

Aus dem
Diagnostikzentrum
Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
des Universitätsklinikums Hamburg - Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. med. G. Adam

**Wertigkeit der kernspintomographischen,
diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie
(DWI - EPI - MRI) in der Diagnostik primärer tumoröser
Erkrankungen der Glandula Parotidea.**

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
des Fachbereichs Zahnmedizin der
Universität Hamburg

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Leif Diestel
aus Hamburg

Hamburg, 2008

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am: 21.10.2008

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:	PD Dr. Ch. Habermann
Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in:	Prof. Dr. G. Adam
Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in:	Prof. Dr. M. Jaehne

Für meine Eltern
und Großeltern

I. Inhaltsverzeichnis

1. Einführung und Fragestellung	1
2. Einleitung	3
2.1 Anatomie der Glandula parotidea	3
2.2 Klassifikation von Speicheldrüsentumoren	6
2.2.1. WHO – Klassifikation	6
2.2.2 TNM – Klassifikation	8
2.3 Ausgewählte Pathologien der Glandula parotidea	11
2.3.1 Pleomorphes Adenom	11
2.3.2 Warthin - Tumor	13
2.3.3 Onkozytom	13
2.3.4 Azinuszelltumor	14
2.3.5 Mukoepidermoidkarzinom	14
2.3.6 Adenoid-zystisches Karzinom	15
2.3.7 Plattenepithelkarzinom	16
2.3.8 Speichelgangkarzinom	17
2.4 Tomographische Darstellung ausgewählter Pathologien im MRT – Bild	18
2.5 Grundlagen der diffusionsgewichteten MRT-Bildgebung	21
3. Material und Methoden	24
3.1 Allgemeines	24
3.2 Patientengut	24
3.3 Sequenzen und Bildanalysen	24
3.4. Statistische Analyse	26
4. Ergebnisse	28
4.1 Tumordifferenzierungen durch DWI - MRI	28
4.2 Interobserverkorrelation	31
5. Diskussion	32
6. Zusammenfassung	38
7. Literaturverzeichnis	39
8. Danksagung	44

9. Lebenslauf	45
10. Eidesstattliche Versicherung	46

I.II Abbildungsverzeichnis

01: Anatomie der großen Speicheldrüsen	3
02: Histologie der Glandula parotidea	5
03 -links-: T1 Darstellung eines pleomorphen Adenoms	19
03 -rechts-: T2 Darstellung eines pleomorphen Adenoms	19
04 -links-: T1 Darstellung eines Warthin Tumors	20
04 -rechts-: T2 Darstellung eines Warthin Tumors	20
05 -links-: T1 Darstellung eines Lipoms	20
05 -rechts-: T2 Darstellung eines Lipoms	20
06: Entstehung der Diffusionssequenz durch Einfügung zweier Diffusionsgradienten in eine Spin - Echo - Sequenz	22
07: Arbeitsschritte mit MRicro	26
08: Box Plot Darstellung für Tumore mit $n > 1$	29

I.III Tabellenverzeichnis

01: Histologische Klassifikation von ausgewählten Speicheldrüsentumoren	7
02: Histologische Klassifikation von ausgewählten Speicheldrüsentumoren	8
03: Stadiengruppierung im TNM-System	10
04: Geräteigenschaften und angewendete Parameter	25
05: Quantität histologischer Diagnosen innerhalb des Patientenkollektivs	28
06: Mittlere ADC - Werte aller histologisch abgesicherten Tumorarten	29
07: Systematische Darstellung der Differenzierungsmöglichkeit anhand der ADC - Werte verschiedener Tumorentitäten gegeneinander	30
08: ICC für jeweilige Strukturen	31

II. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CSF	Cerebrospinale Flüssigkeit (Liquor)
CT	Computertomographie
DWI	Diffusion - Weighted - Imaging
EPI	Echo - Planar - Imaging
FNAB	Feinnadelaspirationsbiopsie
Gl.	Glandula
HNO	Hals - Nasen - Ohren - Heilkunde
ICC	Intraclasskorelationskoeffizient
KI	Konfidenzintervall
M.	Musculus
MRI	Magnetic resonance imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
ROI	Region of Interest
u.a.	unter anderem
V.	Vena
WHO	World - Health - Organisation

1. Einführung und Fragestellung

In der Technik der Magnetresonanztomographie schreitet die Entwicklung seit mehr als zwanzig Jahren rapide voran. Anfang der 80iger Jahre wurde die Kombination aus Diffusionsmessung (DWI) und magnetresonanztomographischer Bildgebung (MRI) eingeführt. Sie galt zunächst als Mittel der Wahl zur Diagnose von ischämischen Hirninfarkten [1]. Heutzutage ist auf die MRT - Technologie für die Diagnostik, u.a. von Tumoren der Speicheldrüsen, kaum mehr zu verzichten.

Die Speicheldrüsen weisen eine hohe Bandbreite von Tumoren verschiedenster histologischer Natur auf. Besonders häufig ist in diesem Zusammenhang die Gl. parotidea betroffen [2]. Es ist zwar möglich mit alternativen Verfahren wie der Sonographie, Computertomographie oder der Szintigraphie einen Tumor darzustellen, eindeutige Diagnosen über die maligne oder benigne Art des Tumors können z.Zt. allerdings erst nach erfolgter Histologie postoperativ gestellt werden. Als präoperative Untersuchungsmethode wird häufig die Feinnadel - Aspirationsbiopsie angewandt. Die diagnostischen Ergebnisse liegen für benigne Tumoren bei 87 - 95%, maligne Formen können jedoch nur zu 75% sicher bestimmt werden [3,28,29]. Die Aussagekraft histologischer Untersuchungen ist denen der durch Biopsie gewonnenen Probe klar überlegen [3,4]. Kritisch diskutiert wird eine Tumorzellabsiedlung durch das Eindringen der Kanüle in den Tumor. Ebenso können konsekutive Einblutungen eine nachfolgende bildgebende Diagnostik verfälschen [4].

Ziel dieser Arbeit war es, die diffusionsgewichtete MRT - Bildgebung als ein diagnostisches Kriterium zur Differenzierung verschiedener primärer Tumoren der Gl. parotidea zu bewerten und die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse durch unterschiedliche, unabhängige Auswerter zu evaluieren.

1. Einführung und Fragestellung

Im Rahmen dieser Untersuchung sollten an einem Patientenkollektiv folgende Fragen beantwortet werden:

1. Können Tumore der Gl. parotidea mittels diffusionsgewichteter Magnetresonanztomographie artefaktfrei und bewertbar dargestellt werden?
2. Lassen sich primäre Tumoren der Gl. parotidea durch DWI - MRT - Bildgebung unter Verwendung der ADC - Werte voneinander differenzieren?
3. Inwieweit sind die Ergebnisse Untersucherabhängig?

2. Einleitung

2.1 Anatomie der Glandula parotidea

Die Mundspeicheldrüsen entwickeln sich aus dem Epithel der Mundschleimhaut, welches in das Mesenchym einwächst. Das Mesenchym bildet Interlobularsepten, welche die durch Sprossungen des Epithels entstandenen, traubenförmigen Drüsenlappen voneinander abgrenzen. Der Größe nach wird in kleine Mundspeicheldrüsen, Gl. salivariae minores und große Mundspeicheldrüsen, Gl. salivariae majores, unterschieden. Zu den kleinen Mundspeicheldrüsen werden die Gll. labiales, Gll. buccales, Gll. molares, Gll. palatinae und Gll. linguales gezählt, zu den großen Mundspeicheldrüsen gehören die Gl. parotidea, Gl. submandibularis und Gl. sublingualis. Die größte Mundspeicheldrüse mit einem Gewicht von ca. 20 – 30g ist die in der Regio parotidea-masseterica gelegene Gl. parotidea [5,6].

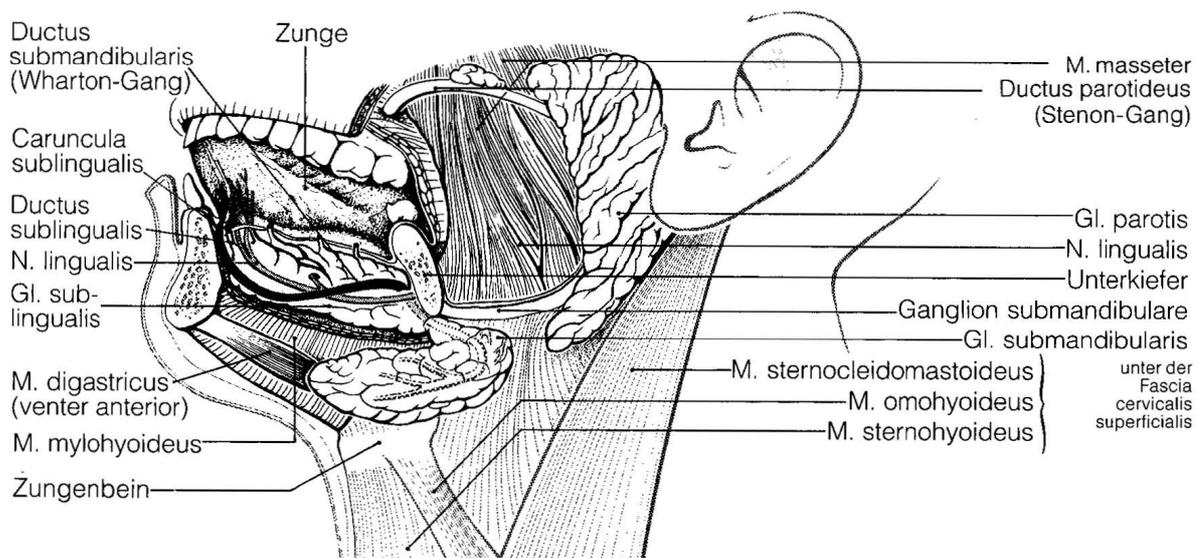


Abbildung 1: Anatomie der großen Speicheldrüsen, entnommen aus Berghaus, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, MLP Duale Reihe, Seite 456

Makroskopisch stellt sich die Drüse mit einem lateralen, oberflächlichen und einem medialen, tiefen Anteil dar. Das Ausbreitungsgebiet der Ohrspeicheldrüse reicht kranial über den M. masseter bis fast zum Arcus zygomaticus und dorsal bis an den Meatus acusticus externus heran. Der Lobus colli, der tiefe, mediale Anteil der Gl. parotidea umwächst den Unterkieferrand und zieht bis tief in die Fossa retromandibularis vor. Das Drüsengewebe bildet dort die laterale Begrenzung des

2. Einleitung

Spatium lateropharyngeum. Die derbe, bindegewebige Fascia parotidea, welche eine Fortsetzung der Lamina superficiales fascia cervicales ist, umhüllt den oberen, lateralen Anteil der Gl. parotidea [7]. Der Ausführungsgang, Ductus parotideus, ist etwa 4 cm lang. Vom vorderen Rand der Drüse zieht er unterhalb des Jochbogens über den M. masseter hinweg, durch den Wangenfettkörper (Bichat-Fettkörper) und den M. buccinator hindurch um auf der Papilla parotidea in Höhe des oberen zweiten Molaren ins Vestibulum oris zu enden [8]. Entlang des Ductus parotideus befindet sich häufig Drüsengewebe der Ohrspeicheldrüse, welches als akzessorische Drüse, die Gl. parotidea accesoria bezeichnet wird [6]. Das Gewebe der Gl. parotidea wird sowohl von Nerven und Gefäßen durchsetzt, als auch von bindegewebigen Septen, die von der Fascia parotidea her einstrahlen und die Drüse in Lobi und Lobuli unterteilen. Besondere Aufmerksamkeit gilt hierbei dem N. faciales (N. VII), dieser teilt sich innerhalb der Drüse in seine Äste (Plexus parotideus). Diese radikulär ausstrahlenden Anteile des N. faciales versorgen die mimische Muskulatur des Gesichtes und teilen den ventralen Parotisteil unvollständig in einen oberflächlichen und tiefen Anteil. Kranial verläuft der N. auriculotemporales und die A. temporales superficiales durch das Gewebe hindurch. Ebenfalls in kranialer Lage befindet sich die V. retromandibularis und die A. carotis externa, welche die Gl. parotidea durchziehen. Innerhalb der Kapsel liegen Lymphknoten im Gewebe eingebettet, von denen die Lymphflüssigkeit über die Nodi lymphatici cervicales superficiales abgeleitet wird. Die arterielle Versorgung der Ohrspeicheldrüse erfolgt über die A. transversa faciei, der venöse Abfluss wird durch die V. retromandibularis gegeben. Parasympatisch wird die Gl. parotidea von postganglionären Fasern aus dem Ganglion oticum versorgt, deren präganglionärer Ursprung sich im Nucleus salivatorius inferior befindet. Im Gegensatz dazu wird die Drüse über die A. menigea media, ein Ast der A. carotis externa, mit sympathischen Fasern aus dem Ganglion cervicale superius versorgt [5-8]. Durch die parasympathische Stimulation angeregt, produzieren alle Mundspeicheldrüsen zusammen zwischen 0,6 und 1,7 l Speichel am Tag. Dieser hält den Mund feucht, erleichtert das Schlucken und Sprechen, trägt wesentlich zur Remineralisierung der Zähne bei und ermöglicht durch seine spülende Eigenschaft die Geschmacksentwicklung. Lysozym und Immunglobuline verleihen ihm seine antibakterielle und antivirale Wirkung. Das Enzym α - Amylase (Ptyalin) wird größtenteils durch die

2. Einleitung

Ohrspeicheldrüse ausgeschieden und leitet bereits im Mund die Verdauung der Stärke ein. Die von den Drüsen produzierte Speichelmenge ohne Stimulationseinfluss wird als Basalsekretion bezeichnet. Diese Ruhesekretion beträgt in etwa 0,5l / Tag, wobei der Anteil der Gl. parotidea ungefähr ein Viertel der Gesamtmenge beträgt [9]. Der Speichel der Parotidea ist dünnflüssig, protein- sowie enzymreich und enthält Immunglobuline. Abhängig von der Sekretionsgeschwindigkeit verändert sich auch die molekulare Zusammensetzung des Speichels.

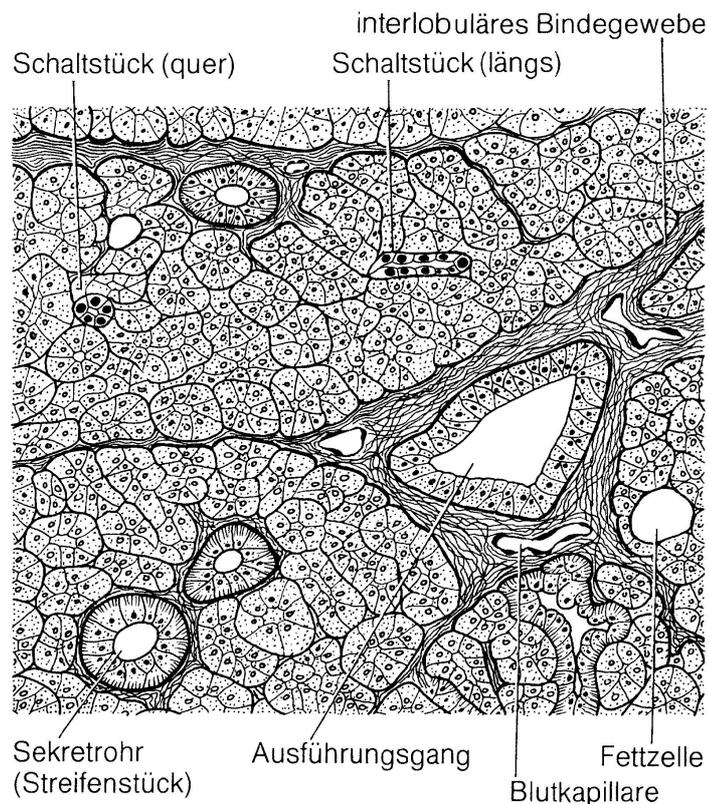


Abbildung 2: Histologie der Glandula parotidea, entnommen aus Schiebler, Anatomie, Springer Verlag, Seite 415

Mikroskopisch stellt sich die Drüse als rein serös, azinös dar. Das Ausführungsgangsystem besteht aus Schaltstücken, vielen Streifenstücken als auch aus extralobulären Gängen die sich zu einem Hauptausführungsgang vereinigen [10].

2.2 Klassifikation von Speicheldrüsentumoren

Eine vergleichbare Nomenklatur und eindeutige Angaben über Tumoren sind Klinikern, wie auch national und international von großer Bedeutung. Um diesem Anspruch nachzukommen wurden in den früheren Überlegungen die verschiedensten Kriterien zur einheitlichen Einteilung herangezogen. Die Differenzierung der Zellen, der Aufbau des Gewebes, die Lokalisation der Tumoren oder die Histogenese eines Tumors waren als entsprechende Parameter in der Diskussion. In diesem Kapitel sollen zwei gängige Systeme der Einteilung skizziert werden. Das eine dieser nachfolgend beschriebenen Systeme ist die pathohistologische Klassifikation, die in der WHO-Nomenklatur Eingang gefunden hat. Das andere, die TNM-Klassifizierung, entspricht den Grundsätzen des TNM-Systems der UICC [3,11].

2.2.1. WHO – Klassifikation

Basierend auf den Codierungen der ICD-O (International Classification of Diseases for Oncology) und SNOMED (Systematized Nomenclature of Medicine) nimmt die WHO-Klassifikation (1976 veröffentlicht) eine morphologische und histopathologische Einteilung der Kopfspeicheldrüsentumoren vor [2,11]. Die deutschsprachige und aktuelle Ausgabe des Morphologieschlüssels ist der Tumorhistologieschlüssel (THS). Benigne und maligne Tumoren, die heute als klinische Entitäten anerkannt sind, werden hier einer kodierten Nomenklatur zugeordnet. Tumorbezeichnungen, jeweils fünfstellig, sind mit einem Präfix „M-“ versehen, das im üblichen Gebrauch weggelassen wird. Zahlenangaben zwischen M-8000/0 und M- 9989/1 sind im Verzeichnis geführt. Der Tumorhistologieschlüssel ist gegliedert in zwei Hauptteile und einen Nebenteil. Die ersten vier Ziffern, der erste Teil, dienen der Kodierung des histologischen Typs, geordnet nach der Hierarchie der Tumoren im nosologischen System. Die fünfte Stelle, nach dem Schrägstrich (/), ist der sogenannte „Behavior-Code“ und dient der Kennzeichnung des biologischen Verhaltens. Diese Stelle ist der zweite Hauptteil des Tumorhistologieschlüssels.

Bedeutung des Behavior-Codes:

/0 = benigne

/1 = fragliche Dignität (Borderline - Malignität)

/2 = Carcinoma in situ (intraepithelial, nicht invasiv)

2. Einleitung

/3 = maligne (Primärtumor)

/6 = Metastase (Sekundärtumor)

/9 = maligne (Unsicher ob Primär- oder Sekundärtumor)

Für die komplette Beschreibung eines Tumors ist eine sechste Stelle eingefügt. Diese Stelle beschreibt das Grading des Tumors, also den histologischen Differenzierungsgrad.

Schlüssel für die histologische Differenzierung (Grading):

1 = Grad 1 = gut differenziert (G1)

2 = Grad 2 = mäßig differenziert (G2)

3 = Grad 3 = schlecht differenziert (G3)

4 = Grad 4 = undifferenziert / anaplastisch (G4)

X = Grading nicht durchgeführt oder nicht bestimmbar (GX)

Die Notation L = Low – grade beinhaltet die Kategorien G1 und G2, H = High – grade umfasst die Grade G3 und G4. Tumorbezeichnungen die im Tumorhistologieschlüssel Verwendung finden, basieren auf der „International Histological Classification of Tumors“ der WHO, die auch als „Blue Books“ bezeichnet werden [11,12].

Table 1: *Histologische Klassifikation von ausgewählten Speicheldrüsentumoren, entnommen aus G. Seifert, Histological Typing of Salivary Gland Tumours, Springer Verlag, Seite 9*

Tumoren	ICD-O- und SNOMED- Code
Benigne epitheliale Tumoren	
Pleomorphes Adenom	8940/0
Myoepitheliom	8982/0
Basalzelladenom	8147/0
Warthin - Tumor	8561/0
Zystadenom	8440/0

2. Einleitung

Tabelle 2: Histologische Klassifikation von ausgewählten Speicheldrüsentumoren, entnommen aus G. Seifert, *Histological Typing of Salivary Gland Tumours*, Springer Verlag, Seite 10

Tumoren	ICD-O und SNOMED- Code
Maligne epitheliale Tumoren	
Azinuszellkarzinom	8550/3
Mukoepidermoides Karzinom	8430/3
Adenoidzystisches Karzinom	8200/3
Polymorphes-Low-Grade-Adenokarzinom	8525/3
Epitheliales - myoepitheliales Karzinom	8562/3
Basalzelladenokarzinom	8147/3
Zystadenokarzinom	8440/3
Onkozytäres Karzinom	8290/3
Speichelgangkarzinom	8500/3
Adenokarzinom	8140/3
Myoepithelkarzinom	8982/3
Karzinom im pleomorphen Adenom	8941/3
Metastasierendes pleomorphes Adenom	8940/1
Plattenepithelkarzinom	8070/3
Lymphoepitheliales Karzinom(lymphoepithelial cacinoma,Lymphoepitheliom)	8082/3
Sialoblastom (Sialoblastoma)	8974/1
Weichteiltumoren	
Hämangiom	9120/0

2.2.2 TNM – Klassifikation

Die TNM – Klassifikation bezeichnet eine Stadieneinteilung maligner Tumoren. In den Jahren 1943 – 1952 wurde diese Einteilung von P. Denoix entwickelt und von der UICC (International Union Against Cancer) übernommen [13]. Mit Hilfe von drei Kategorien (T, N, M) wird die anatomische Ausbreitung beschrieben. Durch Hinzufügen von Ziffern zu diesen drei Komponenten wird die Ausbreitung der malignen Erkrankung angezeigt [2,13,30].

T = Ausbreitung des Primärtumors

N = Fehlen oder Vorhandensein, sowie Ausbreitung von regionalen Lymphknoten

M = Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen

2. Einleitung

Unabhängig von der Lokalisation der Malignome wird unterschieden zwischen klinischer Klassifikation (cTNM) und pathologischer Klassifikation (pTNM). cTNM wird durch präoperative Befunde gestützt, pTNM durch Ergebnisse der pathologischen Untersuchung ergänzt. Die Regeln der im folgenden beschriebenen Klassifikation gelten ausschließlich für die Gll. majores, d.h. für die Gl. parotidea, Gl. submandibularis und Gl. sublingualis [13]. Die N – Kategorie bezieht sich bei den Speicheldrüsentumoren auf regionäre Lymphknotenmetastasen, in der Regel auf die Halslymphknoten, seltener auf Lymphknotenmetastasen im Kopfbereich [3]

TNM: Klinische Klassifikation [3,13,30]

T - Primärtumor

- TX = Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 = Kein Anhalt für Primärtumor
- T1 = Tumor ≤ 2 cm in größter Ausdehnung, ohne extraparenchymatöse Ausbreitung
- T2 = Tumor > 2 cm, aber ≤ 4 cm in größter Ausdehnung, ohne extraparenchymatöse Ausbreitung
- T3 = Tumor > 4 cm in größter Ausdehnung und/oder mit extraparenchymatöser Ausbreitung
- T4a = Tumor infiltriert Haut, Unterkiefer, äußeren Gehörgang, N. facialis
- T4b = Tumor infiltriert Schädelbasis, Processus pterygoideus oder umschließt A. carotis externa

N - Regionäre Lymphknoten

- NX = Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
- N0 = Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 = Metastase(n) in solitärem ipsilateralen Lymphknoten, ≤ 3 cm in größter Ausdehnung
- N2 = Metastase(n) in solitärem ipsilateralen Lymphknoten, > 3 cm aber ≤ 6 cm in größter Ausdehnung oder in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, jedes ≤ 6 cm in größter Ausdehnung oder in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten ≤ 6 cm in größter Ausdehnung
- N2a = Metastase(n) in solitärem Lymphknoten > 3 cm, ≤ 6 cm in größter Ausdehnung

2. Einleitung

- N2b = Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, alle ≤ 6 cm in größter Ausdehnung
- N2c = Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, alle ≤ 6 cm in größter Ausdehnung
- N3 = Metastase(n) in Lymphknoten, > 6 cm in größter Ausdehnung
- M – Fernmetastasen*
- MX = Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
- M0 = Keine Fernmetastasen
- M1 = Fernmetastasen

Das TNM-System bildet des Weiteren die Grundlage für das sogenannte „Staging“. Hierunter wird die Einteilung eines Tumors in ein Schema von Stadien (Tabelle 3) verstanden [3,13].

Tabelle 3: Stadiengruppierung im TNM-System, entnommen aus Ch. Wittekind, *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*, Springer Verlag, Seite 48

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1,T2,T3	N1	M0
Stadium IVA	T1,T2,T3	N2	M0
	T4a	N0,N1,N2	M0
Stadium IVB	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
Stadium IVC	Jedes T	Jedes N	M1

2.3 Ausgewählte Pathologien der Glandula parotidea

2.3.1 Pleomorphes Adenom

Das pleomorphe Adenom gehört der Gruppe der benignen, epithelialen Speicheldrüsentumoren an. Besonders in der älteren Literatur ist das Synonym Misch tumor in Anlehnung an die strukturelle Pleomorphie gebräuchlich. In mehr als 80 % der Fälle ist das pleomorphe Adenom in der Gl. parotidea lokalisiert [14,15]. Nur etwa 6 % befallen die Gl. submandibularis und ca. 9 % die kleinen Speicheldrüsen des Gaumens. Der Gesamtanteil dieser Adenomgruppe an allen Speicheldrüsentumoren liegt bei ungefähr 50 %, unter den Benigen sogar bei rund 80 % [4]. Die Epidemiologie des pleomorphen Adenoms betrifft bevorzugt weibliche Patienten im mittleren Lebensalter. Der laterale Anteil der Ohrspeicheldrüse ist mit einer Häufigkeit von zwei Drittel, der tiefer liegende Anteil von einem Drittel betroffen [14]. Bei klinischen Untersuchungen imponiert das pleomorphe Adenom als rundliche, feste, klar gegen die Umgebung abgrenzbare Auftreibung. Es zeichnet sich durch eine sehr langsame und schmerzlose Größenzunahme aus. Eine Änderung dieses Wachstumsverhaltens deutet auf eine maligne Transformation hin [4,14]. Trotz des Wachstums sind jedoch selten partielle oder totale Fazialispareesen zu beobachten. Es wird beschrieben, dass das Wachstum des pleomorphen Adenoms während der Schwangerschaft begünstigt ist [15]. Histologisch bestehen die Tumoren aus epithelialen und myoepithelialen Zellen, sowie aus Modifikationen dieser Zelltypen, mit mukoiden, myxoiden, hyalinen und chondroiden Elementen, als auch retikulären Strukturen [2]. Meistens besitzen die pleomorphen Adenome eine Kapsel, die gelegentlich unvollständig sein kann oder auch gänzlich fehlt. Zur Vermeidung von Rezidiven sollte diese Kapsel, im Rahmen einer partiellen oder totalen Parotidektomie, möglichst unbeschadet und komplett entfernt werden [14]. Nach Seifert stellt gutes, penibles Säubern und Absaugen des Operationsbereiches eine ausreichende Schutzmaßnahme dar, da gerade die feinen Kapseln leicht einreißen und es zum Austritt von Tumorgewebe kommt [3]. Die komplette Tumorentfernung, in vielen Fällen mit großzügiger Entfernung von benachbartem Drüsengewebe, ist unerlässlich um zum einen Rezidive zu vermeiden, aber auch um die Gefahr aufgrund des ca. 10 % Entartungsrisikos nicht außer Acht zu lassen [14]. Nur in sehr wenigen Fällen werden regionäre

2. Einleitung

Lymphknotenmetastasen durch pleomorphe Adenome beschrieben [4]. Die Bildung dissimulierter Adenome aufgrund von intraoperativen Verletzungen oder invasiven Diagnostikmethoden (z.B. Feinnadelpunktion) kann hingegen nicht ausgeschlossen werden. Trotz der Vielgestaltigkeit pleomorpher Adenome werden diese, basierend auf zwei Kriterien, in vier Subtypen eingeteilt. Kriterium 1: Differenzierung der Epithelzellen. Kriterium 2 : Menge und Beschaffenheit des Stromas.

Auf Typ 1 entfallen etwa 30 % aller pleomorphen Adenome. Er enthält mukoid, differenziertes Stroma, welches 30 – 50 % der Tumormasse ausmacht. Die verschieden differenzierten Epithelverbände gehen „bienenschwarmartig“ in das Stroma über.

Ca. 55 % gehören dem Typ 2 an. Die epitheliale Differenzierung entspricht Typ 1. Das mukoide Stroma, z.T. mukoid-chondroid oder rein chondroid, nimmt rund 80% des Tumorgewebes ein.

Typ 3, etwa 9 % der pleomorphen Adenome, ist ein stromaarmer Typ, der zellreich ist und eine vielgestaltige Differenzierung des Epithels aufweist.

Wie Typ 3, mit dem Unterschied das die Epitheldifferenzierung sehr einheitlich ist, stellt sich der Typ 4 dar [3].

2.3.2 Warthin - Tumor

Der Warthin - Tumor zählt zu der Gruppe der monomorphen Adenome. Wie schon das pleomorphe Adenom gehört auch dieser Tumortyp zu den benignen, epithelialen Tumoren. Als Synonym wurde der Name Zystadenolymphom verwendet [14]. Der Anteil des Warthin Tumors an den Speicheldrüsentumoren liegt bei etwa 5 % [4]. Prädilektionsort ist die Gl. parotidea [3], dort speziell im unteren Pol der Drüse [4]. Männer sind deutlich häufiger betroffen als Frauen. Die Patienten sind meist älter als 50 Jahre, die Mehrzahl befindet sich in der 6. und 7. Lebensdekade [2]. Klinisch zeichnet sich der Warthin Tumor, wie alle benignen Speicheldrüsentumoren, durch eine langsame und schmerzlose Größenzunahme aus [4]. Bei der Palpation unterscheidet sich der Tumor durch eine weichere Konsistenz im Vergleich zum pleomorphen Adenom. Außerdem besitzt er eine glatte, manchmal etwas höckerige Oberfläche [14]. Bei großen, zystischen Hohlräumen sind fluktuierende Auftreibungen tastbar [4]. Diese den Tumor durchsetzenden Zysten enthalten eine bröckelige, graugelbe Masse, die ein dünnflüssiges, schleimiges Sekret beinhalten kann [3]. Derartige zystische Veränderungen lassen sich im Rahmen der Diagnostik durch Sonographie gut darstellen. Auch bei der Sialographie wird das Drüsengangsystem verdrängt und für die Szintigraphie ist von großer Bedeutung, das Warthin Tumore, im Gegensatz zu allen anderen Tumoren der Speicheldrüsen, Technetium 99 speichern [14]. Als Therapie der Wahl gilt die partielle oder totale Parotidektomie. Kleinere Warthin Tumore werden gelegentlich auch enukleiert [4]. Die Rezidivneigung dieses Tumortyps ist gering, die Entwicklung einer malignen Transformation sehr selten [3]. Warthin Tumore werden in Relation von Epithel zu Stroma in vier Subtypen aufgeteilt. Diese Klassifikation in stromareiche und stromaarme Subtypen hat aber keine prognostische Aussage [2].

2.3.3 Onkozytom

Onkozytome gehören der Gruppe der monomorphen Adenome an. Diese seltene Tumorform macht etwa 2 % der monomorphen Adenome aus, das entspricht weniger als 0,5 % aller Speicheldrüsentumoren epithelialen Ursprungs [3]. Überwiegend werden Onkozytome in der Gl. parotidea nachgewiesen [4]. Sie können aber auch an mehreren Speicheldrüsen gleichzeitig auftreten [14]. Besonders Frauen über 60 Jahren sind von diesem Tumor betroffen. Die

durchschnittliche Größe beträgt 3 - 4 cm. Eine deutliche Kapsel grenzt das Onkozytom ab [4]. Außerhalb dieser Kapsel lassen sich histologisch fokale, onkozytäre Hyperplasien beobachten. Onkozyten bilden solide und trabekuläre Formationen, die als gangartige Strukturen PAS-positives Sekret enthalten. Pathogenetisch leitet sich der Tumor vom Speichelgangsystem, besonders von den Streifenstücken, ab [2].

2.3.4 Azinuszelltumor

Durch histologische Kriterien ist es schwierig eine prognostische Aussage über den Malignitätsgrad dieses Tumortyps zu treffen. Daher gilt die Empfehlung den Begriff Azinuszelltumor den Synonymen Azinuszellkarzinom und Azinuszelladenom Vorzug zu geben. Die Lokalisation dieses Tumors ist in mehr als 90 % der Fälle die Gl. parotidea. Ca. 2 % aller Speicheldrüsentumoren entfallen auf diese Tumorart, besonders betroffen sind Frauen. Der Altersgipfel liegt im 5. - 6. Lebensjahrzehnt [3]. Azinuszelltumoren können unilokulär als auch multilokulär in einer Speicheldrüse auftreten [4]. Klinisch stellen sich die Malignome als rundliche Schwellung dar, die zumeist gut abgekapselt ist. Lymphogene und hämatogene Metastasierung, sowie lokal infiltrierendes Wachstum, als auch die Neigung Rezidive zu bilden charakterisieren die maligne Verlaufsform des Azinuszelltumors [3]. Der Tumor kann in soliden, mikrozystischen, papillär-zystischen und follikulären Formen auftreten, wobei sich der zelluläre Differenzierungsunterschied auf das Vorkommen von Azinuszellen bezieht [4]. Die pathogenetische Herkunft ist in der Grenzzone zwischen Schaltstücken und Drüsenazini einzuordnen. Als Therapieform kommt die totale Parotidektomie in Frage, wobei nach genauer Prüfung der N. facialis nicht zwingend entfernt werden muss [14].

2.3.5 Mukoepidermoidkarzinom

Diese maligne Tumorart besteht aus einem epidermoiden und einem mukösen Zellanteil. Der Anteil der Zellfraktionen ist zwischen den Tumoren als auch innerhalb eines Tumors unterschiedlich. Unterschieden werden kann der gut differenzierte, überwiegend aus mukösen Zellen aufgebaute Typ, der sogenannte „Low-Grade“ Tumor von der schlecht differenzierten, epidermoiden Tumorvariante, dem „High-Grade“ Tumor [14]. Der High-Grade Tumor gilt als hoch maligne. Makroskopisch ist er solide, meist gering begrenzt. Unterschiedlich große Zysten

mit gallertartig, schleimigem Sekret durchwachsen den Tumor [3]. Im Zentrum können sich Blutungen und Nekrosen darstellen. Mikroskopische Merkmale sind u.a. Anzeichen für infiltratives Wachstum, eine hohe Anzahl an Mitosen und Pleomorphismus [4]. Das Low-Grade Mukoepidermoidkarzinom imponiert klinisch als langsam und schmerzfrei wachsender Knoten. Lymphogene und hämatogene Metastasen gehören nicht zum Spektrum des gut differenzierten Typs [3]. Schmerzhaftes Wachstum, palpatorisch schlecht verschieblich und unscharfe Begrenzungen sind wie auch die häufig vorkommende Fazialisparese Eigenschaften des High-Grade Tumors. Der niedrig differenzierte Tumortyp ist durch lokale Tumorrezidive gekennzeichnet, die durch lymphogene Metastasierung hervorgerufen werden. Den pathogenetischen Ursprung haben Mukoepidermoidkarzinome von den mittleren Abschnitten des Speichelgangsystems. Zwei Drittel dieser Tumoren sind in der Gl. parotidea lokalisiert, etwa ein Drittel in den kleinen Speicheldrüsen. Der Gesamtanteil an den Speicheldrüsentumoren beträgt ca. 5 % [3]. Prognostisch ist wiederum zwischen dem High-Grade Tumor, der eine 5-Jahres-Überlebensrate von 70 % hat und dem Low-Grade Tumor, mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 90 % zu unterscheiden [2].

2.3.6 Adenoid-zystisches Karzinom

Das Adenoid-zystische Karzinom wird in der älteren Literatur als Zylindrom bezeichnet. Etwa 23 % aller Speicheldrüsenkarzinome entfallen auf diese Tumorart, davon ca. 30 % auf die großen Speicheldrüsen und ungefähr 70 % auf die kleinen Speicheldrüsen. Das durchschnittliche Auftretsalter liegt in der 6. Lebensdekade [3]. Ein häufig langsames Wachstum kann klinisch zunächst darüber hinweg täuschen, das Adenoid-zystische Karzinome sehr aggressive, maligne Tumoren sind. Die Rezidivneigung ist hoch, ebenso die Neigung zur hämatogenen Aussaat. Diese Metastasen lassen sich überwiegend in der Lunge wiederfinden, seltener auch in der Leber und im Gehirn [3,14]. Adenoid-zystische Karzinome wachsen bevorzugt entlang präformierter Strukturen, d.h. sie weisen eine perineurale und perivaskuläre Ausbreitung auf [4]. Dies ist bei operativen Eingriffen zu berücksichtigen um keine Leitschienen im Falle von Rezidiven zu belassen. Bei Lokalisation des Primärtumors in der Gl. parotidea sind hiervon vor allem der N. facialis, als auch der N. auricularis magnus betroffen. Die Fazialislähmung tritt als Symptom häufig schon auf bevor eine eindeutige

Parotisschwellung diagnostiziert werden kann. Pathogenetisch leitet sich der Tumor vom terminalen Speichelgangsystem ab [3]. Pathohistologische Merkmale des Adenoid-zystischen Karzinoms sind die vielgestaltige, drüsige Differenzierung, das infiltrative Wachstum entlang von Nerven und Gefäßen, als auch das Vordringen in Knochenkanäle. Aufgrund der histologischen Zusammenstellung werden drei Subtypen unterschieden. Hierunter fallen der glanduläre (kribriforme) Typ (40 - 50 %), der tubuläre Typ (20 - 30 %) und der solid-basolide Typ (20 %) [2]. Zwischen dem histologischem Bautyp und der klinischen Prognose besteht eine enge Korrelation in Bezug auf Rezidive und Metastasen. Im Vergleich der 5-Jahres-Überlebenszeit hatten Tumore vom glandulären oder tubulären Typ eine bessere Prognose als der solide Typ, bei dem frühzeitig mit Rezidiven und Metastasen zu rechnen ist. Die 8-Jahres-Überlebensrate beträgt 100 % beim tubulären Typ, 67 % beim glandulären Typ und nur 32 % beim soliden Typ [4]. Über die notwendige Radikalität beim operativen Entfernen des Tumors und des umgebenden Gewebes wird vor dem Hintergrund der geringen Erfolgschancen und des relativ jungen Alters der Patienten kontrovers diskutiert [3,4].

2.3.7 Plattenepithelkarzinom

Plattenepithelkarzinome sind epitheliale Malignome, die Keratin bilden oder interzelluläre Brücken ausbilden. Unterschieden werden stark verhornende, hoch differenzierte Plattenepithelkarzinome von den mittel- und geringdifferenzierten Tumoren ohne Verhornung [3]. Es ist histologisch nicht möglich zwischen einer Metastase der Haut oder Schleimhaut und einem Primärtumor der Speicheldrüsen zu unterscheiden [4]. Die Inzidenz beläuft sich zwischen 4 - 10 % aller Speicheldrüsenkarzinome, wobei diese Werte literaturabhängig schwanken. Die Ohrspeicheldrüse hat daran einen Anteil von etwa 56 % [4]. Besonders betroffen sind Männer im 8. Lebensjahrzehnt. Plattenepithelkarzinome stellen sich klinisch als wenig bis gar nicht verschiebliche und abgrenzbare Tumoren dar, die bereits frühzeitig lymphogen metastasieren und meistens ein schnelles infiltratives Wachstum aufweisen. Pathogenetisch leiten sich die Tumore von den größeren Speichelgängen ab. Die Lokalrezidivquote liegt bei über 50 %, die 5-Jahres-Überlebensrate bei gerade einmal 20 - 30 %, wobei das hohe durchschnittliche Lebensalter der Patienten zu berücksichtigen ist [2-4].

2.3.8 Speichelgangkarzinom

Das Speichelgangkarzinom ist ein sehr seltener, hochmaligner Tumor, der zu einem Großteil in der Gl. parotidea lokalisiert ist [4]. Unter dem Begriff Speichelgangkarzinom wird eine Gruppe von Malignomen zusammengefasst, deren klinische Verläufe gänzlich unterschiedlich sind. Zum einen existiert eine verschleibliche, extrem langsam wachsende Verlaufsform, welche gut abgekapselt ist. Die Prognose dieses Typs ist bei frühzeitiger, vollständiger Entfernung sehr günstig. Nur in etwa 10 - 20 % der Fälle sind Metastasen zu finden [3]. Zum anderen existiert die Form des schnell wachsenden, derb und scharf begrenzten Tumors, der früh lymphogene Metastasen bildet, von denen etwa 60 - 80 % der Patienten betroffen sind. Die meisten Patienten sterben innerhalb von drei Jahren nach Diagnosestellung [2]. Pathogenetisch wird der Tumor auch als epithelial-myoepitheliales Schaltstückkarzinom beschrieben, da die Struktur der eines Schaltstückes entspricht.

2.4 Tomographische Darstellung ausgewählter Pathologien im MRT – Bild

Bei der Diagnostik der Ohrspeicheldrüse kommt eine Vielzahl von Gewebestrukturen auf engem Raum zur Darstellung. Die MRT ist das Verfahren mit dem höchsten Weichteilkontrast und daher zur Diagnose von Tumoren und entzündlichen Veränderungen am besten geeignet. Beide pathologischen Prozesse weisen einen erhöhten Flüssigkeitsanteil auf, der mit konkurrierenden Verfahren wie der CT nicht bzw. schlecht darstellbar ist [16]. Durch unterschiedliche Relaxationszeiten können Fett- und Muskelgewebe im MRT – Bild eindeutig voneinander abgegrenzt werden. Das Drüsengewebe zeigt in der T1-gewichteten Sequenz im Vergleich zum Muskel eine höhere und zu Fett eine niedrigere Signalintensität. Das Corpus adiposum buccae, welches sich in enger Nachbarschaft zum M. masseter und zur Gl. parotidea befindet, als auch die A. und V. facialis, sowie die V. retromandibularis können als orientierende Leitstrukturen für die Beurteilung des MRT Bildes dienen. Der Ductus parotideus imponiert magnetresonanztomographisch als signalarme, lineare Zone, deren Verlauf durch mehrere Schichten verfolgt werden kann [17]. Die nativen T1 gewichteten Spinechobilder eignen sich vor allem zur Abgrenzung von Lymphknoten und Tumor gegen Fettgewebe. Durch Gabe von Gd-DTPA als Kontrastmittel lässt sich in der T1 Wichtung auch die Muskulatur gut abgrenzen, ebenso können nekrotische Bereiche nachgewiesen werden [18]. Zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Tumoren erweisen sich, einigen Autoren zur Folge, T2 gewichtete Sequenzen als Vielversprechender, da diese vermeintliche Differenzierungsmerkmale aufweisen, während T1 gewichtete Bilder keine histologische Beurteilung erlauben [19].

Benigne Tumoren haben in der Regel ein hohes Signal, während Malignome ein eher niedriges bis intermediäres Signal geben. Hiervon weicht u.a. der Warthin Tumor ab [19]. Pleomorphe Adenome weisen meistens eine scharfe, glatte Begrenzung auf. Innerhalb des Drüsenparenchyms sind sie, in T1 gewichteten Aufnahmen und in protonengewichteten Sequenzen, als signalarme (hypointense) Zonen zu erkennen. In T2 gewichteten Sequenzen weist das adenomatöse Gewebe eine hohe Signalintensität auf. Diese Zonen entsprechen histologisch

2. Einleitung

flüssigkeitsgefüllten Gewebeschmelzungen [20]. Nach Kontrastmittelgabe zeigen sich häufig inhomogene Areale mit Einschmelzungen und Nekrosen [21]. Differentialdiagnostisch gelingt durch die Gabe von Kontrastmittel die Abklärung, ob es sich um ein pleomorphes Adenom mit kräftigem Enhancement des gesamten Tumors handelt oder ob eine zystische Läsion mit Einblutungen oder proteinreichem Inhalt vorliegt, die das Kontrastmittel randständig aufnehmen [19]. Große pleomorphe Adenome weisen ein besonders expansives Wachstum mit Verdrängung der Weichteile nach parapharyngeal auf [17].

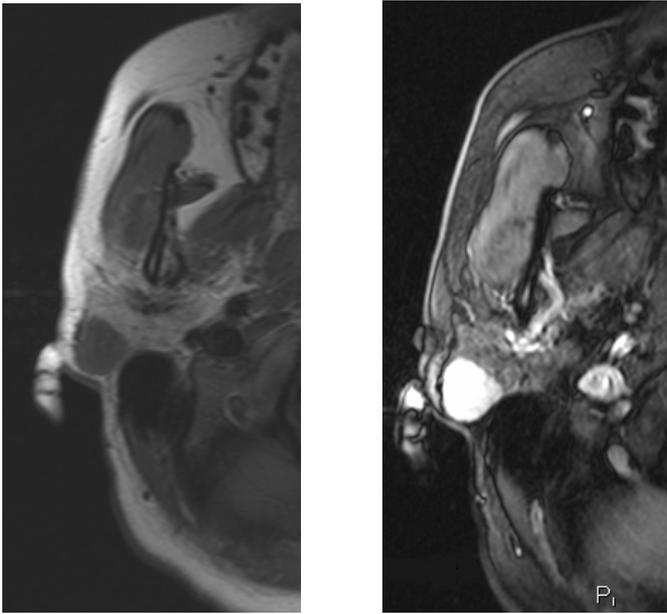


Abbildung 3: Darstellung eines pleomorphen Adenoms im Rahmen der Patientenuntersuchung. T1 Wichtung (links) T2 Wichtung mit Fettsuppression (rechts). Die Diagnose wurde histologisch bestätigt.

Warthin Tumore (Zystadenolymphome) haben in T1 Sequenzen ein hypointenses Signalverhalten zu normalen Drüsengewebe und stellen somit eine Ausnahme unter den benignen Tumoren dar. Im T2 gewichteten Bild erscheinen diese Tumoren mäßig hyperintens. Scharfe Begrenzungen, zentrale Signalintensitätssteigerungen nach Kontrastmittelgabe bei niedrigem Signalanstieg in den Randbereichen sind, wie die homogenere Binnenstruktur, Kennzeichen eines Warthin Tumors im MRT Bild [17,19,21].

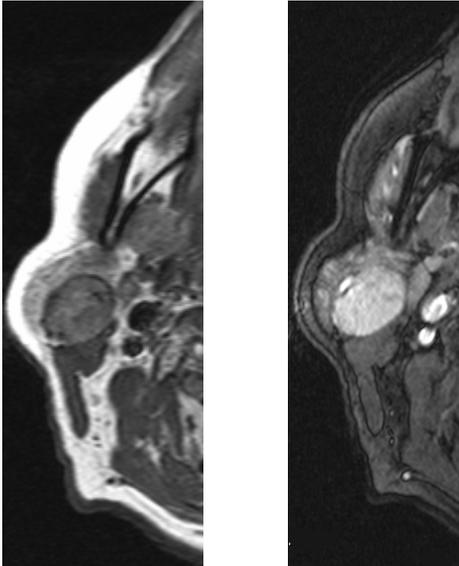


Abbildung 4: Warthin Tumor in T1 Wichtung (links) und in T2 Wichtung mit Fettsuppression (rechts). Die Diagnose wurde histologisch bestätigt.

Lipome sind wegen ihres hyperintensiven Signals in der T1 Wichtung auch ohne Kapselbildung sicher zu diagnostizieren [19]. Die Differenzierung zwischen Lipomen und umgebenden Fettgewebe gestaltet sich wegen der ähnlichen Dichte und Signalintensität als schwieriger. Enthalten Lipome eingeschlossenes Bindegewebe, stellen sich Areale geringer Signalintensität in T1 Wichtung und hoher Signalintensität in T2 Wichtung dar. Myoxidale, degenerierte Bereiche, die ebenfalls in Lipomen vorkommen können, stellen sich in T1 Sequenzen hypointens und hyperintens in T2 Wichtungen dar [22]. Bei inhomogenen Erscheinungsbildern kann ein Malignom jedoch nicht ausgeschlossen werden [19].

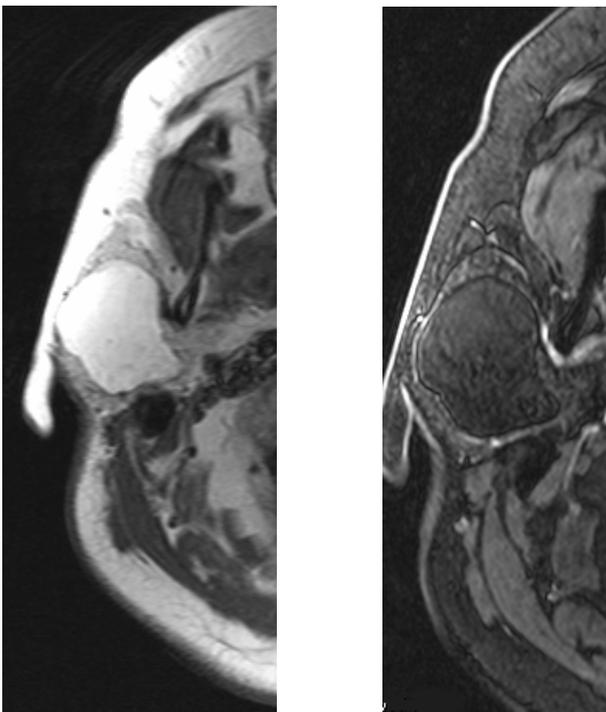


Abbildung 5: Darstellung eines Lipoms in T1 Wichtung (links) und T2 Wichtung mit Fettsuppression (rechts). Die Diagnose wurde histologisch bestätigt.

2.5 Grundlagen der diffusionsgewichteten MRT-Bildgebung

Menschliches Gewebe besteht zu einem hohen Prozentsatz aus Wasser. Die Wassermoleküle, die das MR - Signal liefern, führen mikroskopische Zufallsbewegungen (Braunsche Molekularbewegung) aus, deren Geschwindigkeit und Richtung sich beim Zusammentreffen zweier Moleküle ändert. Dies gilt auch für Moleküle, die einen längeren Weg zurückgelegt haben. Zu nennen sind in diesem Zusammenhang aber auch die Perfusion des Mikrogefäßsystems und Diffusionsvorgänge an der Zellmembran [23]. Überwiegend findet die gemessene Molekülbewegung im Extrazellularraum statt. Hier beeinflussen vor allem die Parameter Temperatur, Zusammensetzung des Extrazellularraums und die Hydratation des Gewebes die Diffusion [24]. Grundsätzlich stören diese Effekte das MRT - Bild durch verringerte Signalintensitäten, jedoch lässt sich die Diffusion auch als wesentlicher Bestandteil zur Bildgebung verwenden. Durch die Kombination diffusionsgewichteter MRT - Aufnahmen mit EPI - Sequenzen (Echo-Planar-Imaging) wird erreicht, dass die Aufnahmezeiten gering gehalten werden können, ca 60 ms, mit dem Vorteil der geringeren Empfindlichkeit gegenüber Bewegungen aller Art [25]. Durch einen bipolaren Gradientenpuls, der bis zu 100 ms dauern kann, wird eine durch Diffusion bedingte Dephasierung ermöglicht [23]. Diffusionsgewichtete Sequenzen werden durch die Ergänzung von Diffusionsgradienten in Spin - Echo Sequenzen erzeugt. Dafür wird zwischen der Hochfrequenzanregung und der Datenauslese ein bipolares Gradientenpaar eingefügt. Es entsteht ein niedrigeres Bildsignal, wenn sich die Wassermoleküle im Zeitintervall zwischen den Gradientenschaltungen bewegen und ihre Spins dephasieren. (Abb. 6 a) Eine hohe Signalintensität geht hingegen von stationären Molekülen aus, bei denen die Diffusionsgradienten zu einer Fokussierung der Spins führen (Abb. 6 b) [24].

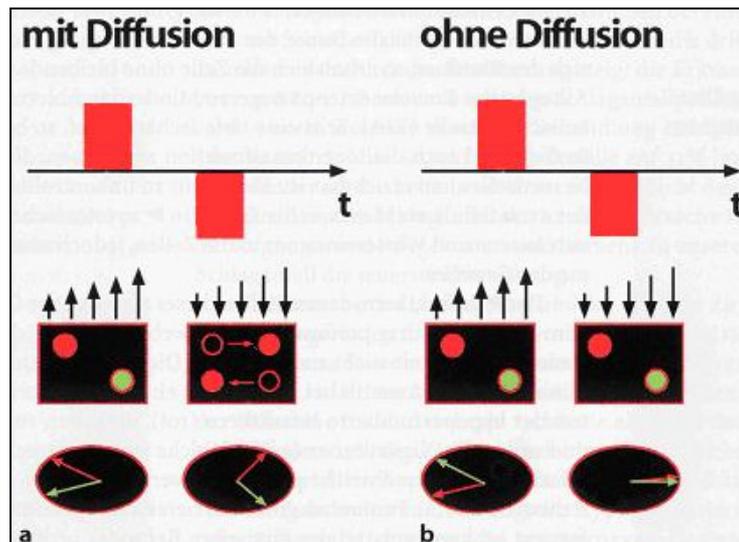


Abbildung 6: Entstehung der Diffusionssequenz durch Einfügung zweier Diffusionsgradienten in eine Spin - Echo - Sequenz. Erklärung im Text. Entnommen aus Fiebach, *Moderne Kernspintechneiken beim Schlaganfall, Radiologe 2003; 43:251-264*

Die Diffusionssensivität (b - Wert) beschreibt die Abschwächung des MR - Signals durch eine gegebene Diffusionsgradientenstärke. Er berechnet sich mit nachfolgender Formel und hat die Einheit s/mm^2 .

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta / 3)$$

Hierbei ist (γ) das gyromagnetische Verhältnis, (G) die Amplitude der Diffusionsgradienten, (δ) die Länge der Gradientenpulse und (Δ) die Länge des Zeitintervalls zwischen den Gradientenpulsen. Der Signalabfall bei einem zugewiesenem b - Wert lässt sich durch nachfolgende Gleichung errechnen, dabei ist (S) die Signalintensität bei festgelegtem b - Wert und (S_0) die Signalintensität ohne Diffusionswichtung [1,26].

$$\begin{aligned} S / S_0 &= e^{-\gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta / 3) ADC} \\ &= \underline{e^{-b ADC}} \end{aligned}$$

Durch die Messung der Diffusion mit unterschiedlichen b - Werten bestimmt man den apparenten Diffusionskoeffizienten (ADC - apparent diffusion coefficient). Der T_2 - Effekt, welcher in den Diffusionssequenzen miterfasst wurde, wird auf diese Weise eliminiert. Der ADC - Wert wird mit der Einheit mm^2/s angegeben [24].

2. Einleitung

*hoher ADC-Wert - hohe Diffusionsgeschwindigkeit - hoher Signalabfall - geringe Signalintensität
niedriger ADC-Wert - ... - hohe Signalintensität*

Mit dem Begriff „Diffusion“ wurde im vorangegangenen Text eine isotrope Diffusion angenommen, also eine von der Raumachse unabhängige Bewegung. Zu erwähnen ist hingegen auch die anisotrope Diffusion, bei der die Wassermoleküle entlang der Längsachse einer Struktur, z.B. eines Axons, gerichtet diffundieren. Um klinisch relevante Diffusionsstörungen ausschließen zu können, sollten Diffusionsgradienten in mindestens drei Raumrichtungen eingesetzt werden [23,24].

3. Material und Methoden

3.1 Allgemeines

Die vorliegende prospektive Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt (Bearb.-Nr.: 2101), des Weiteren wurden alle Patienten studienbezogen aufgeklärt und diese Aufklärungen schriftlich bestätigt. Insbesondere die Nutzung der Daten zu wissenschaftlichen Zwecken wurde von jedem berücksichtigten Patienten erlaubt.

3.2 Patientengut

Zwischen Februar 2003 bis Februar 2007 wurden 89 Patienten (37 Frauen, 52 Männer im Alter von 18 - 90 Jahren, mittleres Alter 54,9 Jahre \pm 12,4 Jahre) des Kopf- und Hautzentrums, Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Universitätsklinik Eppendorf untersucht.

Alle Patienten wurden aufgrund der klinischen Hinweise auf einen Tumor der Gl. parotidea zeitnah operiert. (Abstand zwischen MRT Untersuchung und Operation 1 - 15 Tage, mittlere Zeit 5,7 Tage \pm 2,3 Tage)

Postoperativ konnte jedem Patienten eine histologische Diagnose zugeordnet werden.

3.3 Sequenzen und Bildanalysen

Alle Untersuchungen zur Gewinnung der Daten der Patienten wurden mit einem 1,5 T Magnetresonanztomographen (Symphony, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) mit einer Gradientenschaltzeit von 125 mT/s und einer maximalen Gradientenleistung von 30 mT/s durchgeführt. Verwendung fand hierbei eine CP (circularly polarized) Halsspule mit N1 Element (flexibler oberer Anteil der Spule), welche durch ihre Flexibilität die Platzierung des N1 Elementes nahe der Gl. Parotidea eines jeden Patienten erlaubte. Um eine korrekte anatomische Lokalisation der Gl. parotidea realisieren zu können, wurde eine axiale, T1 gewichtete Spin-Echo-Sequenz gefahren. Nachfolgend genannt werden das genutzte Gerät, sowie die verwendeten Parameter.

3. Material und Methoden

Tabelle 4: Geräteigenschaften und angewendete Parameter

T1-SE Sequenzen	1,5 T
Gerät	1,5 T Magnetom Symphony, Siemens, Erlangen, Germany
Spule	Halsspule und N1 Element
max. Amplitude (Anstiegsrate)	30 mT/m (125mT/m/ms)
TR; TE	500 msec ; 14 msec
Matrix	192 x 512
Field of View; Pixelgröße	210 x 280 mm ; 1,09 x 0,55 mm
Schichtdicke; Schichtabstand	5 mm ; 1,25 mm
NSA	3

Für jede DWI - EPI - Sequenz wurde automatisch eine ADC (apparent diffusion coefficient) graphische Darstellung der ermittelten Signalintensitäten über eine Pixel für Pixel Berechnung generiert. Diese Berechnung basiert auf der Gleichung: $ADC = -[1/(b_2-b_1)] \ln(SI_2/SI_1)$, wobei b_1 und b_2 die b - Werte der einzelnen diffusionsgewichteten Sequenzen S_1 und S_2 sind und SI_1 sowie SI_2 die Signalintensitäten der Sequenzen S_1 und S_2 darstellen [27].

Die gewonnenen ADC - Sequenzen wurden digital durch die Software Dicom Works 1.3.5 (<http://dicom.online.fr>) isoliert und in eine MRlcro - Datei konvertiert. MRlcro 1.37 ist eine analysierende Software von Professor Dr. Chris Rorden (University of Nottingham, Great Britain, <http://sph.sc.edu/comd/rorden>), welche die Signalintensität jedes Pixels innerhalb eines zuvor gelegten ROI (Region of Interest) auflistet. Hierbei kann eine ROI sowohl in mehreren Schichten, als auch in individuellen Formen gelegt werden.

Eine T1 oder/und T2 gewichtete Sequenz wurde für die morphologische Eingrenzung des Tumors mit Hilfe des Computerprogramms eFilm 2.1.2 (Merge Healthcare, Milwaukee, WI, USA) zur Betrachtung herangezogen.

Pathologische Bereiche wurden in MRlcro manuell mit ROIs überdeckt.

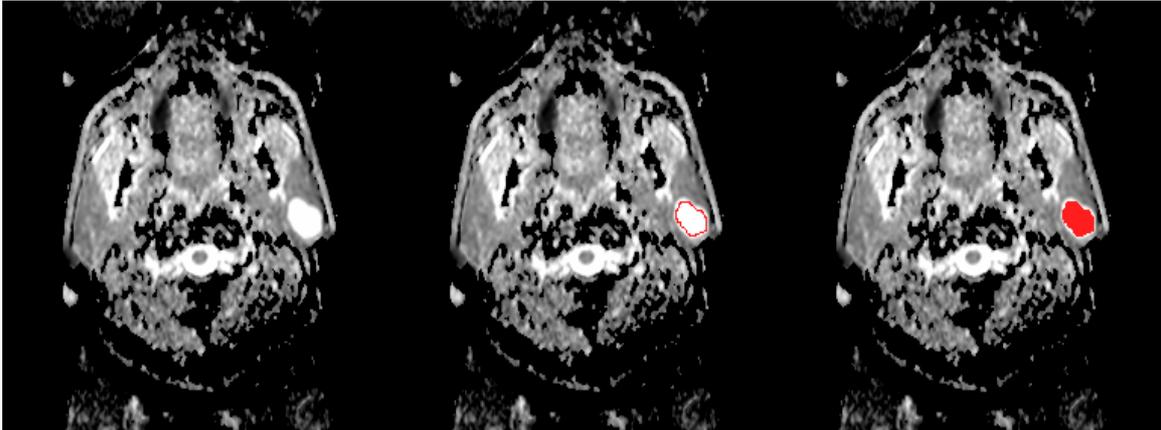


Abbildung 7: Arbeitsschritte mit MRIcro exemplarisch dargestellt an einer Schicht der ADC - Sequenz mit pleomorphen Adenom: Nach morphologischer Zuordnung des Tumors (links) wird dieser mit einer ROI umfahren (mitte) und anschließend zur Erfassung aller umfahrenen Pixel komplett markiert (rechts)

Darauffolgend wurden alle von MRIcro ermittelten Intensitätswerte in eine txt - Datei umgewandelt und anschließend mit MICROSOFT EXCEL ausgewertet. Dieses Vorgehen wurde bei jedem Patienten wiederholt. Zusätzlich wurde eine ROI aus 100-200 Pixel in die cerebrospinale Flüssigkeit (CSF) bei jedem Probanden gelegt.

3.4. Statistische Analyse

Um eine für statistische Zwecke notwendige Ausgangssituation zu schaffen, wurde zunächst der Mittelwert und der Median für jede Drüse mit pathologischem Befund und jeden Probanden ermittelt. Dies ist wichtig, um die unterschiedlichen Pixelanzahlen, bedingt durch Größenunterschiede der Drüsen, respektive der Tumoren und die jeweilige Schichtung der axialen ADC Sequenz, zu berücksichtigen. Alle statistischen Analysen wurden mit dem Computerprogramm SPSS 13.0.1 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Die für jeden histologischen Subtyp zugehörigen ADC - Werte stellen den Mittelwert aus den jeweiligen Mittelwerten jedes Patienten einer Gruppe dar. Um den Nachweis für einen differenzierbaren Intensitätsanstieg zwischen den einzelnen Tumorentitäten zu ermöglichen, wurde ein paarweiser, 2 - seitiger t-Test mit Bonferroni - Korrektur für multiple Vergleiche durchgeführt. Dabei wurde $p < 0,05$ als statistisch signifikant definiert. Zur Bewertung der Aussagekraft der von zwei voneinander unabhängigen Auswertern gewonnenen Ergebnisse, wurde ein Intraclass - Korrelationskoeffizient berechnet, dessen Werte $> 0,8$ eine hohe Korrelation

3. Material und Methoden

repräsentieren. Zusätzlich wurde für jede Tumorentität ein 95% Konfidenzintervall berechnet.

4. Ergebnisse

4.1 Tumordifferenzierungen durch DWI - MRI

Die Gl. parotidea aller Patienten konnte mittels diffusionsgewichteter, echoplaner Magnetresonanztomographie Bildgebung eindeutig und in hoher Qualität dargestellt werden. Auch die ADC - Sequenzen wiesen zweifelsfreie, klar abgrenzbare Läsionsareale auf, die für ihre genaue morphologische Lokalisation zusätzlich in T1- und T2- gewichteten Sequenzen bestätigt werden konnten. Bei den insgesamt 89 Patienten konnte eine solitäre, einseitige Läsion kenntlich gemacht werden, davon entfielen (n=39) auf die rechte und (n=50) auf die linke Parotis. Im Falle von 13 Patienten stellte sich die im Mittelpunkt der Untersuchung stehende Läsion, nach histologischer Diagnostik, als Metastase eines extraparotidalen Malignoms heraus. Diese Patienten wurden aus der weiterführenden Evaluation ausgeschlossen. Die Aufteilung der 76 Patienten (32 Frauen, 44 Männer im Alter von 33 - 90 Jahren, mittleres Alter 57,9 Jahre \pm 14,9 Jahre), entsprechend der histopathologischen Diagnose eines primären Tumors der Gl. parotidea ist aus Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 5: Quantität histologischer Diagnosen innerhalb des Patientenkollektivs

Diagnose	Patientenanzahl (n=76)
Pleomorphes Adenom	33
Warthin Tumor	20
Myoepitheliales Adenom	3
Lipom	3
Basalzelladenom	1
Zystadenom	1
Invertiertes Speicheldrüsenpapillom	1
Mukoepidermoidkarzinom	3
Speicheldrüsenkarzinom	3
Azinuszellkarzinom	3
Basalzelladenokarzinom	2
Adenoidzystisches Karzinom	1
Plattenepithelkarzinom	1
Karzinom im pleomorphen Adenom	1

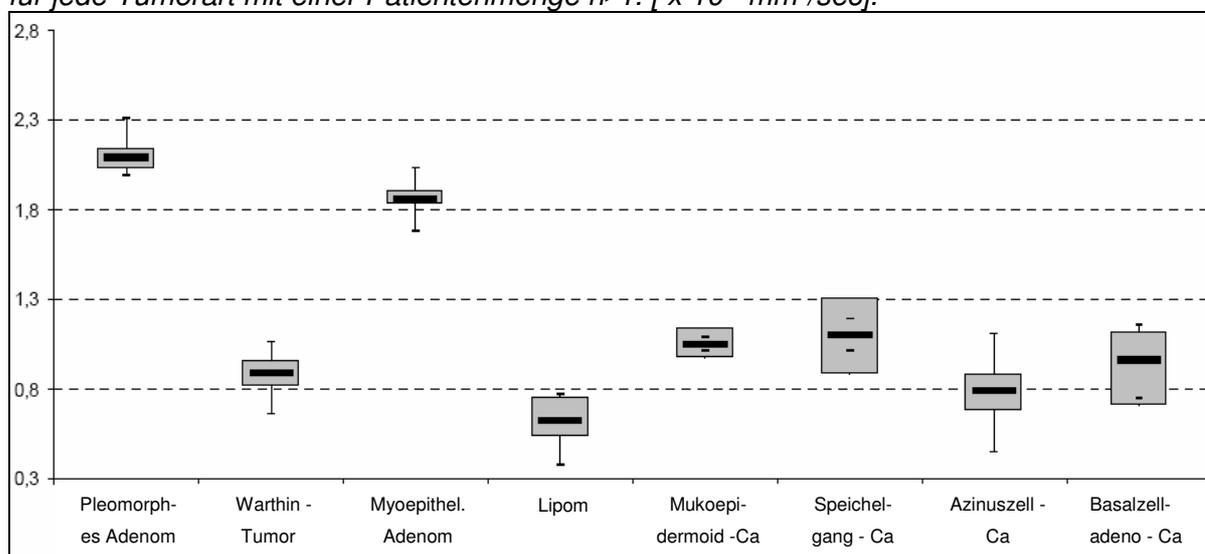
4. Ergebnisse

Im Mittel betrug die Tumorgroße $2,1 \text{ cm} \pm 0,6 \text{ cm}$ (Tumorgroßen von $0,4 - 3,2 \text{ cm}$). Bei einem untersuchten Zystadenom wurde der höchste ADC - Werte von allen in der Evaluation befindlichen Tumorentitäten nachgewiesen ($2,29 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec} \pm 0,19 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$). Weniger hohe ADC - Werte, jedoch deutlich höhere als bei allen anderen Tumoren, ergaben die Messungen der pleomorphen Adenome ($2,09 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec} \pm 0,16 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$). Diese signifikant höheren ADC - Werte von pleomorphen Adenomen lassen eine klare Abgrenzung zu anderen Tumortypen zu, ausgenommen von myoepithelialen Adenomen ($p=0,054$).

Tabelle 6: Mittlere ADC - Werte aller histologisch abgesicherten Tumorarten ($n=76$). Für Gruppen mit $n>1$ wurden 95% Konfidenzintervalle berechnet.

Diagnose	Mittlere ADC - Werte \pm SD; (95% KI) [$\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$]
Pleomorphes Adenom	$2,09 \pm 0,16$ (2,03/2,14)
Warthin Tumor	$0,89 \pm 0,16$ (0,82/0,96)
Myoepitheliales Adenom	$1,86 \pm 0,18$ (1,83/1,91)
Lipom	$0,62 \pm 0,21$ (0,54/0,76)
Basalzellenadenom	$1,23 \pm 0,24$
Zystadenom	$2,29 \pm 0,19$
Invertiertes Speicheldrangpapillom	$1,99 \pm 0,09$
Mukoepidermoidkarzinom	$1,05 \pm 0,03$ (0,97/1,14)
Speicheldrangkarzinom	$1,10 \pm 0,09$ (0,89/1,31)
Azinuszellkarzinom	$0,79 \pm 0,33$ (0,68/0,88)
Basalzellenadenokarzinom	$0,96 \pm 0,29$ (0,71/1,12)
Adenoidzystisches Karzinom	$0,87 \pm 0,19$
Plattenepithelkarzinom	$0,92 \pm 0,07$
Karzinom im pleomorphen Adenom	$1,14 \pm 0,1$

Abbildung 8: Box Plot Darstellung des Median (schwarzer Balken), des 95% Konfidenzintervall (graue Box), sowie des minimalen und maximalen Wertes (T-Balken) für jede Tumorart mit einer Patientenmenge $n>1$. [$\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$].



4. Ergebnisse

Warthin Tumore, die zweit häufigste Tumorart der Gl. parotidea, konnten anhand ihrer ADC - Werte signifikant von myoepithelialen Adenomen ($p=0,001$), Lipomen ($p=0,013$) und Speicheldrüsenkarzinomen ($p=0,037$) differenziert werden. Allerdings ist die signifikante Differenzierung zwischen Warthin Tumoren und Mukoepithelkarzinomen ($p=0,094$), Azinuszellkarzinomen ($p=0,396$) und Basalzelladenokarzinomen ($p=0,604$) über die ADC - Werte nicht möglich gewesen. Detaillierte Informationen über Differenzierungssignifikanzen gibt Tabelle 7 wieder.

Tabelle 7: Systematische Darstellung der Differenzierungsmöglichkeit anhand der ADC - Werte verschiedener Tumorentitäten gegeneinander. Statistisch signifikante Werte ($p<0,05$) sind hervorgehoben.

	Warthin Tumor	Myo-epitheliales Adenom	Mukoepithelkarzinom	Speicheldrüsenkarzinom	Lipom	Azinuszellkarzinom	Basalzelladenokarzinom
Pleomorphe Adenome	$p<0.001$	$p=0.054$	$p<0.001$	$p<0.001$	$p<0.001$	$p<0.001$	$p<0.001$
Warthin Tumore		$p<0.001$	$p=0.094$	$p=0.037$	$p=0.013$	$p=0.396$	$p=0.604$
Myo-epitheliales Karzinom			$p=0.133$	$p=0.014$	$p=0.009$	$p=0.032$	$p=0.082$
Mukoepithelkarzinom				$p=0.430$	$p=0.024$	$p=0.246$	$p=0.569$
Speicheldrüsenkarzinom					$p=0.022$	$p=0.195$	$p=0.446$
Lipome						$p=0.480$	$p=0.222$
Azinuszellkarzinom							$p=0.616$

Der mittlere ADC - Wert für CSF von allen Patienten lag bei $2,55 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec} \pm 0,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$.

4.2 Interobserverkorrelation

Zwischen zwei voneinander unabhängigen Untersuchern wurde ein Interkorrelationskoeffizient für das Gesamtrating von 0,98 ($p < 0,001$) errechnet. Damit konnte eine hohe Korrelation festgestellt werden. Die gewonnenen Ergebnisse sind demnach Untersucher unabhängig. Tabelle 8 zeigt die Intraclasskorrelationskoeffizienten (ICC) für die jeweiligen Gruppen.

Tabelle 8: ICC für jeweilige Strukturen

Diagnose	Interclasskorrelationskoeffizient
Pleomorphes Adenom	0,76; $p=0,001$
Warthin Tumor	0,92; $p < 0,001$
Myoepitheliales Adenom	0,96; $p=0,049$
Mukoepidermoid Karzinom	0,96; $p=0,054$
Speichelgang Karzinom	0,57; $p=0,253$
Lipom	0,98; $p=0,0096$
Azinuszell Karzinom	0,96; $p=0,048$
Basalzelladenokarzinom	0,97; $p=0,069$

5. Diskussion

In der Entwicklung der Medizin, in diesem Fall fokussiert auf den Bereich der Speicheldrüsentumoren, ist im Laufe der Zeit ein Wandel in der Diagnostik hin zu nicht invasiven Verfahren, wie etwa der Sonographie, der Computertomographie und der Magnetresonanztomographie festzustellen [31].

Einige Autoren erachten die Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB), trotz der Gefahr der Zellstreuung durch Verschleppung und der damit verbundenen erhöhten Rezidivgefahr, als die Methode der Wahl zur Diagnostik von Erkrankungen der Speicheldrüsen und insbesondere von Raumforderungen unklarer Dignität [32-35]. Die Abgrenzung pleomorpher Adenome von adenoid-zystischen Karzinomen oder Mukoepidermoidkarzinomen stellt die FNAB vor diagnostische Probleme. Ähnliche diagnostische Schwierigkeiten sollen bei zystischen Veränderungen und hochdifferenzierten Mukoepidermoidkarzinomen auftreten [34]. Des Weiteren ist die Differenzierung zwischen Basalzelladenomen und Basalzelladenokarzinomen nicht mit ausreichender Genauigkeit möglich [32,45]. Aufgrund der problematischen, präoperativen Diagnostik wuchs das Interesse eine auf MRT - Technologie basierende Methode zur Verfügung zu haben, um sichere Diagnosen von primären malignen und benignen Tumoren der Speicheldrüsen für die Operations- und Therapieplanung verwenden zu können [26,27,37-44,47,50,51]. Mit den bereits etablierten Verfahren der MRT - Bildgebung ist eine Unterscheidung benigner Läsionen von malignen Läsionen nur in einem kleinen Umfang als eindeutig anzusehen [45-49]. Die diffusionsgewichtete, echoplane MRT - Bildgebung scheint das größte Potential in diesem Zusammenhang zu haben [26,27,50,51].

Hauptgegenstand dieser Arbeit war es die Einsetzbarkeit von diffusionsgewichteter echo-planer MR-Bildgebung im Rahmen der Differenzierung von unterschiedlichen Tumorarten der Gl. parotidea zu bewerten. Das Resultat aus den ermittelten Ergebnissen ist, dass es zum einen zu Überschneidungen innerhalb der Gruppe der benignen sowie der malignen primären Tumoren der Ohrspeicheldrüse kommt, des Weiteren aber auch ein Überlappen der ADC - Werte zwischen benignen und malignen Läsionen besteht. Diese Ergebnisse

stehen in einem geringfügigen Widerspruch zu anderen Studien, die sich ebenfalls mit diesem speziellen Thema beschäftigen.

In einer kürzlich durch Eida et al. veröffentlichten Studie wurden 31 Patienten mit einem solitären Tumor der Gl. parotidea oder der Gl. submandibularis evaluiert. Die Autoren kamen zu der Schlussfolgerung, dass unter Zuhilfenahme der ADC - Sequenzen bei der Verwendung vergleichbarer b - Werte (500 und 1000 sec/mm²) eine präoperative Aussage über die Art und Beschaffenheit des Speicheldrüsentumors getroffen werden kann [50]. Im Unterschied zu dieser Studie wurde die diagnostische Fähigkeit der Magnetresonanztomographie, gestützt auf ADC - Werte, durch die Einteilung der errechneten Werte in vier Gruppen (extrem niedrig, niedrig, mittel, hoch) bewertet. Zusätzlich wurden die ADC - Werte eines jeden Tumors aus mehreren Arealen innerhalb der Läsion gewonnen, welche zuvor in T2 - gewichteten Sequenzen lokalisiert werden konnte. Diese Werte wurden in die vier oben genannten ADC - Gruppen unterteilt. Eida et al. haben Bereiche mit hohen ADC - Werten beschrieben, die 54% in pleomorphen Adenomen, 28% in papillären Zystadenomen und 8% in Warthin Tumoren ausfüllten. Im Gegensatz dazu waren bei malignen Tumoren die Anteile hoher ADC - Werte sehr gering, hingegen dominierten hier vor allem Areale mit extrem niedrigen ADC - Werten. Bezüglich der extrem hohen ADC - Werte konnte eine statistisch signifikante Unterscheidung zwischen benignen und malignen Tumoren gefolgert werden. Durch die Verwendung von Prätestwahrscheinlichkeiten von 3% bis 15% für die Bereiche hoher ADC - Werte konnte ein positiver Prädiktwert von 100% und ein negativer Prädiktwert, je nach angenommener Wahrscheinlichkeit, zwischen 57% und 96% für die Unterscheidung zwischen benignen und malignen Läsionen ermittelt werden [50]. Die Autoren machten jedoch keine absoluten Angaben zu den ADC - Werten unterschiedlicher Tumorentitäten. Dies ist wahrscheinlich auf die geringe Anzahl (n=9) maligner Tumoren, die in die Studie einbezogen wurden, zurückzuführen. Nur fünf verschiedene maligne Entitäten wurden innerhalb der Arbeit berücksichtigt, davon basierten einige auf nur einem einzelnen Tumor. Die Bestimmung eines Tumors über verschiedene interne Areale erscheint als besonders unvorteilhaft. Im Hinblick auf die Größe der Gl. parotidea und der Gl. submandibularis wird deutlich, dass diese Methode gerade bei kleinen Läsionen

nur unzureichende Ergebnisse liefern kann. Details über die durchschnittliche Größe der evaluierten Tumoren wurden von Eida et al. nicht veröffentlicht. In einer anderen Studie, publiziert durch Yoshino et al. (b - Werte 0 und 771 sec/mm²), wurden im Vergleich zu dieser Arbeit ähnliche Werte gemessen. Der ADC - Wert für pleomorphe Adenome (n=1) wurde mit $1,99 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ angegeben, für Warthin Tumore (n=2) lag der Wert bei $0,89 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$. Entgegen der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurde für Azinuszellkarzinome ein deutlich höherer ADC - Wert ($1,38$ bis $2,11 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$) angegeben [27]. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass die Studie von Yoshino et al. nicht gezielt dafür bestimmt war Tumore zu untersuchen und deshalb in Anbetracht dieses komplexen, speziellen Themas als einführende Arbeit zu kategorisieren ist.

Eine weitere Studie, mit einer deutlich geringeren Patientenzahl (n=45), kam zu sehr vielversprechenden Ergebnissen (b - Werte 0,500 und 1000 sec/mm²) [26]. Dabei konnte festgestellt werden, dass es zu Überschneidungen innerhalb der Gruppe der malignen Tumoren und außerdem zwischen myoepithelialen Adenomen (n=3) und Speicheldrüsenkarzinomen (n=3) kommt. Basierend auf den ADC - Werten konnten pleomorphe Adenome (n=17; $2,14 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec} \pm 0,11 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$) von allen weiteren sechs untersuchten Entitäten differenziert werden. Die aktuelle Studie zeigt, dass pleomorphe Adenome tatsächlich signifikant von fast allen anderen Tumorarten unterschieden werden können. Die gewonnenen Ergebnisse schließen aber ebenso eine exakte Differenzierung zwischen pleomorphen Adenomen und myoepithelialen Adenomen aus.

Dieser Nachteil der DWI - EP - MR - Bildgebung in Zusammenhang mit pleomorphen Adenomen kann einerseits als insignifikant bewertet werden, da beide Läsionen den benignen Tumorarten zugerechnet werden, andererseits stellt sich die Frage, inwieweit eine prognostische Aussage für die anschließende operative Therapie von zentraler Bedeutung ist. In Anbetracht einer Kopf - Hals - Operation ist das maligne Entartungsrisiko von 10% [14] (Karzinom im pleomorphen Adenom) nicht zu verkennen. Ein ebenfalls aggressiveres Vorgehen in Verbindung mit pleomorphen Adenomen wird durch die hohe Rezidivneigung dieser Tumorart vorgegeben (partielle- oder totale Parotidektomie). Andererseits weisen myoepitheliale Adenome ein eindeutig geringeres Risiko der Entartung und

5. Diskussion

Rezidivierung auf. Aufgrund dessen können operative Resektionen konservativer durchgeführt werden [52].

Abschließend bleibt jedoch festzustellen, dass ADC - Werte oberhalb von $1,5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ den benignen Läsionen der Gl. parotidea zuzuordnen sind. Auf Grundlage der aktuellen und in der Vergangenheit aufgezeigten Ergebnisse kann, aus unserer Sicht, bei hohen ADC - Werten die zervikale Lymphadenektomie (Neck-Dissection) aus der präoperativen Planung ausgeschlossen werden [26,27,50,51].

Warthin Tumore sind die zweithäufigsten benignen Tumore der Ohrspeicheldrüse und werden im Vergleich zum pleomorphen Adenom und besonders zu den malignen Läsionen wesentlich konservativer therapiert [53,54]. Ein durch Enukleation entfernter Warthin Tumor weist eine Rezidivrate von nur 2% auf [53]. Deshalb ist auch in diesem Fall eine Abgrenzung von den malignen Läsionen, angesichts der operativen Entfernung, als besonders hilfreich zu erachten. Die vorliegende Arbeit gibt den ADC - Mittelwert für Warthin Tumore bei $0,89 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec} \pm 0,16 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ an und erreicht damit eine hohe Übereinstimmung mit anderen Studien, die sich mit diesem spezifischen Thema beschäftigt haben (Werte im Rahmen von $0,85 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ bis zu $0,96 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$) [26,27,55]. Eida et al. stellten fest, dass 50% des Tumolvolumens eines Warthin Tumors aus Arealen mit extrem niedrigen ADC - Werten bestehen [50]. Ikeda et al. berechneten für Warthin Tumore einen ADC - Mittelwert von $0,96 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ (n=19) und konnten diese signifikant von allen in ihrer Studie inkludierten malignen Tumoren abgrenzen (Mittelwert $1,19 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$; n=17) [55]. Werden für die Beurteilung jedoch nicht die Mittelwerte sondern die gesamten Daten hinzugezogen, so ergibt sich eine Streuung von Warthin Tumoren im Rahmen von $0,72 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ bis zu $1,17 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$. Diese Werte zeigen eine nicht unerhebliche Schnittmenge mit den in der Studie gemessenen malignen Läsionen auf, deren ADC - Werte von $0,79 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ bis zu $1,65 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ reichen [55].

Die beschriebenen Ergebnisse bestätigen die in der aktuellen Studie herausgearbeiteten Schlussfolgerungen, dass Warthin Tumore über ADC - Sequenzen nur eingeschränkt von anderen Entitäten differenziert werden können

und somit die DWI - EP - MRT - Technologie nur in Einzelfällen ergänzend zur Diagnostik eingesetzt werden sollte.

Bis zu einem bestimmten Grad scheint die diffusionsgewichtete - echoplane - MRT Bildgebung durchaus Potential zur Differenzierung primärer Tumoren der Gl. parotidea zu haben, gerade auch unter der Berücksichtigung des Vorteils der nicht invasiven, präoperativen und ohne ionisierende Strahlung auskommenden Methodik. Die Ergebnisse dieser Diagnostik sind jedoch als Näherung und deshalb mit erhöhter Aufmerksamkeit zu prüfen und zu betrachten.

Im Umgang mit den Speicheldrüsen, den Organen mit der größten Vielfalt von primären Tumoren des menschlichen Körpers, ist es zu erwarten, dass eine noch größere Anzahl untersuchter Läsionen weitere histologische Subtypen offenbart. Allein diese Annahme führt zu Einschränkungen in der Anwendung dieser Technik.

Die vorgelegte Arbeit verfügt zum aktuellen Zeitpunkt über die größte Anzahl primärer parotidaler Tumoren und verschiedener histologischer Subtypen, die in der Literatur beschrieben wurde. Außerdem steht die Aussage der Überschneidung der ADC - Werte von Warthin Tumoren mit den bereits genannten drei malignen Läsionen im Gegensatz zu den bisher veröffentlichten Studien.

In Anbetracht der durch diese Arbeit hervorgebrachten Ergebnisse, sollte das durch die Literatur suggerierte Fazit relativiert betrachtet werden.

Einschränkend wirkt aber auch auf diese Arbeit die Problematik, dass nicht für jede Tumorentität eine große Anzahl an Patienten einbezogen werden konnte und dadurch möglicherweise die ADC - Werte bei einer größeren Patientenpopulation pro Tumortyp variieren könnten. Hierbei ist abermals darauf hinzuweisen, dass Speicheldrüsentumore sehr selten auftreten. Jedoch beinhaltet die vorliegende Studie, im Vergleich zu den in der Literatur verfügbaren Studien, die meisten Patienten mit einem primären Tumor der Gl. parotidea, welche unter Anwendung des DWI - EPI - Magnetresonanztomographieverfahrens prospektiv untersucht wurden.

5. Diskussion

Abschließend ist die diffusionsgewichtete, echo - plane - MR - Bildgebung eine Technologie mit Potential zur Differenzierung von unterschiedlichen Tumoren der Glandula Parotidea. Bezugnehmend auf die Schnittmenge zwischen benignen und malignen Läsionen sollten die Ergebnisse jedoch mit besonderer Sorgfalt interpretiert werden.

6. Zusammenfassung

Durch frühere Arbeiten konnte der diffusionsgewichteten, echoplanen MRT - Bildgebung bereits ein Entwicklungspotential zugesprochen werden. Auch diese Arbeit konnte zweifelsfrei bestätigen, dass die DWI - EPI - Methode eine klare, artefaktfreie und reproduzierbare Darstellung der Gl. parotidea zulässt.

Mittels DWI - EPI - Sequenzen bei 1,5T wurden ADC - graphische Darstellungen der ermittelten Signalintensitäten berechnet, um über diese eine präoperative Differenzierung von unterschiedlichen Tumorentitäten zu erreichen. Der Einsatz der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Auswertungsmethode erzielt, unabhängig vom Untersucher, im hohen Maße vergleichbare Ergebnisse. An 89 Patienten konnte prospektiv gezeigt werden, dass die Anwendung dieser Untersuchungstechnik zur Diagnose von primären parotidalen Tumoren geeignet ist und des Weiteren eine echte Alternative zu dem derzeit häufig angewendeten Verfahren der Feinnadelaspirationsbiopsie darstellt.

Allerdings konnte durch diese Studie erstmals ein Überlappen der ADC - Werte von benignen und malignen Läsionen nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis stellt den Nutzen der Technologie nicht in Frage, führt aber zwangsläufig zu Einschränkungen in der MRT basierenden, präoperativen Diagnostik. Die durch Patientenuntersuchungen akquirierten Daten sollten hinsichtlich dieser neuen Erkenntnis mit großer Sorgfalt interpretiert werden.

Die diffusionsgewichtete - echoplane - MRT - Bildgebung, als nicht invasives Untersuchungsverfahren zur Diagnostik von primären Tumoren der Glandula Parotidea, ist schon heute als hochwertiges, diagnostisches Verfahren anzusehen, welches ergänzend Anwendung finden sollte und ein großes Potential in der Tumordifferenzierung aufweist.

7. Literaturverzeichnis

1. Susumu Mori, Barker PB. Diffusion Magnetic Resonance Imaging: Its Principle and Applications. *New Anatomical Record* 1999; 257:102-109.
2. Seifert G. *Histological Typing of Salivary Gland Tumors*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1991:1-50.
3. Seifert G. *Speicheldrüsenkrankheiten: Pathologie - Klinik - Fazialischirurgie*. Thieme, Stuttgart New York, 1984:46-66;181-312.
4. Schwenzer N, Ehrenfeld M. *Spezielle Chirurgie, Zahn - Mund - Kieferheilkunde, Band 2*, Thieme, Stuttgart New York, 2002:169-182.
5. Schumacher GH. *Anatomie für Zahnmediziner: Lehrbuch und Atlas*, Hüthig Verlag, Heidelberg, 1997:410-415;504-507.
6. Waldeyer. *Anatomie des Menschen*. De Gruyter, Berlin New York, 2003:277-281.
7. Schiebler T. *Anatomie: Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie*. Springer, Berlin Heidelberg New York, 2005:415-417.
8. Moll KJ. *Anatomie: Kurzlehrbuch und Antwortkatalog*. Jungjohann Verlagsgesellschaft, Neckarsulm Stuttgart, 1992:244-246.
9. Thews G, Mutschler E, Vaupel P. *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*. Wiss. Verl.-Ges., Stuttgart, 1999:345-348.
10. Junqueira L, Carneiro J, Kelly R. *Histologie*. Springer, Berlin Heidelberg, 2002:274-276.
11. Grundmann E, Hermanek P, Wagner G. *Tumordokumentation in Klinik und Praxis*. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1997:1-15.
12. Holzer J et al. *Histologische Tumorklassifikation*. Springer, Wien New York, 1994:29-31.
13. Wittekind C, Wagner G. *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*, Springer, Berlin Heidelberg, 2003:1-17;45-48.
14. Berghaus A, Rettinger G, Böhme G. *Hals - Nasen - Ohren - Heilkunde, MLP Duale Reihe*, Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1996:467-487.
15. Brands T. *Diagnose und Klinik der Erkrankungen der großen Kopfspeicheldrüsen*, Urban&Schwarzenberg, München Berlin Wien, 1972:71-75.

16. Reiser M. Radiologie, MLP Duale Reihe. Thieme, Stuttgart New York, 2006:83-88.
17. Vogl TJ. Kernspintomographie der Kopf - Hals - Region. Springer, Berlin Heidelberg, 1991:94-109.
18. Lenz M. Computertomographie und Kernspintomographie bei Kopf - Hals - Tumoren, Methoden, Leitkriterien, Differentialdiagnosen und klinische Ergebnisse. Thieme, Stuttgart New York, 1992:15-25.
19. Freyschmidt J. Handbuch diagnostische Radiologie, Band 3 Kopf - Hals. Springer, Berlin Heidelberg, 2002:291-326.
20. Dresel S. Kernspintomographie im Kopf - Hals - Bereich mit Schwerpunkt Nasopharynx und Speicheldrüsen. Med. Dissertation, Univ. München, 1993:66-83.
21. Vogl TJ. Radiologische Differentialdiagnostik in der Kopf - Hals - Region, Schwierige Fälle systematisch entschlüsseln, wegweisende Befunde sicher erkennen. Thieme, Stuttgart New York, 1998:237-253.
22. De Schepper AM. Imaging of Soft Tissue Tumors. 2nd Ed. Springer, Berlin Heidelberg, 2001:195-224.
23. Tomczak R, Krämer S, Fleiter T, Schütz A, Görich J, Brambs HJ. Diffusion und Perfusion: Grundlagen und klinische Anwendung. Röntgenpraxis 1999; 52:361-370.
24. Fiebach JB, Schellinger PD. Modern magnetic resonance techniques with stroke. Radiologe 2003; 43:251-264.
25. Uhlenbrock D. MRT und MRA des Kopfes, Indikationsstellung - Wahl der Untersuchungsparameter - Befundinterpretation. Thieme, Stuttgart New York, 1996:16-19.
26. Habermann CR, Gossrau P, Graessner J, et al. Diffusion-weighted echo planar MRI: a valuable tool for differentiating primary parotid gland tumors? Fortschr Roetgenstr, 2005;177:940-945.
27. Yoshino N, Yamada I, Ohbayashi N, et al. Salivary glands and lesions: Evaluation of Apparent Diffusion Coefficients with Split - Echo Diffusion - weighted MR Imaging - Initial Results. Radiology 2001; 221:837-842.
28. Paris J, Facon F, Pascal T, Chrestian MA, Moulin G, Zanaret M. Preoperative diagnostic values of fine-needle cytology and MRI in parotid gland tumors. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2005; 262 1:27-31.

29. Paris J, Facon F, Chrestian MA, Giovanni A, Zanaret M. Diagnosis management of Warthin tumor: clinical presentation, fine needle cytology and MRI. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2004; 125 1:65-69.
30. Swoboda H, Franz P. Salivary gland tumors. Clinical aspects and therapy. *Radiologe* 1994; 34:232-238.
31. Machtens E. Speicheldrüsenerkrankungen. *MundKieferGesichtsChir* 2000; 4[Suppl 1]:401-413.
32. Das DK, Petkar MA, Al-Mane NM, Sheikh ZA, Mallik MK, Anim JT. Role of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of swellings in the salivary gland regions: a study of 712 cases. *Med Princ Pract* 2004; 13:95-106.
33. Wong DS, Li GK. The role of fine-needle aspiration cytology in the management of parotid tumors: a critical clinical appraisal. *Head Neck* 2000; 22:469-473.
34. Neuhold N, Ullrich R, Huber E. Histologische Klassifikation epithelialer Speicheldrüsentumore. *Radiologe* 1994; 34:239-247
35. Behzatoglu K, Bahadir B, Kaplan HH, Yucel Z, Durak H, Bozkurt ER. Fine needle aspiration biopsy of the parotid gland. Diagnostic problems and 2 uncommon cases. *Acta Cytol* 2004; 48:149-154.
36. Donath K, Seifert G. Tumour-simulating squamous cell metaplasia (SCM) in necrotic areas of salivary gland tumours. *Pathol Res Pract* 1997; 193:689-693.
37. Mascaro L, Ferrari C, Grazioli L, Aragno D, Chiesa A. T2 relaxation of the parotid gland of patients affected by pleomorphic adenoma. *Magn Reson Imaging* 1999; 17:723-730.
38. Motoori K, Iida Y, Nagai Y, et al. MR imaging of salivary duct carcinoma. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26:1201-1206.
39. Okahara M, Kiyosue H, Hori Y, Matsumoto A, Mori H, Yokoyama S. Parotid tumors: MR imaging with pathological correlation. *Eur Radiol* 2003; 13 Suppl 4:L25-33.
40. Motoori K, Ueda T, Uchida Y, Chazono H, Suzuki H, Ito H. Identification of Warthin tumor: magnetic resonance imaging versus salivary scintigraphy with technetium-99m pertechnetate. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29:506-512.
41. Minami M, Tanioka H, Oyama K, et al. Warthin tumor of the parotid gland: MR-pathologic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993; 14:209-214.

42. Sakamoto M, Sasano T, Higano S, Takahashi S, Iikubo M, Kakehata S. Usefulness of heavily T(2) weighted magnetic resonance images for the differential diagnosis of parotid tumours. *Dentomaxillofac Radiol* 2003; 32:295-299.
43. Takashima S, Wang J, Takayama F, et al. Parotid masses: prediction of malignancy using magnetization transfer and MR imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176:1577-1584.
44. Yabuuchi H, Fukuya T, Tajima T, Hachitanda Y, Tomita K, Koga M. Salivary gland tumors: diagnostic value of gadolinium-enhanced dynamic MR imaging with histopathologic correlation. *Radiology* 2003; 226:345-354.
45. Ikeda K, Katoh T, Ha-Kawa SK, Iwai H, Yamashita T, Tanaka Y. The usefulness of MR in establishing the diagnosis of parotid pleomorphic adenoma. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; 17:555-559.
46. Yousem DM, Kraut MA, Chalian AA. Major salivary gland imaging. *Radiology* 2000; 216:19-29.
47. Takashima S, Noguchi Y, Okumura T, Aruga H, Kobayashi T. Dynamic MR imaging in the head and neck. *Radiology* 1993; 189:813-821.
48. Yabuuchi H, Fukuya T, Tajima T, Hachitanda Y, Tomita K, Koga M. Salivary gland tumors: diagnostic value of gadolinium-enhanced dynamic MR imaging with histopathologic correlation. *Radiology* 2003; 226:345-354.
49. Tsushima Y, Matsumoto M, Endo K. Parotid and parapharyngeal tumours: tissue characterization with dynamic magnetic resonance imaging. *Br J Radiol* 1994; 67:342-345.
50. Eida S, Sumi M, Sakihama N, Takahashi H, Nakamura T. Apparent diffusion coefficient mapping of salivary gland tumors: prediction of the benignancy and malignancy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28:116-121.
51. Motoori K, Yamamoto S, Ueda T, et al. Inter- and intratumoral variability in magnetic resonance imaging of pleomorphic adenoma: an attempt to interpret the variable magnetic resonance findings. *J Comput Assist Tomogr* 2004; 28:233-246.
52. Sciubba JJ, Brannon RB. Myoepithelioma of salivary glands: report of 23 cases. *Cancer* 1982; 49:562-572.
53. Heller KS, Attie JN. Treatment of Warthin's tumor by enucleation. *Am J Surg* 1988; 156:294-296.

7. Literaturverzeichnis

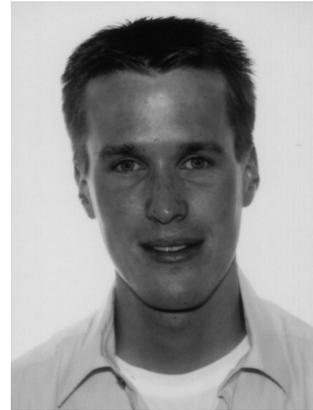
54. Batori M, Mariotta G, Giovannone G, Casella G, Casella MC. Warthin's tumor of parotid gland: treatment of a retroneural lesion by enucleation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2002; 6:105-111.
55. Ikeda M, Motoori K, Hanazawa T, et al. Warthin tumor of the parotid gland: diagnostic value of MR imaging with histopathologic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25:1256-1262.

8. Danksagung

Ich möchte allen ganz herzlich danken, die mir bei der Realisierung dieser Arbeit geholfen haben. Ganz speziell möchte ich an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. med. G. Adam für die Überlassung des Themas danken, sowie Herrn Priv.-Doz. Dr. med. C. Habermann für seine hervorragende Betreuung und großzügige Hilfe bei der Planung meiner Arbeit.

Ein „Danke“ habe ich schlussendlich für meine wichtigsten Unterstützer, meiner Freundin Nina, meinen Eltern Elke und Klaus, Friedrich und auch Monika aufgehoben.

9. Lebenslauf



Zur Person:

Name:	Diestel
Vorname:	Leif
geboren am:	04. Juni 1981
geboren in:	Hamburg
Staatsangehörigkeit:	Deutsch
Familienstand:	ledig
Eltern:	Elke Hanna Höfeler Klaus - Dieter Diestel

Zur Ausbildung:

1988 - 1992: Besuch der Ludwig - Frahm - Grundschule
1992 - 2001: Schulzeit am Heinrich - Heine - Gymnasium in Hamburg
Poppenbüttel bis zur allgemeinen Hochschulreife
2001 - 2002: Grundwehrdienstzeit beim 1./InstBtl6 in Boostedt
2002: Studium der Betriebswirtschaft an der Universität Hamburg
2002 - 2008: Studium der Zahnmedizin an der Universitätsklinik
Hamburg-Eppendorf:
- 13.10.2003: Naturwissenschaftliche Vorprüfung für Zahnärzte
- 02.11.2005: Zahnärztliche Vorprüfung
2008: Staatsexamen der Zahnmedizin
2008: Schriftliche Fertigstellung dieser Dissertation

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

(Leif Diestel)