Aus dem

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

Bestimmung des Einflusses von Alter und des Zigarettenkonsums auf die erhobenen ADC-Werte (apparent-diffusion-coefficient) der Glandula submandibularis

Dissertationsschrift im Fach Radiologie zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg vorgelegt von Felix Flötotto aus Münster

Hamburg 2013

Annahmevermerk

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am 21.08.2013

Veröffentlicht mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Christian HabermannPrüfungsausschuss, 2. Gutachter: Prof. Dr. Rainald KnechtPrüfungsausschuss, 3. Gutachter: Prof. Dr. Michael Jaehne

I. Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung		1
1.1 Arbeitshypothese und Fragestellung		1
1.2 Anatomische Grundlagen		2
1.3 Histologische Grundlagen		3
1.4 Physiologie		3
2. Grundlagen der diffusionsgewicht	eten Kernspintomographie	5
2.1 Ablauf und physikalisches Grundprinzip		5
2.2 Bewegungsartefakte & Anisotropie in de Tomographie	er diffusionsgewichteten MR-	7
3. Material und Methoden		9
3.1 Allgemeines		9
3.2 Sequenzen und Bildanalyse		9
3.3 Statistische Analyse		12
4. Ergebnisse	1	3
5. Diskussion	1	8
6. Zusammenfassung	2	25
7. Literaturverzeichnis	2	26
8. Eidesstattliche Erklärung	3	3
9. Danksagung	3	;4
10. Curriculum Vitae	Fehler! Textmarke nicht definier	rt.

1. Einleitung

1.1 Arbeitshypothese und Fragestellung

In unserer immer älter werdenden Gesellschaft wird die Anzahl der an Hyposalivation oder Xerostomie leidenden Patienten in Zukunft immer mehr zunehmen [1-3]. Die Pathogenese für Speichelflussstörungen ist vielfältig: Mit den Nachwirkungen einer Radiotherapie im Kopf-Hals-Bereich, systemischen Erkrankungen wie z. B. Morbus Sjögren und pharmakologischen Nebenwirkungen seien hier die drei wichtigsten Ursachen für eine gestörte Speichelproduktion genannt [4-6].

In den letzten Jahren hat sich in der Funktionsdiagnostik der großen Speicheldrüsen die diffusionsgewichtete Magnetresonanztherapie behauptet. Es wurde gezeigt, dass sich anhand der gemessenen ADC-Werte auf die Funktionalität und Produktivität der Speicheldrüsen rückschließen lässt [7-9]. Somit steht dem untersuchenden Arzt ein nichtinvasives, im klinischen Alltag anwendbares Mittel zur Verfügung, welches bei der Diagnostik von Funktionsstörungen der großen Speicheldrüsen helfen kann.

Ziel dieser Arbeit war es den Einfluss von Alter und Zigarettenkonsum auf die mittels diffusionsgewichteter MR-Bildgebung erhobenen apparent-diffusion-coefficient (ADC)-Werte der Glandula submandibularis zu evaluieren.

Im Rahmen der Untersuchungen sollten an einem Probandenkollektiv folgende Fragen beantwortet werden:

- 1. Haben Alter und Ausmaß des Zigarettenkonsums Einfluss auf die ADC-Werte der Glandula submandibularis?
- 2. Welche Einflüsse von Alter und Zigarettenkonsum auf die Speichelproduktion sind in der Literatur beschrieben?
- 3. Mit welchem histologischen Korrelat oder pathophysiologischen Modell lässt sich der Einfluss auf die erhobenen ADC-Werte der Glandula submandibularis erklären?

1. Einleitung

1.2 Anatomische Grundlagen

Im Bereich der Mundhöhle werden pro Tag 0,75 – 1,0 L Speichel produziert. Die Produktion findet in den großen (Glandulae salivariae majores) sowie den kleinen Speicheldrüsen statt. Die kleinen Speicheldrüsen liegen in der Mundschleimhaut verteilt als Glandulae labiales, Glandulae buccales, Glandulae palatinae und Glandulae linguales vor. Die Gruppe der großen Speicheldrüsen wird gebildet aus der Glandula parotidea, der Glandula submandibularis und der Glandula sublingualis. Diese Drüsen werden jeweils von einer Bindegewebskapsel umgeben von der Bindegewebssepten das Drüsenparenchym in größere Lappen (Lobi) und diese wiederum in kleinere Läppchen (Lobuli) unterteilt.

Die paarig angelegte Glandula submandibularis liegt in einer Loge, die oben lateral von der Innenseite der Mandibula, oben medial vom M. hyoglossus, kranial vom M. mylohyoideus und unten lateral von der Lamina superficialis fasciae cervicalis begrenzt wird. Die Form der Drüse erinnert an einen Halbmond, dessen Konkavität sich von dorsal um den M. mylohyoideus legt. Aus dem oberen Schenkel entspringt der Ductus submandibularis (WHARTONSCHER Gang), und zieht kranial des M. mylohyoideus in Richtung des M. hyoglossus, auf dem er sich mit dem Ductus sublingualis major vereinigt, um auf der Caruncula sublingualis direkt neben dem Frenulum linguae in das Cavum oris zu münden. Durch die Windungen um den Mundboden kommt es im WHARTONSCHEN Gang häufig zur Bildung von Speichelsteinen [10].

Die arterielle Blutversorgung der Unterkieferspeicheldrüse werden von der A. facialis und A. submentalis übernommen, während das venöse Blut von V. sublingualis und V. submentalis über die V. facialis, oder auf direktem Wege in die V. jugularis interna abfließt. Die Lymhbahnen ziehen in die regionalen Lymphknoten, die Nodi lymphatici submentales et submandibulares.

Die parasympathische Innervation erfolgt aus dem Nucleus salivatorius superior, dessen präganglionären Bahnen über den N. facialis, die Chorda tympani und den N. lingualis zum Ganglion submandibulare ziehen. Hier werden die präganglionären Fasern auf den relativ kurzen postganglionären Teil umgeschaltet, um direkt zur Unterkieferdrüse zu ziehen. Die sympathische Innervation hat ihren Ursprung in dem Plexus der A. facialis und der A. lingualis.

1.3 Histologische Grundlagen

Das Parenchym der Glandula Submandibularis wird aus den sekretorischen Endstücken und den Ausführungsgängen gebildet. Nachdem der Speichel in den sekretorischen Endstücken gebildet wurde, wird die chemische Zusammensetzung in dem System der Ausführungsgänge modifiziert.

Die Unterkieferdrüse ist seromukös, das heißt, dass die Anzahl der serösen Zellen im Parenchym größer ist als die Anzahl der mukösen Zellen.

Die mukösen Zellen bilden tubuläre Strukturen, denen terminal seröse Zellen in halbmondförmigen Verband aufsitzen (von EBNER Halbmond), während sich proximal Zwischenschaltstücke anschließen. Morphologisch handelt es sich sich um cuboidale bis columnare Zellen deren ovale Kerne sich am basal befinden.

Der seröse Anteil der sekretorischen Endstücke besteht zu 90% aus serösen Acini und zu 10% aus von Ebner-Halbmonden. Die serösen Acini werden peripher von kontraktionsfähigem Myoepithel ummantelt und bilden zentral ein enges Lumen aus, welches sich in die Schaltstücke öffnet. Die pyramidenförmigen serösen Zellen sind apikal mit zahlreichen Microvilli besetzt, die ins Lumen ragen.

Myoepithelzellen ist weniger die Die Funktion der Beschleunigung der Speichelproduktion, als das Verhindern einer Ausdehnung der Drüsenendstücke, welche durch die Druckes Erhöhung des intraluminalen während der Speichelbildung, zustande kommen könnte [11].

Den Drüsenendstücken folgt das Ausführungsgangsystem mit intralobulären Schaltstücken, Streifenstücken und dem interlobulären Ductus excretorius. Das Epithel der sehr kurzen und englumigen Schaltstücke ist platt bis cuboidal und geht dem iso- bis hochprismatischem Epithel der Streifenstücke voraus. Der Ductus excretorius wird von zweireihigen kubisch- bis hochprismatischen Epithel ausgekleidet und endet in der Mundhöhle.

1.4 Physiologie

Eine adäquate Speichelproduktion und ungestörter Speichelfluss sind Voraussetzungen für die vielfältigen Aufgaben von Mund und Mundhöhle.

1. Einleitung

Der Speichel befeuchtet Mundschleimhaut und Lippen, erleichtert Sprechbewegungen, macht Nahrungsboli schluckfähig und dient der oralen Hygiene, indem er Pathogene neutralisiert und die Mundhöhle sauber spült.

90% der Speichelproduktion werden von Glandula parotis, Glandula submandibularis und Glandula lingualis übernommen, die restlichen 10% produzieren viele, über die gesamte Mundhöhle verteilte, kleine Speicheldrüsen. Ohne Stimulation werden so insgesamt ca. 0,5 L pro Tag sezerniert. Stimuliert man die Speicheldrüsen z.B. durch Nahrungsaufnahme, kann die Sekretionsrate auf das 10-fache ansteigen und die Speichelproduktion auf 1,5 L pro Tag erhöht werden.

Der in den Endstücken sezernierte Primärspeichel weist eine plasmaähnliche Elektrolytzusammensetzung auf, die in den Ausführungsgängen verändert wird, indem Na⁺Cl⁻ resorbiert und K⁺HCO3⁻ sezerniert werden. Der nun entstandene hypotone Sekundärspeichel ist NaCl-arm, K⁺-reich und durch den hohen HCO3-Anteil leicht alkalisch. Sezernierte Muzin-Glykoproteine haben eine antomikrobielle Wirkung und schützen vor Proteasen. Speichelenzyme wie α -Amylase und saure Lipase spalten Kohlenhydrate bzw. Triacylglycerine, während Ribonukleasen RNA's zerteilen. ImmunglobulinA (IgA), Lactoferrin, Laktoperoxidase und Lysozym sind antimikrobiellen Proteine des Speichels, die der Immunabwehr dienen.

Durch Berührung Mundschleimhaut, Stimulation Geruchsder der und Geschmacksknospen, oder durch den Gedanken an Nahrung wird die Speichelproduktion angeregt. Dabei wird das parasympathische Nervensystem aktiv und Acetylcholin wirkt exzitatorisch auf M1-Cholinorezeptoren in der Drüse. Den inhibitorischen Part übernimmt der Sympathikus, der durch den Transmitter Noradrenalin auf *β*2-Adrenorezeptoren wirkt und so die Speichelsekretion vermindert [12].

2. Grundlagen der diffusionsgewichteten Kernspintomographie

2.1 Ablauf und physikalisches Grundprinzip

Mithilfe der diffusionsgewichteten Kernspintomographie, oder auch diffusionweighted imaging (DWI), lassen sich Molekularbewegungen von Wasser messen und bildlich darstellen. In vivo tragen kapilläre Perfusion, interkompartimentäre Diffusion auf mikroskopischer Ebene und BROWNSche Molekularbewegung zur Bewegung der Wassermoleküle bei [13]. Die BROWNSche Molekularbewegung nimmt bei steigenden Temperaturen zu und erhöht die Diffusionsrate der Teilchen, während Kollisionen untereinander und Gewebestrukturen die Diffusionsrate senken.

Um die mikroskopischen Wasserbewegungen zu messen ist ein spezielles Sequenzmuster erforderlich. Zu beginn wird ein 90° Hochfrequenzpuls eingestrahlt, dem ein Gradientenpuls folgt, der durch eine Amplitude (G) und eine Länge (δ) gekennzeichnet wird. Dieser erste Gradientenpuls hat eine Dephasierung der die Protonenspins zur Folge. Das heißt. dass Larmorfrequenz oder Larmorpräzession der einzelnen Protonen, die sich an dem homogenen Magnetfeld des Kernspintomographen orientiert, geändert wird. Als nächstes wird der Rephasierungsgradientenpuls mit gleicher Amplitude (G) und gleicher Länge (δ) , aber gegensätzlicher Richtung entsendet, wodurch es zur Rephasierung der Protonenspins kommt. Das Ausmaß der Präzessionsänderung hängt von der Position des Protons im Raum ab. Finden nun zwischen erstem und zweitem Gradientenpuls Molekularbewegungen statt, bleibt eine messbare restliche Dephasierung nach dem zweiten Gradientenpuls bestehen.



Abbildung 1:

Stejskal-Tanner Spin-Echo Sequenz. Dem 90° Hochfrequenzpuls folgt der erste Gradientenpuls. Ein weiterer Gradientenpuls wird nach dem 180° Hochfrequenzpuls eingestrahlt, bevor das Echo ausgelesen wird. Entnommen aus: Wertigkeit des Apparent Diffusion Coefficient (ADC) in der Funktionsdiagnostik der großen Speicheldrüsen und der Beurteilung pathologischer Veränderungen mittels Magnetresonanztomographie bei 1,5T und 3T, P Goßrau, Hamburg 2005

Die Rest-Dephasierung führt zu einem Signalabfall, der mit zunehmender Bewegung der Wassermoleküle an Stärke gewinnt. Der Signalabfall wird umso stärker,

- je länger das Intervall zwischen den beiden Gradientenpulsen (Δ) ist
- je länger die Gradientenpulse (δ) sind
- je größer die Amplitude des Diffusionsgradienten (G) ist
- je stärker das gyromagnetische Verhältnis (γ) ist.

Dieser Signalabfall kann mit folgender Formel beschrieben werden:

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

Hierbei ist b eine sequenzspezifische Größe, die durch den Diffusionsgradienten (G), die Länge des Gradientenpulses (δ) und die Diffusionszeit zwischen den beiden

Gradientenpulsen(Δ) beeinflusst wird. Die Einheit des b-Wertes wird mit s/mm² angegeben

Der relative Signalabfall ergibt sich aus der Formel:

Dabei ist S die Signalintensität bei einem bestimmten b-Wert und So die Signalintensität ohne Diffusionswichtung (b=0). Der apparent diffusion coefficient (ADC) stellt sich als eine gewebsspezifische Größe dar, welche die Stärke der Molekülbewegungen von Wasser entlang des Diffusionsgradienten beschreibt. Die Einheit wird mit mm²/sec angegeben. Setzt man mehrere verschiedene b-Werte in Relation, kann man den ADC-Wert errechnen. Hierbei verhalten sich Signalabfall, Diffusionsgeschwindigkeit und der ADC-Wert proportional zueinander. Das heißt, dass in der DWI-Technik die Areale mit verminderter Intensität dargestellt werden, in denen eine hohe Diffusionsgeschwindigkeit und somit ein hoher ADC-Wert zu verzeichnen ist.

2.2 Bewegungsartefakte & Anisotropie in der diffusionsgewichteten MR-Tomographie

Artefakte in der diffusionsgewichteten Bildgebung können durch verschiedene Faktoren hervorgerufen werden. Neben makroskopischen Bewegungen des Probanden können auch kohärente Bewegungen des Gewebes, ausgelöst durch Pulsationen, zu Fehlern oder gar Signalauslöschungen führen [13]. Durch die richtige Wahl der Messtechnik und der Sequenzparameter sollten Artefakte so weit wie möglich reduziert werden.

So wird im Navigator-Echo-Verfahen über die Phasenlage der Spins der Bewegungszustand des Probanden kalkuliert und mit den parallel eintreffenden Bildinformationen verrechnet, um unerwünschte Bewegungsartefakte herauszufiltern. Echo-Planar-Imaging (EPI)- Sequenzen können durch ultraschnelle Aquisitionszeiten (t<200ms) den Bewegungszustand in einer Momentaufnahme fixieren und somit makroskopische Bewegungen oder Pulsationen als Fehlerquelle ausschließen. Artefakte durch Pulsation können außerdem durch die Puls- oder EKG-Triggerung reduziert werden, indem die Bilddaten zu identischen Zeitpunkten im Pulszyklus aufgenommen werden [13].

Neben Bewegungsartefakten kann auch der Mechanismus der anisotropen Diffusion zu Fehlinterpretationen der Bildinformationen führen. Die Wasserdiffusion kann an intra- oder interzellulären Strukturen leichter parallel als orthogonal zu ihnen sattfinden [14]. Da der ADC-Wert von der Richtung eines Diffusionsgradienten abhängig ist, wird er von der Vorzugsrichtung der Strukturen beeinflusst. So beobachtet man z.B. bei Messungen an einem Gewebe mit Zellstrukturen, dessen Vorzugsrichtung entlang der X-Achse verläuft, die ADC-Werte von der Messachse abhängen. In identischen Arealen würden so die entlang der X-Achse gemessenen ADC-Werte höher ausfallen, als die ADC-Werte, welche entlang der Y-Achse gemessen wurden. Diesen Effekt kann man unterbinden, indem man die drei Raumrichtungen, sprich X-,Y- und Z-Gradienten miteinander kombiniert und so Artefakte durch anisotropische Diffusion ausschließt [15].

3. Material und Methoden

3.1 Allgemeines

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

3.2 Sequenzen und Bildanalyse

Im Rahmen der Studie wurden 48 Probanden (18 Frauen, 30 Männer) untersucht. Die Probanden wurden wie folgend gruppiert:

- jüngere Probandengruppe (24 Personen, Durchschnittsalter 24,4 Jahre) aufgeteilt in:

- 12 Nichtraucher (3 Frauen, 9 Männer, Durchschnittsalter 24,9 Jahre)

- 12 Raucher (4 Frauen, 8 Männer, Durchschnittsalter 23,9 Jahre)

- ältere Probandengruppe (24 Personen, Durchschnittsalter 57,7 Jahre) aufgeteilt in:

- 12 Nichtraucher (5 Frauen, 7 Männer, Durchschnittsalter 59,0 Jahre)

- 12 Raucher (6 Frauen, 6 Männer, Durchschnittsalter 56,3 Jahre)

Soweit bekannt wies keiner der Probanden anamnestisch eine Speicheldrüsenerkrankung auf.

Um eine versuchsunabhängige Stimulation des Speichelflusses weitgehend zu vermeiden hatten alle Probanden mindestens zwei Stunden vor der Untersuchung keine Nahrungsmittel zu sich genommen.

Die Probandendaten der vorliegenden Studie wurden mit Hilfe eines 1,5 T Magnetresonanztomographen erhoben. Hierbei wurden die Spulen unmittelbar neben der Glandula parotidea und submandubularis fixiert und die Lage der Unterkieferspeicheldrüse durch einen Localizer erfasst. Durch die Orientierung am Localizer konnte nun, mit Hilfe einer axialen T1-gewichteten Spinechosequenz, die genaue Lokalisation der Glandula submandibularis ermittelt werden.

Die Untersuchungen fanden mit folgenden Parametern statt:

T1-SE Sequenzen	1,5T
Gerät	1,5T Magnetom Symphony, Siemens,
	Erlangen, Germany
Spule	Halsspule
Maximale Amplitude	30mT/m (125mT/m/s)
TR/TE	500 msec / 14 msec
Matrix	192 x 512
Field of view (Pixelgröße)	210 x 280 mm (1,09 x 0,55 mm)
Schichtdicke/ Schichtabstand	5 mm/ 1,25 mm
Number of signals averaged	3

 Tabelle 1: Während der Studie eingesetzte Parameter der T1-SE-Sequenzen

Im Folgenden wurden zwei DWI-EPI-Sequenzen, jeweils eine vor und eine ca. 30 sec nach Stimulation, akquiriert. Als Stimulationsmittel dienten 5ml kommerziell erhältliches Zitronensaftkonzentrat (Citrovin, Speyer & Grund, Mainz, Germany), welches dem Patienten, im MRT liegend, oral verabreicht wurde. Für die DWI-EPI-Sequenz wurden nachstehende Parameter angewandt:

DWI-EPI-Sequenz	1,5T
Gerät	1,5T Magnetom Symphony, Siemens,
	Erlangen, Germany
Spule	Halsspule und N1-Element
Maximale Amplitude	30mT/m (125mT/m/s)
TR/ TE/ Flipwinkel	1,5 ms/ 70 ms/ 90°
Matrix	119 x 128
Field of view (Pixelgröße)	250 x 250 mm (2,1 x 1,95 mm)
Schichtdicke/ Schichtabstand	5 mm/ 1 mm
NSA	6
b-Wert 1 / 2 / 3	0 / 500 / 1000 mm/s ²
Time of acquisition	1:14

Tabelle 2: Während der Studie eingesetzte Parameter der DWI-EPI-Sequenzen

Der ADC-Wert wurde anhand der erhaltenen Signalintensitäten und eingesetzten b-Werte nach der Pixel-für-Pixel Kalkulation entsprechend Wang et al nach der Gleichung:

$$ADC = [ln (SI1 / SI2)] / (b2 - b1)$$

berechnet. Hier stehen b1 und b2 für die b-Werte und SI1 und SI2 für die Signalintensitäten von den Sequenzen S1 und S2.

Anhand der Software DicomWorks 1.3.5. (http://dicom.online.fr/) wurden die ADC-Sequenzen extrahiert, um anschließend mit dem Programm MRIcro von Chris Rorden (University of Nottingham, Great Britain, http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricro.html) in eine hdr-Datei konvertiert zu werden. MRIcro erlaubt eine vielseitige digitale Bearbeitung der Regions of interest (ROI's) in den ADC-Sequenzen.

Bei der genauen Lokalisation der beidseitigen Glandula submandibularis in der ADC-Sequenz diente die entsprechende axiale T1-gewichtete-Spin-Echo-Sequenz als Orientierungshilfe. Mit Markierungswerkzeugen konnte nun eine ROI über jede der 2-4 Schichten, in die das Drüsenparenchym unterteilt wurde, positioniert werden. Regionen mit großen Gefäßen wurden nicht mit in die ROI einbezogen. Die ermittelten ADC-Werte stellen den Median von allen vermessenen Schichten beider Drüsen dar.

Die errechneten ADC-Werte ließen sich in eine txt-Datei konvertieren, welche im folgenden mit MICROSOFT EXCEL (Version 14.0.1, Microsoft, Seattle, Washington, USA) und SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ausgewertet wurde.

Die Informationen zum Nikotinkonsum umfassten die Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten sowie die Dauer des Konsums und wurde in Packungsjahren (engl. packyears, py.) angegeben. Hierzu wird die täglich konsumierte Packungsanzahl (Inhalt: ca. 20 Zigaretten) mit der Zahl der Jahre die geraucht wurden multipliziert.

3.3 Statistische Analyse

Um die unterschiedliche Anzahl der ADC-Werte auf einen Prä- sowie Post-ADC-Wert zu reduzieren, bildeten wir einen Mittelwert aus sämtlichen gemessen ADC-Werten, sodass wir pro Patient einen mittleren ADC-Wert vor und einen mittleren ADC-Wert nach Stimulation erhielten.

Zur statistischen Bewertung wurde zum Vergleich von Rauchern und Nichtrauchern ein Student's t-Test herangezogen. In der Folge wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholungen (Prästimulativ/Poststimulativ) gerechnet. Eine alternative Auswertungsweise mit einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) wurde zum Vergleich Differenzen (post-ADC – prä-ADC) von Nichtrauchern und Rauchern durchgeführt.

Die Informationen zum Nikotinkonsum wurden in separaten Analysen als Kovariaten getestet.

Zum Schluß wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse der Merkmale Prä, Post und Differenz gerechnet, bei welcher Raucher/ Nichtraucher und jünger/ älter als Faktoren einbezogen wurden. Als statistisch signifikant wurde ein zweiseitiger p-Wert < 0,05 definiert, wobei p < 0,001 als hochsignifikant galt.

4. Ergebnisse

Bei allen 48 Probanden konnte die Glandula submandibularis deutlich mittels diffusionsgewichteter Magnetresonanz-Tomographie dargestellt werden. Aufgrund der individuellen Größenunterschiede der einzelnen Drüsen ergaben die einzelnen Untersuchungen unterschiedliche Pixelanzahlen.

Die Auswertung der Pixel ROI-Messungen bei 1,5T ergab für Nichtraucher einen mittleren ADC-Wert von 1,27 x 10^{-3} mm²/sec ± 0,1 x 10^{-3} mm²/sec vor und einen mittleren ADC-Wert von 1,44 x 10^{-3} mm²/sec ± 0,17 x 10^{-3} mm²/sec nach Stimulation. Für Raucher betrug der mittlere prästimulative ADC-Wert 1,31 x 10^{-3} mm²/sec ± 0,12 x 10^{-3} mm²/sec, während der mittlere poststimulative ADC-Wert auf 1,49 x 10^{-3} mm²/sec ± 0,22 x 10^{-3} mm²/sec anstieg. Die Differenz der errechneten Mittelwerte vor und nach Stimulation (y(post) – x(prä)), betrug bei den Nichtrauchern 0,17 x 10^{-3} mm²/sec ± 0,15 x 10^{-3} mm²/sec.



Abbildung 2: Darstellung der ADC-Werte der Glandulae submandibulares vor und nach Stimulation bei Nichtrauchern und Rauchern. Der fett gedruckte schwarze Strich zeigt den Mittelwert, der graue Kasten die Standardabweichung und der T-Balken die jeweils gemessen Minimal- und Maximalwerte.

Des Weiteren wurden Raucher und Nichtraucher mit t-Tests bei unabhängigen Stichproben verglichen, wobei die beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede aufwiesen (p>0,05).

Im nächsten Arbeitsschritt wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholungen (Prä/ Post) gerechnet. Die Ergebnisse des Multivariaten-Tests mit Pillai-Spur-Test zeigten, dass ein hochsignifikanter Zeiteffekt (p<0,001) beider Gruppen vorliegt, sich also die Prä- und Post-Werte mit hoher Signifikanz unterscheiden. Die Interaktion Zeit x Gruppe war nicht signifikant (p=0,70).

Zum Vergleich der Raucher-Gruppe und der Nichtraucher-Gruppe wurden Tests der Zwischensubjekteffekte durchgeführt, welche unter der Verwendung von α =0,05 keine signifikanten Unterschiede zeigten (p=0,209).

Es wurde eine alternative Auswertungsweise mit einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) durchgeführt, um Raucher und Nichtraucher in der Differenz zu vergleichen. Zusätzlich wurden mögliche unterschiedliche Ausgangswerte berücksichtigt, indem der Prä-ADC-Wert als Kovariate miteinbezogen wurde. Es zeigten sich jedoch keine signifikanten Effekte (p=0,588).

Die Informationen zum Nikotinkonsum wurden in separaten Analysen als Kovariaten getestet. Der Spearman-Rho-Test konnte auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% jedoch keine signifikanten Effekte, betrefflich der Prä- und Post-ADC-Werte, darstellen.

Die Rangkorrelationen ergaben Zusammenhänge von der Konsumdauer und den gemessenen ADC-Werten der Raucher: Je mehr Jahre geraucht wurde, desto signifikant höher waren die ADC-Werte von Prä (p=0,04; Korrelation ist zweiseitig signifikant auf dem Niveau von 5%), Post (p=0,001; Korrelation ist zweiseitig signifikant auf dem Niveau von 1%) und der Differenz (p=0,003; Korrelation ist zweiseitig signifikanten Korrelationen, dagegen die pack-years mit den ADC-Werten von Post (p=0,003; Korrelation ist zweiseitig signifikant auf dem Niveau von 1%). Die Zigarettenanzahl zeigte keine signifikanten Korrelationen, dagegen die pack-years mit den ADC-Werten von Post (p=0,003; Korrelation ist zweiseitig signifikant auf dem Niveau von 1%).

Im letzten Arbeitsschritt wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse der Merkmale Prä, Post und Differenz durchgeführt, in welche die Faktoren Raucher/ Nichtraucher und jünger/ älter einbezogen wurden.

Unter der abhängigen Variable Prä wurde für die Gruppe der jüngeren Nichtraucher ein gemittelter ADC-Wert von 1,25 x 10^{-3} mm²/sec ± 0,08 x 10^{-3} mm²/sec errechnet, während der Mittelwert der älteren Gruppe bei 1,29 x 10^{-3} mm²/sec ± 0,12 x 10^{-3} mm²/sec lag. Somit lag der Prä-ADC-Wert der gesamten Nichtraucher-Gruppe bei 1,27 x 10^{-3} mm²/sec ± 0,10 x 10^{-3} mm²/sec.

Für die jüngere Raucher-Gruppe wurde ein mittlerer Prä-ADC-Wert von 1,28 x 10^{-3} mm²/sec ± 0,13 x 10^{-3} mm²/sec ermittelt. Der Prä-ADC-Wert der älteren Raucher lag mit 1,34 x 10^{-3} mm²/sec ± 0,11 x 10^{-3} mm²/sec etwas höher. Der mittlere Prä-ADC-Wert der gesamten Raucher-Gruppe betrug 1,31 x 10^{-3} mm²/sec ± 0,12 x 10^{-3} mm²/sec.

Nun wurden die Mittelwerte der Altersgruppen jünger/ älter unabhängig vom Zigarettengenuss errechnet: für die jüngere Gruppe ergab dies einen mittleren Prä-ADC-Wert von 1,26 x 10^{-3} mm²/sec ± 0,11 x 10^{-3} mm²/sec, für die ältere Gruppe 1,32 x 10^{-3} mm²/sec ± 0,11 x 10^{-3} mm²/sec. Der mittlere Prä-ADC-Wert der gesamten Stichprobe lag bei 1,29 x 10^{-3} mm²/sec ± 0,11 x 10^{-3} mm²/sec. Somit zeigten unter Einbezug des Faktors Altersgruppe und der abhängigen Variable Prä keine signifikanten Unterschiede der vier unterschiedlichen Gruppen des Kollektives



Abbildung 3: Darstellung der ADC-Werte der Gladulae submandibulares vor Stimulation bei jungen und alten Probanden, Nichtrauchern und Rauchern. Der fett gedruckte schwarze Strich zeigt den Mittelwert, der graue Kasten die Standardabweichung und der T-Balken die jeweils gemessen Minimal- und Maximalwerte.

Nun wurden die Mittelwerte der einzelnen Gruppen abhängig von der Variable Post kalkuliert. Der Mittelwert der jüngeren Nichtraucher-Gruppe betrug 1,34 x 10^{-3} mm²/sec ± 0,12 x 10^{-3} mm²/sec, der Mittelwert der älteren Nichtraucher-Gruppe 1,52 x 10^{-3} mm²/sec ± 0,17 x 10^{-3} mm²/sec. Die gesamten Nichtraucher der Stichprobe lagen bei einem post-ADC-Wert von 1,44 x 10^{-3} mm²/sec ± 0,17 x 10^{-3} mm²/sec.

Für die jüngere Raucher-Gruppe hingegen wurde ein mittlerer post-ADC-Wert von $1,39 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec} \pm 0,15 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ ermittelt, für die ältere Rauchergruppe ein Mittelwert von 1,6 x $10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec} \pm 0,23 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$. Für die gesamte Rauchergruppe ergab dies einen Mittelwert von 1,49 x $10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec} \pm 0,22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$.

Ein signifikanter Unterschied konnte zwischen den poststimulativen Werten der gesamten jüngeren Gruppe mit einem mittleren ADC-Wert von 1,37 x 10^{-3} mm²/sec ± 0,13 x 10^{-3} mm²/sec und der älteren Probandengruppe mit einem Mittelwert von 1,56 x 10^{-3} mm²/sec ± 0,20 x 10^{-3} mm²/sec festgestellt werden (p< 0,001).



Abbildung 4: Darstellung der ADC-Werte der Gladulae submandibulares nach Stimulation bei jungen und alten Probanden, Nichtrauchern und Rauchern. Der fett gedruckte schwarze Strich zeigt den Mittelwert, der graue Kasten die Standardabweichung und der T-Balken die jeweils gemessen Minimal- und Maximalwerte.

Als letzte abhängige Variable wurde die Differenz (Post- Prä) verwandt. Für die jüngere Nichtraucher-Gruppe lag der Mittelwert der Differenzen bei 0,11 x 10^{-3} mm²/sec ± 0,11 x 10^{-3} mm²/sec, während der Mittelwert der älteren Nichtrauchergruppe 0,23 x 10^{-3} mm²/sec ± 0,18 x 10^{-3} mm²/sec. Bei der gesamten Nichtrauchergruppe lag die mittlere Differenz der ADC-Werte bei 0,17 x 10^{-3} mm²/sec ± 0,16 x 10^{-3} mm²/sec.

Der Differenz-Mittelwert der jungen Rauchergruppe lag bei 0,11 x 10^{-3} mm²/sec ± 0,10 x 10^{-3} mm²/sec, während der Mittelwert der Differenzen der älteren Rauchergruppe bei 0,25 x 10^{-3} mm²/sec ± 0,16 x 10^{-3} mm²/sec lag. Für die gesamte

Rauchergruppe wurde ein Mittelwert von 0,18 x 10^{-3} mm²/sec ± 0,15 x 10^{-3} mm²/sec errechnet.

Die mittlere Differenz aller jüngerer Probanden wurde mit 0,10 x 10⁻³ mm²/sec \pm 0,10 x 10⁻³ mm²/sec beschrieben und unterschied sich somit signifikant von der Differenz aller älteren Probanden, welche mit 0,24 x 10⁻³ mm²/sec \pm 0,16 x 10⁻³ mm²/sec. beziffert wurde (p=0,001). Der Mittelwert der Differenzen der ADC-Werte der gesamten Stichprobe betrug 0,17 x 10⁻³ mm²/sec \pm 0,15 x 10⁻³ mm²/sec.

Differenz der ADC-Werte vor und nach Stimulation



Abbildung 5: Darstellung der Differenz der ADC-Werte der Gladulae submandibulares vor und nach Stimulation bei Nichtrauchern und Rauchern. Der fett gedruckte schwarze Strich zeigt den Mittelwert, der graue Kasten die Standardabweichung und der T-Balken die jeweils gemessen Minimal- und Maximalwerte.

5. Diskussion

Ein adäquater Speichelfluss ist für den Menschen von vielfältiger Bedeutung: Er erleichtert Sprechbewegungen, macht das Schmecken und Schlucken von Nahrung möglich und leitet den Verdauungsvorgang schon in der Mundhöhle ein. Demgegenüber kann eine zu starke Speichelproduktion durch eine feuchte Aussprache oder dem unkontrollierten Ausfluss aus der Mundhöhle auch negative psychosoziale Auswirkungen auf den Betroffenen haben.

Nicht selten ist die angemessene Speichelproduktion gestört: Es kommt zur Hypersalivation mit eventueller Sialorrhoe, zur Hyposalivation oder zur Xerostomie. Das Sjögren-Syndrom geht im frühen Krankheitsstadium mit einer Hypersalivation einher [6] und mündet in fortgeschrittenen Stadien in einer Hyposalivation mit daraus resultierender Xerostomie [4, 16, 17]. Die Hyposalivation gehört zu den typischen klinischen Zeichen einer akuten und einer chronischen Sialadenitis [18, 19].

Verschiedene Studien haben neben erhöhter Aspirationsgefahr eine verminderte Lebensqualität der Patienten dargelegt, die an Ptyalismus im Rahmen von neurologischen Erkrankungen wie der amyotrophen Lateralsklerose oder Morbus Parkinson leiden [20, 21].

Des Weiteren beeinflussen zahlreiche Medikamente die Speicheldrüsenfunktion.

So zeigten Smidt et al., dass die Einnahme oraler Antidiabetika sowie neurologisch und respiratorisch wirksamer Medikamente die basale Speichelflussrate um 30-40% senken können [5]. Ebenfalls signifikant niedrigere Werte (10-25% weniger als in der Vergleichsgruppe) wurden nach Speicheldrüsenstimulation bei Patienten gemessen, die eine ophtalmologische, neurologische oder kardiovaskuläre Medikation einnahmen [5].

Eine besonders ausgeprägte und für den Patienten oft als stigmatisierend empfundene Hypersalivation mit unkontrolliertem Speichelausfluss aus der Mundhöhle, fällt in das Nebenwirkungsprofil des Clozapins und betrifft über 90% der mit Clozapin behandelten Schizophrenie-Patienten [22, 23].

Die Radiotherapie von Tumoren im Bereich von Hals und Kopf schädigt das Speicheldrüsenparenchym und führt zu Komplikationen der Speichelproduktion. Der Großteil der bestrahlten Patienten leidet nach der Behandlung an Hyposalivation oder Xerostomie [6, 24-27]. Diese Nebenwirkung ist allerdings durch die Verwendung neuerer Bestrahlungstechniken, wie die Intensitäts-modulierte Bestrahlung (IMRT) deutlich geringer geworden.

Die Sialometrie hat sich aufgrund ihrer geringen Praktikabilität im klinischen Alltag nicht durchsetzen können. So gilt heute die 99mTC-Szintigraphie der Speicheldrüsen als Goldstandard zur Funktionsdiagnostik. Die Aktivität der Speicheldrüsen wird hierbei mittels einer zeitabhängigen Aufnahme des Tracers Technetium 99 ins Parenchym errechnet. Von Vorteil ist die einfache Durchführbarkeit sowie die gleichzeitige Darstellung der Parenchym- und Exkretionsfunktion aller großer Speicheldrüsen nach nur einer intravenösen Applikation des Tracers [28-30]. Obwohl die 99mTc-Szintigraphie der Speicheldrüsen weitgehend untersucherunabhängig ist und eine hohe Korrelation zwischen Funktion und Technetium 99-Rating aufweist [30, 31], zeigt sie Schwächen in der Detektion geringerer Parenchymschädigungen und Funktionsstörungen [30, 32].

Während sich die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie in der Neurologie als Schlaganfall und Tumordiagnostik bereits im klinischen Alltag etabliert hat [33-35], konnten nun mehrere Studien auch ihre Eignung zur Funktionsdiagnostik der Speicheldrüsen belegen [4, 7, 8, 19, 36-39]. Erwähnenswert ist die beschriebene Methode. welche Differenzierung Präzision dieser die unterschiedlicher Sialadenitisstadien [4, 9] oder Tumoren der großen Speicheldrüsen [40, 41] erlaubt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es den Einfluss des Zigarettenkonsums und des Alters auf die erhobenen apparent-diffusion-coefficient-Werte (ADC-Werte) der Glandula submandibularis zu bestimmen.

Unter Aussparung der V. sublingualis und anderer Gefäße wurden mehrere ROI's auf jene Schichten gelegt, in den das Drüsenparenchym eindeutig abgrenzbar war. Im Anschluss wurde für jeden Probanden der Median aller beidseits erhobenen ADC-Werte errechnet.

Die Mittelwerte aller teilnehmenden Probanden vor Stimulation durch Zitronensaftkonzentrat von $1,29 \pm 0,11 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ und ein Anstieg auf $1,47 \pm 0,2$

5. Diskussion

x 10⁻³ mm²/sec nach Stimulation entsprechen vergleichbaren Studien, was für die Richtigkeit und Reproduzierbarkeit der vorliegenden Messergebnisse spricht [7, 42].

Rauchergruppe und Nichtrauchergruppe zeigten einen hochsignifikanten (p< 0,001) Anstieg der Speichelproduktion nach Applikation des Zitronensaftkonzentrats. Verglichen an den Werten prae stimulationem (p= 0,40) und post stimulationem (p= 0,29), sowie der Differenz (p= 0,67) zeigten sich in unserem Probandenkollektiv allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Obwohl der Zusammenhang von Zigarettenkonsum und Speichelproduktion in der Literatur kontrovers diskutiert wird, deckt sich dieses Ergebnis mit einigen anderen Studien, die den Einfluss des Zigarettenkonsums auf die gesamte Speichelproduktion untersuchten [43-46].

Anders verhielten sich die ADC-Werte *innerhalb* der Rauchergruppe: Je mehr Jahre geraucht wurde, desto signifikant höher waren die Werte vor (p< 0,05) und nach (p< 0,01) der Stimulation, sowie die Differenz (p< 0,01). Die Konsumgewohnheit der Probanden wurde erfragt und Zigarettenanzahl und Dauer des Konsums in packyears umgerechnet. Im Gegensatz zur Konsumdauer zeigte die Zigarettenanzahl allerdings keine signifikanten Korrelationen zum ADC-Wert.

Smidt et al. zeigten an 668 zufällig ausgewählten Probanden zwischen 65 und 97 Jahren, dass Tabakrauchen weder Einfluss auf die unstimulierte noch auf die durch Kaugummi stimulierte Speichelproduktion hat [43, 44]. Allerdings zeigte sich eine Korrelation zwischen Speichelflussrate und Rauchen in einer Untergruppe, bei welcher -im Gegensatz zum Gesamtkollektiv- keine Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme bekannt war. In dieser Untergruppe wurde nach Stimulation bei Rauchern eine signifikant höhere Zunahme des Speichelflusses ermittelt, als bei Nichtrauchern [44].

Mögliche Gründe für diese Diskrepanz könnten zum einen das deutlich niedrigere Durchschnittsalter unserer Studie von 57,7 Jahren, sowie Smidt's Evaluation *aller* Speicheldrüsen sein, während in der vorliegenden Arbeit nur die Werte der Glandula submandibularis verwendet wurden. Anders als bei Smidt et al. wurde von uns bis auf die Frage nach bekannten Speicheldrüsenerkrankungen und damit zusammenhängenden Störungen keine weitere Anamnese durchgeführt, wodurch eine Beeinflussung des ADC-Wertes durch Medikamenteneinnahme und anderen Erkrankungen unseres Kollektivs nicht berücksichtigt wurden.

Fujinami et al. haben an Ratten den Effekt von Zigarettenrauch auf Speicheldrüsenfunktion und -histologie untersucht. Ein Einfluss des Zigarettenrauchs auf die Speichelflussrate konnte nicht gezeigt werden. Allerdings zeigte sich bei den mit Rauch exponierten Tieren neben einer starken Degeneration intrazellulärer Vakuolen eine Hyperämie und Vasodilation im histologischen Schnittbild der Unterkieferspeicheldrüsen [45].

Maier et al. applizierten über 90 Tage Nikotin an Ratten und fanden an der Ohrspeicheldrüse eine signifikante Zunahme des Azinuszellvolumens mit ödematöser Schwellung intraglandulärer autonomer Nerven was von der Morphologie her dem Bild einer Sialadenose entspricht [47].

Die in beiden Arbeiten beschriebenen histologischen Veränderungen müssten, nach unserer Theorie, mit einem erhöhten ADC-Wert einhergehen, denn die Darstellung der Glandula submandibularis mittels DWI-MRT gibt nicht nur Aufschluss über die Speichelproduktion, sondern zeigt freie Diffusion der Moleküle innerhalb des Parenchyms, Mikrozirkulation des Blutes und histologische Veränderungen im Speicheldrüsengewebe. So senken ein erhöhter glandulärer Fettanteil, intraglanduläre Barrieren wie die duktalen Systeme und Septen den ADC-Wert, während verstärkte Perfusion des Parenchyms und ödematöse Schwellungen (wie bei Fujinami et al. & Maier et al.) ihn erhöhen [7, 19, 48-52]. Deshalb ist zu klären ob sich die beobachteten parenchymatösen Variationen von der Ratte auf den Menschen übertragen lassen.

Die Studienlage zu nicht malignen, histologischen Speicheldrüsenveränderungen bei Rauchern ist allerdings unklar und eine sichere Abgrenzung der mit Zigarettenkonsum assoziierten morphologischen Veränderungen gegenüber denen anderer Genese gestaltet sich als schwierig.

Ebenso schwierig gestaltet sich die Interpretation des Ergebnisses, dass die ADC-Werte der langjährigen Raucher sich zwar von den ADC-Werten der erst seit kurzem Rauchenden, aber nicht von denen der Nichtraucher unterscheiden.

5. Diskussion

Hyposalivation und Xerostomie sind häufige Beschwerden älterer Patienten. Durch den demographischen Wandel und der alternden Gesellschaft wird die Bedeutung von Speichelflusserkrankungen älterer Patienten zunehmen [1]. So sind bereits jetzt ca. 30% aller von Hyposalivation oder Xerostomie betroffenen Patienten über 65 Jahre alt [2, 3]. In der Vergangenheit haben sich mehrere Studien mit der Speicheldrüsenfunktion und der Speichelflussrate älterer Menschen beschäftigt. Entgegen der ursprünglichen Annahme, dass die Flussrate der großen Speicheldrüsen im Alter abnähme [53, 54], zeichnete sich schon in den späten achtziger Jahren ab, dass Hyposalivation und Xerostomie nicht durch das hohe Alter *per se,* sondern eher durch im Alter häufigere Komorbiditäten und deren Behandlung auftreten [43, 44, 55-61]. Besonders häufige Ursachen bei älteren Patienten sind Medikamenteneinnahme, das vorliegen einer systemischen Erkrankung, wie z.B. dem Sjögren-Syndrom, oder eine Radiotherapie in der Halsregion [4, 16-17, 48, 50, 52].

Anders als im Großteil der durchgeführten Studien wurde in der vorliegenden Arbeit der Fokus ausschließlich auf den submandibulären Anteil der Speichelproduktion gelegt. Auch hier zeigten die ältere und jüngere Probandengruppe einen hochsignifikanten (p< 0,001) Anstieg des ADC-Wertes nach Applikation des Zitronensaftkonzentrats. Es zeigten sich bei den vor der Stimulation gemessenen ADC-Werten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen. Erst der Vergleich nach der Stimulation zeigte signifikant höhere ADC-Werte (p< 0,05) und somit eine signifikant größere Differenz bei der älteren Probandengruppe unseres Kollektivs.

Dieses Ergebnis legt nahe, dass das Alter der Probanden keinen erheblichen Einfluss auf die Funktion der Glandula submandibularis *im Ruhezustand* zu haben scheint und ist im Konsens mit anderen Arbeiten: Jones et al. fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den unstimulierten Speichelflussraten der Altersgruppen [60]. Auch Tylenda et al. konnten an gesunden Probanden, die im Zeitraum der Studie keine Medikation erhielten, keine signifikanten Unterschiede zwischen den Flussraten älterer und jüngerer Probanden finden [62]. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen zeigten sich in beiden genannten Studien aber auch nach

22

5. Diskussion

Stimulation durch 2% Zitronensäure keine signifikanten Unterschiede der Speichelflussraten [60, 62]. Warum es in der vorliegenden Studie zu einem deutlichen Anstieg der ADC-Werte der älteren Probandengruppe kommt ist momentan ungeklärt. Ein Grund für diese Diskrepanz könnten die unterschiedlichen Messverfahren sein: Jones et al. und Tylenda et al. sammelten den Speichel am gemeinsamen Ostium von Ductus sublingualis major und Ductus submandibularis, weshalb -im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit- die Flussraten von Glandula sublingualis und Glandula submandibularis nicht voneinander zu trennen waren [60, 62]. Weitere Studien müssen diese These in Zukunft erhärten.

Im Kontrast zu unseren Ergebnissen und denen von Jones et al. und Tylenda et al. steht die Arbeit von Pedersen et al.: Diese Studie belegt eine altersabhängige Speichelflussratenverringerung der Unterkieferspeicheldrüse sowohl im unstimulierten als auch durch Zitronensaft stimulierten Zustand [63].

Generell ist zu erwähnen, dass die Studienlage zur altersabhängigen Speichelproduktion der Glandula submandibularis eher unklar erscheint. Der Großteil der Studien hat sich in der Vergangenheit mit der Gesamtspeichelproduktion bzw. der Speichelflussrate der Glandula parotidea auseinandergesetzt. Wobei sich dort aber eine vom Alter unabhängige Funktion abzuzeichnen scheint [43, 44, 55-61, 64].

Einheitlicher zeigt sich die Studienlage betreffend der histologischen Veränderungen der Glandula submandibularis im fortschreitenden Alter. Verschiedene Studien beschreiben im Alter eine Reduktion des Acini-Volumes bei gleichzeitiger Zunahme des Volumens der extra- und intralobulären Ducti [65-70]. Um die restlichen Acini und die intralobulären Ducti proliferiert fibrotisches Bindegewebe und der Anteil des intraglandulären Fettgewebes steigt signifikant an [71]. Das Gesamtvolumen der Glandula submandibularis nimmt mit fortschreitendem Alter der Probanden ab [72]. In diesem Zusammenhang wurde bei gesunden, nicht medikamentös behandelten Probanden eine sekretorische Reservekapazität der Drüse diskutiert, durch welche die Speichelflussrate bei abnehmender Parenchymzellzahl aufrecht erhalten werden kann [55, 73].

Auch wenn, wie in der Literatur beschrieben, die altersbedingten histologischen Veränderungen keine Auswirkungen auf die Speichelflussrate haben sollten, so haben diese Einfluss auf die erhobenen ADC-Werte:

Waterhouse et al. beschreiben, dass im Laufe des Lebens parenchymale Zellen von Binde- und Fettgewebe ersetzt werden [71]. Setzt man dieses Ergebnis mit Studien zum diffusionsgewichtetem MRT von Le Bihan et al., Sukstanskii et al. und Englander et al. [48, 50, 52] in Kontext, erscheint es folgerichtig, dass die altersbedingten glandulären Veränderungen den ADC- Wert senken müssten.

Auf der anderen Seite zeigte Scott eine Volumenzunahme und Dilatation von extralobulären Ducti, sowie höhere Anteile von Schaltstücken und Streifenstücken am Gesamtvolumen der Drüse [68]. Dieser vergrößerte Anteil des duktalen Systems am Gesamtvolumen der Unterkieferspeicheldrüse spricht für eine freiere Beweglichkeit der Wassermoleküle und damit auch für eine Erhöhung der ADC-Werte im Alter. Stimmt diese Hypothese, sollte allerdings schon der ADC-Wert unserer älteren Probandengruppe vor Stimulation über dem ADC-Wert der jüngeren Gruppe vor Stimulation liegen. Eventuell vermag aber erst die stimulierte Speicheldrüse die erweiterten Gangsysteme komplett mit Flüssigkeit zu füllen und damit eine Erhöhung des ADC-Wertes herbeiführen. Ein DWI-MR mit nachfolgender histologischen Untersuchung z.B. an Speicheldrüsen von Ratten könnte den Zusammenhang zwischen duktaler Dilatation und ADC-Wert Erhöhungen in Zukunft klären.

Es muss angemerkt werden, dass wir bei der Auswahl unserer Probanden nur jene ohne bekannte vorliegende Erkrankungen der großen Speicheldrüsen gewählt haben, aber auf eine sonstige Anamnese verzichtet haben. So lagen uns keine weiteren Informationen über Erkrankungen oder Medikamenteneinnahme der Probanden vor. Da aber gerade die Einnahme von Medikamenten die Speichelproduktion von jungen und besonders von alten Probanden beeinflussen kann [5], besteht die Möglichkeit, dass die erhobenen ADC-Werte hierdurch beeinflusst worden sind.

Des Weiteren hat sich das Probandenkollektiv von 48 Probanden in unserer Studie im Nachhinein als teilweise zu klein herausgestellt. So reichte bei weiterführenden statistischen Berechnungen aufgrund der kleinen Stichprobenzahl die statistische Power nicht aus um signifikante Unterschiede darzustellen.

6. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es den Einfluss des Zigarettenkonsums und des Alters auf die erhobenen apparent-diffusion-coefficient-Werte (ADC-Werte) der Glandula submandibularis zu bestimmen.

Hierzu gliederten wir unser 48 Probanden umfassendes Kollektiv je nach Alter und Zigarettenkonsum in vier entsprechende Gruppen mit jeweils 12 Personen. So erhielten wir die folgende Gruppenkonstellation:

Gruppe 1: Nichtraucher "jung" Gruppe 2: Raucher "jung" Gruppe 3: Nichtraucher "alt" Gruppe 4: Raucher "alt"

Zusammenfassend präsentieren sich uns nach der Auswertung unserer Untersuchung die folgenden drei Annahmen: Im Vergleich der ADC-Werte vor und nach Applikation des Sialogogums zeigten sich zwischen Nichtraucher- und Rauchergruppe keine signifikanten Unterschiede. Dennoch hat der Zigarettenkonsum Einfluss auf die Speichelproduktion: Innerhalb der Rauchergruppe offenbarte sich eine Korrelation zwischen Konsumdauer und Höhe der ADC-Werte. Das heißt: Langjährige Raucher hatten signifikant höhere Werte, wobei die Anzahl der gerauchten Zigaretten keinen signifikanten Einfluss zeigen konnte.

Vor der Speicheldrüsenstimulation durch Zitronensaft konnten wir hinsichtlich der ADC-Werte keine deutlichen Unterschiede zwischen jungen und älteren Probandengruppen feststellen. Erst nach der Stimulation errechneten wir bei der älteren Probandengruppe eine signifikant stärkere Zunahme der ADC-Werte als bei der jüngeren.

7. Literaturverzeichnis

- 1. J Harford, "Population ageing and dental care", Community Dentistry and Oral Epidemiology 37, Nr. 2 (April 2009): 97-103.
- O D Schein u. a., "Dry eye and dry mouth in the elderly: a population-based assessment", Archives of Internal Medicine 159, Nr. 12 (Juni 28, 1999): 1359-1363.
- 3. J A Ship, S R Pillemer, und B J Baum, "Xerostomia and the geriatric patient", Journal of the American Geriatrics Society 50, Nr. 3 (März 2002): 535-543.
- 4. M Regier u. a., "Sjögren's syndrome of the parotid gland: value of diffusionweighted echo-planar MRI for diagnosis at an early stage based on MR sialography grading in comparison with healthy volunteers", RöFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin 181, Nr. 3 (März 2009): 242-248.
- D Smidt u. a., "Associations between labial and whole salivary flow rates, systemic diseases and medications in a sample of older people", Community Dentistry and Oral Epidemiology 38, Nr. 5 (Oktober 2010): 422-435.
- S Marzi u. a., "Analysis of salivary flow and dose-volume modeling of complication incidence in patients with head-and-neck cancer receiving intensitymodulated radiotherapy", International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 73, Nr. 4 (März 15, 2009): 1252-1259.
- C Arndt u. a., "Functional imaging of submandibular glands: diffusion-weighted echo-planar MRI before and after stimulation", RöFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin 178, Nr. 9 (September 2006): 893-897.
- C R Habermann u. a., "Functional imaging of parotid glands: diffusion-weighted echo-planar MRI before and after stimulation", RöFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin 176, Nr. 10 (Oktober 2004): 1385-1389.
- T Ries u. a., "Value of apparent diffusion coefficient calculation before and after gustatory stimulation in the diagnosis of acute or chronic parotitis", European Radiology 18, Nr. 10 (Oktober 2008): 2251-2257.

- 10. M Schünke, E Schulte, U Schumacher, "Prometheus- Lernatlas der Anatomie-Kopf und Neuroanatomie", 1. Auflage, Stuttgart, 2006: 112
- 11. LC Junqueira, J Carneiro, "Basic Histology- text & atlas", 11. Auflage, New York, 2003: 317
- 12. S Silbernagel, A Despopoulos, "Taschenatlas der Physiologie" 6. Auflage, Stuttgart 2003: 236
- S Heiland, K Sartor, "Magnetresonanztomographie beim Schlaganfall -Methodische Grundlagen und klinische Anwendung", Fortschr. Röntgenstr. 1999; 171: 3 - 14
- 14. D Le Bihan u. a., "Artifacts and pitfalls in diffusion MRI", Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI 24, no. 3 (September 2006): 478-488.
- 15. S Mori und P B Barker, "Diffusion magnetic resonance imaging: its principle and applications", The Anatomical Record 257, no. 3 (Juni 15, 1999): 102-109.
- 16. I van den Berg, J Pijpe, und A Vissink, "Salivary gland parameters and clinical data related to the underlying disorder in patients with persisting xerostomia", European Journal of Oral Sciences 115, Nr. 2 (April 2007): 97-102.
- 17. G Herold et al., "Innere Medizin", Köln, Auflage 2010: 651-652
- 18. H Boenninghaus, T Lenarz, "Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde", 13. Auflage, Heidelberg, 2007: 338
- M Sumi u. a., "Diffusion-weighted echoplanar MR imaging of the salivary glands", AJR. American Journal of Roentgenology 178, Nr. 4 (April 2002): 959-965.
- M S Troche und H Fernandez, "Parkinson disease: sialorrhea and Parkinson disease--novel treatment approaches", Nature Reviews. Neurology 6, Nr. 8 (August 2010): 423-424.
- 21. C A Young u. a., "Treatment for sialorrhea (excessive saliva) in people with motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis", Cochrane Database of Systematic Reviews (Online) 5 (2011): CD006981.
- 22. P Tessier und C Antonello, "Clozapine and sialorrhea: update.", Journal of Psychiatry and Neuroscience 26, Nr. 3 (Mai 2001): 253-253.
- 23. N Desai u. a., "An open study of clozapine in the treatment of resistant schizophrenia " Indian Journal of Psychiatry, Nr. 4 (1999): 336-340.
- 24. C M Amosson u. a., "Dosimetric predictors of xerostomia for head-and-neck cancer patients treated with the smart (simultaneous modulated accelerated

7. Literaturverzeichnis

radiation therapy) boost technique", International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 56, Nr. 1 (Mai 1, 2003): 136-144.

- 25. I Beetz u. a., "Development of NTCP models for head and neck cancer patients treated with three-dimensional conformal radiotherapy for xerostomia and sticky saliva: The role of dosimetric and clinical factors", Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (Mai 30, 2011), http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21632133.
- 26. M S Chambers u. a., "Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: pathogenesis, impact on quality of life, and management", Head & Neck 26, Nr. 9 (September 2004): 796-807.
- 27. S C Cheng u. a., "Assessment of post-radiotherapy salivary glands", The British Journal of Radiology 84, Nr. 1001 (Mai 2011): 393-402.
- R Demangeat u. a., "Stimulated salivary pertechnetate clearance revisited: correlation with dynamic scintigraphic indices in Sicca syndrome", Clinical Nuclear Medicine 25, Nr. 11 (November 2000): 888-894.
- 29. S Klutmann u. a., "Quantitative salivary gland scintigraphy", Journal of Nuclear Medicine Technology 27, Nr. 1 (März 1999): 20-26.
- 30. K H Bohuslavizki u. a., "Value of quantitative salivary gland scintigraphy in the early stage of Sjögren's syndrome", Nuclear Medicine Communications 16, Nr. 11 (November 1995): 917-922.
- 31. Kohn u. a., "Salivary gland 99mTc-scintigraphy: a grading scale and correlation with major salivary gland flow rates", Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology 21, Nr. 2 (Februar 1992): 70-74.
- 32. G A Hermann u. a., "Variability of quantitative scintigraphic salivary indices in normal subjects", Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine 39, Nr. 7 (Juli 1998): 1260-1263.
- P W Schaefer, P E Grant, und R G Gonzalez, "Diffusion-weighted MR imaging of the brain", Radiology 217, Nr. 2 (November 2000): 331-345.
- 34. F Yamasaki u. a., "Apparent diffusion coefficient of human brain tumors at MR imaging", Radiology 235, Nr. 3 (Juni 2005): 985-991.
- 35. J M Provenzale, S Mukundan, und D P Barboriak, "Diffusion-weighted and perfusion MR imaging for brain tumor characterization and assessment of treatment response", Radiology 239, Nr. 3 (Juni 2006): 632-649.

- 36. C R Habermann u. a., "Monitoring of gustatory stimulation of salivary glands by diffusion-weighted MR imaging: comparison of 1.5T and 3T", AJNR. American Journal of Neuroradiology 28, Nr. 8 (September 2007): 1547-1551.
- 37. R Patel u. a., "Apparent diffusion coefficient mapping of the normal parotid gland and parotid involvement in patients with systemic connective tissue disorders", AJNR. American Journal of Neuroradiology 25, Nr. 1 (Januar 2004): 16-20.
- L Zhang u. a., "Functional evaluation with intravoxel incoherent motion echoplanar MRI in irradiated salivary glands: a correlative study with salivary gland scintigraphy", Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI 14, Nr. 3 (September 2001): 223-229.
- N Yoshino u. a., "Salivary Glands and Lesions: Evaluation of Apparent Diffusion Coefficients with Split-Echo Diffusion-weighted MR Imaging Initial Results", Radiology 221, Nr. 3 (2001): 837-842.
- 40. C R Habermann u. a., "Diffusion-weighted echo-planar MR imaging of primary parotid gland tumors: is a prediction of different histologic subtypes possible?", AJNR. American Journal of Neuroradiology 30, Nr. 3 (März 2009): 591-596.
- C R Habermann u. a., "Diffusion-weighted echo-planar MRI: a valuable tool for differentiating primary parotid gland tumors?", RöFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin 177, Nr. 7 (Juli 2005): 940-945.
- 42. H C Thoeny u. a., "Gustatory stimulation changes the apparent diffusion coefficient of salivary glands: initial experience", Radiology 235, Nr. 2 (Mai 2005): 629-634.
- 43. D Smidt u. a., "Associations between oral and ocular dryness, labial and whole salivary flow rates, systemic diseases and medications in a sample of older people", Community Dentistry and Oral Epidemiology 39, Nr. 3 (Juni 2011): 276-288.
- 44. D Smidt u. a., "Associations between labial and whole salivary flow rates, systemic diseases and medications in a sample of older people", Community Dentistry and Oral Epidemiology 38, Nr. 5 (Oktober 1, 2010): 422-435.
- 45. Y Fujinami u. a., "The effects of cigarette exposure on rat salivary proteins and salivary glands", Oral Diseases 15, Nr. 7 (Oktober 2009): 466-471.
- 46. H Maier u. a., "Effects of acute nicotine administration on the function of the human parotid gland", Laryngo- Rhino- Otologie 70, Nr. 1 (Januar 1991): 24-26.

- 47. H Maier, G Mall, und I A Born, "Sialadenosis of the parotid gland after chronic nicotine use", Laryngo- Rhino- Otologie 70, Nr. 4 (April 1991): 191-195.
- 48. D Le Bihan u. a., "Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging", Radiology 168, Nr. 2 (August 1988): 497-505.
- 49. D Le Bihan und R Turner, "Intravoxel incoherent motion imaging using spin echoes", Magnetic Resonance in Medicine: Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine 19, Nr. 2 (Juni 1991): 221-227.
- 50. A L Sukstanskii, J J H Ackerman, und D A Yablonskiy, "Effects of barrier-induced nuclear spin magnetization inhomogeneities on diffusion-attenuated MR signal", Magnetic Resonance in Medicine: Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine 50, Nr. 4 (Oktober 2003): 735-742.
- 51. R Peel Diseases of the salivary glands. In: Barnes L, ed. Surgical pathology in the Head and Neck, Nr. 1 (1985): 534-545.
- 52. Englander et al. Diffusion imaging of human breast. NMR Biomed 1997; 10:348-352.
- 53. U Bertram, "Xerostomia. Clinical aspects, pathology and pathogenesis", Acta Odontologica Scandinavica 25 (1967): Suppl 49:1-126.
- Meyer J and Necheles H, Studies in Old Age IV. The Clinical Significance of Salivary, Gastric and Pancreatic Secretionin the Aged, JAm Med Assoc 115 (1940):2050-2053.
- 55. E M Ghezzi und J A Ship, "Aging and secretory reserve capacity of major salivary glands", Journal of Dental Research 82, Nr. 10 (Oktober 2003): 844-848.
- 56. Michael Turner, Leila Jahangiri, und Jonathan A Ship, "Hyposalivation, xerostomia and the complete denture: a systematic review", Journal of the American Dental Association (1939) 139, Nr. 2 (Februar 2008): 146-150.
- 57. J A Ship, N E Nolan, und S A Puckett, "Longitudinal analysis of parotid and submandibular salivary flow rates in healthy, different-aged adults", The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences 50, Nr. 5 (September 1995): M285-289.
- 58. B J Baum, J A Ship, und A J Wu, "Salivary gland function and aging: a model for studying the interaction of aging and systemic disease", Critical Reviews in Oral

Biology and Medicine: An Official Publication of the American Association of Oral Biologists 4, Nr. 1 (1992): 53-64.

- S K Kim und E D Allen, "Structural and functional changes in salivary glands during aging", Microscopy Research and Technique 28, Nr. 3 (Juni 15, 1994): 243-253.
- 60. R E Jones und J A Ship, "Major salivary gland flow rates in young and old, generally healthy African Americans and whites", Journal of the National Medical Association 87, Nr. 2 (Februar 1995): 131-135.
- 61. E M Ghezzi und J A Ship, "Aging and secretory reserve capacity of major salivary glands", Journal of Dental Research 82, Nr. 10 (Oktober 2003): 844-848.
- 62. C A Tylenda u. a., "Evaluation of submandibular salivary flow rate in different age groups", Journal of Dental Research 67, Nr. 9 (September 1988): 1225-1228.
- 63. W Pedersen u. a., "Age-dependent decreases in human submandibular gland flow rates as measured under resting and post-stimulation conditions", Journal of Dental Research 64, Nr. 5 (Mai 1985): 822-825.
- 64. L Bodner und B J Baum, "Submandibular gland secretory function in young adult and aged rats", Comparative Biochemistry and Physiology. A, Comparative Physiology 77, Nr. 2 (1984): 235-238.
- 65. S K Kim und E D Allen, "Structural and functional changes in salivary glands during aging", Microscopy Research and Technique 28, Nr. 3 (Juni 15, 1994): 243-253.
- 66. M Saito und Y Shimizu, "Age-related changes in cellular activity in human submandibular glands as evaluated by argyrophilic nucleolar organizer regions", Gerodontology 16, Nr. 1 (Juli 1999): 29-36.
- 67. J Scott, L Bodner, und B J Baum, "Assessment of age-related changes in the submandibular and sublingual salivary glands of the rat using stereological analysis", Archives of Oral Biology 31, Nr. 1 (1986): 69-71.
- J Scott, "A morphometric study of age changes in the histology of the ducts of human submandibular salivary glands", Archives of Oral Biology 22, Nr. 4 (1977): 243-249.
- J Scott, "Quantitative age changes in the histological structure of human submandibular salivary glands", Archives of Oral Biology 22, Nr. 3 (1977): 221-227.

- 70. J Scott, L Bodner, und B J Baum, "Assessment of age-related changes in the submandibular and sublingual salivary glands of the rat using stereological analysis", Archives of Oral Biology 31, Nr. 1 (1986): 69-71.
- 71. J P Waterhouse u. a., "Replacement of functional parenchymal cells by fat and connective tissue in human submandibular salivary glands: an age-related change", Journal of Oral Pathology 2, Nr. 1 (1973): 16-27.
- 72. J Scott, "Age, sex and contralateral differences in the volumes of human submandibular salivary glands", Archives of Oral Biology 20, Nr. 12 (Dezember 1975): 885-887.
- 73. J A Ship und B J Baum, "Is reduced salivary flow normal in old people?", Lancet 336, Nr. 8729 (Dezember 15, 1990): 1507.

8. Eidesstattliche Erklärung

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

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

Unterschrift:.....

9. Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. G. Adam für die Überlassung des Themas der Dissertation und für die großzügige Nutzung des Kernspintomografen.

Ganz besonders danke ich Herrn Prof. Dr. Christian Habermann für die vorbildliche, freundschaftlich-kollegiale Betreuung und vor Allem für die äußerst hilfreichen Ratschläge, ohne die mir die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ich danke allen Probanden die sich freiwillig zur Verfügung gestellt haben und so essentiell für die vorliegende Arbeit waren.

Ich danke Katharina und Dr. Rainer Kuhlencord für die Vermittlung der Doktorandenstelle und die herzliche Gastfreundschaft in Hamburg.

Schließlich danke ich all meinen Freunden und ganz besonders meiner lieben Familie.

10. Curriculum Vitae

Aus Datenschutzgründen gelöscht

10. Curriculum Vitae