 6.1.2.5.a

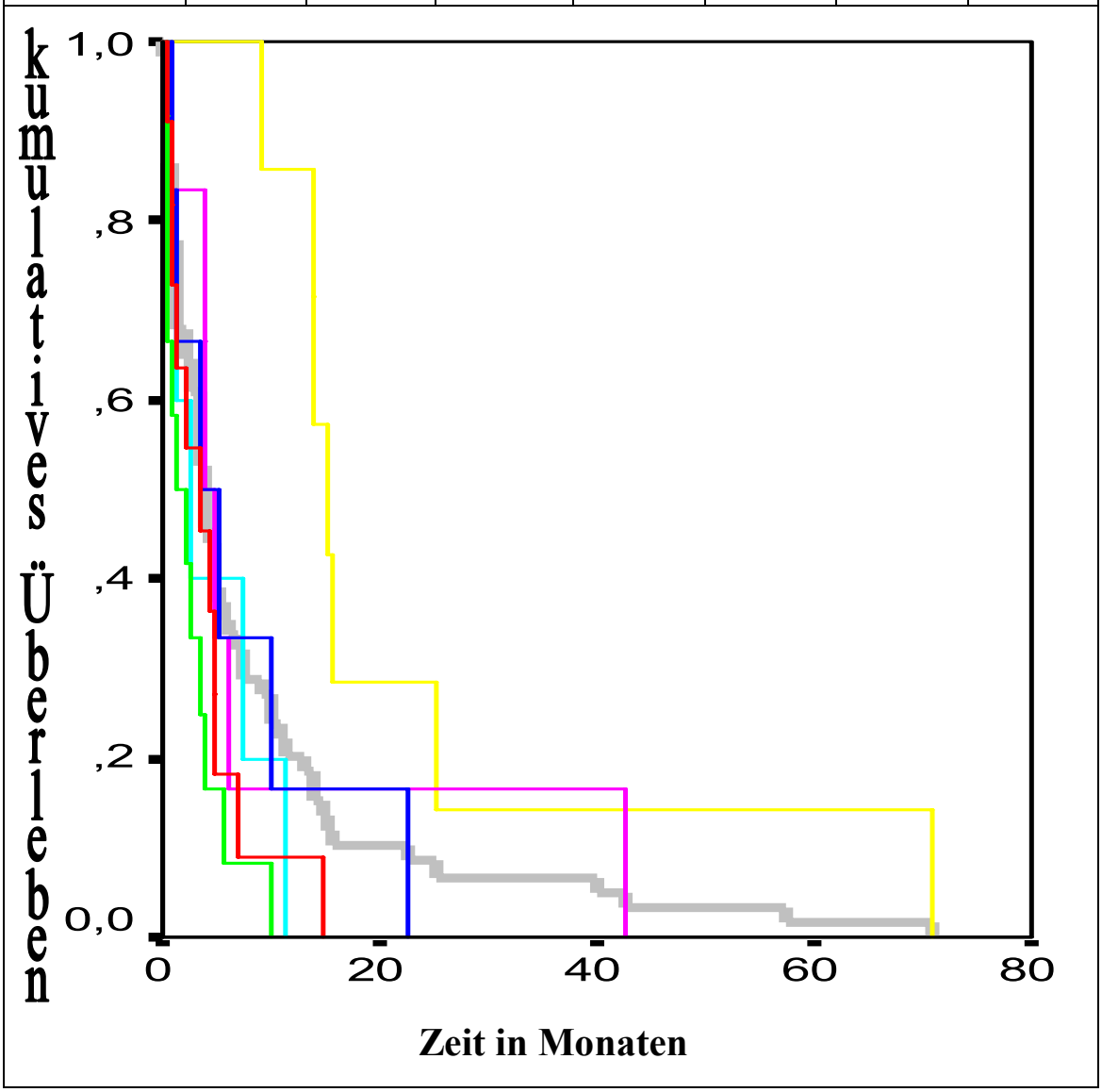
Kaplan Meier-Berechnung für die Überlebenszeit der 59 Patienten nach Diagnose Milzmetastase in Monaten



Grafik 6.1.2.5.b

Kaplan Meier-Berechnung für die Überlebenszeit aller 59 Patienten nach Diagnose einer Milzmetastase mit individuellem Vergleich der Überlebenszeiten der sechs häufigsten Primärtumore dieser Studie

	Alle Tumore	CUP-Syndrom	Bronchial-karzinom	Ovarial-karzinom	Kolon-karzinom	Mamma-karzinom	Malignes Melanom
Patienten n= (%)	59 (100%)	12 (20%)	11 (19%)	7 (12%)	6 (10%)	6 (10%)	5 (8%)
Mittlere Überlebenszeit in Monaten	8,7	6,9	4,1	23,4	7,3	10,3	4,6
Mediane Überlebenszeit in Monaten	4	2,1	3,6	15,2	3,4	4	2,7
Legende Grafik							

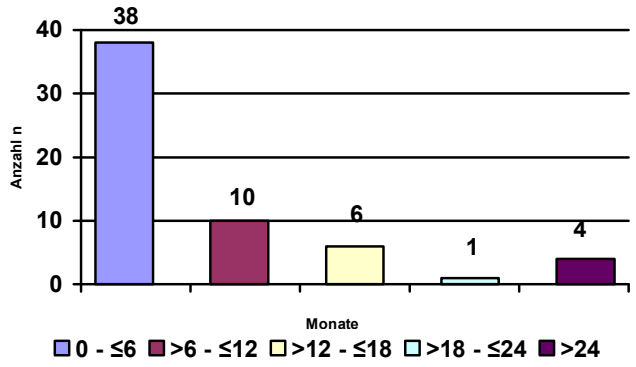


Zur genauen Analyse der Überlebenszeiten wurde eine Gruppierung der Patienten vorgenommen. Die Einteilung richtete sich nach der Überlebenszeit im Anschluss an die Erstdiagnose der Milzmetastasen in Monaten. Es ließen sich fünf Gruppen von Patienten identifizieren (Tabelle 6.1.2.5.a).

Tabelle 6.1.2.5.a

Überlebenszeiten von 59 Patienten nach Diagnose Milzmetastase

Monate	Patientenanzahl (%)
0 - ≤6	38 (64%)
>6 - ≤12	10 (17%)
>12 - ≤18	6 (10%)
>18 - ≤24	1 (2%)
>24	4 (7%)
Gesamt	59 (100%)
Mittelwert	8,7 Monate
Median	4 Monate
Spanne	0,1 – 71,8 Monate
Standardab-weichung	± 13,8



Der größte Teil der Patienten (n=48, 81%) verstarb innerhalb des ersten Jahres nach der Diagnose der Milzmetastasierung. Hiervon erlagen wiederum 38 Patienten (64%) ihrer Erkrankung in den ersten 6 Monaten und 10 weitere Patienten (17%) vor Vollendung des ersten Jahres. Sechs Patienten (10%) verstarben im Zeitraum zwischen 12 und 18 Monaten und ein weiterer Patient im Zeitraum zwischen 18 Monaten und 2 Jahren. Vier Patienten (7%) lebten länger als 2 Jahre (Tabelle 6.1.2.5.).

Tabelle 6.1.2.5.b

Kasuistik von 4 Patienten der Untersuchungsreihe von 1988-2002 mit einer Überlebenszeit von mehr als 24 Monaten nach der Diagnose einer Milzmetastasierung
(Idf. Nr. 1) 52-jährige Patientin mit einem papillären Ovarialkarzinom und Metastasen in Leber, mesenterialen Lymphknoten und Peritonealkarzinose. Die Milzmetastase wurde 16 Monate nach der Diagnose des Primärtumors entdeckt. In der B-Bild Sonographie stellte sich in der Milz eine isoechogene, 1,9 cm große, solitäre Läsion dar. Die Metastase wies sowohl einen echoarmen Randsaum (Halo-Zeichen) als auch hyperechogene Areale mit dorsaler Schallauslöschung (Verkalkung) auf. 5,9 Jahre nach der Diagnosestellung der Milzmetastase verstarb die Patientin.
(Idf. Nr. 6) 66-jährige Patientin mit einem invasiv lobulären Mammakarzinom und Metastasen in

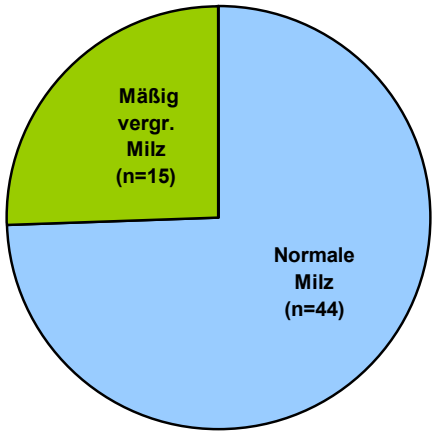
der Leber und ausgeprägter Peritonealkarzinose. Der Primärtumor wurde sechs Jahre vor dem Auftreten der Milzfiliarisierung diagnostiziert. In der B-Bild-Sonographie zeigte sich eine solitäre, 3,6 cm messende, isoechogene Milzmetastase mit Halo-Zeichen. Nach Angaben des Hausarztes verstarb die Patientin 3,5 Jahre nach der Diagnosestellung der Milzmetastase.
(Idf. Nr. 19) 50,8-jährige Frau mit einem medulären Schilddrüsenkarzinom und Metastasen in mediastinalen Lymphknoten und der Leber. Die Milzmetastasen wurden in der sonographischen Verlaufskontrolle 1,2 Jahre nach der Diagnose des Primärtumors diagnostiziert. B-Bild-sonographisch stellte sich die 1,8 cm große, solitäre Metastase echoreich mit einem echoarmen Randsaum (Halo-Zeichen) dar. Die Metastase wies vereinzelte hyperechogene Areale mit dorsaler Schallauslöschung (Verkalkung) auf. Die Patientin verstarb 4,8 Jahre nach Diagnose der Milzmetastase an ihrer Tumorerkrankung.
(Idf. Nr. 44) 52,6 Jahre alter Patient mit einem Ileumkarzinoid und zeitlich synchron diagnostizierten Metastasen in Leber, Milz und abdominalen Lymphknoten. In der B-Bild-Sonographie stellten sich mehrere echoreiche, 2-5 cm große Metastasen in der Milz dar. Der Patient verstarb 3,3 Jahre nach Diagnosestellung der Milzmetastase an seinem fortgeschrittenen Tumorleiden.

6.1.3. Sonographische Auswertung

6.1.3.1. Milzgröße

Die Milzgröße wurde mit Hilfe des Intercostalschnittes bestimmt. Es wurde jeweils der Querdurchmesser vom Hilus zum Scheitelpunkt der Milzkrümmung und der Längsdurchmesser zwischen den Milzpolen vermessen.
Eine kleine Milz (< 4 *<11 cm) sowie eine massiv vergrößerte Milz (>9 * 19 cm) konnte jedoch bei keinem der Patienten festgestellt werden. Bei 44 Patienten war die Milzgröße im Normbereich (4 *11 cm) und bei 15 Patienten zeigte sich eine mäßige Vergrößerung (≥5 * 11 – 9 *19 cm) der Milz (siehe Tabelle 6.1.3.1.).

Tabelle 6.1.3.1.

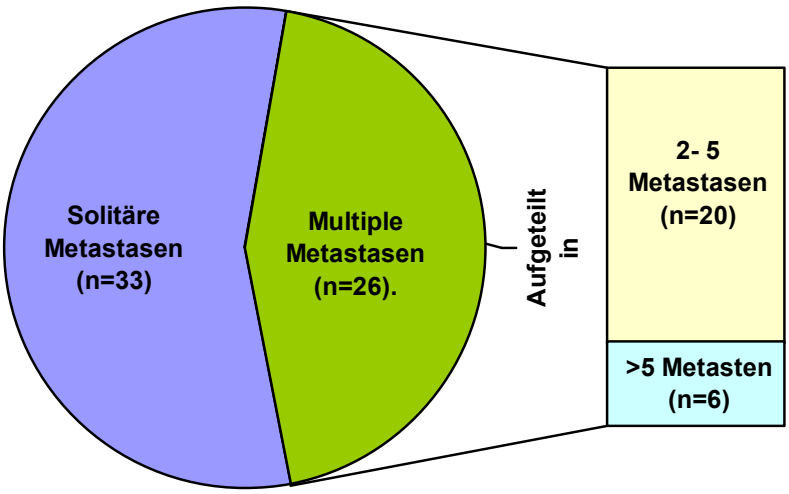
Milzgröße bei Diagnose Milzmetastase		
	Anzahl (%)	
Kleine Milz < 4 *<11 cm	0 (0%)	
Normale Milz 4 *11 cm	44 (74,6%)	
Mäßig vergrößerte Milz ≥5 * 11 – 9 *19 cm	15 (25,4%)	
Massiv vergrößerte Milz >9 * 19 cm	0 (0%)	

6.1.3.2. Metastasenanzahl

Bei der Auswertung der Anzahl von Metastasen fand sich bei 33 Patienten eine solitäre Metastase. 20 Patienten wiesen zwischen 2 und 5 Metastasen auf und bei sechs Patienten lagen multiple Metastasen vor (siehe Tabelle 6.1.3.2.).

Tabelle 6.1.3.2.

Anzahl der Metastasen in der Milz (n=59)			
	Solitäre Metastase	**Multiple Metastasen**	
Anzahl (%)	33 (55,9%)	26 (44,1%)	
		2-5 Metastasen	**> 5 Metastasen**
Anzahl (%)		20 (33,9%)	6 (10,2%)

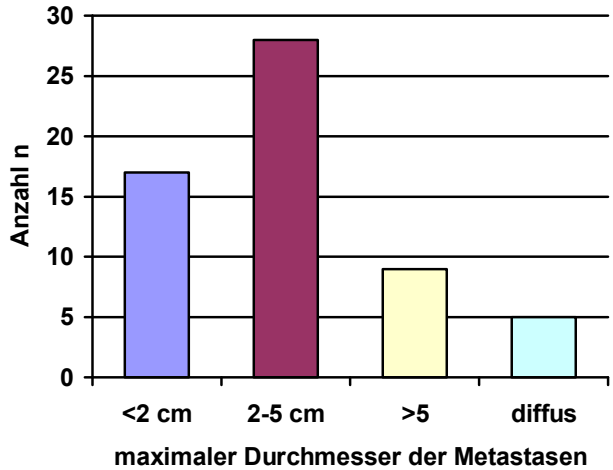


6.1.3.3. Größe der Milzmetastasen

Tabelle 6.1.3.3.

Größe der Milzmetastasen bei 59 Patienten aus Untersuchungsreihe von 1988-2002

Max. Durchmesser in cm	**Anzahl (%)**
<2	17 (29%)
2-5	28 (48%)
>5	9 (15%)
diffus	5 (8%)
Gesamt	59 (100%)



6.1.3.4. Echogenität und Konfiguration der Metastasen

Die Konfiguration der Metastasen dieser Studie, unabhängig von der Diagnose des Primärtumors, zeigte bei 54 Patienten (92%) eine fokale gut vom umliegenden normalen Milzparenchym abgrenzbare Läsion. Sie stellte sich in 40 Fällen (68%) als fokal rund und in 14 Fällen (24%) als fokal nicht runde Metastase in den Sonogrammen dar. In 5 weiteren Fällen (8%) (Idf. Nr. 37, 45, 63, 67, 68) konnten die Metastasen in ihrer Ausdehnung nicht klar vom umliegenden Milzparenchym getrennt werden und wurden so als diffuse Infiltration gewertet (siehe Tabelle 6.1.3.4.).

Die Echogenität der Gesamtheit der Milzmetastasen teilte sich wie folgt in: echoarme Läsionen bei 19 Patienten (32%), isoechogene Läsionen bei 15 Patienten (25,5%), echoreiche Läsionen bei 10 Patienten (17%) und komplexe Läsionen bei 15 Patienten (25,5%).

Tabelle 6.1.3.4.

Untersuchungsreihe von 1988-2002: Klinische und Sonographische Befunde bei 59 Patienten mit Milzmetastasen solider Tumore									
Klinische Diagnose		**Sonographische Parameter der Milzmetastasen**							**Diagnose-sicherung (*)**
		B-Mode Ultraschall							
Idf. Nr.	**Organ (**)**	**Echogenität**	**Größe in cm**	**Metastasen-anzahl**	**Befalls-muster**	**Halo (ja/nein)**	**Nekrose (ja/nein)**	**Verkalkung (ja/nein)**	
1	Ovarial **(Abb. 1)**	isoechogen	<2	solitär	fokal rund	ja	nein	ja	2
2	CUP-Syndrom	echoarm	<2	solitär	fokal rund	nein	nein	nein	2
3	NSCLC **(Abb. 2)**	echoarm	<2	2 – 5	fokal rund	nein	nein	nein	2
4	CUP-Syndrom	komplex	>5	2 – 5	fokal nicht rund	nein	nein	nein	2
5	CUP-Syndrom **(Abb. 4)**	echoarm	<2	2 – 5	fokal rund	nein	nein	nein	2
6	Mamma	isoechogen	2 - 5	solitär	fokal rund	ja	nein	nein	2
7	Ovarial **(Abb. 3)**	echoreich	<2	solitär	fokal rund	nein	nein	nein	2
8	CUP-Syndrom	echoreich	2 - 5	2 – 5	fokal rund	ja	nein	nein	2
9	Kolon	echoreich	2 - 5	solitär	fokal nicht rund	nein	nein	nein	2
11	Mamma	echoarm	>5	solitär	fokal nicht rund	nein	nein	nein	2
13	NSCLC **(Abb. 5)**	komplex	2 - 5	solitär	fokal rund	nein	nein	nein	2
14	Ovarial	isoechogen	>5	2 – 5	fokal nicht rund	nein	nein	nein	2

15	Tuben	komplex	>5	solitär	fokal nicht rund	nein	nein	nein	2
16	Ovarial	echoarm	2 - 5	solitär	fokal rund	ja	nein	nein	1
17	Niere	echoarm	2 - 5	solitär	fokal rund	nein	nein	nein	2
18	Mamma **(Abb. 7)**	echoarm	<2	solitär	fokal rund	nein	nein	nein	2
19	C-CCA	echoreich	<2	2 – 5	fokal nicht rund	ja	nein	ja	2
20	Kolon	isoechogen	2 - 5	2 – 5	fokal rund	ja	nein	nein	2
21	Melanom **(Abb. 6)**	isoechogen	<2	solitär	fokal nicht rund	ja	nein	nein	2
24	Mamma	echoarm	<2	>5	fokal rund	nein	nein	nein	2
25	Kolon	isoechogen	<2	solitär	fokal rund	nein	nein	nein	2
26	CUP-Syndrom	isoechogen	2 - 5	solitär	fokal rund	ja	nein	nein	2
29	CUP-Syndrom	echoarm	<2	solitär	fokal rund	nein	nein	nein	3
31	Pankreas	echoarm	2 - 5	solitär	fokal rund	nein	nein	nein	2
32	NSCLC **(Abb. 9)**	echoreich	2 - 5	2 – 5	fokal rund	ja	nein	nein	2
33	Kolorektal	isoechogen	2 - 5	solitär	fokal rund	ja	nein	nein	2
34	CUP-Syndrom	komplex	2 - 5	solitär	fokal nicht rund	ja	ja	ja	2
35	Harnblase	echoarm	>5	solitär	fokal rund	nein	nein	nein	2
36	Melanom	isoechogen	2 - 5	solitär	fokal rund	ja	nein	nein	2
37	CUP-Syndrom	echoarm	<2	2 – 5	diffus	nein	nein	nein	2
38	Pankreas	komplex	2 - 5	2 – 5	fokal nicht rund	ja	ja	nein	1
39	Niere	isoechogen	>5	>5	fokal nicht rund	nein	nein	nein	2
40	NSCLC **(Abb. 10)**	echoarm	<2	>5	fokal rund	nein	nein	nein	2
41	CUP-Syndrom	echoreich	2 - 5	solitär	fokal nicht rund	ja	nein	nein	2
42	Melanom	isoechogen	2 - 5	solitär	fokal rund	nein	nein	nein	2
44	Ileum	echoreich	2 - 5	>5	fokal rund	nein	nein	nein	2
45	Mamma	echoarm	<2	>5	diffus	nein	nein	nein	2
46	Kolorectal	echoarm	2 - 5	solitär	fokal rund	nein	nein	nein	2
47	NSCLC	komplex	>5	solitär	fokal nicht rund	nein	ja	nein	2
48	CUP-Syndrom	echoarm	2 - 5	2 – 5	fokal rund	nein	nein	nein	2
49	Mamma	echoarm	<2	solitär	fokal rund	nein	nein	nein	2
50	NSCLC	komplex	>5	2 – 5	fokal nicht rund	nein	ja	nein	2
52	Pankreas	echoreich	2 - 5	solitär	fokal rund	ja	nein	nein	2
54	Melanom **(Abb. 8)**	komplex	2 - 5	2 – 5	fokal rund	ja	nein	nein	2
55	Ovarial	isoechogen	2 - 5	2 – 5	fokal rund	ja	nein	nein	2
56	NSCLC **(Abb. 11)**	komplex	2 - 5	solitär	fokal rund	nein	nein	nein	3
57	NSCLC	echoreich	2 - 5	solitär	fokal rund	ja	nein	nein	2
58	NSCLC **(Abb. 12)**	komplex	<2	solitär	fokal rund	nein	ja	nein	2
59	Ovarial	komplex	2 - 5	2 – 5	fokal rund	nein	nein	nein	2
60	Ösophagus	echoarm	<2	2 – 5	fokal rund	nein	nein	nein	2

61	Ovarial	komplex	<2	2 – 5	fokal rund	nein	ja	nein	2
62	CUP-Syndrom	isoechogen	>5	solitär	fokal rund	nein	nein	nein	2
63	Kolon	komplex	>5	2 – 5	diffus	nein	ja	nein	2
64	Prostasta	echoreich	<2	solitär	fokal rund	nein	nein	ein	2
66	NSCLC	komplex	2 - 5	solitär	fokal nicht rund	nein	ja	nein	3
67	CUP-Syndrom	komplex	2 - 5	>5	diffus	nein	nein	nein	3
68	NSCLC	echoarm	>5	2 – 5	diffus	nein	nein	nein	2
69	Melanom	isoechogen	2 - 5	2 – 5	fokal rund	nein	nein	nein	2
70	Hypo-pharynx	isoechogen	2 - 5	solitär	fokal rund	nein	nein	nein	3

* 1= Vorhandene Milzhistologie (Obduktion, Feinnadelbiopsie oder Operationspräparat).
2= Sonographische Verlaufskontrolle in Kenntnis von Grundkrankheit und Therapie.
3= durch zusätzliche bildgebende Verfahren (CT, MRT) bei v. a. Milzmetastase.

** Lokalisation des Primärtumors.

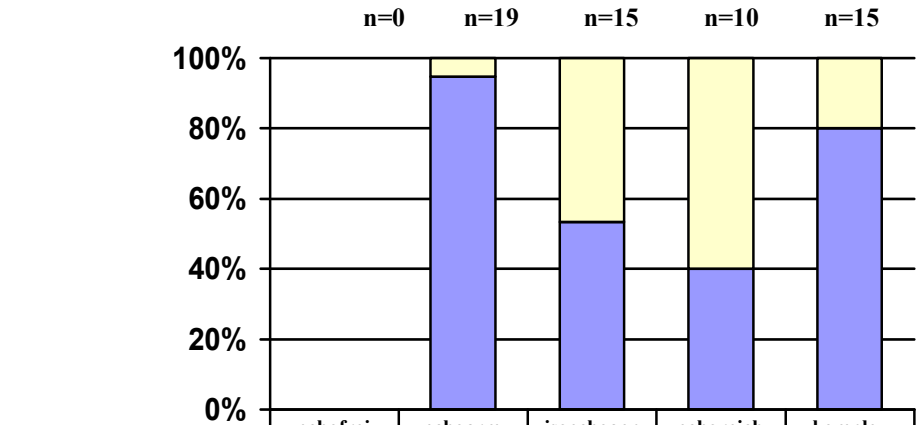
CUP-Syndrom= Cancer of unknown primary; NSCLC= non small celullar lung cancer; NET= neuroendokriner Tumor; Abb.= Abbildung; C-CCA= meduläres Schilddrüsenkarzinom.

6.1.3.5. Nekrose, Halo-Zeichen und Verkalkung

Ein echoarmer, die Metastasen umgebender Randsaum kam bei 18 Patienten (31%) zur Darstellung. Zeichen einer Nekrose konnten bei acht Patienten (14%) gefunden werden. Eine sonographisch ausgeprägte Reflexion mit nachfolgendem Schallschatten wurde bei drei Patienten (5%) als Verkalkung gewertet (siehe Grafik 6.1.3.5.).

Grafik 6.1.3.5.

Halo-Zeichen bei verschiedenen Echotexturen bei 59 Patienten mit Milzmetastasen



	echofrei	echoarm	isoechogen	echoreich	komplex
Läsion mit Halo-Zeichen	0	1	7	6	3
Läsion ohne Halo-Zeichen	0	18	8	4	12

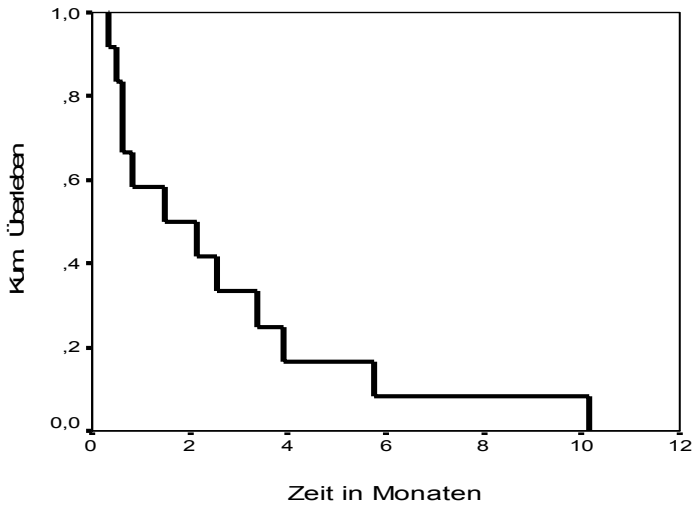
6.1.4. Diagnosebezogene Auswertung des Ultraschallbefundes der sechs häufigsten Tumorabsiedlungen in der Milz

6.1.4.1. Tumorerkrankung mit unbekanntem Primärtumor

Die 12 Patienten mit CUP (Idf. Nr. 34, 62, 26, 41, 8, 2, 29, 5, 37, 48, 67, 4) stellten die größte Einzelgruppe dieser Studie dar. Die Histologie des untersuchten Gewebes bei den Patienten mit CUP-Syndrom ergab bei fünf dieser Patienten ein Adenokarzinom, bei fünf Weiteren Zellen eines undifferenzierten Karzinoms, bei zwei Patienten ein Siegelringkarzinom und bei einem Weiteren ein neuroendokrines Karzinom. Die durchschnittliche Überlebenszeit nach diagnostischer Feststellung der Milzmetastase lag bei diesem Patientengut bei 2,7 Monaten, der Median der Überlebenszeit bei 1,5 Monaten. Das Geschlechterverhältnis war ausgeglichen.

Grafik 6.1.4.1.

Kaplan Meier Überlebenszeit bei 12 Patienten mit Tumorerkrankung mit unbekanntem Primärtumor (CUP-Syndrom)	
Mittlere Überlebenszeit	2,7 Monate (Standardabweichung 0,8)
Median	1,5 Monate (Standardabweichung 1,1)



In vier Fällen lagen isolierte Milzmetastasen und in acht Fällen multiple Milzmetastasen vor. Hiervon lagen bei sechs Patienten zwischen 2 und 5 Metastasen vor sowie bei zwei

Patienten mehr als 5 Metastasen. Die Größe der Läsionen zeigte folgende Verteilung: zwei der Patienten mit Metastasen größer als 5 cm, sechs mit Läsionen zwischen 2 und 5 cm sowie vier mit Läsionen kleiner als 2 cm.

Bei 10 Patienten waren die Milzmetastasen klar von dem sie umgebenden makroskopisch normalen Milzgewebe abgrenzbar. Sieben Metastasen stellten sich fokal rund und drei stellten sich fokal nicht rund dar. Bei zwei Patienten konnte jedoch keine klare Abgrenzung zu dem umliegenden gesunden Milzgewebe festgestellt werden. Die Metastasen infiltrierten das Milzparenchym (Idf. Nr. 37, 67) diffus.

Die Echogenität der Metastasen konnte bei fünf Patienten als echoarm, bei zwei Patienten als isoechogen und bei zwei weiteren als echoreich interpretiert werden. Bei drei der Patienten hingegen konnte keine eindeutige Echotextur der Metastasen beschrieben werden. Diese wurden als komplexe Echostruktur gewertet.

Vier von 12 Patienten zeigten einen echoarmen Randsaum, der als Halo-Zeichen dokumentiert wurde, und ein weiterer Patient (Idf. Nr. 34) zeigte eine inhomogene Echotextur mit echofreien Arealen wie bei Nekrose (siehe Tabelle 6.1.4.1.).

Tabelle 6.1.4.1.

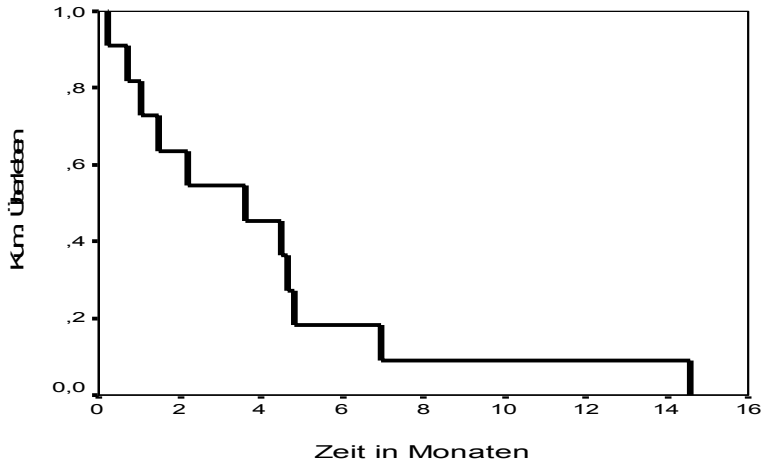
Sonographische Auswertung von 12 Patienten mit CUP-Syndrom					
Patientendaten					
Anzahl der Patienten mit CUP-Syndrom				12	
Geschlechterverhältnis ♀/♂				6 / 6	
Echomorphologie der Metastasen					
Metastasenanzahl	**Solitär**		**1-5**		**>5**
Anzahl	4		6		2
Metastasengröße in cm	**<2**		**2-5**		**>5**
Anzahl	4		6		2
Konfiguration	**Fokal rund**		**Fokal nicht rund**		**Diffus**
Anzahl	7		3		2
Echotextur in B-Bild-Ultraschall	**Echofrei**	**Echoarm**	**Isoechogen**	**Echoreich**	**Komplex**
Anzahl	0	5	2	2	3
Vorkommen eines Halo-Zeichens	**Anzahl**			4	
Vorkommen einer Nekrose	**Anzahl**			1	
Vorkommen einer Verkalkung	**Anzahl**			1	

6.1.4.2. Bronchialkarzinom

Die Gruppe der Bronchialkarzinome (Idf. Nr. 3, 13, 32, 40, 47, 50, 56, 57, 58, 66, 68) stellte mit 11 Patienten den zweitgrößten Anteil der Primartumore, welche hämatogen in die Milz metastasierten. Ausnahmslos gehörten alle Bronchialkarzinome dieser Untersuchungsreihe zur Gruppe der NSCLC.
Die Überlebenszeitspanne nach der Diagnose von einer Milzmetastase lag zwischen 7 Tagen und 14,7 Monaten. Demnach betrug die durchschnittliche Lebenszeit nach der Diagnose 4,1 Monate, die mediane Überlebenszeit lag bei 3,6 Monaten (siehe Grafik 6.1.4.2.).

Grafik 6.1.4.2.

Kaplan Meier Überlebenszeit bei 11 Patienten mit Bronchialkarzinom (NSCLC)	
Mittlere Überlebenszeit	4,1 Monate (Standardabweichung 1,23)
Median	3,6 Monate (Standardabweichung 1,67)



Die Zahl der Metastasen in der Milz lag bei vier Patienten zwischen 2 und 5 Metastasen, ein Patient hatte mehr als 5 Metastasen. Bei sechs Patienten fand sich jedoch nur eine solitäre Läsion in der Milz. Drei Patienten hatten Metastasen mit einem maximalen Durchmesser von weniger als 2 cm, Fünf Patienten mit Absiedlungen zwischen 2 und 5 cm und bei dreien fanden sich Metastasen die im maximalen Durchmesser größer als 5 cm maßen.

Das Echoverhalten in Bezug zu normalem Milzgewebe stellte sich bei drei Patienten als echoarm, bei drei weiteren als echoreich und bei fünf Patienten als komplex dar. Echofreie bzw. isoechogene Läsionen kamen nicht zur Darstellung.
Die metastatischen Absiedlungen der NSCLC in der Milz zeigten bei sieben Patienten eine fokal runde Konfiguration, bei drei Patienten ein fokales aber nicht rundes Muster und bei einem Patienten (Idf. Nr. 68) eine diffuse Ausbreitung in das Milzparenchym.
In diesem Patientengut kam bei zwei Patienten (Idf. Nr. 57, 32) ein Halo-Zeichen vor und bei vier Patienten (Idf. Nr. 66, 58, 47, 50) echofreie Areale inmitten inhomogenen Gewebes, welche als Nekrose interpretiert wurden (siehe Tabelle 6.1.4.2.).

Tabelle 6.1.4.2.

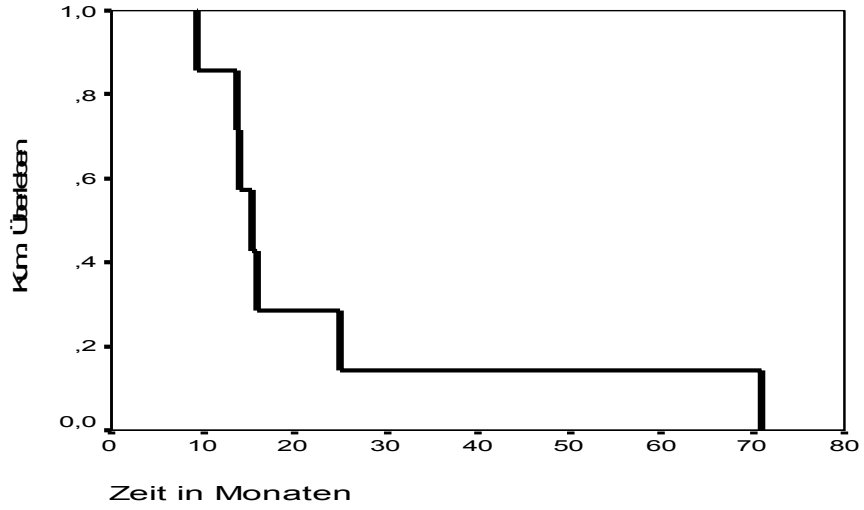
Sonographische Auswertung von 11 Patienten mit Bronchialkarzinom (NSCLC)					
Patientendaten					
Anzahl der Patienten mit Bronchialkarzinom			11		
Geschlechterverhältnis ♀/♂			3/8		
Echomorphologie der Metastasen					
Metastasenanzahl	**Solitär**		**1-5**		**>5**
Anzahl	6		4		1
Metastasengröße in cm	**<2**		**2-5**		**>5**
Anzahl	3		5		3
Konfiguration	**Fokal rund**		**Fokal nicht rund**		**Diffus**
Anzahl	7		3		1
Echotextur in B-Bild-Ultraschall	**Echofrei**	**Echoarm**	**Isoechogen**	**Echoreich**	**Komplex**
Anzahl	0	3	0	3	5
Vorkommen eines Halo-Zeichens	**Anzahl**		2		
Vorkommen einer Nekrose	**Anzahl**		4		
Vorkommen einer Verkalkung	**Anzahl**		0		

6.1.4.3. Ovarialkarzinom

Die Metastasen von sieben Patienten des Gesamtpatientenguts stammten von Primärtumoren des Ovars (Idf. Nr. 1, 61, 16, 55, 14, 7, 59) ab. Die Überlebensspanne lag zwischen 9,4 und 71,8 Monaten. Durchschnittlich lebten die Patienten 23,4 Monate bei einem Median von 15,2 Monaten.

Grafik 6.1.4.3.

Kaplan Meier Überlebenszeit bei 7 Patienten mit Ovarialkarzinom	
Mittlere Überlebenszeit	23,4 Monate (Standardabweichung 8,1)
Median	15,2 Monate (Standardabweichung 1,6)



In der Gruppe der Patienten mit Ovarialkarzinom konnte keine charakteristische Echotextur der Metastasen nachgewiesen werden. Die Metastasen stellten sich bei einem Patienten echoarm, bei dreien isoechogen, bei einem weiteren Patienten echoreich und bei zwei Patienten komplex dar. In 6 von 7 Fällen zeigte sich eine fokale runde Konfiguration. Bei einer Patientin wurde eine fokal nicht runde Konfiguration der Metastase gefunden. Drei der Patientinnen mit fokal runden Läsionen zeigten einen echoarmen Randsaum im Sinne eines Halo-Zeichens.

Drei Patienten wiesen lediglich solitäre Läsionen in der Milz auf, vier weitere hatten zwischen 2 und 5 Metastasen in der Milz. Die Größe variierte von drei Patienten mit Metastasen, die kleiner als 2 cm maßen, über drei, deren Metastasen einen maximalen Durchmesser zwischen 2 und 5 cm hatten. Eine Patientin (Idf. Nr.14) hatte jedoch eine Metastase, welche mehr als 5 cm im Durchmesser maß.

Des Weiteren wurden bei einer Patientin (Idf. Nr. 61) Zeichen einer Nekrose (Idf. Nr. 1) und bei einer weiteren eine Verkalkung mit dorsaler Schallauslöschung festgestellt (siehe Tabelle 6.1.4.3.).

Tabelle 6.1.4.3.

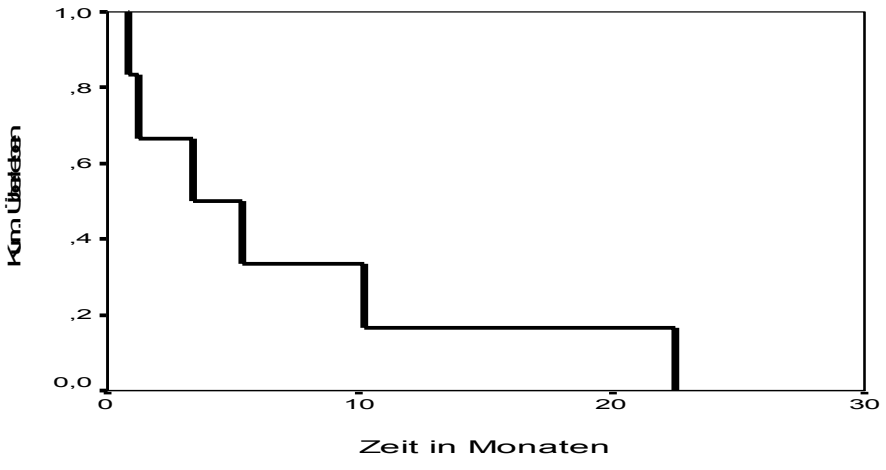
Sonographische Auswertung von sieben Patientinnen mit Ovarialkarzinom					
Patientendaten					
Anzahl der Patienten mit Ovarialkarzinom			7		
Echomorphologie der Metastasen					
Metastasenanzahl	**Solitär**		**1-5**		**>5**
Anzahl	3		4		0
Metastasengröße in cm	**<2**		**2-5**		**>5**
Anzahl	3		3		1
Konfiguration	**Fokal rund**		**Fokal nicht rund**		**Diffus**
Anzahl	6		1		0
Echotextur in B-Bild -Ultraschall	**Echofrei**	**Echoarm**	**Isoechogen**	**Echoreich**	**Komplex**
Anzahl	0	1	3	1	2
Vorkommen eines Halo-Zeichens	**Anzahl**			3	
Vorkommen einer Nekrose	**Anzahl**			1	
Vorkommen einer Verkalkung	**Anzahl**			1	

6.1.4.4. Kolonkarzinom

Fünf Männer und eine Frau wiesen in Serie 1 dieser Studie Metastasen eines Tumors im Dickdarm (Idf. Nr. 63, 20, 25, 9, 46, 33) auf. Bei zweien (Idf. Nr. 46, 31) befand sich der Primärtumor kolorektal. Die mittlere Überlebenszeit dieser Patienten lag bei 7,3 Monaten und der Median bei 3,4 Monaten.

Grafik 6.1.4.4.

Kaplan Meier Überlebenszeit bei sechs Patienten mit Kolonkarzinom	
Mittlere Überlebenszeit	7,3 Monate (Standardabweichung 3,3)
Median	3,4 Monate (Standardabweichung 2,5)



Die Echomorphologie verteilte sich auf folgende Entitäten: einmal echoarm, dreimal isoechogen, einmal echoreich und einmal komplex echogen dar. Zwei der Patienten (Idf. Nr. 20, 33) bei denen sich echomorphologisch ein isoechogenes Bild bot, zeigten um die Läsion ein Halo-Zeichen. Der Patient (Idf. Nr. 63) mit der komplexen Echotextur der Metastase zeigte in der Bildauswertung Zeichen einer Nekrose.
Die Metastasen waren in 5 von 6 Fällen fokal organisiert. Bei einem Patienten infiltrierte das metastatische Gewebe diffus, ohne klare Abgrenzung, in das Milzparenchym.
Zwei Patienten wiesen eine Metastasenanzahl zwischen 2 und 5 Metastasen auf. Der Rest (n=4) zeigte solitäre Absiedlungen. In 4 Fällen hatten die Patienten Metastasendurchmesser zwischen 2 und 5 cm (siehe Tabelle 6.1.4.4.).

Tabelle 6.1.4.4.

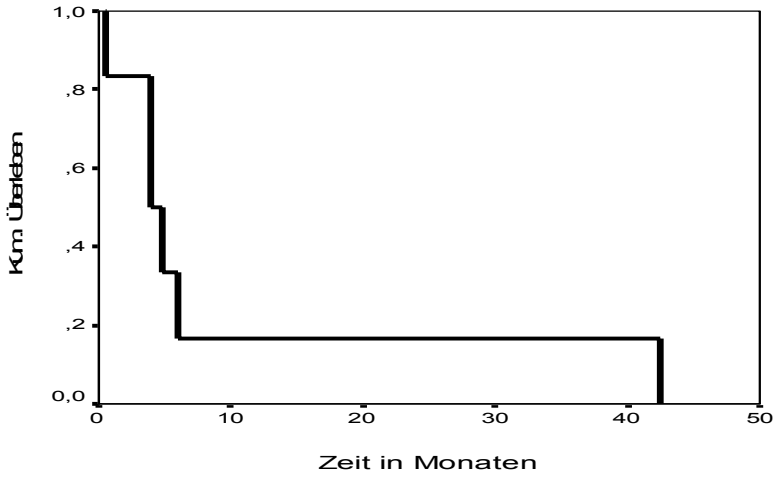
Sonographische Auswertung von sechs Patienten mit Dickdarmkarzinom					
Patientendaten					
Anzahl der Patienten mit Dickdarmkarzinom			6		
Geschlechterverhältnis ♀/♂			1/5		
Echomorphologie der Metastasen					
Metastasenanzahl	**Solitär**		**1-5**		**>5**
Anzahl	4		2		0
Metastasengröße in cm	**<2**		**2-5**		**>5**
Anzahl	1		4		1
Konfiguration	**Fokal rund**		**Fokal nicht rund**		**Diffus**
Anzahl	4		1		1
Echotextur in B-Mode-Ultraschall	**Echofrei**	**Echoarm**	**Isoechogen**	**Echoreich**	**Komplex**
Anzahl	0	1	3	1	1
Vorkommen eines Halo-Zeichens	**Anzahl**		2		
Vorkommen einer Nekrose	**Anzahl**		1		
Vorkommen einer Verkalkung	**Anzahl**		0		

6.1.4.5. Mammakarzinom

Die sechs Patienten mit Mammakarzinom (Idf. Nr. 45, 11, 24, 49, 6, 18) lebten im Durchschnitt 10,3 Monate nach Diagnose der Milzmetastase weiter. Die Zeitspanne des Überlebens lag zwischen 18 Tagen und 42,9 Monaten und der Median bei 4 Monaten.

Grafik 6.1.4.5.

Kaplan Meier Überlebenszeit bei 6 Patienten mit Mammakarzinom	
Mittlere Überlebenszeit	10,3 Monate (Standardabweichung 6,5)
Median	4 Monate (Standardabweichung 0,52)



Ein charakteristisches Merkmal der Absiedlungen war die Echotextur, die sich in fünf von sechs Fällen als echoarm und in einem weiteren Fall als isoechogen mit echoarmem Randsaum darstellte. Mit Ausnahme eines Falles (Idf. Nr. 45), der eine diffuse Konfiguration der Metastase zeigte, wiesen fünf Patientinnen fokale Läsionen auf.
Zeichen von Nekrosen oder Verkalkungen konnten bei keiner Patientin gefunden werden (siehe Tabelle 6.1.4.5.).

Tabelle 6.1.4.5.

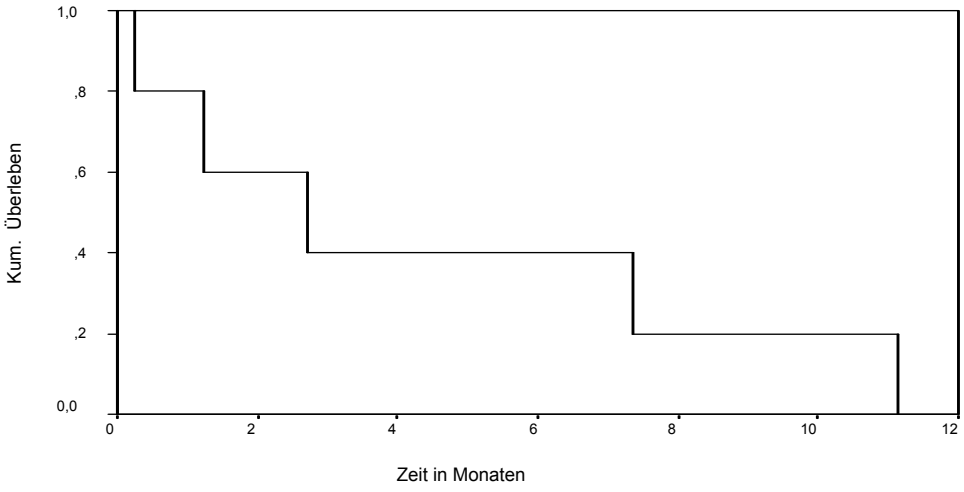
Sonographische Auswertung von 6 Patientinnen mit Mammakarzinom					
Patientendaten					
Anzahl der Patienten mit Mamakarzinom	6				
Echomorphologie der Metastasen					
Metastasenanzahl	**Solitär**		**1-5**		**>5**
Anzahl n	4		0		2
Metastasengröße in cm	**<2**		**2-5**		**>5**
Anzahl	4		1		1
Konfiguration	**Fokal rund**		**Fokal nicht rund**		**Diffus**
Anzahl	4		1		1
Echotextur in B-Bild-Ultraschall	**Echofrei**	**Echoarm**	**Isoechogen**	**Echoreich**	**Komplex**
Anzahl	0	5	1	0	0
Vorkommen eines Halo-Zeichens	**Anzahl**				1
Vorkommen einer Nekrose	**Anzahl**				0
Vorkommen einer Verkalkung	**Anzahl**				0

6.1.4.6. Malignes Melanom

Aus der Reihe der epithelialen Tumore (Idf. Nr. 69, 36, 42, 21, 54) wiesen fünf Patienten Metastasen eines malignen Melanons auf. Die mediane Überlebenszeit betrug 2,7 Monate. Im Durchschnitt lebten die Patienten dieses Selektivs 4,6 Monate. Die Überlebenszeitspanne lag zwischen 8 Tagen und 11,1 Monaten nach Diagnose der Milzmetastase (siehe Grafik 6.1.4.6.).

Grafik 6.1.4.6.

Kaplan Meier Überlebenszeit bei fünf Patienten mit malignem Melanom	
Mittlere Überlebenszeit	4,6 Monate (Standardabweichung 2)
Median	2,7 Monate (Standardabweichung 1,7)



Alle Metastasen stellten sich als fokal und als klar abgrenzbar zum gesunden Milzparenchym dar. Die Echotextur war bei vier Patienten als isoechogen und bei einem als komplex zu werten. Während bei keinem der Patienten Zeichen einer Verkalkung bzw. einer Nekrose festzustellen waren, zeigten drei Patienten ein Halo-Zeichen.
Die Metastasengröße lag bei vier von fünf Patienten zwischen 2 und 5 cm, während bei einem Patienten der Metastasendurchmesser weniger als 2 cm betrug.

Tabelle 6.1.4.6.

Sonographische Auswertung von 5 Patienten mit malignem Melanom					
Patientendaten					
Anzahl der Patienten mit malignem Melanom				5	
Geschlechterverhältnis ♀/♂				1/4	
Echomorphologie der Metastasen					
Metastasenanzahl	**Solitär**	**1-5**			**>5**
Anzahl	3	2			0
Metastasengröße in cm	**<2**	**2-5**			**>5**
Anzahl	1	4			0
Konfiguration	**Fokal rund**	**Fokal nicht rund**			**Diffus**
Anzahl	4	1			0
Echotextur in B-Bild-Ultraschall	**Echofrei**	**Echoarm**	**Isoechogen**	**Echoreich**	**Komplex**
Anzahl	0	0	4	0	1
Vorkommen eines Halo-Zeichens	**Anzahl**		3		
Vorkommen einer Nekrose	**Anzahl**		0		
Vorkommen einer Verkalkung	**Anzahl**		0		

6.2. Untersuchungsreihe von 2004-2006

6.2.1. Demographische Daten

Die Altersspanne der Patienten lag zwischen 57,1 und 81,8 Jahren. Im Mittel betrug das Alter bei der Diagnose der Milzmetastase 65,9 Jahre und im Median 64,7 Jahre (siehe Tabelle 6.2.1). Das Verhältnis von Frauen zu Männern lag bei 4:9.

Tabelle 6.2.1.

Untersuchungsreihe von 2004-2006: Alters- und Geschlechtsverteilung von 13 Patienten mit Milzmetastasen	
Geschlechtsverhältnis	4:9
Mittelwert	65,9 Jahre
Median	64,7 Jahre
Spanne	57,1 – 81,8 Jahre
Standardabweichung	± 6,6

6.2.2. Klinische Daten

6.2.2.1. Häufigkeit und Lokalisation des Primärtumors

Die Grunderkrankungen, der in Untersuchungsreihe von 2004-2006 betrachteten Patienten waren in absteigender Reihenfolge: Bronchialkarzinom NSCLC (n=3); Bronchialkarzinom SCLC (n=1); Kolonkarzinom (n=2); Ösophaguskarzinom (n=1); CUP-Syndrom (n=1); meduläres Schilddrüsenkarzinom C-CCA (n=1); Pankreaskarzinom (n=1); NET der Kardia (n=1); Hypopharynxkarzinom (n=1) und Harnblasenkarzinom (n=1).

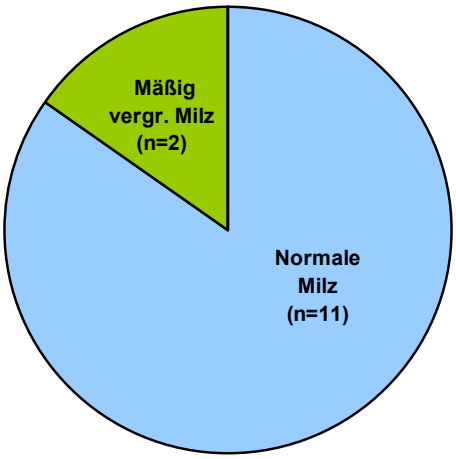
6.2.3. B-Bild- Sonographie

6.2.3.1. Milzgröße

Eine kleine Milz (< 4 *<11 cm) sowie eine massiv vergrößerte Milz (>9 * 19 cm) konnte bei keinem der Patienten festgestellt werden. Bei 11 Patienten war die Milzgröße im Normbereich (4 *11 cm) und bei zwei Patienten zeigte sich eine mäßige Vergrößerung (≥5 * 11 – 9 *19 cm) des Organs (siehe Tabelle 6.2.3.1.).

Tabelle 6.2.3.1.

Milzgröße von 13 Patienten bei Diagnose der Milzmetastase	
	Anzahl (n=13)
Kleine Milz < 4 *<11 cm	0
Normale Milz 4 *11 cm	11
Mäßig vergrößerte Milz ≥5 * 11 – 9 *19 cm	2
Massiv vergrößerte Milz >9 * 19 cm	0

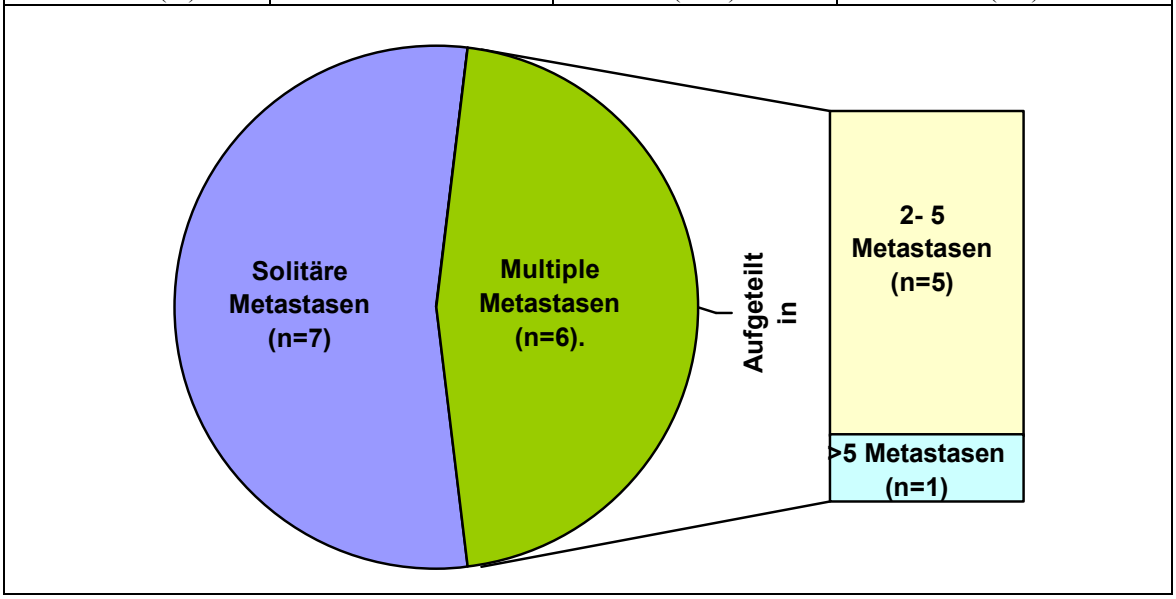


6.2.3.2. Metastasenanzahl

Bei sieben Patienten fand sich eine solitäre Metastase. Weitere sechs Patienten wiesen multiple Metastasen in die Milz auf, wovon sich bei fünf Patienten zwischen 2 und 5 Metastasen und lediglich bei einem Patienten mehr als 5 Metastasen zeigten (siehe Tabelle 6.2.3.2.).

Tabelle 6.2.3.2.

Metastasenanzahl der Milz			
	Solitäre Metastase	**Multiple Metastasen**	
Anzahl (%)	7 (54%)	6 (46%)	
		2-5 Metastasen	**> 5 Metastasen**
Anzahl (%)		5 (38%)	1 (8%)



6.2.3.3. Größe der Milzmetastasen

Die Größe der Metastasen variierte zwischen 1 und 7 cm. Bei fünf der Patienten waren die Metastasen ≤2 cm, bei fünf weiteren zwischen 2 und 5cm und bei drei Patienten ≥ 5 cm.

6.2.3.4. Echogenität und Konfiguration der Metastasen

Die Echotextur der Milzmetastasen als „in vivo"-Referenz zum gesunden Milzparenchym stellte sich im B-Bild-Ultraschall isoechogen (n=6; 46%) und echoarm (n=5; 38%) dar. Bei zwei Patienten (n=2; 16%) zeigte sich echoreiches Gewebe.

Beim Befallsmuster zeigten 10 (77%) Patienten fokal runde und zwei Patienten fokal nicht runde Läsionen. Bei einer Patientin (Idf. Nr. 88) zeigten die Metastasen keine klare Abgrenzung zum umliegenden normalen Milzparenchym; dies wurde als diffuses Befallsmuster klassifiziert.

6.2.3.5. Halo-Zeichen und Nekrose

Ein echoarmer, die Metastasen umgebender Randsaum (Halo-Zeichen) kam bei fünf Patienten zur Darstellung. Zeichen einer Nekrose konnten nur bei zwei Patienten (Idf. Nr. 92, 96) gefunden werden.

6.2.4. Kontrastunterstützte Sonographie

6.2.4.1. Echogenität der Metastasen in der arteriellen und parenchymalen Phase der kontrastunterstützten Sonographie

Bei allen Patienten kam es zu einer Anreicherung des intravenös verabreichten Kontrastmittels in die Milz über mehr als 5 Minuten. Die arterielle und die parenchymale Phase der kontrastunterstützten Sonographie (KUS) (siehe 3.4.4.) zeigte bei 11 Patienten eine echoarme Darstellung der Metastasen. Bei zwei Patienten (siehe Abb. 14, 18) konnte keine eindeutige Echogenität zugeordnet werden, die Echogenität wurde daher als komplex bewertet.
Ein Patient (Idf. Nr. 96) zeigte in der parenchymalen Phase (siehe Abb. 18) ein echoreiches Ring-Enhancement mit hypoechogenem Metastasenzentrum und echofreien Arealen.

Tabelle 6.2.4.1.

Untersuchungsreihe von 2004-2006: Klinische und Sonographische Befunde bei 13 Patienten mit Milzmetastasen solider Tumore									
Klinische Diagnose		**Sonographische Parameter der Metastasen**							**Diagnose-Sicherung (*)**
		B-Mode Ultraschall					**KUS**		
Idf. Nr.	**Diagnose (**)**	**Echogenität**	**Größe in cm**	**Befalls-muster**	**Halo-Zeichen (ja/nein)**	**Nekrose (ja/nein)**	**Echotgenität arterielle Phase**	**Echotgenität parenchymale Phase**	
98	Colon-Ca	isoechogen	1,5	fokal nicht rund	nein	nein	hypoechogen	hypoechogen	2
95	Colon-Ca	hypoechogen	1	fokal rund	nein	nein	hypoechogen	hypoechogen	2
91	Ösophagus-Ca *(Abb. 17)*	isoechogen	2,5	fokal rund	nein	nein	hypoechogen	hypoechogen	2

89	CUP	hypoechogen	3	fokal rund	nein	nein	hypoechogen	hypoechogen	2
96	C-CCA ***(Abb. 18)***	hypoechogen	7	fokal rund	ja	ja	komplex	komplex mit hyperechogenem Ring-enhancement	2
88	NET der Kardia	hyperechogen	5,2	diffus	nein	nein	hypoechogen	hypoechogen	2
93	NSCLC ***(Abb. 15)***	hyperechogen	3	fokal nicht rund	nein	nein	hypoechogen	hypoechogen	2
87	NSCLC	isoechogen	1,5	fokal rund	ja	nein	hypoechogen	hypoechogen	2
92	NSCLC ***(Abb. 14)***	hypoechogen	6	fokal rund	nein	ja	komplex	komplex	2
90	Pankreas	isoechogen	4	fokal rund	ja	nein	hypoechogen	hypoechogen	2
85	Hypopha-rynx-Ca ***(Abb.13)***	isoechogen	1	fokal rund	ja	nein	hypoechogen	hypoechogen	2
100	SCLC ***(Abb. 16)***	isoechogen	2,3	fokal rund	ja	nein	hypoechogen	hypoechogen	2
94	Harnblasen-Ca	hypoechogen	1,5	fokal rund	nein	nein	hypoechogen	hypoechogen	2

* 1= Vorhandene Milzhistologie (Obduktion, Feinnadelbiopsie oder Operationspräparat).
2= Sonographische Verlaufskontrolle in Kenntnis von Grundkrankheit und Therapie .
3= durch zusätzliche bildgebende Verfahren (CT, MRT) bei v. a. Milzmetastase.

** Lokalisation des Primärtumors.

CUP-Syndrom= Cancer of unknown primary; NSCLC= non small cellular lung cancer; SCLC small cellular lung cancer; NET= neuroendokriner Tumor; Abb.= Abbildung; C-CCA= meduläres Schilddrüsenkarzinom; Ca= Karzinom.

7. Diskussion

7.1. Untersuchungsreihe von 1988-2002

Milzmetastasen solider Tumore sind eine seltene Diagnose. Größere Autopsiestudien zeigen für die Absiedlung eines soliden Tumors in die Milz Inzidenzraten zwischen 0,3% (Hirst und Bullock, 1952) und 16% (Shaw Dunn et al, 1955). Diese Ergebnisse stützen auch ältere Sektionsprotokolle, bei denen die Häufigkeit von Milzmetastasen unterschiedlicher Karzinome mit 0,3% (Handley et al, 1927) bis 4,8% (Ewing et al, 1928) angeben wurde. Die Varianz der Ergebnisse dieser Studien lässt sich durch die unterschiedlichen Untersuchungs- und Bewertungskriterien, die Vorselektion des Patientenguts und durch die orts- bzw. länderspezifischen Inzidenzraten für die zugrundeliegenden Primärtumore erklären.

Studien bildgebender Verfahren liefern eine Inzidenzrate fokaler Läsionen in der Milz im internistischen Ultraschalllabor zwischen 0,2% (Görg et al, 1991) und 0,46% (Dennhardt et al, 2000). Die Häufigkeit von Milzmetastasen solider Tumore in einem internistischen Ultraschalllabor bei einem nicht vorselektierten Patientengut liegt bei 0,03% (Görg, 2000). Um eine hinreichend große Fallzahl Milzfiliae solider Tumore zu erreichen, wurde in der vorliegenden monozentrischen Studie ein retrospektives Vorgehen gewählt.

Aufgrund der fehlenden afferenten Lymphgefäße beruht die Mehrzahl der Milzmetastasen auf einer hämatogenen Streuung durch die Arteria Splenica (Berge et al, 1974; Marymont et al, 1963). Im Rahmen eines portalvenösen Hochdrucks können gastrointestinale Tumore ebenfalls über die Vena Splenica in die Milz metastasieren (Takashi et al, 2001). Des Weiteren können Tumore benachbarter Organsysteme (siehe Grafik 3.1.1.) oder bei Patienten mit Peritonealkarzinose per continuitatem (siehe 5.1.1.2.) in die Milz infiltrieren (Berge et al, 1974).

Milzmetastasen treten in bis zu 94,7 Prozent im Rahmen eines bereits disseminierten Tumorleidens auf, nur selten (5,3%) finden sich isolierte Milzmetastasen (Lam et al, 2000). Diese Zahlen konnten durch diese vorliegende Studie belegt werden, in welcher bei 56 Patienten (95%) zusätzlich zur Milzmetastasierung weitere Metastasen in anderen Organsystemen nachgewiesen werden konnten. 55 Patienten (93,4%) hatten abdominale

Metastasen und 20 Patienten (36%) wiesen zusätzlich zu diesen weitere thorakale Metastasen auf. Bei einem Patienten mit der Diagnose eines malignen Melanoms konnten ausschließlich thorakale Metastasen dargestellt werden.
Bei drei Patienten (5%) konnte neben der Milzmetastase keine weitere Metastasierung in andere Organsysteme nachgewiesen werden. Diese Fälle beinhalteten eine Frau und einen Mann im Alter von 75 und 70 Jahren mit Bronchialkarzinom (NSCLC) und einen 75-jährigen Mann mit Kolonkarzinom. Die Kasuistiken dieser 3 Fälle sind im Ergebnisteil (Tabelle 6.1.2.4.b) dargestellt.

7.1.1. Überlebenszeiten nach Diagnose Milzmetastase

Die mittlere Überlebenszeit der 59 Patienten mit Milzmetastasen dieser Arbeit betrug 8,7 Monate und entspricht so den Angaben in der Literatur von 6,7 Monaten (Lam et al, 2000). Die mediane Überlebenszeit betrug 4 Monate. Die Überlebenszeiten der einzelnen Primärtumore waren jedoch sehr heterogen (siehe Tabelle 7.1.1.).

Tabelle 7.1.1.

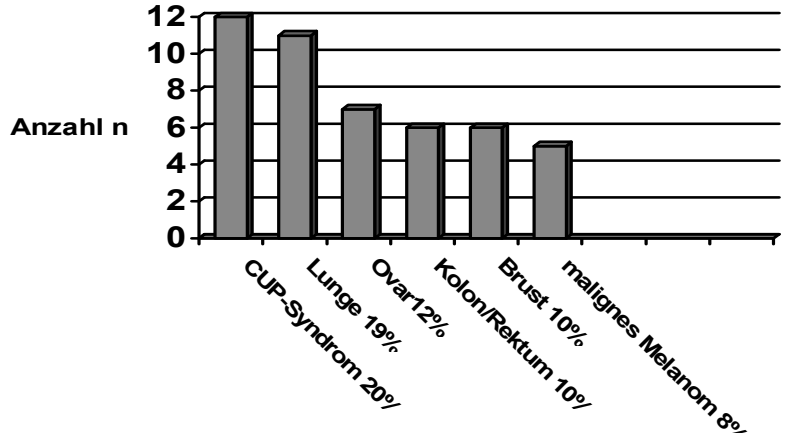
Überlebenszeiten aller 59 Patienten mit Milzmetastase und Überlebenszeiten der sechs am häufigsten gestellten Primärtumordiagnosen bei Patienten mit Milzmetastase							
		Primärtumor					
	Gesamt n=59	CUP-Syndrom n=12	NSCLC n=11	Ovar n=7	Kolon/ Rektum n=6	Brust n=6	Malignes Melanom n=5
Mittlere Überlebenszeit nach Diagnose Milzmetastase in Monaten	8,7	2,7	4,1	23,4	7,3	10,3	4,6
Mediane Überlebenszeit nach Diagnose Milzmetastase in Monaten	4	1,5	3,6	15,2	3,4	4	2,7

7.1.2. Die Primärtumore der Milzmetastasen

Primärtumore von 16 Organen waren die Ursache von 92 Milzmetastasen in Lams (2000) Autopsiestudie von 14563 Personen mit nicht-lymphoiden Tumoren.
Grundsätzlich sind alle Tumore in der Lage, in die Milz zu metastasieren (Williams et al, 1995). Primärtumore der Lunge, der Brust, des Ovars, des Magens, des Kolons und das maligne Melanom (Kessler et al, 1993; Schaefer et al, 1986; Isawaki et al, 1988; Costello et al, 1985) metastasieren häufiger als andere Tumore in dieses Organ.
In dieser Studie fanden sich Milzfiliae 15 verschiedener Primärtumore. 80% aller Primärtumore ließen sich jedoch auf 6 Hauptdiagnosen zurückführen.

Tabelle 7.1.2.a

Die sechs häufigsten Grunderkrankungen bei 59 Patienten (100%) mit Milzmetastasen in der Untersuchungsreihe von 1988-2002

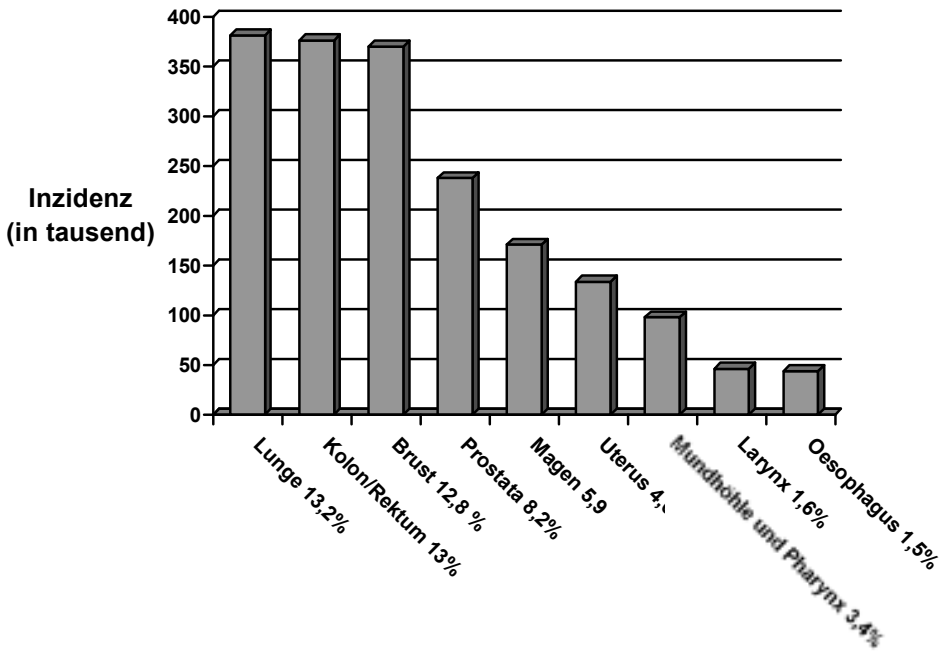


Die 5 häufigsten Primärtumore stellten 11 Patienten (19%) mit Lungenkarzinom (NSCLC) und sieben Patienten (12%) mit Ovarialkarzinom dar. Jeweils sechs Patienten (10%) hatten Primärtumore in Kolon bzw. Brust und fünf weitere Patienten (8%) wiesen als Primärerkrankung ein malignes Melanom auf.
Entsprechend der Tumorinzidenz in Europa (Tabelle 7.1.2.b) waren das Bronchialkarzinom und das Kolon-/Rektumkarzinom häufige Grunderkrankungen. Überdurchschnittlich häufige Ursache für Milzmetastasen waren das Ovarialkarzinom (12%) und das maligne Melanom (8%). Primärtumore der Prostata konnten nur bei einem Patienten sowie Primärtumore des Magens und des Uterus bei keinem Patienten dieser Studie nachgewiesen

werden. Widersprüchliche Ergebnisse beider Studien lassen sich auf die niedrige Fallzahl und das stark vorselektierte Patientengut im internistischen Ultraschalllabor in der vorliegenden Untersuchung zurückführen. Aussagen darüber, ob die Metastasen der Primärtumore eine spezifische Affinität für die Milz besitzen, können daher nicht getroffen werden.

Tabelle 7.1.2.b

Inzidenz (in tausend) von Tumorerkrankungen in Europa für beide Geschlechter im Jahr 2004 *



Inzidenz aller Tumorerkrankungen 2886800 (100%) in 2004

* Boyle P., Ferlay J.; Cancer incidence and mortality in Europe;
Annals of Onkology; 2005,16:481-488.

Im Gegensatz zur Häufigkeitsverteilung der Primärtumore von Autopsiestudien konnte bei Vorliegen einer Milzmetastasierung bei 12 Patienten (20%) der vorliegenden Studie nach Abschluss der Diagnostik kein Primärtumor gefunden werden. Bei ihnen wurde die Diagnose des CUP-Syndroms (cancer of unknown primary) gestellt.

Die Inzidenz des CUP-Syndroms in Deutschland liegt bei 6,5-9/100000/Jahr, dies entspricht 2-4% aller Tumorerkrankungen (Muir et al, 1995; van de Wouw 2002). Der

Altersgipfel liegt zwischen 53 und 62 Jahren, bei einer Geschlechterverteilung m:w ca. 55:45% (Hess et al, 1999; Hübner et al, 2005).
Diese Studie zeigt bei Patienten mit CUP-Syndrom ebenfalls ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis (n=6m/n=6w). Die Altersspanne der Patienten liegt zwischen 41 und 77 Jahren, bei einem Median von 70 Jahren. Die mittlere Überlebenszeit nach der Diagnose des CUP-Syndroms liegt in der vorliegenden Studie bei 2,7 Monaten, was den Angaben von 3-11 Monaten in der Literatur entspricht (Hess et al, 1999).
Bei der Hälfte (n=6) hier untersuchten Patienten wurde die Milzmetastase zeitgleich zu den anderen Metastasen entdeckt. Bei ihnen lag die mittlere Überlebenszeit bei nur 1,9 Monaten. Bei den anderen sechs Patienten mit CUP-Syndrom trat die Milzmetastasierung erst im Verlauf der Erkrankung auf. Sie zeigten eine mittlere Überlebenszeit von 8 Monaten nach Diagnose des CUP-Syndroms; nach Auftreten der Milzmetastase lag die mittlere Überlebenszeit bei ihnen bei nur 3,5 Monaten.
Die Datenlage zu Ätiologie und Pathogenese des CUP-Syndroms ist gering (Hübner et al, 2005).

Es existieren folgende Hypothesen zur Entstehung:

- Stammzelltheorie (Keith et al, 2004; Trosko et al; 2003): Bei der asynchronen Teilung der malignen transformierten Stammzelle entstehen weiterentwickelte Tochterzellen, die aufgrund fehlender Proliferationsanreize durch die lokalen Wachstumsfaktoren nicht wachsen, jedoch metastasierungsfähig sind. Wenn sie an anderer Stelle ein günstiges Umfeld von Wachstumsfaktoren vorfinden, können sie dort Metastasen bilden;
- Metastase nicht von Primärtumor unterscheidbar. z. B. Bronchialkarzinom bei multiplen Lungenmetastasen, hepatozelluläres Karzinom bei multiplen Lebermetastasen;
- Spontanregression des Primärtumors;
- Primärtumor wurde unbemerkt entfernt (z. B. Naevus, vorangehende Organ-resektion).

In 10-20% können die Primärtumore ante mortem und in Autopsieserien in 50-85% identifiziert werden (Hübner et al, 2005).

Zur Häufigkeitsverteilung der Primärtumore des CUP-Syndroms und der Metastasenabsiedlungsorte siehe Tabelle 7.1.2.c

Tabelle 7.1.2.c

Primärtumore und Lokalisation der Metastasen bei Tumorerkrankung mit unbekanntem Primärtumor (CUP) in Autopsiestudien (*)	
Primärtumore	**Lokalisation der Metastasen**
Lunge 25-35% Pankreas 15-20% Leber und Gallenwege 10-15% Kolon/Rektum 3-8% Niere 3-5% Ovar/Peritoneum 2-4% andere je < 4%	Lymphknoten 40-45% Leber 30-40% Skelett 25-35% Lunge 20-30% Pleura 5-15% Peritoneum 5-10% ZNS 5-10% Nebennieren 6% Haut 4%

* Abbruzzese et al, 1994.

Die in der Literatur angegebene Häufigkeitsverteilung der Histologie des CUP-Syndroms ist in absteigender Reihenfolge: 40-60% Adenokarzinom, 15-30% undifferenziertes Karzinom, 15-20% Plattenepithelkarzinom, 3-5% neuroendokrines Karzinom, 1-3% andere (Abbruzzese et al, 1994). Die vorliegende Studie zeigte bei der histologischen oder zytologischen Auswertung vergleichbare Ergebnisse. Bei fünf Patienten wurden Zellen eines Adenokarzinoms, bei fünf Patienten die eines undifferenzierten Karzinoms, bei zwei Patienten ein Siegelringkarzinom und bei einem weiteren Patienten ein neuroendokrines Karzinom gesichert.

7.1.3. Sonographische Auswertung

Der hoch auflösende B-Bild-Ultraschall eröffnet die Möglichkeit, das Milzparenchym detailliert darzustellen und hat bei fokalen Läsionen in parenchymatösen Organen eine große diagnostische Bedeutung (Bruneton et al, 1988).

Im Gegensatz zu den gut beschriebenen sonographischen Charakteristika fokaler Läsionen in der Leber (Schwerk et al, 1981) wurde den Milzläsionen weitaus weniger Aufmerksamkeit geschenkt.

Fokale und diffuse Milzläsionen sind selten (siehe 3.4.5). Zusätzlich zu Milzmetastasen solider Tumore können Milzläsionen unter anderem durch ein malignes Lymphom, Hämangiom, Hämangiosarkom, Abszess, Infarkt, Hämatom, Zysten oder granulomatöse Entzündungen verursacht werden (Costello et al, 1985; Hess et al, 1987; Goerg et al, 2005; Solibati et al, 1983).

Maligne fokale Läsionen in der Milz stellen sich im B-Bild-Ultraschall in bis zu 97% hypoechogen dar (Görg et al, 1990). Bei etwa 80% der Patienten mit malignen Läsionen der Milz ist die zugrundeliegende Erkrankung ein malignes Lymphom (Wernecke et al, 1987; Sekiya et al, 1982; Solibati et al, 1983). Bei Patienten mit malignem Lymphom als zugrundeliegender Erkrankung können hypoechogene Läsionen der Milz mit an hoher Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit als neoplastisch angesehen werden (Görg et al, 1990).

Tabelle 7.1.3.a

Vergleich der Echomorphologie von Metastasen solider Tumore, Lymphome und Inzidentalome der Milz			
Echomorphologie Im B-Bild Ultraschall	Milzmetastasen solider Tumore n=59	Lymphom(*) n=43	Inzidentalom der Milz (**) n=30
Echofrei	0	0	0
Echoarm	19	43	13
Isoechogen	15	0	0
Echoreich	10	0	9
Komplex	15	0	8

* Görg 1990; Sonographic Patterns of the affected Spleen in Malignant Lymphoma.

** Görg 2006; (eingereicht zur Veröffentlichung).

Ähnlich der Milzläsionen maligner Lymphome stellen sich Milzmetastasen solider Tumore häufig als echoarm dar, möglich sind auch isoechogene, hyperechogene oder komplexe Echotexturen (Matthew et al, 2000). In der vorliegenden Studie waren die Metastasen, in Bezug zum normalen Milzparenchym, bei 19 Patienten (33%) hypoechogen, bei 15 Patienten (25%) isoechogen und bei 10 Patienten (17%) hyperechogen. Weitere 15 Patienten (25%) zeigten eine komplexe Echotextur.

Tabelle 7.1.3.b

Echomorphologie der sechs häufigsten diagnostizierten Primärtumore bei 59 Patienten mit Milzmetastasen solider Tumore						
Echomorphologie	CUP-Syndrom n=12	Bronchial n=11	Ovarial n=7	Kolon n=6	Mamma n=6	Malignes Melanom n=5
Echofrei	0	0	0	0	0	0
Echoarm	5	3	1	1	5	0
Isoechogen	2	0	3	3	1	4
Echoreich	2	3	1	1	0	0
Komplex	3	5	2	1	0	1
Halo-Zeichen	4	2	3	2	1	3
Nekrose	1	4	1	1	0	0
Verkalkung	1	0	1	0	0	0

Die Milzgröße als alleiniger Indikator für einen malignen Befall ist unzureichend (Görg et al, 1990). 44 der Patienten (75%) mit Milzmetastase hatten eine normal große Milz und bei 15 weiteren Patienten (25%) war die Milz mäßig vergrößert.

Der bei einem Drittel der Patienten mit Lebermetastasen (Schwerk et al, 1981) als Zeichen für Malignität beschriebene hypoechogene Randsaum (Halo-Zeichen) war in der vorliegenden Studie ebenfalls bei 18 Patienten (31%) mit Milzmetastasen solider Tumore darstellbar. Dieses Halo-Zeichen als Indikator malignen Wachstums ist jedoch keinesfalls als spezifisch für Metastasen zu werten. Andrews (2000) beschreibt bei Milzcandidiasis „wheels within wheels“ oder „bull`s eye“-Läsionen mit echogenem Zentrum, umgeben von einem hypoechogenen Randsaum.

Drei Patienten dieser Studie zeigten hyperechogene Areale mit dorsaler Schallauslöschung als Zeichen einer Verkalkung innerhalb der Milzmetastasen. Die zugrundeliegenden Erkrankungen waren ein CUP-Syndrom, ein Ovarialkarzinom und ein meduläres Schilddrüsenkarzinom. Kalzifizierende Metastasen sind ein seltenes Phänomen und werden im Zusammenhang mit Schilddrüsenkarzinomen (Görg et al, 1989) und mit Magenkarzinomen (Williams et al, 1994) in der Literatur beschrieben.

In der vorliegenden Studie waren die sonographischen Charakteristika der Milzmetastasen sehr heterogen. Entsprechend den Ergebnissen vorangehender Studien (Bruneton et al, 1984; Costello et al, 1985; Siniluoto et al, 1989; Görg et al, 1990) ließ sich im Bezug auf Ätiologie und Herkunft des Primärtumors kein spezifisches Muster erkennen (siehe Tabelle 7.1.3.b).

Nach der hier gemachten Erfahrung ist die Diagnose einer Milzmetastase nur bedingt anhand des sonographischen Musters zu diagnostizieren. Der klinische Hintergrund sowie die sonographische Verlaufskontrolle sind entscheidende zusätzliche Faktoren zur Dignitätsbeurteilung. Bei Patienten mit bekanntem Primärtumor und dissiminiertem Tumorleiden (z. B. Lebermetastasen, Peritonealkarzinose) sind weitere diagnostische Verfahren zur Dignitätsklärung nicht erforderlich (Siniluoto et al, 1989). Ist hingegen die Dignität der Milzläsion ausschlaggebend für die Therapieentscheidung oder die Therapieplanung, sollte eine ultraschallgesteuerte Feinnadelpunktion zur histologischen Abklärung durchgeführt werden (Görg et al, 1990).

7.2. Untersuchungsreihe von 2004-2006

Die niedrige Korrelation sonographischer Muster von Milzmetastasen solider Tumore im B-Bild-Ultraschall machen zur Diagnosefindung häufig weitere kostenintensive Untersuchungen wie kontrastverstärktes CT oder MRT notwendig. Signifikanter Fortschritt in der Ultraschalltechnik und in der Entwicklung von Ultraschallkontrastmittel hat das diagnostische Potential der Ultraschalluntersuchung in verschiedenen parenchymalen Organen, besonders bei fokalen Leberläsionen, erhöht.

Gegenstand dieser Pilotstudie an 13 Patienten mit Milzmetastasen solider Tumore war es, den Wert des kontrastunterstützten Ultraschalls (KUS) hinsichtlich der Charakterisierung der Milzmetastasen und der zusätzlichen diagnostischen Bedeutung im Vergleich zum konventionellen B-Bild-Ultraschall zu prüfen.

Sekundäre maligne fokale Milzläsionen können durch Lymphome und hämatogen metastasierte solide Tumore hervorgerufen sein. Beide können sich im B-Bild-Ultraschall sowohl hypoechogen, isoechogen oder hyperechogen darstellen (Görg et al, 1990; Robertson et al, 2001). Die B-Bild-Echotextur der Milzmetastasen dieser Pilotstudie war bei sieben Patienten hypoechogen und bei sechs Patienten isoechogen. Fünf Patienten wiesen als unspezifisches Zeichen für die Malignität der Läsionen ein Halo-Zeichen auf.

Nach Kontrastmittelinjektion wurde bei allen 13 Patienten die Anreicherung des Milzparenchyms über 5 Minuten beobachtet und ausgewertet. In der KUS grenzten sich die Milzmetastasen der 13 Patienten in der arteriellen Phase (8-60 Sekunden) hypoechogen von

dem sich hyperechogen anreichernden normalen Milzparenchym ab. In der parenchymalen Phase (3-5 Minuten) intensivierte sich der Kontrast der echoarmen Milzmetastasen gegenüber dem signalverstärkten Milzparenchym. Die im B-Bild Ultraschall isoechogenen Metastasen von sechs Patienten grenzten sich in der KUS deutlicher vom Milzparenchym ab. Zusätzlich zu den in der vorangehenden B-Bild-Untersuchung bereits diagnostizierten Metastasen und entgegen der Ergebnisse von Peddu (2004), kamen in der vorliegenden KUS-Serie keine weiteren Metastasen zur Darstellung.

Bei 11 der 13 Patienten stellten sich die Metastasen in der arteriellen sowie der parenchymalen Phase homogen echoarm dar. zwei Patienten (Idf. Nr. 92, 96) hatten eine komplexe inhomogene Kontrastmittelanreicherung mit echofreien Arealen. Die fehlende Anreicherung des Kontrastmittels in zentralen Anteilen der Metastasen ist charakteristisch für Tumornekrosegebiete. (Görg et al, 2005, Catalano et al, 2005; Peddu et al, 2004).

Tabelle 7.2.1.

Vergleich der Echomorphologie (B-Bild Ultraschall, kontrastunterstützter Ultraschall) von Patienten mit Milzmetastasen (n=13) und Inzidentalomen der Milz (n=30)						
Echo-morphologie	Milzmetastasen (n=13)			Inzidentalom der Milz (n=30) *		
	B-Bild Ultraschall	KUS-arteriell	KUS-parenchymal	B-Bild Ultraschall	KUS-arteriell	KUS-parenchymal
Echofrei	0	0	0	0	3	3
Echoarm	7	13	11	13	12	21
Isoechogen	6	0	0	0	5	6
Echoreich	0	0	0	9	9	0
Komplex	0	0	2	8	0	0

KUS =kontrastunterstützter Ultraschall; Inzidentalom= zufällig entdeckte echogene Tumore der Milz.
* Görg 2006 (eingereicht zur Veröffentlichung).

Bei einem Patienten (Idf. Nr. 96) zeigte sich ein parenchymales „Ring-enhancement“ des vitalen Tumorgewebes (siehe Abb. 18) in den Randbereichen der Läsionen. Dieser echogene Randsaum könnte als ein spezifisches Zeichen einer Metastase eines soliden Tumors gewertet werden (Peddu et al, 2004; Görg et al, 2005).

Basierend auf der geringen Fallzahl (n=13) der Pilotstudie weist die kontrastunterstützte Sonographie bei Milzmetastasen anders als bei Lebermetastasen (siehe Einleitung 3.4.)

keine charakteristischen sonographischen Muster auf. Die KUS scheint von geringem zusätzlichem Wert bei der diagnostischen Sensitivität und Spezifität von Milzmetastasen zu sein (Görg et al, 2005). Obwohl das CT und das MRT derselben Limitierung bezüglich Sensitivität und Spezifität, bei der Charakterisierung von fokalen Milzläsionen unterworfen sind (Catalano et al, 2005), verbleibt das CT „Goldstandard“ für die Detektion von Milzmetastasen und dem Tumorstaging (Peddu et al, 2004).

8. Zusammenfassung

Milzmetastasen solider Tumore sind selten und werden in nur 0,03% (Görg et al, 2000) der Ultraschalluntersuchungen in einem internistischen Ultraschalllabor bei einem nicht vorselektiertem Patientengut beobachtet (siehe Grafik 3.2.).

Mit dem Ziel, sonographische Charakteristika von Milzmetastasen solider Tumore festzustellen, wurden die Sonogramme und klinischen Daten von 59 Patienten mit ätiologisch gesicherter Milzmetastase im Zeitraum von 1988-2002 retrospektiv ausgewertet. Im Rahmen einer Pilotstudie wurde die zusätzliche diagnostische Bedeutung der neuen Methode des kontrastunterstützten Ultraschalls, bei 13 Patienten mit Milzmetastase im Zeitraum von 2004-2006, im Vergleich zur konventionellen B-Bild-Sonographie ermittelt.

Die häufigsten Ursachen von Milzmetastasen waren Primärtumore der Lunge (19%), des Ovars (12%), des Kolon/Rektums (10%), der Brust (10%) und das maligne Melanom (8%). Bei 20 Prozent der Patienten konnte nach Abschluss der Diagnostik kein Primärtumor ermittelt werden. Bei ihnen wurde das CUP-Syndrom diagnostiziert.

Bei einem Prozentanteil von 95% der Patienten trat die Milzmetastasierung im Rahmen eines bereits dissiminierten Tumorleidens auf. Drei Patienten wiesen isolierte Milzmetastasen auf. Als zugrundeliegende Primärtumore fanden sich zweimal ein Bronchialkarzinom (NSCLC) und einmal ein Kolonkarzinom.

Die Milzmetastasen wurden im Alter zwischen 33,6 und 79 Jahren diagnostiziert, bei einem Median von 61,2 Jahren. Bei 14% der Patienten wurde der Primärtumor zeitgleich zur Milzmetastase diagnostiziert. Im Median trat die Milzmetastase 18,4 Monate nach Diagnose des Primärtumors auf. Der Literatur entsprechend (Siniluoto et al, 1989; Lam et al, 2000) betrug die mittlere Überlebenszeit nach Diagnose der Milzmetastase 8,7 Monate, bei einem Median von 4 Monaten.

In der vorliegenden Studie waren die sonographischen Charakteristika der Milzmetastasen sehr heterogen. Entsprechend der Ergebnisse vorangehender Studien (Bruneton et al, 1984; Costello et al, 1985; Solibati et al, 1983; Siniluoto et al, 1989; Görg et al, 1990) ließ sich in Bezug auf Ätiologie und Herkunft des Primärtumors kein spezifisches Muster erkennen. Die Metastasen stellten sich bei 19 Patienten (33%) hypoechogen, bei 15 Patienten (25%) isoechogen und bei 10 Patienten (17%) hyperechogen dar. Weitere 15 Patienten (25%)

zeigten eine komplexe Echotextur. Der die Metastasen umschließende hypoechogene Randsaum (Halo-Zeichen) als Zeichen schnellen Tumorwachstums war bei einem Drittel der Patienten (n=18) darstellbar.

Nach der in dieser Studie gemachten Erfahrung ist die endgültige Diagnose einer Milzmetastase eines soliden Tumors nur bedingt anhand B-Bild-sonographischer Muster zu diagnostizieren.

In einer Pilotuntersuchung der Jahre 2004 bis 2006 an 13 Patienten mit ätiologisch gesicherter Milzmetastase wurde weiterhin die zusätzliche diagnostische Bedeutung der kontrastunterstützten Sonographie (KUS) im Vergleich zum B-Bild-Ultraschall bestimmt.

Die Milz eignet sich hervorragend für die neue Technik des kontrastunterstützten Ultraschalls. Sie ist oberflächlich gelegen, klein, besitzt ein homogenes Milzparenchym und zeigt eine intensive Anreicherung von Schwefelhexafluorid-basiertem Kontrastmittel (Sonovue®) über einen Zeitraum von mehr als 5 Minuten. Der KUS steigert den Läsion-zu-Parenchymkontrast und ermöglicht somit die Demarkierung fokaler Läsionen, wie z. B. Milzmetastasen.

Die durchgeführte Pilotstudie zeigte kein charakteristisches KUS-Muster für Milzmetastasen solider Tumore. Zwei von 13 Patienten wiesen eine inhomogene komplexe Anreicherung von Kontrastmittel mit echofreien Arealen (Nekrose) auf. Der von Görg (2005) und Catalano (2005) in der KUS beschriebene echoreiche Randsaum als charakteristisches Zeichen für Milzmetastasen solider Tumore konnte in dieser Pilotstudie bei einem Patienten (siehe Abb. 18) nachgewiesen werden. Bei 11 Patienten stellten sich die Milzmetastasen in der arteriellen und parenchymalen Phase hypoechogen dar. Da sich jedoch die meisten fokalen Läsionen der Milz, wie z. B. Lymphom, Infarkt, Ruptur, Metastasen, in der KUS hypoechogen abbilden (Peddu et al, 2004) ist der zusätzliche Wert der kontrastunterstützten Sonographie bei der Charakterisierung von Milzmetastasen unter Berücksichtigung der geringen Fallzahl dieser Pilotstudie als gering einzuschätzen.

9. Literaturverzeichnis

Abbitt, PL: Ultrasonography of the liver. An update on new applications;
Clin Liver Dis; 2002, 6(1):17-28.

Abrahams, HL/ Spiro, R/ Goldstein, N: Metastases in carcinoma: analysis of 1000 autopsied cases;
Cancer; 1950, 3:74–85.

Adler: Zitiert nach Ewing J: Neoplastic Disease;
Philadelphia, 1928, Bd.3:857.

Agha-Mohammadi, S/ Calne, RY: Solitary splenica metastasis: case report and review of the literature;
Am J Clin Oncol; 2001, 24(3):306-310.

Akihiro, N/ Sumiya, I/ Shoji, N/ Koki, T/ Xiangming, C/ Hirohumi, I/ Kuniaki, A/ Shuichi, H/ Takashi, A: Prognostic value of intratumoral natural killer cells in gastric carcinoma;
Cancer; 2000, 88:577-583.

Albrecht, T/ Hohmann, J/ Oldenburg, A/ Skrok, J/ Wolf, KJ: Detection and characterisation of liver metastases;
Eur Radiol; 2004, 14(8):25-33.

Andrews, MW: Ultrasound of the spleen;
Radclin Medical Imaging; 2000, 24(2):183-187.

Audhya, T/ Schlesinger, DH/ Goldstein, G; Isolation and complete amino acid sequence of human thymopoietin and splenin;
Proc Natl Acad Sci; 1987, 84:3545-3549.

Avesani, EC/ Cioffi, U/ De Simone, M/ Botti, F/ Carrara, A/ Ferrero, S: Synchronous isolated splenic metastasis from colon carcinoma;
Am J Clin Oncol; 2001, 24(3):311-312.

Ba-Ssalamah, A/ Heinz-Peer, G/ Schima, W/ Schibany, N/ Schick, S/ Prokesch, RW/ Kaider, A/ Teleky, B: Detection of focal hepatic lesions: comparison of unenhanced and SHU 555. A-enhanced MR imaging versus biphasic helical CTAP;
J Magn Reson Imaging; 2000, 11: 665-672.

Berge T: Splenic metastases;
Acta Pathol Microbiol Scand A; 1974, 82:499–506.

Billroth, T: Zur normalen und Patologischen Anatomie der menschlichen Milz;
Arch. Path. Anat; 1861, 20:409-425.

Bloom, W / Fawcett DW: Textbook of pathology;
Phila., Pa., 1962.

Borner, N/ Blank, W/ Bonhof, J/ Frank, K/ Frohlich, E/ Gerken, G/ Herzog, P/ Weiss, H: Echogenic splenic lesions--incidence and differential diagnosis;
Ultraschall Med; 1990, 11(3):112-118.

Bokor, L/ Hajdu, Z: Evidence for spleen-specific uptake of a microbubble contrast agent: a quantitative study in healthy volunteers;
Radiology; 2004, 231:785-788.

Boyle, P/ Ferlay, J: Cancer incidence and mortality in Europe;
Annals of Onkology; 2005, 16:481-488.

Bruneton, JN: Ultrasonography of the spleen;
Berlin 1988. 16.

Brian, J/ Schmidt, MD/ Stephen, L/ Smith, MD:
Isolated Splenic Metastasis From Primary Lung Adenocarcinoma;
South Med J; 2004, 97(3):298-300.

Capizzi, PJ/ Allen, KB/ Amerson, JR/ Skandalakis, JE/: Isolated Splenic metastasis from Rectal Carcinoma;
Southern medical Journal; 1992, 85:10.

Catalano: Contrast-Enhanced Sonography of the Spleen;
Am. J. Roentgenol; 2005, 184: 1150-1156.

Cieszanowski, A/ Szeszkowski, W/ Golebiowski, M/ Bielecki, DK/ Grodzicki, M/ Pruszynski, B: Discrimination of benign from malignant hepatic lesions based on their T2-relaxation times calculated from moderately T2-weighted turbo SE sequence;
Eur Radiol; 2002, 12:2273–2279.

Classen, M/ Diehl, V/ Kochsiek, K: Innere Medizin;
München u. a. 2001, 4: 233-237.

Clemens, MJ/ Mc Nurlan, MA: Regulation of cell proliferation and differentiation by interferons;
Biochem J; 1985, 226:345-360.

Collowan, JF/ Gowan, LK/ Crow, H/ Schwabe, C/ Fish, WW: Isolation and partial amino acid sequence of three subunit species of porcine spleen ferritin: Evidence of multiple H subunits; Arch Biochemem Biophys; 1987, 259: 105-113.

Copenhaven, W/ Johnson, D: Bailey`s Textbook of Histology;
Baltimore; 1958[14].

Cordes, HJ: Die gastroenterologische Ultraschalluntersuchung; Eine Einführung;
Hamburg 1991, 257-259.

Costello, P/ Kane, RA/ Oster, J/ Clouse, ME: Focal splenic disease demonstrated by ultrasound and computed tomography;
J. Cancer Assoc. Radiol; 1985,35:22-29.

Dancygier, H/ Gmelin, B/ Kohlberger, E/ Otto, R: Klinische abdominale Ultraschalldiagnostik;
Jena 1989, 273-274.

Dennhardt, N / Görg, C/ Neubauer, A: Häufigkeit, Dignität und Differenzialdiagnose echoreicher Milzveränderungen: eine sonographische Verlaufsstudie;
Ultraschall in Medizin; 2000, 21:151-159.

Dial, D: Metastatic Carcinoma in the spleen, Report of a case;
Am. J. Path; 1930, 6:59-63.

Dial, D: Metastatic Carcinoma in the Spleen;
Glasgow Med. J; 1955, 36:43-49.

Dunbar, WH/ Bearhs, OH/ Morlock, CG: Solitary splenic metastasis incidental to rectal carcinoma;
Mayo Clin Proc; 1969, 44:40–50.

Edelman, AS/ Rotterdam H: Solitary splenic metastasis of an adenocarcinoma of the lung;
Am J Clin Pathol; 1990, 94: 326-328.

Ewing, JA: Treatise on tumors;
Philadelphia 1928, 3.

Fidler, IJ: The implications of angiogenesis for the biology and therapy of cancer metastases;
Cell; 1994, 79:185-188.

Fiers, W/ Brouaert, P/ Everaert, B/ Suffys, P/ Tavernier, J/ Haesebroek, B/ Van Roy, F: Tumor nekrosis factor: A potential antitumor agent?; J Interferon Res; 1987, 7:627-634.

Folkman, J: Angiogenesis in cancer,vascular, rheumatoid and other disease; Nature Med 1995; 1:27-31.

Goldberg, GM: Lymphatics of the spleen; J. Anat; 1958, 92; 310-314

Goldberg, G.M: Metastatic carcinoma of the spleen resulting from lymphogenic spread; Lab. Invest; 1957, 6; 383-388.

Görg, C/ Bert, T: Contrast enhanced sonography of focal splenic lesions with a second-generation contrast agent; Ultraschall Med; 2005, 26(6):470-477.

Görg, C/ Schwerk, WB: Milz. In: Ultraschalldiagnostik: Lehrbuch und Atlas. ECO-MED; 2000, 21:1-137

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

Görg, C/ Schwerk, WB/ Görg, K/ Havemann, K: Sonographic patterns of the affected spleen in malignant lymphoma; J Clin Ultrasound; 1990,18:569-574.

Görg, C/ Schwerk, WB/ Görg, K: Gastrointestinal lymphoma: sonographic findings in 54 patients; Am J Roentgenol; 1990,155:795-798.

Görg, C/ Schwerk, WB/ Görg, K: Splenic lesions: sonographic patterns, follow-up, differential diagnosis;
Eur J Radiol; 1991, 13:59–66.

Görg, C/ Schwerk, WB: Color Doppler imaging of focal splenic masses;
Eur J Radiol 1994; 18:214–219.

Görg, C/ Weide, R/ Schwerk, WB: Malignant splenic lymphoma: Sonographic patterns, Diagnosis and Follow up;
Clinical Radiology; 1997, 52: 535-540.

Grimm, J/ Muller-Hulsbeck, S/ Blume, J/ Biederer, J/ Heller, M: Comparison of biphasic spiral CT and MnDPDP-enhanced MRI in the detection and characterization of liver lesions;
Rofo; 2001, 173: 266–272.

Günthert, U/ Birchmeister, W/ Schlag, PM: Attemps to understand metastasis formation;
Curr. Top. Microbiol. Immunol; 1996, 213.

Günthert, U/ Stauder, R/ Mayer, B/ Terpe, HJ/ Finke, L/ Friedrichs, K: Are CD44 variant isoforms involved in human tumor progression?;
Cancer surveys; 1995, 24:19-42.

Günthert, U: Biologie der Metastasierung und Tumorangiogenese. In: Ostendorf, PH/ Seeber H (Hg.): Hämatologie Onkologie;
München 1997, 16:160-164.

Handley, WS/ Krumbhaar, EB: Spenic metastases;
Ann. Clin. Med; 1926-1927, 5:833.

Harman, JW/ Darcorso, P: Spreed of carcinoma to the spleen, Its Relation to generalized Carcinomatous spread;
Arch. Path; 1948, 45:179-186.

Havekost H; Die Milz: Syntheseort für Wachstumsfaktoren;
Oldenburg 1991, 79-82.

Hagspiel, KD/ Neidl, KF/ Eichenberger, AC/ Weder, W / Marincek B: Detection of liver metastases: comparison of superparamagnetic iron oxide-enhanced and unenhanced MR imaging at 1.5 T with dynamic CT, intraoperative US, and percutaneous US;
Radiology; 1995, 196(2): 471-478.

Hirst, AE /Bullock W: Metastatic Carcinoma of the spleen;
Am. J. Med. Sci; 1952, 223:414-417.

Hohmann, J/ Skrok, J/ Puls, R/Albrecht, T: Charakterisierung fokaler Leberläsionen mit kontrast-mittelgestütztem „lowMI real time" Ultraschall und SonoVue;
Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr; 2003, 175: 835-843.

Hübner, G/ Wildfang, I/ Schmoll, H-J: Metatsasen bei unbekanntem Primärtumor -CUP-Syndrom. In: Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K (eds.), Kompendium Internistische Onkologie. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag. 2005

Imada, H/ Nakata, H/ Horie, A: Radiological diagnosis of splenic metastasis and its prevalence at autopsy;
Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi; 1991, 51(5):498-503.

Induhara, R/ Vogt, D/ Levin, HS/ Church, J: Isolated splenic metastasis from colon cancer; South Med J; 1997, 90:633–636.

Isawaki, M/ Hiyama, Y/ Myojo, S/ Takagi, T/ Sakai, C/ Yamaguchi, K: Primary malignant lymphoma of the spleen; Rinsho Hoshasen; 1988, 33:405.

Ishida, H/ Konno, K/ Ishida, J/ Shirayama, K/ Naganuma, H/ Komatsuda, T/ Hamashima, Y/ Masamune, O: Isolated splenic metastases;
J Ultrasound Med; 1997, 16(11):743-749.

Itakura, Y/ Sato, M/ Yashita, T/ Nakagawa, S/ Tanaka, I/ You, K: A case of isolated splenic metastasis from colon cancer;
Nippon Shokaki Geka Gakkai Zasshi; 1987, 20:625.

Johansen, F: Solitary metastasis in the spleen originating from pulmonary adenocarcinoma, verified by ultrasonically guided fine needle biopsy;
Ugeskr Laeger; 1992, 154(10):644.

Junqueira/ Carneiro: Histologie.
Berlin/Heidelberg 1991, 3:364-369.

Kamel, IR/ Choti, MA/ Horton, KM/ Braga, HJ/ Birnbaum, BA/ Fishman, EK/ Thompson, RE/ Bluemke, DA: Surgically staged focal liver lesions: accuracy and reproducibility of dual-phase helical CT for detection and characterization;
Radiology; 2003, 227(3):752-757.

Keller, G/ Brockmann, W: Milz; In: Bücheler, E/Friedmann, G/Thelen, M (Hg.):Real time Sonographie des Körpers;
Stuttgard 1983, 231-242.

Kessler, A/ Mitchell, DG/ Israel, L/ Goldberg, BB: Hepatic and splenic sarcoidosis: ultrasound and MR imaging;
Abdom. Imaging; 1993, 18:159.

Kettle, EH: Carcinomtous metastasis in the spleen;
J Path Bact; 1912, 17:40-46.

Key, EA: Zur Anatomie der Milz;
Arch. Path. Anat; 1961, 21: 568-578.

Kinohara, N/ Makinodan, T: Thymic stromal cells produce inhibitors of proliferation of thymic, but not splenica T cells;
Thymus; 1987, 10:179-192.

Kinoshita, A/ Nakano, M/ Fukuda, M: Splenic metastasis from lung cancer;
Neth J Med; 1995, 47: 219-223.

Klein, B/ Stein, M/ Kuten, A:Splenomegaly and solitary spleen metastasis in solid tumors;
Cancer; 1987, 60: 100-102.

Konrad von Megenburg: Das Buch der Natur. Die erste Naturgeschichte in deutscher Sprache;
Stuttgart 1861, 30-31

Krix, M/ Kiessling, F/ Essig, M/ Herth, F/ Karcher, A/ Le-Huu, M/ Kauczor, HU/ Delorme, S: Low mechanical index contrast-enhanced ultrasound better reflects high arterial perfusion of liver metastases than arterial phase computed tomography;
Invest Radiol; 2004, 39(4):216-222.

Krumhaar, EB: The incidence and Nature of Splenic Neoplasms with a report of Fourty Recent Cases;
Ann. Clin, Med; 1926, 5:833-860.

Kuszyk, BS/ Bluemke, DA/ Urban, BA/ Choti, MA/ Hruban, RH/ Sitzmann, JV/ Fishman, EK: Portal-phase contrast-enhanced helical CT for the detection of malignant hepatic tumors: sensitivity based on comparison with intraoperative and pathologic findings;
American Journal of Roentgenology; 2001, 166, 91-95.

Kyber, E: Untersuchungen über den lymphatischen Apparat in der Milz;
Arch. Mikr. Anat; 1872, 8:568-617.

Lam, KY/ Tang, V: Metastatic Tumors to the spleen: A 25-Year Clinopathologic Study;
Arch Pathol Lab Med; 2000, 124:526-530.

Langman, J: Medizinische Embryologie. Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen;
New York 1989, 8:295-296.

Lepenies, J: Tumoren, Pathogenese der Metastasenbildung;
Allgemeine und Spezielle Pathologie; 2000, 8: 97.

Liao, T/ Liao, W/ Chang, H/ Lu, K: Desoxyribonuklease II purified from the isolated lysosomes of porcine spleen and from poreine liver homogenates. Comparison with desoxyribonuklease II purified from porcine spleen homogenates;
Biochem Biophys Acta; 1989, 1007:15-22.

Lippert, H: Anatomie;
München 1993, 4:317-322

Lozzio, BB/ Lozzio, CB/ Bamberger, EG: Cytotoxicity of a factor from normal and abnormal leukaemia cells;
Am J Hematol; 1978, 4:57-65.

Lubarsch, O : Pathologische Anatomie der Milz. In F.Henke and Lubarsch: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie;
Berlin1927, 1:373-748.

Maciewics, RA/ Etherington, DJ: A comparison of four cathepsins(B, L, N, and S) with collagenolytic activity from rabbit spleen;
Biochem J; 1988, 256: 433-440.

Mareel, M/ De Baetselier, P/ Van Roy, F: Mechanisms of invasion and metastasis;
Boca Raton 1991.

Mariprize, KS/ Berry, A: Solitary splenic metastasis from colorectal carcinoma;
Br J Surg; 1997, 84:70.

Massarweh, S/ Dhingra, H: Solitary Splenic Metastasis in Lung Cancer With Spontaneous Rupture;
Journal of Clinical Oncology; 2001, 5:1574-1575.

Marymont, JH/ Gross, S: Patterns of metastatic cancer in the spleen;
Am J Clin Pathol; 1963, 40:58-66.

Milton, GW: The occurrence of Secondary Malignant Disease in the Spleen;
Medm J. Aust; 1952, 2:736-740.

Macdonald, N/ Steeg, PS: Molecular basis of tumor metastasis;
Cancer Surveys; 1993, 16:175-199.

Miyata, S/ Kihara, H: Selective inhibition of DNA synthesis by a protein released from spleen cells;
J Cell physiol; 1982, 110:315-317.

Morgenstern, L/ Rosenberg, J/ Geller, SA: Tumors of the spleen;
World J Surg; 1985, 9:468–476.

Nash, DA/ Sampson, CC: Secondary carcinoma of the spleen: its incidence in 544 cases and a review of the literature;
J Natl Med Assoc; 1966, 58:442–446.

Okuyama, T/ Oya, M/ Ishikawa, H: Isolated splenica metastasis of sigmoid colon cancer: a case report;
Jpn J Clin Oncol; 200, 31(7):341-345.

Oliver, JH III/ Baron, RL: Helical biphasic contrast-enhanced CT of the liver: technique, indications, interpretation, and pitfalls;
Radiology; 1996, 201:1-1.

Ostendorf, PH/ Seeber H: Hämatologie Onkologie;
München; 1997, 44:479-483.

Paget, S: The distribution of secondary growths in cancer of the breast;
Lancet 1889; 1: 571–3.

Pedrazzoli, P/ Catona, A/ Pavesi, L/ Gossemberg, M/ Robustelli della Cuna, G: Splenic metastases in patients with portal hypertension;
Eur J Cancer; 1995, 31(11):1885-1886.

Peddu, P/ Shah, M/ Sidhu, PS: Splenic abnormalities: a comparative review of ultrasound, mircobubble-enhanced ultrasound and computed tomography;
Clinical Radiology; 2004, 59:777-792.

Place, RJ: Isolated colon cancer metastasis to the spleen;
Am Surg; 2001, 67(5):454-457.

Pschyrembel, W: Pschyrembel Klinisches Wörterbuch 2002;
Berlin 2002, 259:1069-1070

Quaia, E/ Calliada, F/ Bertolotto, M/ Rossi, S/ Garioni, L/ Rosa, L/ Pozzi-Mucelli, R: Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence;
Radiology; 2004, 232(2):420-423.

Ranscht, B: Cadherins and catenins: interactions and functions in embryonic development; Cell Biol; 1994, 6:740-746.

Ruiz, P/ Günthert, U: CD44 isoforms during differentiation and development; Bio essays; 1996, 17:17-24.

Sappington, SW: Carcinoma of the spleen: its microscopic frequency: a possible etiologic factor;
J.A.M.A; 1922, 78:953.

Schaeffer, A/ Vasile, N: Computed tomography of sarcoidosis(case report); J Comput Assist Tomogr; 1986, 10:679.

Schön, CA/ Görg, C/ Ramaswamy, A/ Barth, PJ: Splenic metastases in a large unselected autopsy series;
Pathol Res Pract; 2006, 10:202(5): 351-356.

Seneterre, E/ Taourel, P/ Bouvier, G: Detection of hepatic metastaes: Ferumoxides-enhanced MR imaging versus unenhanced MR imaging and CT during aterial portography; Radiology; 1996, 6:785-792.

Shaw Dunn, RI: Cancer Metastases in the Spleen;
Glasgow Med. J; 1955, 36:43-49.

Siniluoto, T/ Paivansalo, M/ Lahde, S: Ultrasonography of splenic metastases; Acta Radiol; 1989, 30:463–466.

Slavin, JD Jr/, Matthews, J/ Spencer, RP: Splenectomy for splenic metastasis from carcinoma of the colon;
Clin Nucl Med; 1986, 11:491–492.

Snook, T: Deep Lymphatics of the Spleen;
Anat. Rec; 1994, 1946-1947.

Soyer, P/ Bluemke, DA/ Hurban, RH/ Sitzmann, JV/ Fishman, EK: Primary malignant neoplasms of the liver: detection with helical CT;
Radiology; 1994, 193:71-74.

Soyer, P/ Bluemke, DA/ Fishman, EK: CT during arterial portography for the preoperative evaluation of hepatic tumors: how, when, and why?;
AJR Am J Roentgenol; 1994, 163:1325-1331.

Springer, TA: Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm;
Cell; 1994, 76:301-314.

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: 63–72.

Takada, T/ Takami, H: Solitary splenic metastasis of a carcinoid tumor of the lung eight years postoperatively;
J Surg Oncol; 1998, 67(1):47-48.

Tiszlavicz, L: Splenic metastases, a review;
Orvosi Hetilap. 1996; 137: 295–298.

Van de Wouw, AJ/ Janssen- Heijnen; ML/ Coebergh; JW/ Hillen, HF: Epidemiology of unknown primary tumors; incidence and population-based survival of 1285 patients in Southeast Netherlands, 1984-1992. Eur.J.Cancer 2002; 38 (3): 409-413

Verger, P/ Weinfeld, C/ Henni, Z/ Henni, T/ Blais, J/ Garnier, PP: Hemoperitonitis revealing an isolated splenic metastasis secondarily attributed to a caecal adenocarcinoma; Rev Med Interne; 2000, 21(5):463-465.

Warren, S/ Davis, AH: Studies on Tumor metastasis: The studies of carcinoma to the spleen;
AM J Cancer 1934; 21:517-533.

Waldenvik, W/ Kutti, J: The spleen and the pooling of the blood cells;
European Journal of Haematology 1988, 41:1-5.

Waller, RM/ Fajman, WA: An unusual cause of an isolated, focal splenic defect demonstrated by liver-spleen scintigraphy;
Clin Nucl Med; 1982, 7:5–6.

Weathers, B/ Modesto, L/ Gordon, D: Isolated splenic metastasis from colorectal carcinoma;
Dis Colon Rectum; 1999, 42:1345–1348.

Wermke, W/ Gassmann, B: Tumor diagnostics of the liver with echoenhancers: colour atlas;
Berlin 1998, 1:53-59.

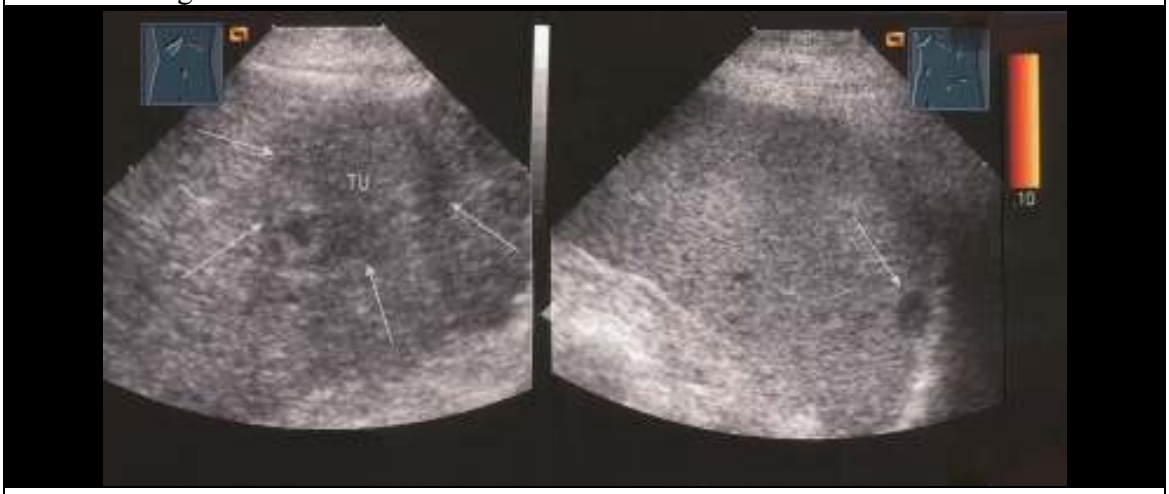
Williams, L/ Kumar, A / Aggarwal, S: Calcified splenic metastasis from gastric carcinoma; Abdominal Imaging; 1995, 20: 312-314.

10. Anhang

10.1. Fallbeispiele Untersuchungsreihe von 1988-2002

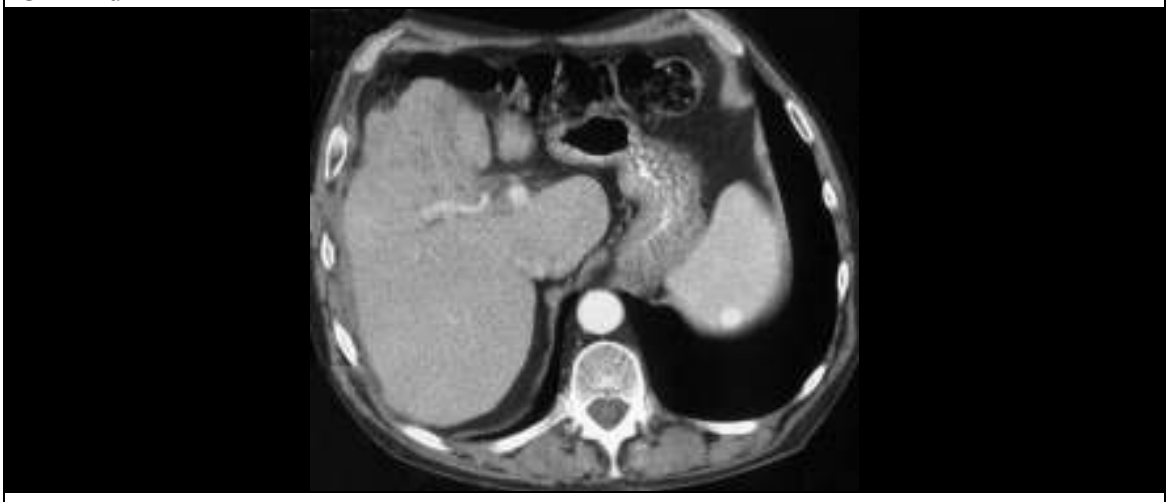
Abbildung 1

B-Bild-Sonogramm



a **b**

CT-Bild



c

Abbildung 1 58-jähriger Patient mit CUP-Syndrom (Idf. Nr. 2) und Metastasen eines Adenokarzinoms in Leber und Milz.

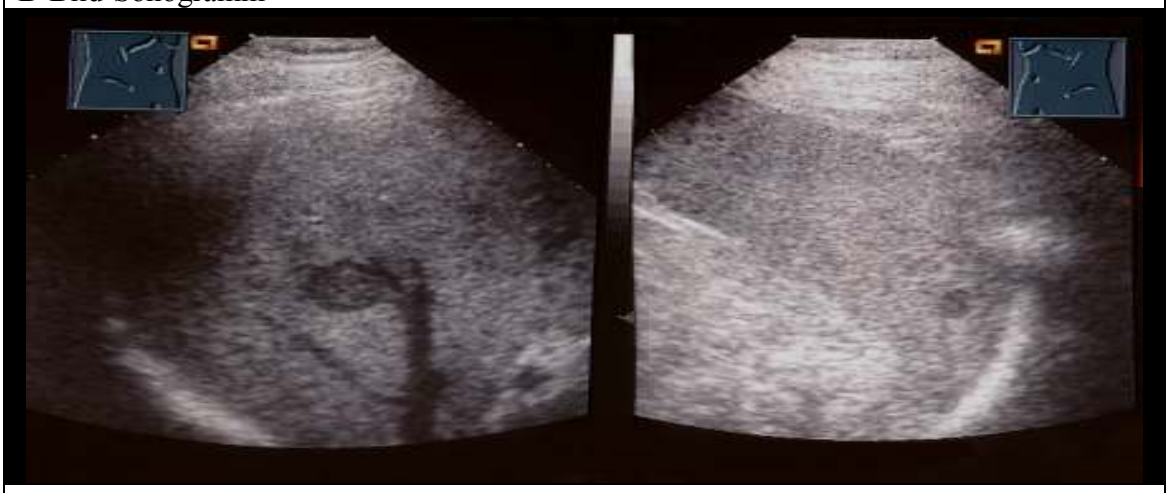
a In der B-Bild-Sonographie, eine fokale, von der Echotextur diffuse Läsion mit angedeutetem haloniertem Randsaum in der Leber; es zeigten sich fokale, echofreie Anteile als Zeichen einer Nekrose.

b In der B-Bild-Sonographie zeigte sich eine solitäre fokale echoarme Läsion in der Milz.

c Ein zum Tumorstaging durchgeführtes CT 17 Tage nach der ultrasonographisch gestellten Diagnose Milzmetastase zeigte ein hyperdenses, rundes, etwa 1 cm im Durchmesser messendes Areal in der Nähe der Milzkapsel.

Abbildung 2

B-Bild-Sonogramm



a **b**

Abbildung 2 58,6-jähriger Patient (Idf. Nr. 3) mit einem Bronchialkarzinom (undifferenziertes pleomorphes Karzinom) und Metastasen in Leber, Lymphknoten und Milz. Der Primärtumor und die Metastasen wurden zeitgleich entdeckt. Der Patient verstarb 5 Monate nach der Diagnose.

a In der B-Bild-Sonographie eine hypoechogene, fokal runde Lebermetastase mit hypoechogenem Randsaum (Halo-Zeichen).

b Die B-Bild-Sonographie zeigte ein homogenes Milzparenchym mit multiplen fokalen hypoechogenen Läsionen.

Abbildung 3

B-Bild-Sonogramm

a

Abbildung 3 42,2-jährige Patientin (Idf. Nr. 7) mit einem Ovarialkarzinom (Adenokarzinom) und weiteren Metastasen in Lunge, Leber, abdominalen Lymphknoten und Milz. Die Milzmetastasierung wurde in der sonographischen Verlaufskontrolle sieben Monate nach der Diagnose des Primärtumors festgestellt. Die Patientin verstarb 2,1 Jahre nach der Diagnose der Milzfiliarisierung.

a In der B-Bild-Sonographie zeigte sich am kaudal-medialen Milzpol eine echoreiche, fokale, solitäre Herdbildung von 12 mm Durchmesser mit zentralen, echoarmen Anteilen.

Abbildung 4

B-Bild-Sonogramm

a **b**

CT-Bild

c

Abbildung 4 70,6 Jahre alter Patient (Idf. Nr. 5) mit CUP-Syndrom (Histologie Leberpunktat =undifferenziertes Karzinom) und Metastasen in Lunge, Leber, Lymphnoten, Nebenniere und Milz).

a In der B-Bild-Sonographie stellten sich multiple, fokale, hypoechogene Herde in inhomogenem Leberparenchym dar.

b In der B-Bild-Sonographie der Milz zeigten sich ähnlich wie in der Leber multiple, fokale, hypoechogene Herde.

c Das zum Tumorstaging angefertigte CT zeigte keinen Anhalt für einen Primärtumor. In der Leber und der Milz ließen sich multiple, fokale, hypodense Areale nachweisen.

Abbildung 5

B-Bild-Sonogramm

a

Abbildung 5 64,2-jährige Patientin (Idf. Nr. 13) mit Bronchialkarzinom (Adenokarzinom) und multiplen Metastasen in Leber und Milz. Die Patientin verstarb 4,2 Monate nach Diagnose der Milzfiliarisierung.

a Die B-Bild-Sonographie zeigte multiple, fokale Herde, mit einem maximalen Durchmesser von 3,7 cm und einer komplexem Echotextur mit hyperechogen Anteilen. Das Sonogramm zeigt eine zentrale, fokale Metastase mit einer Ausdehnung von 2,8 *1,9 cm.

Abbildung 6

B-Bild-Sonogramm	CT-Bild
a	**b**

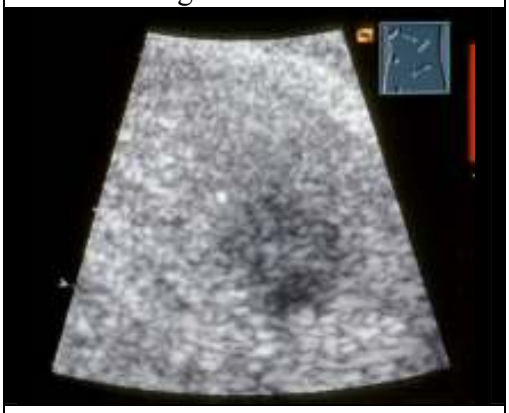
Abbildung 6 71-jähriger Patient (Idf. Nr. 21) mit malignem Melanom sowie Metastasen in Lunge, supraklavikulären und mediastinalen Lymphknoten und Milz.

a Die B-Bild-Sonographie zeigte eine solitäre, isoechogene, fokal gut vom homogenen Milzparenchym abgrenzbare Läsion mit haloniertem Randsaum.

b Das CT-Bild zeigte im Bereich des vorderen Milzpols ein isoechogenes Areal mit hypodensem Randbereich in der Größe von etwa 2 cm.

Abbildung 7

B-Bild-Sonogramm



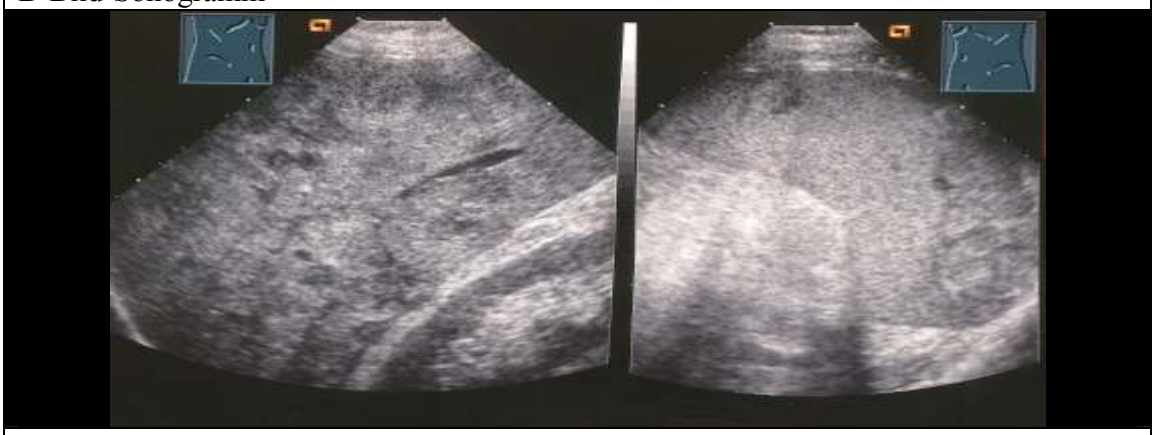
a

Abbildung 7 64,1-jährige Patientin (Idf. Nr. 18) mit Mammakarzinom und Metastasen in Lunge, Leber, Niere und Milz. Die Milzmetastasierung trat 2,9 Jahre nach dem Primärtumor auf, die Patientin verstarb 3,9 Monate nach Diagnose der Milzmetastase.

a Die B-Bild-Sonographie zeigte eine solitäre, fokal runde, hypoechogene Läsion in homogenem Milzparenchym.

Abbildung 8

B-Bild-Sonogramm



a **b**

Abbildung 8 49,8-jähriger Patient (Idf. Nr. 54) mit malignem Melanom. Die Milzfiliae wurden 19 Monate nach dem Primärtumors diagnostiziert. Zu diesem Zeitpunkt hatte der Patient eine ausgedehnte Peritonealkarzinose, Lymphknoten und Leberfiliae. Er verstarb 19 Tage nach Diagnose der Milzfiliae.

a In der B-Bild-Sonographie zeigte sich das Bild einer Metastasenleber. Im inhomogenen Leberparenchym stellten sich multiple, hypoechogene und isoechgene Areale, zum Teil mit haloniertem Rand dar. Bei verschiedenen Läsionen war keine klare Abgrenzung zum Leberparenchym darstellbar.

b Das Sonogramm der Milz zeigt multiple, fokale Läsionen. Die Läsionen hatten hyperechogene, hypoechogene und isoechogene Anteile und wurden daher als komplex gewertet. Des weiteren waren die Läsionen von einem echoarmen Randsaum umgeben, der als Halo-Zeichen gewertet wurde.

Abbildung 9

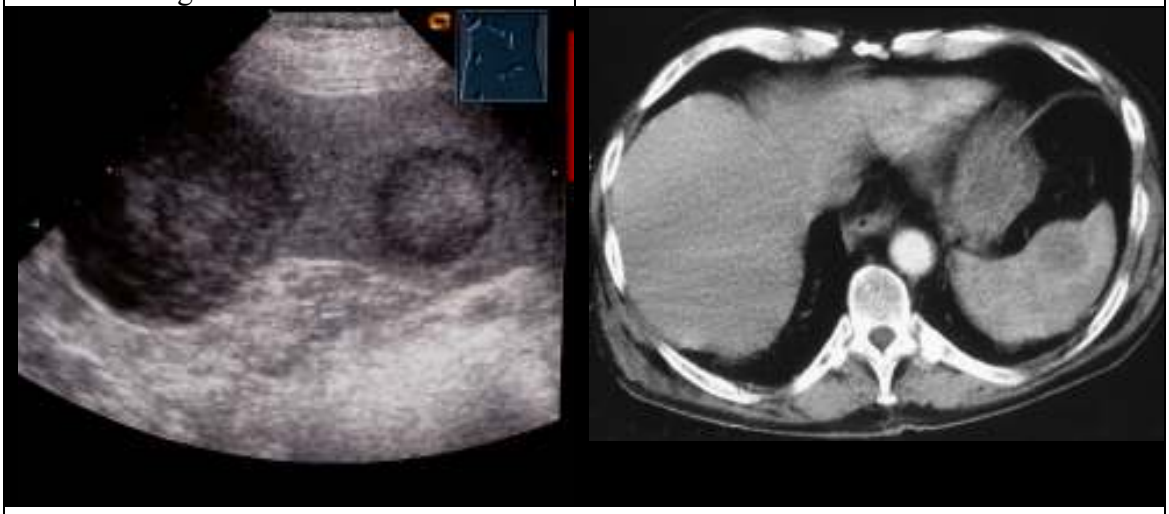
B-Bild-Sonogramm	CT-Bild
	
a	**b**

Abbildung 9 70,4-jähriger Patient (Idf. Nr. 32) mit Bronchialkarzinom (niedrig differenziertes, basaloides Plattenepithelkarzinom). Im weiteren Tumorstaging mittels CT konnten die sonographisch darstellbaren Metastasen verifiziert werden.

a Das B-Bild-Sonogramm zeigt multiple Metastasen mit einem maximalen Durchmesser bis 5 cm. Sie stellen sich fokal rund mit einer hyperechogenen Echotextur und haloniertem Randsaum dar.

b Das CT-Bild zeigte multiple, hypodense Areale in der Milz. Das Tumorstaging zeigte keine weiteren Metastasen des Bronchialkarzinoms in anderen Organsystemen.

Abbildung 10

B-Bild-Sonogramm
a

Abbildung 10 71,7-jähriger Patient (Idf. Nr. 40) mit Bronchialkarzinom (Adenokarzinom) und Metastasen in Leber, abdominalen Lymphknoten und Milz.

a In der B-Bild-Sonographie stellten sich multiple, fokal runde, gut vom homogenen Milzparenchym abgrenzbare hypoechogene Läsionen dar.

Abbildung 11

B-Bild-Sonogramm

a

Abbildung 11 62,1-jährige Patientin (Idf. Nr. 56) mit Bronchialkarzinom und Metastasen in Nebenniere und Milz.

a Es zeigte sich im unteren Milzpol eine solitäre, fokal runde Metastase mit komplexer Echogenität.

Abbildung 12

B-Bild-Sonogramm

a

Abbildung 12 70,8-jähriger Patient (Idf. Nr. 58) mit Bronchialkarzinom und Metastasen in der Leber und Milz. Die Milzmetastase trat 6 Jahre nach dem Primärtumor auf.

a In der B-Bild-Sonographie solitäre Metastase mit komplexer Echogenität und zentraler Liquifizierung als Zeichen einer Nekrose.

10.2. Fallbeispiele Untersuchungsreihe von 2004-2006

Abbildung 13

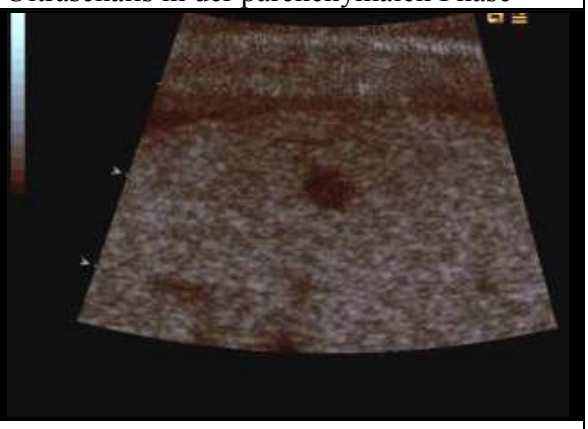
B-Bild-Sonogramm	Sonogramm des kontrastunterstützten Ultraschalls in der parenchymalen Phase
	
a	**b**

Abbildung 13 64,5-jähriger Patient (Idf. Nr.85) mit einem Plattenepithelkarzinom des Hypopharynx und Metastasen in Lunge, Leber und Milz.

a In der B-Bild-Sonographie zeigte sich eine solitäre isoechogene Läsion mit Halo-Zeichen.

b Die kontrastunterstützte Sonographie (KUS) zeigte bezüglich der fokalen Läsion in der parenchymalen Phase (3 min) eine kontrastfreie/-arme Läsion.

Abbildung 14

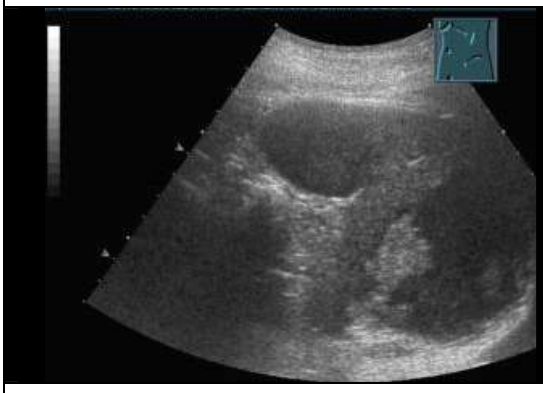
B-Bild-Sonogramm	Sonogramm des kontrastunterstützten Ultraschalls in der parenchymalen Phase
	
a	**b**

Abbildung 14 65,4-jähriger Patient (Idf. Nr. 92) mit Bronchialkarzinom (Adenokarzinom) und Metastasen in Leber, Milz, Nebenniere, Hirn und ossär.

a In der B-Bild-Sonographie stellten sich multiple, bis zu 6 cm große, zentral liquidifizierte Herdbildungen dar.

b Die kontrastunterstützte Sonographie zeigte bezüglich der fokalen Läsion in der parenchymalen Phase (3 min 30 sec) kontrastmittelfreie und kontrastmittelarme Läsionen.

Abbildung 15

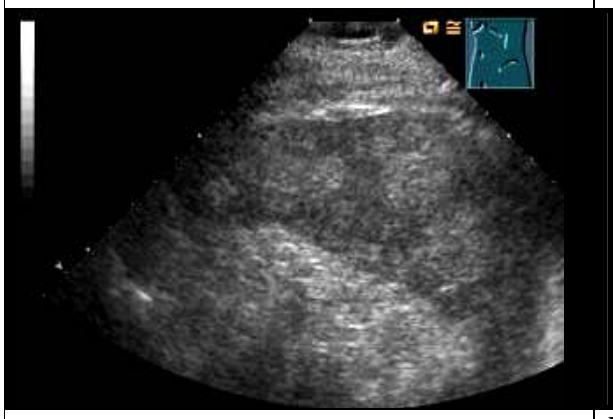
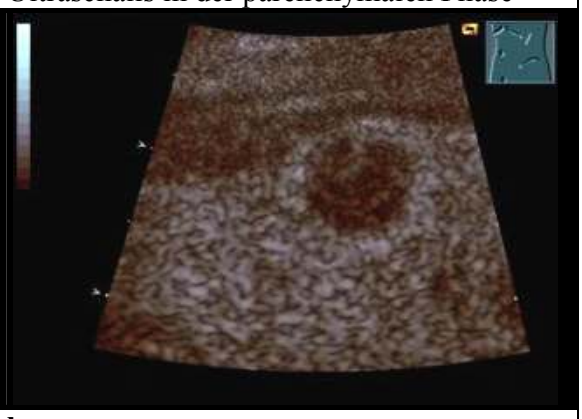
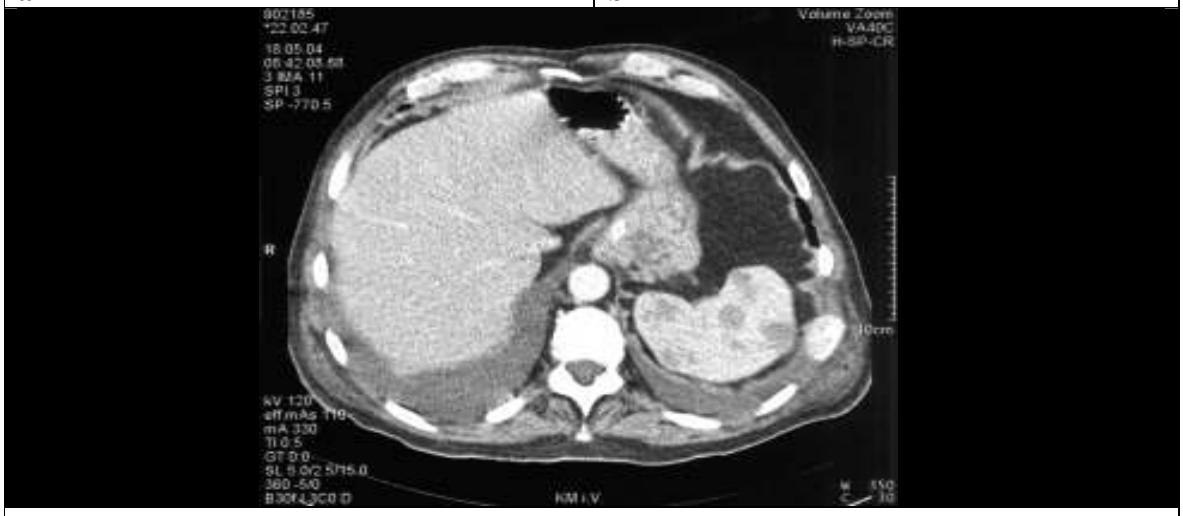
B-Bild-Sonogramm	Sonogramm des kontrastunterstützten Ultraschalls in der parenchymalen Phase
	
a	**b**
	
c	

Abbildung 15 57,1-jähriger Patient (Idf. Nr. 93) mit Bronchialkarzinom (Adenokarzinom) und Metastasen in Milz, Nebennieren und ossär.

a In der B-Bild-Sonographie zeigte sich multiple hyperechogene, fokale, bis zu 3 cm große Läsionen im Milzparenchym.

b Der kontrastunterstützte Ultraschall zeigte bezüglich der Läsionen in der parenchymalen Phase (3 min) kontrastmittelfreie/-arme Areale.

c Das CT zeigte nativ isodense Läsionen der Milz, die in der arteriellen Phase relativ weniger Kontrastmittel anreicherten.

Abbildung 16

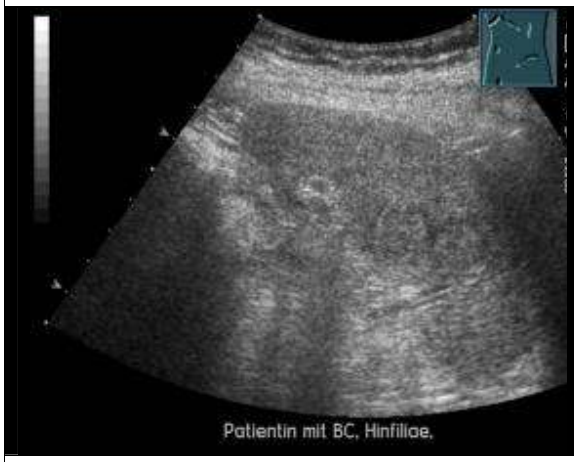
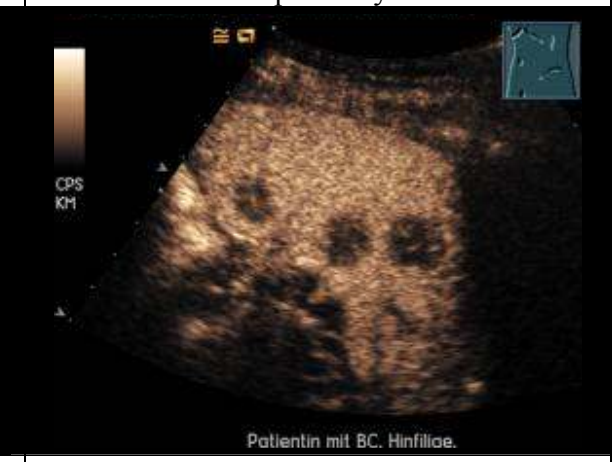
B-Bild-Sonogramm	Sonogramm des kontrastunterstützten Ultraschalls in der parenchymalen Phase
	
a	**b**

Abbildung 16 71-jährige Patientin (Idf. Nr. 100) mit Bronchialkarzinom (SCLC) und Metastasen in Nebenniere, Knochen, Gallenblasenwand, Hirn und Milz.

a In der B-Bild-Sonographie zeigten sich multiple, fokale, isoechogene Läsionen mit echoarmen Randsaum.

b Die kontrastunterstützte Sonographie zeigte hypoechogene Läsionen die im Vergleich zum umliegenden Milzparenchym weniger Kontrastmittel anreicherten.

Abbildung 17

B-Bild-Sonogramm	Sonogramm des kontrastunterstützten Ultraschalls in der parenchymalen Phase
a	**b**

Abbildung 17 65,7-jähriger Patient (Idf. Nr. 91) mit Adenokarzinoms des Ösophagus mit Metastasen in Leber, Lunge, Hirn und Milz.

a Die B-Bild-Sonographie zeigte eine isoechogene Metastase am oberen Milzpol mit echogenem Randsaum.

b Die kontrastunterstützte Sonographie zeigte bezüglich dieser Läsion in der parenchymalen Phase (3 min) eine verminderte Kontrastmittelanreicherung.

Abbildung 18

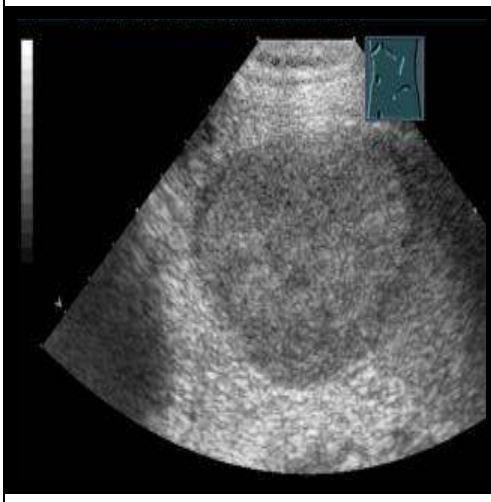
B-Bild-Sonogramm	Sonogramm des kontrastunterstützten Ultraschalls in der parenchymalen Phase
	
a	**b**

Abbildung 18 59-jähriger Patient (Idf. Nr. 96) mit medulärem Schilddrüsenkarzinom und Metastasen in mediastialen Lymphknoten, Leber, Milz und ausgeprägter Peritonealkarzinose.

a In der B-Bild-Sonographie zeigte sich eine solitäre, echoarme Milzmetastase von 7 cm Durchmesser. Die Metastase zeigte einen hypoechogenen Randsaum (Halo-Zeichen).

b Die kontrastunterstützte Sonographie zeigte eine sich komplex darstellende hypoechogene Metastase mit echofreien Arealen wie bei Nekrose. Die Metastase zeigte ein hyperechogenes Ring-Enhancement vitalen Tumorgewebes.

10.3. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie
Abb.	Abbildung
abd.	abdominale
bzw.	beziehungsweise
Ca	Karzinom
CES	contrast enhanced ultrasound
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
CUP	carcinoma of unknown primary
d. h.	das heißt
DNA	desoxyribonucleic acid
Dr.	Doktor
et al.	und andere
etc.	und so weiter
Fa.	Firma
geb.	geboren
Idf.	Identifikation
IgM	Immunglobulin M
IgG	Immunglobulin G
kleinzell.	kleinzellig
KUS	kontrastunterstützte Sonographie
M	männlich
mal	maligne
metastas.	Metastasierend
MHz	Megahertz
min	Minute
MRT	Magnetresonanz-tomographie
n	Anzahl
NET	Neuroendokriner Tumor
Nr.	Nummer
NSCLC	non small cellular lung cancer
o.	oder
PT	Primärtumor
RES	retikulo-endotheliales System
RP	rote Pulpa
s.	siehe
SCLC	small cellular lung cancer
sec	Sekunde
s. u.	siehe unten
u.	und
u. a.	unter anderem
V.	Vena
Vs.	versus
vgl.	vergleiche
W	weiblich
WP	weiße Pulpa
z. B.	zum Beispiel
µm	Mikrometer

10.4. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. C. Görg für die Überlassung des Themas und die sehr gute und intensive Betreuung, seine stete Bereitschaft, mir während der Arbeit mit Rat und Tat zur Seite zu stehen und die sehr zügigen Korrekturen während der Abfassung bedanken.

Ebenfalls besonders bedanken möchte ich mich bei den Schwestern Brigitte, Susanne und Heidi und dem Pfleger Richard für ihre Geduld und die freundliche Unterstützung.

Mein Dank gilt weiterhin den Mitarbeitern des Fotolabors und den Damen und Herren des Archivs des Klinikums der Phillips Universität Marburg für die Anfertigung hervorragender Scans von Ultraschall- und CT-Bildern und die wertvolle Hilfe bei der Beschaffung von Akten.

Ganz herzlich möchte ich mich noch bei Wiebke Schwantje und Judith Tralles für das Korrekturlesen bedanken.

Bedanken möchte ich mich schließlich noch bei meinen Eltern für ihre Unterstützung während meines Studiums.

10.5. Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Köln und Bonn waren die Damen und Herren:

Berkessel, Mertler, Voigt.

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren:

Arnold, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Berger, Czubayko, Daut, Görg C, Görg K, Grimm, Gotzen, Hofmann, Haberhausen, Junge, Kern, Klenk, Klose, Koolmann, Krause, Kretschmer, Lennartz, Lippert, Lorch, Maisch, Moll, Moosdorf, Müller, Neubauer, Remschmidt, Renz, Rothmund, Schnabel, Schäfer, Schmidt, Seybert, Siegel, Steiniger, Voigt, Wagner, Weihe, Werner, Westermann.

Meine akademischen Lehrer in Rostock waren die Herren:

Ulfig, Richter, Wree.

Meine Akademischen Lehrer in Granada waren die Herren:

Guerrero, Morales, Morales-Valentin, Thorbeck.

10.7. Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die im Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

„ B-Bild-Sonographie und kontrastunterstützte Sonographie in der Beurteilung von Milzmetastasen solider Tumore: Zwei Untersuchungsreihen der Jahre 1988 – 2002 und 2004 – 2006“

im interdisziplinären Zentrum für Ultraschall in der Medizin unter der Leitung von Herrn Professor Dr. med. Görg ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.
Ich habe bisher an keinem anderen in- und ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Marburg, den _____ _____

Alexander Hoffmann