Aus dem

Zentrum für Bildgebende Diagnostik und Intervention Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, Hamburg Direktor: Prof. Dr. med. G. Adam

Magnetization Transfer Bildgebung zur Diagnostik pathologischer Veränderungen der Glandula parotidea mittels Magnetresonanztomographie bei 1,5 Tesla

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg vorgelegt

von

Sven Mäurer aus Hamburg

Hamburg, 2006

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 09.01.2007

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. G. Adam

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter: PD Dr. Ch. Habermann

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

Für meine Familie

| 1 | Abkürzungsverzeichnis | 6 |
|-------|---|-------|
| 2 | Einleitung | ••••• |
| 2.1 | Anatomie der großen Speicheldrüsen | 7 |
| 2.2 | Erkrankungen der großen Speicheldrüsen | 9 |
| 2.2.1 | Sjögren-Syndrom | 9 |
| 2.2.2 | Parotitis | 10 |
| 2.2.3 | Pleomorphes Adenom | 11 |
| 2.2.4 | Warthin-Tumor | 12 |
| 2.3 | Kernspintomographische Merkmale der Gl. Parotidea und deren | |
| | pathologischen Veränderungen | 13 |
| 2.4 | Der Magnetisierungstransfer | 20 |
| 3 | Zielsetzung der Arbeit | 23 |
| 4 | Patienten und Methoden | ••••• |
| 4.1 | Probanden | 24 |
| 4.2 | Patienten | 30 |
| 5 | Ergebnisse | ••••• |
| 5.1 | Probanden | 34 |
| 5.1.1 | Roi vs. komplette Drüse In-Phase mittels Kopfspule | 34 |
| 5.1.2 | Roi vs. komplette Drüse Opposed-Phase mittels Kopfspule | 34 |
| 5.1.3 | Roi vs. komplette Drüse In-Phase mittels Carotisspule | 35 |
| 5.1.4 | Roi vs. komplette Drüse Opposed-Phase mittels Carotisspule | 35 |
| 5.1.5 | Kopfspule vs. Carotisspule In-Phase | 36 |
| 5.1.6 | Kopfspule vs. Carotisspule Opposed-Phase | 37 |
| 5.2 | Patienten | 38 |
| 6 | Diskussion | 44 |
| 7 | Zusammenfassung | 48 |

4

| 8 | Literaturverzeichnis | 49 |
|------|-------------------------------------|--------|
| 9 | Abbildungs- und Tabellenverzeichnis | 54 |
| 10 | Danksagung | 56 |
| 11 | Aufklärungsbogen | •••••• |
| 11.1 | Aufklärungsbogen für Probanden | 57 |
| 11.2 | Aufklärungsbogen für Patienten | 61 |
| 12 | Lebenslauf | 65 |
| 13 | Eidesstattliche Versicherung | 67 |

1 Abkürzungsverzeichnis

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

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

2 Einleitung

2.1 Anatomie der grossen Speicheldrüsen

Die Gl. parotidea als größte Mundspeicheldrüse gleicht in ihrem Aufbau den anderen großen Mundspeicheldrüsen (Gl. sublingualis und Gl. submandibularis). Die Drüse besitzt eine Bindegewebskapsel, die Fasica parotidea, von der bindegewebige Septen ins Drüseninnere ziehen und das eigentliche Drüsengewebe in einzelne Lobi und Lobuli unterteilen. Der in den Drüsenzellen gebildete Speichel wird über intra- und interlobuläre Schalt- und Streifenstücke in den unpaarigen Ausführungsgang transportiert. Während dieses Transports wird der Speichel in seiner Zusammensetzung noch modifiziert.

Diese drei Drüsen der Mundhöhle unterscheiden sich in der topographischen Lokalisation und dem histologischen Aufbau (Abb. 1).



Abb. 1: Anatomische Lage der grossen Speicheldrüsen (Netter, 1998)

Die Gl. parotidea wird in einen oberflächlichen, lateralen und einen tiefen, medialen Anteil unterteilt. Der laterale Anteil liegt auf dem M. masseter und reicht nach dorsal bis an den äußeren Gehörgang, kranial fast bis an den Jochbeinbogen und überschreitet als so genannter Lobus colli den Unterkieferrand in kaudaler Richtung. Von dem ventralen Rand des oberflächlichen Parotisanteils ausgehend zieht der Ductus parotideus quer über den M. masseter, durchbohrt den M. buccinator und mündet auf Höhe des 2. oberen Molaren in der Mundhöhle in

Einleitung

der Papilla parotidea. Als Normvariante kann eine Gl. parotidea accessoria im Verlauf des Ductus parotideus vorkommen. Der größere mediale Anteil der Glandula parotidea liegt in der Fossa retromandibularis und begrenzt dort von lateral das Spatium lateropharyngeum.

Mehrere Nerven und Gefäße haben in ihrem Verlauf Kontakt zur Gl. parotidea. Der N. facialis (N. VII) teilt sich in der Glandula parotidea zum Plexus parotideus, seine Äste verlassen strahlenförmig den ventralen Rand der Drüse und ziehen mimischen zur Gesichtsmuskulatur. Außerdem zieht die V. retromandibularis zusammen mit der A. carotis externa im kranialen Anteil der



Abb. 2: Anatomische Lage der Gl. parotidea (Netter, 1998)

Drüse durch die Gl. parotidea. Der N. auriculotemporalis, der die Schläfengegend sensibel versorgt, hat in seinem Verlauf ebenfalls Kontakt zur Gl. parotidea.

Der histologische Aufbau der Gl. parotidea entspricht einer rein serösen, azinösen Drüse. Der protein-, immunglobulin- und enzymreiche Speichel wird nach parasympathischer Stimulation,

deren Ursprung Nucleus im inf. salivarius bzw. N. glossopharyngeus (N. IX) liegt, sezerniert. Der sympathische Gegenspieler stammt aus dem Ganglion cervicale superius und



Abb. 3: Histologischer Aufbau der Gl. parotidea (Netter, 1998)

erreicht zusammen mit der A. carotis externa die Drüse (1).

2.2 Erkrankungen der grossen Speicheldrüsen

2.2.1 Sjögren-Syndrom

Das Sjögren-Syndrom als Erkrankung des rheumatischen Formenkreises ist gekennzeichnet durch die klinische Trias Xerostomie, Xerophthalmie und Arthritis. Bei Beteiligung der Gl. parotidea fällt im Anfangsstadium eine palpatorisch teigige, schmerzlose Schwellung der Ohrspeicheldrüse auf, während im Endstadium der Erkrankung sich eine derbe Parenchymatrophie findet. Die



Abb. 4: T1-gewichtetes MRT-Bild eines Sjögren Syndroms

Patienten klagen über eine ausgeprägte Trockenheit der Mundhöhle, die sich mitunter bis in den übrigen Digestivund Respirationstrakt fortsetzen kann.

Histologisch findet man als Ausdruck dieser Autoimmunerkrankung eine lymphozytäre Zellinfiltration des Organinterstitiums mit Ausbildung myoepithelialer Zellinseln. Unspezifische Laborbefunde wie erhöhte

Blutsenkungsgeschwindigkeit, Leukopenie und Anämie sowie spezifische Laborbefunde wie Antikörper gegen Gammaglobuline und Speicheldrüsenepithelien weisen auf die Diagnose Sjögren-Syndrom der Gl. parotidea hin.

Weitere diagnostische Möglichkeiten bietet die Sonographie, die szintigraphische Untersuchung der Speicheldrüsensekretion mit 99Tc-Pertechnetat und letztendlich die Biopsie aus der Lippenschleimhaut (lymphozytär-myoepitheliale Zellinseln als Ausdruck abgelaufener Antigen-Antikörper-Reaktionen). Klassische Sialographien mit Kontrastmittelinstillation sind heutzutage eher selten. Die Therapie ist symptomatisch orientiert. (1-3).

2.2.2 Parotitis

Eine akute Infektion der Gl. parotidea durch zumeist Streptokokken und Staphylokokken entsteht überwiegend bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder reduziertem Speichelfluss, z.B. bei tumorbedingten Stenosierungen oder Steinleiden der Ausführungsgänge. Einige Medikamente wie z.B. Parasympathikolytika und Diuretika können ebenfalls indirekt eine akute Infektion der Ohrspeicheldrüse auslösen. Die Patienten zeigen die klassischen

Symptome der akuten Infektion: Rubor, Calor, Dolor, Tumor und Functio laesa.

Bei der Inspektion der Mundhöhle lässt sich Eiter aus den Ostien exprimieren. Mitunter kommt es zu einer Gewebseinschmelzung mit Ausbildung eines fluktuierenden Abszesses, der die Haut nach außen perforieren kann.

Laborchemisch belegen eine



Abb. 5: T1-gewichtete Abbildung einer Parotitis der rechten Gl. parotidea im MRT

erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit und erhöhte Entzündungsparameter eine Infektion. Eine Sialographie zeigt oft perlschnurartige Gangektasien (belaubter Baum, wobei mit zunehmender Schädigung des Drüsenparenchyms das rarefiziert (entlaubter Baum). Bei Verdacht auf eine Gangsystem Abszessausbildung können die Computer- und die Kernspintomographie als weitere diagnostischen Maßnahmen eingesetzt werden. Die Therapie erfolgt mittels antibiotischer Therapie oder ggf. Abszesseröffnung. In seltenen Fällen bei Nichtansprechen der Therapie ist eine totale Parotidektomie unter Schonung des N. facialis erforderlich (1-3).

2.2.3 Pleomorphes Adenom



Abb. 6: Pleomorphes Adenom eines 43-jährigen Patienten in der rechten Gl. parotidea im MRT

Das pleomorphe Adenom als häufigster gutartiger Speicheldrüsentumor, der insbesondere in der Gl parotidea vorkommt, findet sich meistens bei Frauen im mittleren Lebensalter. Ein Befall der Gl Submandibularis, Gl. sublingualis oder der kleinen Speicheldrüsen ist deutlich seltener.

Schon makroskopisch fällt dieser Tumor durch seine morphologische

Vielgestaltigkeit auf und zeigt knotige, schleimige und zystische Anteile. Entsprechend finden sich mikroskopisch "solide/tubuläre epitheliale und mesenchymale (mukoide, fibrösen, hyaline, chondroide) Strukturen". Bei der Palpation des oberflächlichen, lateralen Anteil der Gl. parotidea fallen diese langsam wachsenden Tumoren als feste, indolente, rundliche Schwellungen auf, die sich gut abgrenzen lassen, während ein Befall des tiefen, medialen Anteils der Gl. parotidea mit Ausdehnung im retromaxillären Raum durch eine Vorwölbung des weichen Gaumens bzw. der Rachenwand auffallen kann. Eine destruierende Infiltration des umliegenden Gewebes kommt praktisch nicht vor. Erst bei der seltenen malignen Entartung ist eine Läsion z.B. des N. facialis möglich. Die klassische Sialographie mit Kontrastmittelinstillation kann höchstens indirekte Aussagen über Verdrängung oder Kompression des Ductus parotideus ermöglichen. Mittels Sonographie, Computer- und Kernspintomographie kann die

Tumorausdehnung übersichtlich dargestellt werden (s. Abb. 6). Eine Feinnadelbiopsie sollte vermieden werden, um eine Tumorzellverschleppung zu vermeiden. Therapeutisch ist eine partielle bzw. totale Parotidektomie unter Schonung des N. facialis anzustreben, um ein Tumorrezidiv zu verhindern (1-3).

2.2.4 Warthin-Tumor (ehemals: Zystadenolymphom)

Ein weiterer gutartiger Speicheldrüsentumor, der Warthin-Tumor (ehemals Zystadenolymphom genannt), kommt überwiegend bei Männer über 50 Jahren

meistens einseitig, in 20% jedoch beidseits, vor. Bei der klinischen Untersuchung fällt dieser Tumor als weiche bis prallelastische Schwellung mit glatter bis höckeriger Oberfläche auf und soll somit schon bei der Palpation differentialdiagnostisch unter Umständen vom pleomorphen Adenom abgrenzbar sein, wobei diese Unterscheidung zugegebenerstark untersuchermaßen



Abb. 7: 76-jähriger Patient mit einem gutartigen Warthin Tumor in der rechten Gl. parotidea im MRT

abhängig ist. Histologische Kennzeichen sind "tubulär-zystische Strukturen mit doppelreihigem Epithel und lymphoiden Stroma." Aufgrund dieser zystischen Anteile lassen sich die Warthin-Tumoren sonographisch gut identifizieren, jedoch können intraglanduläre Lymphknoten und andere tumoröse Prozesse der Speicheldrüsen differentialdiagnostische Probleme bereiten. Computer- und kernspintomographische, sowie szintigraphische Untersuchungen mit 99 Technetium ermöglichen eine weitere Differenzierung. Ähnlich wie bei dem pleomorphen Adenom ist eine operative partielle bzw. totale Parotidektomie anzuraten, wenngleich der Warthin-Tumor kaum entartet. Die Rezidivneigung ist gering (1-3).

2.3 Kernspintomographische Merkmale der Gl. parotidea und deren pathologischen Veränderungen

Bereits in T1-gewichteten Aufnahmen lässt sich die Gl. parotidea aufgrund eines relativ hohen Fettanteils als signalreiche Struktur gegen die umgebenden Weichteile gut abgrenzen (Abb. 8), sowie der laterale vom medialen Drüsenanteil unterscheiden. Insbesondere der M. masseter, aber auch andere Strukturen wie der Ductus parotideus, V. retromandibularis, die A. carotis externa und die Drüsen-



Abb. 8: T1und T2 gewichtetes MRT-Bild der Gl. parotidea

Strukturen fernen des Gesichtsschädels müssen eindeutig identifiziert werden, um Fehlinterpretationen bei der Diagnostik zu vermeiden. Signalunregelmäßigkeiten in T1und T2-Wichtungen sowie T1-Wichtungen nach Kontrastmittelapplikation bei der Parotisdiagnostik geben Hinweise auf ein pathologisches intraglanduläres Geschehen, jedoch können auch physiologische Strukturen

einen Bereich mittlerer Signalintensität bedingen. Teil der MR-tomographischen Diagnostik ist eine genaue Beschreibung der pathologischen Verhältnisse, wobei auf Folgendes zu achten ist:

- Lokalisation und Ausbreitung der Läsion mit Beschreibung einer möglichen extraglandulären Infiltration der umgebenden Weichteile. (z.B. M. masseter., V. retromandibularis)
- Beschreibung der Ränder der Läsion (scharf vs. unscharf, regelmäßig vs. unregelmäßig)
- Bei Verdacht auf einen malignen Prozess Mitbeurteilung der Lymphknoten
- Signalverhalten der Läsion in T1- und T2-Wichtung sowie T1-Wichtung nach Kontrastmittelapplikation entsprechend der folgenden Tabelle:

| Diagnose | T1 | T1+KM | T2 | Anmerkung |
|-------------|----|-----------------|-----|---|
| Parotitis | - | +++* | +++ | Diffuse Ausbreitung bis lokale Abzessbildung |
| Sjögren | - | +* | +++ | Fleckig bis wabige Strukturen, |
| Syndrom | | | | erkennen (s. Tabelle 2) |
| Pleomorphes | - | +/_* | +++ | |
| Adenom | | | | |
| Warthin | - | S. Anmerkung | + | Zentrale Kontrastmittelanreicherung |
| Tumor | | Timerkung | | Randbereich der Läsion |

Tabelle 1: MR-tomographische Merkmale der pathologischen Veränderung der Gl. parotidea bei T1-, T2-Wichtung und bei T1-Wichtung nach Kontrastmittelapplikation Erläuterung T1 und T2 Wichtung: +++ stark hyperintens, + hyperintens, ~ unverändert, - hypointens, --- stark hypointens im Vergleich zu einer normalen Gl. parotidea. Erläuterung T1+KM: +++* starke Kontrastmittelanreicherung, +* leichtgradige Kontrastmittelanreicherung, +/-* heterogene Kontrastmittelanreicherung (Vogel T, Springer 2002)

Einleitung

| | Parenchym | Grösse |
|-------------|---------------|--------------------------|
| Stadium 0 | Normal | Normal |
| Stadium I | Retikulär | Normal |
| Stadium II | Kleinnodulär | Normal-gering vergrößert |
| Stadium III | Mittelnodulär | Gering-mittel vergrößert |
| Stadium IV | Großknotig | Stark vergrößert |

Für das Sjögren-Syndrom wurde eine weiterführende MR-tomographische Klassifikation eingeführt:

Tabelle 2: MR-Klassifikation des Sjögren Syndroms (Vogel T, Springer 2002)

Eine MR-tomographische Unterscheidung zwischen einer akuten Parotitis und einem Sjögren Syndrom gestaltet sich somit schwierig: beide Entitäten sind gekennzeichnet durch hypointense T1-Signale und hyperintense T2-Signale. Die Parotitis zeigt im Vergleich zum Sjögren Syndrom ein stärkeres Kontrastmittelenhancement, wichtungsfreie Uptake-Werte fehlen jedoch (Abb. 9). Die differentialdiagnostisch weiterführenden Kriterien wie intraglanduläre Ausbreitung, Drüsengröße und -struktur erlauben ebenfalls keine eindeutige Zuordnung. Der als pathognomonisch geltende wabige Umbau des Drüsenparenchyms beim Sjögren Syndrom ist erst im Verlauf der Erkrankung nachweisbar, nicht jedoch im Anfangsstadium und das Endstadium der Erkrankung in Form einer Parenchymatrophie wird in der obigen MR-Klassifikation überhaupt nicht berücksichtigt (3,4).



Abb. 9: a: Parotitis in T1-Wichtung. b: Parotitis in T2-Wichtung. c: Sjögren-Syndrom in T1-Wichtung. d: Sjögren-Syndrom in T2-Wichtung. Die beiden Erkrankungen lassen sich schwer differentialdiagnostisch gegeneinander abgrenzen. Die Diagnosen sind histologisch und klinisch gesichert.

| Autoren | Jahr | N | benigne | maligne |
|-------------------------|-----------|------|---------|---------|
| Eneroth | 1950-71 | 2138 | 88% | 12% |
| Seifert, Miehlke et al. | 1665-82 | 2913 | 65,5% | 34,5% |
| Eveson & Cawson | 1975-85 | 1756 | 85,3% | 14,7% |
| Spiro, Spiro et al. | 1936-86 | 1965 | 68% | 32% |
| Ellis, Auclair (AFIP) | 1946-91 | 8465 | 68% | 32% |
| HNO-Uni-Klinik Köln | 1987-2001 | 1016 | 79% | 21% |
| Gesamt | | | ~75% | ~25% |

Die folgende Tabelle zeigt die Inzidenz zwischen benignen und malignen Parotistumoren:

Tabelle 3: Inzidenz von Parotistumoren, Internationaler Literaturvergleich

Eneroth und Mitarbeiter haben ihr Kollektiv aus dem Karolinska Universitäts-Krankenhaus (Stockholm, Schweden) über einen Zeitraum von 20 Jahren

Einleitung

ausgewertet (5). Das Buch über die Erkrankungen der Speicheldrüsen von Seiferth, Miehlke, Haubrich und Chilla, stützt sich teilweise auf das Material des zentralen Speicheldrüsenregisters am pathologischen Institut der Universität Hamburg, teilweise auf das Krankengut der HNO-Klinik der Universität Göttingen (6). Spiro und Mitarbeiter berichten über die Zahlen des Andy Anderson Cancer Center (Houston, Texas) aus über 35 Jahren (7). Ellis und Auclair haben das Material des Armed Forces Institute of Pathology, also von allen Angehörigen der amerikanischen Streitkräfte über einen Zeitraum von 45 Jahren ausgewertet (8). Im Vergleich dazu die Zahl der in den vergangenen 14 Jahren in der HNO-Universitätsklinik Köln operierten Patienten.



Abb. 10: a: Pleomorphes Adenom in T1-Wichtung. b: Pleomorphes Adenom in T2-Wichtung. c: Whartin-Tumor in T1-Wichtung. d: Whartin-Tumor in T2 Wichtung Auch hier ist eine eindeutige Diagnose schwierig. Die Diagnosen sind histologisch und klinisch gesichert.

Ähnliche Probleme wie beim Sjögren Syndrom zeigen sich bei der Diagnostik benigner Tumoren. Das pleomorphe Adenom und der Warthin-Tumor haben die gleichen morphologischen Kennzeichen benigner Tumoren der Gl. parotidea: intraglandulär gelegen, glatt und regelmäßig berandet, keine Infiltration der umliegenden Weichteile, allenfalls Kompression derselben (Abb. 10). Die umgebenden Lymphknoten zeigen keine pathologischen Veränderungen. Beide Tumoren zeigen bei der MR-tomographischen Untersuchung in der T1-Wichtung ein hypointenses Signal und in der T2-Wichtung ein hyperintenses Signal, sodass eine eindeutige Diagnose erst nach Resektion und histologischer Analyse möglich ist (9). In der nachfolgenden Tabelle ist die Häufigkeitsverteilung histologischer Subtypen von Parotistumoren aufgezeigt:

| Autoren | Name des Tumors | Häufig- keit | Verlauf und Prognose | Zusätzliche Merkmale |
|--|---|-----------------|---|--|
| benigne Tumoren | Pleomorphes Adenom | 40-50 % | gute Prognose | meist in der Gl. parotidea |
| Ursprungs | Zystadenolymphom | 15 % | keine Entartungen | monomorphes Adenom, meist in der Gl. Parotidea, kann bds. auftreten, zu 90% sind Männer betroffen |
| | andere monomorphe Adenome (z.B. Speichel- gangadenom) | 5 % | gute Prognose | |
| maligne Tumoren epithelialen Ursprungs | Mukoepidermoid- karzinom | 5 % | vom Differenzierunggrad abhängig, Low-grade: 5- Jahres Überlebens- wahrscheinlichkeit 90% | meist in der Gl. parotidea oder den kleinen Speicheldrüsen des Gaumens |
| | Azinuszellkarzinom | 2-3 % | 5-Jahres-Überlebensrate 75% | bei Frauen häufiger, meist in der Glandula parotidea |
| | Adenoidzystisches Karzinom | 3 % | 5-Jahres-Überlebensrate 75% 10-Jahres-Überlebensrate 30% | in 70% der Fälle von den kleinen Speicheldrüsen ausgehend, perivaskuläre und perineurale Infiltration |
| | Adenokarzinom | 3 % | ungünstige Prognose | |
| | Karzinom im pleomorphen Adenom | 5 % | ungünstige Prognose | entsteht bei 3 – 5% der unbehandelten pleomorphen Adenome |
| | Plattenepithelkarzinom | 2 % | ungünstige Prognose | Unterscheidung zu intraglandulären Lymphknotenmetastasen notwendig |
| | Undifferenziertes Karzinom | 3 % | ungünstige Prognose | |
| benigne Tumoren nichtepithelialen | Lipome | 1-2 % | gute Prognose | meist in der Gl. parotidea , problemlose Entfernung |
| Ursprungs | Hämangiome / Lymphangiome | 2 % | s.Spalte "Merkmale" | Lymphangiome rezidivieren oft |
| | andere | <1 % | - | |
| maligne Tumoren | Sarkome | <1 % | ungünstige Prognose | |
| Ursprungs | Lymphome | 1-2 % | wie andere Lymphome | vorwiegend Non-Hodgkin- Lymphome |
| | andere | <1 % | - | |

 Tabelle 4: Häufigkeit histologischer Subtypen benigner und maligner Parotistumoren (1)

Einleitung

Ebenso ist eine histologische Aufarbeitung bei malignen Parotistumoren notwendig, wobei die MRT oder CT Diagnostik zur Bestimmung der lokalen Ausdehnung des Tumors von großer Bedeutung ist.

Das grundsätzliche Therapiekonzept der malignen Speicheldrüsentumoren besteht in einer möglichst vollständigen operativen Entfernung des Tumors mit einer postoperativen Bestrahlung der Tumorregion. Eine vollständige Entfernung des Tumors ist jedoch nicht immer möglich oder erwünscht.

Im Fall der Gl. parotidea wird immer die Frage nach einer Resektion des N. facialis auftauchen. Je nach Ausdehnung des Tumors können neben einer totalen Parotidektomie mit und ohne Erhaltung des N. facialis eine (subtotale) Entfernung vom Felsenbein, Mandibula, Haut, Gefäßen und/oder Halslymphknoten notwendig sein. Rekonstruktive Maßnahmen kommen für den N. facialis

(Nerventransplantation), für die A. carotis interna (Bypass oder Gefäßersatz) und für die Haut (plastischer Verschiebelappen) in Frage. (1)

2.3 Der Magnetisierungstransfer

MRT Bildgebung ermöglicht es zwischen benignen und malignen Läsionen mit hoher Zuverlässigkeit zu unterscheiden (10-12). Zu den Kriterien der MRT Bildgebung gehören die T2-gewichtete Signalintensität der Läsion im Vergleich zum gesunden Gewebe der Gl. parotidea, der Charakter der Ränder der Läsion und die dynamischen Signalanreicherungen nach Bolusinjektion von Kontrastmittel (10-12). Die Genauigkeit mit der die Malignität einer Läsion mittels dieser Kriterien bestimmt werden kann, liegt nach Literaturangaben bei 71% (10).

Magnetization Transfer ist eine in der MR-Angiographie häufig eingesetzte Methode zur besseren Kontrastierung von Gefäßen (4).

Einige Wissenschaftler berichten über viel versprechende Ergebnisse mittels Magnetization Transfer Ratio zwischen benignen und malignen Tumoren im Kopf-Hals Bereich zu unterscheiden (13,14). Mittels MTR ist eine Differenzierung zwischen benignen und malignen Speicheldrüsentumoren mit einer Genauigkeit von 85% möglich (90% Sensitivität, 83% Spezifität) (15). Dennoch eine Unterscheidung von verschiedenen histologischen Typen maligner Tumoren ist nicht möglich (13). In jeder einzelnen Messung ergeben Läsion-zu-Muskel MTR Werte bessere Ergebnisse als die Läsion MTR Werte allein. Das höchste diagnostische Potential wird durch einen 1 kHz-off-Resonanz HF-Impuls erzielt (16).

In biologischen Geweben gibt es im Hinblick auf ihre magnetischen Eigenschaften zwei sehr unterschiedliche Protonenkomponenten: Wasserprotonen mit hoher Mobilität (H_f-Protonen, freie Wasserprotonen) und Protonen in oder in unmittelbarer Umgebung von Makromolekülen mit reduzierter Mobilität (H_r-Protonen) (4,17,18). Das MR-Signal wird durch die H_f -Protonen erzeugt (17). Die Signalintensität im Gewebe richtet sich nach der Konzentration von H_f - Protonen. Während sich die T1-Relaxationszeiten der beiden Protonenpools nicht wesentlich unterscheiden (T1>100ms), sind die T2-Zeiten sehr unterschiedlich.



Abb. 11: Schematische Darstellung eines Protonenspektrums von biologischem Gewebe. Neben der Resonanz freier Wasserprotonen (H_f) mit einer geringen spektralen Linienbreite (<20 Hz) existiert ein breiter Untergrund, der von gebundenen Protonen (H_r) herrührt, die aufgrund ihrer kurzen T2-Zeiten nicht direkt detektiert werden.

Die T2-Zeit der H_f-Protonen ist im Allgemeinen größer als 40ms, während sie für H_r-Protonen aufgrund der starken Dephasierung durch benachbarte Spins unter 100µs liegt (4). Aufgrund dieser Eigenschaft und der geringen Konzentration können die H_r-Protonen nicht direkt mittels MRT detektiert werden (18,19). Da die Breite $\Delta \omega$ einer Resonanzlinie umgekehrt proportional zur T2-Zeit ist, ergeben sich für den H_f-Protonenpool Linienbreiten von wenigen Hertz, während die spektrale Breite des H_r -Protonenpools über 10 kHz beträgt (Abb. 11) (4,18,19). Entscheidend ist, dass beide Protonenpools aufgrund intermolekularer (Spin-Spin-Wechselwirkungen) Prozesse und/oder chemischer Austauschvorgänge in Wechselwirkung stehen. Aufgrund dieser Kopplung hat jede Änderung der Magnetisierung in einem Bereich eine Magnetisierungsänderung im anderen Bereich zur Folge. Dieser Effekt wird Magnetisierungstransfer genannt (4,18-23).

Wird nun der H_r -Protonenpool mittels eines Sättigungsimpuls gesättigt, kommt es dadurch auch zu einem Sättigungstransfer auf den H_f -Protonenpool und damit zu einer Signalreduktion der H_f -Protonen.

Einleitung

Durch diese Signalreduktion entsteht ein Kontrast zur MRT Sequenz ohne 1 kHzoff-Resonanz HF-Impuls der auch als Magnetisierungstransfer Kontrast (MTK) bezeichnet wird (Abb. 12 u. 13) (4,24).

Die Stärke des Magnetisierungstransfereffektes wird beeinflusst durch die Art des Makromoleküls, seiner Konzentration, der Anwesenheit paramagnetischer Substanzen und dem T1-Wert des Wassers (21-23,25-27).



Abb. 12 a und b: In-Phase Aufnahmen der Gl. parotidea. Im rechten Bild ist aufgrund des Magnetisierungstransfers die Signalintensität herabgesetzt, der durch den 1 kHz-off-Resonanz-HF-Impuls bedingt wird.



Abb. 13 a und b: Opposed-Phase Aufnahmen der Gl. parotidea. Auch hier ist wieder eine Signalreduktion im rechten Bild mit 1 kHz-off-Resonanz-HF-Impuls zu erkennen.

3 Zielsetzung der Arbeit

Seit einiger Zeit ist die MRT in der Lage mittels eines 1 kHZ-off Resonanz-Impulses einen MTC und Läsion-zu-Muskel MTR-Wert zu bestimmen. Dieser Technik wird das Potential zur Differenzierung von benignen und malignen Tumoren zugeschrieben. In die klinische Routine hat diese Technik bis zum heutigen Tag keinen Eingang gefunden.

Für die großen Speicheldrüsen des Menschen sind bis jetzt keine Normwerte bestimmt worden. Des Weiteren gibt es nur einige wenige Arbeiten mit kleinen Patientenzahlen, die sich mit der Wertigkeit des MTC bei tumorösen Läsionen der Speicheldrüsen beschäftigt haben. Arbeiten zum Wert des MTC bei Affektion der großen Speicheldrüsen im Rahmen systemischer Erkrankungen liegen nicht vor.

Ziel der Arbeit ist die Bestimmung eines MTC-Normwertes für die Gl. parotidea bei einem gesunden Normalkollektiv und die Beurteilung des Wertes des MTC bei systemischen und tumorösen Erkrankungen der Gl. parotidea bei Patienten aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, und Ohrenheilkunde der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf. Dadurch soll es zu einer Verbesserung der Genauigkeit des Voraussagewertes für benigne und maligne Speicheldrüsenerkrankungen mittels T1-gewichteter spoiled Gradienten-Echo Sequenzen in-phase und opposed-phase mit und ohne 1-kHz off-resonace HF-Impuls im 1,5 Tesla MRT kommen.

4 Patienten und Methoden

4.1 Probanden

In dieser prospektiven Studie wurden insgesamt 25 gesunde Probanden (5 Frauen und 20 Männer im Alter von 23 bis 45 Jahren, mittleres Lebensalter 30 Jahre) untersucht. Die Untersuchungen fanden in der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf zwischen dem 02. Dezember und 19. Dezember 2003 statt. Keiner der Probanden hatte in der Anamnese von einer Erkrankung der Speicheldrüsen berichtet oder bedurfte einer medizinischen Behandlung. Alle Probanden wurden vor Akquirierung der Daten mittels eines Aufklärungsbogens (Kap 11.1) aufgeklärt. Alle Probanden wurden mit einer Kopfspule bei 1,5 Tesla im MRT untersucht. Von den 25 Probanden wurden 6 Probanden (1 Frau und 5 Männer im Alter von 25 bis 36 Jahren, mittleres Lebensalter 25 Jahre) in einer zweiten Untersuchungsserie zusätzlich mit einer Carotisspule untersucht.

Dabei wurden die Spulen genau neben der Gl. parotidea platziert. Zur exakten anatomischen Lokalisation der Gl. parotidea wurde eine axiale T1-gewichtete Spinecho Sequenz akquiriert, wobei folgende Sequenzparameter eingesetzt wurden:

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

Tabelle 5: Tabellarische Darstellung der Sequenzparameter der T1-gewichteten Spinecho Sequenz

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

| MTC-Sequenzen | 1,5 T In-Phase | 1,5 T Opposed-Phase |
|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Gerät | 1,5 T Magnetom | 1,5 T Magnetom |
| | Symphony, Siemens, | Symphony, Siemens, |
| | Erlangen, Germany | Erlangen, Germany |
| TR / TE / | 47 msec / 4,8 msec | 47 msec / 7,0 msec |
| Flip Winkel/ Exitations | 20° / 1 | 20° / 1 |
| Matrix | 256 x 256 | 256 x 256 |
| Field of View | 179 x 179 mm | 179 x 179 mm |
| (Pixelgröße) | (0.7 x 0.7 mm) | (0.7 x 0.7 mm) |
| Schichtdicke | 5 mm | 5mm |
| Off-Resonanz HF- | 1-kHz single-cycle-sinc | 1-kHz single-cycle-sinc |
| Impuls | wave | wave |
| Bandwidth of | 110 Hz | 110 Hz |
| HF-Impuls | | |
| Dauer des Pulses | 18 msec | 18 msec |
| Wichtung des Pulses | T1 | T1 |

 Tabelle 6: Tabellarische Darstellung der Sequenzparameter der MTC-Sequenzen

Diese beiden Sequenzen wurden jeweils mit und ohne 1 kHz-off-Resonanz HF-Impuls gefahren, um jeweils ein Bild mit und ohne Magnetisierungstransfer zu erzeugen und den Magnetisierungstransfer Kontrast durch unterschiedliche Signalintensitäten messbar zu machen. Die spezifischen Absorptionsraten waren bei allen Probanden innerhalb der Sicherheitsrichtlinien. Die einzelnen Bilder der Sequenzen In-Phase und Opposed-Phase mit und ohne 1kHz off-Resonanz HF-Impuls wurden mit Hilfe des PC-Programms eFilm Workstation[®] 1.8.3 (<u>http://www.efilm.ca/</u>) separat extrahiert und danach digital in eine MRIcro-Datei (Chris Rorden, University of Nottingham, Great Britain, <u>http://www.cla.sc.edu/psyc/faculty/rorden/</u>) konvertiert. Das Programm MRIcro ermöglicht eine schnelle digitale Bearbeitung der gewünschten ROI mit multiplen Markierungsmöglichkeiten (kreisförmig, Lasso-Funktion, etc.).

Nach der Lokalisation der Gl. parotidea auf der axialen MTC-Sequenz (Abb. 14) wurde eine kreisförmige ROI aus 59±2 Pixel manuell in die Gl. parotidea beider Seiten mit möglichst homogener Parenchymstruktur platziert (Abb. 15).



Abb. 14: Axiale T1-gewichtete Spinecho Sequenz der Gl. parotidea: Nach der Lokalisation der Gl. parotidea auf der T1gewichteten axialen Sequenz erfolgte die Lokalisation der Drüse auf der MTC-Sequenz-Schicht.



Abb. 15: Die weiße kreisförmigeMarkierung der rechten Gl.parotidea zeigt den erstenAuswertungsschrittderUntersuchung mit einer Größe von59±2 Pixel.

Ein zweiter Messungsschritt beinhaltete die Markierung der gesamten Gl. parotidea der linken und der rechten Seite unter Aussparung der V. retromandibularis

(Abb. 16).



Abb. 16: Während des zweiten Auswertungsschrittes erfolgte die Markierung der gesamten Drüse einer Seite. Zur Bestimmung des Bildrauschens wurde ein ROI aus 155±1 Pixel am linken oberen Bildrand (Abb. 17) platziert, um eine bessere Vergleichsmöglichkeit zwischen den einzelnen Probanden und später auch Patienten zu erhalten.

Um einen Glandula parotidea-zu-Muskel MTR berechnen zu können, wurde zusätzlich ein ROI aus 40-230 Pixel in den linken oder rechten M. Masseter bei jedem Probanden platziert (Abb. 18).



Abb. 17: Bildrauschen: Zur Bestimmung des Bildrauschens wurde ein ROI von 155±1 Pixel in die linke obere Bildecke gelegt.



Abb. 18: M. Masseter: Markierung des M. Masseter auf der rechten Seite zur Bestimmung des Muskel-MTC

Sämtliche Intensitätswerte pro Pixel einer Seite wurden in einem nächsten Bearbeitungsschritt digital in eine Txt-Datei umgewandelt, die anschließend mit dem MICROSOFT Statistik-Programm EXCEL ausgewertet wurde.

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

Im Weiteren wurde aus dem Median der gemessenen Signalintensitäten der MTC für die gesunde Glandula parotidea und den M. Masseter nach folgender Formel für jeden Probanden berechnet: $MTC = 1-(M_{post}/M_{prae})$, wobei M_{prae} die Signalintensität des Gewebes vor dem Magnetisierungstransfers und M_{post} die Signalintensität des Gewebes mit Magnetisierungstransfer kennzeichnet. Zuvor wurde die Signalintensität des Bildrauschens von der der Gl. parotidea und des Muskels subtrahiert, um den Wert den echten Signalintensitäten der Gewebe anzunähern.

Aus den MTC-Werten der Gl. parotidea und den MTC-Werten des M. Masseter eines Probanden wurde die Parotis-zu-Muskel MTR nach folgender Formel berechnet: MTR= MTC_{Glandula parotidea}/MTC_{Muskel}. Diese Werte bildeten die Grundlage für die statistische Auswertung.

4.2 Patienten

Parallel zur Untersuchung der Probanden wurden 65 Patienten (30 Frauen, 35 Männer im Alter von 11-79 Jahren, mittleres Alter 55 Jahre) der HNO-Klinik der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf bei 1,5 Tesla im Zeitraum vom 3. Februar 2003 bis zum 29. Juli 2004 untersucht. Es wurden exakt die kongruenten Sequenzen wie bei der Probandengruppe genutzt. Die untersuchten Patienten wurden gemäß den gesicherten Diagnosen in verschiedene Gruppen unterteilt, die in Tabelle 7 aufgeführt sind:

| Erkrankung | Frauen | Männer | Alter (J.) | mtl. Alter (J.) |
|---|--------|--------|------------|-----------------|
| Parotitis | 10 | 6 | 11-75 | 49 |
| Sjögren-Syndrom | 7 | 4 | 41-79 | 62 |
| Pleomorphes Adenom | 3 | 8 | 31-65 | 50 |
| Whartin-Tumor | 1 | 5 | 52-76 | 63 |
| Sialolithiasis | 3 | 1 | 43-78 | 60 |
| Speichelgangs- Carcinom | 0 | 3 | 53-63 | 56 |
| Abzedierende Parotitis | 1 | 1 | 45-63 | 54 |
| Adenosqamöses Carcinom | 0 | 2 | 61-62 | 62 |
| Lipom | 1 | 1 | 35-64 | 50 |
| Myoepitheliales Adenom | 1 | 1 | 39-42 | 41 |
| Plattenepithelkarzinom Metastase | 0 | 2 | 51-58 | 55 |
| Mukodermoid Carcinom | 1 | 0 | 56 | 56 |
| Lymphoid-zystische Hyperplasie bei HIV | 0 | 1 | 45 | 45 |
| Plattenepitheliale Cyste | 1 | 0 | 70 | 70 |
| Lymphadenitis der Glandula parotidea | 1 | 0 | 75 | 75 |

Tabelle 7: Auflistung der unterschiedlichen Erkrankungen der mittels MTC untersuchten Patienten (n=65).

Patienten und Methoden

Die Daten wurden bei allen Patienten mittels einer Kopfspule detektiert. Eine Aufklärung der Patienten fand mittels eines Aufklärungsbogens vor der Untersuchung statt (siehe Kap. 11.2).

Nach dem digitalen Sequenz-Daten-Transfer, der MRIcro-Konvertierung und der folgenden Lokalisation der Gl. parotidea auf den T1-Sequenzen und entsprechenden MTC-Sequenzen wurde bei Patienten mit solidem Tumor mit Hilfe des Lasso-Tools in einem ersten Schritt der gesunde Drüsenanteil auf der erkrankten Seite als ROI markiert (Abb.19), diese Intensitätswerte ausgelesen und in einem zweiten Schritt der pathologische Drüsenanteil als ROI markiert (Abb. 20) und die Intensitätswerte ausgelesen. Zudem wurde die gesunde Glandula parotidea der Gegenseite gemessen (Abb. 21).



Abb. 19: Nach der Lokalisation der Gl. parotidea und der pathologischen Läsion (in diesem Fall ein Warthin-Tumor) auf der T1-gewichteten axialen Sequenz erfolgte die Lokalisation auf der MTC-Sequenz-Schicht und die Markierung des gesunden Gewebes auf der erkrankten Seite.

Bei Patienten mit Sjögren-Syndrom und Parotitis wurde ein zusätzliches ROI bestimmter Größe von 59±2 Pixel gemessen, wobei die Messung eines soliden Tumors wegfiel und nur eine Markierung der gesamten Drüse stattfand. Analog zu den Probanden-Messungen wurden Bildrauschen und die Signalintensität des M. Masseter gemessen.

Entsprechend der Pixelauswertung bei den Probanden wurden die Intensitätswerte einer Seite in einem folgenden Bearbeitungsschritt digital in eine txt-Datei umgewandelt. Es fand wiederum die Berechnung des MTC und MTR statt, die anschließend statistisch mit dem Programm EXCEL von MICROSOFT ausgewertet wurden.



Abb. 20: Markierung des tumorösen Anteils in der Gl. parotidea



Abb. 21: Markierung des Gewebes auf der gesunden Gegenseite

Zur statistischen Bewertung der Ergebnisse mit und ohne 1-kHz Off-Resonanz HF-Impuls wurde der Student's t-Test herangezogen und ein zweiseitiger Wert p < 0,05 wurde als statistisch signifikant definiert. Zur Ermittlung des durchzuführenden statistischen Tests zu Korrelationsberechnung der verschiedenen Messmethoden wurde das jeweilige Kollektiv mittels des Kolmogorov-Smirnov Tests auf das Vorliegen einer Normalverteilung untersucht. Bei nachgewiesener Normalverteilung wurde der Pearson Korrelationskoeffizient (r) berechnet, wobei ein Wert > 0,6 eine gute Korrelation und ein Wert > 0,8 eine sehr gute Korrelation beschreiben.

5 Ergebnisse

5.1 Probanden

5.1.1 Roi vs. komplette Drüse In-Phase mittels Kopfspule

Die Auswertung der 59±2 Pixel ROI-Messungen In-Phase ergab eine mittleren MTC-Wert für die gesunde Glandula parotidea von $0,19626 \pm 0,03858$ (95%CI; 0,20694/ 0,18557). Der mittlere Muskel MTC-Wert betrug 0,33113 ± 0,03063 (95%CI; 0,33962/0,32265). Daraus ergab sich ein mittlerer MTR-Wert für die gesunde Glandula parotidea von 0,59692 ± 0,12891 (95%CI; 0,63265/0,56118).

Im zweiten Bearbeitungsschritt wurde die Gl. parotidea komplett als ROI markiert und der MTC-Wert lag für die gesunde Glandula parotidea bei $0,19254 \pm 0,02677$ (95%CI; 0,19997/ 0,18512). Daraus ergab sich ein mittlerer MTR-Wert von $0,58439 \pm 0,086661$ (95%CI; 0,60839/0,5604).

Ein 2-seitiger gebundener t-Test wies bei jeder Messung einen statistisch signifikanten Signalabfall bei jedem Patienten mittels 1 Khz-off-Resonanz Impuls mit einem Signifikanzniveau von p<0,001 nach.

Der Vergleich beider Auswertungsmethoden mit Hilfe des Pearson Korrelationskoeffizienten anhand der gemittelten MTR-Werte beider Drüsen zusammen zeigte einen r-Wert von 0,66.

5.1.2 Roi vs. komplette Drüse Opposed-Phase mittels Kopfspule

Die Auswertung der 59±2 Pixel ROI-Messungen Opposed-Phase ergab eine mittleren MTC-Wert für die gesunde Glandula parotidea von $0,31076 \pm 0,07479$ (95%CI; 0,33149/0,29003). Der mittlere Muskel MTC-Wert betrug $0,33881 \pm 0,03063$ (95%CI; 0,33447/0,3329). Daraus ergab sich ein mittlerer MTR-Wert für die gesunde Gl. parotidea von $0,92221 \pm 0,23412$ (95%CI; 0,9871/0,85732).

Im zweiten Bearbeitungsschritt wurde die Gl. parotidea komplett als ROI markiert und der MTC-Wert lag für die gesunde Gl. parotidea bei $0,33141 \pm 0,07331$ (95%CI; 0,35172, 0,31109).

Daraus errechnet sich ein mittlerer MTR-Wert von $0,98441 \pm 0,2368$ (95%CI; 1,05006/0,91876).

Ein 2-seitiger gebundener t-Test wies bei jeder Messung einen statistisch signifikanten Signalabfall bei jedem Patienten mittels 1 kHz-off-Resonanz Impuls mit einem Signifikanzniveau von p<0,001 nach.

Der Vergleich beider Auswertungsmethoden mit Hilfe des Pearson Korrelationskoeffizienten anhand der gemittelten MTR-Werte beider Drüsen zusammen zeigte einen r-Wert von 0,74.

5.1.3 Roi vs. komplette Drüse In-Phase mittels Carotisspule

Die Auswertung der 59±2 Pixel ROI-Messungen In-Phase ergab eine mittleren MTC-Wert für die gesunde Gl. parotidea von 0,16548 ± 0,03791 (95%CI; 0,18693/ 0,14403). Der mittlere Muskel MTC-Wert betrug 0,30666 ± 0,03634 (95%CI; 0,32722/0,28609). Daraus ergab sich ein mittlerer MTR-Wert für die gesunde Gl. parotidea von 0,54327 ± 0,12840 (95%CI; 0,61591/0,47062).

Im zweiten Bearbeitungsschritt wurde die Gl. parotidea komplett als ROI markiert und der MTC-Wert lag für die gesunde Gl. parotidea bei $0,17910 \pm 0,03631$ (95%CI; 0,199638/0,15856). Daraus ergab sich ein mittlerer MTR-Wert von $0,59071 \pm 0,12966$ (95%CI; 0,66407/0,51734).

Ein 2-seitiger gebundener t-Test wies bei jeder Messung einen statistisch signifikanten Signalabfall bei jedem Patienten mittels 1 kHz-off-Resonanz Impuls mit einem Signifikanzniveau von p<0,001 nach.

Der Vergleich beider Auswertungsmethoden mit Hilfe des Pearson Korrelationskoeffizienten anhand der gemittelten MTR-Werte beider Drüsen zusammen zeigte einen r-Wert von 0,14.

5.1.4 Roi vs. komplette Drüse Opposed-Phase mittels Carotisspule

Die Auswertung der 59 \pm 2 Pixel ROI-Messungen Opposed-Phase ergab eine mittleren MTC-Wert für die gesunde Gl. parotidea von 0,35362 \pm 0,14208

(95%CI; 0,43401/0,27324). Der mittlere Muskel MTC-Wert betrug 0,34214 \pm 0,01597 (95%CI; 0,35118/0,33311). Daraus ergab sich ein mittlerer MTR-Wert für die gesunde Gl. parotidea von 1,03791 \pm 0,42643 (95%CI; 1,27918/0,79664). Im zweiten Bearbeitungsschritt wurde die Gl. parotidea komplett als ROI markiert und der MTC-Wert lag für die gesunde Gl. parotidea bei 0,34230 \pm 0,07396 (95%CI; 0,38414/0,30046). Daraus errechnet sich ein mittlerer MTR-Wert von 1,00228 \pm 0,22211 (95%CI; 1,12737/0,87719).

Ein 2-seitiger gebundener t-Test wies bei jeder Messung einen statistisch signifikanten Signalabfall bei jedem Patienten mittels 1 kHz-off-Resonanz Impuls mit einem Signifikanzniveau von p<0,001 nach.

Der Vergleich beider Auswertungsmethoden mit Hilfe des Pearson Korrelationskoeffizienten anhand der gemittelten MTR-Werte beider Drüsen zusammen zeigte einen r-Wert von 0,92.

5.1.5 Kopfspule vs. Carotisspule In-Phase

Der Vergleich beider Akquirierungsmethoden mit Hilfe des Pearson Korrelationskoeffizienten anhand der gemittelten MTR-Werte beider Drüsen zusammen zeigte einen r-Wert von 0,76.



Abbildung 22: In der Grafik sind die ermittelten MTR Werte für die Gruppe der Probanden in-Phase dargestellt. Die dargestellten Werte repräsentieren die Messungen der gesamten Ohrspeicheldrüse.

5.1.6 Kopfspule vs. Carotisspule Opposed-Phase

Der Vergleich beider Akquirierungsmethoden mit Hilfe des Pearson Korrelationskoeffizienten anhand der gemittelten MTR-Werte beider Drüsen zusammen zeigte einen r-Wert von 0,88.



Abbildung 23: In der Grafik sind die ermittelten MTR Werte für die Gruppe der Probanden opposed-Phase dargestellt. Die dargestellten Werte repräsentieren die Messungen der gesamten Ohrspeicheldrüse.



Abbildung 24: In der Grafik sind die ermittelten MTC und MTR Werte für die Gruppe der Probanden dargestellt. Die dargestellten Werte repräsentieren die Messungen der gesamten Ohrspeicheldrüse.

5.2 Patienten

Die Mittelwerte für die einzelnen Erkrankungen der Glandula parotidea, die innerhalb der Arbeit mehrfach untersucht werden konnten sind in Tabelle 8 aufgeführt (Abb. 25-28).

| | MTC | MTC | MTR | MTR |
|---------------------------|----------|----------|----------|----------|
| | In-Phase | OppPhase | In-Phase | OppPhase |
| Pleomorphes Adenom | 0,172 | 0,23 | 0,52 | 0,707 |
| Warthin Tumor | 0,279 | 0,278 | 0,84 | 0,835 |
| Sjögren-Syndrom | 0,179 | 0,308 | 0,581 | 0,962 |
| Parotitis | 0,194 | 0,256 | 0,611 | 0,803 |
| Lipom | 0,189 | 0,182 | 0,527 | 0,521 |
| Sialolithiasis | 0,188 | 0,253 | 0,541 | 0,77 |
| Speichelgangs-Ka. | 0,163 | 0,163 | 0,483 | 0,496 |
| Adenosquamöses-Ka. | 0,309 | 0,272 | 0,197 | 0,937 |
| Myoepitheliales Adenom | 0,167 | 0,532 | 0,139 | 0,415 |

Tabelle 8: Auflistung der gewonnen MTC und MTR Werte f
 ür verschiedene Erkrankungen der Glandula parotidea, die im Rahmen der Arbeit mehrfach untersucht werden konnten (Werte aufgerundet).

Basierend auf den MTC In-Phase Werten zeigte das adenosquamöse Karzinom signifikante Unterschiede im Vergleich mit dem gesunden Gewebe der Glandula parotidea sowie der Parotitis, dem M. Sjögren, und dem pleomorphen Adenom. Des Weiteren konnten mit den MTC In-Phase Werten das pleomorphe Adenom vom Warthin Tumor differenziert werden. Der MTC Wert in der Opposed-Phase Technik lies eine Unterscheidung von gesundem Drüsengewebe, sowie entzündlichen Veränderungen, pleomorphen Adenomen, Speichelgangkarzinomen und myoepithelialen Adenomen zu. Des Weiteren konnte mit dieser Technik der Warthin Tumor und das adenosquamöse Karzinom differenziert werden. Allein basierend auf den MTR Werten in der In-Phase Technik ließen sich der Warthin Tumor gegenüber dem M. Sjögren der Glandula parotidea und dem pleomorphen Adenom mit signifikanten Unterschieden abgrenzen.



Abbildung 25: Grafische Darstellung der in-Phase MTC Messwerte der gesunden und der häufigsten Erkrankungen der Glandula parotidea.



Abbildung 26: Grafische Darstellung der opposed-Phase MTC Messwerte der gesunden und der häufigsten Erkrankungen der Glandula parotidea.



Abbildung 27: Grafische Darstellung der in-Phase MTR Messwerte der gesunden und der häufigsten Erkrankungen der Glandula parotidea



Abbildung 28: Grafische Darstellung der opposed-Phase MTR Messwerte der gesunden und der häufigsten Erkrankungen der Glandula parotidea

Mittels der MTR Werte in der Opposed-Phase Technik ließen sich das gesunde Drüsengewebe von entzündlichen Veränderungen, pleomorphen Adenomen, Speichelgangkarzinomen und myoepithelialen Adenomen abgrenzen. Eine Abgrenzung von verändertem Drüsengewebe bei Steinleiden gegenüber der Parotitis, sowie dem pleomorphen Adenom und dem Speichelgangkarzinom war ebenfalls möglich. Des Weiteren konnte mittels der MTR Werte Opposed-Phase das pleomorphe Adenom vom adenosquamösen Karzinom abgegrenzt werden.

Die mit vier unterschiedlichen Techniken erhobenen Signifikanzlevel des gesunden Gewebes der Glandula parotidea sowie der evaluierten Erkrankungen werden in den Tabellen 9 bis 12 dargestellt.

Ergebnisse

| | Parotitis | Sjögren | Sialo- | Pleomor. | Warthin | Speichel | Adeno- | Myoepit. |
|-----------------|-----------|---------|-----------|----------|---------|----------|-----------|----------|
| | | Syndrom | lithiasis | Adenom | Tumor | g. Ka. | squa. Ka. | Adenom |
| | | - | | | | • | | |
| Ges. Gewebe | 1 | 0,23 | 0,65 | 0,05 | 0,06 | 0,73 | < 0,001 | 0,19 |
| Parotitis | х | 0,51 | 0,65 | 0,13 | 0,01 | 0,74 | 0,001 | 0,27 |
| Sjögren Syndrom | | х | 0,77 | 0,85 | 0,006 | 0,89 | 0,002 | 0,79 |
| Sialolithiasis | | | х | 0,84 | 0,13 | 0,96 | 0,23 | 0,9 |
| Pleomo. Adenom | | | | х | 0,007 | 0,92 | 0,001 | 0,83 |
| Warthin Tumor | | | | | х | 0,16 | 0,67 | 0,14 |
| Speichelg. Ka. | | | | | | x | 0,26 | 0,97 |
| Adenosqua. Ka. | | | | | | | х | 0,79 |

Tabelle 9: Tabellarische Darstellung der Abgrenzbarkeit der untersuchten Erkrankungen derOhrspeicheldrüse basierend allein auf den erhobenen MTC In-Phase Werten (statistischeSignifikanz: p < 0,05; Fettschrift = signifikante Werte)

| | Parotitis | Sjögren | Sialo- | Pleomor. | Warthin | Speichel | Adeno- | Myoepit. |
|-----------------|-----------|---------|-----------|----------|---------|----------|-----------|----------|
| | | Syndrom | lithiasis | Adenom | Tumor | g. Ka. | squa. Ka. | Adenom |
| | | | | | | | | |
| Ges. Gewebe | 0,001 | 0,43 | 0,33 | 0,001 | 0,1 | < 0,001 | 0,26 | 0,001 |
| Parotitis | х | 0,16 | 0,15 | 0,96 | 0,35 | 0,25 | 0,57 | 0,2 |
| Sjögren Syndrom | | х | 0,27 | 0,37 | 0,98 | 0,14 | 0,96 | 0,14 |
| Sialolithiasis | | | х | 0,13 | 0,2 | 0,07 | 0,19 | 0,13 |
| Pleomo. Adenom | | | | х | 0,34 | 0,27 | 0,24 | 0,22 |
| Warthin Tumor | | | | | х | 0,09 | 0,005 | 0,09 |
| Speichelg. Ka. | | | | | | х | 0,13 | 0,73 |
| Adenosqua. Ka. | | | | | | | X | 0,19 |

Tabelle 10: Tabellarische Darstellung der Abgrenzbarkeit der untersuchten Erkrankungen derOhrspeicheldrüse basierend allein auf den erhobenen MTC Opposed-Phase Werten (statistischeSignifikanz: p < 0.05; Fettschrift = signifikante Werte)

Ergebnisse

| | Parotitis | Sjögren | Sialo- | Pleomor. | Warthin | Speichel | Adeno- | Myoepit. |
|---------------------|-----------|---------|-----------|----------|---------|----------|-----------|----------|
| | | Syndrom | lithiasis | Adenom | Tumor | g. Ka. | squa. Ka. | Adenom |
| Cas Cawaha | 0.726 | 0.57 | 0 (72 | 0.100 | 0.110 | 0 (07 | 0.249 | 0.417 |
| Ges. Gewebe | 0,720 | 0,57 | 0,075 | 0,100 | 0,118 | 0,097 | 0,248 | 0,417 |
| Parotitis | Х | 0,57 | 0,631 | 0,122 | 0,069 | 0,629 | 0,252 | 0,474 |
| | | | | | | | | |
| Sjögren Syndrom | | х | 0,729 | 0,426 | 0,033 | 0,751 | 0,235 | 0,755 |
| Sialolithiasis | | | X | 0,794 | 0,182 | 0,987 | 0,129 | 0,885 |
| Plaama Adanam | | | | | 0.022 | 0.004 | 0.222 | 0.907 |
| Ficolilo. Adeilolli | | | | Х | 0,022 | 0,884 | 0,223 | 0,897 |
| Warthin Tumor | | | | | х | 0,192 | 0,243 | 0,271 |
| Speichelg. Ka. | | | | | | х | 0,132 | 0,883 |
| Adenosqua. Ka. | | | | | | | х | 0,141 |

Tabelle 11: Tabellarische Darstellung der Abgrenzbarkeit der untersuchten Erkrankungen derOhrspeicheldrüse basierend allein auf den erhobenen MTR In-Phase Werten (statistischeSignifikanz: p < 0.05; Fettschrift = signifikante Werte)

| | Parotitis | Sjögren | Sialo- | Pleomor. | Warthin | Speichel | Adeno- | Myoepit. |
|-----------------|-----------|---------|-----------|----------|---------|----------|-----------|----------|
| | | Syndrom | lithiasis | Adenom | Tumor | g. Ka. | squa. Ka. | Adenom |
| | | | | | | | | |
| Ges. Gewebe | 0,005 | 0,16 | 0,307 | 0,004 | 0,158 | <0,001 | 0,782 | 0,002 |
| Parotitis | х | 0,45 | 0,018 | 0,972 | 0,403 | 0,302 | 0,315 | 0,238 |
| Sjögren Syndrom | | х | 0,093 | 0,332 | 0,890 | 0,122 | 0,764 | 0,121 |
| Sialolithiasis | | | х | 0,023 | 0,101 | 0,046 | 0,247 | 0,077 |
| Pleomo. Adenom | | | | х | 0,419 | 0,270 | 0,052 | 0,209 |
| Warthin Tumor | | | | | х | 0,120 | 0,650 | 0,114 |
| Speichelg. Ka. | | | | | | х | 0,075 | 0,714 |
| Adenosqua. Ka. | | | | | | | Х | 0,079 |

Tabelle 12: Tabellarische Darstellung der Abgrenzbarkeit der untersuchten Erkrankungen der Ohrspeicheldrüse basierend allein auf den erhobenen MTR Opposed-Phase Werten (statistische Signifikanz: p < 0.05; Fettschrift = signifikante Werte)

Neben den beschriebenen Auswertungen wurden zusätzlich alle benignen tumorösen Läsionen und alle malignen Läsionen zusammengefasst und evaluiert, ob eine Differenzierung mittels der durchgeführten vier Techniken möglich ist. Die ermittelten p Werte lagen zwischen 0,34 und 0,44. Eine statistische Signifikanz ließ sich mit keiner der vier untersuchten Techniken zwischen benignen und malignen Läsionen nachweisen.

2 Diskussion

Makromolekülen verfügen nur Protonen in über eine eingeschränkte Beweglichkeit und interagieren mit frei beweglichen Wasserstoffmolekülen durch eine dipolare Kopplung und durch chemischen Austausch an einer intermittierenden Grenzzone (19-23). Diese Interaktion beeinflusst die Signalintensität der kernspintomographischen Bildgebung. Bezogen auf die Frequenzbreite der vorhandenen Protonen in menschlichem Gewebe stellt der Pool der makromolekularen Protonen das größte Spektrum mit ca. 20 kHz. Durch Anwendung eines Unterdrückungsimpulses mit deutlich differenter Frequenz bezogen auf die Resonanzfrequenz von Wasser, kann der Anteil der Protonen in Makromolekülen an der Bildgebung angeschätzt werden (27). Dies geschieht am einfachsten, indem eine Sequenz mit und ohne Unterdrückungsimpuls T1 durchgeführt wird (14).Die Relaxation steigt durch einen Unterdrückungsimpuls an. Das Ausmaß der T1 Relaxation ist abhängig von der Frequenz des angewendeten Unterdrückungsimpulses (13). Bei der Berechnung von absoluten MTC und MTR Werten sollte die T1 Zeit eines zu untersuchenden Gewebes Berücksichtigung finden (13,16). Das Verhältnis der T1 Relaxationszeit und der absolute MTR Wert sind durch die folgende Gleichung beschrieben: $MTR = K_a \times T1_a$. K_a beschreibt in dieser Gleichung die Rate des Magnetization Transfer von Wasser zu Makromolekülen und T1_a die Relaxationszeit der frei beweglichen Wasserstoffprotonen nach Einstrahlen des Unterdrückungsimpulses (13). In der vorliegenden Arbeit wurde auf eine Berechnung der T1 Zeiten verzichtet. Dies wurde zum einen aufgrund der Praktikabilität in Hinsicht auf eine mögliche Implementierung der Untersuchungsmethode in die klinische Routine und zum anderen aufgrund der nur geringen und statistisch nicht relevanten, resultierenden Ungenauigkeiten unterlassen (28-30). Innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs wurden keine Einblutungen in die Glandula parotidea oder aber intratumorale Einblutungen histologisch nachgewiesen, so dass große

Variationen der T1 Relaxationszeit innerhalb der pathologischen Veränderungen unwahrscheinlich erscheinen. Dennoch kann eine Ungenauigkeit der erhobenen MTC und MTR Werte nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Eine weitere Variable, die die Ergebnisse des MTC und MTR Wertes für unterschiedliche Gewebe beeinflusst ist die technische Beschaffenheit des Unterdrückungsimpuls. Dabei spielen die Form, die Dauer, die Amplitude und die Frequenz des Impulses eine maßgebliche Rolle für den resultierenden Magnetisierungstransfereffekt (19-23). In der vorliegenden Arbeit wurde ein 1kHz Off-Resonanz HF-Impuls mit einer Pulsdauer von 18 msec verwendet. Yousem et al. wählten in ihrer Arbeit, die Kopf- Halstumoren im Allgemeinen untersuchte, einen 2-kHz Off-Resonanz HF-Impuls zu Differenzierung der verschiedenen Entitäten (14). In dieser Arbeit wurden einzig die MTR Werte der verschiedenen Läsionen in In-Phase Technik evaluiert. Insgesamt wurden nur drei Speicheldrüsentumoren untersucht. Die zwei untersuchten pleomorphen Adenome zeigten einen mittleren MTR von 0,18. In der vorliegenden Arbeit wurde ein mittlerer MTR in der In-Phase Technik von 0,52 ermittelt. Takashima et al. ermittelten die MTR Werte ebenfalls mit einem 1-kHz Off-Resonanz HF-Impuls und ermittelten einen MTR für pleomorphe Adenome von 0,46 und für Warthin Tumoren von 0,57 (15). Während der ermittelte Wert für pleomorphe Adenome ähnlich dem in der vorliegenden Arbeit unter Nutzung der In-Phase Technik war (0,52), ergab sich für die Warthin Tumoren jedoch ein deutlich differierender Wert (0,84). Takashima et al verwendeten ebenfalls T1-gewichtetete spoiled Gradienten-Echo Sequenzen mit nahezu identischen Sequenzparametern, so dass die differierenden Ergebnisse insbesondere in Bezug auf die Warthin Tumoren unklar bleiben, da gerade diese Entität, im Gegensatz zu den pleomorphen Adenomen, eine verhältnismäßig geringe histologische Variabilität aufweisen (3)

Diskussion

In der Literatur ist eine Anwendung des Magnetisierungstransfers in Opposed-Phase Technik nicht beschrieben. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte evaluiert werden, inwieweit die Anwendung dieser Technik das diagnostische Spektrum der MRT-Bildgebung erweitern kann. Mittels des MTC in Opposed-Phase Technik ließen sich Warthin Tumoren von adenosquamösen Karzinomen einzig basierend auf dieser Technik statistisch signifikant differenzieren. Mittels des MTR in Opposed-Phase Technik konnte das pleomorphe Adenom von adenosquamösen Karzinomen differenziert werden. Darüber hinaus waren noch weitere Erkrankungen der Glandula parotidea statistisch signifikant abzugrenzen. Unter Berücksichtigung klinischer Fragestellungen erscheint es jedoch nicht relevant, ob beispielsweise eine Abgrenzung eines pleomorphen Adenoms gegenüber gesundem Drüsengewebe möglich ist. Einzig die Differenzierungsmöglichkeit mittels des MTC in Opposed-Phase Technik erscheint bei nicht eindeutigen morphologischen Befunden interessant, sollte aber noch an einem größeren Kollektiv untersucht werden.

Die MTC und MTR Werte in der bereits publizierten In-Phase Technik boten in der vorliegenden Arbeit eine Differenzierung zwischen pleomorphen Adenomen Tumoren sowie zwischen pleomorphen Adenomen und und Warthin adenosquamösen Karzinomen. Auch hier sind die übrigen ermittelten Unterscheidungsmöglichkeiten von keiner klinischen Relevanz, da diese schon durch die morphologische Darstellung keine differentialdiagnostische Herausforderung darstellen. Die meisten Tumoren der Gl. parotidea können ohne hin nicht invasiv mittels einer Feinnadelaspirationsbiobsie mit einer Genauigkeit von 90-98% und geringem Kostenaufwand diagnostiziert werden (31-33).

Takashima et al. kamen in der von ihnen publizierten Arbeit zu dem Schluss, dass der MTR in In-Phase Technik eine wertvolle Hilfe zur Differenzierung von benignen und malignen Tumoren der Glandula parotidea sein kann. In dieser Arbeit wurden 72 Patienten mit Tumoren untersucht. In der von uns durchgeführten Untersuchung mit einem nur gering kleineren Patientenkollektiv konnte diese Aussage nicht bestätigt werden.

Die Parotistumoren enthalten unterschiedlichste Arten und Mengen von intermidiären Filamentproteinen, wie Cytokeratine, Neurofilamente, Fibronectine, Tonofilamente und Vimentin (34-37). Das Molekulare Gewicht dieser Proteine reicht von 40 bis 150 kd (38). So erscheint es plausibel, dass diese intermidiären Filamentproteine mehr als makromolekulare Proteine in den Nucleolen und dem Cytoplasma einen Einfluss auf die Variabilität des MTR von Parotistumoren hat (22).

Subsumierend muss jedoch gesagt werden, dass zu diesem Zeitpunkt keine eindeutigen Referenzwerte für einzelne Erkrankungen der Ohrspeicheldrüse vorliegen und dass die Werte insbesondere für einzelne Tumorentitäten deutlich variieren. Ein diagnostischer Gewinn des Magnetisierungstransfers in der Diagnostik der Erkrankungen der Glandula parotidea besteht somit nur sehr eingeschränkt und der zusätzliche zeitliche Aufwand rechtfertigt einen routinemäßigen Einsatz im klinischen Alltag, basierend auf den vorgelegten Ergebnissen zum jetzigen Zeitpunkt nicht.

7 Zusammenfassung

In der Vorliegenden Studie wurden 25 gesunde Probanden und 65 Patienten mit tumorösen Läsionen (57 benigne und 8 maligne Läsionen) der Gl. parotidea mittels einer spoiled gadienten-echo Sequenz und eines 1-kHz Off-Resonanz HF-Impuls in-Phase und opposed-Phase im Kernspintomographen untersucht. Mittels dieser Technik konnte ein MTC und ein Läsion-zu-Muskel MTR Wert bestimmt werden. Dieser Technik wird das Potential zur Differenzierung von benignen und malignen Tumoren zugeschrieben. In die klinische Routine hat diese Technik bis zum heutigen Tag keinen Eingang gefunden.

Ziel der Arbeit war die Bestimmung eines MTC-Normwertes für die Gl. parotidea bei einem gesunden Normalkollektiv und die Beurteilung des Wertes des MTC und MTR bei systemischen und tumorösen Erkrankungen der Gl. parotidea in der klinischen Diagnostik.

Mittels Kopfspule ergab sich in-Phase ein MTC-Wert für die gesunde Gl. parotidea von $0,19254 \pm 0,02677$ (95%CI; 0,19997/ 0,18512) und ein mittlerer MTR-Wert von $0,58439 \pm 0,086661$ (95%CI; 0,60839/0,5604). Opposed-Phase beträgt der MTC-Wert $0,33141 \pm 0,07331$ (95%CI;0,35172/0,31109) und der MTR-Wert $0,98441 \pm 0,2368$ (95%CI; 1,05006/0,91876).

Die statistische Bewertung der Ergebnisse der Patientendaten ergab, dass zu diesem Zeitpunkt keine eindeutigen Referenzwerte für einzelne Erkrankungen der Gl. parotidea bestimmt werden können und dass die Werte insbesondere für einzelne Tumorentitäten deutlich variieren.

Als Ergebnis dieser Arbeit bleibt festzuhalten, dass ein diagnostischer Gewinn des Magnetisierungstransfers in der Diagnostik der Erkrankungen der Glandula parotidea somit nur sehr eingeschränkt besteht und der zusätzliche zeitliche Aufwand einen routinemäßigen Einsatz im klinischen Alltag zum jetzigen Zeitpunkt nicht rechtfertigt.

8 Literaturverzeichnis

- Probst, Grevers, Iro, *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*. Thieme 2004; 2. Auflage:132-151
- 2. Boenninghau, Lenarz, *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*. Springer 2001;11. Auflage:530-551
- Seifert, Gerhard; Oralpathologie I: Pathologie der Speicheldrüsen. Springer 2005; 2. Auflage
- 4. Reiser, Semmler. *Magnetresonanztomographie*, Springer 2002; 3. Auflage
- 5. Eneroth CM, Hamberger CA (1974) Principles of treatment of different types of parotid tumors. *Laryngoscope* **1974**;84:1732-1740
- 6. Seifert G, et al. : Speicheldrüsenkrankheiten, Thieme, 1984
- Spiro RH, Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2,807 patients. *Head Neck Surg.* 1986;8:177-184
- Ellis GL, Corio RL, Acinic cell adenocarcinoma. A clinicopathologic analysis of 294 cases. *Cancer* 1983;52:542-549
- Vogel T, Handbuch der diagnostischen Radiologie, Kopf-Hals, Springer
 2002
- Takashima S, Noguchi Y, Okumura T, Aruga H, Kobayashi T. Dynamic MR imaging in the head and neck. *Radiology* 1993;189:813–821

- Freling NJM, Molenaar WM, Vermy A, et al. Malignant parotid tumors: clinical use of MR imaging and histologic correlation. *Radiology* 1992; 185:691–696
- **12.** Joe VQ, Westesson P-L. Tumors of the parotid gland: MR imaging characteristics of various histologic types. *AJR* **1994**;163:433–438
- Yousem DM, Montone KT, Sheppard LM, Rao VM, Weinstein GS, Hayden RE. Head and neck neoplasms: magnetization transfer analysis. *Radiology* 1994;192:703–707
- **14.** Markkola AT, Aronen HJ, Paavonen T, et al. Spin lock and magnetization transfer imaging of head and neck tumors. *Radiology* **1996**;200:369–375
- Takashima S, Wang J, Takayama F, Momose M, Parotid masses: Prediction of malignancy using magnetisation transfer and MR Imaging findings. *AJR* 2001;176:1577-1584
- 16. Takashima S, Takayama F, Wang Q, Kawakami S, Saito A, Sone S. Head and neck lesions: determination of an optimal MT technique for prediction of malignancies. *Invest Radiol* 2000;35:244–252
- 17. Elster AD. Introduction to nuclear magnetic resonance.
 In: Farrell RJ, ed. *Questions and answers in magnetic resonance imaging*, 1st ed. Baltimore: Mosby, 1994 :22–61
- 18. Grossman RI, Gomori JM, Ramer KN, Lexa FJ, Schnall MD.
 Magnetization transfer: theory and clinical applications in neuroradiology.
 Radio-Graphics 1994;14:279–290

- **19.** Wolff SD, Balaban RS. Magnetization transfer imaging: practical aspects and clinical applications. *Radiology* **1994**;192:593–599
- 20. Mehta RC, Pike GB, Enzmann DR. Magnetization transfer magnetic resonance imaging: a clinical review. *Top Magn Reson Imaging* 1996;8:214–230
- Koenig SH, Bryant RG, Hallenga K, Jacob GS. Magnetic cross-relaxation among protons in protein solutions. *Biochemistry* 1978;20:4348–4358
- Zhong J, Gore JC, Armitage IM. Relative contributions of chemical exchange and other relaxation mechanisms in protein solutions and tissues.
 Magn Reson Med 1989;11:295–308
- **23.** Wolff SD, Balaban RS. Magnetization transfer contrast (MTC) and tissue water proton relaxation in vivo. *Magn Reson Med* **1989**;10:135–144
- 24. Weishaupt, Köchli, Marincek, *Wie funktioniert MRI*?, Springer 2006, 5. überarbeitete Auflage
- Moran PR, Hamilton CA. Near-resonance spin-lock contrast. *Magn Reson Imaging* 1995;13:837–846
- 26. Ulmer JL, Mathews VP, Hamilton CA, Elster AD, Moran PR. Magnetization transfer or spin-lock? An investigation of off-resonance saturation pulse imaging with varying frequency offsets. *AJNR* 1996;17:805–819

- Hajnal JV, Baudouin CJ, Oatridge A, Young IR, Bydder GM. Design and implementation of magnetization transfer pulse sequences for clinical use. *J Comput Assist Tomogr* 1992;16:7–18
- **28.** Takashima S, Ikezoe J, Harada K, et al. Tongue cancer: correlation of MR imaging and sonography with pathology. *AJNR* **1989**;10:419–424
- 29. Higgins CB, McNamara MT, Fisher MR, Clark OH. MR imaging of the thyroid. *AJR* 1986;147: 1255–1261
- Dooms GC, Hricak H, Moseley ME, Bottles K, Fisher M, Higgins CB. Characterization of lymphadenopathy by magnetic resonance relaxation times: preliminary results. *Radiology* 1985;155:691–697
- **31.** Layfield LJ, Tan P, Glasgow BJ. Fine-needle aspiration of salivary gland lesions. *Arch Pathol Lab Med* **1987**;111:346–353
- Suen KC. Salivary glands. In: Satterfield TS, ed. Atlas and text of aspiration biopsy cytology, 1st ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1990:42–58
- **33.** Zurrida S, Alasio L, Tradati N, Bartoli C, Chiesa F, Pilotti S. Fine-needle aspiration of parotid masses. *Cancer* **1993**;72:2306–2311
- 34. Dardick I. Histogenesis and morphogenesis of salivary gland neoplasms.
 In: Ellis GL, Auglair PL, Gnepp DR, eds. *Surgical pathology of the salivary glands*, 1st ed. Tokyo: Saunders, 1991: 108–128

- **35.** Dardick I, Cavell S, Boivin M, et al. Salivary gland myoepithelioma variants: histological, ultrastructural, and immunocytological features. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* **1989**;416:25–42
- 36. Burns BF, Dardick I, Parks WR. Intermediate filament expression in normal parotid glands and pleomorphic adenomas. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1988;413:103–112
- **37.** Domagala W, Halczy-Kowalik L, Weber K, Osborn M. Coexpression of glial fibrillary acid protein, keratin and vimentin: a unique feature useful in the diagnosis of pleomorphic adenoma of the salivary gland in fine needle aspiration biopsy smears. *Acta Cytol* **1988**;32:403–408
- Parry DAD, Fraser RDB, MacRae TP, Suzuki E. Intermediate filaments.
 In: Squire JM, Vibert PJ, eds. *Fibrous protein structure*, 1st ed. Tokyo: Academic Press, 1987:193–214

9 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

| Abbildung 1 | Anatomische Lage der großen Speicheldrüsen | 7 |
|-----------------|--|------|
| Abbildung 2 | Anatomische Lage der Gl. parotidea | 8 |
| Abbildung 3 | Histologischer Aufbau der Gl. parotidea | 8 |
| Abbildung 4 | T1-gewichtetes MRT-Bild eines Sjögren Syndroms | 9 |
| Abbildung 5 | T1-gewichtete Abbildung einer Parotitis der rechten | |
| | Gl. parotidea im MRT | 10 |
| Abbildung 6 | Pleomorphes Adenom eines 43-jährigen Patienten | |
| | in der rechten Gl. parotidea im MRT | 11 |
| Abbildung 7 | 76-jähriger Patient mit einem gutartiger Warthin Tumor | |
| | in der rechten Gl. parotidea im MRT | 12 |
| Abbildung 8 | T1und T2 gewichtetes MRT-Bild der Gl. parotidea | 13 |
| Tabelle 1 | MR-tomographische Merkmale der pathologischen | |
| | Veränderung der Gl. parotidea bei T1-, T2-Wichtung und be | i |
| | T1-Wichtung nach Kontrastmittelapplikation | 14 |
| Tabelle 2 | MR-Klassifikation des Sjögren Syndroms | 15 |
| Abbildung 9a | Parotitis in T1-Wichtung | 16 |
| Abbildung 9b | Parotitis in T2-Wichtung | 16 |
| Abbildung 9c | Sjögren-Syndrom in T1-Wichtung | 16 |
| Abbildung 9d | Sjögren-Syndrom in T2-Wichtung | 16 |
| Tabelle 3 | Inzidenz von Parotistumoren Internationaler Literaturverglei | ch16 |
| Abbildung 10a | Pleomorphes Adenom in T1-Wichtung | 17 |
| Abbildung 10b | Pleomorphes Adenom in T2-Wichtung | 17 |
| Abbildung 10c | Whartin-Tumor in T1-Wichtung | 17 |
| Abbildung 10c | Whartin-Tumor in T2-Wichtung | 17 |
| Tabelle 4 | Häufigkeit histologischer Subtypen benigner und | |
| | maligner Parotistumoren | 18 |
| Abbildung 11 | Schematische Darstellung eines Protonenspektrums von | |
| | biologischem Gewebe | 21 |
| Abbildung 12a,b | In-Phase Aufnahmen der Gl. parotidea | 22 |

| Abbildung 13a,b | Opposed-Phase Aufnahmen der Gl. parotidea | .21 |
|-----------------|---|-----|
| Tabelle 5 | Sequenzparameter der T1-gewichteten Spinecho Sequenz | .24 |
| Tabelle 6 | Tabelle der Sequenzparameter der MTC-Sequenzen | 25 |
| Abbildung 14 | Axiale T1-gewichtete Spinecho Sequenz der Gl. parotidea | .26 |
| Abbildung 15 | Weiße kreisförmige Markierung der rechten Gl. parotidea | .27 |
| Abbildung 16 | Markierung der gesamten Drüse einer Seite | 27 |
| Abbildung 17 | Markierung des Bildrauschen | 28 |
| Abbildung 18 | Markierung des M. Masseter | 28 |
| Tabelle 7 | Auflistung der unterschiedlichen Erkrankungen der mittels | |
| | MTC untersuchten Patient | .30 |
| Abbildung 19 | Lokalisation auf der MTC-Sequenz-Schicht und. die | |
| | Markierung des gesunden Gewebes auf der erkrankten Seite | .31 |
| Abbildung 20 | Markierung des tumorösen Anteils in der Gl. parotidea | 32 |
| Abbildung 21 | Markierung des Gewebes auf der gesunden Gegenseite | .32 |
| Abbildung 22 | MTR Werte für die Gruppe der Probanden in-Phase | 36 |
| Abbildung 23 | MTR Werte für die Gruppe der Probanden opposed-Phase | .37 |
| Abbildung 24 | MTC und MTR Werte für die Gruppe der Probanden | 37 |
| Tabelle 8 | Auflistung der gewonnen MTC und MTR Werte für | |
| | verschiedene Erkrankungen der Glandula parotidea | 38 |
| Abbildung 25 | in-Phase MTC Messwerte der gesunden und der | |
| | häufigsten Erkrankungen der Gl. parotidea | .39 |
| Abbildung 26 | opposed-Phase MTC Messwerte der gesunden und der | |
| | häufigsten Erkrankungen der Gl. parotidea | .39 |
| Abbildung 27 | in-Phase MTR Messwerte der gesunden und der | |
| | häufigsten Erkrankungen der Gl. parotidea | .40 |
| Abbildung 28 | opposed-Phase MTR Messwerte der gesunden und der | |
| | häufigsten Erkrankungen der Gl. parotidea | .40 |
| Tabelle 9 | Signifikanswerte der Erkrankungen MTC in-Phase | .41 |
| Tabelle 10 | Signifikanswerte der Erkrankungen MTC opposed-Phase | .42 |
| Tabelle 11 | Signifikanswerte der Erkrankungen MTR in-Phase | .42 |
| Tabelle 12 | Signifikanswerte der Erkrankungen MTR opposed-Phase | .43 |

10 Danksagung

Für die Überlassung des Themas dieser Dissertation und der Bereitstellung der nötigen Ausrüstung möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. G. Adam, Direktor der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, Hamburg bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. med. Christian Habermann für die engagierte und fürsorgliche Betreuung, Beratung und Unterstützung in allen wissenschaftlichen Fragen und methodischen Problemen sowie bei der Abfassung der Dissertation.

Danken möchte ich auch meiner Freundin Melanie und meinen Eltern, die mich von Beginn meines Studiums an unterstützt haben.

11 Aufklärungsbogen

11.1 Aufklärungsbogen für Probanden



Radiologisches Zentrum Martinistraße 52 Universitätsklinikum Klinik und Poliklinik für Hamburg-Eppendorf Diagnostische und Interventionelle Radiologie Prof. Dr. Gerhard Adam Direktor

20246 Hamburg Telefon: (040)42803-4010 Telefax: (040)42803-6799 www.uke.uni-hamburg.de

Probandeninformation und Einverständniserklärung

Nachweis pathologischer Veränderungen der großen Speicheldrüsen in der MRT bei 1,5 Tesla Feldstärke.

Studienleiter:

Prof. Dr. med. G. Adam

Dr. med. C. R. Haberma M. C. Cramer Dr. med. F. Weiss

| I | tientenetikett |
|----|----------------|
| | |
| nn | |
| | |

Mit der Magnetresonanztomographie (MRT) ist es möglich, Bilder aus dem Körperinneren zu erstellen. Zur Bilderstellung werden die Wasserstoffatome Ihres Körpers in einem Magnetfeld ausgerichtet und mittels Radiofrequenzwellen ausgelenkt. Die gewonnen Bilder erlauben die Beurteilung von entzündlichen und tumorösen Veränderungen der Speicheldrüsen sowie Veränderungen der Ausführungsgänge. Bei der MRT handelt es sich um eine Methode, die ohne Röntgenstrahlen arbeitet.

Im Rahmen eines Forschungsvorhabens möchten wir bei Ihnen die Wertigkeit neuartige Sequenzen zur Beurteilung der Speicheldrüsen und ihrer Ausführungsgänge überprüfen. Hierbei soll die MRT im weiteren Verlauf der Studie zur Beurteilung der vorliegenden Veränderungen der Speicheldrüsen bei Patienten eingesetzt werden. Es kommen zwei verschiedene Untersuchungsgeräte zum Einsatz:

1. Die Untersuchung findet an einem Magnetresonanztomographen mit einer von 1.5 Tesla Feldstärke Tesla und 3 statt. Ein 1.5 Tesla Magnetresonanztomograph stellt heute die in der Routine eingesetzte Feldstärke dar. Neu ist der Einsatz eines 3 Tesla Magnetresonanztomographen Dies ist eine höhere Feldstärke, als sie bei den meisten im Routineeinsatz befindlichen Geräten vorliegt und ist etwa 60.000-mal höher als das Erdmagnetfeld. Die hohe Feldstärke wird benötigt um möglichst viel "Signal" aus dem Körperinneren zu erhalten, dies hat einen direkten Einfluss auf die Qualität der Bilder. Die MRT ist seit geraumer Zeit ein Bestandteil der medizinischen Diagnostik. Schädigende Einwirkungen menschlichen Organismus auf den sind bei der Magnetresonanztomographie weder für ein Magnetfeld bei 1,5 Tesla noch für ein Magnetfeld bei 3 Tesla nach derzeitigem Stand der Kenntnis zu erwarten.

2. Im Rahmen der Untersuchungen werden verschiedene neuartige Messungen durchgeführt, die zur besseren Diagnosestellung der bei Ihnen vorliegenden Erkrankung im Rahmen der Studie getestet werden. Sämtliche angewendeten Sequenzen sind bereits zertifiziert und stellen keine Gefahr für Ihre Gesundheit dar.

Ziel der Studie ist es, die Aussagefähigkeit der MRT bezüglich der bei Ihnen vermuteten Erkrankung zu testen und die beider verschiedenen Feldstärken zu vergleichen.

ACHTUNG:

Falls Sie unter Platzangst leiden, schwanger sind, einen Herzschrittmacher haben oder irgendwelches Metall (z.B. Metallsplitterverletzungen, Gefäßclips von Gefäßoperationen, Gehörverstärker etc.) in Ihrem Körper tragen, können und dürfen Sie nicht an dieser Studie teilnehmen.

UNANNEHMLICHKEITEN:

Die Untersuchung wird max. ca. 90 Minuten dauern. Ein Problem der MRT ist der erzeugte Lärm der Maschine während der laufenden Untersuchung. Dazu wird Ihnen ein Gehörschutz gegeben (Verständigung mit dem Arzt bleibt trotzdem möglich). Einige Patienten leiden im Gerät unter der Lärmbelästigung. Sollte dies oder andere Unannehmlichkeiten auftreten, lassen Sie es uns sofort wissen. Scheuen Sie sich bitte nicht Fragen zu stellen.

NUTZEN DER UNTERSUCHUNG:

Die aus der Studie resultierenden Informationen werden zur Beurteilung der Speicheldrüsen und ihrer Ausführungsgänge benutzt. Die neuartigen Sequenzen, die bei Ihnen zum Einsatz kommen sollen auf ihren Nutzen geprüft werden

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig.

Sie haben jederzeit das Recht, ohne Angaben von Gründen von der laufenden Studie zurückzutreten. Ihre Entscheidung, die Untersuchung frühzeitig abzubrechen oder an der Studie gar nicht teilzunehmen, wird das Verhältnis zu Ihren behandelnden Ärzten sowie zu dem Personal unserer Abteilung in keiner Weise beeinflussen.

Es ist denkbar, dass diese Untersuchung bei Ihnen keine zusätzlichen Erkenntnisse erbringt.

Es ist möglich, dass durch die MRT krankhafte Veränderungen Ihrer Speicheldrüsen und der ausführenden Gänge aufgedeckt werden können und sich im Einzelfall ein therapeutisches Vorgehen anschließen könnte. Neu gewonnene Erkenntnisse werden in Ihre weitere medizinische Behandlung, sofern angezeigt, einfließen. Selbstverständlich werden Ihnen die gewonnenen Erkenntnisse durch die studienverantwortlichen Ärzte mitgeteilt. Eine abschließende Beurteilung der gewonnenen Erkenntnisse ist jedoch erst nach Auswertung der Studie möglich. Nebst Ihrem Einverständnis mit dieser Untersuchung dokumentieren Sie mit Ihrer Unterschrift auf diesem Formular, dass Sie über Art, Zweck, Hergang dieser Untersuchung und die möglichen Risiken einer solchen Untersuchung ärztlich umfassend informiert und aufgeklärt wurden. Die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten und persönlichen Mitteilungen unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und werden ohne Patientennamen (anonymisiert) zusammengeführt. Ein Exemplar des Merkblatts ist Ihnen zum Verbleib ausgehändigt worden. Während der Untersuchung können sich unvorhersehbare Bedingungen ergeben, die eine unaufschiebbare Erweiterung oder Änderung der geplanten Untersuchung erzwingen können. Sie dokumentieren, dass Ihre Fragen vollständig und verständlich beantwortet wurden. Für weitere Fragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Datum:

Ärztl. Mitarbeiter:

Unterschrift des Ärztl. Mitarbeiters:

Hiermit bestätige ich durch meine Unterschrift den vorangegangenen Aufklärungstext:

"Nachweis pathologischer Veränderungen der großen Speicheldrüsen in der MRT bei 1,5 Tesla Feldstärke im Vergleich zur MRT bei 3 Tesla."

gelesen und verstanden zu haben und erkläre mich mit der Durchführung der vorgenannten Studie einverstanden. Zugleich erkläre ich, dass ich mit der im Rahmen der klinischen Prüfung erfolgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten einverstanden bin.

Eine weitere Aufklärung wurde von mir nicht gewünscht.

Datum:

Proband:

Unterschrift des Probanden:

11.2 Aufklärungsbogen für Patienten



Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Interventionelle Rac

Radiologisches Zentrum Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie Prof. Dr. Gerhard Adam Direktor Martinistraße 52 20246 Hamburg Telefon: (040)42803-4010 Telefax: (040)42803-6799 www.uke.uni-hamburg.de

Patienteninformation und Einverständniserklärung

Nachweis pathologischer Veränderungen der großen Speicheldrüsen in der MRT bei 1,5 Tesla.

Studienleiter:

Prof. Dr. med. G. Adam

PD Dr. med. M. Jaehne

Dr. med. C. R. Habermann M. C. Cramer F. Reitmeier Dr. med. F. Weiss

| | Patientenetikett |
|---|------------------|
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| I | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |

Bei Ihnen ist eine Erkrankung der Speicheldrüsen diagnostiziert worden. Aus diesem Grund sind bereits klinisch etablierte diagnostische Verfahren (Ultraschall, konventionelle Sialographie) durchgeführt worden. Mit der Magnetresonanztomographie (MRT) ist es möglich, Bilder aus dem Körperinneren zu erstellen. Zur Bilderstellung werden die Wasserstoffatome Ihres Körpers in einem Magnetfeld ausgerichtet und mittels Radiofrequenzwellen ausgelenkt. Die gewonnen Bilder erlauben die Beurteilung von entzündlichen und tumorösen Veränderungen der Speicheldrüsen sowie Veränderungen der Ausführungsgänge. Bei der MRT handelt es sich um eine Methode, die ohne Röntgenstrahlen arbeitet.

Im Rahmen eines Forschungsvorhabens möchten wir Ihnen diese **zusätzliche** Untersuchungsmöglichkeit anbieten. Hierbei soll die MRT zur Beurteilung der vorliegenden Veränderungen der Speicheldrüsen eingesetzt werden. Es kommen zwei verschiedene Untersuchungsgeräte zum Einsatz:

1. Die Untersuchung findet an einem Magnetresonanztomographen mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla und 3 Tesla statt. Ein 1.5 Tesla Magnetresonanztomograph stellt heute die in der Routine eingesetzte Feldstärke dar. Neu ist der Einsatz eines 3 Tesla Magnetresonanztomographen Dies ist eine höhere Feldstärke, als sie bei den meisten im Routineeinsatz befindlichen Geräten vorliegt und ist etwa 60.000-mal höher als das Erdmagnetfeld. Die hohe Feldstärke wird benötigt um möglichst viel "Signal" aus dem Körperinneren zu erhalten, dies hat einen direkten Einfluss auf die Qualität der Bilder. Die MRT ist seit geraumer Zeit ein Bestandteil der medizinischen Diagnostik. Schädigende menschlichen Einwirkungen auf den Organismus sind bei der Magnetresonanztomographie weder für ein Magnetfeld bei 1,5 Tesla noch für ein Magnetfeld bei 3 Tesla nach derzeitigem Stand der Kenntnis zu erwarten.

2. Im Rahmen der Untersuchungen werden verschiedene neuartige Messungen durchgeführt, die zur besseren Diagnosestellung Erkrankung der Speicheldrüsen und ihrer Ausführungsgänge im Rahmen der Studie getestet werden. Sämtliche angewendeten Sequenzen sind bereits zertifiziert und stellen keine Gefahr für Ihre Gesundheit dar.

Ziel der Studie ist es, die Aussagefähigkeit der MRT bezüglich der bei Ihnen vermuteten Erkrankung zu testen und die beider verschiedenen Feldstärken zu vergleichen.

ACHTUNG:

Falls Sie unter Platzangst leiden, schwanger sind, einen Herzschrittmacher haben oder irgendwelches Metall (z.B. Metallsplitterverletzungen, Gefäßclips von Gefäßoperationen, Gehörverstärker etc.) in Ihrem Körper tragen, können und dürfen Sie nicht an dieser Studie teilnehmen.

UNANNEHMLICHKEITEN:

Die Untersuchung wird max. ca. 90 Minuten dauern. Ein Problem der MRT ist der erzeugte Lärm der Maschine während der laufenden Untersuchung. Dazu wird Ihnen ein Gehörschutz gegeben (Verständigung mit dem Arzt bleibt trotzdem möglich). Einige Patienten leiden im Gerät unter der Lärmbelästigung. Sollte dies oder andere Unannehmlichkeiten auftreten, lassen Sie es uns sofort wissen. Scheuen Sie sich bitte nicht Fragen zu stellen.

Nur für Patienten mit einer/m vermuteten Raumforderung/Tumor:

Für diese Untersuchung wird ein gut verträgliches Kontrastmittel gespritzt. Dieses erlaubt die bessere Darstellung des Gefäßinnenraumes. Zu den seltenen Nebenwirkungen zählen Übelkeit (0,4%), lokales Wärmegefühl oder Schmerz bei der Injektion (0,4%), Kopfschmerzen (0,3%), Schwindel (0,1%) und Missempfindungen (0,1%). Selbst bei eingeschränkter Nierenfunktion kann dieses Kontrastmittel gespritzt werden.

NUTZEN DER UNTERSUCHUNG:

Die aus der Studie resultierenden Informationen werden zur Beurteilung der Veränderungen der Speicheldrüsen und ihrer Ausführungsgänge benutzt. Die neuartigen Sequenzen, die bei Ihnen zum Einsatz kommen sollen auf ihren Nutzen geprüft werden.

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig.

Sie haben jederzeit das Recht, ohne Angaben von Gründen von der laufenden Studie zurückzutreten. Ihre Entscheidung, die Untersuchung frühzeitig abzubrechen oder an der Studie gar nicht teilzunehmen, wird das Verhältnis zu Ihren behandelnden Ärzten sowie zu dem Personal unserer Abteilung in keiner Weise beeinflussen.

Es ist denkbar, dass diese Untersuchung bei Ihnen keine zusätzlichen Erkenntnisse erbringt.

Es ist möglich, dass durch die MRT krankhafte Veränderungen Ihrer Speicheldrüsen und der ausführenden Gänge aufgedeckt werden können und sich im Einzelfall ein therapeutisches Vorgehen anschließen könnte. Neu gewonnene Erkenntnisse werden in Ihre weitere medizinische Behandlung, sofern angezeigt, einfließen. Selbstverständlich werden Ihnen die gewonnenen Erkenntnisse durch die studienverantwortlichen Ärzte mitgeteilt. Eine abschließende Beurteilung der gewonnenen Erkenntnisse ist jedoch erst nach Auswertung der Studie möglich. Nebst Ihrem Einverständnis mit dieser Untersuchung dokumentieren Sie mit Ihrer Unterschrift auf diesem Formular, dass Sie über Art, Zweck, Hergang dieser Untersuchung und die möglichen Risiken einer solchen Untersuchung ärztlich umfassend informiert und aufgeklärt wurden. Die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten und persönlichen Mitteilungen unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht werden Patientennamen und ohne (anonymisiert) zusammengeführt. Ein Exemplar des Merkblatts ist Ihnen zum Verbleib ausgehändigt worden. Während der Untersuchung können sich unvorhersehbare Bedingungen ergeben, die eine unaufschiebbare Erweiterung oder Änderung der geplanten Untersuchung erzwingen können. Sie dokumentieren, dass Ihre Fragen vollständig und verständlich beantwortet wurden. Für weitere Fragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Datum:

Ärztl. Mitarbeiter:

Unterschrift des Ärztl. Mitarbeiters:

Hiermit bestätige ich durch meine Unterschrift den vorangegangenen Aufklärungstext:

"Nachweis pathologischer Veränderungen der großen Speicheldrüsen in der MRT bei 1,5 Tesla Feldstärke im Vergleich zur MRT bei 3 Tesla."

gelesen und verstanden zu haben und erkläre mich mit der Durchführung der vorgenannten Studie einverstanden. Zugleich erkläre ich, dass ich mit der im Rahmen der klinischen Prüfung erfolgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten einverstanden bin.

Eine weitere Aufklärung wurde von mir nicht gewünscht.

Datum:

Patient:

Unterschrift des Patienten:

12 Lebenslauf

Persönliche Daten

| Name | Sven Mäurer |
|---------------------|-----------------------------|
| Geburtsdatum/-ort | 21. Oktober 1977 in Hamburg |
| Familienstand | ledig |
| Staatsangehörigkeit | deutsch |

Schulausbildung, Wehrdienst

| 08/1990 - 06/1997 | Abitur am Gymnasium Neu Wulmstorf | | |
|-------------------|---|--|--|
| 09/1997 – 04/1998 | Grundwehrdienst, 3. Panzergrenadierlehrbataille 92, Munster | | |
| Studium | | | |
| 04/1998 - 03/2000 | Grundstudium der Medizin an der Universität Hamburg | | |
| 14.03.2000 | Physikum | | |
| Seit 04/2000 | Hauptstudium der Medizin an der Universität Hamburg | | |
| 21.03.2002 | 1. Staatsexamen | | |
| 08.09.2003 | 2. Staatsexamen, mündliche Prüfungsfächer: Pharmakologie und Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde | | |
| 10/2003 - 09/2004 | Praktisches Jahr 1. Tertial: Chirurgie im AK Harburg unter Priv. Doz. Dr. S. Debus 2. Tertial: Wahlfach Radiologie im Universitäts- klinikum Hamburg-Eppendorf unter Prof. Dr. G. Adam 3. Tertial: Innere Medizin im AK Harburg unter Prof. Dr. T. Pop | | |

| Seit 04/2004 | Doktorarbeit auf dem Gebiet der Radiologie im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Thema: Magnetization Transfer Bildgebung zur Diagnostik pathologischer Veränderungen der Glandula parotidea mittels Magnetresonanztomographie bei 1,5 Tesla |
|-----------------------|--|
| 03.11.2004 | 3. Staatsexamen, Abschluss des Studiums mit der Gesamtnote "Gut" und Erteilung der Approbation als Arzt |
| Berufliche Ausbildung | |
| 04/2005-04/2006 | Assistenzarzt in Weiterbildung im Fach Diagnostische Radiologie im Klinikum Bremen- Mitte |
| Seit 05/2005 | Assistenzarzt in Weiterbildung im Fach Diagnostische Radiologie in der Radiologischen Praxis im Krankenhaus Buchholz i.d. Nordheide |
| Praktika | 05/2003: Grundkurs Sonographie im AK Harburg unter Prof. Dr. W. Gross-Fengels 06/2003: Akupunktur Anfängerkurs bei Karin Steinke, Lehrbeauftragte für Akupunktur |

Hamburg, den 4. Oktober 2006

Sven Mäurer

13 Eidesstattliche Versicherung

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

Hamburg, den 4. Oktober 2006

Sven Mäurer