

Aus dem Zentrum für Radiologie und Endoskopie

Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der  
Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, Hamburg

Direktor: Prof. Dr. med. G. Adam

Dissertation

**Bestimmung der Wertigkeit des MTC zur  
Differenzierung tumoröser Läsionen der  
Glandula parotidea**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnheilkunde  
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt

von

Michael Jayasinghe  
aus Bremen

Hamburg, 2011

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am 15.02.2012

Veröffentlicht mit Genehmigung der medizinischen Fakultät  
der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. C. Habermann

Prüfungsausschuss, 2.Gutachter: Prof. Dr. R. Knecht

Prüfungsausschuss, 3.Gutachter: Prof. Dr. M. Jaehne

---

# I Inhaltsverzeichnis

---

<b>I Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
I.I Abkürzungsverzeichnis .....	II
I.II Abbildungsverzeichnis .....	III
I.III Tabellenverzeichnis .....	IV
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Übersicht .....	1
1.2 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit .....	2
1.3 Anatomie der großen Speicheldrüsen .....	3
1.4 Tumoröse Erkrankungen der großen Speicheldrüsen .....	5
1.4.1 Pleomorphes Adenom .....	6
1.4.2 Warthin Tumor .....	7
1.4.3 Mukoepidermoidkarzinom .....	8
1.4.4 Speichelgangkarzinom .....	9
1.4.5 Myoepitheliales Adenom .....	10
1.4.6 Lipom .....	10
1.5 Der Magnetisierungstransfer .....	11
<b>2 Patienten und Methoden .....</b>	<b>15</b>
2.1 Patienten .....	15
2.2 Methoden .....	16
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>21</b>
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>25</b>
<b>5 Zusammenfassung .....</b>	<b>30</b>
<b>6 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>31</b>
<b>7 Danksagung .....</b>	<b>34</b>
<b>8 Lebenslauf .....</b>	<b>35</b>
<b>9 Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>36</b>

---

## I.I Abkürzungsverzeichnis

---

Alle Einheiten wurden nach dem internationalen Standard (SI-Einheiten) abgekürzt:

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
Ka.	Karzinom
CT	Computertomographie
Gl.	Glandula
HF	Hochfrequenz
Hz	Hertz
M.	Musculus
MT	Magnetisation Transfer
MTC	Magnetization Transfer Coefficient
MTK	Magnetisierungstransfer Kontrast
MTR	Magnetization Transfer Ratio
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
ROI	Region of Interest
V.	Vena

## I.II Abbildungsverzeichnis

---

<b>Abbildung 1:</b>	Anatomie der großen Speicheldrüsen.....	3
<b>Abbildung 2:</b>	Histologischer Aufbau der Gl. parotidea.....	4
<b>Abbildung 3:</b>	Pleomorphes Adenom einer 43-jährigen Patientin in der linken Gl. Parotidea im MRT.....	6
<b>Abbildung 4:</b>	Warthin Tumore eines 64-jährigen Patienten in der rechten Gl. Parotidea im MRT.....	7
<b>Abbildung 5:</b>	Mukoepidermoidkarzinom eines 48-jährigen Patienten in der linken Gl. Parotidea im MRT.....	8
<b>Abbildung 6:</b>	Speichelgangkarzinom einer 48-jährigen Patientin in der rechten Gl. Parotidea im MRT.....	9
<b>Abbildung 7:</b>	Myoepitheliales Adenom eines 39-jährigen Patienten in der rechten Gl. Parotidea im MRT.....	10
<b>Abbildung 8:</b>	Lipom eines 68-jährigen Patienten in der rechten Gl. Parotidea im MRT.....	10
<b>Abbildung 9:</b>	Schematische Darstellung eines Wasserstoffprotonenspektrums in biologischem Gewebe.....	12
<b>Abb. 10 a+b:</b>	In-Phase Aufnahmen der Gl. parotidea.....	14
<b>Abb. 11 a+b:</b>	Opposed-Phase Aufnahmen der Gl. parotidea.....	14
<b>Abbildung 12:</b>	Lokalisation des Tumors einer linken Glandula parotidea.....	18
<b>Abbildung 13:</b>	Markierung des gesamten Tumors einer linken Glandula parotidea....	18
<b>Abbildung 14:</b>	Weißer kreisförmiger Markierung eines linken M. masseter.....	19
<b>Abbildung 15:</b>	Markierung des Bildrauschens.....	19
<b>Abbildung 16:</b>	Grafische Darstellung der In-Phase Messwerte.....	22
<b>Abbildung 17:</b>	Grafische Darstellung der Opposed-Phase Messwerte.....	22

---

### I.III Tabellenverzeichnis

---

<b>Tabelle 1:</b> Verteilung der Speicheldrüsentumorentitäten .....	5
<b>Tabelle 2:</b> Auflistung der unterschiedlichen Erkrankungen der mittels MTC untersuchten Patienten.....	15
<b>Tabelle 3:</b> Tabellarische Darstellung der Sequenzparameter der T1-gewichteten Spinecho Sequenz.....	16
<b>Tabelle 4:</b> Tabellarische Darstellung der Sequenzparameter der MTC-Sequenzen.....	17
<b>Tabelle 5:</b> Auflistung der gewonnenen MTR In-Phase Mittelwerte, Standardabweichungen und Konfidenzintervalle für die statistisch signifikanten und Tumore der Glandula parotidea.....	21
<b>Tabelle 6 :</b> Auflistung der gewonnenen MTR In-Phase Mittelwerte, Standardabweichungen und Konfidenzintervalle für die statistisch signifikanten und Tumore der Glandula parotidea.....	21
<b>Tabelle 7:</b> Tabellarische Darstellung der Abgrenzbarkeit der untersuchten Erkrankungen der Gl. parotidea basierend allein auf den erhobenen MTR In-Phase Werten.....	23
<b>Tabelle 8:</b> Tabellarische Darstellung der Abgrenzbarkeit der untersuchten Erkrankungen der Gl. parotidea basierend allein auf den erhobenen MTR In-Phase Werten.....	23

---

# 1 Einleitung

---

## 1.1 Übersicht

Bei Patienten mit jeglicher tumoröser Erkrankung der großen Speicheldrüsen imponiert im Anfangsstadium eine zumeist schmerzlose Auftreibung. Gutartige Speicheldrüsentumore treten häufiger auf als maligne. Maligne Tumoren wachsen in der Regel schneller und können beim destruierenden Einwachsen in benachbarte Strukturen malignitätsverdächtige Symptome aufweisen. Insbesondere auffällig ist der Ausfall benachbarter Nerven. Hierbei ist im Falle einer betroffenen Gl. Parotidea der partielle oder totale Ausfall des N. facialis im Sinne einer peripheren Facialisparese hervorzuheben.

Klinisch ist die präoperative Unterscheidung zwischen benignen und malignen Neoplasien oftmals schwierig bis unmöglich, da sich die Tumore ähnlich präsentieren und dadurch keine Rückschlüsse auf die zugrunde liegende Histologie erlauben. Auch sind bei den Speicheldrüsentumoren Tumorentitäten bekannt, die zwar maligne sind, aber trotzdem langsam wachsen. Mit den üblichen bildgebenden Verfahren des präoperativen Stagings kann speziell bei Speicheldrüsentumoren, die sich auch hier ähnlich darstellen, keine Differentialdiagnose gesichert werden (1).

Nach wie vor ist der Ultraschall Mittel der ersten Wahl und sollte bei der Erstuntersuchung einer jeden Speicheldrüsenkrankung primär eingesetzt werden (2-4). Trotz neuester Ultraschalltechniken ist die diagnostische Aussagekraft als eingeschränkt zu bewerten (5). Somit bleibt die genaue sonographische Differenzierung von Tumoren der großen Speicheldrüsen unmöglich. Pathologische Veränderungen des medialen Blattes der Glandula parotidea lassen sich sonographisch nur schwer oder gar nicht darstellen (4). Die radiologischen Schnittbildverfahren zur Diagnostik von Erkrankungen der großen Speicheldrüsen kommen zunehmend zum Einsatz, wobei die Kernspintomographie und die Magnet Resonanz Therapie im Vordergrund stehen (6-9).

## 1.2 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Mit Hilfe eines 1 kHz-off-Resonanzimpulses während einer MRT ist man in der Lage einen MTC zu bestimmen. Mit der Wertigkeit dieses MTC bei der Differentialdiagnostik bei tumorösen Läsionen haben sich schon einige wenige Arbeiten beschäftigt, es liegen aber noch keine Normwerte vor, weshalb diese Vorgehensweise noch keinen Einzug in den klinischen Alltag gefunden hat.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es mittels der Bestimmung des MTC ein diagnostisches Kriterium zur Differenzierung verschiedener primärer Tumoren der Glandula parotidea zu evaluieren und im Weiteren die Reproduzierbarkeit der Methode zu bestimmen.

Im Einzelnen sollten folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1. Ist es möglich mittels der Bestimmung des MTC eine vorhersagbare Diagnose zu erstellen?
2. Ist diese Diagnose klinisch relevant?

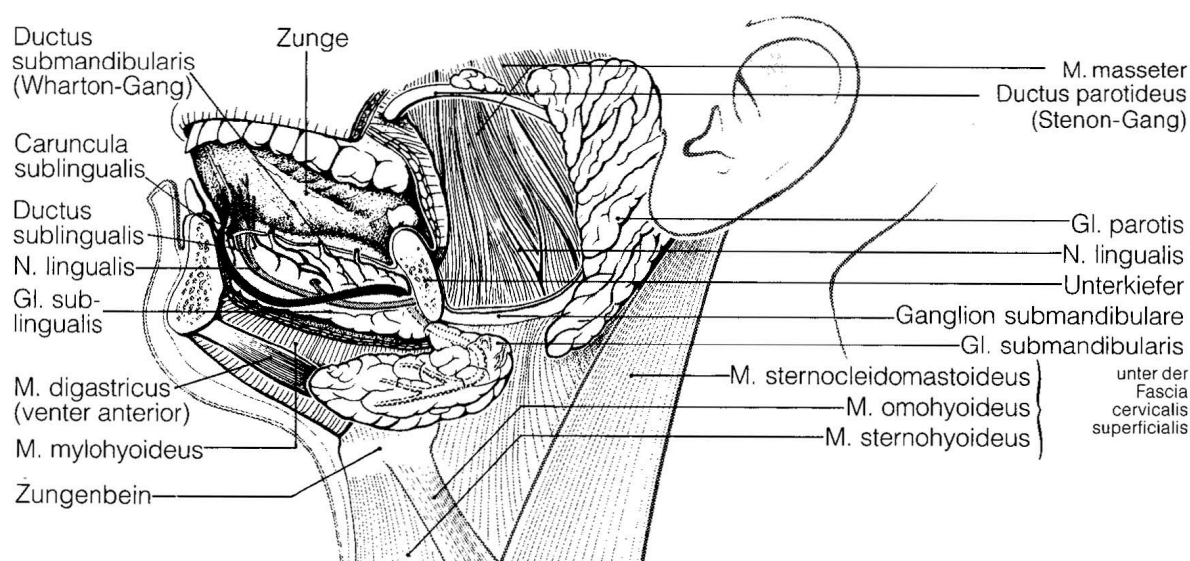


### 1.3 Anatomie der großen Speicheldrüsen

Als größte Mundspeicheldrüse ähnelt die Glandula parotidea in ihrem makroskopischen Aufbau den anderen großen Speicheldrüsen (Gl. sublingualis und Gl. submandibularis) unterscheidet sich allerdings in ihrer Topographie und dem histologischen Aufbau.

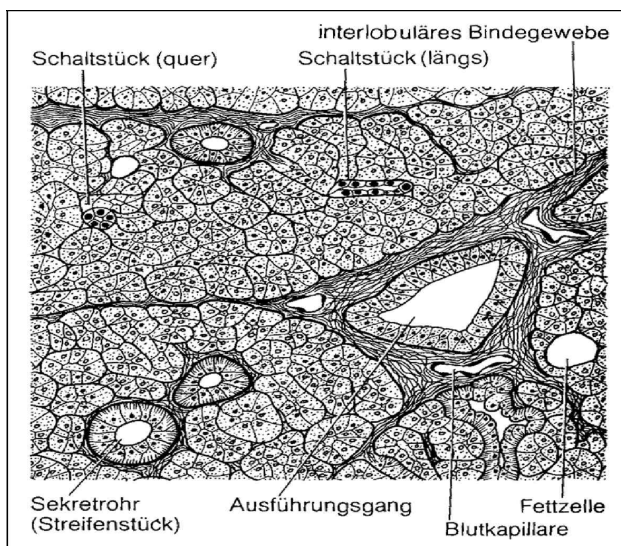
Die Drüse enthält die Fascia parotidea, eine Bindegewebskapsel, von der Septen in das eigentliche Drüsengewebe ziehen und dieses in Lobi und weiter in Lobuli unterteilt. Der in den Drüsenzellen gebildete Speichel wird über intra- und interlobuläre Schalt- und Streifenstücke transportiert. Aus dem Zusammenfluss dieser 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. Als Normvariante kann sich dem Ductus parotideus in seinem Verlauf oberhalb des M. masseter eine Gl. parotidea accessoria anschließen.

Die Gl. parotidea wird in einen oberflächlichen, lateralen und einen tiefen, medialen Anteil unterteilt. Dabei liegt sie mit ihrem lateralen Abschnitt in Form einer auf die Spitze gestellten Pyramide dem Musculus masseter auf, reicht nach kranial bis knapp unter das Jochbein und legt sich kaudal dem vorderen Anteil des Processus mastoideus sowie dem vorderen oberen Teil des M. sternocleidomastoideus an. Der größere mediale Anteil senkt sich in die Fossa retromandibularis ein und kann sich zapfenartig bis in das Spatium parapharyngeum vorschieben.



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

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, welcher sich in der Glandula in den Plexus parotidei teilt und die Drüse in einen Außen- und Innenlappen spaltet. Die Äste des Plexus parotideus n. facialis verlaufen stets in einer Schicht, verlassen strahlenförmig den ventralen Rand der Drüse und ziehen zur mimischen Gesichtsmuskulatur. Sie können dabei auch Anastomosen bilden, auf die bei einer Parotidektomie und anderen invasiven Eingriffen geachtet werden muss.



Der histologische Aufbau der Glandula parotidea entspricht einer rein serösen, azinösen Drüse, deren Ausführungsgangssystem Schaltstücke, Streifenstücke, extralobuläre Gänge und schließlich den Hauptausführungsgang erkennen lassen.

**Abb. 2:** Histologischer Aufbau der Gl. parotidea (Netter, 1998)

Durch parasympathische Stimulation über postganglionäre Fasern aus dem Ganglion oticum deren präganglionäre Ursprünge im Nucleus salivarius inferior liegen, wird die Glandula parotidea zur Sekretion von Speichel 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 Ohrspeicheldrüse sezerniert einen niedrigviskosen protein- und enzymreichen Speichel, der zudem Immunglobuline enthält, die von Plasmazellen des interstitiellen Bindegewebes produziert werden. Ca. 0,7l Mundspeichel werden pro Tag von sämtlichen Mundspeicheldrüsen als so genannte Basalsekretion sezerniert, wobei diese Produktion reflektorisch gesteigert werden kann. Etwa ein Viertel dieses Speichels stammt aus der Gl. parotidea.

## 1.4 Tumoröse Erkrankungen der großen Speicheldrüsen

Dieses Kapitel soll einen Überblick über die häufigsten Tumore der Gl. Parotidea geben. Tumore der Speicheldrüsen entstehen entweder ausgehend vom spezifischen Speicheldrüsenparenchym oder vom unspezifischen Stroma. In der allgemeinen Bevölkerung machen Speicheldrüsentumore weniger als 3% aller Neoplasien aus und nur 1% aller malignen Kopf-Hals-Tumoren haben ihren Ursprung in den Speicheldrüsen (10). 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 Submandibulartumore, 15-30% der Tumoren der Glandula sublingualis und bei den Tumoren der kleinen Speicheldrüsen findet man 20-51% gutartige Neoplasien (11). 80% aller Speicheldrüsentumore sind in der Gl. Parotidea lokalisiert, weitere 10% zeigen sich in der Gl. Submandibularis. Auf die Gl. Sublingualis entfallen lediglich 1% der Geschwülste, 9% hingegen auf die kleinen Speicheldrüsen, hierbei zu 50% im Bereich der Gaumendrüsen (12).

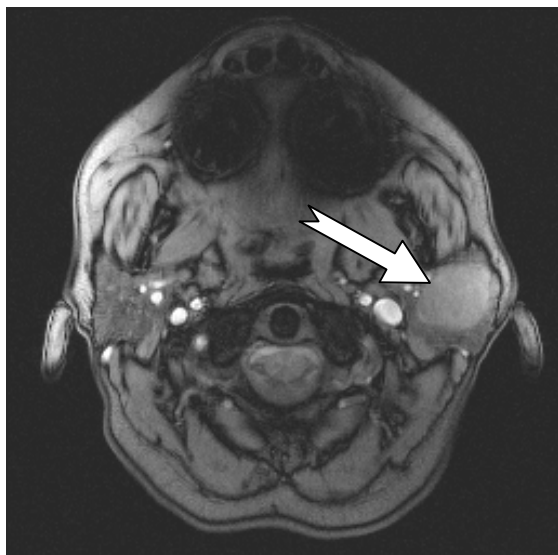
Eine weitere Besonderheit in der Aufschlüsselung nach der Lokalisation ist die Häufigkeitsverteilung der malignen Tumoren. 20% aller Parotistumore sind maligne, in der Gl. Submandibularis und den kleinen Speicheldrüsen jeweils 45% und in der Gl. Sublingualis sogar 90%.

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

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

### 1.4.1 Pleomorphes Adenom

Das pleomorphe Adenom ist der häufigste gutartige Speicheldrüsentumor, der insbesondere in der Gl. parotidea vorkommt (in ca. 85% der Fälle). Er findet sich meist bei Frauen im mittleren Lebensalter. Ein Befall der anderen großen oder der kleinen Speicheldrüsen ist deutlich seltener (12). Wie der Bezeichnung pleomorphes Adenom zu entnehmen, ist für die Geschwulst eine histomorphologische Vielfalt und ein epithelialer Ursprung kennzeichnend. Schon makroskopisch fällt dieser Tumor durch seine morphologische Vielgestaltigkeit auf und zeigt knotige, schleimige und zystische Anteile (13). Er besitzt meist eine Kapsel, welche aber auch teilweise oder gänzlich fehlen kann. Histologisch imponieren pleomorphe Adenome weniger durch ihre zelluläre, als durch ihre strukturelle Pleomorphie. Epitheliale und myoepitheliale Zellen liegen durchmischt mit mukoiden, myxoiden, hyalinen und chondroiden Elementen vor, daher auch die frühere Bezeichnung „Mischtumor“ (1, 14).



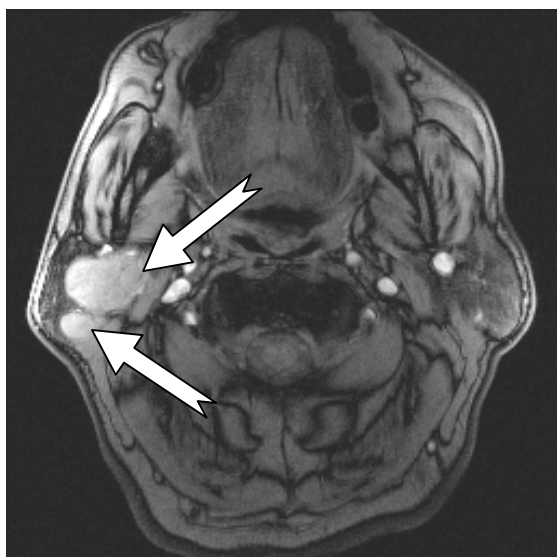
**Abb. 3:** Pleomorphes Adenom einer 43-jährigen Patientin in der linken Gl. Parotidea im MRT

Beim Palpieren des oberflächlichen lateralen Anteiles der Gl. Parotidea fallen diese gut abgrenzbaren langsam wachsenden Tumoren als feste, druckindolente, rundliche Schwellungen auf. Beim Befall des tieferen medialen Anteiles mit Ausdehnung in den retromaxillären Raum lässt sich eine Vorwölbung des weichen Gaumens bzw. der Rachenwand feststellen. Zu einer destruierenden Infiltration des umliegenden Gewebes kommt es allerdings so gut wie nie. In ca. 3-4% der Fälle kommt es aber zu einer malignen Entartung, dann ist eine Läsion des

N. facialis möglich. Mittels Sonographie, Computer- oder Kernspintomographie lässt sich die Tumorausdehnung übersichtlich darstellen. Wohingegen die klassische Sialographie mit Kontrastmittelinstitution höchstens indirekte Aussagen über Verdrängung oder Kompression des Ductus parotideus machen kann. Als Therapie ist eine partielle bzw. totale Parotidektomie unter Schonung des N. facialis anzustreben, um ein Tumorrezidiv zu verhindern. Eine Feinnadelbiopsie sollte in jedem Fall unterlassen werden um eine Tumorzellverschleppung zu vermeiden (12, 15, 16).

### 1.4.2 Warthin Tumor

Der Warthin Tumor (ehemals auch Zystadenolymphom genannt) ist ein weiterer gutartiger Speicheldrüsentumor, welcher überwiegend bei Männern im 6.-7. Lebensjahrzehnt meistens einseitig, in einem Zehntel der Fälle jedoch beidseitig auftritt. Der Tumor besteht aus glandulären und oftmals zystischen Strukturen. Das Stroma enthält in unterschiedlicher Konzentration lymphatisches Gewebe. Der Anteil des Warthin Tumors an den epithelialen Speicheldrüsentumoren beträgt um die 15% (12). Der Tumor zeichnet sich wie alle benignen Speicheldrüsentumoren durch eine geringe Wachstumsrate und einen meist schmerzlosen Verlauf aus. Bei der Palpation imponiert der Tumor als weiche bis prallelastische, bei zystischen Hohlräumen als fluktuierende Auftreibung zumeist im Bereich der großen Speicheldrüsen, speziell im unteren Pol der Gl. Parotidea (1).



**Abb. 4:** Warthin Tumore eines 64-jährigen Patienten in der rechten Gl. Parotidea im MRT

Er besitzt eine glatte bis höckerige Oberfläche und soll somit schon palpatorisch differentialdiagnostisch vom pleomorphen Adenom abgrenzbar sein, wobei diese Unterscheidung objektiv gesehen stark Untersucher abhängig ist. Histologische Kennzeichen sind tubulär-zystische Strukturen, mit papillärer Formation des Epithels, doppelreihig angeordneten monomorphen Tumorzellen und lymphoidem Stroma. Aufgrund der zystischen Struktur lassen sich die Warthin Tumoren sonographisch gut identifizieren und sind die einzigen Speicheldrüsentumore bei

denen durch präoperative Bildgebung (Sonographie, CT, MRT) bereits mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Verdachtsdiagnose gestellt werden kann. Jedoch können intraglanduläre Lymphknoten, Speicheldrüsenzysten und andere tumoröse Prozesse der Speicheldrüsen differentialdiagnostische Probleme bereiten. Eine weitere Differenzierung ermöglichen die Computer- und die Kernspintomographie, sowie szintigraphische Untersuchungen mit  $^{99\text{Tc}}$ . Ebenso wie bei dem pleomorphen Adenom ist eine operative partielle bzw. totale Parotidektomie anzuraten, wenngleich der Warthin Tumor kaum entartet. Die Rezidivneigung ist gering (1, 12, 15, 16).

### 1.4.3 Mukoepidermoidkarzinom

Fünf Prozent aller Speicheldrüsentumore sind Mukoepidermoidkarzinome (12), dabei handelt es sich um einen bösartigen Tumor, der sich durch Pflasterzellen, Schleim produzierenden Zellen und Zellen des intermediären Typs auszeichnet. Der Anteil der unterschiedlichen Zellfraktionen variiert sowohl innerhalb eines Tumors, sowie von Tumor zu Tumor. Man unterscheidet zwischen dem gut differenzierbaren Typ (low-grade-type) und dem schlecht differenzierbaren Typ (high-grade-type). Der gut differenzierbare Typ ist niedrig maligne und ist häufig gut umschrieben, wenn auch oft ohne Kapsel und ist vorwiegend zystisch. Mehr als die Hälfte des Tumors besteht aus Schleim produzierenden Zellen und Plattenepithelzellen. Im Gegensatz dazu ist der schlecht differenzierbare Typ hoch maligne, schlecht abgegrenzt, eher solide und zeigt im Zentrum der Läsion oft Blutungen oder Nekrosen. Histologisch imponiert eine hohe Zahl an Mitosen, Pleomorphismus und infiltratives Wachstum auf. Schleim produzierende Zellen gibt es weniger, die Prognose ist eher schlecht.



**Abb. 5:** Mukoepidermoidkarzinom eines 48-jährigen Patienten in der linken Gl. Parotidea im MRT

Der hoch maligne Typ wächst schnell und destruierend und fällt in der Erstbeschreibung zumeist größer aus als der des niedrig malignen Typs. Zwei Drittel der Fälle treten in der Gl. Parotidea auf, ein Drittel fällt auf die kleinen Speicheldrüsen. Treten die Tumoren in den kleinen Speicheldrüsen auf, imponieren sie dort klinisch oft wie Mundhöhlenkarzinome und können destruierend in benachbarte Strukturen wie den Unterkiefer einbrechen (1).

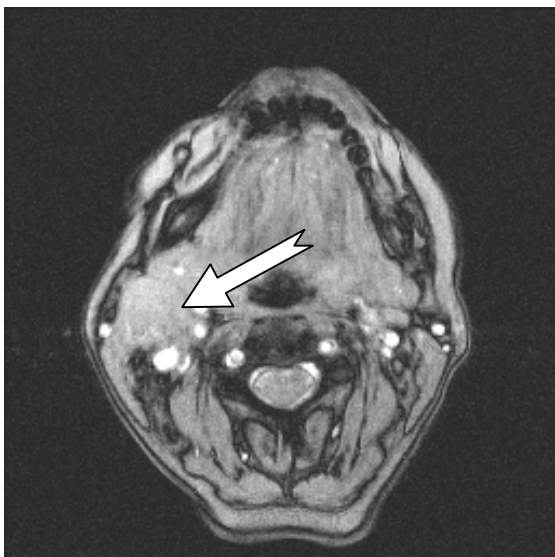
Die chirurgische Therapie ist von der Ausdehnung (TNM-Stadium) der Mukoepidermoidkarzinomen und ihrem

Differenzierungsgrad abhängig. Diese beiden Faktoren stehen oft in einem kausalen Zusammenhang. Bei Tumoren des gut differenzierbaren Typs wird in Abhängigkeit ihrer Lokalisation eine partielle seltener eine totale Parodektomie unter Schonung des N. facialis angestrebt. Eine postoperative Bestrahlung ist nicht indiziert, da den Tumoren keine oder nur geringe Strahlensensibilität zugeschrieben wird (17).

Bei den Tumoren des hoch malignen Typs muss die chirurgische Therapie weitaus radikaler erfolgen. Dazu gehören die totale Paroidektomie mit teilweiser oder vollständiger Entfernung des N. facialis, verbunden mit einer Neck-Dissection, falls ein Lymphknotenbefall vorliegt (12).

#### 1.4.4 Speichelgangkarzinom

Eine kleine Gruppe von hoch malignen Speicheldrüsentumoren bilden die Speichelgangkarzinome. Sie sind Tumoren des höheren Lebensalters, vorwiegend auftretend bei Frauen im siebten Lebensjahrzehnt in der Ohrspeicheldrüse (12). Die klinischen Befunde und Verläufe sind sehr unterschiedlich. Es treten Tumoren auf, die gut abgekapselt und verschieblich sind, extrem langsam wachsen und klinisch den Verdacht auf ein pleomorphes Adenom lenken. Im Gegensatz dazu gibt es schnell wachsende, schlecht abgegrenzte und wenig verschiebbare Neoplasien mit frühzeitiger lymphogener Metastasierung. Diese Uneinheitlichkeit ist wahrscheinlich auf ihre Zusammensetzung aus unterschiedlichen histologischen Typen, analog den Milchgangkarzinomen, zurückzuführen (18).



**Abb. 6:** Speichelgangkarzinom einer 48-jährigen Patienten in der rechten Gl. Parotidea im MRT

Bei 60-80% der Patienten findet man regionäre Lymphknotenmetastasen, 55% weisen Fernmetastasierungen in Lunge, Leber und Gehirn auf. Eine radikale Tumorentfernung mit Sicherheitsabstand ist indiziert, wobei je nach Lage des Tumors die teilweise oder die komplette Resektion des N. facialis einhergehen muss. Auch eine Chemo- oder Radiotherapie ist allein oder in Kombination möglich.

Aufgrund der hohen Metastasierungsrate und der hohen Malignität ist eine Ausräumung der ersten Lymphknotenstation auch ohne Metastasierungs nachweis angezeigt. Trotz

vollständiger Tumorentfernung ist die Prognose der Speichelgangkarzinome relativ schlecht. Die meisten Patienten sterben in den ersten drei Jahren nach Diagnosestellung (1).

### 1.4.5 Myoepitheliales Adenom



**Abb. 7:** Myoepitheliales Adenom eines 39-jährigen Patienten in der rechten Gl. Parotidea im MRT

Für das seltene myoepitheliale Adenom gibt es zahlreiche Synonyme, so z.B.: hellzelliges Adenom, Myoepitheliom, hypernephroides Adenom, parathyreoidea-ähnliches Adenom und glykogenreiches Adenom. Hieraus geht schon hervor, dass die zytogenetische Zuordnung dieses Tumors sehr umstritten ist (19, 20). Die Tumoren kommen in den meisten Fällen in der Gl. Parotidea vor, daneben auch in den kleinen Speicheldrüsen, insbesondere in den Gaumendrüsen (21). Die Tumoren wachsen meist langsam und zu Metastasierungen kommt es eher selten. Histologisch bilden die

Tumorzellen vorwiegend solid-trabekuläre Zellverbände mit breitem aufgehelltem Zytoplasma, deutlichen Zellgrenzen und kleinen chromatindichten Zellkernen. Zwischen den Trabekeln liegt ein sehr spärliches Stroma mit basalmembranartigen Substanzen. Als Therapie ist eine chirurgische Tumorextirpation mit Sicherheitsabstand indiziert.

### 1.4.6 Lipom



**Abb. 8:** Lipom eines 68-jährigen Patienten in der rechten Gl. Parotidea im MRT

Im Bereich der Speicheldrüsen kommen Lipome zu 95% in der Gl. Parotidea vor, nur zu 5% in der Gl. Submandibularis. Vorwiegend ist dabei das männliche Geschlecht betroffen. Makroskopisch besitzen Lipome eine Kapsel, haben eine weiche Konsistenz, eine gelbliche Farbe und weisen sowohl intra- als auch periglanduläres Wachstum auf. Die Tumoren wachsen expansiv und können dabei Drüsenparenchym verdrängen und somit Druckatrophien verursachen.



Histologisch bestehen Lipome aus homogen aufgebauten, läppchenförmig angeordneten Fettzellen die durch blutgefäßreiche schmale bindegewebige Septen unterteilt sind. Die chirurgische Entfernung der Tumore bereitet operationstechnisch keine Schwierigkeiten, solange man zuvor den N. facialis und seine Äste separiert hat (12).

## 1.5 Der Magnetisierungstransfer

Der Begriff Magnetisierungstransfer bezeichnet einen Vorgang, bei dem es zu einem Magnetisierungsaustausch zwischen freien und gebundenen Protonen kommt. Forsen und Hoffman beschrieben diesen Vorgang erstmals 1963, wobei der genaue Vorgang des Magnetisierungstransfer bisher noch nicht genau geklärt ist (22). 1989 stellten Wolff und Balaban den Einsatz dieser Methode zur Generierung eines neuen Kontrastes vor (23).

Durch die Bildgebung mittels MRT wird es ermöglicht zwischen benignen und malignen Läsionen zu unterscheiden. Zu den Kriterien der hier durchgeführten MRT Bildgebung gehören die T2-gewichtete Signalintensität der Läsion im Vergleich zum gesunden Gewebe der Gl. parotidea, der Charakter der Ränder der Läsion und die dynamischen Signalanreicherungen nach Bolusinjektion von Kontrastmittel (24-26). Nach Literaturangaben liegt dabei die Genauigkeit, mit der die Malignität einer Läsion mittels dieser Kriterien bestimmt werden kann, bei 71% (25).

Der Magnetisierungstransfer ist eine in der MR-Angiographie häufig eingesetzte Methode zur besseren Kontrastierung von Gefäßen (27).

Nur wenige Arbeiten in der Literatur haben sich bis jetzt bei Erkrankungen der großen Speicheldrüsen mit der Wertigkeit der Magnetisierungsbildgebung beschäftigt. In Bezug auf die Differenzierung benigner von malignen Neoplasien, schreiben diese dem Magnetization Transfer Ratio aber ein großes Potential zu (28, 29).

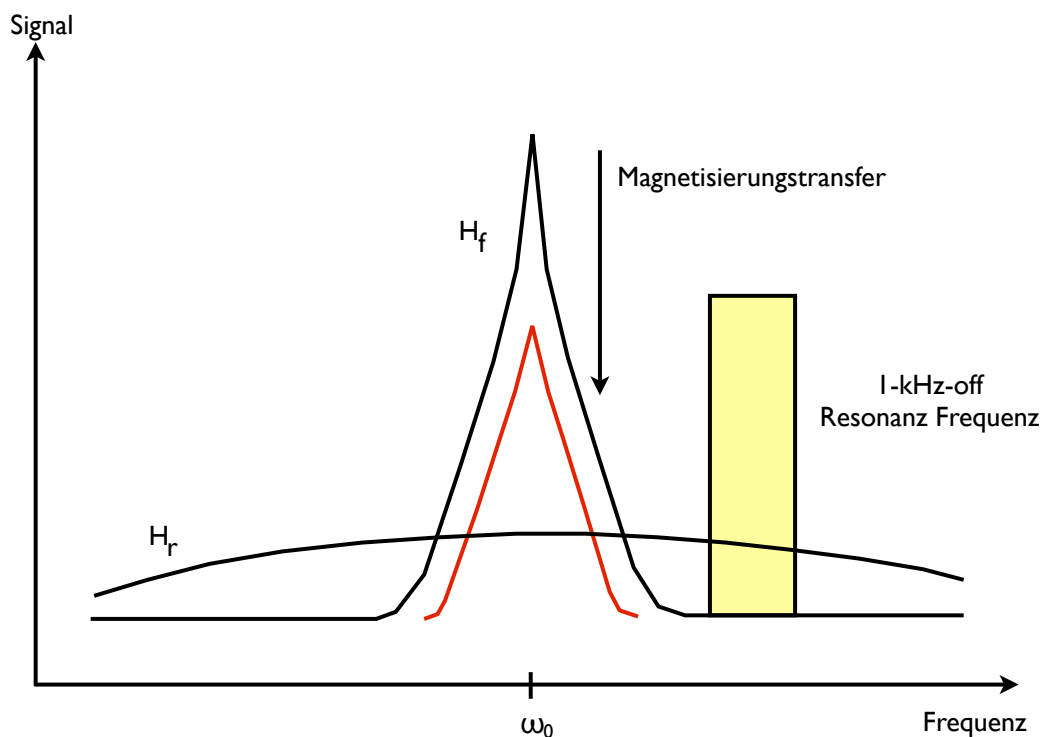
Möglich scheint eine Differenzierung mit einer Genauigkeit von bis zu 85%, dabei 90% Sensitivität und 83% Spezifität (30). Dennoch kann von einer Unterscheidung verschiedener histologischer Typen maligner Tumoren nicht berichtet werden (29). In der einzelnen Messung ergeben Läsion-zu-Muskel MTR Werte immer bessere Ergebnisse als die Läsion MTR Werte allein. Ein 1 kHz-Off-Resonanz HF-Impuls erzielt dabei das höchste diagnostische Potential (31).

Für die MR-Bildgebung werden Wasserstoffprotonen genutzt. Vereinfacht können in biologischen Geweben hierbei zwei Protonengruppen unterschieden werden. Die erste Gruppe besteht aus freien Wasserstoffprotonen ( $H_f$ ) mit hoher Mobilität. Die zweite Gruppe besteht aus immobilen Wasserstoffprotonen ( $H_b$ ) die an Makromoleküle gebunden sind (27, 32).

Die  $H_f$ -Protonen erzeugen das MR-Signal, wobei sich die Signalintensität nach ihrer Konzentration im Gewebe richtet.

Während sich die T1-Relaxationszeiten der beiden Protonengruppen nicht wesentlich unterscheiden ( $T_1 > 100\text{ms}$ ), sind die T2-Zeiten hingegen sehr unterschiedlich.

Aufgrund der starken Dephasierung durch benachbarte Spins liegt die T2-Relaxationszeit bei  $H_b$ -Protonen unter  $100\mu\text{s}$ , dagegen bei  $H_f$ -Protonen bei über  $40\text{ms}$  (27).



**Abb. 9:** Schematische Darstellung eines Wasserstoffprotonenspektrums in biologischem Gewebe. Neben freibeweglichen Wasserstoffprotonen ( $H_f$ ) mit einer geringen Linienbreite von  $< 20\text{ Hz}$  zeigen sich an der breiten Basis noch immobile Protonen ( $H_b$ ) die an Makromoleküle gebunden sind.

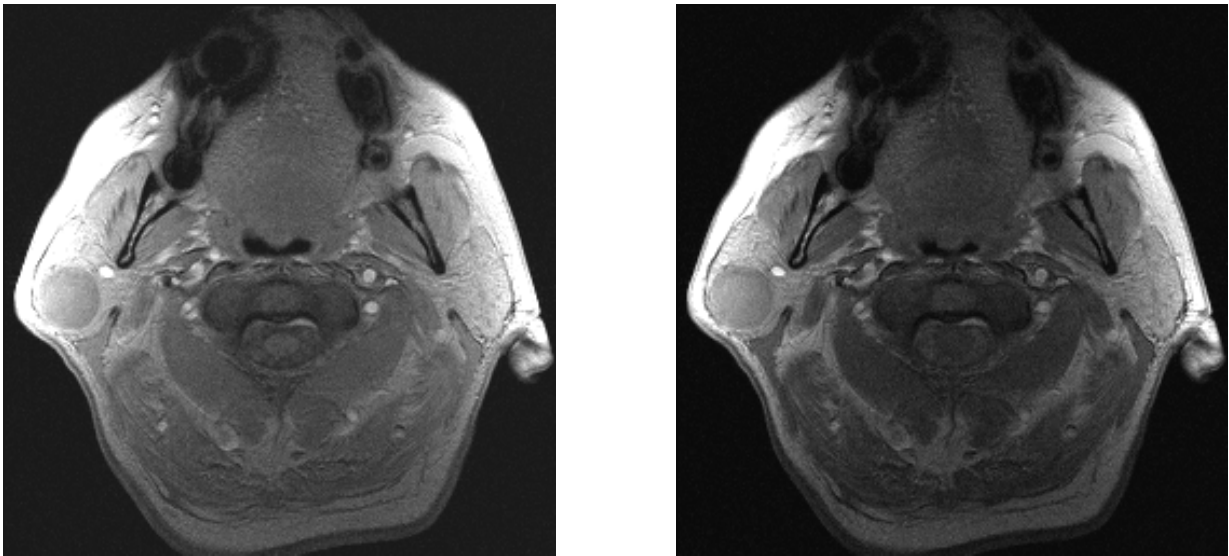
Aufgrund dieser Eigenschaft und der geringen Konzentration können die  $H_b$ -Protonen nicht direkt mittels MRT detektiert werden. Die Breite  $\Delta\omega$  einer Resonanzlinie ist umgekehrt proportional zur T2-Relaxationszeit, daraus ergibt sich für die freien Protonen eine schmale Resonanzlinie von wenigen Hertz, während die spektrale Breite der gebundenen Protonen über  $10\text{ kHz}$  beträgt und sich damit als sehr breite Resonanzlinie darstellt (27, 32, 33).

Beide Protonengruppen stehen aufgrund von intermolekularen Prozessen (Spin-Spin-Wechselwirkungen und/oder direkter chemischer Austauschvorgänge) in Korrelation miteinander. Spin-Spin-Wechselwirkungen treten auf wenn zwei Protonen sehr eng beieinander liegen, so dass das Magnetfeld des einen Protons das des anderen beeinflusst und somit wechselnde Übergänge in den Spinzuständen induziert. In biologischen Geweben wird damit der Hauptteil der Magnetisierung übertragen. Diese Magnetisierungsänderung von einem Protonenumfeld in ein anderes wird Magnetisierungstransfer genannt (23, 27, 32-36).

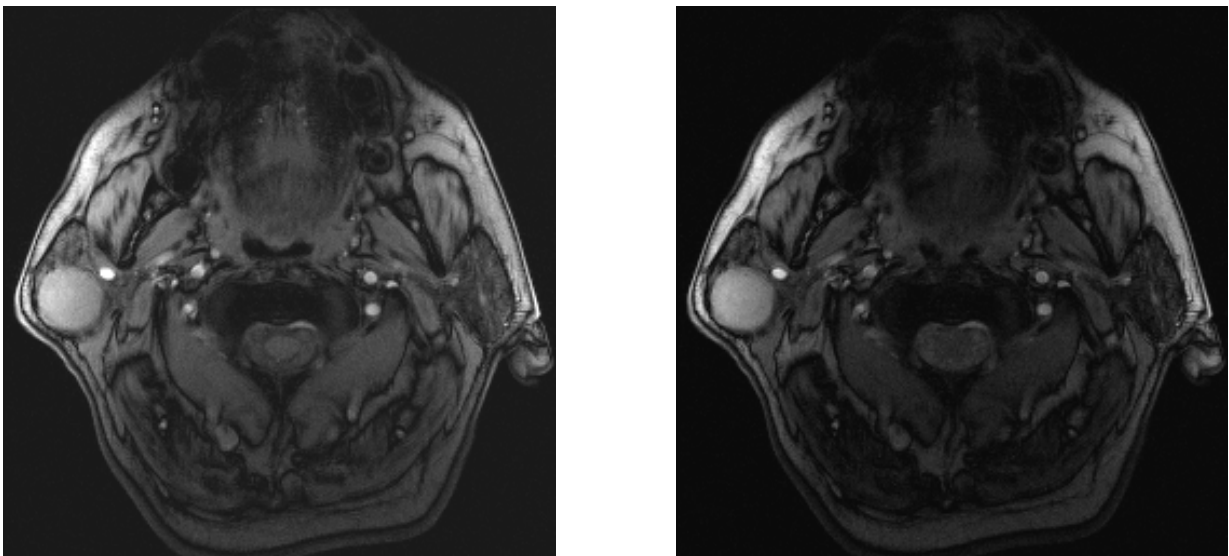
Durch einen Sättigungsimpuls, der 1 kHz vom Resonanzmaximum der freien Protonen entfernt ist, können die gebundenen Protonen selektiv gesättigt werden. Die nun gesättigten  $H_b$ -Protonen transferieren durch oben beschriebene Austauschprozesse die Sättigung auf die  $H_f$ -Protonen wodurch es zu einer Abnahme der Signalintensität kommt. Der Sättigungsimpuls der eingestrahlt wird, wird als 1-kHz-Off-Resonanz HF-Impuls bezeichnet.

Der Magnetisierungstransfer ist in einzelnen Geweben unterschiedlich, wodurch unterschiedliche Signaltintensitätsabnahmen resultieren (33). Der durch die Signalreduktion entstehende Kontrast zur MRT Sequenz ohne 1-kHz-off-Resonanz HF-Impuls wird auch als Magnetisierungstransfer Kontrast (MTC) bezeichnet wird (siehe Abb.12 und Abb.13).

Die Magnetisierungstransferrate ist dabei abhängig von der Konzentration der beiden Protonengruppen, deren Möglichkeit zur Interaktion, der Feldstärke, der Art des Makromoleküls, der Anwesenheit paramagnetischer Substanzen und den voreingestellten Sequenzparametern (23, 37, 38).



**Abb. 10 a und b:** In-Phase Aufnahmen der Gl. parotidea. Im rechten Bild ist aufgrund des Magnetisierungstrfers die Signalintensität herabgesetzt, der durch den 1 kHz-Off-Resonanz HF-Impuls bedingt wird.



**Abb. 11 a und b:** Opposed-Phase Aufnahmen der Gl. parotidea. Auch hier ist wieder eine Signalreduktion im rechten Bild mit 1 kHz-Off-Resonanz HF-Impuls zu erkennen.

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 Patienten

Für diese prospektive Studie lag ein positives Votum der Ethikkommission vor und sämtliche Patienten unterschrieben nach erfolgter Aufklärung eine Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie.

In der vorliegenden Untersuchung wurden insgesamt 58 Patienten (18 Frauen und 40 Männer im Alter von 19 bis 85 Jahren, mittleres Lebensalter 55 Jahre) untersucht. Die Untersuchungen fanden in der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf zwischen dem 25. April 2003 und dem 3. August 2006 statt. Die untersuchten Patienten wurden gemäß den gesicherten Diagnosen in verschiedene Gruppen unterteilt, die in Tabelle 2 aufgeführt sind:

**Tabelle 2:** Auflistung der unterschiedlichen Erkrankungen der mittels MTC untersuchten Patienten (n=58).

Erkrankung	Frauen	Männer	n	Alter (J.)	mtl. Alter (J.)
Pleomorphes Adenom	10	12	22	19-85	51
Warthin Tumor	4	11	15	43-76	61
Speichelgangs-Karzinom	0	3	3	48-64	55
Myoepitheliales Adenom	1	1	2	39-42	41
Mukoepidermoid Karzinom	1	2	3	49-60	55
Plattenepithelkarzinom Metastase	1	3	4	48-72	63
Lipom	1	1	2	40-68	54
Adenokarzinom	0	1	1	69	69
Basalzelladenom	0	1	1	78	78
Infiziertes Atherom	0	1	1	34	34
Lymphknotenmanifestation	0	1	1	52	52
Plattenepitheliales Pappillom	0	1	1	32	32
Zystadenom	0	1	1	70	70
Zyste	0	1	1	39	39

## 2.2 Methoden

Sämtliche vorliegenden Untersuchungsdaten wurden an einem 1,5 Tesla System mit einer Gradientenschaltzeit von 125 mT/s und einer maximalen Gradientenleistung von 30 mT/s akquiriert. Verwendung fand hierbei eine CP (circularly polarized) Halsspule mit N1 Element (flexibler oberer Anteil der Spule), welche durch ihre Flexibilität die Platzierung des N1 Elementes nahe der Gl. Parotidea eines jeden Patienten erlaubte.

Zur exakten anatomischen Lokalisation der Gl. parotidea wurde zunächst eine axiale T1-gewichtete Spinecho Sequenz angewandt wobei folgende Parameter eingesetzt wurden:

**Tabelle 3:** Tabellarische Darstellung der Sequenzparameter der T1-gewichteten Spinecho Sequenz

T1-Sequenzen	1,5 T
Gerät	1,5 T Magnetom Symphony, Siemens, Erlangen, Germany
Max. Amplitude	30 mT/m
Gradientenschaltzeit	125 mT/m/s
TR	500 ms
TE	14 ms
Matrix	192 x 512
Field of View	210 x 280 mm
Pixelgröße	1.09 x 0.55 mm
Schichtdicke	5 mm
Vorschub	1.25 mm
NSA	3

Die eigentliche MT-Sequenz wurde anschließend in der axialen Schicht mit maximaler Flächenausdehnung der Gl. parotidea mittels T1-gewichteter spoiled Gradienten-Echo Sequenzen in In-Phase und Opposed-Phase mit und ohne 1-kHz-off-Resonanz HF-Impuls durchgeführt, wobei für die einzelnen Sequenzen nachfolgende Parameter angewandt wurden:

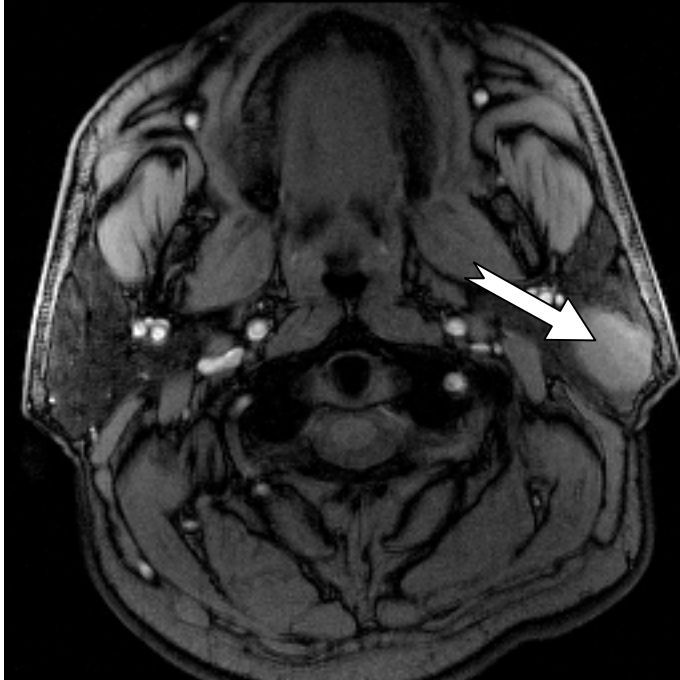
**Tabelle 4:** Tabellarische Darstellung der Sequenzparameter der MTC-Sequenzen

<b>MT-Sequenzen</b>	<b>1,5 T In-Phase</b>	<b>1,5 T Opposed-Phase</b>
Gerät	1,5 T Magnetom Symphony, Siemens, Erlangen, Germany	1,5 T Magnetom Symphony, Siemens, Erlangen, Germany
TR / TE /	47 ms/ 4,8 ms	47 ms / 7,0 ms
Flip Winkel/ Excitations	20° / 1	20° / 1
Matrix	256 x 256	256 x 256
Field of View	179 x 179 mm	179 x 179mm
Pixelgröße	0,7 x 0,7 mm	0,7 x 0,7 mm
Schichtdicke	5 mm	5mm
Off-Resonanz HF-Impuls	1-kHz single-cycle-sinc wave	1-kHz single-cycle-sinc wave
Bandbreite des HF-Impulses	110 Hz	110 Hz
Dauer des Pulses	18 ms	18 ms
Wichtung des Pulses	T1	T1

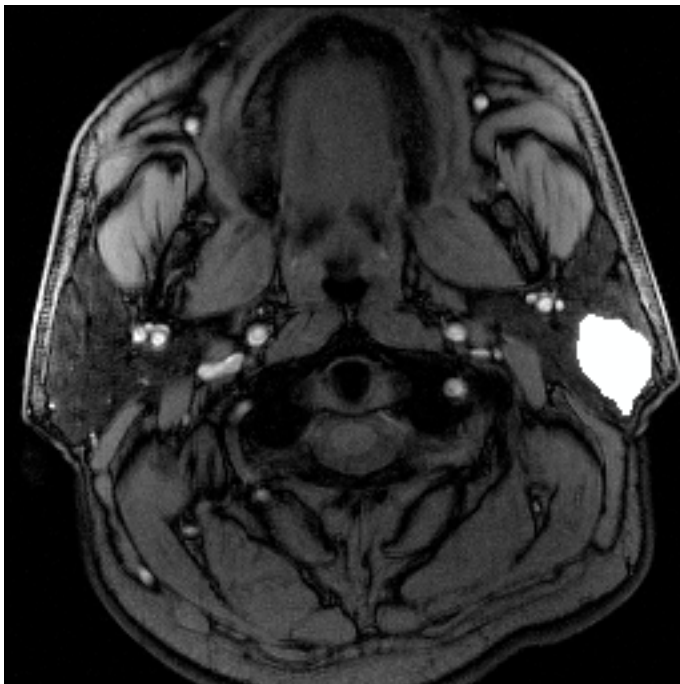
Die T1-Sequenzen und die MT-Sequenzen wurden beide jeweils mit und ohne 1 kHz-Off-Resonanz HF-Impuls durchlaufen, um je ein Bild mit und ohne Magnetisierungstransfer zu erhalten und den Magnetisierungstransfer Kontrast durch die unterschiedlichen Signalintensitäten messbar zu machen. Die spezifischen Absorptionsraten waren bei allen Patienten innerhalb der Sicherheitsrichtlinien.

Die Sequenzbilder mit und ohne Impuls wurden dann einzeln mit Hilfe des Programms eFilm Workstation<sup>®</sup> 1.8.3 (<http://www.efilm.ca/>) getrennt und anschließend in eine MRIcro-Datei konvertiert. MRIcro (<http://www.cla.sc.edu/psyc/faculty/rorden/>, Chris Rorden, University of Nottingham, Great Britain,) ist ein Programm mit dem man in der Lage ist Bilder digital zu bearbeiten, die gewünschte ROI mit diversen Tools reproduzierbar zu markieren und diese ROI dann pixelbasiert auszuwerten.

Nach der Lokalisation des Tumors der Gl. Parotidea (Abb.12) auf der jeweiligen Sequenz wurde der gesamte Tumor in der Gl. Parotidea mit Hilfe des Lasso-Tools als ROI markiert. (Abb.13)



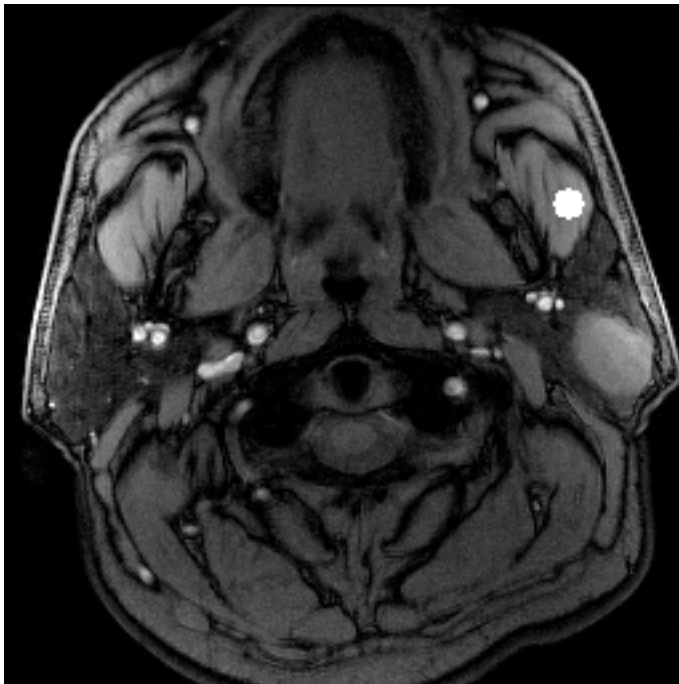
**Abb. 12:** Lokalisation des Tumors (hier ein pleomorphes Adenom) einer linken Glandula parotidea



**Abb. 13:** Markierung des gesamten Tumors einer linken Glandula parotidea als weiße ROI.



Als zweiter Messungsschritt wurde eine ROI aus 104 Pixel in den M. masseter der erkrankten Seite platziert um später einen Läsion-zu-Muskel MTR berechnen zu können. (Abb.14)



**Abb. 14:** Die weiße kreisförmige Markierung eines linken M. masseter zeigt den zweiten Auswertungsschritt der Untersuchung mit einer Größe von 104 Pixel.

Zur Bestimmung des Bildrauschens wurde ein ROI aus 104 Pixel am linken oberen Bildrand platziert, um eine bessere Vergleichsmöglichkeit zwischen den einzelnen Patienten zu erhalten. (Abb.15)



**Abb. 15:** Bildrauschen: Zur Bestimmung des Bildrauschens wurde ein ROI von 104 Pixel in die linke obere Bildecke gelegt.

Sämtliche Intensitätswerte pro Pixel einer jeden Sequenz wurden einzeln in einem nächsten Bearbeitungsschritt digital in eine Txt-Datei umgewandelt und anschließend mit dem MICROSOFT Statistik-Programm EXCEL ausgewertet.

Aus den Signalintensitäten pro Pixel wurde der Median für die einzelne ROI berechnet, welcher dann als Grundlage für die weiteren Berechnungen Verwendung fand.

Zunächst wurde das Bildrauschen von den Läsions- und Muskelwerten abgezogen um so nah wie möglich an den tatsächlichen Wert der Signalintensitäten der Gewebe zu kommen.

Im Weiteren wurde aus dem Median der gemessenen Signalintensitäten der MTC für die Läsion der Gl. parotidea und den M. Masseter für jeden Patienten berechnet. Dies geschah mit Hilfe der Formel:  $MTC = 1 - (M_{\text{post}}/M_{\text{prae}})$ , wobei  $M_{\text{prae}}$  die Signalintensität des Gewebes vor dem Magnetisierungstransfer und  $M_{\text{post}}$  die Signalintensität des Gewebes mit Magnetisierungstransfer kennzeichnet. Aus den MTC-Werten der Läsionen und den MTC-Werten des M. masseter eines Patienten wurde dann der Magnetisierungskontrast (MTR) nach folgender Formel berechnet:  $MTR = MTC_{\text{Läsion}}/MTC_{\text{Muskel}}$ . Die MTR-Werte bildeten im Anschluss die Grundlage für die statistische Auswertung.

Zur statistischen Bewertung der Ergebnisse wurde der Student's t-Test herangezogen und ein zweiseitiger Wert  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant definiert. Zur Korrelationsberechnung der beiden angewendeten Techniken (In-Phase und Opposed-Phase) wurde der Kolmogorov-Smirnov Test verwendet.

### 3 Ergebnisse

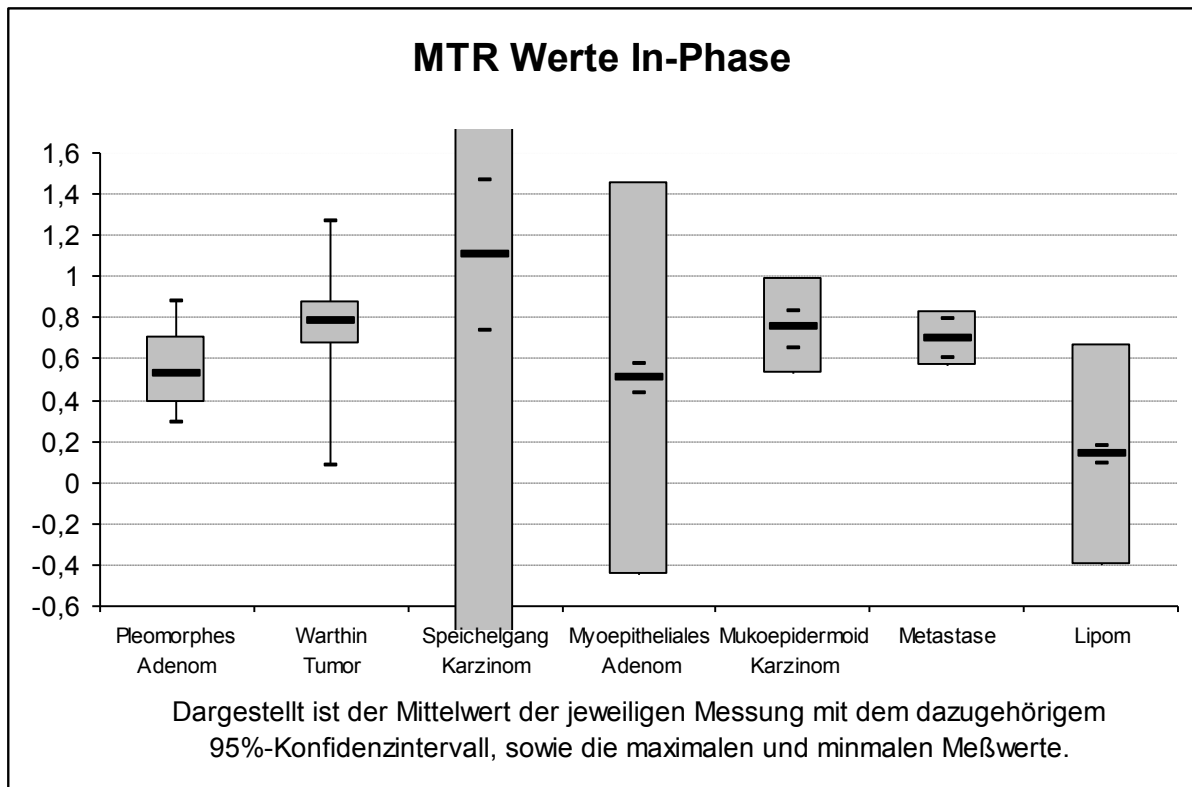
Mittels der T1-gewichteten Spinecho Sequenz Bildgebung bei 1,5T war die Darstellung der Glandulae submandibulares bei allen 58 Patienten möglich. Die Darstellung erlaubte eine Abgrenzung der Drüsen bei allen Patienten, sodass die Messungen zweifelsfrei vorgenommen werden konnten. Da einige der Tumoren nur als Einzelfall in dem Patientenkollektiv zu finden waren, wurden sie in der weiteren Evaluation nicht mehr berücksichtigt, da diese keine statistische Signifikanz besitzen.

**Tabelle 5:** Auflistung der gewonnenen MTR In-Phase Mittelwerte, Standardabweichungen und Konfidenzintervalle für die statistisch signifikanten Tumore der Glandula parotidea

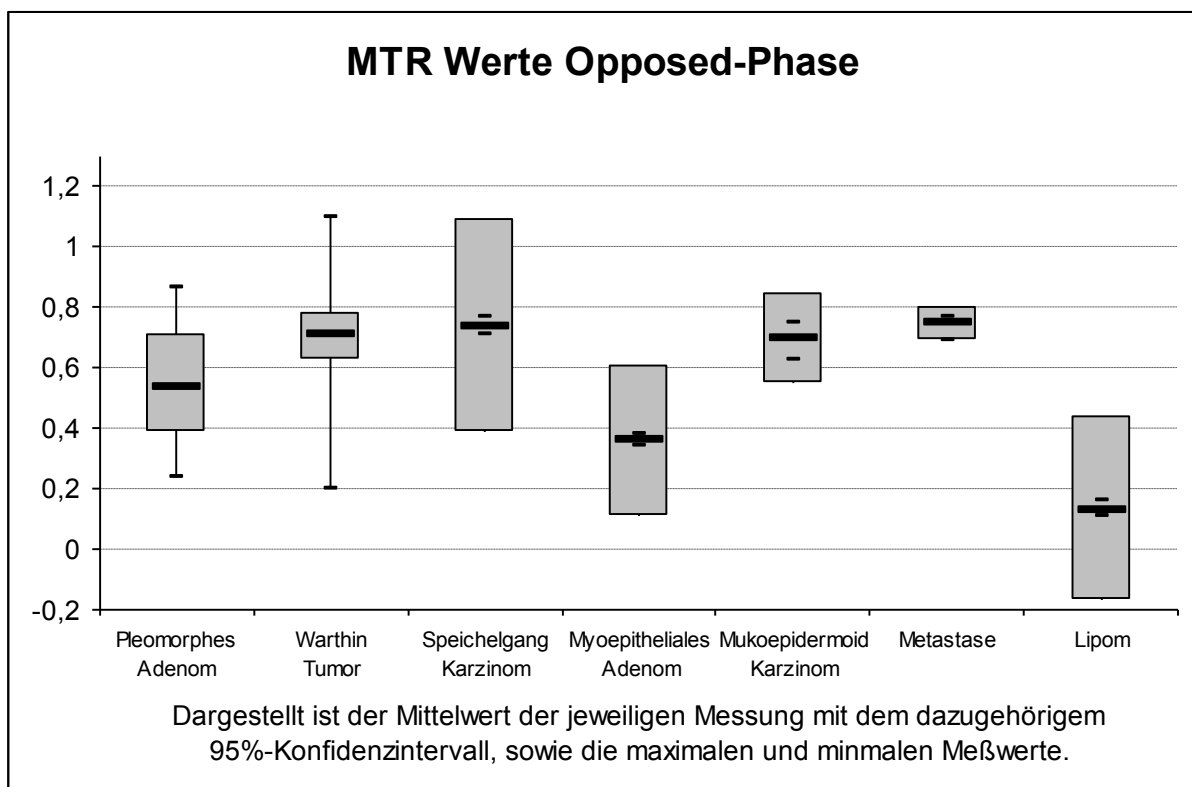
Erkrankung	n	MTR In-Phase	SD	KI 95%
Pleomorphes Adenom	22	0,53	0,16	0,39/0,68
Warthin Tumor	15	0,78	0,23	0,67/0,88
Speichelgangskarzinom	2	1,11	0,52	-3,57/5,78
Myoepitheliales Adenom	2	0,51	0,11	-0,45/1,46
Mukoepidermoid Karzinom	3	0,76	0,09	0,53/0,99
Plattenepithelkarzinom Metastase	4	0,70	0,08	0,57/0,83
Lipom	2	0,14	0,06	-0,40/0,67

**Tabelle 6:** Auflistung der gewonnenen MTR Opp-Phase Mittelwerte, Standardabweichungen und Konfidenzintervalle für die statistisch signifikanten Tumore der Glandula parotidea

Erkrankung	n	MTR Opp-Phase	SD	KI 95%
Pleomorphes Adenom	22	0,54	0,17	0,39/0,71
Warthin Tumor	15	0,71	0,16	0,63/0,78
Speichelgangskarzinom	2	0,74	0,04	0,39/1,09
Myoepitheliales Adenom	2	0,36	0,03	0,11/0,61
Mukoepidermoid Karzinom	3	0,70	0,06	0,55/0,85
Plattenepithelkarzinom Metastase	4	0,75	0,03	0,69/0,80
Lipom	2	0,13	0,03	-0,17/0,44



**Abb. 16:** Grafische Darstellung der In-Phase Messwerte.



**Abb. 17:** Grafische Darstellung der Opposed-Phase Messwerte.

**Tabelle 7:** Tabellarische Darstellung der Abgrenzbarkeit der untersuchten Erkrankungen der Gl. parotidea basierend allein auf den erhobenen MTR In-Phase Werten (statistische Signifikanz:  $p < 0,05$ ; Fettschrift = signifikante Werte)

	<b>Pleo. Adenom</b>	<b>Warthin Tumor</b>	<b>Speichelgangkarzinom</b>	<b>Myoepith. Adenom</b>	<b>Mukoepi-karzinom</b>	<b>Metastase</b>	<b>Lipom</b>
Pleo. Adenome	<b>x</b>	<b>&lt; 0,001</b>	0,325	0,384	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Warthin Tumor		<b>x</b>	0,093	0,115	0,889	0,505	<b>0,001</b>
Speichelgangka.			<b>x</b>	0,252	0,309	0,157	0,120
Myoepith. Adenom				<b>x</b>	0,066	0,068	<b>0,050</b>
Mukoepidermoidka.					<b>x</b>	0,410	<b>0,004</b>
Metastase						<b>x</b>	<b>0,001</b>

**Tabelle 8:** Tabellarische Darstellung der Abgrenzbarkeit der untersuchten Erkrankungen der Gl. parotidea basierend allein auf den erhobenen MTR Opposed-Phase Werten (statistische Signifikanz:  $p < 0,05$ ; Fettschrift = signifikante Werte)

	<b>Pleo. Adenom</b>	<b>Warthin Tumor</b>	<b>Speichelgangkarzinom</b>	<b>Myoepith. Adenom</b>	<b>Mukoepi-karzinom</b>	<b>Metastase</b>	<b>Lipom</b>
Pleo. Adenome	<b>x</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,008</b>	0,394	<b>0,006</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,004</b>
Warthin Tumor		<b>x</b>	0,800	<b>0,007</b>	0,896	0,640	<b>&lt; 0,001</b>
Speichelgangka.			<b>x</b>	<b>0,008</b>	0,457	0,813	<b>0,004</b>
Myoepith. Adenom				<b>x</b>	<b>0,006</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,018</b>
Mukoepidermoidka.					<b>x</b>	0,220	<b>0,001</b>
Metastase						<b>x</b>	<b>&lt; 0,001</b>

---

Anhand der in Tabelle 7 und 8 dargestellten Signifikanzlevel lassen sich folgende Rückschlüsse aus der Untersuchung ziehen:

Basierend auf den MTR In-Phase Werten zeigt das pleomorphe Adenom signifikante Unterschiede im Vergleich mit dem Warthin Tumor, dem Mukoepidermoid Karzinom und dem Lipom. Des Weiteren können Lipome noch vom Warthin Tumor und vom Mukoepidermoid Karzinom differenziert werden.

Ausgehend von den MTR Werten in der Opposed-Phase kann das pleomorphe Adenom vom Warthin Tumor, dem Mukoepidermoid Karzinom, dem Lipom, und dem Speicheldrüsenkarzinom differenziert werden. Ebenso weist das myoepitheliale Adenom signifikante Unterschiede im Vergleich mit dem Speicheldrüsenkarzinom, dem Warthin Tumor, und dem Mukoepidermoidkarzinom auf. Das Lipom kann in dieser Technik von allen anderen Tumoren gut differenziert werden.

---

## 4 Diskussion

---

Neoplasien der Speicheldrüsen sind eher selten und machen in der Bevölkerung weniger als 3% aller Neoplasien aus. Ferner haben nur ca. 1% aller malignen Kopf-Hals-Tumoren ihren Ursprung in den Speicheldrüsen (10). Da die pleomorphen Adenome mit einem Anteil von 70% bis 85% gemeinsam mit den ebenfalls benignen Warthin Tumoren (Anteil ca. 4% - 10%) die größte Gruppe darstellen, handelt es sich bei ca. 90% der Entitäten um Tumore benigner Art (39). Das Mukoepidermoidkarzinom ist vom großen Spektrum maligner Speicheldrüsentumoren am häufigsten anzutreffen und stellt mit einem Anteil von 5% den dritthäufigsten Speicheldrüsentumor überhaupt dar (12, 40).

Zur Lokalisation von Speicheldrüsentumoren hat sich zum einen die Sonographie bei eher oberflächlich liegenden Tumoren, zum anderen die Magnetresonanztomographie bei tieferen Neoplasien bewährt und sind in die präoperative Routine integriert (24, 41, 42). Jedoch erlaubt zum jetzigen Zeitpunkt keine der beiden Methoden eine sichere Differenzierung von Tumordignität oder Tumorart.

Bei der differentialdiagnostischen Abklärung pathologischer Veränderungen der Glandula parotidea hat die MR-tomografische Bildgebung im Rahmen des weiteren therapeutischen Vorgehens einen hohen Stellenwert. Da sich durch eine frühe, nicht invasive Diagnostik der Neoplasien Unterschiede in Therapieplanung- und Ablauf der einzelnen Tumorentitäten ergeben, würde dies multiple Vorteile für behandelnde Ärzte und Patienten mit sich bringen. Beispielsweise wird die laterale oder totale Parotidektomie unter Erhaltung des N. facialis bei pleomorphen Adenomen oder Warthin Tumoren, bevorzugt, wohingegen die zusätzliche Resektion des Nerven bei Speichelgang- bzw. Mukoepidermoidkarzinomen („high-grade-type“) als Vorgehen der Wahl gilt (12, 43).

Durch die Magnetresonanztomografie können pathologisch veränderte Drüsen bzw. veränderte Drüsenanteile von angrenzenden anatomischen Strukturen des Gesichtsschädels lokalisiert und abgegrenzt werden. Es muss dabei versucht werden mittels einer charakteristischen Deskription der Veränderung eine möglichst akkurate Diagnose zu erstellen (44). Dieser Prozess gestaltet sich allerdings oft als schwierig und gerade bei diskreten Befunden lassen sich konkrete Diagnosen nur sehr bedingt oder gar nicht erstellen.

Auch mit den etablierten Verfahren und Sequenzen der MR-tomografischen Bildgebung ist die Unterscheidung zwischen benignen und malignen Läsionen nur sehr selten möglich (25, 45-47).

Schon 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 (43, 48). In der Literatur werden bei identischen Eukleationsverfahren von pleomorphen Adenomen und Warthin Tumoren Rezidive von pleomorphen Adenomen in bis zu 85% der Fälle angegeben, wogegen sich bei Warthin Tumoren nur Rezidive in ca. 2% der Patienten zeigen (41, 49). Dies unterstreicht die klinische Relevanz einer frühzeitigen histologischen Klassifizierung der Speicheldrüsenläsionen (41-43), da die Kenntnis der Tumorentität in der präoperativen Planung von unbestrittenem Nutzen ist.

Der Einsatz einer Feinnadelaspirationsbiopsie zur histologischen Differenzierung von Speicheldrüsentumoren wird heute kontrovers diskutiert. Viele Autoren halten weiterhin an ihr als obligates Therapievorgehen fest, da die meisten Tumoren der Gl. parotidea mit einer Genauigkeit von 90-98% und geringem Aufwand diagnostiziert werden können (50-52) und bislang kein anderes Verfahren ähnlich gute Differenzierungsmöglichkeiten bietet (53, 54).

In anderen operativen Zentren spielt die Feinnadelaspirationsbiopsie eher eine untergeordnete Rolle. Die Kapselverletzung von Tumoren bei der Biopsie birgt einen Anstieg des Rezidivrisikos und kann durch die lediglich lokal beschränkte Materialaspiration Fehldiagnosen mit sich bringen, wie zum Beispiel bei Karzinomen in pleomorphen Adenomen (55).

In dieser prospektiven Studie wurde untersucht ob durch die Bestimmung des MTC Wertes und des Läsion-zu-Muskel MTR Wertes, mittels eines 1-kHz Off Resonanz HF-Impulses, weitere Informationen neben der konventionellen MR-Bildgebung gesammelt werden können um Tumore der Glandula parotidea zu differenzieren.



Da makromolekulare Protonen nur über eine eingeschränkte Beweglichkeit verfügen, interagieren sie mit frei beweglichen Wasserstoffmolekülen durch eine dipolare Kopplung und durch chemischen Austausch an einer intermittierenden Grenzzone (23, 33-36).

Diese Interaktion beeinflusst die Signalintensität der MR-tomografischen Bildgebung. Bezogen auf die Frequenzbreite der vorhandenen Protonen in menschlichem Gewebe stellt der Pool der Protonen in Makromolekülen das größte Spektrum mit ca. 20 kHz. Der Anteil an makromolekularen Protonen kann an der Bildgebung abgeschätzt werden, mittels Anwendung eines Unterdrückungsimpulses mit deutlich differenter Frequenz bezogen auf die Resonanzfrequenz von Wasser (37). Am einfachsten erreicht wird dies bei der Durchführung einer Sequenz mit und ohne Unterdrückungsimpuls (28). Die T1 Relaxation steigt dabei durch den Unterdrückungsimpuls an und ist abhängig von dessen Frequenz (29). Bei der Berechnung des absoluten MTC und MTR Wertes sollte die T1 Zeit des zu untersuchenden Gewebes Berücksichtigung finden (29, 31). Die Gleichung  $MTR = K_a \times T1a$  beschreibt dabei das Verhältnis von T1 Relaxationszeit und dem absoluten MTR Wert.  $K_a$  steht hier für die Rate des Magnetisation Transfer von Wasser zu Makromolekülen und  $T1a$  für die Relaxationszeit der frei beweglichen Wasserstoffprotonen nach Einstrahlen des Unterdrückungsimpulses (29).

Zahlreiche Autoren haben bereits versucht, mittels verschiedenster technischer Ansätze die Magnetresonanztomographie zur Differenzierung von benignen und malignen Prozessen der Speicheldrüsen zu nutzen. (8, 9, 24, 47, 56-62).

Joe et al. verwendete T1- und T2-gewichtete Sequenzen, auch mittels Kontrastmittelzugabe, um in 20 Patientenfällen, pleomorphe Adenome, Warthin Tumore und Karzinome in verschiedenen morphologischen Darstellungen voneinander zu differenzieren (24).

Dagegen verwendeten Mascaro et al. die T2 Relaxationszeit um 11 pleomorphe Adenome von malignen Läsionen zu unterscheiden (57).

Yabuuchi et al. konnten mittels einer kontrastmittelunterstützten dynamischen MRT bei insgesamt 33 Tumoren, die pleomorphen Adenome von malignen Neoplasien der großen Speicheldrüsen unterscheiden. Bei den untersuchten Warthin Tumoren gelang dies allerdings nicht. In einer zweiten Studie mit 13 Speicheldrüsetumoren erreichten sie, bei der

Differenzierung von gutartigen und bösartigen Tumoren, eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 80% (47).

Yousem et al. untersuchten ob Magnetization Transfer Ratios (MTRs) dabei helfen können Aussagen über die pathologischen Eigenschaften von Kopf- und Halstumoren zu machen und entdeckten dabei eher zufällig einen statistisch signifikanten Unterschied der MTRs bei benignen und malignen Läsionen. Allerdings fanden sich in dieser Arbeit nur drei Speicheldrüsentumore. Yousem et al. wählten einen 2-kHz Off-Resonanz HF-Impuls in In-Phase Technik(29), im Gegensatz dazu fand in der vorliegenden Arbeit ein 1-kHz Off-Resonanz HF-Impuls Anwendung.

Da sowohl die Frequenz, wie auch Form, Dauer und Amplitude des Impulses eine maßgebliche Rolle für den resultierenden Magnetisierungseffekt spielt (23, 33, 36), hat ein Vergleich der Daten oben genannter Studien mit denen der vorliegenden Arbeit keine große Relevanz, da dieser und noch andere gewählte Sequenzparameter zu sehr voneinander abweichen was sich auch in den sehr variierenden Ergebnissen wieder spiegelt.

Ähnlichere Sequenzparameter wurden von Takashima et al. angewandt. Ebenso wie in der vorliegenden Arbeit wurden T1-gewichtete spoiled Gradienten-Echo Sequenzen und ein 1-kHz Off Resonanz HF-Impuls verwendet um MTR Werte, allerdings nur in der In-Phase Technik, zu bestimmen. Sie ermittelten einen mittleren MTR für pleomorphe Adenome von 0,46 und für Warthin Tumore von 0,57 (30). Während sich die Ergebnisse der MTR Werte für pleomorphe Adenome mit denen aus dieser Studie ähneln (0,53) weichen die Ergebnisse für Warthin Tumore deutlich ab (0,78).

Schlussfolgernd kamen Takashima et al. zu der Ansicht, dass der MTR in In-Phase Technik eine wertvolle Unterstützung bei der Differenzierung von benignen und malignen Tumoren der Gl. parotidea darstellt (30). In der von uns durchgeführten Studie konnte diese allgemeine Aussage nicht bestätigt werden.

Der MTR hat durchaus das Potential primäre Tumore der Gl. parotidea voneinander zu differenzieren, dies gilt allerdings nur eingeschränkt und bezieht sich auf einige wenige Tumore sowohl benigner als auch maligner Art, sodass ein routinemäßiger Einsatz im klinischen Alltag noch nicht gerechtfertigt scheint.

Eine starke Limitation in der vorliegenden Arbeit besteht vor allem in der Größe einzelner Subgruppen.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen durchaus Tendenzen für die differentialdiagnostische Anwendung des MTR, sodass die Ergebnisse durchaus noch an einem größeren Patientenkollektiv untersucht werden sollten. Da die Häufigkeit der Erkrankungen eher selten ist und das Spektrum der verschiedenen Erkrankungen so vielfältig, wird dies allerdings nur an einem großen Zentrum oder im Sinne einer Multicenterstudie möglich sein.

---

## 5 Zusammenfassung

---

Eine frühzeitige Differenzierung von Tumoren der großen Speicheldrüsen stellt ein wichtiges Kriterium für die Behandlungsplanung und den Ablauf der Tumorbehandlung dar. Bisher gibt es noch keine Möglichkeit eine nicht invasive präoperative Diagnostik der verschiedenen Tumorentitäten durchzuführen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es mittels der Bestimmung des MTC ein diagnostisches Kriterium zur Differenzierung verschiedener primärer Tumore der Glandula parotidea zu evaluieren und im Weiteren die Reproduzierbarkeit dieser Methode zu bestimmen.

In der Studie wurden 58 Patienten, mit 46 benignen und 12 malignen Läsionen der Glandula parotidea, mittels einer spoiled Gradienten-Echo Sequenz und eines 1 kHz Off-Resonanz HF-Impulses in In-Phase und Opposed-Phase Technik im Kernspintomographen untersucht.

Laut Literatur wird dieser Technik das Potential zur Differenzierung von benignen und malignen Tumorentitäten nachgesagt. In eine klinische Routinediagnostik hat diese Technik allerdings noch keinen Eingang gefunden.

Da einige der Tumoren nur als Einzelfall in dem Patientenkollektiv zu finden waren, wurden sie in der weiteren Evaluation nicht mehr berücksichtigt, da diese keine statistische Signifikanz besitzen. Unter den verwendeten Patientendaten fanden sich abschließend 9 maligne und 41 benigne Tumore.

Die statistische Bewertung der Ergebnisse aus den Patientendaten ergab, dass der MTC und der daraus errechenbare MTR durchaus das Potential besitzt einige primäre Tumore der Gl. parotidea voneinander zu differenzieren. Allerdings gilt dies nur in eingeschränktem Maße da sich einige Werte der einzelnen Tumore überschneiden und bei einzelnen Tumorentitäten die Werte deutlich variieren.

---

## 6 Literaturverzeichnis

---

1. Schwenzler NE, M. Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde. Stuttgart, New York: Thieme Verlag, 2002.
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. Baker S, Ossoinig KC. Ultrasonic evaluation of salivary glands. *Trans Sect Otolaryngol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1977; 84:ORL-750-762.
5. Howlett DC. High resolution ultrasound assessment of the parotid gland. *Br J Radiol* 2003; 76:271-277.
6. Abd-el-Latif ZAe-S. Diagnostic imaging modalities in parotid gland enlargement. *Egypt Dent J* 1994; 40:855-862.
7. Botsios C, Sfriso P, Grava C, et al. [Imaging in major salivary gland diseases]. *Reumatismo* 2001; 53:235-243.
8. Chaudhuri R, Bingham JB, Crossman JE, Gleeson MJ. Magnetic resonance imaging of the parotid gland using the STIR sequence. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1992; 17:211-217.
9. Shah GV. MR imaging of salivary glands. *Neuroimaging Clin N Am* 2004; 14:777-808.
10. Eneroth CM. Salivary gland tumors in the parotid gland, submandibular gland, and the palate region. *Cancer* 1971; 27:1415-1418.
11. Sandler MP, Patton JA, Ossoff RH. Recent advances in thyroid imaging. *Otolaryngol Clin North Am* 1990; 23:251-270.
12. Seifert Gea. Speicheldrüsenkrankheiten. Stuttgart: Thieme, 1984.
13. Thomas C. Makro-pathologie: Lehrbuch und Atlas für die Kurse der allgemeinen und speziellen Pathologie. Stuttgart, New York: Schattauer, 1993.
14. Bühling KL, J Witt, K. Intensivkurs: Allgemeine und spezielle Pathologie. München, Wien, Baltimore: Urban&Schwarzenberg, 1995.
15. Bonninghau L. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde: Springer, 2001.
16. Probst G, Iro. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde: Thieme, 2004.
17. Jakobsson PA, Eneroth CM. Variations in radiosensitivity of various types of malignant salivary-gland tumour. *Acta Otolaryngol Suppl* 1969; 263:186-188.
18. Kleinsasser O, Klein HJ, Hubner G. [Salivary duct carcinoma. A group of salivary gland tumors analogous to mammary duct carcinoma]. *Arch Klin Exp Ohren Nasen Kehlkopfheilkd* 1968; 192:100-105.
19. Batsakis JG. Clear cell tumors of salivary glands. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1980; 89:196-197.
20. Seifert G, Donath K. [On the occurrence of so-called clear cells in salivary gland tumors. Ultrastructure and differential diagnosis (author's transl)]. *Z Krebsforsch Klin Onkol Cancer Res Clin Oncol* 1978; 91:165-182.
21. Parache RM, Bodelet B, Guedenet JC. [Clear cell adenoma of the parotid. Anatomical consideration apropos of a case]. *J Fr Otorhinolaryngol Audiophonol Chir Maxillofac* 1982; 31:191-195.
22. Forsen F, Hoffman RA. Study of moderately rapid chemical exchange reaction by means of nuclear magnetic double resonance. *Journal Chem Phys*. 1963; 39:2892-2901.
23. Wolff SD, Balaban RS. Magnetization transfer contrast (MTC) and tissue water proton relaxation in vivo. *Magn Reson Med* 1989; 10:135-144.

24. Joe VQ, Westesson PL. Tumors of the parotid gland: MR imaging characteristics of various histologic types. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163:433-438.
25. Takashima S, Noguchi Y, Okumura T, Aruga H, Kobayashi T. Dynamic MR imaging in the head and neck. *Radiology* 1993; 189:813-821.
26. Freling NJ, Molenaar WM, Vermey A, et al. Malignant parotid tumors: clinical use of MR imaging and histologic correlation. *Radiology* 1992; 185:691-696.
27. Reiser S. *Magnetresonanztomographie*: Springer, 2002.
28. Markkola AT, Aronen HJ, Paavonen T, et al. Spin lock and magnetization transfer imaging of head and neck tumors. *Radiology* 1996; 200:369-375.
29. Yousem DM, Montone KT, Sheppard LM, Rao VM, Weinstein GS, Hayden RE. Head and neck neoplasms: magnetization transfer analysis. *Radiology* 1994; 192:703-707.
30. Takashima S, Wang J, Takayama F, et al. Parotid masses: prediction of malignancy using magnetization transfer and MR imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176:1577-1584.
31. Takashima S, Takayama F, Wang Q, Kawakami S, Saito A, Sone S. Head and neck lesions: determination of an optimal MT technique for prediction of malignancies. *Invest Radiol* 2000; 35:244-252.
32. Grossman RI, Gomori JM, Ramer KN, Lexa FJ, Schnall MD. Magnetization transfer: theory and clinical applications in neuroradiology. *Radiographics* 1994; 14:279-290.
33. Wolff SD, Balaban RS. Magnetization transfer imaging: practical aspects and clinical applications. *Radiology* 1994; 192:593-599.
34. Koenig SH, Bryant RG, Hallenga K, Jacob GS. Magnetic cross-relaxation among protons in protein solutions. *Biochemistry* 1978; 17:4348-4358.
35. Mehta RC, Pike GB, Enzmann DR. Magnetization transfer magnetic resonance imaging: a clinical review. *Top Magn Reson Imaging* 1996; 8:214-230.
36. Zhong JH, Gore JC, Armitage IM. Relative contributions of chemical exchange and other relaxation mechanisms in protein solutions and tissues. *Magn Reson Med* 1989; 11:295-308.
37. Hajnal JV, Baudouin CJ, Oatridge A, Young IR, Bydder GM. Design and implementation of magnetization transfer pulse sequences for clinical use. *J Comput Assist Tomogr* 1992; 16:7-18.
38. Ulmer JL, Mathews VP, Hamilton CA, Elster AD, Moran PR. Magnetization transfer or spin-lock? An investigation of off-resonance saturation pulse imaging with varying frequency offsets. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; 17:805-819.
39. Eneroth CM, Blanck C, Jakobsson PA. Carcinoma in pleomorphic adenoma of the parotid gland. *Acta Otolaryngol* 1968; 66:477-492.
40. Jakobsson PA, Blanck C, Eneroth CM. Mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland. *Cancer* 1968; 22:111-124.
41. Donovan DT, Conley JJ. Capsular significance in parotid tumor surgery: reality and myths of lateral lobectomy. *Laryngoscope* 1984; 94:324-329.
42. Dykun RJ, Deitel M, Borowy ZJ, Jackson S. Treatment of parotid neoplasms. *Can J Surg* 1980; 23:14-19.
43. Chilla R, Casjens R, Eysholdt U, Droese M. [Malignant salivary gland tumors. Effect of histology and site on prognosis]. *Hno* 1983; 31:286-290.
44. Vogl T, Freyschmidt J. *Handbuch diagnostische Radiologie*, Bd.3 Kopf-Hals: Springer-Verlag New York Berlin Heidelberg, 2002.
45. Ikeda K, Katoh T, Ha-Kawa SK, Iwai H, Yamashita T, Tanaka Y. The usefulness of MR in establishing the diagnosis of parotid pleomorphic adenoma. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; 17:555-559.

46. Tsushima Y, Matsumoto M, Endo K. Parotid and parapharyngeal tumours: tissue characterization with dynamic magnetic resonance imaging. *Br J Radiol* 1994; 67:342-345.
47. 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.
48. Chilla R, Schrot R, Eysholdt U, Droese M. [The influence of therapy on adenoid cystic carcinomas of the parotid gland (author's transl)]. *Hno* 1981; 29:118-123.
49. Heller KS, Attie JN. Treatment of Warthin's tumor by enucleation. *Am J Surg* 1988; 156:294-296.
50. Layfield LJ, Tan P, Glasgow BJ. Fine-needle aspiration of salivary gland lesions. Comparison with frozen sections and histologic findings. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111:346-353.
51. Suen KC. Fine needle biopsy. *Histopathology* 1990; 17:486.
52. Zurrada S, Alasio L, Tradati N, Bartoli C, Chiesa F, Pilotti S. Fine-needle aspiration of parotid masses. *Cancer* 1993; 72:2306-2311.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. Schlakman BN, Yousem DM. MR of intraparotid masses. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993; 14:1173-1180.
60. 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.
61. Habermann CR, Arndt C, Graessner J, et al. Diffusion-weighted echo-planar MR imaging of primary parotid gland tumors: is a prediction of different histologic subtypes possible? *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30:591-596.
62. Habermann CR, Gossrau P, Graessner J, et al. Diffusion-weighted echo-planar MRI: a valuable tool for differentiating primary parotid gland tumors? *Rofo* 2005; 177:940-945.

---

## **7 Danksagung**

---

Für die Überlassung des Themas dieser Dissertation, die gute Betreuung, Beratung und Unterstützung in allen wissenschaftlichen Fragen und Problemen möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. Christian Habermann, Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Radiologischen Zentrums der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, Hamburg bedanken.

Danken möchte ich ebenfalls meinen Eltern die mich von Anfang bis Ende des Studiums immer unterstützt haben und mir all dies ermöglicht haben.



## **8 Lebenslauf**

---

entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

## **9 Eidesstattliche Versicherung**

---

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht an einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Hamburg, den 21.09.2011