

Aus dem
Radiologischen Zentrum
Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Adam)
des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf

**Wertigkeit der diffusionsgewichteten Bildgebung
zur Darstellung verschiedener Funktionszustände
der Glandula submandibularis
und zur Differenzierung primärer Tumoren
der großen Speicheldrüsen**

Dissertationsschrift
im Fach Radiologie
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg vorgelegt von
Christiane Arndt
aus Bad Segeberg
Hamburg 2007

Angenommen von der Medizinischen Fakultät

der Universität Hamburg am: 3.11.2008

Veröffentlichung mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Privatdozent Dr. med. C. R. Habermann

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter: Professor Dr. med. G. Adam

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter: Professor Dr. med. M. Jaehne

I. Inhaltsverzeichnis

I. Inhaltsverzeichnis.....	I
I.I. Abbildungsverzeichnis.....	III
I.II. Tabellenverzeichnis.....	III
1. Arbeitshypothese und Fragestellung	1
2. Einleitung.....	2
2.1. Anatomische Grundlagen	2
2.2. Ausgewählte Pathologien der großen Speicheldrüsen	5
2.3. Bildgebende Verfahren der großen Speicheldrüsen	12
2.3.1. Grundlagen	12
2.3.2. MR-Sialographie	13
2.3.3. Szintigraphie.....	13
2.4. Prinzip der diffusionsgewichteten MR-Tomographie.....	14
3. Material und Methoden	19
3.1. Allgemeines.....	19
3.2. Sequenzen und Bildanalyse bei Probanden.....	19
3.3. Sequenzen und Bildanalyse bei Patienten	22
3.4. Statistische Analyse.....	23
4. Ergebnisse.....	24
4.1. Funktionelle Bildgebung der Glandula submandibularis	24
4.2. Differenzierung von Tumoren der Glandula parotidea	25
Diagnose.....	25
5. Diskussion	29
5.1. ADC der Glandula Submandibularis.....	29
5.2. Differenzierung von Tumoren der Glandula parotidea	32
6. Zusammenfassung	36
7. Literaturverzeichnis	37

8. Danksagung	46
9. Lebenslauf.....	47
10. Eidesstattliche Versicherung	48

I.I. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Anatomie der großen Speicheldrüsen.....	2
Abbildung 2:	Ein exzidiertes pleomorphes Adenom.....	10
Abbildung 3:	Stejskal-Tanner Spin-Echo Sequenz.....	15
Abbildung 4:	Diffusionsgewichtete EPI Sequenz.....	15
Abbildung 5:	ADC-Sequenz der Glandula Submandibularis.....	21
Abbildung 6:	ADC-Sequenz eines pleomorphen Adenoms der Glandula parotidea.....	23
Abbildung 7:	Darstellung der ADC-Ergebnisse für die Glandula submandibularis.....	24
Abbildung 8:	Darstellung der ADC-Ergebnisse für die verschiedenen Tumorentitäten....	26
Abbildung 9:	T1 und T2-Wichtung eines pleomorphen Adenoms und eines Warthin Tumors.....	27
Abbildung 10:	ADC-Sequenz des Pleomorphen Adenoms und des Warthin Tumors.....	28

I.II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	8
Tabelle 2:	19
Tabelle 3:	20
Tabelle 4:	22
Tabelle 5:	25
Tabelle 6:	26
Tabelle 7:	27

1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Bei Patienten mit Erkrankungen der großen Speicheldrüsen imponiert zumeist ein vergrößertes Organ, das gegebenenfalls eine begleitende Schmerzsymptomatik zeigt, die jedoch auch fehlen kann. Aufgrund der Vielzahl von Differentialdiagnosen stehen dem behandelnden Arzt neben der Anamnese und der Palpation verschiedene diagnostische Modalitäten zur Verfügung (siehe „Bildgebung der großen Speicheldrüsen“).

Nach wie vor ist der Ultraschall Mittel der ersten Wahl und sollte bei der Erstuntersuchung einer Speicheldrüsenkrankung primär eingesetzt werden [1-3]. Seine diagnostische Aussagekraft ist jedoch auch trotz neuerer Ultraschalltechniken als eingeschränkt zu bewerten [4]. So bleibt die genaue sonographische Differenzierung von Tumoren der großen Speicheldrüsen weiterhin unmöglich. Pathologische Veränderungen des medialen Blattes der Glandula parotidea lassen sich sonographisch gar nicht darstellen [1]. Die Diagnosesicherung von Speichelsteinen, sowie deren Lokalisation wird hingegen vom Ultraschall bestimmt, doch wird bei eindeutiger Klinik und sonographisch negativem Befund stets die konventionelle Sialographie in DAS-Technik eingesetzt, die eine sichere Detektion von Speichelsteinen ermöglicht [5,6]. Die radiologischen Schnittbildverfahren zur Diagnostik von Erkrankungen der großen Speicheldrüsen kommen zunehmend zum Einsatz, wobei die Kernspintomographie im Vordergrund steht [6-9].

Ziel dieser Arbeit war es, mittels diffusionsgewichteter MR-Bildgebung ein diagnostisches Kriterium zur Differenzierung verschiedener physiologischer Zustände der Glandula submandibularis und primärer Tumoren der Glandula parotidea und submandibularis zu bewerten und die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu evaluieren.

Im Rahmen dieser Untersuchungen sollten an einem Probanden- und Patientenkollektiv folgende Fragen beantwortet werden:

1. Ist es mittels der diffusionsgewichteten Bildgebung möglich, die Glandula submandibularis darzustellen und reproduzierbare ADC-Werte zu errechnen?
2. Lässt sich mittels diffusionsgewichteter MR-Bildgebung anhand einer Änderung des ADC-Wertes nach oraler Stimulation der Glandula submandibularis eine Funktionsdiagnostik realisieren?
3. Ist es möglich, primäre Tumoren der Glandula parotidea und der Glandula submandibularis anhand der resultierenden ADC-Werte zu differenzieren?

2. Einleitung

2.1. Anatomische Grundlagen

Zahlreiche Speicheldrüsen in der Umgebung der Mundhöhle sezernieren am Tag 0,75-1,0 l hypoosmotischen und leicht alkalischen Speichel, der Wasser, anorganische Ionen, Muzine, Enzyme und Immunglobuline enthält.

Man unterscheidet die großen von den kleinen Speicheldrüsen. Zu der Gruppe der großen Speicheldrüsen zählen die Glandula parotidea, die Glandula submandibularis, sowie die Glandula sublingualis. Die kleinen Speicheldrüsen liegen disseminiert als Glandulae labiales, Glandulae palatinae, Glandulae linguales und Glandulae pharyngeae im Bereich des Cavum oris und sondern ein vorwiegend muköses Sekret ab. Das Gewebe aller drei großen Speicheldrüsen ist durch Bindegewebssepten in Lobi und weiter in Lobuli unterteilt.

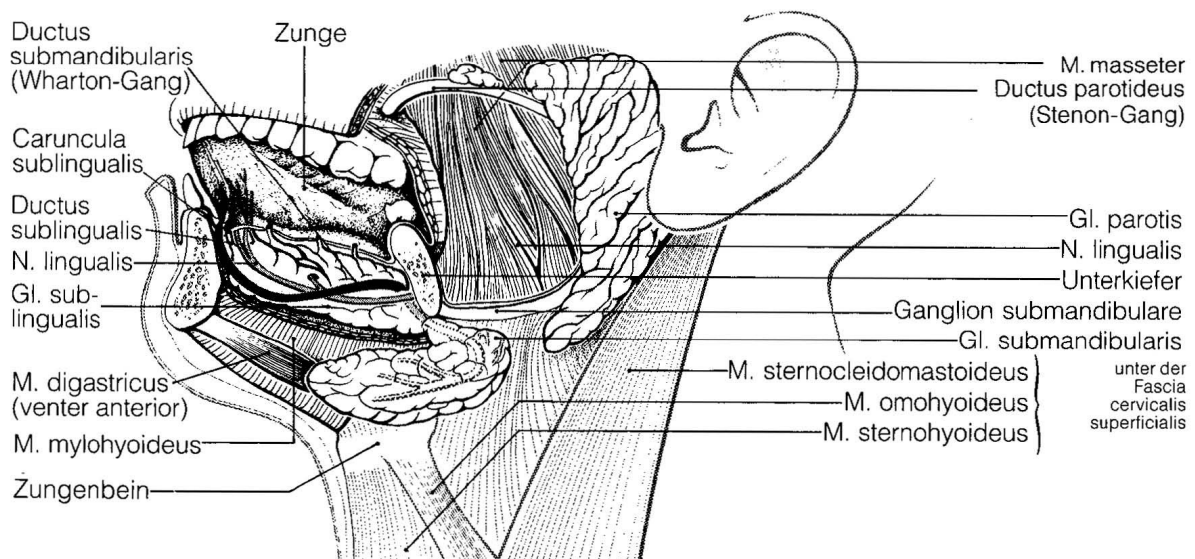


Abbildung 1: Anatomie der großen Speicheldrüsen, entnommen aus Berghaus, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, MLP Duale Reihe, Seite 456.

Die Glandula parotidea liegt in Form einer auf die Spitze gestellten Pyramide mit ihrem vorderen Abschnitt dem Musculus masseter auf, reicht nach kranial bis knapp unter das Jochbein, nach kaudal liegt sie dem vorderen Anteil des Processus mastoideus, sowie dem vorderen oberen Teil des M. sternocleidomastoideus an. Sie senkt sich in die Fossa retromandibularis ein. Von hier kann Parotisgewebe bis ins Spatium parapharyngeum hineinwachsen. Aus dem Zusammenfluss der Speichelgänge des Drüsenkörpers entsteht der Ausführungsgang (Stenonscher Gang), der vom vorderen Teil der Drüse über den M.

masseter hinweg zieht, sich durch den M. buccinator in die Wangenweichteile senkt und sich gegenüber des zweiten oberen Molaren als Ductus parotideus in die Mundhöhle öffnet. Eine Glandula parotidea accessoria kann als Normvariante gelegentlich den Stenonschen Gang begleiten.

Die Fascia parotideomasseterica bedeckt den Drüsenkörper und sendet bindegewebige Septen in das Drüsenparenchym, das so in Lappen und Läppchen unterteilt wird. Hierdurch und durch die Verwachsung mit dem unterliegenden M. masseter hat die Glandula parotidea nur wenige Ausweichmöglichkeiten bei pathologischen Prozessen, die folglich eine meist schmerzhafte Schwellung der Faszie bedingen.

Der Drüsenkörper wird von verschiedenen Strukturen durchsetzt. So laufen im kranialen Anteil der N. auriculotemporalis und die A. temporalis superficialis (Ast der A. carotis externa) durch ihn hindurch. Im vorderen Bereich verläuft die A. transversa faciei entlang des Ausführungsganges und im dorso-kaudalen Bereich teilt sich der N. auricularis magnus (aus dem Plexus cervicalis) in seine Endäste. Besondere Bedeutung kommt dem N. facialis zu, der die Ohrspeicheldrüse in einen Außen- und Innenlappen teilt, die vor der Bifurkation des Nerven durch einen Isthmus verbunden sind. Die Äste des Plexus parotideus n. facialis verlaufen stets in einer Schicht und können Anastomosen bilden, auf die bei einer Parotidektomie und anderen invasiven Eingriffen geachtet werden muss.

Mikroskopisch handelt es sich bei der Glandula parotidea um eine rein seröse, azinöse Drüse, deren Ausführungsgangsystem Schaltstücke, Streifenstücke, extralobuläre Gänge und schließlich den Hauptausführungsgang erkennen lassen. Die Ohrspeicheldrüse sezerniert einen dünnflüssigen protein- und enzymreichen Speichel, der außerdem Immunglobuline enthält, die von Plasmazellen des interstitiellen Bindegewebes produziert werden. Die Blutversorgung der Drüse wird durch die A. transversa faciei und weitere Äste der A. temporalis superficialis gewährleistet. Der venöse Abfluss geschieht über die V. retromandibularis. Über Nodi lymphatici parotidei superficiales et profundi gelangt die Lymphe in die Nodi lymphatici cervicales superficiales. Durch parasymphatische Stimulation über postganglionäre Fasern aus dem Ganglion oticum deren präganglionäre Ursprünge im Nucleus salivarius inferior liegen, wird die Glandula parotidea zur Sekretion des dünnflüssigen Speichels angeregt. Antagonistisch wirken sympathische Fasern aus dem Ganglion cervicale superius, die im Plexus der A. carotis externa und der A. maxillaris zur lateralen Gesichtsregion gelangen.

Die nahezu hufeisenförmige Glandula submandibularis liegt in einer Loge zwischen der Innenseite der Mandibula, dem kranial anliegenden M. mylohyoideus, dem M. hyoglossus

(oben medial) und der Lamina superficialis fasciae cervicalis (unten lateral). Die Schenkel der Drüse umfassen von dorsal her den hinteren Rand des M. mylohyoideus. Der Processus sublingualis entspringt dem inneren Drüsenschenkel und begleitet den Ductus submandibularis (Whartonscher Gang) nach kranial. Hier kann es in der sublingualen Etage des Mundbodens zur Verschmelzung mit der Glandula sublingualis kommen. Von oberhalb des M. mylohyoideus zieht der Ausführungsgang in Richtung des M. hyoglossus, auf dem er sich mit dem Ductus sublingualis major vereinigt und auf der Caruncula sublingualis lateral des Frenulum linguae in die Mundhöhle mündet.

Die A. und V. facialis schließen den Drüsenkörper zwischen sich ein, indem die Arterie von ihm bedeckt wird und die Vene über ihn hinwegzieht. Beide vereinigen sich wieder oberhalb des Os mandibulare. Medial der Unterkieferspeicheldrüse liegt der N. hypoglossus im Trigonum submandibulare in dessen Tiefe auch der N. lingualis am medialen Mandibularand in einem Bogen hinab zieht und einzelne Nervenfasern durch die Drüse zum Ganglion submandibulare entsendet. Bei der Glandula submandibularis handelt es sich um eine gemischt seromuköse Drüse, deren mukösen Tubuli halbmondförmige seröse Endstücke (von Ebnersche Halbmonde) aufsitzen. Zusätzlich zum protein- und elektrolythaltigen Speichel sezerniert die Drüse Mukopolysaccharide. Die arterielle Versorgung geschieht durch die A. facialis und die A. submentalis, deren gleichnamige Venen gemeinsam den Blutabfluss gewährleisten. Bei den regionalen Lymphknoten handelt es sich um die Nodi lymphatici submentales und submandibulares.

Postganglionäre parasymphatische Fasern stammen aus dem Ganglion submandibulare, deren präganglionäre Ursprünge im Nucleus salivarius superior liegen. Sympathische Fasern stammen aus dem Plexus der A. facialis und der A. lingualis.

Im Folgenden soll kurz auf die Glandula sublingualis eingegangen werden, die bei den vorliegenden Untersuchungen jedoch nicht von Relevanz war. Die Glandula sublingualis liegt in einer Vertiefung des Unterkiefers, der Fovea sublingualis, unter der Schleimhaut des Mundbodens dem M. mylohyoideus auf. Unter der Schleimhaut der Mundhöhle erzeugt die Drüse die Plica sublingualis mit den Ausmündungen der Ductus sublinguales minores. Die Glandula sublingualis ist häufig mit der Glandula submandibularis verbunden, gelegentlich münden ihre Ausführungsgänge in den Warthonschen Gang.

2.2. Ausgewählte Pathologien der großen Speicheldrüsen

In diesem Kapitel soll ein Überblick über die Pathologie der großen Speicheldrüsen geschaffen und die für diese Arbeit relevanten Speicheldrüsenerkrankungen besprochen werden.

Ein Großteil der pathologischen Speicheldrüsenveränderungen wird durch bakterielle und virale Infektionen bedingt. Meist bahnen sie sich ihren Weg aus der Mundhöhle und werden durch einen verminderten Speichelfluss begünstigt, der unter normalen Umständen der natürlichen Abwehr von Keimen zugute kommt. Kürzlich abgelaufene Infektionen, Dehydratation, Traumen, Steine und Tumoren die die Speichelgänge verlegen, Immunschwächen (z.B. HIV), aber auch die Einnahme einiger Medikamente können den Speichelfluss limitieren [10].

Die Begünstigung der Glandula parotidea zur Entstehung solcher Infektionen gegenüber der Glandula submandibularis lässt sich zum einen anhand ihrer Anatomie (der Stenonsche Gang hat ein deutlich größeres Lumen als der Whartonsche Gang), ihrer Lokalisation (entzündliche Prozesse der Zähne liegen dem Drüsenparenchym nahe an), als auch der histophysiologischen Zusammensetzung des Speichels erklären, der in der Glandula submandibularis schon durch seine muköse Konsistenz, aber auch durch das Vorhandensein von IgA Antikörpern eine gute Schutzbarriere aufbaut. Speicheldrüsenentzündungen können ganz verschiedener Genese sein, zeichnen sich jedoch durch ähnliche Symptome aus. Die akute purulente Sialadenitis ist vorwiegend in der Glandula parotidea lokalisiert, wo sie eine schmerzhafte Schwellung hervorruft und teilweise mit einer Beteiligung der intra- und extraparotidären Lymphknoten einhergeht. Zumeist kann man diese Erkrankung bei dehydrierten pflegebedürftigen Patienten beobachten, korreliert mit einer schlechten Oralhygiene [11-13]. Bei der bakteriellen Speicheldrüsenentzündung können *Staphylococcus aureus*, Streptokokken der Viridansgruppe, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *S. pyogenes* und *E. coli* als Hauptverursacher isoliert werden. Rehydratation und eine antibiotische Therapie als Gegenmaßnahme sind meist erfolgreich.

Gelegentlich kommt es infolge der Infektion zu Komplikationen, die durch fehlende oder unzureichende antibakterielle Therapie begünstigt werden. So kann es zur Entstehung intraglandulärer Abszesse kommen, die sich gelegentlich in den Parapharyngealraum ausbreiten und hier chirurgisch entfernt werden müssen. Die seltene Sialadenitis einer der beiden Glandulae submandibulares ist meist Folge einer Sialolithiasis und des hierdurch verminderten protektiven Speichelflusses.

Die wohl bekannteste Infektion der Glandula parotidea ist die Parotitis epidemica (Mumps) deren Verursacher ein Paramyxovirus ist. Mumps betrifft zwar hauptsächlich die Ohrspeicheldrüsen, kann jedoch auch die Glandulae submandibulares und sublinguales befallen. Das typische klinische Bild dieser Erkrankung ist eine akute schmerzhaftes Schwellung und Rötung über der betroffenen Speicheldrüse. Als weitere Verursacher viraler Parotitiden kommen Coxsackieviren, Parainfluenzaviren, Echoviren, Herpesviren, sowie HIV u.a. infrage, deren Gemeinsamkeit die Drüenschwellung ist.

Chronische Entzündungen können sich aus den oben genannten Infektionen entwickeln, jedoch auch nichtinfektiösen Ursprungs sein.

Klinisch zeigen sich diese chronischen Entzündungen durch mindestens eines der folgenden drei Symptome:

1. Widerkehrende akute Sialadenitis mit schmerzhafter Schwellung der betroffenen Drüse
2. Langsame progressive Schwellung der betroffenen Drüse mit periodischem Auftreten akuter Sialadenitiden mit Schmerzen
3. Langsame progressive Schwellung der betroffenen Drüse ohne Schmerzen [14].

Andere seltene Ursachen von Speicheldrüsenentzündungen sind zum einen die immunologischen Sialadenitiden, bei denen man die akut-allergischen von den chronisch-epitheloidzelligen (Heerfordt Syndrom) und den chronisch-myoeptithelialen Sialadenitiden (Sjögren Syndrom) unterscheidet. Sonstige seltene Formen werden im Rahmen von Tuberkulose, Aktinomykose, Lues u.a. beobachtet [14].

Im Gegensatz zu den Sialadenitiden ist die Sialolithiasis hauptsächlich in den Glandulae submandibulares lokalisiert (80-90 %), während auf die Glandulae parotidea nur 10-20 % der Speichelsteinleiden fallen und die Glandulae sublinguales nur in 1-7% der Fälle beteiligt sind [10, 15]. Speichelsteine können einzeln auftreten (in 75% d. F.), jedoch werden auch multiple Steine innerhalb des Drüsenparenchyms beobachtet (25%), während hingegen ein bilateraler Befall der Drüsen mit 2,2% relativ selten ist [10, 16].

Die größere Beteiligung der Glandula submandibularis lässt sich histophysiologisch erklären, da der Speichel hier eine zähflüssigere muköse Konsistenz aufweist, dessen alkalischer pH-Wert das Ausfallen von Salzen begünstigt, die sich dann mit dem Hydroxylapatit und den Phosphatasen zu kleinen Steinen ausbilden können. Auch anatomisch lassen sich Gründe finden: vor allem das schmale Lumen des Whartonschen Gangs und seine aufsteigende Ausflussrichtung begünstigen die Bildung von Ablagerungen. Hier sind daher auch 85 % der

submandibulär gelegenen Steine zu finden [10,17]. Symptomatische Steine der Glandula parotidea findet man ebenfalls am häufigsten in deren Ausführungsgang, während asymptomatische gelegentlich auch im Drüsenparenchym angesiedelt sind.

Die Diagnose einer Sialolithiasis wird bei Beteiligung der Glandula parotidea weitaus früher möglich als bei der Glandula submandibularis, da es hier dem Whartonschen Gang möglich ist zu akkomodieren und duktale Pseudodivertikel auszubilden, sodass der Speichelfluss nicht unterbrochen wird. Kleine Steine verursachen so oftmals einen Ventileffekt und es kommt nur gelegentlich zu einer Flussverminderung mit Anschwellen der Drüse. Bei größeren Steinen kommt es zur dauerhaften Schwellung und eventuell einer Hypertrophie des Drüsenparenchyms. Wird der Speichelfluss zu großen Teilen verhindert, resultiert fast unweigerlich eine bakterielle Infektion der betroffenen Drüse.

Therapie der Wahl ist im Falle einer Sialolithiasis die regelmäßige Dilatation des Gangsystems. Ist der Stein jedoch ungünstig lokalisiert oder zu groß, bleibt nur die chirurgische Intervention, bei der entweder Teile des Ausführungsganges oder aber auch Drüsenanteile reseziert werden.

Beim Sjögren Syndrom handelt es sich um eine systemische Autoimmunerkrankung der exokrinen Drüsen, deren Diagnose untermauert ist, wenn mindestens zwei der drei folgenden Symptome bei dem Patienten auftreten:

1. Keratokonjunktivitis sicca
2. Xerostomie
3. Bindegewebserkrankungen (meist rheumatoide Arthritis).

Die diffuse Exokrinopathie betrifft hauptsächlich die Tränen- und Speicheldrüsen, wobei die Patienten über Mundtrockenheit, Schluckbeschwerden, Geschmacksstörungen und einen verminderten Tränenfluss klagen. Es können jedoch auch andere Drüsen des exokrinen Systems betroffen sein, wie die Bronchial-, Oesophageal- und Genitaldrüsen, deren Defekte in den entsprechenden Gebieten Trockenheit und oftmals Reizzustände (Tracheobronchitis mit nichtproduktivem Husten) auslösen. Im Rahmen der diagnostischen Maßnahmen zeigen sich häufig histologische Veränderungen, die sich jedoch nicht klinisch manifestieren.

Pathologisch beruht das Sjögren Syndrom auf einer lymphozytenvermittelten Zerstörung der exokrinen Drüsen, die zu einem verminderten Sekretfluss führt. Das durch vermehrte Sezernierung proinflammatorischer Zytokine entstandene Lymphozyteninfiltrat produziert in den großen Speicheldrüsen häufig einen benignen lymphoepithelialen Tumor, genannt Godwin-Tumor [9]. Oftmals manifestiert sich das Sjögren Syndrom in anderen Organen der

Patienten, so zeigte eine Studie an 114 Patienten, dass 42% artikuläre, 35% neurologische, 21% pulmonale und 13% eine hepatische Beteiligung aufwiesen [19].

Das Sjögren Syndrom betrifft weitaus häufiger Frauen (zu 90-95%) als Männer wobei der Altersgipfel in der sechsten Lebensdekade liegt [20, 21]. Ebenfalls beschrieben ist eine juvenile Form, die meist im Laufe der Pubertät ausheilt. Klinisch weisen die Patienten eine mehr oder weniger starke Schwellung der betroffenen Drüsen auf (in 80% d.F.) und gegebenenfalls den Tastbefund eines Godwin-Tumors, der oftmals chirurgisch entfernt wird [14,17].

In der allgemeinen Bevölkerung machen Speicheldrüsentumoren weniger als 3% aller Neoplasien aus und nur 1% aller malignen Kopf-Hals-Tumoren haben ihren Ursprung in den Speicheldrüsen [22-24]. Tabelle 1 zeigt die Verteilung der Speicheldrüsentumorentitäten anhand eines Patientenkollektivs von 6646 Patienten. Die jeweils betroffenen Drüsen zeigen verschiedene Verhältnisse zwischen benignen und malignen Tumoren, so sind Tumoren der Glandula parotidea zu 70-80% benigne, sowie 40-58% der Submandibulartumoren, 15-30% der Tumoren der Glandula sublingualis und bei den Tumoren der kleinen Speicheldrüsen findet man 20-51% gutartige Neoplasien [23-25].

Tumor	<u>n</u>	<u>%</u>
Adenome	3797	57
Karzinome	1863	24
Nicht-epitheliale Tumoren	291	4
Maligne Lymphome	255	4
Sekundäre Tumoren	316	5
Unklassifizierte Tumoren	36	1
Periglanduläre Tumoren	88	1
Total	6646	100

Tabelle 1: Verteilung der Speicheldrüsentumorentitäten an 6646 Patienten. Aus: Speicheldrüsenregister Hamburg 1965-1994.

Das pleomorphe Adenom repräsentiert mit 70-80% die größte Gruppe unter den benignen Speicheldrüsentumoren; es ist v.a. in der Glandula parotidea (84%) lokalisiert und hier meist (zu 90%) im lateralen Anteil, bezogen auf die Lage des N. facialis [26].

Charakteristisch ist sein langsames schmerzloses Wachstum, was erklärt, dass zwischen dem Auftreten erster Symptome und der ersten Untersuchung durchschnittlich 1-6 Jahre liegen.

Die Größe des Tumors variiert stark zwischen einigen Millimetern bis zu mehreren Zentimetern. Es liegt eine Geschlechtsprädisposition für Frauen vor, der Altersgipfel liegt zwischen der vierten und sechsten Lebensdekade [14]. Meist handelt es sich um Solitäre Läsionen, die klar abgrenzbar sind, es sei denn, die Kapsel ist unregelmäßig dick oder unvollkommen ausgebildet. Bei größeren Tumoren sind mitunter auch Aussackungen tastbar.

Die pleomorphen Adenome können epitheliale Anteile die glandulären, duktales oder kompakten Ursprungs sind, beinhalten und entwickeln sich meist aus den zwischengeschalteten Myoepithelzellen des Gangsystems.

Die Rezidivquote nach chirurgischer Intervention liegt zwischen 1-50% und korreliert mit dem eingesetzten Verfahren: bei drüsenerhaltenden Operationen liegt sie weit höher als bei Parotidektomien, weshalb man von ersterem Verfahren größtenteils Abstand genommen hat [27, 28].

Das Vorkommen reiner multipler pleomorpher Adenome ist sehr selten und ein primär multizentrischer Ursprung zeigt sich nur in 0,5 % aller Mischtumoren der Glandula parotidea [29-31]. Das Karzinom im pleomorphen Adenom ist neben den selteneren Karzinosarkomen und den metastasierenden benignen Mischtumoren eine der drei malignen Tumorarten, die mit dem pleomorphen Adenom assoziiert sind und beruht entweder auf einer malignen Veränderung eines benignen Mischtumors oder entsteht nach Resektion eines pleomorphen Adenoms. Unbehandelt kommt es bei 25% der pleomorphen Adenome zu malignen Veränderungen, sodass die chirurgische Intervention nahezu unumgänglich ist, zumal die Karzinome im pleomorphen Adenom eine hohe Rezidiv- und Metastasierungsrate aufweisen (zwischen 25-75%) und die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei ungefähr 50% liegt. Metastasen werden meist in regionären Lymphknoten, Lunge, Knochen und Gehirn gefunden [24, 26, 32-34].

Im MRT zeigen sich die pleomorphen Adenome in der T1-Wichtung hypo- und in der T2-Wichtung hyperintens. Kleine Tumoren ergeben ein homogenes Bild, das mit steigender Größe inhomogener werden und regionäre Nekrosen zeigen kann.

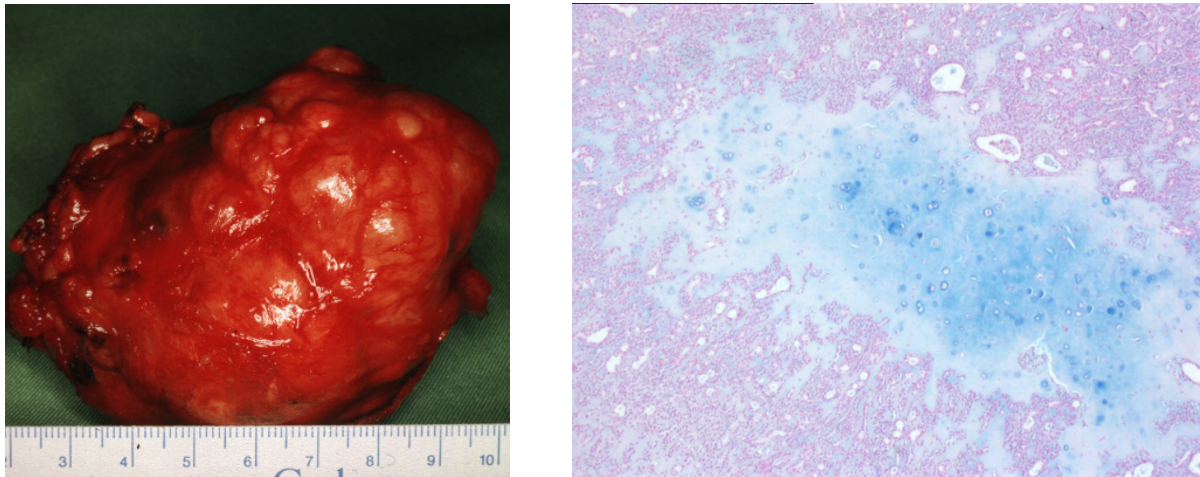


Abbildung 2: Darstellung eines exzidierten pleomorphen Adenoms (Eigentum: Prof. Dr. Ußmüller, Regensburg) sowie eines korrespondierenden histologischen Schnittes (Eigentum: Prof. Dr. K. Donath, Rödinghausen), Verwendung nach Genehmigung.

Warthin Tumoren sind die zweithäufigsten benignen Tumoren der Glandula parotidea und machen 4-15% der epithelialen Speicheldrüsentumoren, sowie 4-10% aller Tumoren der Glandula parotidea aus [35]. Es handelt sich um einen zystischen, langsam wachsenden Tumor, der nur sehr selten außerhalb der Glandula parotidea zu finden ist (2,7-12%, z.B. in regionären Lymphknoten) [35]. Die Patienten stellen sich mit geschwollenen, aber nur sehr selten schmerzhaften Parotiden vor und haben einen Altersgipfel zwischen der fünften und siebten Lebensdekade. Die Geschlechtsverteilung zwischen Mann und Frau liegt bei bis zu 10:1 [35].

Das Auftreten des Tumors korreliert positiv mit Tabakkonsum und erhöhter Strahlenbelastung [35]. Kein Speicheldrüsentumor wird so häufig multifokal oder auch bilateral angetroffen wie der Warthin Tumor (5-14% der Patienten). Bei 75% der Patienten treten die verschiedenen Herde jedoch nicht auf einmal sondern mehrzeitig auf.

Morphologisch zeigen sich die Tumoren als runde bis ovale, klar definierte und eingekapselte Läsionen, deren Zysten ein meist gelblich-muköses Exsudat enthalten. Ihre durchschnittliche Größe bewegt sich bei 2-4 cm im Durchmesser, kann jedoch bis zu 12 cm betragen. Histologisch zeigen sich sehr verschiedene Bilder mit verschiedenen großen Anteilen lymphoiden Stromas und epithelialer Zellen.

Bei weniger als 1% der Warthin Tumoren kommt es zu malignen Veränderungen [35]. Zur Pathogenese bestehen verschiedene Theorien, deren anerkannteste besagt, die Tumoren entwickelten sich aus ektopischem Speicheldrüsenepithel, das in intra- bzw. periparotidären Lymphknoten lokalisiert sei. Auch dem Epstein-Barr-Virus wird eine Rolle in der Entstehung

der Tumoren zugeschrieben, da das Virus schon im Tumorepithel einiger Patienten, vornehmlich mit bilateralen Tumoren isoliert werden konnte.

Sind in bildgebenden Verfahren wie CT und MRT multiple oder bilaterale Läsionen zu erkennen, handelt es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um Warthin Tumoren, wobei differentialdiagnostisch dann intraparotideale Lymphknoten abzugrenzen sind [36-42].

Das Speichelgangkarzinom hat eine deutliche Geschlechtsdisposition von circa 4:1 (männlich:weiblich) und tritt am häufigsten ab der 5. Lebensdekade auf [35]. Die harten, gräulich-braunen bis weißen Tumoren kommen vor allem in der Glandula parotidea vor, werden aber gelegentlich auch in den anderen Speicheldrüsen gefunden und weisen eine variable zystische Komponente auf. Man kann die Speichelgangkarzinome mikroskopisch noch näher klassifizieren als hochgradig oder schwach, infiltrative oder überwiegend intraduktale Karzinome, wobei die intraduktalen über 90% ausmachen. In 60% der Fälle ist eine perineurale Streuung der Tumoren zu beobachten und bei 31% lässt sich eine intravaskuläre Tumorembolie nachweisen.

Das hochgradige Speichelgangkarzinom ist eines der hoch-malignesten Speichelgangtumoren, weshalb bei der chirurgischen Intervention besonders weiträumig gearbeitet werden muss und eine Radiotherapie im Anschluss empfohlen wird, eventuell in Kombination mit einer Chemotherapie. Da in 59% der Fälle auch die regionären Lymphknoten mitbefallen sind, werden diese meist ebenfalls reseziert. Nichtsdestotrotz ist die Gefahr der Metastasierung sehr groß und Fernmetastasen werden häufig in Lunge, Leber, Knochen, Gehirn und Haut gefunden. Infolge einer Speichelgangkarzinomerkrankung versterben 65% der Patienten innerhalb von 4 Jahren [43-47]. Beim adenosquamösen Karzinom handelt es sich um eine Variante des sich aus der Mukosa entwickelnden squamösen Zellkarzinoms, das gehäuft in den oberen Luftwegen vorkommt, jedoch auch in den Speicheldrüsen lokalisiert sein kann. Man findet sie vollständig in der Submukosa meist als ulzerierende Läsionen, was typisch für maligne Veränderungen der Speicheldrüsen ist. Die Prognose der sehr aggressiven Karzinome ist schlecht. Lediglich in 5% der Neoplasien in Speicheldrüsen beim Erwachsenen handelt es sich um nichtepitheliale Tumoren, wohingegen sie bei Kindern 50% ausmachen [15, 26].

Primäre Lymphome der Speicheldrüsen sind sehr selten und in 80% in den Glandulae parotidae lokalisiert, die restlichen 20% sind in den Glandulae submandibulares zu finden. Lymphome der Glandulae sublinguales und der kleinen Speicheldrüsen werden fast nie beschrieben [39]. Die Patienten weisen schmerzlos wachsende Tumoren auf.

Diagnostische Bedeutung kommt der Morphologie der Lymphozyten zu, sowie dem Vorhandensein einer Leichtketten-Restriktion von Lymphozytenklonen. Infiltrate kleiner

Zentrozyten und monozytärer B-Zellen mit variablen Plasmazellendifferenzierungen sind charakteristisch für Speicheldrüsenlymphome, deren Lymphozyten in das Parotisgang- und Azinusgewebe eindringen können. Diagnostisch wird meist eine Feinnadelaspiration durchgeführt, um immunhistochemisch die Diagnose zu sichern.

Die Therapie von Speicheldrüsenlymphomen beruht meist auf der chirurgischen Entfernung entweder von Teilen der Drüse oder vollständiger Parotidektomie, gegebenenfalls mit anschließender Radiotherapie. Die Prognose ist sehr gut, da sich der Tumor nur sehr langsam ausbreitet und mit chirurgischer Intervention in den meisten Fällen vollständig entfernt werden kann.

Bei rund 1% der Parotistumoren handelt es sich um Lipome, deren Ursprung zu 57% intraparotideal und zu 43% periglandulär liegt [15, 23, 30]. Die meist benignen Lipome zeigen sich als homogene Massen, die keine definierte Kapsel aufweisen. Differentialdiagnostisch muss jedoch bei einem heterogenen Bild abgeklärt werden, ob es sich um hämorrhagische und fibrotische Veränderungen des Lipoms handelt, oder aber ein Liposarkom vorliegt.

2.3. Bildgebende Verfahren der großen Speicheldrüsen

2.3.1. Grundlagen

Die Ultraschalluntersuchung der Speicheldrüsen hat sich als wenig belastendes und gleichzeitig aufschlussreiches Verfahren für die Diagnostik bei Speicheldrüsenenerkrankungen erwiesen. Hierdurch lässt sich das normale Drüsenparenchym von entzündlichen Prozessen mit oder ohne Einschmelzungen, Tumoren, Lymphknoten und Steinen abgrenzen, weshalb sie zumeist als erstes bildgebendes Verfahren eingesetzt wird [49].

Die sonographisch kontrollierte Biopsie von Speicheldrüsentumoren und Lymphknoten der Region gehört heute zu den standardisierten chirurgischen Verfahren.

Prozesse der Speicheldrüsen, die durch Anamneseerhebung, Palpation und Ultraschall nicht genügend abgeklärt werden können, benötigen weitergehende bildgebende Verfahren. Hier kommen MRT und CT zum Einsatz. Diese Methoden dienen vor allem der Aufklärung von Raumforderungen, die das Drüsenparenchym überschreiten oder die tiefen Drüsenanteile betreffen, in denen die Ultraschalluntersuchung keine eindeutige Beurteilung zulässt [49].

Die Entscheidung zwischen MRT und CT fällt nicht immer leicht und häufig muss anhand der Verdachtsdiagnose entschieden werden. Liegt anamnestisch bereits ein Tastbefund vor, so

wird zur Diagnose der pathologischen Läsion vorwiegend die MRT genutzt, die Vorteile bei der Lokalisation der Masse im Verhältnis zum Nervus facialis, aber auch in der Charakterisierung bezüglich zystischer Anteile und Kapselbeschaffenheit bringt.

2.3.2. MR-Sialographie

Die MR-Sialographie ist eine nichtinvasive Aufnahmemethode der Speichelgänge, die durch verschiedene technische Verfahren ermöglicht wird:

Beispielsweise werden diese Aufnahmen in einer starken T2-gewichteten „Fast-Spinochoresequenz“ (TR/TE 3600/800 ms) und einer Schichtdicke von 30-40 mm mit einer 8 cm „surface coil“ gefahren [50-52]. Im Zuge einer anderen Studie wurden die Speicheldrüsen der Probanden mit Zitronensaft stimuliert und anschließend in einer T2-gewichteten dreidimensionalen CISS (constructive interference in steady-state) Sequenz dargestellt, wobei festgestellt wurde, dass dieses Aufnahmeverfahren gewöhnlichen Ultraschallaufnahmen und der digitalen Sialographie der Glandulae submandibulares sogar überlegen ist [53].

Mittels der MR-Sialographie können die Hauptausführungsgänge, deren Aufzweigungen ersten und zweiten Grades, pathologische Erweiterungen der extraglandulären und Strikturen der intraglandulären Speichelgänge, sowie Speichelsteine des Hauptausführungsganges deutlich dargestellt werden.

Die konventionelle Sialographie mit Kontrastmittelgabe kann hingegen alle Speichelgänge bis hin zur Aufzweigung dritten Grades visualisieren, jedoch treten bei der Glandula submandibularis häufig Schwierigkeiten bei der Gabe des Kontrastmittles aufgrund des engen Lumens des Whartonschen Ganges auf, die bei der MR-Sialographie folglich ausbleiben.

Trotz der genannten Vorteile gehört die MR-Sialographie gegenwärtig nicht zum diagnostischen Standardrepertoire bei Speicheldrüsenerkrankungen.

2.3.3. Szintigraphie

Der große Vorteil der Speicheldrüsenszintigraphie liegt in der Möglichkeit der simultanen Darstellung aller Speicheldrüsen und der Quantifizierung sowohl von deren Parenchymfunktion, als auch der sekretorischen Leistung, was durch lediglich eine intravenöse Injektion der Radionukleotide erreicht wird [54].

Tumoren, die das meist genutzte Technetium stark anreichern, können gut lokalisiert werden, wobei exaktere Daten aus CT und MRT gewonnen werden können. Schwach anreichernde Tumoren bilden eine diagnostische Lücke, da sie häufig auf den Szintigraphiebildern nicht

lokalisierbar sind. Diese Problematik begründet, dass die Szintigraphie der Speicheldrüsen in der Klinik nicht zur routinemäßigen Tumorsuche angewandt wird.

Warthin Tumoren und Onkozytome hingegen reichern das Technetium verstärkt an und können mit Hilfe der Szintigraphie gut diagnostiziert werden [55-57].

Speicheldrüsenhyperfunktionen, wie sie beispielsweise bei akuter Sialadenitis und bei Lymphomen vorkommen, sind szintigraphisch gut darstellbar. Eine verminderte Speicheldrüsenaktivität ist in der Szintigraphie beim Sjögren Syndrom und den meisten primären Tumoren und Metastasen zu beobachten [55, 58-60].

2.4. Prinzip der diffusionsgewichteten MR-Tomographie

Grundlagen zur Messung von Molekularbewegungen mithilfe der Magnetresonanztomographie sind seit den 60er Jahren bekannt, doch erst circa 20 Jahre später wurde durch leistungsstarke Gradientensysteme die Entwicklung zu diagnostischen Zwecken beim Menschen möglich [60, 61]. Hierbei steht die echoplanare Bildgebung im Vordergrund, die zunächst vor allem zur Differenzierung avitaler und vitaler Strukturen des zentralen Nervensystems bei Patienten mit ischämischen Hirninfarkten unter Berücksichtigung der cerebralen Perfusionsverhältnisse genutzt wurde [62, 63].

Bei Körpertemperatur bewegen sich die Moleküle sehr rasch und kollidieren untereinander, aber auch mit Membranen und anderen Gewebebestandteilen, sodass die freie Diffusion zu einem gewissen Grade eingeschränkt ist. Es kommt zu Diffusionsstrecken von 5-20 μm bei einer Messzeit von 40-100 ms [64].

Die Schaltmuster einer diffusionsgewichteten Spinechosequenz und einer diffusionsgewichteten echoplanaren Sequenz (EPI) sind in der unten dargestellten Grafik veranschaulicht.

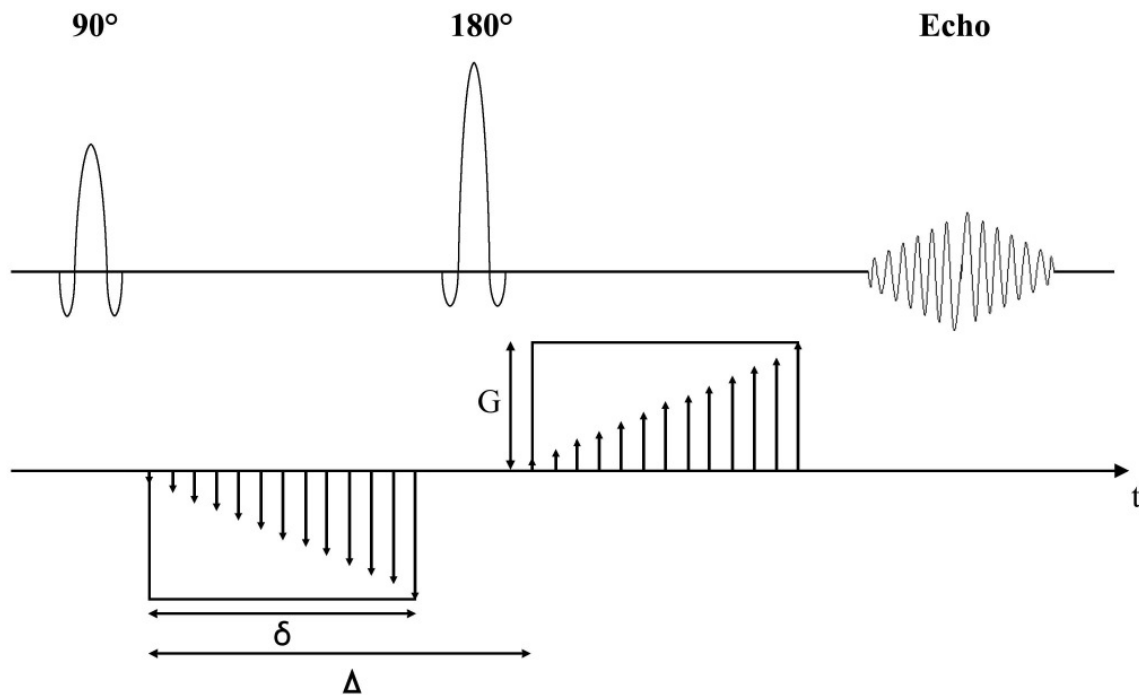


Abbildung 3: Stejskal-Tanner Spin-Echo Sequenz. Dem 90° Hochfrequenzpuls folgt der erste Gradientenpuls. Ein weiterer Gradientenpuls wird nach dem 180°-Hochfrequenzpuls eingestrahlt, bevor das Echo ausgelesen wird (Abbildung erstellt von Herrn P. Goßrau und Dr. med. C.R. Habermann).

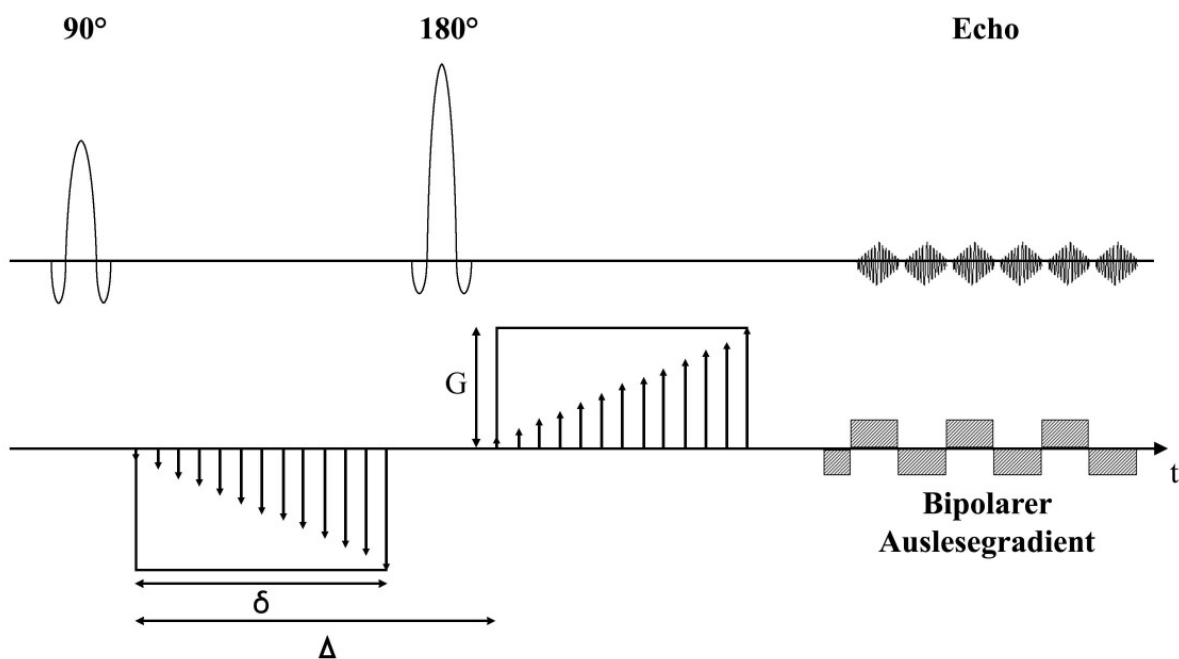


Abbildung 4: Diffusionsgewichtete EPI Sequenz. Dem 90° Hochfrequenzpuls folgt der erste Gradientenpuls. Ein weiterer Gradientenpuls wird nach dem 180°-Hochfrequenzpuls eingestrahlt, bevor die Echos mit Hilfe eines bipolaren Gradienten ausgelesen werden (Abbildung erstellt von Herrn P. Goßrau und Dr. med. C.R. Habermann).

Sind die Moleküle von Membranen umgeben, so kommt es zu einer schnelleren Bewegung parallel zu ihnen als in der senkrechten Ebene. Dieses Phänomen wird Anisotropie der Diffusion genannt.

Bei den meisten Membranen des Körpers handelt es sich um semipermeable Strukturen, die die Diffusion zwar behindern, aber nicht vollständig unterbinden. Kommt es hier zu Veränderungen der Permeabilität, der Dichte oder ähnlichem, können signifikante Veränderungen der Diffusion die Folge sein. Diese Tatsache macht man sich bei der diffusionsgewichteten MRT zur Diagnostik pathologischer Prozesse zu nutze.

Das Prinzip der diffusionsgewichteten Spinechosequenz funktioniert wie folgt:

Zunächst wird ein 90° Hochfrequenzpuls gegeben, auf den ein erster Dephasierungsgradientenpuls folgt. Dieser Gradientenpuls, der durch seine Länge (δ), seine Amplitude und die Richtung charakterisiert wird, bewirkt eine Magnetfeldänderung in eine Richtung und stört so das homogene Magnetfeld des Kernspintomographen. Die Larmorfrequenz der Protonenspins wird ortsabhängig verändert, sodass die Phasenkohärenz nicht länger gewährleistet ist [65].

Nun wird ein zweiter Gradientenpuls geschaltet, der dem ersten in Länge und Amplitude gleicht, dessen Richtung jedoch der des ersten Pulses entgegengesetzt ist.

Hat keine Diffusion der Protonen stattgefunden, so kommt es zur vollständigen Aufhebung der Dephasierung und es resultiert kein Signal.

Haben sich jedoch Protonen in dem Intervall zwischen den beiden Gradientenpulsen von ihrem Ausgangsort wegbewegt, so bleibt ein Rest der Dephasierung bestehen und es kommt zu einem Signalabfall.

Da die Brown'sche Molekularbewegung permanent besteht, ist ein geringer Signalabfall bei jeder diffusionsgewichteten Messung zu verzeichnen. Dieser Abfall wird stärker,

- Je stärker das gyromagnetische Verhältnis (γ)
- Je größer die Amplitude der Diffusionsgradienten (G)
- Je länger der Gradientenpuls (δ)
- Je länger das Intervall zwischen den beiden Gradientenpulsen (Δ)
- Je stärker die Diffusionsbewegung ist.

Der eingeführte b-Wert fasst das gyromagnetische Verhältnis, den Diffusionsgradienten, die Länge des Gradientenpulses und das Zeitintervall zwischen den beiden Gradientenpulsen zusammen [64]:

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

Folgend lässt sich der relative Signalabfall berechnen:

$$\mathbf{s} / \mathbf{s}_0 = \mathbf{e}^{-\gamma^2 \mathbf{G}^2 \delta^2 (\Delta - \delta / 3) \text{ADC}} = \mathbf{e}^{-\mathbf{b} \text{ADC}}$$

Der ADC-Wert (apparent diffusion coefficient) ist ein Maß für die Diffusionsstärke in der Richtung des applizierten Gradientenpulses und stellt eine gewebs- bzw. funktionspezifische Größe dar. Bei mindestens zwei Messungen mit verschiedenen b-Werten kann man ihn errechnen.

Je stärker die Diffusionsbewegung, desto stärker ist auch der Signalabfall, woraus gleichzeitig ein höherer ADC-Wert resultiert. Folglich bedeutet ein Gebiet verminderter Intensität in der diffusionsgewichteten Bildgebung erhöhte Diffusionsgeschwindigkeit und somit kommt ein höherer ADC-Wert zustande.

Verschiedene Faktoren können Artefakte in der diffusionsgewichteten MR-Tomographie bedingen.

Neben makroskopischen Bewegungen des Patienten können auch pulsative Bewegungen der Gewebe zu Artefakten führen, da ja bei der diffusionsgewichteten MR-Tomographie Molekularbewegungen in Bereichen von Mikrometern pro Sekunde erfasst werden sollen.

Um diesen Störungen entgegen zu wirken, können Puls- oder EKG-Triggerungen vorgenommen werden, die zu Messungen zu identischen Zeitpunkten eines Pulszyklus dienen. Ein weiteres Verfahren, um die Bewegungsartefakte zu vermindern, ist das Navigator-Echo-Verfahren, bei dem gleichzeitig mit der Bildaufnahme Daten über die Phasenlage (also den Bewegungszustand) der Spins gewonnen und mit den Aufnahmedaten verrechnet werden, wodurch eine Filterung der unerwünschten Bewegungen erreicht wird.

Weitere Artefakte können im Rahmen von Kollisionen der Wassermoleküle untereinander oder auch mit zellulären Strukturen wie z.B. Zellmembranen entstehen. Hieraus können Variationen der Diffusionsgeschwindigkeit in den drei Richtungen des Raumes resultieren [65, 67]. Das Phänomen der Anisotropie der Wasserdiffusion besagt zudem, dass die Wasserdiffusion in Längsrichtung der Zellen im Mittel weniger behindert ist als senkrecht

dazu [68]. Um Fehlinterpretationen aus dem Wege zu gehen, sind daher mehrere ADC-Messungen mit verschieden ausgerichteten Diffusionsgradienten nötig.

3. Material und Methoden

3.1. Allgemeines

Für die prospektiv durchgeführten Studien lag zum Zeitpunkt des Beginns ein positives Votum der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg vor und sämtliche Probanden und Patienten unterschrieben nach erfolgter Aufklärung eine studienbezogene Einverständniserklärung (siehe Anlage).

3.2. Sequenzen und Bildanalyse bei Probanden

Im Rahmen der Studie wurden 27 gesunde Probanden (7 Frauen, 20 Männer) mit einem mittleren Alter von 29,2 Jahren \pm 5,1 Jahre untersucht. Keiner der Probanden wies anamnestisch eine Erkrankung der Speicheldrüsen auf oder bedurfte zum Zeitpunkt der Untersuchung einer medizinischen Behandlung.

Die Daten der Probanden wurden im Rahmen der hier vorliegenden Versuchsreihe in einem 1,5T Kernspintomographen akquiriert.

Im Zuge der Untersuchungen wurden die Spulen genau neben der Glandula parotidea platziert und zur exakten Lokalisation der Speicheldrüsen wurde eine axiale T1-gewichtete Spinecho-Sequenz gefahren.

Bei den einzelnen Untersuchungsserien wurden folgende Parameter eingesetzt:

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

Tabelle 2: Zur Untersuchung der 27 Probanden eingesetzte Parameter.

Im Anschluss wurde die eigentliche DWI-EPI-Sequenz einmal vor und anschließend 30 sec nach oraler Stimulation der Speicheldrüsen mit 5 ml kommerziell erhältlichem Zitronensaft gefahren. Hier wurden folgende Parameter für die Untersuchungsserien eingesetzt:

DWI-EPI-Sequenz	1,5T
Gerät	1,5 T Magnetom Symphony, Siemens, Erlangen, Germany
Spule	Halsspule und N1-Element
Max. Amplitude (Anstiegsrate)	30 mT/m (125 mT/m/s)
TR / TE / Flipwinkel	1,5 ms / 77 ms / 90°
Matrix	119 x 128
Field of view (Pixelgröße)	250 x 250 mm (2,1 x 1,95 mm)
Schichtdicke / Schichtabstand	5mm / 1mm
NSA	6
b-Wert 1 / 2 / 3	0 / 500 / 1000
Time of Acquisition	1 : 14

Tabelle 3: Eingesetzte Parameter der DWI-EPI-Sequenz.

Die mittels ADC erhaltenen Signalintensitäten wurden anhand einer Pixel-für-Pixel Kalkulation entsprechend Wang et al nach der folgenden Gleichung berechnet: $ADC = [\ln(SI_1 / SI_2)] / (b_2 - b_1)$ wobei b_1 and b_2 die b- Werte der einzelnen diffusionsgewichteten Sequenzen S_1 and S_2 und SI_1 and SI_2 die Signalintensitäten der Sequenzen S_1 and S_2 sind.

Die einzelnen ADC-Sequenzen vor und nach oraler Stimulation wurden mit Hilfe des PC-Programmes DicomWorks 1.3.5 (<http://dicom.online.fr/>) separat extrahiert und danach digital in eine MRicro-Datei konvertiert. Das Programm MRicro von Chris Rorden (University of Nottingham, Great Britain, <http://www.cla.sc.edu/psyc/faculty/rorden/>) ermöglicht eine schnelle digitale Bearbeitung der gewünschten Region of Interest (ROI) mit multiplen Markierungsmöglichkeiten (kreisförmig, Lasso-Funktion, etc.).

Nach der Lokalisation der beiden Glandulae submandibulares auf der T1-gewichteten axialen Sequenz und der entsprechenden ADC-Sequenz wurde eine ROI manuell über das gesamte Drüsenparenchym beider Seiten und aller Schichten der ADC-Sequenz, auf der die Drüsen abzugrenzen waren, gelegt. Dieses Verfahren wurde vor und nach oraler Stimulation der Probanden getrennt durchgeführt.



Abb.5: Nach Lokalisation der Glandulae submandibulares in der ADC-Sequenz (a) werden sie im nächsten Schritt als ROI umfahren (b) und schließlich komplett ausgefüllt (c).

Im folgenden Bearbeitungsschritt wurden dann sämtliche Intensitätswerte digital in eine Txt-Datei umgewandelt, die anschließend mit dem MICROSOFT Statistik-Programm EXCEL (Microsoft, Seattle, Wash., USA) und dem Programm SPSS 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ausgewertet wurde.

3.3. Sequenzen und Bildanalyse bei Patienten

Im Anschluss an die Untersuchung der Probanden wurden 76 Patienten (Alter von 11 bis 79 Jahren, mittleres Alter 54 Jahre \pm 4,8 Jahre) des Kopf- Hautzentrums, Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Universitätsklinik Eppendorf bei 1,5 T untersucht.

Es wurden die gleichen Parameter wie bei der Versuchsreihe mit den Probanden benutzt und die ADC-Intensitäten gemäß dem oben aufgeführten Schema berechnet.

Die Patienten wurden dann gemäß der histologischen Diagnose in folgende Gruppen unterteilt:

Erkrankung	Anzahl	Alter (J.)	Mittleres Alter (J.)
Pleomorphes Adenom	17	31-65	50
Myoepitheliales Adenom	2	39-42	41
Warthin-Tumor	12	52-76	63
Plattenepithelkarzinom	3	51-58	55
Speichelgangkarzinom	3	53-63	56
Mukoepidermoidkarzinom	5	52-56	54
Lipom	3	35-64	50

Tabelle 4: Histologische Klassifikation der Tumoren.

Nach dem digitalen Sequenz-Datentransfer, der MRICro-Konvertierung und der folgenden Lokalisation der Glandulae parotideae und submandibulares in den ADC-Sequenzen wurde mit Hilfe des Lasso-Tools der pathologische Drüsenanteil mit einer ROI markiert und die Intensitätswerte ausgelesen.

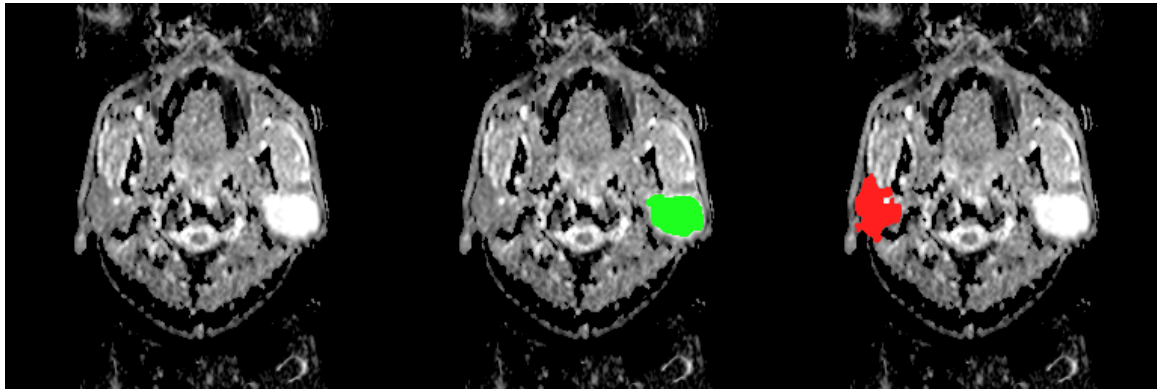


Abb.6: ADC-gewichtete Aufnahmen eines Patienten mit pleomorphem Adenom in der linken Glandula parotidea. Nach Lokalisation der Glandulae parotidea und der pathologischen Läsion zeigt die grün markierte ROI den Tumor, die rot markierte ROI zeigt die gesunde rechte Glandula parotidea.

Darauf folgend wurden die gesunden Drüsen auf gleiche Weise ausgemessen und deren Intensitätswerte ausgelesen. Von jeder Pixelauswertung wurden die Intensitätswerte digital in eine txt-Datei umgewandelt und anschließend statistisch mit dem Programm EXCEL von MICROSOFT ausgewertet.

3.4. Statistische Analyse

Bei der Auswertung der akquirierten Daten war es nötig, die individuellen Größenunterschiede der Drüsen, sowie die jeweilige Schichtung der axialen ADC-Sequenzen und die daraus resultierenden unterschiedlichen Pixelanzahlen zu berücksichtigen.

Um den statistischen Anforderungen Rechnung zu tragen, wurde für die einzelne Drüse/Seite/Proband der Median und die Standardabweichung ermittelt und aus diesen Daten wiederum der Median aller Messungen einer Seite und die dazugehörige Standardabweichung vor und nach oraler Stimulation erhoben.

Bei den Probanden wurden die beiden Glandulae submandibulares vor und nach oraler Stimulation verglichen, während bei den Patienten ein Vergleich zwischen dem pathologisch veränderten Drüsenparenchym und dem verbliebenen gesunden Parenchym der gegenüberliegenden Drüse, ebenso wie ein Vergleich der einzelnen Tumorentitäten untereinander getroffen wurde.

Zur statistischen Bewertung der Ergebnisse vor und nach oraler Stimulation, sowie der Differenzierung der verschiedenen Speicheldrüsenerkrankungen wurde der Student's t-Test durchgeführt und ein zweiseitiger p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

4. Ergebnisse

4.1. Funktionelle Bildgebung der Glandula submandibularis

Die Darstellung der Glandulae submandibulares war mittels der diffusionsgewichteten Bildgebung bei 1,5T bei allen 27 Probanden möglich. Die Darstellung erlaubte eine Abgrenzung der Drüsen bei allen Probanden, sodass die Messungen zweifelsfrei vorgenommen werden konnten.

Bei der Auswertung der Daten, die vor Stimulation der Speicheldrüsen erhoben wurden, zeigte sich ein mittlerer ADC-Wert von $1,31 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ (95% Konfidenzintervall $1,28 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$, $1,33 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$), der nach oraler Stimulation mit Zitronensaft auf $1,41 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ (95% KI, $1,39 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$, $1,44 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$) anstieg.

Der daraufhin durchgeführte t-Test bestätigte einen signifikanten Anstieg des ADC-Wertes nach Stimulation mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,001$.

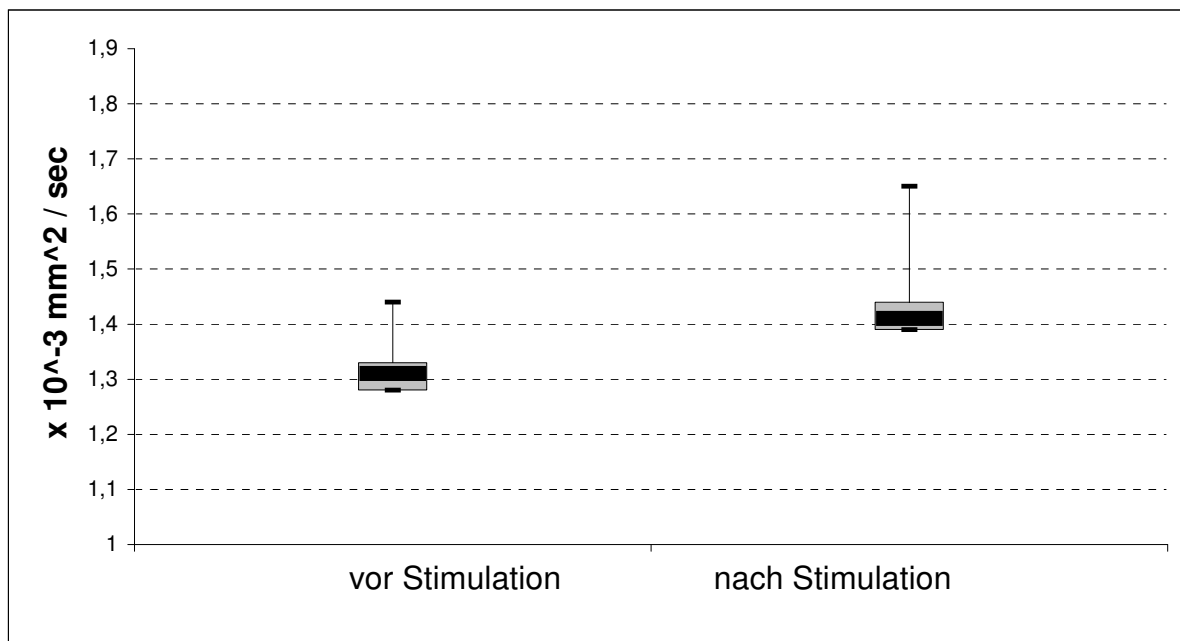


Abbildung 7: Darstellung der Ergebnisse der ADC-Werte der Glandulae submandibulares vor und nach oraler Stimulation mit Zitronensaft. Die graue Box zeigt das 95% Konfidenzintervall, der schwarze Balken den Median und die T-Balken stellen den minimalen und maximalen gemessenen Wert dar.

4.2. Differenzierung von Tumoren der Glandula parotidea

Bei allen der 45 untersuchten Patienten konnte in der T1-gewichteten sowie in der durchgeführten T2-gewichteten Sequenz eine einseitige singuläre Läsion detektiert werden, die ebenfalls auf den diffusionsgewichteten Bildern nachweisbar war.

Bei fünf Patienten wurden histologisch Metastasen eines extraparotidealen Primärtumors nachgewiesen, sodass diese Patienten von der weiteren Evaluation ausgeschlossen wurden.

Tabelle 5 zeigt die histologische Klassifikation der 45 Primärtumore der Glandula parotidea.

<i>Diagnose</i>	<i>Anzahl</i>
Pleomorphe Adenome	17
Warthin Tumoren	12
Lipome	3
Myoepitheliale Adenome	3
Speichelgangkarzinome	3
Mukoepidermoidkarzinome	5
Adenosquamöse Karzinome	2

Tabelle 5: Auflistung der histologischen Diagnosen innerhalb des untersuchten Kollektivs (n =45)

Der mittlere ADC-Werte der gesunden Ohrspeicheldrüsen des Patientenkollektivs betrug $1,14 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec} \pm 0,12 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ (95% KI, $1,07 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$, $1,21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$).

Die mittleren ADC-Werte für die verschiedenen Tumorentitäten werden in Tabelle 6 aufgeführt. Zur besseren Visualisierung sind die Daten in Abbildung 8 in eine Box-Plot Grafik eingefügt.

	Pleomorphe Adenome	Warthin Tumoren	Lipom	Myoepithel. Adenome	Speichelgang-Ca.	Mukoepid. Ca.	Adenosquamöse Ca.
MW	2,14	0,85	0,35	1,31	1,28	1,04	1,14
SD	0,11	0,1	0,03	0,09	0,16	0,03	0,02
95% KI	2,09; 2,19	0,79; 0,89	0,32; 0,39	1,18; 1,43	1,1; 1,47	1,02; 1,06	1,11; 1,16

Tabelle 6: Darstellung der Mittelwerte (MW) der einzelnen Tumorentitäten. (SD = Standardabweichung, KI = Konfidenzintervall, Einheit: $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$)

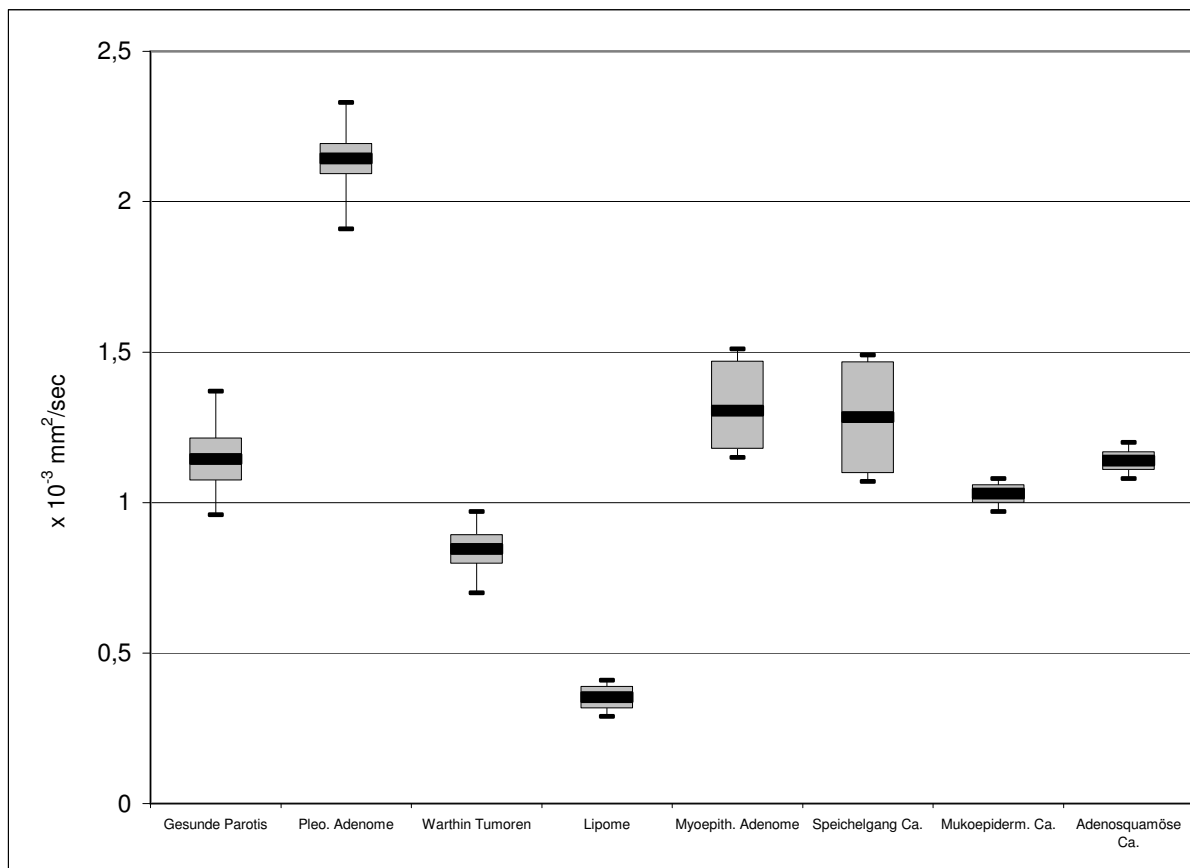


Abbildung 8: Darstellung der ermittelten ADC Werte für die einzelnen Tumorentitäten der Glandula parotidea (Einheit: $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$). Der Balken innerhalb der Box repräsentiert den Mittelwert, die Box das 95% Konfidenzintervall (KI) und die T-Balken das Minimum bzw. Maximum der gemessenen ADC Werte.

Die pleomorphen Adenome zeigten in der ADC-Messung signifikant höhere Werte als das gesunde Drüsenparenchym ($p < 0,001$), wohingegen Warthin Tumore, Lipome und Mukoepidermoidkarzinome signifikant niedrigere ADC-Werte im Bezug auf das gesunde Drüsenparenchym aufwiesen ($p \leq 0,001$). Bei den verbleibenden drei Tumorentitäten konnten keine signifikanten Differenzen der ADC-Werte im Vergleich zum gesunden Gewebe festgestellt werden, hier lagen die p-Werte zwischen 0,35 und 1.

Im Vergleich der verschiedenen Tumorentitäten konnten pleomorphe Adenome und Warthin Tumore mit hoher statistischer Signifikanz untereinander und von allen anderen untersuchten Entitäten differenziert werden ($p < 0,001$) (siehe Tabelle).

Des Weiteren zeigten Lipome signifikant niedrigere ADC-Werte im Vergleich zu myoepithelialen Adenomen, Speicheldrüsenkarzinomen, Mukoepidermoidkarzinomen und adenosquamösen Karzinomen ($p < 0,001$). Im Vergleich der malignen Tumorentitäten konnten Mukoepidermoidkarzinome von Speicheldrüsenkarzinomen und adenosquamösen Karzinomen abgegrenzt werden ($p < 0,001$). Weitere Differenzierungen waren mittels des ADC-Wertes nicht möglich.

	Pleo. Adenome	Warthin Tumoren	Lipome	Myoepith. Adenome	Speichelgang Ca.	Mukoepiderm . Ca.	Adenosquam.. Ca.
Ges. Gewebe	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,35	0,35	0,001	1
Pleo. Adenome		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,006
Warthin Tumoren			< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Lipome				< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,015
Myoepith. Adenome					1	< 0,001	0,8
Speichelgang Ca.						< 0,001	0,8
Mukoepidermoid Ca.							0,001

Tabelle 7: Tabellarische Darstellung der Abgrenzbarkeit von gesundem Drüsenparenchym und der verschiedenen untersuchten Tumorentitäten untereinander, basierend allein auf den erhobenen ADC Werten (statistische Signifikanz: $p < 0,05$; Fettschrift = signifikante Werte)

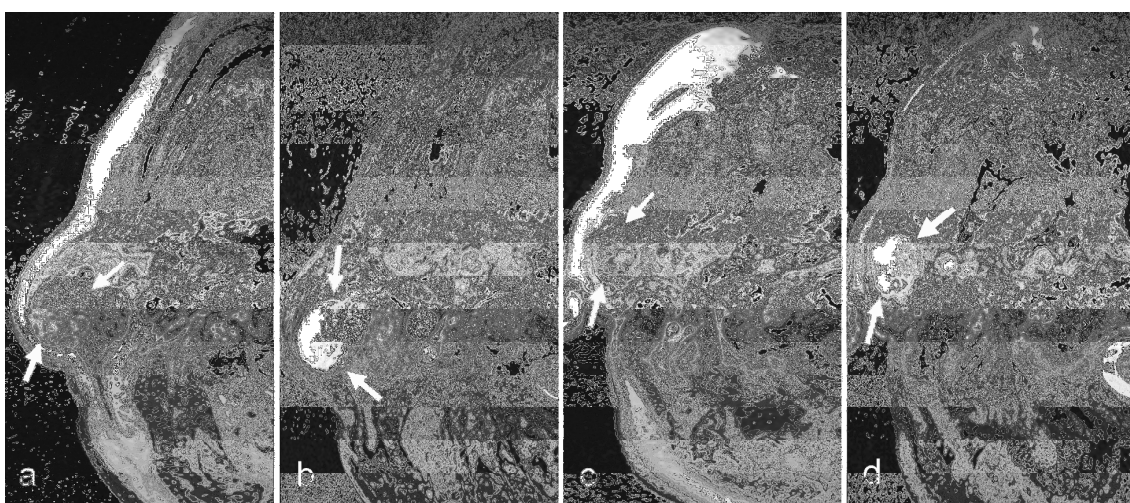


Abbildung 9: T1-gewichtetes Bild (a) und T2-gewichtetes Bild (b) einer 78-jährigen Patientin mit einem pleomorphen Adenom. Abbildung c (T1-gewichtet) und d (T2-gewichtet) zeigen einen Warthin Tumor eines 63-jährigen Patienten. Eine Differenzierung der Raumforderungen anhand der Signalintensität, Binnenarchitektur oder Randbegrenzung ist nicht möglich.

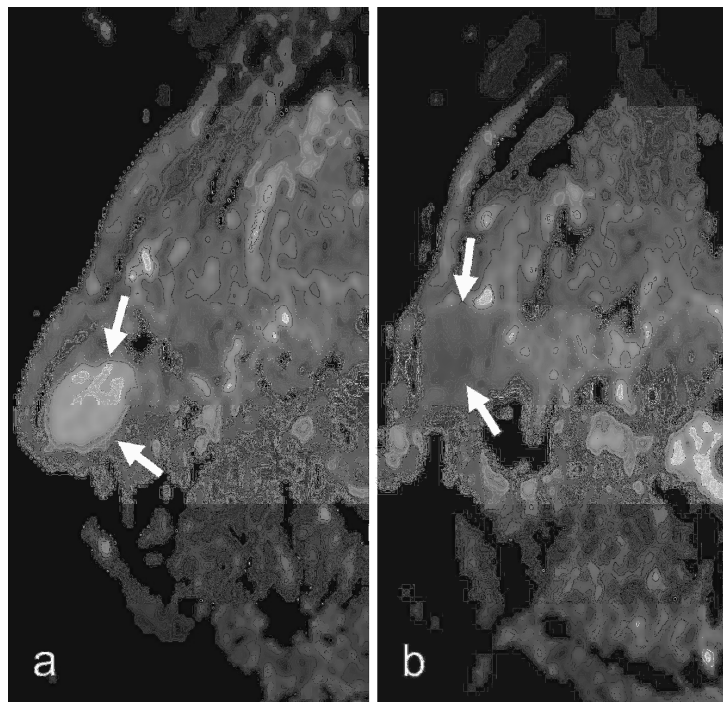


Abbildung 10: Korrespondierende ADC Bilder zu Abbildung 9. Bild a zeigt das ADC Bild des pleomorphen Adenoms ($2,06 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec} \pm 0,15 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$). Bild b zeigt das korrespondierende ADC Bild des oben beschriebenen Warthin Tumors ($0,91 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec} \pm 0,12 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$). Bei diesen beiden Tumorentitäten ist eine Differenzierung mittels der ADC Bilder bereits visuell möglich.

5. Diskussion

5.1. ADC der Glandula submandibularis

Speichelproduktion und Speichelfluss beeinflussen die Lebensqualität in erheblichem Maße. Nicht nur beim Essen und Schlucken ist ein kontinuierlicher Speichelfluss von großer Wichtigkeit, sondern auch das Sprechen wird bei eingeschränkter Produktion des Speichels erschwert.

Die funktionelle Darstellung der Speicheldrüsen wird heute mittels der Szintigraphie als Methode der Wahl durchgeführt, wobei die Aufnahme eines intravenös applizierten radioaktiven Tracers (Technetium 99) in die Speicheldrüse als Quantifizierung der parenchymatösen Funktion gilt [69-71]. Nach Stimulation durch ein orales Sialogogum (Zitronensaft), wird die Ausscheidung des radioaktiven Materials als Exkretionsfunktion definiert [69, 72].

Verschiedene Studien haben sich zuletzt mit der Darstellung des Funktionszustandes der großen Speicheldrüsen mittels der diffusionsgewichteten MRT beschäftigt und versucht, verschiedene Speicheldrüsenerkrankungen mit Hilfe dieses Verfahrens nachzuweisen [73-79]. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, verschiedene Funktionszustände der Glandula submandibularis mittels der DWI-MRT darzustellen und die Reproduzierbarkeit zu überprüfen. Bei der Durchführung wurden ROIs über das gesamte Drüsenparenchym auf allen Schichten, in denen die Drüsen abzugrenzen waren, gelegt, da somit die Reproduzierbarkeit bei verschiedenen durchführenden Personen besser gegeben ist. Bei homogenem Parenchym ergibt sich jedoch auch die Möglichkeit, eine kleinere ROI in diese Bereiche zu legen, wie Habermann et al. in einer Studie an der Glandula parotidea zeigten [78]. Da dieses Verfahren aber auf subjektiven Eindrücken beruht, ist bei ungeübten Personen zu Anfang ein Vergleich der Ergebnisse mit erfahreneren Untersuchern nötig, was zunächst die Praktikabilität einschränkt, später jedoch die Anwendung im klinischen Alltag erleichtern kann.

Im nicht stimulierten Zustand produzieren die beiden Glandulae submandibulares zwei Drittel des gesamten Speichels, sodass auch hier im Vergleich zur Ohrspeicheldrüse der größere Ausgangs-ADC-Wert sowie ein stärkerer Anstieg des ADC nach oraler Stimulation der Speicheldrüsen zu erwarten war.

Bei den Probanden wurden im unstimulierten Zustand ADC Werte von $1,31 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ (95% Konfidenzintervall $1,28 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$, $1,33 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$) errechnet, die nach oraler

Stimulation auf $1,41 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ (95% KI, $1,39 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$, $1,44 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$) anstiegen.

Theony et al. zeigten vergleichbare Werte an 12 gesunden Probanden vor Stimulation mit $1,30 \pm 0,11 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ und erreichten innerhalb der ersten siebeneinhalb Minuten nach Stimulation einen signifikanten Abfall des ADC auf Werte von $1,18 \pm 0,06 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$, auf den im weiteren Verlauf ein Anstieg auf $1,42 \pm 0,20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ folgte [79]. In der vorliegenden Arbeit wurde der signifikante Anstieg des ADC bereits 30 sec post stimulationem verzeichnet. Da die Messungen in der vorliegenden Arbeit exakt 30 sec nach Applikation des Sialogogums gestartet worden war, ist davon auszugehen, dass ein primärer Abfall oder aber Anstieg des ADC Wertes nicht vorgelegen hat. Bei dem von Theony et al. verwendeten Sialogogum handelte es sich um eine Ascorbinsäuretablette (Redoxon®), die sich über einen Zeitraum von ca. 23 min. im Mund auflöste, wohingegen in dieser Arbeit Zitronensaft zur Stimulation der Speicheldrüsen genutzt wurde. Eine Möglichkeit für die verschiedenen Zeitintervalle bis zum Anstieg des ADC können die verschiedenen Wirkungsweisen der beiden unterschiedlichen Sialogoga sein. Während beim Zitronensaft die maximale Wirkdosis unmittelbar mit der Mundschleimhaut in Berührung kommt, entfaltet sie sich bei der Ascorbinsäuretablette erst allmählich und erreicht die maximale Wirkung deutlich später, sodass auch die Speicheldrüsen erst verzögert reagieren. Prospektive Studien über den Vergleich der beiden Sialogoga müssen diese These erhärten.

Bei gleichem Versuchsaufbau wie in der vorliegenden Arbeit ergaben sich für die Ohrspeicheldrüse ADC Werte von $1,12 \pm 0,08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ und nach oraler Stimulation von $1,18 \pm 0,09 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ [78]. Der errechnete ADC für die nicht stimulierte Glandula submandibularis liegt somit deutlich über dem der Glandula parotidea, was zum einen durch die weitaus größere Speichelproduktion dieser Drüse erklärt werden könnte. Jedoch dürften auch andere Faktoren, wie der unterschiedliche histologische Aufbau beider Drüsen eine Rolle spielen. Bei der Glandula submandibularis handelt es sich um eine gemischt mukoseröse Drüse, wohingegen die Glandula parotidea rein serös ist und einen deutlich höheren Fettanteil hat, was ebenfalls zu einer Minderung des ADC führen kann [73, 81]. Dieses Phänomen wurde bereits 1997 an einer DWI MRT Studie von Brustdrüsen gezeigt, wobei niedrigere ADC-Werte errechnet wurden, je mehr Fettgewebe den Drüsenkörper umgab [82]. Daher ist davon auszugehen, dass die Unterschiede zwischen den beiden Speicheldrüsen auch auf diese Faktoren zurückzuführen sind.

Nach Stimulation kam es zu einem signifikanten Anstieg des ADC in der Glandula submandibularis, sodass hier mit hoher Wahrscheinlichkeit die Phase der aktiven

Speichelproduktion gepaart mit einem Anstieg des freien Wassers im Extrazellarraum und der Exkretion dargestellt wird [83]. Diese Thesen müssen nun in vergleichenden Studien zwischen Speicheldrüsenszintigraphie und DWI-MRT belegt werden. Hier werden insbesondere die Daten einer bereits initiierten prospektiven Studie mit Patienten im Verlauf von Bestrahlungen des Kopf-Halsbereiches Aufschluss über den Wert der funktionellen Bildgebung mittels MRT geben.

Die Darstellung der großen Speicheldrüsen mittels DWI-MRT und die hieraus resultierenden Ergebnisse zeigen jedoch nicht allein die freie Diffusion der Moleküle innerhalb des Parenchyms, da neben dieser auch die Mikrozirkulation des Blutes (Perfusion), der Speichelfluss sowie die intraglandulären Barrieren wie die duktales Systeme und Septen Einfluss auf die errechneten Werte nehmen können [84, 85].

Der ADC der Glandula submandibularis in verschiedenen Studien zeigte zum Teil erhebliche Differenzen. So lag er bei Sumi et al. mit $0,37 \pm 0,01 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ deutlich unter dem in dieser Arbeit berechneten Wert [73]. Theony et al. untersuchten aufgrund der hohen Differenzen zwischen verschiedenen Arbeiten den Einfluss der b-Werte auf die resultierenden ADC-Werte und zeigten anhand der Ohrspeicheldrüsen von acht Probanden eine Abhängigkeit der Ergebnisse von den genutzten b-Werten, die zwischen $0 \text{ sec}/\text{mm}^2$ und $1000 \text{ sec}/\text{mm}^2$ lagen [86]. Frühere Arbeiten stellten bereits dar, dass die Perfusion bei niedrig gewählten b-Values ($< 100 \text{ sec}/\text{mm}^2$) gegenüber der Diffusion dominiert, wohingegen Speichelfluss und Mikrozirkulation bei höheren b-Werten keinen Einfluss auf den errechneten ADC mehr nehmen [84, 86, 87]. Daher ist es von entscheidender Bedeutung, bei einem Vergleich der ADC Werte verschiedener Studien auf die genutzten b-Werte zu achten, da die Resultate hierdurch deutliche Unterschiede zeigen können. Die hier genutzten b- Werte von $0 \text{ sec}/\text{mm}^2$, $500 \text{ sec}/\text{mm}^2$ und $1000 \text{ sec}/\text{mm}^2$ minimieren den Effekt der Perfusion und stellen hauptsächlich die Diffusion innerhalb des Drüsenparenchyms dar, sodass die Speicheldrüsenfunktion als solche im Vordergrund steht.

Trotz der Zahl von lediglich 27 Probanden lassen die relativ kleinen 95% Konfidenzintervalle darauf schließen, dass die hier ermittelten Werte vor und nach Stimulation der Glandula submandibularis als repräsentative Ergebnisse gewertet werden können und eine Aussage über die ADC-Werte im gesunden Drüsengewebe geben.

Weiterführend muss untersucht werden, ob anhand des ADC der Glandula submandibularis dort lokalisierte pathologische Zustände zu differenzieren sind und gegebenenfalls systemische Erkrankungen, die mit einer Veränderung der Speicheldrüsenfunktion

einhergehen (z.B. Sarkoidose, Morbus Sjögren) mittels des resultierenden ADC unterschieden werden können.

5.2. Differenzierung von Tumoren der Glandula parotidea

Neoplasien der Speicheldrüsen sind im Allgemeinen eher selten und machen lediglich einen Anteil von 3 % aller Tumoren des Menschen aus. Zu ca. 90 % handelt es sich hierbei um benigne Tumoren, da die pleomorphen Adenome mit einem Anteil von 70% bis 85% gemeinsam mit den ebenfalls benignen Warthin Tumoren (4% - 10%) schon die größte Gruppe stellen [88].

Von dem großen Spektrum maligner Speicheldrüsentumoren ist das Mukoepidermoidkarzinom am häufigsten anzutreffen und stellt zugleich mit einem Anteil von 5% den dritthäufigsten Speicheldrüsentumor überhaupt [89, 90].

Eine frühe, nicht-invasive Diagnostik der Neoplasien birgt multiple Vorteile für den Patienten und die behandelnden Ärzte, da sich Unterschiede in Therapieplanung und –Ablauf der einzelnen Tumorentitäten ergeben. Bereits 1981 und 1983 wurde von Chilla et al. beschrieben, dass nicht nur der histologische Subtyp, sondern auch das operative Vorgehen eine entscheidende Rolle sowohl für das Auftreten lokaler Rezidive, als auch von Fernmetastasen spielt [91, 92].

Bei pleomorphen Adenomen, Warthin Tumoren, Basalzelladenomen, Lymphangiomen und Neurinomen des Nervus facialis wird die laterale oder totale Parotidektomie unter Erhaltung des N. facialis bevorzugt, wohingegen die zusätzliche Resektion des Nerven bei Speichelgangkarzinomen und Mukoepidermoidkarzinomen als Vorgehen der Wahl gilt [91].

Bei identischen Enukleationsverfahren von Warthin Tumoren und pleomorphen Adenomen werden in der Literatur Rezidivraten der Warthin Tumoren von 2% angegeben, bei pleomorphen Adenomen zeigen sich hingegen Rezidive in bis zu 85% der Patienten [93, 94], was die klinische Relevanz einer frühzeitigen und somit präoperativen histologischen Typisierung von Speicheldrüsenläsionen unterstreicht [91,93,95].

Der Einsatz der Feinnadelaspiration zur histologischen Differenzierung von Speicheldrüsentumoren wird heute kontrovers diskutiert.

Allen voran birgt die Kapselverletzung von Tumoren einen Anstieg des Rezidivrisikos und kann ebenfalls Fehldiagnosen durch die lediglich lokal beschränkte Materialaspiration mit sich bringen, wie zum Beispiel bei Karzinomen im pleomorphen Adenom [96]. Basalzelladenome und Basalzellkarzinome lassen sich nur durch ihr invasives Wachstum,

spricht einen vorliegenden Kapseldurchbruch voneinander differenzieren; intratumorales Gewebe, wie es bei der Feinnadelaspiration gewonnen wird, erlaubt somit keine Differenzierung dieser unterschiedlichen Entitäten [97]. Aus diesem Grunde spielt sie in einigen operativen Zentren in der präoperativen Diagnostik von Speicheldrüsentumoren nur noch eine untergeordnete Rolle [96, 98].

Die Kenntnis der Tumorentität in der präoperativen Planung ist von unbestrittenem Nutzen, da benigne Tumoren nicht probebiopsiert werden sollten, sondern die totale Enukleation des Tumors und seiner Kapsel zur Verhinderung von Tumorgewebestreuung und folglich Erhöhung der Rezidivrate vorzuziehen ist.

Viele Autoren halten jedoch weiterhin an der Feinnadelaspiration als obligates Vorgehen fest, da bislang kein Verfahren vergleichbar gute Differenzierungsmöglichkeiten bietet.

Da die Kenntnis der Tumorentität in der präoperativen Planung von unbestrittenem Nutzen ist, und bislang kein Verfahren ähnlich gute Differenzierungsmöglichkeiten bietet, halten andere Autoren weiterhin an der Feinnadelaspiration als obligates Vorgehen fest [99, 100].

Zur Lokalisation von Speicheldrüsentumoren haben sich zum einen die Sonographie bei eher oberflächlich liegenden Neoplasien, zum anderen die Magnetresonanztomographie bei tieferen Tumoren bewährt und sind in die präoperative Routine integriert [93, 95, 101]. Keines dieser beiden Verfahren erlaubt jedoch eine Differenzierung von Tumordignität oder -art, sodass bei genügender Darstellung des Tumors in der präoperativen Diagnostik der kostengünstigeren Sonographie der Vorzug gegenüber der Magnetresonanztomographie zu geben ist [99, 102, 103].

Diverse Arbeiten haben versucht, mittels verschiedener technischer Ansätze die Magnetresonanztomographie zur Differenzierung von benignen und malignen Prozessen der Speicheldrüsen zu nutzen [101, 104-111]. Während Joe et al. verschiedene morphologische Darstellungen unterschiedlicher Tumoren mittels T1- und T2-gewichteter Sequenzen zu differenzieren suchten, verwendeten Mascaro et al. die T2 Relaxationszeit zur Unterscheidung von malignen und benignen Läsionen [104, 108]. Yabuuchi et al. erreichten mittels der kontrastmittelunterstützten dynamischen MRT eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 80% in der präoperativen Differenzierung von benignen und malignen Neoplasien der großen Speicheldrüsen [106]. Allerdings werden der Wert und die anzuwendenden theoretischen Grundlagen und Techniken der dynamischen MRT in der Literatur weiterhin kontrovers diskutiert [112-115]. Sah et al. wählten eine zeitliche Auflösung von 30 sec. zur Datenakquisition der dynamischen Blutflussmessung, was jedoch in der Literatur für zu lang und somit zu ungenau befunden wird [105, 114, 115]. Hierin zeigt sich, dass die zuverlässige

Differenzierung von Speicheldrüsentumoren als sehr schwierig einzustufen ist und der zusätzliche diagnostische Nutzen der MRT lediglich als gering zu bewerten ist.

Die Differenzierung von Tumoren mittels des „Apparent diffusion coefficient“ (ADC) erbrachte bereits erste erfolgversprechende Ergebnisse in einer Studie über Gehirntumoren. Hier zeigten Fumiyuki Yamasaki et al. eine signifikante negative Korrelation zwischen dem resultierenden ADC und dem WHO-Grad glioneuronaler Tumoren. Des Weiteren ließ sich anhand der erhobenen Daten eine Differenzierung zwischen supratentorialen Ependymomen und Astrozytomen Grad zwei erreichen, die sich ansonsten als eher schwierig erwies.

Der Nutzen der diffusionsgewichteten Bildgebung wird nun auch zur Differenzierung von Speicheldrüsenenerkrankungen, insbesondere von Tumoren erforscht. Zuletzt wurden zwei Studien publiziert, die versuchten einerseits pleomorphe Adenome und andererseits Warthin Tumore von malignen Läsionen der Glandula parotidea mittels der diffusionsgewichteten MRT zu differenzieren [116, 118]. Während Motoori et al. pleomorphe Adenome von malignen Neoplasien abzugrenzen suchten, fokussierten Ikeda et al. auf Warthin Tumore. Neben der Diffusionsbildgebung fanden jedoch auch die herkömmlichen morphologischen Kriterien und die kontrastmittelunterstützte MRT Berücksichtigung. Eine Differenzierung von pleomorphen Adenomen und Warthin Tumoren wurde in beiden Arbeiten nicht vorgenommen und in beiden Arbeiten wurden maligne Läsionen der Speicheldrüsen in der statistischen Auswertung zusammengefasst. Eine weitere Differenzierung maligner Läsionen fand somit nicht statt. In der vorliegenden prospektiven Arbeit wurde die Wertigkeit der alleinigen diffusionsgewichteten Bildgebung zur Differenzierung primärer Läsionen der Speicheldrüsen evaluiert. Die ermittelten ADC Werte für pleomorphe Adenome zeigten vergleichbare Werte, wie auch von Motoori et al. als maximale ADC Werte errechnet ($2,14 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec} \pm 0,11 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ vs. $2,03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec} \pm 0,32 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$) [116]. In der zitierten Arbeit wurden jedoch mehrere ROI's innerhalb einer Läsion platziert, wodurch sich minimale und maximale ADC Werte für unterschiedliche Neoplasien ergaben. Der minimale ADC Wert für pleomorphe Adenome wurde mit $1,52 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec} \pm 0,3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ wesentlich niedriger gemessen. In der vorliegenden Arbeit umfasste die ROI die gesamte Läsion, da somit für Messungen im klinischen Alltag die Praktikabilität verbessert wird und die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse auch bei verschiedenen durchführenden Personen gewährleistet bleibt. Die von Motoori et al. kalkulierten ADC Werte für maligne Neoplasien der Glandula parotidea lagen zwischen $1,01$ and $1,4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec} \pm 0,29/0,39 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ [116]. Diese Werte sind ebenfalls vergleichbar mit der vorliegenden Arbeit. Ikeda et al. vermieden bei der Auswertung die Messung offensichtlich zystischer Areale in

den vorgefundenen Läsionen, ermittelten jedoch vergleichbare ADC Werte ($0,96 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec} \pm 0,13 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$) für Warthin Tumoren [118]. Der von Ikeda et al. errechnete Mittelwert für maligne Läsionen betrug $1,19 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec} \pm 0,13 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$. Die geringsten Werte für maligne Neoplasien lagen jedoch bei $0,79 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec} \pm 0,13 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$, während der höchste ADC Wert mit $1,65 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec} \pm 0,13 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ angegeben wird. Die errechneten Mittelwerte für Warthin Tumoren und maligne Neoplasien zeigten zwar signifikante Unterschiede, jedoch lag zwischen den verschiedenen gemessenen Werten eine so große Differenz, dass einzelne maligne Prozesse mit ihrem ADC in den Bereich der Warthin Tumoren fielen, was den Wert der diffusionsgewichteten MRT in der Arbeit deutlich mindert.

Die vorliegende Arbeit ergab keine Überschneidungen der Ergebnisse von pleomorphen Adenomen, Warthin Tumoren, Lipomen und Malignomen der Glandula parotidea. Einzig das myoepitheliale Adenom zeigte anhand des ADC keine Unterscheidungsmöglichkeit zu Speicheldrüsenkarzinomen und adenosquamösen Karzinomen. Das unter den malignen Speicheldrüsentumoren am häufigsten vorkommende Mukoepidermoidkarzinom konnte mit hoher statistischer Signifikanz ($p < 0,001$) von allen anderen Entitäten abgegrenzt werden. Trotzdem in dieser Arbeit deutlich mehr maligne Neoplasien der Speicheldrüsen gemessen werden konnten, als statistisch zu erwarten war, sollten die ermittelten Werte aufgrund ihrer Anzahl noch nicht als Referenzwerte interpretiert werden, was die Unterscheidungsschwierigkeit zum myoepithelialen Adenom erklären könnte [97]. Die geringen 95% Konfidenzintervalle lassen jedoch darauf schließen, dass die in weiteren Studien zu ermittelnden Referenzwerte nahe den bisher errechneten ADC-Werten liegen dürften.

Mit der klaren Differenzierung pleomorpher Adenome, Warthin Tumoren und Mukoepidermoidkarzinomem von allen anderen Tumoren der großen Speicheldrüsen, ist jedoch bereits statistisch die Möglichkeit gegeben, präoperativ in 95% aller Läsionen der Glandula parotidea eine Dignitätsbeurteilung mittels der diffusionsgewichteten MRT vorzunehmen. So zeigt sich mittels der hier evaluierten Technik eine deutliche Wertsteigerung der MRT in der präoperativen Diagnostik von Speicheldrüsentumoren.

6. Zusammenfassung

Ziele der vorliegenden Arbeit waren, die diffusionsgewichtete MRT als mögliches Diagnostikum verschiedener Funktionszustände der Glandula submandibularis einzuführen, wie auch verschiedene Tumorentitäten der großen Speicheldrüsen anhand dieses Verfahrens zu differenzieren.

Die Untersuchungen der Glandula submandibularis mittels einer diffusionsgewichteten EPI-Sequenz wurden bei 1,5 Tesla vor und nach Gabe eines oralen Sialogogums durchgeführt und ergaben bei allen Probanden einen Anstieg des ADC-Wertes, der sich durch statistische Auswertungen als hochsignifikant im Vergleich zum Ausgangs-ADC darstellte. Die erhaltenen Ergebnisse lassen demnach den Schluss der Möglichkeit einer Funktionsdiagnostik der Glandula submandibularis mittels diffusionsgewichteter MRT zu.

Ein wichtiges Kriterium für den weiteren Verlauf bei Tumoren der großen Speicheldrüsen ist die frühzeitige Differenzierung und darauf basierende Behandlungsplanung, die die Planung der genauen chirurgischen Intervention mit einschließt. Bisher gibt es keine Möglichkeit, eine nichtinvasive präoperative Diagnostik der verschiedenen Tumorentitäten durchzuführen.

Die zuvor bereits zur Funktionsdiagnostik optimierte diffusionsgewichtete EPI-Sequenz wurde auch hier zur Darstellung der Neoplasien genutzt. Bei den 45 Patienten konnte gezeigt werden, dass pleomorphe Adenome sowie Warthin Tumoren mit einer sehr hohen Genauigkeit voneinander und ebenfalls von sämtlichen anderen Tumorentitäten abzugrenzen waren. Des Weiteren zeigte sich die Möglichkeit, die meisten malignen Speicheldrüsenneoplasien mittels des errechneten ADC-Wertes voneinander zu differenzieren.

Somit zeigt sich durch dieses Verfahren die Möglichkeit, in der präoperativen Planung die invasive Feinnadelaspiration mit ihren multiplen Risiken durch die diffusionsgewichtete MRT-Diagnostik abzulösen und somit eine sehr viel genauere Operationsplanung zu gewährleisten.

7. Literaturverzeichnis

1. Baker S, Ossoinig KC. Ultrasonic evaluation of salivary glands. *Trans Sect Otolaryngol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1977; 84:ORL-750-762.
2. Chodosh PL, Silbey R, Oen KT. Diagnostic use of ultrasound in diseases of the head and neck. *Laryngoscope* 1980; 90:814-821.
3. Hebert G, Ouimet-Oliva D, Nicolet V, Bourdon F. Imaging of the salivary glands. *Can Assoc Radiol J* 1993; 44:342-349.
4. Howlett DC. High resolution ultrasound assessment of the parotid gland. *Br J Radiol* 2003; 76:271-277. 68.
5. Weber AL. Imaging of the salivary glands. *Curr Opin Radiol* 1992; 4:117-122.
6. Botsios C, Sfriso P, Grava C, et al. Imaging in major salivary gland diseases. *Reumatismo* 2001; 53:235-243.
7. Abd-el-Latif ZAe-S. Diagnostic imaging modalities in parotid gland enlargement. *Egypt Dent J* 1994; 40:855-862.
8. Chaudhuri R, Bingham JB, Crossman JE, Gleeson MJ. Magnetic resonance imaging of the parotid gland using the STIR sequence. *Clin Otolaryngol* 1992; 17:211-217.
9. Shah GV, Fischbein NJ, Patel R, Mukherji SK. Newer MR imaging techniques for head and neck. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2003; 11:449-469.
- 10.. McCall A, Jarosz H, Lawrence AM, Paloyan E, The incidence of thyroid carcinoma in solitary cold nodules and in multinodular goiters. *Surgery* 1986; 100:1128-1132.
11. Miglets A. Infections, part III, clinical entities. In: Cummings C et al., eds. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. Vol. 2. St. Louis: CV Mosby, 1986;999-1006.
12. Travis L, Hecht D. Acute and chronic inflammatory diseases of the salivary glands: diagnosis and management. *Otolaryngol Clin North Am* 1977;10:329-338.
13. Leake D, Leake R. Neonatal suppurative parotitis. *Pediatrics* 1970;46:203-207.
14. Seifert G, Miehke A, Haubrich J, Chilla R. *Speicheldrüsenkrankheiten: Pathologie - Klinik - Therapie - Fazialischirurgie*. Stuttgart: Thieme, 1984; 1st Ed:1-407.
15. Hopkins CR, Reading CC. Thyroid and parathyroid imaging. *Semin Ultrasound CT MR* 1995; 16:279-295.
16. Noma S FAU, Kanaoka M, Kanaoka M FAU, Minami S, Minami S FAU, Sagoh T, et al. Thyroid masses: MR imaging and pathologic correlation. *PG* - 759-64. In.
17. Levy D et al. Salivary gland calculi. *JAMA* 1962;181:1115-1119.

18. Godwin J. Benign lymphoepithelial lesion of the parotid gland (adeno-lymphoma, chronic inflammation, lymphoepithelioma, lymphocytic tumor, Mikulicz disease): report of eleven cases. *Cancer* 1952;5:1089-1103.
19. Selva O'Callaghan A et al. Primary Sjogren's syndrome: clinical and immunological characteristics of 114 patients. *Med Clin (Barc)* 2001;116:721-725.
20. Ostuni PA et al. Juvenile onset of primary Sjogren's syndrome: report of ten cases. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:689-693.
21. Hudson N. Manifestation of systemic disease. In: Cummings C et al, eds. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. Vol.2 St. Louis: CV Mosby, 1986;1007-10013.
22. Eneroth C. Salivary gland tumors in the parotid gland, submandibular gland and the palate region. *Cancer* 1971;27:1415-1418.
23. Rabinov K, Weber A. *Radiology of the Salivary Glands*. Boston: G Hall, 1985;292-367.
24. Rankow R, Polayes I, eds. Surgical treatment of salivary gland tumors. In: Rankow R, Polayes I, eds. *Diseases of the Salivary Glands*. Philadelphia: WB Saunders, 1976;239-283.
25. Audair P et al. Salivary gland neoplasms: general considerations. In: Ellis G, Audair P, Gnepp D, eds. *Surgical Pathology of the Salivary Glands*. Philadelphia: WB Saunders, 1991.
26. Sandler MP, Patton JA, Ossoff RH, Recent advances in thyroid imaging. *Otolaryngol Clin North Am*. 1990; 23:251-270.
27. Myssiorek D et al. Recurrent pleomorphic adenomas of the parotid gland. *Head Neck* 1990;12:332-336.
28. McGregor A et al. Recurrent pleomorphic salivary adenoma – the relevance of age at first presentation. *Br J Plast Surg* 1988;41:177-181.
29. Peel R, Gnepp D. Diseases of the salivary glands. In: ed. *Surgical Pathology of the Head and Neck*. New York: Marcel Dekker, 1985;533-645.
30. Som P et al. Benign and malignant parotid pleomorphic adenomas: CT and MR studies. *J Comput Assist Tomogr* 1988;12:65-69.
31. Brandwein M and Huvos A. Oncocytic tumors of salivary glands. A study of 68 cases with follow-up of 44 patients. *Am J Surg Pathol* 1991;15:514-528.
32. Batsakis J. The pathology of head and neck tumors: nasal cavity and paranasal sinuses. Part 5. *Head Neck Surg* 1980;2:410-419.

33. Gnepp D. Malignant mixed tumors of the salivary glands: a review. *Pathol Annu* 1993;28:279-328.
34. Doniach D, Bottazzo GF, Russell RC, Goitrous autoimmune thyroiditis (Hashimoto's disease). *Clin Endocrinol Metab.* 1979; 31:721.
35. Som PM, Curtin HD, *Head and neck Imaging, Volume Two*, Mosby, 2003, 4th Ed.
36. Ellies M et al. Extragalndular Warthin's tumors: clinical evaluation and long-term follow-up. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1998 ;36 :52-53.
37. Ellis G, Auclair P. Benign epithelial neoplasms. In: *Atlas of Tumor Pathology: Tumors of the Salivary Glands*. Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology, 1996; Third Series, Fascicle 17, 39-153.
38. Pinkston J, Cole P. Incidence rates of salivary gland tumors: results from a population-based study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120:834-840.
39. Yoo G et al. Warthin's tumor: a 40-year expirience at the Johns Hopkins Hospital. *Laryngoscope* 1994;104:799-803.
40. Nagao T et al. Mucoepidermoid carcinoma arising in Warthin's tumor of the parotid gland: report of two cases with histopathological, ultrastructural and immunohistochemical studies. *Histopathology* 1998;33:379-389.
41. Madeiros L et al. Malignant lymphoma involving a Warthin's tumor: a case with immunophenotypic and gene rearrangement analysis. *Hum Pathol* 1990;21:974-977.
42. Aguirre J et al. Warthin tumor: a new hypothesis concerning its development. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85:60-63.
43. Brandwein M et al. Salivary duct carcinoma (cribriform salivary carcinoma of excretory ducts). A clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases. *Cancer* 1990;65:2307-2314.
44. Barnes L et al. Salivary duct carcinoma. Part I. A clinicopathologic evaluation and DNA image analysis of 13 cases with review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;78:64-73.
45. Delgado R et al. Low grade salivary duct carcinoma. A distinctive variant with a low grade histology and a predominant intraductal growth pattern. *Cancer* 1996;78:958-967.
46. Anderson C et al. Intraductal carcinmoma of major salivary gland. *Cancer* 1992;69:609-614.

47. Barnes L et al. Salivary duct carcinoma. Part II. Immunohistochemical evaluation of 13 cases for estrogen and progesterone receptors, cathepsin D and c-erbB-2 protein. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;78:74-80.
48. Barnes L et al. Primary malignant lymphoma of the parotid gland. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:573-577.
49. Probst R, Grevers G, Iro H (2004) Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York.
50. Fischbach R, Kugel H, Ernst S et al. MR sialography: initial experience using a T2-weighted fast SE sequence. *J Comput Assist Tomogr* 1997;21:826-830.
51. Schroder U, Jungehulsing M, Fischbach R, Krug B. Magnetic resonance sialography. A new diagnostic method for imaging salivary duct patency. *HNO* 1998;46:38-43.
52. Alamdari A, Pierucci F, Leclerc JC, et al. The value of sialo-MRI in the study of salivary gland duct patency. *HNO* 1998;46:38-43.
53. Jager L, Menauer F, Holzknecht N, et al. Sialolithiasis: MR sialography of the submandibular duct- an alternative to conventional sialography and US? *Radiology* 2000;216:665-671.
54. Klutmann S, Bohuslavizki KH, Kroger S, et al. Quantitative salivary gland scintigraphy. *J Nucl Med technol* 1999;27:20-26.
55. Rabinov K, Weber A. *Radiology of the Salivary Glands*. Boston: G Hall, 1985;292-367.
56. Cogan M, Gill P. Value of sialography and scintigraphy in diagnosis of salivary gland disorders. *Int J Oral Surg* 1981;10:216-222.
57. Brandwein M, Huvos A. Oncocytic tumors of major salivary glands. A study of 68 cases with follow-up of 44 patients. *Am J Surg Pathol* 1991;15:514-528.49. Schall G. The role of radionuclide scanning in the evaluation of neoplasms in the salivary glands: a review. *J Surg Oncol* 1971;3:699-714.
58. Schall G, Smith R, Barsocchini L. Radionuclide salivary imaging usefulness in a private otolaryngology practice. *Arch Otolaryngol* 1981;197:40-44.
59. Pretorius D, Taylor A. The role of nuclear scanning in head and neck surgery. *Head Neck Surg* 1982;4:427-432.
60. Tanner, J.E. and E.O. Stejskal, Restricted and self-diffusion of protons in colloidal systems by the pulsed-gradient, spin-echo method. *J. Chem. Phys.*, 49, 1768, 1968.
61. Stejskal, E.O. and J.E. Tanner, Spin diffusion measurements: spin-echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J. Chem. Phys.*, 42, 288, 1965.

62. Le Bihan, D., E. Breton und D Lallemand, ML Aubin, J Vignaud, and M Laval-Jeantet: Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging, *Radiology* 1988; 168: 497-505.
63. Le Bihan D., E Breton und D Lallemand, P Grenier, E Cabanis, and M Laval-Jeantet: MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders *Radiology* 1986; 161: 401-407.
64. Carano,R. A.D., Bruggen, N.v., Crespigny, A.J (2003) Chapter 3: MRI Measurement of Cerebral Water Diffusion and ist Application to Experimental Research in: *Biomedical Imaging in Experimental Neuroscience*, CRC Press 2003.
65. Heiland S, Sartor K. Magnetic resonance tomography in stroke--its methodological bases and clinical use. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1999; 171: 3-14.
66. Susumu Mori and Peter B. Barker: Diffusion Magnetic Resonance Imaging: Its Principle and Applications *The Anatomical Record (New Anat.)* 257: 102-109,1999.
67. Connelly, A. Calamante, F. Porter, D.A., Gadian, D.G. : Diffusions- und Perfusions-Magnetresonanz-tomographie bei Schlaganfall im Kindesalter, *electomedica 68 – neuro* 2000.
68. Zimmerman,R., Gibby W. A., Carmondy R.F.: *Neuroimaging: Clinical and physical Principles*, Seite 211, Springer-Verlag New York Inc. 2000.
69. Klutmann S, Bohuslavizki KH, Kroger S, et al. Quantitative salivary gland scintigraphy. *J Nucl Med Technol* 1999; 27:20-26.
70. Harden RM, Hilditch TE, Kennedy I, Mason DK, Papadopoulos S, Alexander WD. Uptake and scanning of the salivary glands in man using pertechnetate-99m-Tc. *Clin Sci* 1967; 32:49-55.
71. Bohuslavizki KH, Brenner W, Wolf H, et al. Value of quantitative salivary gland scintigraphy in the early stage of Sjogren's syndrome. *Nucl Med Commun* 1995; 16:917-922.
72. Bohuslavizki KH, Brenner W, Lassmann S, et al. Quantitative salivary gland scintigraphy--a recommended examination prior to and after radioiodine therapy. *Nuklearmedizin* 1997; 36:103-109.
73. Sumi M, Takagi Y, Uetani M, et al. Diffusion-weighted echoplanar MR imaging of the salivary glands. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178:959-965.

74. Patel RR, Carlos RC, Midia M, Mukherji SK. Apparent diffusion coefficient mapping of the normal parotid gland and parotid involvement in patients with systemic connective tissue disorders. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25:16-20.
75. Zhang L, Murata Y, Ishida R, Ohashi I, Yoshimura R, Shibuya H. Functional evaluation with intravoxel incoherent motion echo-planar MRI in irradiated salivary glands: a correlative study with salivary gland scintigraphy. *J Magn Reson Imaging* 2001; 14:223-229.
76. Wang J, Takashima S, Takayama F, et al. Head and neck lesions: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology* 2001; 220:621-630.
77. 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.
78. Habermann CR, Cramer MC, Graessner J, et al. Functional imaging of parotid glands: diffusion-weighted echo-planar MRI before and after stimulation. *Rofo* 2004; 176:1385-1389.
79. Theony HC, De Keyzer F, Claus FG et al. Gustatory stimulation changes the apparent diffusion coefficient of salivary glands: initial experience. *Radiology* 2005; 235:629-634.
80. Junqueira LC, Carneiro J. *Basic Histology*. 3rd edition. Los Altos, Calif: Lange Medical Publications, 1980;339.
81. Peel RL. Diseases of the salivary glands. In: Barnes L, ed. *Surgical pathology in the head and neck*. 2nd ed. New York, NY: Marcel Dekker, 2001; 633-757.
82. Englander et al. Diffusion imaging of human breast. *NMR Biomed* 1997; 10:348-352.
83. Ferreira MC et al. Whole stimulated salivary flow in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Oral Pathol Med* 2002; 31:117-120.
84. Le Bihan D et al. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 1988;168:497-505.
85. Sukstanskii AL et al. Effects of barrier-induced nuclear spin magnetization inhomogeneities on diffusion-attenuated MR signal. *Magn Res Med* 2003;50:735-742.
86. Theony HC, De Keyzer F, Boesch C, et al. Diffusion-weighted imaging of the parotid gland: influence of the choice of b-values on the apparent diffusion coefficient value. *J Magn Reson Imaging* 2004; 20:786-790.
87. Morvan D. In vivo measurement of diffusion and pseudo-diffusion in skeletal muscle at rest and after exercise. *Magn Reson Imaging* 1995;13:193-199.

88. Eneroth CM, Blanck C, Jakobsson PA. Carcinoma in pleomorphic adenoma of the parotid gland. *Acta Otolaryngol* 1968; 66:477-492.
89. Jakobsson PA, Blanck C, Eneroth CM. Mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland. *Cancer* 1968; 22:111-124.
90. Seifert G, Miehke A, Haubrich J, Chilla R. Speicheldrüsenkrankheiten: Pathologie - Klinik- Therapie - Fazialischirurgie. Stuttgart: Thieme, 1984; 1st Ed:1-407.
91. Chilla R, Casjens R, Eysholdt U, Droese M. Malignant salivary gland tumors. Effect of histology and site on prognosis. *Hno* 1983; 31:286-290.
92. Chilla R, Schrot R, Eysholdt U, Droese M. The influence of therapy on adenoid cystic carcinomas of the parotid gland. *Hno* 1981; 29:118-123.
93. Donovan DT, Conley JJ. Capsular significance in parotid tumor surgery: reality and myths of lateral lobectomy. *Laryngoscope* 1984; 94:324-329.
94. Heller KS, Attie JN. Treatment of Warthin's tumor by enucleation. *Am J Surg* 1988; 156:294-296.
95. Dykun RJ, Deitel M, Borowy ZJ, Jackson S. Treatment of parotid neoplasms. *Can J Surg* 1980; 23:14-19.
96. 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.
97. Seifert G. Histological Typing of Salivary Gland Tumors. Berlin: Springer, 1991; 2nd Ed.:24-54.
98. 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.
99. Ivanova S, Slobodnikova J, Janska E, Jozefakova J. Fine needle aspiration biopsy in a diagnostic workup algorithm of salivary gland tumors. *Neoplasma* 2003; 50:144-147.
100. 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.
101. Joe VQ, Westesson PL. Tumors of the parotid gland: MR imaging characteristics of various histologic types. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163:433-438.
102. Chodosh PL, Silbey R, Oen KT. Diagnostic use of ultrasound in diseases of the head and neck. *Laryngoscope* 1980; 90:814-821.
103. D'Alimonte P, Cerofolini E, Leoni A, et al. 1.5 T MR in the diagnosis of parotid masses: comparison with ultrasonography. *Radiol Med (Torino)* 1989; 78:314-323.

104. Chaudhuri R, Bingham JB, Crossman JE, Gleeson MJ. Magnetic resonance imaging of the parotid gland using the STIR sequence. *Clin Otolaryngol* 1992; 17:211-217.
105. Shah GV, Fischbein NJ, Patel R, Mukherji SK. Newer MR imaging techniques for head and neck. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2003; 11:449-469.
106. 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.
107. Browne RF, Golding SJ, Watt-Smith SR. The role of MRI in facial swelling due to presumed salivary gland disease. *Br J Radiol* 2001; 74:127-133.
108. 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.
109. 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.
110. Schlakman BN, Yousem DM. MR of intraparotid masses. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993; 14:1173-1180.
111. 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.
112. Tofts PS. Optimal detection of blood-brain barrier defects with Gd-DTPA MRI-the influences of delayed imaging and optimised repetition time. *Magn Reson Imaging* 1996; 14:373-380.
113. Tofts PS. Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1997; 7:91-101.
114. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging* 1999; 10:223-232.
115. Shah GV, Fischbein NJ, Gandhi D, Mukherji SK. Dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Top Magn Reson Imaging* 2004; 15:71-77.
116. 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.
117. D'Alimonte P, Cerofolini E, Leoni A, et al. 1.5 T MR in the diagnosis of parotid masses: comparison with ultrasonography. *Radiol Med (Torino)* 1989; 78:314-323.

-
118. 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

Herrn Prof. Dr. med. G. Adam möchte ich für die Überlassung des Themas der Dissertation und die Möglichkeit der Nutzung der Kernspintomographen danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Christian Habermann, der mich während des gesamten Zeitraumes dieser Arbeit beispielhaft betreut, unterstützt und gefördert hat, und durch seine vielen Hilfestellungen, Anregungen zur Verbesserung und seine stete Erreichbarkeit und Diskussionsbereitschaft die Fertigstellung der Arbeit erst ermöglicht hat.

Auch möchte ich es nicht unterlassen, den Probanden und Patienten zu danken, die sich für die Untersuchungen zur Verfügung gestellt haben.

9. Lebenslauf

Name:	<u>Christiane</u> Margaretha Arndt
Geb.:	4. Juli 1981 in Bad Segeberg
Eltern:	Margret & Günther Arndt
Geschwister:	Karsten Arndt
1988-1992:	Besuch der Heinrich-Rantzau-Grundschule in Bad Segeberg
1992-2001:	Besuch des Städtischen Gymnasiums in Bad Segeberg
August-Dezember 1998:	Besuch des Kelly College in Tavistock, Devon (Groß Britannien)
Juni 2001:	Schulabschluss mit Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife
WS 2001:	Studium der Sportwissenschaft und Journalistik an der Universität Hamburg
SS 2002:	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität Hamburg
März 2004:	Ärztliche Vorprüfung
Oktober 2006:	Fertigstellung der schriftlichen Endfassung der vorliegenden Arbeit

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig 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.

Unterschrift:.....