

Aus dem
Institut für Community Medicine
Abteilung Study of Health in Pomerania – Klinisch epidemiologische Forschung
Direktor: Prof. Dr. med. Henry Völzke
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

**MRT-basierte Milzvolumetrie zur Bestimmung des
physiologischen Volumens und der Korrelation ausgewählter
Parameter der SHIP-START-2-Querschnittsstudie**

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Zahnmedizin
(Dr. med. dent.)

der

Universitätsmedizin

der

Universität Greifswald

2022

vorgelegt von:
Laura Freiin von Heder
geb. am: 02.03.1997
in: Bad Belzig

Dekan: Herr Prof. Dr. med. Karlhans Endlich
1.Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Henry Völzke
2.Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Fabian Bamberg
Ort, Raum: Greifswald, Seminarraum der Klinik für Innere Medizin C
Haus J; Raum J.0.37
Tag der Disputation: 07.September 2023

Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
AIDS	acquired immunodeficiency syndrome
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
AML	akute myeloische Leukämie
BMI	Body-Mass-Index
bzw	beziehungsweise
CFRD	cystic fibrosis related diabetes
CMV	Cytomegalievirus
CRP	C-reaktives Protein
CSO	compressed ISO-image format
CT	Computertomografie
DWI	diffusion weighted imaging
EBV	Epstein-Barr-Virus
Entf	Entfernung
EPI	Echo-Planar-Imaging
GB	Gigabyte
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
HbF	Hämoglobin F
HbS	Hämoglobin Sichelzelle
HFE	"high ferritin"
HIV	human immunodeficiency virus
HMS	hyperreaktive malarische Splenomegalie
hs-CRP	hochsensitives C-reaktives Protein
MCH	mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt
MCV	mittleres korpuskuläres Volumen
MeVisLab	medical image processing and visualization
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomografie
MTV	mittleres Thrombozytenvolumen
n =	Summe
NIfTI	neuroimaging informatics technology initiative
nii	NIfTI-Format
NPC	Niemann-Pick
OA	Oberarzt
Prof	Professor
PSF	Punktstreuungsfunktion
SHIP	Study of Health in Pomerania
SLE	systemischer Lupus erythematodes
SMPD1	Sphingomyelin Phosphodiesterase 1
SNR	Signal-to-Noise-Ratio = Signal-Rausch-Verhältnis
Tab	Tabelle
Tpt	Terapartikel
WHO	World Health Organization

1 EINLEITUNG.....	1
1.1 Die Milz	1
1.2 Einflussfaktoren des Milzvolumens.....	1
1.2.1 Splenomegalie	1
1.2.2 Hyposplenie	8
1.3 Magnetresonanztomografie.....	8
1.3.1 Physikalische Grundlagen.....	8
1.3.2 Messabweichungen der Magnetresonanztomografie.....	9
2 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG	13
3 MATERIAL UND METHODEN.....	14
3.1 Studienpopulation	14
3.2 Bildgebende Daten	14
3.3 Technische Vorbereitungen	15
3.3.1 Geräte	15
3.3.2 Software.....	16
3.4 Durchführung der Volumetrie	16
3.4.1 Manuelle Segmentierung	17
3.4.2 Pilotstudie	19
3.4.3 Erhebung der volumetrischen Daten	26
3.4.4 Visualisierung des segmentierten Volumens.....	27
3.5 Erhobene Daten.....	29
3.6 Datenarchivierung und -verarbeitung.....	29
3.7 Datenaufbereitung.....	30
3.7.1 Definition der Studienpopulation	30
3.7.2 Definition der Referenzpopulation und Ausschlusskriterien.....	31
3.8 Statistische Methoden	32
3.8.1 Referenzwertberechnung	32
3.8.2 Berechnung der potenziellen Einflussfaktoren und Adjustierungsmodelle.....	32

4 ERGEBNISSE	33
4.1 Charakterisierung der Studienpopulation	33
4.2 Vergleich manueller Volumetrieergebnisse originaler Datensätze mit der formbasierten Interpolation höher aufgelöster Datensätze.....	34
4.3 Anzahl der segmentierten Milzen.....	34
4.4 Volumetrie der Nebenmilz.....	34
4.5 Referenzwerte des Milzvolumens	34
4.6 Assoziationen potenzieller Einflussfaktoren mit dem Milzvolumen.....	37
4.6.1 Erstes Adjustierungsmodell.....	39
4.6.2 Zweites Adjustierungsmodell	41
5 DISKUSSION	44
5.1 Effektstärken der potenziellen Einflussfaktoren.....	44
5.2 Reliabilität der volumetrischen Daten	45
5.3 Vergleich MRT-basierter Volumetrieverfahren der Milz	47
5.4 Vergleich des MRT-basierten Mittelwertes zu Volumetrieverfahren alternativer Bildgebungen	48
5.4.1 CT-basierte Milzvolumetrie.....	48
5.4.2 Sonografiebasierte Milzvolumetrie.....	50
5.5 Interpretation der Assoziationsanalysen.....	51
5.6 Berechnungsformeln des Milzvolumens	58
5.7 Stärken und Schwächen der Studie.....	58
5.8 Schlussfolgerung und Ausblick für die klinische Verwendbarkeit	59
6 VERZEICHNISSE	61
6.1 Abbildungsverzeichnis.....	61
6.2 Tabellenverzeichnis.....	62
6.3 Literaturverzeichnis	63

1 Einleitung

1.1 Die Milz

Die Milz erstreckt sich topografisch von der neunten bis zur elften Rippe und liegt intraperitoneal im linken oberen Quadranten des Abdomens, der Regio hypochondriaca sinistra. Sie ist lediglich bei einer Splenomegalie auf Höhe der linken Axillarlinie palpabel. Physiologisch steht die Facies diaphragmatica im direkten Bezug zum Zwerchfell, wobei die Facies viszeralis an Niere, Magen und Kolon grenzt [1]. Nach der „4711“-Regel beträgt die Dicke 3-4 cm, die Breite 7-9 cm und die Länge von 10-12 cm [2]. Dabei liegt der Referenzbereich des adulten Milzgewichts bei 150-200 g [3].

Ihre Funktion besteht als größtes sekundäres lymphatisches Organ, mit einem Anteil von 25 % des Gesamtvolumens lymphatischen Gewebes, in der Immunabwehr. Die Milz produziert B- sowie T-Lymphozyten, bildet Antikörper, opsoniert Bakterien und Peptide des Immunsystems wie Properdin und produziert Tuftsin. Des Weiteren beteiligt sie sich an der Hämatopoese, der Phagozytose von überalterten starrwandigen und deformierten Blutzellen, der Entfernung von Bakterien im Blut und dient als Speicher von Erythro-, Lympho- und Thrombozyten [4,5].

1.2 Einflussfaktoren des Milzvolumens

1.2.1 Splenomegalie

Die Splenomegalie ist als pathologische Vergrößerung der Milz nach Volumen oder Gewicht außerhalb physiologischer Werte definiert. Dabei kann die frühe Diagnostik mithilfe bildgebender Verfahren, wie der Magnetresonanztomografie (MRT), durchgeführt werden, sodass eine geringere Milzvergrößerung schon vor diagnostischer Palpation befundet werden kann. Bereits 1986 wurde radiologisch belegt, dass 16 % der palpablen Milzen eine physiologische Milzgröße aufwiesen [6]. Bei auftretenden Komplikationen der Splenomegalie kann sich eine Hypersplenie entwickeln, bei der der Magen verdrängt und der linke Leberlappen von der Milz erreicht wird („kissing-phenomenon“) [7]. Grundsätzlich weist die Zunahme des Milzvolumens, durch vielfältige Ätiologie, einen unspezifischen Befund auf. Im Wesentlichen sind extralienale Erkrankungen vorhanden, die auf unterschiedliche Weise zu einer Splenomegalie führen.

Bei einer Milzvergrößerung kommt es zur verlängerten Passage der Blutzellen in der Milz, wodurch sich diese Zellen vermehrt abbauen und eine Anämie sowie eine Thrombo- und Granulozytopenie (Panzytopenie) entstehen kann. Dies hat zur Folge, dass eine erhöhte Blutungsneigung und Infektanfälligkeit bestehen [8,9].

Zirkulationsstörungen

Eine der häufigsten Ursachen ist die portale Hypertonie, bei der sich die Milz durch Blutdruckanstieg der Venae portae hepatis vergrößert. Unterdessen erhöht sich der Strömungswiderstand in der Leber, sodass Blut und Lymphe nicht regelrecht abfließen können und sich ein Rückstau des Blutes über die Vena portae hepatis zur Vena splenica bildet. Es kommt zur Erweiterung der Milzvenen und der folgenden Entwicklung einer Splenomegalie, bei der die durchschnittliche Blutversorgung pro 100g Milzgewebe abnimmt. Die absolute Blutversorgung steigt durch die Milzvergrößerung an [10]. Ursächlich hierfür sind häufig auftretende prähepatische Pfortaderthrombosen sowie intrahepatische Speichererkrankungen, Leberzirrhosen, Leberventhrombosen und Steatosis hepatis [11], bei denen je nach Stadium Hepatomegalien mithilfe der MRT befundet werden können.

Eine seltene Erkrankung stellt das Budd-Chiari-Syndrom dar. Es definiert sich durch thrombotische Okklusionen der Venae hepaticae, die durch myeloproliferative Neoplasien, wie der Polycythaemia vera, entstehen können. Hierbei kommt es zur Abflussostruktion großer Lebervenen, wodurch aus Ischämien Nekrosen des Leberparenchyms resultieren und eine zunehmende Fibrosierung der Leber mit portaler Hypertension entstehen kann [12,13].

Milzvenenthrombosen können infolge eines gestörten Blutflusses zum venösen Rückstau und zur Vergrößerung der Milz führen. Diese traten zu 44 % mit einer totalen und zu 50 % mit einer massiven Splenomegalie auf [14]. Diese Art der Thrombose kann mehrere Ursachen haben, wobei eine chronische Pankreatitis bei 20 % der Patienten vorhanden war. Bei entzündlichen Prozessen kann es dadurch zu Fibrosierungen und tumorbedingten mechanischen Kompressionen kommen [15].

Ein weiterer Faktor stellt die Rechtsherzinsuffizienz dar, bei der eine ventrikuläre Funktionsstörung des Herzens vorliegt, sodass das benötigte Herzzeitvolumen nicht im Rahmen des physiologischen Ventrikeldrucks bereitgestellt werden kann. Durch verminderte Pumpleistung kommt es zum Rückstau des Blutes in venösen Gefäßen. Hier weist die Milz bei einer dekompensierten Herzinsuffizienz höhere mittlere Volumenzunahmen im Vergleich zur Leber auf. Es besteht keine Assoziation der Milzgrößenzunahme zur Dauer der Blutstauung, wodurch nicht eindeutig geklärt ist, ob Rechtsherzinsuffizienzen einen direkten Einfluss auf volumetrische Veränderungen der Milz haben. Es wird angenommen, dass Veränderungen der Leber basierend der Herzinsuffizienz Auswirkungen auf die Entstehung einer Splenomegalie haben [16].

Hämatologische Erkrankungen

Auch Störungen der Erythrozytenfunktion können das Milzvolumen verändern. Die hereditäre Sphärozytose ist die häufigste angeborene hämolytische Anämie in Nordeuropa. Sie wird autosomal-dominant vererbt und stellt eine korpuskuläre hämolytische Anämie dar, die die Elastizität der Erythrozyten durch Genmutationen einschränkt. Ursächlich hierfür sind Defekte der Membranproteine Ankyrin, Band 3, Protein 4.2, α - und β -Spectrin. Die unelastischen Erythrozyten werden vermehrt in der Milz phagozytiert, wodurch eine sekundäre Splenomegalie generiert wird [17-19].

Weitere ätiologische Parameter sind genetisch bedingte Thalassämien, bei denen durch Mutationen der Globin-kodierenden Gene Funktionsstörungen der Hämoglobinbildung auftreten. Dies hat zur Folge, dass das Bild einer hypochromen mikrozytären Anämie entsteht [9]. Dabei wird die Erythropoese gesteigert, sodass es zur Entwicklung einer extramedullären Hämatopoese und Hepatosplenomegalie kommt, die ebenfalls durch die verminderte Erythrozytenelastizität und der damit verbundenen erhöhten Phagozytoserate der Milz potenziert wird [20]. Die Splenomegalie ist bei der β -Thalassämie häufig vorhanden und hängt von der Schwere des chronisch hypoxischen Reizes ab [21].

Die extramedulläre Blutbildung tritt neben der Thalassämie in Zusammenhang myeloproliferativer Erkrankungen wie der Polycythaemia vera auf. In diesem Fall findet die Blutbildung außerhalb des Knochenmarks statt, bei der die Leber, Milz und Lymphknoten die Aufgabe der Hämatopoese übernehmen [22] und sich die Milz sowie Leber pathologisch vergrößern. Zudem sind myeloproliferative neoplastische Pathologien durch klonale Proliferationen von Granulozyten oder Megakaryozyten charakterisiert [23]. Im Zusammenhang dazu steht die Polycythaemia vera, die durch Mutation des JAK2-Gens bedingt ist und eine autonome Produktion von Erythro-, Leuko- sowie Thrombozyten aufweist. Zur Gruppe der myeloproliferativen Neoplasien gehört auch die primäre Myelofibrose, bei der es durch Mutationen der hämatopoetischen Stammzellen zur progredienten Knochenmarkfibrose und zur Entwicklung einer Panzytopenie kommt. Ursächlich für die Fibrosierung ist auch in diesem Fall die extramedulläre Blutbildung, die mit einer Hepatosplenomegalie einhergeht [24]. Eine mit Myelofibrose assoziierte Splenomegalie trat in einer kalifornischen Studie bei 23 von 29 Probanden (78 %) auf [25].

Die hämolytische Sichelzellanämie stellt ebenfalls einen ätiologischen Aspekt der Splenomegalie dar. Es handelt sich um eine autosomal-rezessive Erbkrankheit, die zur Gruppe der Hämoglobinopathien gehört und durch genetische Punktmutationen (Gluc6Val) des β -Globins irreguläres Sichelzellhämoglobin (HbS) bildet. Dies führt bei Desoxygenierung zur

Bildung von HbS-Polymeren, die die Erythrozytenelastizität verändern und deren Halbwertszeit verkürzen, sodass eine chronische Hämolyse und Gefäßobstruktionen entstehen [26].

Neoplastische Erkrankungen

Seltene Raumforderungen treten bei primär benignen und malignen Tumoren der Milz auf. Dabei handelt es sich um Zufallsbefunde, bei denen Hämangiome am häufigsten vertreten sind [27]. In Anlehnung dessen umfassen benigne Raumforderungen Hamartome, Hämangioperizytome, Hämangioendotheliome, Littoralzellangiome, Lymphangiome, Milzfibrome und -lipome [28]. Sie stellen neoplastische Proliferationen dar. Milzzysten beruhen hingegen auf Epithel ausgekleidete Hohlräume, die als primäre bzw. angeborene Zysten bezeichnet werden. Die Abgrenzung zu Pseudozysten der Milz stellt histologisch das dort fehlende Epithel dar [29]. Die Entwicklung von Milzzysten führt zur Organvergrößerung. Auch Echinokokkosen sind den zystischen Splenomegalien zugeordnet. Sie traten in einer Studie von 179 erkrankten Patienten an dritthäufigster Stelle (5 %) auf und manifestierten sich in der Lunge (46 %) und Leber (31 %) am häufigsten [30]. Bei malignen Neoplasien unterscheiden sie sich in fibröse maligne Histiocytozytome, Teratome, Zystadenokarzinome, Kaposi-Sarkome, Littoralzellangio-, Leiomyo-, Fibro-, Hämangio- und Lymphosarkome [28].

Auch die akute myeloische Leukämie (AML) zählt zu den malignen Neoplasien, die durch Proliferationen unreifer Progenitorzellen des blutbildenden Systems definiert ist und ins Knochenmark sowie Blut übergeht. Dabei findet eine Infiltration in extramedulläre Organe (Milz, Leber, Lymphknoten) statt, wodurch eine Hepato- bzw. Splenomegalie hervorgerufen wird. Die physiologischen Funktionen der jeweiligen Organe und die Hämatopoese werden ebenfalls beeinträchtigt, woraus sich eine Panzytopenie entwickelt [31].

Neoplastischer Ätiologie sind auch Lymphome [5]. Sie stellen sich als maligne Neoplasien lymphatischer Zellen wie den Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen dar. Maligne Lymphome sind durch Lymphadenopathien und Infiltrationen der Milz charakterisiert. In einer kalifornischen Studie traten Vergrößerungen der Milz bei 37 % der Lymphom-Patienten auf [25].

Sekundäre Neoplasien der Milz sind Metastasen, die zur Splenomegalie führen können. Sie sind das Ergebnis hämatogener Streuung von Primärtumoren, wie dem malignen Melanom (6 %), Mamma- (21 %), Lungen- (18 %), Ovarial- (8 %), Magen- (7 %) und Prostatakarzinom (6 %) [32]. Bei der hämatologischen Streuung kann es zur Entwicklung von Milzabszessen kommen, die auf infektiöser und traumatischer Ätiologie beruhen können [29].

Speichererkrankungen

Bei Speichererkrankungen kann es zu Ablagerungen bzw. Ansammlungen von Substanzen in der Milz kommen, was eine Vergrößerung des Milzvolumens zur Folge hat.

Morbus Gaucher ist die häufigste lysosomale Erkrankung, die auf einem genetischen Defekt der β -Glukocerebrosidase beruht und autosomal-rezessiv vererbt wird. Es liegt ein Enzymmangel der Glukocerebrosidase vor, der zur Hepatosplenomegalie und Panzytopenie führt. Ursächlich hierfür ist, dass das Substrat des Enzyms nicht in Glukose und Ceramid gespalten werden kann. Folglich akkumulieren Glukocerebroside und reichern sich in Makrophagen (Gaucher-Zellen) an, sodass Zytokine und Cathepsine freigesetzt werden [33,34].

Eine weitere lysosomale Speichererkrankung stellt der Morbus Hurler dar. Er gehört zur Gruppe der Mukopolysaccharidose Typ I, die durch eine Defizienz der lysosomalen Glukosidasen (α -L-Iduronidase) bedingt ist und zu Akkumulationen von Proteoglykanen (Dermatan- und Heparansulfat) sowie Funktionsstörungen und Splenomegalien führt [35].

Morbus Niemann Pick ist den Lipidosen zuzuordnen und wird autosomal-rezessiv vererbt. Hier erfolgt eine Unterteilung in Typ A und B, die auf Defekte der sauren Sphingomyelinase beruhen und durch Mutationen des SMPD1-Gens hervorgerufen werden. Die progressive Akkumulation von Shingomyelin in der Leber und Milz führt zu einer prominenten Hepatosplenomegalie. Typ C und D sind durch Mutationen des NPC1- (95 %) oder NPC2-Gens bedingt. Dies betrifft insbesondere die Beeinträchtigung des Cholesterintransportes, die Anreicherungen von Cholesterin in extraneuralen Geweben zur Folge hat [36].

Die Amyloidose nimmt durch Fehlfaltung von Proteinen Einfluss auf das Milzvolumen. Durch diesen Vorgang werden die Proteine unlöslich, sodass der Abbau durch Makrophagen verhindert wird und sich die deformierten Proteine extrazellulär als polymere Proteinfibrillen ablagern [37]. Histopathologisch imponiert die Milz als Schinken- oder Sagomilz, wobei eine Organvergrößerung in nur 11 % der Fälle beobachtet wurde [38].

Die Glykogenose beschreibt eine vererbte Funktionsstörung des Glykogenstoffwechsels, bei der es zum unvollständigen Abbau des Glykogens kommt. Ursächlich für diesen Prozess sind Defizienzen von Enzymen der Glykolyse, Glukoneogenese und Glykogensynthese [39]. Zudem können autosomal-rezessiv vererbte Hämochromatosen aufgrund des HFE-Gendefekts erhöhte Eisenkonzentrationen im Blut mit einer folglich Splenomegalie induzieren. Dadurch akkumuliert das Eisen in Organen, da es vermehrt durch Enterozyten resorbiert wird [40].

Infektiöse Erkrankungen

Die infektiöse Mononucleose wird durch das Epstein-Barr-Virus (humanes Herpesvirus 4) hervorgerufen und tritt vorwiegend bei Kindern bzw. Jugendlichen auf. Die Replikation des EBV findet in den β -Lymphozyten und Epithelzellen des Oro- und Nasopharynx statt. Dabei können auch die Leber und Milz betroffen sein [41], sodass sich die Milz im Rahmen der Immunabwehr vergrößert. Die Erkrankung wird durch infektiösen Speichel übertragen und als „Kissing-Disease“ bezeichnet.

Eine Splenomegalie kann auch durch das HI-Virus (**H**uman **I**mmunodeficiency **V**irus) bedingt sein. Das RNA-Virus befällt die CD4+-T-Zellen, wodurch das Immunsystem supprimiert wird. Die Immundefizienz, die im Spätstadium als AIDS (**A**cquired **I**mmunodeficiency **S**yndrome) definiert wird, ist durch neoplastische Veränderungen, wie dem Non-Hodgkin-Lymphom oder Kaposi-Sarkom charakterisiert. In einer kalifornischen Studie zum Thema Splenomegalie wiesen 61 % der AIDS-Patienten eine totale und 31 % eine massive Splenomegalie auf. Sie zeigt außerdem, dass aus der Immundefizienz eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Infektionen resultierte [14].

Die Tuberkulose wird durch das Mycobacterium tuberculosis hervorgerufen [42] und imponiert histopathologisch als granulomatöse Entzündung mit zentralen Nekrosen. Bei der disseminierten Tuberkulose wurde eine Studie mit 339 ektomierten Milzen durchgeführt, wovon 77 Milzen aufgrund unklarer Ätiologie histopathologisch untersucht wurden. Von den 77 Milzen lagen bei 10 % keine HIV-Infektion, aber eine Splenomegalie basierend auf einer Milztuberkulose vor. Dabei können sich durch tuberkuläre Granulome perisinusidale Entzündungen und Fibrosen entwickeln, die zu progressiven Obstruktionen der venösen Blutgefäße und folglich Splenomegalie führen kann [43]. Differentialdiagnostisch zur Tuberkulose induziert die Sarkoidose in 8 % der Fälle eine Milzvergrößerung [44].

Zu tropischen Splenomegalien sowie HIV-assoziierten Erkrankungen zählen im Wesentlichen Leishmaniosen und Malaria-Infektionen. Die Leishmaniose wird durch Vektoren wie der Phlebotomin-Sandmücke übertragen. Neben Knochenmark, Haut und Schleimhaut sind auch die Leber und Milz betroffen. Durch die globale Erwärmung tritt die Phlebotomin-Sandmücke auf natürliche Weise vermehrt in Deutschland auf [45]. Des Weiteren zeigt sich eine Assoziation bei gleichzeitiger HIV-Infektion, die schwere Krankheitsverläufe zur Folge hat. Neben Cryptosporidien- und Toxoplasma-gondii-Infektionen ist die Leishmaniose die dritthäufigste Parasitose bei HIV-Infektionen. Die WHO sagte voraus, dass 2-9 % aller AIDS-Patienten aus Südeuropa an viszeraler Leishmaniose erkranken würden [46].

Die durch *Toxoplasma gondii* hervorgerufene Toxoplasmose beschreibt eine Infektion, die durch Oozysten infizierter Katzen übertragen wird und in Schwangerschaften zu Komplikationen führen kann [47]. Bei immunsupprimierten Patienten kann es zu schweren Krankheitsverläufen kommen [46], sodass sich die Milz im Rahmen einer Immunreaktion vergrößert. Differentialdiagnostisch gegenüber der Toxoplasmose steht das Cytomegalievirus (CMV), das dem β -humanen Herpesvirus 5 (HH5) zugehörig ist und in seltenen Fällen zur Splenomegalie führen kann [48].

Auch tropische Infektionserkrankungen haben einen Einfluss auf die Milzgröße. Dabei kann durch Plasmodien der Anopheles-Mücke eine Malaria-Infektion induziert werden. Sowohl die *Malaria tropica*, *Malaria quartana* als auch *Malaria tertiana* können Hepatosplenomegalien hervorrufen. Die hyperreaktive malarische Splenomegalie (HMS) stellt die Hauptursache massiver Splenomegalien in Endemiegebieten dar. Sie trat in einer ghanaischen Studie bei 41 % der Patienten auf, wovon Frauen dreimal häufiger als Männer betroffen waren [49]. Immunologisch ist die HMS durch eine Überproduktion von Immunglobulinen, insbesondere Immunglobulin M, charakterisiert. Diese aggregieren zu Immunkomplexen und verursachen durch den verzögerten Abbau aus dem retikuloendotheliale System eine Vergrößerung der Milz [50].

Septische Erkrankungen stellen eine systemische Reaktion auf schwere Infektionen dar, die zu einer Milzvergrößerung führen können. Eine Sepsis wird über Makrophagen vermittelt, die proinflammatorische Zytokine aktiviert, sodass eine Dysregulation der Immunantwort entsteht [51]. Bei 51 % der Patienten mit einer Brucellose, die den septischen Erkrankungen zuzuordnen ist, trat eine Splenomegalie auf [52].

Eine Splenomegalie kann auch mit einer infektiösen Endokarditis assoziiert sein, die durch erhöhte immunologische Aktivität Hyperplasien in der Milz induziert [5]. Sie ist die häufigste nicht mit AIDS-assoziierte Erkrankung [14].

Ein weiterer ätiologischer Parameter ist die Syphilis, die durch eine Infektion mit *Treponema pallidum* hervorgerufen wird. Sie führte in 27 % der Fälle zu massiven Splenomegalien und trat in der kalifornischen Studie bei 26 von 2056 Splenomegaliepatienten auf. Darunter befanden sich 5 Patienten, bei denen sich eine syphilitische Hepatitis bestätigte [25].

Immunopathien

Splenomegalien können auf chronisch-entzündliche rheumatoide Erkrankungen beruhen, bei der die Gelenke durch entzündliche Infiltrate der Synovialis befallen werden. Sonderformen der rheumatoiden Arthritis stellen das Felty- und das adulte Still-Syndrom dar, die mit einer Vergrößerung der Milz einhergehen [5].

Eine weitere zu den Autoimmunitäten gehörige Erkrankung ist der systemische Lupus erythematodes (SLE). Hepato- und Splenomegalien sind die häufigsten klinischen Manifestationen des SLE [53].

1.2.2 Hyposplenie

Der Begriff Hyposplenie umfasst den partiellen Funktionsverlust der Milz, der mit einer Verminderung des Organvolumens einhergehen kann. Ätiologisch Hinsicht kann eine Unterfunktion der Milz konstitutionell, erworben oder durch eine physiologisch senile Atrophie bedingt sein [54].

Eine verkleinerte Milz wurde bei 83 % der Patienten einer funktionellen Hyposplenie nachgewiesen [55]. Dennoch muss diagnostisch eine Hyposplenie nicht zwingend mit einer Verkleinerung des Milzvolumens einhergehen. Ein sicherer Nachweis erfolgt über Howell-Jolly-Körper im peripheren Blutausschlag, Erythrozyten mit basophiler Tüpfelung oder mit einer Milzszintigrafie mittels Technetium-99m [56].

1.3 Magnetresonanztomografie

1.3.1 Physikalische Grundlagen

Bei der MRT handelt es sich um eine bildgebende Untersuchung, die den menschlichen Körper mittels Schnittbildverfahren in axialer, coronarer und sagittaler Ebene darstellt. Durch die Eigenschaft des hohen Weichteilkontrasts ist sie für die Quantifizierung des Milzvolumens optimal geeignet.

Das Funktionsprinzip der MRT beruht auf der Wirkung eines starken statischen Magnetfeldes bzw. eines Magnetfeldgradienten auf die im menschlichen Körper vorhandenen Wasserstoffatome. Dabei verfügen Atomkerne ungerader Protonen- bzw. Neutronenzahl einen Eigendrehimpuls, den sogenannten Spin, in dessen Umgebung rotierender Kerne ein Magnetfeld erzeugt wird. Bei einer MRT-Untersuchung kommt es zur Resonanz dieser Protonen, die sich entlang des Magnetfeldes (z-Ebene) parallel (Spin-up) oder antiparallel (Spin-down) ausrichten. Als Hauptvektor liegt die Spin-up-Ausrichtung, aufgrund energetisch günstiger Parameter (Raumtemperatur), vor [57]. Neben dem Eigendrehimpuls rotieren sie als Präzessionsbewegung um die Achse (xy-Ebene) des angelegten Magnetfeldes. Die von der Feldstärke abhängige Frequenz der Präzessionsbewegung wird als Larmor-Frequenz beschrieben. Mithilfe eines Hochfrequenzimpulses, die der Larmor-Frequenz entspricht, werden die parallel und antiparallel formierten Protonen angeregt, sodass sich der Längsvektor in z-Ebene aufhebt. Dies führt zur Bildung des Quervektors (xy-Ebene), der durch synchronisierte Präzessionsbewegungen (Phasenkohärenz) um die Längsachse entsteht [58].

Nach einem Impuls relaxieren die Protonen und ordnen sich entlang ihres äußeren Magnetfeldes an, sodass der Längsvektor zu- und der Quervektor abnehmen. Liegen innerhalb eines Zeitraums 63 % der Protonen aufgrund der Regression eines niedrigen Energieniveaus in longitudinaler Relaxation (z-Ebene) vor, wird sie als T1-Zeit definiert. Die transversale Relaxation stellt hingegen den Rückgang der Transversalmagnetisierung durch Dephasierung der Spins dar. Während des Vorgangs kommt es zum Energieaustausch der Spins, sodass die T2-Zeit angibt wann die transversale Magnetisierung auf 37 % ihres Ursprungswerts zurückgegangen ist. Dabei wird der Bildkontrast durch die Echo- und Repetitionszeit (siehe Tab. 2) und die Protonendichte des Gewebes bestimmt [58,59]. Dabei unterscheiden sie sich in ihrer Darstellung. Die T1-Sequenz visualisiert wasserreiche Strukturen hypointens (hell) und fettreiche hyperintens (dunkel). In der T2-Sequenz werden fett- und wasserreiche Gewebe bzw. Räume hyperintens dargestellt.

In unserer Studie ist die Sequenz der Diffusionsgewichtung (DWI-Sequenz) von Bedeutung. Es handelt sich um eine T2-ähnliche Sequenz, die die Diffusion der Wasserstoffprotonen misst. Diese Bildgebung geht auf die Studie von Stejskal und Tanner zurück, die den Diffusionskoeffizienten mittels T2-gewichteter MRT-Aufnahmen in vivo erfassten [60]. Diffusionsarme Strukturen erscheinen hinsichtlich dieser MRT-Sequenz hyperintens, wobei diffusionsreiches Gewebe hypointens dargestellt wird. Ein weiterer wichtiger Parameter dieser Sequenz ist die Stärke der Diffusion; der b-Wert. Dieser wird in s/mm^2 angegeben und ist proportional zur Gradientenausprägung sowie deren Anwendungsdauer und dem Zeitintervall zwischen den Gradientenpaaren [61]. Geringe b-Werte von 50 s/mm^2 , wie sie zur volumetrischen Segmentierung vorlagen, sind durch die „Black-Blood“-Bildgebung charakterisiert. Dabei wird das Signal schnell fließender Blutströmungen unterdrückt und primär die Gefäßwände in der DWI-Sequenz abgebildet [62].

1.3.2 Messabweichungen der Magnetresonanztomografie

In diesem Kapitel wird auf die maßgeblichen Artefakte unserer Studie eingegangen.

1.3.2.1 Messfehler durch Bewegungsartefakte

Bewegungsartefakte der Milzloge können durch Bewegungen des Körpers, Atmung oder Darmperistaltik des untersuchenden Probanden entstehen. Dabei kommt es zu Phasenfehlern, da sich durch bewegende Spins Differenzen zwischen dem Anregungspuls und der Datenerfassung entwickeln. Dieser Effekt äußert sich durch Bildunschärfen in MRT-Aufnahmen („Blurring“) und kann durch stabile Lagerung des Untersuchten, Atemtriggerung, Verkürzung der Akquisitionszeit, synchronisierte Datenerfassung zur Atemfrequenz, pharmakologische Sedierung und Verabreichung von Medikamenten relaxierender Wirkung verringert werden. Die

entstandenen Phasenfehler können nachfolgend durch Mittelung der Überabtastung redundanter Informationen minimiert werden. Eine Verkürzung der Messzeit kann durch die Keyhole-Technik, „compressed sensing“ oder „parallel imaging“ erfolgen [63]. Dabei kommt es durch kürzere Akquisitionszeiten zu geringeren Ortsauflösungen und stark ausgeprägten Bilddistorsionen aufgrund der hohen Empfindlichkeit gegenüber Suszeptibilitätsartefakten, welcher als Limitationsfaktor der Bildgebung außerhalb des Gehirns gilt [64]. Je nach Aufnahmetechnik (T1-, T2- oder Diffusionsgewichtung) der MRT differenziert sich die Anfälligkeit gegenüber Bewegungsartefakten, die unmittelbar mit der Länge der Akquisitionszeit (Echozeit) zunimmt.

Die Diffusionsgewichtung wird durch eine kurze transversale Relaxationszeit (T2) und erhöhte Suszeptibilität von einem geringen Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) beeinflusst. Folglich können MRT-Aufnahmen durch parallele Bildgebung, wie der SENSE-MRT („sensitivity-encoded“) [65], GRAPPA-MRT („generalized autocalibrating partially parallel acquisition“) [66] und SMASH-MRT („simultaneous acquisition of spatial harmonics“) [67], die räumliche Auflösung optimieren und Blurring-Artefakte in der Phasenkodierungsrichtung minimieren. Bewegungsartefakte können außerdem durch (Multi-Shot-)Echo-Planar-Imaging (EPI) Verfahren entgegengewirkt werden. Dabei werden innerhalb eines Echozugs aus einem einzelnen Bild mehrere Teilbilder erstellt [68]. Dies ermöglicht neben der Reduzierung von Bewegungsartefakten eine höhere Auflösung der MRT-Aufnahme sowie eine Optimierung der SNR und Verringerung von Suszeptibilitätsartefakten im Vergleich zum Single-Shot-EPI [69]. Unter Berücksichtigung einer verlängerten Akquisitionszeit kann die Auflösung einer MRT-Aufnahme auf 192 x 192 oder 256 x 256 optimiert werden [70].

In unserer Studie bestand die Möglichkeit mittels Propeller-Technik (periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction) (Siemens: BLADE) Bewegungsartefakte zu reduzieren. Dabei liegt eine Kombination von kartesischer und radialer Abtastung vor. Dieses Verfahren sammelt Daten in konzentrisch rechteckigen Streifen, die sich um das Zentrum des k-Raums radial anordnen. Der zentrale Raum des Drehpunktes wird mehrmals abgelesen (Oversampling), sodass Bewegungsartefakte durch den Mittelungseffekt korrigiert werden können, indem sie die korrigierten Datensätze der Rotation und Translation neu berechnet [71].

1.3.2.2 Messfehler durch Partialvolumenartefakte

Der Partialvolumeneffekt beschreibt Artefakte, die innerhalb eines Voxels durch intermediäre Signale zwischen hypo- und hyperintensiven Grenzflächen entstehen („Tissue-fraction-effect“). Dabei werden die Signalintensitäten der Teilvolumina innerhalb eines Voxels gemittelt [58],

sodass die tatsächliche Verteilung der Signale verändert werden. Dabei kann es zu fehlerhaften Zuordnungen innerhalb der Übergangszonen und somit zur Qualitätseinschränkung durch ein geringes Auflösungsvermögen der MRT-Aufnahme kommen. Dies trifft insbesondere für Strukturen zu, die schräg zur Schicht verlaufen.

Die Unschärfen im Randbereich von Gewebestrukturen sind vom sogenannten „Spillover-Effekt“ („überlaufen lassen“) betroffen. Es kommt zu Überlappungen angrenzender Strukturen in MRT-Aufnahmen, die wiederum von der In-Plane-Auflösung abhängig sind. Dabei können Gewebestrukturen benachbarter Umgebung in die zu untersuchende Region einstrahlen („spill in“); zugleich kann das Untersuchungsgewebe auf umliegende Strukturen Einfluss nehmen („spill out“) [72]. Der Auswirkungsgrad steigt dabei mit zunehmender Voxelgröße und ist von der Punktstreuelfunktion (PSF) abhängig. Sie beschreibt, wie genau ein punktförmiges Objekt durch die MRT abgebildet wird. Je kleiner das darzustellende Organ und je größer die Voxelgröße ist, umso größer ist der Messfehler, der durch Über- bzw. Unterschätzungen entsteht. Durch Verbreiterung der PSF kommt es zur Signalverbreiterung („Spillover-Effekt“) und somit zur Verminderung der Signalintensität bzw. Genauigkeit quantitativer Messungen [72].

Der Partialvolumeneffekt wird außerdem von der Schichtdicke beeinflusst. Je kleiner die Schichtdicke in z-Richtung ist, desto genauer wird die Morphologie des jeweiligen Organs dargestellt [58]. Dennoch benötigt man für eine ausreichende SNR eine räumliche Auflösung von $(\Delta x)^3 = (2 \text{ mm})^3$ bis $(10 \text{ mm})^3$ [73], da mit erhöhter Schichtdicke das Rauschen unterdrückt und die In-Plane-Auflösung optimiert werden. Dies hat auf größere zu analysierende Organe weniger Auswirkungen als auf kleinere, da das Verhältnis der Voxelgröße zur Darstellung kleinerer Organe größer ist, sodass es fälschlicherweise zum „Spilling-Effekt“ kommt. Mithilfe des Voxelrasters kommt es zur Annäherung der tatsächlichen Organmorphologie, sodass sich der Partialvolumeneffekt in Abhängigkeit der Schichtdicke differenziert darstellen kann und ein potenzieller Datenverlust und fehlerhafte Messergebnisse entständen.

Zur volumetrischen Segmentierung sollte das Verhältnis der Schichtdicke zur In-Plane-Auflösung aufgrund der Partialvolumenverringerng nicht mehr als 3:1 (1 x 1 x 3 mm) betragen. Für die volumetrische Rekonstruktion aus MRT-Datensätzen wurde eine isotrope Voxelgröße gewählt; mit dem Ziel eine lückenlose Darstellung des Organs zu erfassen [74].

In Zusammenhang mit den beschriebenen Effekten führen Partialvolumeneffekte zu einer Überschätzung des tatsächlichen Volumens und damit zu falsch positiven Ergebnissen. Durch nachträgliche formbasierte Interpolation, auf Grundlage isotroper Voxelgrößen, können Gewebegrenzen zu einer kontinuierlichen Struktur angeordnet und die beschriebenen Effekte

minimiert werden. Daraus resultiert, dass mithilfe isotropischer Voxelgrößen ein genaueres volumetrisches Messergebnis erzielt werden kann [75].

1.3.2.3 Messfehler durch Kontrastvariation

Die Variation des Kontrasts findet mithilfe von computergestützten Nachbearbeitungen akquirierter MRT-Aufnahmen (Postprocessing) statt. Dabei lassen sich kontrastarme Strukturen mit einer geringeren und kontrastreiche mit einer höheren Fensterweite darstellen [76]. Dies ist insbesondere für die diagnostische Genauigkeit, Erkennbarkeit pathologischer oder kleinster anatomischer Strukturen von Bedeutung.

Trotz des Vorteils der Gewebedifferenzierung, bei ähnlichen Signalintensitäten, bleibt der Nachteil von Informationsverlusten des zu analysierenden Organs, da durch kontrastreiche Visualisierung Strukturen, die außerhalb der Fensterbreite liegen, nicht dargestellt werden. Somit kann ein möglicher Informationsverlust durch Kontrastvariation als Fehlerquelle gewertet werden, wobei die präzise Abgrenzung benachbarter Strukturen einen positiven Einfluss auf das Ergebnis manueller Segmentierungen hat. Genaue Ergebnisse und Diskussionen des Informationsverlustes bei Kontrastvariationen liegen in der bisherigen Literatur nicht vor. Dennoch ist klar, dass in der medizinischen Bildgebung die Wahl des optimalen Kontrasts von der Segmentierungsgenauigkeit des zu analysierenden Organs abhängig ist [75].

Die manuelle Segmentierung der Milz stellt eine genaue Vorgehensweise der Volumetrie dar. Dieses Verfahren ermöglicht es, das zu analysierende Organ von der umliegenden Umgebung virtuell zu trennen. Dies spielt neben der manuellen Segmentierung auch bei automatisierten medizinischen Bildsegmentierungstechniken eine Rolle, da sich der Intensitätskontrast des zu segmentierenden Organs vom umliegenden Gewebe abzeichnen muss, um die äußere Kontur des zu analysierenden Organs zu determinieren [77]. Dabei schneiden in bisherigen Studien kontrastreiche MRTs mit semi-überwachten Segmentierungen bei der Quantifizierung besser ab als vollautomatische Segmentierungen [78].

2 Fragestellung und Zielsetzung

Unsere Studie hat das Ziel, einen Referenzbereich des Milzvolumens zu etablieren. Auf Grundlage der populationsbasierten *Study of Health in Pomerania (SHIP)* wurden von 1106 Probanden volumetrische Daten der Milz mittels MRT-basierter manueller Segmentierungen generiert. Neben der Erfassung des Milzvolumens und deren Berechnung der alters- und geschlechtsspezifischen Referenzbereiche wurden mögliche Assoziationen der Milzgröße zu Bestandteilen des Blutbildes, Parametern der Anthropometrie sowie des Alkohol- und Tabakkonsums untersucht.

Unsere Studie geht folgenden Fragen nach:

- I Wo liegt der Referenzbereich für das Milzvolumen? Kann die „4711“-Regel auch weiterhin gelten?
- II Gibt es bzgl. des Milzvolumens alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede?
- III Sind Parameter des Blutbildes, anthropometrische Marker sowie Alkohol- und Tabakkonsum mit dem Milzvolumen assoziiert?

3 Material und Methoden

3.1 Studienpopulation

In der Study of Health in Pomerania (SHIP) wurden volumetrische Daten der Milz in der Studienpopulation der SHIP-START-2-Querschnittsstudie erfasst. Bei SHIP-START handelt es sich um eine populationsbasierte Kohortenstudie, bei der Probanden aus den Landkreisen Vorpommern-Greifswald und Vorpommern-Rügen untersucht wurden.

Die Basisdatenerhebung SHIP-START-0 fand von 1997 bis 2001 statt, bei der 4308 Probanden im Alter von 20 bis 79 Jahren teilnahmen (Response 68,8 %) [79,80]. Nach fünf Jahren wurde bei 3300 Probanden zwischen 2002 und 2006 ein Untersuchungs-Follow-up (SHIP-START-1, Response 83,6 %) durchgeführt. Bei SHIP-START-2 handelte es sich um die zweite Follow-up-Untersuchung, an der sich 2333 Studienteilnehmer beteiligten (Response 65,7 %). Die Datenerhebungen wurden von 2008 bis 2012 durchgeführt [81].

3.2 Bildgebende Daten

In SHIP-START-2 wurden erstmals bevölkerungsbasierte Ganzkörper-MRT-Untersuchungen nach standardisierten Verfahren durchgeführt. Als Grundlage begann 2008 eine Pilotstudie mit 200 Freiwilligen, die belegte, dass Ganzkörper-MRT-Untersuchungen in SHIP-START-2 realisierbar und die standardisierten MRT-Analysen reproduzierbar sind [82]. Im Anschluss wurden MRT-Daten der SHIP-START-2-Studienpopulation von 2008 bis 2012 erfasst [80]. Alle Untersuchungen wurden mit dem Magnetom® Avanto 1,5-Tesla-Ganzkörperscanner (Siemens Healthineers® AG, Erlangen, Deutschland) am Institut für diagnostische Radiologie und Neuroradiologie der Universitätsmedizin Greifswald realisiert (Direktor: Prof. Dr. med. Norbert Hosten). Die abdominellen MRT-Aufnahmen wurden von Radiologen umfassend befundet und auf pathologische Auffälligkeiten untersucht. Die Befunderhebungen und die zu segmentierenden digitalisierten MRT-Aufnahmen werden vom SHIP-START-Datenmanagement und der Transferstelle für Daten- und Biomaterialienmanagement verwaltet.

Für die manuelle Segmentierung lagen uns T1-, T2- und diffusionsgewichtete (b-Wert von 50 s/mm²) Sequenzen des Abdomens vor. Sie wiesen eine Schichtdicke von 6 mm und einen Schichtabstand von 1,2 mm sowie die tabellarisch angegebenen Eigenschaften auf (siehe Tab. 1,2).

Tabelle 1: Darlegung der Voxelgrößen der Magnetresonanztomografie-Sequenzen

MRT-Sequenzen	Voxelgrößen [mm]		
	XYZ-Koordinaten		
<i>Abdomen_t1_fl2d_fs_tra_mbh_Abd_neu</i>	1,64	1,64	7,2
<i>Oberbauch_t2_blade_fs_tra_mbh_p2_Atemtriggerung</i>	1,64	1,64	7,2
<i>Leber_ep2d_diff_b50_p2_trig</i>	1,98	1,98	7,2

Legende: MRT = Magnetresonanztomografie, mm = Millimeter

Tabelle 2: Auszug des Messprotokolls der Ganzkörper-Magnetresonanztomografie der SHIP-START-2 nach [82]

MRT-Sequenzen	TR [ms]	TE [ms]	Flip-winkel	Dauer [min]
<i>Abdomen_t1_fl2d_fs_tra_mbh_Abd_neu</i>	251	4,1	70°	1:17
<i>Oberbauch_t2_blade_fs_tra_mbh_p2_Atemtriggerung</i>	5000	116	150°	1:16
<i>Leber_ep2d_diff_b50_p2_trig</i>	4449,9	72	-	2:55

Legende: MRT = Magnetresonanztomografie, TR = Repetitionszeit, TE = Echozeit, ms = Millisekunde, min = Minute

3.3 Technische Vorbereitungen

Vor Beginn der Segmentierungen fanden folgende Schritte statt:

- Einrichtung eines abdunkelbaren Arbeitsplatzes, eines standardisierten Computers mit dem dazugehörigen Zugang über einen Nutzeraccount und des Wacom®-Tablets (Wacom Europe GmbH, Düsseldorf, Deutschland)
- Installation der Software für die Bildbearbeitungsprogramme MeVisLab® (MeVis Medical Solutions AG, Bremen Deutschland) und ITK-Snap® (www.itksnap.org)
- Übertragung der umformatierten NIfTI-MRT-Dateien auf den standardisierten Computer und die Installation der programmierten Segmentierungs- und Volumetrie-Software von der Arbeitsgruppe Bildverarbeitung und Bildverstehen des Instituts für Simulation und Grafik der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
- Festlegung und Einweisung in die Arbeitsabläufe der Software

3.3.1 Geräte

Die Grundlage des Computersystems bildete der HP Inc.® Compaq Elite 8300 Microtower-PC (HP Deutschland GmbH, Böblingen, Deutschland). Dieser verfügte über einen Intel® Core™ i7-2600 Prozessor, einen 16 GB DDR3 Arbeitsspeicher und eine NVIDIA GeForce GT610 Grafikkarte. Der dazugehörige 27-Zoll-Monitor besaß eine Auflösung von 2560 x 1440 Pixel.

Die Segmentierung der Milz in den einzelnen Schichten wurde auf dem Grafiktablet Wacom® One Creative Pen Display (Wacom Europe GmbH, Düsseldorf, Deutschland) mit einer

Bildschirmgröße von 13,3 Zoll und einer Auflösung 1.920 x 1.080 Pixel durchgeführt. Es handelte sich um die Erfassung der Milzstruktur mithilfe der Stift-Tablet-Technologie.

3.3.2 Software

Zur Detektion der Milz und Berechnung des segmentierten Volumens wurde mit dem Bildbearbeitungsprogramm MeVisLab® (Version 3.4.1, MeVis Medical Solutions AG, Bremen, Deutschland) auf dem Betriebssystem Windows® 10 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) gearbeitet. Es handelt sich um eine Software, die im Zusammenhang mit wissenschaftlichen Studien für die medizinische Analyse und Visualisierung von Bildmaterialien angewandt wird. Mit ihr ist es möglich, gewünschte Strukturen zu markieren und die Milz zwei- sowie dreidimensional darzustellen. Für akademische Zwecke kann die Software unter <https://www.mevislab.de/download> kostenfrei heruntergeladen und mithilfe der angeforderten Lizenz im vollen Umfang genutzt werden.

Die Analyse des Milzvolumens erfolgte nach der Aufarbeitung der einzelnen MRT-Aufnahmen im NIfTI-Format. Mithilfe der Software konnten die von kaudal betrachteten axialen Schnittbilder des Abdomens durch Fensterung und Zoom optimal angepasst sowie die vergrößerten Bilddaten auf der Benutzeroberfläche verschoben werden. Die individuelle Einstellung der Helligkeits- und Kontrastwerte konnten im Postprocessing per Maus oder Stift des Wacom®-Tablets so optimiert werden, dass das zu segmentierende Organ präziser von umliegenden Gewebestrukturen gleichwertiger Signalintensitäten abgegrenzt werden konnte. Dabei erscheinen Strukturen einer geringen Signalintensität dunkel (hypointens), während die einer höheren Signalintensität hell dargestellt werden (hyperintens). Dabei kommt es nicht zu Veränderungen der Originaldatei.

Mit der Software war es möglich, die MRT-Daten je nach Einstellung probanden- oder sequenzweise abzurufen. Das Programm erkannte bereits segmentierte Dateien und rief dementsprechend nur unbearbeitetes Bildmaterial eines Untersuchers der jeweils voreingestellten Initialen auf. Die markierten NIfTI-MRT-Aufnahmen wurden im voreingestellten Zielordner jeweils im NIfTI- und CSO-Format gespeichert.

3.4 Durchführung der Volumetrie

In Kooperation mit Herrn Prof. Dr.-Ing. Klaus Tönnies und Herrn Johannes Steffen von der Arbeitsgruppe Bildverarbeitung und Bildverstehen des Instituts für Simulation und Grafik der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg wurden der „SHIP-Segmenter“ und „Volume Calculator“ in MeVisLab® programmiert.

3.4.1 Manuelle Segmentierung

Zu Beginn eines jeden Segmentierungsstadiums wurde der „SHIP-Segmenter“ in MeVisLab® geöffnet und die Übereinstimmung der festgelegten Initialen des Untersuchers überprüft. Anschließend wurden in den Voreinstellungen die gewünschten Sequenzen ausgewählt und entschieden, ob diese probanden- oder sequenzweise aufgerufen werden. Diese Auswahl wurde mit dem Feld „Initialize“ bestätigt. Nachfolgend zeigte das Programm alle noch unbearbeiteten MRT-Dateien eines Initials in axialer Ebene auf.

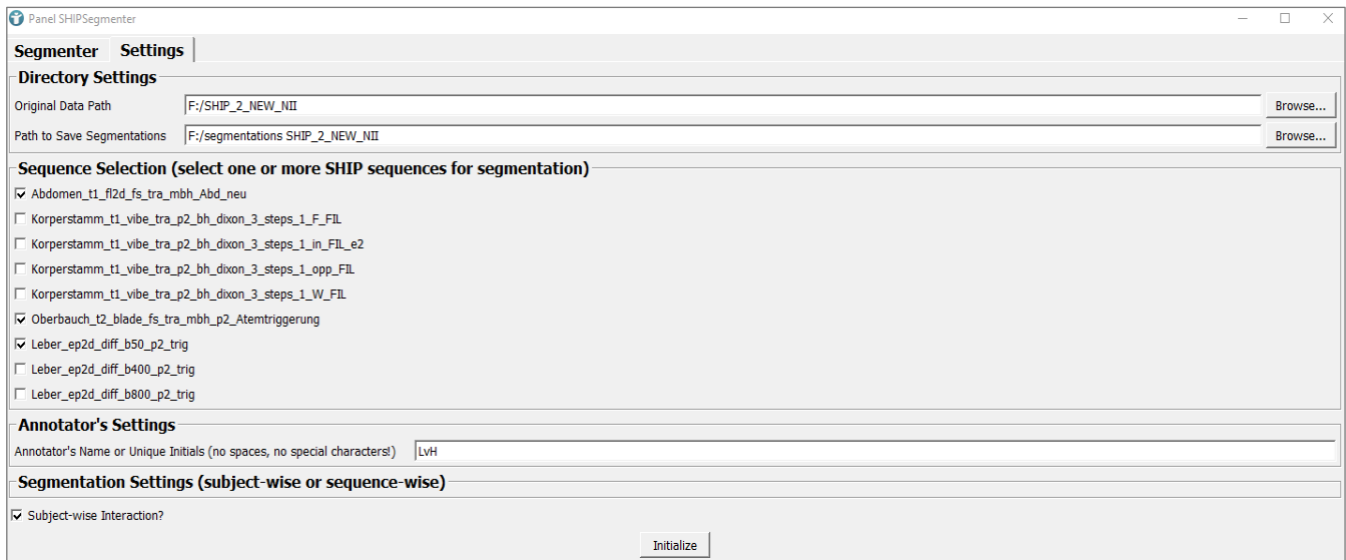


Abbildung 1: Grafische Benutzeroberfläche des „SHIP-Segmenters“

Unter der Bezeichnung „Original Data Path“ wurde der Ordner der originalen MRT-Dateien ausgewählt. Das „Path to Save Segmentations“-Modul hat den eingestellten Zielordner der Segmentierungen angezeigt. Unter dem Punkt „Sequence Selection“ wählte man die zu bearbeitenden Sequenzen aus. Vor dem Segmentierungsverfahren wurden Initialen des jeweiligen Untersuchers festgelegt, um diese den markierten Milzen zuordnen zu können. Unter dem „Segmentation Setting“ stellte man die probanden- (subject-wise) oder sequenzweise (sequence-wise) Abfolge der MRT-Aufnahmen ein und bestätigte mit „Initialize“ die Voreinstellungen.

Die Arbeitsgrundlage einer jeden Segmentierung bestand in der Erkennung des zu analysierenden Organs. Durch Auf- und Abscrollen per Maus wurde die Einsicht aller axialen Schichten der MRT-Aufnahmen gewährt. Die Einstellung der Helligkeit und des Kontrasts konnte per Maus oder Wacom®-Tablet-Stift, durch gleichzeitige Betätigung der Stifttaste, interaktiv justiert werden. Das Zoomen innerhalb einer Schicht wurde durch „+“ (Zoom in) und „-“ (Zoom out) der Tastatur bedient.

Initial wurde die Milz im Gesamtbild betrachtet, um Pathologien und Anomalien auszuschließen, die unsere Ergebnisse hätten beeinflussen können. Dies bezog sich ebenfalls auf Aufnahmefehler der MRT, bei der die Milz nicht vollständig dargestellt wurde. Sofern die vorliegende MRT-Aufnahme des Abdomens zur Volumetrie geeignet war, wurde mit der Segmentierung begonnen.

Das Prinzip der manuellen Segmentierung bestand darin, die äußere Kontur der Milz mithilfe des Cursors im Bearbeitungsfenster zu determinieren, sodass sich eine möglichst genaue Begrenzung der zu segmentierenden Milz ergab (siehe Abb. 2). Dies gelang durch das kontinuierlich freihändige Nachzeichnen der Strukturgrenzen, wobei zuerst der kraniale und kaudale Organpol der Milz festgelegt und die dazugehörigen Schichten tabellarisch notiert wurden. Mithilfe des Anfangs- und Endpunkts wurden die Anzahl der Schichten erfasst, in denen die Milz dargestellt war. Um den kranialen und kaudalen Pol bestmöglich zu erkennen, wurde der Kontrast des Datensatzes so weit wie möglich erhöht.

Anschließend wurde die Morphologie der Milz von kaudal nach kranial bestimmt, um den anatomischen Verlauf in axialer Ebene nachvollziehen zu können. Dies war bei nicht zusammenhängenden Anteilen in einer Schicht von Bedeutung. Dort wurden die Konturen einzeln skizziert. Dabei konnten die gewünschten Abschnitte der fundamentalen Segmentierung jederzeit korrigiert oder gelöscht werden. Das Löschen der Markierung in einer Schicht erfolgte durch die „Entf-Taste“. Der „Reset“-Button der Benutzeroberfläche setzte hingegen alle Markierungsschritte eines Probanden zurück.

Bei abweichenden Markierungen des gewünschten Ergebnisses, wie bei unregelmäßigen oder spitz zulaufenden Ausprägungen, wurde die MRT-Aufnahme vergrößert und die Grundform korrigiert. So ermöglichte die Anwendung des Tablet-Stift-Systems eine effektive und optimale Nachbearbeitung, insbesondere im Bereich des Hilum splenicum.

Nach Abschluss der Milzsegmentierung eines Probanden fand die Markierungsüberprüfung aller Schichten hinsichtlich der Vollständig- und Genauigkeit statt. Anschließend wurden die erfassten x- und y-Koordinaten der einzelnen Konturpunkte im Zielordner im NIfTI- und CSO-Format mittels des „Safe“-Buttons gespeichert. Durch die Sicherung der bearbeiteten Datensätze wurde im Dateinamen gleichzeitig die Probanden-ID und das Untersucherinitial registriert (STUDY_SHIP_2_ID_Probandennummer_ FOLDER_MRTSequenz_author_Untersucherinitial.cso/nii). So konnte aus den segmentierten Datensätzen das Volumen der Milz dreidimensional rekonstruiert werden.

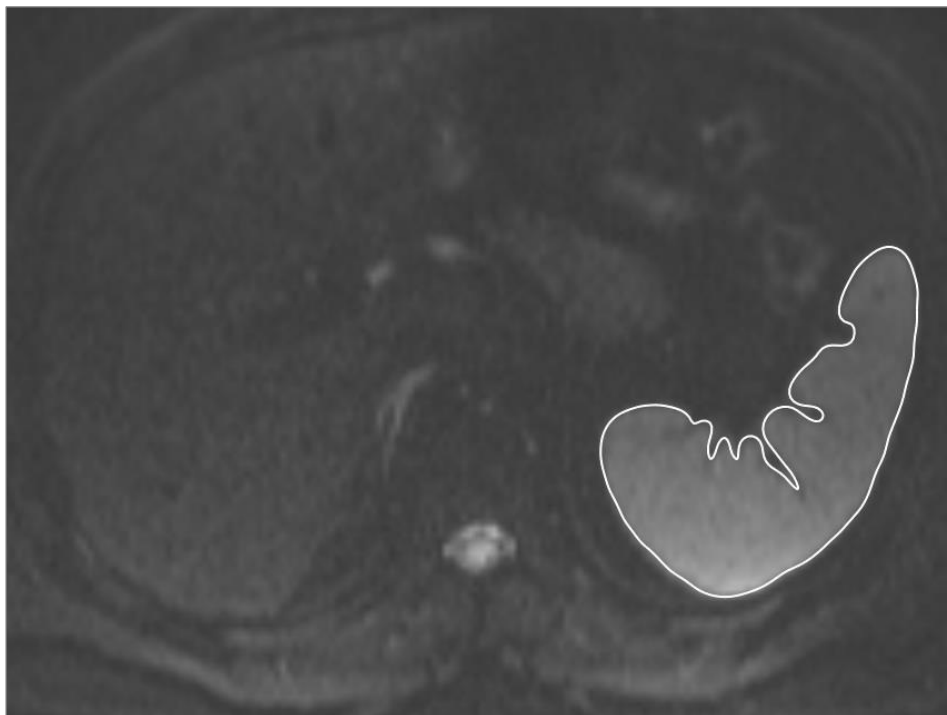


Abbildung 2: Segmentierung der Organkontur der Milz in axialer Ebene

3.4.2 Pilotstudie

Als Probesegmentierung dienten 60 MRT-Aufnahmen von 20 zufällig ausgewählten SHIP-START-2-Studienteilnehmern aus den T1-, T2- und diffusionsgewichteten MRT-Sequenzen. Es lagen bei allen Probanden die drei oben genannten Sequenzen vor (siehe Tab. 2). Für die Datenerhebung wurde die manuelle Segmentierung der Milz von zwei unabhängig voneinander arbeitenden Untersuchern, einem Assistenzarzt der Radiologie der Universitätsmedizin Greifswald (Untersucher A) und der Doktorandin (Untersucher B), mit dergleichen Vorgehensweise durchgeführt. Die MRT-Aufnahmen wurden sequenzweise aufgerufen, sodass der jeweilige Untersucher nicht auf die Grundform der Milz des gleichen Probanden, jedoch einer anderen Sequenz schlussfolgern konnte.

Die Probesegmentierungen erfolgten nach Terminabsprache innerhalb von zwei Wochen. Wegen der weitreichenden klinischen Erfahrung des Assistenzarztes der Radiologie (Untersucher A) dienten diese Segmentierungsergebnisse als Goldstandard der Pilotstudie.

Ziel der Pilotstudie war die Sequenz mit der geringsten Volumendifferenz und zeitlich effektivsten Erfassung der Milzstruktur der oben aufgeführten Untersucher zu ermitteln, um eine möglichst genaue Segmentierung der Milz zu generieren und somit die Qualität der Milzvolumetrie zu sichern. Zudem sollten die Unterschiede in Bezug auf Messgenauigkeit und -dauer geprüft werden.

Das Volumen wurde am Ende der Segmentierungsdurchläufe mithilfe des „Volume Calculators“ in der MeVisLab®-Software erfasst, um die volumetrischen Ergebnisse der jeweiligen

Untersucher unbeeinflusst zu lassen. Über das Modul „itkImageFileReader“ wurde die bereits bearbeitete Datei im NIfTI-Format aufgerufen. Das Volumen [mm³] wurde unter dem Modul „CalculateVolume“ angezeigt (siehe Abb. 3).

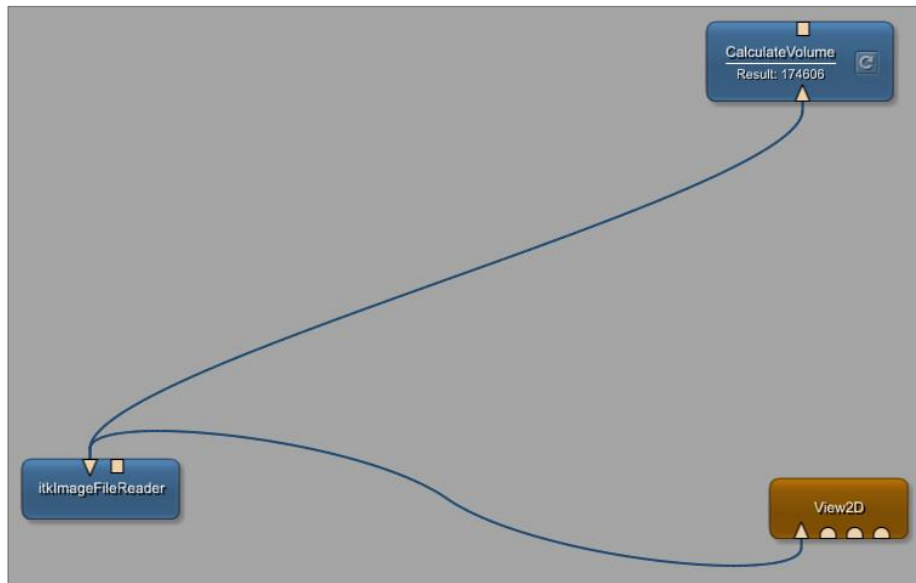
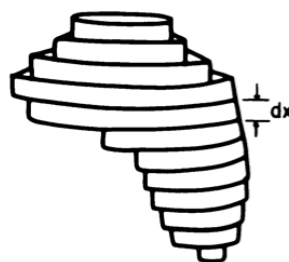


Abbildung 3: Grafische Benutzeroberfläche des „Volume Calculators“

Auf Basis der markierten Außenkonturen der Milz berechnete die Software (MeVisLab®) den Flächeninhalt des Organs in der jeweiligen Schicht. Dieses Volumetrieverfahren beruht auf der Methodik „Summation of Areas“ nach Heymsfield [83]. Bei der radiologischen Querschnittsvisualisierung der axialen Bildgebung wurde die Fläche einer Schicht mit der Schichtdicke multipliziert [84]. Das Gesamtvolumen ergab sich schließlich aus der Addition der Einzelschichtvolumina (siehe Abb. 4). Die planimetrische Volumetrie erfolgte unter Berücksichtigung des Schichtabstands von 1,2 mm und der Schichtdicke von 6 mm, wodurch der Flächeninhalt einer Schicht mit dem Faktor 7,2 im „Volume Calculator“ multipliziert wurde.

SUMMATION OF AREAS



$$Volume = dx \sum_{i=1}^n Area_i = dx (Area_1 + Area_2 + \dots + Area_n)$$

Abbildung 4: Visualisierung der Berechnung "Summation of Areas" aus Breiman et al. [83]
dx = scan spacing, area = segmentierte Fläche

Um das gesamte Volumen der Milz möglichst zuverlässig zu repräsentieren, erhält man mit einer möglichst kleinen Schichtdicke des Organs exaktere Werte. Je kleiner die Schichtdicke ist, desto genauer lässt sich die Morphologie des jeweiligen Organs imitieren.

Die volumetrisch generierten Daten des Untersuchers B wurden bzgl. der Differenz mit denen des Goldstandards (Untersucher A) verglichen. Neben dem Volumen wurden die Dauer einer Milzsegmentierung, anatomische Besonderheiten und Bewegungsartefakte tabellarisch festgehalten (Microsoft® Excel® 2019). Die Zeit wurde von einer untersuchungsunabhängigen Person gemessen, sodass ein durchgängiges Arbeiten ohne messbedingte Unterbrechungen möglich war.

Die Vergleichsmessungen ergaben eine maximale Volumendifferenz von 8,4 ml in der T2-Wichtung und von 2,9 ml in der T1-Wichtung. Letztlich schnitt die Segmentierung der diffusionsgewichteten MRT-Bildgebung mit einer Abweichung von 1,6 ml am besten ab, wobei auch der zeitliche Aufwand einer Milzsegmentierung am geringsten war (siehe Tab. 3). Anhand der Dauer einer Segmentierung zeigte sich ebenfalls, dass der Untersucher A durch seine langjährige radiologische Tätigkeit die Ausdehnung der Milz besser bzw. schneller erkannte.

Tabelle 3: Vergleich der Volumina und Segmentierungsdauer der Pilotstudie vom Untersucher B gegenüber dem „Goldstandard“ (Untersucher A)

MRT-Sequenz	Untersucher A (Goldstandard)			Untersucher B		
	T1	T2	DWI	T1	T2	DWI
Volumetrischer Mittelwert [ml]	162,2	164,5	176,8	159,3	172,9	178,4
Volumendifferenz [ml]				-2,9	+8,4	+1,6
Zeitlicher Mittelwert [min, s]	7,18	8,43	8,04	9,08	11,18	8,56
Zeitliche Differenz [min, s]				+1,50	+2,35	+0,52

Legende: MRT = Magnetresonanztomografie, ml = Milliliter, min = Minute, s = Sekunde, DWI = diffusion weighted imaging (Diffusionsgewichtung)

3.4.2.1 Festlegung der MRT-Sequenz

Die Festlegung der MRT-Sequenz beruhte auf den Probesegmentierungen der Pilotstudie. Mit dem Radiologen und Projektleiter der SHIP-START-MRT Herrn OA Dr. med. Robin Bülow wurde entschieden, welche der aufgeführten Sequenzen sich für eine Volumetrie in SHIP-START-2 vorzugsweise eignen. Die Entscheidungsgrundlage war die mittlere Volumendifferenz, die bei der diffusionsgewichteten Sequenz mit 1,6 ml am geringsten war. Der zeitliche Aufwand lag bei einem Wert von 8,56 Minuten ebenfalls am kürzesten gewesen. Weitere positive Aspekte waren die verminderte Darstellung des Milzparenchyms und die Unempfindlichkeit gegenüber

Bewegungsartefakten. Durch die hohe Kontrastdarstellung ließ sich die Milz genauer von Gefäßen und Nachbarstrukturen abgrenzen (siehe Abb. 5).

In den T1- und T2-gewichteten Aufnahmen wurden von beiden Untersuchern fünf MRT-Aufnahmen mit Bewegungsartefakten erfasst. In der DWI-Sequenz wurden keine Artefakte vermerkt. Des Weiteren bestand in den T1- und T2-Sequenzen trotz der Möglichkeit der Fensterung die Schwierigkeit, die Milz gegenüber benachbarten Strukturen, insbesondere der linken Niere abzugrenzen (siehe Abb. 5). Die initiale Determinierung des kranialen Pols war durch den direkten Übergang zum Diaphragma oft unklar, wodurch Messfehler entstanden. Im Gegensatz dazu zeigte sich die Milz in der diffusionsgewichteten MRT-Aufnahme am Anfangs- und Endpunkt kontrastgebend, sodass die Festlegung des jeweiligen Pols eindeutiger war.

Die Dauer der Messungen variierte je nach Größe und Form des Organs sowie der damit zusammenhängenden Anzahl der zu segmentierenden Bilder und deren Qualität. Je unregelmäßiger sich die äußere Kontur der Milz darstellte, desto schwieriger war die Segmentierung; vorwiegend durch das Heranzoomen der zu korrigierenden Region und den vorzunehmenden Änderungen der markierten Grundform. In Abhängigkeit von der Sequenz segmentierte man mittels der diffusionsgewichteten MRT-Darstellung effektiver, da die Strukturen der Milz klar zu erkennen waren, während man bei der T1- und T2-Wichtung vereinzelt mehr Zeit benötigte, um Grenzen zu den Nachbarstrukturen klar definieren zu können.

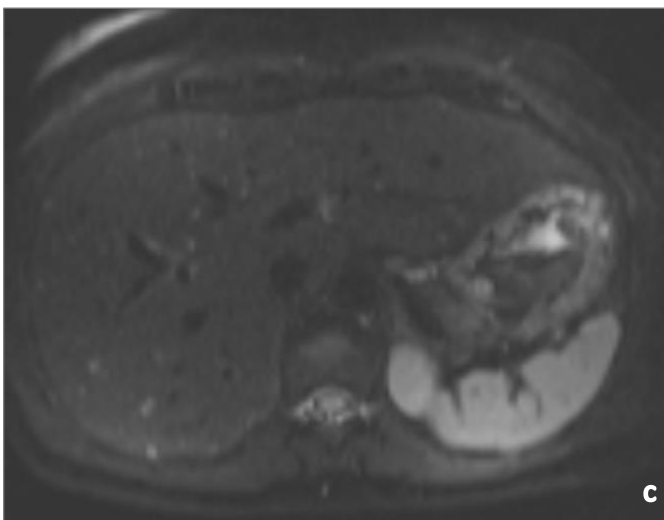
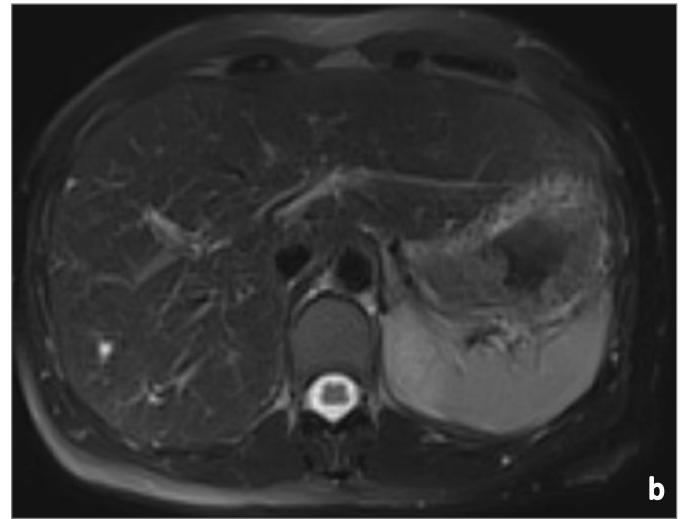
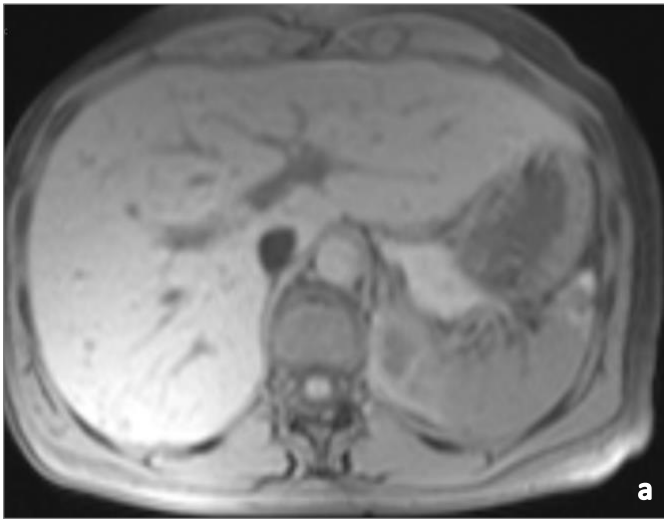


Abbildung 5: Vergleich der Abgrenzung der Milz zur linken Niere in der T1- (a), T2- (b) und diffusionsgewichteten (c) MRT-Sequenz

In der T1- und T2-Wichtung der MRT-Aufnahme konnte man die Milz schwierig vom umliegenden Gewebe abgrenzen. In der DWI-Sequenz unterschied sich die Milz zur Strukturgrenze der linken Niere besser. Außerdem erkannte man in der Diffusionsgewichtung die äußere Kontur des Hilum splenicum genauer.

Zusammenfassend zeigte die Diffusionsgewichtung vorteilige Aspekte im Vergleich zur T1- und T2-Wichtung, die sich in der Dauer der Milzsegmentierung und in der Übereinstimmung der Volumetrie bzgl. des Goldstandards darstellte. Aus diesen Gründen wurde die DWI-Sequenz für die definitive Volumetrie der Studienpopulation festgelegt.

3.4.2.2 Interobserver-Variabilität

Die Interobserver-Variabilität wird bei Studien überprüft, in denen mehrere Untersucher an einem Verfahren arbeiten. Sie kommt zum Einsatz, um nachvollziehen zu können, ob die Ergebnisse des jeweiligen Verfahrens abhängig vom Untersuchenden sind. Die Ermittlung der Variabilität dient der Qualitätssicherung einer Studie, um zu prüfen wie zuverlässig die Ergebnisse des Untersuchers gegenüber denen des Goldstandards sind.

In der SHIP-START-Qualitätssicherung wurde der Untersucher B für die manuelle Segmentierung der Milz zertifiziert. Hierzu wurden 50 MRT-Bilder zufällig ausgewählt, bei denen die Milz von Untersucher A und B manuell segmentiert wurden. Auf dessen Grundlage wurden die jeweiligen Milzvolumina berechnet. In Bezug zum Goldstandard (Untersucher A) sollte die

mittlere Abweichung des Milzvolumens unter 5 %, die zweifache Standardabweichung unter 20 % und der Intra-Class-Korrelationskoeffizient über dem Wert von 0,85 liegen [85].

Die statistische Analyse erfolgte mithilfe von Bland-Altman-Plots, bei denen die prozentuale Differenz zwischen den Messungen des Untersuchers B und denen des Goldstandards gegen den Mittelwert aus beiden Segmentierungsergebnissen aufgetragen wurde (siehe Abb. 6,7,8). Die durchgezogene Linie stellt die mittlere Abweichung dar. Die gestrichelten Linien sind als mittlere Abweichung ± 2 *Standardabweichung aufgezeigt.

Die mittlere Abweichung lag unter 5 % und die zweifache Standardabweichung unter 20 %. Der Intra-Class-Koeffizient betrug in der T1-Wichtung 0,97, T2-Wichtung 0,98 und Diffusionsgewichtung 0,99. Je näher dieser Koeffizient an dem Wert 1 liegt, desto höher ist die Übereinstimmung der Segmentierungen des Untersuchers B zum Goldstandard. Die vorliegenden Werte zeigen, dass der Untersucher B die Qualitätsanforderungen der Milzvolumetrie erfüllt hat und für die anschließenden Segmentierungen zertifiziert ist.

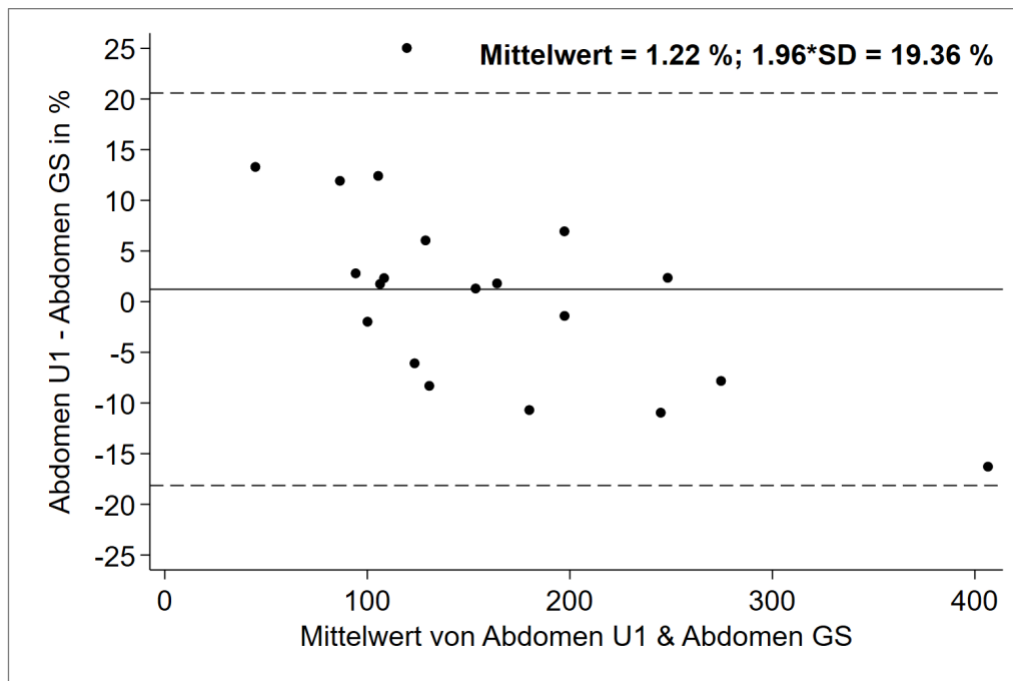


Abbildung 6: Zertifizierungsergebnisse [ml] des Untersuchers B zum Goldstandard der T1-gewichteten Sequenz

U1 = Untersucher B, GS = Goldstandard = Untersucher A

— mittlere Abweichung des Untersuchers B zum Goldstandard

--- zweifache Standardabweichung zur mittleren Abweichung zwischen dem Untersucher B und dem Goldstandard

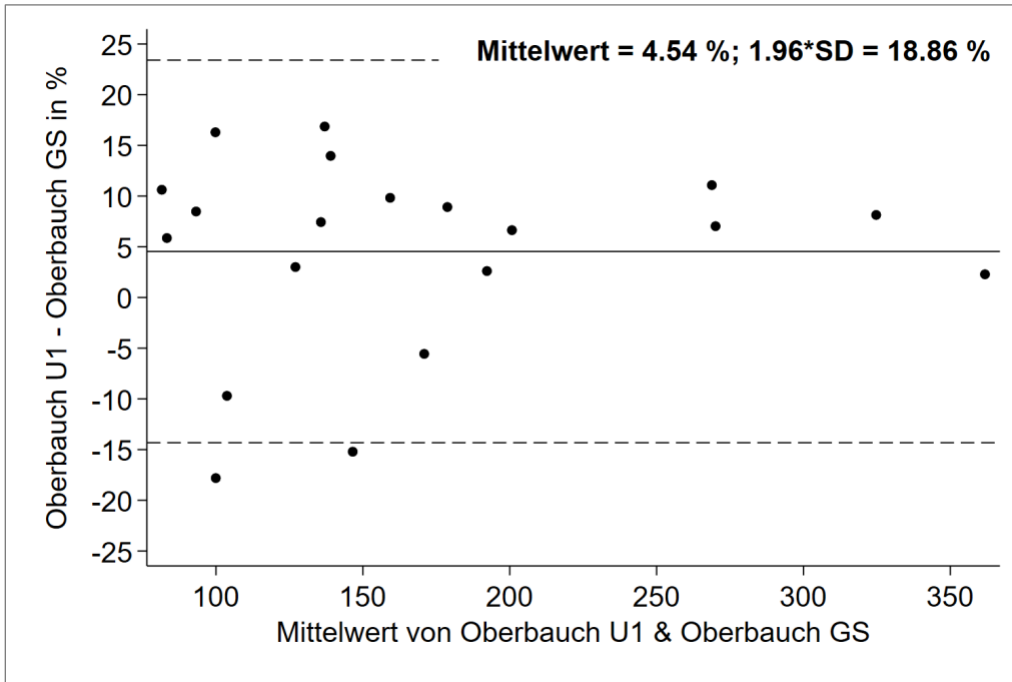


Abbildung 7: Zertifizierungsergebnisse [ml] des Untersuchers B zum Goldstandard der T2-gewichteten Sequenz

U1 = Untersucher B, GS = Goldstandard = Untersucher A

— mittlere Abweichung des Untersuchers B zum Goldstandard

--- zweifache Standardabweichung zur mittleren Abweichung zwischen dem Untersucher B und dem Goldstandard

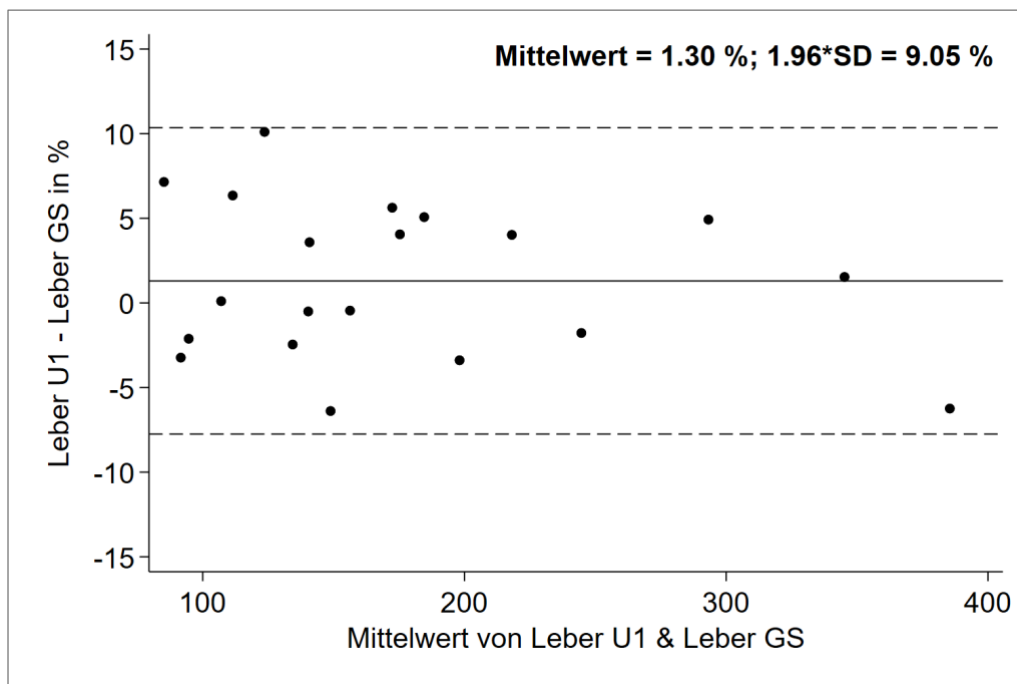


Abbildung 8: Zertifizierungsergebnisse [ml] des Untersuchers B zum Goldstandard der diffusionsgewichteten Sequenz

U1 = Untersucher B, GS = Goldstandard = Untersucher A

— mittlere Abweichung des Untersuchers B zum Goldstandard

--- zweifache Standardabweichung zur mittleren Abweichung zwischen dem Untersucher B und dem Goldstandard

3.4.3 Erhebung der volumetrischen Daten

Die definitive Volumetrie und der Pilotversuch der 60 manuell segmentierten Nebenmilzen wurde vom Untersucher B anhand diffusionsgewichteter Sequenzen durchgeführt.

Anhand der 1106 segmentierten MRT-Aufnahmen wurde das Volumen mittels des implementierten „Isotropic Volume Calculators“ berechnet. Hierfür wurde die Volumenberechnung mithilfe der MeVisLab®-Software durchgeführt. Dies wurde anhand der originalen Datensätze mit einer Voxelgröße von 1,9 x 1,9 x 7,2 mm manuell erstellten Iso-Konturen berechnet. Um eine Über- bzw. Unterschätzung des tatsächlichen Volumens zu vermeiden, wurden die originalen Datensätze isotrop auf eine Voxelgröße von 1 x 1 x 1 mm neu abgetastet und die dazugehörigen Iso-Konturen der erstellten Segmentierungen mittels formbasierter Interpolation auf die nun höher aufgelösten Daten angepasst. Auf dieser Grundlage berechnete der „Isotropic Volume Calculator“ die Anzahl der, in der interpolierten Segmentierung, eingeschlossenen Pixel und erfasste mittels der Voxelgröße die determinierte Fläche. Aus den in der Gesamtheit ermittelten Flächen und dem Multiplikator der Schichtdicke wurde das Volumen [ml] der Milz erfasst.

Innerhalb des „Isotropic Volume Calculators“ wurde das Modul „itkImageFileReader“ aufgerufen, um die originale NIfTI-Datei des jeweiligen Probanden auszuwählen, die unter „View2D1“ geöffnet werden konnte. Dazu wurde unter dem „CSOLoad“ die segmentierte MRT-Aufnahme im CSO-Format hochgeladen. Anschließend erfolgte die Kontrolle der Zugehörigkeit der originalen MRT-Aufnahmen zur ausgewählten Segmentierung im „View2D2“. Dann wurde das interpolierte Volumen [ml] im „CalculateVolume“ abgelesen (siehe Abb. 9).

Das Modul „CalculateVolume1“ zeigte die volumetrischen Werte, die ohne Interpolation berechnet wurden. Diese Werte sollen für den Vergleich hinsichtlich des interpolierten Volumens im Ergebnisteil herangezogen werden. Dabei wurden die berechneten Volumina, die Schicht des kranialen und kaudalen Pols der Milz und anatomische Besonderheiten tabellarisch (Microsoft® Excel® 2019) festgehalten.

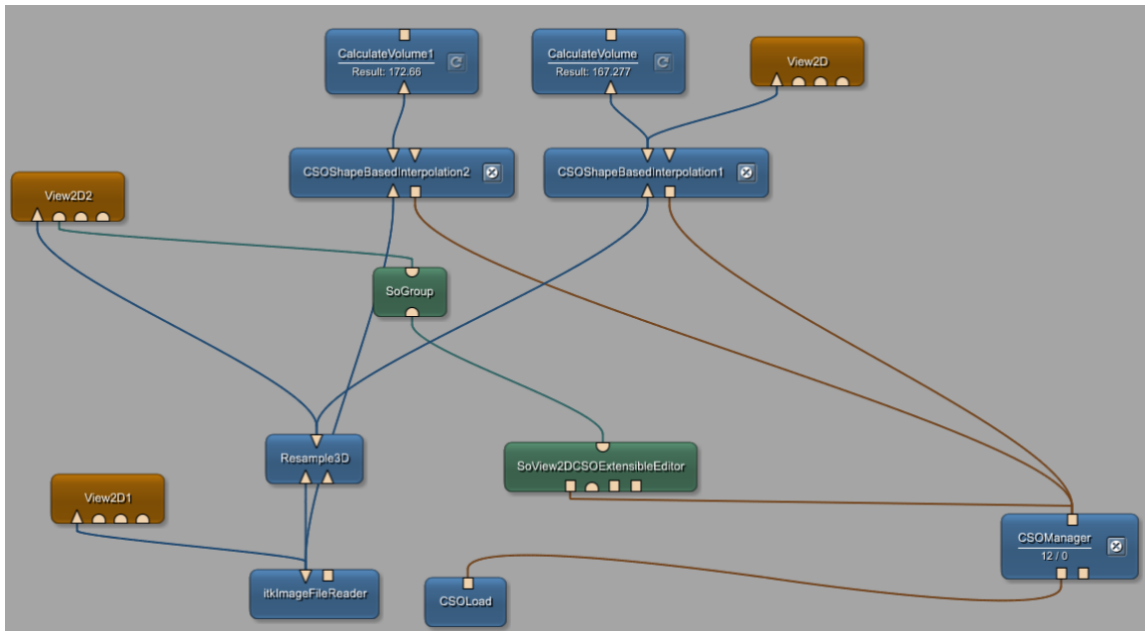


Abbildung 9: Grafische Benutzeroberfläche des "Isotropic Volume Calculators"

3.4.4 Visualisierung des segmentierten Volumens

Das Milzvolumen wurde über den „Isotropic Volume Calculator“ und den „Visualizer“ illustriert. Mittels des „Isotropic Volume Calculators“ wurde das interpolierte Volumen unter dem Modul „View2D“ visualisiert (siehe Abb. 10). Mithilfe des einfachen Scrollens durch den MRT-Datensatz schaffte man sich einen Überblick über das segmentierte Milzvolumen. Dabei erschien die zweidimensional segmentierte Fläche einer Schicht weiß, während sich der unbearbeitete Hintergrund schwarz darstellte. Die dreidimensionale Visualisierung (ohne Interpolation) wurde durch die „MLBase outCSOList“ des „CSOLoad“-Moduls ermöglicht (siehe Abb. 11).



Abbildung 10: Interpoliertes Milzvolumen in axialer Ebene

Hier wurde das Volumen der segmentierten Milz (Abb. 2), welches mit weißer Farbe akzentuiert ist auf schwarzem Hintergrund visualisiert.

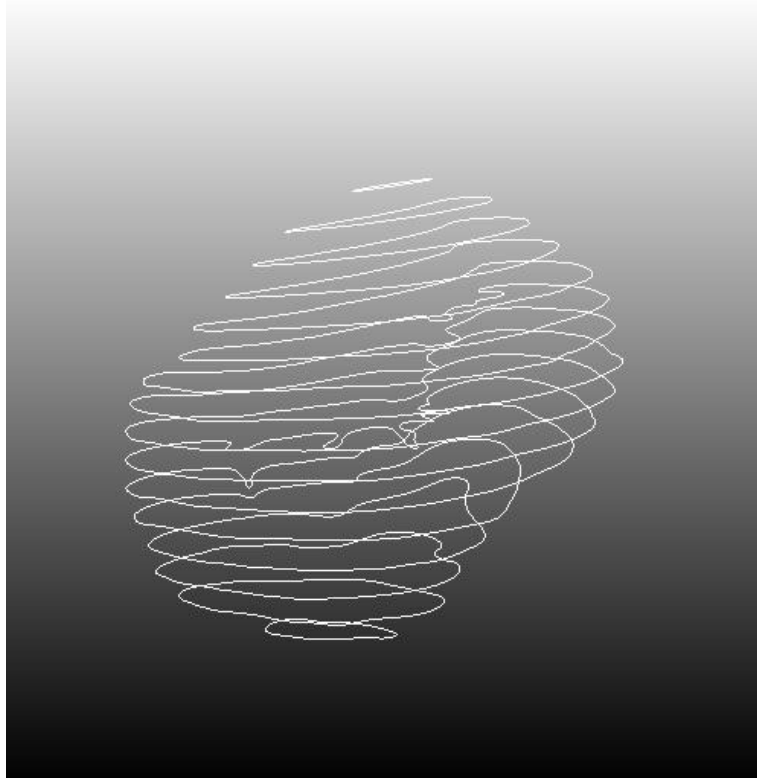


Abbildung 11: Dreidimensionale Darstellung des segmentierten Milzvolumens

Mittels des „Visualizers“ (siehe Abb. 12) war es möglich, das Milzvolumen zweidimensional darzustellen, sofern man über den „itkImageFileReader“ die originale NIfTI-Datei und über den „CSOLoad“ die segmentierte CSO-Datei aufgerufen hat. Dadurch konnte die segmentierte Milz aus sagittaler, axialer und coronarer Ebene simultan betrachtet werden (siehe Abb. 13). Über den „OrthoViewOverlay“ wurden Farbe und Transluzenz der Segmentierungsergebnisse eingestellt.

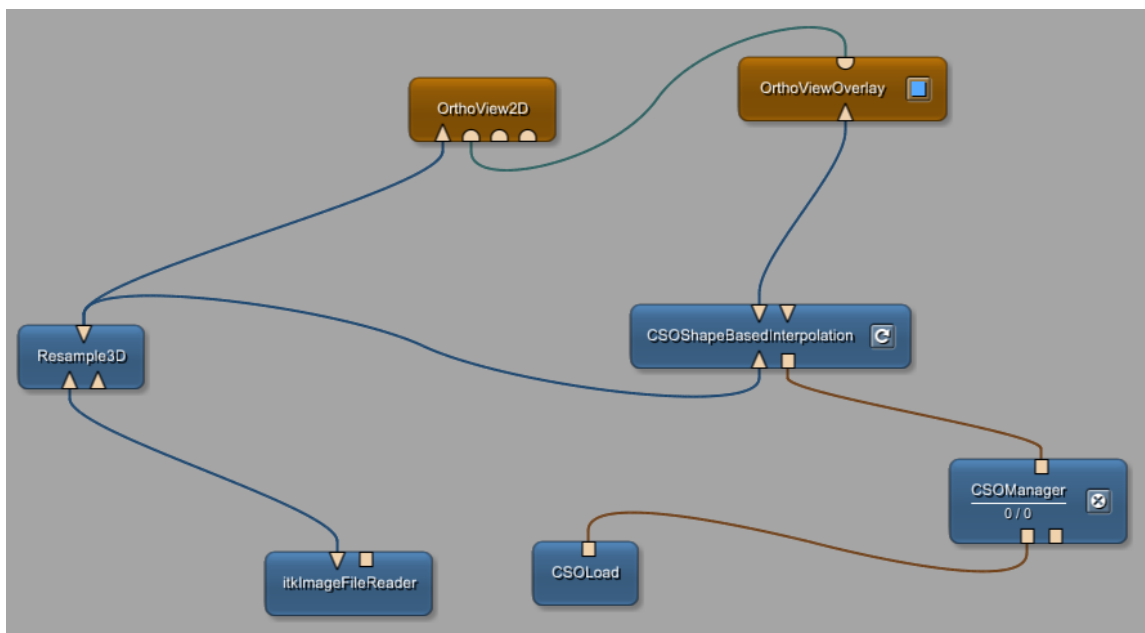


Abbildung 12: Grafische Benutzeroberfläche des „Visualizers“

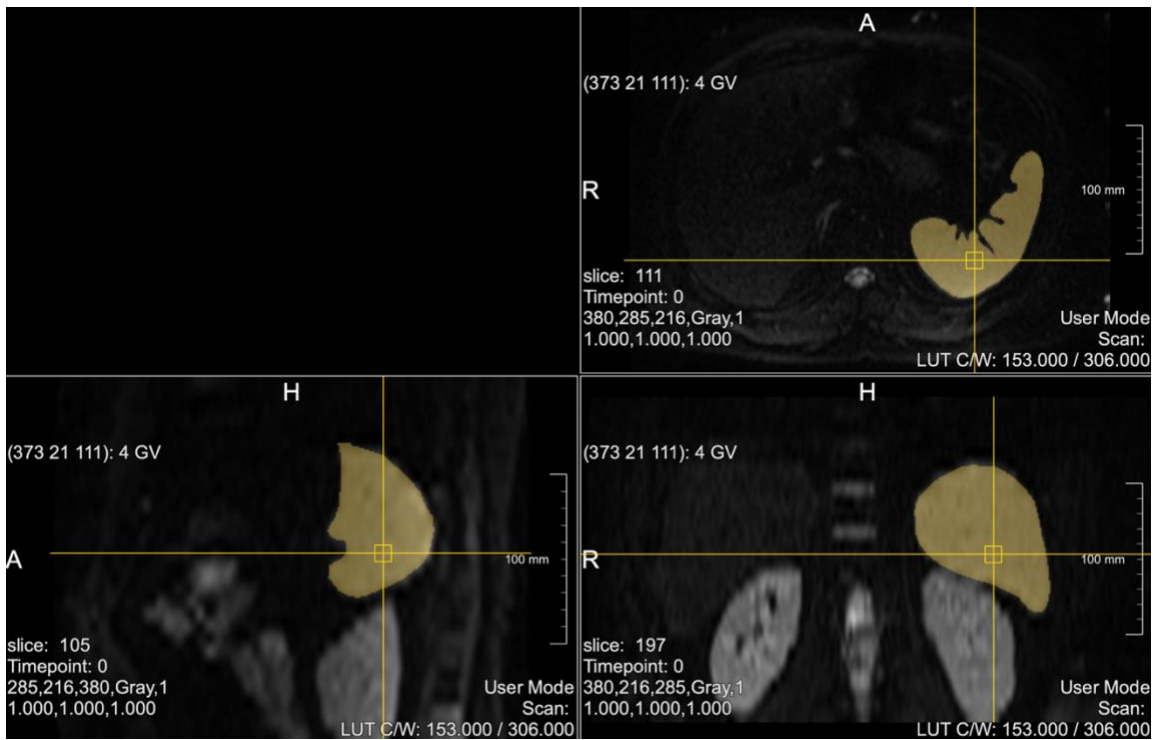


Abbildung 13: Zweidimensionale Darstellung des segmentierten Milzvolumens in axialer (rechts oben), sagittaler (links unten) und coronarer (rechts unten) Ebene

3.5 Erhobene Daten

Neben der Erhebung des interpolierten Milzvolumens wurden die Schichten des kranialen und kaudalen Pols notiert und daraufhin die Anzahl der Schichten berechnet, in der sich die Milz in einer MRT-Aufnahme darstellte. Diese Daten wurden in einer Excel®-Tabelle zusammengefasst. Außerdem wurde das Volumen von 60 Nebenzuständen als Probesegmentierung gewertet.

Tabelle 4: Neu generierte Daten der Studie

Dateiname	Dateiinhalte
<i>mrt_spleenvol_vol</i>	interpoliertes Milzvolumen [ml]
<i>mrt_spleenvol_slice</i>	Anfangs- und Endpunkte der Milz
<i>mrt_spleenvol_num_im</i>	Anzahl der segmentierten Milzschichten
<i>mrt_spleenvol_note</i>	Begründung des Ausschlusses der Volumetrie

3.6 Datenarchivierung und -verarbeitung

Die generierten Daten des interpolierten Milzvolumens (*mrt_spleenvol_vol*), die Anfangs- und Endpunkte der Milz in einer MRT-Aufnahme (*mrt_spleenvol_slice*), die daraus resultierte Anzahl der Bilder (*mrt_spleenvol_num_im*) in der sich die Milz darstellte und die Begründung des Ausschlusses der Volumetrie (*mrt_spleenvol_note*) wurden an das zentrale Datenmanagement

des Instituts für Community Medicine übermittelt. Angesichts des interdisziplinären Transfers wurden die aufgeführten Parameter ins Data Dictionary SHIP-START-2 dem Unterpunkt „MRTMILZ“ zugeordnet und können über die Transferstelle für Daten- und Biomaterialmanagement per Datennutzungsantrag angefordert werden.

3.7 Datenaufbereitung

Um Assoziationen zwischen dem interpolierten Milzvolumen und ausgewählten Parametern herstellen zu können, wurden diese an der Transferstelle für Daten- und Biomaterialmanagement der Universität Greifswald beantragt. Hierüber wurden die Datenaufbereitung und -selektion sowie die Ausschlusskriterien zur Definition einer milzgesunden Referenzpopulation bestimmt, auf der die Referenzwertberechnung beruht.

Anhand der Volumetriewerte und der angeforderten Variablen von SHIP-START-2 wurden mögliche Assoziationen untersucht. So wurden Zusammenhänge des Milzvolumens zu Alter, Geschlecht, Körpergröße und -gewicht, Taillenumfang, Erythrozyten, Thrombozyten, Leukozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, CRP-Werten, Transaminasen, Fibrinogen, Blutglukose und HbA1c-Werten analysiert. Die HbA1c-Werte wurden mithilfe einer Hochleistungsflüssigkeitschromatografie (BIO-Rad-Diamat, München, Deutschland) analysiert. Probanden, die sich aufgrund eines Diabetes mellitus in aktueller Behandlung befanden, einen Blutzucker von > 11 mmol/l oder einen HbA1c von $> 6,5$ % aufwiesen wurden als Probanden mit bekanntem Diabetes Typ II definiert. Es fanden Analysen zur Assoziation des Tabak- und Alkoholkonsums bzgl. des Milzvolumens statt. Anhand von konsumierten alkoholischen Getränken wurde der Alkoholkonsum der letzten 30 Tage in g/Tag geschätzt [86]. Der Tabakkonsum wurde durch Selbstangaben in einem computergestützten Interview in die Gruppen Nichtraucher (nie), ehemalige Raucher und aktuelle Raucher kategorisiert. Auch die Schulbildung wurde mithilfe des computergestützten Interviews in < 10 Jahre, $= 10$ Jahre und > 10 Jahre kategorisiert.

3.7.1 Definition der Studienpopulation

Die Ausgangspopulation von SHIP-START-2 umfasste 2333 Probanden, wovon 1206 Studienteilnehmer (51,69 %) aufgrund von Ausschlusskriterien nicht für MRT-Aufnahmen zugelassen wurden oder die MRT-Untersuchungen verweigerten. Es lagen 1127 Ganzkörper-MRT-Aufnahmen (48,31 %) zur manuellen Segmentierung vor. Aufgrund von unvollständigen Aufnahmen der Milz ($n = 11$) und pathologischen Befunden ($n = 7$) wurden in 18 MRT-Aufnahmen (1,6 %) keine manuellen Segmentierungen durchgeführt. Bei drei Probanden (0,27 %) wurde eine Asplenie diagnostiziert. Somit umfasste die Studienpopulation 1106 Probanden (siehe Abb. 14) mit einer nahezu ausgewogenen Geschlechterverteilung von 577

Frauen (52,17 %) und 529 Männern (47,83 %) und einem durchschnittlichen Alter von 55,6 Jahren (Standardabweichung 12,8/ Median des Lebensalters 56).

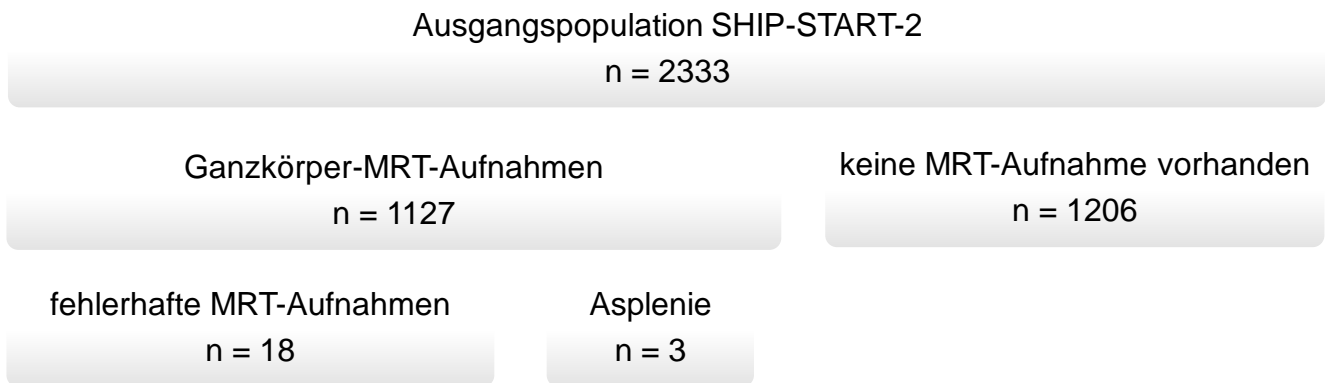


Abbildung 14: Übersicht der SHIP-START-2-Studienpopulation

3.7.2 Definition der Referenzpopulation und Ausschlusskriterien

Auf Grundlage der 1106 volumetrisch erfassten Milzen wurde mittels definierter Ausschlusskriterien die Probandenanzahl, die nicht der „milzgesunden“-Subpopulation zugeordnet ist, tabellarisch dargestellt (siehe Tab. 5). Nach Ausschluss dieser Probanden umfasste die gesunde Referenzpopulation 592 SHIP-START-2-Teilnehmer.

Tabelle 5: Übersicht der Grenzwerte und den ausgeschlossenen SHIP-START-2-Probanden zugehörig der ausgewählten Ausschlusskriterien zur Ermittlung des Referenzbereiches der Milz

Ausschlusskriterium	Grenzwert	Anzahl (n)	Prozent [%]
<i>Nebmilzen und Milzzysten</i>		199	17,99
<i>Hämoglobin (Hb-Wert)</i>	< 7,4 mmol/l bei Frauen < 8,6 mmol/l bei Männern	96	8,68
<i>Leberfettanteil</i>	≥ 14 %	70	6,33
<i>Hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP)</i>	≥ 5 mg/l	69	6,24
<i>Krebserkrankungen</i>		50	4,25
<i>Leukozytenzahl</i>	≥ 10 x 10 ⁹ /l	30	2,71
Summe (n =)		514	46,20

3.8 Statistische Methoden

3.8.1 Referenzwertberechnung

Die Referenzwerte für das Milzvolumen wurden mittels Quantilregression für die 2,5te und 97,5te Perzentile für die gesunde Referenzpopulation berechnet. Die Quantilregression ist eine semiparametrische Methode, bei der physiologische Einflussfaktoren auf die Zielvariable in die Berechnung eingeschlossen werden können [87]. In diesem Fall wurden alters-, gewichts- und größenspezifische Referenzwerte (2,5te und 97,5te Perzentile), stratifiziert nach Geschlecht berechnet. Der Vorteil der Quantilregression gegenüber dem Ansatz der linearen Regression ± 2 *Standardabweichung ist, dass die Perzentilen direkt modelliert werden und somit jeweils 2,5 % der Datenpunkte tatsächlich über bzw. unter der ermittelten Referenzkurve liegen.

3.8.2 Berechnung der potenziellen Einflussfaktoren und Adjustierungsmodelle

Stratifiziert nach Milzgröße (Milzgröße im Referenzbereich, vergrößerte und verkleinerte Milz) wurden in der gesamten Studienpopulation kontinuierliche Daten mittels Median, 25ter und 75ter Perzentile sowie kategorielle Daten mittels Anzahl und Prozent beschrieben. Assoziationen zwischen potenziellen Einflussfaktoren und dem Milzvolumen wurden mittels Regressionsanalysen untersucht. Es wurde zum einen das kontinuierliche Milzvolumen mittels Medianregression modelliert und zum anderen das kategorielle Milzvolumen (vergrößerte Milz vs. Milzgröße im Referenzbereich und verkleinerte Milz vs. Milzgröße im Referenzbereich) mittels multinomialer logistischer Regression modelliert. Die Ergebnisse der Medianregressionen wurden als β -Koeffizient und 95 %-Konfidenzintervall berichtet und die Ergebnisse der multinomialen logistischen Regressionen als relative Risiko-Ratio und 95 %-Konfidenzintervall. Außer für Alter, Geschlecht und Bildung wurden für jede Exposition jeweils zwei Modelle berechnet. Das erste Modell wurde adjustiert für Alter und Geschlecht. Im zweiten Modell erfolgte zusätzlich eine Adjustierung für Fettmasse, fettfreie Masse und Körpergröße. In allen Analysen wurde ein $p < 0,05$ als statistisch signifikant angesehen. Alle Analysen wurden in Stata 16.1 durchgeführt (Stata Corporation, College Station, TX, USA).

4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 6: Geschlechtsspezifische Charakterisierung der Studienpopulation

Es werden die Mediane der ausgewählten Assoziationsparameter nach Geschlecht dargestellt.

	Median von Frauen	Median von Männern	Median der Studienpopulation
Alter [Lebensjahren]	56 (45; 65)	56 (45; 66)	56 (45; 65)
Alkoholkonsum [g/Tag]	2,9 (1,0; 6,6)	9,8 (3,5; 21,1)	5,22 (1,34; 13,05)
Körpergröße [cm]	163 (159; 168)	176 (172; 180)	170 (162; 177)
Körpergewicht [kg]	70,7 (62,2; 80,7)	85,9 (77,3; 96,2)	78,1 (68,8; 89,5)
Taillenumfang [cm]	82,6 (75,5; 92,9)	96,0 (89,0; 103,0)	90 (80,4; 100,0)
Body-Mass-Index [kg/m ²]	26,4 (23,5; 30,2)	27,7 (25,5; 30,5)	27,1 (24,5; 30,3)
Blutglukose [mmol/l]	5,2 (4,8; 5,7)	5,5 (5,1; 6,0)	5,3 (4,9; 5,9)
HbA1c (glykiertes Hämoglobin) [%]	5,3 (4,9; 5,6)	5,4 (5,0; 5,8)	5,3 (5,0; 5,7)
Erythrozyten [Tpt/l]	4,4 (4,2; 4,6)	4,8 (4,5; 5,0)	4,6 (4,3; 4,8)
Hämoglobin [mmol/l]	8,2 (7,9; 8,6)	9,1 (8,7; 9,5)	8,6 (8,1; 9,1)
Hämatokrit [%]	0,40 (0,38; 0,42)	0,43 (0,42; 0,45)	0,42 (0,39; 0,44)
Mittleres korpuskuläres Volumen [fl]	90,9 (88,6; 93,5)	90,7 (87,8; 93,4)	90,8 (88,1; 93,4)
Mittleres korpuskuläres Hämoglobin [fmol]	1,88 (1,82; 1,93)	1,90 (1,84; 1,95)	1,89 (1,83; 1,94)
Thrombozyten [Gpt/l]	233 (205; 273)	206 (173; 239)	222 (188; 256)
Mittleres Thrombozytenvolumen [fl]	10,0 (9,4; 10,6)	10,1 (9,4; 10,7)	10,0 (9,4; 10,7)
Leukozyten [Gpt/l]	5,83 (4,89; 6,95)	5,60 (4,75; 6,68)	5,71 (4,82; 6,80)
Hochsensitives C-reaktives Protein [mg/l]	1,21 (0,67; 2,61)	1,01 (0,58; 2,01)	1,11 (0,64; 2,30)
Fibrinogen [g/l]	3,1 (2,6; 3,6)	2,8 (2,4; 3,4)	3,0 (2,5; 3,5)
Alanin-Aminotransferase [μkatal/l]	0,32 (0,25; 0,41)	0,46 (0,35; 0,61)	0,38 (0,29; 0,51)
Aspartat-Aminotransferase [μkatal/l]	0,27 (0,22; 0,34)	0,33 (0,26; 0,41)	0,30 (0,24; 0,38)
Gamma-Glutamyltransferase [μkatal/l]	0,42 (0,35; 0,56)	0,62 (0,48; 0,86)	0,51 (0,38; 0,69)

Legende: Medianregressionen werden als β -Koeffizient und 95 %-Konfidenzintervall aufgezeigt und stellen kontinuierliche Variablen dar, absolute und relative Zahlen stehen für kategorielle Variablen

4.2 Vergleich manueller Volumetrieergebnisse originaler Datensätze mit der formbasierten Interpolation höher aufgelöster Datensätze

Um den Effekt zwischen formbasierter Interpolation gegenüber manueller Volumetriemethodik der „Summation of Areas“ nach Heymsfield (siehe Abb. 4) darzustellen, wurden die Volumina beider Vorgehensweisen miteinander verglichen. Das interpolierte Milzvolumen der SHIP-START-2-Probanden betrug durchschnittlich 193,7 ml, während das nicht isotrop abgetastete Volumen im Mittelwert bei 197,5 ml lag. Dadurch ergab sich eine mittlere Differenz von 3,9 ml, die aufgrund des vergleichsweise großen Milzvolumens keinen erheblichen Einfluss auf die jeweiligen Volumetrieverfahren und dessen Berechnung hatten.

Daraus ließ sich schlussfolgern, dass das formbasierte interpolierte Volumetrieverfahren durch die höhere Auflösung (isotrope Voxelgröße 1 x 1 x 1 mm) eine genauere Berechnung des Milzvolumens ermöglicht, sodass eine Überschätzung des tatsächlichen Volumens durch die geringe Auflösung (Voxelgröße 1,9 x 1,9 x 7,2 mm) vermieden werden konnte.

4.3 Anzahl der segmentierten Milzen

Die Milz wurde mit einer Schichtdicke von 6 mm und einem zusätzlichen Schichtabstand von 1,2 mm in der MRT visualisiert. Sie stellte sich vorwiegend von Schicht 11 bis Schicht 24 dar, sodass die mittlere Anzahl der MRT-Schichten 13,7 betrug.

4.4 Volumetrie der Nebemilz

Das mittlere Volumen der 60 Nebemilzen betrug 1,4 ml. Die Nebemilzen stellten sich aufgrund der Schichtdicke von 6 mm und des Schichtabstands von 1,2 mm auf nur ein bis drei MRT-Schichten dar. Die anatomisch kleine Nebemilz eignete sich nicht zur Volumetrie, da es aufgrund der Voxelgröße von 7,2 mm in z-Richtung (Schichtdicke + Schichtabstand) zu vermehrten Messfehlern kam und Nebemilzen durch die große Schichtdicke übersehen hätten werden können. Des Weiteren konnte nicht die gesamte Morphologie der Nebemilz bzgl. des kranialen und kaudalen Pols erfasst werden.

4.5 Referenzwerte des Milzvolumens

Die Referenzwertberechnung wurde in der in 3.7.2 beschriebenen „milzgesunden“ Subpopulation durchgeführt. Hierfür wurde die SHIP-START-2-Population anhand referenzspezifischer Ausschlusskriterien (siehe Abb. 15) selektiert, auf dessen Grundlage die Referenzwerte des Milzvolumens (ohne Berücksichtigung von Nebemilzen) in der Referenzpopulation von 592 Probanden bestimmt wurden. Die Referenzpopulation umfasste 352 Frauen (59,46 %) und 240 Männer (40,54 %) in einem mittleren Alter von 54,4 Jahren.

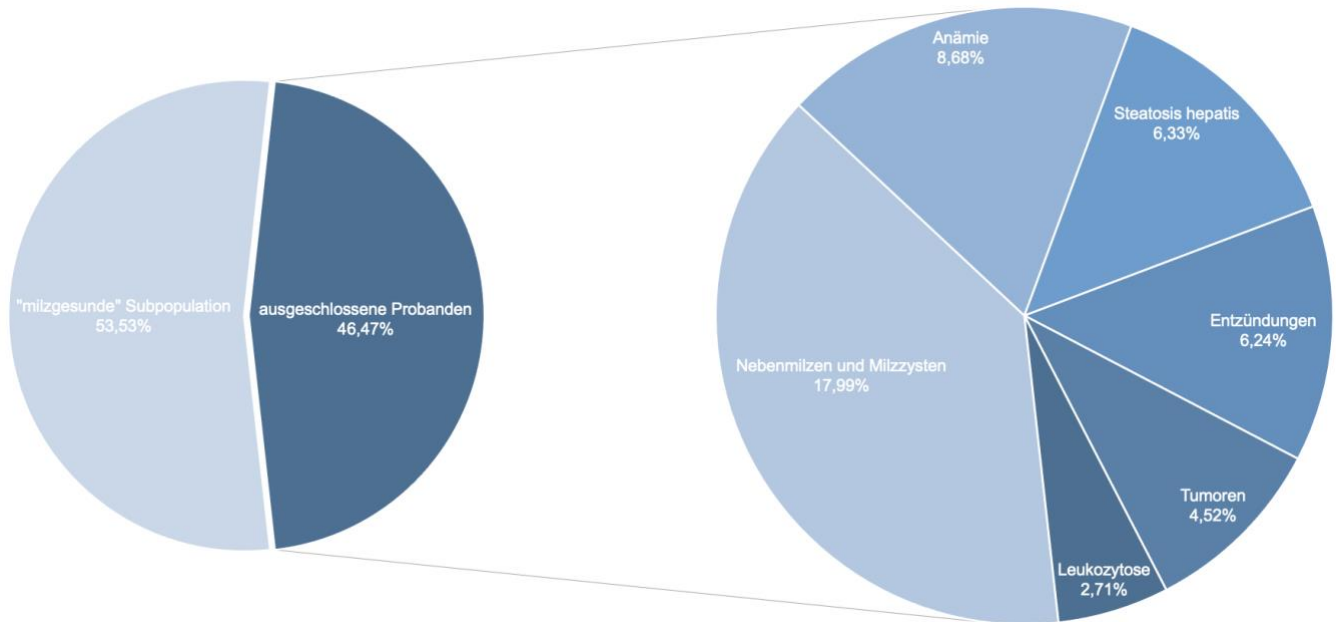


Abbildung 15: Übersicht der referenzspezifischen Ausschlusskriterien

Das Milzvolumen der Referenzpopulation wies einen Referenzbereich von 82,4 ml (95 % Konfidenzintervall: 75,3 – 89,5) bis 346,3 ml (95 % Konfidenzintervall: 324,9 – 367,7) auf.

Alter und Geschlecht

Die Referenzbereiche unterschieden sich signifikant zwischen Männern und Frauen. Bei Frauen lag dieser zwischen 79,8 ml (95 % KI: 67,7 – 82,9) und 306,3 ml (95 % KI: 273,1 – 339,5) und bei Männern zwischen 111,6 ml (95 % KI: 88,7 – 134,5) und 363,7 ml (95 % KI: 291,9 – 435,4). Ein relevanter Einfluss des Alters lag weder bei Männern noch bei Frauen vor (siehe Abb. 16, Tab. 7).

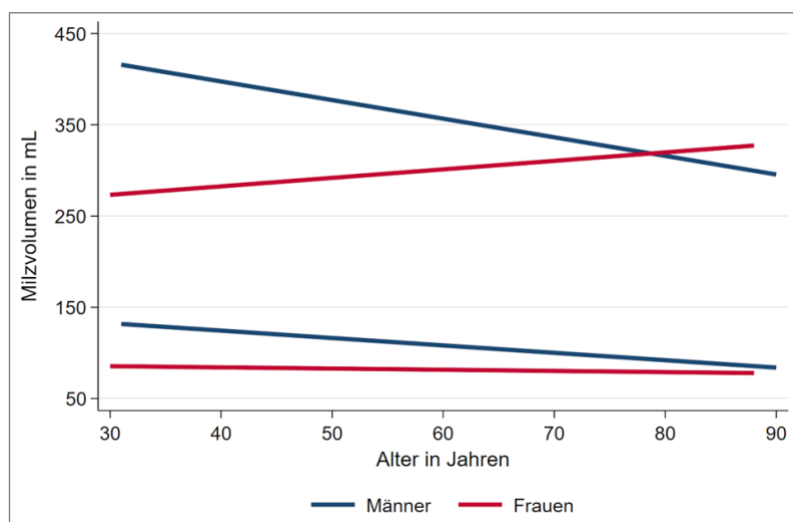


Abbildung 16: Assoziation des Alters und Geschlechts zum Milzvolumen

Körpergröße und -gewicht

Die referenzspezifischen Milzvolumina wiesen weder bei Frauen noch bei Männern signifikante Effekte zur Körpergröße auf (siehe Abb. 17, Tab. 7).

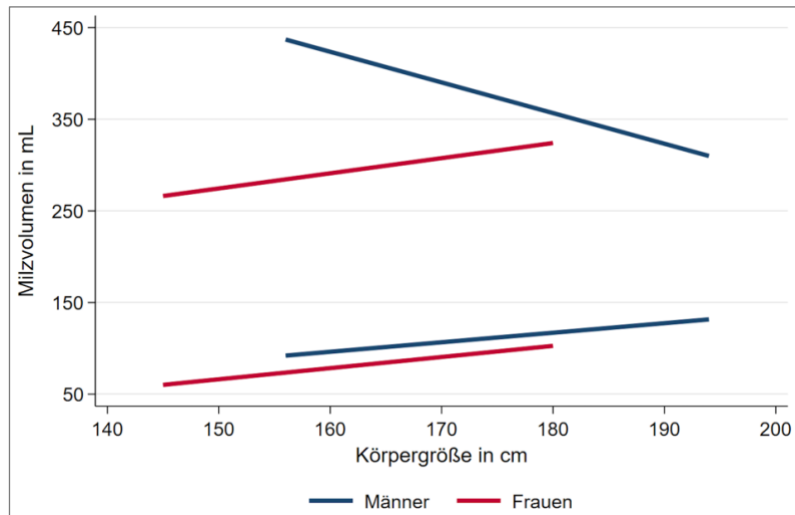


Abbildung 17: Assoziation der Körpergröße zum Milzvolumen

Bei Frauen hatte das Körpergewicht keinen signifikanten Einfluss auf die Referenzwerte, wohingegen bei Männern das Milzvolumen signifikant mit dem Körpergewicht anstieg (siehe Abb. 18, Tab. 7).

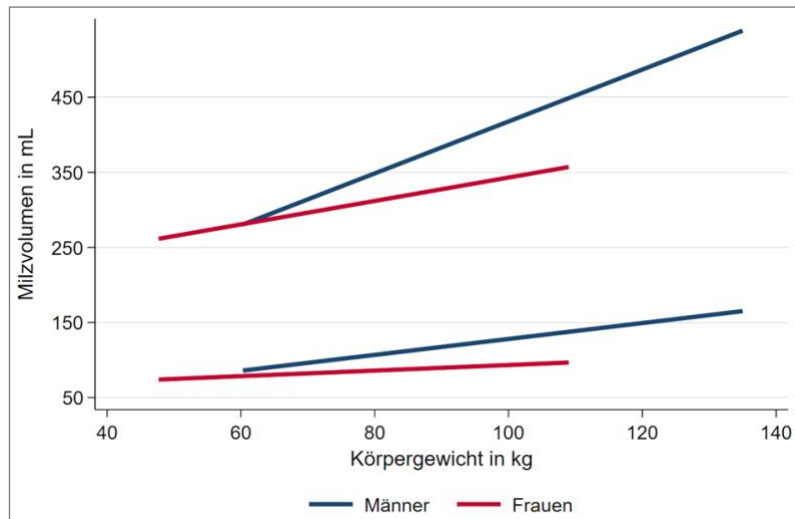


Abbildung 18: Assoziation des Körpergewichts zum Milzvolumen

Tabelle 7: Koeffizienten und 95%-Konfidenzintervalle der Quantilregression für Alter, Körpergröße und -gewicht

	Männer		Frauen	
	2,5 ^{te} Perzentile	97,5 ^{te} Perzentile	2,5 ^{te} Perzentile	97,5 ^{te} Perzentile
<i>Alter</i> [Lebensjahren]	-0,81 (-1,64; 0,02)	-2,03 (-4,77; 0,68)	-0,19 (-1,00; 0,61)	0,93 (-2,28; 4,14)
<i>Körpergröße</i> [cm]	1,04 (-0,66; 2,74)	-3,34 (-8,92; 2,23)	1,13 (-0,39; 2,65)	1,65 (-4,43; 7,73)
<i>Körpergewicht</i> [kg]	1,06 (0,20; 1,92)*	3,46 (0,66; 6,26)*	0,49 (-0,24; 1,22)	1,56 (-1,36; 4,48)

Legende: * $p < 0,05$

4.6 Assoziationen potenzieller Einflussfaktoren mit dem Milzvolumen

In der Gesamtpopulation wiesen 92,4 % eine Milzgröße im Referenzbereich auf. Eine vergrößerte Milz war bei 4,1 % und eine verkleinerte Milz bei 3,5 % der Studienteilnehmer zu beobachten (siehe Tab. 8). Die Einteilung der Milzgröße wurde aus den geschlechtsspezifischen Referenzbereichsgrenzen für das kontinuierliche Milzvolumen abgeleitet. In Tabelle 8 wird die Studienpopulation stratifiziert nach der Milzgröße beschrieben.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation bezüglich potenzieller Einflussfaktoren auf das Milzvolumen

		Milzvolumen im Referenzbereich (n = 1022)	Vergrößerte Milz (n = 45)	Verkleinerte Milz (n = 39)
Alter	[Lebensjahren]	56 (45; 65)	59 (48; 66)	57 (45; 63)
Geschlecht	Frauen	542 (53,0 %)	19 (42,2 %)	16 (41,0 %)
	Männer	480 (47,0 %)	26 (57,8 %)	23 (59,0 %)
Bildung	< 10 Jahre	216 (21,1 %)	13 (28,9 %)	7 (18,0 %)
	= 10 Jahre	561 (54,9 %)	27 (60,0 %)	20 (51,3 %)
	> 10 Jahre	245 (24,0 %)	5 (11,1 %)	12 (30,8 %)
Tabakkonsum	Nichtraucher (nie)	402 (39,3 %)	16 (35,6 %)	13 (33,3 %)
	ehemalige Raucher	424 (41,5 %)	26 (57,8 %)	11 (28,2 %)
	aktuelle Raucher	196 (19,2 %)	3 (6,7 %)	15 (38,5 %)
Alkoholkonsum	[g/Tag]	5,2 (1,4; 13,1)	2,6 (1,1; 10,6)	4,7 (1,3; 20,6)
Körpergröße	[cm]	170 (162; 176)	173 (166; 179)	168 (159; 177)
Körpergewicht	[kg]	78 (69; 89)	93 (83; 100)	71 (62; 77)
Taillenumfang	[cm]	90 (80; 100)	99 (89; 106)	88 (76; 93)
Body-Mass-Index	[kg/m ²]	27,1 (24,5; 30,3)	30,2 (27,0; 33,6)	24,8 (22,8; 26,6)
Blutglukose	[mmol/l]	5,3 (4,9; 5,8)	5,9 (5,4; 7,1)	5,2 (4,9; 5,6)
HbA1c (glykiertes Hämoglobin)	[%]	5,3 (5,0; 5,7)	5,2 (4,8; 5,8)	5,5 (5,1; 5,7)
Diabetes mellitus Typ II		96 (9,4 %)	13 (28,9 %)	3 (7,7 %)
Erythrozyten	[Tpt/l]	4,6 (4,3; 4,8)	4,8 (4,5; 5,2)	4,6 (4,3; 4,8)
Hämoglobin	[mmol/l]	8,6 (8,1; 9,1)	8,9 (8,4; 9,5)	8,6 (8,3; 9,1)
Hämatokrit	[%]	0,41 (0,39; 0,44)	0,43 (0,40; 0,44)	0,42 (0,40; 0,44)
Mittleres korpuskuläres Volumen	[fl]	91 (88; 94)	88 (86; 93)	93 (90; 95)
Mittleres korpuskuläres Hämoglobin	[fmol]	1,89 (1,83; 1,94)	1,86 (1,80; 1,94)	1,91 (1,84; 1,97)

<i>Thrombozyten</i> [Gpt/l]	223 (189; 257)	189 (159; 219)	241 (201; 291)
<i>Mittleres Thrombozytenvolumen</i> [fl]	10,0 (9,4; 10,6)	10,1 (9,4; 10,8)	10,0 (9,4; 10,7)
<i>Leukozyten</i> [Gpt/l]	5,7 (4,8; 6,8)	5,7 (4,9; 6,7)	6,6 (5,3; 8,7)
<i>Hochsensitives C-reaktives Protein</i> [mg/l]	1,10 (0,64; 2,29)	1,42 (0,57; 3,64)	0,96 (0,50; 1,89)
<i>Fibrinogen</i> [g/l]	3,0 (2,5; 3,5)	2,7 (2,3; 3,6)	3,3 (2,7; 3,5)
<i>Alanin-Aminotransferase</i> [μkatal/l]	0,37 (0,29; 0,51)	0,50 (0,32; 0,70)	0,37 (0,27; 0,48)
<i>Aspartat-Aminotransferase</i> [μkatal/l]	0,30 (0,24; 0,38)	0,34 (0,26; 0,42)	0,32 (0,24; 0,34)
<i>Gamma-Glutamyltransferase</i> [μkatal/l]	0,50 (0,38; 0,69)	0,61 (0,45; 0,93)	0,57 (0,42; 0,65)

Legende: Medianregressionen werden als β -Koeffizient und 95 %-Konfidenzintervall aufgezeigt und stellen kontinuierliche Variablen dar, absolute und relative Zahlen stehen für kategorielle Variablen

Für die multivariablen Analysen zur Assoziation potenzieller Einflussfaktoren mit dem Milzvolumen wurden für jeden Endpunkt zwei Regressionsmodelle errechnet. Das erste Modell wurde für Alter und Geschlecht adjustiert. Das zweite Modell wurde zusätzlich für Fettmasse, fettfreie Masse und Körpergröße adjustiert, da diese Parameter als Confounder für die untersuchten Zusammenhänge angesehen wurden (siehe Tab. 9,10). Für Alter, Geschlecht und Bildung wurde nur das erste Adjustierungsmodell verwendet.

Da das Milzvolumen keine Normalverteilung aufwies (siehe Abb. 19), wurden die Assoziationsanalysen mittels Median-Regressionen durchgeführt, sodass sich die Effektschätzer auf das mediane Milzvolumen beziehen.

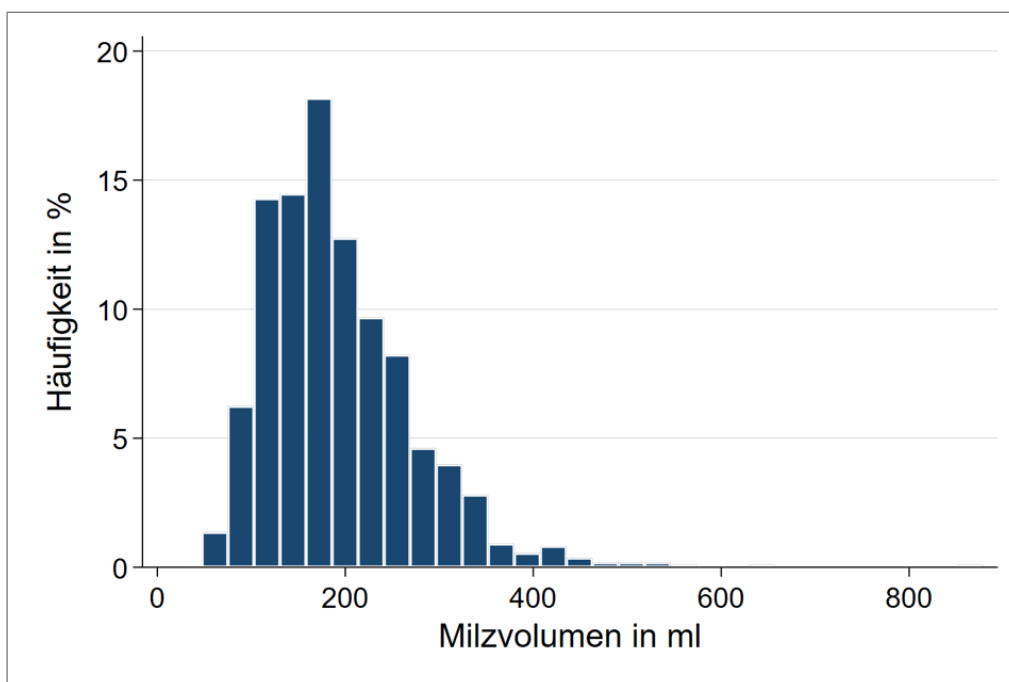


Abbildung 19: Verteilung der Milzvolumina [ml] der 1106 Probanden

4.6.1 Erstes Adjustierungsmodell

Tabelle 9: Assoziationen zum medianen Milzvolumen (adjustiert für Alter und Geschlecht)

	Milzvolumen im Referenzbereich	Vergrößerte Milz vs. Milzvolumen im Referenzbereich	Verkleinerte Milz vs. Milzvolumen im Referenzbereich
Alter [Lebensjahr]	-0,46 (-0,85; -0,07)	1,01 (0,99; 1,03)	1,00 (0,98; 1,02)
Frauen vs. Männer	-45,8 (-56,2; -35,4)	0,85 (0,45; 1,60)	0,62 (0,32; 1,21)
Niedriger vs. hoher Bildungsstand	15,7 (0,3; 31,2)	3,59 (1,18; 10,93)	0,88 (0,40; 1,89)
Mittlerer vs. hoher Bildungsstand	7,7 (-2,9; 18,2)	2,49 (0,95; 6,58)	0,59 (0,22; 1,26)
Aktuelle Raucher vs. Nichtraucher (nie)	-24,1 (-37,1; -11,1)	0,37 (0,09; 1,44)	2,66 (1,19; 5,95)
Ehemalige Raucher vs. Nichtraucher (nie)	3,40 (-8,46; 15,27)	1,34 (0,65; 2,79)	0,77 (0,32; 1,87)
Alkoholkonsum [g/Tag]	-0,26 (-0,77; 0,25)	0,99 (0,95; 1,02)	1,01 (0,99; 1,03)
Körpergröße [cm]	1,40 (0,54; 2,26)	1,03 (0,98; 1,09)	0,90 (0,86; 0,95)
Körpergewicht [kg]	1,73 (1,38; 2,07)	1,06 (1,04; 1,08)	0,92 (0,89; 0,96)
Taillenumfang [cm]	1,87 (1,40; 2,34)	1,06 (1,03; 1,08)	0,94 (0,90; 0,99)
BMI [kg/m ²]	4,48 (3,39; 5,57)	1,17 (1,09; 1,24)	0,85 (0,75; 0,95)
Blutglukose [mmol/l]	6,80 (1,58; 12,02)	1,20 (1,08; 1,32)	0,90 (0,65; 1,26)
HbA1c [%]	-1,82 (-10,09; 6,45)	1,19 (0,84; 1,68)	1,14 (0,90; 1,45)
Diabetes mellitus Typ II	30,7 (9,8; 51,6)	4,34 (2,06; 9,16)	0,72 (0,21; 2,43)
Erythrozyten [Tpt/l]	37,9 (24,3; 51,5)	3,17 (1,15; 8,75)	0,55 (0,25; 1,21)
Hämoglobin [mmol/l]	12,9 (4,9; 20,8)	1,56 (0,75; 3,25)	0,85 (0,56; 1,30)
Hämatokrit [%]	117 (-70; 304)	keine signifikanten Assoziationen	keine signifikanten Assoziationen
MCV [fl]	-3,86 (-4,94; -2,78)	0,92 (0,84; 0,99)	1,10 (1,04; 1,17)
MCH [fmol]	-102 (-153; - 51)	0,10 (0,01; 3,31)	8,41 (0,57; 124,3)
Thrombozyten [Gpt/l]	-0,34 (-0,42; -0,25)	0,982 (0,973; 0,990)	1,007 (1,002; 1,012)
MTV [fl]	-1,25 (-5,64; 3,13)	1,04 (0,80; 1,34)	0,96 (0,72; 1,29)
Leukozyten [Gpt/l]	-3,82 (-6,59; -1,04)	0,99 (0,86; 1,14)	1,29 (1,12; 1,47)

<i>hs-CRP</i>		3,23	1,11	0,98
	[mg/l]	(0,91; 5,54)	(0,99; 1,23)	(0,80; 1,21)
<i>Fibrinogen</i>		-6,45	0,84	1,27
	[g/l]	(-11,93; -0,97)	(0,46; 1,53)	(0,80; 2,02)
<i>ALAT</i>		48,5	2,38	0,09
	[μ katal/l]	(35,3; 61,8)	(1,21; 4,70)	(0,01; 0,68)
<i>ASAT</i>		46,6	2,03	0,19
	[μ katal/l]	(1,1; 92,0)	(0,69; 5,97)	(0,02; 1,44)
<i>GGT</i>		1,60	1,06	0,86
	[μ katal/l]	(-9,88; 13,08)	(0,96; 1,18)	(0,49; 1,52)

Legende: BMI = Body-Mass-Index, HbA1c = glykiertes Hämoglobin, MCV = mittleres korpuskuläres Volumen, MCH = mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt, MTV = mittleres Thrombozytenvolumen, hs-CRP = hochsensitives C-reaktives Protein, ALAT = Alanin-Aminotransferase, ASAT = Aspartat-Aminotransferase, GGT = Gamma-Glutamyltransferase, hellgrau = keinen signifikanten Einfluss, Medianregressionen werden als β -Koeffizient und 95 %-Konfidenzintervall aufgezeigt und stellen kontinuierliche Variablen dar, absolute und relative Zahlen stehen für kategorielle Variablen

Mit zunehmendem Lebensalter zeigte sich eine signifikante Verkleinerung des medianen Milzvolumens. Dabei nahm das Volumen der Milz pro Lebensjahr um 0,46 ml ab. Frauen hatten im Median ein geringeres Milzvolumen als Männer. Probanden mit mittlerer Bildung wiesen im Vergleich zu Probanden mit hoher Bildung keinen signifikanten Unterschied im Milzvolumen auf. Probanden mit einem niedrigen Bildungsstand hatten im Median eine größere Milz im Vergleich zu Probanden eines hohen Bildungsstandes. Ebenfalls war das Risiko für eine vergrößerte Milz in der Gruppe des niedrigen zum hohen Bildungsstandes wesentlich erhöht.

Aktuelle Raucher hatten im Median eine kleinere Milz als Nichtraucher und deren Risiko für eine verkleinerte Milz war im Vergleich zu Nichtrauchern höher. Ehemaliges Rauchen war nicht signifikant mit dem Milzvolumen assoziiert. Ebenfalls zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alkoholkonsum und dem Milzvolumen.

Anthropometrische Parameter hatten einen wesentlichen Einfluss auf das Milzvolumen. Hier nahm das Milzvolumen pro cm Körpergröße und pro kg Körpergewicht signifikant zu. Ebenfalls zeigte sich eine signifikant positive Assoziation des BMIs zum Milzvolumen. Pro cm Taillenumfang wurde das mediane Milzvolumen größer. Des Weiteren war der Taillenumfang positiv mit einer vergrößerten Milz und invers mit einer verkleinerten Milz assoziiert.

Die Blutglukose war positiv mit dem Milzvolumen assoziiert, wohingegen es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem HbA1c und dem Milzvolumen gab. Probanden mit bekanntem Diabetes hatten im Vergleich zu Probanden ohne bekanntem Diabetes eine größere Milz.

Die Assoziation des medianen Milzvolumens zur Erythrozytenanzahl wies eine Volumenzunahme auf. Probanden mit erhöhten Erythrozyten-Werten hatten ein höheres Risiko für eine vergrößerte Milz. Das Hämoglobin war mit einer Vergrößerung des medianen Milzvolumens assoziiert. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Hämatokriten und dem Milzvolumen. Das mittlere korpuskuläre Volumen (MCV) und das mittlere

korpuskuläre Hämoglobin (MCH) waren mit einer Verkleinerung des medianen Milzvolumens assoziiert. Die Thrombozytenzahl war invers mit einer Milzverkleinerung assoziiert. Das mittlere Thrombozytenvolumen (MTV) war nicht signifikant mit dem Milzvolumen assoziiert.

Das Fibrinogen wies ebenfalls eine inverse Assoziation auf, bei der das mediane Milzvolumen kleiner war. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Fibrinogen-Werten und einem erhöhten Risiko für eine vergrößerte oder verkleinerte Milz wurde nicht erfasst. Zudem war der Leukozyten-Wert invers mit einer Milzverkleinerung und einem erhöhten Risiko für eine Milzverkleinerung assoziiert. Mit zunehmendem hs-CRP zeigte sich eine Vergrößerung des medianen Milzvolumens. Bezüglich der Risikofaktoren zeigte sich keine Signifikanz.

Mit zunehmender Alanin-Aminotransferase (ALAT) zeigte sich eine signifikante Vergrößerung des medianen Milzvolumens. In der Gruppe war das Risiko für eine vergrößerte Milz erhöht. Die Aspartat-Aminotransferase (ASAT) wies in diesem Modell eine mediane Milzvolumenzunahme auf. Ein Risiko für eine Milzvergrößerung oder -verkleinerung war nicht signifikant. Ein signifikanter Zusammenhang der Gamma-Glutamyltransferase (GGT) zum Milzvolumen wurde nicht erfasst.

4.6.2 Zweites Adjustierungsmodell

Tabelle 10: Assoziationen zum medianen Milzvolumen (adjustiert für Alter, Geschlecht, Fettmasse, fettfreie Masse und Körpergröße)

	Milzvolumen im Referenzbereich	Vergrößerte Milz vs. Milzvolumen im Referenzbereich	Verkleinerte Milz vs. Milzvolumen im Referenzbereich
<i>Aktuelle Raucher vs. Nichtraucher (nie)</i>	-29,0 (-41,0; -16,9)	0,37 (0,09; 1,51)	2,78 (1,23; 6,24)
<i>Ehemalige Raucher vs. Nichtraucher (nie)</i>	4,68 (-5,32; 14,69)	1,17 (0,53; 2,60)	0,86 (0,36; 2,09)
<i>Alkoholkonsum [g/Tag]</i>	-0,52 (-0,88; -0,16)	0,98 (0,95; 1,01)	1,02 (0,99; 1,04)
<i>Blutglukose [mmol/l]</i>	2,41 (-1,99; 6,82)	1,13 (1,01; 1,26)	0,99 (0,71; 1,37)
<i>HbA1c [%]</i>	-9,81 (-16,87; -2,76)	0,98 (0,57; 1,68)	1,36 (1,06; 1,75)
<i>Diabetes mellitus Typ II</i>	17,5 (1,9; 33,2)	3,07 (1,35; 7,00)	1,07 (0,30; 3,81)
<i>Erythrozyten [Tpt/l]</i>	27,4 (14,5; 40,2)	2,48 (0,92; 6,68)	0,65 (0,28; 1,53)
<i>Hämoglobin [mmol/l]</i>	9,48 (2,17; 16,79)	1,45 (0,71; 2,95)	0,92 (0,58; 1,47)
<i>Hämatokrit [%]</i>	20,1 (-140,7; 181,0)	keine signifikanten Assoziationen	keine signifikanten Assoziationen
<i>MCV [fl]</i>	-3,96 (-4,97; -2,94)	0,91 (0,83; 0,99)	1,11 (1,03; 1,19)
<i>MCH [fmol]</i>	-74,7 (-110,8; -38,6)	0,20 (0,01; 8,33)	6,70 (0,34; 130,2)

<i>Thrombozyten</i>		-0,35	0,98	1,00
	[Gpt/l]	(-0,42; -0,28)	(0,97; 0,99)	(1,00; 1,01)
MTV		-2,36	0,97	0,93
	[fl]	(-6,07; 1,35)	(0,75; 1,24)	(0,67; 1,29)
<i>Leukozyten</i>		-5,36	0,87	1,31
	[Gpt/l]	(-7,87; -2,86)	(0,72; 1,04)	(1,16; 1,49)
<i>hs-CRP</i>		1,39	1,02	1,07
	[mg/l]	(-1,36; 4,14)	(0,88; 1,18)	(0,89; 1,28)
<i>Fibrinogen</i>		-13,4	0,71	1,46
	[g/l]	(-19,4; -7,3)	(0,37; 1,39)	(0,86; 2,47)
<i>ALAT</i>		37,5	1,38	0,21
	[μ katal/l]	(15,9; 59,0)	(0,57; 3,34)	(0,02; 1,86)
<i>ASAT</i>		30,1	1,64	0,35
	[μ katal/l]	(-3,1; 63,3)	(0,39; 7,00)	(0,05; 2,47)
<i>GGT</i>		2,19	1,09	0,97
	[μ katal/l]	(-10,46; 14,84)	(0,97; 1,21)	(0,82; 1,14)

Legende: HbA1c = glykiertes Hämoglobin, MCV = mittleres korpuskuläres Volumen, MCH = mittleres korpuskuläres Hämoglobin, MTV = mittleres Thrombozytenvolumen, hs-CRP = Hochsensitives C-reaktives Protein, ALAT = Alanin-Aminotransferase, ASAT = Aspartat-Aminotransferase, GGT = Gamma-Glutamyltransferase hellgrau = keinen signifikanten Einfluss, Medianregressionen werden als β -Koeffizient und 95 %-Konfidenzintervall aufgezeigt und stellen kontinuierliche Variablen dar, absolute und relative Zahlen stehen für kategorielle Variablen

Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen ehemaligem Rauchen und dem medianen Milzvolumen. Ehemalige Raucher hatten kein erhöhtes Risiko für eine vergrößerte oder verkleinerte Milz. Aktuelle Raucher hatten hingegen im Median ein geringeres Milzvolumen und ein erhöhtes Risiko gegenüber einer Milzverkleinerung als Nichtraucher.

Im Gegensatz zum ersten Adjustierungsmodell wies das zweite in Assoziation zum Alkoholkonsum eine Verkleinerung des Milzvolumens auf. Ein erhöhtes Risiko für eine vergrößerte oder verkleinerte Milz wurde nicht beobachtet.

Die Blutglukose war nicht signifikant mit dem medianen Milzvolumen assoziiert. Dennoch wurde bei Probanden mit hohen Blutglukose-Werten ein erhöhtes Risiko für eine vergrößerte Milz erfasst. Der HbA1c ist entgegen dem ersten Adjustierungsmodell invers mit dem Milzvolumen assoziiert. Ebenfalls war der HbA1c signifikant mit dem Risiko für eine vergrößerte Milz assoziiert. Probanden mit bekanntem Diabetes wiesen auch hier im Median eine größere Milz gegenüber Probanden ohne bekannten Diabetes auf. Dabei zeigte sich ein positiver Zusammenhang des Diabetes mellitus Typ II mit einer Milzvergrößerung.

Die Erythrozytenanzahl war positiv mit dem medianen Milzvolumen assoziiert. Ein erhöhtes Risiko für eine Milzvergrößerung oder -verkleinerung wurde nicht entdeckt. Das Hämoglobin war mit einer Volumenzunahme der Milz assoziiert. Der Hämatokrit war mit dem medianen Milzvolumen nicht signifikant assoziiert. Das MCV wies eine Verkleinerung des Milzvolumens sowie ein erhöhtes Risiko für eine vergrößerte und verkleinerte Milz auf. Das MCH wies hingegen eine mediane Milzvergrößerung auf. Die Thrombozytenzahl war invers mit einer Milzverkleinerung assoziiert und stellte ein ähnlich erhöhtes Risiko für Milzvergrößerung und

-verkleinerung wie im ersten Adjustierungsmodell dar. Ebenfalls wies das MTV keinen signifikanten Zusammenhang zum medianem Milzvolumen auf.

Beim Anstieg des Leukozyten-Wertes kam es zur Verkleinerung des Milzvolumens. Daraus resultierte ein erhöhtes Risiko für eine verkleinerte Milz. Das Fibrinogen ist mit der Milzgröße invers assoziiert. Ein erhöhtes Risiko für eine vergrößerte oder verkleinerte Milz wurde nicht aufgezeigt.

In Bezug auf hs-CRP, der ASAT und GGT zeigten sich in dieser Adjustierung keine signifikanten Assoziationen zum medianen Milzvolumen, was ebenfalls für ein erhöhtes Risiko für eine vergrößerte und verkleinerte Milz zutrifft. Die Assoziationsanalysen zur ALAT erfassten hingegen eine mediane Milzvergrößerung.

5 Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit lag in der Erhebung von volumetrischen Daten der Milz, die mithilfe manueller Segmentierungen erfasst wurden, um den Referenzbereich für die Milzgröße und Assoziationen ausgewählter Parameter mit dem Milzvolumen aufzeigen zu können. Es zeigte sich, dass sich das mediane Milzvolumen mit zunehmendem Lebensalter verringerte und dass Frauen gegenüber Männern ein kleineres Milzvolumen aufwiesen. Zudem zeigten Studienteilnehmer mit niedrigem Bildungsstand eine größere Milz im Vergleich zu besser gebildeten Personen auf. Aktuelle Raucher hatten im Median eine kleinere Milz als Nichtraucher. Anthropometrische Parameter hatten einen signifikanten Einfluss auf das Milzvolumen, sodass sich die Milz mit zunehmender Körpergröße, zunehmendem Körpergewicht, BMI und Taillenumfang vergrößerte. Die Blutglukose-, Erythrozyten- und Hämoglobinwerte waren positiv mit dem Milzvolumen assoziiert. Probanden mit bekanntem Diabetes wiesen im Median eine größere Milz gegenüber Probanden ohne bekannten Diabetes auf. MCV, MCH, Thrombozytenzahl, Fibrinogen und Leukozyten waren mit einer Milzverkleinerung assoziiert. Mit zunehmendem hs-CRP sowie zunehmender ALAT und ASAT zeigte sich eine Vergrößerung des Milzvolumens.

5.1 Effektstärken der potenziellen Einflussfaktoren

In unseren Analysen zeigten Thrombozytenzahl und MCV die stärksten inversen Assoziationen mit dem Milzvolumen, wohingegen der Taillenumfang und das Körpergewicht die stärkste positive Assoziation mit Milzvolumen aufwiesen (siehe Abb. 20). Des Weiteren zeigten sich inverse Assoziationen bei Fibrinogen-, Leukozyten-, HbA1c-Werten, MCH, Alkoholkonsum und Alter mit dem Milzvolumen sowie signifikante positive Assoziationen beim BMI sowie Hämoglobin, bei der Körpergröße, den Erythrozyten und der ALAT mit dem Milzvolumen. Wir konnten keine signifikanten Assoziationen der Blutglukose, GGT, ASAT, MTV und dem hs-CRP mit dem Milzvolumen nachweisen.

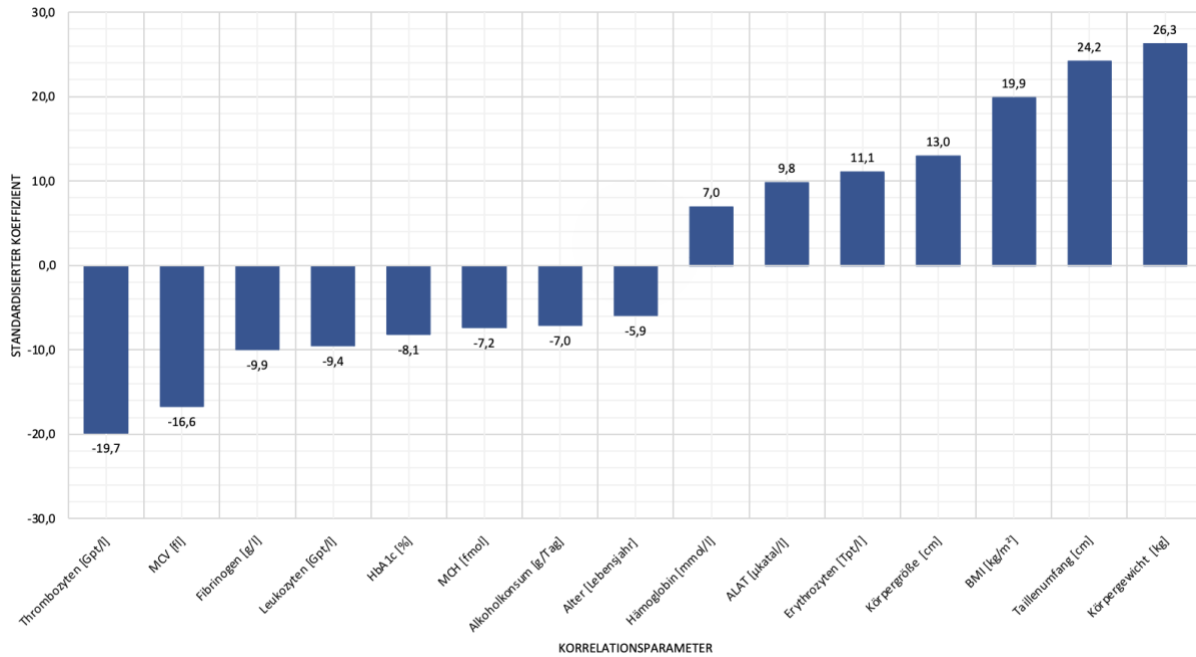


Abbildung 20: Einfluss signifikanter standardisierter Koeffizienten auf das Milzvolumen

Legende: MCV = mittleres korpuskuläres Volumen, HbA1c = glykiertes Hämoglobin, MCH = mittleres korpuskuläres Hämoglobin, ALAT = Alanin-Aminotransferase, BMI = Body-Mass-Index

5.2 Reliabilität der volumetrischen Daten

Die manuelle Segmentierung stellt eine zeitaufwendige Aufgabe dar, die zunehmend durch (semi-) automatische Segmentierungsmethoden ersetzt wird. Die manuelle Detektion der Milzkonturen zeichnet sich bei geringer SNR oder geringem Kontrast zu benachbarten Strukturen durch höhere Genauigkeit aus, da automatische Segmentierungsmethoden ausschließlich von der Gradienten- oder Intensitätsanalyse abhängig sind [88]. Dennoch zeigten automatische Segmentierungen der Milz-CT eine Robustheit gegenüber Volumenüberlappungen von 95,2 % und gegenüber Fehlern von 3,3 % [89]. Bei MRT-basierten Volumetriestudien wurde berichtet, dass semiautomatische der vollautomatischen Segmentierung vorzuzuziehen sei, da sie präziser hinsichtlich der Überwachung von Milzvolumenänderungen im Laufe der Zeit ist und eine geringere Variabilität zu vollautomatischen Verfahren aufweist [90].

Die durchschnittliche Segmentierungszeit einer Milz betrug in unserer Studie 8,56 Minuten, währenddessen die computertomografische automatisierte Milzsegmentierung mit einer Schichtdicke von 5 mm nur 1,8 Minuten dauerte [91]. Dabei muss der individuelle klinische Erfahrungsschatz des jeweiligen Untersuchers sowie die Größe des zu segmentierenden Organs und deren Abgrenzung zu benachbarten Strukturen berücksichtigt werden. Indessen könnten die begrenzten radiologischen Fachkenntnisse des Untersuchers eine mögliche Fehlerquelle darstellen, da es trotz bestandener Zertifizierung zu Ungenauigkeiten der Detektion der Milzmorphologie kommen kann; insbesondere des kaudalen und kranialen Pols sowie nicht

eindeutiger Abgrenzungen zu benachbarten Strukturen. Dennoch betrug die Übereinstimmung volumetrischer Ergebnisse zwischen den Untersuchern 99,1 %. Des Weiteren muss die Lernkurve des Untersuchers und die damit verbundene zeitliche Effizienz, die sich im Laufe zunehmender manueller Segmentierungen entwickelte, berücksichtigt werden. Es ist zu erwarten, dass zukünftige auf künstlicher Intelligenz beruhende Segmentierungsverfahren den Zeitaufwand deutlich verringern werden.

Die Wahl der MRT-Sequenz beeinflusst die Genauigkeit und die daraus resultierenden volumetrischen Ergebnisse. Die DWI-Sequenz stellte sich als jene mit der geringsten Volumendifferenz zwischen den Untersuchern heraus. Ebenfalls konnte der Kontrast beim manuellen Segmentieren variiert werden, was die Grundvoraussetzung zur Hervorhebung der Milz gegenüber benachbarter Strukturen war und einen wichtigen Aspekt zur Detektion der Organkonturen einzelner Schichten darstellte. Andererseits kann sich die Fensterung als Fehlerquelle erweisen, die vorwiegend bei kontrastreicher Visualisierung zu Informationsverlusten führen kann, sodass die Wahl des optimalen Kontrasts wichtig ist [75]. Bei der CT wurde in einer Phantomstudie von 1997 nachgewiesen, dass die Wahl der Fenstereinstellung insbesondere bei kleinen anatomischen Strukturen Ungenauigkeiten in Volumenmessungen hervorruft [92].

Die Präzision manueller Segmentierungen wird auch von der Qualität der MRT-Aufnahme beeinflusst. Dazu zählt in erster Linie die Auflösung der MRT-Aufnahme, die durch die Voxelgröße bestimmt wird. Dabei nimmt die Ortsauflösung der MRT-Aufnahme durch Verkleinerung der Voxelgröße zu. In dieser Arbeit wurde die manuelle Segmentierung basierend auf einer Voxelgröße von 1,9 x 1,9 x 7,2 mm durchgeführt, wobei in z-Richtung eine Schichtdicke von 6 mm und ein Schichtabstand von 1,2 mm vorlagen. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die kraniokaudale Morphologie der Milz nicht präzise erfasst werden konnte und sich Partialvolumeneffekte darstellten, die zur Streuung volumetrischer Ergebnisse durch Fehler quantitativer Messungen [93] führte. Infolgedessen wurde die Auflösung in axialer und coronarer Ebene durch isotrop formbasierte Interpolation (1 x 1 x 1 mm) optimiert, sodass eine lückenlose Darstellung des Organs gewährleistet werden konnte [74]. Zudem verkleinerte sich die Voxelgröße in z-Richtung von 7,2 mm auf 1 mm, sodass eine Überschätzung des tatsächlichen Volumens kompensiert wurde, da die nicht isotrop abgetasteten Voxel bei der Probesegmentierung im Mittel eine Volumenzunahme von 3,9 ml aufwiesen. Es wurde belegt, dass mithilfe isotropischer Voxelgrößen und geringerer Schichtdicke ein genaueres volumetrisches Messergebnis erzielt werden kann [75]. Es wurden durch Veränderungen der Schichtdicke Überschätzungen des Volumens bei CT-gestützten Volumetriemessungen aufgezeigt [92]. Bezüglich der Segmentierungsqualität müssen auch Bewegungsartefakte, die

die eindeutige Zuordnung und Detektion der äußeren Milzkontur beeinträchtigen, berücksichtigt werden.

Fehler könnten durch verbesserte Bildqualität sowie Minimierung von Schichtdicke und Schichtabstand reduziert werden, da die Morphologie der Milz so exakter definiert werden könnte. Eine weitere Optimierung bestünde neben der Segmentierung in axialer zusätzlich in coronarer Ebene, um die kraniokaudale Ausdehnung der Milz präziser erfassen zu können.

5.3 Vergleich MRT-basierter Volumetrieverfahren der Milz

In dieser Studie wurde der Referenzbereich der Milzgröße mithilfe von MRT-Datensätzen der „milzgesunden“ Population berechnet. Der Mittelwert der Milzgröße betrug alters- und geschlechtsunabhängig 193.7 ± 80.4 ml. Zum Vergleich sind in Tabelle 11 die Mittelwerte des Milzvolumens aus vorherigen MRT-basierten Studien dargestellt.

Tabelle 11: Vergleich der Mittelwerte MRT-basierter Volumetrieverfahren

Referenz	Probanden	MRT-Eigenschaften (Sequenz/ Schichtdicke & -abstand)	Methodik (Segmentierungs-/ Volumetrieverfahren)	Milzvolumen
Wagner M. et al. [94]	12	T2 4 mm	manuell unbekannt	246,0 ml
Mazonakis M. et al. [95]	16	T1 10 mm	manuell „Summation of Areas“	$204,6 \pm 88,8$ ml
Vorliegende Studie	592	DWI b-Wert 50 s/mm^2 7,2 mm	manuell formbasierte Interpolation	$193,7 \pm 80,4$ ml
Lee J. et al. [96]	35	DWI b-Wert 1000 s/mm^2 8 mm	manuell „Summation of Areas“	$173,1 \pm 51,2$ ml
Inoue Y. et al. [97]	12	FIESTA 8 mm	manuell „Summation of Areas“	$173,0 \pm 79,9$ ml

Legende: DWI = diffusion weighted imaging, FIESTA = fast imaging steady-state acquisition

Im Vergleich zu unserer Studie wiesen die bisher in der Literatur beschriebenen MRT-basierten Volumetrieverfahren eine geringere Anzahl an untersuchten Probanden auf. Es lagen hauptsächlich kleine milzgesunde Kontrollgruppen vor [94,97], die als Referenz dienen. Die Studienpopulationen der vorherigen Studien [94-97] umfassten im Mittel 18,75 Probanden, wohingegen unsere Referenzpopulation 592 „milzgesunde“ Probanden umfasste. Die Probandenanzahl ist aufgrund der hohen morphologischen Variabilität der Milz [98] entscheidend, sodass die große Referenzpopulation unserer Studie eine Erfassung der Bandbreite an morphologischen Variationen heraus ermöglicht.

In anderen Studien ist die Beschreibung von Ein- und Ausschlusskriterien, der Geschlechterverteilung und des Durchschnittsalters unzureichend [94,97], sodass die Charakterisierung der untersuchten Populationen nicht bekannt ist. Diese Informationen sind

neben den radiologisch bekannten Kenngrößen essenziell, um einen Vergleich zu anderen Studien durchführen zu können. Das ermittelte Durchschnittsvolumen der Milz von 193,7 ml steht im Einklang mit den aktuell vorliegenden MRT-basierten volumetrischen Werten, da die Standardabweichung von $\pm 80,4$ ml die berechneten Milzvolumina von Wagner et al. [94] und Inoue et al. [97] abdecken. Diese Beobachtung deutet auf eine Plausibilität der volumetrischen Ergebnisse unserer Studie hin.

Trotz dessen bestehen leichte Diskrepanzen der Ergebnisse zu früheren Studien [94-97], die vermutlich durch die Variation der Volumetrieverfahren erklärbar sind, da bei unserer Volumetriemethodik der „Summation of Areas“ ein um 3,9 ml durchschnittlich größeres Milzvolumen resultierte. Mit zunehmender Schichtdicke kommt es auch zu Überschätzungen des tatsächlichen Volumens aufgrund der Multiplikation der manuell segmentierten Flächeninhalte mit dem Faktor der Schichtdicke, wie im Fall der Studie von Asghar et al. [99].

Beim Segmentierungsverfahren spielt die genaue Definition der äußeren Organkontur eine entscheidende Rolle. In früheren Studien wurde freihändig mittels eines Cursors segmentiert [94-97], sodass ein gelegentliches Abweichen der anvisierten Kontur wahrscheinlich ist und es im Gegensatz zu der hier verwendeten Stift-Tablet-Technologie schneller zu leichten Unter- bzw. Übersegmentierungen kommen kann. Die Korrektur einer Segmentierung mittels Cursor stellt sich verhältnismäßig schwieriger und unpräziser gegenüber der Verwendung des Stift-Tablet-Systems dar.

5.4 Vergleich des MRT-basierten Mittelwertes zu Volumetrieverfahren alternativer Bildgebungen

5.4.1 CT-basierte Milzvolumetrie

Die Milzvolumetrie wurde bislang vorwiegend computertomografisch untersucht. Vorteile liegen in der kurzen Untersuchungsdauer sowie der hohen Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der manuellen Volumetrie mit einem Fehlerquotienten von nur 3,5 %, das einem mittleren absoluten Fehler von $9,2 \text{ cm}^3$ entspricht [100]. Nachteilig ist jedoch die Strahlenbelastung im Gegensatz zur MRT. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht zu den aktuellen Studien der CT-basierten Milzvolumetrie.

Tabelle 12: Vergleich der Mittelwerte CT-basierter Volumetrieverfahren

Referenz	Probanden	CT-Eigenschaften (Schichtdicke)	Methodik (Segmentierungs-/Volumetrieverfahren)	Milzvolumen
<i>Asghar A. et al. [99]</i>	21	10 mm	manuell (1) Volumen-Rendering (2) Ellipsoidformel $V = 0,52 \times L \times W \times B$ (3) „Summation of Areas“	(1) 161,6 ± 90,2 ml (2) 259,3 ± 118,9 ml (3) 254,0 ± 127,6 ml
<i>Li WX. et al.[101]</i>	40	5 mm	manuell „Summation of Areas“	256,3 ± 81,7 ml
<i>Pattanayak P. et al. [91]</i>	30	5 mm	semiautomatisch/ manuelle Korrektur „Summation of Areas“ automatisch formbasierte Interpol.	253,6 ± 180,3 ml 224,2 ± 165,7 ml
<i>Cruz-Romero C. et al. [102]</i>	101	2,5 - 5 mm	semiautomatisch „Summation of Areas“	244,4 ± 116,4 ml
<i>Lingurarau MG. et al. [89]</i>	44	1-5 mm	Automatisch unbekannt	236,9 ± 77,6 ml
<i>Henderson JM. et al. [103]</i>	11	10 mm	manuell „Summation of Areas“	219,0 ± 76,0 ml
<i>Prassopoulos P. et al. [104]</i>	140	10 mm	manuell „Summation of Areas“	214,6 ml
<i>Hoefs JC. et al. [105]</i>	11	7 mm	automatisch „Summation of Areas“	201,0 ± 77,0 ml
<i>Liu P. et al. [106]</i>	15	5 mm	manuell „Summation of Areas“	190,9 ± 70,4 ml
<i>Kucybała I. et al. [107]</i>	229	3,6 mm	manuell „Summation of Areas“	178,1 ± 64,2 ml
<i>Lee J. et al. [96]</i>	35	5 mm	manuell „Summation of Areas“	173,4 ± 51,0 ml
<i>Srisajakul S. et al. [108]</i>	426	1-1,5 mm	manuell formbasierte Interpol.	124,1 ± 51,8 ml
<i>Kaneko J. et al.[109]</i>	238	50-100 mm	manuell „Summation of Areas“	123,0 ± 45,0 ml
<i>Tsushima Y. et al. [110]</i>	34	10 mm	manuell „Summation of Areas“	73,0 ± 24,4 ml

Legende: L = maximale Länge, T = maximale Dicke, W = maximale dorsoventrale Breite, Interpol. = Interpolation

Wie bei den MRT-basierten Volumetriestudien liegen auch hier weitestgehend Untersuchungen mit manueller Detektion und der Volumetriemethodik der „Summation of Areas“ vor. Ebenfalls handelte es sich hauptsächlich um kleine Kontrollgruppen [101,105,106], die eine Referenz für nachfolgende Vergleiche bilden.

Es kamen drei (semi-) automatische Segmentierungsverfahren zum Einsatz [89,91,108]. Diese Verfahren sind aufgrund der hohen Robustheit gegenüber Fehlern [89] unbedenklich. Im Vergleich zu den in der Tabelle 12 präsentierten Studien sind die MRT-basierten volumetrischen

Ergebnisse unserer Studie von $193,7 \pm 80,4$ ml im unteren Drittel anzuordnen. Dies hängt mit dem wesentlich jüngeren Durchschnittsalter einiger Studienpopulationen zusammen [101,102], da das Milzvolumen, wie unsere Studie zeigt, mit zunehmendem Alter abnimmt. Hinzu kommt, dass bei anderen Studien mehr Männer als Frauen teilnahmen [89,101], die im Mittel ein größeres Milzvolumen aufwiesen.

Bei großen Schichtdicken können morphologische Charakterisierungen nicht präzise genug erfasst werden, wodurch angenommen wird, dass es vermehrt zu Messfehlern kam [99,103,104]. Dabei wiesen Pattanayak et al. [91] nach, dass die Volumenberechnung der „Summation of Areas“ vermutlich durch eine Überschätzung des tatsächlichen Milzvolumens bedingt ist, bei der eine Differenz der formbasierten Interpolation zur „Summation of Areas“ von -29,4 ml vorlag. Es ist zu vermuten, dass bei kleineren Schichtdicken [108] die Milzmorphologie präziser erfasst wird und es weniger häufig bzw. zu geringeren Volumenüberschätzungen kommt. In einer Studie von Srisajakul et al. [108], in der die Milzvolumina einer thailändischen Studienpopulation untersucht wurden, wurde gezeigt, dass geringe Milzvolumina aufgrund einer durchschnittlich geringen Körpergröße resultierten. Ähnliches gilt für die Studie von Tsushima et al. [110] und Kaneko et al. [109], die in Japan durchgeführt wurde.

5.4.2 Sonografiebasierte Milzvolumetrie

Eine weitere Möglichkeit der Generierung von Milzvolumina besteht in der Sonografieauswertung. Hierzu lagen fast doppelt so viele Studien wie zur MRT-basierten Milzvolumetrie vor, was mit der weniger aufwendigen Untersuchung zusammenhängen kann. Hierbei wird das Milzvolumen durch Multiplikation der maximalen Länge, Breite, Dicke und dem Faktor von 0,52 berechnet (siehe Tab. 13). Für Studienteilnehmer erweist sich diese Untersuchungsmethode als angenehmer gegenüber der länger andauernden und geräuschbelastenden MRT. Limitierend ist allerdings, dass die Reproduzierbarkeit der maximalen Milzlänge nur 61 % betrug [111]. Zudem trat eine 9 % Fehlerquote bei sonografiebasierte Messungen der Milz auf, was einem mittleren absoluten Fehler von 4,9 mm in der Milzlänge entspricht [100]. Dies kann auf die undeutliche Bildgebung, eingeschränkte Darstellbarkeit von Probanden (z.B. bei Adipositas) und die Erfahrung des Untersuchers zurückzuführen sein. Zudem wurde mithilfe der ellipsoiden Volumenberechnung nicht auf die variable Form der Milz eingegangen, was Volumenüberschätzungen zur Folge haben kann.

Tabelle 13: Vergleich der Mittelwerte sonografiebasierter Volumetrieverfahren

Referenz	Probanden	Methodik (Volumetrieformel)	Milzvolumen
Sonmez G. et al. [112]	108	$V = 0,52 \times L \times W \times B$	299,0 ± 97,0 ml
Rodrigues Jr. AJ. et al. [113]	32 (postmortal)	unbekannt	283,8 ± 168,3 ml
Schagatay E. et al. [114]	10	$V = L\pi(WT-T^2)/3$	275,0 ± 71,0 ml
De Odorico I. et al. [115]	52	$V = 0,52 \times L \times W \times B$	191,5 ml
Chow KU. et al. [116]	1230	$V = 0,52 \times L \times W \times B$	166,0 ml
Sahota P. et al. [117]	20	$V = (W \times T \times L \times \pi/6)$	162,1 ± 74,8 ml
Mustapha Z. et al. [118]	375	$V = 0,52 \times L \times W \times B$	119,5 ± 55,7 ml

Legende: L = maximale Länge, T = maximale Dicke, W = maximale dorsoventrale Breite

Wie bereits erläutert, spielt das durchschnittliche Alter der Studienpopulation eine essenzielle Rolle, sodass die vergleichsweise großen Milzvolumina [112,114] voraussichtlich mit dem jungen Alter der untersuchten Population erklärbar sind. So wiesen auch Studienpopulationen mit einem geringeren BMI geringere Milzvolumina auf [116,118].

5.5 Interpretation der Assoziationsanalysen

Alter und Geschlecht

Alter und Geschlecht wiesen jeweils signifikante Assoziationen mit dem Milzvolumen auf. Das Milzvolumen wurde im Mittel pro Lebensjahr um 0,46 ml kleiner. Kaneko et al. [109] stellten eine stärkere Assoziation des Alters zum Milzvolumen fest. Ursächlich ist eine leichte Form der Hyposplenie, die bei älteren Menschen vermehrt diagnostiziert wird und auf physiologische Alterungsprozesse, lymphoide Atrophien oder altersbedingte Erkrankungen basiert. Mit zunehmendem Alter steigt auch die Anzahl der Erythrozyten mit basophiler Tüpfelung [119]. Dies bestätigten auch Hoefs et al. [105]. Daraus lässt sich jedoch nicht rückschließen, ob die Werte vorausgegangener und unserer Studie vergleichbar sind, da die Charakterisierung der Studienpopulation in Hoefs et al. [105] bzgl. des Alters unzureichend ist. In den Analysen von Chow et al. [116] und Mustapha et al. [118] wurde hingegen nur von einem marginalen Effekt gesprochen, der durch das jüngere mittlere Alter von 31 bzw. 34,1 Jahren erklärbar ist und ältere Personen nicht untersucht wurden. Prassopoulos et al. [104] wiesen keine signifikante Assoziation zum Alter auf. Auch Simpson et al. [120] wiesen keine Assoziation zum Alter nach, obwohl Probanden zwischen 28-83 Jahren untersucht wurden. Allerdings handelte es sich hier um eine Studienpopulation von Patienten mit Lebermetastasen bei Kolonkarzinomen.

Frauen wiesen in unserer Studie im Durchschnitt ein um 45,8 ml geringeres Milzvolumen im Vergleich zu Männern auf. Chow et al. [116] zeigten in einer sonografischen Studie, dass das Geschlecht 10,3 % der Milzvolumenvariabilität ausmacht und Frauen im Durchschnitt ein um 45,0 ml geringeres Milzvolumen gegenüber Männern aufweisen. Somit zeigt die Assoziation des Geschlechts trotz unterschiedlicher bildgebender Verfahren eine große Übereinstimmung. Bei geringer mittlerer Körpergröße von 168 cm resultierte in der Studie von Mustapha et al. [118] eine schwächere Assoziation zwischen Geschlecht und Milzvolumen mit einer Differenz von 25 ml. Eine Studie von Spielmann et al. [121] zeigte, dass Frauen im Schnitt ein um 113,3 ml geringeres Milzvolumen aufweisen als Männer. Es handelt sich um eine größere Diskrepanz zu den vorherigen Werten, was erklärbar ist, da die Körpergröße von Frauen 155-198 cm und Männern 165-211 cm betrug und die Studienpopulation ein jüngeres Alter aufwies. Das Geschlecht stellt in Bezug auf das Milzvolumen keine unabhängige Variable dar, da Männer im Mittelwert größer als Frauen sind und somit ein durchschnittlich größeres Milzvolumen aufweisen [116]. Geschlechterunterschiede im Milzvolumen ließen sich auch durch eine niedrige Erythrozytenzahl bei Frauen im Vergleich zu Männern erklären (siehe Tab. 6).

Bildungsstand

Die Assoziationsanalyse ergab, dass Probanden mit einem niedrigen Bildungsstand eine um 15,7 ml größere Milz aufwiesen als die mit einem hohen Bildungsstand. Daraus resultierte ein 3,59-faches Risiko einer vergrößerten Milz. Dabei korrelierte ein niedriges Bildungsniveau in direkter Beziehung mit einer ungesunden Ernährung, Tabak- und Alkoholkonsum [122].

Andererseits führten Tabak- und Alkoholkonsum zur Verkleinerung des Milzvolumens, was mit einer Malnutrition [123] und Funktionsstörungen des retikuloendothelialen Systems einhergehen kann [124]. Dabei wurde zwischen Ernährungsweise und Leukozytenzahl ein Zusammenhang festgestellt. Letztere steigt bei ungesunder Ernährung in Kombination mit einem inaktiven Bewegungsmuster an [125]. Des Weiteren zeigten Kenney et al. [126] bereits 1968, dass ein Proteinmangel bei Ratten zur kleineren Milz mit weniger Zellen, Stickstoff und RNA führte. Gleichmaßen bestätigten Cortés Barberena et al. [127], dass unterernährte Ratten ein signifikant geringeres Milzgewicht aufgrund einer verminderten Zellularität aufweisen. Andererseits kann ein ungesundes Ernährungsmuster zur Steatosis hepatis führen [128], die mit einer portalen Hypertonie und folglich Splenomegalie einhergehen kann [11].

Tabakkonsum

Raucher wiesen gegenüber Nichtrauchern ein um 29,0 ml geringeres Milzvolumen auf und ein 2,78-faches Risiko einer verkleinerten Milz. Laut Whitehead et al. [129] erhöht sich die Hämoglobinkonzentration ab einem Konsum von 10 Zigaretten pro Tag. Der Tabakkonsum führt

zu einer Leukozytose, die auf eine Katecholamin- und Steroidhormonfreisetzung sowie einem Adrenalin- und Cortisolanstieg zurückzuführen ist [130], was ebenfalls zu erhöhten MCV- und MCH-Werten führte [129]. Die Erythrozytenzahl stieg erst ab einem Konsum von 20 Zigaretten pro Tag signifikant an [129]. In unserer Studie wurde nur zwischen Nichtrauchern, ehemaligen und aktuellen Rauchern unterschieden.

Die erhöhten MCV- und MCH-Werte führen schließlich zur Verkleinerung des Milzvolumens. Man nimmt an, dass durch die Exposition von Kohlenmonoxid der Hämoglobinwert ansteigt, und der Körper versucht, diese Exposition zu kompensieren [131]. Anandha Lakshmi et al. [132] und Malenica et al. [131] wiesen ebenfalls eine Assoziation des Tabakkonsums zum Hämoglobin-, Hämatokrit- und Leukozytenanstiegs nach. Mit höherem Tabakkonsum stieg auch die Erythrozytenanzahl [132], da eine Gewebehypoxie induziert wird [131].

Alkoholkonsum

Der Alkoholkonsum wies einen signifikanten Zusammenhang zum Milzvolumen auf, wobei sich das Organvolumen um 0,52 ml pro g Alkohol pro Tag verkleinerte. Kashani et al. [133] wiesen eine geringere Milzlänge bei Probanden mit alkoholtoxischer Leberzirrhose nach. Bei Untersuchungen an Mäusen zeigten Chadha et al. [134], dass bei 22 % der Mäuse, denen Alkohol verabreicht wurde, weniger Milzzellen vorhanden waren als bei den Kontrollmäusen. Eine andere Studie zeigte ebenfalls eine inverse Assoziation zwischen Blutalkoholkonzentration und Milzvolumen, was laut Haffner et al. [135] auf eine Stressreaktion zurückzuführen sei. Bei gesunden Probanden wurde nachgewiesen, dass der Prozentsatz von Erythrozyten mit basophiler Tüpfelung (1,8 %) signifikant erhöht war, wobei keine Assoziation zum täglichen Alkoholkonsum und der Dauer des Alkoholkonsums festgestellt wurde. Dabei wiesen 32,3 % eine Hyposplenie auf, sodass davon ausgegangen werden kann, dass die Milzfunktion nicht direkt vom Alkoholkonsum, sondern von anderen Prozessen infolge des Alkoholkonsums gesteuert wird. Dennoch ist nicht ausgeschlossen, dass Alkohol eine direkt toxische Wirkung auf die Erythrozytenmembran hat [124]. Mit zunehmendem Alkoholkonsum ging die Erythrozytenanzahl signifikant zurück und das MCV sowie das MCH erhöhten sich [129]. Dies würde den signifikanten Rückgang des Milzvolumens in unserer Studie erklären, da das MCV gefolgt vom MCH den größten inversen Einfluss auf die Milzgröße hatten.

Ähnliches untersuchten Satapathy et al. [136] bei Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose, wo eine Hyposplenie in 45,5 % der Fälle vertreten war. Der Anteil von Erythrozyten mit basophiler Tüpfelung betrug $4,93 \pm 1,36$ % [136]. Diese Werte weisen eine stärkere Assoziation als die der Studie von Corazza et al. [124] auf, was in dem fortgeschrittenem Stadium der Leberzirrhose begründet liegt.

Sato et al. [137] berichteten, dass das Milzvolumen mit alkoholbedingten Lebererkrankungen positiv korreliert. Dies traf vorzugsweise für schwere Formen alkoholtoxischer Lebererkrankungen zu, da die Splenomegalie mit der Manifestationsdauer chronischer Lebererkrankungen in Verbindung steht [138]. Bei leichter alkoholbedingter Leberfibrose zeigte sich ein unauffälliges Milzvolumen [137]. Eine weitere Studie von Tarao et al. [139] zeigte, dass das Milzvolumen bei schweren Verlaufsformen der alkoholtoxischen Leberfibrose (Grad III) signifikant zunahm, da es erst in diesem Stadium zur Entwicklung von Ösophagusvarizen kam, was auf eine portale Hypertonie zurückzuführen ist.

Anthropometrische Parameter

In unserer Studie wurde gezeigt, dass Körpergröße, Körpergewicht, BMI und Taillenumfang einen großen Einfluss auf das Milzvolumen hatten. Die stärkste positive Assoziation wies die Körpergröße mit einem Anstieg des Milzvolumens von 1,4 ml pro cm auf. Die sonografische Studie von Chow et al. [116] stellte ebenfalls eine Assoziation der Körpergröße zum Milzvolumen fest, in der allein die Körpergröße 14,9 % der Milzvolumenvariabilität ausmachte. Zum anderen wiesen die Autoren nach, dass bei Männern das Milzvolumen mit zunehmender Körpergröße signifikant größer wird [116]. Ebenfalls zeigten Spielmann et al. [121], dass das Milzvolumen stärker mit der Körpergröße als mit dem -gewicht korreliert, was unsere Studie ebenfalls bestätigt.

Pro Kilogramm Körpergewicht nimmt das Milzvolumen im Mittelwert um 1,73 ml zu. Arbeiten von Schlesinger et al. [140] und Watanabe et al. [141] wiesen Assoziationen zum Körpergewicht nach, wobei sie ausschließlich Milzvolumina von Kindern untersuchten. Schagatay et al. [114] erfassten bei erwachsenen Probanden ebenfalls eine positive Assoziation, in der die Charakterisierung der Kontrollgruppe aber unzureichend ist [114]. Kaneko et al. [109] wiesen ein mittleres Milzvolumen von 123,0 ml bei einem mittleren Körpergewicht von 61 kg auf. Simpson et al. [120] wiesen ebenfalls eine signifikant positive Assoziation des Körpergewichts zum Milzvolumen nach, wobei das mittlere Körpergewicht der Studienpopulation unbekannt ist.

Eine signifikant positive Assoziation zeigte sich zwischen BMI (mittlerer BMI 27,1 kg/m²) und Milzvolumen (4,48 ml je kg/m²). Ähnliche Ergebnisse erzielten Simpson et al. [120] bei einem vergleichbaren BMI von 26,9 kg/m² in ihrer Studienpopulation. Srisajakul et al. [108]. Prassopoulos et al. [104] dokumentierten in einer CT-basierten Studie von 140 Probanden, dass keine signifikante Assoziation des BMI zum Milzvolumen vorlag, wobei die Charakterisierung der Studienpopulation unzureichend ist.

Ein weiterer anthropometrischer Parameter ist der Taillenumfang, bei dem eine Milzvolumenzunahme von 1,87 ml pro cm beobachtet wurde. Dieses Ergebnis passt gut zu dem

aus der Studie von Abd El-Aziz et al. [142], in der ebenfalls ein positiver Zusammenhang zwischen dem Taillenumfang und dem Milzvolumen nachgewiesen wurde.

Stoffwechselfparameter

Die Blutglukose zählt zu den Faktoren, die die mediane Milzgröße mit einer Volumenzunahme von 6,8 ml pro mmol/l leicht beeinflusste. Diesen eher geringen Einfluss bestätigten auch Lindholm et al. [143]. In einer weiteren Studie wurde das Milzgewicht bei zuckerreicher Ernährung von Mäusen untersucht, woraus eine signifikante Volumenvergrößerung resultierte [144]. Dies beruht auf Veränderungen der Milzmorphologie, die mit zahlreichen Makrophagen in Nachbarschaft der Sinusoide und der nachfolgenden Erythrophagozytose einhergeht [144]. Außerdem induziert die Aufnahme von Glukose oxidativen Stress und entzündliche Prozesse [145], was einen Anstieg des hs-CRP und eine Milzvergrößerung zur Folge hat.

Pro % Hb1Ac verringerte sich das Milzvolumen um 9,81 ml. Dazu stellten Jarad et al. [146] auch bei Zystischer Fibrose-bedingtem Diabetes mellitus (CFRD) Typ I fest, dass eine inverse Assoziation zum Milzvolumen vorliegt. Zusätzlich lag ein signifikanter Zusammenhang des HbA1c-Wertes zu Charakteristika der Erythrozyten vor. Dabei wirkt sich der steigende HbA1c auf die Lebensdauer der Erythrozyten aus, die bei Studienteilnehmern mit bekanntem Diabetes im Mittel um 2,8 Tage geringer ist [147]. Zudem steht der HbA1c in positiver Assoziation zur Erythrozytenzahl und in inverser Assoziation zum Hämoglobin, MCH und MCV [148].

Beim Diabetes mellitus Typ II zeigte sich eine positive Assoziation mit dem Milzvolumen, das gegenüber gesunden Studienteilnehmern im Mittel um 30,7 ml größer war. Wu et al. [149] wiesen bei Mäusen nach, dass ein induzierter Diabetes mellitus Typ II positiv mit dem Milzvolumen assoziiert ist. Auch erhöhte Ferritinablagerungen in der Milz sowie Fibroseprogressionen und oxidativer Stress waren bei den Mäusen vorhanden [149]. Ein weiterer ätiologischer Faktor ist die verringerte Verformbarkeit der Erythrozyten, die durch eine Erythrozytenschwellung bedingt ist, sodass durch erhöhte Blutviskosität der Blutfluss in Mikrogefäßen gehemmt wird [150-152].

Zudem ist bekannt, dass der hs-CRP signifikant positive Assoziationen bei Diabetes-mellitus-Patienten aufweist [153], wodurch das Milzvolumen zunimmt. Weitere Parameter sind die mittlere Thrombozytenzahl und das MTV. Die mittlere Thrombozytenzahl korrelierte invers und das MTV positiv mit dem Diabetes mellitus Typ II. Infolgedessen ist die Thrombozytenaktivität gegenüber Probanden ohne bekannten Diabetes erhöht, was schwere Formen von mikro- als auch makrovaskulären Erkrankungen zur Folge haben kann [154].

Bestandteile des Blutbildes

Die Erythrozytenzahl wies eine signifikant positive Assoziation mit dem Milzvolumen auf. Pro Tpt/l nahm das Milzvolumen um 37,9 ml zu. Dabei gibt der Prozentsatz von Erythrozyten mit basophiler Tüpfelung Aufschluss über die Milzfunktion [155], was mit Prozessen der Hämatopoese und Phagozytose deformierter Blutzellen und der Erythrozytenspeicherung in der Milz in Verbindung steht [4,5]. Eine weitere Studie bewies, dass durch Apnoe die Erythrozytenkonzentration im systemisch venösen Blut direkt ansteigt [156].

Die positive Assoziation des Hämoglobins zur Milzgröße (12,9 ml pro mmol/l) erklärt sich durch die direkte Assoziation des Hämoglobins zur Erythrozytenzahl [157]. So wurde eine Studie durchgeführt, in der während des Apnoetrainings die Hämoglobinwerte anstiegen und sich infolgedessen das Milzvolumen vergrößerte, was in der verbesserten Sauerstoffkapazität begründet sei [158]. Ähnliches wurde über Sichelzellanämie-Patienten berichtet, die im Durchschnitt ein kleineres Milzvolumen bei geringerem Hämoglobinwert gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe aufwiesen [159]. Konträr dazu belegten Richardson et al. [160], dass eine normobare Hypoxie einen Hämoglobinanstieg induziert und die Milz folglich kontrahiert, um die Anfangsphase des Sauerstoffdefizites zu überwinden.

Einen weiteren Parameter des Blutbildes stellt das MCV dar, welches invers mit dem Milzvolumen assoziiert war. Dabei steigt das MCV infolge der Erythrozytenfreisetzung aus der Milz an [161], sodass ein geringer Erythrozytenanteil der Milz zur Volumenabnahme führt. Bei Sichelzellanämie-Patienten tritt eine ähnliche Assoziation auf, was ebenfalls für das MCH gilt [159]. Das MCH wies in unserer Studie eine Verkleinerung des Milzvolumens um 102,0 ml pro fmol auf. Zudem zeigte ein niedriges MCH eine Aufrechterhaltung der Milzfunktion an [162].

Bei der Thrombozytenzahl wurde eine Volumenabnahme der Milz von 0,35 ml pro Gpt/l beobachtet. Diese Ergebnisse unterstützen die Studien von Schranz et al. [163] und Sanjo et al. [164]. Letztere diskutierten, dass die Milzvergrößerung bei Thrombozytopenie durch Stimulation Thrombozyten-assoziiertes Immunglobulins vermittelt wird [164]. Luz et al. [165] stellten bei Chemotherapie-Patienten fest, dass die Thrombozytopenie mit einer Milzvergrößerung einhergeht. Bei einer partiellen Milzembolisierung wurden positive Assoziationen zwischen embolisiertem Milzparenchym und dem Thrombozytenanstieg aufgezeigt [166], was wiederum zur Volumenabnahme führt. Einen weiteren Aspekt stellen chronische Lebererkrankungen mit portaler Hypertonie dar, bei denen die Thrombozytenproduktion und mittlere Überlebenszeit der Thrombozyten erheblich reduziert sind. Die Thrombozyten werden vermehrt in der Milz abgebaut, was mit einer Splenomegalie einhergehen kann [167,168]

Das Fibrinogen war mit einem geringem Milzvolumen von 13,4 ml pro g/l assoziiert, was frühere Studien bestätigten und in Kombination von Leberzirrhosen auf lokalisierte intravasale Gerinnungen mit erniedrigten Fibrinogenwerten in der vergrößerten Milz zurückgeführt wird [169]. Das traf auch in einer anderen Studie von 1974 zu, in der die geringen Fibrinogenwerte im erhöhten Verbrauch von Gerinnungsfaktoren der Milz begründet lagen, da sich diese Werte nach Splenektomie wieder normalisierten [170]. Bezüglich einer erhöhten funktionellen Kapazität der Milz erfassten Bajaj et al. [171] geringere Fibrinogenwerte und verhältnismäßig höhere Werte bei normaler Milzfunktion. Ein weiteren Aspekt stellt das Hämophagozytose-Syndrom dar, dass durch Splenomegalien und Hypofibrinogenämien charakterisiert ist [172]. Weiterhin gibt der Fibrinogenwert als Entzündungsmarker Auskunft über chronische Erkrankungen, die bei Diabetes-mellitus-Patienten erhöht vorlagen [173,174].

Hohe Leukozytenzahlen waren mit einer Verringerung des Milzvolumens um 5,36 ml pro Gpt/l assoziiert. Dabei kann eine durch portale Hypertonie bedingte Splenomegalie zur Leukopenie führen, die mit einer erhöhten Milzphagozytenaktivität einhergeht [175]. Außerdem kann bei chronischer Polyarthrit [176] oder dem Puumala-Hantavirus [177] eine Leukozytopenie und Milzvergrößerung vorliegen, sodass die Zunahme des Milzvolumens durch erhöhten Leukozytenabbau erklärbar ist. Auch aus einer Leukozytose oder dem Anstieg des CRP-Wertes bei einer Zöliakie können eine Hyposplenie und Milzatrophy resultieren [178]. Ähnliches gilt für Raucher, die erhöhte Leukozytenzahlen [179] und ein geringeres Milzvolumen aufweisen. Zum anderen kann eine Leukozytose auch mit einer erhöhten Milzstoffwechselaktivität und der damit verbundenen Zunahme des Milzgewebes assoziiert sein [180]. Ähnliches kann bei chronischer Leukämie [181] oder Stress [182] entstehen, sodass sich die Milz mit erhöhtem Leukozytenwert vergrößert.

Entzündungsparameter

In unserer Studie wurde eine positive Assoziation des hs-CRP zum Milzvolumen von 3,23 ml pro mg/l erfasst. Dabei unterstreicht unsere Studie mit einem durchschnittlichen hs-CRP von 1,10 mg/dl, dass der Einfluss auf das Milzvolumen als gering anzusehen ist. Im Zusammenhang dessen wiesen Hiraiwa et al. [183] keine signifikanten Assoziationen nach, was vermutlich in dem niedrigen mittlerem hs-CRP von 0,42 mg/dl und der kleinen Studienpopulation von 20 Patienten begründet liegt. Tarantino et al. [184] zeigten stattdessen bei Patienten mit Insulinresistenz eine signifikante Assoziation der Milz zum CRP, was mit dem höheren durchschnittlichen CRP-Wert von 1,47 mg/dl begründet werden kann [184].

Enzyme

ALAT und ASAT wurden mit einer Volumenzunahme der Milz um 48,5 ml bzw. 46,6 ml pro $\mu\text{katal/l}$ assoziiert. Ähnliches wiesen auch Studien von Noshier et al. [185], Schranz et al. in einer Bevölkerungsstichprobe [163], Abd El-Aziz et al. bei Patienten mit metabolischem Syndrom [142] und Giuffrè et al. bei HCV-Patienten [186] nach.

5.6 Berechnungsformeln des Milzvolumens

Die „4711“-Regel ist eine Eselsbrücke für Studierende der Anatomie und gilt unabhängig vom Alter, Geschlecht, Körpergröße oder -gewicht und weiterer Parameter. Sie spiegelt einen reinen Mittelwert jedoch keinen Referenzbereich wider, sodass diese Regel nur der Orientierung dient. Das Volumen wurde mittels ellipsoider Formel ($V = 0,52 \times L \times W \times B$) in früheren Studien berechnet [112,115,116,118] und im Mittel um 136,3 ml überschätzt [113], was zu falschen positiven Diagnosen führen kann. Durch Wirkung potenzieller Einflussfaktoren variieren die Länge, Breite und Dicke der Milz. Außerdem ist nicht jede Milz als eine elliptische Form anzusehen, da sie in ihrer Morphologie variabel ist. Anhand der bereits diskutierten Assoziationen zeigt sich, dass das Milzvolumen im Referenzbereich eine große Spannbreite aufweist und insbesondere von anthropometrischen Parametern beeinflusst wird. Somit ist die Definition der pathologisch vergrößerten und verkleinerten Milz individuell anzusehen und kann mithilfe dieser Formeln nicht vereinheitlicht werden.

5.7 Stärken und Schwächen der Studie

Eine Stärke unserer Studie besteht darin, dass alle Untersuchungen mit ein und demselben MRT-System nach vorgegebenen standardisierten Protokollen durchgeführt wurden. Ein ebenso wichtiger Punkt ist die große Datenmenge der 1106 manuell segmentierten Milzen, sodass neben der Erfassung des Referenzbereiches der Milzgröße, auch Assoziationen mit anderen Bestandteilen des Blutbildes untersucht wurden.

Einschränkungen dieser Studie gehen auf die Wahl des Untersuchers B zurück, der die 1106 manuellen Segmentierungen durchführte. Trotz erfüllter Qualitätsanforderungen der Interobserver-Variabilität weist die Milz eine weitreichende Variabilität ihrer anatomischen Formen auf. Demnach erfordert die Detektion der Milzmorphologie, trotz hoher Signalintensität des Organs in der DWI-Sequenz, radiologische Kenntnisse, die für die genaue Abgrenzung benachbarter Gewebe ähnlicher Signalintensität, die Segmentierung bei Bewegungsartefakten und den Umgang mit Partialvolumeneffekten wichtig sind.

Ein Informationsverlust bei der Datenübertragung vom DICOM- in das NIfTI-Format sowie beim Ablesen der volumetrischen Daten und der Übertragung in die tabellarische Form (Microsoft® Excel® 2019) kann nicht sicher ausgeschlossen werden. Die direkte Übertragung der

volumetrischen Daten von MeVisLab® (MeVis Medical Solutions AG, Bremen, Deutschland) in eine Datenbank könnte eine Optimierung der Methodik darstellen.

Ein weiterer Punkt stellt die Wahl des verhältnismäßig niedrigen b-Wertes von 50 s/mm² dar, der in einigen Fällen ähnliche Signalintensitäten, wie das benachbarte Organ der linken Niere, aufwies. Deshalb sollte die Segmentierungsgenauigkeit künftig anhand verschiedener b-Werte validiert werden, um die Abgrenzung zu benachbarten Organen zu erleichtern.

Aus radiologischer Perspektive kommt es zu potenziellen Datenverlusten volumetrischer Ergebnisse durch Partialvolumeneffekte, die durch große Schichtdicken und -abstände bedingt sind. Des Weiteren ist nicht auszuschließen, dass niedrige In-Plane-Auflösungen, die durch große Voxelgrößen bedingt sind, zu Messfehlern führen. Deshalb sollte in nachfolgenden Segmentierungsverfahren eine Optimierung der Bildqualität und eine Minimierung der Schichtdicke vorgenommen werden, die durch die Wahl kleiner Voxelgrößen in x-, y- und z-Richtung erreicht werden kann.

Wegen der großen Schichtdicke wurden Volumina der Nebenmilz nur in einem Pilotprojekt erhoben, da das Verhältnis von Organ- zu Voxelgröße zu groß war und sich nicht die gesamte Morphologie der Nebenmilz erfassen ließ. Hierfür wären Schichtdicken von 1-3 mm notwendig, um den kranialen sowie kaudalen Pol der Milz präzise erfassen zu können und Messfehler zu minimieren.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die manuelle Segmentierung zwar eine aufwendige und zeitintensive Analyse des Milzvolumens darstellt. Dennoch ist das MRT-basierte Volumetrieverfahren eine strahlenfreie Methodik, in der die Milz für das geschulte Auge gut visualisiert wird.

5.8 Schlussfolgerung und Ausblick für die klinische Verwendbarkeit

Das Ziel dieser Arbeit bestand in der Erstellung von Referenzbereichen des Milzvolumens und der Bewertung potenzieller Einflussfaktoren in einer bevölkerungsbasierten Studie. Es wurden ausgewählte Parameter erfasst, die potenziell mit einem vergrößertem oder verkleinertem Milzvolumen assoziiert sein könnten. Dabei zeigen die Ergebnisse auf, die „4711“-Regel zu überdenken und die neuen Erkenntnisse in den klinischen Alltag zu integrieren. Außerdem können Ergebnisse dieser Arbeit nachfolgende Studien optimieren.

Manuelle Segmentierungen sind zeitaufwendig und untersucherabhängig daher werden die Datensätze dieser Arbeit als „Ground Truth“ für nachfolgend geplante (semi-) automatische Segmentierungsverfahren oder Anwendungen von Verfahren künstlicher Intelligenz dienen können. Mithilfe (semi-) automatischer Segmentierungsmethoden kann eine präzise objektive

Diagnostik erfolgen und der Verlauf einer Milzvergrößerung sowie -verkleinerung beobachtet werden bzw. eine Größenveränderung schneller erkannt werden.

Die potenziellen Einflussfaktoren der Milzvergrößerung und -verkleinerung können für den klinischen Alltag bedeutend sein. Dazu gehört die Milzvergrößerung beim Diabetes mellitus Typ II sowie Erkrankungen, die mit einer Erythrozytose einhergehen oder einer Milzverkleinerung durch Tabakkonsum. Die aufgezeigten Assoziationen könnten hilfreich bei klinischen Einschätzungen sein.

6 Verzeichnisse

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Grafische Benutzeroberfläche des „SHIP-Segmenters“	17
Abbildung 2: Segmentierung der Organkontur der Milz in axialer Ebene	19
Abbildung 3: Grafische Benutzeroberfläche des „Volume Calculators“	20
Abbildung 4: Visualisierung der Berechnung "Summation of Areas" aus Breiman et al. [83]	20
Abbildung 5: Vergleich der Abgrenzung der Milz zur linken Niere in der T1- (a), T2- (b) und diffusionsgewichteten (c) MRT-Sequenz	23
Abbildung 6: <i>Zertifizierungsergebnisse [ml] des Untersuchers B zum Goldstandard der T1- gewichteten Sequenz</i>	24
Abbildung 7: <i>Zertifizierungsergebnisse [ml] des Untersuchers B zum Goldstandard der T2- gewichteten Sequenz</i>	25
Abbildung 8: <i>Zertifizierungsergebnisse [ml] des Untersuchers B zum Goldstandard der diffusionsgewichteten Sequenz</i>	25
Abbildung 9: Grafische Benutzeroberfläche des "Isotropic Volume Calculators"	27
Abbildung 10: Interpoliertes Milzvolumen in axialer Ebene	27
Abbildung 11: Dreidimensionale Darstellung des	28
Abbildung 12: Grafische Benutzeroberfläche des „Visualizers“	28
Abbildung 13: Zweidimensionale Darstellung des segmentierten Milzvolumens in axialer.....	29
Abbildung 14: Übersicht der SHIP-START-2-Studienpopulation	31
Abbildung 15: Übersicht der referenzspezifischen Ausschlusskriterien.....	35
Abbildung 16: Assoziation des Alters und Geschlechts zum Milzvolumen	35
Abbildung 17: Assoziation der Körpergröße zum Milzvolumen	36
Abbildung 18: <i>Assoziation des Körpergewichts zum Milzvolumen</i>	36
Abbildung 19: Verteilung der Milzvolumina [ml] der 1106 Probanden	38
Abbildung 20: Einfluss signifikanter standardisierter Koeffizienten auf das Milzvolumen	45

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Darlegung der Voxelgrößen der Magnetresonanztomografie-Sequenzen	15
Tabelle 2: Auszug des Messprotokolls der Ganzkörper-Magnetresonanztomografie der SHIP-START-2 nach [82]	15
Tabelle 3: Vergleich der Volumina und Segmentierungsdauer der Pilotstudie vom Untersucher B gegenüber dem „Goldstandard“ (Untersucher A).....	21
Tabelle 4: Neu generierte Daten der Studie	29
Tabelle 5: Übersicht der Grenzwerte und den ausgeschlossenen SHIP-START-2-Probanden zugehörig der ausgewählten Ausschlusskriterien zur Ermittlung des Referenzbereiches der Milz.....	31
Tabelle 6: Geschlechtsspezifische Charakterisierung der Studienpopulation	33
Tabelle 7: Koeffizienten und 95%-Konfidenzintervalle der Quantilregression für Alter, Körpergröße und -gewicht.....	36
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation bezüglich potenzieller Einflussfaktoren auf das Milzvolumen	37
Tabelle 9: Assoziationen zum medianen Milzvolumen (adjustiert für Alter und Geschlecht) ...	39
Tabelle 10: Assoziationen zum medianen Milzvolumen (adjustiert für Alter, Geschlecht, Fettmasse, fettfreie Masse und Körpergröße)	41
Tabelle 11: Vergleich der Mittelwerte MRT-basierter Volumetrieverfahren	47
Tabelle 12: Vergleich der Mittelwerte CT-basierter Volumetrieverfahren	49
Tabelle 13: Vergleich der Mittelwerte sonografiebasierter Volumetrieverfahren	51

6.3 Literaturverzeichnis

1. Frick H, Leonhardt H, Starck D. Spezielle anatomie: Georg Thieme Verlag; 1992
2. Frank K, Linhart P, Bettendorf U, Christl H-L. Sonographische Milzgrößenbestimmung und Milzgewichtsschätzung. *Ultraschall in der Medizin* 1984;5:104-107
3. Krumbhaar E, Lippincott S. The postmortem weight of the "normal" human spleen at different ages. *The American Journal of the Medical Sciences* 1939;197:344-357
4. Mebius RE, Kraal G. Structure and function of the spleen. *Nature reviews immunology* 2005;5:606-616
5. Chapman J, Bansal P, Goyal A, Azevedo AM. Splenomegaly. *StatPearls [Internet]* 2020
6. Arkles LB, Gill GD, Molan MP. A palpable spleen is not necessarily enlarged or pathological. *Medical Journal of Australia* 1986;145:15-17
7. Walther L, Ilgner J, Oehme A, et al. Die infektiöse Mononukleose. *Hno* 2005;53:383-394
8. Böcker D, Heitz H, Kreipe M. *Pathologie 5. Auflage*: Elsevier; 2012
9. Muncie Jr HL, Campbell JS. Alpha and beta thalassemia. *American family physician* 2009;80:339-344
10. Williams R, Condon R, Williams H, Blendis L, Kreel L. Splenic blood flow in cirrhosis and portal hypertension. *Clinical science* 1968;34:441-452
11. Cichoż-lach H, Celiński K, Słomka M, Kasztelan-Szczerbińska B. Pathophysiology of portal hypertension. *J Physiol Pharmacol* 2008;59:231-238
12. Ludwig J, Hashimoto E, McGILL DB, van HEERDEN JA. Classification of hepatic venous outflow obstruction: ambiguous terminology of the Budd-Chiari syndrome. In, *Mayo Clinic Proceedings: Elsevier*; 1990:51-55
13. Cazals-Hatem D, Vilgrain V, Genin P, et al. Arterial and portal circulation and parenchymal changes in Budd-Chiari syndrome: a study in 17 explanted livers. *Hepatology* 2003;37:510-519
14. O'Reilly RA. Splenomegaly in 2,505 patients at a large university medical center from 1913 to 1995. 1963 to 1995: 449 patients. *Western journal of medicine* 1998;169:88
15. Elsayes KM, Narra VR, Mukundan G, et al. MR imaging of the spleen: spectrum of abnormalities. *Radiographics* 2005;25:967-982
16. FOWLER JR NO. Splenomegaly in congestive heart failure. *Annals of internal medicine* 1947;27:733-737
17. Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. *The Lancet* 2008;372:1411-1426
18. Eber S, Lux SE. Hereditary spherocytosis—defects in proteins that connect the membrane skeleton to the lipid bilayer. In, *Seminars in hematology: Elsevier*; 2004:118-141
19. Gallagher PG. Red cell membrane disorders. *Hematology* 2005;2005:13-18
20. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet journal of rare diseases* 2010;5:1-15
21. Olivieri NF. The β -thalassemias. *New England journal of medicine* 1999;341:99-109
22. Sohawon D, Lau KK, Lau T, Bowden DK. Extra-medullary haematopoiesis: A pictorial review of its typical and atypical locations. *Journal of medical imaging and radiation oncology* 2012;56:538-544
23. Buhr T, Hebeda K, Kaloutsi V, et al. European Bone Marrow Working Group trial on reproducibility of World Health Organization criteria to discriminate essential thrombocythemia from prefibrotic primary myelofibrosis. *haematologica* 2012;97:360
24. Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *New England Journal of Medicine* 2000;342:1255-1265
25. O'Reilly RA. Splenomegaly in 2,505 patients in a large university medical center from 1913 to 1995. 1913 to 1962: 2,056 patients. *Western journal of medicine* 1998;169:78
26. Steinberg MH. Sickle cell anemia, the first molecular disease: overview of molecular etiology, pathophysiology, and therapeutic approaches. *TheScientificWorldJournal* 2008;8:1295-1324

27. Willcox TM, Speer RW, Schlinkert RT, Sarr MG. Hemangioma of the spleen: presentation, diagnosis, and management. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2000;4:611-613
28. Morgenstern L, Rosenberg J, Geller SA. Tumors of the spleen. *World journal of surgery* 1985;9:468-476
29. Völk M, Strotzer M. Bildgebende Diagnostik bei Milzerkrankungen. *Der Radiologe* 2006;46:229-244
30. Amir-Jahed A, Fardin R, Farzad A, Bakshandeh K. Clinical echinococcosis. *Annals of surgery* 1975;182:541
31. Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine* 1999;341:1051-1062
32. Berge T. Splenic metastases: frequencies and patterns. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica Section A Pathology* 1974;82:499-506
33. Cox T. Gaucher disease: understanding the molecular pathogenesis of sphingolipidoses. *Journal of inherited metabolic disease* 2001;24:107-123
34. Horowitz M, Zimran A. Mutations causing Gaucher disease. *Human mutation* 1994;3:1-11
35. Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology* 2011;50:v4-v12
36. Vanier MT. Niemann–pick diseases. *Handbook of clinical neurology* 2013;113:1717-1721
37. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *New England Journal of Medicine* 2003;349:583-596
38. Ebert EC, Nagar M. Gastrointestinal manifestations of amyloidosis. *American Journal of Gastroenterology* 2008;103:776-787
39. Özen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World journal of gastroenterology: WJG* 2007;13:2541
40. Crowover BK, Covey CJ. Hereditary hemochromatosis. *American family physician* 2013;87:183-190
41. Ebell MH. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *American family physician* 2004;70:1279-1287
42. Koch R. Die aetiologie der tuberkulose. *Berliner Klinische Wochenschrift* 1882;15
43. Pottakkat B, Kumar A, Rastogi A, et al. Tuberculosis of the spleen as a cause of fever of unknown origin and splenomegaly. *Gut and liver* 2010;4:94
44. Selroos O. Sarcoidosis of the spleen. *Acta Medica Scandinavica* 1976;200:337-340
45. Naucke T, Menn B, Massberg D, Lorentz S. Sandflies and leishmaniasis in Germany. *Parasitology research* 2008;103:65-68
46. Organization WH. Report on the Consultative Meeting on Leishmania/HIV Co-Infection, Rome 6-7 September 1994. In: World Health Organization; 1995
47. Hill D, Dubey J. *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention. *Clinical microbiology and infection* 2002;8:634-640
48. Gandhi MK, Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. *The Lancet infectious diseases* 2004;4:725-738
49. Bedu-Addo G, Bates I. Causes of massive tropical splenomegaly in Ghana. *The Lancet* 2002;360:449-454
50. Fakunle Y, Onyewotu I, Greenwood B, Mohammed I, Holborow E. Cryoglobulinaemia and circulating immune complexes in tropical splenomegaly syndrome. *Clinical and experimental immunology* 1978;31:55
51. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997;112:235-243
52. Andriopoulos P, Tsironi M, Deftereos S, Aessopos A, Assimakopoulos G. Acute brucellosis: presentation, diagnosis, and treatment of 144 cases. *International journal of infectious diseases* 2007;11:52-57

53. Sabr NH, Obaid KA, Nisan AH. Hepatomegaly, Splenomegaly and lymphadenopathy in Iraqi patients with Systemic Lupus Erythematosus. *University of Thi-Qar Journal Of Medicine* 2020;19:1-11
54. Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *The Lancet* 2011;378:86-97
55. Görg C, Eichkorn M, Zugmaier G. The small spleen: sonographic patterns of functional hyposplenia or asplenia. *Journal of clinical ultrasound* 2003;31:152-155
56. Kirkineska L, Perifanis V, Vasiliadis T. Functional hyposplenism. *Hippokratia* 2014;18:7
57. Westbrook C, Talbot J. *MRI in Practice: John Wiley & Sons*; 2018
58. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. *Wie funktioniert MRI?: eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung: Springer*; 2009
59. Schild HH. *Made easy MRI. 2.Aufl.: Schering*; 1997
60. Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *The journal of chemical physics* 1965;42:288-292
61. Thoeny HC, De Keyzer F. Extracranial applications of diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *European radiology* 2007;17:1385-1393
62. Patterson DM, Padhani AR, Collins DJ. Technology insight: water diffusion MRI—a potential new biomarker of response to cancer therapy. *Nature clinical practice Oncology* 2008;5:220-233
63. Wenger K, Hattingen E. Schnelle MRT-Sequenzen für die akute neurologische Abklärung. *Notfall+ Rettungsmedizin* 2020:1-9
64. Schmid-Tannwald C, Reiser M, Zech C. Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie des Abdomens. *Der Radiologe* 2011;51:195
65. Pruessmann KP, Weiger M, Scheidegger MB, Boesiger P. SENSE: sensitivity encoding for fast MRI. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine* 1999;42:952-962
66. Griswold MA, Jakob PM, Heidemann RM, et al. Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA). *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine* 2002;47:1202-1210
67. Sodickson DK, Manning WJ. Simultaneous acquisition of spatial harmonics (SMASH): fast imaging with radiofrequency coil arrays. *Magnetic resonance in medicine* 1997;38:591-603
68. Dietrich O, Biffar A, Baur-Melnyk A, Reiser MF. Technical aspects of MR diffusion imaging of the body. *European journal of radiology* 2010;76:314-322
69. Brockstedt S, Moore JR, Thomsen C, Holtås S, Ståhlberg F. High-resolution diffusion imaging using phase-corrected segmented echo-planar imaging. *Magnetic resonance imaging* 2000;18:649-657
70. Jaermann T, Pruessmann KP, Valavanis A, Kollias S, Boesiger P. Influence of SENSE on image properties in high-resolution single-shot echo-planar DTI. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine* 2006;55:335-342
71. Pipe JG. Motion correction with PROPELLER MRI: application to head motion and free-breathing cardiac imaging. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine* 1999;42:963-969
72. Niesporek SC, Hoffmann SH, Berger MC, et al. Partial volume correction for in vivo ²³Na-MRI data of the human brain. *Neuroimage* 2015;112:353-363
73. Niesporek SC, Nagel AM, Platt T. Multinuclear MRI at ultrahigh fields. *Topics in Magnetic Resonance Imaging* 2019;28:173-188
74. Greenspan H, Oz G, Kiryati N, Peled S. MRI inter-slice reconstruction using super-resolution. *Magnetic resonance imaging* 2002;20:437-446
75. Luft AR, Skalej M, Welte D, Kolb R, Klose U. Reliability and exactness of MRI-based volumetry: a phantom study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 1996;6:700-704

76. Vogl TJ, Reith W, Rummeny EJ. Diagnostische und interventionelle Radiologie: Springer-Verlag; 2011
77. Sharma N, Aggarwal LM. Automated medical image segmentation techniques. Journal of medical physics/Association of Medical Physicists of India 2010;35:3
78. Anwar SM, Irmakci I, Torigian DA, et al. Semi-Supervised Deep Learning for Multi-Tissue Segmentation from Multi-Contrast MRI. Journal of Signal Processing Systems 2020:1-14
79. Volzke H. [Study of Health in Pomerania (SHIP). Concept, design and selected results]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2012;55:790-794
80. Volzke H, Alte D, Schmidt CO, et al. Cohort profile: the study of health in Pomerania. Int J Epidemiol 2011;40:294-307
81. Bülow R. and Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie. Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie: Bevölkerungsbasierte Ganzkörper-MRT (SHIP-MRT). In. [Online]. Available: <http://www2.medizin.uni-greifswald.de/diagrad/index.php?id=405&type=98> [Accessed: 10.03.2021].
82. Hegenscheid K, Kühn JP, Völzke H, et al. Whole-body magnetic resonance imaging of healthy volunteers: pilot study results from the population-based SHIP study. In, RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren: © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart· New York; 2009:748-759
83. Breiman RS, Beck JW, Korobkin M, et al. Volume determinations using computed tomography. American Journal of Roentgenology 1982;138:329-333
84. Heymsfield SB, FULENWIDER T, Nordlinger B, et al. Accurate measurement of liver, kidney, and spleen volume and mass by computerized axial tomography. Annals of internal medicine 1979;90:185-187
85. Lüdemann J, Piek M, Wood W, et al. Methods for quality assurance of medical examination in epidemiological field studies: the " Study of Health in Pomerania"(SHIP). Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany)) 2000;62:234-243
86. Frost F, Kacprowski T, Rühlemann M, et al. Long-term instability of the intestinal microbiome is associated with metabolic liver disease, low microbiota diversity, diabetes mellitus and impaired exocrine pancreatic function. Gut 2021;70:522-530
87. Koenker R, Chesher A, Jackson M. Quantile Regression: Cambridge University Press; 2005
88. Dong C, Chen Y-w, Foruzan AH, et al. Segmentation of liver and spleen based on computational anatomy models. Computers in biology and medicine 2015;67:146-160
89. Linguraru MG, Sandberg JK, Jones EC, Summers RM. Assessing splenomegaly: automated volumetric analysis of the spleen. Academic radiology 2013;20:675-684
90. Bracoud L, Ahmad H, Brill-Almon E, Chertkoff R. Improving the accuracy of MRI spleen and liver volume measurements: a phase III Gaucher disease clinical trial setting as a model. Blood Cells, Molecules, and Diseases 2011;46:47-52
91. Pattanayak P, Turkbey EB, Summers RM. Comparative evaluation of three software packages for liver and spleen segmentation and volumetry. Academic radiology 2017;24:831-839
92. Van Hoe L, Haven F, Bellon E, et al. Factors influencing the accuracy of volume measurements in spiral CT: a phantom study. Journal of computer assisted tomography 1997;21:332-338
93. Ballester MÁG, Zisserman AP, Brady M. Estimation of the partial volume effect in MRI. Medical image analysis 2002;6:389-405
94. Wagner M, Hectors S, Bane O, et al. Noninvasive prediction of portal pressure with MR elastography and DCE-MRI of the liver and spleen: Preliminary results. Journal of Magnetic Resonance Imaging 2018;48:1091-1103
95. Mazonakis M, Damilakis J, Maris T, Prassopoulos P, Gourtsoyiannis N. Estimation of spleen volume using MR imaging and a random marking technique. European Radiology 2000;10:1899-1903

96. Lee J, Kim KW, Lee H, et al. Semiautomated spleen volumetry with diffusion-weighted MR imaging. *Magnetic resonance in medicine* 2012;68:305-310
97. Inoue Y, Nakajima A, Mizukami S, Hata H. Effect of breath holding on spleen volume measured by magnetic resonance imaging. *PloS one* 2013;8:e68670
98. nAShKet ChAWARe P, BelSARe SM, rAMKRiShnA KulKARni Y, PAndit SV, MAnohAr ughAde J. The morphological variations of the human spleen. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2012;6:159-162
99. Asghar A, Agrawal D, Yunus S, et al. Standard splenic volume estimation in north Indian adult population: Using 3d reconstruction of abdominal CT scan images. *Anatomy research international* 2011;2011
100. Lamb P, Lund A, Kanagasabay R, et al. Spleen size: how well do linear ultrasound measurements correlate with three-dimensional CT volume assessments? *The British journal of radiology* 2002;75:573-577
101. Li WX, Zhao XT, Chai WM, et al. Hepatitis B virus-induced liver fibrosis and cirrhosis: The value of liver and spleen volumetry with multi-detector spiral computed tomography. *Journal of digestive diseases* 2010;11:215-223
102. Cruz-Romero C, Agarwal S, Abujudeh HH, Thrall J, Hahn PF. Spleen volume on CT and the effect of abdominal trauma. *Emergency radiology* 2016;23:315-323
103. Henderson JM, Heymsfield SB, Horowitz J, Kutner MH. Measurement of liver and spleen volume by computed tomography. Assessment of reproducibility and changes found following a selective distal splenorenal shunt. *Radiology* 1981;141:525-527
104. Prassopoulos P, Daskalogiannaki M, Raissaki M, Hatjidakis A, Gourtsoyiannis N. Determination of normal splenic volume on computed tomography in relation to age, gender and body habitus. *European radiology* 1997;7:246-248
105. Hoefs JC, Wang FW, Lilien DL, Walker B, Kanel G. A novel, simple method of functional spleen volume calculation by liver-spleen scan. *Journal of Nuclear Medicine* 1999;40:1745-1755
106. Liu P, Li P, He W, Zhao L-Q. Liver and spleen volume variations in patients with hepatic fibrosis. *World Journal of Gastroenterology: WJG* 2009;15:3298
107. Kucybała I, Ciuk S, Tęczar J. Spleen enlargement assessment using computed tomography: which coefficient correlates the strongest with the real volume of the spleen? *Abdominal Radiology* 2018;43:2455-2461
108. Srisajjakul S, Prapaisilp P, Laorratkul N. Normal splenic volume assessment on CT in 426 adults. *Siriraj Medical Journal* 2012;64:43-46
109. Kaneko J, Sugawara Y, Matsui Y, Makuuchi M. Spleen size of live donors for liver transplantation. *Surgical and Radiologic Anatomy* 2008;30:515-518
110. Tsushima Y, Endo K. Spleen enlargement in patients with nonalcoholic fatty liver. *Digestive diseases and sciences* 2000;45:196-200
111. Li P-S, Ying M, Chan K-H, Chan P-W, Chu K-L. The reproducibility and short-term and long-term repeatability of sonographic measurement of splenic length. *Ultrasound in medicine & biology* 2004;30:861-866
112. Sonmez G, Ozturk E, Basekim CC, et al. Effects of altitude on spleen volume: sonographic assessment. *Journal of Clinical Ultrasound* 2007;35:182-185
113. Rodrigues Jr AJ, Rodrigues CJ, Germano MA, Rasera Jr I, Cerri GG. Sonographic assessment of normal spleen volume. *Clinical Anatomy: The Official Journal of the American Association of Clinical Anatomists and the British Association of Clinical Anatomists* 1995;8:252-255
114. Schagatay E, Haughey H, Reimers J. Speed of spleen volume changes evoked by serial apneas. *European journal of applied physiology* 2005;93:447-452
115. De Odorico I, Spaulding KA, Pretorius DH, et al. Normal splenic volumes estimated using three-dimensional ultrasonography. *Journal of ultrasound in medicine* 1999;18:231-236

116. Chow KU, Luxembourg B, Seifried E, Bonig H. Spleen size is significantly influenced by body height and sex: establishment of normal values for spleen size at US with a cohort of 1200 healthy individuals. *Radiology* 2016;279:306-313
117. Sahota P, Vahidy F, Nguyen C, et al. Changes in spleen size in patients with acute ischemic stroke: a pilot observational study. *International journal of stroke* 2013;8:60-67
118. Mustapha Z, Tahir A, Tukur M, Bukar M, Lee W-K. Sonographic determination of normal spleen size in an adult African population. *European journal of radiology* 2010;75:e133-e135
119. Ravaglia G, Forti P, Biagi F, et al. Splenic function in old age. *Gerontology* 1998;44:91-94
120. Simpson AL, Leal JN, Pugalenti A, et al. Chemotherapy-induced splenic volume increase is independently associated with major complications after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Journal of the American College of Surgeons* 2015;220:271-280
121. Spielmann AL, DeLong DM, Kliewer MA. Sonographic evaluation of spleen size in tall healthy athletes. *American Journal of Roentgenology* 2005;184:45-49
122. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Parazzini F, Decarli A. Differences in dietary intake with smoking, alcohol, and education. 1992
123. Lieber CS. Perspectives: do alcohol calories count? *The American journal of clinical nutrition* 1991;54:976-982
124. Corazza GR, Addolorato G, Biagi F, et al. Splenic function and alcohol addiction. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1997;21:197-200
125. Loprinzi PD, Smit E, Mahoney S. Physical activity and dietary behavior in US adults and their combined influence on health. In, *Mayo Clinic Proceedings: Elsevier*; 2014:190-198
126. Kenney MA, Roderuck CE, Arnrich L, Piedad F. Effect of protein deficiency on the spleen and antibody formation in rats. *The Journal of nutrition* 1968;95:173-178
127. Cortés-Barberena E, Ceballos-Olvera I, González-Márquez H, Ortiz-Muñoz R. Moderate and severe malnutrition alters proliferation of spleen cells in rats. *Cell proliferation* 2013;46:164-171
128. Fan JG, Cao HX. Role of diet and nutritional management in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2013;28:81-87
129. Whitehead T, Robinson D, Allaway S, Hale A. The effects of cigarette smoking and alcohol consumption on blood haemoglobin, erythrocytes and leucocytes: a dose related study on male subjects. *Clinical & Laboratory Haematology* 1995;17:131-138
130. Kapoor D, Jones T. Smoking and hormones in health and endocrine disorders. *European journal of endocrinology* 2005;152:491-499
131. Malenica M, Prnjavorac B, Bego T, et al. Effect of cigarette smoking on haematological parameters in healthy population. *Medical Archives* 2017;71:132
132. Anandha Lakshmi S, Anandhi Lakshmanan GKP, Saravanan A. Effect of intensity of cigarette smoking on haematological and lipid parameters. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 2014;8:BC11
133. Kashani A, Salehi B, Anghesom D, et al. Spleen size in cirrhosis of different etiologies. *Journal of Ultrasound in Medicine* 2015;34:233-238
134. Chadha KC, Stadler I, Albin B, Nakeeb SM, Thacore HR. Effect of alcohol on spleen cells and their functions in C57BL/6 mice. *Alcohol* 1991;8:481-485
135. Haffner HT, Graw M, Erdelkamp J. Spleen findings in drowning. *Forensic science international* 1994;66:95-104
136. Satapathy SK, Narayan S, Varma N, et al. Hyposplenism in alcoholic cirrhosis, facts or artifacts? A comparative analysis with non-alcoholic cirrhosis and extrahepatic portal venous obstruction. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2001;16:1038-1043
137. Sato H, Takase S, Takada A. Changes in liver and spleen volumes in alcoholic liver disease. *Journal of hepatology* 1989;8:150-157

138. McCormick P, Walker S, Benepal R. Hypersplenism is related to age of onset of liver disease. *Irish journal of medical science* 2007;176:293-296
139. Tarao K, Hoshino H, Motohashi I, et al. Changes in liver and spleen volume in alcoholic liver fibrosis of man. *Hepatology* 1989;9:589-593
140. Schlesinger A, Edgar K, Boxer L. Volume of the spleen in children as measured on CT scans: normal standards as a function of body weight. *AJR American journal of roentgenology* 1993;160:1107-1109
141. Watanabe Y, Todani T, Noda T, Yamamoto S. Standard splenic volume in children and young adults measured from CT images. *Surgery today* 1997;27:726-728
142. Abd El-Aziz R, Naguib M, Rashed LA. Spleen size in patients with metabolic syndrome and its relation to metabolic and inflammatory parameters. *The Egyptian Journal of Internal Medicine* 2018;30:78-82
143. Lindholm H, Brolin F, Jonsson C, Jacobsson H. The relation between the blood glucose level and the FDG uptake of tissues at normal PET examinations. *EJNMMI research* 2013;3:1-5
144. Buchan L, Aubin CRS, Fisher AL, et al. High-fat, high-sugar diet induces splenomegaly that is ameliorated with exercise and genistein treatment. *BMC research notes* 2018;11:1-6
145. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends in immunology* 2004;25:4-7
146. Jarad N, Sequeiros I, Hester K, et al. The size of the spleen by magnetic resonance imaging in patients with cystic fibrosis; with and without diabetes—a novel observational study. *QJM: An International Journal of Medicine* 2010;103:237-242
147. Cohen RM, Franco RS, Khera PK, et al. Red cell life span heterogeneity in hematologically normal people is sufficient to alter HbA1c. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2008;112:4284-4291
148. Koga M, Morita S, Saito H, Mukai M, Kasayama S. Association of erythrocyte indices with glycated haemoglobin in pre-menopausal women. *Diabetic medicine* 2007;24:843-847
149. Wu Y, Jia G, Wang B, et al. Fibroblast growth factor 1 ameliorates diabetes-induced splenomegaly via suppressing inflammation and oxidative stress. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2020;528:249-255
150. Shin S, Ku Y, Babu N, Singh M. Erythrocyte deformability and its variation in diabetes mellitus. 2007
151. Tsukada K, Sekizuka E, Oshio C, Minamitani H. Direct measurement of erythrocyte deformability in diabetes mellitus with a transparent microchannel capillary model and high-speed video camera system. *Microvascular research* 2001;61:231-239
152. Bühler I, Walter R, Reinhart W. Influence of D- and L-glucose on erythrocytes and blood viscosity. *European journal of clinical investigation* 2001;31:79-85
153. Amanullah S, Jarari A, Muralikrishnan G, Basha MI, Saira K. Association of hs-CRP with diabetic and non-diabetic individuals. *Jordan Journal of Biological Sciences (JJBS)* 2010;3:7-12
154. Hekimsoy Z, Payzin B, Örnek T, Kandoğan G. Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients. *Journal of Diabetes and its Complications* 2004;18:173-176
155. De Porto A, Lammers A, Bennink R, et al. Assessment of splenic function. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* 2010;29:1465-1473
156. Baković D, Eterović D, Saratlija-Novaković X, et al. Effect of human splenic contraction on variation in circulating blood cell counts. *Clinical and experimental pharmacology and physiology* 2005;32:944-951
157. Göbel BO, Schulte-Göbel A, Weisser B, et al. Arterial blood pressure: Correlation with erythrocyte count, hematocrit, and hemoglobin concentration. *American journal of hypertension* 1991;4:14-19

158. Bouten J, Caen K, Stautemas J, et al. Eight weeks of static apnea training increases spleen volume but not acute spleen contraction. *Respiratory physiology & neurobiology* 2019;266:144-149
159. Fasola F, Adekanmi A. Haematological profile and blood transfusion pattern of patients with sickle cell Anaemia vary with spleen size. *Annals of Ibadan postgraduate medicine* 2019;17:30-38
160. Richardson MX, Lodin A, Reimers J, Schagatay E. Short-term effects of normobaric hypoxia on the human spleen. *European journal of applied physiology* 2008;104:395-399
161. Wade Jr L. Splenic sequestration of young erythrocytes in sheep. *American Journal of Physiology-Legacy Content* 1973;224:265-267
162. Wali YA, Al-Lamki Z, Hussein SS, et al. Splenic function in Omani children with sickle cell disease: correlation with severity index, hemoglobin phenotype, iron status, and α -thalassemia trait. *Pediatric hematology and oncology* 2002;19:491-500
163. Schranz T, Klaus J, Kratzer W, Schmidberger J, Güthle M. A comparison of spleen size measured by ultrasound in a random population sample and a matched sample of patients at a university hospital, and the determination of normal values and influencing factors. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2021;59:438-445
164. Sanjo A, Sato J, Ohnishi A, et al. Role of elevated platelet-associated immunoglobulin G and hypersplenism in thrombocytopenia of chronic liver diseases. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2003;18:638-644
165. Luz JHM, Luz PM, Marchiori E, et al. Partial splenic embolization to permit continuation of systemic chemotherapy. *Cancer medicine* 2016;5:2715-2720
166. Pålsson B, Hallén M, Forsberg AM, Alwmark A. Partial splenic embolization: long-term outcome. *Langenbeck's archives of surgery* 2003;387:421-426
167. Stein SF, Harker LA. Kinetic and functional studies of platelets, fibrinogen, and plasminogen in patients with hepatic cirrhosis. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 1982;99:217-230
168. Aoki Y, Hirai K, Tanikawa K. Mechanism of thrombocytopenia in liver cirrhosis: kinetics of indium-111 tropolone labelled platelets. *European journal of nuclear medicine* 1993;20:123-129
169. Grottke O, Braunschweig T, Henzler D, et al. Effects of different fibrinogen concentrations on blood loss and coagulation parameters in a pig model of coagulopathy with blunt liver injury. *Critical care* 2010;14:1-9
170. Gerrits W, Van Aken W, Van Der Meer J, Vreeken J. Splenomegaly associated with chronic consumption coagulopathy. *Acta Medica Scandinavica* 1974;195:425-430
171. Bajaj JS, Bhattacharjee J, Sarin SK. Coagulation profile and platelet function in patients with extrahepatic portal vein obstruction and non-cirrhotic portal fibrosis. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2001;16:641-646
172. Minoia F, Bovis F, Davi S, et al. Development and initial validation of the macrophage activation syndrome/primary hemophagocytic lymphohistiocytosis score, a diagnostic tool that differentiates primary hemophagocytic lymphohistiocytosis from macrophage activation syndrome. *The Journal of pediatrics* 2017;189:72-78. e73
173. Kafle D, Shrestha P. Study of fibrinogen in patients with diabetes mellitus. *Nepal Medical College journal: NMCJ* 2010;12:34-37
174. Takebayashi K, Suetsugu M, Matsutomo R, et al. Correlation of high-sensitivity C-reactive protein and plasma fibrinogen with individual complications in patients with type 2 diabetes. *Southern medical journal* 2006;99:23-28
175. Shah SH, Hayes PC, Allan PL, Nicoll J, Finlayson ND. Measurement of spleen size and its relation to hypersplenism and portal hemodynamics in portal hypertension due to hepatic cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology (Springer Nature)* 1996;91
176. Denko CW, Zumpft CW. Chronic arthritis with splenomegaly and leukopenia. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 1962;5:478-491

177. Koskela SM, Laine OK, Paakkala AS, Mäkelä SM, Mustonen JT. Spleen enlargement is a common finding in acute Puumala hantavirus infection and it does not associate with thrombocytopenia. *Scandinavian journal of infectious diseases* 2014;46:723-726
178. Caraceni P, Benazzi B, Caio G, et al. Hyposplenism as a cause of pneumococcal meningoenkephalitis in an adult patient with coeliac disease. *Italian Journal of Medicine* 2011;5:124-127
179. Kawada T. Smoking-induced leukocytosis can persist after cessation of smoking. *Archives of medical research* 2004;35:246-250
180. Emami H, Singh P, MacNabb M, et al. Splenic metabolic activity predicts risk of future cardiovascular events: demonstration of a cardiosplenic axis in humans. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2015;8:121-130
181. Xiao Z, Hao Y, Qin T, Han Z. Periodic oscillation of blood leukocytes, platelets, and hemoglobin in a patient with chronic eosinophilic leukemia. *Leukemia research* 2003;27:89-91
182. Engler H, Bailey MT, Engler A, Sheridan JF. Effects of repeated social stress on leukocyte distribution in bone marrow, peripheral blood and spleen. *Journal of neuroimmunology* 2004;148:106-115
183. Hiraiwa H, Okumura T, Sawamura A, et al. Spleen size improvement in advanced heart failure patients using a left ventricular assist device. *Artificial organs* 2020;44:700-708
184. Tarantino G, Colicchio P, Conca P, et al. Young adult obese subjects with and without insulin resistance: what is the role of chronic inflammation and how to weigh it non-invasively? *Journal of Inflammation* 2009;6:1-6
185. Noshier JL, Ohman-Strickland PA, Jabbour S, Narra V, Noshier B. Changes in liver and spleen volumes and liver function after radioembolization with yttrium-90 resin microspheres. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2011;22:1706-1713
186. Giuffrè M, Fouraki S, Campigotto M, et al. Alanine aminotransferase and spleno-portal dynamics affect spleen stiffness measured by point shear-wave elastography in patients with chronic hepatitis C in the absence of significant liver fibrosis. *Journal of ultrasound* 2021;24:67-73