

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

**Differenzierung primärer Tumore der Glandula parotidea
mittels diffusionsgewichteter Magnetresonanztomographie:
Einfluss der Auswahl der b-Werte auf die Wertigkeit der Methode**

DISSERTATION

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

dem Fachbereich der Universität Hamburg vorgelegt von

Julia Nkechi Adaku Oji
aus Umuahia, Nigeria.

Annahmevermerk:

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am 5. Februar 2014.

Veröffentlicht mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Christian Habermann

Prüfungsausschuss 2. Gutachter: Prof. Dr. Wolfgang Kehrl

Prüfungsausschuss 3. Gutachter: PD Dr. Jin Yamamura

Inhalt

1.	Einleitung.....	4
1.1	Überblick:.....	4
1.2	Arbeitshypothese und Fragestellung	5
1.3	Anatomische Grundlagen	6
1.4	Ausgewählte Pathologien der Speicheldrüse.....	9
1.5	Bildgebende Verfahren der Speicheldrüse	15
1.5.1	Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie	18
2.	Material und Methoden	24
2.1	Allgemeines.....	24
2.2	Bildanalyse bei Patienten	24
2.3	Statistische Analyse.....	27
3.	Ergebnisse	29
4.	Diskussion	35
5.	Zusammenfassung	40
6.	Danksagung	41
7.	Quellenverzeichnis	42

1. Einleitung

1.1 Überblick:

Die Speicheldrüsen gehören zu den wichtigsten Organen für die menschliche Verdauung. Der menschliche Körper besitzt zahlreiche Speicheldrüsen unterschiedlicher Größe und Lokalisation. Die kleinen Drüsen befinden sich hauptsächlich in der Mundschleimhaut, während sich die großen, zu denen die Glandula parotidea gehört, sublingual, submandibulär und ventral des Ohres befinden. Sie dienen der Vorbereitung der Nahrung in der Mundhöhle für die Verdauung im Magen-Darm-Trakt. Der Nahrungsbrei wird mit dem Speichel der Speicheldrüsen vermischt, damit gleitfähig gemacht und die Enzyme des Speichels beginnen die Verdauung [1]. Zudem dient der Speichel der Körperabwehr. Er enthält antimikrobielle Substanzen, wie lösliches IgA, Lysozym, Laktoferrin, und Laktoperoxidase, die mehr oder minder spezifisch der Infektabwehr dienen. Dies ist von großer Bedeutung, da die Mundhöhle als primäre Eintrittspforte für viele Keime dient. Die Speicheldrüsen schützen, durch ihre Speichelproduktion auch die Zähne und die Mundschleimhäute. Außerdem enthält der Speichel Wachstumsfaktoren, welche die Wundheilung fördern, sowie Haptocorrin das im Magen der Vitamin B₁₂-Aufnahme dient [1]. Eine Atrophie der Speicheldrüsen führt zum Austrocknen der Schleimhäute sowie zu einer xerogenen Stomatitis, die Nahrungsaufnahme und Artikulation erschweren [2].

In den Speicheldrüsen können vielfältige Pathologien auftreten. Speicheldrüsentumore sind insgesamt selten. Die Neoplasien der Speicheldrüsen machen weniger als 3% der menschlichen Tumoren aus [3]. Unter Bezugnahme aller Neoplasien der Speicheldrüsen dominieren benigne Tumore mit 80%, während 20% durch maligne Tumoren repräsentiert werden [4]. Die meisten Neubildungen entstehen in der Glandula parotidea (80%), wobei hier 80% pleomorphe Adenome sind [4]. Warthin Tumore sind mit nur einem Anteil von 4 – 10% repräsentiert. Die malignen Speicheldrüsentumore werden überwiegend von Karzinomen vertreten [5].

Unter den malignen Tumoren ist das Mukoepidermoidkarzinom am häufigsten. Die Rezidivrate nach erfolgter Operation liegt bei diesem Tumor innerhalb der ersten vier Jahren bei 25% [2].

Die Therapie der Speicheldrüsentumore beinhaltet meist eine operative Tumorentfernung. Entweder mit Resektion der gesamten Drüse, einer Teilresektion oder einer gezielten Tumorenukleation. In Abhängigkeit von Tumorentität und gewähltem Operationsverfahren variieren das langfristige Ergebnis bzw. die Rezidivrate erheblich. Deshalb ist es von äußerster Wichtigkeit präoperativ eine akkurate Diagnose zu stellen, so dass vorab die geeignete Methode zur Therapie gewählt werden kann.

Zur Differentialdiagnose von Speichelsteinen, Zysten, Entzündungen, Sialadenosen und Tumoren ist zurzeit das diagnostische Mittel der Wahl zuerst die Ultraschalldiagnostik, mit der Option einer ergänzenden Feinnadelaspirationszytologie (FNAC) [6]. Überdies gibt es die Möglichkeit einer Computertomographie, welche aber keine eindeutigen diagnostischen Vorteile gegenüber B-Scan Sonographie oder MRT bietet. Die MRT-Diagnostik ist sensitiver bei der Beurteilung von knöchernen Beteiligungen, sie dient derzeit insbesondere der weiteren Diagnostik bei unklaren sonographischen Befunden, welche die tiefen Drüsenanteile, insbesondere medial des aufsteigenden Mandibulaastes, betreffen und ist quasi obligat vor operativen Eingriffen an den Speicheldrüsen [6, 7].

1.2 Arbeitshypothese und Fragestellung

Frühere Arbeiten haben zuvor versucht mit Hilfe der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomografie den Anspruch der akkuraten präoperativen Differenzierung von Tumoren der Speicheldrüse gerecht zu werden. Bisher gab es nur begrenzten Erfolg. Es sind dennoch Ansätze erkennbar, dass das DWI das Potential birgt die Speicheldrüsentumore zu unterscheiden[8].

Die Arbeit von S. Eida, et al. von 2006, zeigte, dass Apparent Diffusion Coefficient (ADC)-Bilder die histologischen Eigenschaften der Speicheldrüsentumore, wie das Vorhandensein von Tumorzellen, myxomatösen Gewebes, Fibrosen, Nekrosen, Zystenbildungen und lymphatisches Gewebe effektiv darstellen. Die ADC-Parameterbilder zeigten auch, dass eine Häufung hoher ADC-Werte ($\geq 1.8 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) signifikant häufiger in benignen Tumoren als in malignen Tumoren zu beobachten ist. Die Sensitivität und Spezifität für hohe ADC-Werte in weniger als 5% des Tumorareals waren jeweils 89% und 100%, welches in einer

Genauigkeit von 97%, einem positiv-prädiktiven Wert von 100% und einem 96% negativ-prädiktiven Wert resultiert [8].

Die Arbeit von C.R. Habermann et al. aus 2009: „Diffusion-Weighted Echo-Planar MR Imaging (epiDWI) of Primary Parotid Gland Tumors: Is a Prediction of Different Histologic Subtypes Possible?“ zeigte, dass epiDWI das Potential besitzt pleomorphe Adenome und myoepitheliale Adenomen von allen anderen untersuchten Tumorentitäten zu differenzieren. Es konnten jedoch aufgrund von Überlappungen innerhalb der Gruppe benigner und maligner Tumore und unter den Gruppen nicht nachgewiesen werden, dass Diagnosen allein auf Basis der ADC-Werte gestellt werden können [9].

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

Zusammenfassend sollte mit der vorliegenden Arbeit folgende Fragestellungen bearbeitet werden: Ist es möglich das Potential der diffusionsgewichteten MR-Bildgebung durch die Modulation der b-Werte in der Differenzierung primärer Tumoren der Glandula parotidea zu verbessern? Ist dies insbesondere durch die Erhöhung der b-Werte unter Minimierung des Einflusses der Tumorperfusion möglich?

1.3 Anatomische Grundlagen

In der Umgebung der Mundhöhle befinden sich zahlreiche Speicheldrüsen. Zu unterscheiden sind:

- Glandulae salivares minores, kleine Mundspeicheldrüsen, die in der Mundschleimhaut liegen:
 - Glandulae labiales, in der Schleimhaut der Lippen, seromukös
 - Glandulae buccales, in der Wangenschleimhaut, seromukös
 - Glandulae palatinae in der Schleimhaut des Gaumens, vorwiegend mukös
 - Glandulae linguales, serös und mukös
- Glandulae salivares majores, große Speicheldrüsen:
 - Glandulae parotidea

- Glandulae sublinguales
- Glandulae submandibulares [10]

Die Glandulae parotidea zeigen einen multilobulären Aufbau. Ihre Form ähnelt einer umgekehrten Pyramide. Ihr vorderer Abschnitt liegt dem M. masseter auf. Nach kranial reicht sie bis knapp unter das Jochbein. Die obere hintere Begrenzung stellt der Tragus dar. Weiter unten grenzt die Ohrspeicheldrüse an den vorderen Umfang des Warzenfortsatzes, legt sich dann dem ventralen Rand des M. sternocleidomastoideus in dessen obersten Anteil an und senkt sich mit ihrem Gewebe in die Fossa retromandibularis. Von dort ausgehend kann sich zapfenartig Parotisgewebe bis in das Spatium parapharyngeum ausdehnen [11].

Der Ausführungsgang der Speicheldrüse, der Ductus parotideus (Stenon'sche Gang) geht von der Drüsenvorderkante ab. Er entstammt dem Zusammenfluss zuführender Speichelgänge des Drüsenkörpers. Der Gang zieht über den M. masseter hinweg und taucht durch den M. buccinatorius in die Weichteile der Wange ein, um seine Öffnung, die sog. Papilla parotidea, innerhalb des Mundes gegenüber dem zweiten oberen Molaren zu bilden [2].

Der größte Teil der Drüse wird von der derben, undehnbaren Fascia parotidea umhüllt, einer Fortsetzung der Lamina superficialis fasciae cervicalis [10]. An der Unterseite legt sich die Fascia parotideomasseterica der Drüse und vor ihr dem M. masseter auf. Von ihr ausgehend, ziehen zarte, bindegewebige Septen zwischen den einzelnen Drüsenläppchen der Ohrspeicheldrüse hinein. Dies hat zur Folge, dass bei operativen Eingriffen an der Ohrspeicheldrüse diese sich nicht – wie beispielsweise die Gll. submandibulares - stumpf aus ihrem Lager auslösen lässt. Auch mit ihrer Unterlage, dem M. masseter ist die Gl. parotidea fest verwachsen.

Infolge des mehr oder weniger festen Zusammenhalts mit ihrer Umgebung hat die Ohrspeicheldrüse nur geringe Ausdehnungsmöglichkeiten. So kommt es bei eventuell auftretenden großen Raumforderungen oder Schwellungen der Drüse (z.B. bei Mumps) zu stark schmerzhafter Spannung der deckenden Faszie [11].

Besondere Bedeutung kommt den Gefäßen und Nerven zu, die den Drüsenkörper durchsetzen. Dies sind vor dem Tragusknorpel nach kranial ziehend der N. auriculotemporalis und in seiner unmittelbaren Nähe die A. temporalis superficialis aus der A. carotis externa. Im Drüsenkörper verzweigt sich der N. facialis zum Plexus intraparotideus. Der N. auricularis magnus aus dem Plexus cervicalis erreicht den hinteren unteren Drüsenanteil, um sich in

mehrere Ästchen aufzuteilen. Die kleine A. transversa faciei verläuft im vorderen Parotisbereich in Nachbarschaft zum Stenon'schen Gang [2].

Die Gl. parotidea ist eine rein seröse, azinöse Drüse mit entsprechendem Feinbau der Drüsenzellen. Es gibt ein Azinus- und Speichelgangsystem. In den Drüsenendstücken wird der Primärspeichel produziert, welcher Enzyme (Amylase), unspezifische antibakterielle Substanzen (Lysozym, Laktoferrin u.a.) enthält [2]. Die Myoepithelzellen umgeben korbartig die Drüsenendstücke und bilden ein kontraktiles Netzwerk um die Drüsenazini und bewirken gleichzeitig einen Druckanstieg im Gangsystem.

Die arterielle Versorgung erfolgt durch die A. transversa faciei und anderen Ästen der A. temporalis superficialis. Dem venösen Abfluss dient die V. retromandibularis. Die Lymphe gelangt über die Nodi lymphatici parotidei superficiales et profundi und die Nodi lymphatici cervicales superficiales.

Die im 19. Jahrhundert von Bernard (1879), Loeb (1869) und Heidenhain (1889) durchgeführte Reizversuche an Hunden bereiteten die Grundlage der geltenden Auffassung über die sekretorische Speicheldrüseninnervation dar. Demzufolge spielt der Parasympathikus die Hauptrolle im Sekretionsmechanismus. Die Innervation der Gl. parotidea erfolgt über den N. glossopharyngeus (Nucleus salivatorius inferior, N. tympanicus, Plexus tympanicus, N. petrosus minor) mit Umschaltung der prä- auf die postganglionären Parasympathicusfasern im Ganglion oticum. Von dort aus ziehen sie mit dem N. auriculotemporalis zur Gl. Parotidea [2].

Die sympathische Innervation erfolgt durch Fasern des Sympathikusgeflecht, das um die A.meningea media lokalisiert ist und dem Plexus caroticus externus sowie dem Ganglion cervicale superius entstammt.

Pro Tag werden insgesamt ungefähr 1,5 l Speichel produziert, errechnet aus der basalen Sekretionsrate, und der erhöhten Rate bei Stimulation z.B. bei der Nahrungsaufnahme. Speichel ist unter anderem als Gleitmittel für feste Bissen zum Schlucken, für den Empfang von Geschmacksreizen, die Mundhygiene, für die Immunabwehr und für das Saugen insbesondere beim Säugling wichtig. Durch das Verhindern von Austrocknung und die antimikrobiellen Bestandteile schützt es den Zahnschmelz und verhindert eine Keimpassage über dem Mund in den weiteren Magen-Darm-Trakt.

Die Verdauungsenzyme des Speichels sind für den Erwachsenen nicht unbedingt notwendig, Säuglingen hilft die saure Lipase jedoch bei der Milchfettverdauung [1].

1.4 Ausgewählte Pathologien der Speicheldrüse

Dieses Kapitel soll einen Überblick über die diversen Pathologien der Speicheldrüsen erschaffen, mit speziellem Fokus auf die der Gl. parotidea. Einige für diese Arbeit relevante Speicheldrüsentumore werden speziell aufgeführt.

Als Differenzialdiagnosen tumoröser Raumforderungen der Gll. parotidae sind Hyperplasien, gutartige und bösartige Neubildungen, Entzündungen, Lymphome, Metastasen, Traumata mit Einblutung und systemische Erkrankungen zu nennen [12].

Akute entzündliche Erkrankungen der Kopfspeicheldrüsen, Sialadenitiden, können sowohl viralen als auch bakteriellen Ursprungs sein. Sie sind die häufigsten Speicheldrüsenenerkrankungen [13]. Die Infektanfälligkeit der Gl. parotidea beruht anatomisch betrachtet, auf der Größe des Lumens des Stenon'schen Gangs welcher im Vergleich zu den anderen Speicheldrüsen relativ groß ausfällt und dadurch die Keimaszension erleichtert. Durch die Nachbarschaft zur Mundhöhle und zu den Zähnen mit hoher Keimzahl und Kontakt zur Außenwelt ist sie eindringenden Keimen exponiert.

Häufigster viraler Erreger von Sialadenitiden ist der Mumpsvirus, aus der Familie der Paramyxoviridae, der für die Parotitis epidemica des Kindesalters hauptsächlich verantwortlich ist. Andere seltenere virale Erreger sind das Zytomegalie-, Coxsackie-, Influenza- Hepatitis-C- und das HI-Virus. Von der eitrigen Infektion ist die Drüse vorwiegend bei reduziertem Allgemeinzustand und ungenügender Flüssigkeitszufuhr betroffen. Der bakterielle Erreger ist meist Staphylokokkus aureus. Streptokokken, Haemophilus influenzae und andere seltenere Keime wie Actinomyces, Mycobakterium tuberculosis und atypische Mycobakterien kommen vor. Die selteneren Erreger bieten oft ein klinisches Bild ähnlich einem Speicheldrüsentumor [14].

Eine allgemeine Infektionsdisposition wie Diabetes mellitus, Immunschwäche jeglicher Genese sowie schlechte Mund- und Zahnhygiene begünstigt auch das Auftreten einer

bakteriellen Sialadenitis [11]. Einige Medikamente, z.B. Parasympathikolytika und Diuretika, können ebenfalls indirekt eine akute Infektion der Speicheldrüse auslösen.

Die Patienten zeigen klassische Symptome der akuten Infektion. Bei der Inspektion der Mundhöhle lässt sich häufig Eiter aus den Ostien exprimieren. Mitunter kommt es zu einer Gewebseinschmelzung mit Ausbildung eines fluktuierenden Abszesses, der durch die Haut nach außen perforieren kann. Bei Verdacht auf eine solche Abszessbildung können die Computer- und Kernspintomographie als weitere diagnostische Maßnahmen ergänzend zur Ultraschalluntersuchung eingesetzt werden [15].

Die Speicheldrüsen sind bei verschiedenen immunmedierten Erkrankungen einbezogen. Granulomatöse Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen und Kollagenosen zählen dazu [13]. Das Sjögren-Syndrom ist eine inflammatorische Autoimmunexokrinopathie, welches die Speichel- und Tränendrüsen unter Mitbeteiligung anderer Organen befällt. Sie führt zu Xerostomie, Xeroophthalmie und gelegentlich auch zu Arthritis [16]. Die Diagnose wird klinisch und durch den objektiven Nachweis von Sicca-Symptomen, Anti-Ro(SS-A)/La(SS-B)-Antikörpern und/oder einer fokalen lymphozytären Infiltration der Drüsengewebe gestellt. Die charakteristische Sicca-Symptomatik wird symptomatisch durch Substitutions- und Stimulationstherapie behandelt. Die weiteren Beschwerden die sich meist am Bewegungsapparat und an inneren Organen befinden, werden rheumatologisch behandelt. In seltenen Fällen geht aus den betroffenen Speicheldrüsen ein niedrig malignes MALT-Lymphom hervor [13]. Das Heerfordt Syndrom (Febris uveoparotidea) gilt als extrapulmonale Manifestation der Sarkoidose mit epitheloidzelligen Granulomen vom Sarkoidose-Typ im Parenchym der Speicheldrüse und den peri- und intraglandulären Lymphknoten. Klinisch präsentiert es sich mit Fieber, Uveitis, meist symmetrische schmerzhafte Parotisschwellung und fakultative Fazialisparese [13, 17].

Die Sialadenose ist eine nicht-entzündliche, nicht-neoplastische parenchymatöse Erkrankung, die unter den Speicheldrüsen vor allem die Gl. parotidea befällt. Sie tritt im Zusammenhang mit endokrinen bzw. neurogenen Störungen, Dystrophien oder als Medikamentennebenwirkung auf. Eine Innervationsstörung mit sekundärer Sekretionsstörung im Rahmen einer peripheren Neuropathie spielt pathogenetisch eine wichtige Rolle. Klinisch präsentiert sich die Sialadenose als eine chronisch rezidivierende, nicht schmerzhafte, meist bilaterale, afebrile, Nahrungs-unabhängige Drüsenschwellung.

Die Sialolithiasis ist im Gegenzug häufiger in der Gl. submandibularis zu finden (80-90%). Dies hat zur Ursache, dass der Speichel aus der submandibulären Drüse eine zähflüssigere muköse Konsistenz aufweist, dessen pH-Wert das Ausfallen von Salzen begünstigt, die sich mit Hydroxylapatit und den Phosphaten zu Steinen verbinden. Zudem ist das schmale aufsteigend verlaufende Lumen des Wharton'schen Gangs begünstigend für die Bildung von Ablagerungen. Speichelsteine können einzeln (75%) oder auch multipel auftreten (25%), während ein bilateraler Befall mit 2,2% relativ selten ist [18, 19].

Chronische Speicheldrüsenentzündungen entwickeln sich entweder aus rezidivierenden akuten Entzündungen, oder sind nichtinfektiösen Ursprungs. Klinisch zeigen sich diese durch mindestens eines der drei Symptome:

1. Wiederkehrende akute Sialadenitis mit dolenter Drüsenschwellung.
2. Langsam progressive Drüsenschwellung mit periodischem Auftreten akuter schmerzhafter Sialadenitiden.
3. Langsam progressive schmerzlose Drüsenschwellung [2].

Ein chronischer bzw. rezidivierender Verlauf einer Entzündung der Speicheldrüse führt unweigerlich zur Vernarbung und Atrophie. Eine Sonderform ist der Küttner Tumor der Gl. submandibularis, bei dem eine Gangproliferation begleitend stattfindet und die vernarbende Entzündung auf die Drüsenumgebung übergeht, sodass ein nicht verschieblicher Tumor entsteht. Die radiogene Sialadenitis verhält sich ähnlich mit einer Atrophie und Fibrose [20].

Speicheldrüsentumoren sind insgesamt selten. Sie machen ungefähr 5% aller Neoplasien der Kopf-Hals-Region aus. Mehrheitlich entstehen sie in der Gl. parotidea. Beim Erwachsenen sind über 95% aller Speicheldrüsentumoren epithelialen Ursprungs. Das weibliche Geschlecht ist etwas häufiger betroffen. Der Häufigkeitsgipfel liegt im 5. bis 7. Lebensjahrzehnt. Kinder sind selten betroffen. Bei ihnen dominieren maligne Tumoren, insbesondere das Mukoepidermoidkarzinom sowie mesenchymale Tumoren (Hämangiom, Lymphangiom, die sich meistens spontan zurückbilden) [21]. Ungefähr ein Fünftel der Speicheldrüsentumoren sind bösartig.

Aus dem Untersuchungsgut des Speicheldrüsen-Registers in Hamburg ergibt sich folgende prozentuale Häufigkeitsverteilung nach Tumorlokalisation:

- Glandula parotidea ca. 80%
- Glandula submandibularis ca. 10%
- Glandula sublingualis < 1%
- kleine Speicheldrüsen ca. 9%

Die große phänotypische Vielfalt der Tumoren geht mit einer Mannigfaltigkeit an biologisch-klinischen und prognostischen Eigenschaften einher. Die Dignitätsbeurteilung vermag dabei oft schwierig sein, insbesondere wenn deutliche Malignitätskriterien wie lymphogene oder hämatogene Metastasen oder ein eindeutig invasives Ausbreiten nicht vorliegen [21]. Das Leitsymptom für benigne wie auch maligne Speicheldrüsentumoren ist zumeist eine schmerzlose, progrediente Drüsenschwellung. Ein Symptom ersten Ranges für einen malignen Parotistumor ist eine periphere Fazialisparese, die durch benigne Tumoren allenfalls in Ausnahmefällen verursacht wird. Maligne Tumoren manifestieren sich jedoch häufig wie benigne Tumoren ohne Fazialisparese und lassen sich daher klinisch nicht immer von ihnen abgrenzen.

Die Einteilung der gutartigen Speicheldrüsentumoren erfolgt nach der WHO-Klassifikation in 12 Subtypen: [22]

- Pleomorphes Adenom
- Myoepitheliom
- Basalzelladenom
- Warthin- Tumor
- Onkozytom
- Kanalikuläres Adenom
- Talgdrüsenadenom
- Lymphadenom- talgbildend und nicht- talgbildend
- Invertes Duktales Papillom
- Intraduktales Papillom
- Sialadenoma papilliferum
- Zystadenom

Die Einteilung der malignen Speicheldrüsentumoren erfolgt nach der WHO-Klassifikation in 24 Subtypen:

- Azinuszellkarzinom
- onkozytäres Karzinom
- Mukoepidermoid-Karzinom
- Speichelgangskarzinom
- adenoid-zystisches Karzinom
- Adenokarzinom-NOS (anderweitig nicht spezifiziert)
- polymorphes Low-Grade-Adenokarzinom
- myoepitheliales Karzinom
- epithelial-myoepitheliales Karzinom
- Karzinom aus dem pleomorphen Adenom
- hellzelliges Karzinom
- Karzinosarkom
- Basalzell-Adenokarzinom
- metastasiertes pleomorphes Adenom
- Talgdrüsenkarzinom
- Plattenepithel-Karzinom
- Talgdrüsen-Lymphadenokarzinom
- kleinzelliges Karzinom
- Zystadenokarzinom
- großzelliges Karzinom
- low-grade kribriiformes Zystadenokarzinom
- lymphoepitheliales Karzinom
- muköses Adenokarzinom
- Sialoblastom

Zusätzlich gibt es Weichteiltumore (Hämangiome), maligne Lymphome und sekundäre Tumore. [22]

Pleomorphe Adenome (Parotis-Mischtumore) sind die häufigsten (50-60%) gutartigen Neubildungen der Speicheldrüsen welche im 4.-5. Lebensjahrzehnt auftreten [23]. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Zu 80% kommen sie in der Glandula parotidea vor. Die

langsam wachsenden Parotisgeschwülste sind gekapselt, oft knorpelhart und gelappt. Sie bieten ein buntes epitheliales Zellbild, wie der Name suggeriert. Die Größe des Tumors variiert stark zwischen wenigen Millimetern und mehreren Zentimetern. Meist handelt es sich um eine klar abgrenzbare Solitärläsion in einer Kapsel, manchmal bilden sich dennoch auch Aussackungen im Sinne eines Kapseldurchbruchs mit fokaler Pseudoinfiltration als physiologisches Wachstumsphänomen der pleomorphen Adenome. Dies kann zu einem diagnostischen Pitfall werden, da es dem infiltrativen Wachstum maligner Tumore ähnelt [23]. Bei einer unvollständigen Resektion entstehen im vernarbten Operationsgebiet häufig Rezidive. In etwa 5% der Fälle, insbesondere aus stromaarmen Adenomen entwickeln sich sog. Carcinoma ex pleomorphic Adenoma (CEPA) [24]. In der MRT-Darstellung zeigen sich die pleomorphen Adenome in der T1-Wichtung hypo- und in der T2-Wichtung hyperintens. Kleine Tumore ergeben ein homogenes Bild welches mit zunehmender Größe zunehmend inhomogen wird und regionäre Nekrosen zeigen kann.

Der Warthin-Tumor (ehemals: Zystadenolymphom oder monomorphe Adenom) ist der zweithäufigste Tumor der Speicheldrüsen. Es ist ein gutartiger, abgekapselter drüsig-papillär aufgebauter Tumor mit azidophilem Epithel und lymphozytenreichem Stroma. Makroskopisch wird er häufig mit einer verkästen Lymphknotentuberkulose verwechselt [20]. Am häufigsten tritt der Tumor bei älteren Männern auf [24]. Im CT und MRT imponiert der Tumor als gut abgrenzbare septierte Masse, hypodens im CT und T1 hypo- bzw. T2 hyperintens im MR-Bild. Die zystischen Areale und die septierte Struktur sind besser darstellbar im MRT [25].

Risikofaktoren für die Entstehung der meisten Neubildungen der Speicheldrüsen sind bisher nicht bekannt. Eine Beteiligung von genetischen Faktoren und von Umweltfaktoren wie Virusinfektionen, Ernährung, Exposition gegenüber Nickel, Chrom, Asbest etc. werden zum Teil kontrovers diskutiert [22, 26]. Ein sicherer Zusammenhang konnte nur für die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung mit der Häufung benigner und maligner Speicheldrüsentumoren gefunden werden. Des Weiteren hat sich ein vermehrtes Auftreten von Warthin-Tumoren unter Nikotinabusus gezeigt [22].

Derzeit wird der Einfluss genetischer Alterationen auf die Ausbildung solider Speicheldrüsen-Neoplasien und ihr therapeutisches Ansprechen untersucht. So konnten beim pleomorphen Adenom Mutationen und Irregularitäten der PLAG-Genfamilie auf Chromosom 8q12

gefunden werden [27]. Bei Subgruppen von Warthin-Tumoren und Mukoepidermoid-Karzinomen waren t(11;19)-Translokationen mit den resultierenden MECT1-MAML2-Fusionstranskripten nachweisbar. Insbesondere für Mukoepidermoid-Karzinome konnte klinisch bei Patienten mit MECT1-MAML2-Fusion ein geringeres Rezidivrisiko nachgewiesen werden [28].

20% aller Speicheldrüsentumore sind bösartig. Die malignen Geschwülste der Speicheldrüsen sind durch ein lokal infiltrierendes Wachstum, fakultativer Fazialisparese, lymphogener oder hämatogener Filialisierung gekennzeichnet. Das Mukoepidermoidkarzinom, als häufigste maligne Entität besteht in der Regel aus drei verschiedenen Zelltypen: schleimbildende Zellen, epidermoide Zellen (Plattenepithelien) und Intermediärzellen [29]. Die ausdifferenzierte low-grade Form ist prognostisch günstiger als die seltenere undifferenzierte high-grade Form mit Metastasierung.

Speicheldrüsen können auch Metastasen enthalten oder bei systemischen Tumorerkrankungen einbezogen werden. Primäre Speicheldrüsenlymphome (MALT-Lymphome) sind meist niedrigmaligne B-Zelllymphome. Bei Kindern sind Speicheldrüsentumore meist Angiome, mit überwiegend spontaner Rückbildungstendenz, seltener finden sich auch Lymphangiome und Neurofibrome [20].

1.5 Bildgebende Verfahren der Speicheldrüse

Die Entscheidung für das bildgebende Verfahren der Wahl bei Speicheldrüsenenerkrankungen ist international stark variabel und im Wesentlichen vom Vorhandensein der jeweiligen Technologie abhängig. Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)-Leitlinie zur Diagnostik von Raumforderungen der Speicheldrüsen in der Bundesrepublik Deutschland empfiehlt nach dem Stand (11/2009) nach abgeschlossener Anamnese und körperlicher Untersuchung, wenn der Verdacht auf einen Tumor besteht als erstes eine Ultraschalluntersuchung durchzuführen [30]. Mit Hilfe der Ultraschalluntersuchung lassen sich meist bedeutende Anhaltspunkte auf die zugrunde liegende histologische Entität und Dignität eines soliden Tumors gewinnen [31]. Es stellt folglich die primäre Diagnostikform dar. Insbesondere bei Kindern und schwangeren Frauen, da bei diesen eine Strahlenexposition zu vermeiden ist. Die Sonographie kann zudem auch

mit einer FNAC kombiniert werden, bei der unter sonographischer Kontrolle eine Probezytologie aus dem verdächtigen Areal oder umliegenden Lymphknoten entnommen wird. Hierbei besteht jedoch die Beschränkung auf oberflächlich gelegene Läsionen, da der knöcherne Mandibulaast die unterliegenden Strukturen nicht abbildbar macht [7]. Zudem kann keine direkte Darstellung des N. facialis erfolgen, sondern dessen Position indirekt durch die intraglandulären Gefäße gemutmaßt werden. Die Beteiligung des N. facialis hat eine große Auswirkung auf das klinische Ergebnis des Patienten.

Die alleinige Ultraschalldiagnostik birgt so gut wie keine Nebenwirkungen. Die Sicherheit der Beurteilung der Tumoren für eine Einteilung in benigne und maligne Tumoren mithilfe der FNAC beträgt ca. 90% [32]. Eine Kombination mit der FNAC wird jedoch in der Literatur, abgesehen von Nebenwirkungen wie Nachblutung oder Infektionsgefahr, aufgrund eines eventuell erhöhten Rezidivrisikos durch eine Kapselverletzung und somit Verschleppung von Tumorzellen insbesondere bei pleomorphen Adenomen und malignen Läsionen kontrovers diskutiert. Die FNAC kann gleichwohl Gewebeveränderungen, wie Nekrosen, Zellatypien und -proliferationen, auslösen [33]. Diese Veränderungen können bei nachfolgenden pathologischen Untersuchungen zu Verwirrung und möglichen Fehldiagnosen führen.

Bei der FNAC handelt es sich, wie die kritischen Autoren ausführen, um eine minimalinvasive Maßnahme mit seltenen, aber doch möglichen Komplikationen. Zudem besteht dennoch die Möglichkeit Fehldiagnosen zu stellen [34]. Die Hauptursache dafür besteht durch einen Mangel an repräsentativem Material. Die Diagnosen der FNAC basieren auf subtilen Veränderungen in einer begrenzten Anzahl von Zellen aus der Probe [35]. Andererseits gibt es Beispiele von problematischen Fällen wie die des Karzinoms innerhalb des pleomorphen Adenoms [36]. Oder auch Basalzelladenome welche histologisch nicht von Basalzelladenokarzinomen zu unterscheiden sind, jedoch nur durch ihr invasives Wachstumsmuster in das tieferliegende Gewebe verbunden mit einem Kapseldurchbruch charakterisiert sind [3]. Das biopsierte Material aus dem Tumor allein birgt also kaum die Möglichkeit der Differenzierung zwischen dem gut- und dem bösartigen Tumor [3].

Prozesse der Speicheldrüsen, die also durch die Erhebung einer Anamnese, Palpation und Sonographie eventuell in Kombination mit einer FNAC nicht genügend abgeklärt werden können, insbesondere solche, die das Drüsenparenchym überschreiten, die tiefen Drüsenanteile betreffen oder die medial des aufsteigenden Mandibulaastes lokalisiert sind, benötigen weitergehende bildgebende Verfahren.

Das Vorgehen bei der Operation entscheidet sich im Wesentlichen basierend auf diesem Urteil. Die Beteiligung des Gesichtsnervs ist extrem wichtig für Mimik und Artikulation und somit ein wichtiger Teil der postoperativen Lebensqualität des Patienten. Die MRT kann den Nerv unter Umständen gut darstellen. Die Grenze zwischen der Drüse und der unterliegenden Muskulatur wird abgebildet und der parapharyngeale Raum kann ebenfalls mit beurteilt werden.

Die Entscheidung für die angemessene Therapie besteht zwischen einer Tumorenukleation, der partiellen oder totalen Parotidektomie, einer begleitenden Neck-Dissection und einer Radiotherapie. Benigne Tumore werden vorwiegend möglichst unter Schonung des umliegenden Drüsengewebes entfernt. Im Gegensatz dazu, wird bei malignen Entitäten radikaler therapiert. Es werden partielle oder totale Parotidektomien sowie Neck-Dissections und falls notwendig auch postoperative Bestrahlungen durchgeführt. Wie wichtig die richtige Entscheidung zum Operationsverfahren ist zeigt sich beispielhaft an folgender Statistik: Bei einer Enukleation eines Warthin Tumors sind in der Literatur Rezidivraten von ca. 2% beschrieben, während eine Enukleation eines pleomorphen Adenoms zu 85% ein Rezidiv birgt [4, 37-40]. Eine Enukleation bedeutet eine Öffnung der Tumorkapsel und eine subsequente chirurgische Entfernung oder Aspiration seines Inhalts. Diese chirurgische Exposition des Tumors, wie auch die FNAC bergen das Risiko einer Tumorzellverschleppung und erhöhen damit dramatisch das Risiko eines Rezidivs [37, 41-43]. Demzufolge soll das Weichteilareal um den Stichkanal der FNAC mitreseziert werden.

Das MR-Bild bietet also Information zur exakten Lokalisation, zeigt die Ausbreitung an, erfasst umliegende Strukturen, zeigt eine mögliche perineurale Ausbreitung oder eine Knocheninvasion und gibt Aufschluss über eine potentielle meningeale Beteiligung [44]. Im Gegensatz zur CT spielen Metallartefakte kaum eine Rolle.

Im Vergleich hierzu sind computertomographische Aufnahmen gut, wo das MR seine Grenzen hat, beispielsweise bei Verdacht auf eine Lymphadenopathie, die bessere Darstellung tumorbedingter Knochenerosionen oder wenn Kontraindikationen zur MRT bestehen. Mit der modernen Mehrschicht-Spiral-CT sind außerdem dünnere Schichtkollimationen und kürzere Untersuchungszeiten möglich.

Bislang ist es jedoch noch nicht möglich gewesen alleine durch die MRT eine genaue Klassifizierung der Tumore mit ausreichender Sensitivität und Spezifität durchzuführen.

Anhand dieser Bildbeispiele veranschaulicht sich wie schwierig sich die Diagnosestellung an konventionellen MR-Bildern gestaltet.

Diverse Arbeiten haben daher versucht mittels verschiedenen technischen Ansätzen die MR-Diagnostik so auszubauen, dass der Gewinn an Information den vorwiegend logistischen und ökonomischen Nachteilen des Verfahrens überwiegt. Unter den Image-basierten Techniken die bisher auf ihre Möglichkeiten der nicht-invasiven histologischen Beurteilung von Speicheldrüsenläsionen untersucht wurden scheint das Diffusionsgewichtete-MR-Imaging (DWI) das größte Potential zu bergen [8, 45-50].

1.5.1 Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie

Die Diffusionsgewichtete MRT beruht auf den gleichen physikalischen Prinzipien wie die herkömmliche Kernspintomographie. Die Kernspintomographie hat sich seit ihrer Einführung in den 80er Jahren zu einem wichtigen bildgebenden Verfahren der gegenwärtigen Medizin entwickelt. Im Gegensatz zu klassischen Röntgenuntersuchungen oder der CT wird eine qualitativ hochwertige Darstellung des Körperinnern ermöglicht ohne Einsatz ionisierender Strahlung. Die MRT-Bilder weisen einen exzellenten Weichteilkontrast auf. Außerdem kann der Untersucher die abzubildende Ebene autonom wählen [51].

Die DWI misst die Diffusionsbewegung von Wassermolekülen im Körpergewebe und stellt sie räumlich aufgelöst dar. Sie stellt heute das einzige Verfahren dar, das molekulare Diffusionsprozesse am lebenden Objekt illustrativ und quantitativ abbilden kann [52]. Ähnlich wie die konventionelle MRT ist die diffusionsgewichtete Bildgebung nichtinvasiv, erfordert keine Kontrastmittel und verwendet keine potenziell schädliche ionisierende Strahlung.

Bei der DWI ist die Intensität des akquirierten Magnetresonanzsignals abhängig von der Eigendiffusion der angeregten Spins, d.h. von der mikroskopischen stochastischen Brown'schen Molekularbewegung. Daten haben gezeigt, dass die Wasserdiffusion in verschiedenen biologischen Geweben signifikant unter dem Diffusionswert von freiem Wasser ($2,5 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) bei Raumtemperatur ist. Diese Ergebnisse lassen schlussfolgern, dass die freie Wasserdiffusion in biologischen Geweben durch das Vorhandensein von

natürlichen physikalischen Grenzen, wie z.B. Zellmembranen, eingeschränkt ist [52]. Aufgrund der Tatsache, dass das Ausmaß und die Ausrichtung der molekularen Bewegung von der mikroskopischen Struktur und Organisation von Gewebe beeinflusst werden, kann die DWI verschiedene pathologische Veränderungen von Organen oder Geweben darstellen [53].

Die Empfindlichkeit von Magnetresonanzmessungen gegenüber Diffusionseffekten war schon lange vor der Etablierung der Kernspintomographie bekannt. Ein wesentliches Element aller Diffusionssequenzen ist der Einsatz starker Gradientenpulse. Die einfachste Messung des Eigendiffusionskoeffizienten (D) eines Gewebes besteht aus einem konventionellen Spinechoexperiment zusammen mit zwei gleichen Gradientenpulsen, bekannt als das gepulste Gradienten- Spin-Echo-Experiment (PGSE, „pulsed gradient spin echo“). Zunächst wird ein 90° Hochfrequenzpuls gegeben, auf den ein erster Dephasierungsgradientenpuls folgt. Dieser Gradientenpuls, der durch seine Länge (δ), seine Amplitude und die Richtung charakterisiert ist, bewirkt eine Magnetfeldänderung und stört so das homogene Magnetfeld des Kernspintomographen. Die Larmorfrequenz der Protonenspins wird ortsabhängig verändert, sodass die Phasenkohärenz nicht länger gewährleistet ist. [54]. Nun wird ein zweiter Gradientenpuls geschaltet, der dem ersten in Länge und Amplitude gleicht, dessen Richtung jedoch der des ersten Pulses entgegengesetzt ist. Hat keine Diffusion der Protonen stattgefunden, so kommt es zur vollständigen Aufhebung der Dephasierung und es resultiert kein Signal. Haben sich jedoch Protonen in dem Intervall zwischen den beiden Gradientenpulsen von ihrem Ausgangsort wegbewegt, so bleibt ein Rest der Dephasierung bestehen und es kommt zu einem Signalabfall.

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

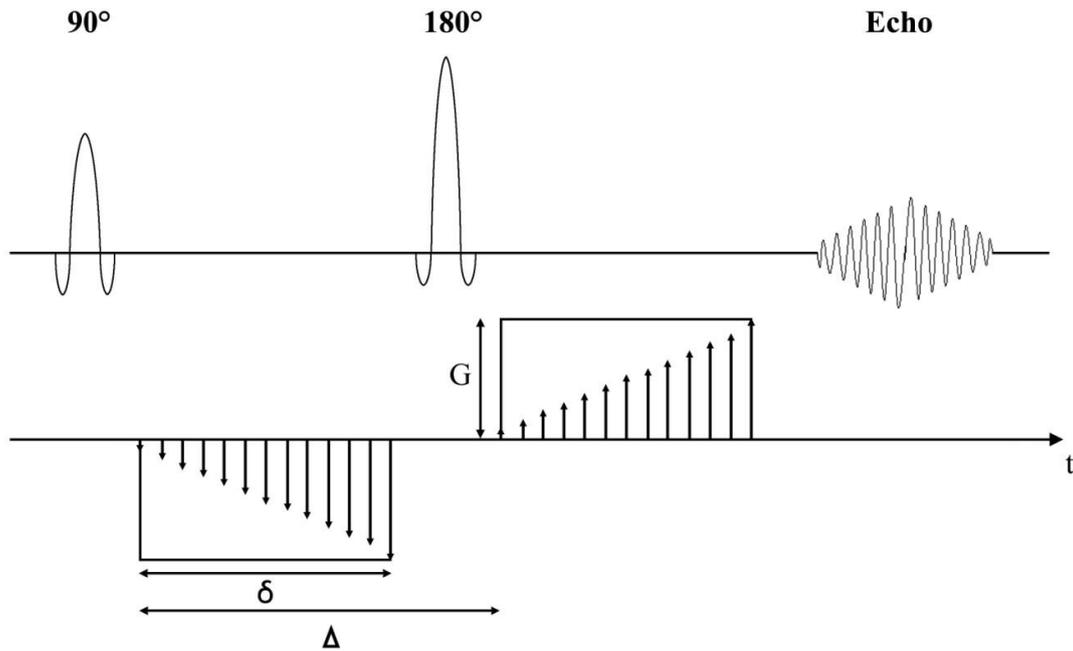


Abbildung 1: Stejskal-Tanner Spin-Echo Sequenz. Dem 90° Hochfrequenzpuls folgt der erste Gradientenpuls. Ein weiterer Gradientenpuls wird nach dem 180° -Hochfrequenzpuls eingestrahlt, bevor das Echo ausgelesen wird (Abbildung erstellt von Herrn Dr. med. P. Goßrau und Prof Dr. med. C.R. Habermann).

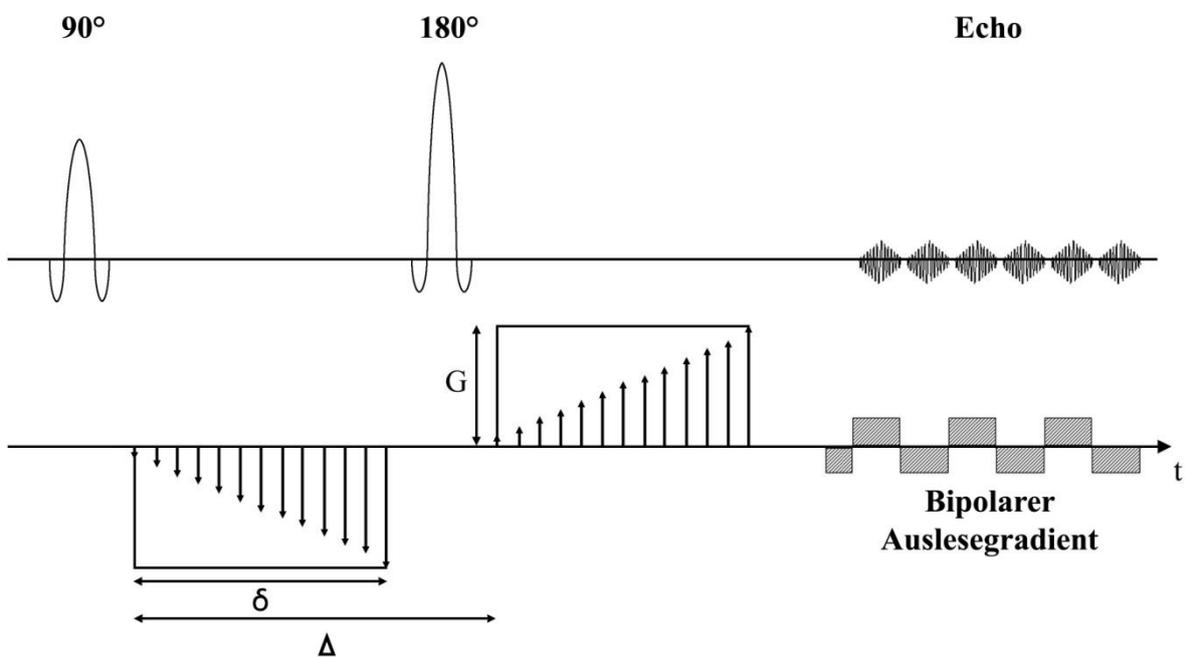


Abbildung 2: Diffusionsgewichtete EPI Sequenz. Dem 90° Hochfrequenzpuls folgt der erste Gradientenpuls. Ein weiterer Gradientenpuls wird nach dem 180° -Hochfrequenzpuls eingestrahlt, bevor die Echos mit Hilfe eines bipolaren Gradienten ausgelesen werden (Abbildung erstellt von Herrn Dr. med. P. Goßrau und Prof Dr. med. C.R. Habermann).

Ergo der Dephasierungseffekt steigt dabei mit der Beweglichkeit der Protonen an. Daher resultiert ein signifikanter Signalverlust in Geweben mit hoher Diffusion.

Weil die Brown'sche Molekularbewegung permanent besteht, ist ein geringer Signalabfall bei jeder DW-Messung festzustellen. Dieser Abfall wird umso größer,

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

Außerdem wird die diffusionsbedingte Signalabschwächung durch folgenden Ausdruck gegeben:

$$I(b,D)=I_0 \exp(-bD)\dots\dots\dots (1)$$

mit

$$b=g^2G_D^2d^2(D-d/3)\dots\dots\dots (2)$$

Der exponentielle Abschwächungsfaktor in Gleichung (1) ist abhängig von dem Diffusionskoeffizienten (D) und dem frei wählbaren Parameter b, ist aber unabhängig von der verwendeten Echozeit. Die daraus entstehende Signalabschwächung kann mittels des b-Faktors über die Wahl der Eingesetzten Gradientenstärke (GD) und dem eingestellten Gradientenzeitparameter [Länge und Zeitabstand der Gradientenpulse, Gleichung (2)], frei gewählt werden. Der b-Wert charakterisiert folglich die Sensitivität auf Diffusion des PGSE-Experiments [52].

Der ersichtlichste Ansatz zur Diffusionsbildgebung bildet die Verknüpfung des PGSE-Experiments mit der bekannten Spinecho-Bildgebungssequenz. Die Spinechosequenz reagiert durch Einsetzen des zusätzlichen PGSE Gradientenpaares stark empfindlich auf Diffusionseffekte. Die im MRT-Bild erzeugten Diffusionseffekte sind weiterhin durch die Stärke, die Dauer und durch den zeitlichen Abstand der Gradientenpulse bestimmt. Um

Diffusionsbilder darzustellen, auf denen in jedem Pixel sich ein Diffusionskoeffizientenwert ergibt, müssen mindestens zwei MR-Bilder mit unterschiedlichen b-Werten erstellt werden. Für jeden Bildpixel wird entsprechend Gleichung (1) der entsprechende D-Wert bestimmt. Das entstehende Bild ist ein Ergebnis dieser Berechnungen. Dieser soweit beschriebene Messvorgang ergibt sich in der Situation isotropischer Diffusion, in der die molekulare Beweglichkeit nicht beschränkt wird [55]. Tatsächlich interessiert zudem der Zustand der Anisotropie.

Sind die Moleküle von Membranen umgeben, so kommt es zu einer schnelleren Bewegung parallel zu ihnen als in der senkrechten Ebene. Dieses Phänomen wird Anisotropie der Diffusion genannt. Die Anisotropie beschreibt das Phänomen, dass die Wasserdiffusion in Längsrichtung der Zellen im Mittel weniger behindert ist als senkrecht dazu [56]. Für diesen Fall der anisotropischen Diffusion, gibt es andere Verfahren, die erlauben Diffusionsbilder frei von Anisotropieeffekten, wie eine hohe Anfälligkeit gegenüber Bewegungsartefakte und lange Messzeiten zu erzeugen.

Diese sog. schnellen Messverfahren, lesen nach der Erzeugung des Diffusionskontrasts mittels eines vorgeschalteten PGSE-Experiments die Magnetisierung mit einer schnellen Bildgebungssequenz aus. Die Methode der Wahl hat bislang die Diffusionsbildgebung mit der Echo-Planar-Methode (EPI) dargestellt [57], da diese das schnellste klinisch anwendbare Bildgebungsverfahren mit Bildmeßzeiten von 30–100 ms und einem hohem Signal-zu-Rausch-Verhältnis ist. Mittlerweile steht aber auch eine Reihe anderer Schnellbildgebungsverfahren für die MR-Diffusionsbildgebung zur Verfügung [52].

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

Der ADC-Wert ist ein Maß für die Diffusionsstärke in der Richtung des applizierten Gradientenpulses. Er stellt eine gewebs- bzw. funktionsspezifische Größe dar und errechnet sich aus mindestens zwei Messungen mit verschiedenen b-Werten.

Wie bereits erwähnt, ist der Signalabfall umso stärker je stärker die Diffusionsbewegung ist, woraus gleichzeitig ein höherer ADC-Wert resultiert. Folglich bedeutet ein Gebiet verminderter Intensität in der diffusionsgewichteten Bildgebung erhöhte Diffusionsgeschwindigkeit und somit kommt ein höherer ADC-Wert zustande.

Kraniale DWI ist schon seit den 90er Jahren etabliert. Aber auch in der Bildgebung anderer Gewebe haben sich Anwendungen für die DWI gefunden.

2. Material und Methoden

2.1 Allgemeines

Für meine Arbeit nutzte ich existente Magnetresonanztomographie-Aufnahmen der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums, Hamburg-Eppendorf, von Patienten mit primären Speicheldrüsentumoren. Die Primärdaten und -bilder wurden vor der Bearbeitung anonymisiert.

Wir führten eine veränderte Auswertung der MRT-Bilder der Tumoren der Patienten durch. Es wurde eine Region of Interest (ROI) innerhalb jeder Läsion bestimmt, deren durchschnittlicher ADC-Wert errechnet wurde. Die ADC-Maps wurden mit den b-Werten von 500 und 1000 s/mm^2 generiert. Unser Ziel war es, herauszufinden ob und inwiefern der niedrige b-Wert von 0 s/mm^2 , welcher eine höhere Empfindlichkeit für die Perfusion des Gewebes bewirkt, einen Einfluss auf die Dignitätsbeurteilung anhand der ADC-Werte hat.

Zudem ist der Vergleich zwischen den in dieser Arbeit errechneten ADC-Werten mit b-Werten von 500/1000 s/mm^2 und den ADC-Werten der vorrausgegangenen Arbeit aus dem Team von Prof. Dr. med. C. R. Habermann vom Institut für Interventionelle Radiologie des UKE, Hamburg, in dem diese Arbeit auch entstanden ist, bei denen die b-Werte 0/500/1000 s/mm^2 verwendet wurden, um zu ergründen ob und inwiefern sich die durchschnittlichen ADC-Werte verändern.

Es folgte eine statistische Auswertung. Dabei wurden „one way analysis of variance“ Vergleiche und Bonferroni Mehrfachvergleiche durchgeführt.

2.2 Bildanalyse bei Patienten

Das untersuchte Patientenkollektiv für die Studie bestand aus 88 Patienten (36 Frauen, 51 Männer), die sich mit einem Tumor der Ohrspeicheldrüsen in der Klinik und Poliklinik der Hals-, Nasen- und Ohrenklinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf vorstellten.

Die magnetresonanztomographischen Bilder lagen vor. Die Untersuchung wurde an einem 1.5T Magnetom Symphony (Siemens AG Healthcare, Erlangen, Germany) durchgeführt. Zur genauen Lokalisation der Tumore in der Ohrspeicheldrüse wurden die Sequenzen T1-SE (TR 500 ms, TE 14 ms) und 3D T2-True FISP (TR 700 ms, TE 2.29 ms) angewandt. Bei allen der untersuchten Patienten konnte in der T1-gewichteten sowie in der durchgeführten T2-gewichteten Sequenz mindestens eine einseitige singuläre Läsion detektiert werden, die ebenfalls auf den diffusionsgewichteten Bildern nachweisbar war.

Die benutzte Matrix betrug 119 x 128, das FOV betrug 250 x 250mm, womit eine Auflösung von 2,1 x 1,95 erreicht wurde. Die Anzahl der gemittelten Signale (NSA, numbers of signal averaged) betrug sechs. Die Dauer dieser Sequenz betrug eine Minute und 14 Sekunden.

Es wurden auf der Basis einer Pixel-zu-Pixel Berechnung für jede DWI-EPI MR Bildsequenz ADC-Bilder mit den b-Werten 500 und 1000 generiert aus der Bildschicht in der der Tumor am besten darstellbar war. Der Apparente Diffusionskoeffizient wurde nach Wang et al. definiert durch die Gleichung: $ADC = [\ln(S_1/S_2)]/(b_2-b_1)$, wobei b_2 und b_1 die Gradientenfaktoren der Sequenzen S_1 und S_2 entsprechen und S_1 und S_2 den Signalintensitäten der dazugehörigen Sequenzen [58]. Dabei korrespondieren die Grauwerte der Pixel linear mit den ADC Werten in mm^2/sec .

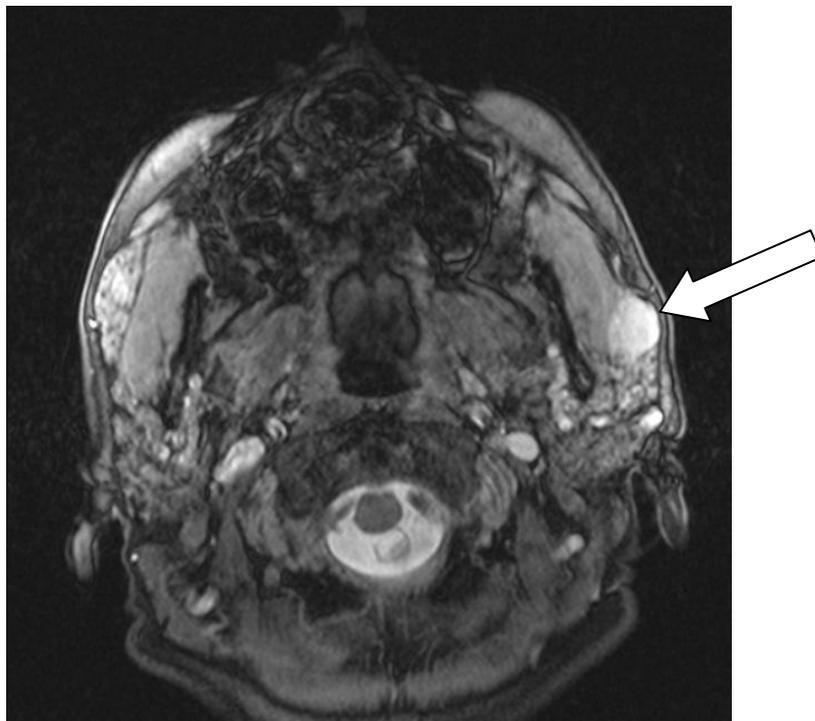


Abbildung 3: Warthin Tumor der linken Gl. parotidea

Nach Vorlage der ADC-Bilder mit den neuen b-Werten im Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM)-Format wurden die gewonnenen Dateien digital in das Programm MRIcro von Chris Rorden (University of Nottingham, Great Britain, <http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/>) transferiert. Das Programm ermöglicht eine schnelle digitale Bearbeitung der gewünschten ROI und zeigt die Signalintensität für jeden evaluierten Pixel. Mit Hilfe des Lasso-Tools wurde der pathologische Drüsenanteil mit einer ROI markiert und die Intensitätswerte ausgelesen. Es wurde darauf geachtet nur das pathologische Drüsenparenchym zu markieren, siehe Abbildung 4. Das Erstellen der ROIs wurde mit der Lage der Läsion auf den T1 und T2 gewichteten Bildern abgestimmt.

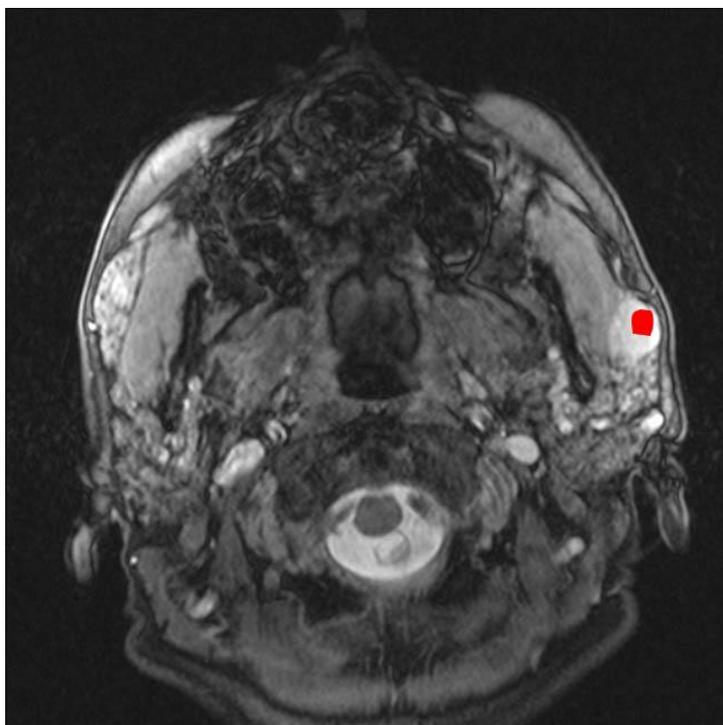


Abbildung 4: Warthin Tumor der linken Gl. Parotis mit markierter ROI innerhalb der Drüse

Die erhaltenen Intensitätswerte der tumorösen Läsionen wurden anschließend in *.txt Dateien umgeschrieben und zur Auswertung mit SPSS Statistics (SPSS Inc.) und EXCEL Microsoft (Microsoft, Seattle, Washington, USA) bearbeitet. Die ADC-Werte wurden mit den histologischen Ergebnissen der Pathologie und mit ADC-Werten bekannter Tumore aus

vorausgegangenen Arbeiten bei denen für die Generierung der ADCs die b-Werte 0/500/1000 benutzt wurden verglichen.

Der Anschaulichkeit halber wurden die Sequenzparameter in Tab. 1 zusammengefasst.

Tab. 1 Sequenzparameter

	DW EPI
TR/TE (ms)	1500/77
Slice (mm)	5
In-plane Resolution (mm)	2.1 x 1.95
NSA	6
Matrix	119 x 128
FOV (mm)	250 x 250
Time	1min 14 sec

2.3 Statistische Analyse

Um den statistischen Anforderungen Rechnung zu tragen, wurden die ADC-Maps nach Tumorentitäten gruppiert und jeweils Mittelwert und Standardabweichung mit dem jeweiligen Standardfehler und 95%-Konfidenzintervall der ADC-Werte ermittelt.

Zudem wurden die ADC-Intensitätswerte mit Werten aus der vorausgegangenen Arbeit von 2006 aus dem Team von Prof. Dr. med. C. R. Habermann vom Institut für Interventionelle Radiologie des UKE, Hamburg, verglichen in denen ADC-Maps für primäre Speicheldrüsentumore erstellt wurden mit b-Werten von 0/500/1000.

Einige der zu der Zeit untersuchten Patienten befanden sich ebenfalls in unserem Kollektiv. Sie konnten demnach zum direkten Vergleich der ADC-Werte herangezogen werden. Für die

für diese Studie neu in Betracht genommenen MRT-Bilder wurden nachträglich ADC-Maps mit 0/500/1000 neu generiert um auch dort einen direkten Vergleich ziehen zu können.

Zur statistischen Bewertung der Ergebnisse der Differenzierung der verschiedenen Speicheldrüsenerkrankungen wurde die Bonferroni-Methode und die one-way ANOVA-Technik angewandt.

3. Ergebnisse

Zu Beginn der statistischen Auswertung wurde zuerst eine deskriptive Statistik der Tumore erstellt. Dies zeigt die durchschnittlichen ADC-Werte der jeweiligen Tumorentitäten, die Standardabweichung, Standardfehler und der 95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert. Diese Werte wurden sowohl für die ADC-Bilder der Tumoren mit b-Werten 500/1000 als auch für die mit b-Werten 0/500/1000 errechnet. Die 88 untersuchten Primärtumore der Speicheldrüse umfassten 8 histologische Subtypen, welche in Tabelle 2 aufgeführt sind.

Tabelle 2: Descriptive Statistik, ADC mit b-Werten 500/1000

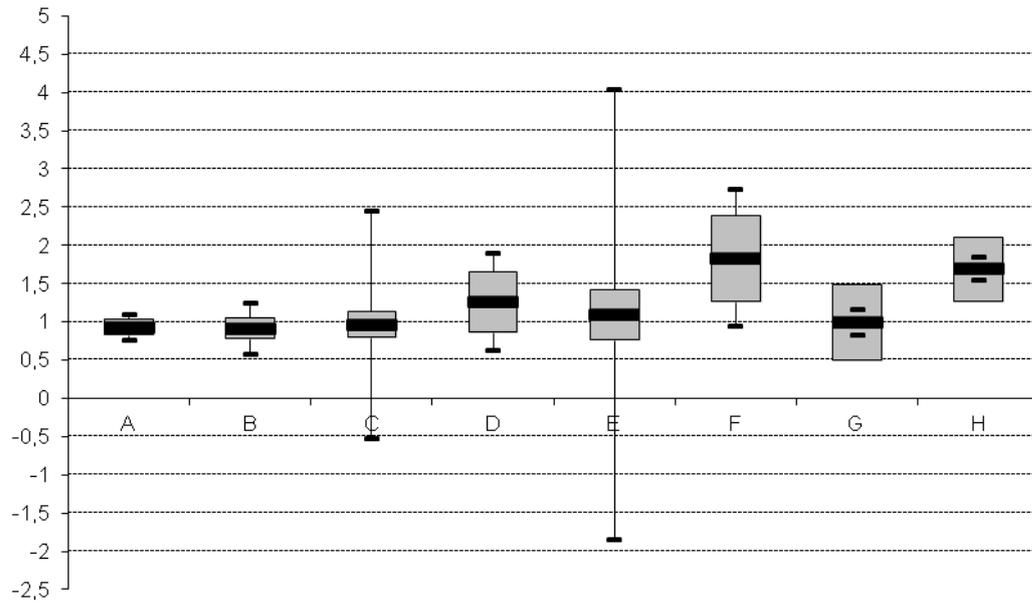
	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Standard- fehler	95% KI für den Mittelwert	
					Untergrenze	Obergrenze
Mukoepidermoidkarzinom	4	0,93325	0,10497	0,05248	0,76622	1,01003
Basalzellkarzinom	3	0,91345	0,13453	0,07767	0,57926	1,24765
Azinuszellkarzinom	2	0,96172	0,16556	0,11707	-0,52573	2,44919
Speichelgangkarzinom	4	1,26017	0,39607	0,19804	0,62993	1,89042
Carcinoma e.p.A	2	1,09158	0,32728	0,23142	-1,84893	4,03209
Zystadenoma	4	1,83285	0,56335	0,28167	0,93649	2,72963
Warthin-Tumor	35	0,99436	0,49477	0,08363	0,82440	1,16431
Pleomorphes Adenom	34	1,69194	0,42008	0,07204	1,54537	1,83851
Gesamt	88	1,31001	0,55399	0,05906	1,19263	1,42738

Tabelle 3: Descriptive Statistik, ADC mit b-Werten 0/500/1000

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Standard- fehler	95% KI für den Mittelwert	
					Untergrenze	Obergrenze
Mukoepidermoidkarzinom	4	1,09665	0,05410	0,27053	1,01556	1,82743
Basalzellkarzinom	3	1,04343	0,32289	0,18642	0,24134	1,84553
Azinuszellkarzinom	2	0,99411	0,18757	0,01326	0,82559	1,16263
Speichelgangkarzinom	4	1,39788	0,52049	0,26024	0,56967	2,22609
Carcinoma e.p.A	2	1,24333	0,13247	0,09367	0,05309	2,43356
Zystadenoma	4	2,17880	0,33772	0,16886	1,64141	2,71620
Warthin-Tumor	35	1,02429	0,39642	0,06701	0,88812	1,16047
Pleomorphes Adenom	34	1,93095	0,33757	0,05789	1,81317	2,04874
Gesamt	88	1,45229	0,57067	0,06083	1,33137	1,57320

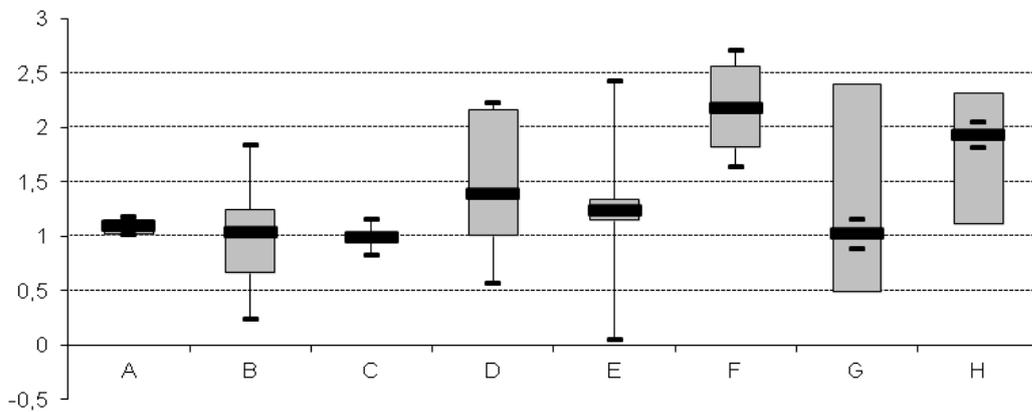
Dargestellt zur besseren Visualisierung sind die Daten von Tabelle 2 und 3 hier in Box-Plot Grafiken 4 und 5. Es werden jeweils der Mittelwert der jeweiligen Messung mit dem dazugehörigem 95%-Konfidenzintervall, sowie dem maximalen und minimalen Wert anhand der Standardabweichung der Gruppe angezeigt.

Tabelle 4: Deskriptiv, ADCs mit 500/1000



A: Mukoepidermoidkarzinom, B: Basalzellkarzinom, C: Azinuszellkarzinom, D: Speicheldrüsengangskarzinom, E: Carcinoma e.p.A, F: Zystadenom, G: Warthin Tumor, H: pleomorphes Adenom

Tabelle 5: Descriptiv, ADC mit 05001000



A: Mukoepidermoidkarzinom, B: Basalzellkarzinom, C: Azinuszellkarzinom, D: Speicheldrüsengangskarzinom, E: Carcinoma e.p.A, F: Zystadenom, G: Warthin Tumor, H: pleomorphes Adenom

Tabelle 6: Bonferroni-Mehrfachvergleiche der ADC-Werte mit b-Werten 500/1000

(I) Tumor	(J) Tumor	Mittlere Differenz (I-J)	Signifikanz
Mukoepidermoidkarzinom	Basalzellkarzinom	0,01979	1,000
	Azinuszellkarzinom	-,028482	1,000
	Speichelgangskarzinom	-0,32693	1,000
	Carcinoma e.p.A.	-0,15833	1,000
	Zystadenom	-0,89961	0,149
	Warthin-Tumor	-0,06111	1,000
	pleomorphes Adenom	-0,75869*	0,050
Basalzellkarzinom	Mukoepidermoidkarzinom	-0,01979	1,000
	Azinuszellkarzinom	-0,04827	1,000
	Speichelgangskarzinom	-0,34672	1,000
	Carcinoma e.p.A.	-0,17812	1,000
	Zystadenom	-0,91940	0,230
	Warthin-Tumor	-0,08090	1,000
	pleomorphes Adenom	-0,77849	0,131
Azinuszellkarzinom	Mukoepidermoidkarzinom	0,02848	1,000
	Basalzellkarzinom	0,04827	1,000
	Speichelgangskarzinom	-0,29845	1,000
	Carcinoma e.p.A.	-0,12985	1,000
	Zystadenom	-0,87112	0,733
	Warthin-Tumor	-0,03263	1,000
	pleomorphes Adenom	-0,73022	0,743
Speichelgangskarzinom	Mukoepidermoidkarzinom	0,32693	1,000
	Basalzellkarzinom	0,34672	1,000
	Azinuszellkarzinom	0,29845	1,000
	Carcinoma e.p.A.	0,16860	1,000
	Zystadenom	-0,57268	1,000
	Warthin-Tumor	0,265817	1,000
	pleomorphes Adenom	-0,43177	1,000
Carcinoma e.p.A.	Mukoepidermoidkarzinom	0,15833	1,000
	Basalzellkarzinom	0,17812	1,000
	Azinuszellkarzinom	0,12985	1,000
	Speichelgangskarzinom	-0,16860	1,000
	Zystadenom	-0,74127	1,000
	Warthin-Tumor	0,09722	1,000
	pleomorphes Adenom	-0,60036	1,000
Zystadenom	Mukoepidermoidkarzinom	0,89961	0,149
	Basalzellkarzinom	0,91940	0,230
	Azinuszellkarzinom	0,87112	0,733
	Speichelgangskarzinom	0,57268	1,000
	Carcinoma e.p.A.	0,74127	1,000
	Warthin-Tumor	0,83849*	0,017
	pleomorphes Adenom	0,14091	1,000

Warthin-Tumor	Mukoepidermoidkarzinom	0,06111	1,000
	Basalzellkarzinom	0,08090	1,000
	Azinuszellkarzinom	0,03263	1,000
	Speichelgangskarzinom	-0,26582	1,000
	Carcinoma e.p.A.	-0,09722	1,000
	Zystadenom	-0,83850*	0,017
	pleomorphes Adenom	-0,69758*	0,000
pleomorphes Adenom	Mukoepidermoidkarzinom	0,75869*	0,050
	Basalzellkarzinom	0,77849	0,131
	Azinuszellkarzinom	0,73021	0,743
	Speichelgangskarzinom	0,43177	1,000
	Carcinoma e.p.A.	0,60036	1,000
	Zystadenom	-0,14091	1,000
	Warthin-Tumor	0,69758*	0,000

*. Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau 0.05 signifikant.

Tabelle 7: Bonferroni- Mehrfachvergleiche der ADC-Werte mit 0/500/1000

(I) Tumor	(J) Tumor	Mittlere Differenz (I-J)	Signifikanz
Mukoepidermoidkarzinom	Basalzellkarzinom	0,05322	1,000
	Azinuszellkarzinom	0,10254	1,000
	Speichelgangskarzinom	-0,30123	1,000
	Carcinoma e.p.A.	-0,14668	1,000
	Zystadenom	-1,08216*	0,002
	Warthin-Tumor	0,07236	1,000
	pleomorphes Adenom	-0,834306*	0,001
Basalzellkarzinom	Mukoepidermoidkarzinom	-0,05322	1,000
	Azinuszellkarzinom	0,04932	1,000
	Speichelgangskarzinom	-0,35444	1,000
	Carcinoma e.p.A.	-0,19989	1,000
	Zystadenom	-1,13537*	0,003
	Warthin-Tumor	0,01914	1,000
	pleomorphes Adenom	-0,88752*	0,003
Azinuszellkarzinom	Mukoepidermoidkarzinom	-0,10254	1,000
	Basalzellkarzinom	-0,04932	1,000
	Speichelgangskarzinom	-0,40377	1,000
	Carcinoma e.p.A.	-0,24922	1,000
	Zystadenom	-1,18470*	0,009
	Warthin-Tumor	-0,03018	1,000
	pleomorphes Adenom	-0,93685*	0,018
Speichelgangskarzinom	Mukoepidermoidkarzinom	0,30123	1,000
	Basalzellkarzinom	0,35444	1,000
	Azinuszellkarzinom	0,40377	1,000
	Carcinoma e.p.A.	0,15455	1,000
	Zystadenom	-0,78093	0,087
	Warthin-Tumor	0,37358	1,000
	pleomorphes Adenom	-0,53308	0,187

Carcinoma e.p.A.	Mukoepidermoidkarzinom	0,14668	1,000
	Basalzellkarzinom	0,19989	1,000
	Azinuszellkarzinom	0,24922	1,000
	Speichelgangskarzinom	-0,15455	1,000
	Zystadenom	-0,93548	0,106
	Warthin-Tumor	0,21903	1,000
	pleomorphes Adenom	-0,68763	0,303
Zystadenom	Mukoepidermoidkarzinom	1,08216*	0,002
	Basalzellkarzinom	1,13537*	0,003
	Azinuszellkarzinom	1,18470*	0,009
	Speichelgangskarzinom	0,78093	0,087
	Carcinoma e.p.A.	0,93548	0,106
	Warthin-Tumor	1,15451*	0,000
	pleomorphes Adenom	0,24785	1,000
Warthin-Tumor	Mukoepidermoidkarzinom	-0,07236	1,000
	Basalzellkarzinom	-0,01914	1,000
	Azinuszellkarzinom	0,03018	1,000
	Speichelgangskarzinom	-0,37358	1,000
	Carcinoma e.p.A.	-0,21903	1,000
	Zystadenom	-1,15451*	0,000
	pleomorphes Adenom	-0,90666*	0,000
pleomorphes Adenom	Mukoepidermoidkarzinom	0,83431*	0,001
	Basalzellkarzinom	0,88752*	0,003
	Azinuszellkarzinom	0,93685*	0,018
	Speichelgangskarzinom	0,53308	0,187
	Carcinoma e.p.A.	0,68763	0,303
	Zystadenom	-0,24785	1,000
	Warthin-Tumor	0,90666*	0,000

*. Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau 0.05 signifikant.

Das Zystadenom hat den höchsten Mittelwert, und weist bei Auswertungen mit 500/1000 einen signifikanten Unterschied zum Warthin Tumor auf (p-Wert <0,05), wobei er in ADC-Bildern mit b-Werten 0/500/1000 zusätzlich vom Mukoepidermoidkarzinom, Basalzellkarzinom und Azinuszellkarzinom signifikant unterscheidbar ist.

Der Warthin-Tumor, ein gutartiger Tumor, hat einen durchschnittlichen ADC-Wert von 0,994. Dieser Wert befindet sich im Unterschied zu den anderen zwei gutartigen Tumorarten im Bereich der 95% KI der bösartigen Tumore. Die Varianzanalyse zeigt keinen signifikanten Unterschied zu sämtlichen untersuchten bösartigen Tumoren. Er ist jedoch signifikant vom Zystadenom und pleomorphen Adenom, beides gutartige Tumore, zu trennen mit einem p-Wert <0,05.

Das pleomorphe Adenom lässt sich allein vom Mukoepidermoidkarzinom und dem Warthin-Tumor verlässlich unterscheiden (p-Werte $< 0,05$ bzw. $< 0,001$).

Zwischen den beiden großen Gruppen der am häufigsten auftretenden tumorösen Gewächse der Parotis, die Warthin-Tumore und die pleomorphen Adenome, lässt sich anhand einer logistischen Regression darstellen, dass ein Vorhersagen der Tumorentität, vorausgesetzt die Entscheidung muss zwischen beiden fallen, allein mit ADC-Bildern aus b-Werten mit 0/500/1000 möglich ist.

4. Diskussion

Die Speicheldrüsentumore sind insgesamt sehr vielfältig. Am häufigsten treten in der Gl. Parotis gutartige Läsionen. Die Diagnosestellung wird durch die große Vielfalt erschwert, und besteht bisher überwiegend aus klinischer Präsentation, Ultraschalldiagnostik, FNP und konventioneller MRT [6].

Die konventionelle Magnetresonanztomographie der Speicheldrüsenläsionen ist zurzeit letztlich ähnlich ergiebig wie die Sonographie in Hinblick auf die Dignitätsbeurteilung. Es kann nicht zweifelsfrei zwischen malignen und benignen Läsionen unterschieden werden. Die Untersuchung im MR ist zudem im Vergleich zur Ultraschalluntersuchung wesentlich teurer und zeitaufwändiger. Aus diesem Grunde ist sie aktuell nicht in erster Linie die Methode der Wahl bei der Ersteinschätzung einer Läsion. Dennoch bleibt die klinische Relevanz einer tiefergehenden frühzeitigen präoperativen Tumorbeurteilung nicht unerheblich. Die MRT birgt dabei eben nicht nur die Möglichkeit einer Dignitätsbeurteilung, sondern auch die des Stagings. Zur Lokalisation von Speicheldrüsentumoren haben sich die Sonographie bei eher oberflächlich liegenden Neoplasien, zum anderen die Magnetresonanztomographie bei tieferen Tumoren bewährt und sind in die präoperative Routine integriert.

Grob übersichtlich teilt man die primären Speicheldrüsentumore ein in: Adenome, Karzinome, Nicht-Epitheliale Tumore, Nicht-klassifizierte Tumore und Tumor-like lesions [59]. Diese verschiedenartigen Neoplasien haben sehr unterschiedliche Prognosen. Zum einen ist der histologische Subtyp ausschlaggebend, andererseits sind das Staging und das Grading des Tumors wichtig für die Therapieentscheidung [60]. Die Prognose hängt eben zusätzlich zur Art des Tumors im Wesentlichen von der Therapiewahl ab. Auch Patientenfaktoren wie Alter, Komorbiditäten und allgemeiner Gesundheitszustand sind relevant. Um den richtigen therapeutischen Ansatz zu wählen ist nicht nur die präoperative Dignitätsbeurteilung des Tumors wichtig, sondern auch die genaue Bestimmung des histologischen Subtyps der Läsionen [4, 37, 41, 61].

Da also die Kenntnis der Tumorentität in der präoperativen Planung von unbestrittenem Nutzen ist, und bislang kein Verfahren ähnlich gute Differenzierungsmöglichkeiten bietet, halten viele Autoren weiterhin an der Feinnadelaspiration als obligates Vorgehen fest. Bei der

FNAC handelt es sich, wie die kritischen Autoren ausführen, um eine minimalinvasive Maßnahme mit seltenen, aber doch möglichen Komplikationen. Zudem besteht dennoch die Möglichkeit Fehldiagnosen zu stellen [34]. Die Hauptursache dafür besteht durch einen Mangel an repräsentativem Material. Die Diagnosen der FNAC basieren auf subtilen Veränderungen in einer begrenzten Anzahl von Zellen aus der Probe [35]. Beispiele von problematischen Fällen wie die des Karzinoms innerhalb des pleomorphen Adenoms werden dargestellt [36], oder auch Basalzelladenome welche histologisch nicht von Basalzelladenokarzinomen zu unterscheiden sind, jedoch nur durch ihr invasives Wachstumsmuster in das tieferliegende Gewebe verbunden mit einem Kapseldurchbruch charakterisiert sind [3]. Zusätzlich dazu werden erhöhtes Rezidivrisiko durch Kapselverletzungen oder Tumorzellverschleppungen über den Stichkanal der FNAC diskutiert [36, 62].

Seit den 80er Jahren gibt es verschiedenste Ansätze von Untersuchungen nicht-invasive Differenzierung der Speicheldrüsentumore zu ermöglichen. Es besteht bisher Konsens darüber, dass anhand konventioneller MRT bisher keine ausreichende Differenzierung der Parotistumore vorgenommen werden kann [48, 63-66]. Einige Artikel berichteten vom Nutzen der Kontrastmittel-gestützten Perfusion und DWI für die Dignitätsbeurteilung [67].

Der Wert und die anzuwendenden theoretischen Grundlagen und Techniken der dynamischen MRT werden in der Literatur kontrovers diskutiert [68-71]. Sah et al. wählten eine zeitliche Auflösung von 30 sec. zur Datenakquisition der dynamischen Blutflussmessung, was jedoch in der Literatur für zu lang und somit zu ungenau befunden wird [70-72]. Hierin zeigt sich, dass die zuverlässige Differenzierung von Speicheldrüsentumoren als sehr schwierig einzustufen ist und der zusätzliche diagnostische Nutzen der MRT lediglich als gering zu bewerten ist.

Basierend auf niedrigen Signalintensitäten in T1 und T2-gewichteten Aufnahmen konnten Som und Biller bereits 1989 hochgradig maligne Tumore von anderen Neoplasien der Parotis unterscheiden [73].

Die Arbeitsgruppe um Joe et al. haben 1994 anhand von kontrastverstärkten, fettsupprimierten T1-gewichteten und nicht veränderten T1- und T2-gewichteten Bildern festgestellt, dass Kontrastverstärkung, invasives Wachstum in umliegendes Gewebe, und Signalintensität sich unterschieden in verschiedenen Tumorarten [48].

2001 verglichen Yoshino et al. die Qualität von DW MR-Bilder und ADC-Maps mit Split-Echo und Echo-planar DW MR Imaging von Speicheldrüsenläsionen. Sie hoben letztlich hervor, dass eventuell die Aussicht auf Differenzierung von Läsionen anhand von ADC-Mapping bestünde [46].

Die folgenden zwei Arbeiten waren der Anfang der eigentlichen Differenzierung der Tumore unter den histologischen Subtypen mithilfe von DW EPI MRT. 2004 untersuchten Motoori et al. 33 pleomorphe Adenome im Vergleich zu 13 Tumoren anderer Entität. Die hyperzellulären Areale von pleomorphen Adenomen und malignen Tumoren ließen sich im MRT nicht unterscheiden, da eine Überlappung der ADC-Werte bestand. Sie fanden aber heraus, dass myxoides Gewebe der Adenome höhere ADC-Werte zeigte als hyperzellulär dominierte Areale. Sie konnten also die deutlichste Unterscheidung durch die myxoide Komponente von pleomorphen Adenomen mithilfe von short-inversion time inversion recovery (STIR), T2-gewichteten Bildern, diffusionsgewichtete Bilder, und dynamische MR-Bilder die pleomorphen Adenome von anderen Tumoren treffen [47].

Im gleichen Jahr untersuchten Ikeda et al. auf ähnliche Weise Warthin-Tumore. Bisher war insbesondere die Ähnlichkeit von Warthin Tumoren, ein gutartiger Tumor, und malignen Tumoren im MRT ein großes Erschwernis der Tumordifferenzierung [58]. Sie stellten fest, dass diese von anderen Tumoren durch die Kombination von short tau inversion recovery und T2-gewichteten Bildern oder ADC-Werten unterschieden werden konnten. Die ADC-Werte der Warthin-Tumore (0.96 ± 0.13 , 0.72 bis $1.17 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) waren also signifikant niedriger ($P < .01$) als die von malignen Tumoren (1.19 ± 0.19 , 0.79 bis $1.65 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) [49].

Motoori et al. platzierten mehrere ROI's innerhalb einer Läsion. In der vorliegenden Arbeit wurde nur eine ROI in jede Läsion platziert, da somit für Messungen im klinischen Alltag die Praktikabilität verbessert wird und die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse auch bei verschiedenen durchführenden Personen gewährleistet bleibt. Ikeda et al. vermieden bei der Auswertung die Messung offensichtlich zystischer Areale in den vorgefundenen Läsionen, ermittelten jedoch vergleichbare ADC Werte ($0,96 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec} \pm 0,13 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$) für Warthin Tumoren [74]. Der von Ikeda et al. errechnete Mittelwert für maligne Läsionen betrug $1,19 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec} \pm 0,13 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$. Die geringsten Werte für maligne

Neoplasien lagen jedoch bei $0,79 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec} \pm 0,13 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$, während der höchste ADC Wert mit $1,65 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec} \pm 0,13 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ angegeben wird. Die errechneten Mittelwerte für Warthin Tumoren und maligne Neoplasien zeigten zwar signifikante Unterschiede, jedoch lag zwischen den verschiedenen gemessenen Werten eine so große Differenz, dass einzelne maligne Prozesse mit ihrem ADC in den Bereich der Warthin Tumoren fielen, was den Wert der diffusionsgewichteten MRT in der Arbeit deutlich mindert.

In 2005 untersuchte die Arbeitsgruppe Habermann et al. 45 Patienten mit 7 verschiedenen Tumorentitäten auf die Korrelation zwischen dem ADC-Wert und der Tumorhistologie. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass pleomorphe Adenome, Warthin Tumore, Lipome und Mukoepidermoidkarzinome mit hoher statistischer Signifikanz gegenüber alle anderen Tumorentitäten differenziert werden konnten. Myoepitheliale Karzinome, Speicheldrüsenkarzinome und adenoidzystische Karzinome konnten nicht mittels ADC differenziert werden [45].

2007 untersuchten Eida et al. 31 Patienten mit Speicheldrüsenmalignitäten. Sie zeigten, dass die histologischen Eigenschaften der Tumore wie myxomatöses Gewebe, Fibrosen, Nekrosen, zystisches Gewebe und lymphatisches Gewebe durch die ADC-Maps dargestellt werden konnten, und dass benigne Tumoren häufiger Bereiche mit hohen ADC-Werten enthalten als maligne Tumore sie enthielten [8].

2009 versuchten sie einen multiparametrischen Ansatz mittels ADC-Mapping und Time Intensity Curves (TIC). Sie trennten erfolgreich 52 benigne von 18 malignen Tumoren. Die Tumore mit einem Typ 2 overall TIC-Muster konnten zum Großteil als benigne eingestuft werden, begleitend mit dem niedrigen Anteil an Arealen mit niedrigen oder extrem niedrigen ADC-Werten, welche signifikant häufiger in malignen Tumoren auftreten, konnte dann eine klare Einteilung getroffen werden [75]. Einen ähnlichen Ansatz und ähnliches Ergebnis hatten 2008 auch Yabuuchi et al als sie 50 Läsionen untersuchten auf deren TIC und ADC-Verhalten im Vergleich zu deren Dignität [76].

Bislang hat eine Berücksichtigung der Auswahl der b-Werte bei dem Erstellen der ADC-Maps noch nicht stattgefunden. Erkennbar in der vorliegenden Arbeit ist, dass es weiterhin insgesamt starke Überlappungen der ADC-Werte gibt. Es gibt sowohl Überlappungen zwischen den Tumordignitäten, d.h. zwischen den malignen Tumoren und den benignen

Tumoren, als auch Überlappungen innerhalb der Gruppen von benignen und malignen Tumoren. Insbesondere zeigen die ADCs des Carcinoma ex pleomorphic adenoma eine sehr große Spannbreite, welche de facto die Bereiche aller anderen Tumore umfasst. Der minimale ADC-Wert des 95% Konfidenzintervalls des Mittelwertes der Carzinoma ex pleomorphic adenoma spannt zwischen $-1,8489 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ und $4,0321 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$.

Tendenziell sind die Mittelwerte der bösartigen Tumore mit b-Werten von 500/1000 niedriger als die der gutartigen. Der Durchschnitt aller ADC-Werte der bösartigen bzw. gutartigen Entitäten mit b-Werten von 500/1000 betragen jeweils 1,032 und 1,506. Bei b-Werten von 0/500/1000 betragen sie entsprechend jeweils 1,155 und 1,711 [45].

Die bösartigen Tumorarten zeigen alle keine signifikanten Unterschied zu einander (p-Werte $> 0,05$). Allein das Mukoepidermoidkarzinom hebt sich signifikant vom pleomorphen Adenom hervor (p-Wert = 0,05). In der Vorausgegangenen Arbeit von Habermann et al 2005 ließen sich die bösartigen Tumore deutlich häufiger von den Zystadenomen und den pleomorphen Adenomen unterscheiden, sodass eine etwaige Zuordnung der Dignität möglich wäre, mit Ausnahme des Warthin-Tumors.

Mit der klaren Differenzierung pleomorpher Adenome, Warthin Tumoren und Mukoepidermoidkarzinomem von allen anderen Tumoren der großen Speicheldrüsen in der Arbeit von Habermann et al. [45], ist jedoch bereits statistisch die Möglichkeit gegeben, präoperativ in 95% aller Läsionen der Glandula parotidea eine Dignitätsbeurteilung mittels der diffusionsgewichteten MRT vorzunehmen.

Es zeigt sich mittels der hier evaluierten Technik im Vergleich keine deutliche Wertsteigerung der MRT in der präoperativen Diagnostik von Speicheldrüsentumoren [56]. Daraus lässt schließen, dass die Differenzierung der Parotistumore mittels DWI-MRT mit b-Werten von 500/1000 keine Besserung darstellt im Vergleich zu bisherigen Methoden, insbesondere nicht zu DWI-MRT mit b-Werten von 0/500/1000. Die zugrunde liegende Idee der möglichen Reduzierung von Perfusionseinflüsse in das ADC-Map durch die Entfernung von dem b-Wert 0 ergab kein Fortschritt in den Möglichkeiten; im Gegenteil.

5. Zusammenfassung

Es wurde in dieser Arbeit untersucht, ob die präoperative Tumordifferenzierung bei Parotisläsionen mittels ADC-Mapping mit b-Werten von 500/100 im DWI-MRT zu verbessern ist. Die vorliegende Arbeit untersuchte 88 Speicheldrüsentumore unterschiedlicher Entität.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, insbesondere durch die verminderte Häufigkeit der signifikanten Unterschiede der durchschnittlichen ADC-Werte der Tumorentitäten zu einander, dass durch eine Veränderung des b-Wertes von 0/500/1000 auf 500/1000, wodurch der Perfusionseffekt im ADC verringert wird [56], keine eindeutigere Differenzierung der Tumore vorgenommen werden kann. Im Gegenteil, es kann anhand von ADC-Bildern mit b-Werten von 500/1000 nach Vergleich der direkten ADCs eine schlechtere Zuordnung der Tumoren als bisher möglich getroffen werden.

Von besonderem Interesse ist die auffällige Überlappung zwischen Werten der Warthin Tumore und denen der malignen Tumore. Diese fehlende Möglichkeit der Distinktion zwischen dem benignen Warthin Tumor und der Gruppe der malignen Tumoren ist besonders bedeutungsvoll, da sich weitreichende Konsequenzen durch die doch sehr unterschiedlich invasive Therapien ergeben. Die operative Therapie von Warthin Tumoren erfordert eine weitaus weniger radikale Resektion der Läsion als die Entfernung von malignen Tumoren. Die Konsequenzen für die Patienten sind weitreichend. Der Warthin-Tumor ist zudem die zweithäufigste tumoröse Läsion der Speicheldrüsen. Demzufolge ist es entsprechend relevant die Wahrscheinlichkeit, dass es sich um ein malignes Geschehen handelt auszuschließen.

Es besteht weiterhin Hoffnung die nichtinvasive präoperative Diagnostik durch die Kombination verschiedener metrischer, kernspintomographischer Verfahren (z.B. Magnetisatin Transfer Imaging und DWI), Dies muss in weiteren Studien evaluiert werden.

6. Danksagung

Meinem Betreuer, Prof. Dr. C.R. Habermann, möchte ich als erstes danken für seine Unterstützung und Geduld, der mich während des gesamten Zeitraumes dieser Arbeit beispielhaft betreut und gefördert hat, und durch seine vielen Hilfestellungen, Anregungen zur Verbesserung und seine stete Erreichbarkeit und Diskussionsbereitschaft die Fertigstellung der Arbeit erst ermöglicht hat.

Dr. Jasmin D. Busch und Drazen Jurjevic danke ich auch ganz besonders für ihre Unterstützung und Hilfestellungen.

Meiner Familie und engsten Freunden danke ich, die in jeglicher Hinsicht die Grundsteine für meinen Weg gelegt haben, mich stets unterstützen und an mich glauben.

7. Quellenverzeichnis

1. Rainer Klinke, H.-C.P., Stefan Silbernagl, Physiologie. Vol. 5., komplett überarbeitete Auflage. 2005: Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
2. Seifert G., Haubrich J, Chilla R, Speicheldrüsenkrankheiten: Pathologie - Klinik - Therapie - Fazialischirurgie. Vol. 1. Ed:1-407. 1984: Stuttgart: Thieme.
3. Seifert G., Histological Typing of Salivary Gland Tumors. 2nd Ed. Berlin: Springer,, 1991: p. 24-54.
4. Swoboda, H. and P. Franz, Salivary gland tumors. Clinical aspects and therapy. Radiologe, 1994. 34(5): p. 232-8.
5. Ben Brahim E, F.M., Khayat O, Zribi S, M'barek C, Labbène N, El Khedim A, Ben Ayed M, Chadli-Debbiche A., Tumors of salivary glands: anatomical study and clinical epidemiology of a series of 180 cases. 2010.
6. Ganzer, W. Arnold, Checkliste Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Vol. 4., komplett überarbeitete und erweiterte Auflage. 2005: Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
7. Susanne Winter, B.B., Christian Igel, Registrierung von Knochen in 3D-Ultraschall- und CT-Daten: Vergleich verschiedener Optimierungsverfahren. BVM, 2005: p. pp. 345-349.
8. Eida, S., et al., Apparent diffusion coefficient mapping of salivary gland tumors: prediction of the benignancy and malignancy. AJNR Am J Neuroradiol, 2007. 28(1): p. 116-21.
9. Prof. Christian R. Habermann, Christiane Arndt, J. Graessner, L. Diestel, K.U. Petersen, F. Reitmeier, J.O. Ussmueller, G. Adam, M. Jaehne, Diffusion-Weighted Echo-Planar MR Imaging of Primary Parotid Gland Tumors: Is a Prediction of Different Histologic Subtypes Possible? AJNR, 2009. 30: p. 591–96.
10. T.H. Schiebler, W.S.H., Anatomie. Vol. 8.Auflage. 2002: Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York. 439 - 441.
11. Probst R, G.G., Iro H, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Vol. 3. Auflage. 2008.
12. Reiß, Facharztwissen HNO-Heilkunde. Vol. 2. 2009: Springer Berlin Heidelberg.
13. Agnes Bankfalvi, F.J., Speicheldrüsenpathologie: speziell. 2008, International Medical College Wiki.
14. Maier H, T.M., Bacterial Sialadenitis. HNO, 2010. 58(3): p. 229-236.

15. Som P, C.H., Head and Neck Imaging. Vol. 4th Edition. 2003, St.Louis Missouri, USA.
16. Schölmerich, J., Medizinische Therapie 2007 | 2008 Vol. 3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. 2007.
17. C. Walter, A.S., T. Hansen, G. Weibrich, Das Heerfordt Syndrom - eine seltene Erstmanifestation der Sarkoidose. Mund Kiefer GesichtsChir, 2005. 9: p. 43-47.
18. McCall A, J.H., Lawrence AM, Paloyan E, The incidence of thyroid carcinoma in solitary cold nodules and in multinodular goiters. Surgery 1986(100): p. 1128-1132.
19. Levy, Salivary gland calculi. JAMA, 1962. 181: p. 1115-1119.
20. H.Herbst, J.-H.H. (2008) Oral- und HNO-Pathologie. Pathologie Online Volume,
21. Agnes Bankfalvi, F.J., Speicheldrüsentumoren. 2008.
22. Horn, I.S. and A. Dietz, Solid salivary gland tumors. Laryngorhinootologie, 2012. 91(8): p. 511-30; quiz 530-2.
23. S. Ihrler, S.S., P. Zengel, O. Guntinas-Lichius, Pleomorphic Adenoma, Pitfalls and clinicopathological forms of progression. Der Pathologe, 2009. 30(6): p. 446-456.
24. Boenninghaus, L., Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Vol. 12. 2005: Springer Berlin Heidelberg.
25. Y.Y.P. Lee, K.T.W., A.D. King, A.T. Ahuja, Imaging of Salivary Gland Tumors. European Journal of Radiology, 2008. 66(3): p. 419-436.
26. Dietz, A., et al., The epidemiology of parotid tumors. A case control study. Hno, 1993. 41(2): p. 83-90.
27. Behboudi, A., et al., Molecular classification of mucoepidermoid carcinomas- prognostic significance of the MECT1-MAML2 fusion oncogene. Genes Chromosomes Cancer, 2006. 45(5): p. 470-81.
28. Roser, K., et al., Significance of molecular-cytogenetic findings in mucoepidermoid carcinoma as an example of salivary gland tumors. Pathologe, 2005. 26(5): p. 359-66.
29. S. Schwarz, C.S., J. Zenkl, H. Iro, A. Agaimy, Mukoepidermoidkarzinom der Speicheldrüse. Der Pathologe, 2009. 30(6): p. 472-477.
30. AG Kopf-Hals-Diagnostik der DRG Federführung: Prof. Dr. med. Sabrina Kösling, M.-L.-U.H.-W., Klinik für Diagnostische Radiologie, Leitlinien der Deutschen Röntgengesellschaft. 2009, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

31. C. Wittekindt, H.P.B.u.O.G.-L., Diagnostik und Therapie von Speicheldrüsenerkrankungen Der Pathologe, 2009. Volume 30, Number 6 / November 2009
32. C.J. Burke, R.H.T., D. Howletta, Imaging the major salivary glands. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2010
33. H. Maier, S.F.a.S.S.e.a., Can preoperative fine-needle aspiration of parotid tumors pose problems for a definitive histological diagnosis? HNO 54 2006: p. 166–170.
34. Das, D.K., et al., Role of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of swellings in the salivary gland regions: a study of 712 cases. Med Princ Pract, 2004. 13(2): p. 95-106.
35. M.D, W.H.W., Diagnostic Difficulties in the Classification and Grading of Salivary Gland Tumors. International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics Volume 69, Issue 2, Supplement 1, 1 October 2007, Pages S49-S51
36. Behzatoglu, K., et al., Fine needle aspiration biopsy of the parotid gland. Diagnostic problems and 2 uncommon cases. Acta Cytol, 2004. 48(2): p. 149-54.
37. Donovan, D.T. and J.J. Conley, Capsular significance in parotid tumor surgery: reality and myths of lateral lobectomy. Laryngoscope, 1984. 94(3): p. 324-9.
38. Heller, K.S. and J.N. Attie, Treatment of Warthin's tumor by enucleation. Am J Surg, 1988. 156(4): p. 294-6.
39. Patey, D.H., Current state of surgery of the salivary glands. A critical review. Recent Prog Med, 1969. 46(6): p. 578-99.
40. Witt, R.L., The significance of the margin in parotid surgery for pleomorphic adenoma. Laryngoscope, 2002. 112(12): p. 2141-54.
41. Dykun, R.J., et al., Treatment of parotid neoplasms. Can J Surg, 1980. 23(1): p. 14-9.
42. Myssiorek D, R.C., Hybels RL, Recurrent pleomorphic adenomas of the parotid gland. Head & Neck, 1990(12): p. 332–336.
43. Touquet R, M.I., Carruth JA, Management of the parotid pleomorphic adenoma, the problem of exposing tumor tissue at operation. The logical pursuit of treatment policies. Br J Oral Maxillofac Surg., 1990(28): p. 404–408.
44. Thoeny, H.C., Imaging of salivary gland tumours. International Cancer Imaging Society, 2007.

45. Prof. Christian R. Habermann, Christiane Arndt et al., Diffusion-weighted echo-planar MRI: a valuable tool for differentiating primary parotid gland tumors? *Fortschr Roentgenstr*, 2005. 177(7): p. 940-5.
46. Yoshino, N., et al., Salivary glands and lesions: evaluation of apparent diffusion coefficients with split-echo diffusion-weighted MR imaging--initial results. *Radiology*, 2001. 221(3): p. 837-42.
47. Motoori, K., et al., Inter- and intratumoral variability in magnetic resonance imaging of pleomorphic adenoma: an attempt to interpret the variable magnetic resonance findings. *J Comput Assist Tomogr*, 2004. 28(2): p. 233-46.
48. Joe, V.Q. and P.L. Westesson, Tumors of the parotid gland: MR imaging characteristics of various histologic types. *AJR Am J Roentgenol*, 1994. 163(2): p. 433-8.
49. Ikeda, K., et al., The usefulness of MR in establishing the diagnosis of parotid pleomorphic adenoma. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1996. 17(3): p. 555-9.
50. Matsushima, N., et al., Apparent diffusion coefficients of benign and malignant salivary gland tumors. Comparison to histopathological findings. *J Neuroradiol*, 2007. 34(3): p. 183-189.
51. Wintermantel, Erich und Ha, Suk-Woo, *Medizintechnik, Life Science Engineering Vol. 5. 2009: Springer Berlin Heidelberg.*
52. P. M. Jakob, K.-O.L., J. Weber, H.-J. Laubach, L. Remonda, F. Gönner, O. Heid, H. P. Mattle, G. Schroth, R. R. Edelman und S. Warach, Diffusionsgewichtete Bildgebung beim akuten Hirnschlag *Der Nervenarzt*, 1998(Volume 69, Number 8 / August 1998).
53. Dietrich, O., et al., Technical aspects of MR diffusion imaging of the body. *Eur J Radiol*.
54. S. Heiland, K.S., *Magnetresonanztomographie beim Schlaganfall - Methodische Grundlagen und klinische Anwendung. Fortschr Röntgenstr 1999; 171(Bd.2/1): 3-14 DOI: 10.1055/s-1999-9889, 1999.*
55. Jerome Engel Jr., M., PhD, Timothy A. Pedley MD *Epilepsy: A Comprehensive Textbook. Vol. 1. 1998: Lippincott Williams & Wilkins*
56. Zimmerman, R., Gibby W. A., Carmondy R.F., *Neuroimaging: Clinical and physical Principles. 2000: Springer-Verlag New York Inc. Seite 211.*

57. R.J. Ordidge, J.A.H., Z.X. Qing, R.A. Knight and V. Nagesh, Correction of motional artifacts in diffusion-weighted MR images using navigator echoes. *Magnetic Resonance Imaging* 2004. Volume 12(Issue 3).
58. Takashima S, W.J., Takayama F, et al., Parotid Masses: Prediction of Malignancy using Magnetisation Transfer and MR Imaging Findings. *Am J Roentgenol*, 2001: p. 1577-1584.
59. Jacqueline E. van der Wal, D., PhD, Hein Leverstein, MD,, M. Gordon B. Snow, PhD, Henk A. Kraaijenhagen, DDS, PhD,, and D. Isaac van der Waal, PhD, parotid gland tumors: histologic reevaluation and reclassification of 478 cases. *head & neck*, 1997.
60. Cheung, M.C., et al., A comprehensive analysis of parotid and salivary gland cancer: worse outcomes for male gender. *J Surg Res*. 171(1): p. 151-8.
61. Scianna JM, P.G., Contemporary Management of tumors of the salivary Gland. *Curr Oncol Rep*, 2007: p. 134- 138.
62. Chilla, R., et al., Malignant salivary gland tumors. Effect of histology and site on prognosis. *Hno*, 1983. 31(8): p. 286-90.
63. Schlakman BN, Y.D., MR of intraparotid masses. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1993. 14: p. 1173-1180.
64. Tsushima, Y., et al., Characteristic bright signal of parotid pleomorphic adenomas on T2-weighted MR images with pathological correlation. *Clin Radiol*, 1994. 49(7): p. 485-9.
65. Vogl TJ, D.S., Spath M, et al. , Parotid gland: plain and gadolinium-enhanced MR imaging. . *Radiology*, 1990. 177: p. 667-674.
66. Freling, N.J., et al., Malignant parotid tumors: clinical use of MR imaging and histologic correlation. *Radiology*, 1992. 185(3): p. 691-6.
67. Yabuuchi, H., et al., Salivary gland tumors: diagnostic value of gadolinium-enhanced dynamic MR imaging with histopathologic correlation. *Radiology*, 2003. 226(2): p. 345-54.
68. Tofts, P.S., Optimal detection of blood-brain barrier defects with Gd-DTPA MRI-the influences of delayed imaging and optimised repetition time. *Magn Reson Imaging*, 1996. 14(4): p. 373-80.
69. Tofts, P.S., Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging. *J Magn Reson Imaging*, 1997. 7(1): p. 91-101.

70. Tofts, P.S., et al., Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging*, 1999. 10(3): p. 223-32.
71. Shah, G.V., et al., Dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Top Magn Reson Imaging*, 2004. 15(2): p. 71-7.
72. Shah, G.V., et al., Newer MR imaging techniques for head and neck. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2003. 11(3): p. 449-69.
73. Som PM, B.H., High grade malignancies of the parotid gland: identification with MR-Imaging. *Radiology*, 1989. 173: p. 823-826.
74. Ikeda, M., et al., Warthin tumor of the parotid gland: diagnostic value of MR imaging with histopathologic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2004. 25(7): p. 1256-62.
75. Eida S, S.M., Nakamura T., Multiparametric magnetic resonance imaging for the differentiation between benign and malignant salivary gland tumors. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2009. 31(3): p. 673-679.
76. Yabuuchi H, M.Y., Kamitani T, Setoguchi T, Okafuji T, Soeda H, Sakai S, Hatakenaka M, Nakashima T, Oda Y, Honda H., Parotid Gland Tumors: Can Addition of Diffusion-weighted MR Imaging to Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging Improve Diagnostic Accuracy in Characterization? *Radiology*, 2008. 249: p. 909-916.