

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten,  
Kopf- und Halschirurgie der  
Universitätsmedizin Greifswald  
Direktorin Univ.-Prof. Dr. med. Chia-Jung Busch

**Thema: Betrachtungen zu Volumina und Raumforderungen der Glandula parotis  
in einer epidemiologischen Kohorte im MRT (SHIP)**

Inaugural – Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin

(Dr. med.)

der

Universität

der

Universitätsmedizin Greifswald

2021

vorgelegt von:

Tina Brzoska

geboren am: 09.01.1985

in: Eberswalde

Dekan: Prof. Dr. med. Karlhans Endlich

1. Gutachter: Herr PD Dr. med. Achim G. Beule

2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Orlando Guntinas-Lichius

Ort, Raum: Greifswald/ Münster, Zoom-Meeting

Tag der Disputation: 25.04.2022

## Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>6</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>7</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>8</b>
<b>VORWORT</b> .....	<b>9</b>
<b>1 EINLEITUNG</b> .....	<b>10</b>
<b>2 GRUNDLAGEN ZUR GLANDULA PAROTIS</b> .....	<b>12</b>
<b>2.1 ANATOMIE DER GLANDULA PAROTIS</b> .....	<b>12</b>
<b>2.2 DIE GLANDULA PAROTIS IM MRT UND ALTERNATIVE BILDGEBENDE VERFAHREN</b> .....	<b>14</b>
2.2.1 MRT GRUNDLAGEN .....	14
2.2.2 PAROTISBILDGEBUNG .....	14
<b>2.3 AUSGEWÄHLTE PATHOLOGIEEN DER GLANDULA PAROTIS UND IHRE DARSTELLBARKEIT IM MRT</b> .....	<b>16</b>
2.3.1 ENTZÜNDUNGEN UND STEINE DER GLANDULA PAROTIS .....	17
2.3.2 SIALADENOSEN .....	18
2.3.3 RAUMFORDERUNGEN DER GLANDULA PAROTIS .....	19
2.3.3.1 Benigne Tumore .....	19
2.3.3.2 Maligne Tumore .....	21
<b>2.4 VOLKSKRANKHEITEN DIABETES MELLITUS, ARTERIELLER HYPERTONUS UND DEREN AUSWIRKUNGEN AUF DIE GL. PAROTIS</b> .....	<b>23</b>
2.4.1 EPIDEMIOLOGISCHE BETRACHTUNGEN ZUM DIABETES MELLITUS UND DESSEN AUSWIRKUNGEN AUF DIE GLANDULA PAROTIS .....	23
2.4.2 EPIDEMIOLOGISCHE BETRACHTUNGEN ZUM ARTERIELLEN HYPERTONUS UND DESSEN AUSWIRKUNGEN AUF DIE GLANDULA PAROTIS .....	25
<b>3 ZIELSETZUNG</b> .....	<b>26</b>
<b>4 MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>27</b>
<b>4.1 STUDY OF HEALTH IN POMERANIA (SHIP)</b> .....	<b>27</b>
4.1.1 PROBANDEN UND TECHNISCHE DATEN DER MRT-UNTERSUCHUNG .....	28
4.1.2 UMGANG MIT ZUFALLSBEFUNDEN BEI SHIP-PROBANDEN IM GANZKÖRPER- MRT .....	29
<b>4.2 METHODEN</b> .....	<b>30</b>
4.2.1 STATISTISCHE METHODEN .....	30
4.2.1.1 Qualitätssicherung mittels Inter- und Intraobserver Reliabilität, sowie Intraclass Correlation Coefficient .....	30
4.2.1.2 Charakterisierung der untersuchten Kohorte .....	30
4.2.1.3 Statistische Analyse im Hinblick auf mögliche Einflussfaktoren .....	31

4.2.2	STANDARD OPERATING PROCEDURE - PAROTISVOLUMETRIE.....	32
4.2.3	STANDARD OPERATING PROCEDURE - MARKIERUNG VON RAUMFORDERUNGEN.....	34
4.2.4	EXKLUSION EXTRAPARENCHYMATÖSER STRUKTUREN .....	35
<b>5</b>	<b><u>ERGEBNISSE.....</u></b>	<b>36</b>
<b>5.1</b>	<b>BESCHREIBUNG DER STUDIENPOPULATION .....</b>	<b>36</b>
<b>5.2</b>	<b>ALLGEMEINE SOP- ANALYSE .....</b>	<b>36</b>
<b>5.3</b>	<b>METHODISCHE ANALYSEN.....</b>	<b>37</b>
5.3.1	QUALITÄTSSICHERUNG MITTELS INTER- UND INTRAOBSERVER RELIABILITÄT, SOWIE INTRAClass CORRELATION COEFFICIENT .....	37
5.3.1.1	Interobserver Reliabilität.....	37
5.3.1.2	Intraobserver Reliabilität.....	39
5.3.2	AUSGESCHLOSSENE PROBANDEN UND MÖGLICHER BIAS .....	42
<b>5.4</b>	<b>CHARAKTERISIERUNG DER KOHORTE BEZÜGLICH DER PAROTISVOLUMINA .....</b>	<b>43</b>
5.4.1	VOLUMINA DER PAROTIDEN IN ABHÄNGIGKEIT VON ALTER UND GESCHLECHT .....	45
5.4.2	VOLUMINA DER PAROTIDEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM BMI .....	46
5.4.3	VOLUMINA DER PAROTIDEN IN ABHÄNGIGKEIT VON KOMORBIDITÄTEN .....	47
<b>5.5</b>	<b>CHARAKTERISIERUNG DER KOHORTE BEZÜGLICH DER INTRAGLANDULÄREN RAUMFORDERUNG .....</b>	<b>50</b>
5.5.1	CHARAKTERISIERUNG DER KOHORTE NACH VORLIEGEN VON DIABETES MELLITUS UND INTRAGLANDULÄREN RAUMFORDERUNGEN .....	51
<b>6</b>	<b><u>DISKUSSION.....</u></b>	<b>52</b>
<b>6.1</b>	<b>POTENTIAL UND EINSCHRÄNKUNGEN VON MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>52</b>
6.1.1	STUDIENPOPULATION.....	52
6.1.2	MRT-SCHNITTBILDGEBUNG .....	53
6.1.3	WERTIGKEITEN DER STATISTISCHEN METHODEN .....	54
6.1.4	URSACHE UND WIRKUNG AUSGESCHLOSSENER PROBANDEN .....	55
<b>6.2</b>	<b>BETRACHTUNGEN ZU PAROTISVOLUMINA IN VERSCHIEDENEN ANALYSEN .....</b>	<b>56</b>
6.2.1	EINFLUSS DES GESCHLECHTS AUF DAS PAROTISVOLUMEN.....	63
6.2.2	EINFLUSS DES ALTERS AUF DAS PAROTISVOLUMEN .....	63
6.2.3	EINFLUSS DES BMI AUF DAS PAROTISVOLUMEN .....	65
6.2.4	DISKUSSION DER PAROTISVOLUMINA IN ABHÄNGIGKEIT VON AUSGEWÄHLTEN KOMORBIDITÄTEN.....	66
<b>6.3</b>	<b>BEDEUTUNG DES NACHWEISES VON PAROTISRAUMFORDERUNGEN .....</b>	<b>69</b>
6.3.1	DISKUSSION VON PAROTISRAUMFORDERUNGEN UND DIABETES MELLITUS .....	71
6.3.2	ETHISCHE DISKUSSION ZUM VERFAHREN MIT THERAPIEBEDÜRFTIGEN PAROTISBEFUNDEN IM RAHMEN EINER EPIDEMIOLOGISCHEN STUDIE.....	72
<b>7</b>	<b><u>ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK .....</u></b>	<b>73</b>

**KURZFASSUNG .....75**  
**ABSTRACT .....75**  
**LITERATURVERZEICHNIS.....76**  
**DANKSAGUNG.....83**

**Abkürzungsverzeichnis**

95 %-KI	95 %-Konfidenzintervall
A.	Arteria
BMI	Body-Mass-Index
bds.	beidseits
bzw.	beziehungsweise
CT	Computertomographie
et al.	et alius
ggf.	gegebenenfalls
Gl.	Glandula
Gll.	Glandulae
Glp	Glandula parotis
GVol	Gesamtvolumen
ICC	Intra-Class-Correlation-Coefficient
li	links
m	männlich
M.	Musculus
Mio.	Millionen
MCSA	Maximale Cross Section Area
MW	Mittelwert
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
n	Anzahl
n.u.	nicht untersucht
p	p-Wert eines statistischen Testes als Maß der Signifikanz
Pat.	Patient
PET	Positronenemissionstomographie
ROI	region of interest
re	rechts
SD	Standardabweichung
SOP	standard operating procedure
SHIP	Study of Health in Pomerania
T1	Längsrelaxation in der Magnetresonanztomographie
T2	Querrelaxation in der Magnetresonanztomographie
u.	und
V.	Vena
Vv.	Venae
Vol.	Volumen
w	weiblich

## Abbildungsverzeichnis

<b>ABBILDUNG 2-1</b> - BLUT- UND NERVENBAHNEN DER GLANDULA PAROTIS (FANGHÄNEL J. ET. AL. 2003 [19])	12
<b>ABBILDUNG 2-2</b> - AXIALE ANSICHT DER GL. PAROTIS IM T1-GEWICHTETEN MRT	16
<b>ABBILDUNG 4-1</b> - STUDIENREGION DER STUDY OF HEALTH IN POMERANIA [66]	28
<b>ABBILDUNG 4-2</b> - OSIRIX MENÜLEISTE UND AUSWÄHLBARE VERMESSUNGSWERKZEUGE	33
<b>ABBILDUNG 4-3</b> - OSIRIX ANSICHT DES ‚SALIVARY GLAND‘-PLUG IN	33
<b>ABBILDUNG 4-4</b> - BEISPIEL FÜR MARKIERUNG BEIDER PAROTIDEN IN EINER AXIALEN MRT-SCHICHT MIT HILFE DER ROI-MARKIERUNG MIT AUSSPARUNG DER VV. RETROMANDIBULARES	34
<b>ABBILDUNG 5-1</b> - BLAND-ALTMAN-PLOT DER INTEROBSERVER VARIABILITÄT DER LINKEN GL. PAROTIS	38
<b>ABBILDUNG 5-2</b> - BLAND-ALTMAN-PLOT DER INTEROBSERVER VARIABILITÄT DER RECHTEN GL. PAROTIS	39
<b>ABBILDUNG 5-3</b> - BLAND-ALTMAN-PLOT DER INTRAOBSERVER VARIABILITÄT DER LINKEN GL. PAROTIS	40
<b>ABBILDUNG 5-4</b> - BLAND-ALTMAN-PLOT DER INTRAOBSERVER VARIABILITÄT DER RECHTEN GL. PAROTIS	41
<b>ABBILDUNG 5-5</b> - AUSGESCHLOSSENER PROBAND BEI BEWEGUNGSARTEFAKTEN	42
<b>ABBILDUNG 5-6</b> - VERTEILUNG DER VOLUMINA DER GL. PAROTIS RECHTS	44
<b>ABBILDUNG 5-7</b> - VERTEILUNG DER VOLUMINA DER GL. PAROTIS LINKS	44
<b>ABBILDUNG 5-8</b> - KORRELATION VON DRÜSENVOLUMEN UND ALTER	47
<b>ABBILDUNG 5-9</b> - ZUSAMMENHANG VON PAROTISVOLUMEN UND BMI	48
<b>ABBILDUNG 5-10</b> - VOLUMENUNTERSCHIEDE BEI VORLIEGEN EINES DIABETES MELLITUS	49
<b>ABBILDUNG 5-11</b> - VOLUMENUNTERSCHIEDE BEI VORLIEGEN EINES ARTERIELLEN HYPERTONUS	49

## Tabellenverzeichnis

<b>TABELLE 4-1</b> - INTERPRETATION DES KORRELATIONSKOEFFIZIENTEN R NACH PEARSON [69, 70]	31
<b>TABELLE 5-1</b> - RELIABILITÄT DES MESSVERFAHRENS	41
<b>TABELLE 5-2</b> - VERGLEICH DER SHIP-PROBANDEN AUS DEM MRT MIT UND OHNE VOLUMETRIE DER PAROTIDEN	43
<b>TABELLE 5-3</b> - CHARAKTERISTIKA DER STUDIENPOPULATION STRATIFIZIERT NACH TYP 2 DIABETES MELLITUS	49
<b>TABELLE 5-4</b> - ASSOZIATION METABOLISCHER FAKTOREN MIT DEM MITTLEREN PAROTISVOLUMEN	50
<b>TABELLE 5-5</b> - SEITENGETRENNTE ANALYSE DER TUMORVOLUMINA	51
<b>TABELLE 5-6</b> - SIGNIFIKANZANALYSE PAROTISRAUMFORDERUNGEN UND DIABETES MELLITUS	51
<b>TABELLE 6-1</b> - VERGLEICH VON STUDIEN ZU PAROTISVOLUMINA	61
<b>TABELLE 6-2</b> - FORTSETZUNG: VERGLEICH VON STUDIEN ZU PAROTISVOLUMINA	62



## **Vorwort**

„An der Schwelle jeder wissenschaftlichen Betrachtung der Welt steht die Verwunderung.“ So erging es nicht nur Nationalökonom Wilhelm Röpke und den alten griechischen Gelehrten, sondern jedem suchenden Geist, jedem sich weiterentwickelnden Mediziner.

Die Kernfrage, die dieser Promotionsarbeit zu Grunde liegt, ist eine sehr einfache: Was ist „normal“? Was ist „normal“ in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde? Noch genauer gefragt: Was ist eine „normale“ Ohrspeicheldrüse? Welche Größe ist hier „normal“ bei Frauen und Männern, bei alten und jungen Menschen? Was kann als „normal“ bei Diabetikern oder anderweitig Erkrankten gewertet werden?

Die hier vorgestellte Promotionsarbeit ist an der Universitätsmedizin Greifswald durch enge Zusammenarbeit der HNO-Klinik, der Klinik für Radiologie und der Community Medicine entstanden.

Dank der groß angelegten, populations- und MRT-basierten SHIP-Studie kann sich der Antwort auf diese Fragen genähert werden.

## 1 Einleitung

Ziel dieser Arbeit ist es, mittels eines standardisierten MRT-Protokolls und anhand einer großen epidemiologischen Stichprobe im Rahmen der „Study of Health in Pommerania“ (SHIP) vergleichbare und grundlegende Werte bezüglich Volumina, Tumorkommen und Korrelationen zu Alter, Geschlecht und Komorbiditäten von Parotiden zu erheben.

Kohortenstudien zählen zu den analytischen Studien und sollen sowohl der Generierung neuartiger Hypothesen, als auch der Überprüfung bisher als gültig angenommener Grundsätze dienen. Zusammenhänge zwischen einer Zielgröße und einer oder mehrerer Einflussgrößen sollen inhaltlich hergeleitet und statistisch abgesichert werden.

Bisher existieren keine Studien zu Betrachtungen der Parotiden sowohl im MRT, als auch im epidemiologischen Kontext.

Die Speicheldrüsen dienen der suffizienten Speichelsekretion zur Sicherstellung der adäquaten Nahrungsaufnahme und -prozession, sowie der Aufrechterhaltung einer gesunden Mundflora. Bei gestörter Funktion bedeutet dies für das Individuum nicht nur ein erhöhtes orales Infektionsrisiko, sondern kompromittiert häufig auch die Lebensqualität betroffener Personen, wenn Xerostomie subjektiv belastend wahrgenommen wird [1, 2]. Bis heute ist es bekannt, dass die Flussrate von Speichel abhängig von Drüsengröße und vom Geschlecht ist [3]. Ob dies auch auf das Volumen des Drüsenparenchyms übertragbar ist, soll untersucht werden.

Bisher haben wenige Studien mit kleineren Kohorten, teilweise retrospektiv und mit unterschiedlichen Untersuchungsmethoden (nuklearmedizinische, MR- und CT-morphologisch oder sonografisch) eine meist nicht signifikante Alters- und Geschlechtsabhängigkeit des Parotivolumens festgestellt [4-10]. Insgesamt wird des Öfteren von der Inzidenz von benignen und/oder malignen Parotistumoren berichtet, tatsächlich sind repräsentative Prävalenzzahlen jedoch bisher nicht bekannt. Diese Untersuchung soll auf diesem Gebiet einen wissenschaftlichen Beitrag leisten.

In Vorpommern ist die Prävalenz sogenannter ‚Volkskrankheiten‘ wie Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, oft im Rahmen eines metabolischen Syndroms, signifikant höher als im Bundesdurchschnitt. Unter der vorpommerschen Erwachsenenbevölkerung leiden bekanntermaßen 8,7 - 10,9 % der Männer und 7,3 - 9,3 % der Frauen an einem

Diabetes mellitus. Zu großen Teilen ist der Diabetes mellitus in der Gesamtbevölkerung noch unterdiagnostiziert [11-13].

Bei nachgewiesener Hyposalivation und mikrostrukturellen Veränderungen der Glandula parotis bei Diabetikern [2, 14-16] könnten möglicherweise Beobachtungen im MRT hilfreich für eine frühzeitige Diagnostik oder Verlaufsbeurteilung der Erkrankung sein. In wie weit ein Diabetes mellitus oder eine arterielle Hypertonie ein prädisponierender Faktor für die Entwicklung von Parotistumoren wäre, und ob deren suffiziente medikamentöse Therapie hier protektiv wirken könnte, könnte auf die hier erhobenen Daten aufbauend orientierend beurteilt werden.

Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie liegt in Vorpommern in der männlichen Bevölkerung der 25- bis 74-Jährigen bei 61 %, bei Frauen bei 38,5 % und ist somit auch höher, als der Bundesdurchschnitt [12, 17, 18].

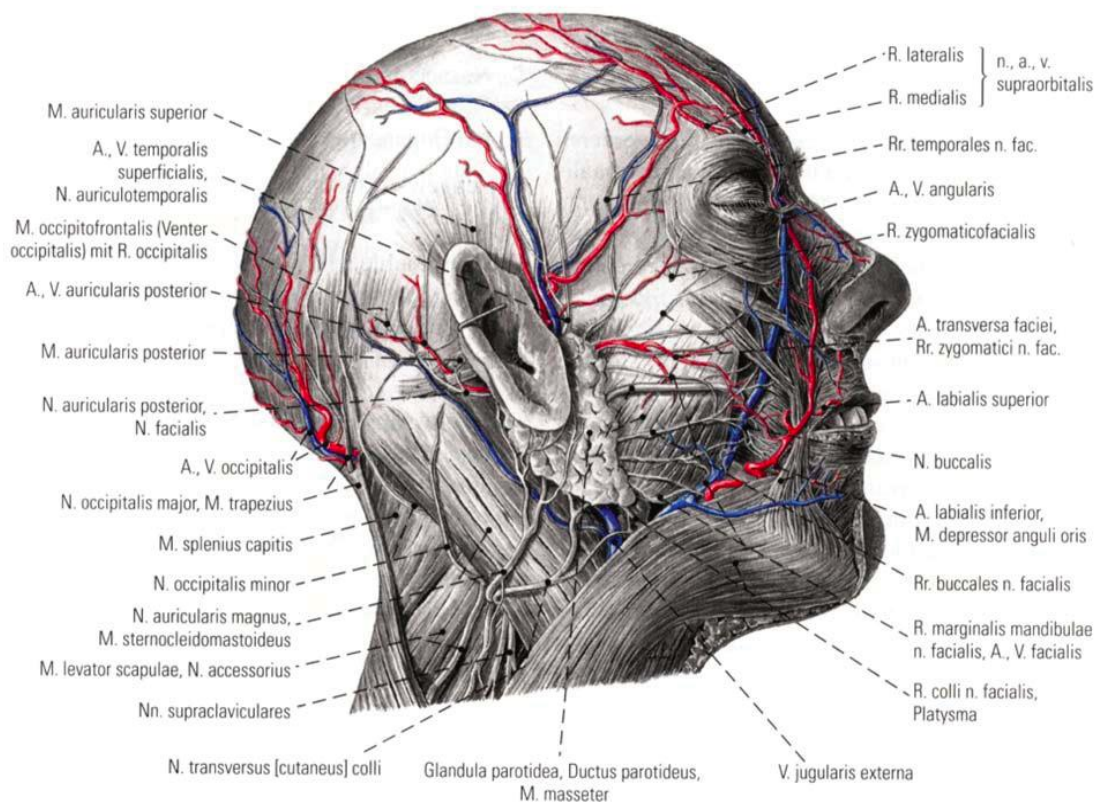
Da Betablocker oder andere Erstlinien-Antihypertensiva in großen Mengen verschrieben werden, bestünde die Möglichkeit von Langzeitauswirkungen dieser Medikamente auf das Speicheldrüsengewebe gegeben. Auch diesbezüglich sollen im Rahmen dieser Arbeit Beobachtungen gemacht werden.

## 2 Grundlagen zur Glandula parotis

### 2.1 Anatomie der Glandula parotis

Als größte der drei großen Kopfspeicheldrüsen liegt die Glandula parotis in der Regio parotideo-masseterica [19].

Der vordere Anteil der Ohrspeicheldrüse liegt in einer Bindegewebskapsel auf dem M. masseter. Der hintere Anteil grenzt dabei an den Tragus, den äußeren Gehörgang, Processus mastoideus, sowie den oberen Abschnitt des M. sternocleidomastoideus. Der Drüsenkörper reicht bis in die Tiefe der Fossa retromandibularis. Dabei liegt der obere Rand der Glandula parotis circa fingerbreit vom Arcus zygomaticus entfernt [19].



**Abbildung 2-1** - Blut- und Nervenbahnen der Glandula parotis (Fanghänel J. et. al. 2003 [19])

Im retromandibulären Anteil der Glandula parotis befinden sich die A. carotis externa, die V. retromandibularis, der N. auriculotemporalis und der Stamm des N. fazialis.

Im vorderen Anteil der Drüse liegen der Plexus parotideus des N. fazialis und der Ductus parotideus.

Der auch als Stenongang bezeichnete Ductus parotideus ist der Hauptausführungsgang der großen Ohrspeicheldrüse. Er erstreckt sich vom anterioren Drüsenrand durch den M. buccinator und endet in der Mundhöhle gegenüber dem zweiten oberen Molaren. Sollte sich entlang des Ganges Drüsengewebe befinden, wird dieses als Glandula parotidea accessoria bezeichnet [19-21].

Mithilfe der A. temporalis superficialis aus der A. carotis externa erfolgt die Blutversorgung. Der venöse Abfluss endet in der V. facialis über den Plexus pterygoideus. Die Ohrspeicheldrüse wird sympathisch und parasymphatisch innerviert. Der Plexus caroticus externus aus dem Ganglion cervicale superius ist für die sympathische Innervation zuständig. Der parasymphatische Anteil stammt aus der sogenannten Jakobson-Anastomose, welche dem N. glossopharyngeus entspringt und via Ganglion oticum zum N. facialis zieht.

Zu den regionalen Lymphknoten gehören die Nodi lymphatici parotidei superficiales et profundi, welche in die lateralen Halslymphknoten drainieren [19]. Da die Parotisanlage in der Embryogenese dem Ektoderm der Mundbucht entspringt und in ihrer Wanderung nach lateral durch lymphozytenreiches Interstitium zieht, treten intraglandulär gehäuft Lymphknoten auf [21-23].

Histologisch und physiologisch handelt es sich bei der Glandula parotis um eine rein seröse Drüse. Die Speichelsekretion dient der Befeuchtung der Mundhöhle zur Verbesserung des Kauaktes, des Schluckaktes, der Phonation sowie der Verdauung und Aufrechterhaltung der physiologischen Mundflora. Neben hauptsächlich serösen Azinuszellen der Endstücke finden sich vereinzelt akzessorische muzinöse Drüsenzellen. Die Endstücke sind umgeben von myoepithelialen Muskelzellen, die aktiv den Speichel von den Endstücken in die Schalt- und Streifenstücke befördert, um dann in ein interlobuläres Gangsystem zu münden. Auf dem Weg zum Stenongang findet durch Retention und Exkretion weiterer Elektrolyte und Makromolekülen eine aktive Veränderung der Speichelzusammensetzung statt. Neben Elektrolyten enthält Saliva Muzine und Verdauungsenzyme. Das bedeutsamste hier ist die Amylase zur Kohlehydratdigestion.

Auch Fettzellen gehören zum histologischen Drüsenaufbau. Im Bindegewebe eingebettet befinden sich Blut- und Lymphgefäße sowie Nerven [19, 24].

## 2.2 Die Glandula parotis im MRT und alternative bildgebende Verfahren

### 2.2.1 MRT Grundlagen

Als Grundlage der Bilderzeugung bei der MRT dient der Drehimpuls aller Atomkerne mit ungerader Zahl von Nukleonen. Eine große Rolle hierfür spielt der Wasserstoffkern mit einem einzigen Proton, der dadurch ein hohes magnetisches Moment besitzt. Ein großer Vorteil ist das zahlreiche Vorkommen von Wasserstoffatomen in wasserhaltigen, lipidreichen und proteinreichem Gewebe. Dadurch sind diese Gewebe mit einem Wasseranteil von mehr als 70 % im MRT besonders gut darstellbar. Knöcherne Strukturen sind allerdings durch ihren geringen Anteil an Wasserstoffionen schlecht abzubilden.

Die Protonen besitzen einen Eigendrehimpuls und induzieren dadurch ein magnetisches Dipolmoment. Durch Anlegen eines starken äußeren Magnetfeldes nehmen die Protonen eine energetisch günstige Position ein und es entsteht eine messbare Längsmagnetisierung. Ein Hochfrequenzimpuls regt diese Protonen an. Nach Ende dieses Impulses kehren sie in ihren Grundzustand zurück und emittieren dabei Energie. Bei dieser Relaxation gibt es zum einen die Zeitkonstante der longitudinalen Relaxation, T1 genannt, sowie die transversale Relaxation, T2 genannt. Die örtliche Auflösung erfolgt durch überlagerte zusätzliche Magnetfelder, sogenannte Gradientenfelder, die die Protonenbewegung im Messvolumen aufzeichnen. Bei der wiederholten Stimulation durch sehr kleine magnetische Impulse bei der Längsrelaxation werden Repetitionszeiten bestimmt, sowie die Echozeit festgelegt, welche die Zeit zwischen Anregung und Signalaufnahme widerspiegelt [25]. Diese Messsignale werden dann in einen Bildpunkt umgewandelt und als Pixel auf einem Monitor dargestellt.

Unterschieden wird die makroskopische Signalintensität zwischen hyperintense Regionen als helle Areale und hypointensen als dunkle Areale. Je nach Signalwichtung können einige Gewebe und Substanzen unterschiedliche Intensitäten aufweisen. Zum Beispiel ist Luft sowohl auf dem T1- als auch auf dem T2-gewichteten Bild hypointens, Fett hingegen zeigt sich in der T1- und T2-Wichtung hyperintens [25, 26].

### 2.2.2 Parotisbildung

Durch die fortschreitenden technischen Entwicklungen bildgebender Verfahren konnte auch die spezielle Diagnostik von Pathologien der großen Kopfspeicheldrüsen verbes-

sert werden. Ultraschall, Röntgenleeraufnahmen und Röntgensialografie, Magnetresonanz- und Computertomografie sowie nuklearmedizinische Szintigrafien und Positronen Emissionstomografien spielen eine mehr oder weniger große Rolle im klinischen Alltag [27]. Hier erfolgt die Anwendung verschiedener bildgebender Verfahren je nach vermuteter Pathologie der großen Speicheldrüsen nach einem Stufenplan.

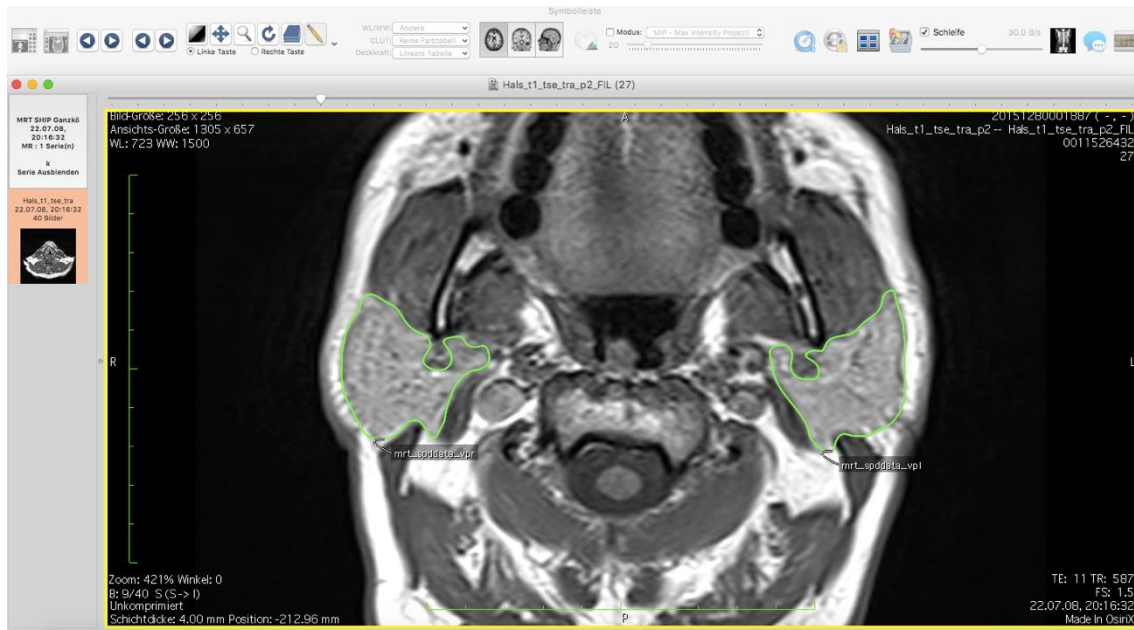
Die Ultraschalldiagnostik ist das am weitesten verbreitete Verfahren zur bildgebenden Speicheldrüsenbeurteilung. Limitiert ist sie in der Beurteilung des tiefen Blattes der Glandula parotis, sowie durch die Nicht- Beurteilbarkeit von Kontrastmittelanreicherungen [27-29].

Bei der ellipsoiden Form der Gl. submandibularis kann ein mathematischer Näherungswert mittels der Simpson Formel berechnet werden [5].

Durch die irreguläre und sehr individuelle Konfiguration, sowie unzureichende Darstellbarkeit des tiefen Parotisblattes im Ultraschall ist eine mathematische Formel nicht ziel führend.

Daher kommt nach der Ultraschalluntersuchung die MR-Bildgebung bei chronischen Entzündungen, Sialadenosen und als Unterscheidungshilfe zwischen benignen oder malignen Speicheldrüsentumoren oder Metastasen als sekundäre Bildgebung zum Einsatz. Sie bietet exzellenten Weichteilkontrast zur Abgrenzung von in T1-Wichtung hyperintensem, fettlastigem Drüsenparenchym zu benachbartem Weichteilgewebe, als auch zu tumorösen Läsionen [24, 30].

Im retromandibulären Bereich kann regelhaft die V. retromandibularis im Drüsenparenchym abgegrenzt werden. Auch Bindegewebsspatien und regionale Lymphknoten der Parotis lassen sich MR-morphologisch abgrenzen [20]. Der Stenogang lässt sich in mehreren Ebenen in seinem Verlauf bis in das Vestibulum oris verfolgen.



**Abbildung 2-2** - Axiale Ansicht der Gl. parotis im T1- gewichteten MRT

Eine eindeutige Bestimmung der Dignität oder Entität einer Parotisraumforderung ist allerdings weder im Ultraschall noch im MRT sicher möglich, obwohl es bildmorphologische Hinweise geben kann. Gutartige sowie einige niedrigmaligne Tumoren weisen eine tendenziell hohe Signalintensität in der T2-Wichtung auf, im Gegensatz zu hochmalignen Tumoren mit niedriger Signalintensität sowohl in der T1- als auch in der T2-Wichtung. Noch deutlichere Unterschiede zeigen die verschiedenen Entitäten im Vergleich von nativen zu Kontrastmittel-verstärkten MR-Bildern [31, 32].

Eine MRT Untersuchung könnte technisch und praktisch nicht möglich sein bei Vorhandensein von ferromagnetischen Implantaten oder klaustrophobischen Tendenzen des Patienten. Weiterhin ist sie in der Beurteilung knöcherner Strukturen oder größerer Konkremente stark eingeschränkt. In solchen Fällen kann auch eine Computertomografie die Parotisloge darstellen [31].

### 2.3 Ausgewählte Pathologien der Glandula parotis und ihre Darstellbarkeit im MRT

Das folgende Kapitel gibt eine kurze Übersicht der häufigsten Pathologien der Glandula parotis mit Betrachtungen zur Darstellbarkeit im MRT und dem daraus resultierenden klinischen Mehrwert.



### 2.3.1 Entzündungen und Steine der Glandula parotis

Die Sialadenitis kann nach ihrer Genese in bakteriell, viral und autoimmun bedingt klassifiziert werden.

Die akute eitrige Parotitis tritt meist einseitig auf. In Folge einer Speichelmengenverminderung tritt meist über den Ausführungsgang eine aufsteigende bakterielle Sialadenitis auf, wodurch es zusätzlich zu einer Verringerung der Abwehrstoffe kommen kann [23].

Wenn die Ultraschalluntersuchung nicht ausreichend ist, kann eine MR-Bildgebung mit Kontrastmittel Abszesse und Ausdehnung der Entzündung auch sehr gut darstellen.

Eine Unterscheidung zwischen bakterieller und viraler Parotitis ist allerdings bildmorphologisch nicht möglich [28].

Die beiden wichtigsten Formen der viralen Speicheldrüsenentzündungen sind, nach Elies et al. 2010, die Parotitis epidemica (Mumps, Ziegenpeter) und die Zytomegalie [33]. In ca. 80 % der Fälle sind bei der Parotitis epidemica beide Seiten betroffen, mit Zunahme der Schwellung vor allem bei der Nahrungsaufnahme [23].

Eine autoimmune Sialadenitis kann als systemische Erkrankung im Rahmen eines Sjögren-Syndroms auftreten, wovon fast ausschließlich Frauen im mittleren Alter betroffen sind [24, 34]. Unterschieden werden ein primäres Sjögren-Syndrom als eigenständige Erkrankung von einem sekundärem Sjögren-Syndrom, welches mit anderen systemischen Autoimmunerkrankungen assoziiert ist [34]. Die Inzidenz wird weltweit bis zu 1:3000 beschrieben [35].

Beim primären Sjögren-Syndrom werden insbesondere die exokrinen Drüsen in Speichel-, Tränen- und anderen Drüsengeweben geschädigt. Leitsymptome sind Xerostomie und Xerophthalmie, sowie in bis zu 70 % auch eine weiche, teigige Parotisschwellung im Initialstadium [34]. Mit zunehmendem Krankheitsverlauf ist bildmorphologisch im Ultraschall oder in der MRT eine Parenchymatrophie nachweisbar [28]. Allerdings entwickeln mehr als 20 % der Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom auch extraglanduläre Organmanifestationen, 6 % ein Non-Hodgkin-Lymphom [23, 36].

Histologisch findet eine voranschreitende Atrophie des Drüsenparenchyms auf, sowie eine lymphozytäre Infiltration auf. Die Diagnose erfolgt nach den amerikanisch-europäischen Konsensuskriterien, wobei 4 von 6 Kriterien erfüllt sein müssen. Neben klinischen Befunden und Autoantikörperdiagnostik zählt auch ein objektiver Speicheldrüsenbefund, z.B. eine MRT der Parotis als diagnostisches Kriterium [23].

2009 wurde von Regier und Mitarbeitern eine MR-basierte Stadieneinteilung zur zystischen Drüsenveränderung beim Sjögren-Syndrom erarbeitet, basierend auf der Größe der zystischen Veränderungen [28].

Bei deutlich erhöhtem Risiko für ein MALT-Lymphom oder andere Malignome ist eine MRT auch hier zur Tumordarstellung sehr gut geeignet [28, 36].

Eine seltene chronisch entzündliche Parotiserkrankung ist die Sarkoidose, die in der akuten Variante als Heerfordt-Syndrom bezeichnet wird und meist schmerzlos, bilateral und mit derber, höckeriger Oberfläche der Parotis auftritt [23].

Die Sialolithiasis ist eine Speichelsteinbildung, die sekundär eine Entzündung begünstigen kann. Hierbei handelt es sich um eine meist einseitige Erkrankung der großen Kopfspeicheldrüsen, bei der die Glandula parotis mit bis zu 6-20 % beteiligt ist [23, 24, 33]. Aufgrund eines Rückstaus bei der Verlegung des Ganges kann es zu einer Entzündung kommen, die später auf die Azini übergreift. Im Spätstadium sind die Azini nicht mehr funktionstüchtig und das Parenchym fibrosiert [24]. Konkremete im Stenongang sind häufig kleiner und schlechter zu palpieren als Steine im Warthongang der Gl. submandibularis, daher ist die radiologische Diagnostik häufiger erforderlich. Diagnostischen Wert haben hier vor allem die klinische Untersuchung, die Sonografie und gegebenenfalls CT-Diagnostik und Speichelgangsendoskopie. Indirekte Zeichen für obstruierende Speichelsteine sind dilatierte Speichelgänge hinter dem Stein. MR-morphologisch lässt sich das Entzündungsgeschehen nachweisen, in der MR-Sialografie in stark T2-gewichteten Bildern auch eine signalfreie Aussparung im Bereich der Konkremete [28, 37].

### **2.3.2 Sialadenosen**

Als Sialadenose wird am häufigsten eine schmerzlose, nicht entzündliche, nicht neoplastische, beidseitige Vergrößerung der Glandula parotis bezeichnet [39].

Sie beruhen auf Stoffwechsel- und Sekretionsstörungen in Verbindung mit anderen Grunderkrankungen. Nach ihren Entstehungsursachen erfolgt die Einteilung in endokrine, dystrophische und medikamentöse Sialadenosen [23]. Durch eine postganglionäre Neuropathie der parasympathischen Fasern soll die Sekretbildung in den Azini und der Sekrettransport gestört sein.

Zur Diagnose kommt man über das klinische Bild, unterstützt durch Ultraschalldiagnostik, die vermehrtes, homogenes Drüsenparenchym zeigt. Letzteres kann auch im MRT dargestellt werden, ist hier aber nicht diagnostisches Mittel der Wahl [23, 37].

### 2.3.3 Raumforderungen der Glandula parotis

Speichelgangszysten treten am häufigsten in der Glandula parotidea auf, wohingegen die Speicheldrüsenzysten wie die Ranula oder Mukozelen eher die Gl. sublingualis, beziehungsweise die kleinen Speicheldrüsen betreffen.

Speichelgangszysten imponieren als prall-elastisch, von einer dünnen Bindegewebsschicht ummantelte, schlecht von der Umgebung abgrenzbare Raumforderung innerhalb des Drüsengewebes. Im Inneren der Zyste findet sich in der Regel eingedicktes Sekret und kristalline Sekretfällungen [23].

Lymphoepitheliale Zysten treten auch in der Glandula parotis auf und entstehen aus intraglandulären Lymphknoten mit Einschlüssen von Drüsenparenchym [23].

Speicheldrüsentumore sind mit einer Inzidenz von 2,5-3 pro 100.000 Einwohner relativ selten. Sie beinhalten ein diverses Spektrum von bis zu 40 verschiedenen Entitäten [24, 37]. Die am häufigsten von Raumforderungen betroffene Speicheldrüse ist mit 80 % die Glandula parotis. Das Verhältnis von benignen zu malignen Tumoren beträgt bei der Ohrspeicheldrüse etwa 4:1 [37, 40, 44].

Tumoren der Parotis lassen sich im MRT am besten in Zusammenschau von T1- und T2-gewichteten Sequenzen nativ und mit Kontrastmittelgabe differenzieren, da in den verschiedenen Wichtungen Tumorausdehnung und -abgrenzung sowie eine Perineuralscheideninfiltration beschrieben werden können [27, 31, 32].

#### 2.3.3.1 Benigne Tumore

Etwa 70-80 % aller Parotistumore sind als benigne Tumore zu klassifizieren. Die Mehrheit davon ist epithelialen Ursprunges [24, 37, 44].

Das pleomorphe Adenom ist mit einem Anteil von 50-75 % aller Kopfspeicheldrüsentumore der häufigste gutartige Tumor der Glandula parotis [23, 28, 37, 44]. Das pleomorphe Adenom ist scharf begrenzt und von einer Kapsel umgeben und histologisch ein vielgestaltiger Misch tumor. Meist findet er sich im kaudalen Parotispol, kann sich aber

auch als Eisbergtumor nach parapharyngeal ausbreiten [23]. Zur Diagnose kommt man mittels Palpation, Ultrasonografie und gegebenenfalls MR-Bildgebung. Im MRT stellt sich das pleomorphe Adenom in der T1-Wichtung als hypo- bis isointenser Tumor dar, der in der T2-Wichtung stark hyperintens auffällt [23, 28]. Betroffen vom pleomorphen Adenom sind prinzipiell alle Altersgruppen. Jedoch ist festzustellen, dass die Inzidenz bei Frauen zwischen dem dritten und fünften Lebensjahrzehnt etwas höher ist [24]. Das Entartungsrisiko der pleomorphen Adenome liegt bei 1,5 % nach fünf Jahren, steigt aber nach 15 Jahren auf 10 % [23].

Mit einem Anteil von 4-10 % aller Kopfspeicheldrüsentumore folgt das Zystadenolymphom, auch Warthintumor genannt. Aufgrund der ausgeprägten zystischen Anteile ergibt sich die Verdachtsdiagnose bereits in der Sonografie. In der MRT ist es in den T1-Bildern etwas signalintensiver, in T2-Bildern immer noch hyperintens, aber etwas weniger signalreich als das pleomorphe Adenom, sowie inhomogener. Eine sichere Abgrenzung zum pleomorphen Adenom ist allerdings nur histologisch möglich [28]. Überwiegend tritt er bei Männern höheren Lebensalters, in bis zu 20 % auch beidseitig auf. Eine maligne Entartung ist extrem selten [23, 28, 41].

Zu den seltenen Parotistumoren zählt das Basalzelladenom, welches 1-2 % aller Speicheldrüsentumore darstellt. Basalzelladenome sind gut abgrenzbare und abgekapselte Tumore. Die Lokalisierung ist in 70 % der Fälle in der Glandula parotis. Bildgebung der Wahl ist die Sonografie gefolgt von der MRT. Der Altersgipfel liegt im siebten Lebensjahrzehnt [24].

Ein weiterer seltener Tumor ist mit einem Anteil von 1-2 % an allen Speicheldrüsentumoren das Onkozytom, welches vor allen Dingen in der Glandula parotis älterer Patienten auftritt [24]. Auch Lipome und Hämangiome kommen in der Glandula parotis vor und können mittels MRT differenziert werden. Lipome sind sowohl in T1-, als auch in T2-Bildern homogene, hyperintense Massen ohne Kapsel. Hämangiome zeigen zusätzlich eine massive Kontrastmittelanreicherung [28, 29]. Bei multiplen nachweisbaren Läsionen in einer Drüse oder beidseits müssen Zystadenolymphom, lymphoepitheliale Zysten, Lymphknoten oder Onkozytome differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden. Allerdings können alle diese Entitäten auch singulär auftreten [37].

Bei allen gutartigen Parotistumoren ist die Therapie der Wahl die extrakapsuläre Tumordesektion oder die laterale Parotidektomie, sofern eine Ausdehnung in die Tiefe keine totale Parotidektomie erforderlich macht [23, 42, 43].

### 2.3.3.2 Maligne Tumore

Mit einer Inzidenz von 1-2:100.000 sind primäre Karzinome der Kopfspeicheldrüsen in Deutschland sehr selten [44, 45].

Etwa 20-30 % aller Tumore der Glandula parotis sind maligne [23, 37, 41, 44]. Klinische Hinweise auf Malignität sind Schmerzen und eine Fazialisparese, sowie eine Unverschieblichkeit gegen umliegendes Gewebe.

Der häufigste maligne Speicheldrüsentumor ist mit 30 % aller primären Speicheldrüsenmalignome das mukoepidermoide Karzinom. Hauptlokalisation sind allerdings die kleinen Speicheldrüsen [23, 46]. Histologisch ist der Tumor wenig oder gar nicht von seiner Umgebung abgegrenzt. Dies ist auch in der Bildgebung im Rahmen der Diagnosefindung auffällig. Im MRT ist das Mukoepidermoidkarzinom gekennzeichnet durch diffuses Wachstum und unscharfe Begrenzung, was zu einer Verdachtsdiagnose führen kann. Anhand der Signalwichtung in T1- und T2-Sequenzen oder anhand kontrastmittelanreichernden Verhaltens kann allerdings keine sichere Differenzierung, allenfalls Hinweise zur Dignität erfolgen [28]. In 10 % der Fälle finden sich bereits Lymphknotenmetastasen. Die Prognose richtet sich nach der histologischen Differenzierung des Tumors nach High- oder Low-Grade Tumor. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt durchschnittlich 70 %, beim gut differenzierten Typ über 90 % [23].

Das Azinuszellkarzinom ist ein Tumor von Zellen serös-azinären Ursprungs mit niedrigem Malignitätsgrad, der 10-18 % aller malignen Speicheldrüsentumore stellt. Die Hauptlokalisation ist in etwa 80 % der Fälle die Glandula parotis. Sonografisch und in der MRT ist der Tumor gut darstellbar. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 80 % bei allerdings erhöhter Rezidivgefahr [23, 24].

Eine heterogene Tumorgruppe bilden die Adenokarzinome mit einem Anteil von 15 % aller Speicheldrüsenmalignome.

Darunter sind am häufigsten Azinuszellkarzinome mit bevorzugter Lokalisation in der Glandula parotis oder submandibularis [28]. Es ist eine polymorphe, niedrig-maligne Variante eines Adenokarzinoms. Klinisch ist es kaum von einem pleomorphen Adenom

zu unterscheiden. Allerdings liegt hier ein infiltratives Wachstum und auch in 50 % der Fälle eine Metastasierung vor. In der MRT zeigt sich der Tumor in T2-Wichtung tendenziell hypointens [47]. Die Lokalrezidivrate nach primärer chirurgischer Resektion und Neck-Dissektion ist hoch. Weitere Adenokarzinome sind das papillär schleimbildende und das pleomorphe Adenokarzinom [23].

Etwa 20 % aller malignen Speicheldrüsenkarzinome sind adenoidzystische Karzinome. Das adenoidzystische Karzinom tritt am häufigsten in den kleinen Speicheldrüsen und am zweithäufigsten in der Glandula parotis auf. Es erscheint hoch differenziert, obwohl es sich durch ein infiltratives Wachstum, unter anderem auch entlang der Nervenscheiden auszeichnet. Im MRT zeigt es in T1- und T2-gewichteten Bildern ein hypointenses Signal. Nach Kontrastmittelgabe kann unter Umständen eine perineurale Ausbreitung nachgewiesen werden. Die 5-Jahres-Überlebensrate von 70 % erscheint recht hoch, sinkt aber nach 20 Jahren auf unter 20 % [24].

Das pleomorphe Adenom birgt ein malignes Entartungspotential, auf dessen Boden Karzinome bis zu 20 % der bösartigen Speicheldrüsentumore ausmachen. Ein Hinweis hierfür zeigt sich klinisch in plötzlichem Größenwachstum des bisherigen Adenoms oder durch eine neu aufgetretene Fazialisparese [23].

Bei 5 % aller Speicheldrüsenmalignome handelt es sich um epithelial-myoepitheliale Karzinome, welche überwiegend in der Glandula parotis auftreten [23].

Weitere 2-5 % aller malignen Speicheldrüsentumore sind primäre Plattenepithelkarzinome. Klinisch palpiert es sich meist derb und schlecht verschieblich. In der MRT zeigt es deutliche Kontrastmittelanreicherung. Das Durchschnittsalter der Betroffenen liegt bei 60 Jahren. Ferner besteht eine deutliche Prädilektion des männlichen Geschlechts von 2:1 [23, 24, 37].

Nicht selten können sich auch Metastasen anderer Primärtumoren, meist Basalzellkarzinome oder Plattenepithelkarzinome der Haut in der Parotis befinden. Tatsächlich sollen 10-15 % aller Parotismalignome Metastasen sein. Auch Lymphome können in der Glandula parotis auftreten, teilweise sogar als der einzige Manifestationsort des Lymphoms [35].

Eine sichere Differenzierung zwischen malignen und benignen Läsionen ist nicht anhand bildgebender Verfahren zu treffen. Bestimmte Kriterien treten bei Malignomen

signifikant häufiger auf als bei gutartigen Speicheldrüsentumoren. Hierzu zählen ein unscharfer Tumorrand, Lokalisation im tiefen Parotisblatt oder lappenübergreifende Ausdehnung sowie diffuses Wachstum und Infiltration umgebender Strukturen [28, 37]. Die Sensitivität und Spezifität dieser Unterscheidung (benigne/maligne) wird bei Verwendung von Kontrastmittel deutlich gesteigert [47].

## **2.4 Volkskrankheiten Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus und deren Auswirkungen auf die Gl. parotis**

### **2.4.1 Epidemiologische Betrachtungen zum Diabetes mellitus und dessen Auswirkungen auf die Glandula parotis**

Verschiedene Untersuchungen zu den grundlegenden Volumina der Parotiden wurden bisher post mortem, mittels Ultraschall und in kleineren Kohorten mittels CT- oder MRT-Scan durchgeführt, teilweise im Rahmen von onkologischen Settings, selten prospektiv [4-7, 10].

Die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland ist steigend. Betrug sie bei allen gesetzlich Versicherten im Jahr 1999 noch 6,45 %, so erhöhte sie sich im Jahr 2010 auf 9,7 % [11, 48, 49].

Als Diabetiker gilt nach WHO-Kriterien, wer einen Nüchtern-Plasma-Glukose-Wert von  $\geq 126$  mg/dl (7,0 mmol/l), einen Zufalls-Plasma-Glukose-Wert von  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l) mit diabetestypischen Symptomen oder einen HbA1c-Wert von  $\geq 6,5$  % (48 mmol/mol) aufweist [50].

In großen deutschen Populationsstudien wie der SHIP („Study of Health in Pomerania“ in Nordostdeutschland) und der KORA-Studie („Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg“ in Süddeutschland) wurden bei nahezu der Hälfte der teilnehmenden Diabetiker zum ersten Mal das Vorliegen eines Prädiabetes oder Diabetes mellitus Typ 2 festgestellt [13, 18]. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass noch etliche Deutsche, an einem unerkannten und daher nichttherapierten Diabetes mellitus leiden. Auch wurden in diesen Studien signifikante regionale Unterschiede in der Prävalenz des Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus in der Bundesrepublik festgestellt [18].

In der vorpommerschen Erwachsenenbevölkerung beträgt die Prävalenz des bekannten Diabetes mellitus 12 % [51] und ist damit höher als der Bundesdurchschnitt von circa 8,2 % im Jahr 2007 [11, 12, 18, 51].

Strukturelle Veränderungen sowohl der Speichelzusammensetzung als auch des Drüsenparenchyms der Glandula parotis bei Patienten mit Diabetes mellitus sind biochemisch und elektronenmikroskopisch nachgewiesen [14, 52]. So wird beschrieben, dass licht- und elektronenmikroskopisch in den serösen Zellen von diabetischen Parotiden eine veränderte Dichte von Granuolen und Vesikeln vorliegt. Daraus entstand die Hypothese, dass die letzten Schritte der Exozytose hier verändert sein könnten. Andere Variablen wie Größe der Azinuszellen oder das Gangsystem waren mikroskopisch nicht verändert [52].

Im Speichel von Diabetikern findet sich im Vergleich zu Nichtdiabetikern ein erhöhter Harnstoffgehalt und erhöhtes Gesamtprotein mit veränderter Zusammensetzung sowie verminderte Mengen an Mikroalbumin [15, 16].

In der Metaanalyse von Mascarenhas et al. 2014 konnte zusammengefasst werden, dass die Konzentration von Glukose im Speichel mit dem HbA1c und dem Vorliegen eines Diabetes mellitus positiv korreliert [53]. Die Speichelglukose war in der Regel bei metabolisch schlecht eingestellten Diabetikern höher [16].

Klinisch äußert sich dieser Zusammenhang in verminderter Speichelsekretion mit verstärkter Xerostomie, sowie stärker ausgeprägten dentalen und periodontalen Erkrankungen bei unzureichend therapierten Diabetikern [15, 16, 53].

Dieser veränderte Speichelfluss und veränderte -zusammensetzung wurde auch bei Hypertonikern festgestellt, allerdings in geringerem Ausmaß als bei Diabetikern [15].

Nicht geklärt ist die Frage, ob das Vorhandensein eines Diabetes mellitus Einfluss auf das Gesamtvolumen des Drüsenparenchyms hat.

Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass das Vorliegen eines Diabetes mellitus ein erhöhtes Karzinomrisiko birgt. Dies trifft für das Mamma- und Kolonkarzinom zu [54, 55].

In Bezug auf Neoplasien der Speicheldrüsen und der Glukosestoffwechselstörung liegen nur wenige Studien vor. Hier wird vermutet, dass zwischen dem Vorliegen eines Diabetes mellitus, Adipositas und einer Speicheldrüsenraumforderung ein signifikant positives Korrelat besteht [56]. Eine pathophysiologische Grundlage hierzu wurde noch nicht beschrieben.



### **2.4.2 Epidemiologische Betrachtungen zum arteriellen Hypertonus und dessen Auswirkungen auf die Glandula parotis**

Die aktuelle Studienlage gibt keine Auskünfte zur Korrelation von Speicheldrüsengröße und arteriellem Hypertonus beziehungsweise Volumeneffekte von antihypertensiver Medikation.

Auch der arterielle Hypertonus wird als Volkskrankheit bezeichnet. Per definitionem gelten systolische Blutdrücke über 140 mmHg oder diastolische Drücke über 90 mmHg als Bluthochdruck [57].

Ein ähnliches regionales Gefälle wie beim Diabetes mellitus besteht in der Prävalenz von arteriellem Hypertonus. In der vorpommerschen Bevölkerung beträgt sie laut SHIP-TREND 55,4 % bei Männern und 41,4 % bei Frauen [18].

Xerostomie und reduzierter Speichelfluss waren als Nebenwirkung von bestimmten Antihypertensiva, z.B. Metoprolol häufiger nachweisbar mit stärkerer Ausprägung, wenn zusätzlich ein Diabetes mellitus Typ 2 vorlag [58]. Arterieller Hypertonus kann den pH-Wert der Saliva reduzieren und zu einer erhöhten Viskosität führen, was letztendlich eine veränderte Zusammensetzung und sezernierte Menge des Speichels bedeutet [59]. Außerdem könnten einige Antihypertensiva aus der Gruppe der Diuretika, sowie der Betablocker den Speichelfluss reduzieren [60, 61].

In Rattenparotiden wurden nach Sympathikolyse durch ein nichtselektives Antihypertensivum eine Akkumulation und eventuelle Degeneration von reifen Sekretgranula licht- und elektronenmikroskopisch mit insgesamt veränderter Anordnung der intrazellulären Organellen nachgewiesen [62].

Direkte Auswirkung eines Hypertonus oder antihypertensive Therapie auf das Volumen einer Speicheldrüse wurden bisher nicht wissenschaftlich betrachtet.

In einer ebenfalls im Rahmen der SHIP-Studie entstandenen Arbeit der gleichen Arbeitsgruppe mit analoger SOP wurde festgestellt, dass erhöhter Alkohol- und Nikotinkonsum keinen signifikanten Einfluss auf das Drüsenvolumen der Unterkieferspeicheldrüsen hat [63].

### **3 Zielsetzung**

Ziel dieser Arbeit ist es, anhand der Daten der „Study of Health in Pomerania“ (SHIP) und mithilfe eines standardisierten MRT-Ganzkörper-Protokolls die Hypothesen zu untersuchen, dass Mithilfe der MR-Schnittbildgebung die Glandulae parotideae hinsichtlich ihres Volumens reliabel volumetriert werden und repräsentative Normwerte bezüglich Drüsenvolumen erhoben werden können. Aufbauend auf diesen methodischen Aspekt sollen anhand repräsentativer epidemiologischer Daten die Häufigkeit von Raumforderungen der Glandula parotis genau festgestellt werden.

Evaluiert werden soll, ob das Volumen der Glandulae parotideae mit Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht der Probanden korreliert. Zur Untersuchung von möglichen Risikofaktoren soll ferner beschrieben werden, inwieweit das Vorliegen eines Diabetes mellitus Einfluss auf das Speicheldrüsenvolumen hat.

## 4 Material und Methoden

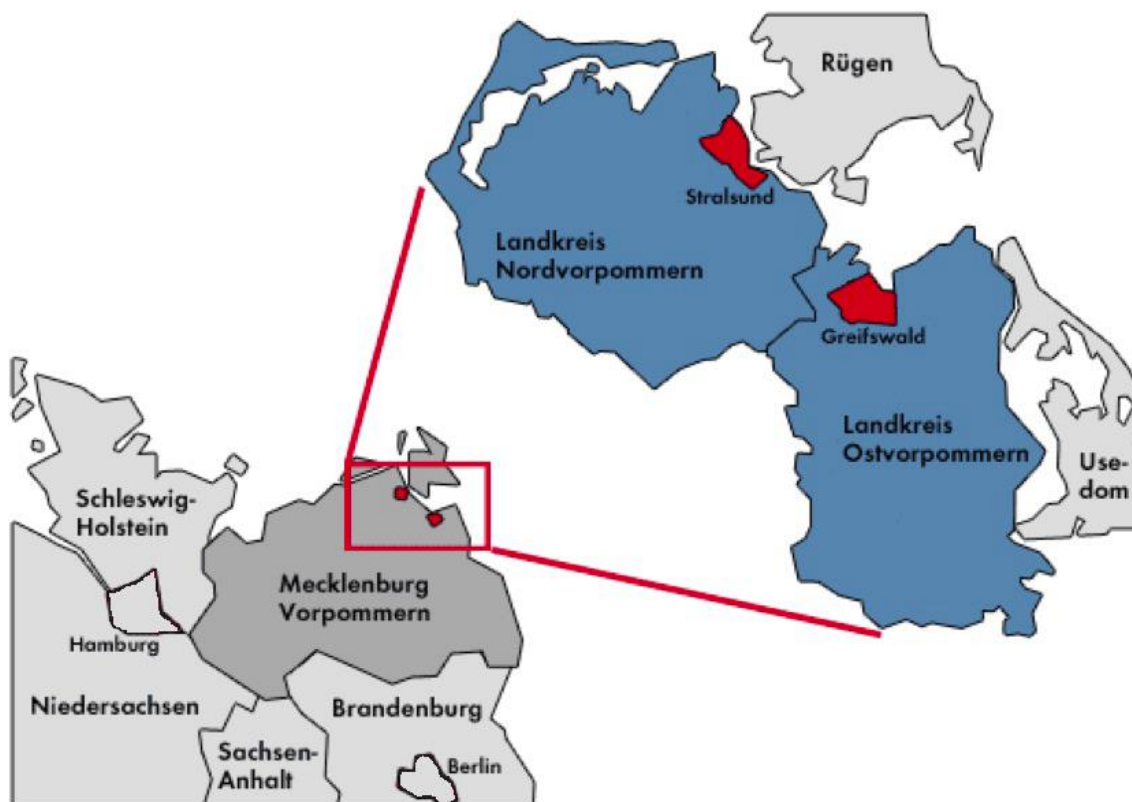
### 4.1 Study of Health in Pomerania (SHIP)

Die Studie „Leben und Gesundheit in Vorpommern“ (SHIP - „Study of Health in Pomerania“) ist eine epidemiologische Studie der Region Vorpommern im Nordosten Deutschlands.

Sie ist angelegt sowohl als Quer- als auch Longitudinalstudie und verfolgt die Prävalenz und Inzidenz häufiger Risikofaktoren, subklinische Auffälligkeiten und manifester Erkrankungen sowie deren Zusammenhänge [64]. Auch sollen die regionalen Unterschiede in Morbidität und Mortalität im Vergleich zu anderen deutschen Bevölkerungsstudien herausgearbeitet und erklärt werden [18].

Das SHIP-Projekt besteht zu Beginn der hier vorgelegten Studie aus zwei voneinander unabhängigen Kohorten (SHIP 0-3 und SHIP-TREND). Die Probanden wurden randomisiert seit 1997 in unterschiedlichen Zeiträumen rekrutiert und untersucht sowie in ausgewählten Studienarmen in fünf- oder mehrjährigen Abständen nachuntersucht [65, 66].

Die Untersuchungen beinhalten dezidierte Fragebögen zu sozialen, psychologischen und umfangreichen medizinischen Aspekten, körperliche Basisuntersuchungen und seit 2002 werden neben medizinischen und zahnmedizinischen Untersuchungen auch Ganzkörper-Magnetresonanztomographieaufnahmen im Institut für Radiologie durchgeführt. Parallel dazu werden weitere 10.000 Erwachsene aus der Region für die Basisuntersuchung einer zweiten Kohorte (SHIP-TREND) eingeladen [64]. Seit 2013 werden mittlerweile auch die 20-Jahres-Nachuntersuchungen in einem ähnlich breiten Umfang durchgeführt. Damit wird SHIP auch in der Zukunft wertvolle longitudinale Daten zu zeitlichen Veränderungen von Risikofaktoren, subklinischen Auffälligkeiten und manifesten Erkrankungen liefern. SHIP-2 und SHIP-TREND beinhalten ein Untersuchungsprogramm in einem Umfang, der noch nie in einer Bevölkerungsstudie angewendet wurde [64, 67].



**Abbildung 4-1** - Studienregion der *Study of Health in Pomerania* [66]

#### 4.1.1 Probanden und technische Daten der MRT-Untersuchung

Ausgewertet wurden native MRT-Untersuchungen des Kopf-Hals-Bereiches von 3230 Probanden im Rahmen der *Study of Health in Pomerania*-Erhebungen (SHIP-Studie). Dabei stammten 1098 Datensätze aus der SHIP-2 Kohorte und 2132 aus der SHIP-TREND Kohorte.

Der Rekrutierung der Probanden im Alter von 20 bis 79 Jahren erfolgte im Zeitraum von 2008 bis 2012. Ermittelt und angeschrieben wurden sie stichprobenartig im Clusterverfahren über die Einwohnermeldeämter der Regionen Ost- und Nordvorpommern sowie der kreisfreien Städte Greifswald und Stralsund (siehe *Abbildung 4-1*).

Alle Studienteilnehmer durchliefen vor der MRT-Untersuchung ein umfangreiches Informations- und Aufklärungsprogramm und gaben schriftlich und mündlich ihre Einwilligung bekannt.

Kontraindikationen zur MRT-Untersuchung wurden mittels eines Fragebogens ermittelt.

Verwendet für das Ganzkörper-MRT wurde das Magnetom Avanto, 1,5 Tesla, Siemens, Erlangen, Deutschland. Die integrierte Total Imaging Matrix-Technologie beschleunigte die Abläufe und verbesserte den Patientenkomfort, da auf eine Umlagerung verzichtet werden konnte. Für die axial ausgewerteten Halsaufnahmen existierte zusätzlich eine 8-Kanal-Halsspule mit der Schnittbilder mit 4 mm Schichtdicke angefertigt wurden [65, 66]. Der Ablauf der Ganzkörper-MRT-Untersuchung unterlag einer detaillierten SOP. Die Gesamtliegedauer des Patienten im MRT betrug durchschnittlich 55 Minuten. Die Hals-Sequenz wurde gegen Ende der Untersuchung nach circa 45 Minuten aufgenommen mit einer 8-Kanal-Halsspule.

Die in diesem Rahmen angefertigten MRT-Bilder aus dem Halsbereich dienen dieser Arbeit als Grundlage zur Vermessung von Parotisgewebe. Die Untersuchung dieser Bilder erfolgte nach Bewilligung des Projektes durch die SHIP-MRT-Kommission und gemäß den Richtlinien der Community Medicine Greifswald zur Datenverwendung. Aufgrund der fehlenden Anwendung von Kontrastmittel entsprechen die hier erstellten Sequenzen nicht dem klinischen Standard für ein MRT der Gl. parotis. Aufgrund des innovativen Charakters des Verwendens einer MRT-Untersuchung in einer epidemiologischen Studie ergab sich daher die Unsicherheit, ob reliabel die Beurteilung der Gl. parotis mit diesem Protokoll möglich sei.

#### **4.1.2 Umgang mit Zufallsbefunden bei SHIP-Probanden im Ganzkörper-MRT**

Da Zufallsbefunde im Rahmen von bildgebenden, epidemiologischen Studien oder im Kollektiv von Kontrollgruppen nicht selten sind, wurde ein Standardverfahren zum Umgang mit diesen inzidentellen Befunden vor Beginn der Ganzkörper-MRT-Untersuchungen an SHIP-Probanden etabliert [68].

Sowohl schriftlich als auch im Aufklärungsgespräch wurde über die Tatsache informiert, dass möglicherweise Zufallsbefunde mit unklarer gesundheitlicher Bedeutung durch die MRT detektiert werden können und nur klinisch relevante Befunde dem Probanden mitgeteilt würden, sofern der Wunsch zur Information bestünde.

Die Art der Zufallsbefunde wurde in Kategorien eingeteilt: von akutem medizinischen Handlungsbedarf bis hin zur Einteilung in klinisch nicht relevante Befunde, z.B. degenerative Erkrankung oder anatomische Normvarianten. In ersterem Fall wurden die Pro-

banden direkt nach der Untersuchung informiert, im letzteren Fall erfolgte keine Benachrichtigung der Untersuchten. Befunde, deren klinische Relevanz nicht klar waren, wurden im Advisory Board besprochen. Dieses besteht aus einem interdisziplinärem Gremium, welches solche Fälle diskutiert und entsprechend aktueller Leitlinien Empfehlungen zum weiteren Umgang mit diesen Zufallsbefunden gibt [68].

Für den Kopf-Hals-Bereich galt die SOP-Anweisung, dass Probanden mit cervikalen oder extrakraniellen Raumforderungen, deren Größe 2cm überschritt, darüber schriftlich informiert wurden.

## 4.2 Methoden

### 4.2.1 Statistische Methoden

Alle Signifikanztests waren zweiseitig und ein p-Wert  $\leq 0,05$  wurde als statistisch signifikant beurteilt. Alle Analysen wurden mit Stata 16.1 (Stata Corporation, College Station, TX, USA) durchgeführt.

#### 4.2.1.1 Qualitätssicherung mittels Inter- und Intraobserver Reliabilität, sowie Intraclass Correlation Coefficient

Zur Qualitätssicherung im Rahmen der Etablierung der SOP erfolgten Prätest-Messungen um die Unabhängigkeit der Volumetrieergebnisse vom Untersucher und vom Untersuchungszeitpunkt mittels Interrater und Intrareader Reliabilität zu überprüfen, sowie um den Intraclass Correlation Coefficient (ICC) zu bestimmen.

Ferner erfolgte die Darstellung als Bland-Altman-Plot um auch zeitliche Entwicklungen darzustellen.

Zum Ausschluss des Observerbias gilt generell für die SHIP-Studie, dass der Mean Bias, also das Maß für den systematischen Fehler,  $< 5\%$  betragen sollte und die 1,96-fache Standardabweichung des Mean Bias  $< 25\%$  [64]. Dies war entsprechend die Zielstellung im Rahmen der hier vorgelegten Studie.

#### 4.2.1.2 Charakterisierung der untersuchten Kohorte

Zusätzlich zu den neu erhobenen Werten des Parotivolumens und der Anzahl der Tumoren wurden grundlegende Merkmale der Studienpopulation analysiert. Für die Drüsenparenchymvolumina wurden seitengetrent Minimal- und Maximalwerte angegeben,

sowie Mittelwert, Median und Standardabweichung berechnet. Ebenfalls wurden die Verteilungen der Drüsenparenchymvolumina mittels Histogrammen grafisch dargestellt. Der Korrelationskoeffizient  $r$  nach Pearson wurde zum Vergleich des rechten mit dem linken Drüsenparenchymvolumina berechnet. Die Interpretation für  $r$  ist in *Tabelle 4-1 - Interpretation des Korrelationskoeffizienten  $r$  nach Pearson [69, 70]* ausgeführt. Alle weiteren Analysen werden mit dem Mittelwert aus linken und rechten Volumen durchgeführt. Dies bedeutet, dass im Individuum das Volumen der linken Seite zum Volumen der rechten addiert und diese Summe dann halbiert wurde, sodass alle folgenden Analysen mit dem individuellen Durchschnittsvolumen einer Glandula parotis erfolgten.

**Tabelle 4-1** - *Interpretation des Korrelationskoeffizienten  $r$  nach Pearson [69, 70]*

$0,0 \leq r \leq 0,2$	kein bis geringer linearer Zusammenhang
$0,2 < r \leq 0,5$	schwacher bis mäßiger linearer Zusammenhang
$0,5 < r \leq 0,8$	deutlicher linearer Zusammenhang
$0,8 < r \leq 1,0$	hoher bis perfekter linearer Zusammenhang

Geschlechtsspezifische Unterschiede zwischen den Drüsenparenchymvolumina wurden mittels eines Mann-Whitney-U-Tests verglichen.

Zur Quantifizierung eines methodischen Bias aufgrund des technisch bedingten Ausschlusses von Patienten wurde die ein- und ausgeschlossene Kohorte im Hinblick auf Geschlecht, Alter, BMI, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Raucherstatus verglichen.

#### 4.2.1.3 Statistische Analyse im Hinblick auf mögliche Einflussfaktoren

Zur Beschreibung der Studienpopulation wurde die Stichprobe in Probanden mit und ohne Typ 2 Diabetes Mellitus unterteilt. Hierbei wurden für kategoriale Variablen die Absolutzahlen und Prozente angegeben und für kontinuierliche Variablen wurden Median, 25te und 75te Perzentile berichtet. Assoziationen von Alter, Geschlecht und potentielle metabolische Risikofaktoren mit dem aus rechts und links gemittelten Drüsenpa-

renchymvolumen wurden mittels linearer Regressionsmodelle adjustiert für Confounding untersucht. Die Ergebnisse wurden in tabellarischer Form mit Hinweis auf den Regressionskoeffizienten Beta und dem 95 %-Konfidenzintervall dargestellt.

Zur Überprüfung von potentiellen nichtlinearen Zusammenhängen zwischen kontinuierlichen Biomarkern und dem mittleren Drüsenparenchymvolumen wurden Fractional Polynomials getestet. Zur besseren Einordnung dieser Ergebnisse wurden diese grafisch dargestellt.

Zur Signifikanztestung von Komorbiditäten bei der kleinen Subgruppe mit intraglandulären Raumforderungen wurde bei dichotomen Variablen der Fisher's Exact Test verwendet und in einer 2x2-Kontingenztafel dargestellt.

#### **4.2.2 Standard Operating Procedure - Parotivolumetrie**

Vor Beginn der Messungen durchlief die Autorin eine dreimonatige Trainingsphase in denen das SHIP-Projekt, die Anwendung der Software, sowie die MRT-Bildauswertung unterwiesen wurde. Die Erstzertifizierung erfolgte im Rahmen eines Prätest-Settings durch Bestimmung der Inter- und Intraobserver Variabilität bei der Parotivolumetrie (siehe *Kapitel 4.2.1.*).

Im Anschluss erfolgte die Etablierung einer Standard Operating Procedure (SOP) zur Volumetrie der großen Kopfspeicheldrüsen.

Zur Entwicklung dieser SOP wurden im Rahmen der Prätest-Phase bei zunächst 100 zufällig ausgewählten Probanden das Parotisgewebe beider Seiten in den nativen, axialen MR-Schnittbildern der Kopf-Hals-Region in T1-Wichtung (aus dem SHIP-Datencluster Hals\_t1\_tse\_trans) systematisch vermessen.

Hierfür wurde für den kostenlosen Dicom-Betrachter Osirix, Version 3.7.1 für Macintosh Betriebssystem [71] eigens ein ‚salivary gland‘-Plug-In entwickelt (siehe *Abbildung 4-3*). Der *Abbildung 4-2* sind die in der OsiriX Menüleiste auswählbaren Werkzeuge zur Markierung der ‚Region of Interest‘ (ROI) zu entnehmen.



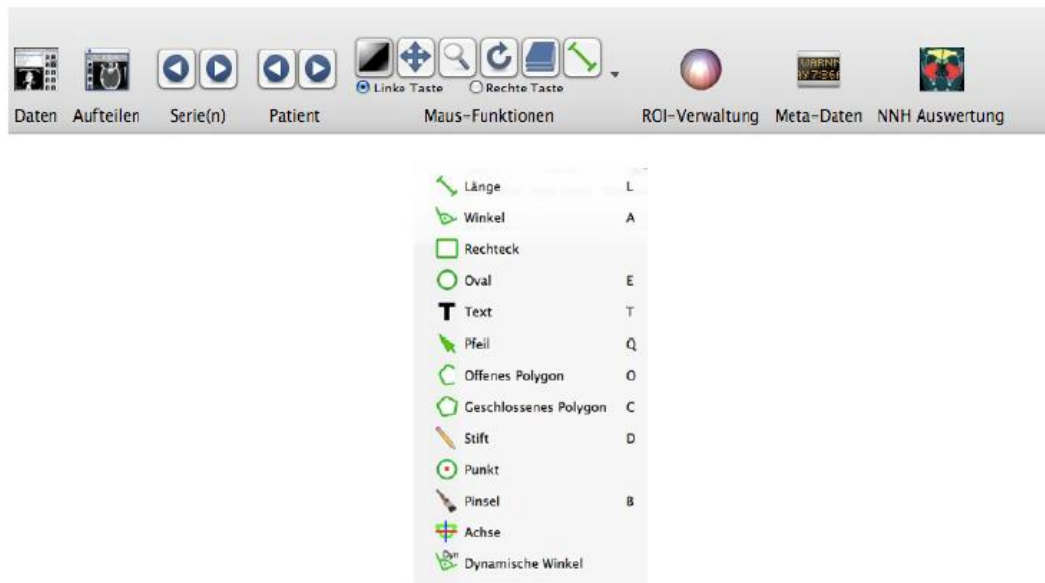


Abbildung 4-2 - OsiriX Menüleiste und auswählbare Vermessungswerkzeuge

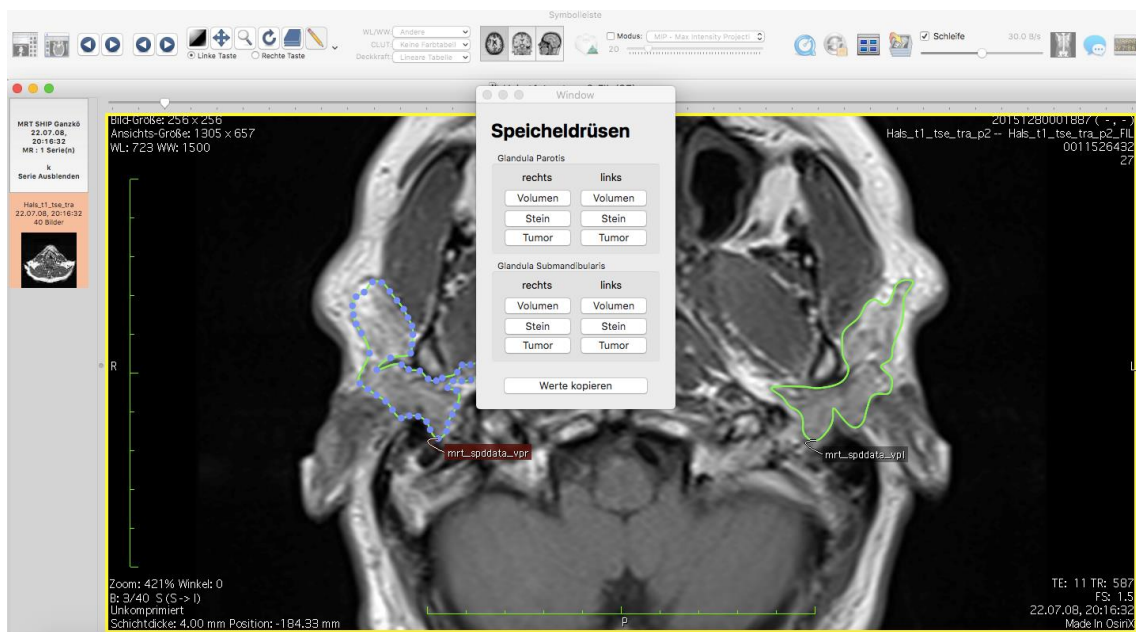
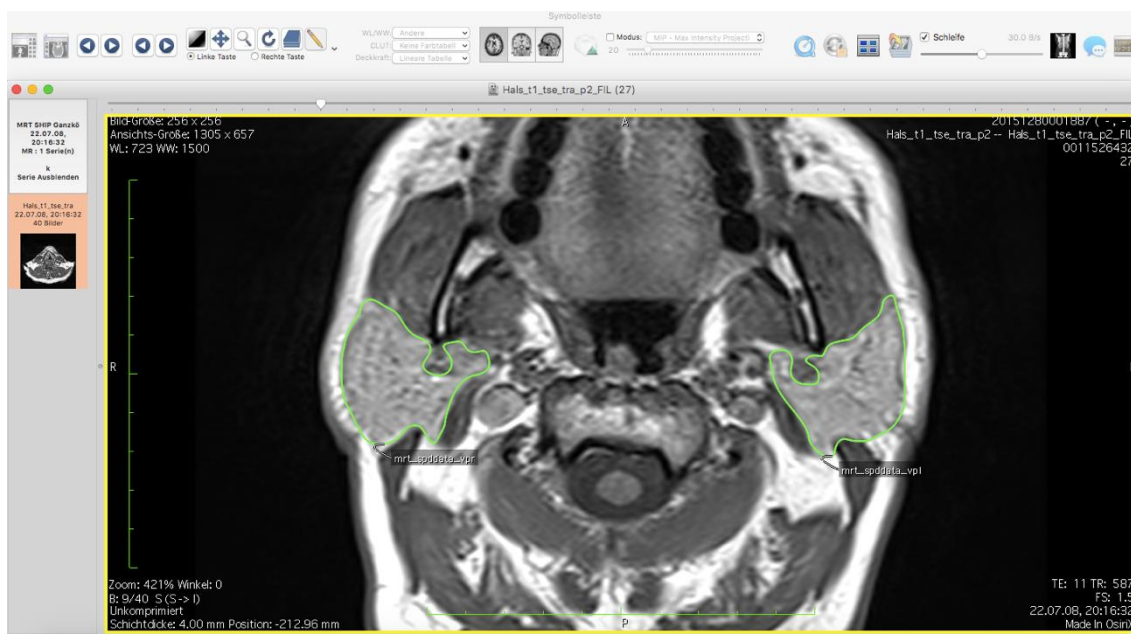


Abbildung 4-3 - OsiriX Ansicht des ‚salivary gland‘-Plug-In

Die Auswertung erfolgte für jeden Probanden in den gleichen folgenden Schritten: Innerhalb des OsiriX-Viewers wird das ‚salivary gland‘-Plug-In selektiert mit anschließender Wahl einer ROI. Im Rahmen dieser Untersuchungen wurde standardmäßig mit der Auswahl ‚Glandula parotis‘, ‚rechts‘, ‚Volumen‘- als erste ROI begonnen. Dann wurde mittels einer Stift-Funktion der PC-Maus in jeder einzelnen Schnittbildebene das

Parotisdgewebe umrandet, sodass ein geschlossener Raum, die ROI, in jeder Bildebene entstand (siehe *Abbildung 4-4*).

Nach Markierung aller zusammenhängender Schnittbilder der rechten, folgte die Markierung der linken Parotis. Zuletzt nach den Markierungsarbeiten an beiden Seiten des Probanden wurde mit einem Klick auf ‚Werte kopieren‘ die Gesamtheit der ROIs in einen externen Datenordner exportiert und konnten dort seitengetrent bearbeitet werden. Vergrößerungen oder Kontrastveränderungen wurden nicht vorgenommen.



**Abbildung 4-4** - Beispiel für Markierung beider Parotiden in einer axialen MRT-Schicht mit Hilfe der ROI-Markierung mit Aussparung der Vv. retromandibulares

#### 4.2.3 Standard Operating Procedure - Markierung von Raumforderungen

Analog zur Parotisdvolumetrie erfolgte das Detektieren von Raumforderungen und deren Volumetrie:

Als zu wertende Raumforderungen wurden Läsionen definiert, die sich vom übrigen Parenchym hinsichtlich Signalintensität unterschieden und nicht anderen physiologischen Strukturen wie Blutgefäße oder Lymphgewebe zugeordnet werden konnten. Sie mussten in mindestens 2 Ebenen, sowie in mindestens 2 Schichten darstellbar sein [26]. Auch

Strukturen mit ovalärer Konfiguration und Hiluszeichen wurden als Lymphknoten gewertet und von der Markierung ausgeschlossen. Bei der Auswahl der ROI wurde im ‚salivary gland‘-Plug-in -,Glandula parotis‘, ‚rechts‘, ‚Tumor‘- gewählt und mit der Stift-Funktion der Maus die Läsion Schicht für Schicht umrandet. Nach Abschluss dieser Markierung wurden die Werte in Form einer XML-Datei exportiert und standen somit der Auswertung zur Verfügung. Des Weiteren gab es die Option, Speichelsteine linear zu markieren und den Durchmesser zu bestimmen. In zweifelhaften Fällen wurden die Befunde einem erfahrenen Radiologen demonstriert und entsprechend kategorisiert.

#### **4.2.4 Exklusion extraparenchymatöser Strukturen**

Bei der Volumenmarkierung des Drüsenparenchyms wurden großflächige Bindegewebsanteile, große Lymphknoten und regelhaft die Vena retromandibularis, sowie andere Raumforderungen, die unter der Kategorie ‚Tumore‘ markiert wurden, ausgeschlossen. Dies ermöglichte eine konkrete, reine Parenchymvolumetrie.

Raumforderungen, die klein und ovalär waren mit teilweise sichtbarer Hilusstruktur, wurden als intraglanduläre Lymphknoten gewertet und nicht als Tumor markiert. Sie wurden bei der Volumenmarkierung entsprechend ausgespart, sodass sie nicht in die Volumenberechnungen mit einfließen.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Beschreibung der Studienpopulation

In Summe wurden MRT-Bilder von 3132 Probanden gesichtet und hinsichtlich Volumina und Pathologien der Glandula parotis ausgewertet. Von diesem Grundkollektiv waren 1650 (51,51 %) weiblichen und 1548 (48,41 %) männlichen Geschlechts.

Nach Anwendung der oben genannten Ausschlusskriterien beinhaltete die eingeschlossene Studiengruppe 1725 Probanden. Diese bestanden aus 654 (38 %) Männern und 1071 (62 %) Frauen. Der jüngste Proband war 21 Jahre, der älteste 79 Jahre alt. Das Alter der untersuchten Probanden betrug im Mittelwert 53 Jahre ( $\pm 10,8$  SD). Bezüglich Erkrankungen aus dem Formenkreis des metabolischen Syndroms wurden in unserer Studienpopulation 188 Individuen (75 Männer und 113 Frauen), also 10,9 % mit einem Diabetes mellitus Typ 2 detektiert. An einem Hypertonus leidend wurden 837 Männer und Frauen, also 49 % des Studienkollektivs identifiziert. Bei der Betrachtung des Body Mass Indexes der Probanden ist festzustellen, dass der kleinste BMI 17,25 betrug und der größte 48. Der mediane BMI lag bei 27,8 ( $\pm 4,46$  SD).

### 5.2 Allgemeine SOP-Analyse

Im Durchschnitt erstreckte sich das Parotisgewebe über 13-16 Schnittbildebene. Initial betrug die Dauer der Messung pro Proband 13 Minuten, welche mit steigender Anzahl erfolgter Messungen auf bis zu 9 Minuten sank. Die obersten Schichten begannen in der Regel in Höhe des äußeren Gehörganges und endeten auf Zungenbeinhöhe.

Da Speicheldrüsensteine meist sehr klein sind, wären sie nur in wenigen MRT-Schichten abgebildet gewesen. Deshalb stand nicht die Volumenmessung, sondern die Bestimmung des Durchmessers mittels Lineal-Werkzeug im ‚salivary gland‘-Plug-In zur Verfügung. Sialolithen wurden im gesamten Probandenkollektiv mit Hilfe des Verwendeten MRT-Protokolls nicht detektiert. Prinzipiell wären sie im MRT in der T1-Wichtung als scharf begrenzte, hypointense Strukturen ab einer ausgedehnten Größe darstellbar [72].

## 5.3 Methodische Analysen

### 5.3.1 Qualitätssicherung mittels Inter- und Intraobserver Reliabilität, sowie Intraclass Correlation Coefficient

Zur Qualitätssicherung im Rahmen der Etablierung der SOP erfolgten Prätest-Messungen, um die Unabhängigkeit der Volumetrieergebnisse vom Untersucher und vom Untersuchungszeitpunkt mittels Interrater und Intrareader Reliabilität zu überprüfen, sowie um den Intraclass Correlation Coefficient (ICC) zu bestimmen.

So erfolgte die statistische Analyse für die kontinuierlich verteilte Zielvariable ‚Parotisivolumen links‘ und ‚Parotisivolumen rechts‘ in den Prätest-Messungen mithilfe eines Bland-Altman-Plots zur Darstellung des Mean Bias und dessen Standardabweichung. In dieser Analyse streuen die Werte sowohl der Inter- als auch der Intraobserver Vergleiche innerhalb der Übereinstimmungsgrenzen mit einzelnen Ausreißern gleichmäßig in der oberen und unteren Übereinstimmungsgrenze (gestrichelte Linie). Die durchgezogene Linie parallel zur x-Achse stellt hier die mittlere Differenz dar.

Der Intraclass Correlation Coefficient, basierend auf der Varianzzerlegung aus der ANOVA, wird als Maß für die Übereinstimmung berechnet. Ab einem Wert von  $>0,8$  ist der ICC als reliabel anerkannt [73].

Im Rahmen des Prätests genügte der Versuchsumfang von 100 Datensätzen um ein Signifikanzniveau von 0,05 mit einer ausreichenden Power von 80 % zu erreichen [74]. Informationsbias wurde dadurch vermieden, dass sämtliches Probandenmaterial im gleichen Zeitraum in dergleichen Umgebung von der gleichen qualifizierten Person mit den gleichen Methoden untersucht wurden.

#### 5.3.1.1 Interobserver Reliabilität

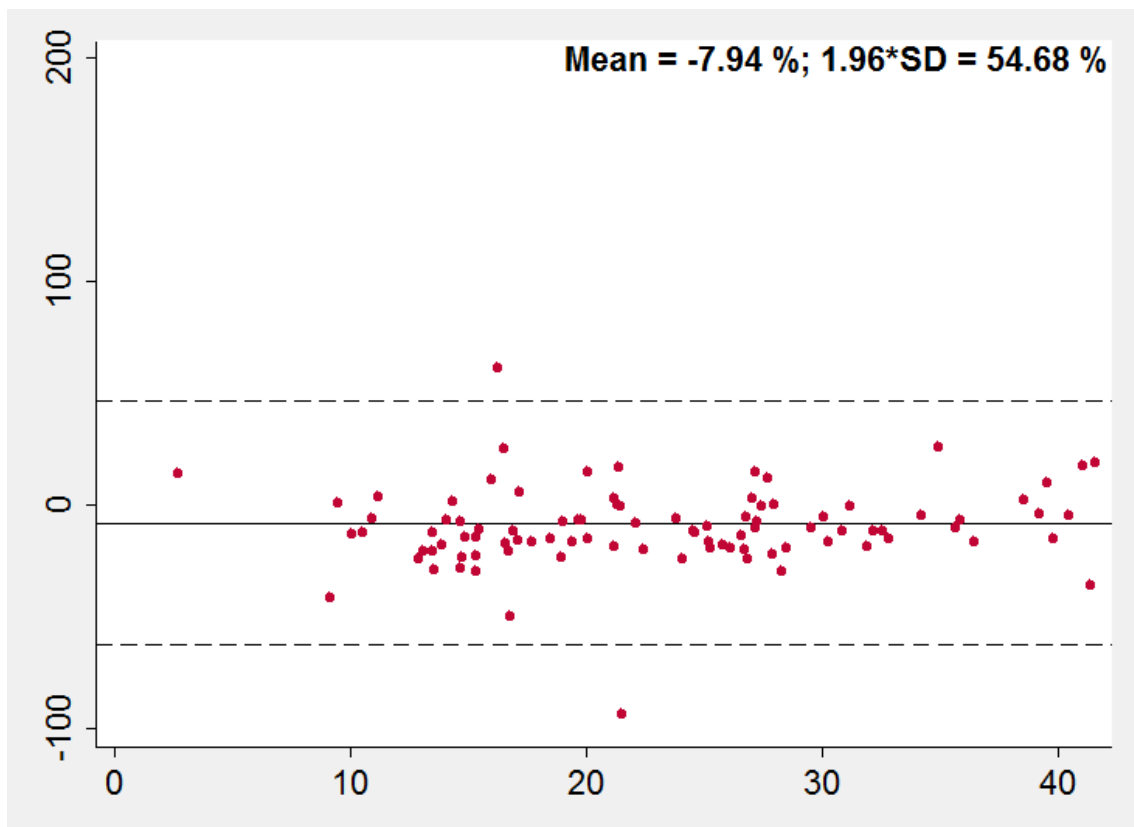
Zunächst wurden 100 Probandendatensätze von der Autorin (Untersucher 1), einer weiteren Fachärztin der HNO-Heilkunde oder einem Facharzt für Radiologie (Untersucher 2) beurteilt.

Hier konnte eine Interrater-Reliabilität mit einer Mean Bias von 7,94 % erreicht werden bei einer 1,96fachen Standardabweichung von 54,68 % für die rechte Seite und 16,73 % mit der 1,96fachen SD von 83,39 % für die linke Glandula parotis (siehe *Abbildung 5-1* und *Abbildung 5-2*).

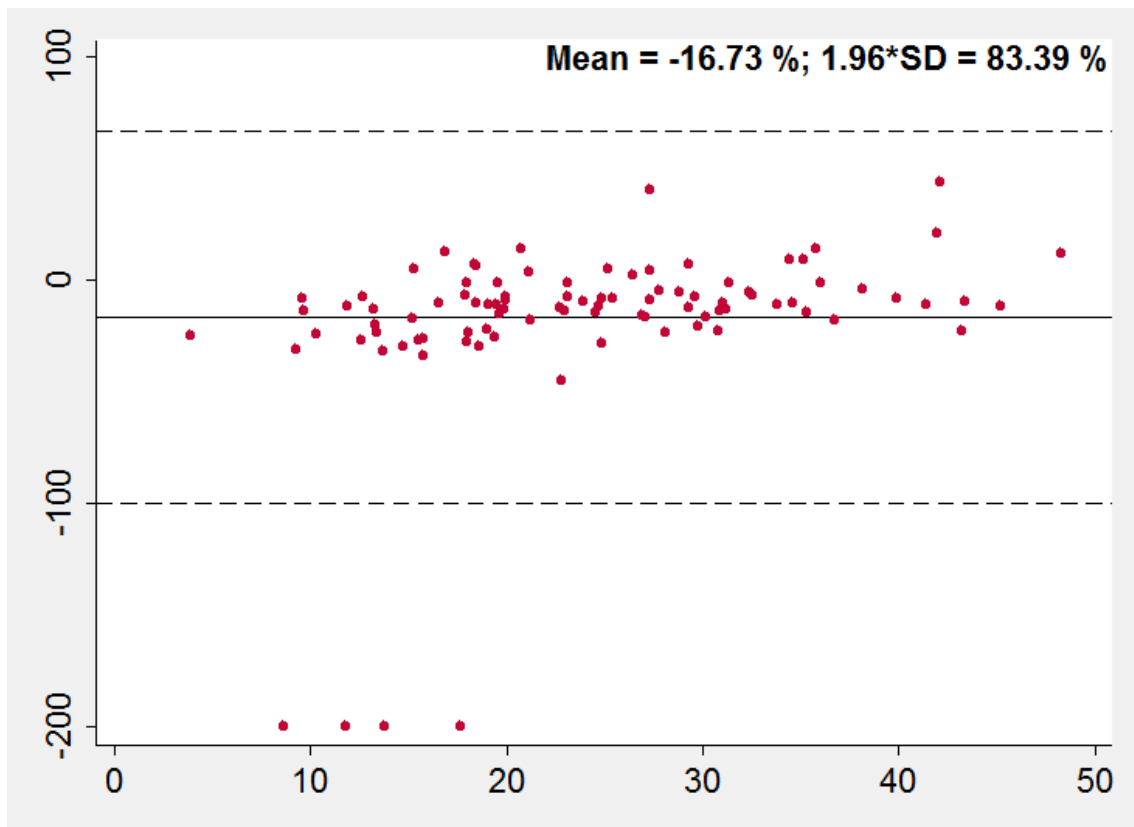
Bei Messungen der rechten Volumina gab es vier extrem nach unten abweichende Messwerte, welche die suboptimale Interrater Reliabilität für die rechte Seite erklären könnte. Die übrigen Messpunkte der rechten Seite streuen gleichmäßig dicht um die mittlere Differenz.

Letztendlich konnte daraus ein ICC von 0,72 für die rechte und ein ICC von 0,78 für die linke Seite abgeleitet werden.

Innerhalb der Prätest-Daten wurden weder von Untersucher 1 noch von Untersucher 2 Tumoren nachgewiesen. Dies ergibt einen ICC von 1 bezüglich des Tumornachweises im Rahmen der angewendeten SOP.



**Abbildung 5-1** - Bland-Altman-Plot der Interobserver Variabilität der linken Gl. parotis

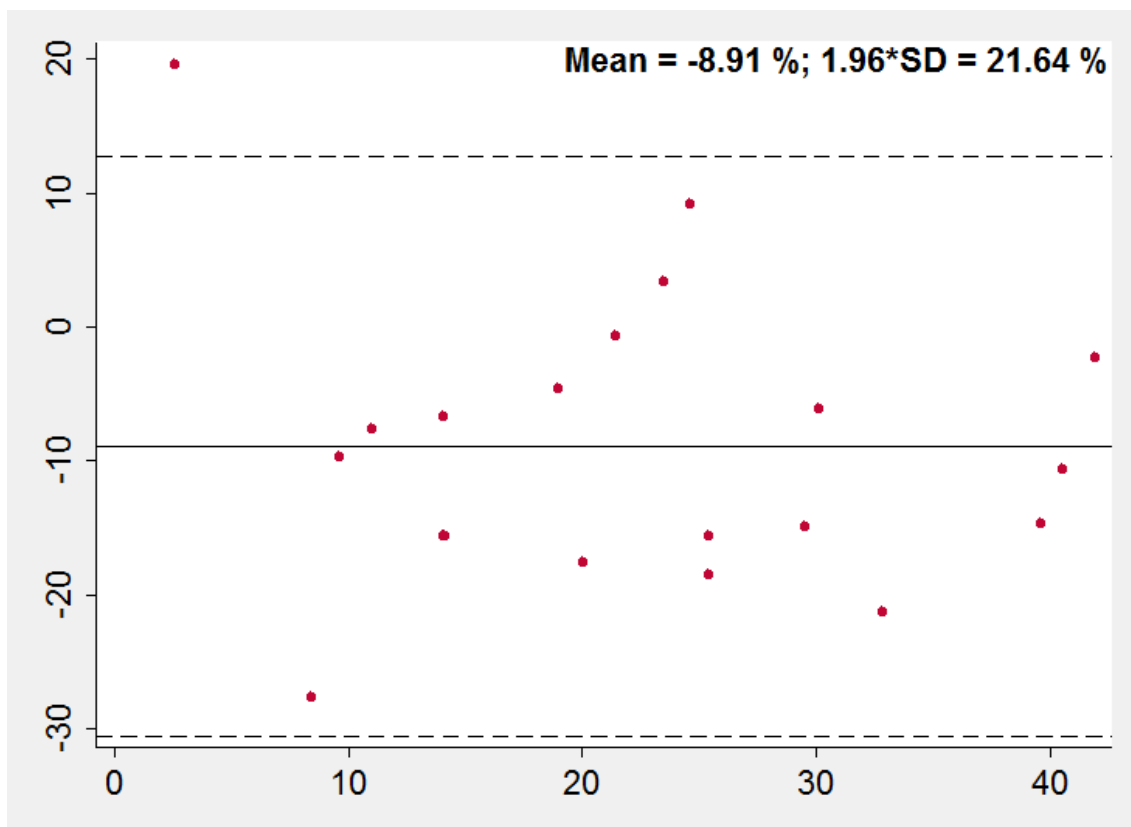


**Abbildung 5-2** - Bland-Altman-Plot der Interobserver Variabilität der rechten Gl. parotis

### 5.3.1.2 Intraobserver Reliabilität

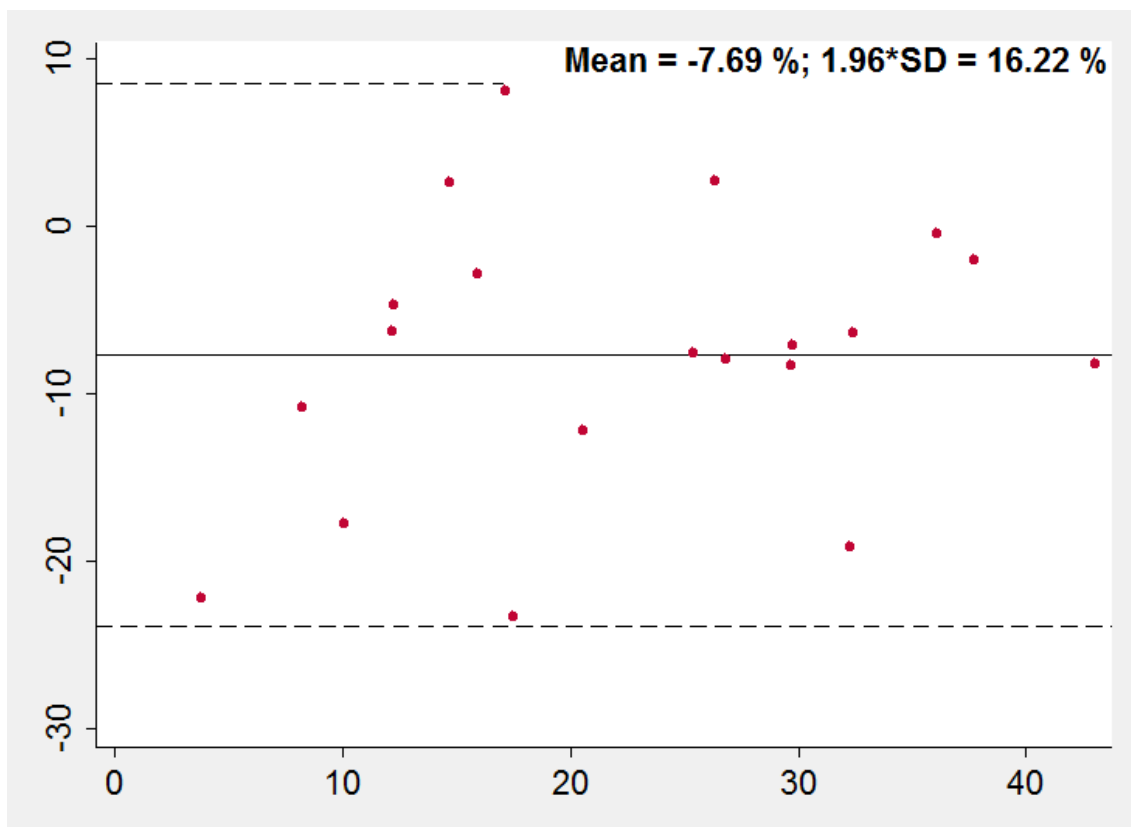
Des Weiteren wurden 20 Prätest-Daten mehrere Monate nach Abschluss der ersten Messung erneut durch die Autorin analysiert und damit die Intrarater Reliabilität geprüft. Diese zeigten im Bland-Altman-Plot einen Mean Bias von -7,69 % für rechts und -8,9 % für links mit einer 1,96fachen SD von 16,22 % für rechts und 21,64 % für links (siehe *Abbildung 5-3* und *Abbildung 5-4*)

Beim Vergleich der verschiedenen Messungen ergab sich eine Übereinstimmung des ICC für das Volumen der rechten Gl. parotis von 0,98, sowie 0,96 für die linke Seite. Somit ist nahezu ein Höchstmaß an Übereinstimmung und Validität der Methode im Prätest-Setting nachgewiesen worden.



**Abbildung 5-3** - Bland-Altman-Plot der Intraobserver Variabilität der linken Gl. parotis





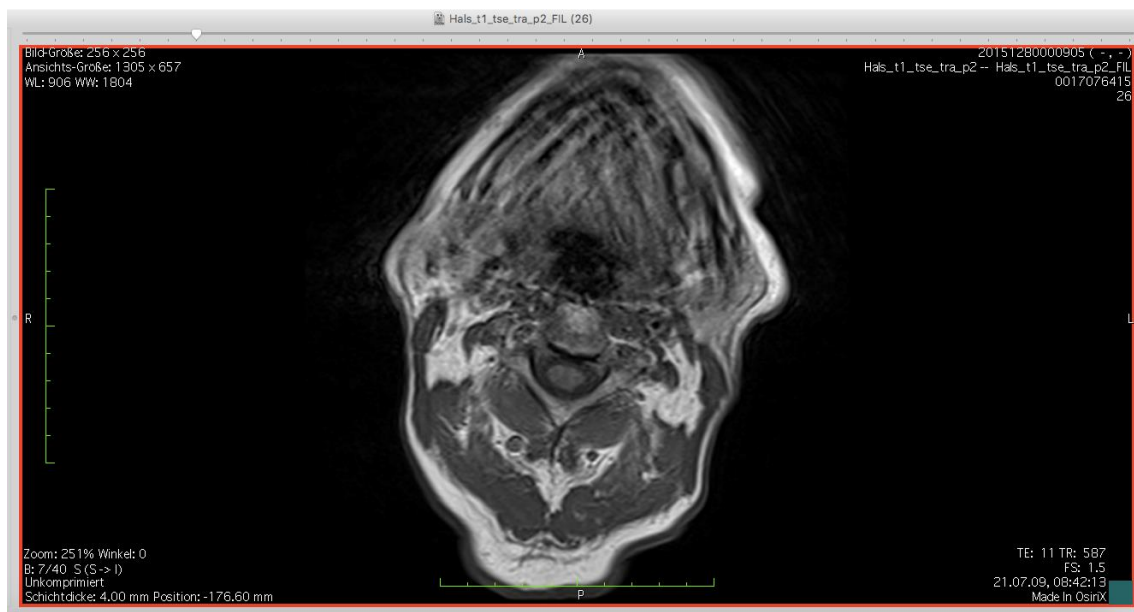
**Abbildung 5-4** - Bland-Altman-Plot der Intraobserver Variabilität der rechten Gl. parotis

**Tabelle 5-1** - Reliabilität des Messverfahrens

	<b>Volumen rechte Gl. parotis</b>	<b>Volumen linke Gl. parotis</b>
Interobserver Reliabilität n=100	-16,73 %	-7,94 %
Interobserver Variabilität in cm <sup>3</sup>	-2.53 ±7.34	-1.73 ±5.87
Interobserver Variabilität in %	-16.73 ±42.54	-7.94 ±27.90
ICC [95 %-Konfidenzintervall]	0,72 [0,62-0,81]	0,78 [0,71-0,86]
Intraobserver Reliabilität n=40	-8,91 %	-7,69
Intraobserver Variabilität in cm <sup>3</sup>	-1.54 ±1.75	-2.18 ±2.35
Intraobserver Variabilität in %	-7.69 ±8.28	-8.91 ±11.04
ICC [95 %-Konfidenzintervall]	0,98 [0.96-0.99]	0,96 [0.93-0.99]

### 5.3.2 Ausgeschlossene Probanden und möglicher Bias

Von den erstellten 3132 MRT-Untersuchungen waren 40 wegen starker Artefakte nicht verwertbar. Ursachen hierfür waren Bewegungs- oder Fremdkörperartefakte wie beispielsweise Zahnimplantate.



**Abbildung 5-5** - ausgeschlossener Proband bei Bewegungsartefakten

Die übrigen 3092 MRT-Bilder aus SHIP-2 und SHIP-TREND wurden alle gesichtet und bezüglich vorhandener Tumore oder Steinleiden untersucht.

Für die Volumetrie mussten Daten von 1390 Probanden von der Auswertung ausgeschlossen werden, da die Parotiden hier nicht komplett abgebildet waren und ein entsprechend markiertes Volumen technisch bedingt artifiziell zu niedrig gemessen worden wäre. Bei dem größten Teil der ausgeschlossenen Probandendaten waren die kranialen Parotisanteile in der Halspulensequenz nicht miterfasst, wohingegen der kaudale Parotispol auf den meisten MRT-Bildern abgebildet war. Aus diesem Grund konnten insgesamt nur 55 % (n=1725) der Probandendaten bezüglich der Drüsenvolumina ausgewertet werden.

Zur Überprüfung eines potenziellen Selektionsbias wurden die eingeschlossenen Probanden mit den ausgeschlossenen verglichen (siehe *Tabelle 5-2 - Vergleich der SHIP-*

*Probanden aus dem MRT mit und ohne Volumetrie der Parotiden*). Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden mittels Mann-Whitney-U-Tests für kontinuierliche Variablen oder Chi-Quadrat-Tests für kategoriale Variablen überprüft. Hierbei zeigte sich, dass sich die Variablen beider Gruppen in Hinblick auf Alter, Geschlecht, BMI, Vorliegen eines Typ 2 Diabetes, Raucherstatus und arteriellen Hypertonus signifikant unterschieden.

**Tabelle 5-2** - Vergleich der SHIP-Probanden aus dem MRT mit und ohne Volumetrie der Parotiden

	ohne Vermessung (n=1481)	mit Vermessung (n=1725)	p*
Alter; Jahren	49 (40; 60)	56 (45; 65)	<0.001
Männer	867 (60,5 %)	654 (37,9 %)	<0.001
Rauchstatus			<0.001
niemals	517 (35,0 %)	742 (43,1 %)	
früher	577 (39,1 %)	650 (37,8 %)	
aktuell	383 (25,9 %)	330 (19,2 %)	
Body mass index; kg/m <sup>2</sup>	26,8 (24,0; 29,8)	27,8 (24,8; 30,9)	<0.001
Gewicht in kg	80.7 (70.4; 92.3)	77.6 (67.9; 88.4)	
Größe in cm	173 (167; 180)	167 (161; 173)	
Taillenumfang; cm	90 (80; 99)	90 (80; 100)	0.569
HDL-Cholesterol; mmol/L	1,39 (1,14; 1,67)	1,43 (1,21; 1,70)	0.010
LDL-Cholesterol; mmol/L	3,32 (2,71; 3,90)	3,40 (2,75; 4,04)	0.110
Triglyzeride; mmol/L	1,31 (0,92; 2,01)	1,43 (0,98; 2,01)	<0.001
Glukose; mmol/L	5,3 (4,9; 5,8)	5,4 (5,0; 5,9)	0.142
HbA1c; %	5,2 (4,8; 5,6)	5,3 (5,0; 5,7)	<0.001
Systolischer Blutdruck; mmHg	128 (116; 139)	128 (115; 140)	0.833
Diastolischer Blutdruck; mmHg	78 (71; 84)	78 (72; 85)	0.585
Hypertonie	634 (42,9 %)	837 (48,8 %)	0.001
Typ 2 Diabetes mellitus	108 (7,3 %)	188 (10,9 %)	<0.001

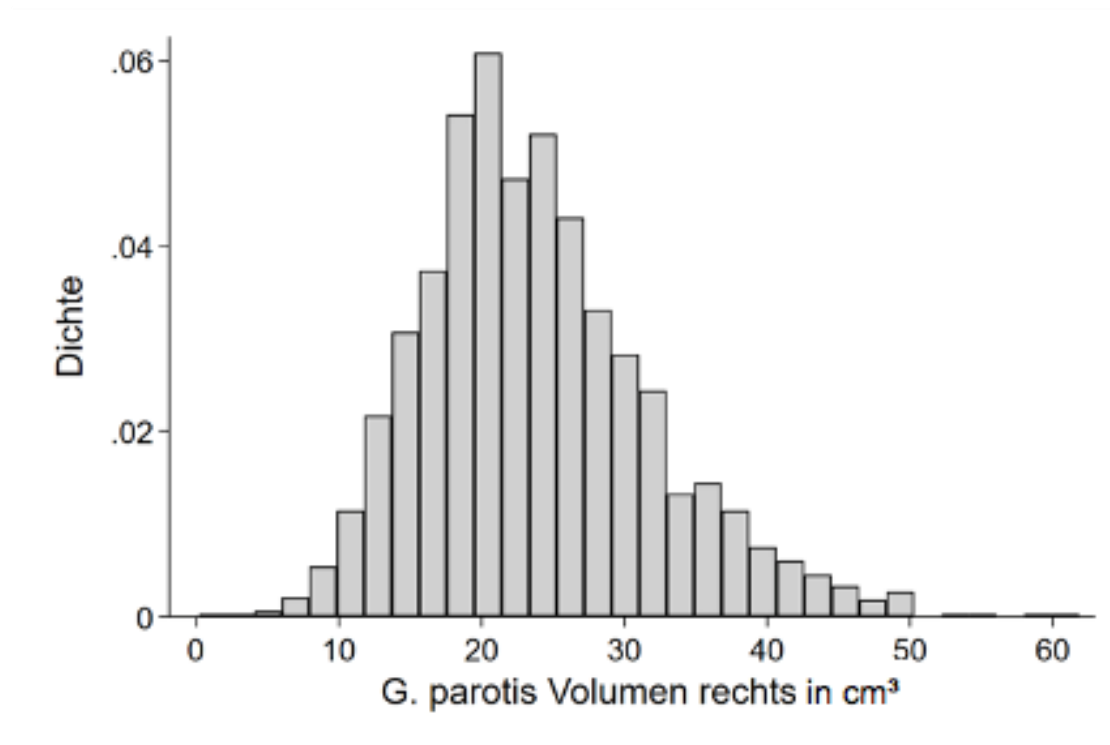
T2DM = Typ 2 Diabetes Mellitus

Kontinuierliche Daten sind durch Median, 25te und 75te Perzentile beschrieben; kategoriale Daten durch Anzahl und Anteil in %

\* Wilcoxon-Test für kontinuierliche Daten,  $\chi^2$ -Test kategoriale Daten

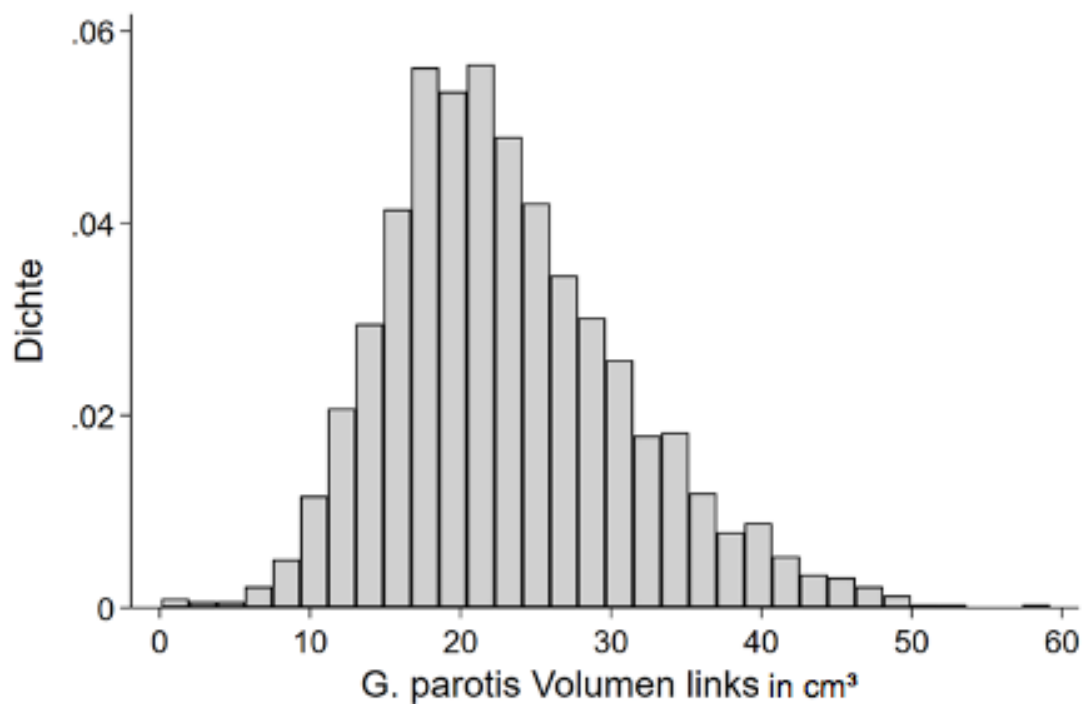
#### 5.4 Charakterisierung der Kohorte bezüglich der Parotisvolumina

Untersucht wurden die Volumina der Parotiden, unter anderem auch seitengetreunt. Im Allgemeinen ließ sich bei dieser Studienpopulation feststellen, dass die kleinste rechte Drüse 0,23 cm<sup>3</sup> und die größte 61,84 cm<sup>3</sup> gemessen wurde. Der Mittelwert des Volumens rechts betrug 22,83 cm<sup>3</sup>(±8,12 SD). Der Median lag bei 23,86 cm<sup>3</sup>.



**Abbildung 5-6** Verteilung der Volumina der *Gl. parotis rechts*

Links war das kleinste gemessene Volumen 0,11 cm<sup>3</sup> und das größte 59,18 cm<sup>3</sup> mit einem Mittelwert von 21,97 cm<sup>3</sup> ( $\pm 8,04$  SD). Der Median für das Volumen links lag bei 23,10 cm<sup>3</sup>.



**Abbildung 5-7** - Verteilung der Volumina der *Gl. parotis links*

Anhand der oben gezeigten Werte können die Drüsenvolumina als nahezu normalverteilt betrachtet werden.

Der Korrelationskoeffizient  $r$  nach Pearson ist 0,89 und somit sehr hoch. Alle weiteren Analysen werden mit dem Mittelwert aus links und rechts durchgeführt.

Dies bedeutet, dass im Individuum das Volumen der linken Seite zum Volumen der rechten addiert und dann durch zwei geteilt wurde, sodass alle folgenden Analysen mit dem Durchschnittsvolumen einer Glandula parotis erfolgten.

#### **5.4.1 Volumina der Parotiden in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht**

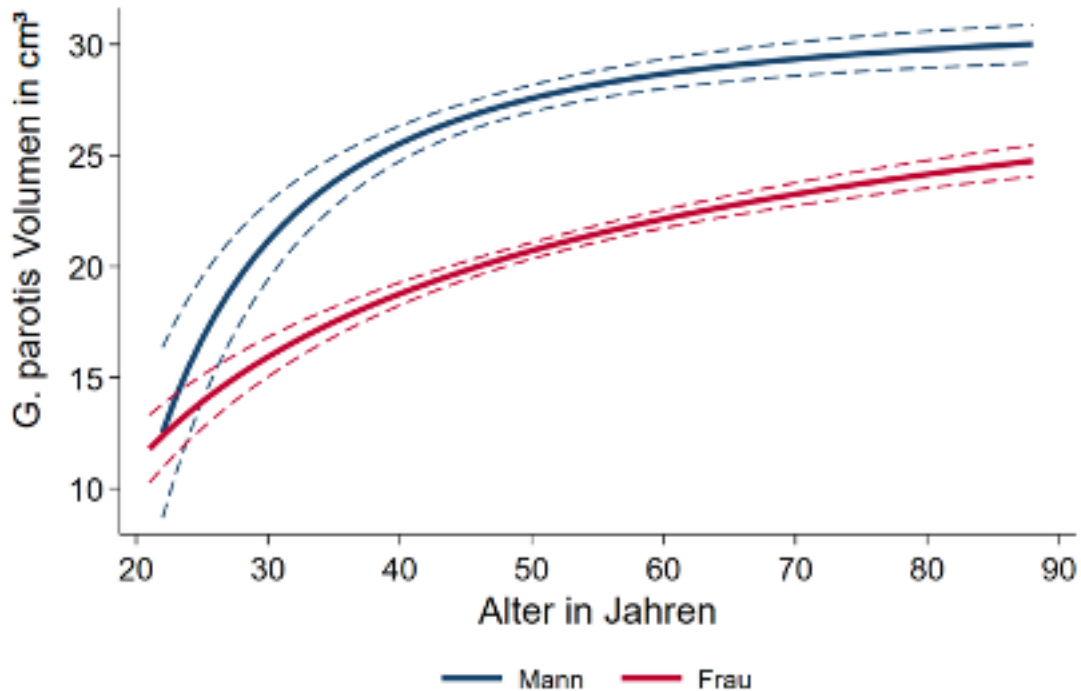
Zur vereinfachten Beschreibung der folgenden Zusammenhänge wurden die Volumina beider Parotislogen addiert und gemittelt.

Bei Männern stellte sich hiernach ein mittleres Drüsenvolumen von  $27,56 \text{ cm}^3 (\pm 8,23 \text{ SD})$  dar. Bei Frauen betrug dieses  $20,99 \text{ cm}^3 (\pm 6,47 \text{ SD})$ .

Das Parotisivolumen ist bei Männern signifikant höher als bei Frauen (Wilcoxon-Test  $p < 0.001$ ). Sowohl bei Frauen als auch bei Männern gab es einen signifikanten Einfluss des Alters auf das Parotisivolumen ( $p < 0.001$ ). Die Zusammenhänge des Alters zum Drüsenparenchymvolumen waren sowohl bei Frauen, als auch bei Männern nichtlinear. Bei Männern war die Transformation  $1/\text{Alter}^2$  und bei den Frauen  $1/\sqrt{\text{Alter}}$ . Zur besseren Einordnung dieser Ergebnisse wurden diese grafisch dargestellt.

In *Abbildung 5-8* sind die Drüsenvolumina auf der y-Achse gegen das Alter auf der x-Achse aufgetragen. Bei den Männern zeigte die Volumenkurve eine beschränkte Größenzunahme mit zunehmendem Lebensalter. Die Volumenkurve der Frauen stieg nahezu linear an.

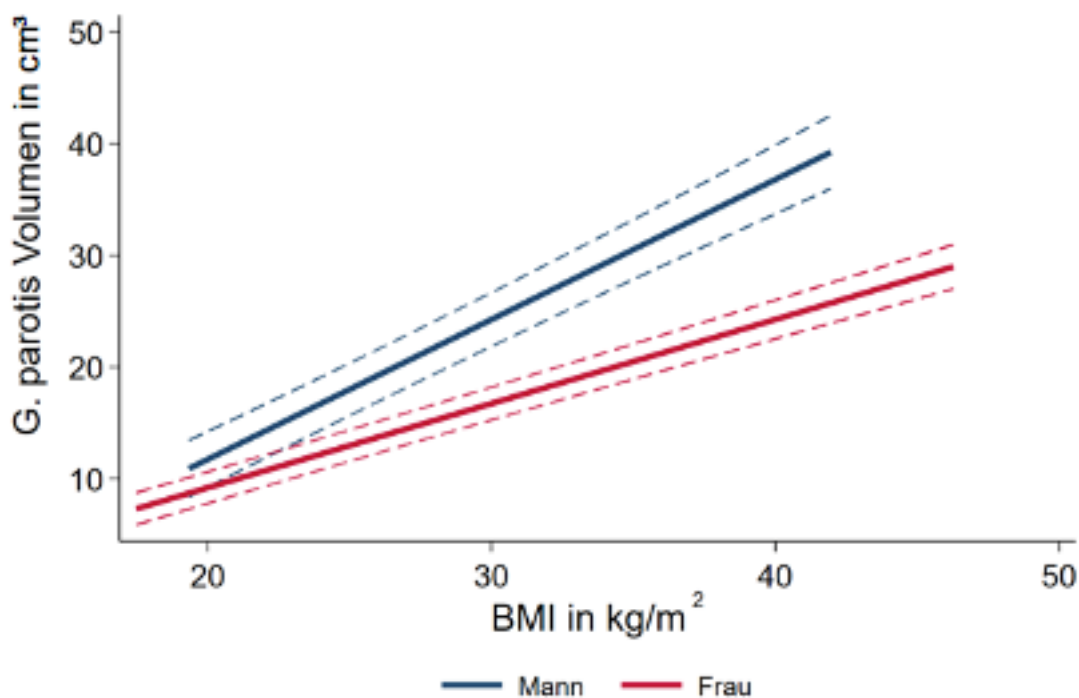
Bis zur Mitte des vierten Lebensjahrzehnts besteht bei Männern eine deutlich steilere Zunahme des Parotisivolumens als bei Frauen. Ab dem circa 40. Lebensjahr verlaufen die Volumenkurven beider Geschlechter nahezu parallel.



**Abbildung 5-8** - Korrelation von Drüsenvolumen und Alter

#### 5.4.2 Volumina der Parotiden in Abhängigkeit vom BMI

Sowohl bei Frauen als auch bei Männern zeigte sich ein signifikanter Einfluss des BMI auf das Parotisvolumen ( $p < 0.001$ ). In unten aufgeführter Grafik sind die Drüsenvolumen gegen das Verhältnis Körpergewicht zu Körpergröße aufgeführt und zeigen einen linearen Anstieg mit zunehmendem BMI mit leicht steilerem Graphenanstieg bei den männlichen Probanden.



**Abbildung 5-9** - Zusammenhang von Parotivolumen und BMI

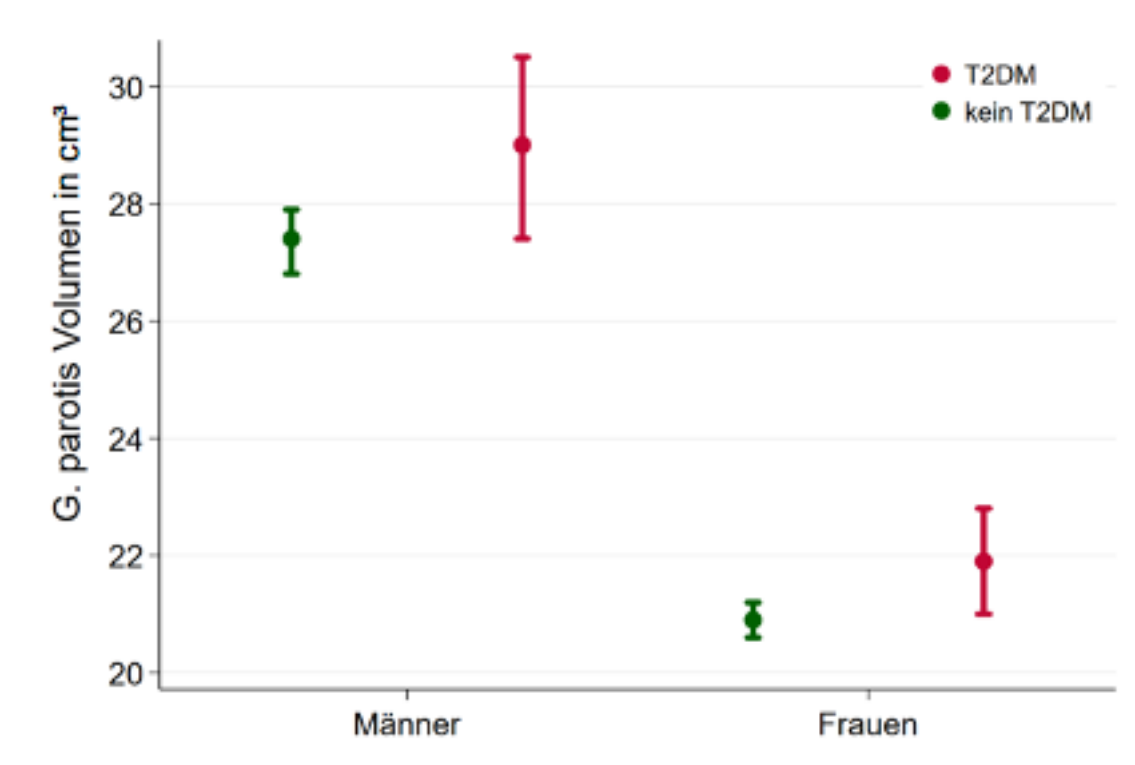
### 5.4.3 Volumina der Parotiden in Abhängigkeit von Komorbiditäten

In der linearen Regressionsanalyse zeigten sich ein signifikanter Zusammenhang bei beiden Geschlechtern zwischen Parotivolumen und jeweils Alter, BMI, Triglyceride, und Blutglukose. Signifikante Zusammenhänge zwischen Volumen und HbA1c sowie Vorhandensein eines Typ 2 Diabetes mellitus und/oder eines arteriellen Hypertonus konnten nur bei Frauen beobachtet werden.

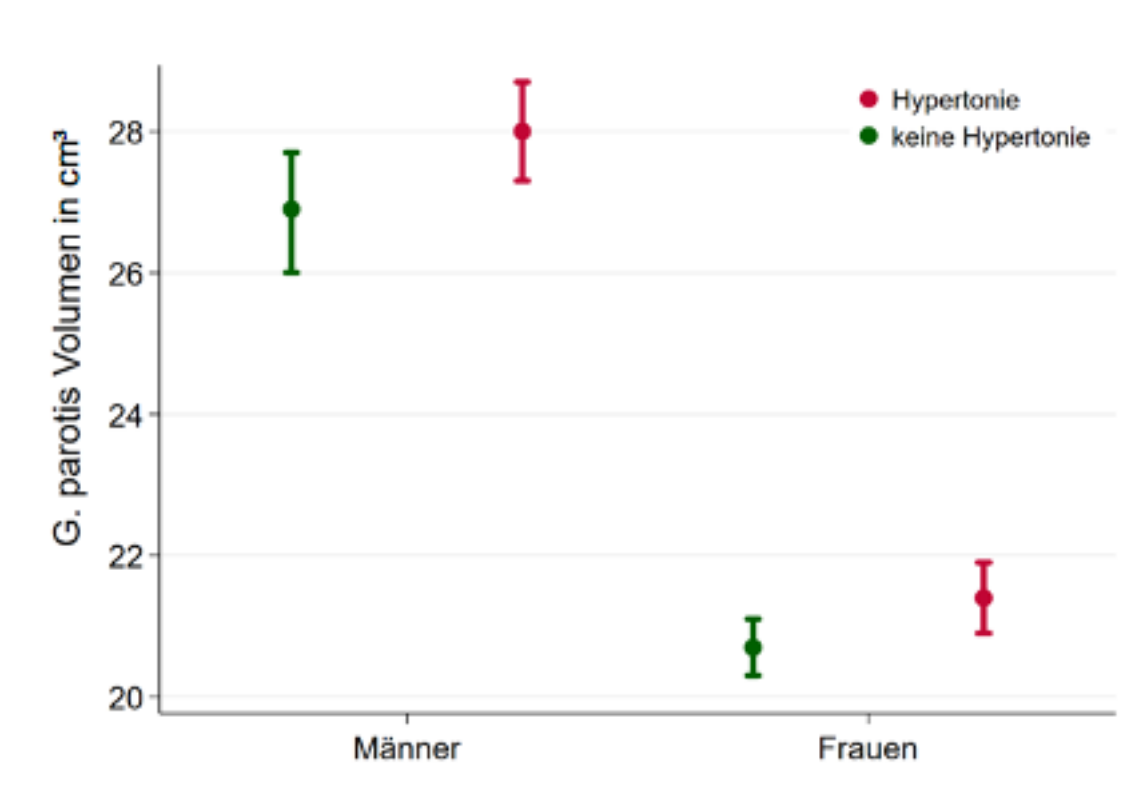
Kein signifikanter Zusammenhang konnte für das Drüsenvolumen und Rauchverhalten eruiert werden. *Tabelle 5-4* gibt detaillierte Auskunft über metabolische Größen, Parotivolumina und statistische Korrelationen in der untersuchten Kohorte.

*Tabelle 5-4* zeigt nach Geschlechtern getrennt im Vergleich das durchschnittliche Drüsenvolumen bei Probanden mit und ohne Typ 2 Diabetes. Die Gruppe der Diabetiker weist ein signifikant höheres Parenchymvolumen mit breiterer Streuung auf als Nicht-Diabetiker. Ein Proband mit Diabetes mellitus hat mit durchschnittlich 27,2 cm<sup>3</sup> eine signifikant größere Drüse als ein Nicht-Diabetiker mit 21,9 cm<sup>3</sup>. Tendenziell sind Diabetiker älter, weisen mit durchschnittlich 30,8 einen höheren BMI auf und leiden häufiger auch an einem arteriellen Hypertonus.

Eine dazu analoge Grafik zur Veranschaulichung der Unterschiede bei Hypertonikern und Nicht-Hypertonikern hinsichtlich des Parenchymvolumens bietet *Abbildung 5-11*.



**Abbildung 5-10** - Volumenunterschiede bei Vorliegen eines Diabetes mellitus



**Abbildung 5-11** Volumenunterschiede bei Vorliegen eines arteriellen Hypertonus



Da mit einer Prävalenz von 11 % der Diabetes mellitus auch im vorliegenden Probandenkollektiv als ‚Volkskrankheit‘ gewertet werden kann, erfolgt in *Tabelle 5-3 - Charakteristika der Studienpopulation stratifiziert nach Typ 2 Diabetes mellitus* die detaillierte Analyse der weiteren Unterschiede zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern. Diabetiker litten häufiger zusätzlich an einem arteriellen Hypertonus, wiesen einen höheren BMI und erhöhte Plasmatriglyceride auf als Nicht-Diabetiker.

**Tabelle 5-3 - Charakteristika der Studienpopulation stratifiziert nach Typ 2 Diabetes mellitus**

	<b>Kein T2DM (n=1536)</b>	<b>T2DM (n=188)</b>	<b>Gesamtpopulation (n=1724)</b>
<b>Alter; Jahren</b>	54 (44; 64)	63 (55; 70)	56 (45; 65)
<b>Männer</b>	579 (37.7 %)	75 (39.9 %)	654 (37.9 %)
<b>Rauchstatus</b>			
niemals	663 (43.2 %)	79 (42,3 %)	742 (43,1 %)
früher	570 (37,1 %)	80 (42,8 %)	650 (37,8 %)
aktuell	302 (19,7 %)	28 (15,0 %)	330 (19,2 %)
<b>Body mass index; kg/m<sup>2</sup></b>	27,4 (24,6; 30,5)	30,8 (27,5; 34,2)	27,8 (24,8; 30,9)
<b>Taillenumfang; cm</b>	89 (79; 98)	100 (92; 108)	90 (80; 100)
<b>HDL-Cholesterol; mmol/L</b>	1,45 (1,22; 1,73)	1,30 (1,10; 1,55)	1,43 (1,21; 1,70)
<b>LDL-Cholesterol; mmol/L</b>	3,41 (2,77; 4,07)	3,20 (2,58; 3,90)	3,40 (2,75; 4,04)
<b>Triglyzeride; mmol/L</b>	1,38 (0,96; 1,94)	1,84 (1,35; 2,94)	1,43 (0,98; 2,01)
<b>Glukose; mmol/L</b>	5,3 (4,9; 5,7)	6,9 (5,6; 9,0)	5,4 (5,0; 5,9)
<b>HbA1c; %</b>	5,2 (4,9; 5,6)	6,5 (5,8; 7,0)	5,3 (5,0; 5,7)
<b>Systolischer Blutdruck; mmHg</b>	127 (115; 140)	135 (123; 149)	128 (115; 140)
<b>Diastolischer Blutdruck; mmHg</b>	78 (72; 84)	79 (72; 86)	78 (72; 85)
<b>Hypertonie</b>	704 (46,0 %)	133 (71,9 %)	837 (48,8 %)
<b>Gl. parotis Volumen; cm<sup>3</sup></b>	21,9 (17,7; 27,4)	27,2 (22,0; 33,0)	22,5 (18,0; 28,0)

T2DM = Typ 2 Diabetes mellitus

*Kontinuierliche Daten sind durch Median, 25te und 75te Perzentile beschrieben; kategoriale Daten durch Anzahl und Anteil in %*

**Tabelle 5-4 - Assoziation metabolischer Faktoren mit dem mittleren Parotivolumen**

	Alle Probanden	Männer	Frauen
<b>Rauchstatus</b>			
Früher vs. niemals	0,66 (-0,08; 1,40)	0,57 (-0,85; 1,99)	0,70 (-0,15; 1,54)
Aktuell vs. Niemals	-0,05 (-0,98; 0,87)	-1,07 (-2,86; 0,72)	0,58 (-0,45; 1,61)
<b>Body mass index; kg/m<sup>2</sup></b>	0,87 (0,81; 0,93)*	1,25 (1,11; 1,40)*	0,75 (0,69; 0,81)*
<b>Taillenumfang; cm</b>	0,36 (0,33; 0,38)*	0,43 (0,38; 0,48)*	0,32 (0,30; 0,35)*
<b>HDL-Cholesterol; mmol/L</b>	-0,99 (-1,82; -0,16)*	-0,79 (-2,54; 0,97)	-1,13 (-1,98; -0,28)*
<b>LDL-Cholesterol; mmol/L</b>	0,37 (0,09; 0,66)*	0,19 (-0,36; 0,75)	0,60 (0,28; 0,91)*
<b>Triglyzeride; mmol/L</b>	0,68 (0,42; 0,94)*	0,55 (0,17; 0,94)*	0,79 (0,41; 1,17)*
<b>Typ-2 Diabetes mellitus</b>	1,27 (0,38; 2,16)*	1,61 (-0,04; 3,26)	1,01 (0,02; 1,99)*
<b>Glukose; mmol/L</b>	0,50 (0,30; 0,70)*	0,55 (0,20; 0,89)*	0,41 (0,18; 0,64)*
<b>HbA1c; %</b>	0,66 (0,29; 1,04)*	0,38 (-0,25; 1,00)	0,89 (0,44; 1,34)*
<b>Systolischer Blutdruck; mmHg</b>	0,02 (0,01; 0,04)*	0,02 (-0,01; 0,06)	0,02 (-0,01; 0,03)
<b>Diastolischer Blutdruck; mmHg</b>	0,03 (0,01; 0,06)*	0,03 (-0,02; 0,09)	0,02 (-0,01; 0,05)
<b>Arterielle Hypertonie</b>	1,03 (0,41; 1,66)*	1,15 (-0,01; 2,32)	0,76 (0,07; 1,44)*

*Lineare Regressionsmodelle adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI und Rauchen (Ausnahme: Modelle mit den Expositionen Rauchstatus und Taillenumfang nicht für BMI adjustiert). Ergebnisse sind beschrieben mittels standardisiertem Regressionskoeffizient  $\beta$  und 95 %-Konfidenzintervall. \* $p < 0,05$*

## 5.5 Charakterisierung der Kohorte bezüglich der intraglandulären Raumforderung

Nach Anwendung der Ausschlusskriterien wurde unter 1725 Untersuchten bei 41 Probanden eine oder mehrere Raumforderungen innerhalb des Parotisparenchyms der rechten, bei 34 Probanden der linken Seite festgestellt und volumetriert. Bei 7 Probanden wurde ein Befund in beiden Parotiden detektiert. Dies bedeutet, dass in Summe 68 Probanden, also 3,94 % eine Raumforderung der Gl. parotis aufwiesen.

Der kleinste darstellbare intraglanduläre Parotistumor war 0,06 cm<sup>3</sup>, der größte 7,85 cm<sup>3</sup> groß. Der Mittelwert der Tumorumfänge betrug rechts 0,16 cm<sup>3</sup> ( $\pm 0,33$  SD), links 0,21

cm<sup>3</sup> ( $\pm 1,34$  SD), der Median rechts lag bei 0,29 cm<sup>3</sup>, der links bei 0,56 cm<sup>3</sup> (siehe *Tabelle 5-5*) bei insgesamt sehr breiter Streuung mit einer Standardabweichung von  $\pm 1,53$ .

**Tabelle 5-5 - Seitengetrennte Analyse der Tumervolumina**

<b>Tumoren</b>	<b>n</b>	<b>Medianes Vol. (in cm<sup>3</sup>)</b>	<b>Mittelwert (in cm<sup>3</sup>)</b>	<b>Standardabweichung (in cm<sup>3</sup>)</b>	<b>Varianz</b>	<b>Kurtosis</b>
<i>Gl. parotis rechts</i>	41	0,161	0,299	0,333	0,111	5,95
<i>Gl. parotis links</i>	34	0,214	0,56	1,346	1,811	26,91

### 5.5.1 Charakterisierung der Kohorte nach Vorliegen von Diabetes mellitus und intraglandulären Raumforderungen

Bei 68 von 1725 Probanden waren intraglanduläre Raumforderungen im Parotis MRT nachweisbar. Unter diesen 68 Probanden leiden 6, also 8,9 % an einem Diabetes mellitus. In der gesamten Studienpopulation liegt der Diabetikeranteil bei 11 %.

Nach Anwendung des Fisher's Exact Test erweist sich der Zusammenhang zwischen Vorkommen von Diabetes mellitus und intraglandulären Raumforderungen als nicht signifikant (siehe *Tabelle 5-6*).

**Tabelle 5-6 - Signifikanzanalyse Parotisraumforderungen und Diabetes mellitus**

<b>Tumor (n)</b>	<b>Vorliegen T2DM* (n)</b>		<b>Summe</b>
	<i>ja</i>	<i>Nein</i>	
<i>Nein</i>	1475	182	1657
<i>Ja</i>	62	6	68
<b>Summe</b>	1537	188	1725

Fisher's exact = 0,841

\*T2DM-Typ 2 Diabetes mellitus; \*n-Anzahl der Probanden

## 6 Diskussion

In der vorgelegten Studie konnte anhand der großen, repräsentativen SHIP-Kohorte aus Nord- und Ostvorpommern ein Standardwert zum Parotisvolumen Erwachsener anhand von 1725 MRT-basierten Messungen erhoben werden.

Das durchschnittliche Volumen betrug  $22,4 \text{ cm}^3$  ( $15,0\text{-}26,1 \text{ cm}^3$  [25te-75te Perzentil]). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der rechten und der linken Speicheldrüse. Allerdings bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen Drüsenvolumen und Geschlecht, Alter und BMI. Männer wiesen im Durchschnitt ein Drüsenvolumen von  $27,6 \text{ cm}^3$  auf, Frauen von  $20,99 \text{ cm}^3$ . Je älter ein Mensch war, desto größer war auch das Volumen seiner Parotiden. Gleiches galt für den BMI, je höher der BMI war, desto größer war auch das Ohrspeicheldrüsenvolumen. Auch zeigten sich die Parotiden eines Diabetikers signifikant größer als die eines Nicht-Diabetikers, sowohl bei Frauen als auch bei Männern. Für den arteriellen Hypertonus konnte diese Beobachtung nur bei Frauen gemacht werden. Nicht signifikant waren die Volumenunterschiede bei Rauchern versus Nichtrauchern und seltener konnten signifikante Zusammenhänge bei Männern als bei Frauen festgestellt werden.

Im Folgenden soll zunächst auf technische und dann auf inhaltliche Aspekte im Detail eingegangen werden sowie limitierende Faktoren der Studie dargestellt werden.

### 6.1 Potential und Einschränkungen von Material und Methoden

#### 6.1.1 Studienpopulation

Die hohen Qualitätsanforderungen der SHIP-Studie begannen schon bei der Kohortenauswahl zur Ermittlung eines repräsentativen Kollektivs der vorpommerschen Bevölkerung. Angewandt wurde die zweistufig nach Geschlecht und Alter stratifizierte Cluster-Methode, ähnlich wie bei anderen Populationsstudien wie der süddeutschen KORA-Studie, sodass überregional vergleichbare Kohorten gewonnen wurden [75, 76].

Das Anliegen der SHIP-Studie ist, regionale Besonderheiten der nordostdeutschen Bevölkerung herauszuarbeiten, was in zahlreichen Veröffentlichungen bereits gelungen ist [18, 54, 38, 63, 64]. Daher können die Ergebnisse der SHIP-Studie nicht auf ganz

Deutschland angewendet werden. Überregionale Kohorten müssten in ähnlichen Methoden auf ihre Parotisvolumina und Prävalenzen von intraglandulären Raumforderungen analysiert werden um Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

### 6.1.2 MRT-Schnittbildgebung

Für diese epidemiologische Studie wurde das 1,5 Tesla-MRT mit 4-mm-Schichtung als bildgebendes Verfahren gewählt. Die vergleichsweise höheren Kosten werden durch bedeutende Vorteile ausgeglichen: Im Vergleich zur CT tritt keine für die Probanden nebenwirkungsträchtige Strahlenbelastung auf. Im Gegensatz zur Sonografie kann mittels Schnittbildgebung das Volumen der sowohl oberflächlichen als auch tiefen Parotisan-teile erfasst und nach Belieben durch verschiedene Untersucher reproduziert werden. Die axiale Ebene lässt am günstigsten die Abgrenzung zu umgebendem Gewebe zu und wurde in allen anderen Parotisvolumenstudien als Vermessungsgrundlage gewählt [4, 6, 10].

Grenzen weist die MRT in der Beurteilung von Sialolithen auf, da diese meist Wasserstoffionen-arme Konkreme sind. Überproportional große Sialolithen könnten durch fehlende Signale abgegrenzt werden. Dies war in dieser Studienpopulation nicht der Fall, sodass keine Aussage zu dieser nicht ungewöhnlichen Parotispathologie in dieser Studie erfolgen kann [26].

Eine diesbezügliche Verbesserung der Sensitivität könnte durch eine 3-Tesla-MRT oder beispielsweise eine technisch höherwertige, Mehr-Kanal-Kopf-Halsspule erreicht werden. Dieses technisch leistungsstärkere MRT bietet ein verbessertes Signal-Rausch-Verhältnis in der Bildgebung und daraus ableitbare detailliertere Auflösung und/oder schnellere Scans [77]. Da die MRT-Bilddaten zu Beginn dieser Parotisstudie schon durchgeführt waren, waren die technischen Grundlagen unabänderlich.

Nicht untersuchbar im MRT waren prinzipiell Träger von magnetischen Implantaten, wie zum Beispiel Herzschrittmacher oder mit Cochlea-Implantaten versorgte Probanden. Nichtmagnetische, benachbarte Implantate, zum Beispiel des Kauapparates, führten in geringer Zahl zu Artefakten in der Parotisloge [78]. Klaustrophobie oder körperliche Gebrechen, die ein langes Liegen im MRT unmöglich machten, waren weitere Kriterien zum Probandenausschluss von der Ganzkörper-MRT-Untersuchung. Letztendlich lag bei 8,1 % der teilnehmenden SHIP-Probanden eine Kontraindikation zur MRT Untersuchung vor [68]. Durch die relativ gesehen lange Liegedauer der Probanden im MRT und

die Aufnahme der Hals-Sequenz gegen Ende der Untersuchung kam es zu Bewegungsartefakten zum Beispiel im Rahmen des Schluckaktes. Mit einem Anteil von 1,2 % (n=40) ausgeschlossener Probanden wegen Bewegungs- oder Implantatartefakten sind diese Störfaktoren der MRT in diesem Kollektiv eher unwesentlich.

In der klinischen Anwendung könnte die Parotisivolumetrie mittels MRT zur Verlaufsbeurteilung herangezogen werden. Impraktikabel sind im Klinikalltag jedoch die relativ lange Untersuchungsdauer, hohe Kosten sowie die notwendige Schulung der Untersucher, um Vergleichbarkeit sicherzustellen. Eine zeitsparende Alternative zur Auswertung der Volumina könnte eine automatisierte, Voxel-gestützte Vermessungssoftware sein. In der onkologischen Studie von Dos Santos et al. wurde anhand von CT-Scans die Parotisloge durch eine Software volumetriert um unter anderem eine 3D-Rekonstruktion vor Radiatio zu erstellen [10].

Schwer zu überwindende Hürden hierbei sind in der MRT allerdings individuelle anatomische Besonderheiten sowie die unterschiedlich konfigurierten auszusparenden Regionen der Lymphknoten- oder Gefäßvolumina, für die entsprechende Algorithmen vorhanden sein müssten. Vor diesem Hintergrund können die hier demonstrierten Daten als Vergleichsgruppe für eine automatisierte Analyse dienen.

### 6.1.3 Wertigkeiten der statistischen Methoden

Der in dieser Studie verwendete Korrelationskoeffizient nach Pearson ist bei annähernd linearer Verteilung der quantitativen Werte aussagekräftiger als der nach Spearman oder der bei nominal verteilten Werten angewandte Koeffizient nach Kendall-Tau [70]. Der Bland-Altman-Plot ist ideal zum Vergleich zweier klinischer Untersuchungen und zur grafischen Veranschaulichung von abweichenden Messungen im Interreader Vergleich [79].

Bei der initialen Qualitätskontrolle der Volumetriemethode war die Intrarater Reliabilität für beide Parotidenseiten sehr hoch mit einem ICC von 0,98 beziehungsweise 0,96. Somit ist nahezu ein Höchstmaß an Übereinstimmung und Validität der Methode im Prätest Setting nachgewiesen worden. Die Interrater Reliabilität lag mit einer durch-

schnittlichen Abweichung rechts bei 7,94 %, links bei 16,73 %. Die daraus resultierenden ICC von 0,76, beziehungsweise 0,72 bedeuten eine gute bis moderate Übereinstimmung (siehe *Abbildung 5-1 bis 5-4*).

Da bei den Interrater-Messungen der rechten Parotisvolumina vier extrem nach unten abweichende Messwerte auftraten, ist das verfehlte Ziel der sehr guten Übereinstimmung erklärbar. Die übrigen Messpunkte der rechten Seite streuen gleichmäßig dicht um die mittlere Differenz. Da der ICC auf einer univariaten Varianzanalyse basiert, ist er störanfällig für Extremwerte [80]. Zusammenfassend weisen die hier gewonnenen Ergebnisse darauf hin, dass das hier entwickelte SOP für die weitere Verwendung geeignet und die Ergebnisse entsprechend inhaltlich wissenschaftliche zu diskutieren sind.

#### **6.1.4 Ursache und Wirkung ausgeschlossener Probanden**

Bei unzureichender Abbildung der kranialen Parotisanteilen durch die angewandte Halsspule im Schnittbilddatensatz ‚Hals\_t1\_tse\_trans‘ kam es zu einem sehr unterschiedlich anatomischen Beginn der Bildsequenzen. Bezogen auf die hier untersuchte Parotisloge waren bei einigen Probanden der Kopf ab Augenbrauenhöhe abgebildet, was für diese Studie zu viele unnötige Schichten und Datenmengen bedeutete, ansonsten aber keinen negativen Effekt auf die Zielvariablen hatte. Bei deutlich mehr Probanden war die Parotisloge nicht komplett in den Schnittbildsätzen erfasst und beinhaltete Halsabbildungen teilweise erst ab dem Kieferwinkel abwärts. Dies führte bei 1350 Probanden zu einem Ausschluss aus der Studie bei fehlendem kranialen Drüsenanteil.

Gründe für den unterschiedlichen Beginn der Messungen waren die individuelle Anatomie, im Besonderen die Hals- und Schulter-Konfiguration, die bei der Lagerung in der Kopf- und Halsspule des MRT entscheidend waren. Die Spule ist solides Material und ein langer Hals führt dazu, dass die Kopfparte außerhalb des Halsspulenfeldes liegt. Da das Studienprotokoll erst nach Durchführung der SHIP-MRT-Aufnahmen entwickelt wurde, musste sich für eine Sequenz entschieden werden, in der am häufigsten die gesamte Drüse erfasst war.

In zukünftigen Messungen sollte bei der Abbildung der Parotis eine Kopf-Hals-Übergreifende axiale Sequenz mit eingeplant und der Beginn der Messhöhe an anatomischen Landmarken wie zum Beispiel dem äußeren Gehörgang standardisiert werden.

Die endgültige Summe der untersuchten Probanden mit  $n=1725$  für diese Kohortenstudie entspricht einem ausreichend großen Kollektiv [70].

Da die Studienpopulation nach Anwendung der Ausschlusskriterien einen höheren Frauenanteil (62 %) aufwies als die initiale SHIP-Kohorte (51,4 %), ist die daraus resultierende Parotisstudienkohorte nicht ohne weiteres auf die vorpommersche Bevölkerung mit einem Frauenanteil von 50,9 % zu übertragen [81]. Durch die Anwendung von linearen Regressionsanalysen bezüglich der Geschlechtsverteilung konnte einem generellen Bias entgegengewirkt werden. Bei insgesamt größerer weiblicher Kohorte waren mehrere Zusammenhänge nur im weiblichen Kollektiv statistisch signifikant, aber nicht im männlichen. Das galt beispielsweise für das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus als auch für die Höhe des HDL-Cholesterols im Blutplasma. Dadurch wird die Frage aufgeworfen, inwieweit die beobachteten Werte tatsächlich Kausalität besitzen oder sich lediglich durch hohe Fallzahlen eine mathematische Signifikanz nachweisen ließ (siehe *Tabelle 5-2*).

Generell ist dies die erste epidemiologische Studie, die eine repräsentative Kohorte bezüglich Parotisivolumina und Inzidenz von Parotistumoren mittels MR-Schnittbildgebung untersucht.

## 6.2 Betrachtungen zu Parotisivolumina in verschiedenen Analysen

In den allgemeinen Anatomielehrbüchern wie dem Standardwerk „Waldeyer - Anatomie des Menschen“ wird das Drüsenvolumen gar nicht [19, 23], in speziellen Speicheldrüsenlehrbüchern lediglich das Gewicht mit 15-30 g [37, 82] angegeben.

In älteren anatomischen Untersuchungen, unter anderem vom Ende des 19. Jahrhunderts, wurde das Gesamtvolumen der Parotis post mortem von 28-35 cm<sup>3</sup> mit einem Gewicht von 25-30 g ermittelt [21]. Mittels verschiedenster bildgebender Modalitäten wie Sialographie, CT, PET-CT und MRT untersuchten diverse aktuellere Studien kleinere Probandenkollektive ( $n=16$  bis maximal  $n=240$ ) in unterschiedlichen klinischen und experimentellen Settings [4, 6-10, 83, 84]. Hier variierten die Volumenangaben im Mittelwert stark zwischen 17 und 40 cm<sup>3</sup>. Teilweise wurden auch hier signifikante positive



Korrelationen des Parotisivolumens zwischen Alter, Geschlecht und BMI konstatiert (siehe *Tabelle 6-1a und 1b*). Die durchschnittlichen, unilateralen Parotisivolumina liegen in den verfügbaren Studien generell etwas höher als das durchschnittliche Gesamtvolumen von  $22,5 \text{ cm}^3$  ( $\pm 8,1 \text{ SD}$ ) in der vorliegenden Studie.

Die US-amerikanische Arbeitsgruppe um Mahne bestimmte unter anderem die Parotisivolumina an verschiedenen Kollektiven mit 64 Probanden in der MRT und 35 in der CT im Alter zwischen 10 und 81 Jahren. Dabei wurde kein Unterschied zwischen linker und rechter Seite festgestellt und Gesamtvolumina von  $55 \text{ cm}^3$  bei Männern ( $\pm 19 \text{ SD}$ ) und  $36 \text{ cm}^3$  ( $\pm 16 \text{ SD}$ ) bei Frauen. Die Ergebnisse der CT-Kohorte waren um mehr als die Hälfte kleiner. Ob es sich bei diesem Kollektiv um die einseitigen Ergebnisse der Parotisivolumetrie handelte im Gegensatz zum beidseitigen Gesamtvolumen im MRT-Kollektiv, ist dem Studientext nicht zu entnehmen.

Die eigene Studie ergab ebenfalls ein seitengleiches Volumen. Verdoppelt man den Mittelwert, so liegen unsere Gesamtvolumina in ähnlicher Größenordnung: bei  $55,12 \text{ cm}^3$  für die männlichen und  $41,98 \text{ cm}^3$  für die weiblichen Probanden.

Eine größere, prospektive Studie zur Parotisivolumetrie wurde in Peking durch Li et al. durchgeführt. Hierbei wurden bei 240 gesunden Probanden aus jeder Altersgruppe zu gleichen Anteilen männlich und weiblich mittels CT das Drüsenparenchymvolumen bestimmt. Hier waren die Ergebnisse nach Altersgruppen aufgeschlüsselt und lagen im Mittel bei  $25 \text{ cm}^3$ ; bei Männern zwischen  $16,9\text{-}35,1 \text{ cm}^3$  und bei Frauen zwischen  $13,9\text{-}34,9 \text{ cm}^3$  [6]. Diese Volumenergebnisse sind vergleichbar mit denen der hier vorliegenden Studie.

Eine weitere Studie zu Parotisivolumina führten Medbery et al. durch, indem sie retrospektiv bei 16 onkologischen Patienten die ansonsten unauffälligen Kopf-Hals-MRT Bilder auswerteten. Hierbei ermittelten sie durchschnittliche Werte von  $25,26 \text{ cm}^3$  ( $9,2\text{--}54,1 \text{ cm}^3$ ) [7].

Dies war die einzige Studie, die zur Qualitätskontrolle eine Interrater Reliabilität mit  $4,8 \%$  bestimmte. Dies ist nicht weit unserer Interrater Reliabilität von  $7,49 \%$  entfernt. In den übrigen Parotisivolumina-Studien wurden diese Vergleiche nicht angestellt, was tendenziell zu nach oben oder unten abweichenden Messergebnissen führen kann.

Ebenfalls im Rahmen der SHIP-Untersuchungen erfolgte nach ähnlichem Studienprotokoll mit gleicher Qualitätssicherung bei nahezu gleichem Probandenkollektiv die Volumetrie der Gll. submandibulares. Genauso wie in der vorliegenden Studie konnte keine signifikante Seitendifferenz festgestellt werden. Ebenso hatten Alter, sowie der BMI einen signifikanten positiven Einfluss auf das Volumen der Unterkieferspeicheldrüse. Auch hier zeigte das Rauchverhalten keinen Einfluss auf die Drüsengröße [63]. Tendenziell ähneln sich die signifikanten Volumenzusammenhänge der beiden größten Kopfspeicheldrüsen.

Gründe für den geringeren Mittelwert in der vorliegenden Studie als vergleichbare andere Parotisivolumenstudien könnten die hohe Anzahl der wegen unvollständiger Abbildung ausgeschlossener Probanden sein. Ein Lösungsansatz wäre der Ausschluss aller incomplett abgebildeten Parotiden, was wiederum Selektionseffekte gefördert hätte. Da tendenziell Probanden mit einem langen Hals eine größere Körpergröße aufweisen und häufiger männlich sind, kann dies einen systematischen Bias bewirken. Vor diesem Hintergrund wurde hier zunächst davon abgesehen. Unser resultierendes Probandenkollektiv wies einen höheren Frauenanteil auf, was das geringere Gesamtparotisivolumen der Kohorte erklären könnte. Betrachtet man das durchschnittliche Parotisivolumen nur der männlichen Probanden, dann lag es mit  $27,6 \text{ cm}^3$  auf gleicher Höhe mit den Vergleichsstudien.

Die in dieser Studie vermessenen kleinsten Drüsenvolumina unter  $1 \text{ cm}^3$  sind sicherlich auf Voroperationen wie einer Parotidektomie zurückzuführen. Daten zu Voroperationen im Bereich der Speicheldrüsen wurden nicht eruiert. Auch können eine Radiatio im Kopf-Hals-Bereich das Drüsenvolumen um bis zu 25 % senken [10].

Insgesamt zeigten die Gll. parotideae im Vergleich zu den Gll. submandibulares eine deutlich größere interindividuelle Streubreite [4, 5, 8]. Diese Streubreite ist gut erklärbar durch die spezielle Parotisanatomie mit unregelmäßiger Kegelform und formgebenden Nachbarstrukturen wie dem M. masseter, der Mandibula sowie sehr diverse Verläufe der V. retromandibularis und das Vorhandensein intraglandulärer Lymphknotenkonglomerate. Nicht alle Studien haben das extraparenchymatöse Gewebe wie intraglanduläre Lymphknoten oder die V. retromandibularis vom Gesamtvolumen ausgeschlossen [6, 10], was in der Summe größere Volumenwerte als die unseren zur Folge hätte.

Mögliche Ursache zu insgesamt kleineren Volumenergebnissen in der CT könnten die schlechtere Weichteilauflösung und die dadurch erschwerte Abgrenzung von Parotisparenchym zum Nachbargewebe sein [27].

Dos Santos et al. führten in Brasilien eine prospektive Studie im onkologischen Setting durch, in welchem sie 49 Patienten selektierten und in axialen CT-Bildern in 3D-Slice-Technik die Parotiden vor und nach Radiochemotherapie von Kopf-Hals-Tumoren volumetrierten [10]. Bei 92 % der männlichen Probanden überwiegend mittleren und höheren Alters wurden keine Angaben bezüglich Geschlechter- und Alterskorrelation gemacht. Die Werte der Parotisivolumina ähneln mit durchschnittlich  $29 \text{ cm}^3 (\pm 9,5 \text{ SD})$  den Werten unserer männlichen Nordostdeutschen Probanden. Die Verwendung von Kontrastmittel zur CT scheint die Weichgewebsdarstellung der Drüse und somit die Abgrenzung zum umliegenden Gewebe verbessert zu haben [27]. Nach Abschluss der Radiation hatte sich das Drüsenvolumen um circa 20 % mit signifikant veränderter Signalintensität reduziert.

Da bei den hier vorliegenden Probanden keine Daten zu erfolgter Radiation oder Operationen im Kopf-Hals-Bereich eruiert wurden, könnte dies zu einem tendenziell kleineren Mittelwert führen. In weiteren Studien sollten deshalb Probanden auf erfolgte Radiation oder operative Eingriffe der untersuchten Drüsenareale stratifiziert werden. Dies würde im Follow-up die Analyse von Drüsenvolumina vor und nach Bestrahlung ermöglichen.

Seitdem sich die multiplen Möglichkeiten der bildgebenden Verfahren zur Speicheldrüsendarstellung etabliert haben, gab es weltweit nur wenige, insgesamt kleine Studien, die sich anhand der Bildgebung mit dem Drüsenvolumen beschäftigt haben. Durch die relativ kleinen Probandenkollektive, unterschiedliche retro- und prospektive, klinische und nichtklinische Ansätze sowie natürlich verschiedenste Darstellungs- und Messmethoden sind die Daten schwer vergleichbar. Kleinere Probandenzahlen machen die Ergebnisse anfälliger für Verfälschung durch extrem abweichende Messwerte [70]. Größere Schichtdicken bilden die sehr individuelle Parotisanatomie teilweise unzureichend ab und können insgesamt die Messergebnisse verfälschen. Bei den meist kleinen, inhomogenen onkologischen Probandengruppen kann nicht von einer populationsrepräsentativen Kohorte gesprochen werden.

Populationsspezifische Besonderheiten bei weltweit durchgeführten Studien sollten beachtet werden. So könnten lokal stark unterschiedliche Lebens- und Ernährungsgewohnheiten, genetische Veranlagungen, Komorbiditäten mit Medikamenten- und Drogeneinnahmen, sowie die generelle körperliche Konstitution einen Einfluss auf das Parotivolumen haben. Dennoch zeigt sich in der Mehrzahl der Studien ein ähnlicher Größentrend sowie gleiche Signifikanzergebnisse die Volumenkorrelation zu Alter, Geschlecht und BMI betreffend (siehe *Tabellen 6-1a und 1b*).

**Tabelle 6-1 - Vergleich von Studien zu Parotisivolumina**

	<b>Dos Santos et al. (2020)</b>	<b>Li et al. (2014)</b>	<b>Mahne et al. (2007)</b>		<b>Medbery et al. (2000)</b>
Untersuchungsmethode	CT mit KM	CT (axial initial 1,25 mm)	MRT (1,5 T) Axial, 5 mm	PET/CT (axial,5 mm)	MRT
Mittleres Parotisivolumen (range) <Standardabweichung>	29 cm <sup>3</sup> (11-55) <9,5>	25cm <sup>3</sup> m:16,9-35,1 cm <sup>3</sup> w:13,9-34,9 cm <sup>3</sup>	m: bds 55 cm <sup>3</sup> (20-96) <19> w: bds 36 cm <sup>3</sup> (13-72) <16>	m: 25 cm <sup>3</sup> (3-42), <12> w: 17 cm <sup>3</sup> (11-36 cm <sup>3</sup> ), <9>	25,26 cm <sup>3</sup> (9,2-54,1)
N Probandenzahl (Anzahl Parotiden) Anzahl männliche; weibliche Probanden	49 (98) m 45(92 %); w 4	240 (480) m=w	64 (128) m 25 (39 %), w 39	35 (70) m 19 (49 %), w 16	16 (32)
Land	Brasilien	China	USA		USA
Studiendesign	Klinische Studie im onkologischen Setting (Parotivol. prä u. post radiationem)	Prospektiv, keine Gefäßexklusion	Retrospektive Studie, separate Kollektive, onkologische Kollektive		Retrospektiv, onkologisches Kollektiv, zusätzliche Volumenschätzung durch Multiplizieren der maximalsten Ausdehnungen in 3 Dimensionen
Interobserver-Abweichung	Automatische ROI-Markierung nach etablierten Schwellenwerten	n.u.	n.u.		4,8 %
Volumetrie Analysesoftware	InVesalius, version 3.1 (CTI, Campinas, Brazil)	3D Rekonstruktion DICOM IplanCMF smart Shaper	Manuelle, schichtweise ROI-Markierung, Syntegra computer program (Philips Medical Systems, v. 2.1F).		Manuelle Markierung und 3D ISG Technologies, Inc.
Seitenunterschiede	Re=li	Re=li	Re=li		Re=li
Größenabhängigkeit vom Geschlecht (m>w)	n.u.	p<0,05	p<0,001	p=0.15	n.u.
Größenzunahme mit dem Alter (Altersrange in Jahren)	n.u.	p<0,01 (25-60)	p=0,06 (13-81)	p=0,3 (10-76)	n.u.
Größenzunahme mit BMI	n.u.	n.u.	n.u.		n.u.
Zusätzliche Ergebnisse	Volumen sank um 20 % nach Radiation im Kopf-Hals-Bereich				Geschätzte Parotisgröße durch Dimensionsmultiplikation: ca. 5,4 x größer als manuelle Markierung

**Tabelle 6-2** – Fortsetzung: Vergleich von Studien zu Parotisivolumina

	<b>Saito et al. (2013)</b>	<b>Heo et al. (2001)</b>	<b>Ono et al. (2006)</b>	<b>Eigene Ergebnisse (2021)</b>
Untersuchungsmethode	MRT (1,5T)	CT (5 mm Schichtung)	MRT (1,5T) (7 mm Schichtung)	MRT (1,5T) Axial 1 mm Schichtung
Mittleres Parotivolumen (range) <Standardabweichung>	5-38 cm <sup>3</sup>	7,5-8,7 MCSA in cm <sup>2</sup>	40 (3,3) cm <sup>3</sup>	22,5cm <sup>3</sup> <8,1> m: 27,56 cm <sup>3</sup> <8,23> w: 20,99 <6,47>
N Probandenzahl (Anzahl Parotiden) Anzahl männlich, weibliche Probanden	35 (70) m 20 (57 %), w 15	42 (84) m=w	28 m 23 (82 %), w 5	1725 (3450) m 654 (38 %), w 1071
Land	USA	Korea	Japan	Deutschland
Studiendesign	32 Pat., 3 Gesunde, retrospektiv, Exklusion von Gefäßen	Maximale Cross Section Area (maximale Breite in 3 ROIs)	Prospektiv, Exklusion von Gefäßen	Epidemiologische Studie, prospektiv
Interobserver-Abweichung	n.u.	n.u.	n.u. ('checked by 2 MRI experts')	7,9-16,7 % (ICC 0,72-0,78)
Volumetrie Analysesoftware	Manuelle Markierung axialer Schichten, dann 3D Rekonstruktion (slicer.org) Relaxo-Volumetrie Analyse	Manuell, 2D Ausmessen der lateralen Ausdehnung in axialer Schichtung	Manuell mit anschließendem Scan und Rekonstruktion, durchschnittliche Areale wurden durch Analysesoftware berechnet (Scion Image)	OsiriX
Seitenunterschiede	n.u.	Re=li	Re=li	Re=li
Größenabhängigkeit vom Geschlecht (m>w)	n.u.	p>0,05	n.u.	p<0,05
Größenzunahme mit Alter (Altersrange in Jahren)	p<0,05 für altersabhängige Fettsättigung (0,5-87)	p<0,05 (21-76)	n.u.	p<0,05 (21-79)
Größenzunahme mit BMI	n.u.	p<0,05	p<0,001	p<0,05
Zusätzliche Ergebnisse	Pos. Korrelation zwischen Fettsättigung und Parotisgröße		Pos. Korrelation zwischen Parotisgröße und Salivamenge, bzw. Proteingehalt	Parotistumorinzidenz 3,94 %
	Legende: n.u. - nicht untersucht, re-rechts, li-links, bds-beidseits, m-männlich, w-weiblich, ICC – Interclass Correlation Coefficient, MCSA- Maximale Cross Section Area, p<0,05- signifikanter Zusammenhang			

### 6.2.1 Einfluss des Geschlechts auf das Parotisivolumen

In der hier vorgestellten Studie konnte ein signifikanter Volumenunterschied zwischen Parotiden männlicher ( $27,56 \text{ cm}^3 \pm 8,23$ ) und weiblicher ( $20,99 \text{ cm}^3 \pm 6,47$ ) Probanden zugunsten der männlichen Parenchymvolumina festgestellt werden. Ähnliche geschlechtsspezifische Korrelationen für die großen Kopfspeicheldrüsen fanden auch Li, Heo, Niendorf und Mahne et al. [4, 6, 9, 63].

Mahne et al. haben in ihren MRT-Untersuchungen einen signifikanten Unterschied zwischen den Parotisgrößen männlicher und weiblicher Probanden nachgewiesen. In ihren CT-basierten Vergleichen war die Differenz allerdings nicht mehr signifikant. In diesem recht kleinen Kollektiv von 64 Probanden der MRT-Gruppe und 35 der CT-Gruppe aus komplett unterschiedlichen Standorten mit verschiedenen technischen Settings ist jeweils auch das Geschlechter- und Altersverhältnis im jeweiligen Kollektiv unterschiedlich, sodass hier kaum Vergleichbarkeit gegeben ist. Im Gegensatz dazu wurde in der prospektiven Studie von Li et al. für jede der vier untersuchten Altersgruppen das Geschlechterverhältnis von 1:1 gewählt. In diesen standardisierten CT-Untersuchungen waren auch die weiblichen Parotiden signifikant kleiner [6]. Es scheint einen Gesamtzusammenhang zwischen Körperbau, BMI und Volumen der Speicheldrüsen zu geben. Daher ist das Ergebnis von größeren männlichen Parotisivolumina nicht überraschend.

In den Speicheldrüsen ist, geschlechtsunabhängig, das Vorhandensein von Östrogen- und Androgenrezeptoren sowohl in Azinus- als auch in Gangzellen nachgewiesen. Die damit einhergehenden physiologischen Mechanismen und Einfluss von Sexualhormonen sind allerdings noch nicht geklärt [85]. Der im Rattenmodell belegte geschlechtsspezifische Dimorphismus der großen Kopfspeicheldrüsen ist nicht auf die menschlichen Speicheldrüsen übertragbar [46]. Physiologische Erklärungen für die Größendifferenz weiblicher und männlicher Parotiden sind auf dieser Grundlage nicht herzuleiten.

### 6.2.2 Einfluss des Alters auf das Parotisivolumen

Die in dieser Studie ermittelten Werte belegen eine Volumenzunahme der Gl. parotis mit steigendem Alter.

Die gleichen Beobachtungen in schnittbildgebenden Untersuchungen wurden schon von Li und Heo et al. gemacht [4, 6, 9]. Für die Unterkieferspeicheldrüsen wurde dieser Effekt zusätzlich von Niendorf und Saito et al. beschrieben [8, 63]. Die US-amerikanische Arbeitsgruppe um Saito untersuchten zusätzlich retrospektiv 70 Gll. parotideae von 35 Probanden im Alter von 0,5-87 Jahren in der MRT und ermittelten das Volumen über einen 3D-Slicer. Eine Korrelation zwischen Volumen und Alter wurde nicht betrachtet. Bei der zusätzlichen Bestimmung der T1- und T2-gewichteten Relaxationszeiten ergaben sich Hinweise auf einen mit dem Alter steigenden Fettanteil der Drüse [8]. Aus histologischen Untersuchungen der großen Kopfspeicheldrüsen ist die altersabhängige, überproportionale Zunahme von fibroblastischem und adipozytärem Gewebe und im Verhältnis geringere Abnahme von funktionellen Azini innerhalb des Parenchyms bekannt [86-88]. Zu diskutieren wäre hier, dass Faktoren wie Gewicht, BMI und die Blutplasmatriglyceride einen größeren Einfluss mit zunehmendem Alter haben. Trotz Anwendung von linearen Regressionsanalysen an unseren eigenen Ergebnissen mit Adjustierung für diesen Parameter konnte weiterhin ein signifikanter Einfluss vom Alter auf die Drüsengröße nachgewiesen werden.

Einen nicht signifikanten Zusammenhang zwischen Drüsenvolumen und Alter stellten Mahne et al. sowohl in ihrer MRT-, als auch in der CT-Gruppe fest [4]. Das Alter der Probanden war in dieser Studie relativ breit gefächert, jedoch klein und aus einem Patientenkollektiv mit relevanten Nebenerkrankungen selektiert und stellte somit keine repräsentative Kohorte dar. Dies macht sie deutlich anfälliger für Ausreißerwerte und Selektionsbias.

Verschiedene Studiengruppen, die die Speicheldrüsenfunktion mittels Flussrate beurteilten, konnten keinen altersabhängigen Effekt von der Speichelflussrate unter Verwendung verschiedener Stimuli nachweisen, welches die Hypothese der erhöhten Speichelreserve in den verbliebenen Azini im höheren Alter unterstützt. Daraus wird geschlossen, dass im Alterungsprozess trotz Azinuszellverlust die Speichelmenge in etwa konstant bleiben sollte und Xerostomie nicht zu typischen Alterungserscheinungen gezählt werden kann, sondern als pathologisch klassifiziert werden müsste. Durch die reduzierte Azinuszellanzahl scheint im höheren Alter die Speicheldrüsenfunktion anfälliger für medikamentöse Einflüsse oder systemischer Erkrankungen zu sein und daher entstände leichter das klinische Symptom der Xerostomie [87, 89-91].



### 6.2.3 Einfluss des BMI auf das Parotivolumen

In dieser Studie wurde ein positiver, linearer Zusammenhang zwischen BMI und Parotivolumen festgestellt. Limitierend ist allerdings die Aussage der histologischen Zusammensetzung des im MRT abgebildeten Parenchyms. So können keine qualitativen oder quantitativen Angaben zu vorhandenem Bindegewebe, Fettgewebe oder funktionsfähigen Speicheldrüsenzini getätigt werden.

Unsere vorliegenden Ergebnisse zu größeren Drüsenvolumina bei erhöhtem BMI ließe mutmaßen, dass hier eher Fetteinlagerungen zum Gesamtvolumen beitragen. Ähnliche Mutmaßungen stellten Saito et al. an, die eine positive Korrelation zwischen Parotivolumina und Fettsättigung im MRT nachwiesen [7]. Ähnliche bildmorphologische MR-Ergebnisse fanden auch Su et al., sowie Chang et al. in positiver Korrelation zum BMI [4, 92, 93].

Im Rahmen volumetrischer Vergleiche der Drüsengröße kamen auch die Studiengruppen um Dost, Heo und Ono zu dem Ergebnis, dass mit einem erhöhten BMI ein erhöhtes Parotivolumen einhergeht [5, 9, 84]. Heo et al. konnten in ihrer CT-basierten Studie an 42 koreanischen Probanden eine signifikante positive Korrelation zwischen BMI und dem maximalen Durchmesser der Parotis nachweisen, aber keine Signifikanz in Bezug auf die Gl. submandibularis [9]. Obwohl die Histologie und Volumenveränderungen der Parotiden nicht direkt mit den Submandibulardrüsen vergleichbar sind, könnten dennoch interessante Parallelen bestehen. Zum Beispiel konnte die post mortem- Untersuchung durch Waterhouse et al. von 70 Gll. submandibulares zeigen, dass der Quotient von funktionellem Gewebe zu Fett- und Bindegewebe alters- und BMI-abhängig ist und mit zunehmendem Alter der Fettgewebsanteil überproportional zunahm sowie die funktionellen Azinuszellen zwischen 25-50 % in hohem Alter abnahmen. Interessanterweise waren die Gewebequotienten nach Regressionsanalysen nicht signifikant unterschiedlich bei adipösen Probanden [88].

Die fehlende Signifikanz des BMI-/Volumenzusammenhangs könnte auf eine zu geringe Probandenzahl zurückzuführen sein. Der positiv assoziierte Zusammenhang zwischen den Submandibularvolumina und BMI wurde durch Niendorf an einer repräsentativen Bevölkerungskohorte bildmorphologisch suffizient nachgewiesen [63]. Ein erhöhter Gewebefettanteil kann durch ein hyperintenses Signal in T1-Wichtung dargestellt

werden [28]. Dadurch könnte eine mögliche Lipideinlagerung im Speicheldrüsenparenchym nachgewiesen werden.

Physiologisch ist die Aktivierung der Speichelsekretion bei Nahrungsaufnahme. Bei qualitativ und quantitativ erhöhter Nahrungsaufnahme, welches einer der Hauptgründe für einen erhöhten BMI ist, wird auch die Drüse dementsprechend intensiver stimuliert. Da sie Teil des Verdauungstraktes ist, spielen hier nicht nur sympathische und parasympathische Innervation eine Rolle, sondern auch die Aktivierung über intestinale Hormone wie Gastrin und Cholezystokinin [94, 95]. Bei Stimulation werden synergistisch sowohl sympathische, als auch parasympathische Nervenfasern aktiviert, die unter anderem eine parasympathische Gefäßdilatation bewirken. Die dadurch erhöhte Drüsenperfusion deckt den erhöhten Wasser- und Substratbedarf bei erhöhter sekretorischer Aktivität [96, 97]. Die erhöhte Drüsenperfusion sowie erhöhte intraglandulär gespeicherte Salivamenge als auch die quantitative Zunahme von Adipozyten könnten die Grundlage für ein erhöhtes Gesamtspeicheldrüsenvolumen sein. Zukünftige histologische Untersuchungen in Kombination mit MR-Bildgebung könnten diese Argumentationskette untermauern.

#### **6.2.4 Diskussion der Parotivolumina in Abhängigkeit von ausgewählten Komorbiditäten**

Insgesamt lag bei 837 (48,8 %) unserer Probanden ein behandelter oder unbehandelter arterieller Hypertonus vor. Probandinnen ohne arteriellen Hypertonus hatten ein durchschnittliches Drüsenvolumen von  $20,7 \text{ cm}^3$  im Gegensatz zu  $21,3 \text{ cm}^3$  bei Hypertonieprobandinnen ( $p < 0,05$ ). Nach Anwendung von linearen Regressionsanalysen mit Adjustierung hinsichtlich der Faktoren Alter und BMI zeigte sich dieser Unterschied statistisch signifikant beim weiblichen Kollektiv. Im etwas kleineren männlichen Probandenkollektiv konnte eine Größentendenz ohne Signifikanz nachgewiesen werden.

Der relativ geringe durchschnittliche Größenunterschied von  $0,6 \text{ cm}^3$  der Drüsenvolumina erscheint bei großer Studienteilnehmerzahl mathematisch signifikant. Da das Parotisparenchymvolumen aber einer größeren inter-individuellen Schwankungsbreite unterliegt [83], scheint dieser geringe Größenunterschied keine Relevanz für den klinischen Alltag oder kleine epidemiologische Untersuchungen zu haben. Beispielsweise

Rückschlüsse von Parotivolumen auf das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus sind damit nicht möglich.

Ein Diabetes mellitus Typ 2 konnte bei 188 Probanden (10,9 %) unserer Studienkohorte eruiert werden. Es zeigten sich rein quantitativ das Parotisparenchym bei gesunden Individuen mit  $21,9 \text{ cm}^3$  signifikant kleiner im Vergleich zum Drüsenvolumen bei Diabetikern mit  $27,2 \text{ cm}^3$  ( $p < 0,05$ ). Ähnliche Beobachtungen hat eine post mortem-Untersuchung von Islas et al. beim Gewichtsvergleich zwischen 40 großen Kopfspeicheldrüsen bei nicht von Diabetes betroffenen und bei Vorliegen eines nicht insulinabhängigen Diabetes mellitus ergeben [98].

Betrachtet man den histologischen Aufbau von diabetischen Parotiden, fallen vergleichsweise kleinere Azini, vermehrte intrazelluläre Lipide und Granuolen, sowie eine Adipozytenvermehrung im Stroma auf. In Speichelproben von Diabetikern ist der Harnstoff- und Gesamtproteingehalt erhöht, der Mikroalbumingehalt erniedrigt im Vergleich zu Nicht-Diabetikern [16, 99].

Im Rattenmodell konnte eine fettreiche Diät eine veränderte Lipidstruktur des Parenchyms, insbesondere aber eine vermehrte Einlagerung von Triglyceriden und Reduktion von Phospholipiden im Speicheldrüsengewebe bewirken. Dies könnte einer klinischen Manifestation eines Diabetes mellitus oder metabolischen Syndroms entsprechen. [16, 98, 100]

Mit zunehmendem Alter steigt die Anzahl der Komorbiditäten und somit die Medikamenteneinnahme. Bei der Einnahme von mehr als 4 Substanzen ist die Xerostomierate signifikant erhöht, unabhängig von den Präparaten [101]. Medikamentennebenwirkungen entfalten sich entweder über Wirkungen auf das zentrale Nervensystem und/oder auf den neuroglandulären Übergang an Muskarinrezeptoren, alpha- und beta-adrenerge Rezeptoren sowie einige Peptidhormonrezeptoren. Über diese Rezeptorklassen haben vor allem ZNS-modulierende, kardiovaskuläre, urogenitale, muskuloskelettale, respiratorische und antiemetische Medikamente xerogene Nebenwirkungen. Xerogene Nebenwirkungen von First-Line Antihypertensiva, mit Ausnahme von Enalapril, zeigen sich bei Diabetikern ausgeprägter als bei Nicht-Diabetikern [58].

Bisherige Studien, die Medikamentennebenwirkungen auf die Speicheldrüsen untersuchten, konzentrierten sich vor allem auf die funktionellen Aspekte des Speichelflusses, Speichelqualität und subjektive Kriterien [94, 101, 102]. Orale Antidiabetika oder Insulin haben typischerweise keine Nebenwirkungen auf die Speicheldrüsen [103]. Studien zu verändertem Drüsenvolumen als Medikamentennebenwirkung existieren nach aktueller Literaturrecherche nicht.

Eine weitere volumenbeeinflussende Beobachtung wurde bei diabetischen Ratten gemacht, die eine geringere Perfusionszunahme des Parotisparenchyms nach Stimulation der Speicheldrüsen aufwiesen. Da zusätzliche Hinweise zur verminderten Muskarinrezeptorexpression und damit reduziertem Ansprechen auf cholinerge Signale bestehen, könnte geschlussfolgert werden, dass Diabetes mellitus Typ 2 die parasympathisch gesteuerte Vasodilatation und Speichelsekretion beeinträchtigt [104]. Sekretionszustand und Perfusion haben wiederum einen Einfluss auf das makroskopische Drüsenvolumen. Eine Zunahme der Drüsenperfusion nach Stimulation kann auch MR-morphologisch nachgewiesen werden [105].

In einer morphometrischen Studie der Arbeitsgruppe um Lilliu enthüllten Licht- und Elektronenmikroskopie der Gl. submandibularis und Gl. parotis bei zehn Diabetikern und zehn Nicht-Diabetikern signifikante Unterschiede der serösen Zellen: Vergrößerung der apikal anhaftenden Vesikel und Granuolen sowie Reduktion der Mitochondriengröße und Mikrovillizahl. Dies weist einen Effekt des Diabetes mellitus auf die Morphologie der Speicheldrüsen, insbesondere auf gestörte Exozytosevorgänge bei insgesamt veränderter zellulärer Infrastruktur der Parotis hin [52]. Um metabolische Aktivität zwischen gesundem und diabetischem Drüsengewebe zu quantifizieren, setzten Nogueira et al. <sup>13</sup>C-Nuclear Magnet Resonanz Spektrografie nach [U-<sup>13</sup>C]-Glucoseinfusion zur Überprüfung veränderter metabolischer Vorgänge im Ruhezustand sowie nach Drüsenstimulation ein. Bei Diabetikern war die Reaktion des Parotisgewebes für Stimuli deutlich kompromittiert durch ungenügende Aktivierung der Glykolyse und mangelnde Kompensationsfähigkeit durch unzureichend gesteigerten Citratzyklusfluss. Dies verdeutlicht die diabetischen Auswirkungen, welche die metabolische Kapazität der Salivaproduktion beeinträchtigt [14]. Bis dato ist bekannt, dass die Speichelqualität und -quantität sowohl durch Diabetes mellitus, als auch arteriellen Hypertonus und Antihypertensiva beeinträchtigt sein kann [15, 58]. Die nordamerikanische Arbeitsgruppe um

Dodds führte einen Speichelqualitäts- und -quantitätsvergleich zwischen Diabetikern, Hypertonikern und gesunden Individuen durch, in denen in beiden Erkrankungsgruppen reduzierte Flussraten und veränderte Proteinzusammensetzung des Speichels nachgewiesen wurden. Das Muster der reduzierten Speichelflussrate und erhöhten Proteinkonzentration war ähnlich, aber gleichbleibend größer bei Diabetikern als bei Hypertonikern, implizierend, dass krankheitsspezifische Mechanismen dafür verantwortlich sein könnten. Diabetiker sind eher betroffen von Xerostomie und oralen Infektionen als Nicht-Diabetiker [15].

Diese exemplarischen Studien sind nicht die einzigen, die auf histologischer, metabolischer und funktioneller Ebene sowie in Tiermodellen den Einfluss einer Diabeteserkrankung auf die Speicheldrüsen beweisen [2, 14-16, 52, 53, 58, 98, 100, 104].

So lässt sich scheinbar sowohl qualitativ als auch quantitativ in der MR-Bildgebung eine Mitbeteiligung des Speicheldrüsenparenchyms bei den Volkskrankheiten Diabetes mellitus und Hypertonus feststellen. Für retrograde Rückschlüsse auf Vorliegen einer dieser Erkrankungen anhand einer MRT-Untersuchung erscheinen die Unterschiede allerdings zu unspezifisch.

Nicht betrachtet in dieser Studie wurden parotisbezogene Daten zu Voroperationen, Bestrahlungen oder primäre Speicheldrüsenenerkrankungen wie Morbus Sjögren oder Sialolithiasis. In zukünftigen Arbeiten sollten diese Aspekte intensiv beleuchtet werden.

### **6.3 Bedeutung des Nachweises von Parotisraumforderungen**

Im gesamten Probandenkollektiv nach Anwendung der Ausschlusskriterien beträgt die Prävalenz von intraglandulären Parotisraumforderungen 3,94 %.

Die bisherigen internationalen Studien beschreiben eine Inzidenz von 2,5-3 sowohl gut- als auch bösartiger Tumoren pro 100 000 Einwohner [24, 40, 41]. Diese Daten stammen zum Teil aus pathologischen Instituten, andererseits aus auf Parotischirurgie spezialisierten Zentren, welche dadurch genügend Fallzahlen für ihre Studien rekrutieren konnten. Vergleichbare Zahlen zu Prävalenzen von Parotisraumforderungen zu eruieren ist

schwierig aufgrund der Heterogenität diverser Studiendesigns, Kohorten und bildgebenden Verfahren.

Maligne Speicheldrüsentumoren sind selten. Die Inzidenz liegt laut dem Deutschen Krebsregister bei 1-2 Fällen pro 100.000 pro Jahr [45]. Die hier im MRT dargestellten Tumore sind im Alltag häufig schmerzlos, klinisch inapparent und fallen in der Praxis erst bei Größenprogress oder zufällig bei bildgebenden Untersuchungen der Nachbarregionen auf.

Die in dieser repräsentativen Populationsstudie systematisch nachgewiesenen Raumforderungen stellen eine realitätsnähere Prävalenz dar als die klinisch erhobenen Zahlen, welche durch vorhandene Symptome oder relevante Nebenerkrankungen, sowie Spezialisierung der forschenden Zentren einem starken Selektionsbias unterlegen sind.

Die aktuelle Standardtherapie bei Raumforderungen der Parotis ist die meist laterale, selten komplette Parotidektomie oder bei anatomisch günstig gelegenen Tumor die Enukleation [106].

Eine MRT ist nach der Sonografie weiterhin die sensitivste Methode, das Vorliegen eines Tumors nachzuweisen [27, 28]. Das letztendlich Entscheidende für den Patienten ist die Einordnung der Dignität dieser Raumforderung, um die Frage zu beantworten, ob eine Resektion notwendig ist und mit welcher Radikalität diese durchgeführt werden sollte. Im Vergleich der Signalstärken der T1- und der T2-Wichtung zeigen gutartige und einige niedrigmaligne Tumoren Intensitätsunterschiede zu hochmalignen Tumoren, sowie andere Charakteristika mit und ohne Kontrastmittelgabe [31, 32]. In der vorliegenden Studie sind nur native T1-Wichtungen untersucht worden, was Vergleiche in den Signalwichtungen hinfällig werden lässt. Weder die MRT, noch andere bildgebende Verfahren, noch diese nicht darauf ausgelegte Studie können für das Individuum eine sichere Zuordnung der Dignität treffen [32, 107-109].

Prinzipiell weist diese Studie nach, dass Speicheldrüsentumore selten sind und dass die MRT eine reliable Methode ist, diese zu detektieren. Aussagen zu Prävalenz oder Inzidenz von intraglandulären Parotistumoren traf keine der unter Kapitel 6.2 analysierten Parotisivolumina-Studien. Teilweise galten Veränderungen im Kopf-Hals-Bereich als Ausschlusskriterium in diesen Studien [4, 7, 8].

Für zukünftige Untersuchungen sollte bei Detektion eines Parotistumors zusätzlich die T2-Wichtung analysiert werden und gegebenenfalls diffusionsgewichtete MR-Aufnahmen angefertigt werden. In den SHIP-MRT-Nachuntersuchungen könnten die Volumenentwicklung, die Resektionsrate und in diesen die Tumorentität aufgearbeitet werden. Dazu wären eine Standardisierung und Verfeinerung des verwendeten MRT-Protokolls allerdings angezeigt. So könnte die Zuhilfenahme von Kontrastmittel unter Abwägen der Nebenwirkungen die Aussagekraft der MR-Bildgebung deutlich verbessern und sollte aus Sicht der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde daher in Erwägung gezogen werden.

### **6.3.1 Diskussion von Parotisraumforderungen und Diabetes mellitus**

Ein Zusammenhang zwischen Vorliegen eines Diabetes mellitus und Neoplasien der Glandula parotis konnte in dieser epidemiologischen Studie nicht nachgewiesen werden.

Konträre Ergebnisse dazu ergab eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2005 von den Kollegen um Suba aus Budapest, die über 200 Patienten untersuchten, denen operativ eine Speicheldrüsenraumforderung entfernt wurde [56]. Diese wurden mit einem Patientenkollektiv mit orodentalen Erkrankungen ohne Speicheldrüsenraumforderungen hinsichtlich des Vorliegens von Diabetes und Adipositas verglichen. Hierbei zeigte sich im Neoplasie-Kollektiv eine signifikant erhöhte Diabetesprävalenz von 22,8 %, in der Kontrollgruppe nur 6,5 %. Die Prävalenz in dieser Kontrollgruppe entsprach dem des damaligen europäischen Durchschnitts [11]. Eine vermehrte Malignitätsrate bei Diabetikern ließ sich allerdings nicht nachweisen.

Diese widersprüchlichen Ergebnisse im Vergleich zu der vorliegenden Studie könnten darauf beruhen, dass Diabetiker vermehrte Komorbiditäten, zum Beispiel im orodentalen Bereich [16, 53], aufweisen als Nicht-Diabetiker und daher vermehrter Arztkontakte und bildgebender Diagnostik bedürfen. Das könnte zu häufiger inzidentell nachgewiesenen und im Folgenden häufiger operativ entfernten Speicheldrüsentumoren bei Diabetikern führen.

### **6.3.2 Ethische Diskussion zum Verfahren mit therapiebedürftigen Parotisbefunden im Rahmen einer epidemiologischen Studie**

Der standardisierte Umgang mit Zufallsbefunden im Ganzkörper-MRT soll einerseits den Probanden über potentiell bedrohliche Erkrankungen informieren, andererseits auch vor unnötiger Diagnostik, überflüssigen Therapien und deren Komplikationen schützen. Zusätzlich muss die Integrität des longitudinalen Studiendesigns gewahrt werden. „Wir können nicht beobachten, ohne das zu beobachtende Phänomen zu stören...“ gilt nach Werner Heisenberg nicht nur in der Quantenphysik.

Es besteht die ethische Verpflichtung des Forschers gegenüber seinem Probanden, nicht allein Nutzen aus ihm zu ziehen, sondern ihn auch vor Schaden zu bewahren [110]. Daher sind therapie- oder kontrollbedürftige Zufallsbefunde entsprechend klinischer Leitlinien handzuhaben.

In früheren SHIP-Untersuchungen durch Hegenscheid et al. wurden bei über 36 % der Probanden Zufallsbefunde im Ganzkörper-MRT detektiert, von denen 79 % relevant waren und dem Untersuchten mitgeteilt wurden. Das Recht, auf die Information über relevante Zufallsbefunde zu verzichten, steht jedem SHIP-Probanden zu. Davon hatten allerdings aus einem frühen Kollektiv von 2500 im MRT-Untersuchten nur 2 Probanden Gebrauch gemacht [68].

Bezüglich einer Parotisraumforderung wäre ein klinisches und sonografisches Assessment des pathologischen Befundes angebracht, um die Dignität näher eingrenzen zu können. Bei suspekten Konfigurationen oder Veränderungen im Follow up wäre dementsprechend eine Resektion der Parotisraumforderung gemäß aktuellen Leitlinien indiziert [42, 111]. Demzufolge würden größenprogrediente Tumoren zusammen mit mehr oder weniger Parotisdgewebe entfernt werden und in SHIP-Follow up Untersuchungen die natürlichen epidemiologischen Daten zu Volumina und Raumforderungen der Parotiden beeinflussen.



## 7 Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Studie konnten zum ersten Mal populationsbasiert valide Daten zum durchschnittlichen Parotisivolumen, Seitengleichheit und positiver Korrelation der Drüsengröße hinsichtlich Alter, männlichem Geschlecht, BMI und Vorliegen eines Diabetes mellitus gemacht werden.

Die durchschnittliche Ohrspeicheldrüse eines nordostdeutschen Mannes hat ein Volumen von  $27,56 \text{ cm}^3$  ( $\pm 8,23 \text{ SD}$ ), die einer Frau aus dieser Region  $20,99 \text{ cm}^3$  ( $\pm 6,47 \text{ SD}$ ). Es zeigte sich, dass ein 1,5 Tesla-MRT gut zur Abgrenzung von Parotisparenchym und Tumordetektion geeignet ist und das Studienprotokoll als valides Instrument für eine große Kohorte gelten kann. Dank dieser großen Kohorte von 1725 Probanden in dieser epidemiologischen Studie kann relativ sicher das durchschnittliche Parotisivolumen benannt werden und die sichere Aussage gemacht werden, dass beide Parotiden gleich groß sein sollten. Dies lässt die Identifikation von pathologischen Seitenunterschieden oder von krankhaft abweichenden Gesamtvolumina leichter zu.

Im Individuum anhand der Drüsengröße auf das Vorliegen eines Diabetes mellitus oder arteriellen Hypertonus zu schließen, ist allerdings nicht möglich, da hier die inter-individuellen Volumenschwankungen zu groß sind. Tendenziell konnte aufgezeigt werden, dass pathophysiologische Veränderungen der Speicheldrüsen auch Veränderungen der Parotisivolumina im epidemiologischen Kontext machen. Untermuert wurden die bisherigen Beobachtungen der Volumenabhängigkeit von Geschlecht, Alter und BMI. Die Ursachen auf histologischer und biochemischer Ebene dafür zu eruieren, könnte Ziel zukünftiger Arbeiten sein.

Volumenveränderungen der Speicheldrüsen bei anderen systemischen und/oder speziellen Speicheldrüsenerkrankungen, wie etwa dem primären Morbus Sjögren sollen demnächst im Fokus der SHIP-Parotisivolumetrie stehen. In zukünftige Betrachtungen muss ein größerer Fokus auf onkologische Grunderkrankungen der Nachbarregionen, sowie mögliche Effekte durch Radiatio oder Voroperationen eingegangen werden.

Dabei sollte die axiale MRT-Bildgebung nicht nur mittels Hals-Spulen-Protokoll erfolgen. Eine bessere Überlappung der Kopf-Hals-Region muss gewährleistet sein, um das gesamte Organ abzubilden und um einen Selektionsbias zu minimieren. Die Anwen-

dition von Kontrastmittel und Vergleiche zwischen T1- und T2-Wichtungen, sowie diffusionsgewichtete MR-Bildgebung können eine bessere Differenzierung der strukturellen Veränderungen und Rückschlüsse auf Tumorentitäten zulassen.

Epidemiologisch bedeutsam ist die Erkenntnis der Prävalenz von Parotistumoren von 3,94 % in der nordostdeutschen Population. Deutschland- oder gar weltweite epidemiologisch ausgerichtete MRT-basierte Studien könnten dieses Studienprotokoll als Grundlage für weitere Betrachtungen der Speicheldrüsen heranziehen und hätten damit ein valides Instrument. Gleichzeitig wäre eine bessere Vergleichbarkeit der populationsbasierten Studien gewährleistet.

## Kurzfassung

Repräsentative epidemiologische Daten anhand von großen, populationsbasierten Studien zu Volumina, sowie Prävalenz oder Inzidenz von Pathologien der Gll. parotidei, insbesondere MRT-basiert, sind nicht existent. Im Rahmen der Study Of Health in Pommerania konnte an 1725 Probanden in T1-gewichteten, nativen 1,5T-MRT in axialer Schichtung das Parotisivolumen ausgemessen werden. Hiermit wurde ein reliables Messverfahren (Intraclass Correlation Coefficient >0,8) etabliert. Die Mittelwerte der Parotisivolumina für Männer betrug  $27,56 \text{ cm}^3 (\pm 8,23 \text{ SD})$  und  $20,99 \text{ cm}^3 (\pm 6,47 \text{ SD})$  für Frauen pro Drüsenseite. Es konnte eine statistisch signifikante positive Korrelation des Drüsenvolumens zum Alter, BMI, männlichen Geschlecht und Vorliegen eines Diabetes mellitus bewiesen werden. Die Prävalenz von Parotistumoren, ungeachtet der Dignität, erscheint mit 3,94 % in der nordostdeutschen Bevölkerung höher als bisher angenommen. Weitere epidemiologische Untersuchungen bezüglich primärer Speicheldrüsenerkrankungen sind notwendig.

## Abstract

Representative epidemiologic data concerning the average volume of the parotid gland in a large population-based MRI survey is non-existent. Within the Study of Health in Pommerania we examined the parotid gland in 1725 non-contrast MRI-scans in T1-sequence of axial layers. Thus, a reliable standard operating procedure (Intraclass Correlation Coefficient >0.8) could be established.

In this study, we found an average, single sided parotid gland volume of  $27.56 \text{ cm}^3 (\pm 8.23 \text{ SD})$  in the male and  $20.99 \text{ cm}^3 (\pm 6.47 \text{ SD})$  in the female gland. The positive correlation between gland size and age, BMI, male sex and prevalence of diabetes mellitus was statistically significant. The prevalence of tumor within the parotid gland regardless of dignity seems to be 3,94 % in a Northeast German population, slightly higher than assumed. Further epidemiologic investigations regarding primary salivary gland diseases are necessary.

**Literaturverzeichnis**

1. Dodds MW, Johnson DA, Yeh CK. Health benefits of saliva: a review. *J Dent* 2005; 33: 223-233. DOI: 10.1016/j.jdent.2004.10.009
2. Lima DLF, Carneiro SDRM, Barbosa FTS et al. Salivary flow and xerostomia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One* 2017; 12: e0180891. DOI: 10.1371/journal.pone.0180891
3. Inoue H, Ono K, Masuda W et al. Gender difference in unstimulated whole saliva flow rate and salivary gland sizes. *Arch Oral Biol* 2006; 51: 1055-1060. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2006.06.010
4. Mahne A, El-Haddad G, Alavi A et al. Assessment of age-related morphological and functional changes of selected structures of the head and neck by computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Semin Nucl Med* 2007; 37: 88-102. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2006.10.003
5. Dost P, Kaiser S. Ultrasonographic biometry in salivary glands. *Ultrasound Med Biol* 1997; 23: 1299-1303. DOI: 10.1016/s0301-5629(97)00152-x
6. Li W, Sun ZP, Liu XJ et al. Volume measurements of human parotid and submandibular glands. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2014; 46: 288-293.
7. Medbery R, Yousem DM, Needham MF et al. Variation in parotid gland size, configuration, and anatomic relations. *Radiother Oncol* 2000; 54: 87-89. DOI: 10.1016/s0167-8140(99)00150-4
8. Saito N, Sakai O, Bauer CM et al. Age-related relaxo-volumetric quantitative magnetic resonance imaging of the major salivary glands. *J Comput Assist Tomogr* 2013; 37: 272-278. DOI: 10.1097/RCT.0b013e31827b4729
9. Heo MS, Lee SC, Lee SS et al. Quantitative analysis of normal major salivary glands using computed tomography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92: 240-244. DOI: 10.1067/moe.2001.114756
10. Dos Santos WP, Perez Gomes JP, Nussi AD et al. Morphology, Volume, and Density Characteristics of the Parotid Glands before and after Chemoradiation Therapy in Patients with Head and Neck Tumors. *Int J Dent* 2020; 2020: 8176260. DOI: 10.1155/2020/8176260
11. Rathmann W, Giani G. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 2568-2569; author reply 2569. DOI: 10.2337/diacare.27.10.2568
12. Puls R, Völzke H. Ganzkörper-MRT in der „Study of Health in Pomerania“. *Radiologe* 2011; 51: 379-383. DOI: 10.1007/s00117-010-2085-7
13. Meisinger C, Strassburger K, Heier M et al. Prevalence of undiagnosed diabetes and impaired glucose regulation in 35-59-year-old individuals in Southern Germany: the KORA F4 Study. *Diabet Med* 2010; 27: 360-362. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2009.02905.x
14. Nogueira FN, Carvalho RA. Metabolic remodeling triggered by salivation and diabetes in major salivary glands. *NMR Biomed* 2017; 30. DOI: 10.1002/nbm.3683
15. Dodds MW, Yeh CK, Johnson DA. Salivary alterations in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and hypertension. *Community Dent Oral Epidemiol* 2000; 28: 373-381. DOI: 10.1034/j.1600-0528.2000.028005373.x
16. Carda C, Mosquera-Lloreda N, Salom L et al. Structural and functional salivary disorders in type 2 diabetic patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: E309-314.

17. Völzke H, Fung G, Ittermann T et al. A new, accurate predictive model for incident hypertension. *J Hypertens* 2013; 31: 2142-2150; DOI: 10.1097/HJH.0b013e328364a16d
18. Stöckl D, Rückert-Eheberg IM, Heier M et al. Regional Variability of Lifestyle Factors and Hypertension with Prediabetes and Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus: The Population-Based KORA-F4 and SHIP-TREND Studies in Germany. *PLoS One* 2016; 11: e0156736. DOI: 10.1371/journal.pone.0156736
19. Waldeyer A, Fanghänel J. Waldeyer - Anatomie des Menschen Lehrbuch und Atlas in einem Band. 17. Aufl. de Gruyter, Berlin - New York, 2003; S. 276-279
20. Freedman L, Sidani C. A radiation oncologist's guide to contour the parotid gland. *Pract Radiat Oncol* 2016; 6: e315-e317. DOI: 10.1016/j.prro.2016.05.003
21. Rauch S. Die Speicheldrüsen des Menschen Anatomie, Physiologie und klinische Pathologie. Stuttgart: Thieme, 1959; S. 112-125
22. Sönmez S, Orhan KS, Kara E et al. Determining the number and distribution of intraparotid lymph nodes according to parotidectomy classification of European Salivary Gland Society: Cadaveric study. *Head Neck* 2020; 42: 3685-3692. DOI: 10.1002/hed.26434
23. Strutz J, Arndt O. Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie; Georg Thieme Verlag, 2. Auflage, 2010; S. 95-102
24. Böcker W, Denk H, Heitz PU et al. Pathologie mit rund 150 Tabellen; 5. vollständig überarbeitete Auflage, Urban und Fischer, 2004; S. 521-539
25. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J et al. Radiologie. In: Duale Reihe. 4., vollständig überarbeitete Auflage ed.; Stuttgart: Thieme; 2017. S.92-96
26. Kösling S, Bootz F. Bildgebung HNO-Heilkunde. In: 2., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2015; S. 456-457
27. Burke CJ, Thomas RH, Howlett D. Imaging the major salivary glands. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2011; 49: 261-269. DOI: 10.1016/j.bjoms.2010.03.002
28. Cohnen M, Andersen K. Kopf-Hals-Radiologie. 1. Aufl. Stuttgart ; New York, NY : Thieme, 2012; S. 183-202
29. Cantisani V, David E, Sidhu PS et al. Parotid Gland Lesions: Multiparametric Ultrasound and MRI Features. *Ultraschall Med* 2016; 37: 454-471. DOI: 10.1055/s-0042-109171
30. Cross RR, Shapiro MD, Som PM. MRI of the parapharyngeal space. *Radiol Clin North Am* 1989; 27: 353-378.
31. Lee YY, Wong KT, King AD et al. Imaging of salivary gland tumours. *Eur J Radiol* 2008; 66: 419-436. DOI: 10.1016/j.ejrad.2008.01.027
32. Ettl T. Maligne Speicheldrüsentumoren. *Der MKG-Chirurg* 2015;8(3):151-166.
33. Ellies M, Laskawi R. Diseases of the salivary glands in infants and adolescents. *Head Face Med* 2010; 6: 1. DOI: 10.1186/1746-160X-6-1
34. Piper W. Innere Medizin. In: Springer-Lehrbuch. 2., überarbeitete Auflage ed., Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013; S. 330-332; S. 754-756
35. Waal Ivd, Sreebny LM. Diseases of the salivary glands including dry mouth and Sjögren's syndrome diagnosis and treatment. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1997; S. 30-52; S. 60-110
36. Hansen A, Dörner T. Sjögren syndrome. *Internist (Berl)* 2010; 51: 1267-1279; quiz 1280. DOI: 10.1007/s00108-010-2720-4

37. Myers EN, Ferris RL. Salivary Gland Disorders. In: Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2007; S. 17-104
38. Timm S, Beule A, Kösling S. Die Konfiguration der Rhinobasis am bevölkerungsrepräsentativen MRT. Greifswald: Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Universitätsmedizin; 2017: 85 Seiten
39. Mandel L. Salivary gland disorders. *Med Clin North Am* 2014; 98: 1407-1449. DOI: 10.1016/j.mcna.2014.08.008
40. Speight PM, Barrett AW. Salivary gland tumours. *Oral Dis* 2002; 8: 229-240. DOI: 10.1034/j.1601-0825.2002.02870.x
41. Reinheimer A, Vieira DS, Cordeiro MM et al. Retrospective study of 124 cases of salivary gland tumors and literature review. *J Clin Exp Dent* 2019; 11: e1025-e1032. DOI: 10.4317/jced.55685
42. Preuss SF, Guntinas-Lichius O. Zur Diagnostik und Behandlung von Parotistumoren- Ergebnisse einer Umfrage an deutschen HNO-Kliniken. *HNO* 2006; 54: 868-874. DOI: 10.1007/s00106-006-1394-7
43. Schapher M, Koch M, Goncalves M et al. Extracapsular Dissection in Pleomorphic Adenomas of the Parotid Gland: Results After 13 Years of Follow-up. *Laryngoscope* 2021; 131: E445-E451. DOI: 10.1002/lary.28696
44. Lang S, Rotter N, Lorenzen A et al. Salivary gland carcinomas. 1. Epidemiology, etiology, malignancy criteria, prognostic parameters and classification. *HNO* 2005; 53: 817-826; quiz 827-818. DOI: 10.1007/s00106-005-1293-3
45. Krebsregisterdaten Zf. Krebs in Deutschland für 2015/2016. In: E.V. GPDZFRKUDGDEKID ed 12. Ausgabe ed. Berlin: Robert Koch-Institut; 2019:
46. Porcheri C, Mitsiadis TA. Physiology, Pathology and Regeneration of Salivary Glands. *Cells* 2019; 8. DOI: 10.3390/cells8090976
47. Christe A, Waldherr C, Hallett R et al. MR imaging of parotid tumors: typical lesion characteristics in MR imaging improve discrimination between benign and malignant disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32: 1202-1207. DOI: 10.3174/ajnr.A2520
48. Tamayo T, Brinks R, Hoyer A et al. The Prevalence and Incidence of Diabetes in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 177-182. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0177
49. Stock SA, Redaelli M, Wendland G et al. Diabetes--prevalence and cost of illness in Germany: a study evaluating data from the statutory health insurance in Germany. *Diabet Med* 2006; 23: 299-305. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2005.01779.x
50. Bahrmann PDmA. S2k-Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter; 2018. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/057-017I\\_S2k\\_Diabetes\\_mellitus\\_im\\_Alter\\_2018-09.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-017I_S2k_Diabetes_mellitus_im_Alter_2018-09.pdf). [cited 2021/06/02]
51. Schipf S, Werner A, Tamayo T et al. Regional differences in the prevalence of known Type 2 diabetes mellitus in 45-74 years old individuals: results from six population-based studies in Germany (DIAB-CORE Consortium). *Diabet Med* 2012; 29: e88-95. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2012.03578.x
52. Lilliu MA, Loy F, Cossu M et al. Morphometric Study of Diabetes Related Alterations in Human Parotid Gland and Comparison with Submandibular Gland. *Anat Rec (Hoboken)* 2015; 298: 1911-1918. DOI: 10.1002/ar.23255

53. Mascarenhas P, Fatela B, Barahona I. Effect of diabetes mellitus type 2 on salivary glucose--a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2014; 9: e101706. DOI: 10.1371/journal.pone.0101706
54. Verlato G, Zoppini G, Bonora E et al. Mortality from site-specific malignancies in type 2 diabetic patients from Verona. *Diabetes Care* 2003; 26: 1047-1051. DOI: 10.2337/diacare.26.4.1047
55. Bloomgarden ZT. Definitions of the insulin resistance syndrome: the 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care* 2004; 27: 824-830. DOI: 10.2337/diacare.27.3.824
56. Suba Z, Barabás J, Szabó G et al. Increased prevalence of diabetes and obesity in patients with salivary gland tumors. *Diabetes Care* 2005; 28: 228. DOI: 10.2337/diacare.28.1.228
57. Ludt. Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention - DEGAM Leitlinie S3. In: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/053-024k\\_S3\\_Hausaerztliche\\_Risikoberat\\_kardiovask\\_Praevention\\_2017-11.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-024k_S3_Hausaerztliche_Risikoberat_kardiovask_Praevention_2017-11.pdf); 2017. [cited 2020/03/29]
58. Djukić LJ, Roganović J, Brajović MD et al. The effects of anti-hypertensives and type 2 diabetes on salivary flow and total antioxidant capacity. *Oral Dis* 2015; 21: 619-625. DOI: 10.1111/odi.12325
59. Mohiti A, Eslami F, Dehestani MR. Does Hypertension affect Saliva Properties? *J Dent (Shiraz)* 2020; 21: 190-194. DOI: 10.30476/DENTJODS.2019.80992.0
60. Streckfus CF, Wu AJ, Ship JA et al. Stimulated parotid salivary flow rates in normotensive, hypertensive, and hydrochlorothiazide-medicated. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 280-283. DOI: 10.1111/j.1600-0714.1994.tb00060.x
61. de Matos LF, Pereira SM, Kaminagakura E et al. Relationships of beta-blockers and anxiolytics intake and salivary secretion, masticatory performance and taste perception. *Arch Oral Biol* 2010; 55: 164-169. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2009.11.011
62. Donath K. Ultrastrukturelle Acinusveränderungen der Rattenparotis unter der Einwirkung von Antihypertensiva (Guanaciline). 1973; *Arch. Oto-Rhino-Laryng.* 206, 77--90.
63. Niendorf S, Beule AG, Schraven SP. Volumetrie und Detektierung krankhafter Veränderungen der Glandula submandibularis aus der SHIP-Population. Greifswald: Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Universitätsmedizin; 2019: 78 Seiten
64. Völzke H. Study of Health in Pomerania (SHIP) Konzept, Kohortendesign und ausgewählte Ergebnisse. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012; 55: 790-794. DOI: 10.1007/s00103-012-1483-6
65. Hegenscheid K, Kühn JP, Völzke H et al. Whole-body magnetic resonance imaging of healthy volunteers: pilot study results from the population-based SHIP study. *Rofo* 2009; 181: 748-759. DOI: 10.1055/s-0028-1109510
66. UMG FCM. Studienbeschreibung SHIP. In: <http://www2.medizin.uni-greifswald.de/cm/fv/ship/studienbeschreibung/>: Universitätsmedizin Greifswald; 1997-2021. [cited 2020/02/16]
67. Hegedüs P, von Stackelberg O, Neumann C et al. How to report incidental findings from population whole-body MRI: view of participants of the German National Cohort. *Eur Radiol* 2019. DOI: 10.1007/s00330-019-06077-z
68. Hegenscheid K, Seipel R, Schmidt CO et al. Potentially relevant incidental findings on research whole-body MRI in the general adult population: frequencies

- and management. *Eur Radiol* 2013; 23: 816-826. DOI: 10.1007/s00330-012-2636-6
69. medistat. medistat.com - Bland Altman Analyse. In: <https://www.medistat.de/glossar/grafiken/bland-altman-analyse>: medistat GmbH; 2021. [cited 2020/02/19]
70. Weiß C. Basiswissen Medizinische Statistik. In: Springer-Lehrbuch. 6. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2013; S. 78-80
71. Rosset A. OsiriX Imaging Software. In: available from: <http://www.osirix-viewer.com/Downloads.html>. 2003 - 2014. [cited 2020/03/26]
72. Janssen H SA, Turowski B. Bildgebung der Kopfspeicheldrüsen. *Bildgebung der Kopfspeicheldrüsen*; Georg Thieme Verlag, Radiologie up2date. 10(02):163-179. 2010
73. Friedman L, Stern HS, Price LR et al. Why Temporal Persistence of Biometric Features, as Assessed by the Intraclass Correlation Coefficient, Is So Valuable for Classification Performance. *Sensors (Basel)* 2020; 20. DOI: 10.3390/s20164555
74. Donner A, Eliasziw M. Sample size requirements for reliability studies. *Stat Med* 1987; 6: 441-448. DOI: 10.1002/sim.4780060404
75. Holle R, Happich M, Löwel H et al. KORA - Eine Forschungsplattform für bevölkerungsbezogene Gesundheitsforschung. *Gesundheitswesen* 2005; 67 Suppl 1: S19-25. DOI: 10.1055/s-2005-858235
76. COCHRAN WG. Modern methods in the sampling of human populations. *Am J Public Health Nations Health* 1951; 41: 647-668. DOI: 10.2105/ajph.41.6.647
77. Schmitt F, Grosu D, Mohr C et al. 3 Tesla-MRT: Der Erfolg höherer Feldstärken. *Radiologe* 2004; 44: 31-47. DOI: 10.1007/s00117-003-1000-x
78. Kildal D. Medizinische Fremdkörper in der Bildgebung Kopf, Extremitäten und Wirbelsäule. Springer-Verlag Berlin, 2017; S. 179-197
79. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1: 307-310.
80. Müller R, Büttner P. A critical discussion of intraclass correlation coefficients. *Stat Med* 1994; 13: 2465-2476. DOI: 10.1002/sim.4780132310
81. Germania A. Demografische Statistik Landkreis Vorpommern- Greifswald. In: <https://ugeo.urbistat.com/AdminStat/de/de/demografia/dati-sintesi/landkreis-vorpommern-greifswald/13075/3>: ugeo.urbistat.com; 2017. [cited 2021/04/02]
82. Peters P.E. WK, Erlemann R. Erkrankungen der Speicheldrüsen. Chapter in: Mödder U. et al. (eds) *Gesichtsschädel Felsenbein · Speicheldrüsen · Pharynx · Larynx Halsweichteile. Klinische Radiologie (Diagnostik mit bildgebenden Verfahren)*. Springer, Berlin, Heidelberg; 1991.
83. Ericson S. The normal variation of the parotid size. *Acta Otolaryngol* 1970; 70: 294-300. DOI: 10.3109/00016487009181890
84. Ono K, Morimoto Y, Inoue H et al. Relationship of the unstimulated whole saliva flow rate and salivary gland size estimated by magnetic resonance image in healthy young humans. *Arch Oral Biol* 2006; 51: 345-349. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2005.09.001
85. Konttinen YT, Stegaev V, Mackiewicz Z et al. Salivary glands - "an unisex organ"? *Oral Dis* 2010; 16: 577-585. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2010.01669.x



86. Scott J, Burns J, Flower EA. Histological analysis of parotid and submandibular glands in chronic alcohol abuse: a necropsy study. *J Clin Pathol* 1988; 41: 837-840. DOI: 10.1136/jcp.41.8.837
87. Nagler RM. Salivary glands and the aging process: mechanistic aspects, health-status and medicinal-efficacy monitoring. *Biogerontology* 2004; 5: 223-233. DOI: 10.1023/B:BGEN.0000038023.36727.50
88. Waterhouse JP, Chisholm DM, Winter RB et al. Replacement of functional parenchymal cells by fat and connective tissue in human submandibular salivary glands: an age-related change. *J Oral Pathol* 1973; 2: 16-27. DOI: 10.1111/j.1600-0714.1973.tb01670.x
89. Ghezzi EM, Ship JA. Aging and secretory reserve capacity of major salivary glands. *J Dent Res* 2003; 82: 844-848. DOI: 10.1177/154405910308201016
90. Ship JA, Pillemer SR, Baum BJ. Xerostomia and the geriatric patient. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 535-543. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2002.50123.x
91. Baum BJ. Evaluation of stimulated parotid saliva flow rate in different age groups. *J Dent Res* 1981; 60: 1292-1296. DOI: 10.1177/00220345810600070101
92. Su GY, Wang CB, Hu H et al. Effect of laterality, gender, age and body mass index on the fat fraction of salivary glands in healthy volunteers: assessed using iterative decomposition of water and fat with echo asymmetry and least-squares estimation method. *Dentomaxillofac Radiol* 2019; 48: 20180263. DOI: 10.1259/dmfr.20180263
93. Chang HC, Juan CJ, Chiu HC et al. Effects of gender, age, and body mass index on fat contents and apparent diffusion coefficients in healthy parotid glands: an MRI evaluation. *Eur Radiol* 2014; 24: 2069-2076. DOI: 10.1007/s00330-014-3265-z
94. Wolff A, Joshi RK, Ekström J et al. Medicaments and oral healthcare. Systematic review of the -literature assessing the effect of drugs on the salivary glands. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2018; 125: 593-601. DOI: 10.5177/ntvt.2018.11.18203
95. Loy F, Diana M, Isola R et al. Morphological evidence that pentagastrin regulates secretion in the human parotid gland. *J Anat* 2012; 220: 447-453. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2012.01489.x
96. Looms D, Tritsarlis K, Pedersen AM et al. Nitric oxide signalling in salivary glands. *J Oral Pathol Med* 2002; 31: 569-584. DOI: 10.1034/j.1600-0714.2002.00047.x
97. Emmelin N. Nerve interactions in salivary glands. *J Dent Res* 1987; 66: 509-517. DOI: 10.1177/00220345870660022101
98. Islas Andrade SA, Frati Munari AC, González Angulo J et al. Increase in neuroendocrine secretion granules in submaxillary and parotid glands in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Gac Med Mex* 1992; 128: 411-414
99. Carda C, Carranza M, Arriaga A et al. Structural differences between alcoholic and diabetic parotid sialosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005; 10: 309-314
100. Matczuk J, Zalewska A, Łukaszuk B et al. Insulin Resistance and Obesity Affect Lipid Profile in the Salivary Glands. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 8163474. DOI: 10.1155/2016/8163474
101. Smidt D, Torpet LA, Nauntofte B et al. Associations between oral and ocular dryness, labial and whole salivary flow rates, systemic diseases and medications in a sample of older people. *Community Dent Oral Epidemiol* 2011; 39: 276-288. DOI: 10.1111/j.1600-0528.2010.00588.x

102. Villa A, Wolff A, Narayana N et al. World Workshop on Oral Medicine VI: a systematic review of medication-induced salivary gland dysfunction. *Oral Dis* 2016; 22: 365-382. DOI: 10.1111/odi.12402
103. Dave HD, Preuss CV. Human Insulin. 2021 Feb 17. In: StatPearls Internet. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 31424774.
104. Sato T, Mito K, Ishii H. Relationship between impaired parasympathetic vasodilation and hyposalivation in parotid glands associated with type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2020; 318: R940-R949. DOI: 10.1152/ajpregu.00016.2019
105. Schwenzer NF, Schraml C, Martirosian P et al. MR measurement of blood flow in the parotid gland without contrast medium: a functional study before and after gustatory stimulation. *NMR Biomed* 2008; 21: 598-605. DOI: 10.1002/nbm.1231
106. Grosheva M, Pick C, Granitzka T et al. Impact of extent of parotidectomy on early and long-term complications: A prospective multicenter cohort trial. *Head Neck* 2019; 41: 1943-1951. DOI: 10.1002/hed.25651
107. Munhoz L, Ramos EADA, Im DC et al. Application of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of salivary gland diseases: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2019. DOI: 10.1016/j.oooo.2019.02.020
108. Ogawa T, Kojima I, Ishii R et al. Clinical utility of dynamic-enhanced MRI in salivary gland tumors: retrospective study and literature review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018; 275: 1613-1621. DOI: 10.1007/s00405-018-4965-9
109. Kato H, Kawaguchi M, Ando T et al. Pleomorphic adenoma of salivary glands: common and uncommon CT and MR imaging features. *Jpn J Radiol* 2018; 36: 463-471. DOI: 10.1007/s11604-018-0747-y
110. The World Medical Association (WMA). The WMA declaration of Helsinki 1960 with recommendations on biomedical research on human subjects (modified in 1975, 1980 and 1989). *Chirurgia (Bucur)* 1998; 93: 138-140.
111. Guntinas-Lichius O, Klussmann JP, Wittekindt C et al. Parotidectomy for benign parotid disease at a university teaching hospital: outcome of 963 operations. *Laryngoscope* 2006; 116: 534-540. DOI: 10.1097/01.mlg.0000200741.37460.ea

## Danksagung

„Jede letzte Tatsache ist nur die erste einer neuen Reihe.“ stellte nicht nur der Philosoph Ralph Waldo Emerson fest, sondern ergibt sich am Ende eines jeden Kapitels eines jeden forschenden Werkes.

Daher gilt mein Dank allen Mitforschenden aus der Community Medicine Greifswald und im Besonderen Herrn Till Ittermann.

Für ausdrucksstarke Bilder und Ratschläge zum Umgang mit diesen bedanke ich mich herzlich bei Herrn Robin Bülow und seinen Kollegen der Klinik für Radiologie der Universitätsmedizin Greifswald.

Dass einige erwähnenswerte Tatsachen überhaupt entstanden sind, verdanke ich der Inspiration von Frau Carmela Koch, der andauernden Motivation und fachlich besten Unterstützung durch meinen Betreuer Herrn Achim Beule, sowie den Rückhalt durch meine Familie.