

Universität Ulm
Zentrum für Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I

Amtierender Leiter: Prof. Dr. T. Seufferlein

**Follow-Up der Milzgrößenentwicklung anhand einer
repräsentativen Bevölkerung über 11 Jahre**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Laura Christine Nagel
Wiesbaden
2018

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Wolfgang Kratzer

2. Berichterstatter: PD Dr. med. Tilmann Gräter

Tag der Promotion: 10.01.2019

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜZUNGSVERZEICHNIS.....	V
1 EINLEITUNG.....	1
2 MATERIAL UND METHODEN.....	3
2.1 EMIL-Studie 1.....	3
2.1.1 Studienrahmen.....	3
Ethikvotum.....	3
2.1.2 Probandenkollektiv und Gesamtkollektiv.....	3
2.2 Messinstrumente.....	7
2.2.1 Fragebogen.....	7
2.2.2 Bestimmung von Körpergewicht und anthropometrischen Messgrößen... ..	7
2.2.3 Ultraschalluntersuchung.....	8
2.2.4 Datenverwaltung.....	9
2.2.5 Aufklärung und Einverständniserklärung.....	9
2.3 EMIL-Studie 2.....	9
2.3.1 Studienrahmen.....	9
Ethikvotum.....	10
2.3.2 Studienkollektiv.....	10
2.3.3 Einschlusskriterien.....	10
2.3.4 Ausschlusskriterien.....	11
2.4 Messinstrumente.....	11
2.4.1 Fragebogen.....	11
2.4.2 Bestimmung von Körpergewicht und anthropometrischen Messgrößen.....	11
2.4.3 Ultraschalluntersuchung.....	11
2.4.4 Datenverwaltung.....	12
2.4.5 Aufklärung und Einverständniserklärung.....	12
2.4.6 Statistische Auswertung.....	12
3 ERGEBNISSE.....	13
3.1 Welche Faktoren nehmen Einfluss auf die Längenausdehnung der Milz?.....	15
3.2 Welche Faktoren haben univariat eine Signifikanz hinsichtlich der Milzgrößendifferenz und welche Faktoren müssen bei der Bewertung weiterer statistischer Analysen mit einbezogen werden?.....	16
3.3 Welchen Einfluss hat regelmäßige sportliche Betätigung auf die Milzgröße?.....	16

3.4	Wie verändert sich die Milz in ihrer Größe, wenn eine Fettleber vorhanden ist?	18
3.5	Kann ein statistisch signifikanter Einfluss des Steatosegrades auf die Milzgröße nachgewiesen werden?	21
3.6	Wie haben sich die Probanden innerhalb der 11 Jahre verändert?	23
4	DISKUSSION	25
4.1	Studiendesign	25
4.2	Untersuchungsmethoden	25
4.3	Ergebnisse	27
5	ZUSAMMENFASSUNG	30
6	LITERATURVERZEICHNIS	32
7	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	37
	DANKSAGUNG	38
	LEBENS LAUF	39

ABKÜZUNGSVERZEICHNIS

Abb. (Abbildung)

BMI (Body-Mass-Index = kg/m^2)

cm (Zentimeter)

Et al. (Latein et alii maskulin, et aliæ feminin= und andere)

Etc. (Latein et cetera = und andere Dinge)

EMIL (Echinococcus Multilocularis in Leutkirch)

h (hour = Stunde)

kg (Kilogramm)

m (Meter)

Mean (Mittelwert)

mm (Millimeter)

n (Anzahl)

NASH (Non-Alcoholic-Steatosis-Hepatis)

STD (Standardabweichung)

u.a. (unter anderem)

z.B. (zum Beispiel)

1 EINLEITUNG

Die Milz, lateinisch: *lien*, ist ein meist sichelförmiges Organ mit einer Ausdehnung von etwa 9-12 cm Länge, 7-8 cm Breite und einer Dicke von etwa 3-5 cm (DeLand et al., 1970). Sie ist im linken Oberbauch, in der Regio epigastrica sinistra, lokalisiert, wo sie an Zwerchfell und Niere angrenzt. Im Regelfall ist die Milz bei einer körperlichen Untersuchung nicht tastbar. Bei einer ausgeprägten Vergrößerung (=Splenomegalie) kann sie sich bis in den rechten Unterbauch ausdehnen.

Die Funktion der Milz war lange Zeit unklar. Als Fötus und bis ins Kindesalter von etwa 6 Jahren dient sie als blutbildendes Organ und kann, im Falle einer Erkrankung z.B. des Knochenmarks, diese Funktion auch im Alter wiederaufnehmen (Goldman et al., 1983). Darüber hinaus sorgt sie durch die rote Pulpa mit viel retikulärem Bindegewebe dafür, dass alte oder nicht regelrecht geformte Erythrozyten aufgehalten und von Makrophagen abgebaut werden können. Dieser Vorgang wird Blutmauserung genannt. Heute wissen wir, die Milz ist Teil des lymphatischen Systems. Sie dient als Speicher für B- und T-Zellen und hilft somit bei der Abwehr von Bakterien, insbesondere bekapselter Bakterien (de Porto et al., 2010).

Damit erklärt sich die entstehende Splenomegalie bei einigen Erkrankungen, wie Mononukleose (Kinderknecht et al., 2002), Malaria (Camara et al., 2009), Sphärozytose (Boyd et al., 1989) und Leukämie (Boyd et al., 2006).

Aus einigen Studien ging hervor, dass auch andere Faktoren Einfluss auf die Größe der Milz nehmen. So gibt es eine negative Korrelation zwischen Milzgröße und Alter (Niederau et al., 1983; Hänle et al., 2006), eine positive Korrelation zwischen Milzgröße und Schwangerschaft (Maymon et al., 2006), eine positive Korrelation zwischen Milzgröße und Körpergröße (Hosey et al., 2006; Spielmann et al., 2005; Hänle et al., 2006) sowie zwischen Körpergewicht und Milzgröße bei Männern (Hosey et al., 2006; Spielmann et al., 2005). Auch das Geschlecht (Hänle et al., 2006) und der Tageszeitpunkt, durch postprandiale Milzverkleinerung (Betal et al., 2000), nehmen Einfluss auf die Milzgröße.

Eine Splenomegalie wird auch bei nicht-infektiösen oder Blutbildungs-steigernden Erkrankungen beobachtet. So ist eine Vergrößerung der Milz auch bei nicht viral

bedingter Leberzirrhose seit Längerem bekannt (Shah et al., 1996; Djordjević et al., 2010). Dabei nimmt die Milzgröße mit zunehmendem Grad der Leberverfettung zu (Hänle et al., 2006). Die Milzvergrößerung kann hierbei auch als prognostischer Verlaufsparemeter genutzt werden (Sienz et al., 2011).

Durch die EMIL-Studien in den Jahren 2002 wurden diverse Daten, sowohl sonographisch als auch anthropometrisch und anamnestisch, zu einem unselektionierten Probandenkollektiv in Leutkirch im Allgäu gesammelt. Im Jahr 2013 wurde eine Folgestudie an einem Teil des 2002 untersuchten Kollektivs erhoben, woraus sich die Möglichkeit ergab, die Organentwicklung über 11 Jahre auswerten zu können. Zu diesem Kollektiv zählt auch eine Gruppe von 447 Probanden, deren Milzausdehnung und Leberstruktur sowohl 2002 als auch 2013 sonographisch bestimmt werden konnte. Etwa 50% der 447 Probanden wiesen eine verfettete Leber in verschiedenen Graden auf, wodurch sich eine Untersuchung der Unterschiede zwischen Probanden mit nicht-alkoholischer Leberverfettung im Vergleich zu gesunden Probanden anbietet. Die Möglichkeit, aus einem großen unselektionierten Datensatz im Verlauf über 11 Jahre schöpfen zu können, ergibt sich vermutlich selten und bietet den Vorteil verschiedenste Fragestellungen daran untersuchen zu können:

Wie hat sich die Milzgröße über diese 11 Jahre verändert? Gibt es einen Zusammenhang zwischen Milzgrößenzunahme und dem Bestehen einer Fettleber? Welchen Einfluss haben die einzelnen Grade der Steatosis hepatis? Welche weiteren Einflüsse können beobachtet werden?

Diese und weitere Fragen werden im Folgenden zu beantworten versucht.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 EMIL-Studie 1

2.1.1 Studienrahmen

Vom 04. November 2002 bis zum 07. Dezember 2002 wurde an einer Stadtbevölkerung in Leutkirch im Allgäu die EMIL-1-Studie zur Datenerhebung der Prävalenz des Echinococcus multilocularis und anderer Erkrankungen innerer Organe durchgeführt. Hierbei wurden neben dem Hauptziel, der Datenerhebung zum Echinococcus multilocularis-Vorkommen und dessen Vergleich mit einer ländlichen Gemeinde, Römerstein, auch andere Parameter untersucht, unter anderem die Milzgröße und der Steatosegrad der Leber.

Zu diesem Zweck wurden die Probanden sonographisch untersucht, ihnen wurden Blutproben entnommen, sie wurden zur Ermittlung anthropometrischer Daten vermessen und sie erhielten Fragebögen zur Erhebung anamnestischer Daten ausgehändigt.

Die Studie wurde von der Universität Ulm, Abteilung Innere Medizin I, II, III, in Kooperation mit dem Landgesundheitsamt Stuttgart, des Gesundheitsamtes Ravensburg, Außenstelle Leutkirch sowie der Abteilungen Virologie, Klinische Chemie und der Abteilung für Biometrie und Medizinische Dokumentation der Universität Ulm durchgeführt (Haenle et al., 2006).

Ethikvotum

Aktenzeichen 133-02

2.1.2 Probandenkollektiv und Gesamtkollektiv

Auswahl der Studienpopulation

Nach der Studie zu Echinococcus multilocularis anhand einer ländlichen Gemeinde (Römerstein) wurde Leutkirch im Allgäu als städtisches Vergleichs-Studienkollektiv mit einer Einwohnerzahl von damals 12.475 Einwohnern im engeren Stadtgebiet, was die etwa 3-fache Einwohnerzahl von Römerstein darstellte, ausgewählt (Haenle et al., 2006). Anhand von Auskünften des Gesundheitsamtes Ravensburg,

Außenstelle Leutkirch, gab es ein erhöhtes Vorkommen Echinococcus multilocularis-positiver Einwohner, darunter zwei in jüngerer Zeit bekannt gewordenen Fälle. Aus diesem Grund konnte mit einer hohen Teilnahmebereitschaft der Bewohner in Leutkirch gerechnet werden. Auch für die Beurteilung der Milzgröße und der Leberverfettung schien sich das unselektierte Kollektiv von Leutkirch gut zu eignen.

Zusammensetzung des Gesamt- und Studienkollektivs

Per Zufall wurden aus der Einwohnermeldedatei 4000 Probanden ausgewählt und persönlich per Einladungsschreiben angeschrieben, um eine Querschnittsstudie mit geplanten 2600 Probanden zwischen 10 und 65 Jahren zu erreichen. In dem Schreiben wurden die Probanden über Hintergrund, Ziele und Studienablauf informiert. Des Weiteren wurden die Anwohner über die lokale Presse von der Studie unterrichtet. Zusätzlich fanden im Oktober vor Studienbeginn drei etwa einstündige Informationsveranstaltungen statt, bei denen auch Fragen beantwortet werden konnten. Das Gesundheitsamt von Leutkirch bot eine Telefon-Hotline zur Abklärung weiterer Fragen an (Hänle et al., 2006).

Einschlusskriterien

Probanden, die eine Teilnahmebereitschaft, Einverständniserklärung, einen vollständig bearbeiteten Interviewbogen, Blutproben, anthropometrische Daten und ein Erklärungsprotokoll vorlagen, wurden, sofern keine Ausschlusskriterien vorlagen, in die Studie eingeschlossen.

Studienteilnehmer

Von den ursprünglich 4000 ausgewählten Teilnehmern mussten 107 ausgeschlossen werden, weil sie aus verschiedenen Gründen nicht teilnehmen konnten (Tod, Umzug etc.), sodass das Kollektiv aus 3893 Teilnehmern bestand. Von diesen 3983 Leuten nahmen 2445 Personen (62,8%), davon 1265 Frauen und 1180 Männer an der Studie teil.

Für die Bestimmung der Milzgröße wurden Teilnehmer unter 18 Jahren (n=258), zur besseren Vergleichbarkeit mit bestehenden Studien, ausgeschlossen. Des

Weiteren mussten Probanden mit fehlenden Werten zur Milzgröße (n=3), zur Körpergröße (n=3), zum BMI und zur Waist-to-Hip-Ratio (n=11) ausgeschlossen werden. Probanden mit definitiv falschen Werten zur Milzausdehnung (n=6), aktueller Schwangerschaft (n=14) und Splenektomie (n=7) mussten ebenfalls von der Auswertung ausgeschlossen werden. Zusätzlich wurden Probanden, die keine Angaben zu Alkoholkonsum (n=67), Rauchgewohnheiten (n=11), körperlicher Aktivität und Leistungsfähigkeit (n=14), Medikamenteneinnahme (n=7, unbekannt bei n=24) oder zu vorliegenden Krebserkrankungen (n=15, unbekannt bei n=3), Lebererkrankungen (n=13, unbekannt bei n=14), Hepatitis (n= 16, unbekannt bei n=43), Diabetes (n=15), den Parametern eines Metabolisches Syndroms (n=69) oder einer Steatosis hepatis (n=16) machten, aus dem Untersuchungskollektiv ausgeschlossen.

Probanden, die akute Symptome wie Husten (n=25), Fieber (n=27), Grippe (n=14) oder anamnestisch eine kürzlich erfolgte Operation (n=36) vorwiesen, mussten ebenfalls ausgeschlossen werden.

Nach Abzug aller ausgeschlossenen Probanden ergab sich ein Studienkollektiv von 1884 Probanden, die für die Auswertung herangezogen wurden (Hänle et al., 2006).

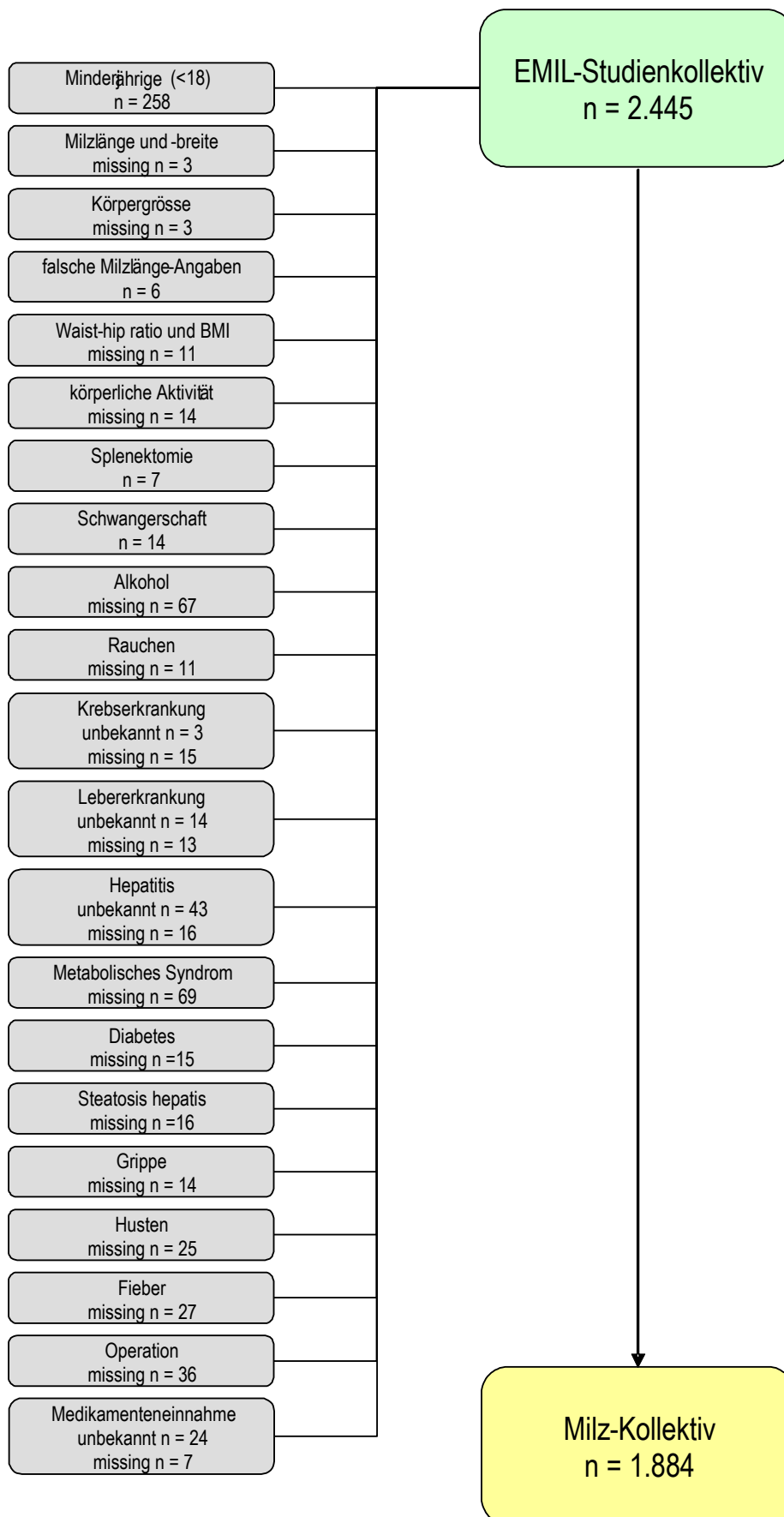


Abb. 1 Studienkollektiv Echinococcus Multilocularis in Leutkirch I (Haenle et al., 2006)

2.2 Messinstrumente

2.2.1 Fragebogen

In einem standardisierten Fragebogen wurden anamnestisch verschiedene Parameter erfasst:

- Persönliche Angaben (Nationalität, Geschlecht, Familienstand, Ausbildung, berufliche Tätigkeit)
- Freizeitaktivitäten (Sport pro Woche)
- Krankengeschichte (Herz-/Kreislaufkrankungen, Lebererkrankungen, Gallenblasensteine, Splenektomie, Magen-/Darmbeschwerden, Nierenerkrankungen, rheumatische Erkrankungen, Krebserkrankungen)
- Familienkrankengeschichte
- Ess-/Trinkverhalten (Verzehrgewohnheiten von Nahrungsmitteln, Kaffee, Trinkverhalten, Rauchgewohnheiten)
- Medikamentenanamnese
- Kontrazeption (nur bei Frauen)

Durch den Fragebogen wurden eventuelle Ausschlusskriterien, wie z. B. vorhandene Lebererkrankungen, Splenektomie etc., erfragt.

2.2.2 Bestimmung von Körpergewicht und anthropometrischen Messgrößen

Zur Feststellung des Körpergewichts wurden die Probanden gebeten die Schuhe auszuziehen und schwere Gegenstände abzulegen. Leichte Kleidung durften anbehalten werden. Schwerere Kleidungsstücke wie Jacken wurden zur Untersuchung abgelegt. Daraufhin wurden die Probanden auf einer geeichten Personenwaage auf eine Nachkommastelle genau gewogen. Im Anschluss wurden zwei Kilogramm für die Kleidung vom ermittelten Wert abgezogen.

Für die Messung der Körpergröße stellten sich die Probanden aufrecht mit dem Rücken zur Wand an eine Messlatte, die daraufhin millimetergenau abgelesen wurde.

Der Hüft- und Taillenumfang wurde in Expirationsstellung, horizontal zwischen Rippenbogen und Beckenkamm, für den Taillenumfang, und am größten Umfang, horizontal am Gesäß, für den Hüftumfang, zentimetergenau bestimmt.

2.2.3 Ultraschalluntersuchung

Die sonographische Untersuchung wurde im Liegen in Rückenlage durchgeführt. Zur besseren Beurteilbarkeit einiger Organe wurden die Probanden gebeten den linken Arm über den Kopf zu legen. Dadurch konnte der Abstand zwischen den Rippen und der Abstand zwischen Rippenbogen und Beckenkamm vergrößert werden. Zur Verbesserung der Schallbedingungen wurden die Probanden aufgefordert in tiefer Inspiration zu verharren bzw. die Bauchdecke vorzupressen.

Die Untersuchungen wurden von gut ausgebildeten Untersuchern ausgeführt, wobei immer ein erfahrener Supervisor bei Problemen zur Verfügung stand. Als Untersuchungsgerät wurde ein Ultraschallgerät der Firma Philips IU22 (Philips GmbH, Unternehmensbereich Healthcare, Hamburg, Deutschland) verwendet.

Zur Abmessung der Milzlänge wurden die beiden Milzpolen über den Milzhilus hinweg verbunden. Zur Diagnosestellung der Steatosis hepatis wurden die Diagnosekriterien von Saverymuttu et al. (1986), Hamaguchi et al. (2007) und Charatcharoenwitthaya et al. (2007) verwendet. Hierzu werden die Echogenität des Leberparenchyms mit dem des Nierenparenchyms verglichen und zusätzlich die dorsale Schallverstärkung, die Penetration des Zwerchfells und die Darstellbarkeit der Lebergefäße miteinbezogen.



Abb. 2: Steatosis hepatis-Grade sonographisch (Hubel et al., 2015)

2.2.4 Datenverwaltung

Alle erhobenen Daten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Sie sind in anonymisierter Form von den personenbezogenen Daten getrennt worden, wodurch der Datenschutz der Probanden gewährleistet wird. Die Unterlagen, wie Fragebögen und Analyseergebnisse, sind in der Universitätsklinik Ulm nur direkt mit der Studie betrauten Personen zugänglich.

Zugang zu den Originalunterlagen haben nur direkt an der Studie beteiligte Personen der Universitätsklinik Ulm.

2.2.5 Aufklärung und Einverständniserklärung

Die Aufklärung der Probanden erfolgte mündlich und schriftlich mittels eines Informationsschreibens. In diesem wurden Hintergründe, Ziele und Aufbau der Studie erläutert.

Es wurde eine Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie von den Probanden ausgefüllt. Die Teilnahme an der Studie erfolgte freiwillig.

2.3 EMIL-Studie 2

2.3.1 Studienrahmen

Vom September 2013 bis Ende Oktober 2013 fanden in den Untersuchungsräumen der ehemaligen Oberschwabenklinik in Leutkirch im Allgäu die Probandennachuntersuchungen statt (Ottmannshofer Straße 44, 88299 Leutkirch).

Die aus dem Kollektiv der EMIL-I Studie ausgewählten Teilnehmer für den zweiten Teil der EMIL-Studie wurden zunächst telefonisch kontaktiert und dabei über Hintergrund, Ziele und Ablauf der Folgestudie aufgeklärt. Bei Einverständnis erfolgte eine Terminfestlegung zur Untersuchung. Am Untersuchungstag wurden die Probanden erneut mündlich über den Studienablauf und die 75-minütige Untersuchung informiert. Die mündliche Einwilligung wurde im Anschluss schriftlich festgehalten. Im ersten Teil der Untersuchung wurden die Probanden gebeten den

schon in der EMIL-I-Studie verwendeten standardisierten Interviewfragebogen auszufüllen. Alle hier und bei sonographischen sowie per Blutanalytik gewonnenen Daten wurden anonymisiert an die Universitätsklinik Ulm weitergeleitet. Die Probanden hatten die Möglichkeit Laborbefunde auf persönliche Nachfrage ausgehändigt zu bekommen. Bei pathologischen, behandlungsbedürftigen Befunden wurden die Probanden persönlich informiert.

Ethikvotum

Aktenzeichen 244/13

2.3.2 Studienkollektiv

Ziel der bevölkerungsbezogenen Querschnittsstudie war die sonographische, anamnestische und anthropometrische Datengewinnung eines repräsentativen Probandenkollektivs einer süddeutschen Stadt (Leutkirch im Allgäu). Hierbei wurden Leber- und Milzgrößen sowie deren Organstatus hinsichtlich pathologischer Veränderungen in der Ultraschalldiagnostik beurteilt. Einflussgrößen und eventuelle Störgrößen wurden wie folgt erfasst: Ein standardisiertes Interview, das Geschlecht, Nationalität, Beruf, Schulabschluss, Familienstand, Aufenthalte in Wald und Flur (beruflich und privat) sowie Freizeitverhalten, Krankheitsgeschichte, einzelne spezielle Erkrankungen (Magen-Darm-Beschwerden, Gallenblasensteine, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Nierenerkrankungen, Atemwegserkrankungen, rheumatische Erkrankungen, Tumorleiden, Lebererkrankungen), Essverhalten und Genussmitteleinnahme (Rauchgewohnheiten, Trinkverhalten (Alkohol)) sowie Medikamenteneinnahme erfragte, wurde ausgefüllt. Es erfolgte eine Messung des Körpergewichts, der Körpergröße sowie des Taillen- und Hüftumfangs. Mithilfe der serologischen Diagnostik mittels Blutentnahmen wurden u. a. vorbestehende Hepatitisinfektionen ausgeschlossen.

2.3.3 Einschlusskriterien

Probanden, die eine Teilnahmebereitschaft, Einverständniserklärung, einen vollständig bearbeiteten Interviewbogen, Blutproben, anthropometrische Daten und ein Erklärungsprotokoll vorlagen, wurden, sofern keine Ausschlusskriterien vorlagen, in die Studie eingeschlossen.

2.3.4 Ausschlusskriterien

Fehlende Daten in den Fragebögen oder bei Messwerten, die Nichtteilnahme an EMIL II, extreme Ausreißerwerte, Alkoholabusus sowie Erkrankungen der Probanden mit Mononukleose, Sichelzellanämie und Leberzirrhose führten zum Ausschluss aus der Studie.

2.4 Messinstrumente

2.4.1 Fragebogen

Es wurde der gleiche standardisierte Fragebogen, der auch zuvor zur EMIL-I-Studie eingesetzt wurde, verwendet.

2.4.2 Bestimmung von Körpergewicht und anthropometrischen Messgrößen

Zur Feststellung des Körpergewichts wurden die Probanden gebeten die Schuhe auszuziehen und schwere Gegenstände abzulegen. Leichte Kleidung durften anbehalten werden. Schwerere Kleidungsstücke wie Jacken wurden zur Untersuchung abgelegt. Daraufhin wurden die Probanden auf einer geeichten Personenwaage auf eine Nachkommastelle genau gewogen. Im Anschluss wurden zwei Kilogramm für die leichte Kleidung vom ermittelten Wert abgezogen.

Für die Messung der Körpergröße stellten sich die Probanden aufrecht, mit dem Rücken zur Wand an eine Messlatte, die daraufhin millimetergenau abgelesen wurde.

Der Hüft- und Taillenumfang wurde in Expirationsstellung, horizontal zwischen Rippenbogen und Beckenkamm, für den Taillenumfang, und am größten Umfang, horizontal am Gesäß, für den Hüftumfang, zentimetergenau bestimmt.

2.4.3 Ultraschalluntersuchung

Die sonographische Untersuchung wurde im Liegen in Rückenlage durchgeführt. Zur besseren Beurteilbarkeit einiger Organe wurden die Probanden gebeten den

jeweiligen rechten bzw. linken Arm über den Kopf zu legen. Dadurch konnte der Abstand zwischen den Rippen und der Abstand zwischen Rippenbogen und Beckenkamm vergrößert werden. Zur Verbesserung der Schallbedingungen wurden die Probanden aufgefordert in tiefer Inspiration zu verharren bzw. die Bauchdecke vorzupressen.

Die Untersuchungen wurden von gut ausgebildeten Untersuchern ausgeführt, wobei immer ein erfahrener Supervisor bei Problemen zur Verfügung stand. Als Untersuchungsgerät wurde ein Ultraschallgerät der Firma Philips IU22 (Philips GmbH, Unternehmensbereich Healthcare, Hamburg, Deutschland) verwendet.

Die Diagnosekriterien von EMIL-1 wurden beibehalten.

2.4.4 Datenverwaltung

Alle erhobenen Daten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Sie sind in anonymisierter Form von den personenbezogenen Daten getrennt worden, wodurch der Datenschutz der Probanden gewährleistet wird. Die Unterlagen, wie Fragebögen und Analyseergebnisse, sind in der Universitätsklinik Ulm nur direkt mit der Studie betrauten Personen zugänglich.

Zugang zu den Originalunterlagen haben nur direkt an der Studie beteiligte Personen der Universitätsklinik Ulm.

2.4.5 Aufklärung und Einverständniserklärung

Die Aufklärung der Probanden erfolgte mündlich und schriftlich mittels eines Informationsschreibens. In diesem wurden Hintergründe, Ziele und Aufbau der Studie erläutert.

Es wurde eine Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie von den Probanden ausgefüllt. Die Teilnahme an der Studie erfolgte freiwillig.

2.4.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit SAS 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) durchgeführt. Nachdem die Daten deskriptiv ausgewertet wurden, konnten für stetige Werte Standardabweichungen und Mittelwerte berechnet werden. Kategoriale Variablen wurden mit absoluten oder relativen Häufigkeiten dargestellt. Das Signifikanzniveau lag bei $\alpha=5\%$.

3 ERGEBNISSE

Zur Auswertung der Ergebnisse wurden von der Grundgesamtheit von 2445 Probanden der EMIL-Studie 2002, nach zuvor erörterten Ausschlusskriterien bzw. aufgrund fehlender Daten im Follow-Up, 447 Probanden herangezogen. In einer Subanalyse wurden von diesen 447 Teilnehmern nur die Probanden miteingeschlossen, die anamnestisch mindestens 2 Stunden pro Woche Sport betrieben, woraus sich eine Subgruppe von 241 Probanden ergab (Abb. 3).

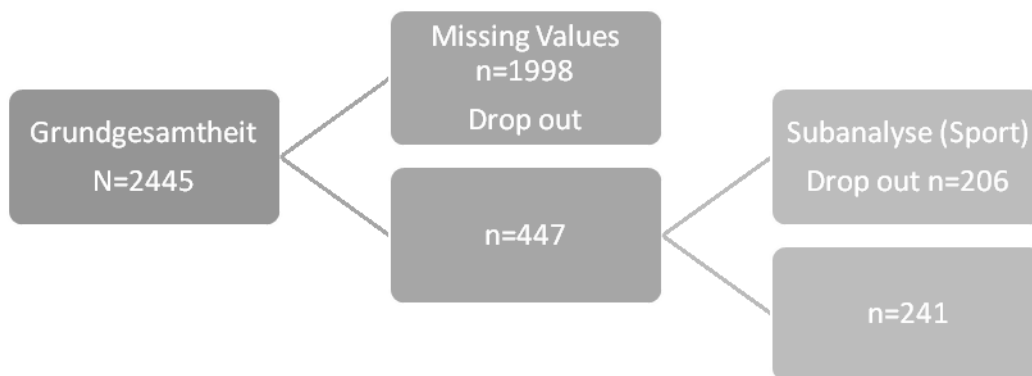


Abb.3: Absolute Probandenzahlen vor und nach Ausschluss anhand von in Material und Methoden erörterter Kriterien

Aus den Untersuchungsergebnissen der 447 Probanden konnten sowohl 2002 als auch 2013 viele Daten gewonnen werden, die in Tabelle 1, in Durchschnittswerten angegeben, dargestellt sind. Die Geschlechter sind mit 53,7% Männern und 46,3% Frauen etwa gleichmäßig vertreten. Der Altersdurchschnitt liegt mit 46,9 Jahren 2002 bzw. 57,6 Jahren 2013 im ungefähren Durchschnitt der Gesellschaft angesiedelt. Auch die Anzahl der Probanden mit Fettleber im Vergleich zu den Probanden ohne Fettleber ist, mit 53,0 % Probanden mit Fettleber 2002 bzw. 48,8% 2013, ausgeglichen. Die BMI-Verteilung zeigt, dass 2002 über 80% adipöse Probanden

mit einem BMI >30 an der Studie teilnahmen, wohingegen 2013 nur noch 41% einen BMI von >30 vorwiesen.

Tabelle 1: 2002 und 2013 erhobene Daten in absoluten Werten sowie in relativen Werten zur Gesamtprobandenzahl in Klammern.

EMIL = Echinococcus Multilocularis in Leutkirch-Studie, BMI = Body-Mass-Index

	EMIL 2002	EMIL 2013
Geschlecht, n (%)	447 (100 %)	447 (100 %)
männlich	240 (53,69 %)	240 (53,69 %)
weiblich	207 (46,31 %)	207 (46,31 %)
Alter, Mean ± STD	46,98 ± 11,77	57,66 ± 11,74
<18 Jahren	7 (1,57 %)	0 (0%)
18-30 Jahre	32 (7,16%)	10 (2,24%)
31-40 Jahre	99 (22,15%)	24 (5,37%)
41-50 Jahre	108 (24,16%)	96 (21,48%)
>51 Jahren	201 (44,97%)	317 (70,92%)
Milzgröße (mm) n (%)	447 (100%)	447 (100%)
Mean ± STD	99,47 ± 13,49	104,08 ± 14,02
Fettleber, n (%)	447 (100%)	447 (100 %)
Ja (%)	237 (53,02%)	218 (48,77%)
Nein (%)	210 (46,98%)	229 (51,23%)
Stadium		
Keine Fettleber	210 (46,98%)	229 (51,23%)
Grad I	100 (22,37%)	105 (23,49%)
Grad II	119 (26,62%)	109 (24,38%)
Grad III	18 (4,03%)	4 (0,89%)
BMI	447 (100 %)	447 (100 %)
BMI < 25	4 (0,89%)	41 (9,17%)
BMI 25-30	79 (17,67%)	219 (48,99%)
BMI >30	364 (81,43%)	187 (41,83%)

Um weitere Anhaltspunkte über die Milzgröße beeinflussende Faktoren zu finden, sind in Abb. 4 die Milzlängen im Vergleich 2002 zu 2013 im Durchschnitt und nach Geschlechtern getrennt aufgeschlüsselt. Es ist ersichtlich, dass Frauen eine im Vergleich zu Männern kleinere Milz aufweisen, jedoch die Zunahme der Länge mit dem Alter geschlechterunspezifisch etwa gleich groß ist.

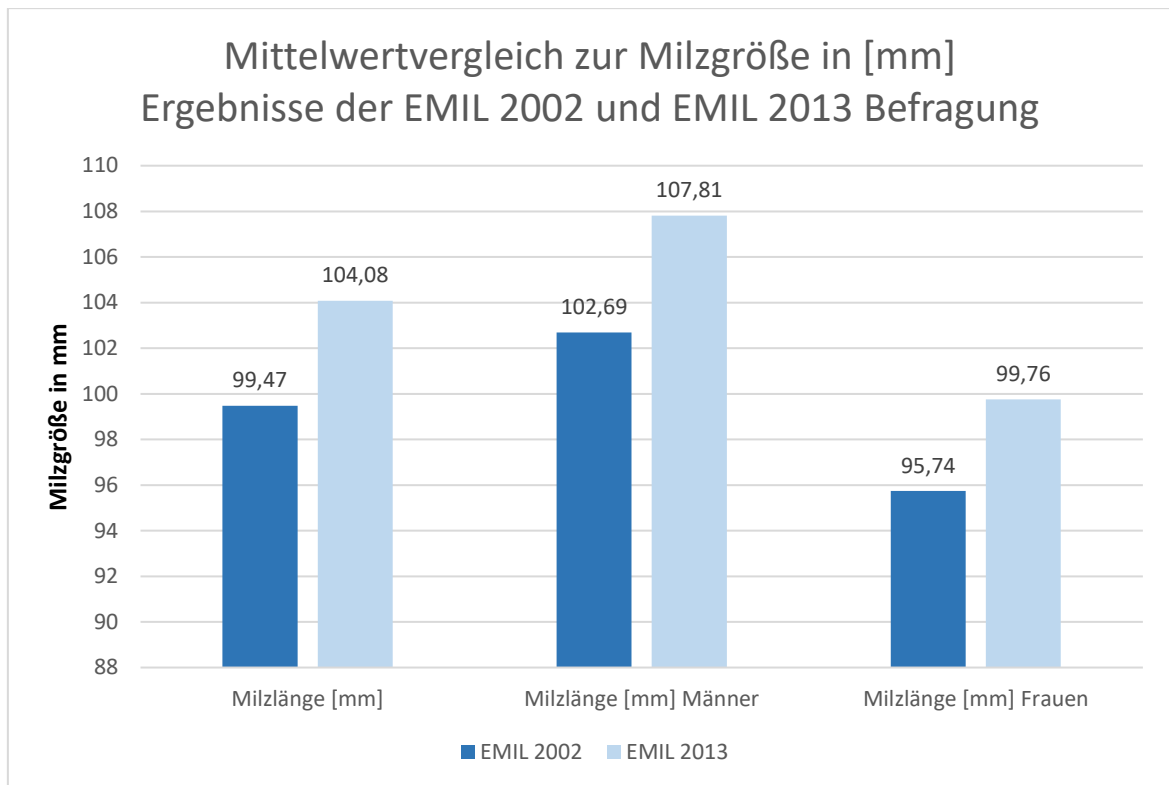


Abb. 4: Längenzunahme der Milz in mm im Vergleich Echinococcus Multilocularis in Leutkirch (EMIL) I 2002 (dunkelblau) zu EMIL II 2013 (hellblau) sowie Aufteilung nach Geschlecht.

3.1 Welche Faktoren nehmen Einfluss auf die Längenausdehnung der Milz?

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass der Milzgrößenunterschied zwischen Frauen und Männern bei einem p-Wert von $<0,001$ signifikant ist. Auch hinsichtlich des Alters lässt sich eine Größenzunahme der Milz, mit einem Höhepunkt im Bereich zwischen 31-40 Jahren ($117,38 \pm 12,55\text{mm}$), und einer anschließenden Größenabnahme (41-50 Jahre: $106,30 \pm 14,63\text{mm}$) aus den Ergebnissen ablesen.

3.2 Welche Faktoren haben univariat eine Signifikanz hinsichtlich der Milzgrößendifferenz und welche Faktoren müssen bei der Bewertung weiterer statistischer Analysen mit einbezogen werden?

Die Ergebnisse zeigen, dass sowohl Alter als auch Geschlecht, BMI (jeweils $p < 0,0001$) und Sport ($p = 0,0124$) signifikante Einflüsse auf die Milzgröße zeigen und daher berücksichtigt werden müssen (Tabelle 2).

Das alleinige Vorhandensein einer Fettleber ($p = 0,06$), Rauchen ($p = 0,6147$) oder Kaffeekonsum ($p = 0,7465$) zeigt keine signifikante Milzgrößenveränderung.

Tabelle 2: Univariate Korrelationsmatrix für Alter, Geschlecht, BMI (Body-Mass-Index), Sport, Fettleber, Rauchen und Kaffee.

Variable	Milzgröße
Korrelationskoeffizient (r) p-Wert (p)	Fehlerwahrscheinlichkeit 5% ($\alpha = 0,05$)
Alter	r: -0,26209 p < 0.0001
Geschlecht	r: 0,28657 p < 0.0001
BMI	r: 0,19912 p < 0.0001
Sport	r: 0,11822 p = 0.0124
Fettleber	r: 0,08903 p = 0.0600
Rauchen	r: 0,02387 p = 0.6147
Kaffee	r: -0,01535 p = 0.7465

3.3 Welchen Einfluss hat regelmäßige sportliche Betätigung auf die Milzgröße?

Eine sportliche Betätigung von ≤ 2 Stunden pro Woche reicht, unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und BMI, allein nicht aus, um einen signifikanten Größenunterschied der Milz zu Nicht-Sportlern zu erreichen ($p = 0,0994$).

Bei einem Mittelwertvergleich der in Gruppen eingeteilten Sportler (Gruppen: kein Sport/0-2h/2-4h/4-10h/>10h pro Woche) konnte auch unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und BMI eine statistische Signifikanz bezüglich eines Einflusses auf die Milzgröße festgestellt werden ($p=0,0161$; Tabelle 3). Des Weiteren konnte eine tendenzielle Größenzunahme der Milz über 11 Jahre bei regelmäßiger sportlicher Betätigung beobachtet werden (Abb. 5).

Tabelle 3: Multivariater Mittelwertvergleich der Gruppen kein Sport/0-2h/2-4h/4-10h/>10h pro Woche unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und BMI (Body-Mass-Index)

Ohne Berücksichtigung von Alter und Geschlecht	
F-Wert	3,39
p-Wert	0,0095
Bestimmtheitsmaß (R^2)	0,029786
Unter Berücksichtigung von Alter Geschlecht und BMI	
F-Wert (Gesamtmodell)	19,40
p-Wert (Gesamtmodell)	<.0001
F-Wert	
Sport (h)	3,08
Geschlecht	49,86
Alter	38,25
BMI	43,38
p-Wert	
Sport (h)	0,0161
Geschlecht	<.0001
Alter	<.0001
BMI	<.0001
Bestimmtheitsmaß (R^2)	0,24

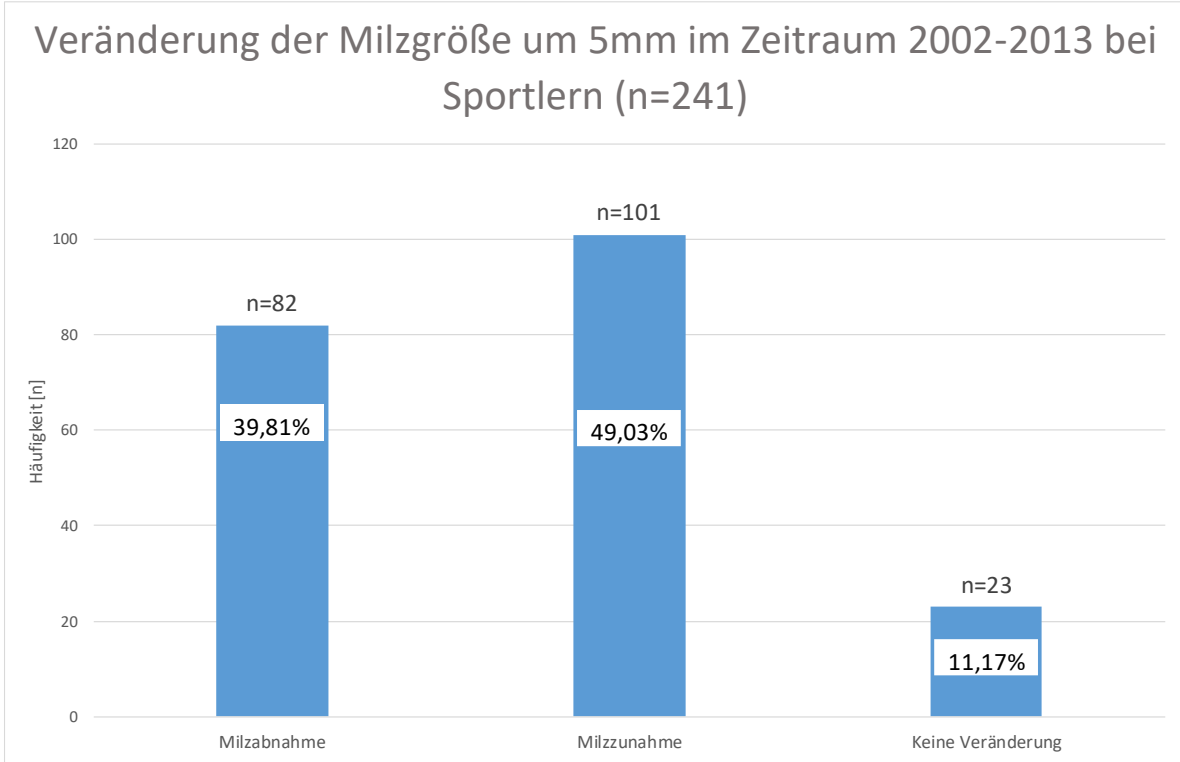


Abb. 5: Diagramm zur Veränderung der Milzgröße bei Sportlern um 5mm von Echinococcus Multilocularis in Leutkirch (EMIL) I 2002 bis EMIL II 2013 unterteilt nach Abnahme um 5mm, gegenüber Zunahme um 5mm und keiner Größenveränderung

3.4 **Wie verändert sich die Milz in ihrer Größe, wenn eine Fettleber vorhanden ist?**

In dieser Studie waren in allen Altersklassen bei Männern und Frauen Probanden mit Fettleber vorhanden (Abb. 6). Doch nur durch das Vorliegen einer Steatosis hepatis beim Probanden ist, auch nach Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und BMI, keine signifikante Milzgrößenveränderung erkennbar ($p=0,4402$, Tabelle 4) Somit bleibt die Milz beim Vorliegen einer Fettleber anhand unserer Daten normal groß.

Tabelle 4: Mittelwertvergleich der Milzgrößen bei Fehlen oder Vorhandenseins einer Fettleber bei einer Fehlerwahrscheinlichkeit von 5% ($\alpha=0,05$)

Annahmen:

$H_0: \mu^1 = \mu^2$ Die Milzgröße unterscheidet sich bei Pat. mit und ohne Fettleber nicht.

$H_1: \mu^1 \neq \mu^2$ Die Milzgröße unterscheidet sich bei Pat. mit und ohne Fettleber.

BMI = Body-Mass-Index

Ohne Berücksichtigung von Alter und Geschlecht (t-Test)	
F-Wert (Varianzhomogenität)	1,03
p-Wert (Varianzhomogenität)	0,8135 n.s. Bedingung erfüllt
t-Wert	-1,89
p-Wert	0,0600
Unter Berücksichtigung von Alter Geschlecht und BMI	
F-Wert (Gesamtmodell)	30,42
p-Wert (Gesamtmodell)	<.0001
F-Wert	
Fettleber	0,60
Geschlecht	54,55
Alter	38,46
BMI	33,50
p-Wert	
Fettleber	0,4402
Geschlecht	<.0001
Alter	<.0001
BMI	<.0001
Bestimmtheitsmaß (R²)	0,22

Alters- und Geschlechtsverteilung der Steatosis hepatis (ICD-10: K76.0) Ergebnisse der EMIL2-Studie

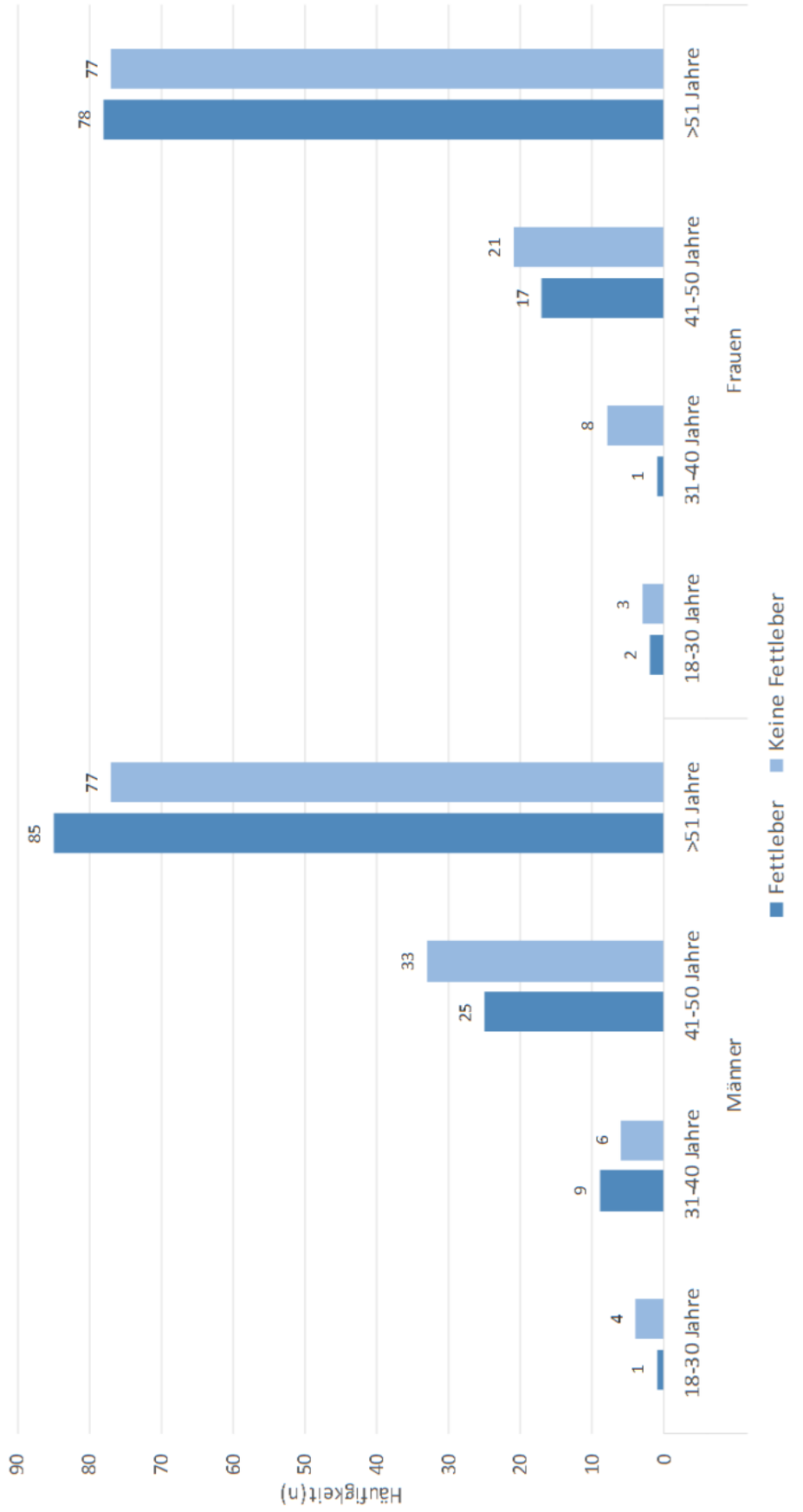


Abb. 6: Alters- und Geschlechterverteilung von Probanden mit Steatosis hepatis sowie ohne Fettleber in der Echinococcus Multilocularis in Leutkirch (EMIL) II-Studie

3.5 Kann ein statistisch signifikanter Einfluss des Steatosegrades auf die Milzgröße nachgewiesen werden?

Ein Zusammenhang der Milzgröße mit der Ausprägung der Steatosis hepatis zeigt sich in Tabelle 5. Die Milzgröße scheint subjektiv mit höherem Grad der Steatosis hepatis zuzunehmen. Bei genauerem Betrachten wird klar, dass beim Vergleich der einzelnen Steatosegrade mit Probanden ohne Fettleber keine eindeutige signifikante Größenzunahme der Milz beobachtbar ist. Zwar berechnet sich ein signifikanter Unterschied der Milzgröße bei Probanden mit Steatosegrad II im Vergleich zu Probanden mit normaler Leber in der EMIL II-Studie. Dieser Zusammenhang kann in EMIL I und bei anderen Steatosegraden jedoch nicht nachvollzogen werden und ist somit nicht reproduzierbar.

Eine Milzgrößenzunahme über 11 Jahre im Vergleich EMIL I zu EMIL II ist hingegen in allen Probanden, ob mit oder ohne Fettleber festzustellen (Tabelle 6).

Eine Berechnung des p-Wertes bei Steatosegrad III war aufgrund zu geringer Probandenzahlen nicht möglich.

Tabelle 5: Echinococcus Multilocularis in Leutkirch (EMIL) I und EMIL II Studie Milzgröße der Probanden mit Steatosegraden I-III gegenüber Probanden ohne Fettleber sowie p-Wert-Bestimmung

	Grade I-III	Keine Fettleber	p-Wert
EMIL I	95,95 ± 13,88	100,09 ± 13,72	0.0139
	100,82 ± 12,95	100,09 ± 13,72	0.6351
	102,88 ± 8,42	100,09 ± 13,72	0.3959
EMIL II	102,80 ± 14,78	102,86 ± 14,09	0.9717
	107,46 ± 12,52	102,86 ± 14,09	0.0039
	115,00 ± 13,73	102,86 ± 14,09	Keine Berechnung möglich!

Tabelle 6: Durchschnittsgröße der Milz ohne Fettleber, Steatosegrade I-III im Vergleich Echinococcus Multilocularis in Leutkirch (EMIL) I zu EMIL II und p-Wert-Bestimmung

	Mean ± SD		p-Wert
	EMIL I	EMIL II	
Keine Fettleber	100,09 ± 13,72	102,86 ± 14,09	<.0001
Grad I	95,95 ± 13,88	102,80 ± 14,78	0.0015
Grad II	100,82 ± 12,95	107,46 ± 12,52	<.0001
Grad III	102,88 ± 8,42	115,00 ± 13,73	Keine Berechnung möglich!

3.6 Wie haben sich die Probanden innerhalb der 11 Jahre verändert?

Im Zeitraum von 2002 bis 2013 ist eine statistisch signifikante Abnahme an Probanden mit Steatosis hepatis und deren Ausprägungsgrade zu verzeichnen (Tabelle 7; $p < 0.0001$). Auch der BMI der Probanden nimmt über diese 11 Jahre ab (Tabelle 8). Während 2002 noch 81,43% einen BMI >30 aufwiesen, sind es 2013 nur noch 41,83%. Aus Tabelle 9 geht hervor, dass dabei in allen BMI-Gruppen auch ein Rückgang der Probanden mit Fettleber zu beobachten war.

Tabelle 7: Verteilung der Probanden mit und ohne Fettleber unterteilt nach Graden und deren Veränderung von Echinococcus Multilocularis in Leutkirch (EMIL) I 2002 bis EMIL II 2013.

Fettleber (Steatosis hepatis)	2002	2013	T-Test ($\alpha=0,05$) t-Wert p-Wert
Fettleber, n (%)	447 (100%)	447 (100 %)	
Ja (%)	237 (53,02%)	218 (48,77%)	-9,20
Nein (%)	210 (46,98%)	229 (51,23%)	$P < 0.0001$
Stadium			
Keine Fettleber	210 (46,98%)	229 (51,23%)	
Grad I	100 (22,37%)	105 (23,49%)	
Grad II	119 (26,62%)	109 (24,38%)	
Grad III	18 (4,03%)	4 (0,89%)	

Tabelle 8: Verteilung der Probanden in BMI-Kategorien Echinococcus Multilocularis in Leutkirch (EMIL) I 2002 gegenüber EMIL II 2013. (BMI = Body-Mass-Index)

BMI	2002	2013
Mean \pm STD	28,8 \pm 4,32	29,96 \pm 4,82
<25	4 0,89%	41 9,17%
25-30	79 17,67%	219 48,99%
>30	364 81,43%	187 41,83%

Tabelle 9: Anteil der Probanden mit Fettleber (Grade 1-3) und ohne Fettleber, aufgeteilt nach BMI-Gruppen in Echinococcus Multilocularis in Leutkirch (EMIL) I 2002 und EMIL II 2013. (BMI = Body-Mass-Index)

Steatosis hepatis	BMI		
2002	BMI < 25	BMI 25-30	BMI >30
Keine Fettleber	0 (0,0%)	34 (7,61%)	176 (39,37%)
Grad I	3 (0,67%)	28 (6,26%)	69 (15,44%)
Grad II	1 (0,22 %)	17 (3,80%)	101 (22,60%)
Grad III	0 (0,0%)	0 (0,0%)	18 (4,03%)
	BMI		
2013	BMI < 25	BMI 25-30	BMI >30
Keine Fettleber	32 (7,16%)	135 (30,20%)	62 (13,87%)
Grad I	7 (1,57%)	59 (13,20%)	39 (8,72%)
Grad II	2 (0,45%)	24 (5,37%)	83 (18,57%)
Grad III	0 (0,0%)	1 (0,22%)	3 (0,67%)

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass es eine große Anzahl an Faktoren gibt, die auf die Milzgröße Einfluss nehmen. Hierzu zählen das Alter, das Geschlecht, der BMI und eine regelmäßige sportliche Betätigung. Keinen Einfluss hatten hingegen Kaffee- oder Nikotinkonsum.

Hinsichtlich einer Leberverfettung konnte gezeigt werden, dass, auch bei der Betrachtung der einzelnen Steatosegrade, kein Zusammenhang zu einer signifikanten Milzvergrößerung besteht.

Über den Beobachtungszeitraum zeigten die Probanden eine insgesamt positive gesundheitliche Entwicklung, die anhand eines Rückgangs an sonographischen Steatosediagnosen und Steatosegraden sowie rückläufigen BMI-Werten beobachtet werden konnte.

4 DISKUSSION

4.1 Studiendesign

Die EMIL-Studien I und II ergaben, durch das Sammeln von Ultraschall- und anthropometrischen Daten, die einmalige Chance die Entwicklung der Milzgrößen einer durchschnittlichen Bevölkerungsstichprobe im Follow-Up über 11 Jahre hinsichtlich verschiedener Parameter untersuchen zu können. Dabei konnten neben häufig betrachteten Faktoren wie Alter, Geschlecht, Größe und BMI (Hosey et al., 2006; Caglar et al., 2014; Haenle et al., 2006; Sienz et al. 2011) auch Kaffeekonsum, Rauchen, sportliche Betätigung und Steatosegrade miteinbezogen werden. Die relativ hohe Probandenzahl von 447 Personen und die gleichmäßige Alters- und Geschlechterverteilung (Abb. 4) sprechen für die Repräsentativität dieser Studie.

4.2 Untersuchungsmethoden

Zur Abmessung der Milzlänge wurden die beiden Milzpolen über den Milzhilus hinweg verbunden. Dies ist die in der Sonographie derzeit am häufigsten verwendete Methode (Ishibashi et al., 1991; Seitz et al., 2000). Das Verfahren zeigt eine gute Übereinstimmung der sonographisch bestimmten Größen im Vergleich zu computertomographischen Messungen (Lamb et al., 2002) und Ausmessungen nach Autopsie (Ishibashi et al., 1991). Da die Milzbreite bzw. -tiefe sonographisch nicht befriedigend genau messbar ist und zur Volumenbestimmung noch eine dritte Messung durchgeführt werden müsste, wurde hier darauf verzichtet und die Längenmessung der Milz als alleiniger Parameter genutzt.

Zur Bestimmung der Steatosegrade der Leber wurden die Diagnosekriterien von Saverymuttu et al. (1986), Hamaguchi et al. (2007) und Charatcharoenwitthaya et al. (2007) verwendet. Es werden dabei die Echogenität des Leberparenchyms mit der des Nierenparenchyms und die dorsale Schallverstärkung verglichen. Auch die Penetration des Zwerchfells und die Darstellbarkeit der Lebergefäße werden miteinbezogen.

Die Diagnostik bei Verdacht auf eine Fettleber wird routinemäßig mittels Ultraschalldiagnostik durchgeführt, leichtere Steatosegrade sind jedoch, im Gegensatz zu schwereren Stadien, im Ultraschall schwieriger differenzierbar (Lin et al., 1993; Farrell et al., 2006). Koga et al. konnten der Ultraschalldiagnostik von Steatosen eine Sensitivität von 94% und eine Spezifität von 84% nachweisen. Milde und schwere Stadien der Steatosis hepatis wurden hierbei zu 100% korrekt diagnostiziert (Saverymuttu et al., 1986). Eine laparoskopische Leberbiopsie mit anschließender Histologie wird als Goldstandard zur eindeutigen Diagnosestellung angewandt (Lin et al., 1993). Zur Screeningdiagnostik der Steatose und Zirrhose bietet die Sonographie durch Noninvasivität und schnelle ubiquitäre Verfügbarkeit jedoch große Vorteile. Aus diesem Grund haben wir uns für die Sonographie zur Steatosegradeinteilung entschieden.

Einen generellen Nachteil der sonographischen Untersuchungen stellt die Untersucherabhängigkeit dar, die zu Abweichungen insbesondere bei Organausmessungen führen kann. Die Ultraschalluntersuchungen der EMIL-Studien wurden von erfahrenen Ärzten und von ihnen eingearbeiteten Doktoranden unter Supervision und nach den gleichen Methoden durchgeführt, um die Reproduzierbarkeit so groß wie möglich zu halten und Fehler aufgrund der Untersucherabhängigkeit zu vermeiden.

Die Atemphase während der Untersuchung könnte eine Fehlerquelle bei der Vermessung der Organe darstellen (Maurer et al, 1986). Deswegen wurde die Untersuchung bei allen Probanden in gleicher Körperposition und in Expiration durchgeführt, sodass Ungenauigkeiten durch die Lagerung oder Atmung hierbei ausgeschlossen werden können. Die Nahrungsaufnahme hat hinsichtlich der sonographischen Untersuchung der Milz und der Leber höchst wahrscheinlich keine Relevanz, etwaige Fehler wurden jedoch durch die nüchterne Untersuchung aller Probanden eliminiert.

4.3 Ergebnisse

In dieser Studie betrug die durchschnittliche Milzgröße im Jahr 2002 $99,5 \pm 13,5$ mm und im Jahr 2013 $104,1 \pm 14,0$ mm (Männer: $107,8 \pm 13,5$ mm und Frauen: $99,8 \pm 13,4$ mm) Hosey et al. errechneten eine durchschnittliche Milzgröße von 106,5 mm bei 631 männlichen Athleten, Capaccioli et al. 105 mm bei 180 italienischen Erwachsenen, Bezzera et al. 97 mm als obere Normgrenze in den USA und Cagler et al. 99,6 mm an 212 Erwachsenen verschiedener Altersgruppen. Diese Ergebnisse passen zu den Durchschnittswerten, die in dieser Studie, für eine süddeutsche Bevölkerung, nachgewiesen werden konnten.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen einen signifikanten Größenunterschied der Milz zwischen Männern und Frauen, wie ihn auch Hosey et al., Haenle et al. und Cagler et al. feststellen konnten. Dies könnte mitunter an der durchschnittlich höheren Körpergröße von Männern liegen. Auch hinsichtlich des Alters konnte eine Milzgrößenveränderung beobachtet werden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Haenle et al., und Cagler et al. Dabei konnte ein Maximum des Längendurchmessers im Alter zwischen 31-40 Jahren ($117,4 \pm 12,6$ mm), und eine anschließende Größenabnahme (41-50 Jahre: $106,3 \pm 14,6$ mm) beobachtet werden.

DeLand et al., Harris et al., Hosey et al., Tarantino et al. und Cagler et al. konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe des BMI und der Milzgröße nachweisen, was in dieser Studie bestätigt werden konnte. Demnach führt ein hoher BMI zur Vergrößerung der Milz. Tarantino et al. erklärt dies auf Grundlage der Forschung von Altunkaynak et. al. durch einen Zusammenhang zwischen fettreicher Ernährung, die, über sinusoidale Dilatation und intra- und interzellulären Ablagerungen, zur Milzvergrößerung führe.

McCorkle et al. wiesen in einer 2010 veröffentlichten Studie nach, dass die Durchschnittslänge der Milzen von Athleten signifikant größer ist, als die der Gesamtbevölkerung.

Die Untersuchungen dieses Follow-Ups ergaben, dass eine sportliche Betätigung auch univariat signifikante Einflüsse auf die Milzgröße hat. Darüber hinaus konnte weiter differenziert werden, dass eine sportliche Betätigung sich erst ab einem

Minimum von 2 Stunden Sport pro Woche auf die Milzgrößenentwicklung auswirkt. Dies untermauert, den von McCorkle et al. nachgewiesenen Unterschiede.

Der Zusammenhang zwischen Splenomegalie und Leberzirrhose wurde schon häufiger beschrieben (Bolognesi et al., 2002, Tsushima et al., 2000, Koga et al., 1975, Tarantino et al., 2013). McCormick et al. beschreibt darüber hinaus eine stärkere Ausprägung des Hypersplenismus je früher die Zirrhose auftritt. Über die Ursachen der Milzvergrößerung bei Leberverfettung gibt es verschiedene Meinungen. Während vor allem in früheren Studien auf einen Portalvenenstau verwiesen wird (Larrabee et al., 1934), beschreiben andere Studien (Dumont et al., 1969, Bolognesi et al., 2002; Merkel et al. 1985), dass dies allein nicht als Ursache gewertet werden kann. Dumont et al. konnte einen verstärkten arteriellen Milzzufluss bei Leberzirrhose beobachten und spricht Leber und Milz eine „reziproke Beziehung [...] zwischen der retikuloendothelialen Aktivität“ beider Organe zu. Bolognesi et al. beschreibt, eine Gewebshyperplasie der Milz sei für deren Größenzunahme verantwortlich, die wiederum durch einen erhöhten arteriellen Blutzufuhr zustande käme. Manenti et. al. konnte des Weiteren zeigen, dass auch die Zahl der Milzgefäße bei Zirrhose zunahm. Über das Warum lässt sich aktuell also noch keine sichere Aussage treffen. Ein Zusammenhang zwischen Lebererkrankungen und Milzvergrößerungen hingegen lässt sich nicht bestreiten.

In dieser Studie lag ein Hauptaugenmerk auf der Frage nach dem Beginn der signifikanten Milzvergrößerung bei einer Steatose. Ein genereller Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer Steatosis hepatis und einer Milzgrößenzunahme war negativ. Daraufhin wurden die einzelnen Grade der Leberverfettung genauer untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass auch nach Betrachtung einzelner Steatosegrade keine statistisch signifikante Größenzunahme der Milz im Vergleich zu lebergesunden Probanden zu verzeichnen war. Somit ist eine Milzgrößenzunahme erst bei Leberzirrhose statistisch signifikant messbar. Eine Vergrößerung der Milzen findet bei zunehmender Leberverfettung sicherlich statt, doch ist der Unterschied zu lebergesunden Milzen noch im Bereich der natürlichen Variabilität und von anderen Faktoren wie Alter und BMI mitbeeinflusst. So beschreibt auch Tarantino et. al. eine Zunahme der Leber-Milz-Ratio, die schon in frühen Stadien der NASH beobachtet werden konnten.

Es zeigte sich nebenbefundlich, dass es über die 11 Jahre zu einer deutlichen Abnahme des BMIs und des Anteils der Probanden mit Leberverfettung kam. Über die Gründe lässt sich nur spekulieren. Zum einen können bei der Abnahme des BMIs eventuelle Verfälschungen, wie z.B. ein zu hoher/niedriger Abzug des Gewichts für Kleidung sowie wiegen nach oder vor dem Stuhlgang eine Rolle spielen. Beim reduzierten Anteil der Probanden mit Leberverfettung sei darauf verwiesen, dass die Probanden 2002 und 2013 von zum Teil unterschiedlichen Personen sonographisch untersucht wurden und sich hierdurch Ungenauigkeiten ergeben könnten. Die große Diskrepanz ist jedoch allein mit Messfehlern kaum zu erklären und deutet auf eine Tendenz zu einem gesünderen Lebensstil mit Gewichtsabnahme und dadurch einer geringeren Leberverfettung hin.

Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit anhand einer Durchschnittsbevölkerung gezeigt werden, wie viele Parameter die Ausmaße einer Milz beeinflussen können. Alter, Größe, BMI, Geschlecht und eine regelmäßige sportliche Betätigung verändern die Milzgröße signifikant, eine Leberverfettung, die noch nicht zur irreversiblen Leberzirrhose fortgeschritten ist, hingegen nicht.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Im Jahr 2002 wurden 2445 Probanden in Leutkirch im Allgäu in einer groß angelegten Studie genannt EMIL (Echinokokkus Multilocularis in Leutkirch) untersucht. Hierbei wurden Daten anhand von Fragebögen, metrischen Daten, Blutwerten und Ultraschalluntersuchungen erhoben. 11 Jahre später wurden diese Probanden erneut kontaktiert und zu einer Follow-Up-Studie genannt EMIL II aufgerufen. Von diesen 2445 Probanden konnten 447 in einer Untersuchung der Einflussfaktoren auf die Milzgröße mit einbezogen werden.

Das Kollektiv setzte sich aus 53,7% Männern und 46,3% Frauen im Alter von 10 – 76 Jahren zusammen. Das Durchschnittsalter lag bei 46,9 Jahren 2002 und 57,6 Jahren 2013. Die Milzgröße wuchs dabei im Durchschnitt von 99,5 mm auf 104,1 mm Länge an.

Die Probanden zeigten eine insgesamt positive Entwicklung hinsichtlich ihrer Gesundheit. 2002 wiesen 53%, 2013 nur noch 48,8% eine Leberverfettung auf. 0,9% der Probanden hatten 2002 einen BMI (Body-Mass-Index) von <25, 17,7% einen BMI von 25-20 und 81,4% waren deutlich adipös mit einem BMI von >30. Nach 11 Jahren zeigten die Probanden deutlich gesündere BMI. 9,2% wiesen einen BMI von <25, 49% 25-30 und 41,9% einen BMI von >30 auf.

Wie schon in einigen anderen Studien gezeigt, konnten wir einen Zusammenhang der Milzgröße mit dem Alter der Probanden ($p < 0,0001$) nachweisen. Hierbei lag die Maximale Ausdehnung der Milz bei einem Alter von 31-40 Jahren. Auch zwischen dem Geschlecht und der Milzgröße besteht ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,0001$). Frauen haben demnach kleinere Milzen als Männer. Des Weiteren zeigte sich, dass der BMI ein zusätzlich signifikanter Einflussfaktor ist ($p < 0,0001$). Je höher der BMI, desto größer die Milz.

Keinen Einfluss auf die Milzgröße haben regelmäßiger Kaffeekonsum ($p = 0,75$) oder Rauchen ($p = 0,61$).

In einer Subanalyse mit 241 Probanden konnten wir zeigen, dass Personen, die regelmäßig Sport treiben eine signifikant größere Milz haben als Personen, die keinen oder nur wenig Sport treiben ($p = 0,016$).

Das Vorliegen einer Milzvergrößerung im Rahmen von Leberzirrhosen wurde bereits häufig beschrieben. Die Vorstufen der Leberzirrhose, die Leberverfettung, wird in drei Grade eingeteilt. Diese Grade werden sonographisch bestimmt. Es zeigt sich, dass die Leberverfettung noch keinen Einfluss auf die Milzgröße zu haben scheint ($p=0,44$). Auch die jeweiligen Steatosegrade einzeln betrachtet zeigen hier keine signifikante Milzgrößenveränderung.

Die Ergebnisse der Arbeit belegen Einflussfaktoren auf die Milzgröße und können darüber hinaus zeigen, dass die zunehmende Verfettung der Leber noch keine Veränderungen der Milz zur Folge haben, sondern diese erst bei Manifestation der Leberzirrhose auftreten.

Das Wissen um die verschiedenen Einflussfaktoren ist im klinischen Alltag durchaus von Relevanz um die Fehlinterpretation einer Splenomegalie bei männlichen, Sportlern und damit eventuelle unnötige Diagnostik im Anschluss daran zu vermeiden oder eine grenzwertig vergrößerte Milz bei einer kleinen, schlanken Frau ernster zu nehmen.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Betal D, Hughes ML, Whitehouse GH, Roberts N.; Postprandial decrease in splenic volume demonstrated by magnetic resonance imaging and stereology; *Clin Anat.*; 2000; 13:404-409
2. Bezerra AS, D'Ippolito G, Faintuch S, Szejnfeld J, Ahmed M; Determination of splenomegaly by CT: is there a place for a single measurement?; *AJR*; 2005; 184:1510-1513
3. Bolognesi M, Merkel C, Sacerdoti D, Nava V, Gatta A; Role of spleen enlargement in cirrhosis with portal hypertension; *Dig Liver Dis.*; 2002; 34:144-150.
4. Boma PO, Durosinmi MA, Adediran IA, Akinola NO, Salawu L.; Clinical and prognostic features of Nigerians with chronic myeloid leukemia; *Niger Postgrad Med J.*; 2006; 13:47-52
5. Boyd AS. ; Hereditary spherocytosis; *Am Fam Physician.*; 1989; 39:167-72
6. Caglar V, Alkoc OA, Uygur R, Serdaroglu O, Ozen OA; Determination of normal splenic volume in relation to age, gender and body habitus: a stereological study on computed tomography; *Folia Morphol (Warsz).*; 2014; 73:331-338
7. Camara B, Kantambadouno JB, Martin-Blondel G, Berry A, Alvarez M, Benoit-Vical F, Delmont J, Bouchaud O, Marchou B. ; Hyperreactive malarial splenomegaly: three clinical cases and literature review; *Med Mal Infect.*; 2009; 39:29-35
8. Capaccioli L, Stecco A, Vanzi E, Brizzi E; Ultrasonographic study on the growth and dimensions of healthy children and adult organs; *Int J Anat Embryol*; 2000; 105: 1-50

9. Charatcharoenwitthaya P, Lindor KD; Role of radiologic modalities in the management of non-alcoholic steatohepatitis; *Clin Liver Dis.*; 2007; 11:37-54
10. DeLand FH.; Normal spleen size; *Radiology.*; 1970; 97:589-592
11. de Porto AP, Lammers AJ, Bennink RJ, ten Berge IJ, Speelman P, Hoekstra JB; Assessment of splenic function; *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*; 2010; 29:1465-1473
12. Djordjević J, Svorcan P, Vrinić D, Dapcević B; Splenomegaly and thrombocytopenia in patients with liver cirrhosis; *Vojnosanit Pregl.*; 2010; 67: 166-169
13. Dumont A, Amorosi E, Stahl W; Significance of Splenomegaly in Patients with Hepatic Cirrhosis and Bleeding Esophageal Varices; *Ann Surg.*; 1970; 171:522-526
14. Farrell GC, Larter CZ; Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis; *Hepatology*; 2006; 43:99-S112
15. Goldman JM, Nolasco I.; The spleen in myeloproliferative disorders; *Clin Haematol.*; 1983; 12:505-516
16. Haenle MM, Brockmann SO, Kron M, Bertling U, Mason RA, Steinbach G, Boehm BO, Koenig W, Kern P, Piechotowski I, Kratzer W; EMIL-Study group.; Overweight, physical activity, tobacco and alcohol consumption in a cross-sectional random sample of German adults; *BMC Public Health.*; 2006; 6:233
17. Hamaguchi M, Kojima T; The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation; *Am J Gastroenterol.*; 2007; 102:2708-2715
18. Hosey RG, Mattacola CG, Kriss V, Armsey T, Quarles JD, Jagger J.; Ultrasound assessment of spleen size in collegiate athletes; *Br J Sports Med.*; 2006; 40:251-254

19. Hubel JM, Schmidt SA, Mason RA, Haenle MM, Oeztuerk S, Koenig W, Boehm BO, Kratzer W, Graeter T, Flechtner-Mors M; EMIL-Study Group; Influence of plasma cortisol and other laboratory parameters on nonalcoholic Fatty liver disease; *Horm Metab Res.*; 2015; 47:479-484
20. Ishibashi H, Higuchi N, Shimamura R, Hirata Y, Kudo J, Niho Y; Sonographic assessment and grading of spleen size; *J Clin Ultrasound.* 1991; 19:21-25
21. Kinderknecht JJ; Infectious mononucleosis and the spleen; *Curr Sports Med Rep.*; 2002; 1:116-120
22. Koga T, Morikawa Y; Ultrasonographic determination of the splenic size and its clinical usefulness in various liver diseases; *Radiology*; 1975; 115:157-161
23. Lamb PM, Lund A, Kanagasabay RR, Martin A, Webb JA, Reznek RH; Spleen size: how well do linear ultrasound measurements correlate with three-dimensional CT volume assessments?; *Br J Radiol.*; 2002; 75: 573-577
24. Lin DY, Sheen IS, Chiu CT, Lin SM, Kuo YC, Liaw YF; Ultrasonographic Changes of Early Liver Cirrhosis in Chronic Hepatitis B: A Longitudinal Study; *J Clin Ultrasound.*; 1993; 21:303-308
25. Manenti F, Williams R; Injection studies of the splenic vasculature in portal hypertension.; *Gut.*; 1966; 7:175-180.
26. Maurer HJ, Marin-Grez M.; Size determination of abdominal and retroperitoneal organs by means of ultrasound; *Rontgenblatter*; 1986; 39:354-356
27. Maymon R, Strauss S, Vaknin Z, Weinraub Z, Herman A, Gayer G.; Normal sonographic values of maternal spleen size throughout pregnancy; *Ultrasound Med Biol*; 2006; 32:1827-1831

28. McCorkle R, Thomas B, Suffaletto H, Jehle; Normative Spleen Size in Tall Healthy Athletes: Implications for Safe Return to Contact Sports After Infectious Mononucleosis; *Clin J Sport Med*; 2010; 20:413-415
29. McCormick PA, Walker S, Benepal R; Hypersplenism is related to age of onset of liver disease; *Ir J Med Sci.*; 2007; 176:293-296
30. Merkel C, Gatta A, Arnaboldi L, Zuin R; Splenic haemodynamics and portal hypertension in patients with liver cirrhosis and spleen enlargement; *Clinical Physiology*; 1985; 5,531-539
31. Niederau C, Sonnenberg A, Müller JE, Erckenbrecht JF, Scholten T, Fritsch WP; Sonographic measurements of the normal liver, spleen, pancreas, and portal vein; *Radiology.*; 1983; 149:537-540
32. Saverymuttu SH, Joseph AE, Maxwell JD ; Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis; *Br Med J (Clin Res Ed)*; 1986;292:13-15
33. 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; *Am J Gastroenterol.*; 1996; 91:2580-2583
34. Sienz M, Ignee A, Dietrich CF, Reference values in abdominal ultrasound - biliopancreatic system and spleen, *Z Gastroenterol.*; 2011; 49:845-870
35. Spielmann AL, DeLong DM, Kliewer MA.; Sonographic evaluation of spleen size in tall healthy athletes; *AJR Am J Roentgenol.*; 2005; 184:45-49
36. Suzuki K, Kirikoshi H, Yoneda M, Mawatari H, Fujita K; Measurement of spleen volume is useful for distinguishing between simple steatosis and early-stage non-alcoholic steatohepatitis; *Hepatol Res.*; 2010; 40:693-700

37. Tarantino G, Scalera A, Finelli C; Liver-spleen axis: intersection between immunity, infections and metabolism.; *World J Gastroenterol.*; 2013; 19:3534-3542
38. Tsushima Y, Endo K; Spleen enlargement in patients with nonalcoholic fatty liver: correlation between degree of fatty infiltration in liver and size of spleen; *Dig Dis Sci.*; 2000; 45:196-200

7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1 Studienkollektiv EMIL I (Haenle et al., 2006)

Abb. 2: Steatosis hepatis sonographisch (Hubel et al., 2015)

DANKSAGUNG

Ich danke:

- ❖ meinem Doktorvater Prof. Dr. Kratzer für die Möglichkeit diese Doktorarbeit verfassen zu können und für die Unterstützung und Hilfestellung in noch so trivialen Dingen.
- ❖ Julian Schmidberger und Sümeyra Öztürk für die große Hilfe bei Statistiken und Diagrammen.
- ❖ Meinen Freunden, für ein offenes Ohr zu jeder Zeit.
- ❖ Meinen Eltern Erika und Michael, die mich seit über 26 Jahren tatkräftig unterstützen und immer hinter mir stehen, ob finanziell oder mit Rat und Tat.
- ❖ Meiner Schwester Kathi, für Abwechslung und sportlichen Ausgleich.
- ❖ Alan für seine aufbauenden und motivierenden Worte, wann immer ich sie brauche.

LEBENS LAUF

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt