

Angenommen von dem Fachbereich Medizin

Der Universität Hamburg am: 12.11.2010

Veröffentlicht mit der Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, 1. Gutachter: PD Dr. C. Habermann

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter: Prof. M. Jaehne

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter: PD Dr. T. Bley

Aus dem
Zentrum für Radiologie und Endoskopie
Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, Hamburg
Direktor: Prof. Dr. med. G. Adam

**Magnetization Transfer Coefficient
zur Diagnostik und Differenzierung primärer nicht tumoröser
Erkrankungen der Glandula parotidea**

DISSERTATION

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

von
Reza Pirayesh
aus Hamburg

Hamburg, 2010

Inhaltsverzeichnis

1.	Abkürzungsverzeichnis
2.	Einleitung
2.1	Vorbemerkung zur Einleitung
2.2	Anatomie der großen Speicheldrüsen
2.3	Nicht-tumoröse Erkrankungen der großen Speicheldrüsen
2.3.1	Sjögren-Syndrom
2.3.2	Parotitis
2.3.3	Sialadenose
2.3.4	Sialadenitis
2.3.5	Sialolithiasis
2.4	Prinzip der Magnetresonanz
2.4.1	T1- und T2-Relaxationszeiten
2.5	Kernspintomographische Merkmale der Gl. parotidea
2.6	MR-tomographische Merkmale
2.7	Der Magnetisierungstransfer Kontrast
2.8	In-phase und Opposed-phase
3.	Zielsetzung der Arbeit
4.	Patienten und Methoden
4.1	Patienten
5.	Ergebnisse
5.1	Auswertung der statistischen Ergebnisse von MTR Opp und MTR In
6.	Diskussion
7.	Zusammenfassung
8.	Literaturverzeichnis
9.	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis
10.	Danksagung
11.	Lebenslauf
12.	Eidesstattliche Versicherung

1. Abkürzungsverzeichnis

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

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
ca.	circa
Ka.	Karzinom
CT	Computertomographie
Gl.	Glandula
HF	Hochfrequenz
Hz	Hertz
J.	Jears
M.	Musculus
MTC	Magnetization Transfer Coefficient
MTK	Magnetisierungstransfer Kontrast
MTR	Magnetization Transfer Ratio
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
ROI	Region of Interest
V.	Vena
z.B.	zum Beispiel

2. Einleitung

2.1 Vorbemerkung zur Einleitung

Die Kernspin- oder Magnetresonanztomographie (MTR) ist ein bildgebendes Diagnostikverfahren, welches auf der Grundlage eines starken Magnetfeldes und hochfrequenter Radiowellen beruht. Mit ihr lassen sich nichtinvasiv Schichtbilder von jedem Körperteil in jeder Richtung aufnehmen. Für das MR-Signal werden in der klinischen Routine meist die Kerne der Wasserstoffatome (Protonen) verwendet. Der hohe Weichteilkontrast, ein großer Vorteil der MRT gegenüber anderen bildgebenden Methoden in der Medizin, beruht darauf, dass Wasser der wesentliche Bestandteil des menschlichen Gewebes ist.

Seit einiger Zeit ist die Kernspintomographie in der Lage einen Magnetization Transfer Coefficient (MTC) 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 eine Arbeit mit kleiner Patientenzahl, die sich mit der Wertigkeit des MTC bei tumorösen Läsionen der Speicheldrüse beschäftigt hat. Zur Wertigkeit der Methode zur Differenzierung generalisierter Erkrankungen mit Affektion der Glandula parotidea (z.B. Morbus Sjögren, Sialadenose) oder aber primär entzündlicher Erkrankungen der Drüse liegen bis jetzt in der Literatur nur wenige Erfahrungen vor.

Ziel der Arbeit ist die Bestimmung der Wertigkeit des MTC zur Differenzierung generalisierter Erkrankungen mit Affektion oder primär entzündlicher Erkrankung der Glandula parotidea.

2.2 Anatomie der großen Speicheldrüsen

Die Gl. parotidea, ist die größte der Mundspeicheldrüsen. Jede der Mundspeicheldrüsen wird von einer Bindegewebskapsel umgeben, von der Bindegewebssepten ins Innere ziehen und das Drüsenparenchym in Lappen und Läppchen untergliedern. Gemeinsam ist den Mundspeicheldrüsen ferner der Aufbau aus Endstücken mit sezernierenden Drüsenzellen, in denen Primärspeichel gebildet wird, und ableitenden Drüsengängen: intralobulär gelegenen Schaltstücken und Streifenstücken, sowie interlobulär Ductus interlobulares und interlobares, die sich schließlich in einen Ductus excretorius fortsetzen[1].

Die Gl. parotidea breitet sich auf dem M. masseter aus, reicht kranial fast bis an den Arcus zygomaticus und dorsal bis an den Meatus acusticus externus. Kaudal überschreitet sie mit dem Lobus colli den Unterkieferrand und setzt sich mit ihrem größten Teil, einem faszienlosen Fortsatz, Pars profunda, tief in die Fossa retromandibularis fort; dort bildet sie die laterale Begrenzung des Spatium lateropharyngeum (Abb. 1).

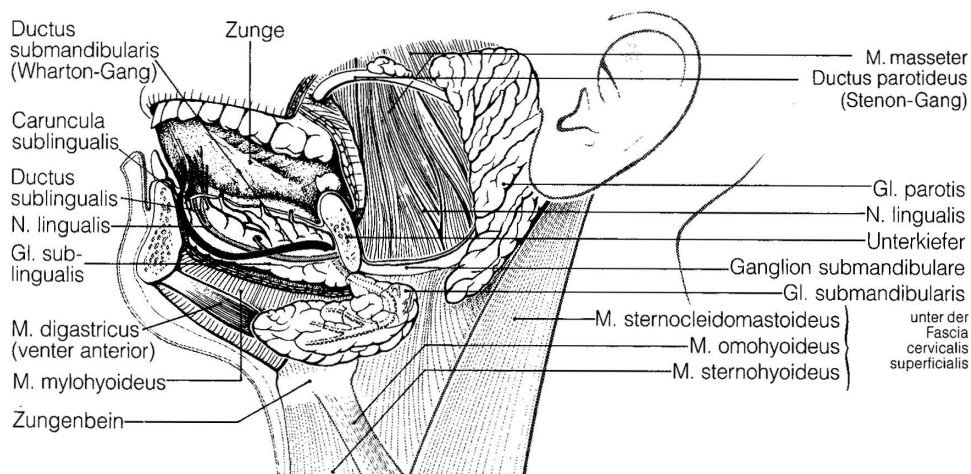


Abb.: 1 Anatomische Lage der großen Speicheldrüsen (Berghaus, 1996)

Der größte Teil Drüse wird jedoch kapselartig von der derben, undehnbaren Fascia parotidea umhüllt, einer Fortsetzung der Lamina superficialis fasciae cervicalis. Im Drüsenkörper verzweigt sich der N. facialis zum Plexus parotideus. Außerdem durchziehen die Gl. parotidea die V. retromandibularis und im oberen Drüsenteil die A. carotis externa mit dem Beginn ihrer Endäste sowie der N. auriculotemporalis .

Ihr Ausführungsgang, der Ductus parotideus verläuft über dem Musculus masseter, durchbricht den Musculus buccinator und mündet in der Papilla ductus parotidea seitlich des zweiten oberen Molaren in die Mundhöhle (Abb. 2). Die Gl. Parotidea ist eine rein seröse, azinöse Drüse. Der Speichel ist dünnflüssig, protein- und enzymreich. Außerdem enthält er Immunglobuline, die von den Drüsenzellen sezerniert werden [1].

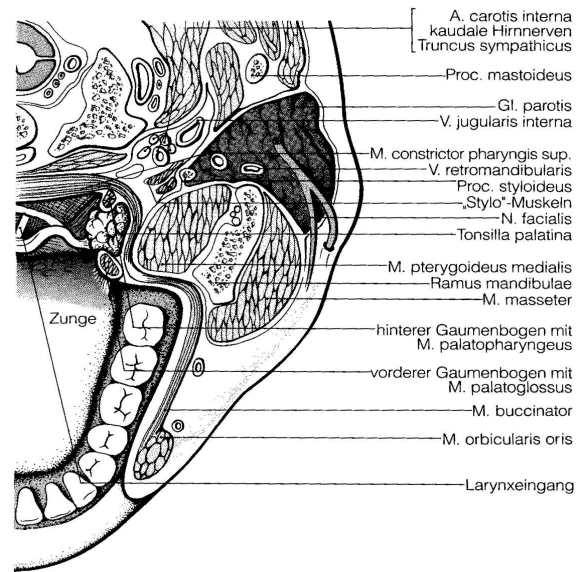


Abb. 2: Anatomische Lage der Gl. parotidea (Netter, 1998)

2.3 Nicht-tumoröse Erkrankungen der großen Speicheldrüsen

2.3.1 Sjögren-Syndrom

Bei der nach dem schwedischen Augenarzt Hendrik Sjögren benannten Erkrankung handelt es sich um eine sehr häufige Autoimmunerkrankung, von der vor allem Frauen betroffen sind (9:1) [2].

Bei dieser Erkrankung wendet sich die körpereigene Abwehr gegen die exokrinen (nach außen absondernden) Drüsen, also unter anderem gegen die Speicheldrüsen und die Tränendrüsen des Auges.

Es werden zwei Formen der Erkrankung unterschieden. Die primäre Form tritt unabhängig von anderen Erkrankungen auf und stellt somit ein eigenständiges Krankheitsbild dar. Bei der sekundären Form tritt die Erkrankung in Verbindung mit anderen entzündlichen Erkrankungen wie z.B. einer rheumatoiden Arthritis oder einem systemischen Lupus erythematodes auf. Zum Sjögren-Syndrom zählen die Xerostomie (Mundtrockenheit), Keratokonjunktivitis und Rhinopharyngitis sicca, chronische rezidivierende Gelenkentzündungen und Speicheldrüsen-schwellungen.

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 Patienten klagen über eine ausgeprägte Trockenheit der Mundhöhle, die sich mitunter bis in den übrigen Verdauungs- und 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 ^{99}Tc -Pertechnetat und letztendlich die Biopsie aus der Lippenschleimhaut (lymphozytär-myoepitheliale Zellinseln als Ausdruck abgelaufener Antigen-Antikörper-Reaktionen). Klassische Sialographien mit Kontrastmittelinstitution sind heutzutage eher selten, zeigen aber das charakteristische Bild eines „entlaubten Baumes“. Die Therapie ist symptomatisch orientiert.

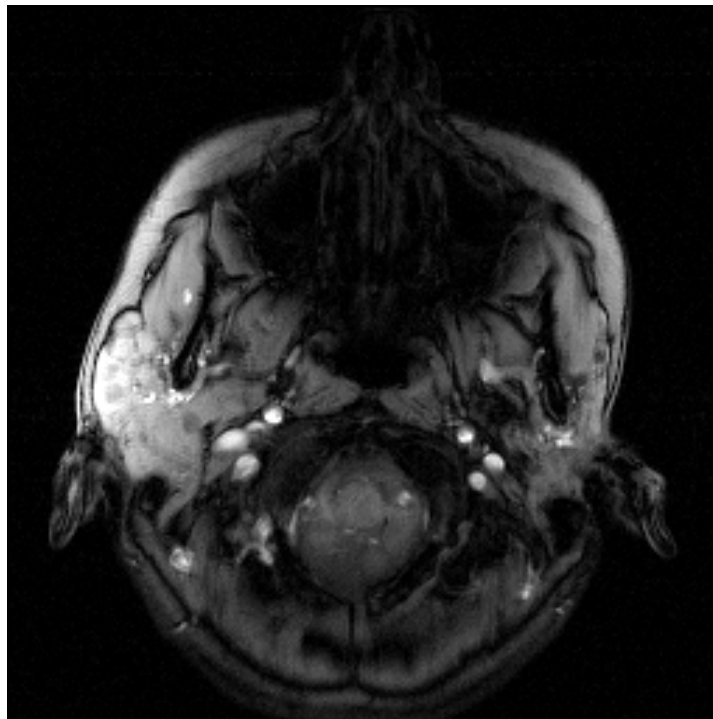


Abb. 3: Morbus Sjögren bei einer 31-jährigen Patientin im MRT (T1-gewichtet opposed-phase)

2.3.2 Parotitis

Die Parotitis epidemica, auch als Mumps bekannt, stellt eine Viruserkrankung der Gl. parotidea dar. Vor allem sind Kinder um das zehnte Lebensjahr betroffen, aber auch Erwachsene können erkranken. Die Inkubationszeit beträgt ca. 15-24 Tage.

Auslösendes Agens sind neurotrope Paramyxoviren, welche durch direkten Kontakt übertragen werden.

Zu den allgemeinen Infektzeichen gehören Kopfschmerzen, reduzierter Allgemeinzustand, nachlassender Appetit, Fieber und Schmerzen und Schwellung der Ohrspeicheldrüsen.

In etwa 75% der Fälle sind außer der Gl. parotidea auch andere Speicheldrüsen betroffen.

Palpatorisch findet man eine teigige Volumenvermehrung der Gl. parotidea, meist auf beiden Seiten. Intraoral ist der Drüsenausführungsgang geschwollen und gerötet und der exprimierte Speichel ist häufig trüb, aber nicht eitrig.

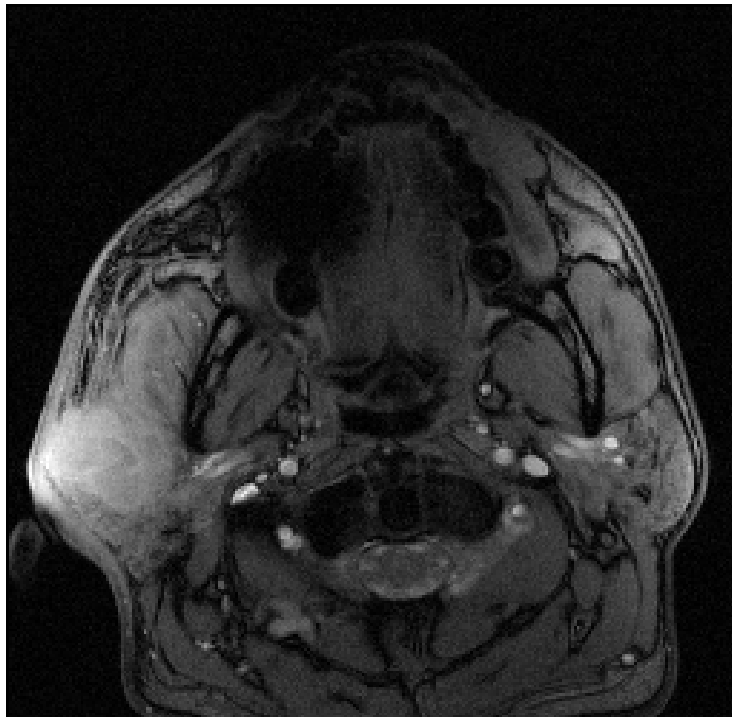


Abb. 4: Parotitis der linken Gl. Parotidea bei einem männlichen Patienten im MRT (T1-gewichtet opposed-phase)

Im Differentialblutbild zeigen sich nicht immer die typischen Entzündungszeichen, die BSG, und zu Beginn der Erkrankung häufig die Amylase, sind erhöht. Die Parotitis epidemica ist von einer bakteriell-eitrigen Parotitis und von Sialolithiasis zu unterscheiden. Beim Erwachsenen muss auch an ein Morbus Sjögren und verschiedene Sialosen gedacht werden. Die Therapie ist üblicherweise symptomatisch mit Schonkost, Analgetika und Bettruhe durchzuführen, sollte aber bei Komplikationen, wie z.B. Meningoenzephalitis, Myokarditis oder Ertaubung, mit einer aktiven Immunisierung verbunden werden. Im allgemeinen heilt die Erkrankung jedoch komplikationslos aus und es besteht dann lebenslange Immunität [2].

2.3.3 Sialadenose

Die Sialadenose ist eine nichtentzündliche Speicheldrüsenerkrankung auf der Grundlage von Stoffwechsel- bzw. Sekretionsstörungen des Drüsenparenchyms. Sie entstehen vermutlich im Zusammenhang mit Läsionen der vegetativen Nervenversorgung der Kopfspeicheldrüsen.

Man unterscheidet drei Arten von Sialadenosen:

Die endokrinen Sialadenosen entstehen bei hormonellen Störungen, wie z.B. Diabetes mellitus oder Nebennierenrindenerkrankungen.

Die metabolischen Sialadenosen entstehen z.B. bei Vitaminmangel, Alkoholabusus, Fehlernährung oder Leberzirrhose.

Die neurogenen Sialadenosen entstehen bei Funktionsstörungen des vegetativen Nervensystems unter z.B. antidepressiver oder antihypertensiver Therapie.

Das pathohistologische Kennzeichen der Sialadenose ist eine Vergrößerung der Drüsenazini mit geschwollenen Azinuszellen.

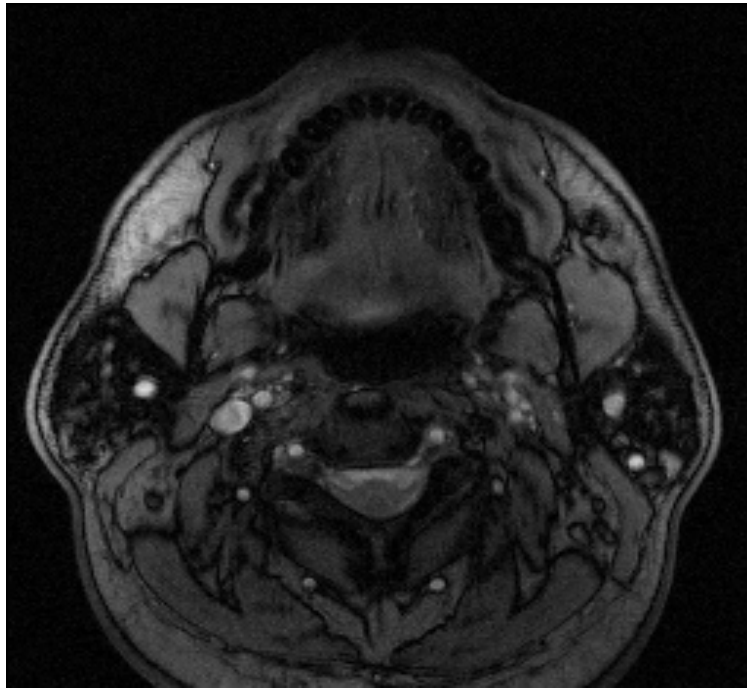


Abb. 5: Sialadenose bei einem 37 jährigen Patienten im MRT
(T1-gewichtet opposed-phase)

Klinisch treten schmerzlose Schwellungen besonders der Ohrspeicheldrüsen auf. Später kommt eine Mundtrockenheit unter verringerter Speichelproduktion hinzu.

Die klinische Untersuchung und die bildgebenden Verfahren allein erlauben meist keine sichere Diagnosestellung, so dass meist eine Biopsie sicheren Aufschluss geben kann.

Eine kausale Therapie kann nur im Sinne der Beseitigung der zugrunde liegenden (systemischen) Störung zum Einsatz kommen. Im Übrigen gibt es keine Behandlung zur Beseitigung der Sialadenose, so dass nur symptomatische Maßnahmen getroffen werden können, vor allem Mundbefeuchtung durch künstlichen Speichel [2].

2.3.4 Sialadenitis

Die Entzündung der Gl. parotidea kann verschiedene Ursachen haben. Man unterscheidet zwischen der akuten, chronischen, obstruktiven und Strahlensialadenitis.

Eine akut eitrige Speicheldrüsenentzündung kommt bevorzugt bei geschwächten bzw. älteren Patienten und Säuglingen vor. Das Auftreten einer solchen Erkrankung wird durch das Vorliegen einer konsumierenden Allgemeinerkrankung begünstigt. Bei der Pathogenese spielt offenbar ein reduzierter Speichelfluss im Zusammenhang mit verminderter Nahrungsaufnahme eine Rolle, z.B. auch nach größeren operativen Eingriffen am Gastrointestinaltrakt oder bei reduziertem Allgemeinzustand.

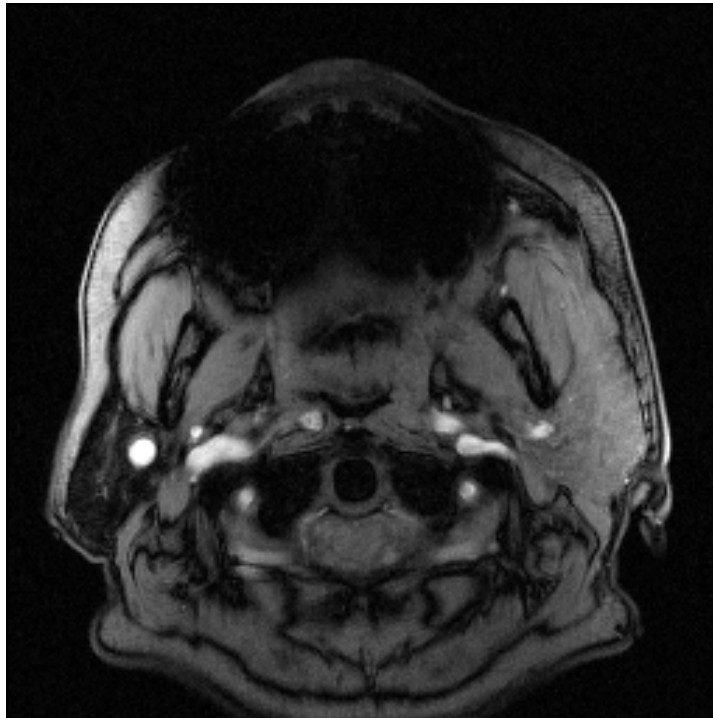


Abb. 6: Sialadenitis bei einer 63-jährigen Patientin in der rechten Gl. parotidea im MRT (T1-gewichtet opposed-phase)

Bei Stenosierung eines Ausführungsganges, z.B. durch Speichelsteine oder einen Tumor, kommt die Krankheit gehäuft vor. Einige Medikamente, wie z.B. Diuretika, trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika oder Parasympathikolytika, die den Speichelfluss reduzieren, unterstützen ihre Entstehung. Erreger sind meist Streptokokken und Staphylokokken, aber auch *E. coli* und andere gramnegative Keime.

Klinisch schwillt die betroffene Drüse an und wird schmerzhaft, insbesondere bei Berührung. Bei der Inspektion der Mundhöhle findet man einen geschwollenen, geröteten Ausführungsgang. Bei Druck auf die betroffene Drüse lässt sich meistens Eiter aus dem Ostium exprimieren, sofern der Drüsengang nicht komplett obstruiert ist.

Die darüber liegende Haut ist gerötet und überwärmt, häufig haben die Patienten Fieber.

Bildet sich ein Abzess, so kann er durch die Haut nach außen durchbrechen.

Laborchemisch belegen eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit und erhöhte Entzündungsparameter eine Infektion. Zur bildgebenden Diagnostik kann eine Ultraschalluntersuchung Aufschluss über eine eitrige Einschmelzung geben. Zur differentialdiagnostischen Abklärung kann auch eine Computer- bzw. die Kernspintomographie eingesetzt werden.

CT und MRT zeigen bei Sialoadenitis eine homogen vergrößerte Drüse mit kräftigem Enhancement des Kontrastmittels, die Abszedierung erscheint liquide.

Bei der Therapie kann es in leichten Fällen genügen, den Speichelfluss durch Kauen von Kaugummi oder Zitrone anzuregen. Meistens ist aber eine antibiotische Therapie entsprechend Antibogramm erforderlich, das in schweren Fällen intravenös appliziert werden muss. Bei eitriger Einschmelzung ist die Abzesseröffnung und Drainage indiziert. In seltenen Fällen bei Nichtanschlagen der Therapie ist eine komplette Parotidektomie unter Schonung des N. facialis erforderlich.

Neben der akuten Sialadenitis, beschreibt die chronische Sialadenitis eine wiederholt auftretende, entzündliche Schwellung der Ohrspeicheldrüse.

Der Krankheit liegen wahrscheinlich angeborene Störungen der Sekretbildung (Dyschylie) bzw. des Gangsystems zugrunde. Im Verlauf wird die Läppchenstruktur der Drüsen zerstört, es kommt zu einer Bindegewebsvermehrung und lymphozytären Zellinfiltration. Es bestehen Hinweise für zusätzliche Einflüsse immunologischer Faktoren beim Krankheitsgeschehen.

Im akuten Schub tritt eine bakterielle Infektion häufig hinzu.

Im akuten Zustand können die Befunde der eitrigen Parotitis ähnlich sein. Bei der Sialographie zeigen sich nach der Instillation des Kontrastmittels am Gangsystem Ektasien und Auftreibungen, die ein typisches Bild eines „belaubten Baumes“ im Röntgenbild ergeben.

Eine weitere häufige Entzündungsform ist die obstruktive Sialadenitis. Sie entsteht durch mechanische Gangverlegung, auf der Grundlage einer Obstruktion durch Speichelsteine, (rezidivierende) Entzündungen, Tumoren und andere Mechanismen.

Man kann vier Erkrankungsstadien unterscheiden. Im ersten Stadium steht eine Sekretstauung mit Erweiterung der Speichelgänge im Vordergrund, welche dann in den nächsten beiden Stadien zunimmt und zu einer interstitiellen Fibrose und Schwund des Drüsenparenchyms führt, um dann schließlich im vierten Stadium zu einem sklerotischen Umbau der Drüse zu führen.

Klinik, Diagnostik und Therapie entsprechen jeweils der chronischen Sialadenitis.

Als letztes ist noch die Strahlensialadenitis zu nennen, die Patienten betrifft, die wegen eines Tumors im Kopf- Halsbereich eine Strahlentherapie erhalten haben [2].

2.3.5 Sialolithiasis

Bei der Sialolithiasis kommt es zur Steinbildung im Gangsystem von Speicheldrüsen, und das überwiegend in der Gl. submandibularis. Sie ist die häufigste Ursache einer Speicheldrüsenfunktionsstörung und kommt überwiegend bei Erwachsenen im höheren Lebensalter vor. Männer sind dabei doppelt so häufig betroffen wie Frauen.

Rund 80% der Speichelsteine kommen in den Gängen der Gl. submandibularis, etwa 10%

in der Gl. parotidea vor und sind doppelt so oft im extraglandulären wie im intraglandulären Gangbereich lokalisiert. Das häufigere Vorkommen in der Gl. submandibularis erklärt man sich durch den stärkeren Gehalt des Speichels an zähflüssigen Schleimbestandteilen und dem verzweigten Verlauf des Gangsystems. Als Ursache für die Steinentstehung wird eine Dyschylie mit Abnahme der Viskosität des Speichels angesehen. Hauptsächlich werden Calciumphosphat- oder Calciumcarbonatsteine gebildet.

Typisch für die Symptomatik ist die nach einem Geschmacksreiz auftretende, meist schmerzhafte Schwellung der betroffenen Speicheldrüse. Im akuten Schwellungszustand ist die Volumenzunahme schon bei Betrachtung sichtbar. Palpatorisch findet man bimanuell eine meist schmerzhafte, überwiegend teigige, gelegentlich auch prall-ellastische Drüsenaufreibung.

Große Steine können im Mundboden digital palpiert werden. Man kann aber auch einen Stein mit einer feinen Silbersonde, die in den Ausführungsgang eingeführt wird, tasten. Intraoral erkennt man häufig eine entzündliche Rötung um das Ostium des Ausführungsganges, aus dem bei bakterieller Superinfektion Eiter oder trübes Sekret austreten kann.

Etwa 80% der Steine können durch eine Röntgen-Schrägaufnahme des Unterkiefers bzw. eine Mundbodenaufnahme dargestellt werden. Eine indirekte Darstellung ist mit der MR-Sialographie möglich, bei der man nach Instillation eines Kontrastmittels, einen Stopp in der Position des Steines oder eine Reduktion des Gangdurchmessers erkennt.

Die Therapie kann auf verschiedene Arten erfolgen. Kleinere, ostiumnahe Gangsteine können Gelegentlich ausmassiert werden. In anderen Fällen muss der Ausführungsgang geschlitzt werden, um größere Steine zu entfernen. Intraglobuläre Steine können nicht auf diese Art entfernt werden, sondern müssen klassisch durch Exstirpation der Glandula entfernt werden.

Alternativ gibt es heutzutage die Möglichkeit der Laserlithotripsie oder extrakorporalen Stoßwellenlithotripsie, bei der ein Stein vom Ostium her aufgesucht und mit einem Laserlicht zerstört wird oder die Steinerstörung mittels Ultraschall erfolgt [2].

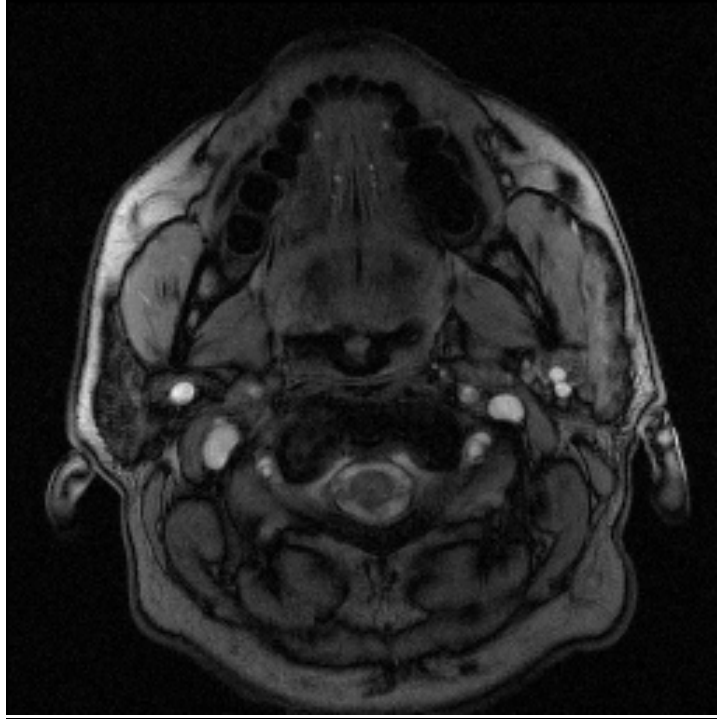


Abb. 7: Sialolithiasis bei einem weiblichen Patienten im MRT
(T1-gewichtet opposed-phase)

2.4 Prinzip der Magnetresonanz

Der Spin verhält sich in allen Experimenten wie ein Drehmoment, welches verbunden ist mit einem magnetischen Moment. Das Proton besitzt einen solchen Spin, und weil das Wasserstoffatom als Kern nur ein Proton besitzt, lassen sich diese Spineigenschaften durch die Beobachtung des Wasserstoffs studieren. Da Wasserstoff ein elementarer Bestandteil von Wasser und Fett ist und da der menschliche Körper in erster Linie aus Fett und Wasser besteht, haben wir eine potenzielle medizinische Anwendung.

Der Spin- oder besser sein magnetisches Moment- kann sich parallel oder antiparallel zu einem externen Magnetfeld ausrichten (Abb. 8).

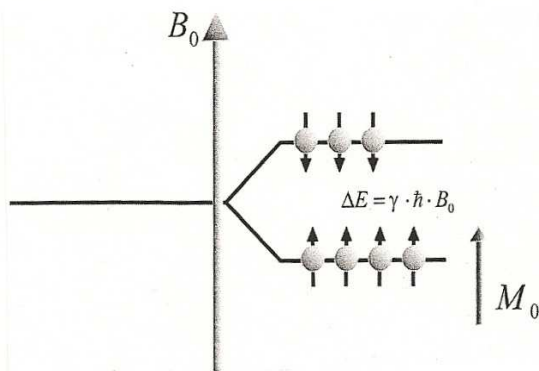


Abb. 8: Makroskopische Magnetisierung

(oder „Spin“): Innerhalb eines externen magnetischen Feldes gibt es für das magnetische Moment der Spins eine bevorzugte Richtung. Die Besetzung der ungünstigeren Position ist mit einer Energieaufnahme verbunden. Da die bevorzugte Position einer parallelen Orientierung eine höhere Besetzung zeigt, kommt es zu Ausbildung einer Magnetisierung M_0 .

Quelle: Reiser, Semmler (Springer, 2002)

Die antiparallele Ausrichtung ist dabei die energetisch ungünstigere Position. Dabei betrachten wir nicht ein einzelnes Proton, sondern eine große Anzahl ähnlicher Protonen, und der geläufige Ausdruck Spin bezeichnet eigentlich eine große Anzahl von Spins oder Spingruppen. Das Verhalten einer solchen Spingruppe ist äquivalent zum quantenmechanischen Mittelwert und kann bequemerweise als Magnetisierung behandelt werden [3].

Wie Abb. 9 zeigt, bilden Wasserstoffkerne in einem externen Magnetfeld eine makroskopische Magnetisierung, parallel zu der Richtung des statischen Magnetfeldes. Diese Richtung wird üblicherweise als die z-Richtung bezeichnet. Die ausgerichtete Magnetisierung wird auch longitudinale Magnetisierung genannt. Ein senkrecht zum Hauptfeld angelegtes magnetisches Feld verursacht eine Drehung dieser makroskopischen Magnetisierung.

Ein rotierendes magnetisches Feld lässt sich mit Hilfe einer elektromagnetischen Strahlung realisieren. Hat das angelegte elektromagnetische Feld die gleiche Frequenz, so rotiert eine magnetische Komponente dieses Feldes zusammen mit der makroskopischen Magnetisierung (ist in Resonanz) und täuscht für diese ein konstantes magnetisches Feld vor, welches auch als B_1 -Feld bezeichnet wird. Solch ein Prozess wird als HF (Hochfrequenz-) Anregung bezeichnet.

Bei einer Spinechobildgebung wird üblicherweise eine 90° -HF-Puls verwendet, der aus der longitudinalen Magnetisierung eine transversale Magnetisierung macht. Dies ist das Grundprinzip der Signalentstehung in der MR-Bildgebung, auch MRT genannt [3].

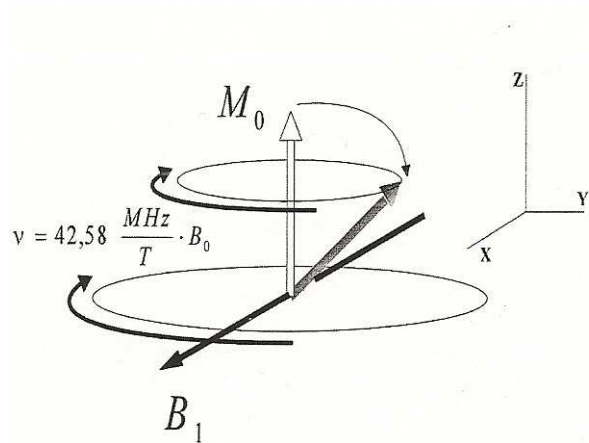


Abb. 9: Phänomen der „Resonanz“. Ein B_1 - Feld senkrecht zur Hauptrichtung (z-Richtung) dreht die makroskopische Magnetisierung in Richtung der x-y-Ebene. Jeder Versuch, die makroskopische Magnetisierung aus der Richtung der des Hauptfeldes herauszudrehen, verursacht eine Rotation um die z- Achse. Rotiert die B_1 - Komponente des elektromagnetischen Feldes mit der gleichen Rotationsfrequenz, so dreht das B_1 - Feld die makroskopische Magnetisierung weiter

Quelle: Reiser, Semmler (Springer, 2002)

2.4.1 T1- und T2-Relaxationszeiten

Die Amplitude des induzierten Signals ist proportional zur Anzahl der Protonen, die sich am Anregungsprozess beteiligt haben (Protonendichte). In der Regel sind mehrere Anregungsprozesse notwendig, um alle für eine Bildkonstruktion notwendigen Informationen zu bekommen. Bei jeder Anregung wird die vorliegende longitudinale Magnetisierung in Richtung Transversalebene gedreht. Die vorliegende longitudinale Magnetisierung ist eine Funktion der gewebespezifischen Relaxationszeit, eine Zeit, die angibt, mit welcher Geschwindigkeit sich eine gedrehte Magnetisierung wieder parallel zum Hauptmagnetfeld ausrichtet. Diese Zeit nennt man T1- Relaxationszeit. Grundsätzlich gilt: Je größer die Beweglichkeit der Wassermoleküle (je höher der Gehalt freien Wassers im Gewebe), umso länger wird die gewebespezifische T1-Relaxationszeit.

Die Projektion der Magnetisierung auf die Transversalebene nennt man transversale Magnetisierung. Diese rotierende transversale Magnetisierung setzt sich aus einer Vielzahl individueller magnetischer Momente von Wasserstoffkernen zusammen, die alle in die gleiche Richtung zeigen. Die Dipol- Dipol- Wechselwirkung zwischen diesen magnetischen Momenten verursacht eine „Dephasierung“ der transversalen Magnetisierung. Je mehr Zeit vergeht zwischen Anregung und Datenakquisition, umso niedriger ist das induzierte Signal.

Die Relaxationszeit, die dieses Dephasierungsphänomen beschreibt, nennt man T2-Relaxationszeiten [3].

Derzeitige Akquisitionsschemata benötigen einen Mindestabstand zwischen Anregung und Datenakquisition von etwas 1ms. Ein in seiner Bewegung „eingefrorenes“ Wassermolekül

ist also nicht beobachtbar. Wassermoleküle in der direkten Nachbarschaft von Makromolekülen sind in der Regel in ihrer Bewegungsfreiheit soweit eingeschränkt, dass sie mit der MR nicht beobachtbar sind. Solche Wassermoleküle bezeichnet man auch als „unsichtbares Wasserreservoir“. Die Mehrzahl der Wassermoleküle ist im menschlichen Körper ausgesprochen mobil, und die taumelnden rotierenden Moleküle führen zu Feld- Fluktuationen, deren Mittelwert zu einer langsameren Dephasierung der transversalen Magnetisierung führt. Die Zeit, die diesen gewebespezifischen Dephasierungseffekt beschreibt, heißt T₂-Relaxationszeit, transversale Relaxationszeit oder Spin- Spin- Relaxationszeit. Grundsätzlich gilt:

Je größer die Beweglichkeit der Wassermoleküle (je Höher der Gehalt freien Wassers im Gewebe), umso länger wird die gewebespezifische T₂-Relaxationszeit.

2.5 Kernspintomographische Merkmale der Gl. parotidea

In T₁-gewichteten Sequenzen hat Fettgewebe mit seiner kurzen T₁-Zeit die höchste Signalintensität, Tumorgewebe erscheint dagegen signalarm (dunkel), da es mehr Wasser enthält und somit eine längere T₁-Zeit hat. Somit ergibt sich ein guter Kontrast zwischen signalarmem Tumor und signalreichem Fettgewebe (Abb.10). Schon bei T₁-gewichteten Aufnahmen kann die Gl. parotidea durch ihren hohen Fettanteil, welches eine signalreiche Struktur darstellt, gut gegen ihr umgebendes Weichteilgewebe abgegrenzt werden, und in einen medialen und lateralen Drüsenteil unterteilt werden. Der Kontrast zwischen Tumor und Muskulatur, beide mit langer T₁-Zeit, ist jedoch schlecht.

T₂- gewichtete Bilder weisen einen sehr hohen Kontrast zwischen signalreichem Tumor (lange T₂-Zeit) und seiner eher signalarmen Umgebung auf.

Dabei ist es wichtig, Strukturen wie den M.masseter, die V. retromandibularis, die A. carotis Externa und drüsenferne Strukturen des Gesichtschädels zu erkennen, um Fehlinterpretationen zu vermeiden.

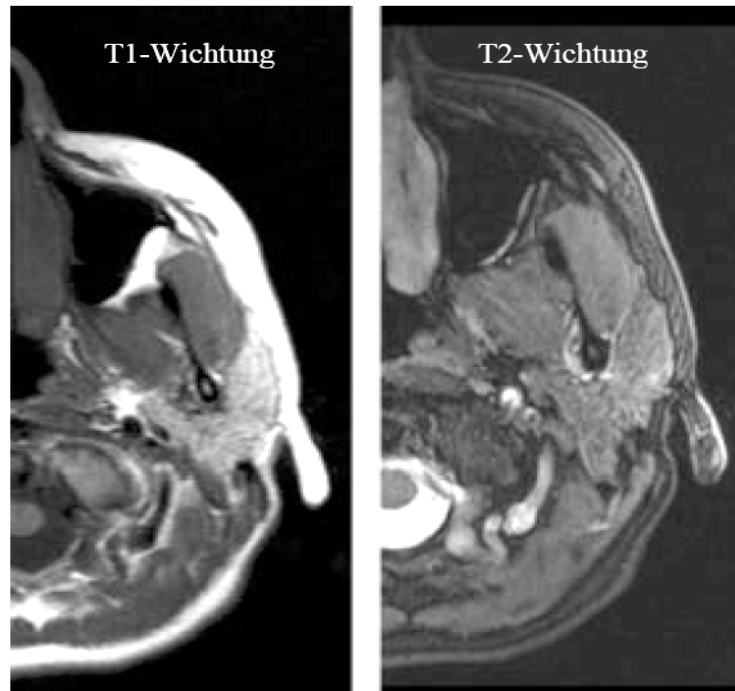


Abb. 10: T1 und T2 gewichtetes MRT-Bild der Gl. parotidea

2.6 MR-tomographische Diagnostik

Bei der MR-tomographischen Diagnostik ist eine Beschreibung der pathologischen Strukturen wichtig wobei es auf folgende Merkmale ankommt:

- Lokalisation und Ausdehnung einer vorhandenen Läsion mit Beschreibung einer möglichen extraglandulären Infiltration der umgebenden Weichteile (z.B. A. und V. retromandibularis oder N. facialis)
- Beschreibung der Ränder der Läsion
- Mitbeurteilung der Lymphknoten bei Verdacht auf einen malignen Tumor
- Signalverhalten der Läsion in T1- und T2-Wichtung sowie T1-Wichtung nach Kontrastmittelgabe entsprechend der Tabelle 1.

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, - hypointens. Erläuterung T1+KM: +++* starke Kontrastmittelanreicherung, +* leichtgradige Kontrastmittelanreicherung, (Vogel, Springer 2002)

Diagnose	T1	T1+KM	T2	Anmerkung
Parotitis	-	+++*	+++	Diffuse Ausbreitung bis lokale Abzessbildung
Sjögren Syndrom	-	+*	+++	Fleckig bis wabige Strukturen, insbesondere in der T2-Wichtung zu erkennen (s. Tabelle 4)

Für das Sjögren-Syndrom wurde eine weiterführende MR-tomographische Klassifikation eingeführt (Tab. 2).

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

	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

Die MR-tomographische Unterscheidung zwischen einer akuten Parotitis und eines Sjögren-Syndroms stellt sich damit als schwierig dar: beide Entitäten sind gekennzeichnet durch hypointense T1-Signale und hyperintense T2-Signale. Die Parotitis zeigt im Vergleich zum Sjögren-Syndrom ein stärkeres Kontrastmittelenhancement (Abb. 11).

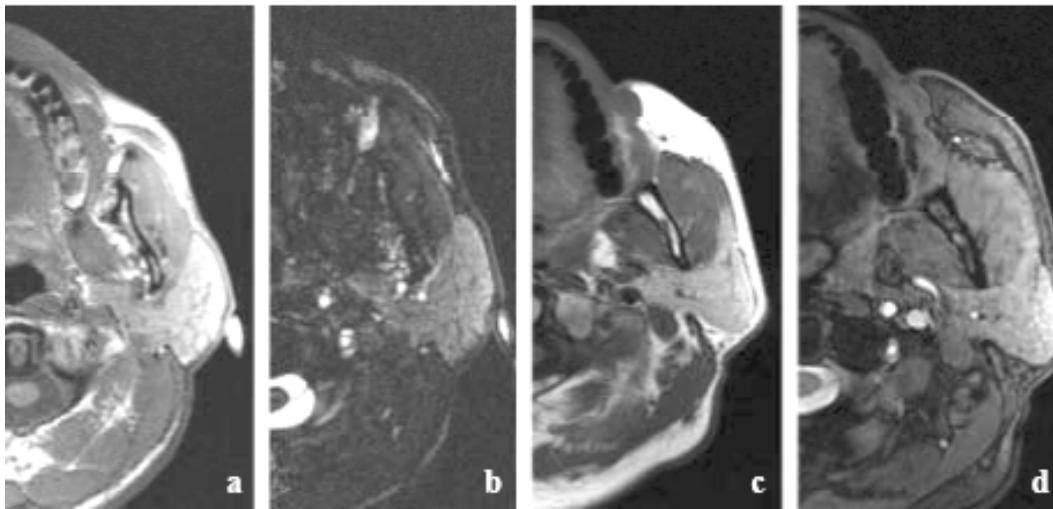


Abb. 11: a: Parotitis in T1-Wichtung. B: Parotitis in T2-Wichtung. C: Sjögren-Syndrom in T1-Wichtung. D: Sjögren-Syndrom in T2-Wichtung. Die beiden Erkrankungen lassen sich schwer differentialdiagnostisch gegeneinander abgrenzen. Die Diagnosen sind histologisch und klinisch gesichert.

2.7 Der Magnetisierungstransfer-Kontrast

Mit der MRT Bildgebung ist es heute möglich zwischen malignen und benignen Läsionen zuverlässig zu unterscheiden [5-7]. 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 [5-7]. Die Genauigkeit mit der die Malignität einer Läsion mittels dieser Kriterien bestimmt werden kann, liegt nach Literaturangaben bei 71% [5].

Magnetization Transfer ist eine in der MR-Angiographie häufig eingesetzte Methode zur besseren Kontrastierung von Gefäßen [4]. In der Literatur liegen Ergebnisse vor, wonach mit der Magnetization Transfer Ratio zwischen malignen und benignen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich unterschieden werden kann [8,9], bei Parotistumoren sogar mit einer Genauigkeit von 85% [10]. 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 [11].

Wassermoleküle, die sich in unmittelbarer Nähe von Proteinen und Makromolekülen befinden, sind in ihrer Bewegung eingeschränkt („gebunden“). Die daraus resultierenden statischen Dephasierungsmechanismen führen zu sehr kurzen T2-Relaxationszeiten und machen diese Wassermoleküle in der MR-Bildgebung „unsichtbar“. Sie zeigen aber ein breites Resonanzspektrum. Mit einem HF-Puls, der außerhalb der Resonanzfrequenz von Wasser eingestrahlt

wird, lassen sich diese nicht sichtbaren Moleküle sättigen. Zwischen den beobachtbaren „freien“ Wassermolekülen und den „gebundenen“ Wassermolekülen kommt es durch Mechanismen wie z.B. Spin-Spin-Wechselwirkung oder chemische Austauschvorgänge zu einem regelmäßigen Austausch. Mit diesem Austausch verbunden ist auch der Transfer der Magnetisierung. Damit hat der außerhalb der Resonanz liegende Sättigungspuls einen direkten Einfluss auf den Bildkontrast [3] (Abb. 12,13).

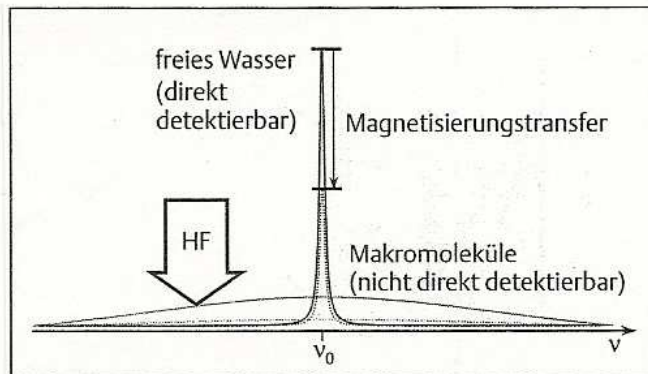


Abb. 12: H- Spektrum mit Signalen von frei beweglichem Wasser sowie immobilen Makromolekülen

Quelle: Reiser, Semmler (Springer, 2002)

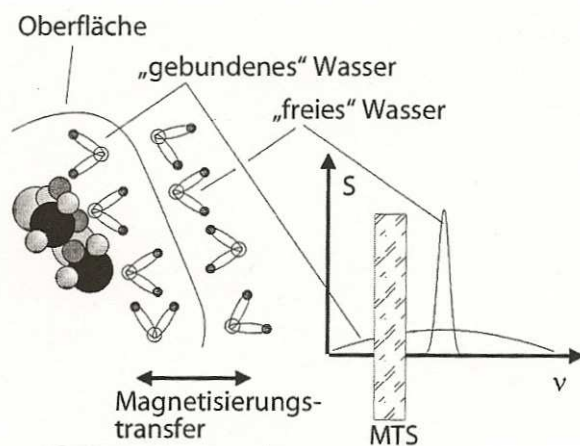


Abb. 13: Konzept des Magnetisierungstransfers: Wassermoleküle in der Nähe von Makromolekülen nennt man „gebunden“, sie sind nicht sichtbar in der MR- Bildgebung.

Magnetisierungstransfermechanismen übertragen die Sättigung durch z.B. Molekülaustausch auf die „sichtbare“ Menge freien Wassers

Quelle: Reiser, Semmler (Springer, 2002)

Durch eine Präparation, bei der vor Ablauf der eigentlichen Bildgebungssequenz eine Einstrahlung außerhalb des schmalbandigen Resonanzbereichs des freien Wassers erfolgt, kann der Magnetisierungstransfer gezielt kontrastgebend eingesetzt werden [12].

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

Durch diese Signalreduktion entsteht ein Kontrast zur MRT Sequenz ohne 1 kHz-off-Resonanz HF-Impuls der auch als Magnetisierungstransfer-Kontrast (MTK) bezeichnet wird [4,16].

Die Stärke des Magnetisierungstransfereffektes wird beeinflusst durch die Art des Makromoleküls, seiner Konzentration, der Anwesenheit paramagnetischer Substanzen und dem T1-Wert des Wassers [13-15, 17-19].

2.8 In-phase und Opposed-phase

Fett- und wassergebundene Protonen haben eine leicht unterschiedliche Resonanzfrequenz. Beginnend mit der Anregung führt das dazu, dass die transversale Komponente der makroskopischen Magnetisierung, die ihren Ursprung im Fettgewebe hat, zurückfällt. Bei der Spinechobildgebung ist diese Dephasierung gar kein Problem, weil der 180°-HF-Refokussierungsimpuls die schnellere Komponente hinter die langsamere platzieren wird, sodass sie zum Zeitpunkt des Echos wieder *in Phase* sind. In diesem Fall bleibt nur der Versatz zwischen Fett- und Wasserbild in Frequenzkodierrichtung als Folge der chemischen Verschiebung und in Abhängigkeit von der verwendeten Frequenzbandbreite pro Pixel. Mit dem Verzicht auf diesen 180°-HF-Refokussierungsimpuls wird diese Dephasierung mit Beginn der Anregung kontinuierlich fortschreiten [3].

In Abhängigkeit von der Echozeit wird es Situationen geben, in denen die Magnetisierung von Fett und Wasser in die gleiche Richtung zeigt. Solche Situationen nennt man „In-phase“. Es wird wieder andere Situationen geben, in denen die Magnetisierung von Fett und Wasser entgegengerichtet ist. Eine solche Situation nennt sich „Opposed-phase“. Entsprechen dem Inhalt von Fett und Wasser in einem Raumelement kann das resultierende Signal verschwinden. Die von der Echozeit abhängige In-phase/Opposed-phase Situation in der Gradientenechobildgebung ist eine Funktion der Differenz der Resonanzfrequenzen der Magnetisierung von fettgebundenen Wasserstoffatomkernen und den wassergebundenen Wasserstoffatomkernen (Abb. 14,15).

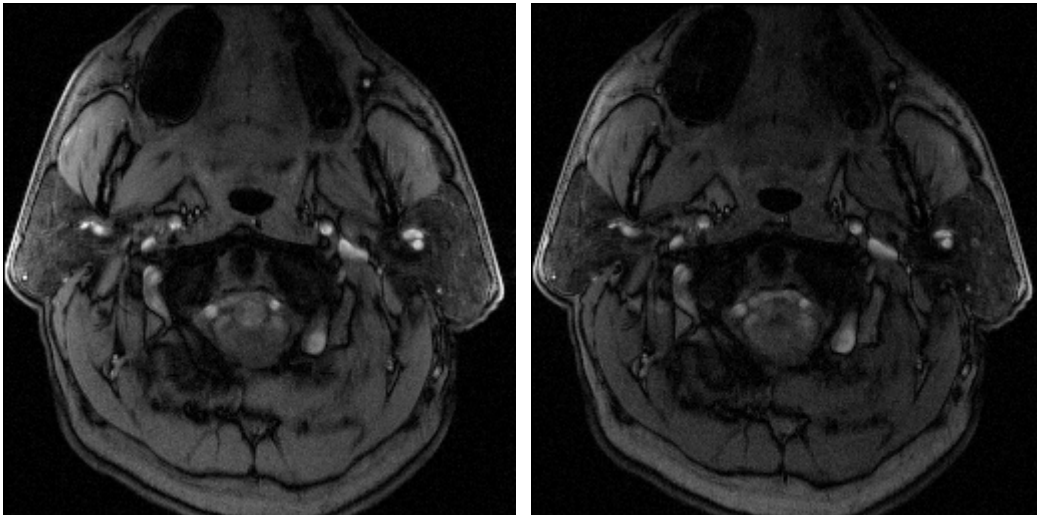


Abb.: 14 a und b Opposed- phase Aufnahmen der Gl. parotidea. Im rechten Bild ist aufgrund des Magnetisierungstransfers die Signalintensität herabgesetzt, der durch den 1 kHz-off-Resonanz-HF-Impuls bedingt wird.

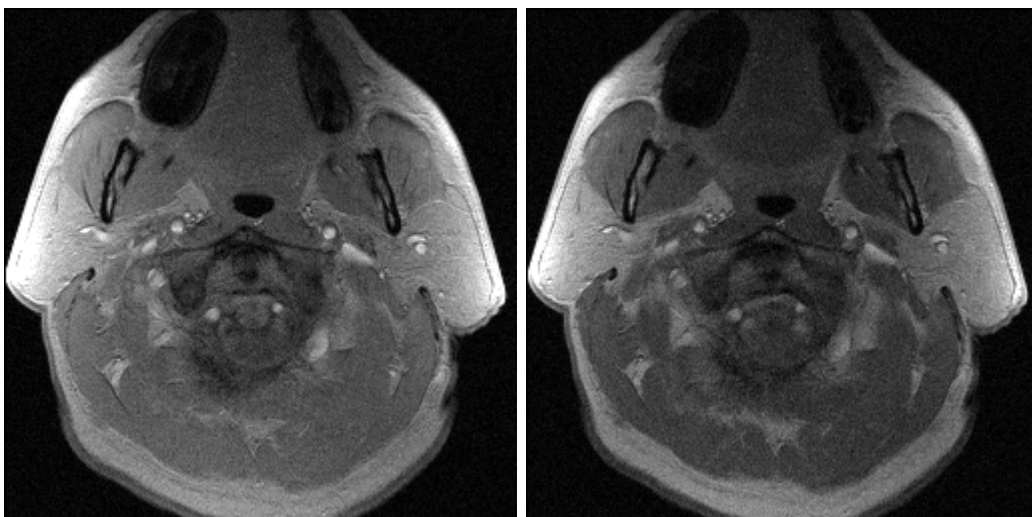


Abb. 15 a und b: In-phase Aufnahmen der Gl. parotidea. Auch hier ist wieder eine Signalreduktion im rechten Bild mit 1 kHz-off-Resonanz HF-Impuls zu erkennen.

3. Zielsetzung der Arbeit

Mit Hilfe der MRT ist man in der Lage mittels eines 1 kHz-off- Resonanzimpulses einen MTC zu bestimmen. Jedoch hat diese Methode noch keine klinische Routine gefunden.

Einige wenige Arbeiten mit kleiner Patientenzahl haben sich schon mit der Wertigkeit des MTC bei tumorösen Läsionen beschäftigt, jedoch gibt es keine Normwerte für die großen Speicheldrüsen. Arbeiten zum Wert des MTC bei Affektion der großen Speicheldrüsen im Rahmen systemischer Erkrankungen liegen nicht vor.

Ziel der Arbeit ist die Bestimmung der Wertigkeit des MTC zur Differenzierung generalisierter Erkrankungen mit Affektion oder primär entzündlicher Erkrankungen der Gl. parotidea.

4. Patienten und Methoden

4.1 Patienten

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

Es konnten insgesamt 58 Patienten (36 Frauen und 22 Männer im Alter von 8 bis 78 Jahren, mittleres Lebensalter 45,9 Jahre) untersucht. Die Untersuchungen fanden in der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf zwischen März 2003 und November 2006 statt. Die untersuchten Patienten wurden gemäß den histologisch gesicherten Diagnosen in verschiedene Gruppen unterteilt, die in Tabelle 3 aufgeführt sind:

Tab. 3: Verteilung der Erkrankungen unter den insgesamt n=58 Patienten (w= weiblich, m= männlich)

Erkrankung	n	w	m
Morbus Sjögren	22	16	6
Sialadenose	4	0	4
Sialadenitis	4	2	2
Sialolithiasis	8	5	3
Parotitis	17	10	7
Parotisabzess	1	1	0
Parotishypertrophie	1	1	0
Unklare Schwellung	1	1	0

Probanden wurden mit einer Kopfspule bei 1,5 Tesla im MRT (Siemens, Erlangen, Germany) untersucht.

Dabei wurden die Spulen genau an der Gl. parotidea platziert. Zur exakten anatomischen Lokalisation der Gl. parotidea wurde eine axiale T1-gewichtete Spinecho Sequenz akquiriert, wobei folgende Sequenzparameter eingesetzt wurden (Tab. 4).

Tab. 4: Tabellarische Darstellung der Sequenzparameter der T1- gewichteten Spinecho Sequenz

T1-Sequenzen	1,5 T
Gerät	1,5 T Magnetom Symphony, Siemens, Erlangen, Germany
Max. Amplitude (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

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 (Tab. 5).

Tab.5: Tabellarische Darstellung der Sequenzparameter der MTC- Sequenzen

MTC-Sequenzen	1,5 T In-Phase	1,5 T Opposed-Phase
Gerät	1,5 T Magnetom Symphony, Siemens, Erlangen, Germany	1,5 T Magnetom Symphony, Siemens, Erlangen, Germany
TR / TE /	47 msec / 4,8 msec	47 msec / 7,0 msec
Flip Winkel/ Excitations	20° / 1	20° / 1
Matrix	256 x 256	256 x 256
Field of View (Pixelgröße)	179 x 179 mm (0.7 x 0.7 mm)	179 x 179 mm (0.7 x 0.7 mm)
Schichtdicke	5 mm	5mm

MTC-Sequenzen	1,5 T In-Phase	1,5 T Opposed-Phase
Off-Resonanz HF-Impuls	1-kHz single-cycle-sinc wave	1-kHz single-cycle-sinc wave
Bandwidth of HF-Impuls	110 Hz	110 Hz
Dauer des Pulses	18 msec	18 msec
Dauer der Sequenz	24 sec	24 sec
Wichtung des Pulses	T1	T1

Diese beiden Sequenzen wurden jeweils mit und ohne 1 kHz-off-Resonanz HF-Impuls durchgeführt, 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 Patienten innerhalb der Sicherheitsrichtlinien.

Die einzelnen Bilder der Sequenzen In-Phase und Opposed-Phase mit und ohne 1-kHz off-Resonanz HF-Impuls wurden mit Hilfe des PC-Programms eFilm Workstation[®] 2.0 (©2004 Merge Technologies Incorporated) separat extrahiert und danach digital in eine MRIcro-Datei (Chris Rorden, University of Nottingham, Great Britain), konvertiert. Das Programm MRIcro ermöglicht eine digitale Bearbeitung der gewünschten ROI mit multiplen Markierungsmöglichkeiten (kreisförmig, Lasso-Funktion, etc.).

Im nächsten Schritt wurde nach der Lokalisation der Gl. parotidea auf der axialen MTC Sequenz, möglichst genau eine ROI manuell in die Gl. parotidea der betroffenen Seite platziert. Dabei wurden drin vorkommende Gefäße mit eingeschlossen (Abb. 16).

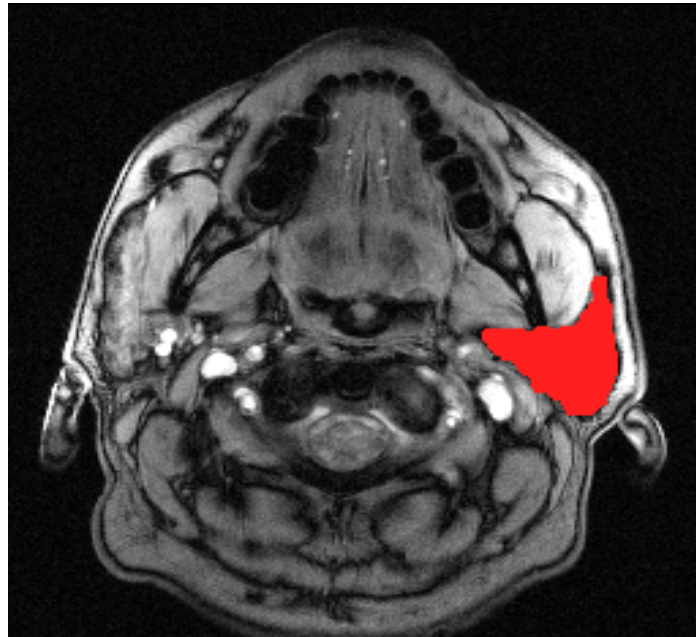


Abb. 16: Markierung der rechten Gl. Parotidea

Ein zweiter Messungsschritt beinhaltete die Markierung des rechten oder linken M. masseter mit einer ROI aus 104 ± 2 Pixel um eine Parotis-zu-Muskel MTC ausrechnen zu können (Abb. 17).

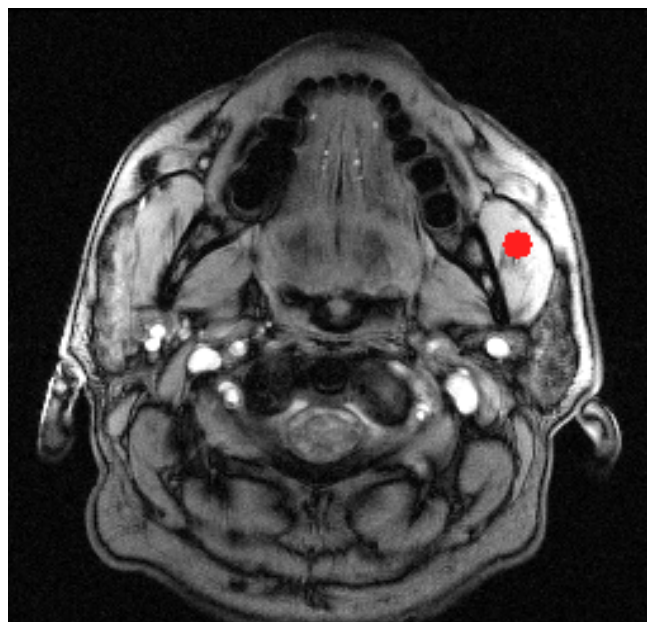


Abb. 17: Markierung des M. masseter auf der rechten Seite mit einer ROI aus 104 ± 2 Pixel zur Bestimmung des Muskel MTC

Eine ROI in der gleichen Pixelgröße wurde im linken oberen Bildrand platziert, um das Bildrauschen zu bestimmen und um bessere und genauere Vergleichsergebnisse zu erhalten (Abb. 18).

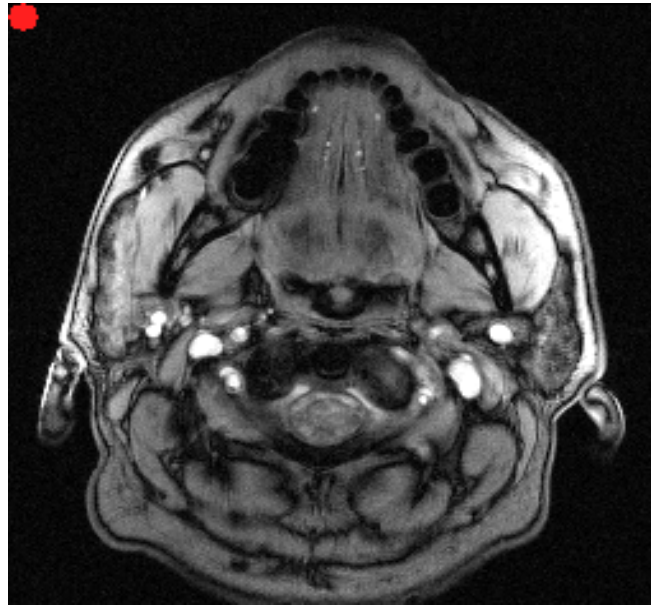


Abb. 18: Zur Bestimmung des Bildrauschens wurde eine ROI aus 104 ± 2 Pixel in die obere rechte Bildecke gelegt

Alle Intensitätswerte pro Pixel einer Seite wurden in einem nächsten Bearbeitungsschritt digital in eine Txt-Datei umgewandelt, die anschließend mit dem MICROSOFT Statistik-Programm EXCEL (Microsoft Excel 2003) ausgewertet wurde. Aus den Signalintensitäten pro Pixel wurde der Mittelwert für die ROI berechnet, welcher dann als Grundlage für die weiteren Berechnungen Verwendung fand.

Im Weiteren wurde aus dem Mittelwert der gemessenen Signalintensitäten der MTC für die erkrankte Gl. parotidea und den M. masseter nach folgender Formel für jeden Probanden berechnet: $MTC = 1 - (M_{\text{ohneMT}} / M_{\text{mitMT}})$, wobei M_{ohneMT} die Signalintensität des Gewebes vor dem Magnetisierungstransfer und M_{mitMT} 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: $MTR = MTC_{\text{Parotis}} / MTC_{\text{Muskel}}$. Diese Werte bildeten die Grundlage für die statistische Auswertung.

Sämtliche statistischen Berechnungen wurden mit SPSS 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt.

Zur statistischen Untersuchung der Messergebnisse 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. Um die Rechenvoraussetzungen für parametrische Tests zu

prüfen, wurden die Verteilungen der Merkmale mittels des Kolmogorov-Smirnov Tests mit Lilliefors-Signifikanzkorrektur auf das Vorliegen einer Normalverteilung untersucht. Die Daten wurden zunächst auf mögliche Auswertungsprobleme hin analysiert. Neben der offensichtlichen Problematik ungleicher Gruppengrößen und heterogener Varianzen ist für die Variablen MTR Opp und MTR In jeweils eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung festzustellen. t-Tests sind relativ robust gegen Verletzungen der Rechen Voraussetzungen. Dennoch ist zumindest eine Korrektur aufgrund von multipler Testung vorgenommen worden (hier Bonferroni- Korrektur).

5. Ergebnisse

4.2 Auswertung der statistischen Ergebnisse von MTR Opp und MTR In

Die Auswertung der MTR Opp-, und MTR In- Werte der verschiedenen Erkrankungen ergab die in Tab. 6 und 7 und Abb. 19 und 20 gezeigten Mittelwerte (M). Das Konfidenzintervall (KI) liegt bei 95%. Eine Standardabweichung (SD) für die jeweiligen Mittelwerte zeigt die Zuverlässigkeit der Werte an. Bei den beiden Erkrankungen Parotisabszess und Parotishypertrophie konnte aufgrund der zu kleinen Gruppengröße keine Auswertung des Konfidenzintervalles und der Standardabweichung stattfinden.

Tab.: 6 Tabellarische Darstellung der statistischen Auswertung der Werte M, SD und KI 95% für die ermittelten MTR Opp- Werte der verschiedenen Erkrankungen

	Morbus Sjögren	Sialolithiasis	Parotisabszess	Parotitis	Sialadenitis	Sialadenose	Parotishypertrophie	unklare Schwellung
M	0,77	0,71	0,79	0,75	1,04	0,89	0,66	0,22
SD	0,49	0,19	X	0,46	0,40	0,57	X	0,32
KI 95%	0,61/ 0,92	0,55/ 0,86	X	0,52/ 0,98	0,42/ 1,67	0,19/ 1,60	X	-2,62/ 3,05

Tab.: 7 Tabellarische Darstellung der statistischen Auswertung der Werte M, SD und KI 95% für die ermittelten MTR In- Werte der verschiedenen Erkrankungen

	Morbus Sjögren	Sialolithiasis	Parotisabszess	Parotitis	Sialadenitis	Sialadenose	Parotishypertrophie	unklare Schwellung
M	0,63	0,33	0,57	0,54	0,50	0,33	0,19	0,27
SD	0,85	0,19	X	0,33	0,29	0,07	X	0,26
KI 95%	0,36/ 0,90	0,55/ 0,86	X	0,38/ 0,70	0,15/ 0,86	0,24/ 0,42	X	-2,05/ 2,59

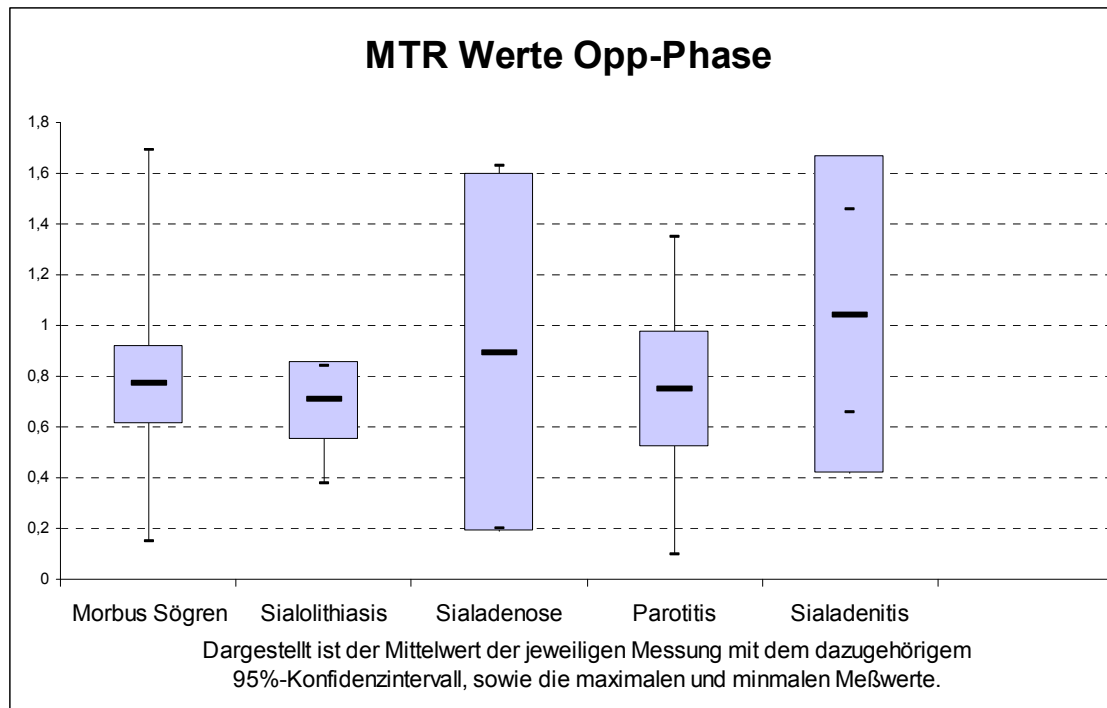


Abb. 19: In der Graphik sind die ermittelten MTR Opp-Phase Werte für die verschiedenen Erkrankungen dargestellt

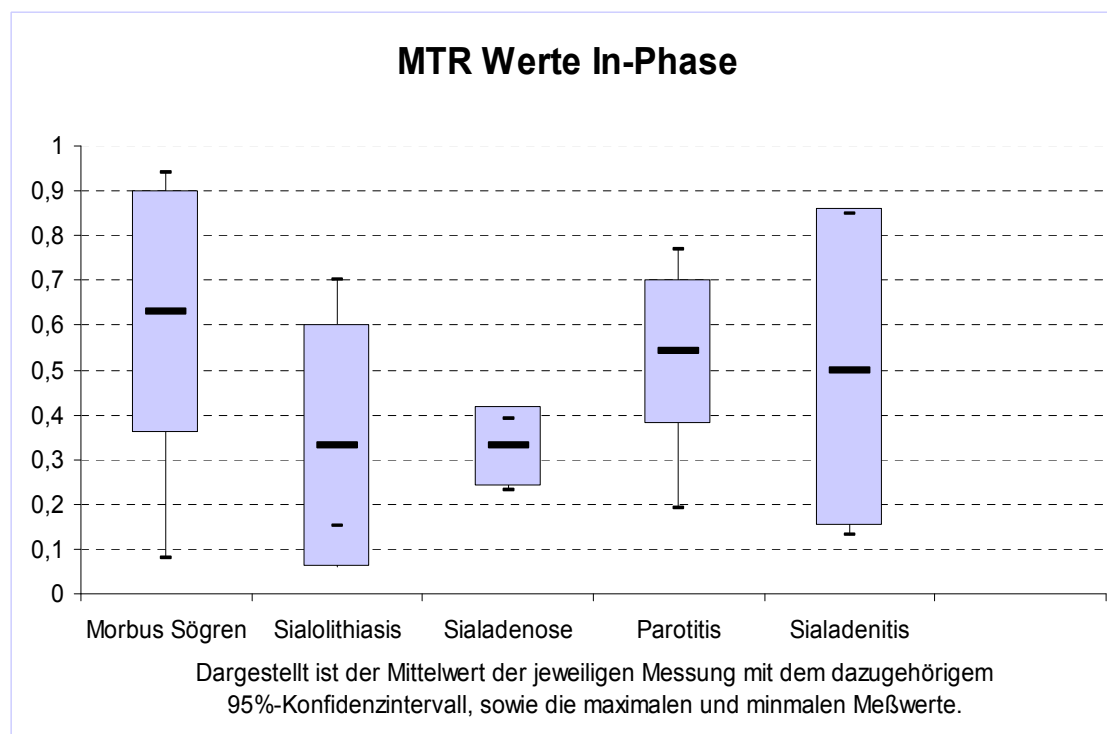


Abb. 20: In der Graphik sind die ermittelten MTR In-phase Werte für die verschiedenen Erkrankungen dargestellt

Die erhobenen Signifikanzlevel der verschiedenen Erkrankungen werden in Tab. 8 und 9 dargestellt.

Tab. 8: Tabellarische Darstellung der Abgrenzbarkeit der verschiedenen Erkrankungen basierend auf den erhobenen MTR Opp Werten

	M. Sjögren	Sialolithiasis	Parotitis	Sialadenitis	Sialadenose	Unklare Schwellung
M.Sjögren	x					
Sialolithiasis	1,000	x				
Parotitis	1,000	1,000	x			
Sialadenitis	1,000	1,000	1,000	x		
Sialadenose	1,000	1,000	1,000	0,065	x	
unklare Schwellung	1,000	1,000	1,000	0,626	1,000	x

Tab. 9: Tabellarische Darstellung der Abgrenzbarkeit der verschiedenen Erkrankungen basierend auf den erhobenen MTR In Werten

	M. Sjögren	Sialolithiasis	Parotitis	Sialadenitis	Sialadenose	Unklare Schwellung
M.Sjögren	x					
Sialolithiasis	1,000	x				
Parotitis	1,000	1,000	x			
Sialadenitis	1,000	1,000	1,000	x		
Sialadenose	1,000	1,000	1,000	1,000	x	
unklare Schwellung	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	x

Mit dem durchgeführten t-tests ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen. Lediglich der Vergleich der Sialadenitis mit der Sialadenose (MTR In-phase) verfehlte die Signifikanz knapp, kann aber hier nicht als aussagekräftig angesehen werden.

6. Diskussion

Diese prospektive Studie wurde durchgeführt, um zu klären, ob die Bestimmung des MTC Wertes und des Läsion-zu-Muskel MTR Wertes mittels eines 1- kHz Off-Resonanz HF-Impulses, zusätzliche Informationen neben der konventionellen MR- Bildgebung, zur Differenzierung von Erkrankungen der Gl. parotidea, liefern kann.

Protonen in Makromolekülen verfügen nur über eine eingeschränkte Beweglichkeit und interagieren mit frei beweglichen Wasserstoffmolekülen durch eine dipolare Kopplung und durch chemischen Austausch an einer intermittierenden Grenzzone [16]. 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 abgeschätzt werden [28]. Dies geschieht am einfachsten, indem eine Sequenz mit und ohne einen Unterdrückungsimpuls durchgeführt wird [9]. Die T1 Relaxation steigt durch einen Unterdrückungsimpuls an. Das Ausmaß der T1 Relaxation ist abhängig von der Frequenz des angewendeten Unterdrückungsimpulses [20]. Bei der Berechnung von absoluten MTC und MTR Werten sollte die T1 Zeit eines zu untersuchenden Gewebes Berücksichtigung finden [20]. Das Verhältnis der T1 Relaxationszeit und der absolute MTR Wert sind durch die folgende Gleichung beschrieben: $MTR = K_a \times T1a$. K_a beschreibt in dieser Gleichung die Rate des Magnetization Transfer von Wasser zu Makromolekülen und $T1a$ die Relaxationszeit der frei beweglichen Wasserstoffprotonen nach Einstrahlen des Unterdrückungsimpulses [20].

Bei Betrachtung der technischen Aspekte zeigt sich, dass der Magnetisierungseffekt durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird. Dabei spielen die Dauer, Form, Amplitude und die Frequenz des Unterdrückungsimpulses eine Rolle [14-16, 21-22]. In der vorliegenden Arbeit wurde ein 1- kHz Off-Resonanz HF-Impuls mit einer Pulsdauer von 18 msec verwendet. Takashima et al. [11] ermittelten die MTR Werte für 72 Parotisläsionen ebenfalls mit einem 1- kHz Off-Resonanz HF-Impuls, wobei Yousem et al. [9] nur die MTR Werte in In-Phase betrachteten und einen 2- kHz Off-Resonanz HF-Impuls zur Differenzierung der 54 Kopf- und Halstumoren wählten, wovon wieder rum aber nur drei Speicheldrüsentumoren waren.

Markkola et al. [10] hingegen verwendeten bei ihrer Arbeit ein 0,1-T MRT mit 4- kHz Off-Resonanz HF-Impuls zur Untersuchung der 40 Kopf- und Halstumoren. Alle Arbeiten wiesen verschiedene Ergebnisse auf, wobei die Arbeit von Takashima et al. bessere Ergebnisse vorwies, die eventuell zum Teil auf den Gebrauch der Bestimmung des Läsion-zu-Muskel MTR Wertes zurück zu führen sind, welcher womöglich den T1-Effekt unter den Läsionen korrigiert hat [11].

Takashima et al. haben bei ihren pathologische Untersuchungen von benignen Läsionen herausgefunden, dass die hohe zelluläre Beschaffenheit und die daraus resultierenden makromolekularen Proteine einen positiven Effekt auf den MTR hat [11]. Sowohl benigne als auch maligne Speicheldrüsentumoren sind histologisch heterogen und haben meistens beide myoepitheliale und epitheliale Komponenten [23]. Die molekularen Gewichte dieser Proteine reichen von 40-150 kd [24]. So erscheint es plausibel, dass diese intermediären Filamentproteine mehr als die makromolekularen Proteine in den Nucleolen und dem Cytoplasma einen Einfluss auf die Variabilität des MTR von Parotistumoren hat [15].

Eine Limitation der vorliegenden Arbeit besteht in der Größe einzelner Subgruppen. Auch wenn die vorliegenden Daten keine eindeutige Tendenz zeigen, sollten die Ergebnisse an einem größeren Kollektiv noch untersucht werden. In der vorliegenden Arbeit ließ die statistische Auswertung nur leichte Unterschiede zwischen der Sialadenitis und der Sialadenose erkennen. Da ein offensichtliches Problem ungleicher Gruppengrößen bestand, wäre bei einer größeren Gruppengröße der Unterschied möglicherweise signifikanter geworden. Auch ist anzumerken, dass durch die ungleichen Gruppengrößen in einigen Vergleichen nur sehr große Unterschiede als signifikant beschrieben werden können. Der T-test ist am sensibelsten für signifikante Unterschiede; andere konservativere statistische Tests hätten auch bei größeren Gruppengrößen keine größere Signifikanz ergeben. Die Ergebnisse wurden auch mit nichtparametrischen Tests überprüft („Mann-Whitney U-test“, Ergebnis nicht berichtet). Hier ließen sich gleichfalls keine signifikanten Unterschiede feststellen.

Die MRT wird zur Differenzierung und Diagnostik von pathologischen Veränderungen der Gl. parotidea eingesetzt. Der Bestimmung des MTC Wertes und eines Läsion-zu-Muskel MTR Wertes wird bis heute nur das Potential zur Differenzierung von malignen und benignen Erkrankungen der Gl. parotidea zugeschrieben. Hilfsweise gibt es verschiedene MR-

tomographische Klassifikationen (Tab. 1 und 2), die jedoch oft nicht eindeutige Hinweise geben können. Der als pathognomonisch geltende wabige Umbau des Drüsenparenchyms beim Sjögren-Syndrom z.B. 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]. Die meisten Tumoren der Gl. parotidea können ohne hin nicht invasiv mittels einer Feinnadelaspirationsbiopsie mit einer Genauigkeit von 90-98% und geringem Kostenaufwand diagnostiziert werden [25-27].

Bis heute liegen keine eindeutigen Referenzwerte für einzelne Erkrankungen der Gl. parotidea vor. Die Anwendung der opposed-Phase Technik hat in der vorliegenden Arbeit die Differenzierungsmöglichkeiten zwischen den einzelnen Erkrankungen nicht verbessert. Ein diagnostischer Gewinn durch Nutzung des magnetisierungstransfers in der Differenzierung von Erkrankungen der Gl. parotidea besteht nur sehr eingeschränkt und bei ausgewählten Patienten, so dass der zusätzliche Zeitaufwand einen routinemäßigen Einsatz im klinischen Alltag nicht rechtfertigt.

Eine weitere Möglichkeit die Differenzierung von Erkrankungen der großen Speicheldrüsen mittels MTC trotz der vorgelegten Ergebnisse nicht vollständig zu verlassen, wäre zum die Evaluation eines höherenergetischen Impulses, wie es Yousem und Kollegen versucht hatten [9]. Denkbar wäre auch der Versuch der Kombination mit der diffusionsgewichteten MRT und/oder aber auch der Kontrastmittelunterstützten, dynamischen Bildakquisition mittels MRT. Wie die Literatur gezeigt hat scheint weder bei der nicht-invasiven Diagnostik tumoröser Erkrankungen, noch bei der Differenzierung der generalisierten Erkrankungen der großen Speicheldrüsen eine Technik der MRT allein die Feinnadelaspirationszytologie ersetzen zu können. Die Feinnadelaspiration spielt in einigen operativen Zentren in der präoperativen Diagnostik von Tumoren der Speicheldrüsen nur noch eine untergeordnete Rolle. Hier werden die Gefahren der Kapselverletzungen von Tumoren mit konsekutiver Erhöhung des Rezidivrisikos angeführt, aber auch die Problematik der Fehldiagnosen, zum Beispiel bei Karzinomen in pleomorphen Adenomen. So sind zum Beispiel auch Basalzelladenome histologisch von Basalzelladenokarzinomen nur durch Kapseldurchbrüche und somit invasives Wachstum zu differenzieren. Intratumorales Gewebe, wie es bei der Feinnadelaspiration gewonnen wird, erlaubt somit keine Differenzierung dieser unterschiedlichen Entitäten. Es werden in der Literatur aber auch andere Auffassungen vertreten. So beschreiben einige Autoren die Feinnadelaspiration als ein obligates Vorgehen bei Vorliegen einer Neoplasie der großen Speicheldrüsen.

Unbestritten ist jedoch der Gewinn in der präoperativen Planung bei Kenntnis der Tumorentität.

Aufgrund der genannten Nachteile auch der Feinnadelaspirationszytologie scheinen die Anstrengungen mittels eines nicht-invasiven Verfahrens eine präoperative Differenzierung der verschiedenen Erkrankungen anbieten zu können, gerechtfertigt zu sein. Dies wird jedoch nur an einem großen Zentrum oder aber im Rahmen einer Multicenterstudie möglich zu sein, da zum einen das Spektrum der verschiedenen Erkrankungen so vielfältig, zum anderen die Häufigkeit der Erkrankungen eher selten ist.

7. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 58 Patienten mit primär entzündlicher Erkrankung der Gl. parotidea mittels einer spoiled gradient-echo Sequenz und eines 1 kHz Off-Resonanz HF-Impulse in-Phase und opposed-Phase im Kernspintomographen untersucht. Mittels dieser Technik wurde ein MTC und ein Läsion-zu- Muskel MTR Wert bestimmt. Dieser Technik wird das Potential zur Differenzierung benigner und maligner Tumoren zugeschrieben. In die klinische Routine hat diese Technik bis heute keinen Eingang gefunden. Ziel der Arbeit war die Bestimmung eines MTR Wertes und dessen Beurteilung in der klinischen Diagnostik.

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 Erkrankungen deutlich variieren.

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

8. Literaturverzeichnis

1. Schiebler, Schmidt, Zilles, *Anatomie*, Springer Verlag, **1997**; 7. Auflage; 11:439-440
2. Berghaus, Rettinger, Böhme, *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*, MLP Duale Reihe -- Hyppokrates Verlag – **1996**
3. Reimer P., Parizel D.M., Stichnoth F.-A., *Klinische MR-Bilgebung*, Springer **2003**; 2. Auflage; 1:2-27
4. Seifert, Gerhard; *Oralpathologie I: Pathologie der Speicheldrüsen*. Springer **2005**; 2. Auflage
5. Reiser, Semmler. *Magnetresonanztomographie*, Springer **2002**; 3. Auflage
6. Takashima S, Noguchi Y, Okumura T, Aruga H, Kobayashi T. Dynamic MR imaging in the head and neck. *Radiology* **1993**; 189:813-821
7. Freling NJM, Molenaar WM, Vermy A, et al. Malignant parotid tumors: clinical use of MR imaging and histologic correlation. *Radiology* **1992**; 185:691–696
8. Joe VQ, Westesson P-L. Tumors of the parotid gland: MR imaging characteristics of various histologic types. *AJR* **1994**; 163:433-438
9. Yousem DM, Montone KT, Sheppard LM, Rao VM, Weinstein GS, Hayden RE. Head and neck neoplasms: magnetization transfer analysis. *Radiology* 1994; 192:703-707
10. Markkola AT, Aronen HJ, Paavonen T, et al. Spin lock and magnetization transfer imaging of head and neck tumors, *Radiology* **1996**; 200:369-375

11. 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
12. 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
13. Elster AD., Introduction to nuclear magnetic resonance.
In: Farrell RJ, ed. *Questions and answers in magnetic resonance imaging*, 1st edition, Baltimore: Mosby, **1994**; 22-61
14. Koenig SH, Bryant RG, Hallenga K, Jacob GS. Magnetic cross-relaxation among protons in protein solutions. *Biochemistry* **1978**; 20:4348-4358
15. 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
16. Wolff SD, Balaban RS. Magnetization transfer contrast (MTC) and tissue water proton relaxation in vivo. *Magn Reson Med* **1989**; 10:135-144
17. Weishaupt, Köchli, Marincek, *Wie funktioniert MRI?*, Springer **2006**, 5. überarbeitete Auflage
18. Moran PR, Hamilton CA. Near-resonance spin-lock contrast. *Magn Reson Imaging* **1995**; 13: 837-846
19. 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

-
20. 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
 21. Wolff SD, Balaban RS. Magnetization transfer imaging: practical aspects and clinical applications. *Radiology* **1994**; 192:593–599
 22. Mehta RC, Pike GB, Enzmann DR. Magnetization transfer magnetic resonance imaging: a clinical review. *Top Magn Reson Imaging* **1996**; 8:214–230
 23. 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
 24. 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
 25. Layfield LJ, Tan P, Glasgow BJ. Fine-needle aspiration of salivary gland lesions. *Arch Pathol Lab Med* **1987**; 111:346-353
 26. Suen KC. Salivary glands. In: Satterfield TS, ed. *Atlas and text of aspiration Biopsy cytology*, 1st ed. Baltimore: Williams & Wilkins, **1990**; 42-58
 27. Zurrida S, Alasio L, Tradati N, Bartoli C, Chiesa F, Pilloti S. Fine needle aspiration of parotid masses. *Cancer* **1993**; 72:2306-2311
 28. Yousem DM, Schnall MD, Dougherty L, Weinstein GS, Hayden RE. Magnetization transfer imaging of the head and neck: normative data. *AJNR Am J Neuroradiol* **1994**; 15:1117-1121.

9. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1	Anatomische Lage der großen Speicheldrüsen
Abbildung 2	Anatomische Lage der Gl. Parotidea
Abbildung 3	Morbus Sjögren bei einer 31 jährigen Patientin im MRT
Abbildung 4	Parotitis der linken Gl. Parotidea bei einem männlichen Patienten im MRT
Abbildung 5	Sialadenose bei einem 37 jährigen Patienten im MRT
Abbildung 6	Sialadenitis bei einer 63 jährigen Patientin in der rechten Gl. parotidea im MRT
Abbildung 7	Sialolithiasis bei einem weiblichen Patienten im MRT
Abbildung 8	Makroskopische Magnetisierung
Abbildung 9	Phänomen der Resonanz
Abbildung 10	T1 und T2 gewichtetes MRT-Bild der Gl. Parotidea
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
Tabelle 2	MR-Klassifikation des Sjögren-Syndroms
Abbildung 11a	Parotitis in T1-Wichtung
Abbildung 11b	Parotitis in T2-Wichtung
Abbildung 11c	Sjögren-Syndrom in T1-Wichtung
Abbildung 11d	Sjögren-Syndrom in T2-Wichtung
Abbildung 12	H- Spektrum mit Signalen von frei beweglichem Wasser sowie immobil Makromolekülen
Abbildung 13	Konzept des Magnetisierungstransfers
Abbildung 14a,b	Opposed- phase Aufnahmen der Gl. Parotidea
Abbildung 15a,b	In-phase Aufnahmen der Gl. Parotidea
Tabelle 3	Verteilung der Erkrankungen unter den insgesamt n=57 Patienten
Tabelle 4	Tabellarische Darstellung der Sequenzparameter der T1- gewichteten Spinecho Sequenz
Tabelle 5	Tabellarische Darstellung der Sequenzparameter der MTC- Sequenzen
Abbildung 16	Markierung der rechten Gl. Parotidea
Abbildung 17	Markierung des M. masseter auf der rechten Seite mit einer ROI aus 104 ± 2 Pixel zur Bestimmung des Muskel MTC

Abbildung 18	Zur Bestimmung des Bildrauschens wurde eine ROI aus 104 ± 2 Pixel in die obere rechte Bildecke gelegt
Tabelle 6	Tabellarische Darstellung der statistischen Auswertung der Werte M, SD und KI 95% für die ermittelten MTR Opp- Werte der verschiedenen Erkrankungen
Tabelle 7	Tabellarische Darstellung der statistischen Auswertung der Werte M, SD und KI 95% für die ermittelten MTR In- Werte der verschiedenen Erkrankungen
Abbildung 19	In der Graphik sind die ermittelten MTR Opp-Phase Werte für die verschiedenen Erkrankungen dargestellt
Abbildung 20	In der Graphik sind die ermittelten MTR In-phase Werte für die verschiedenen Erkrankungen dargestellt
Tabelle 8	Tabellarische Darstellung der Abgrenzbarkeit der verschiedenen Erkrankungen basierend auf den erhobenen MTR Opp Werten
Tabelle 9	Tabellarische Darstellung der Abgrenzbarkeit der verschiedenen Erkrankungen basierend auf den erhobenen MTR In Werten

10. Danksagung

Für die Überlassung des Themas dieser Dissertation möchte ich mich bei Herrn Privatdozent Dr. med. Christian Habermann, Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Radiologischen Zentrums der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, Hamburg bedanken.

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

Für die Auswertung der Statistik danke ich Herrn Dr. phil. Dipl.-Psych. Kay Uwe Petersen vom Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf.

Danken möchte ich auch meinen Eltern, meinem Bruder und Michael Jayasinghe.

11. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen ist der Lebenslauf hier nicht aufgeführt.

12. 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, 26.04.2010