

**Aus der Klinik und Poliklinik für
Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Direktor: Univ. Prof. Dr. med. Alexander Berghaus

**Elastographie der Glandula parotidea und
Glandula submandibularis**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin an der Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von Teresa Vincek

aus Villach

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatterin: Priv. Doz. Dr. med. Pamela Zengel

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dirk-André Clevert

Prof. Dr. Klaus Stelter

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: Priv. Doz. Dr. med. Christoph Reichel

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 03.05.2018

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	6
1.1	Obstruktive Speicheldrüsenerkrankungen.....	6
	Sialolithiasis	6
	Stenosen.....	8
1.2	Nicht-obstruktive Speicheldrüsenerkrankungen.....	9
	Chronisch Rezidivierende Parotitis	9
	Sjögren-Syndrom	12
	Sialadenitis nach Radiojodtherapie	14
1.3	Diagnostik bei Speicheldrüsenerkrankungen.....	16
	Sonographie.....	16
	Elastographie von Speicheldrüsen	27
	Sialographie	32
	Magnet Resonanz Sialographie	34
	Sialendoskopie.....	36
1.4	Aktuelle Therapieansätze	39
	Minimal-invasive Therapieansätze bei Sialolithiasis	39
	Sialolithextraktion über transorale Gangschlitzung.....	40
	Sialolithextraktion über interventionelle Sialendoskopie	41
	Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie.....	43
	Therapieansätze bei Stenosen	45
	Therapieansätze bei Chronisch Rezidivierender Parotitis.....	46

Therapieansätze beim Sjögren-Syndrom.....	48
Therapieansätze bei radiojodinduzierter Sialadenitis.....	49
2 Zielsetzung der wissenschaftlichen Arbeit.....	51
3 Material und Methoden.....	52
3.1 Patienten und Elastographiemessung.....	52
3.2 Statistische Auswertungen	55
4 Ergebnisse.....	56
4.1 Elastographie bei gesunden Probanden	56
4.2 Elastographie bei Sialolithiasis	58
Analyse unter Einbeziehung aller ermittelten Elastographiewerte	58
Vergleich von Glandula parotidea mit Glandula submandibularis.....	58
Vergleich von gesunden mit erkrankten Speicheldrüsen	60
Vergleich anhand der Speichelsteingröße und -zahl	62
Vergleich anhand der Beschwerden	63
Einfluss der Therapie auf die Elastographiewerte der Speicheldrüsen.....	68
Elastographie bei Restkonkrementen	76
Analyse unter Einbeziehung nur der über den Normbereichen liegenden Elastographiewerte	78
Vergleich von gesunden mit erkrankten Speicheldrüsen	78
Vergleich anhand der Speichelsteingröße und -anzahl.....	80
Vergleich anhand der Beschwerden	81
Einfluss der Therapie auf die Elastographiewerte der Speicheldrüsen.....	83
Elastographie bei Restkonkrementen	88
4.3 Elastographie bei Chronisch Rezidivierender Parotitis.....	89

Analyse unter Einbeziehung aller ermittelten Elastographiewerte	89
Vergleich von erkrankten mit gesunden Glandulae parotideae.....	89
Vergleich anhand der Beschwerden	90
Einfluss der Therapie auf die Elastographiewerte der Glandulae parotideae .	93
Vergleich von Erwachsenen und Kindern mit CRP	95
Analyse unter Einbeziehung nur der prätherapeutisch über dem Normbereich liegenden Elastographiewerte.....	98
Vergleich von gesunden mit erkrankten Glandulae parotideae	98
Vergleich anhand der Beschwerden	99
Einfluss der Therapie auf die Elastographiewerte der Glandulae parotideae	100
Vergleich von Erwachsenen und Kindern mit CRP.....	102
4.4 Elastographie bei Stenosen	104
Analyse unter Einbeziehung aller ermittelten Elastographiewerte	104
Vergleich von gesunden mit erkrankten Speicheldrüsen	104
Vergleich anhand der Beschwerden	105
Einfluss der Therapie auf die Elastographiewerte der Speicheldrüsen.....	108
Analyse unter Einbeziehung nur der prätherapeutisch über den Normbereichen liegenden Elastographiewerte.....	110
Vergleich von gesunden mit erkrankten Speicheldrüsen	110
Vergleich anhand der Beschwerden	111
Einfluss der Therapie auf die Elastographiewerte der Speicheldrüsen.....	112
4.5 Elastographie bei radiojodinduzierter Sialadenitis	112
Analyse unter Einbeziehung aller ermittelten Elastographiewerte	112
Vergleich von gesunden mit erkrankten Speicheldrüsen	113
Einfluss der Therapie auf die Elastographiewerte der Speicheldrüsen.....	114

Analyse unter Einbeziehung nur der prätherapeutisch über den Normbereichen liegenden Elastographiewerte	115
Vergleich von gesunden mit erkrankten Speicheldrüsen	115
Einfluss der Therapie auf die Elastographiewerte der Speicheldrüsen	116
4.6 Elastographie beim Sjögren-Syndrom	116
Analyse unter Einbeziehung aller ermittelten Elastographiewerte	116
Vergleich von gesunden mit erkrankten Speicheldrüsen	117
Einfluss der Therapie auf die Elastographiewerte der Speicheldrüsen	117
Analyse unter Einbeziehung nur der prätherapeutisch über den Normbereichen liegenden Elastographiewerte	118
Vergleich von gesunden mit erkrankten Speicheldrüsen	118
Einfluss der Therapie auf die Elastographiewerte der Speicheldrüsen	118
5 Diskussion	119
5.1 Elastographie bei gesunden Probanden	119
5.2 Elastographie bei Sialolithiasis	122
Analyse unter Einbeziehung aller ermittelten Elastographiewerte	122
Analyse unter Einbeziehung nur der über dem Normbereich liegenden Elastographiewerte	128
5.3 Elastographie bei Chronisch Rezidivierender Parotitis	131
Analyse unter Einbeziehung aller ermittelten Elastographiewerte	131
Analyse unter Einbeziehung nur der prätherapeutisch über dem Normbereich liegenden Elastographiewerte	134
5.4 Elastographie bei Stenosen	135
Analyse unter Einbeziehung aller ermittelten Elastographiewerte	135

Analyse unter Einbeziehung nur der über dem Normbereich liegenden Elastographiewerte	137
5.5 Elastographie bei radiojodinduzierter Sialadenitis	138
Analyse unter Einbeziehung aller Elastographiewerte	138
Analyse unter Einbeziehung nur der über dem Normbereich liegenden Elastographiewerte	140
5.6 Elastographie beim Sjögren-Syndrom.....	140
Analyse unter Einbeziehung aller ermittelten Elastographiewerte	140
Analyse unter Einbeziehung nur der über dem Normbereich liegenden Elastographiewerte	142
6 Zusammenfassung	143
7 Literaturverzeichnis.....	146
8 Anhang.....	153
8.1 Tabellarischer Lebenslauf.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
8.2 Eidesstattliche Versicherung.....	153

1 Einleitung

1.1 Obstruktive Speicheldrüsenerkrankungen

Sialolithiasis

Speichelsteine sind mit 60 bis 70% die häufigste Ursache für obstruktiv bedingte Speicheldrüsenerkrankungen [1, 2] und die Hauptursache für einseitige Schwellungen der großen Speicheldrüsen wie Glandula parotidea und Glandula submandibularis [3]. Laut Studien in der englischen und schweizerischen Bevölkerung erkrankt pro Jahr ca. einer von 10.000 bis 30.000 Menschen an Sialolithiasis [3, 4], ältere Studien beschreiben eine Inzidenz in der Bevölkerung von 1 bis 1,2 % [5, 6]. Die Sialolithbildung ist noch nicht gänzlich erforscht, es wird jedoch vermutet, dass Faktoren wie ein verlangsamter oder reduzierter Speichelfluss, ein Hindernis im Speicheldrüsengangsystem und der pH-Wert des Speichels eine Rolle spielen [2, 7, 8], sowie seine Zusammensetzung [9]. Sialolithen entstehen hauptsächlich aus anorganischen und organischen Substanzen wie Calciumcarbonaten, -phosphaten, Glykoproteinen und Zellrückständen [10-12]. Auch Fremdkörper, durch chronische Sialadenitis verursachte Ablagerungen sowie Nahrungsmittelbestandteile oder Bakterien, die von der Mundhöhle in das Gangsystem aufsteigen, konnten in Sialolithen nachgewiesen werden [2, 6, 10, 13, 14]. Eine Studie von 2012 vermutet zudem einen Zusammenhang zwischen einer anatomischen Variation des Gangsystems der Glandula submandibularis in Form eines erweiterten beckenartigen Hilums und der Bildung von Speichelsteinen [15].

Am häufigsten betroffen ist die Glandula submandibularis, einige Publikationen beschreiben eine Häufigkeit von 60 bis 95 % der Fälle [3, 4, 16]. Diese Verteilung wird vor allem durch anatomische und physiologische Gegebenheiten erklärt. Im ascendierenden Ausführungsgang der Unterkieferspeicheldrüse, dem Whartongang, fließt der Speichel entgegen der Schwerkraft, zudem ist der Whartongang verhältnismäßig lang und führt über einen Knick um den Rand des Musculus mylohyoideus herum, was zu einer Verminderung der Fließrate des Speichels führen kann und dadurch die Speichelsteinbildung begünstigen soll [10, 17]. Auch der visköser, calcium- und münzreichere Speichel der Glandula submandibularis im Vergleich zu dem der Glandula parotidea und der kleineren Speicheldrüsen ist vermutlich eine Ursache für die häufigere Entstehung von Sialolithen in der Unterkieferspeicheldrüse [6, 11, 12].

Für gewöhnlich werden die Speichelsteine der Glandula submandibularis größer als die der Glandula parotidea [6, 18]. Es wurden bisher Größen von bis zu 7 cm beschrieben, der mittlere Durchmesser beträgt aber etwa 6-7 mm [18]. Laut vorangehender Studien liegen in der Glandula parotidea häufiger multiple Speichelsteine vor als in der Glandula submandibularis [6, 19]. Zwischen 7-59% aller Patienten mit Sialolithiasis weisen mehrere Speichelsteine auf, dabei wurde kürzlich ein Fall von 16 Sialolithen in einem Patienten beschrieben [18].

Wird der Speichelfluss nicht oder nur geringfügig durch einen Speichelstein beeinträchtigt, bleibt die Speicheldrüse in der Regel asymptomatisch [20], so dass der Sialolith erst spät oder gar nicht bemerkt wird [6]. In vielen Fällen kommt es jedoch aufgrund einer Obstruktion des Gangsystems durch den Sialolithen zu immer wieder-

kehrenden Beschwerden wie Schmerzen und Schwellung der betroffenen Drüse durch Rückstau des Speichels im Drüsenparenchym, für gewöhnlich in Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme [21]. Durch aufsteigende Infektionen mit Bakterien aus der Mundhöhle aufgrund des verringerten oder stagnierenden Speichelflusses sind rezidivierende Entzündungen der Speicheldrüse ein häufiges Krankheitsbild in Verbindung mit Sialolithiasis [6]. Sie werden bei der Hälfte der Fälle beobachtet [20] und nehmen bei anhaltender Obstruktion des Drüsengangsystems meist einen chronischen Verlauf an [6]. Im Zuge dessen kommt es zu einer Atrophie der Drüsenzellen und einem fibrotischen Umbau des Drüsenparenchyms, wodurch die Elastizität und Funktionsfähigkeit der Speicheldrüse abnimmt [2, 6].

Stenosen

Mit 15 – 25 % der Fälle stellen Stenosen, also Verengungen des Gangsystems, die zweithäufigste obstruktive Erkrankung der großen Speicheldrüsen dar [22-24]. Laut vorangehender Literatur kommen sie in der Glandula parotidea häufiger vor als in der Glandula submandibularis [22, 24, 25]. Allgemein treten die Verengungen vorwiegend im distalen und mittleren Bereich der Speicheldrüsenausführungsgänge auf [23] und betreffen vor allem Frauen. Zu einem Drittel befinden sich mehrere Stenosen in einem Gangsystem [24].

Die Ursachen für diese Form der Obstruktion sind ebenso wie bei der Sialolithiasis noch nicht eindeutig geklärt und wurden bisher vor allem für Stenosen des Stenongangs untersucht [23, 25]. Dabei wurden chronische Entzündungen der Speicheldrüse und des Gangsystems, autoimmune Vorgänge, Radiojodtherapie und Radiothera-

pie als mögliche Faktoren genannt [6, 26-29]. Sie treten aber auch als kongenitale Veränderungen [30] oder durch traumatisch verursachte Schädigungen des Gangepithels auf [31, 32]. Mehrere Formen von Stenosen sind bekannt, bei allen scheint jedoch eine Veränderung der Gangzellwand im Bereich der Verengung oder auch darüber hinaus typisch zu sein [25]. Es wird zwischen inflammatorisch-ödematöser Form und fibrösen Formen unterschieden, die Gangepithelveränderungen treten lokal definiert oder diffus lokalisiert auf [22].

Wie bei der Sialolithiasis sind die üblichen Symptome bei Stenosen des Gangsystems rezidivierende Schwellungen und Schmerzen, die postprandial entstehen. Ebenso kann es durch retrograde Infektion mit Bakterien aus der Mundhöhle zu akuter und chronischer Sialadenitis und im Zuge dessen zu degenerativem, fibrotischem Umbau des Speicheldrüsengewebes kommen [21, 23, 25].

1.2 Nicht-obstruktive Speicheldrüsenerkrankungen

Chronisch Rezidivierende Parotitis

Die Chronisch Rezidivierende Parotitis (CRP) ist eine nicht-obstruktive Erkrankung der Glandula parotidea, die in einer juvenilen und einer adulten Form auftritt. Laut einer Studie von 1997, in der 5000 Fälle von chronischer Sialadenitis ausgewertet wurden, waren 27 % davon der CRP zuzuordnen, dabei wurde die adulte Form 10 mal öfter als die juvenile Chronisch Rezidivierende Parotitis (jCRP) diagnostiziert [33]. Die Inzidenz der Erkrankung in der Gesamtbevölkerung wurde bis dato noch nicht beschrieben, doch ist bekannt, dass sie eher selten auftritt [34-36]. Nichtsdestotrotz stellt die juvenile Form der CRP nach Mumps die zweithäufigste Erkrankung

der Speicheldrüsen bei Kindern dar [26, 37]. Finnische Autorinnen beschrieben kürzlich, dass laut einer Umfrage unter 728 Kindern bis 13 Jahre 1,1 % der Kinder angaben, mindestens einmal an einer Parotitis erkrankt zu sein. Dabei wurden akute sowie chronische Formen der Parotitis zusammengefasst [36]. Es lässt sich schlussfolgern, dass die Inzidenz der jCRP darunter liegt. Sie tritt etwas häufiger bei Jungen als bei Mädchen auf [35], wohingegen die Prävalenz bei der adulten Form mehr beim weiblichen Geschlecht liegt [26, 38]. Seifert beschrieb eine Altersspanne für die jugendliche CRP von 4 Monaten bis 15 Jahre, die meisten erwachsenen Patienten sind zwischen 40 und 60 Jahre alt [33]. Bei einem Großteil der betroffenen Kinder heilt die Krankheit im Laufe der Pubertät vollständig ab [39-41], spätestens mit dem 22. Lebensjahr sind fast alle jungen Patienten symptomfrei [42]. Nur in seltenen Fällen besteht die CRP auch im Erwachsenenalter fort [39, 40].

Auslöser und Pathogenese der CRP sind bis heute noch nicht geklärt, obwohl es seit Beginn des 20. Jahrhunderts zahlreiche Ansätze und Theorien gibt, die sich allerdings hauptsächlich mit der juvenilen Form befassen [38]. Es werden unter anderem kongenitale Abnormitäten der Speicheldrüsenausführungsgänge [42-45], reduzierter Speichelfluss mit retrograder Infektion [34, 42], autoimmune Vorgänge [46-48], genetische Prädisposition [45], allergische Reaktionen [49] und Immunschwäche wie bei HIV oder Hypogammaglobulinämie [35] als mögliche Ursachen oder Kofaktoren genannt. Vergleichend lässt sich feststellen, dass es sich laut der Ansicht der meisten Autoren um eine chronische Entzündung des Gangsystems der Glandula parotidea handelt, die mit Veränderungen des Gangepithels, Veränderung der Speichel-

konsistenz und reduziertem Speichelfluss einhergeht [26, 35, 38, 50]. Welcher Faktor nun welchen ursächlich begründet, ist unklar. Allgemeiner Konsens ist heute jedoch, dass die Erkrankung wohl durch mehrere Faktoren bedingt ist [34, 35, 38].

Obschon die Ursachen der CRP nicht bekannt sind, so stellen sich Anamnese und klinischer Befund bei allen Patienten vorwiegend gleich da. Typischerweise tritt eine rezidivierende meist einseitige Schwellung auf, die häufig schmerzhaft ist. Diese erscheint unabhängig von den Mahlzeiten und Jahreszeiten und hält für gewöhnlich über 24 bis 48 Stunden, manchmal auch über Wochen bis Monate an. Gelegentlich kann es auch zu einer Rötung und Erwärmung der Haut über der Speicheldrüse und Fieber kommen. Üblicherweise gibt es unterschiedlich lange symptomfreie Intervalle von Tagen bis Jahren zwischen den akuten Ausbrüchen der Parotitis. Die Speichelflussrate ist dauerhaft reduziert und es lässt sich weißlicher Speichel mit flockigem Präzipitat exprimieren, das vermutlich aus Serumproteinen entsteht, die durch die chronisch entzündlich bedingte Schädigung der Gangwände in das Gangsystem gelangt sind. Pus findet sich selten darin. [26, 38]. Bei erwachsenen Patienten ist in der Regel nur eine Ohrspeicheldrüse betroffen, wohingegen bei Kindern die Symptomatik oft auch bilateral auftritt, allerdings selten gleichzeitig [26, 35]. In der bildgebenden Diagnostik zeigen sich meist typische Veränderungen im Gangsystem der Glandula parotidea. Beim juvenilen Typ sind das punkt- oder kugelförmige Ektasien der intraglandulären Gänge, die in der Vergangenheit vor allem sialographisch dargestellt werden konnten [26, 35, 38, 51]; der Hauptausführungsgang erscheint dabei nur bei den schwereren Fällen betroffen [26, 52]. Bei etwa 81 % der Kinder mit jCRP sind diese

typischen Sialektasien im Sialogramm oder durch Sonographie sichtbar [35]. Zumeist weisen beide Ohrspeicheldrüsen die typischen Gangveränderungen auf, auch wenn eine der Drüsen möglicherweise nie Symptome zeigt [26, 38]. Im Ultraschall lassen sich runde echoarme und echoleere Bereiche in der Glandula parotidea darstellen, die den Gangektasien entsprechen [35, 38]. Bei der adulten Form der CRP bilden sich vorwiegend Stenosen und Dilatationen im distalen Stenongang aus [26, 38]. Histologisch findet man bei beiden Formen periduktal lymphozytäre Infiltrate [42], sialendoskopisch zeigt sich vor allem bei der adulten Form das Ausführungsgangepithel weißlich und atrophisch und meist ohne die sonst übliche Gefäßzeichnung. Auch Strikturen und Dilatationen im Stenongang lassen sich mit der Sialendoskopie gut diagnostizieren [38].

Sjögren-Syndrom

Das Sjögren-Syndrom (SS) ist eine chronische systemische Erkrankung aus dem Kreis der entzündlich-rheumatischen Autoimmunerkrankungen, die sich typischerweise an exokrinen Drüsen wie den Speichel- und Tränendrüsen sowie in 30-50 % der Fälle [53] zusätzlich an weiteren Organsystemen manifestiert [54-56]. Laut einer Studie in den USA von 2008 steht das SS in Hinblick auf die Häufigkeit von rheumatischen Autoimmunerkrankungen an zweiter Stelle nach der rheumatoiden Arthritis [57]. Es kann allein in einer primären Form (pSS) auftreten oder wie in 60 % der Fälle [58] zusammen mit anderen rheumatischen Autoimmunerkrankungen wie dem systemischen Lupus erythematodes, der Sklerodermie oder der rheumatoiden Arthritis in der sekundären Form (sSS) [54, 55]. Eine Studie in der französischen Population gab

kürzlich eine Prävalenz in der Bevölkerung von 1 - 1,5 pro 10.000 für das primäre SS an [59]. Frauen sind sehr viel häufiger betroffen als Männer und das vor allem im menopausalen Alter von zirka 40 bis 50 Jahren [54, 60], die Prävalenz scheint generell mit höherem Alter noch zuzunehmen. Nicht-Europäer tragen ein höheres Erkrankungsrisiko als Europäer [60]. Bei Kindern ist die Krankheit selten [61]. Allgemein sind Studien zur Inzidenz und Prävalenz jedoch kritisch zu betrachten, da verschiedene Klassifikationen mit Kriterien zur Diagnose von Morbus Sjögren publiziert worden sind, ohne dass jemals eine Klassifikation mit international gültigen Diagnosekriterien festgelegt wurde, anhand derer sich die Erkrankung mit großer Sicherheit feststellen lässt. Aus diesem Grund und da die Symptome und deren Auftreten sowie Ausprägung von Fall zu Fall sehr stark variieren, wird SS bei vielen Patienten erst spät oder gar nicht diagnostiziert [56, 60].

Die Pathogenese des Sjögren-Syndroms ist noch nicht geklärt. Es ist jedoch bekannt, dass es zu einer chronischen Entzündung mit lymphozytären Infiltraten in den betroffenen Geweben kommt, die zu einer Schädigung mit Funktionsstörung bis hin zur Zerstörung dieser Gewebe führt. Vor allem einer Überfunktion von B-Lymphozyten wird dabei eine große Rolle zugesprochen [55, 62], sowie einigen Zytokinen. Hormonelle, genetische und infektiöse Faktoren werden diskutiert [54]. Serologische Untersuchungen zeigen, dass gewisse Autoantikörper wie Anti-SSA/-Robert (Anti-Ro-Autoantikörper), Anti-SSB/-Lane (Anti-La-Autoantikörper) [54, 60, 63], ANA (antinukleare Autoantikörper) und der Rheuma Faktor bei den meisten Patienten mit SS im Blut nachweisbar sind [60, 63, 64], was den autoimmunen Charakter der

Krankheit unterstreicht [65]. Zur Diagnostik werden daher für gewöhnlich Antikörperbluttests und eine Biopsie von Speicheldrüsengewebe herangezogen [53].

Von der chronischen Entzündung sind vor allem die Speichel- und Tränendrüsen betroffen, in der Regel auch die exokrinen Drüsen der Haut, des Respirations- und Vaginaltrakts. Dies äußert sich in der charakteristischen Sicca-Symptomatik mit Xerostomie und Xerophthalmie sowie Trockenheit an der übrigen betroffenen (Schleim-) Haut mit einer erhöhten Infektionsanfälligkeit. Häufig schwellen die großen Speicheldrüsen, vor allem die Ohrspeicheldrüsen [58], phasenweise oder auch dauerhaft an, wobei dies meist beidseitig passiert [54, 55]. Besonders hervorzuheben ist, dass Patienten mit Morbus Sjögren ein etwa 19fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Non-Hodgkin-Lymphomen aufweisen. Diese entstehen dabei vorwiegend in den entzündeten Geweben wie den großen Speicheldrüsen. In etwa 5-10 % der Fälle von SS entwickelt sich ein solches Lymphom [53, 54, 66], wobei es sich am häufigsten um die Form des MALT-Lymphoms (Mucosa Associated Lymphoid Tissue – Lymphom) handelt [67].

Sialadenitis nach Radiojodtherapie

In der Therapie von differenzierten thyroidalen Karzinomen ist der Einsatz von radioaktivem Iod nach Exstirpation der Schilddrüse zur Entfernung von möglicherweise belassenem neoplastischem Gewebe ein Standardverfahren, das sich bewährt hat [68]. Leider ist eine sehr häufige Nebenwirkung dieser Methode eine strahlungsbedingte Schädigung von Speicheldrüsengewebe, die bei ca. 20-46 % der behandelten Patienten auftritt [69, 70] und die Funktion der Speicheldrüsen und somit die Le-

bensqualität der betroffenen Personen teilweise erheblich beeinträchtigt. Die hohe Anfälligkeit der Speicheldrüsen wird damit begründet, dass neben dem thyroidalen Gewebe auch Speicheldrüsenzellen fähig sind, Iod aufzunehmen und zu konzentrieren [71, 72]. Die üblichen Symptome einer radiojodinduzierten Sialadenitis sind Xerostomie durch verminderten Speichelfluss, Schwellungen und Schmerzen der großen Speicheldrüsen sowie Geschmacksstörungen [69, 72]. Obwohl die Beschwerden bei den meisten Patienten einige Tage bis ein Jahr nach der letzten Dosis abklingen, werden sie in bis zu 15 % der Fälle chronisch; gelegentlich treten sie auch erst später auf [72, 73]. Durch die permanenten Entzündungsprozesse in den Ausführungsgängen entwickeln sich Stenosen und Strikturen, und ein muköserer zähflüssiger Speichel sowie muköse Plugs begünstigen eine Stase zusätzlich [74, 75]. Zu etwa 30 % entwickelt sich eine akute radiojodinduzierte Sialadenitis [72], die in der Regel beidseitig auftritt und vor allem durch reduzierten Speichelfluss und aufsteigende Infektion ausgelöst wird [71]. Durch die höhere Sensitivität von serösen Drüsenazini auf radioaktive Strahlung [76] ist die Glandula parotidea viel häufiger betroffen als die Glandula submandibularis und die übrigen Speicheldrüsen [70, 72]. Eine schwere, jedoch äußerst seltene Komplikation in Zusammenhang mit einer Radiojodtherapie ist die strahlungsbedingte Entwicklung von Karzinomen in den Speicheldrüsen [71, 77]. Generell hängt die Ausprägung der Speicheldrüenschädigung und der daraus resultierenden Dysfunktion direkt von der verabreichten Radiojoddosis ab [70, 72].

1.3 Diagnostik bei Speicheldrüsenerkrankungen

Sonographie

Als Diagnostikum der ersten Wahl bei Erkrankungen der großen Speicheldrüsen gilt derzeit die Ultraschalluntersuchung [78], die im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren mittlerweile die höchste Genauigkeit und Treffsicherheit bei der Diagnosestellung verspricht [20]. Ihre Vorteile liegen zudem in der schnellen, nicht-invasiven, kostengünstigen, sowie anwender- und patientenfreundlichen Untersuchung ohne Strahlenbelastung und Notwendigkeit von möglicherweise allergieauslösenden Röntgenkontrastmitteln [21, 79]. Im Gegensatz zur Sialographie kann die Sonographie auch im Zustand akuter Speicheldrüsenentzündungen durchgeführt werden [78]. Hochauflösende Sonographiegeräte mit Linearschallköpfen mit einer Frequenz von 5-12 MHz erzielen die besten Ergebnisse. [20]. Mit der Farbdopplersonographie ist es zudem möglich, Blutgefäße sowie deren Verlauf und Aktivität innerhalb des Speicheldrüsenorgans darzustellen, um diese von anderen echoarmen Strukturen wie zum Beispiel Zysten oder dilatierten Ausführungsgängen zu differenzieren und die Durchblutung des Drüsengewebes zu beurteilen [80]. Bei der Untersuchung sollten immer die paarigen großen Speicheldrüsen zu jeder Seite parallel untersucht werden [20, 81], da zahlreiche Pathologien, auch Tumoren, mitunter beidseitig auftreten können [81]. Bei Tumorverdacht müssen die zervikalen Lymphknoten ebenfalls beurteilt werden. Es soll zudem darauf geachtet werden, die Sonographie immer in mindestens zwei Ebenen, longitudinal und horizontal, durchzuführen [20].

Im normalen, nicht pathologischen Zustand weisen die Glandula parotidea und die Glandula submandibularis sonographisch in der Regel eine homogene Gewebestruktur auf [81], wobei sich die Glandula submandibularis insgesamt hypoechogener darstellt [82]. Die Glandula parotidea ist gelegentlich von reaktiven Lymphknoten in Form von kleinen ovalen, echoarmen Strukturen durchsetzt [81]. Selten können die normal weiten Hauptausführungsgänge unter Verwendung eines sehr hochauflösenden Schallkopfes sichtbar sein, die kleineren intraglandulären Ausführungsgänge sind für gewöhnlich nicht zu erkennen (**Abbildung 1**) [20, 81]. Erst durch Anregung der Speichelproduktion durch Stimulanzien wie zum Beispiel Zitronensaft oder Ascorbinsäure kann das Gangsystem vor allem bei Obstruktionen identifiziert werden. In 95 % der Fälle von obstruktiv bedingten rezidivierenden Schwellungen der Speicheldrüsen kann so der Hauptausführungsgang in seiner vollen Länge dargestellt und Obstruktionen wie Speichelsteine oder Strikturen erkannt werden. Dahingegen wird lediglich bei 28 % der gesunden Speicheldrüsen der Hauptausführungsgang nach Stimulation abschnittsweise sichtbar [83].



Abbildung 1: Sonographie einer gesunden Glandula parotidea (links) und Glandula submandibularis (rechts) ohne Speichelproduktionsanregung; beide Drüsen zeigen ein homogenes Parenchym

Quelle: „Sonography: The Leading Diagnostic Tool for Diseases of the Salivary Glands“ von Zengel et al., 2013

Viele Pathologien der großen Speicheldrüsen zeigen sonographisch ein charakteristisches Bild, weshalb eine Untersuchung mit Ultraschall meist ausreicht, um die Diagnose zu stellen [20]. Dort wo der tiefe Bereich der Glandula submandibularis vom Mandibularknochen bedeckt wird beziehungsweise der mediale Anteil der Glandula parotidea hinter den aufsteigenden Unterkieferast zieht, kann eine sonographische Beurteilung teilweise nicht mehr möglich sein; hier können Techniken wie die Computer Tomographie, Magnet Resonanz Tomographie oder gegebenenfalls die Magnet Resonanz Sialographie zusätzlich zur Anwendung kommen [84]. Speichelsteine werden per Sonographie zu 94 % erkannt, da sie bei gewöhnlicher Zusammensetzung eine typische runde bis längliche echodichte Struktur mit einem darunter liegenden Schallschatten darstellen, wobei dieser Schatten bei Steinen unter 2 mm auch fehlen kann [20, 81, 82]. Bei symptomatischer Sialolithiasis ist häufig der Gang-

abschnitt proximal des Speichelsteines durch Speichelstau dilatiert sichtbar (Abbildung 2, Abbildung 3) [20, 81].

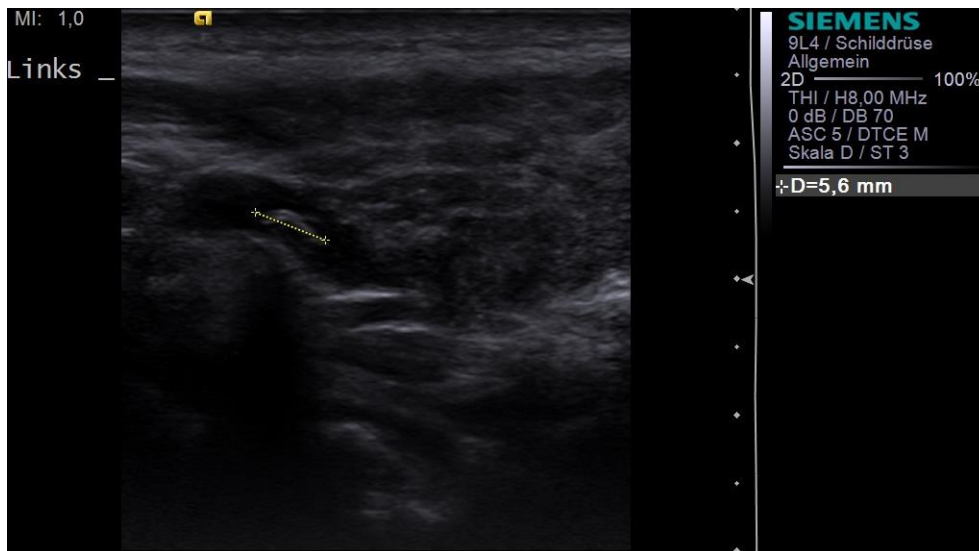


Abbildung 2: Glandula parotidea mit Sialolith von 5,6 mm Länge, darunter liegender Schallschatten und Speichelstau im Ausführungsgang sichtbar

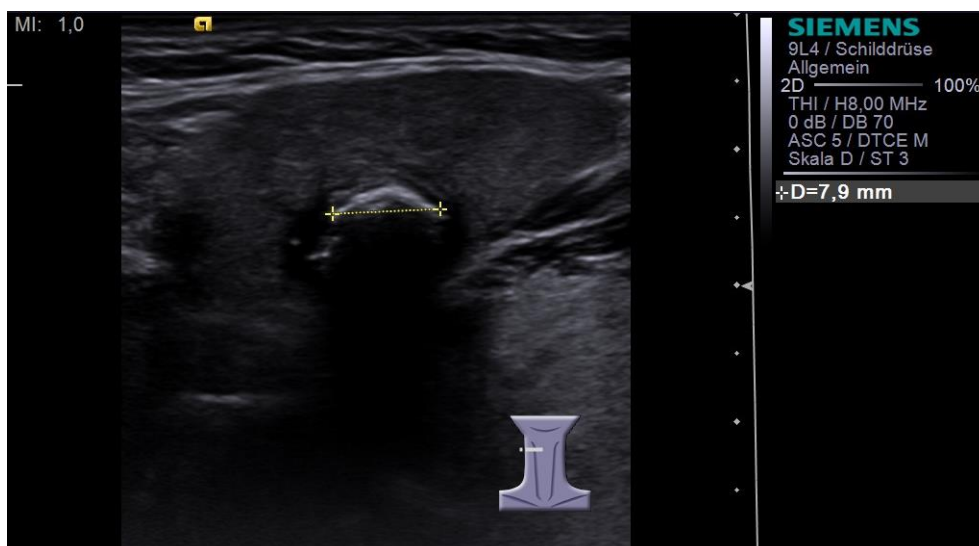


Abbildung 3: Glandula submandibularis mit Sialolith von 7,9 mm Länge, darunter liegender Schallschatten und Speichelstau im Ausführungsgang sichtbar

Da 20 % der Sialolithen durch klassische radiologische Verfahren nicht erkannt werden können und andere Verfahren wesentlich aufwendiger sind, stellt die Sonographie die beste Alternative dar [5, 81]. Scheinbar sinkt jedoch die Sensitivität bei der Erkennung von Speichelsteinen, die kleiner als 3 mm sind, stark ab. So wurden in einer Studie von Terraz et al. [85] etwa 50 % der Steine von einer Größe bis 3 mm in der klassischen Ultraschalluntersuchung selbst mit hochauflösenden Schallköpfen nicht gefunden, vor allem wenn diese in dilatierten Ausführungsgängen lagen. Selbstverständlich ist die Genauigkeit bei der Diagnostik mit Ultraschall jedoch von der Erfahrung des jeweiligen Anwenders abhängig. Eine neue vielversprechende Möglichkeit zur Verbesserung der Diagnosesicherheit bei obstruktiven Erkrankungen der Speicheldrüsen stellt die Anwendung eines intraglandulär eingebrachten Kontrastmittels während der Ultraschalluntersuchung (IA-CEUS) dar. Über die Papille des Hauptausführungsganges wird dabei eine kleine Menge eines jodfreien Kontrastmittels (zum Beispiel SonoVue der Firma Bracco) aus Schwefelhexafluorid und NaCl mit einer feinen stumpfen Kanüle in das Gangsystem gespritzt, wodurch sonographisch ohne Einsatz radiologischer Strahlung die extra- und intraglandulären Ausführungsgänge bis zu den Zweigen dritten Grades sichtbar gemacht werden können (Abbildung 4).



Abbildung 4: IACEUS Sonographie einer gesunden Glandula parotidea, wobei das intraglanduläre Gangsystem bis zu den Ausführungsgängen dritten Grades sichtbar wird

Quelle: „Sonography: The Leading Diagnostic Tool for Diseases of the Salivary Glands“ von Zengel et al., 2013

Auch Steine von geringer Größe und echoarmer Konsistenz sind somit einfach als entsprechender kontrastmittelleerer Bereich oder abrupter Stopp des Kontrastmittels im Gang zu erkennen. SonoVue ist dabei besonders verträglich, da es nicht über die Nieren ausgeschieden, sondern über die Atemluft abgegeben wird und, soweit bekannt, keine allergischen Reaktionen auslöst [32]. Da Sialolithiasis in 50 % der Fälle zu rekurrenter Sialadenitis führt, kann die Farbdopplersonographie zusätzlich hilfreich sein, um eine entzündlich bedingte Hypervaskularisierung der Speicheldrüse zu erkennen (Abbildung 5).

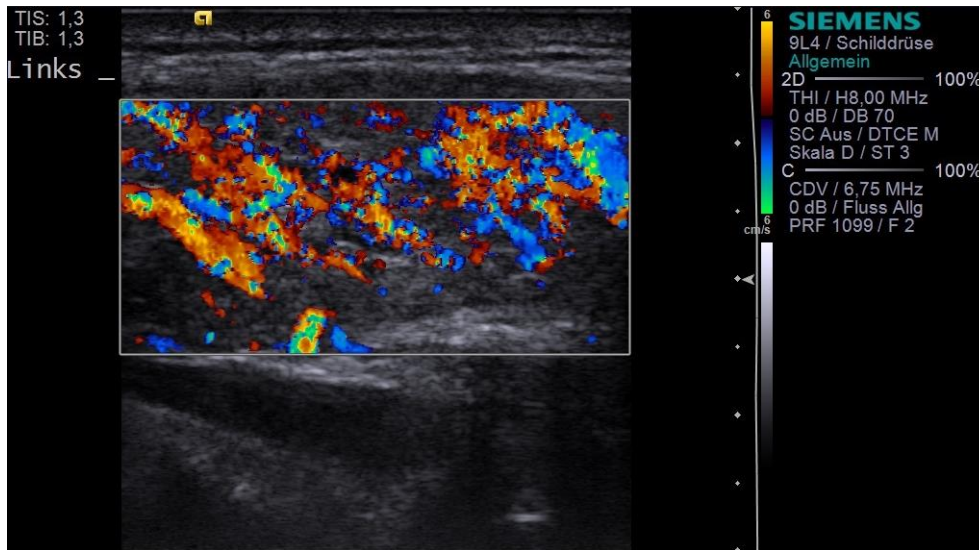


Abbildung 5: Patientin aus Abbildung 3 mit entzündlich hypervaskularisierter Glandula parotidea aufgrund von Sialolithiasis; farbige Bereiche kennzeichnen angeschnittene Blutgefäße im Drüsenparenchym

Bei einer Obstruktion des Ausführungsgangs durch Stenosen kann eine klassische B-Modus Ultraschalluntersuchung zwar meist eine Gangdilatation proximal der Engstelle aufgrund einer Speichelstauung feststellen und mit dem Farbdopplermodus zudem oft eine erhöhte Durchblutung der entzündlichen Speicheldrüse zeigen, die Stenose an sich kann jedoch nicht veranschaulicht werden (**Abbildung 6**) [20].



Abbildung 6: Sonographie einer Glandula submandibularis mit Speichelstauung (Pfeile) in den Ausführungsgängen aufgrund einer Stenose

Quelle: „Sonography: The Leading Diagnostic Tool for Diseases of the Salivary Glands“ von Zengel et al., 2013

Hierzu ist die Diagnostik per Sialographie für gewöhnlich immer noch Goldstandard, da mit ihr Engstellen sicherer nachweisbar sind [81]. Durch den Einsatz von IA-CEUS könnte dieses Verfahren jedoch in Zukunft verzichtbar werden, da man hiermit durch Stauung des Kontrastmittels vor einer Striktur diese auch im Ultraschall gut erkennen kann. Nach einer gewissen Zeit bzw. unter Druckerhöhung überwindet die Flüssigkeit den stenosierten Bereich und weitet ihn, wodurch neben dem diagnostischen auch ein therapeutischer Effekt erzielt werden kann [32]. Eine nicht-invasive Alternative zur klassischen Sialographie stellt außerdem die Magnet Resonanz Sialographie dar, bei der der eigene Speichel im Gangsystem der Speicheldrüse als Kontrastmittel dient und zudem keine Röntgenstrahlung für die Bildgebung von Nöten ist. Ein therapeutischer Effekt bleibt bei dieser Methode jedoch aus [32, 78, 86]. Chronisch entzündete

Speicheldrüsen wie die Glandula parotidea im Falle der CRP stellen sich sonographisch durch ein sehr inhomogenes, echoärmeres Parenchym dar [20]. Oft findet man auch reaktiv vergrößerte Lymphknoten in Form von eher ovalen Gebilden mit echoreichem Hilus und echoarmem Kortex in und in unmittelbarer Nähe zu der Speicheldrüse [81]. Bei der adulten Form der CRP sind die typischen Veränderungen im Stenongang in Form von Strikturen und Dilatationen bei der betroffenen Ohrspeicheldrüse sichtbar [38], bei der juvenilen Form, die sich meist beidseitig und eher im peripheren Gangsystem ausprägt, zeigt sich das charakteristische Bild von zahlreichen zystischen, echoarmen Bereichen im Drüsenparenchym (**Abbildung 7**).

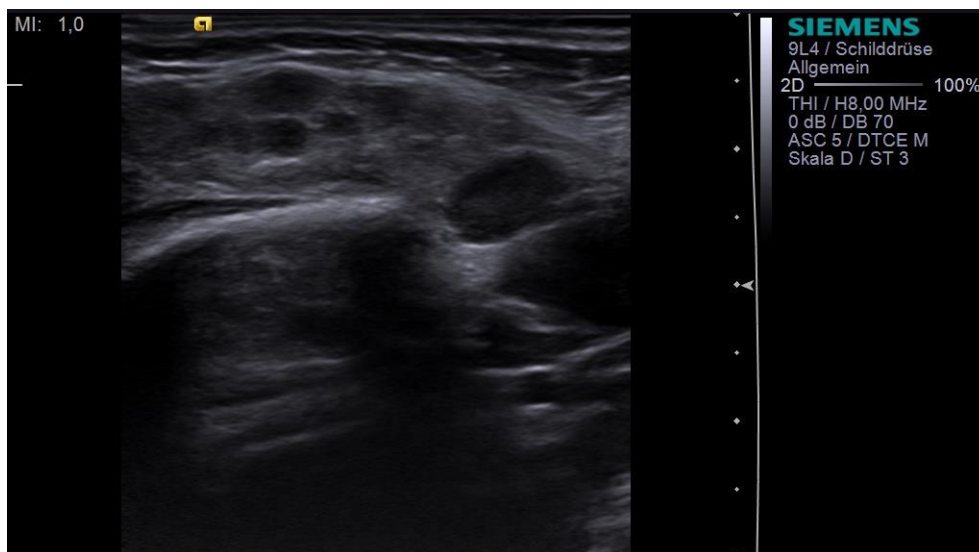


Abbildung 7: Glandula parotidea eines 4-jährigen Kindes mit multiplen Zysten aufgrund von CRP

Diese werden durch Anwendung von IA-CEUS noch deutlicher. Je nach Grad der Atrophie und Fibrosierung der chronisch entzündeten Glandula parotidea zeigt die Farbdopplersonographie anfangs und in akuten Phasen noch eine erhöhte Vaskula-

risierung, mit zunehmender Parenchymbildung und während der symptomfreien Phasen nimmt diese jedoch ab [20, 37]. Aufgrund der schon genannten Vorteile gegenüber der klassischen Sialographie, zu denen auch die einfachere Anwendung bei der Untersuchung von Kindern zählt, hat die Sonographie bei der Diagnostik der CRP in Deutschland dieses Verfahren mittlerweile weitestgehend abgelöst [38]. Zeichen einer chronischen Entzündung in den großen Speicheldrüsen sind auch charakteristisch für Autoimmunerkrankungen wie das Sjögren-Syndrom, da es hierbei zu einer Zerstörung der physiologischen Drüsenstruktur kommt. Die Sonographie im B-Modus und Farbdopplermodus zeigt in akuten Phasen und vorangeschrittenem Stadium ein inhomogenes, hypoechogenes und zystisch zersetztes, hypervaskularisiertes Drüsenparenchym [20, 81], wohingegen dieses zu Krankheitsbeginn noch normal erscheinen kann (**Abbildung 8**) [20].

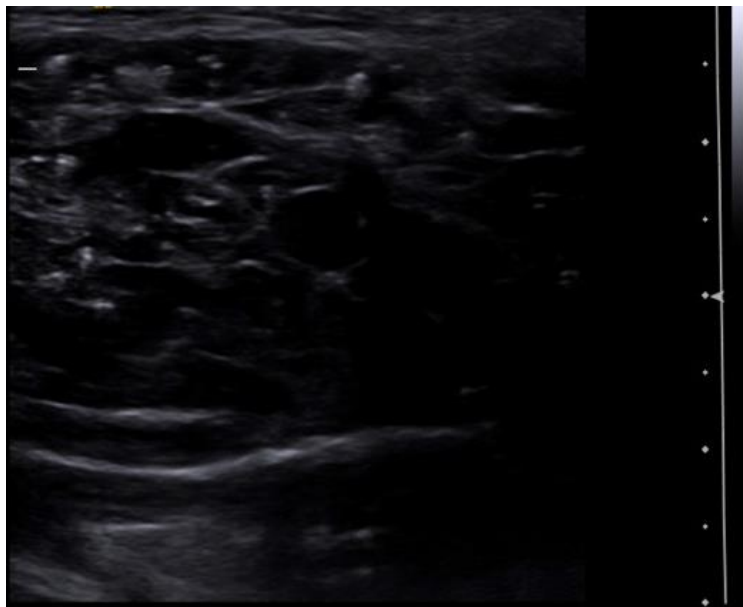


Abbildung 8: Sonographie des zystisch zersetzten und inhomogenen Parenchyms einer Glandula parotidea einer 34-jährigen Patientin mit Sjögren-Syndrom

Wegweisend bei der Diagnose des Morbus Sjögren ist außerdem, dass sich hierbei die sonographisch sichtbaren Strukturveränderungen meist bilateral und in allen großen Speicheldrüsen manifestieren, wohingegen andere chronisch entzündliche Erkrankungen wie die CRP beispielsweise nur in der Glandula parotidea oder obstruktive Sialadenitiden meist nur einseitig auftreten. Die Sonographie wird derzeit als das führende bildgebende Verfahren zur Diagnostik des Sjögren-Syndroms betrachtet [87]. Besonders wertvoll im Rahmen von Kontrolluntersuchungen der betroffenen Speicheldrüsen ist auch ihre hohe Sensitivität bei der Erkennung von Tumoren wie dem Non-Hodgkin Lymphom, das verstärkt bei Sjögren-Patienten auftritt. Hypoechoogene Strukturen im Ultraschall von mehr als 2 cm Durchmesser im Drüsenparenchym sollten daher generell durch Biopsie abgeklärt werden [20]. Bei strahlungsbedingten Speicheldrüsenbeschädigungen durch beispielsweise Radiojodtherapie stellt sich das Parenchym üblicherweise chronisch entzündet und inhomogen dar. In der akuten Phase kurz nach Beginn der Therapie erscheint die Drüse, meist die Glandula parotidea, auf beiden Seiten vergrößert, weniger echogen und stark durchblutet. Mit zunehmender Fibrosierung geht eine Schrumpfung, unscharfe Begrenzung und schwächere Vaskularisierung der Drüsen, auch der Glandulae submandibulares, einher [20, 81], (**Abbildung 9, Abbildung 10**).

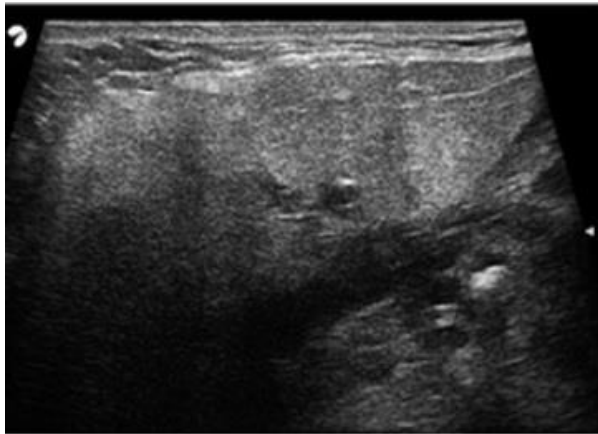


Abbildung 9: Sonographie einer gesunden Glandula submandibularis

Quelle: „Salivary glands ultrasound examination after radioiodine-131 treatment for differentiated thyroid cancer“
Brozzi et al., 2013

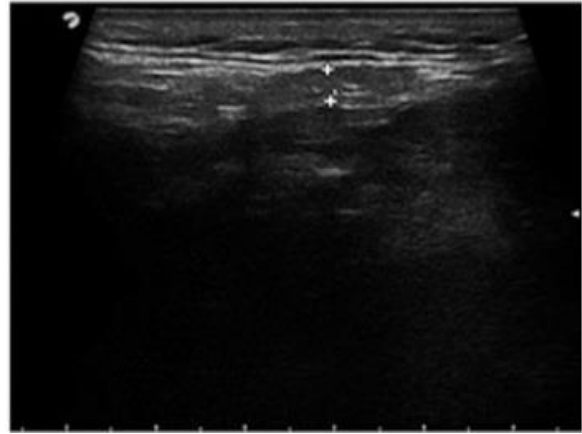


Abbildung 10: Sonographie einer strahlungsbedingt geschrumpften Glandula submandibularis

Quelle: „Salivary glands ultrasound examination after radioiodine-131 treatment for differentiated thyroid cancer“
Brozzi et al., 2013

Elastographie von Speicheldrüsen

Gewebeelastizitätsmessung über Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)

Meist resultieren Pathologien der großen Speicheldrüsen durch rezidivierende entzündliche Einwirkung mit der Zeit in zunehmender Fibrosierung des Drüsenparenchyms, wodurch die Speicheldrüse härter wird [2, 6, 20]. Untersuchungen an Ratten und Menschen zeigen jedoch, dass das Gewebe von obstruktiv erkrankten Speicheldrüsen nach Entfernung der Obstruktion wieder vollständig regenerieren kann [88-91]. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass der strukturelle Umbau des Drüsenparenchyms während einer Erkrankung sowie der Erfolg einer Therapie und die dar-

aus resultierende Regeneration des Gewebes anhand der Elastizität der Drüse gemessen und beurteilt werden kann [2]. In den letzten Jahren wurde die Methode der ultraschallbegleiteten Elastizitätsmessung von oberflächlichen Organen mit dem Sonographiegerät, die Elastographie, zur Diagnostik und Beurteilung bei Erkrankungen wie beispielsweise der Leberzirrhose und Brusttumoren bekannt [92, 93]. Mittlerweile wird die Technik auch zur Untersuchung der großen Speicheldrüsen eingeführt [2, 94].

Eine neue CE-zertifizierte Technologie für ultraschallbegleitende Elastographie ist Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) auf dem Sonographiegerät Siemens ACUSON S2000 TM mit der Applikation Virtual Touch TM Tissue Quantification [95, 96]. Hiermit bietet sich die Möglichkeit während der Ultraschalluntersuchung im B-Modus die Elastizität oberflächlicher Organe an vom Anwender ausgewählten Stellen mithilfe des Linearschallkopfes quantitativ zu erfassen. Es wird dabei auf der Darstellung des untersuchten Gewebes im B-Modus eine Fläche zur Messung definiert, per Knopfdruck wird ein akustischer Druckimpuls von etwa 100 Mikrosekunden auf das Gewebe im Fokus abgegeben. Durch den longitudinal verlaufenden Impuls entstehen Scherwellen im elastischen Gewebe, die sich von diesem ausgehend zentrifugal verbreiten. Nach einem Intervall von einigen Millisekunden werden gewöhnliche longitudinal verlaufende Ultraschallimpulse kontinuierlich an verschiedenen Stellen des definierten Bereichs im Gewebe abgegeben, um die Scherwellen aufzuspüren. Dabei wird die von den Scherwellen benötigte Zeit, um an diese jeweiligen Stellen zu gelangen, mit der von ihnen überwundenen Strecke verrechnet und aus mehreren

Messungen letztendlich ein Wert für ihre Geschwindigkeit (in m/s) ermittelt (**Abbildung 11**) [2, 95, 97-99]. Scherwellen nehmen im Gewebe Geschwindigkeiten von zirka 1-10 m/s an [95], wobei diese von der Elastizität des untersuchten Gewebes abhängen. Je geringer die Elastizität bzw. je härter das Organ, desto höher ist auch die Geschwindigkeit der Scherwellen. In einer Studie von Zengel et al. kann dies veranschaulicht werden, indem Elastographiewerte von Glandulae submandibulares mit Sialolithiasis mit den Werten der gesunden Gegenseite verglichen werden. Dabei wird deutlich, dass die Werte der kranken - und damit fibrosierten - Speicheldrüsen signifikant höher sind als die der gesunden Drüsen. Neben der Beurteilung der Gewebestruktur im B-Modus und der Identifizierung von Blutgefäßen durch die Farbdopplersonographie, ist mit der Elastographie im Zuge der Sonographie nun auch die Erfassung der Gewebeelastizität möglich.

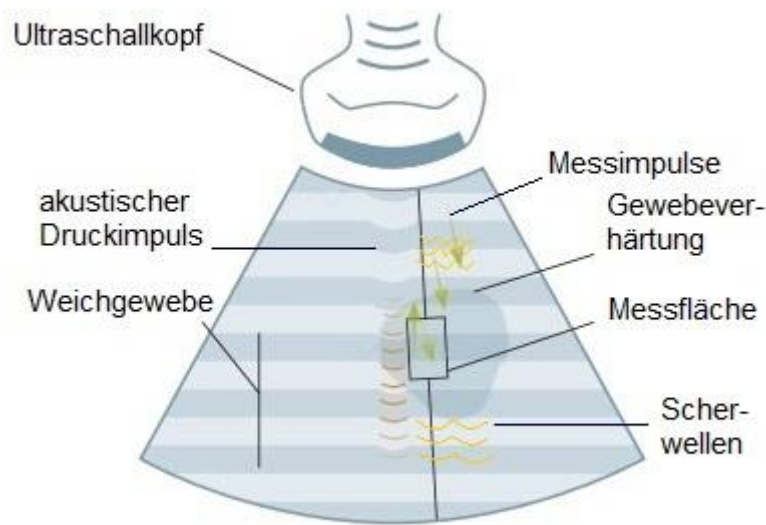


Abbildung 11: Schema der ARFI Elastographiemessung im Weichgewebe; der Ultraschallkopf sendet einen akustischen Druckimpuls (rot) in das Weichgewebe ab, zentrifugal zu diesem verlaufende Scherwellen (orange) werden in einer definierten Messfläche durch Messimpulse (grün) wahrgenommen und ihre Geschwindigkeit berechnet

Quelle: „Tissue Strain Analytics – A Complete Ultrasound Solution for Elastography“ von J. Benson und L. Fan, 2012

Der Vorteil in der ARFI Technologie liegt darin, dass sie einfach durchzuführen, schnell und kostengünstig ist, sowie unabhängig von der Erfahrung der untersuchenden Person objektive, zuverlässige Werte liefert. Zudem kann sie einfach im Zuge der klassischen Ultraschalluntersuchung angewendet werden [2].

Elastographiewerte der Speicheldrüsen gesunder Probanden

Zengel et al. erfassen in ihrer Studie von 2011 auch Elastographiewerte gesunder Probanden und beschreiben Mittelwerte von $2,67 \pm 0,6$ m/s für die Glandula parotidea sowie $2,03 \pm 0,5$ m/s für die Glandula submandibularis (**Abbildung 13, Abbildung 13**). Die Elastographie von Ohr- und Unterkieferspeicheldrüsen ist dabei statis-

tisch hochsignifikant unterschiedlich. Eine signifikante Abweichung zwischen den Werten von Männern und Frauen wird nicht gefunden [2].

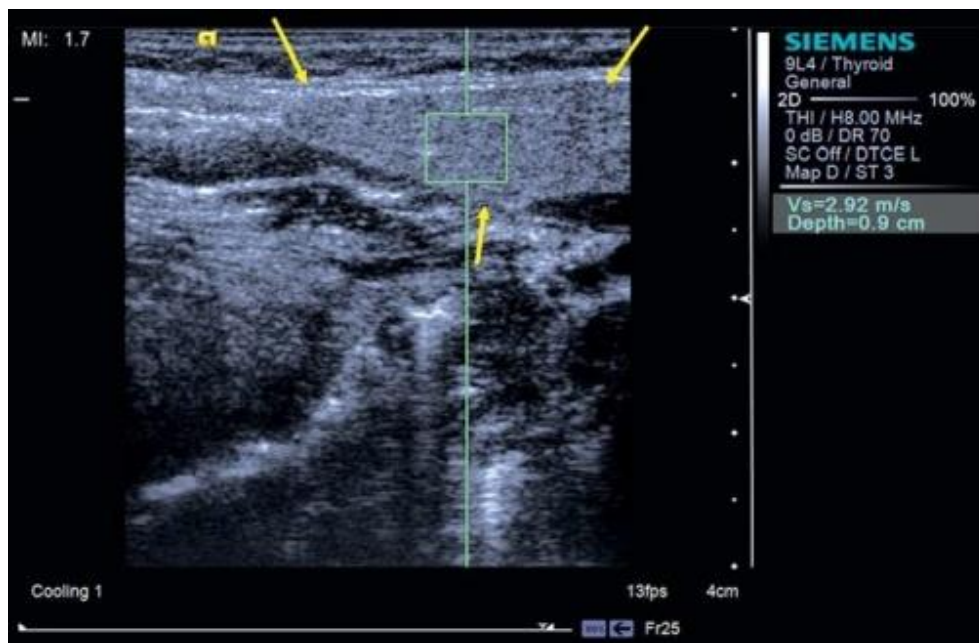


Abbildung 12: Elastographie einer gesunden Glandula parotidea mit einem Wert von 2,92 m/s

Quelle: „Elastography: a new diagnostic tool for evaluation of obstructive diseases of the salivary glands“ von P. Zengel et al., 2012



Abbildung 13: Elastographie einer gesunden Glandula submandibularis mit einem Wert von 2,10 m/s
 Quelle: „Elastography: a new diagnostic tool for evaluation of obstructive diseases of the salivary glands“ von P. Zengel et al., 2012

Sialographie

Viele Jahre galt die Sialographie, in der konventionellen Röntgen-Methode oder als digitale Subtraktions-Sialographie, als das führende bildgebende Verfahren bei der Diagnostik von Erkrankungen der großen Speicheldrüsen [78]. Es wird dabei über die vorher dilatierte Mündung des Hauptausführungsgang ein jodhaltiges Röntgenkontrastmittel retrograd in das Gangsystem der Drüse eingespritzt und der Kopf des Patienten anschließend in anterior-posteriorer, manchmal auch in lateraler Projektion geröntgt [100]. Die Methode zeichnet sich aus durch eine hohe Sensitivität bei der Erkennung von vor allem obstruktiven Speicheldrüsenpathologien und einer äußerst präzisen Darstellung des Gangsystems bis in die kleinen Zweige [78, 101]. Speichelsteine werden im Sialogramm zu nahezu 100 % erkannt (**Abbildung 14**) [102], Luf-

teinschlüsse im Kontrastmittel können jedoch zuweilen fälschlicherweise für Sialolithen gehalten werden [79].

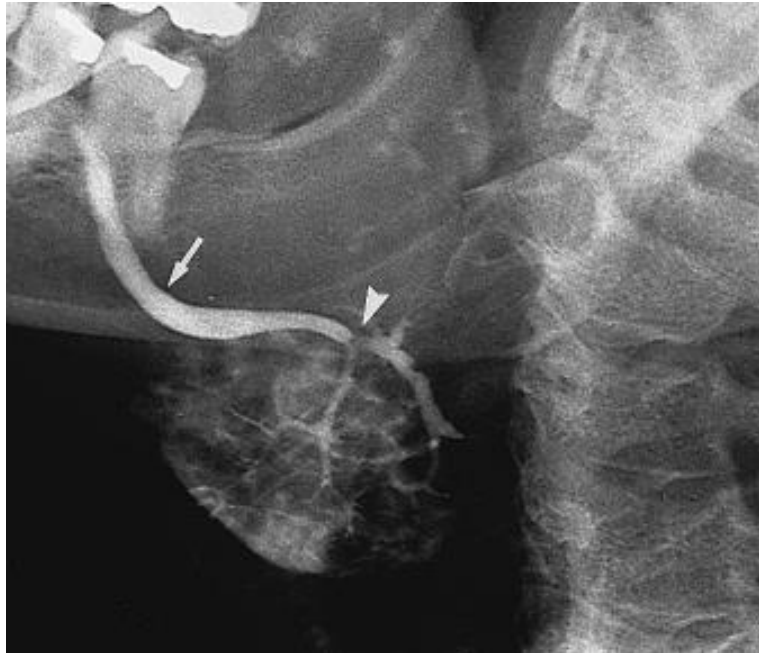


Abbildung 14: Sialographische Darstellung eines 2 mm großen Sialolithen (Pfeilkopf) im Wharton-gang (Pfeil) der Glandula submandibularis einer 45-jährigen Patientin

Quelle: „Sialolithiasis and salivary ductal stenosis: diagnostic accuracy of MR sialography with a three-dimensional extended-phase conjugate-symmetry rapid spin-echo sequence“ von M. Becker et al., 2000

Bei Stenosen zählt die Sialographie immer noch als das sicherste Diagnostikum [25, 103], wohingegen Entzündungsvorgänge im Gangsystem damit nicht erkannt werden können [22]. Auch die Differenzierung von Parenchymveränderungen durch CRP oder Sjögren-Syndrom fällt damit schwer [87]. Ein Vorteil des Verfahrens mit Kontrastmittel ist, dass durch Spülung des Gangsystems oftmals ein therapeutischer Effekt erzielt werden kann, indem ein Speichelstein dabei herausgeschwemmt wird [85] oder Stenosen geweitet werden. Dies ist jedoch durch Einsatz eines jodfreien Kon-

trastmittels bei IA-CEUS ebenso möglich [32]. So zuverlässig die Diagnostik durch Sialographie in den meisten Speicheldrüsenerkrankungen auch ist, so birgt sie jedoch auch wesentliche Nachteile, weswegen sie in den letzten Jahren zunehmend durch alternative Verfahren ersetzt worden ist. Bemängelt werden die Invasivität und der Zeitaufwand der Methode, das in der Regel schmerzhafte Einbringen von Kontrastmittel, welches mitunter allergische Reaktionen auslösen kann, und nicht zuletzt der Einsatz von Röntgenstrahlung [20, 78, 79, 85]. Zudem ist die sialographische Untersuchung von akut entzündeten Speicheldrüsen kontraindiziert [78, 85].

Magnet Resonanz Sialographie

Eine nicht-invasive aber kostenintensivere Alternative zur klassischen Sialographie bietet die Magnet Resonanz Sialographie (MR Sialographie), wobei der Speichel als natürliches Kontrastmittel in den Ausführungsgängen dient und kein Einführen künstlicher Kontrastmittel notwendig ist. Somit bleibt das Risiko einer allergischen Reaktion bei den Patienten aus, die Untersuchung ist schmerzfrei und es wird keine Röntgenstrahlung eingesetzt [32, 78, 86]. Wie bei der klassischen Magnet Resonanz Tomographie wird eine 3D Aufnahme der untersuchten Region erstellt, wobei das Gangsystem sowie das umliegende Weichgewebe der großen Speicheldrüsen sehr präzise dargestellt werden können [78]. Vor allem Stenosen sowie Gangveränderungen in Verbindung mit chronischen Entzündungen wie beim Sjögren-Syndrom sind im MR Sialogramm gut sichtbar [104, 105]; bei der Erkennung von vor allem kleinen Speichelsteinen [106] und der Darstellung von sehr kleinen peripheren Zweigen des

Gangsystems ist das Verfahren der klassischen Sialographie jedoch noch unterlegen
(Abbildung 15) [78, 84, 107].

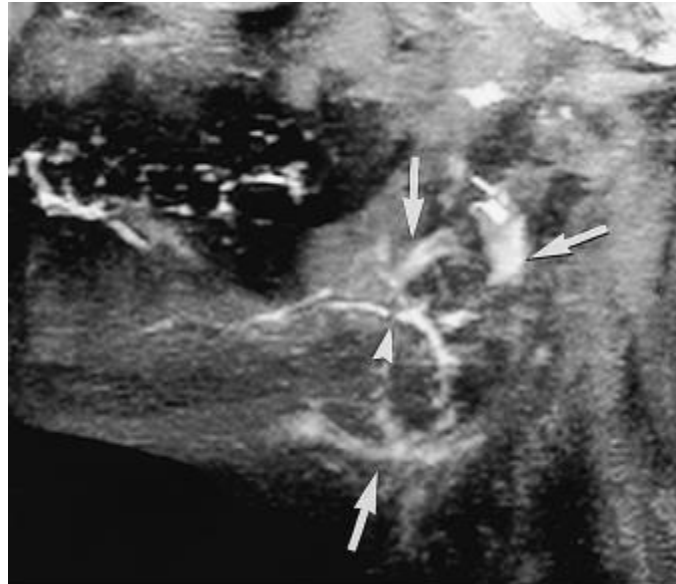


Abbildung 15: Magnet Resonanz Sialographische Darstellung eines 2 mm großen Sialolithen (Pfeilkopf) im Whartongang der Glandula submandibularis derselben 45-jährigen Patientin wie aus Abbildung 14

Quelle: „Sialolithiasis and salivary ductal stenosis: diagnostic accuracy of MR sialography with a three-dimensional extended-phase conjugate-symmetry rapid spin-echo sequence“ von M. Becker et al., 2000

Gerade bei obstruktiven Erkrankungen kann der distale Gangabschnitt hinter der Obstruktion zuweilen schlecht beurteilbar sein, wenn nicht genug Speichel dorthin gelangt. Probleme bei der Diagnostik von Pathologien können auch entstehen, wenn die untersuchte Drüse nicht genug Speichel produziert, um ausreichend Kontrastmittel zu liefern, wie es beispielsweise beim Sjögren-Syndrom oder nach radiogener Bestrahlung der Fall sein kann [20, 32, 78]. Die Abbildung von störenden Artefakten,

zum Beispiel durch metallischen Zahnersatz, ist ebenfalls möglich [104]. Nichtsdestotrotz werden dem Verfahren Sensitivitäten von bis zu 100 % bei der Erkennung von Stenosen, 69 - 91 % bei Sialolithiasis und zirka 70 % bei der Diagnose von chronischer Sialadenitis zugesprochen [104, 107, 108]. Es kann problemlos an akut entzündeten Speicheldrüsen durchgeführt werden, ist jedoch bei klaustrophobischen Patienten oder Patienten mit Herzschrittmacher kontraindiziert [86].

Sialendoskopie

Die relativ neue minimal-invasive Technik der Sialendoskopie gewinnt zunehmend an Bedeutung bei der Diagnostik von Erkrankungen der großen Speicheldrüsen. Sie ist aktuell die einzige Methode, mit der sich das Gangsystem direkt intraduktal betrachten und beurteilen lässt, und das einzige Diagnostikum, mit dem gleichzeitig auch therapeutische Maßnahmen durchgeführt werden können [103, 109]. Unter allgemeiner oder lokaler Anästhesie werden dabei Endoskope, verfügbar von 0,7 bis 1,6 mm Umfang [25], über die vorher geweitete Papille in den Hauptausführungsgang geschoben, die physiologischerweise kollabierten Gänge über das Endoskop mit Kochsalzlösung geflutet, geweitet und mit einer integrierten Lampe ausgeleuchtet. Das Endoskop wird dann sukzessive in das Gangsystem eingebracht. Im Falle einer Untersuchung unter lokaler Betäubung wird vor der Kochsalzlösung zuerst noch ein Oberflächenanästhetikum in die Ausführungsgänge gespritzt [109]. Nahezu alle Speichelsteine und Stenosen können mit dem Endoskop entdeckt und lokalisiert werden, vorausgesetzt, sie liegen im von ihm erfassbaren Bereich (**Abbildung 16**)

[23, 103, 110]. Entzündliche sowie degenerative Veränderungen der Gangwände sind direkt identifizierbar [38].



Abbildung 16: Sialendoskopische Darstellung einer Striktur im Stenongang einer Glandula parotidea
Quelle: „Role of Sialoscopy in the Treatment of Stensen's Duct Strictures“ von M. Koch et al., 2008

Da Sialendoskope semirigide und nicht überaus flexibel sind, können sie nicht das gesamte zweigartige Gangsystem erreichen. Das Einführen des Endoskops kann bei einer verengten Mündung des Ausführungsgangs fehlschlagen [111, 112] und auch Stenosen können zum Teil nicht überwunden werden, so dass die Gangabschnitte proximal davon nicht sichtbar sind [20]. Die Misserfolgsrate der Sialendoskopie liegt laut vorangehender Literatur jedoch bei lediglich 3,2-10,9 % [111]. Die Technik ist sehr anwender- und erfahrungsabhängig [103]. In routinierten Händen gilt sie als si-

chere Methode, da Komplikationen selten auftreten und diese meist nicht schwerwiegend sind [112, 113]. Mögliche Komplikationen stellen beispielsweise Verletzung, Nekrose und Stenosierung der Ausführungsgänge bzw. Papilla [20, 112], Gangperforation vor allem bei akut entzündeten Speicheldrüsen [78, 114], Verletzung des Nervus lingualis bei Durchführung in der Glandula submandibularis und eine postendoskopische Sialadenitis dar [113]. Die einzige Kontraindikation für eine Sialendoskopie ist eine akute Sialadenitis [113]. Vor allem als Diagnostikum bei Speicheldrüsensymptomen unklarer Genese oder zur Bestätigung eines Krankheitsverdachts, der bei einfacheren Verfahren wie der Sonographie nicht eindeutig zu klären ist, wird die Sialendoskopie empfohlen [25, 111, 115].

In **Abbildung 17** wird noch einmal ein Leitfaden für das Vorgehen bei der Diagnostik bei unklaren Erkrankungen der großen Speicheldrüsen gegeben, die sich in Symptomen wie Schmerz und/oder Schwellung der jeweiligen Drüse ausprägen.

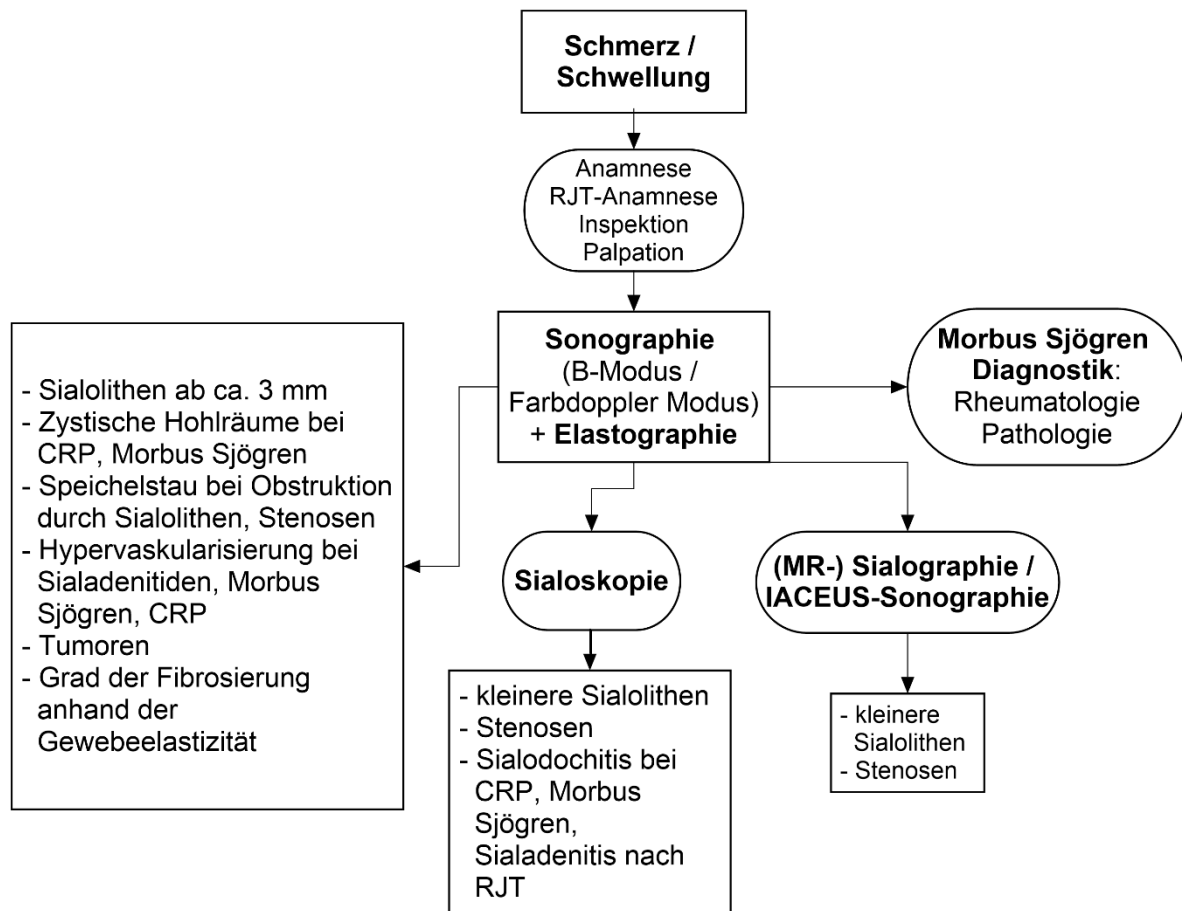


Abbildung 17: Flussdiagramm zum diagnostischen Vorgehen bei Erkrankungen der großen Speicheldrüsen mit der typischen Symptomatik Schmerz / Schwellung

1.4 Aktuelle Therapieansätze

Minimal-invasive Therapieansätze bei Sialolithiasis

Asymptomatische Sialolithiasis ist nicht behandlungsbedürftig, wohingegen Sialolithen, die Beschwerden verursachen, entfernt werden sollten [79]. Die Lokalisation, Größe, Anzahl und Mobilität von Speichelsteinen sind dabei maßgebend für die Wahl der Therapiemethode [79, 84]. Die konservative Therapie von symptomatischen Fällen der Sialolithiasis bestand schon früher sowie auch heute in der Verabreichung von Antibiotika bei akuter Sialadenitis und der Speichelflussanregung durch Drüsen-

massage, Sialogoga und verstärkter Flüssigkeitsaufnahme. Wenn dies zu keiner Besserung führte, wurde in der Vergangenheit chirurgisch vorgegangen [84]. Distal im Whartongang gelegene Speichelsteine wurden dabei teilweise durch eine transorale Inzision oder Dissektion bis auf Höhe des ersten Molaren, oder im Falle des Stenongangs bis zur Krümmung des Masseters entfernt, oder aber gleich eine Exstirpation der kompletten Speicheldrüse vorgenommen. Bei Sialolithen, die sich proximal im Hauptausführungsgang, im Hilus oder im Drüsenparenchym befanden, wurde generell eine Sialadenektomie durchgeführt [21, 84, 116]. Seit einigen Jahren werden jedoch minimal-invasive Therapieverfahren entwickelt und zunehmend etabliert, die eine Erhaltung der obstruktiv erkrankten Speicheldrüse in 97% der Fälle ermöglichen [117]. Die Motivation ist, die in der Regel regenerationsfähigen Organe zu schonen und das Risiko von Komplikationen bei einer Sialadenektomie zu vermeiden. Diese sind vor allem vorübergehende oder dauerhafte Schäden des Nervus lingualis, Nervus hypoglossus sowie des Nervus facialis [116, 118]. Die Erfolgsrate der minimal-invasiven Therapieverfahren ist durch Kombination der einzelnen Techniken insgesamt am höchsten [79]. Etwa 3% der Patienten mit Sialolithiasis benötigen nach Erschöpfung aller minimal-invasiven Techniken ohne Erfolg dennoch eine Sialadenektomie, wobei ein Großteil davon multiple Speichelsteine aufweist [117, 119].

Sialolithextraktion über transorale Gangschlitzung

Speichelsteine in der Glandula submandibularis mit einem Durchmesser über 5 mm, die im Whartongang, Hilus oder Drüsenparenchym gut tastbar sind sowie Sialolithen, die mit der Gangwand verbacken und durch interventionelle Endoskopie nicht zu ent-

fernen sind, werden mittlerweile durch eine Gangschlitzung von transoral geborgen. Bei Sialolithen im distalen Abschnitt des Whartongangs wird dies meist unter lokaler Anästhesie durchgeführt; Patienten mit Speichelsteinen im proximalen Bereich des Whartongangs, im Hilus oder innerhalb der Drüse werden aufgrund des strapaziöseren Ablaufs in Vollnarkose behandelt [84, 116, 119]. Wohingegen bei über 90 % der Fälle von Sialolithiasis in der Glandula submandibularis eine transorale chirurgische Sialolithotomie indiziert ist, so ist dieses Verfahren bei Speichelsteinen der Glandula parotidea aufgrund der erhöhten Gefahr der Stenosenbildung im Stenongang nicht empfohlen [120]. Nach bimanueller Palpation und Lokalisierung des Sialolithen im Whartongang wird von intraoral für gewöhnlich eine Inzision direkt auf den Speichelstein durchgeführt und dieser geborgen [116, 119]. Einige Autoren empfehlen dagegen eine vollständige Dissektion des Whartongangs von der Mündung bis zum Hilus mit anschließendem Entfernen des Speichelsteins [121]. Die geschlitzten Gangwände werden mit dem Mundboden vernäht, um den Gang zur Mundhöhle hin offen zu halten und eine Stenosierung zu vermeiden (Marsupialisation) [121, 122]. In vorangehenden Studien wurden für die transorale operative Sialolithektomie Erfolgsraten von 82 – 98 % angegeben [79, 116, 119, 123]. Besonders Acht muss bei diesem Verfahren jedoch auf den Nervus lingualis gegeben werden, der in direkter Umgebung des Whartongangs verläuft [124].

Sialolithextraktion über interventionelle Sialendoskopie

Speichelsteine von einer Größe bis zu 5 mm werden sowohl in der Glandula parotidea als auch in der Glandula submandibularis bevorzugt sialendoskopisch entfernt,

sofern das Endoskop sie erreichen und mobilisieren kann. Dies gelingt vor allem bei mobilen Steinen in den großen Ausführungsgängen und im Hilusbereich [79, 84, 120]. Der Erfolg einer endoskopischen Sialolithextraktion hängt jedoch nicht nur von der Größe sondern auch der Form des Speichelsteins ab, wobei bis zu 12 mm lange aber dünne Sialolithen mitunter auch mithilfe des Endoskops entfernt werden konnten [120, 125]. Etwa 10 % der Sialolithen in der Glandula submandibularis und etwa 20-25 % der in der Glandula parotidea befinden sich im intraparenchymal gelegenen Gangsystem [79]. Auch hier wird zunächst ein endoskopischer Extraktionsversuch empfohlen. Sollte dieser fehlschlagen, werden andere minimal-invasive Techniken wie eine transorale Gangschlitzung oder eine Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie in Betracht gezogen. Generell wird bei der interventionellen Sialendoskopie der Speichelstein unter Einsatz von Mikroinstrumenten wie Körbchen, Ballonen und Greifarmen, die durch einen Kanal über das Endoskop eingebracht werden, im Gangsystem mobilisiert und über die Papilla herausgezogen. Manchmal ist dazu eine minimal-invasive Papillotomie nötig, da die Mündung zur Mundhöhle den engsten Bereich des Gangsystems darstellt. Speichelsteine von 5 bis 7 mm können mitunter auch mithilfe von Mikrozangen oder Laser [126] zerbrochen werden und die Fragmente einzeln entfernt werden [79, 84, 120, 127]. Insgesamt können etwa 22 % aller Speichelsteine in der Glandula parotidea, aber nur zirka 5 % der Steine in der Glandula submandibularis mithilfe des Endoskops geborgen werden, was darauf zurückgeführt wird, dass Sialolithen in der Glandula submandibularis meist größer und häufiger in der Gangwand impaktiert und somit nicht endoskopisch mobilisierbar sind. Eine erfolgreiche endoskopische Sialolithextraktion zeigt allerdings für beide paarige Spei-

cheldrüsen eine sehr gute Langzeitprognose von über 93 % [120, 128] und die Komplikationsrate ist gering [112, 113].

Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie

Ein nicht-invasives Verfahren, das die therapeutische Lücke bei Fällen mit endoskopisch und chirurgisch nicht erreichbaren Speichelsteinen nahezu schließt, ist die Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL) [128, 129]. 1989 wurde diese zum ersten Mal auch zur Behandlung von Sialolithiasis eingesetzt, nachdem sie damals schon seit Jahren erfolgreich zur Zertrümmerung von Nieren-, Gallen- und Pankreassteinen angewendet worden war [130, 131]. Indiziert ist die Methode bei allen Speichelsteinen, bei denen die Sialendoskopie und die intraorale Sialolithotomie versagen, da sie in der Gangwand impaktiert und immobil, tief proximal in der Drüse lokalisiert, zu groß oder nicht tastbar sind. Die Entscheidung für eine ESWL wird häufiger bei Speichelsteinen der Glandula parotidea getroffen, da ihre Erfolgsrate hier auch höher ist [128, 132]. So können in der Ohrspeicheldrüse zu etwa 42-70 % alle Sialolithen zertrümmert und die Fragmente durch den Speichelfluss ausgespült werden, wohingegen dies bei nur etwa 17-40 % der Steine in der Glandula submandibularis gelingt [117, 132]. Die Ursache hierfür wird darin gesehen, dass der Stenongang im Gegensatz zum Whartongang deszendierend und gerade verläuft und der Speichel der Glandula parotidea weniger viskös ist und somit leichter fließt. Zudem sind Sialolithen der Glandula submandibularis häufiger in der Gangwand impaktiert, somit schlechter mobilisierbar, und von größerem Umfang [117]. Studien belegen, dass der Erfolg der ESWL vor allem von der Steingröße abhängt, wobei die Erfolgsrate steigt,

je kleiner die Speichelsteine sind. Es gibt jedoch keinen maximalen Grenzwert bezüglich des Steindurchmessers [131]. Laut Zenk et al. lassen sich Sialolithen in den distalen Ausführungsgängen besser fragmentieren als hiläre oder intraglanduläre Steine [128]. Ausschlaggebend für den Erfolg der ESWL sind außerdem die Menge und Energie der angewendeten Stoßwellen, wohingegen das Alter und Geschlecht des Patienten und die Symptombdauer keinen Einfluss zu haben scheinen [128, 131]. Eine Langzeitstudie zeigt, dass über 80 % der Patienten innerhalb von fünf Jahren nach ESWL beschwerdefrei bleiben [133], Symptommfreiheit kann jedoch auch dann erlangt werden, wenn ein Sialolith nur teilweise entfernt werden konnte [128, 131]. Das Verfahren ist nicht-invasiv und für gewöhnlich schmerzfrei für den Patienten, Nebenwirkungen wie akute Sialadenitis, Schmerzen, Blutungen und Hämatome können jedoch auftreten. Gehörschäden, Tinnitus, Zahnschädigungen sowie eine Abszessbildung nach ESWL sind selten [126, 131, 132]. Seit dem ersten Einsatz wurden deutlich kleinere Lithotripter entwickelt, deren Applikatorenköpfe sonographisch geführt auf den Speichelstein fokussiert werden und für zirka 30 Minuten etwa 1000 bis 5000 Stoßwellenimpulse auf diesen abgeben. Je nach Beschwerdebild wird eine bis mehrere Sitzungen benötigt, um bei einem Patienten Stein- oder Symptommfreiheit zu erreichen, wobei zwischen den Sitzungen für gewöhnlich ein Intervall von einer bis acht Wochen eingehalten wird [91, 118, 128, 131]. Die Technik der ESWL wird mittlerweile häufig kombiniert mit der intraoralen Sialolithotomie oder der Sialoskopie angewendet [91, 128]. Kontraindikation besteht nur bei akuter Sialadenitis und Patienten mit Herzschrittmacher [128].

Therapieansätze bei Stenosen

Neue minimal-invasive Methoden haben sich in den letzten Jahren für die Therapie von symptomatischen Gangstenosen bzw. -strikturen der großen Speicheldrüsen durchgesetzt, allen voran die interventionelle Sialendoskopie mit einer Erfolgsrate von 85 – 90 % [22]. Mit ihr ist es möglich, die Lokalisation, Ausprägung und Art der Stenosen oder Strikturen genau zu visualisieren und diese dementsprechend zu behandeln. Bei Stenosen, die inflammatorisch bedingt sind oder bei milde ausgeprägten fibrösen Formen mit einer Lumeneinengung von bis zu 50 % reicht häufig eine konservative Therapie in Form einer Dilatation des verengten Bereichs durch das Endoskop selbst und Gangspülungen mit Kochsalz- und Kortisonlösungen aus, um eine Linderung der Symptome zu erlangen [22, 25]. Unterstützend werden gelegentlich auch orale Antibiotika und entzündungshemmende Medikamente verschrieben. In einigen Fällen sind noch weitere ambulant durchgeführte Kortisonspülungen bis zu einem Therapieerfolg von Nöten [25, 110]. Vor allem bei fibrösen Stenosen und Strikturen, bei Lumenverengung über 50 % und in Fällen, bei denen eine reine Spülungstherapie nicht erfolgreich ist, werden im Rahmen der Sialendoskopie zusätzlich Mikroiinstrumente wie Ballone, Bohrer und Mikrozangen eingesetzt, um Stenosen zu dehnen und Strikturen zu durchtrennen, wobei ein Lumendurchmesser von mindestens 1 mm erreicht werden soll [22, 23, 25]. Verengte Papillae können durch eine minimale Papillotomie behandelt werden. Wenn die interventionelle Sialendoskopie aufgrund der Lokalisation der Stenose nicht möglich ist oder zu keiner Besserung der Symptome führt, können chirurgische Maßnahmen wie eine transorale Gangschlit-

zung oder Resektion des verengten Gangabschnitts mit Marsupialisation oder eine kombinierte transkutane-endoskopische Eröffnung mit Sialodochoplastik bei proximalen Stenosen des Stenongangs ergriffen werden [22, 25]. Um Restenosierungen zu vermeiden, werden bei iatrogen verursachten Gangperforationen oder chirurgisch geschaffenen Neoostien gelegentlich Stents eingebracht und vernäht, welche nach einigen Wochen wieder entfernt werden [22, 25, 110]. Koch et al. beschrieben eine Erfolgsrate von 67 % bei chirurgisch therapierten Stenosen [25]. In etwa 4 – 5,1 % der Fälle ist eine Exstirpation der Speicheldrüse jedoch heute noch Ultima Ratio [25, 110]. Alternativ dazu wird gelegentlich auch durch Injektion von Botulinus-Toxin die Speichelproduktion und somit die Symptomatik für drei bis vier Monate gestoppt [110].

Therapieansätze bei Chronisch Rezidivierender Parotitis

Häufig wird nach Diagnose einer CRP, vor allem bei milden Formen, anfänglich nur eine konservative Therapie in Form von Schmerzmittel, Drüsenmassage, Sialogoga, Antibiotikatherapie bei einer Superinfektion, Wärmebehandlung und möglicherweise Gangsondierung versucht und eine abwartende Haltung eingenommen [38, 41, 50]. Eine Langzeitstudie von Watkin et al. konnte belegen, dass bei über der Hälfte der von ihnen untersuchten Kinder und Erwachsenen mit CRP innerhalb von 5 Jahren die Krankheit nach allein symptomatischer Behandlung spontan abgeklungen war [134]. Darüber hinaus wurden in der Vergangenheit verschiedene Techniken zur Therapie der CRP angewendet und beschrieben, so beispielsweise die Ligatur des Stenongangs und Gangspülungen mit Methyl Violett zur Herbeiführung einer Atro-

phie der Glandula parotidea, Durchtrennung der die Drüse versorgenden parasymphatischen Fasern des Nervus tympanicus und Bestrahlungstherapie. Aufgrund der teilweise hohen Invasivität und Komplikationsrate bei vergleichsweise geringer Effektivität sind die meisten dieser Verfahren heute obsolet [38, 50]. Die früher auch häufig durchgeführte superfizielle bzw. laterale oder totale Parotidektomie zeigt sehr gute Erfolgsraten (80-100 % bei totaler Parotidektomie) [37], ist jedoch als invasive Maßnahme mit den typischen Risiken wie einer Schädigung des Nervus facialis, dem Frey-Syndrom, Taubheitsgefühl im Ohr läppchen und unschöner Narbenbildung verbunden [50, 116, 135]. Die am häufigsten empfohlene Therapiemethode der CRP bei Kindern und Erwachsenen ist derzeit ein sialendoskopischer Eingriff verbunden mit Spülungen des Gangsystems mit Kochsalz- und Kortisonlösungen [26, 37, 38, 50, 52]; die beschriebenen Erfolgsraten reichen hierfür von etwa 87 bis zu 95 % [38, 52]. Man geht davon aus, dass dabei vor allem die Spülung der Gänge mit Flüssigkeit an sich den Hauptfaktor für eine Verbesserung der Symptome darstellt. So konnte in einer Studie von Antoniades et al. festgestellt werden, dass bei Patienten mit CRP eine Infiltration der Ausführungsgänge mit reiner Kochsalzlösung oder penicillinhaltiger Lösung gleichermaßen erfolgreich war [136]. Auch ein therapeutischer Effekt allein durch Sialographie konnte bereits nachgewiesen werden [137], was die Vermutung unterstützt. Durch die Spülung des Gangsystems sollen ausgefallene Speichelproteine, muköse Pfropfen, aufsteigende Erreger und durch die chronische Entzündung möglicherweise entstandene Mikrosialolithen entfernt werden. Das Kortison soll gegen die Entzündung des Gangepithels und Drüsenparenchyms wirken. Stenosen und Strikturen können durch den hydraulischen Druck der Flüssigkeit oder auch en-

doskopisch gedehnt bzw. durchtrennt werden [26, 37, 38, 50, 52], wobei manche Autoren zusätzliche Maßnahmen wie das Einbringen von Sialoballonen oder Stents ergreifen [50]. Als Ultima Ratio gilt die Parotidektomie, falls eine minimal-invasive Therapie zu keiner Verbesserung der Symptome führt [38].

Therapieansätze beim Sjögren-Syndrom

Da die Ursache des Morbus Sjögren derzeit noch nicht bekannt ist, ist eine kausale Therapie nicht möglich [54]. Stattdessen wird eine symptomatische Behandlung angegangen, welche sowohl systemisch als auch lokal an den betroffenen Organen wie den großen Speicheldrüsen ansetzt, und versucht, weiteren Gewebeschaden und Komplikationen durch SS zu vermeiden oder rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln [55, 58]. Einige Medikamente wurden in den letzten Jahren getestet und beschrieben, wobei sich eine Low-dose-Therapie mit Interferon-alpha als wirksam gegen Xerostomie und Xerophthalmie erwies und zusätzlich den Titer der Anti-Ro- und Anti-La-Autoantikörper (Anti-Ro- und Anti-La-Autoantikörper) im Blut senken konnte. Auch immunsupprimierende Pharmaka wie Kortison oder Methotrexat in niedriger Dosierung, das als Folsäureantagonist wirkt, werden häufig zur Symptom-minderung bei Morbus Sjögren herangezogen [138, 139]. Präparate wie Abatacept und Alefacept sollen die T-Zell-Aktivität hemmen. Der auch bei anderen Autoimmunerkrankungen angewendete B-Zell-Inaktivator Rituximab wird vor allem bei Patienten mit primärem SS und starker Symptomausprägung, bei extraglandulärer Organbeteiligung sowie auch bei Patienten mit SS-assoziiertem B-Zell-Lymphom erfolgreich eingesetzt. Aufgrund der teilweise erheblichen Nebenwirkungen durch Rituximab

stehen derzeit verträglichere gegen die B-Zellen gerichtete Medikamente wie Ocrelizumab, Epratuzumab und der Anti-BAFF(B-Zellen aktivierender Faktor)-Antikörper Belimumab in der Entwicklung [54]. Zur direkten Behandlung der betroffenen chronisch entzündeten Speicheldrüsen wird, vergleichbar wie bei der CRP, eine sialendoskopisch geführte Spülung des Gangsystems mit Kochsalz- und Kortisonlösungen sowie die Beseitigung von Stenosen und Strikturen empfohlen [58]. Daniel et al. beschrieben auch eine langfristig erfolgreiche Therapie von rekurrenter chronischer Parotitis bei einem Kind mit SS durch Spülung der Ohrspeicheldrüsen mit Botulinus-Toxin [140]. Zur Linderung der Xerostomie können Parasympathomimetika wie Pilocarpin oder Cevimeline zur Steigerung der Speichelproduktion sowie gegebenenfalls Speichelersatzmittel eingesetzt werden [55].

Therapieansätze bei radiojodinduzierter Sialadenitis

In der Vergangenheit wurde die radiojodinduzierte Sialadenitis primär konservativ behandelt. Die Therapie besteht dabei aus Anregung des Speichelflusses durch Sialogoga, häufigen Drüsenmassagen, einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr und Medikamenten wie Steroiden, Cholinergika sowie Antibiotika bei bakterieller Infektion [74]. Kim et al. gaben an, dass bei 71 % ihrer Patienten eine rein konservative Therapie erfolgreich war [141]. In therapieresistenten Fällen entschied man sich früher für gewöhnlich für eine Exstirpation der betroffenen Speicheldrüse. Seit der Einführung der interventionellen Sialendoskopie als minimal-invasive Technik, hat sich diese als drüsenerhaltende Alternative bei konservativ nicht erfolgreich therapierbaren Patienten bewährt. In 50-100 % dieser Fälle kann somit doch eine Verbesserung der

Symptome oder komplette Symptombefreiheit erlangt werden [74, 75, 141]. Durch Spülung des Gangsystems mit Kochsalzlösung und Dilatation der Ausführungsgänge durch den hydraulischen Druck sowie endoskopische Hilfsmittel, können Stenosen und Strikturen entfernt und entzündliche Ablagerungen sowie muköse Plugs ausgeschwemmt werden [74, 75]. In der Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Großhadern in München wird im Rahmen der Sialendoskopie bei radiojodinduzierter Sialadenitis seit einigen Jahren zusätzlich zur Kochsalzlösung noch mit kortisonhaltiger Lösung gespült.

2 Zielsetzung der wissenschaftlichen Arbeit

Wie in der Einleitung bereits angesprochen, resultieren Erkrankungen der großen Speicheldrüsen durch eine zumeist beteiligte rezidivierende Entzündung in einer ansteigenden Fibrosierung des Drüsenparenchyms, wodurch die Speicheldrüse härter wird [2, 6, 20]. Einige Studien an Ratten und Menschen mit obstruktiven Speicheldrüsenerkrankungen konnten jedoch verdeutlichen, dass das Speicheldrüsengewebe nach Entfernung der Obstruktion für gewöhnlich wieder vollständig regenerieren kann [88-91]. Schlussfolgernd gibt die Elastizität des Drüsengewebes Auskunft über den Schweregrad des strukturellen Umbaus während der Erkrankung sowie über den Therapieerfolg und die Regeneration des Gewebes [2]. Ziel meiner Studie ist es, die Elastographiewerte und somit die Elastizität gesunder Glandulae parotideae und Glandulae submandibulares in Anschluss an die Untersuchungen durch Zengel et al. [2] hinsichtlich der Unterschiede zwischen Ohr- und Unterkieferspeicheldrüsen, zwischen Männern und Frauen sowie verschiedenen Altersgruppen zu untersuchen. Des Weiteren möchte ich die Elastizität von Ohr- und Unterkieferspeicheldrüsen im gesunden, obstruktiv oder chronisch entzündlich erkrankten und therapierten Zustand betrachten, vergleichen, und die Auswirkung verschiedener Parameter wie Beschwerdedauer, -häufigkeit, -intensität, Sialolithengröße und -zahl auf die Gewebelastizität erkrankter Speicheldrüsen untersuchen. Ziel ist es außerdem, die Regenerationsfähigkeit der erkrankten Gewebe nach bestimmten Zeitspannen und schließlich die Nützlichkeit der Elastographie als Diagnostikum bei verschiedenen Erkrankungen der großen Speicheldrüsen zu beurteilen.

3 Material und Methoden

3.1 Patienten und Elastographiemessung

Im Rahmen der klinischen Studie wurden in der Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Klinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München von 2010 bis 2013 zunächst mehrere Glandulae parotideae und Glandulae submandibulares von in Bezug auf die großen Speicheldrüsen klinisch gesunden Probanden sonographisch untersucht und ihre Elastographie gemessen. Pro Speicheldrüse wurden hierzu an mindestens drei Stellen Elastographiewerte ermittelt und jeweils ein Mittelwert berechnet. Ebenso wurde mit den erkrankten Ohr- und Unterkieferspeicheldrüsen von Patienten mit Sialolithiasis, Chronisch rezidivierender Parotitis, Speicheldrüsenausführungsgangstenosen, Morbus Sjögren oder Sialadenitis nach Radiojodtherapie verfahren. Zum Vergleich wurden in den meisten Fällen noch die Elastographiewerte der jeweils gesunden Speicheldrüsen der Gegenseite ermittelt, sofern dies möglich war.

Sonographie und Elastographie wurden mit dem Ultraschallgerät ACUSON S 2000 (Siemens Medical Solutions Inc.) mit einem multifrequenten, linearen 9 MHz Schallkopf durchgeführt. Die sonographische Untersuchung erfolgte zunächst im B-Modus und Farbdoppler-Modus in zwei Ebenen; zur Messung der Gewebeelastizität wurde daraufhin zusätzlich die aktuelle Technologie Virtual Touch™ Tissue Quantification (Siemens Medical Solutions Inc.) über Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) angewendet.

Bei den erkrankten Ohr- und Unterkieferspeicheldrüsen der Patienten mit Sialolithiasis wurden neben ihren Elastographiewerten auch Anzahl und größter Durchmesser der sonographisch darstellbaren Speichelsteine ermittelt und die Sialolithen nach ihrer Größe und Anzahl in vier Gruppen (\varnothing 0 - 5 mm, \varnothing > 5 -10 mm, \varnothing > 10 mm, multiple Speichelsteine) unterteilt. Die Patienten wurden dem Befund entsprechend entweder einer Gangschlitzung, ESWL und/oder Sialoskopie zur Entfernung der Sialolithen unterzogen. Nach erfolgreicher Therapie der Sialolithiasis wurden stein- und beschwerdefreie Patienten innerhalb der ersten beiden Monate und/oder mindestens zwei Monate nach Therapie erneut untersucht und die jeweiligen Speicheldrüsen elastographisch gemessen. Bei den Patienten mit Chronisch rezidivierender Parotitis wurden nach der ersten sonographischen Untersuchung und Ermittlung der Elastographie eine oder mehrere Spülungen an den erkrankten Ohrspeicheldrüsen mit der Kortisonspüllösung Solu-Decortin H (SDH) in individuell angepassten Mengen durchgeführt. Auch die Patienten mit stenosierten Speicheldrüsen und jene mit rezidivierenden Parotitiden beziehungsweise Xerostomie nach erfolgter Radiojodtherapie wurden einmal oder mehrmals mit SDH-haltigen Spüllösungen behandelt. Bei posttherapeutischer Beschwerdefreiheit wurden die Patienten mit CRP einmal innerhalb der ersten beiden Monate sowie einmal mindestens zwei Monate nach Therapie erneut elastographisch untersucht. Beschwerdefreie Patienten mit zuvor stenosierter Glandula submandibularis oder durch RJT beeinträchtigte Ohrspeicheldrüsen wurden mindestens zwei Monate nach Therapie nachuntersucht und die Elastographiewerte der therapierten Drüsen gemessen. Auch die Elastographie-

werte von am Sjögren-Syndrom erkrankten Patienten wurden zum Vergleich mit denen gesunder Probanden ermittelt.

Aus den Messungen an gesunden Probanden wurden jeweils innerhalb der Studie gültige Normbereiche für Elastographiewerte gesunder Glandulae parotideae und Glandulae submandibulares bestimmt, ihre Gewebeelastizitäten miteinander verglichen sowie alters- und geschlechtsabhängige Elastizitätsunterschiede untersucht. Alle untersuchten Patienten mit erkrankten großen Speicheldrüsen füllten am Tag der Erstvorstellung in der Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde jeweils einen Fragebogen aus, anhand dessen die Lokation sowie die Dauer, Häufigkeit und vom Patienten subjektiv beurteilte Intensität der Beschwerden wie Schmerz und Schwellung an den betroffenen Speicheldrüsen ermittelt wurden. Die Patienten, welche nach Therapie ihrer Speicheldrüsenerkrankung in beschwerdefreiem Zustand ein zweites Mal untersucht wurden, füllten zudem noch einen Abschlussfragebogen aus, in welchem sie Angaben darüber machten, ob, wie häufig und wie intensiv Beschwerden wie Schmerzen und Schwellungen an den therapierten Speicheldrüsen seit Abschluss der Therapie bis dato noch einmal aufgetreten waren. Die von den Patienten angegebenen Daten sowie die bei Sialolithiasis jeweils gemessene Sialolithenanzahl und -größe je Drüse wurden später mit den erhobenen Elastographiewerten der erkrankten Speicheldrüsen in Korrelation gebracht und auf direkte Zusammenhänge geprüft. Des Weiteren wurden die Elastographiewerte der erkrankten Speicheldrüsen mit denen der gesunden Drüsen der jeweiligen Gegenseite und der gesunden Probanden verglichen. Bei den Patienten, die nach der Therapie be-

schwerdefrei waren und erneut untersucht worden waren, wurde zwischen den prä- und posttherapeutischen Werten der Gewebeelastizität der Speicheldrüsen ein Vergleich angestellt und daraufhin die Regenerationstendenz der Drüsen beziehungsweise ihre Beurteilbarkeit mit Hilfe von Elastographiemessung bewertet.

3.2 Statistische Auswertungen

Mit dem Statistikprogramm SigmaPlot Version 12.5 (Systat Software Inc.) wurden die Elastographiewerte gesunder, erkrankter und therapierter Ohr- und Unterkieferspeicheldrüsen mittels Mann-Whitney Rank Sum Test und Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks Test (ANOVA-on-ranks Test) verglichen und auf signifikante Unterschiede geprüft. Die erste Analyse fand unter Einbeziehung aller in der Erstuntersuchung ermittelten Elastographiewerte der erkrankten Speicheldrüsen statt. In einer zweiten Analyse wurden von den betroffenen Speicheldrüsen jene von der Auswertung ausgenommen, deren Elastographiedurchschnittswerte prätherapeutisch innerhalb des jeweiligen Normbereichs für die Glandula parotidea bzw. Glandula submandibularis lagen und somit als normal elastisch galten (siehe 4.1 Elastographie bei gesunden Probanden); es wurden hierbei lediglich die Speicheldrüsen mit erhöhten, krankhaften Werten einbezogen.

4 Ergebnisse

4.1 Elastographie bei gesunden Probanden

Insgesamt 453 Glandulae parotidea und 438 Glandulae submandibulares gesunder Probanden im Alter von 20 bis 40 Jahren und 40 bis 70 Jahren wurden elastographisch gemessen. Daraufhin wurden Elastographiemittelwerte von $2,63 \pm 0,59$ m/s für die Glandula parotidea und $2,08 \pm 0,50$ m/s für die Glandula submandibularis berechnet. Somit konnten Normbereiche von 2,04 - 3,22 m/s für die Ohrspeicheldrüse und 1,58 – 2,58 m/s für die Unterkieferspeicheldrüse festgelegt werden, innerhalb derer eine Speicheldrüse im Folgenden als elastographisch unauffällig betrachtet wurde. Es zeigte sich außerdem ein statistisch hochsignifikanter Unterschied zwischen den Werten von Ohr- und Unterkieferspeicheldrüsen, sowohl in der Altersgruppe von 20 bis 40 Jahren (**Abbildung 18**) als auch von 40 bis 70 Jahren (**Abbildung 19**), (jeweils $p < 0,001$), wobei die Glandula parotidea insgesamt höhere

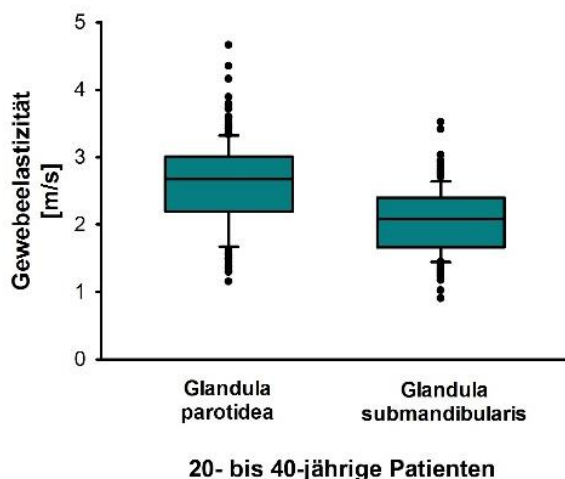


Abbildung 18: Elastographie von gesunden Glandulae parotidea und Glandulae submandibulares bei 20- bis 40-Jährigen; Unterschied signifikant, $p < 0,001$

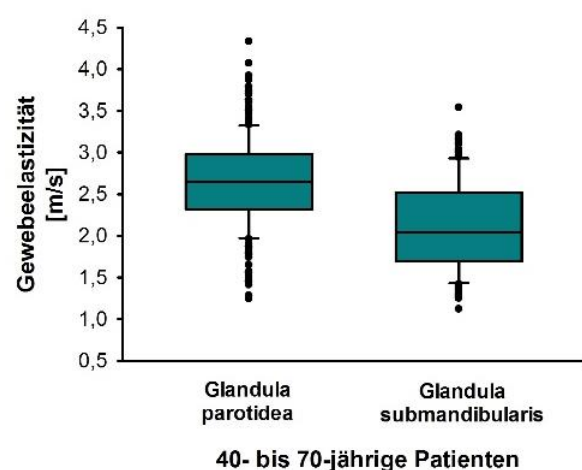


Abbildung 19: Elastographie von gesunden Glandulae parotidea und Glandulae submandibulares bei 40- bis 70-Jährigen; Unterschied signifikant, $p < 0,001$

Werte aufwies (MW Glandula parotidea_{20-40-Jährige} = 2,60 ± 0,63 m/s; MW Glandula parotidea_{40-70-Jährige} = 2,67 ± 0,53 m/s; MW Glandula submandibularis_{20-40-Jährige} = 2,09 ± 0,65 m/s; MW Glandula submandibularis_{40-70-Jährige} = 2,12 ± 0,53 m/s).

Ein Unterschied in der Elastographie zwischen den beiden Altersgruppen konnte weder für die Glandula parotidea noch für die Glandula submandibularis festgestellt werden ($p_{\text{Gl. parotidea}} = 0,475$; $p_{\text{Gl. submandibularis}} = 0,306$), (Abbildung 20, Abbildung 21).

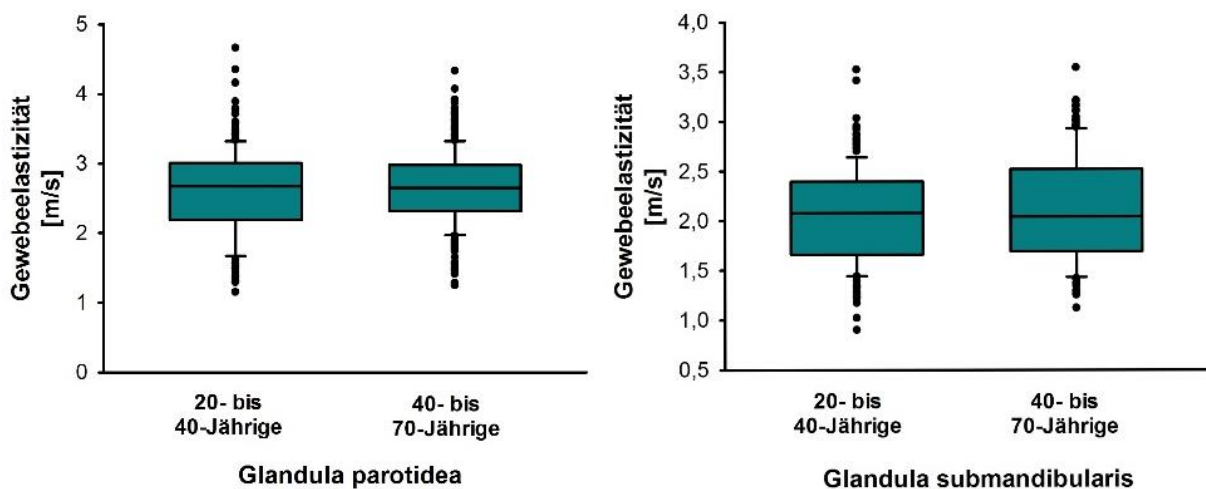


Abbildung 20: Elastographie gesunder Glandulae parotidea bei 20- bis 40-Jährigen und 40- bis 70-Jährigen; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,475$

Abbildung 21: Elastographie gesunder Glandulae submandibulares bei 20- bis 40-Jährigen und 40- bis 70-Jährigen; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,306$

Auch zwischen den Elastographiewerten von 22 Männern und 40 Frauen zeigte sich keine statistisch signifikante Differenz sowohl der Glandulae parotidea (MW_{Männer} = 2,45 ± 0,48; MW_{Frauen} = 2,43 ± 0,38) als auch der Glandulae submandibulares (MW_{Männer} = 2,25 ± 0,43 m/s; MW_{Frauen} = 2,27 ± 0,30 m/s), ($p_{\text{Gl. parotidea}} = 0,791$; $p_{\text{Gl. submandibularis}} = 0,773$), (Abbildung 23, Abbildung 23).

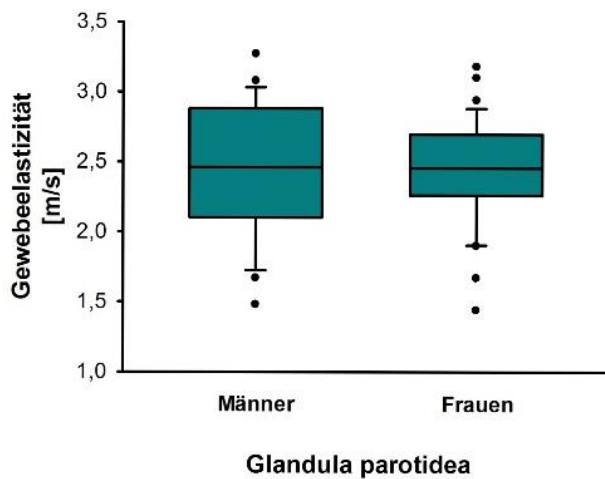


Abbildung 22: Elastographie gesunder Glandulae parotidea bei Männern und Frauen; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,791$

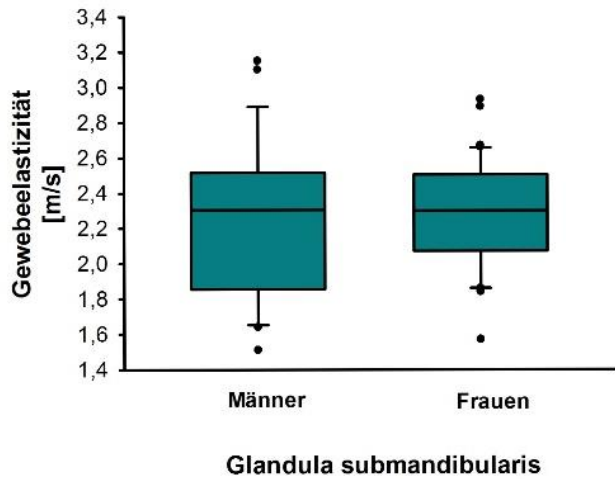


Abbildung 23: Elastographie gesunder Glandulae submandibulares bei Männern und Frauen; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,773$

4.2 Elastographie bei Sialolithiasis

Analyse unter Einbeziehung aller ermittelten Elastographiewerte

Insgesamt 129 Patienten mit Sialolithiasis, davon 23 betroffene Ohr- (18 %) und 106 Unterkieferspeicheldrüsen (82 %), im Alter von 14 bis 84 Jahren wurden elastographisch untersucht.

Vergleich von Glandula parotidea mit Glandula submandibularis

Zwischen den Elastographiewerten der erkrankten Ohrspeicheldrüsen ($MW = 3,27 \pm 1,34$ m/s) und Unterkieferspeicheldrüsen ($MW = 3,15 \pm 1,35$ m/s) war kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zu erkennen ($p = 0,567$), (Abbildung 25 - Abbildung 26).

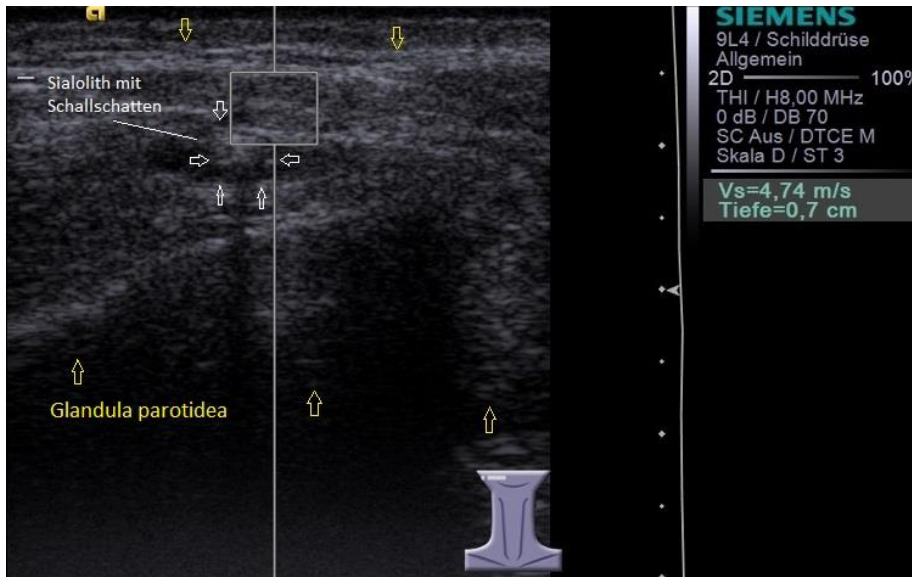


Abbildung 24: Elastographie einer Glandula parotidea mit Sialolithiasis mit einem erhöhten Wert von 4,74 m/s

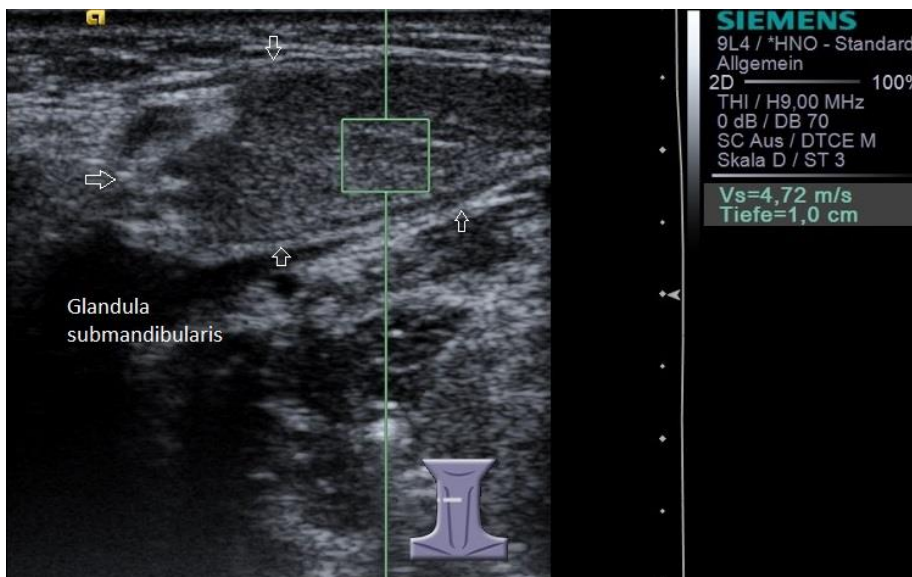


Abbildung 25: Elastographie einer Glandula submandibularis mit Sialolithiasis mit einem erhöhten Wert von 4,72 m/s

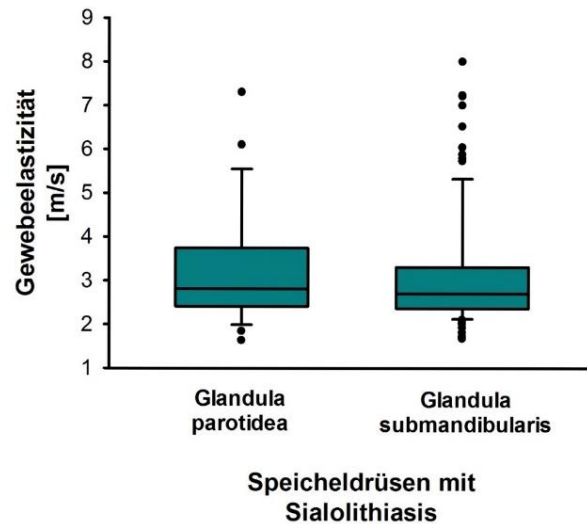


Abbildung 26: Elastographie von Glandulae parotideaee und Glandulae submandibulares mit Sialolithiasis; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,567$

Vergleich von gesunden mit erkrankten Speicheldrüsen

Die Differenz der Elastographiewerte zwischen den 23 an Sialolithiasis erkrankten Ohrspeicheldrüsen ($MW = 3,27 \pm 1,34$ m/s) und 21 entsprechenden gesunden Drüsen der Gegenseite ($MW = 2,49 \pm 0,66$ m/s), (**Abbildung 27**), beziehungsweise den Ohrspeicheldrüsen der gesunden Probandengruppe ($MW = 2,63 \pm 0,59$ m/s), (**Abbildung 28**), war jeweils statistisch signifikant; die erkrankten Drüsen hatten verglichen mit gesunden Drüsen eine höhere Elastographie ($p_{\text{Gegenseite}} = 0,033$; $p_{\text{Kontrollgruppe}} = 0,006$).

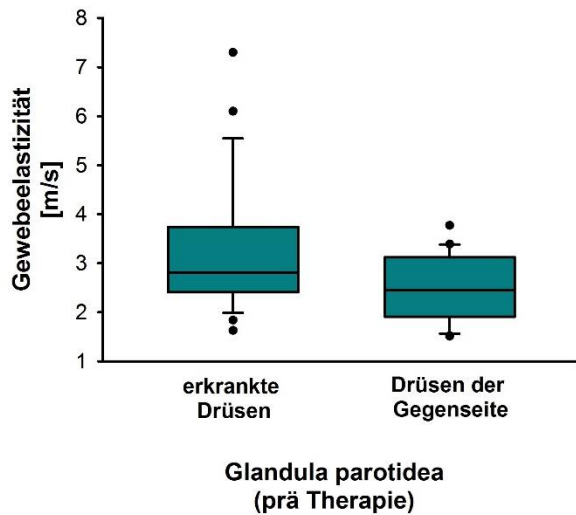


Abbildung 27: Elastographie von Glandulae parotideae mit Sialolithiasis und gesunden Glandulae der Gegenseite; Unterschied signifikant, $p = 0,033$

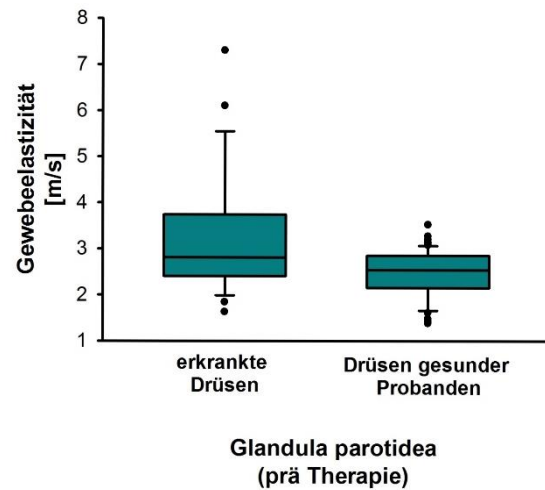


Abbildung 28: Elastographie von Glandulae parotideae mit Sialolithiasis und denen gesunder Probanden; Unterschied signifikant, $p = 0,006$

Auch im Vergleich der Elastographiewerte der 106 erkrankten Unterkieferspeicheldrüsen ($MW = 3,15 \pm 1,35$ m/s) sowohl mit denen der 96 untersuchten gesunden Gegenseiten ($MW = 2,22 \pm 0,39$ m/s), (**Abbildung 29**), als auch der Unterkieferspeicheldrüsen der Kontrollgruppe ($MW = 2,08 \pm 0,50$ m/s), (**Abbildung 30**), zeigten sich statistisch hochsignifikant erhöhte Werte bei den Speicheldrüsen mit Sialolithiasis (jeweils $p < 0,001$).

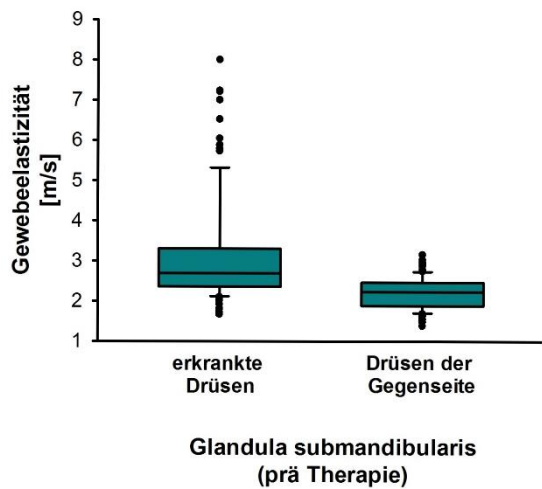


Abbildung 29: Elastographie von Glandulae submandibulares mit Sialolithiasis und gesunden Glandulae der Gegenseite; Unterschied signifikant, $p < 0,001$

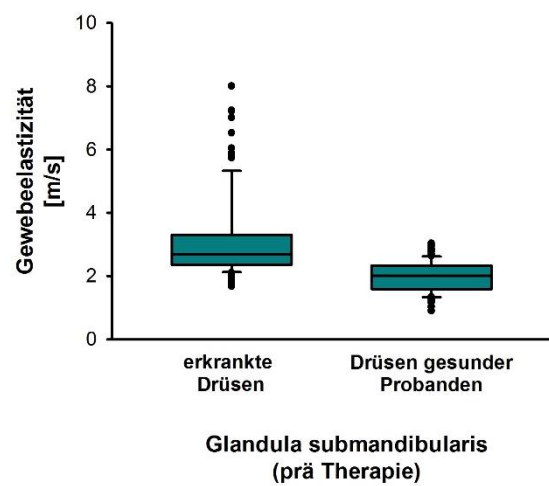


Abbildung 30: Elastographie von Glandulae submandibulares mit Sialolithiasis und denen gesunder Probanden; Unterschied signifikant, $p < 0,001$

Vergleich anhand der Speichelsteingröße und -zahl

Beim Vergleich der Elastographie der nach der Sialolithengröße und -anzahl in Gruppen (\emptyset 0-5 mm, \emptyset >5-10 mm, \emptyset >10mm, multiple Speichelsteine) eingeteilten Speicheldrüsen untereinander durch den ANOVA-on-ranks Test, ergaben sich im Falle der 23 erkrankten Ohrspeicheldrüsen keine statistisch signifikanten Differenzen zwischen den Gruppen \emptyset 0-5mm (58 %; MW = $3,03 \pm 1,18$ m/s), \emptyset <5-10 mm (33 %; MW = $3,92 \pm 1,68$ m/s) und multiplen Speichelsteinen (9 %; MW = $2,62 \pm 0,30$ m/s) ($p = 0,269$). Konkremete mit Durchmessern über 10 mm kamen bei den untersuchten Ohrspeicheldrüsen nicht vor (**Abbildung 31**). Bei den betroffenen Unterkieferspeicheldrüsen hingegen erwiesen sich im ANOVA-on-ranks Test die Elastographiewerte bei Sialolithen mit einer Größe über 10 mm (14 %; MW = $4,50 \pm 2,07$ m/s) als statistisch signifikant höher als die Werte bei Steinen von \emptyset 0-5 mm (38 %; MW = $2,83 \pm 1,07$ m/s), \emptyset > 5-10 mm (26 %; MW = $2,96 \pm 0,81$ m/s) und bei multiplen Speichel-

steinen (22 %; MW = 2,85 ± 0,74 m/s) ($p = 0,03$). Die Unterkieferspeicheldrüsen mit mehreren Sialolithen und Sialolithen mit Durchmessern unter 10 mm zeigten zueinander keine statistisch signifikanten Unterschiede in ihrer Elastographie (**Abbildung 32**).

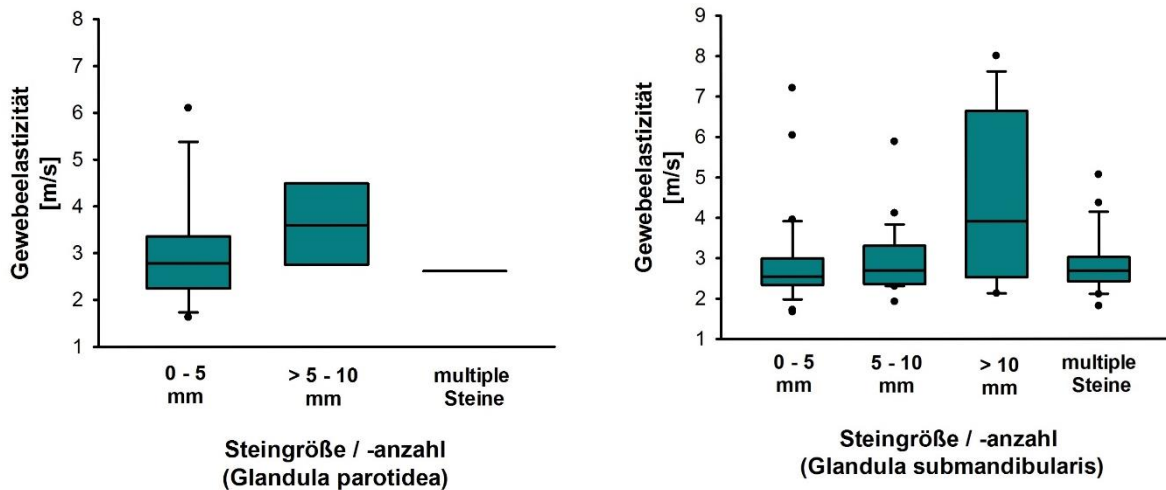


Abbildung 31: Elastographie in Abhängigkeit von der Sialolithengröße und -anzahl bei Glandulae parotidea; Unterschiede nicht signifikant, $p = 0,269$

Abbildung 32: Elastographie in Abhängigkeit von der Sialolithengröße und -anzahl bei Glandulae submandibulares; Unterschied zwischen Sialolithen von > 10 mm Größe und kleineren sowie multiplen Sialolithen signifikant, $p = 0,03$

Vergleich anhand der Beschwerden

Der Großteil der Patienten mit Sialolithiasis der Ohr- oder Unterkieferspeicheldrüsen machten zum Zeitpunkt der Untersuchung anhand eines Fragebogens Angaben über die Länge, Häufigkeit und Ausprägung ihrer Beschwerden. Bei betroffener Glandula parotidea gaben 8 Patienten (MW = 3,25 ± 1,33 m/s) und bei erkrankter Glandula submandibularis 49 Patienten (MW = 3,30 ± 1,49 m/s) eine Beschwerdedauer von höchstens 6 Monaten an, wohingegen bei 13 Glandula parotidea-Patienten (MW =

3,2 ± 1,44 m/s) und bei 53 Glandula submandibularis-Patienten (MW = 3,06 ± 1,24 m/s) die Beschwerden laut diesen seit über einem halben Jahr auftraten. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Elastographiewerten in Bezug auf eine kürzere oder längere Beschwerdedauer konnte jedoch in beiden Fällen nicht festgestellt werden ($p_{\text{Gl. parotidea}} = 0,885$; $p_{\text{Gl. submandibularis}} = 0,849$), (Abbildung 34, Abbildung 34).

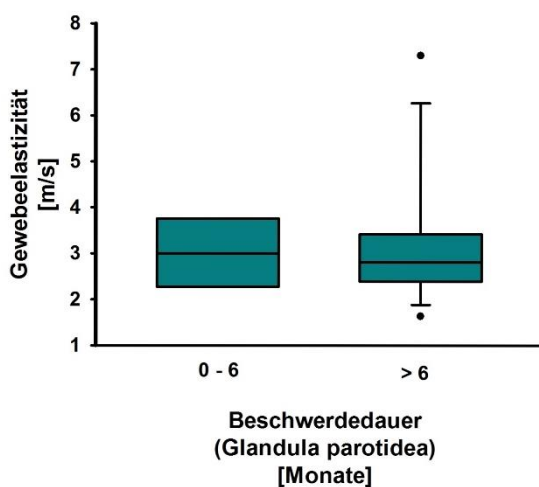


Abbildung 33: Elastographie in Abhängigkeit von der Beschwerdedauer bei Glandulae parotideae mit Sialolithiasis; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,885$

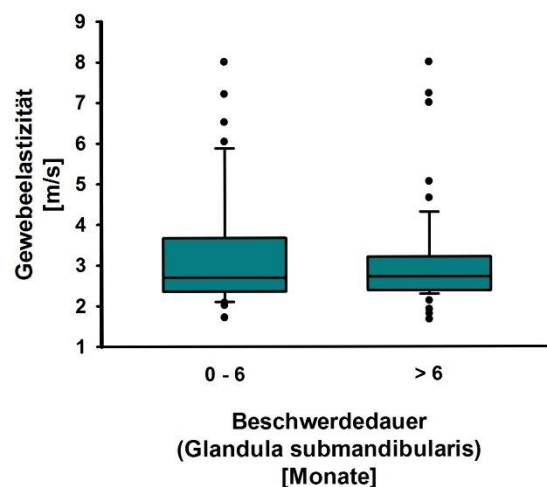


Abbildung 34: Elastographie in Abhängigkeit von der Beschwerdedauer bei Glandulae submandibulares mit Sialolithiasis; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,849$

Hinsichtlich der Häufigkeit von Schmerzen an der betroffenen Drüse beschrieben 9 Patienten mit Speichelsteinen in der Ohrspeicheldrüse (MW = 3,35 ± 1,39 m/s) und 35 Patienten mit solchen in der Unterkieferspeicheldrüse (MW = 3,46 ± 1,59 m/s) insgesamt 0 bis 50 Episoden. Bei 7 der erkrankten Glandulae parotideae (MW = 3,46 ± 1,73 m/s) und 16 der Glandulae submandibulares (MW = 2,87 ± 1,26 m/s) sollten bereits über 50 Mal Schmerzen aufgetreten sein. Auch hier war die Elastographie in

Hinblick auf die Schmerzhäufigkeit nicht statistisch signifikant unterschiedlich ($p_{\text{Gl.}}$

parotidea = 0,958; $p_{\text{Gl. submandibularis}} = 0,058$), (Abbildung 36, Abbildung 36).

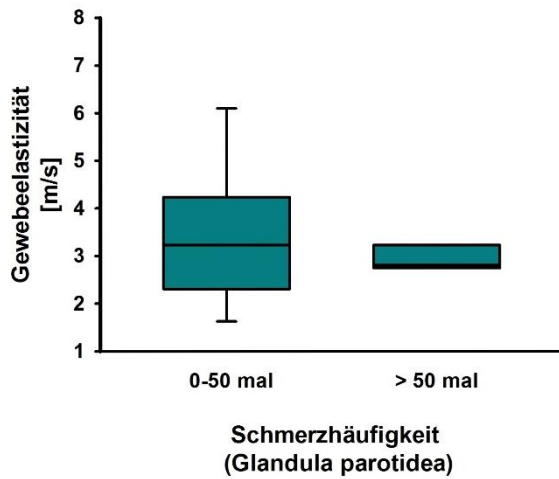


Abbildung 35: Elastographie in Abhängigkeit von der Schmerzhäufigkeit bei Glandulae parotidea mit Sialolithiasis; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,958$

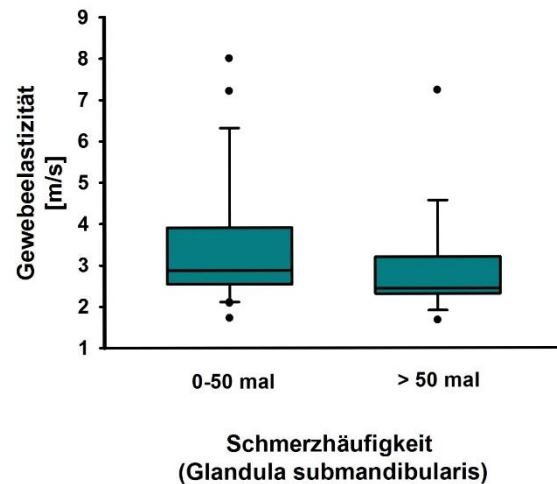


Abbildung 36: Elastographie in Abhängigkeit von der Schmerzhäufigkeit bei Glandulae submandibulares mit Sialolithiasis; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,058$

Eine statistisch signifikante Differenz zwischen den Elastographiewerten der Ohrspeicheldrüsen und der Unterkieferspeicheldrüsen in Bezug auf die vom Patienten subjektiv beurteilte Schmerzintensität konnte ebenfalls nicht bewiesen werden. Dabei wurden von den Patienten mit Parotisstemen auf einer Skala von 0 bis 10 Intensitäten von 0-5 von 7 Patienten (MW = $3,36 \pm 0,96$ m/s) und Intensitäten von 6-10 von 11 Patienten (MW = $3,46 \pm 1,74$ m/s) gewählt ($p = 0,751$). 39 Patienten mit Submandibularissteinen (MW = $3,45 \pm 1,57$ m/s) nannten Intensitäten von 0-5 und 29 Patienten (MW = $3,08 \pm 1,31$ m/s) Intensitäten von 6-10 ($p = 0,264$), (Abbildung 38, Abbildung 38).

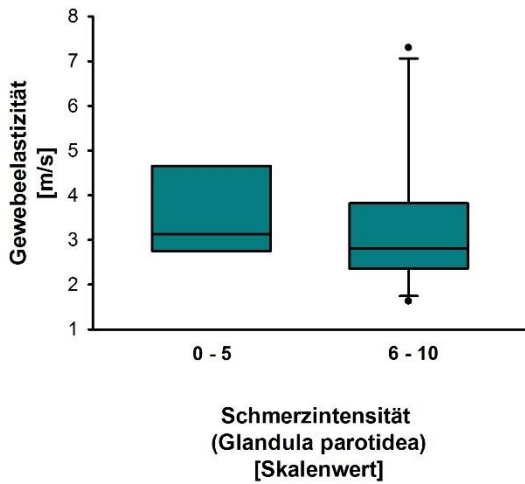


Abbildung 37: Elastographie in Abhängigkeit von der Schmerzintensität bei Glandulae parotidea mit Sialolithiasis; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,751$

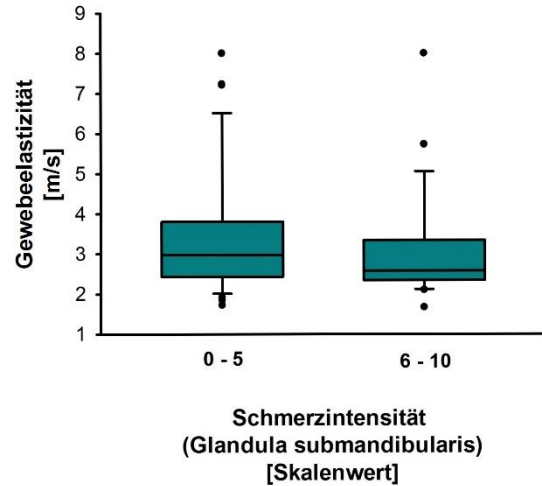


Abbildung 38: Elastographie in Abhängigkeit von der Schmerzintensität bei Glandulae submandibulares mit Sialolithiasis; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,264$

9 Patienten mit Sialolithiasis der Ohr- (MW = 3,30 ± 1,44 m/s) und 42 Patienten der Unterkieferspeicheldrüse (MW = 3,41 ± 1,51 m/s) gaben an, bisher 0 bis 50 Mal eine Schwellung der betroffenen Speicheldrüse bemerkt zu haben. 9 der Parotis- (MW = 3,53 ± 1,57 m/s) und 27 der Submandibularis-Patienten (MW = 3,04 ± 1,37 m/s) berichteten von bereits über 50 Episoden, wobei elastographisch gesehen sowohl für die Ohr- als auch für die Unterkieferspeicheldrüsen erneut keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Schwellungshäufigkeit festgestellt werden konnten ($p_{\text{Gl. parotidea}} = 0,825$; $p_{\text{Gl. submandibularis}} = 0,099$), (Abbildung 40, Abbildung 40).

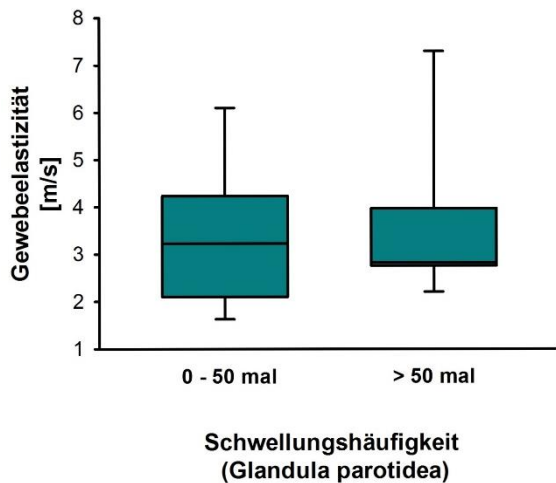


Abbildung 39: Elastographie in Abhängigkeit von der Schwellungshäufigkeit bei Glandulae parotidea mit Sialolithiasis; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,825$

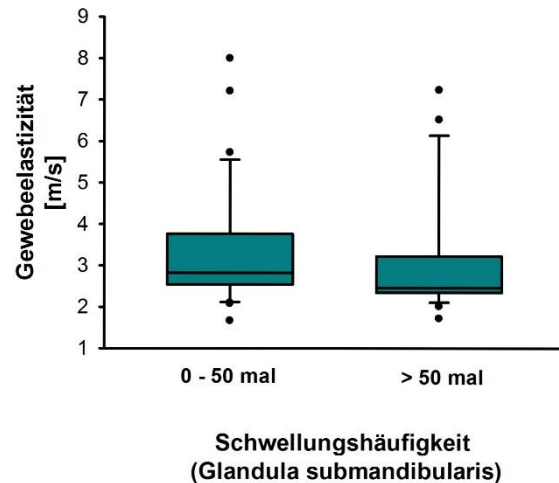


Abbildung 40: Elastographie in Abhängigkeit von der Schwellungshäufigkeit bei Glandulae submandibulares mit Sialolithiasis; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,099$

Auch eine Veränderung in der Elastographie von erkrankten Speicheldrüsen in Korrelation mit den von den Patienten subjektiv bewerteten Intensitäten der aufgetretenen Schwellungen war weder für die Glandula parotidea noch für die Glandula submandibularis statistisch signifikant ($p_{\text{Gl. parotidea}} = 0,65$; $p_{\text{Gl. submandibularis}} = 0,33$). 6 Patienten mit Sialolithen der Ohr- ($MW = 3,30 \pm 0,74$ m/s) und 29 Patienten mit Steinen der Unterkieferspeicheldrüse ($MW = 3,11 \pm 1,40$ m/s) gaben dabei auf einer Skala von 0 bis 10 eine Schwellungsintensität von 0-5 an. 14 bzw. 54 Patienten mit erkrankter Glandula parotidea ($MW = 3,41 \pm 1,63$ m/s) bzw. submandibularis ($MW = 3,24 \pm 1,33$ m/s) kreuzten Intensitäten von 6-10 an (**Abbildung 42, Abbildung 42**).

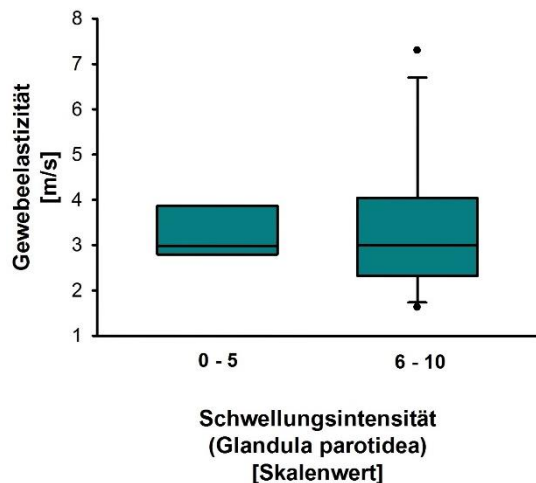


Abbildung 41: Elastographie in Abhängigkeit von der Schwellungsintensität bei Glandulae parotidea mit Sialolithiasis; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,65$

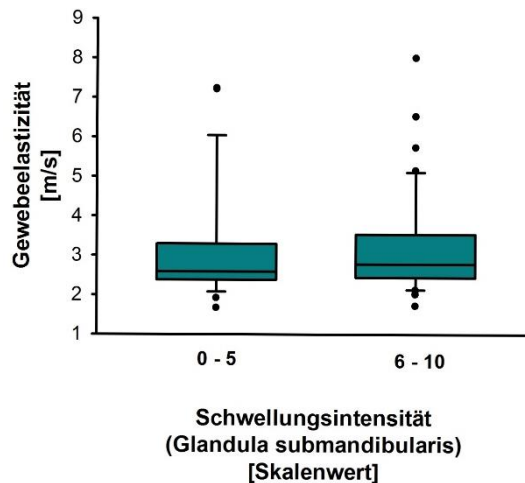


Abbildung 42: Elastographie in Abhängigkeit von der Schwellungsintensität bei Glandulae submandibulares mit Sialolithiasis; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,33$

Einfluss der Therapie auf die Elastographiewerte der Speicheldrüsen

Elastographie innerhalb zweier Monate nach Therapie

Zu dieser Analyse wurden 11 Patienten mit vorangehendem Speichelsteinleiden ausschließlich der Glandula submandibularis herangezogen, welche innerhalb der letzten zwei Monate erfolgreich therapiert worden waren. Dabei war jeder Patient zu dem Zeitpunkt der zweiten Elastographie stein- und beschwerdefrei, bei zwei Unterkieferspeicheldrüsen fanden sich jedoch noch asymptotische Auffälligkeiten in der Sonographie, wie ein leichter Speichelstau und noch leicht verändertes Drüsengewebe.

Vergleich gesunder mit therapierten Speicheldrüsen

Beim Vergleich der Elastographiewerte der 11 therapierten Unterkieferspeicheldrüsen ($MW = 2,63 \pm 0,39$ m/s) der beschwerdefreien Patienten mit den Werten der ge-

sunden Gegenseiten (MW = 2,13 ± 0,30 m/s), (Abbildung 43) bzw. der entsprechenden unversehrten Speicheldrüsen der Probandengruppe (MW = 2,08 ± 0,50 m/s), (Abbildung 44) fanden sich jeweils immer noch statistisch hochsignifikante Unterschiede ($p_{\text{Gegenseite}} = 0,009$; $p_{\text{Kontrollgruppe}} < 0,001$). Die therapierten Drüsen hatten eindeutig höhere Werte als die gesunden Drüsen.

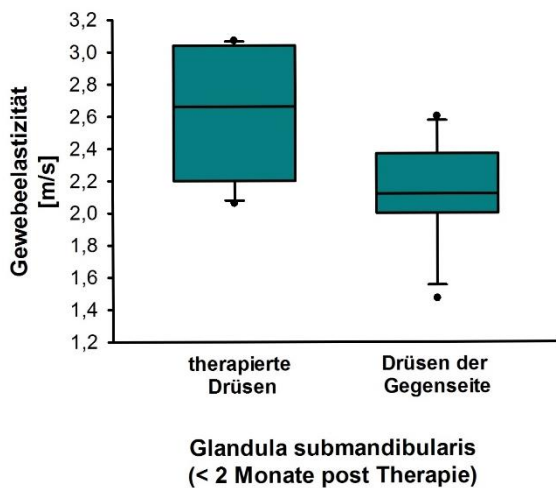


Abbildung 43: Elastographie beschwerdefreier Glandulae submandibulares weniger als 2 Monate nach Therapie der Sialolithiasis und gesunder Glandulae der Gegenseite; Unterschied signifikant, $p = 0,009$

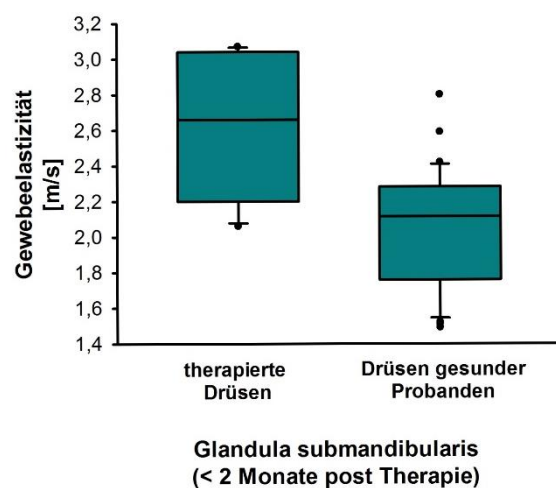


Abbildung 44: Elastographie beschwerdefreier Glandulae submandibulares weniger als 2 Monate nach Therapie der Sialolithiasis und gesunder Glandulae submandibulares der Probandengruppe; Unterschied signifikant, $p < 0,001$

Schließt man jene beiden Patienten mit sonographisch noch auffälligen Unterkiefer-speicheldrüsen nach Therapie aus der Analyse aus, so zeigen die übrigen 9 therapierten Glandulae submandibulares innerhalb der ersten beiden Monate nach Therapie (MW = 2,61 ± 0,42 m/s) immer noch eine statistisch signifikante Erhöhung im Vergleich zu den Drüsen der gesunden Gegenseite (MW = 2,13 ± 0,30 m/s),

(Abbildung 45) und der Kontrollgruppe (MW = 2,08 ± 0,50 m/s), (Abbildung 46); (p Gegenseite = 0,027; p Kontrollgruppe = 0,003).

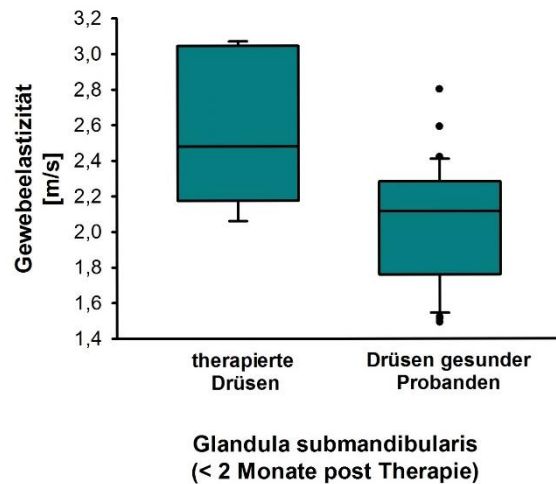
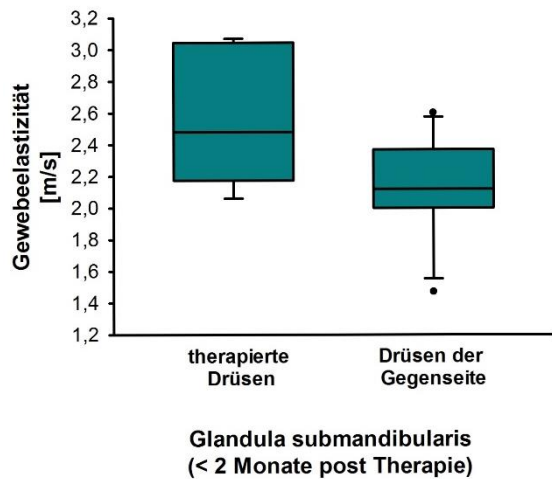


Abbildung 45: Elastographie beschwerdefreier und sonographisch unauffälliger Glandulae submandibulares weniger als 2 Monate nach Therapie der Sialolithiasis und gesunder Glandulae der Gegenseite; Unterschied signifikant, $p = 0,027$

Abbildung 46: Elastographie beschwerdefreier und sonographisch unauffälliger Glandulae submandibulares weniger als 2 Monate nach Therapie der Sialolithiasis und gesunder Glandulae submandibulares der Probandengruppe; Unterschied signifikant, $p = 0,003$

Vergleich derselben Speicheldrüsen vor und nach Therapie

Bei einer Gegenüberstellung der Elastographiewerte derselben 11 Unterkieferspeicheldrüsen im erkrankten Zustand (MW = 3,66 ± 2,02 m/s) mit den Werten im therapierten Zustand seit weniger als zwei Monaten (MW = 2,63 ± 0,39 m/s) ergab sich keine statistisch signifikante Differenz ($p = 0,358$), obschon Mittelwert und Standardabweichung nach Therapie tendenziell niedriger waren als davor (Abbildung 47). Hinsichtlich der Symptome hatten die Patienten in den Erstvorstellungsfragebögen an besagter Speicheldrüse durchschnittlich 90,6 Schmerzepisoden mit einer mittleren Intensität von 4,4 auf einer Skala von 1 bis 10 und 395,3 mal eine Schwellung der

Intensität 5,7 angegeben; beim Kontrolltermin nach Therapie in beschwerdefreiem Zustand gaben sie an, seit Therapieende im Durchschnitt nur noch 0,4 mal Schmerzen einer Intensität von durchschnittlich 0,3 sowie 0,6 mal eine Schwellung einer mittleren Stärke von 0,3 gehabt zu haben.

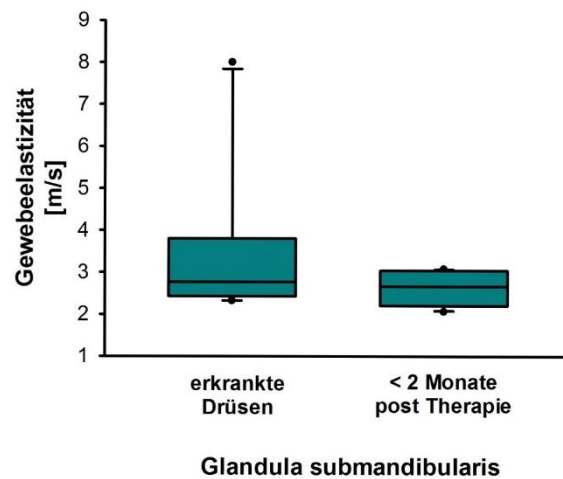


Abbildung 47: Elastographie von Glandulae submandibulares mit Sialolithiasis vor Therapie und weniger als 2 Monate danach in beschwerdefreiem Zustand; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,358$

Die Elastographie der 9 sonographisch unauffälligen, beschwerdefreien Glandulae submandibulares zeigte zwischen den prä- (MW = $3,26 \pm 1,57$ m/s) und posttherapeutischen Werten (MW = $2,61 \pm 0,42$ m/s) ebenfalls keine statistisch signifikante Differenz ($p = 0,377$), (**Abbildung 48**). Auch hier ist jedoch eine sinkende Tendenz der Elastographiewerte nach Therapie eindeutig zu erkennen.

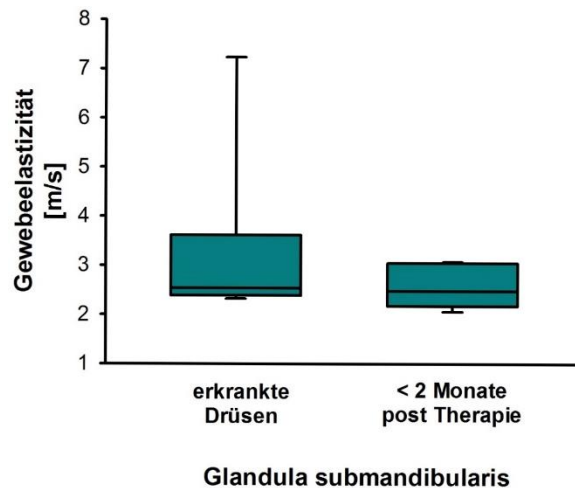


Abbildung 48: Elastographie von Glandulae submandibulares mit Sialolithiasis vor Therapie und weniger als 2 Monate danach in beschwerdefreiem und sonographisch unauffälligem Zustand; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,377$

Elastographie ab zwei Monaten nach Therapie

Vergleich gesunder mit therapierten Speicheldrüsen

Nach Therapie zeigten sich keine statistisch signifikant verschiedenen Elastographiewerte bei den 6 in diese Untersuchung eingeschlossenen Patienten mit vorangehender Sialolithiasis der Glandula parotidea (MW = $2,99 \pm 0,73$ m/s) im Vergleich zu den gesunden Gegenseiten (MW = $3,03 \pm 0,42$ m/s) ($p = 0,818$), (Abbildung 49); gegenüber den Ohrspeicheldrüsen gesunder Probanden (MW = $2,63 \pm 0,59$ m/s) waren die posttherapeutischen Werte jedoch noch signifikant erhöht ($p = 0,029$), (Abbildung 50).

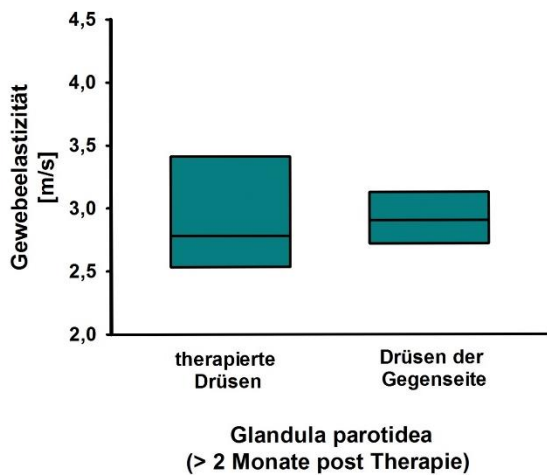


Abbildung 49: Elastographie von Glandulae parotideae mindestens 2 Monate nach Therapie der Sialolithiasis und gesunden Glandulae der Gegenseite; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,818$

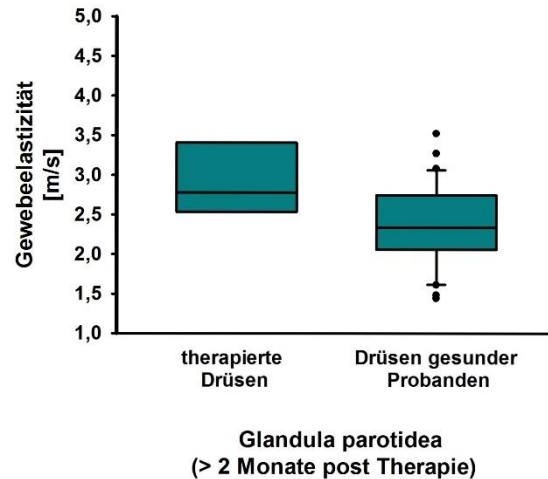


Abbildung 50: Elastographie von Glandulae parotideae mindestens 2 Monate nach Therapie der Sialolithiasis und gesunden Glandulae parotideae der Kontrollgruppe; Unterschied signifikant, $p = 0,029$

Auch bei Betrachtung von 27 Glandulae submandibulares nach Therapie stellte sich noch eine statistisch signifikante Differenz zwischen den posttherapeutischen Elastographiewerten ($MW = 2,50 \pm 0,40$ m/s) und denen sowohl der gesunden Drüsen der Gegenseite ($MW = 2,17 \pm 0,30$ m/s), (**Abbildung 51**) als auch der entsprechenden Drüsen gesunder Probanden ($MW = 2,08 \pm 0,50$ m/s), (**Abbildung 52**) dar ($p_{\text{Gegenseite}} = 0,002$; $p_{\text{Kontrollgruppe}} < 0,001$); die therapierten Drüsen hatten eindeutig höhere Werte.

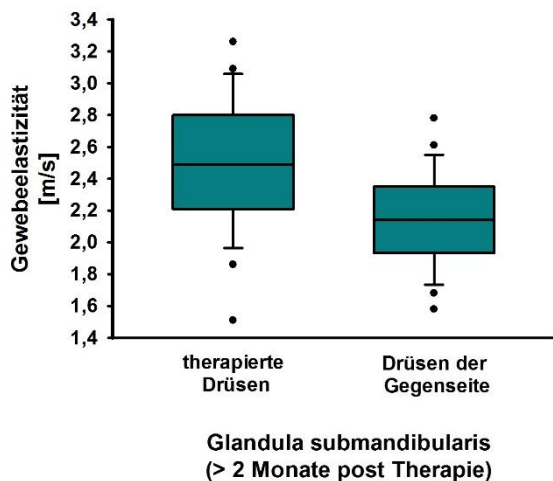


Abbildung 51: Elastographie von Glandulae submandibulares mindestens 2 Monate nach Therapie der Sialolithiasis und gesunden Glandulae der Gegenseite; Unterschied signifikant, $p = 0,002$

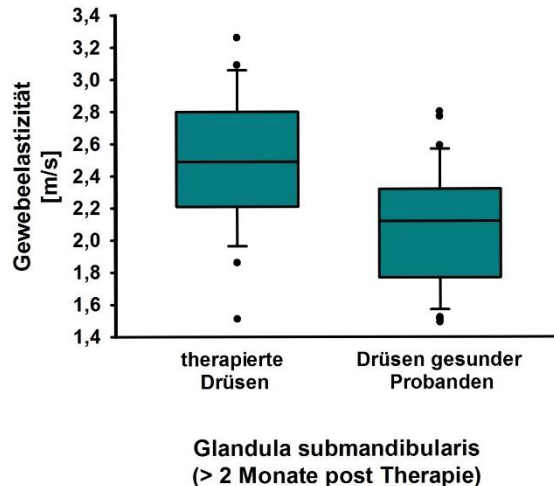


Abbildung 52: Elastographie von Glandulae submandibulares mindestens 2 Monate nach Therapie der Sialolithiasis und gesunden Glandulae submandibulares der Kontrollgruppe; Unterschied signifikant, $p < 0,001$

Vergleich derselben Speicheldrüsen vor und nach Therapie

Nach Therapie der Sialolithiasis konnte an den 6 Ohrspeicheldrüsen keine statistisch signifikant veränderte Elastographie im Vergleich zu den prätherapeutischen Werten festgestellt werden ($MW_{\text{prä}} = 4,35 \pm 2,03$ m/s; $MW_{\text{post}} = 2,99 \pm 0,73$ m/s; $p = 0,31$). In den Erstvorstellungsfragebögen hatten die Patienten für die erkrankte Speicheldrüse durchschnittlich 604,1 Schmerzepisoden mit einer mittleren Intensität von 7,3 auf einer Skala von 1 bis 10 und 381,9 mal eine Schwellung der Intensität 7,7 angegeben; beim Kontrolltermin nach Therapie in beschwerdefreiem Zustand gaben sie an, seit Therapieende im Durchschnitt nur noch 0,8 mal Schmerzen einer Intensität von durchschnittlich 0,7 sowie 0,8 mal eine Schwellung einer mittleren Stärke von 0,7 gehabt zu haben.

Ebenso war der Unterschied der Elastographiewerte bei den 27 Patienten mit entfernten Speichelsteinen der Unterkieferspeicheldrüse nicht signifikant zu den prätherapeutischen Werten ($MW_{\text{prä}} = 2,94 \pm 0,83 \text{ m/s}$; $MW_{\text{post}} = 2,5 \pm 0,4 \text{ m/s}$; $p = 0,097$). Hinsichtlich der Symptome hatten die Patienten in den Erstvorstellungsfragebögen hier durchschnittlich 180,9 Schmerzepisoden mit einer mittleren Intensität von 3,7 auf einer Skala von 1 bis 10 und 165 mal eine Schwellung der Intensität 5,6 angegeben; beim Kontrolltermin nach Therapie in beschwerdefreiem Zustand gaben sie an, seit Therapieende im Durchschnitt nur noch 0,3 mal Schmerzen einer Intensität von durchschnittlich 0,1 sowie 2,8 mal eine Schwellung einer mittleren Stärke von 0,7 gehabt zu haben.

In beiden Fällen war jedoch eine sinkende Tendenz der Elastographiemittelwerte und Standardabweichungen nach Entfernen der Sialolithen zu erkennen (**Abbildung 53**, **Abbildung 54**).

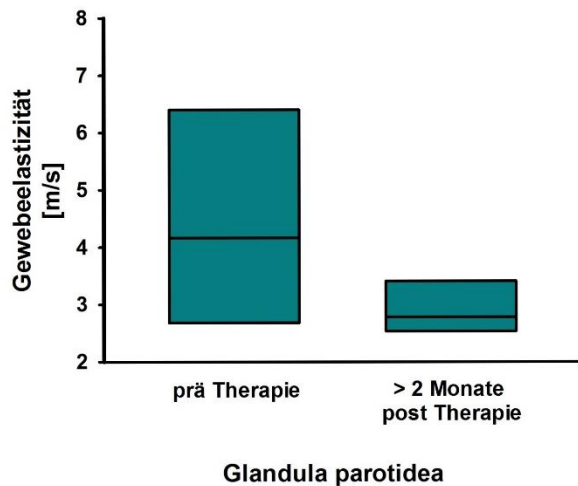


Abbildung 53: Elastographie von Glandulae parotidea mit Sialolithiasis vor Therapie und mindestens 2 Monate danach in beschwerdefreiem und sonographisch unauffälligem Zustand; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,31$

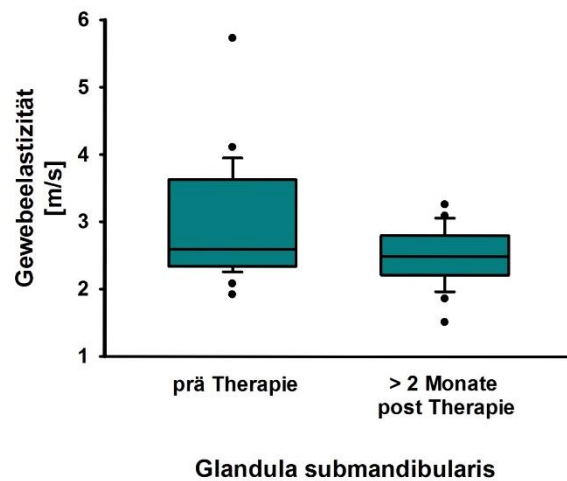


Abbildung 54: Elastographie von Glandulae submandibulares mit Sialolithiasis vor Therapie und mindestens 2 Monate danach in beschwerdefreiem und sonographisch unauffälligem Zustand; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,097$

Elastographie bei Restkonkrementen

Bei 3 Patienten mit Sialolithiasis der Glandula submandibularis waren posttherapeutisch noch Restkonkremente in den betroffenen Speicheldrüsen verblieben. Eine zweite Messung der Elastographie wurde hier ein bis zwei Wochen nach Therapie vorgenommen, sofern die Patienten trotz refraktärer Konkremeente beschwerdefrei waren.

Vergleich von gesunden mit therapierten Speicheldrüsen

Die 3 Unterkieferspeicheldrüsen zeigten nach Therapie keine statistisch signifikante Veränderung in der Elastographie (MW = $2,99 \pm 1,33$ m/s) gegenüber den 3 gesunden Gegenseiten (MW = $2,22 \pm 0,52$ m/s) ($p = 1$), sowie zu den Unterkieferspeicheldrüsen gesunder Probanden (MW = $2,08 \pm 0,50$ m/s) ($p = 0,132$). Mittelwert und

Standardabweichung der Elastographiewerte nach Therapie waren im Vergleich zu denen der gesunden Gegenseiten sowie der gesunden Probanden jedoch erhöht (Abbildung 56, Abbildung 56).

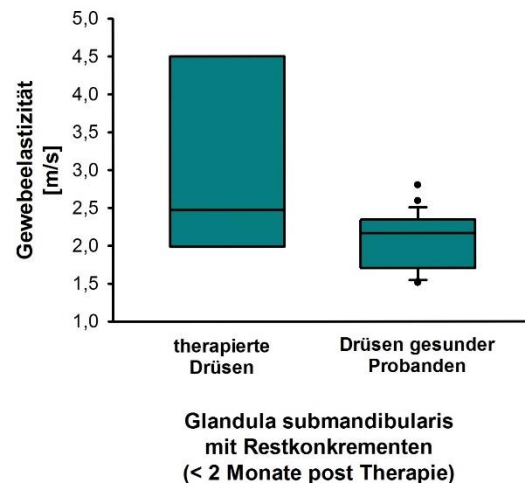
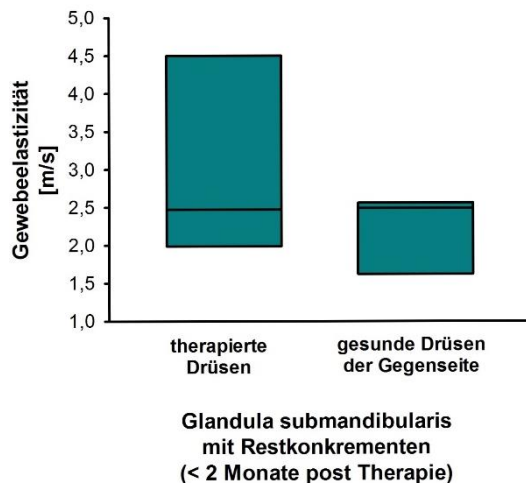


Abbildung 55: Elastographie von beschwerdefreien Glandulae submandibulares mit Restkonkrementen weniger als 2 Monate nach Therapie sowie Glandulae der gesunden Gegenseite; Unterschied nicht signifikant, $p = 1$

Abbildung 56: Elastographie von beschwerdefreien Glandulae submandibulares mit Restkonkrementen weniger als 2 Monate nach Therapie sowie Glandulae submandibulares gesunder Probanden; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,123$

Vergleich derselben Speicheldrüsen vor und nach Therapie

Die Elastographiewerte vor und nach Therapie waren bei den 3 Unterkieferspeicheldrüsen statistisch nicht signifikant verschieden ($p = 1$). Mittelwert und Standardabweichung der 3 von Sialolithiasis betroffenen Unterkieferspeicheldrüsen ($MW = 2,67 \pm 0,39$ m/s), welche prätherapeutisch bereits über jenen der gesunden Probanden ($MW = 2,08 \pm 0,50$ m/s) gelegen hatten, nahmen beim Verbleib von Restkonkrementen im Gangsystem nach Therapie jedoch noch weiter zu ($MW = 2,99 \pm 1,33$ m/s),

(Abbildung 57). Hinsichtlich der Symptome hatten die drei Patienten in den Erstvorstellungsfragebögen an besagter Speicheldrüse durchschnittlich 63,3 Schmerzepisoden mit einer mittleren Intensität von 2,9 auf einer Skala von 1 bis 10 und 744 mal eine Schwellung der Intensität 5,9 angegeben; beim Kontrolltermin nach Therapie in beschwerdefreiem Zustand gaben sie an, seit Therapieende kein einziges Mal mehr Schmerzen gehabt zu haben. Eine Schwellung sei durchschnittlich noch 1,3mal mit einer mittleren Stärke von 0,8 aufgetreten.

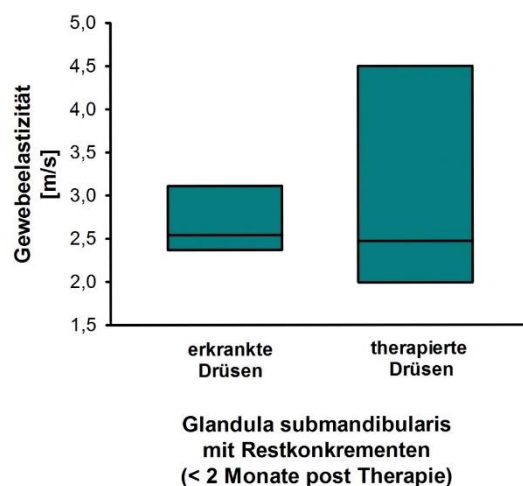


Abbildung 57: Elastographie von Glandulae submandibulares vor Therapie der Sialolithiasis und weniger als 2 Monate nach Therapie mit Restkonkrementen; Unterschied nicht signifikant, $p = 1$

Analyse unter Einbeziehung nur der über den Normbereichen liegenden Elastographiewerte

Vergleich von gesunden mit erkrankten Speicheldrüsen

Zu dieser Betrachtung wurden die Elastographiewerte von 9 an Sialolithiasis erkrankten Ohrspeicheldrüsen und 62 erkrankten Unterkieferspeicheldrüsen herangezogen.

Dabei war die Elastographie der betroffenen Glandulae parotideae (MW = 4,49 ± 1,40 m/s) sowohl im Vergleich zu der der gesunden Gegenseiten (MW = 2,49 ± 0,66 m/s) als auch der Ohrspeicheldrüsen der gesunden Probandengruppe (MW = 2,63 ± 0,59 m/s) statistisch hochsignifikant erhöht ($p_{\text{Gegenseite}} = 0,005$; $p_{\text{Kontrollgruppe}} < 0,001$), (Abbildung 58, Abbildung 59).

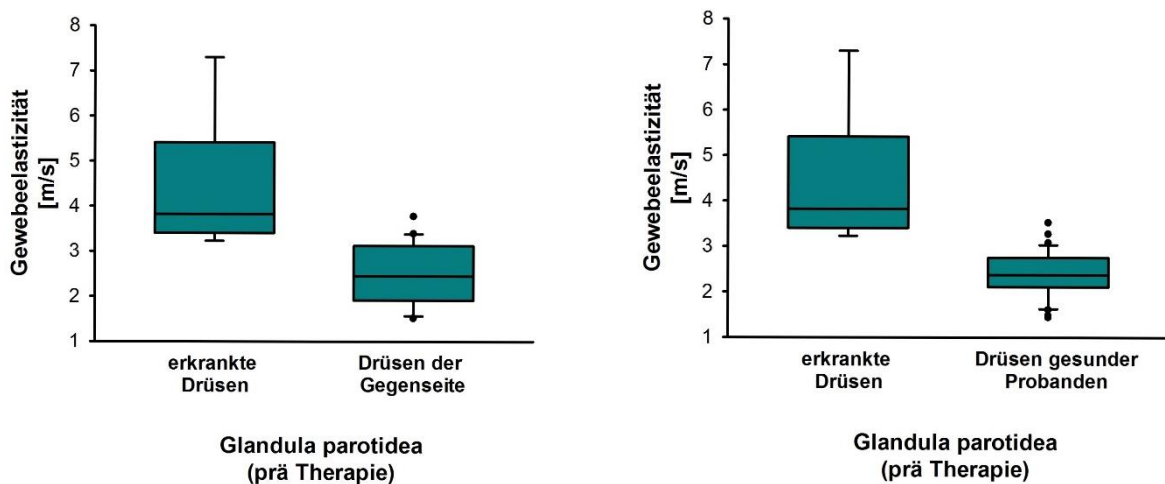


Abbildung 58: Elastographie von Glandulae parotideae mit Sialolithiasis und gesunden Glandulae der Gegenseite; Unterschied signifikant, $p = 0,005$

Abbildung 59: Elastographie von Glandulae parotideae mit Sialolithiasis und gesunden Glandulae parotideae der Kontrollgruppe; Unterschied signifikant, $p < 0,001$

Der Vergleich zwischen den Elastographiewerten der kranken Glandulae submandibulares (MW = 3,75 ± 1,48 m/s) und der entsprechenden Drüsen der gesunden Gegenseiten (MW = 2,22 ± 0,39 m/s) sowie der gesunder Probanden (MW = 2,08 ± 0,50 m/s) zeigte ebenfalls eine statistisch signifikante Erhöhung der Elastographie auf Seiten der Unterkieferspeicheldrüsen mit Sialolithen (jeweils $p < 0,001$), (Abbildung 61, Abbildung 61).

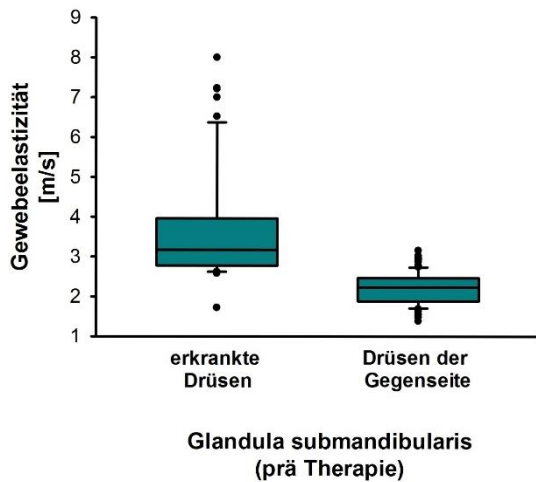


Abbildung 60: Elastographie von Glandulae submandibulares mit Sialolithiasis und gesunden Glandulae der Gegenseite; Unterschied signifikant, $p < 0,001$

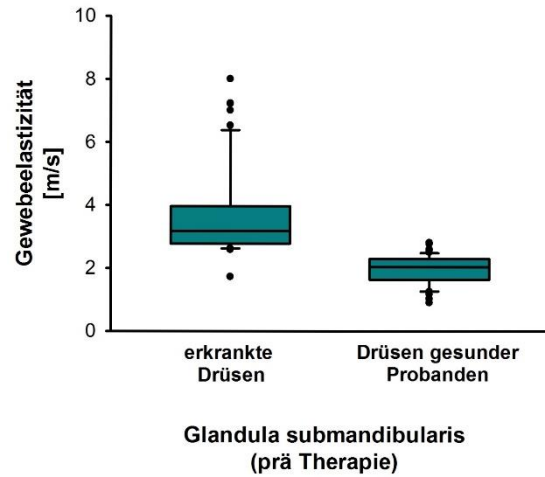


Abbildung 61: Elastographie von Glandulae submandibulares mit Sialolithiasis und gesunden Glandulae submandibulares der Kontrollgruppe; Unterschied signifikant, $p < 0,001$

Vergleich anhand der Speichelsteingröße und -anzahl

Wieder wurden die Ohr- und Unterkieferspeicheldrüsen jeweils nach der Sialolithengröße und -anzahl in vier Gruppen (\emptyset 0-5 mm, $\emptyset > 5-10$ mm, $\emptyset > 10$ mm, multiple Speichelsteine) eingeteilt und deren Elastographiewerte verglichen. Im Falle der Glandulae parotideaee kamen Sialolithen von über 10 mm Durchmesser nicht vor und die Drüsen mit multiplen Speichelsteinen wurden zu dieser Analyse nicht herangezogen, da ihre Elastographiewerte nicht oberhalb des Normbereichs lagen. Somit war ein Mann-Whitney Rank Sum Test möglich, welcher jedoch zwischen den Gruppen \emptyset 0-5 mm (MW = $4,02 \pm 1,17$ m/s) und $\emptyset > 5-10$ mm (MW = $4,86 \pm 1,70$ m/s) keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Elastographiewerte der betroffenen Speicheldrüsen feststellen konnte ($p = 0,257$), (Abbildung 62).

Für die Glandula submandibularis zeigte sich bei einem ANOVA-on-ranks Test eine statistisch signifikante Erhöhung der Elastographie bei Sialolithen von über 10 mm Größe (MW = 5,38 ± 1,79 m/s) gegenüber den Werten bei Drüsen mit Konkrementen von 0-5 mm (MW = 3,60 ± 1,27 m/s) und > 5-10 mm Durchmesser (MW = 3,35 ± 0,80 m/s) und multiplen Speichelsteinen (MW = 3,18 ± 0,73 m/s) ($p = 0,003$). Die Elastographiewerte der Unterkieferspeicheldrüsen mit Sialolithen $\varnothing < 10$ mm und multiplen Speichelsteinen untereinander stellten sich als statistisch nicht signifikant unterschiedlich dar (Abbildung 63).

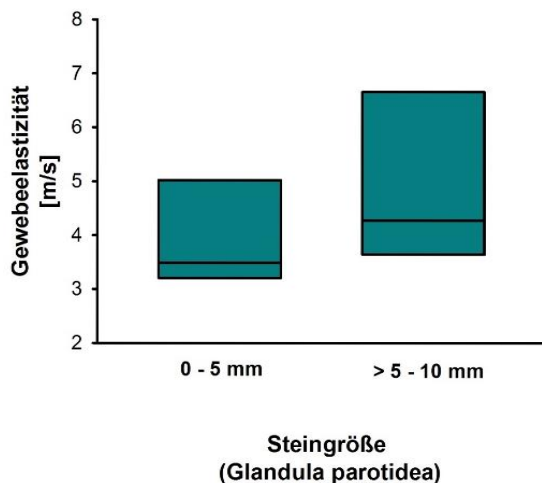


Abbildung 62: Elastographie in Abhängigkeit von der Sialolithengröße bei Glandulae parotidea mit Sialolithiasis; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,257$

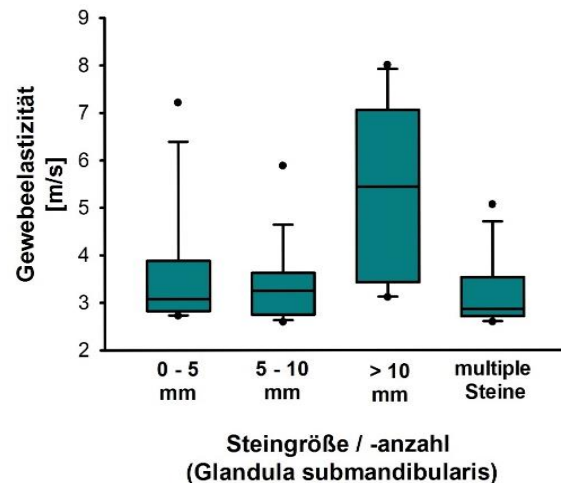


Abbildung 63: Elastographie in Abhängigkeit von der Sialolithengröße und -anzahl bei Glandulae submandibulares mit Sialolithiasis; Unterschied zwischen Sialolithen von > 10 mm und kleineren sowie multiplen Sialolithen signifikant, $p = 0,003$

Vergleich anhand der Beschwerden

Unter Betrachtung der von den Patienten angegebenen Beschwerdedauer, -häufigkeit und -intensität ergaben sich die gleichen Ergebnisse wie bei der Analyse

der Gesamtheit der Elastographiewerte – es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der verschiedenen Beschwerdeparameter festgestellt werden. Bei Sialolithiasis der Glandula parotidea gaben in Hinblick auf die Beschwerdedauer 4 Patienten eine Zeitspanne von 0 – 6 Monaten ($MW = 4,18 \pm 1,30$ m/s) und 4 Patienten eine Spanne von über einem halben Jahr an ($MW = 4,72 \pm 1,84$ m/s), ($p = 0,686$). 5 Patienten beschrieben 0-50 Schmerzepisoden ($MW = 4,28 \pm 1,15$ m/s) und 2 Patienten häufigere Schmerzen ($MW = 5,27 \pm 2,88$ m/s), ($p = 0,958$). Auf einer Intensitätsskala von 0-10 bezeichneten 3 Patienten die Schmerzen in einer Stärke von 0-5 ($MW = 4,20 \pm 0,84$ m/s), 5 Patienten nahmen sie zwischen 6-10 wahr ($MW = 4,81 \pm 1,79$ m/s), ($p = 0,786$). Bezüglich der Häufigkeit von auftretenden Schwellungen wurden von 5 Patienten 0-50 Episoden ($MW = 4,28 \pm 1,15$ m/s) und von 3 Patienten häufigere Episoden genannt ($MW = 5,08 \pm 2,06$ m/s), ($p = 0,571$). Die Intensität der Schwellungen gaben 2 Patienten auf Höhe von 0-5 ($MW = 4,14 \pm 0,74$ m/s) sowie 7 Patienten als stärker an ($MW = 4,57 \pm 1,58$ m/s), ($p = 1,0$).

Bei Steinleiden der Glandula submandibularis beschrieben 28 Patienten Beschwerden seit höchstens 6 Monaten ($MW = 4,07 \pm 1,57$ m/s) sowie 30 Patienten Beschwerden seit über 6 Monaten ($MW = 3,60 \pm 1,41$ m/s), ($p = 0,253$). Bezüglich der Schmerzhäufigkeit gaben 23 Patienten 0-50 Episoden ($MW = 4,06 \pm 1,66$ m/s) und 7 Patienten ein häufigeres Auftreten an ($MW = 3,70 \pm 1,58$ m/s), ($p = 0,573$). Die Intensität der auftretenden Schmerzen wurde von 26 Patienten zwischen 0-5 ($MW = 4,06 \pm 1,60$ m/s) und von 14 Patienten zwischen 6-10 bewertet ($MW = 3,91 \pm 1,48$ m/s), ($p = 0,966$). Bei der Frage nach der Häufigkeit von aufgetretenen Schwellungen nann-

ten 26 Patienten 0-50 Episoden (MW = $4,08 \pm 1,57$ m/s) und 13 Patienten mehr als 50 Episoden (MW = $3,87 \pm 1,60$ m/s), ($p = 0,379$). 15 Patienten beschrieben diese in Intensitäten von 0-5 (MW = $3,89 \pm 1,59$ m/s), 34 Patienten von 6-10 (MW = $3,78 \pm 1,41$ m/s), ($p = 0,888$).

Einfluss der Therapie auf die Elastographiewerte der Speicheldrüsen

Elastographie innerhalb zweier Monate nach Therapie

Vergleich von gesunden mit therapierten Speicheldrüsen

Die 6 in diese Analyse einbezogenen Unterkieferspeicheldrüsen wiesen innerhalb der ersten beiden Monate nach Therapie immer noch statistisch signifikant erhöhte Elastographiewerte (MW = $2,94 \pm 0,16$ m/s) verglichen mit den Werten der entsprechenden gesunden Drüsen der Gegenseite (MW = $2,20 \pm 0,27$ m/s) bzw. der Unterkieferspeicheldrüsen der Kontrollgruppe auf (MW = $2,08 \pm 0,50$ m/s), (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden., Abbildung 65**), ($p_{\text{Gegenseite}} = 0,001$; $p_{\text{Kontrollgruppe}} < 0,001$).

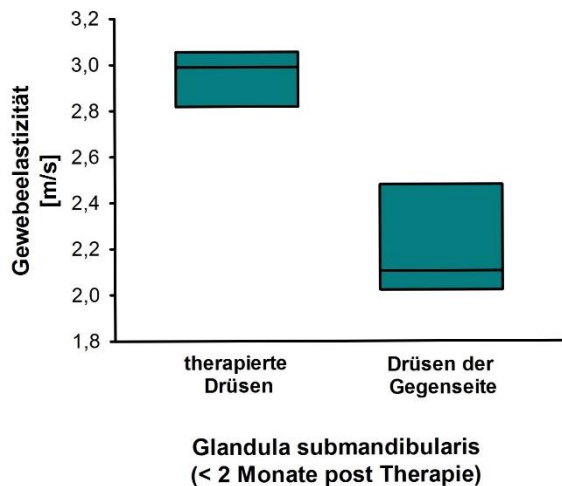


Abbildung 64: Elastographie von beschwerdefreien Glandulae submandibulares weniger als 2 Monate nach Therapie der Sialolithiasis und gesunden Glandulae der Gegenseite; Unterschied signifikant, $p = 0,001$

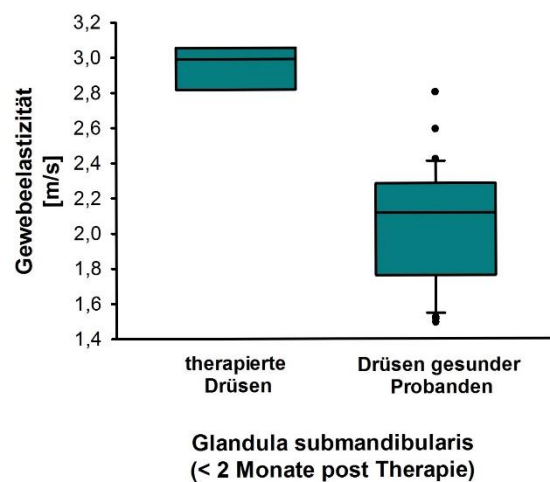


Abbildung 65: Elastographie von beschwerdefreien Glandulae submandibulares weniger als 2 Monate nach Therapie der Sialolithiasis und gesunden Glandulae submandibulares der Kontrollgruppe; Unterschied signifikant, $p < 0,001$

Auch bei Betrachtung nur der 4 sonographisch unauffälligen Unterkieferspeicheldrüsen nach Therapie zeigte sich immer noch eine statistisch signifikante Differenz zwischen den Elastographiewerten der therapierten Drüsen ($MW = 3,03 \pm 0,06$ m/s) und der gesunden Drüsen der Gegenseite ($MW = 2,20 \pm 0,17$ m/s) bzw. der Probandengruppe ($MW = 2,08 \pm 0,50$ m/s), ($p_{\text{Gegenseite}} = 0,006$; $p_{\text{Kontrollgruppe}} = 0,001$).

Vergleich derselben Speicheldrüsen vor und nach Therapie

Zwischen den prä- und posttherapeutischen Elastographiewerten der 6 Unterkieferspeicheldrüsen stellte sich kein statistisch signifikanter Unterschied dar ($MW_{\text{prä}} = 4,68 \pm 2,32$ m/s; $MW_{\text{post}} = 2,94 \pm 0,16$ m/s; $p = 0,24$), (Abbildung 66).

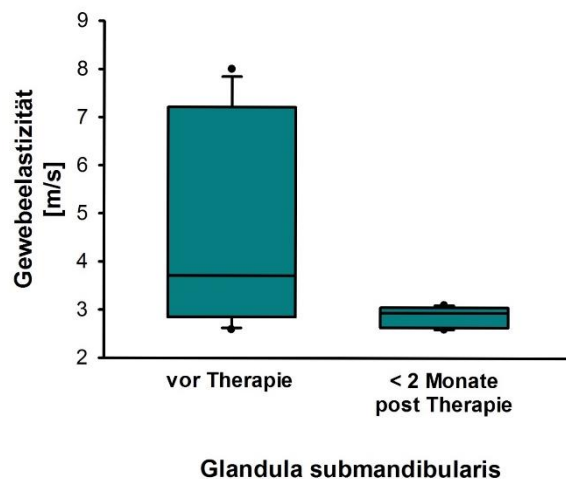


Abbildung 66: Elastographie von Glandulae submandibulares mit Sialolithiasis vor Therapie und weniger als 2 Monate danach in beschwerdefreiem Zustand mit teilweise noch auffälligem Sonographiebefund; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,24$

Dasselbe ließ sich hinsichtlich der 4 Glandulae submandibulares mit unauffälliger Sonographie nach Therapie feststellen; ihre posttherapeutischen Elastographiewerte waren im Vergleich zu den Werten vor Therapie nicht statistisch signifikant unterschiedlich ($MW_{\text{prä}} = 4,31 \pm 1,99 \text{ m/s}$; $MW_{\text{post}} = 3,03 \pm 0,06 \text{ m/s}$; $p = 0,343$).

Elastographie ab zwei Monaten nach Therapie

Vergleich von gesunden mit therapierten Speicheldrüsen

Beim Vergleich der Elastographiewerte von 3 therapierten Ohrspeicheldrüsen ($MW = 3,36 \pm 0,91 \text{ m/s}$) mit denen der gesunden Gegenseiten ($MW = 2,92 \pm 0,10 \text{ m/s}$) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,7$), (**Abbildung 67**), wohingegen die posttherapeutischen Werte noch statistisch signifikant höher als die der

gesunden Ohrspeicheldrüsen der Kontrollgruppe waren ($MW = 2,63 \pm 0,59 \text{ m/s}$), (Abbildung 68), ($p = 0,036$).

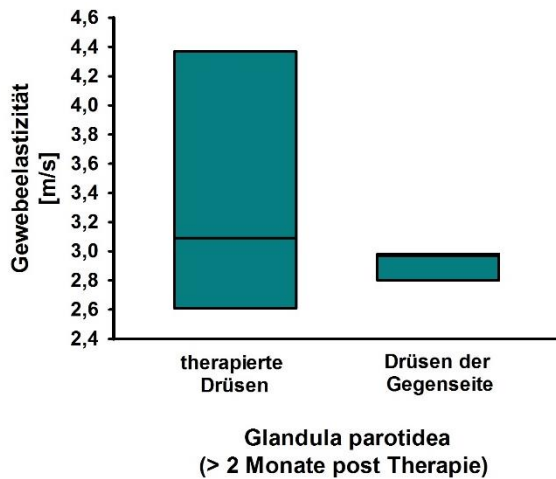


Abbildung 67: Elastographie von Glandulae parotideae mindestens 2 Monate nach Therapie der Sialolithiasis und gesunden Glandulae der Gegenseite; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,7$

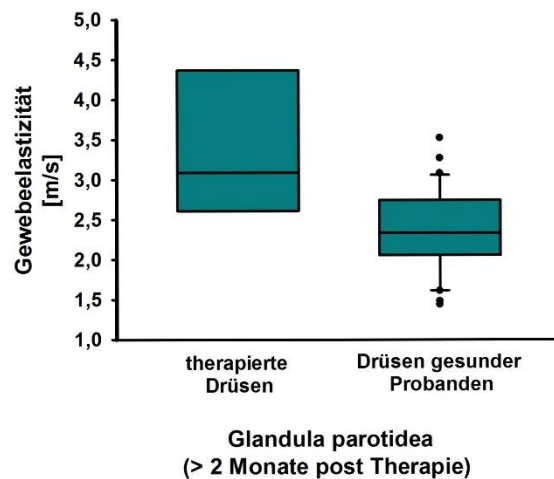


Abbildung 68: Elastographie von Glandulae parotideae mindestens 2 Monate nach Therapie der Sialolithiasis und gesunden Glandulae parotideae der Kontrollgruppe; Unterschied signifikant, $p = 0,036$

Bei 14 analog betrachteten therapierten Unterkieferspeicheldrüsen ($MW = 2,68 \pm 0,34 \text{ m/s}$) stellte sich eine statistisch signifikante Erhöhung sowohl gegenüber den gesunden Drüsen der Gegenseite ($MW = 2,28 \pm 0,30 \text{ m/s}$), (Abbildung 69), als auch den entsprechenden Drüsen gesunder Probanden dar ($MW = 2,08 \pm 0,50 \text{ m/s}$), (Abbildung 70), ($p_{\text{Gegenseite}} = 0,009$; $p_{\text{Kontrollgruppe}} < 0,001$).

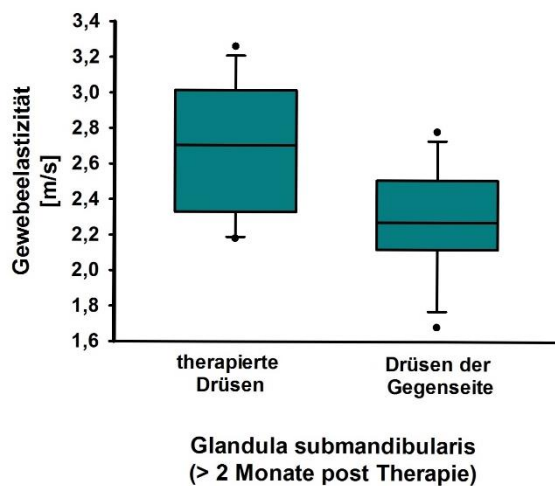


Abbildung 69: Elastographie von Glandulae submandibulares mindestens 2 Monate nach Therapie der Sialolithiasis und gesunden Glandulae der Gegenseite; Unterschied signifikant, $p = 0,009$

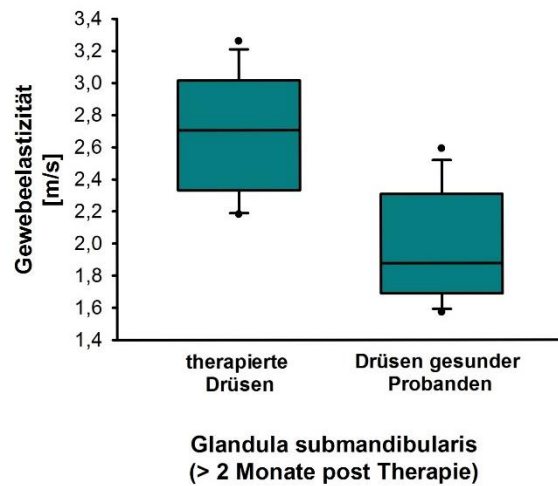


Abbildung 70: Elastographie von Glandulae submandibulares mindestens 2 Monate nach Therapie der Sialolithiasis und gesunden Glandulae submandibulares der Kontrollgruppe; Unterschied signifikant, $p < 0,001$

Vergleich derselben Speicheldrüsen vor und nach Therapie

Die Gegenüberstellung der 3 Glandulae parotideae vor und nach Therapie zeigte eine Abnahme der Elastographiewerte nach Behandlung an ($MW_{\text{prä}} = 6,04 \pm 1,29$ m/s; $MW_{\text{post}} = 3,36 \pm 0,91$ m/s), diese war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,2$), (**Abbildung 71**). Bei den 14 Unterkieferspeicheldrüsen war ein signifikanter Unterschied zwischen den prä- und posttherapeutischen Elastographiewerten zu erkennen ($MW_{\text{prä}} = 3,49 \pm 0,83$ m/s; $MW_{\text{post}} = 2,68 \pm 0,34$ m/s), ($p = 0,003$); die Werte nahmen nach der Therapie deutlich ab (**Abbildung 72**).

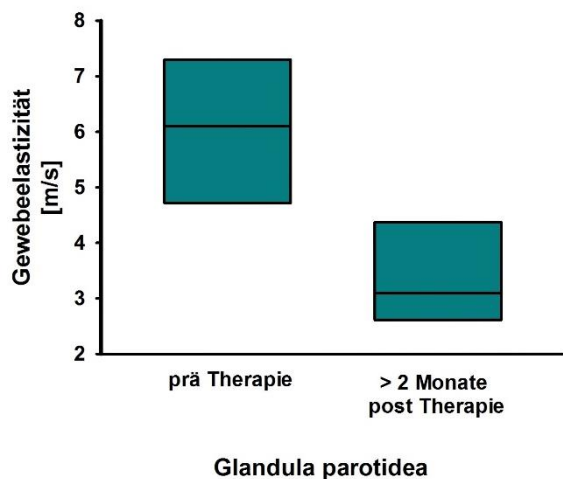


Abbildung 71: Elastographie von Glandulae parotidea vor Therapie der Sialolithiasis und mindestens 2 Monate danach; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,2$

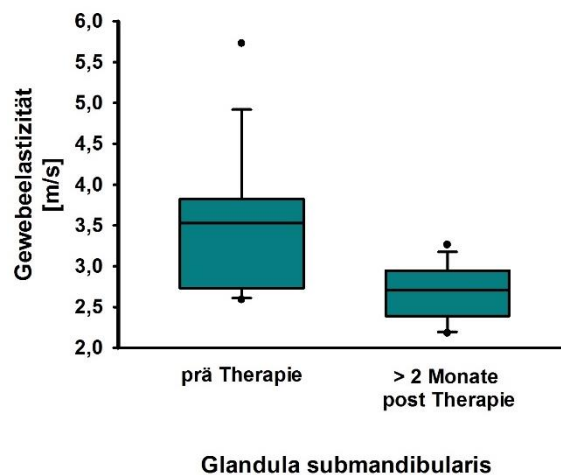


Abbildung 72: Elastographie von Glandulae submandibulares vor Therapie der Sialolithiasis und mindestens 2 Monate danach; Unterschied signifikant, $p = 0,003$

Elastographie bei Restkonkrementen

Hierbei konnten nur 2 Patienten mit Restkonkrementen der Glandula submandibularis zur Analyse herangezogen werden.

Vergleich von gesunden mit therapierten Speicheldrüsen

Die Elastographie der 2 therapierten Unterkieferspeicheldrüsen ($MW = 5,80 \pm 1,84$ m/s) zeigte noch eine statistisch signifikante Erhöhung im Vergleich mit der gesunder Probanden ($MW = 2,08 \pm 0,50$ m/s), ($p = 0,021$), jedoch keinen signifikanten Unterschied im Vergleich mit den Werten nicht betroffener Drüsen der Gegenseite ($MW = 2,18 \pm 0,44$ m/s), ($p = 0,071$).

Vergleich derselben Speicheldrüsen vor und nach Therapie

Zwischen den prä- und posttherapeutischen Elastographiewerten der beiden Unterkieferspeicheldrüsen mit Restkonkrementen konnte kein statistisch signifikanter Un-

terschied festgestellt werden ($MW_{\text{prä}} = 3,06 \pm 0,07 \text{ m/s}$; $MW_{\text{post}} = 5,80 \pm 1,84 \text{ m/s}$), ($p = 0,333$).

4.3 Elastographie bei Chronisch Rezidivierender Parotitis

Analyse unter Einbeziehung aller ermittelten Elastographiewerte

Die Elastographiewerte von insgesamt 37 Glandulae parotideae mit Chronisch Rezidivierender Parotitis von 25 Patienten wurden zu dieser Studie herangezogen. Von den 25 Patienten waren 9 Patienten Kinder im Alter von 2 bis 15 Jahren (36 %); davon 56 % Mädchen und 44 % Jungen. Unter den 16 erwachsenen Patienten (64 %) im Alter von 28 bis 75 Jahren waren 88 % Frauen und 12 % Männer. Bei 12 Patienten (48 %) waren beide Ohrspeicheldrüsen von CRP betroffen, bei 13 Patienten (52 %) war nur eine Seite erkrankt.

Vergleich von erkrankten mit gesunden Glandulae parotideae

Die Betrachtung der Elastographiewerte der 37 Ohrspeicheldrüsen mit Chronisch Rezidivierender Parotitis ($MW = 3,25 \pm 1,73 \text{ m/s}$) verglichen mit 12 gesunden Drüsen der Gegenseite der Patienten ($MW = 2,19 \pm 0,60 \text{ m/s}$), bei denen nicht beide Ohrspeicheldrüsen betroffen waren, zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied. Die erkrankten Drüsen wiesen eine deutlich höhere Elastographie auf als die gesunden Drüsen ($p = 0,023$), (**Abbildung 73**). Auch im Vergleich mit den Werten der Glandulae parotideae gesunder Probanden ($MW = 2,63 \pm 0,59 \text{ m/s}$) verdeutlichte sich eine signifikante Erhöhung der Elastographie auf Seiten der Patienten mit CRP ($p = 0,008$), (**Abbildung 74**).

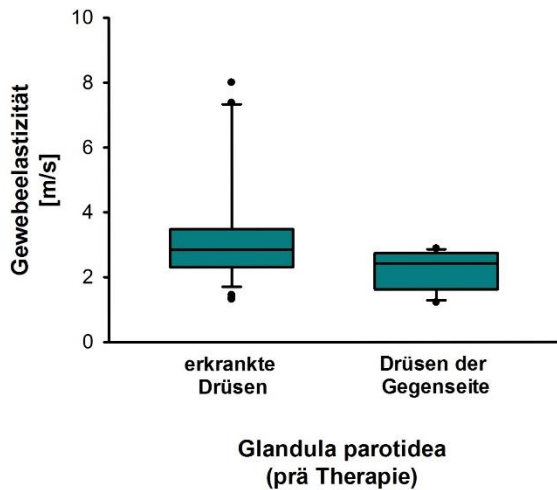


Abbildung 73: Elastographie von Glandulae parotideae mit CRP und den gesunden Glandulae der Gegenseite; Unterschied signifikant, $p = 0,023$

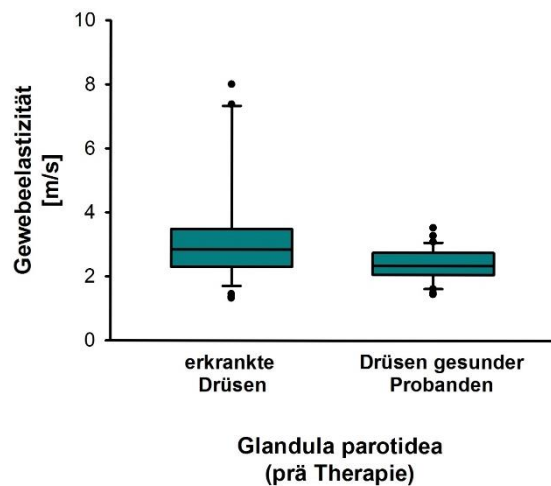


Abbildung 74: Elastographie von Glandulae parotideae mit CRP und gesunden Glandulae parotideae der Kontrollgruppe; Unterschied signifikant, $p = 0,008$

Vergleich anhand der Beschwerden

Für insgesamt 17 Ohrspeicheldrüsen gaben die Patienten an, erst seit höchstens 12 Monaten Beschwerden zu haben (MW = $2,54 \pm 0,80$ m/s); bei 18 Drüsen würden schon seit über einem Jahr Symptome auftreten (MW = $3,93 \pm 2,16$ m/s). Zwischen den Elastographiewerten beider Gruppen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,013$), wobei die Ohrspeicheldrüsen, die länger chronisch entzündet gewesen waren, auch wesentlich höhere Werte messen ließen (**Abbildung 75**).

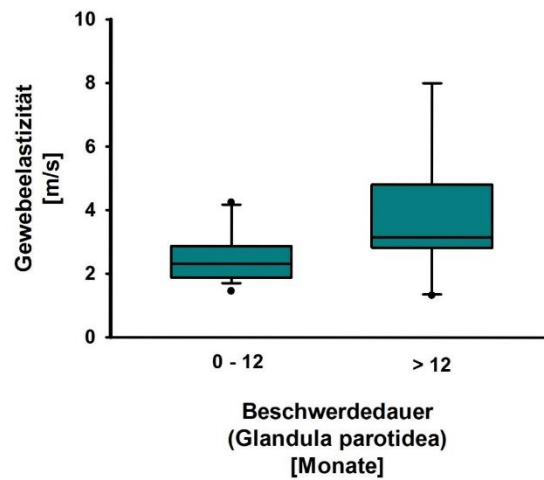


Abbildung 75: Elastographie von Glandulae parotidae mit CRP in Abhängigkeit von der Beschwerdedauer; Unterschied signifikant, $p = 0,013$

Bezüglich der Schmerzhäufigkeit an der betroffenen Speicheldrüse berichteten die Patienten für 22 Drüsen von 0 – 100 Episoden (MW = $3,53 \pm 2,16$ m/s), an 5 Drüsen hätte man schon über 100 Mal Schmerzen verspürt (MW = $3,08 \pm 0,61$ m/s), (**Abbildung 76**). Von 5 Patienten wurde die Intensität der Schmerzen auf einer Skala von 1 bis 10 im Bereich von 0 – 5 bewertet (MW = $3,28 \pm 1,04$ m/s), 22 beschrieben sie als Stärke 6 – 10 (MW = $3,55 \pm 2,14$ m/s), (**Abbildung 77**).

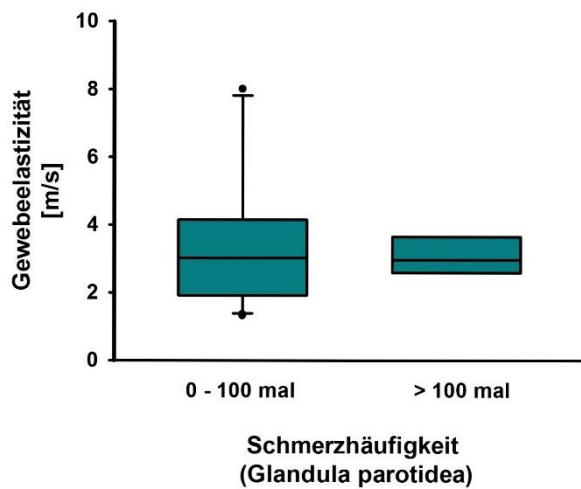


Abbildung 76: Elastographie von Glandulae parotidea mit CRP in Abhängigkeit von der Schmerzhäufigkeit; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,779$

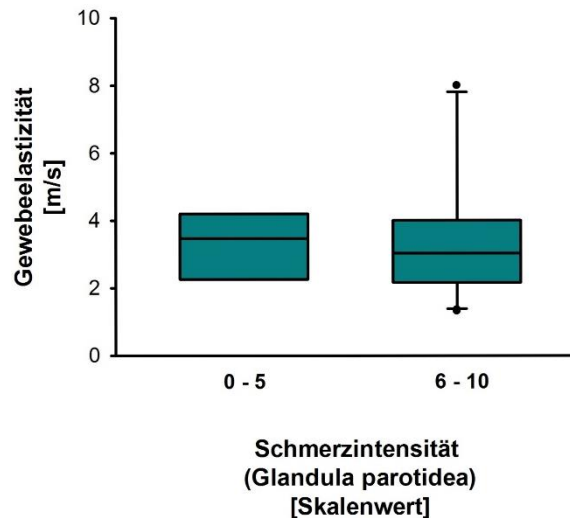


Abbildung 77: Elastographie von Glandulae parotidea mit CRP in Abhängigkeit von der Schmerzintensität; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,64$

In Hinblick auf die Häufigkeit von Schwellungen der betroffenen Ohrspeicheldrüse(n) wurde für 25 Drüsen bisher 0 – 100 Male angegeben (MW = $3,52 \pm 2,03$ m/s), nur bei 6 Drüsen seien es mehr als 100 Schwellungsepisoden gewesen (MW = $3,02 \pm 0,57$ m/s), (**Abbildung 78**). Die Intensität der Schwellungen wurde für 4 Drüsen im Bereich von 0 – 5 (MW = $2,81 \pm 1,04$ m/s) und an 24 Drüsen im Bereich von 6 – 10 angegeben (MW = $3,50 \pm 2,05$ m/s), (**Abbildung 79**).

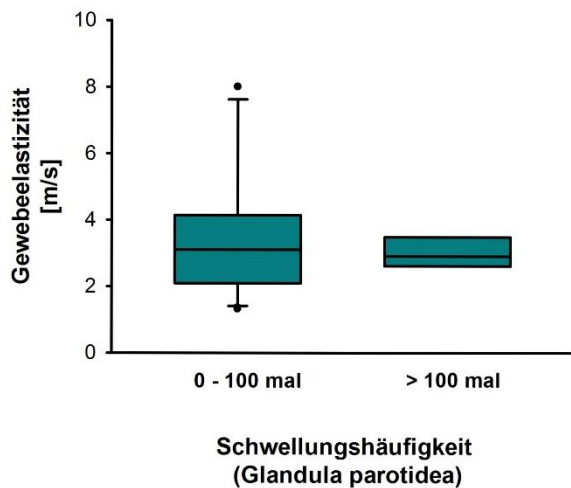


Abbildung 78: Elastographie von Glandulae parotideaee mit CRP in Abhängigkeit von der Schwellungshäufigkeit; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,98$

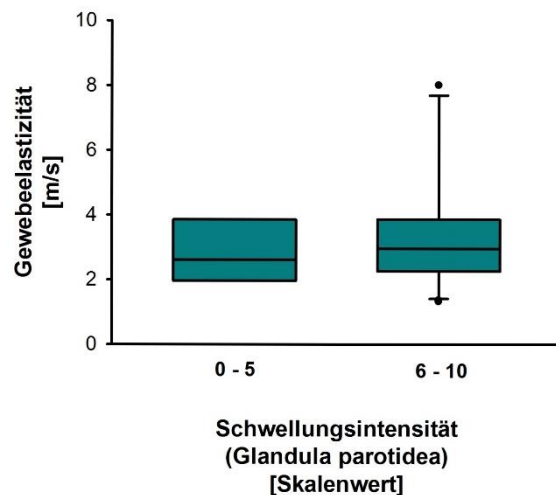


Abbildung 79: Elastographie von Glandulae parotideaee mit CRP in Abhängigkeit von der Schwellungsintensität; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,577$

Hinsichtlich der Faktoren Schmerzhäufigkeit, -intensität, Schwellungshäufigkeit und -intensität konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Elastographie zwischen den zwei jeweiligen Gruppen festgestellt werden ($p_{\text{Schmerzhäufigkeit}} = 0,779$; $p_{\text{Schmerzintensität}} = 0,64$; $p_{\text{Schwellungshäufigkeit}} = 0,98$; $p_{\text{Schwellungsintensität}} = 0,577$).

Einfluss der Therapie auf die Elastographiewerte der Glandulae parotideaee

Bei 12 erfolgreich therapierten Ohrspeicheldrüsen mit CRP wurden frühestens zwei Monate nach der Therapie erneut Elastographiewerte ermittelt.

Vergleich von gesunden mit therapierten Speicheldrüsen

Die Elastographie der therapierten Ohrspeicheldrüsen ($MW = 2,49 \pm 0,34$ m/s) war nun im Vergleich zur Elastographie zweier nicht betroffener Drüsen der Gegenseite ($MW = 2,05 \pm 0,30$ m/s), (**Abbildung 80**), und der gesunden Probanden ($MW = 2,63 \pm$

0,59 m/s), (**Abbildung 81**), jeweils nicht mehr statistisch signifikant unterschiedlich (p Gegenseite = 0,12; p Kontrollgruppe = 0,323).

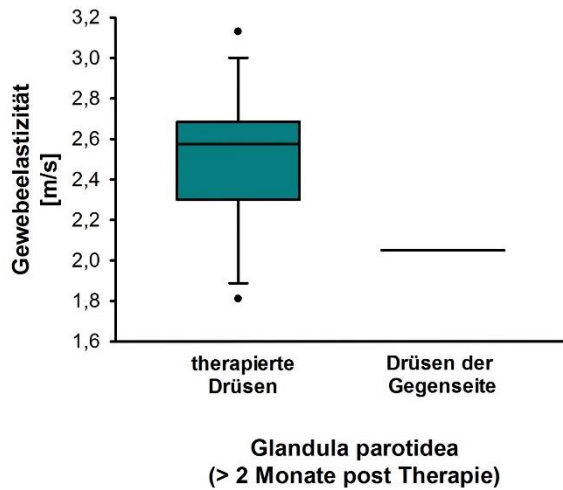


Abbildung 80: Elastographie von Glandulae parotideae mindestens 2 Monate nach Therapie der CRP und den gesunden Glandulae der Gegenseite; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,12$

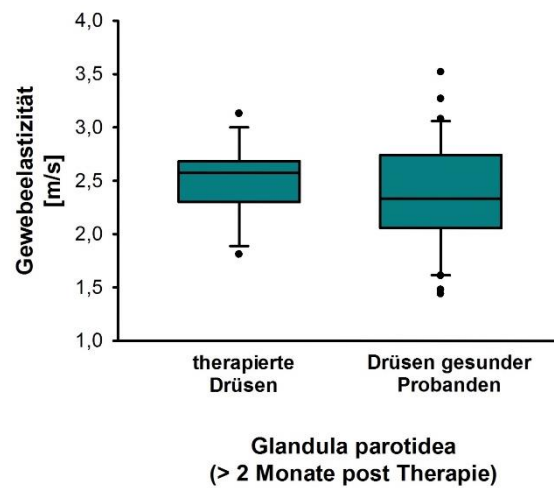


Abbildung 81: Elastographie von Glandulae parotideae mindestens 2 Monate nach Therapie der CRP und gesunden Glandulae parotideae der Kontrollgruppe; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,323$

Vergleich derselben Speicheldrüsen vor und nach Therapie

Die Elastographiewerte mindestens zwei Monate nach Therapie der CRP (MW = $2,49 \pm 0,34$ m/s) waren im Vergleich zur Elastographie vor der Behandlung (MW = $3,72 \pm 2,04$ m/s) an den betroffenen Ohrspeicheldrüsen statistisch signifikant gesunken ($p = 0,006$), (**Abbildung 82**). Hinsichtlich der Symptome hatten die Patienten in den Erstvorstellungsfragebögen an besagter Ohrspeicheldrüse durchschnittlich 1228,2 Schmerzepisoden mit einer mittleren Intensität von 7,2 auf einer Skala von 1 bis 10 und 1252,7 mal eine Schwellung der Intensität 8,3 angegeben; beim Kontrolltermin nach Therapie in beschwerdefreiem Zustand gaben sie an, seit Therapieende

im Durchschnitt nur noch 4,8 mal Schmerzen einer Intensität von durchschnittlich 1,6 sowie 2,6 mal eine Schwellung einer mittleren Stärke von 2,0 gehabt zu haben.

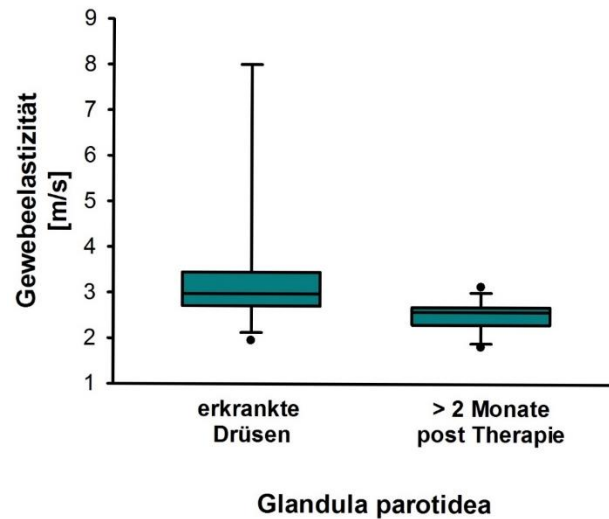


Abbildung 82: Elastographie von an CRP erkrankten Glandulae parotidea vor Therapie und mindestens 2 Monate nach Therapie in beschwerdefreiem Zustand; Unterschied signifikant, $p = 0,006$

Vergleich von Erwachsenen und Kindern mit CRP

Bei getrennter Betrachtung der 16 Erwachsenen und der 9 Kinder mit CRP ergab sich, dass die Elastographiewerte der 13 betroffenen Glandulae parotidea der Kinder (MW = $3,18 \pm 1,99$ m/s) weder zu den Werten der 5 Drüsen der gesunden Gegenseite (MW = $1,89 \pm 0,48$ m/s) als auch zu denen gesunder Probanden (MW = $2,36 \pm 0,51$ m/s) signifikant erhöht waren ($p_{\text{Gegenseite}} = 0,168$; $p_{\text{gesunde Probanden}} = 0,376$), (Abbildung 83, Abbildung 84).

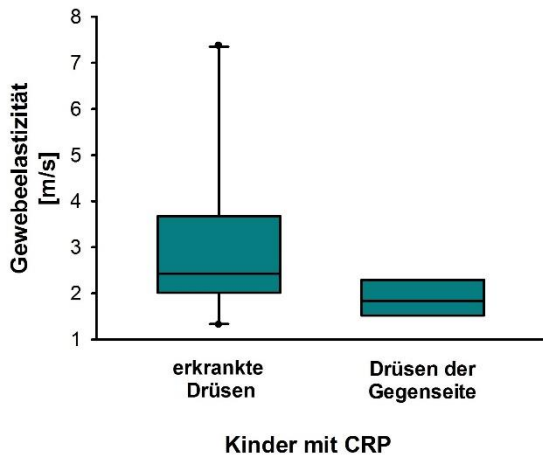


Abbildung 83: Elastographie von Glandulae parotidea von Kindern mit CRP und Ohrspeicheldrüsen der gesunden Gegenseite; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,168$

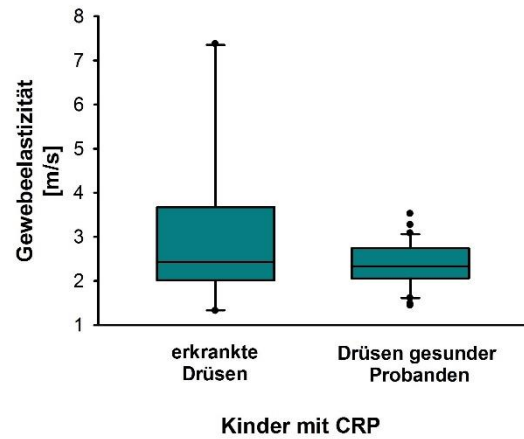


Abbildung 84: Elastographie von Glandulae parotidea von Kindern mit CRP und Ohrspeicheldrüsen gesunder Probanden; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,376$

Im Falle der 24 erkrankten Ohrspeicheldrüsen der Erwachsenen zeigte sich allerdings eine signifikante Erhöhung der Elastographiewerte ($MW = 3,29 \pm 1,62$ m/s) im Vergleich zu den 9 Ohrspeicheldrüsen der gesunden Gegenseite ($MW = 2,36 \pm 0,57$ m/s) beziehungsweise denen gesunder Probanden ($MW = 2,36 \pm 0,51$ m/s), ($p_{\text{Gegenseite}} = 0,045$; $p_{\text{gesunde Probanden}} = 0,03$), (**Abbildung 85, Abbildung 86**).

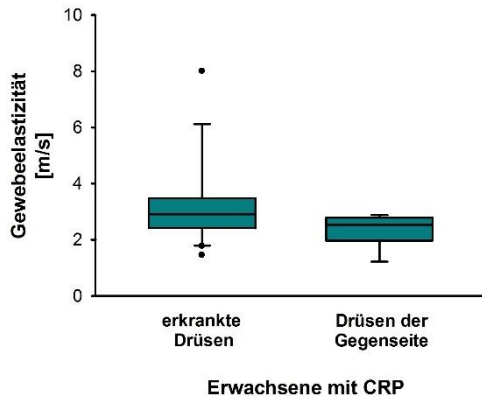


Abbildung 85: Elastographie von *Glandulae parotidea* von Erwachsenen mit CRP und gesunder Ohrspeicheldrüsen der Gegenseite; Unterschied signifikant, $p = 0,045$

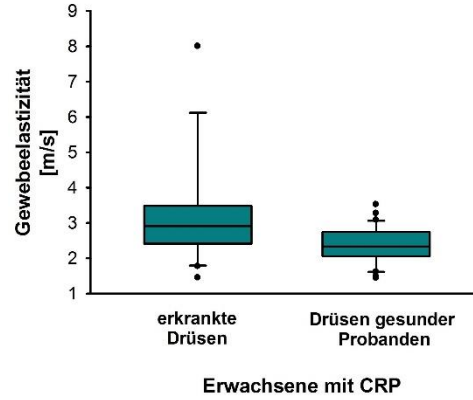


Abbildung 86: Elastographie von *Glandulae parotidea* von Erwachsenen mit CRP und Ohrspeicheldrüsen gesunder Probanden; Unterschied signifikant, $p = 0,03$

Beim Vergleich der Werte von Kindern ($MW = 3,18 \pm 1,99$ m/s) und Erwachsenen ($MW = 3,29 \pm 1,62$ m/s) miteinander ergab sich jedoch keine statistisch signifikante Differenz zwischen der Elastographie der adulten und kindlichen Form der CRP ($p = 0,272$), (**Abbildung 87**). Auch die gesunden Ohrspeicheldrüsen der jeweiligen Gegenseite der erwachsenen Patienten ($MW = 2,36 \pm 0,57$ m/s) und der Kinder ($MW = 1,89 \pm 0,48$ m/s) zeigten bezüglich ihrer Elastographiewerte keinen signifikanten Unterschied zueinander ($p = 0,182$), (**Abbildung 88**).

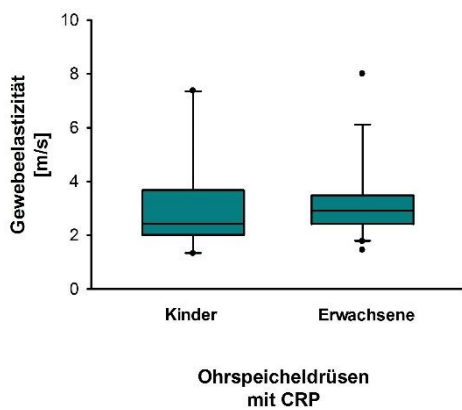


Abbildung 87: Elastographie erkrankter Glandulae parotideae von Kindern und Erwachsenen mit CRP; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,272$

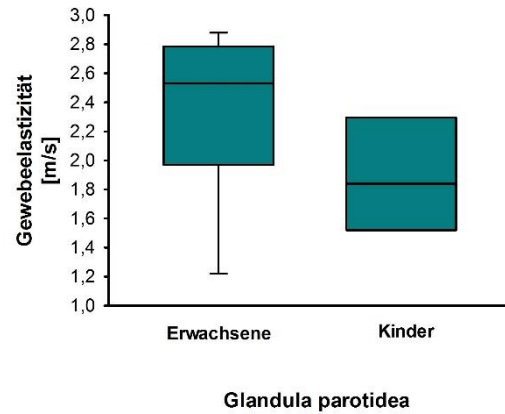


Abbildung 88: Elastographie gesunder Glandulae parotideae der jeweiligen Gegenseite von Erwachsenen und Kindern; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,182$

Analyse unter Einbeziehung nur der prätherapeutisch über dem Normbereich liegenden Elastographiewerte

Vergleich von gesunden mit erkrankten Glandulae parotideae

Es konnte erneut eine statistisch hochsignifikante Differenz zwischen den Elastographiewerten der 13 chronisch entzündeten Ohrspeicheldrüsen in dieser Analyse (MW = $4,90 \pm 1,97$ m/s) und den Werten 12 gesunder Glandulae parotideae der Gegenseite (MW = $2,19 \pm 0,60$ m/s), (**Abbildung 89**), beziehungsweise gesunder Probanden (MW = $2,63 \pm 0,59$ m/s), (**Abbildung 90**) festgestellt werden. Die erkrankten Drüsen wiesen dabei deutlich höhere Werte auf (jeweils $p < 0,001$).

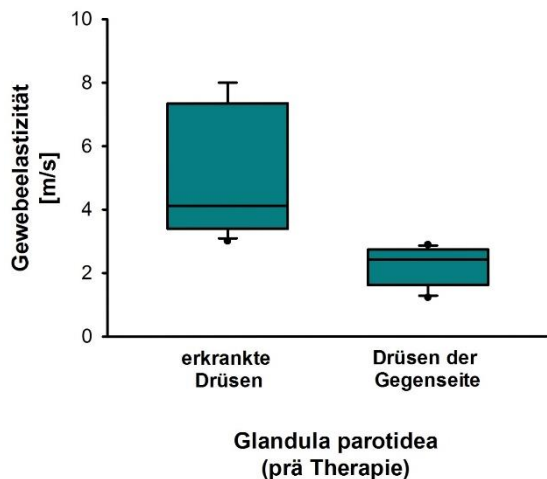


Abbildung 89: Elastographie von Glandulae parotideae mit CRP und den gesunden Glandulae der Gegenseite; Unterschied signifikant, $p < 0,001$

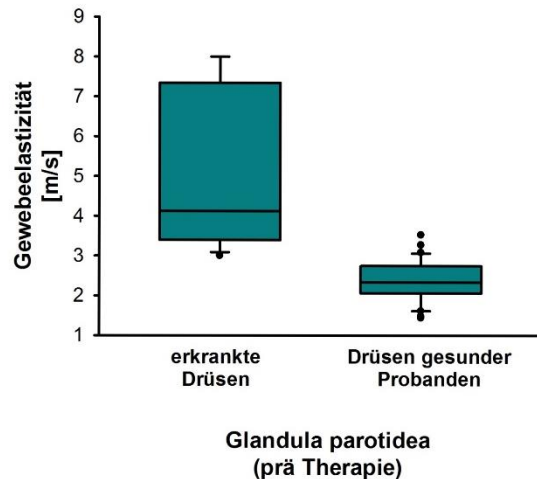


Abbildung 90: Elastographie von Glandulae parotideae mit CRP und gesunden Glandulae parotideae der Kontrollgruppe; Unterschied signifikant, $p < 0,001$

Vergleich anhand der Beschwerden

Bei Betrachtung der Elastographiewerte in Abhängigkeit von der Beschwerdedauer zeigte sich, dass die Werte von 3 Ohrspeicheldrüsen mit Beschwerden seit weniger als 12 Monaten ($MW = 3,96 \pm 0,42$ m/s) verglichen mit denen von 8 Drüsen, die seit mindestens einem Jahr Symptome zeigen würden ($MW = 5,59 \pm 2,25$ m/s), nicht mehr statistisch signifikant unterschiedlich waren ($p = 0,776$).

Bei analogen Vergleichen der Elastographie innerhalb der übrigen Beschwerdekategorien wurde für 8 Drüsen angegeben, dass diese bisher 0 – 100mal geschmerzt hätten ($MW = 5,72 \pm 2,12$ m/s); 2 Drüsen hätten bisher über 100 Schmerzepisoden gehabt ($MW = 3,65 \pm 0,46$ m/s). Die Intensitäten dieser Schmerzen wurden 3mal mit Stärke von 1 – 5 ($MW = 3,96 \pm 0,42$ m/s) und 9mal von 6 – 10 ($MW = 5,42 \pm 2,16$ m/s) bewertet.

Schwellungen seien bei 10 Drüsen bis zu 100 Mal ($MW = 5,34 \pm 2,05$ m/s) und bei 2 Drüsen über 100 Mal ($MW = 3,65 \pm 0,46$ m/s) aufgetreten. Bei einer Drüse hätte die Schwellung eine Intensität von 1 – 5 (Elastographiewert = 4,24 m/s) und bei 9 weiteren Drüsen eine Stärke von 6 – 10 ($MW = 5,42 \pm 2,16$ m/s) gehabt.

Auch hier gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Elastographie zwischen den jeweiligen zwei Gruppen der verschiedenen Symptomausprägungen ($p_{\text{Schmerzhäufigkeit}} = 0,267$; $p_{\text{Schmerzintensität}} = 0,237$; $p_{\text{Schwellungshäufigkeit}} = 0,853$; $p_{\text{Schwellungsintensität}} = 1$).

Einfluss der Therapie auf die Elastographiewerte der Glandulae parotideae

Vergleich von gesunden mit therapierten Speicheldrüsen

Im Vergleich mit den Ohrspeicheldrüsen der gesunden Gegenseite ($MW = 2,09 \pm 0,47$ m/s), (**Abbildung 91**) sowie denen der Kontrollgruppe ($MW = 2,63 \pm 0,59$ m/s), (**Abbildung 92**) zeigten die Elastographiewerte der 4 in dieser Analyse betrachteten therapierten Ohrspeicheldrüsen ($MW = 2,26 \pm 0,32$ m/s) nach mindestens zwei Monaten keine statistisch signifikante Erhöhung mehr ($p_{\text{Gegenseite}} = 0,788$; $p_{\text{Kontrollgruppe}} = 0,852$).

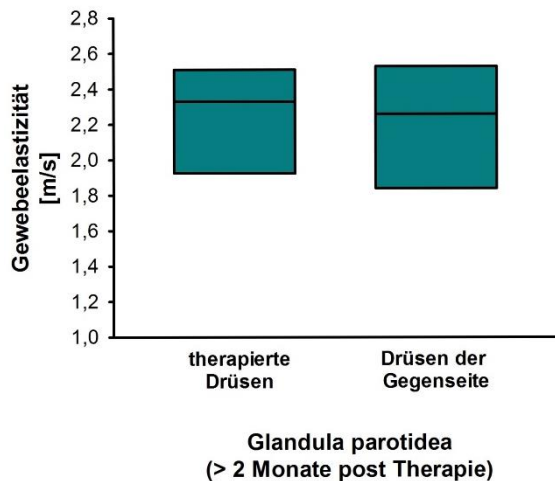


Abbildung 91: Elastographie von Glandulae parotideae mindestens 2 Monate nach Therapie der CRP und den gesunden Glandulae der Gegenseite; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,788$

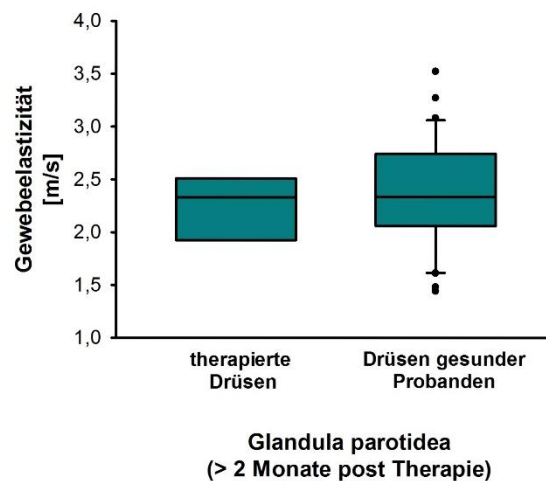


Abbildung 92: Elastographie von Glandulae parotideae mindestens 2 Monate nach Therapie der CRP und gesunden Glandulae parotideae der Kontrollgruppe; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,852$

Vergleich derselben Speicheldrüsen vor und nach Therapie

Die Elastographiewerte der 4 Ohrspeicheldrüsen waren mindestens zwei Monate nach Behandlung der CRP ($MW = 2,26 \pm 0,32$ m/s) im Vergleich zu ihren prätherapeutisch gemessenen Werten ($MW = 5,70 \pm 2,65$ m/s) statistisch signifikant zurückgegangen ($p = 0,029$), (**Abbildung 93**).

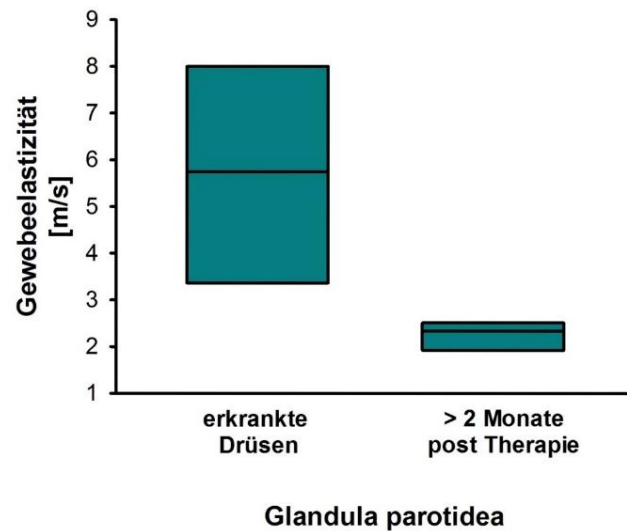


Abbildung 93: Elastographie von an CRP erkrankten Glandulae parotideae vor Therapie und mindestens 2 Monate nach Therapie in beschwerdefreiem Zustand; Unterschied signifikant, $p = 0,029$

Vergleich von Erwachsenen und Kindern mit CRP

Sowohl die Elastographiewerte von 4 Ohrspeicheldrüsen mit kindlicher CRP (MW = $5,51 \pm 2,15$ m/s) als auch 8 Glandulae parotideae mit adulter CRP (MW = $4,83 \pm 1,98$ m/s) zeigten eine statistisch signifikante Erhöhung gegenüber den Werten gesunder Ohrspeicheldrüsen der Probandengruppe (MW = $2,36 \pm 0,51$ m/s), ($p_{\text{Kinder}} = 0,002$; $p_{\text{Erwachsene}} < 0,001$), (Abbildung 94, Abbildung 95).

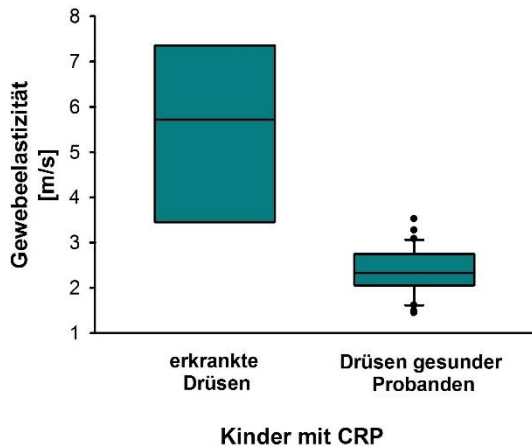


Abbildung 94: Elastographie von Ohrspeicheldrüsen von Kindern mit CRP und denen gesunder Probanden; Unterschied signifikant, $p = 0,002$

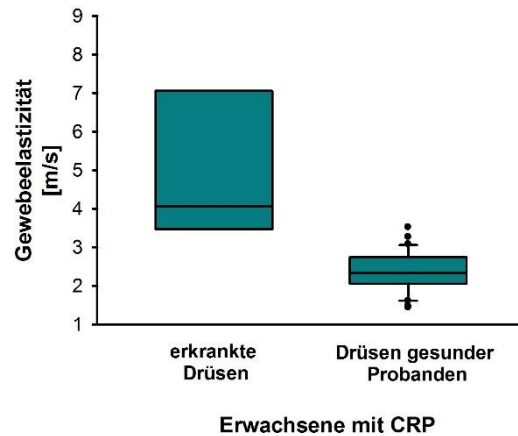


Abbildung 95: Elastographie von Ohrspeicheldrüsen von Erwachsenen mit CRP und denen gesunder Probanden; Unterschied signifikant, $p < 0,001$

Beim Vergleich der Elastographiewerte der erkrankten Ohrspeicheldrüsen von Erwachsenen (MW = $4,83 \pm 1,98$ m/s) mit denen von Kindern mit CRP (MW = $5,51 \pm 2,15$ m/s) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 1$), (Abbildung 96).

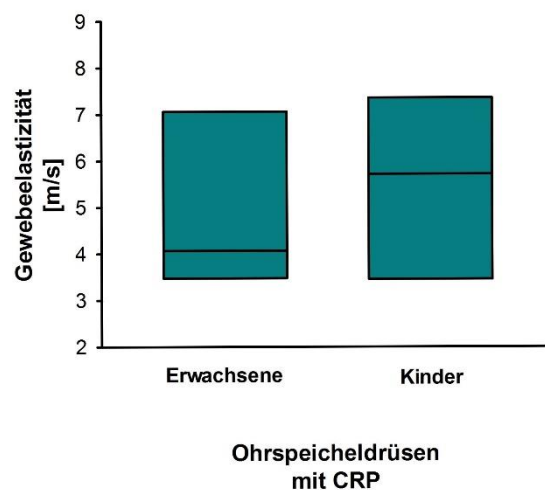


Abbildung 96: Elastographie von Ohrspeicheldrüsen mit adulter und kindlicher Form der CRP; Unterschied nicht signifikant, $p = 1$

4.4 Elastographie bei Stenosen

Analyse unter Einbeziehung aller ermittelten Elastographiewerte

An 12 Patienten, davon 7 Frauen (58 %) und 5 Männer (42 %) im Alter von 17 bis 74 Jahren wurden Elastographiewerte von symptomatischen Speicheldrüsen mit der Diagnose Ausführungsgangstenose ermittelt. 2 Ohr- (17 %) und 10 Unterkieferspeicheldrüsen (83 %) waren dabei betroffen.

Vergleich von gesunden mit erkrankten Speicheldrüsen

Im Falle der beiden erkrankten Glandulae parotideae war die Elastographie (MW = $2,36 \pm 0,31$ m/s) verglichen mit den gesunden Ohrspeicheldrüsen der jeweiligen Gegenseite (MW = $2,59 \pm 0,55$ m/s) sowie der Kontrollgruppe (MW = $2,63 \pm 0,59$ m/s) nicht statistisch signifikant verändert ($p_{\text{Gegenseite}} = 1$; $p_{\text{Kontrollgruppe}} = 0,967$).

Die Elastographiewerte der 10 stenosierten Glandulae submandibulares (MW = $2,74 \pm 0,51$ m/s) zeigten im Vergleich mit den Werten der 8 entsprechenden gesunden Drüsen der Gegenseite (MW = $2,09 \pm 0,38$ m/s), (**Abbildung 97**) sowie der der gesunden Probanden (MW = $2,08 \pm 0,50$ m/s), (**Abbildung 98**) jedoch jeweils eine statistisch signifikante Erhöhung ($p_{\text{Gegenseite}} = 0,008$; $p_{\text{Kontrollgruppe}} < 0,001$).

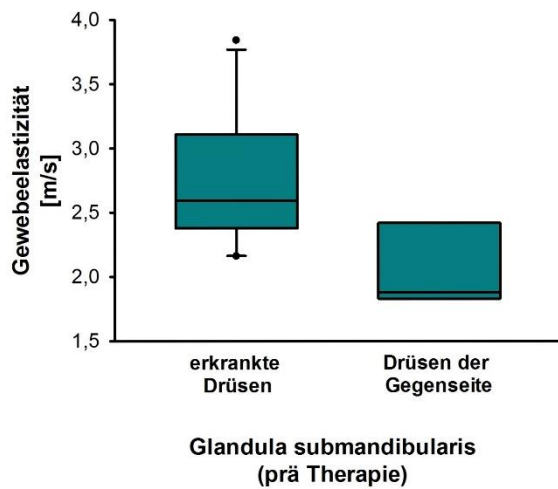


Abbildung 97: Elastographie stenosierter Glandulae submandibulares und der gesunden Glandulae der Gegenseite; Unterschied signifikant, $p = 0,008$

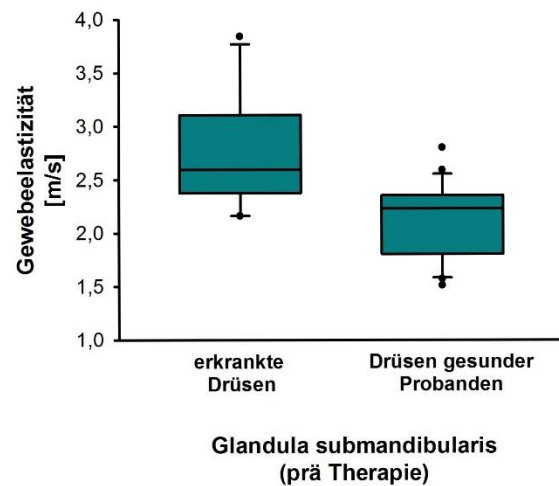


Abbildung 98: Elastographie stenosierter Glandulae submandibulares und gesunder Glandulae submandibulares der Kontrollgruppe; Unterschied signifikant, $p < 0,001$

Vergleich anhand der Beschwerden

Ein Vergleich der Elastographie anhand der Häufigkeit, Dauer und Intensität verschiedener Symptome bei Stenosen wurde nur für die 10 erkrankten Glandulae submandibulares angestellt.

Für insgesamt 7 Unterkieferspeicheldrüsen gaben die Patienten an, erst seit höchstens 6 Monaten Beschwerden zu haben (MW = $2,51 \pm 0,32$ m/s); bei 3 Drüsen würden schon seit über 6 Monaten Symptome auftreten (MW = $2,73 \pm 0,47$ m/s). Zwischen den Elastographiewerten beider Gruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,383$), (Abbildung 99).

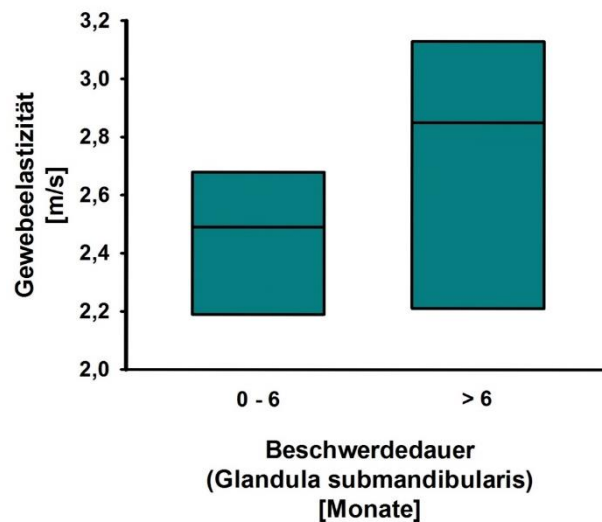


Abbildung 99: Elastographie stenosierter Glandulae submandibulares in Abhängigkeit von der Beschwerdedauer; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,383$

Bezüglich der Schmerzhäufigkeit an der betroffenen Speicheldrüse berichteten die Patienten für 3 Drüsen von 0 – 50 Episoden (MW = $2,45 \pm 0,25$ m/s), an 3 Drüsen hätte man schon über 50 Mal Schmerzen verspürt (MW = $2,83 \pm 0,31$ m/s), (**Abbildung 100**). Von 4 Patienten wurde die Intensität der Schmerzen auf einer Skala von 1 bis 10 im Bereich von 0 – 5 veranschlagt (MW = $2,51 \pm 0,27$ m/s), 2 Betroffene beschrieben sie als Stärke 6 – 10 (MW = $2,91 \pm 0,32$ m/s), (**Abbildung 101**).

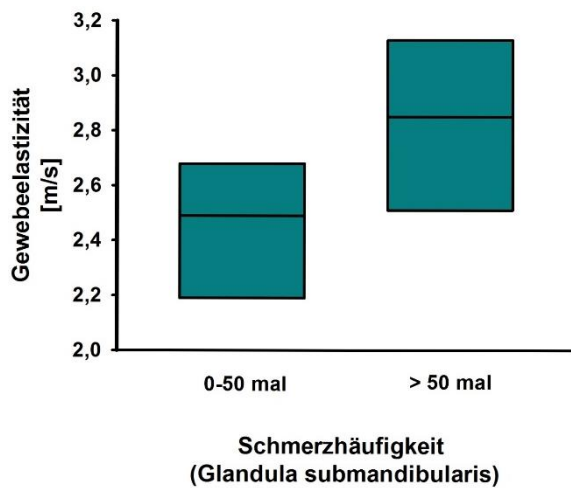


Abbildung 100: Elastographie stenosierter Glandulae submandibulares in Abhängigkeit von der Schmerzhäufigkeit; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,2$

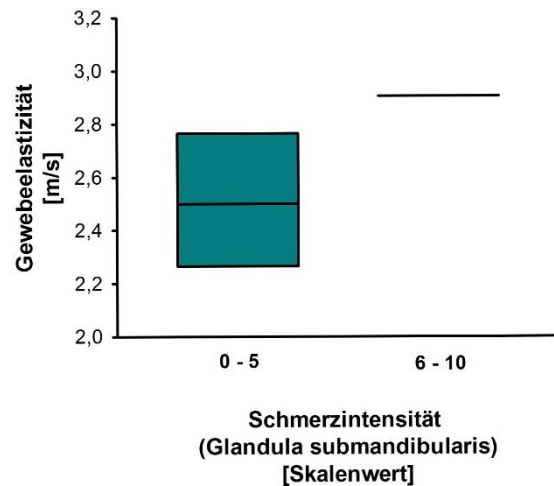


Abbildung 101: Elastographie stenosierter Glandulae submandibulares in Abhängigkeit von der Schmerzintensität; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,267$

In Hinblick auf die Häufigkeit von Schwellungen der betroffenen Unterkieferspeicheldrüsen wurden für 4 Drüsen 0 – 50 Male angegeben (MW = $2,62 \pm 0,38$ m/s), nur bei 5 Drüsen seien es mehr als 50 Schwellungsepisoden gewesen (MW = $2,62 \pm 0,38$ m/s), (**Abbildung 102**). Die Intensität der Schwellungen wurde für 5 Drüsen im Bereich von 0 – 5 (MW = $2,44 \pm 0,28$ m/s) und an 4 Drüsen im Bereich von 6 – 10 angegeben (MW = $2,84 \pm 0,34$ m/s), (**Abbildung 103**).

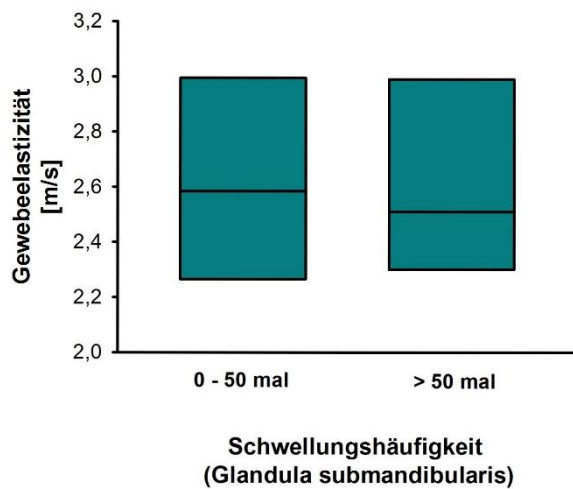


Abbildung 102: Elastographie stenosierter Glandulae submandibulares in Abhängigkeit von der Schwellungshäufigkeit; Unterschied nicht signifikant, $p = 1$

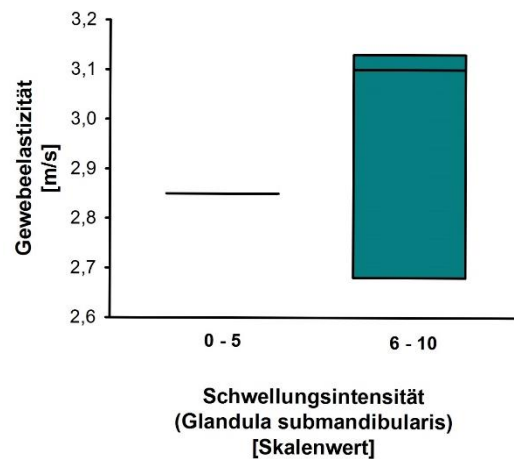


Abbildung 103: Elastographie stenosierter Glandulae submandibulares in Abhängigkeit von der Schwellungsintensität; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,19$

Hinsichtlich der Faktoren Schmerzhäufigkeit, -intensität, Schwellungshäufigkeit und -intensität konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Elastographie zwischen den zwei jeweiligen Gruppen festgestellt werden ($p_{\text{Schmerzhäufigkeit}} = 0,2$; $p_{\text{Schmerzintensität}} = 0,267$; $p_{\text{Schwellungshäufigkeit}} = 1$; $p_{\text{Schwellungsintensität}} = 0,19$).

Einfluss der Therapie auf die Elastographiewerte der Speicheldrüsen

Es wurden zu dieser Analyse 3 Unterkieferspeicheldrüsen herangezogen, welche mindestens zwei Monate nach erfolgreicher Therapie der Ausführungsgangstenosen erneut elastographisch untersucht worden waren.

Vergleich von gesunden mit therapierten Speicheldrüsen

Beim Vergleich der Elastographie der 3 therapierten Unterkieferspeicheldrüsen (MW = $2,54 \pm 0,42$ m/s) mit den Werten der gesunden Drüsen der Gegenseite (MW = $2,48 \pm 0,29$ m/s) sowie der Drüsen gesunder Probanden (MW = $2,08 \pm 0,50$ m/s) waren

keine statistisch signifikanten Veränderungen mehr ersichtlich ($p_{\text{Gegenseite}} = 1$; $p_{\text{Kontrollgruppe}} = 0,114$), (Abbildung 104, Abbildung 105).

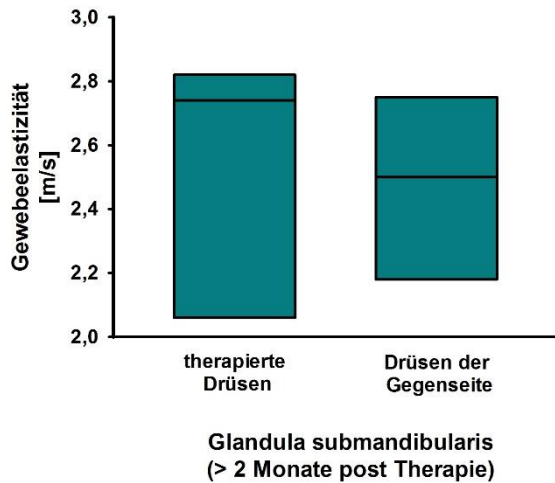


Abbildung 104: Elastographie von beschwerdefreien Glandulae submandibulares mindestens 2 Monate nach Therapie der Stenose und den gesunden Glandulae der Gegenseite; Unterschied nicht signifikant, $p = 1$

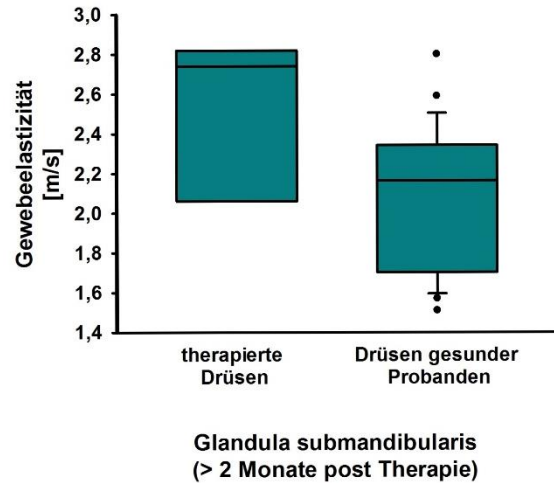


Abbildung 105: Elastographie von beschwerdefreien Glandulae submandibulares mindestens 2 Monate nach Therapie der Stenose und gesunden Glandulae submandibulares der Kontrollgruppe; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,114$

Vergleich derselben Speicheldrüsen vor und nach Therapie

Die Elastographie der 3 Glandulae submandibulares zeigte jedoch auch keine statistisch signifikante Differenz zwischen der Messung vor Therapie (MW = $2,88 \pm 0,21$ m/s) und mindestens zwei Monate nach Therapie (MW = $2,54 \pm 0,42$ m/s), ($p = 0,4$), (Abbildung 106). Hinsichtlich der Symptome hatten die Patienten in den Erstvorstellungsfragebögen für die erkrankte Speicheldrüse durchschnittlich 402,3 Schmerzepisoden mit einer mittleren Intensität von 3,3 auf einer Skala von 1 bis 10 und 407 mal eine Schwellung der Intensität 5,7 angegeben; nach Therapie seien weder Schmerzen noch Schwellungen wieder aufgetreten.

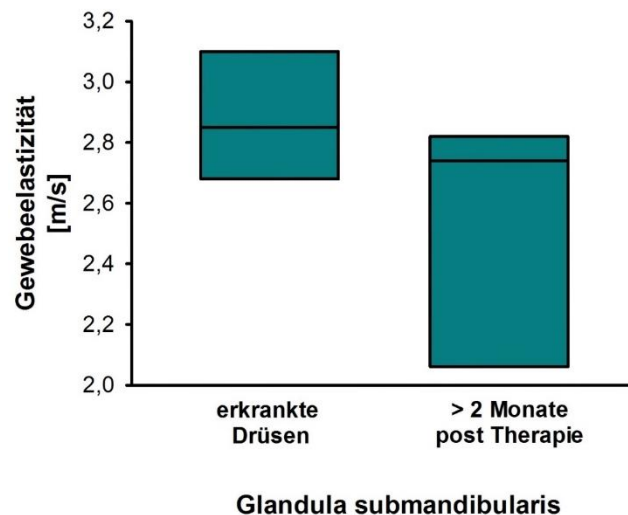


Abbildung 106: Elastographie von stenosierten Glandulae submandibulares vor Therapie und mindestens 2 Monate nach Therapie in beschwerdefreiem Zustand; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,4$

Analyse unter Einbeziehung nur der prätherapeutisch über den Normbereichen liegenden Elastographiewerte

In diese Analyse wurden 5 stenosierte Glandulae submandibulares einbezogen.

Vergleich von gesunden mit erkrankten Speicheldrüsen

Die Elastographiewerte der 5 stenosierten Glandulae submandibulares (MW = $3,12 \pm 0,44$ m/s) zeigten im Vergleich mit den Werten der gesunden Drüsen der Gegenseite (MW = $2,03 \pm 0,26$ m/s) sowie der Kontrollgruppe (MW = $2,08 \pm 0,50$ m/s) jeweils eine statistisch signifikante Erhöhung ($p_{\text{Gegenseite}} = 0,008$; $p_{\text{Kontrollgruppe}} < 0,001$), (Abbildung 107, Abbildung 108).

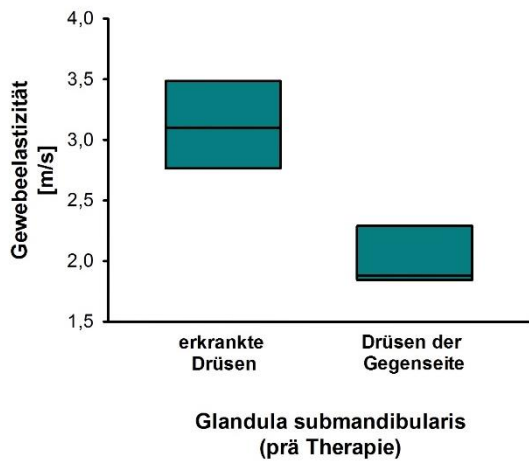


Abbildung 107: Elastographie stenosierter Glandulae submandibulares und der gesunden Glandulae der Gegenseite; Unterschied signifikant, $p = 0,008$

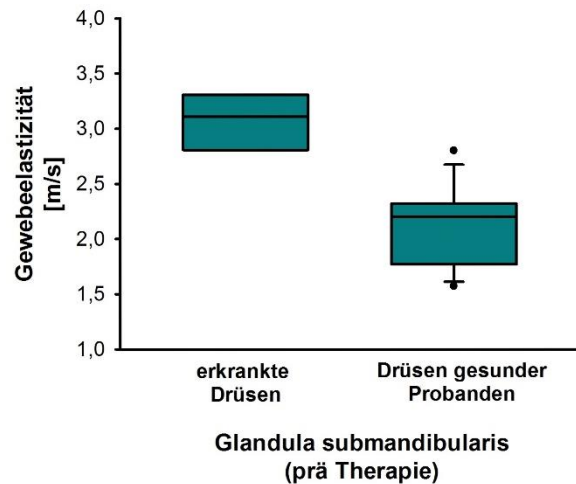


Abbildung 108: Elastographie stenosierter Glandulae submandibulares und gesunder Glandulae submandibulares der Kontrollgruppe; Unterschied signifikant, $p < 0,001$

Vergleich anhand der Beschwerden

Bei Betrachtung der Elastographiewerte in Abhängigkeit von der Beschwerdedauer zeigte sich, dass die Werte von 2 Unterkieferspeicheldrüsen mit Beschwerden seit höchstens 6 Monaten ($MW = 2,89 \pm 0,30$ m/s) verglichen mit denen von 2 Drüsen, die seit über einem halben Jahr Symptome zeigen würden ($MW = 2,99 \pm 0,20$ m/s), nicht statistisch signifikant unterschiedlich waren ($p = 0,667$).

Bei analogen Vergleichen der Elastographie innerhalb der übrigen Beschwerdekategorien wurde für eine Glandula submandibularis angegeben, dass diese bisher 0 – 50mal geschmerzt hätte (Elastographiewert = 2,68 m/s); 2 Drüsen hätten bisher über 50 Schmerzepisoden gehabt ($MW = 2,99 \pm 0,20$ m/s). Die Intensität dieser Schmerzen wurde 1mal als Skalenwerte von 1 – 5 (Elastographiewert = 2,85 m/s) und 2mal als Skalenwert von 6 – 10 eingetragen ($MW = 2,91 \pm 0,32$ m/s).

Schwellungen seien bei 2 Drüsen bis zu 50 Mal (MW = $2,89 \pm 0,30$ m/s) und bei 2 Drüsen über 50 Mal aufgetreten (MW = $2,99 \pm 0,20$ m/s). Bei einer Drüse hätte die Schwellung eine Intensität von 1 – 5 (Elastographiewert = 2,85 m/s) und bei 3 weiteren Drüsen eine Stärke von 6 – 10 gehabt (MW = $2,97 \pm 0,25$ m/s).

Es gab auch keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Elastographie in Hinblick auf die Schwellungshäufigkeit ($p = 0,667$); für die weiteren Symptomausprägungen wurde aufgrund der geringen Fallzahl keine statistische Auswertung angestellt.

Einfluss der Therapie auf die Elastographiewerte der Speicheldrüsen

Vergleich von gesunden mit therapierten Speicheldrüsen

Die 3 zu dieser Analyse herangezogenen Unterkieferspeicheldrüsen waren dieselben wie bei oben beschriebener Analyse unter Berücksichtigung aller ermittelten Elastographiewerte und die Ergebnisse somit identisch (**Abbildung 104, Abbildung 105**).

Vergleich derselben Speicheldrüsen vor und nach Therapie

Auch hier waren die 3 zu dieser Analyse herangezogenen Unterkieferspeicheldrüsen dieselben wie bei oben beschriebener Analyse unter Berücksichtigung aller ermittelten Elastographiewerte und die Ergebnisse somit identisch (**Abbildung 106**).

4.5 Elastographie bei radiojodinduzierter Sialadenitis

Analyse unter Einbeziehung aller ermittelten Elastographiewerte

Insgesamt 4 Patientinnen im Alter von 30 bis 54 Jahren im Zustand nach Radiojodtherapie mit Xerostomie beziehungsweise Symptomen einer radiojodinduzierten

Sialadenitis an 6 Ohrspeicheldrüsen (67 %) und 3 Unterkieferspeicheldrüsen (33 %) wurden elastographisch untersucht.

Vergleich von gesunden mit erkrankten Speicheldrüsen

Im Vergleich mit den Glandulae parotidea und Glandulae submandibulares gesunder Probanden ($MW_{Gl. parotidea} = 2,63 \pm 0,59$ m/s; $MW_{Gl. submandibularis} = 2,08 \pm 0,50$ m/s) zeigten sich statistisch signifikant erhöhte Elastographiewerte sowohl für die nach Radiojodtherapie chronisch entzündeten beziehungsweise fibrotisch umgebauten 6 Ohrspeicheldrüsen ($MW = 3,56 \pm 0,82$ m/s) als auch die 3 Unterkieferspeicheldrüsen ($MW = 2,59 \pm 0,28$ m/s), ($p_{Gl. parotidea} = 0,002$; $p_{Gl. submandibularis} = 0,021$), (Abbildung 109, Abbildung 110). Ein Vergleich mit den gesunden Drüsen der jeweiligen Gegenseite wurde nicht angestellt, da das radioaktive Jod für gewöhnlich auf paarige Glandulae gleichermaßen einwirkt.

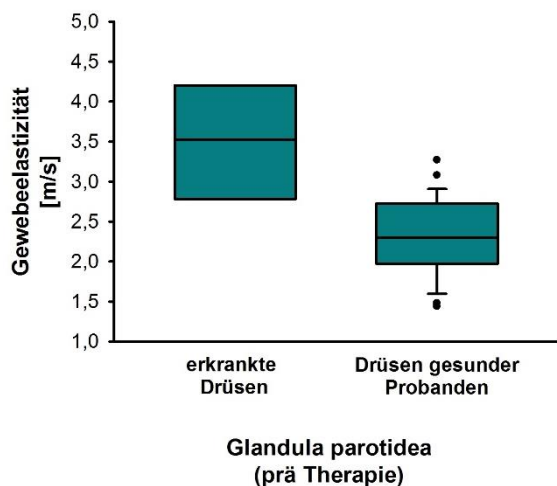


Abbildung 109: Elastographie von Glandulae parotidea mit radiojodinduzierter Sialadenitis und denen gesunder Probanden; Unterschied signifikant, $p = 0,002$

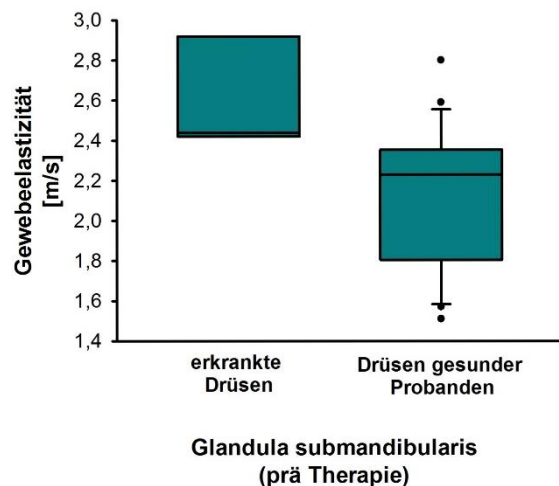


Abbildung 110: Elastographie von Glandulae submandibulares mit radiojodinduzierter Sialadenitis und denen gesunder Probanden; Unterschied signifikant, $p = 0,021$

Einfluss der Therapie auf die Elastographiewerte der Speicheldrüsen

Vergleich von gesunden mit therapierten Speicheldrüsen

Mindestens zwei Monate nach erfolgreicher Therapie der 3 zu dieser Analyse herangezogenen Ohrspeicheldrüsen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zwischen den Elastographiewerten der therapierten Drüsen (MW = $2,45 \pm 1,01$ m/s) und denen gesunder Probanden festgestellt werden (MW = $2,63 \pm 0,59$ m/s), ($p = 0,713$), (Abbildung 111).

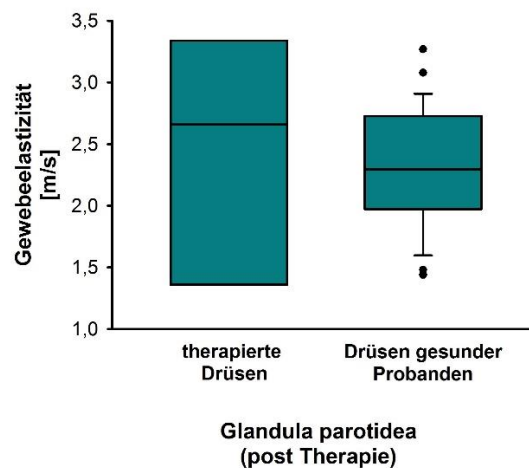


Abbildung 111: Elastographie von therapierten Glandulae parotideae nach radiojodinduzierter Sialadenitis und denen gesunder Probanden; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,713$

Vergleich derselben Speicheldrüsen vor und nach Therapie

Die Elastographie mindestens zwei Monate nach Therapie der 3 betroffenen Ohrspeicheldrüsen (MW = $2,45 \pm 1,01$ m/s) war jedoch ebenfalls nicht statistisch signifikant niedriger als vor der Behandlung (MW = $3,61 \pm 0,70$ m/s), ($p = 0,2$), (Abbildung 112).

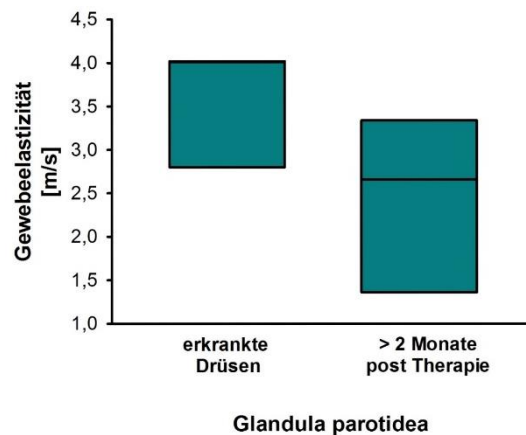


Abbildung 112: Elastographie von Glandulae parotidaeae mit radiojodinduzierter Sialadenitis vor Therapie und über zwei Monate nach Therapie; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,2$

Analyse unter Einbeziehung nur der prätherapeutisch über den Normbereichen liegenden Elastographiewerte

Vergleich von gesunden mit erkrankten Speicheldrüsen

Zu dieser Analyse wurden zwei Glandulae parotidaeae und eine Glandula submandibularis herangezogen, wobei die Elastographiewerte der beiden Ohrspeicheldrüsen nach Radiojodtherapie ($MW = 4,01 \pm 0,01 \text{ m/s}$) im Vergleich zu denen gesunder Probanden ($MW = 2,63 \pm 0,59 \text{ m/s}$) statistisch signifikant erhöht waren ($p = 0,022$), (**Abbildung 113**). Eine statistische Auswertung bezüglich der einzigen betroffenen Unterkieferspeicheldrüse (Elastographiewert = $2,92 \text{ m/s}$) in dieser Analyse wurde aufgrund fehlender Aussagekraft nicht angestellt (**Abbildung 114**).

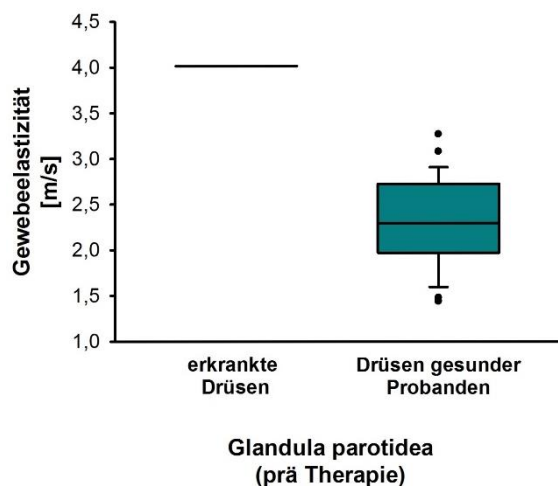


Abbildung 113: Elastographie von Glandulae parotideae mit radiojodinduzierter Sialadenitis und denen gesunder Probanden; Unterschied nicht signifikant, $p = 0,022$

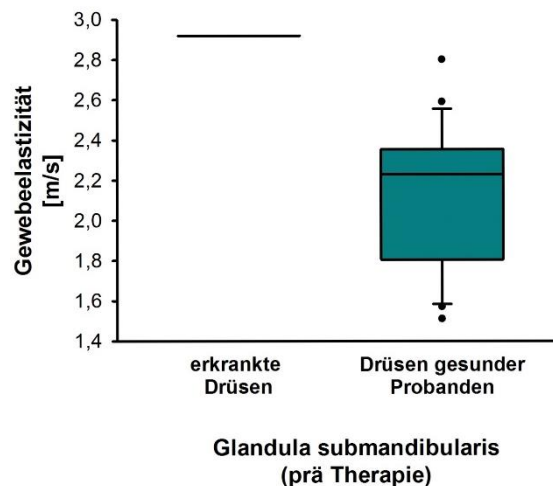


Abbildung 114: Elastographie einer Glandula submandibularis mit radiojodinduzierter Sialadenitis und denen gesunder Probanden

Einfluss der Therapie auf die Elastographiewerte der Speicheldrüsen

Ein Vergleich von gesunden mit therapierten Speicheldrüsen beziehungsweise derselben Speicheldrüsen vor und nach Therapie wurde in dieser Betrachtung nicht angestellt.

4.6 Elastographie beim Sjögren-Syndrom

Analyse unter Einbeziehung aller ermittelten Elastographiewerte

Es wurden zwei am Sjögren-Syndrom erkrankte Patientinnen im Alter von 35 und 38 Jahren im Rahmen der Studie untersucht. Dabei waren bei beiden Patientinnen beide Ohrspeicheldrüsen betroffen.

Vergleich von gesunden mit erkrankten Speicheldrüsen

Die 4 erkrankten Glandulae parotideae wurden elastographisch gemessen (MW = $3,12 \pm 0,70$ m/s) und der Vergleich ihrer Elastographiewerte mit denen gesunder Probanden (MW = $2,63 \pm 0,59$ m/s) zeigte eine statistisch signifikante Erhöhung seitens der Morbus-Sjögren-Patientinnen auf ($p < 0,001$), (Abbildung 115).

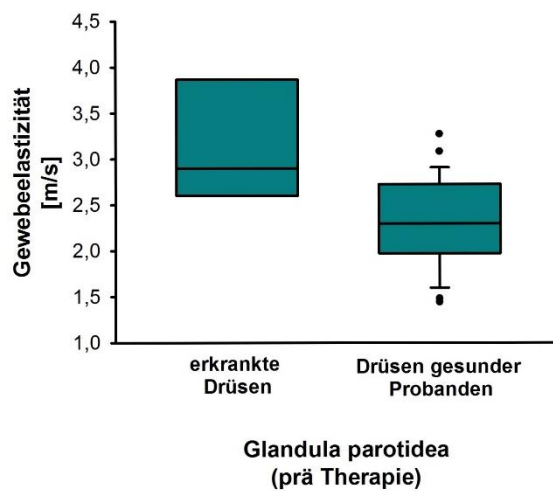


Abbildung 115: Elastographie von Glandulae parotideae von Patienten mit Sjögren-Syndrom und denen gesunder Probanden; Unterschied signifikant, $p < 0,001$

Einfluss der Therapie auf die Elastographiewerte der Speicheldrüsen

Ein Vergleich von gesunden mit therapierten Ohrspeicheldrüsen beziehungsweise derselben Ohrspeicheldrüsen vor und nach Therapie wurde bei dieser Studie nicht angestellt.

Analyse unter Einbeziehung nur der prätherapeutisch über den Normbereich liegenden Elastographiewerte

Vergleich von gesunden mit erkrankten Speicheldrüsen

Nur eine erkrankte Glandula parotidea in dieser Studie wies einen über dem Normbereich für Ohrspeicheldrüsen (2,04 - 3,22 m/s) liegenden Elastographiedurchschnittswert von 4,12 m/s auf. Eine statistische Analyse wurde aufgrund mangelnder Aussagekraft nicht durchgeführt.

Einfluss der Therapie auf die Elastographiewerte der Speicheldrüsen

Ein Vergleich von gesunden mit therapierten Ohrspeicheldrüsen beziehungsweise derselben Ohrspeicheldrüsen vor und nach Therapie wurde bei dieser Betrachtung ebenfalls nicht angestellt.

5 Diskussion

5.1 Elastographie bei gesunden Probanden

Laut unseren Ergebnissen der Elastographiemessungen an gesunden Probanden ist die Gewebselastizität von sowohl Glandula parotidea als auch Glandula submandibularis in physiologischem Zustand nicht abhängig von Alter und Geschlecht des Patienten, sondern befindet sich zumeist in einem für die jeweilige Speicheldrüse spezifischen Normbereich. Dieser liegt mit $2,63 \pm 0,59$ m/s für die Ohrspeicheldrüse etwas höher als der von $2,08 \pm 0,50$ m/s für die Unterkieferspeicheldrüse; Ohrspeicheldrüsengewebe ist also scheinbar etwas weniger elastisch als das Gewebe von Unterkieferspeicheldrüsen. Dies stellte sich in unserer Studie heraus, nachdem wir die Elastographie von gesunden Frauen und Männern in den Altersgruppen von 20 – 40 Jahren beziehungsweise 40 – 70 Jahren miteinander verglichen hatten. Zengel et al. beschrieben in ihrer Publikation von 2012 ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen den Elastographiewerten von gesunden Ohr- und Unterkieferspeicheldrüsen. An 30 gesunden Probanden maßen sie Elastographiedurchschnittswerte von $2,67 \pm 0,60$ m/s für die Glandula parotidea und von $2,03 \pm 0,50$ m/s für die Glandula submandibularis [2]. Diese Werte sind denen unserer Messungen sehr ähnlich. Zengel et al. konnten zudem auch eine Abhängigkeit der Elastographie vom Geschlecht der untersuchten Personen ausschließen, nennen in ihrer Publikation allerdings hierzu keine Mittelwerte [2]. Badea et al. beschrieben in einer Studie von 2013 einen Elastographiemittelwert von $1,82 \pm 0,41$ m/s für die Unterkieferspeicheldrüsen von 27 gesunden Probanden, die von ihnen untersucht worden waren; dieser Wert

liegt also um 0,26 m/s unter unserem Normwert für gesunde Glandulae submandibulares [142]. 2015 wurde von denselben Autoren eine weitere Studie über die Elastographie von gesunden Glandulae parotidea veröffentlicht. Bei 60 gesunden Ohrspeicheldrüsen wurde von ihnen ein mittlerer Elastographiewert von $1,54 \pm 0,60$ m/s, also ein viel niedrigerer Normwert als bei unseren Untersuchungen, gemessen [143]. Der Elastographiemittelwert für gesunde Ohrspeicheldrüsen liegt bei Badea et al. somit sogar unter dem für gesunde Unterkieferspeicheldrüsen, was den Ergebnissen unserer Studie und der von Zengel et al. von 2012 komplett widerspricht. Für beide Studien hatten Badea et al. das gleiche Sonographiegerät wie Zengel et al. und wir, das Siemens ACUSON S 2000, mit einem multifrequenten, linearen Schallkopf von 8 MHz verwendet und Elastographiewerte wie wir mittels der ARFI Technik an mehreren Stellen des Speicheldrüsengewebes gemessen. Die Untersuchungen wurden laut Publikationen von mehreren erfahrenen Mitarbeitern durchgeführt [142, 143]. Die Ursache dafür, dass sich unsere Messungen und die von Zengel et al. derart von denen von Badea et al. unterscheiden, ist nicht klar ersichtlich; zumal die Probandenanzahl, Anzahl der Messungen pro Drüse, Erfahrungswerte der untersuchenden Personen sehr ähnlich, sowie Sonographiegerät und Elastographietechnik die gleichen sind. Die Ursache könnte in der unterschiedlichen Auswahl der Messstellen innerhalb des Drüsengewebes bei der elastographischen Untersuchung zu finden sein. Badea et al. gaben in ihren Studien von 2013 und 2015 an, dass die von ihnen gemessenen Elastographiewerte im peripheren Gewebeanteil der Speicheldrüsen insgesamt niedriger waren als die Messwerte im Zentrum der Drüsen [142, 143]. Möglicherweise maßen die oben genannten Autoren mehr Elastographiewerte im

peripheren Gewebe der Speicheldrüsen und wir sowie Zengel et al. konzentrierten uns mehr auf den zentralen Gewebeanteil, was erklären könnte, weshalb unsere Werte und die von Zengel et al. generell höher liegen als die der anderen Publikationen.

In einer Studie von Gungor et al. von 2016 wurde bei der elastographischen Untersuchung gesunder Ohrspeicheldrüsen von 54 Kindern kein geschlechtsspezifischer Unterschied in der Elastographie dieser Drüsen festgestellt. Hierbei muss erwähnt werden, dass Gungor et al. ihre Elastographiewerte zwar ebenfalls im Zuge der Sonographie, jedoch nicht mittels der ARFI Technik als Scherwellengeschwindigkeit gemessen hatten, sondern die Elastizität der Drüsen als Gewebedehnungsindex ohne Einheit bestimmten. Sie konnten einen mittleren Dehnungsindex von $1,24 \pm 0,67$ für die gesunden Ohrspeicheldrüsen aller untersuchten Kinder messen, wobei die Jungen einen Mittelwert von $1,25 \pm 0,76$ und die Mädchen einen Mittelwert von $1,22 \pm 0,55$ aufwiesen [144]. Die Elastographiewerte dieser Publikation konnten offensichtlich nicht mit unseren Werten verglichen werden, da sie nicht wie bei unseren Messungen als Scherwellengeschwindigkeit in der Einheit m/s vorlagen. Ihre Gesamtaussage jedoch, dass sich die Elastizität der gesunden Ohrspeicheldrüsen zwischen den beiden Geschlechtern nicht unterscheidet, unterstützt unsere.

In Folge unserer ersten Erkenntnisse an gesunden Probanden wurde in den darauf folgenden Analysen auf eine Unterscheidung zwischen den Elastographiewerten von Männern und Frauen sowie verschiedenen Altersgruppen verzichtet, Glandulae parotidae und Glandulae submandibulares wurden aber stets getrennt betrachtet.

5.2 Elastographie bei Sialolithiasis

Analyse unter Einbeziehung aller ermittelten Elastographiewerte

Bei den 129 untersuchten Patienten mit Speichelsteinen waren 82 % der Sialolithen in der Unterkieferspeicheldrüse zu finden, was die Erkenntnisse vorhergehender Publikationen untermauert [16, 103, 145].

Es stellte sich heraus, dass an Sialolithiasis erkrankte Ohr- und Unterkieferspeicheldrüsen statistisch signifikant höhere Elastographiewerte aufwiesen als gesunde Speicheldrüsen. So hatten die 23 Glandulae parotideae mit Speichelsteinen einen Mittelwert von $3,27 \pm 1,34$ m/s und die 106 Glandulae submandibulares einen Mittelwert von $3,15 \pm 1,35$ m/s. Selbiges hatten Zengel et al. bereits in ihrer Publikation von 2012 für Unterkieferspeicheldrüsen beschrieben, wo sie bei 15 an Speichelsteinen erkrankten Glandulae submandibulares einen Elastographiedurchschnittswert von $3,20 \pm 1,04$ m/s und einen mittleren Wert von $1,90 \pm 0,45$ m/s bei den gesunden Drüsen der Gegenseite gemessen hatten [2]. Auch hier sind unsere Werte und die von Zengel et al. für Unterkieferspeicheldrüsen mit Speichelsteinen nahezu gleich. In einer Studie von Wierzbicka et al. von 2014 wurden sonographisch ermittelte Elastographiewerte von 33 Ohrspeicheldrüsen mit Sialolithiasis mit denen von 54 gesunden Probanden verglichen. Allerdings wurde hierbei die Elastographie nicht mittels ARFI Technik als Scherwellengeschwindigkeit gemessen, sondern die Elastizität der Ohrspeicheldrüsen in der Einheit Kilopascal (kPa) angegeben. Es ließ sich jedoch ebenso feststellen, dass die 33 untersuchten Ohrspeicheldrüsen mit Sialolithiasis mit einem Mittelwert von 82 kPa eine signifikant höhere Elastizität aufwiesen als die ge-

sunden Glandulae parotideae mit einem Mittelwert von 24 kPa [146]. Ein Vergleich mit unseren Werten ist wiederum nicht möglich, da nicht dieselbe Technik der Elastographiemessung angewendet wurde.

Die dauerhafte Obstruktion der Drüsenausführungsgänge durch einen Sialolithen, der dadurch verbundene Speichelstau sowie rezidivierende retrograde Entzündungen führen scheinbar bei vielen Speicheldrüsen zu einer Verhärtung des Drüsengewebes, die sich mithilfe der Elastographie messen lässt. Interessant in unserer Studie war auch, dass die kranken Speicheldrüsen innerhalb ihrer Elastographiewerte eine größere Standardabweichung aufwiesen, die Elastographiewerte also in einem breiteren Bereich verteilt waren als die von gesunden Drüsen. So gab es erkrankte Speicheldrüsen mit Elastographiewerten, die sich noch innerhalb des zuvor definierten Normbereichs ($MW_{\text{Glandula parotidea}} = 2,63 \pm 0,59 \text{ m/s}$; $MW_{\text{Glandula submandibularis}} = 2,08 \pm 0,50 \text{ m/s}$) befanden, aber auch solche, deren Werte mit bis zu $> 7 \text{ m/s}$ weit über den Normbereich hinausgingen. Die Standardabweichungen von $1,35 \text{ m/s}$ bei den an Sialolithiasis erkrankten Unterkieferspeicheldrüsen und $1,34 \text{ m/s}$ bei den kranken Ohrspeicheldrüsen beispielsweise waren im Vergleich zu den Standardabweichungen der gesunden Drüsen der Gegenseite ($0,39 \text{ m/s}$ bei den Unterkieferspeicheldrüsen und $0,69 \text{ m/s}$ bei den Ohrspeicheldrüsen) sichtbar größer. In unseren Untersuchungen ergab sich, dass insgesamt $39,1 \%$ der Glandulae parotideae und $58,5 \%$ der Glandulae submandibulares mit Sialolithiasis über dem Normbereich liegende Elastographiewerte aufwiesen und somit eine Verhärtung des Drüsengewebes verdeutlicht wurde.

Weiterhin konnte festgestellt werden, dass Ohr- und Unterkieferspeicheldrüsen mit Sialolithen nun einander ähnliche Elastographiewerte messen ließen und das Gewebe nicht mehr, wie in physiologischem Zustand, zwischen den beiden Speicheldrüsen unterschiedlich elastisch war. Möglicherweise verhärtete beziehungsweise fibrosierte das entzündete Gewebe sowohl bei den Glandulae parotidae als auch bei den Glandulae submandibulares auf derart gleiche Weise, dass die Differenz in der Elastographie durch den Gewebeumbau aufgehoben wurde.

Der Vergleich von Glandulae parotidae sowie Glandulae submandibulares mit unterschiedlich großen Sialolithen, stellte heraus, dass bei den untersuchten Unterkieferspeicheldrüsen jene deutlich höhere Elastographiewerte messen ließen, deren Speichelsteine einen Durchmesser von mehr als 10 mm hatten. Bei Drüsen mit kleineren oder multiplen Sialolithen konnte allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied in der Elastographie zueinander festgestellt werden; die Elastographiewerte einer Speicheldrüse stiegen jedoch tendenziell an, je größer ihr Speichelstein war. Dies lässt vermuten, dass ein größerer Speichelstein auch zu einer stärkeren Fibrose und Verhärtung der betroffenen Drüse führt. Dass multiple Konkremente nicht zu einer stärker erhöhten Elastographie führten, könnte durch den Umstand erklärt werden, dass bei Vorhandensein mehrerer Steine in einer Speicheldrüse diese meist eher kleinere Durchmesser hatten, was die Drüse wohl insgesamt weniger belastete als ein großer Sialolith. Möglicherweise könnten hier weitere Studien mit größeren Patientenzahlen deutlichere Belege liefern. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es zu diesem Thema jedoch noch keine vergleichbaren Publikationen.

Allgemein maßen in unseren Untersuchungen über die Hälfte der Speichelsteine der Glandula parotidea (58 %) maximal 5 mm, Steine mit einem Durchmesser von über 10 mm kamen überhaupt nicht vor. Bei den untersuchten Glandulae submandibulares hatten zumindest 14 % über 10 mm große Sialolithen; die meisten Steine (38 %) waren jedoch ebenfalls nur bis zu 5 mm groß. Ein Grund für die in den Unterkiefer-speicheldrüsen eher größeren Konkreme könnte der im Vergleich zum Stenson-gang breitere und längere Whartongang sein [147].

Eine Abhängigkeit der Elastographiewerte von Parametern wie Beschwerdedauer, Schmerz- und Schwellungshäufigkeit sowie -intensität ließ sich bei an Sialolithiasis erkrankten Glandulae parotideae und Glandulae submandibulares nicht belegen. Eine länger durch Obstruktion entzündete Speicheldrüse mit stärkeren und häufigeren Symptomen wies statistisch gesehen nicht gleichzeitig auch höhere Elastographie-werte auf. Hierbei muss jedoch auf die Subjektivität und gegebenenfalls Unzuverlässigkeit der in dieser Analyse herangezogenen Zahlen durch Befragung der Patienten hingewiesen werden; so wurden die Auswertungen bezüglich der Elastographie in Abhängigkeit von den Beschwerden nur auf den Angaben der Patienten in den Erst-vorstellungsfragebögen beruhend angestellt. Dabei ist es möglich, dass ein Patient Symptome erst ab einer gewissen Stärke für relevant hielt, ein anderer Patient jedoch jedes noch so unsichere Symptom im Fragebogen nannte. Eine klinische Studie, die sich auch in Hinblick auf Parameter wie Dauer der Beschwerden und Häufigkeit sowie Intensität von Symptomen an einer erkrankten Speicheldrüse nur an einheitlich dokumentierten klinischen Befunden orientiert, könnte eventuell ein anderes

Ergebnis liefern. So eine Studie ist jedoch nur schwierig zu verwirklichen, müssten die Patienten dafür doch über eine lange Zeit rund um die Uhr ärztlich überwacht werden.

Als wir therapierte Ohr- und Unterkieferspeicheldrüsen in symptomfreiem Zustand nach einer bestimmten Zeit erneut untersuchten, konnten wir feststellen, dass innerhalb von zwei Monaten nach Therapie die Elastographiewerte der betroffenen Speicheldrüsen immer noch deutlich höher waren als die gesunder Drüsen; sowohl im Vergleich mit Speicheldrüsen der Gegenseite als auch denen gesunder Probanden. Nach mehr als zwei Monaten glich die Elastographie der therapierten Ohrspeicheldrüsen zumindest schon der der gesunden Gegenseite, die Gewebeelastizität zwischen dem Ohrspeicheldrüsenpaar war somit sehr ähnlich bis gleich, gegenüber der Probandengruppe war sie jedoch sowohl bei den therapierten Ohr- als auch Unterkieferspeicheldrüsen immer noch statistisch signifikant erhöht. Tendenziell gingen die Werte mit zunehmendem Zeitabstand zum letzten therapeutischen Eingriff jedoch immer mehr zurück. Waren sie innerhalb der ersten beiden Monate nach Therapie im Durchschnitt leicht gesunken, so war eine Abnahme der Elastographie mehr als zwei Monate posttherapeutisch noch deutlicher festzustellen. Außerdem wurde die Standardabweichung kleiner; die Elastographiewerte pendelten sich also auf einem engeren Bereich ein als zuvor bei den erkrankten Speicheldrüsen. Diese Abnahme der Standardabweichung konnte hier zuvor als Merkmal gesunder Ohr- und Unterkieferspeicheldrüsen erkannt werden.

Beim Vergleich der Elastographie derselben Glandulae parotideae und Glandulae submandibulares im erkrankten und therapierten Zustand konnten wir keine statistisch signifikante Differenz zwischen den Werten vor und nach Therapie feststellen, obwohl die Patienten in den Abschlussfragebögen angaben, seit Therapieende deutlich weniger und schwächer ausgeprägte Symptome gehabt zu haben. Dies galt sowohl für die Messergebnisse in den ersten beiden Monaten nach Therapie als auch für die Messungen nach mehr als zwei Monaten. Eine sinkende Tendenz der Elastographiewerte war bei den therapierten Speicheldrüsen jedoch klar ersichtlich. Je länger der zeitliche Abstand zwischen der Therapie und der ersten Nachuntersuchung war, desto stärker waren auch die posttherapeutischen Elastographiewerte insgesamt gesunken. Eine messbare Regeneration des Speicheldrüsengewebes scheint also durchschnittlich deutlich mehr als zwei Monate zu brauchen, findet jedoch statt. Hinsichtlich der von den Patienten angegebenen Symptome muss erneut auf die fehlende Objektivität dieser Daten hingewiesen werden. Sie lassen aber davon ausgehen, dass die jeweilige Therapie zu einer Besserung der Symptomatik geführt hat.

Ob ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der prä- und posttherapeutischen Elastographie von Speicheldrüsen bei Sialolithiasis besteht, ist zudem abhängig von der Menge der dahingehend untersuchten Organe, also der Stichprobenmenge. Je mehr betroffene Patienten in die Studie einbezogen wurden, desto stärker (im Zahlenwert kleiner) wurde das Signifikanzniveau p , das ein Abnehmen der Elastographiewerte nach Therapie beschrieb. Weitere Studien mit größeren Patientenzahlen könnten unsere Vermutung möglicherweise untermauern, dass die Elasto-

graphiewerte von Ohr- und Unterkieferspeicheldrüsen nach erfolgreicher Therapie der Sialolithiasis aus einem erhöhten Bereich wieder in den Normbereich zurückkehren oder zumindest statistisch signifikant niedriger werden.

Anders stellte es sich bei Speicheldrüsen mit Restkonkrementen dar. Waren in Ohr- und Unterkieferspeicheldrüsen nach Therapie noch Speichelsteine oder zumindest Reste davon zurückgeblieben, dann war die Elastographie ein bis zwei Wochen nach Therapie sogar noch weiter angestiegen. Im Gegensatz dazu berichteten die Patienten jedoch auch hierbei insgesamt von einer Besserung der Symptome. Es lässt sich vermuten, dass nicht gänzlich erfolgreiche Eingriffe an erkrankten Speicheldrüsen zwar zu einer (möglicherweise vorübergehenden) Besserung der Symptomatik bei den Patienten führen, das Gewebe der Drüsen jedoch durch die zusätzliche Belastung im Zuge der therapeutischen Maßnahmen nur noch stärker verhärtet wird. Auch zum Thema Elastographie bei Speicheldrüsen mit Restkonkrementen gibt es derzeit keine anderen Publikationen.

Analyse unter Einbeziehung nur der über dem Normbereich liegenden

Elastographiewerte

Wurden nur Ohr- und Unterkieferspeicheldrüsen mit zu Beginn schon über dem Normbereich liegenden Elastographiewerten mit denen gesunder Probanden und der gesunden Gegenseiten der Patienten verglichen, so war erwartungsgemäß auch hier eine statistisch hochsignifikante Erhöhung der Elastographie auf Seite der erkrankten Drüsen festzustellen.

Die Betrachtung in Abhängigkeit von Sialolithendurchmesser und -anzahl bei Ohr- und Unterkieferspeicheldrüsen zeigte auch hier wieder auf, dass die Unterkieferspeicheldrüsen mit Sialolithen von über 10 mm Größe auch signifikant höhere Elastographiewerte messen ließen als jene mit kleineren oder multiplen Steinen. Im Gegenteil dazu waren bei den Glandulae submandibulares diesmal die Werte bei Speichelsteinen von mehr als 5 bis 10 mm durchschnittlich kleiner als die bei Steinen von maximal 5 mm Durchmesser; das heißt die Drüsen mit kleineren Konkrementen waren hier im Schnitt härter als jene mit größeren Sialolithen. Die Glandulae parotideae mit Steinen von über 5 bis 10 mm waren zwar auch hier tendenziell härter als die mit kleineren Steinen, dieser Unterschied konnte allerdings nicht statistisch nachgewiesen werden. In dieser Analyse bestätigte sich die These, die Elastographiewerte von Speicheldrüsen würden mit zunehmender Größe der Sialolithen ansteigen, somit nur teilweise.

Hinsichtlich der Abhängigkeit der Elastographie von Dauer, Häufigkeit und Intensität der Beschwerden an den erkrankten Ohr- und Unterkieferspeicheldrüsen ergab sich hier im Vergleich zur Betrachtung aller gemessenen Elastographiewerte keine neue Erkenntnis; die Symptomatik hatte keine signifikante Relevanz für die Härte der Speicheldrüsen.

Innerhalb der ersten beiden Monate nach erfolgter Therapie bei Stein- sowie Symptomfreiheit waren die Elastographiewerte der hier betrachteten Glandulae submandibulares immer noch statistisch signifikant höher als die Werte gesunder Unterkieferspeicheldrüsen. Auch hatten sie sich im Vergleich zu den Werten vor Therapie

noch nicht deutlich verringert; das Drüsengewebe war immer noch annähernd so hart wie im erkrankten Zustand der Drüse. Glandulae parotideae wurden innerhalb der ersten beiden Monate nach Therapie nicht untersucht.

Mehr als zwei Monate nach Therapie konnte für die hier betrachteten Glandulae parotideae schon kein nennenswerter Unterschied in der Elastographie zu den gesunden Drüsen der Gegenseite mehr festgestellt werden; gegenüber den Ohrspeicheldrüsen der Kontrollgruppe waren ihre Werte allerdings noch eindeutig erhöht. Die therapierten Unterkieferspeicheldrüsen zeigten sowohl zu den gesunden Gegenseiten als auch zur Kontrollgruppe noch deutlich erhöhte Werte an; im Vergleich zu ihrem erkrankten Zustand allerdings war die Elastographie bereits signifikant gesunken. Man muss demnach davon ausgehen, dass sich ihre Elastographiewerte nun mindestens zwei Monate nach Therapie in einem Bereich zwischen dem pathologischen und dem physiologischen Mittelwert befanden. Das Speicheldrüsengewebe hatte sich somit zu dem Zeitpunkt vermutlich schon messbar regeneriert, hatte jedoch noch nicht vollständig seine physiologische Elastizität erlangt. Auch bei den untersuchten Ohrspeicheldrüsen sanken die Elastographiewerte in der Zeitspanne von mehr als zwei Monaten nach Therapie tendenziell ab, die Abnahme konnte jedoch noch nicht statistisch bewiesen werden. Auch hier könnte eine Studie mit mehr Teilnehmern eventuell noch signifikantere Ergebnisse liefern.

Bei zwei Glandulae submandibulares in dieser Analyse waren nach Therapie der Sialolithiasis noch Restkonkremente vorhanden. Obschon beide Patienten ein bis zwei Wochen nach der Behandlung beschwerdefrei waren, zeigten ihre Unterkieferspei-

cheldrüsen Elastographiewerte, die im Vergleich zu denen gesunder Probanden, jedoch auch zu den Werten vor Behandlung deutlich erhöht waren. Es ließ sich also auch hier feststellen, dass durch den Eingriff mit Verbleib von Restkonkrementen die Verhärtung der Drüsen noch zugenommen hatte. Dass diese Differenz nicht statistisch signifikant war, ist höchstwahrscheinlich durch die zu kleine Fallzahl bedingt.

5.3 Elastographie bei Chronisch Rezidivierender Parotitis

Analyse unter Einbeziehung aller ermittelten Elastographiewerte

Die Untersuchungen von 25 Patienten mit CRP zeigten, dass rund ein Drittel der betroffenen Patienten Kinder waren; davon zu etwa gleichen Teilen Mädchen und Jungen. Dies war ein ungewöhnlich hoher Anteil an Kindern, zumal die CRP laut einer Publikation von Seifert von 1997 etwa zehnmal häufiger bei Erwachsenen auftritt [33], zudem sind durchschnittlich mehr Jungen als Mädchen betroffen. Bei den erwachsenen Patienten war der Anteil der Frauen mit 88 % dominierend, was das Ergebnis vorhergehender Publikationen zur Epidemiologie der CRP bestätigt [26, 35, 38].

Die statistische Auswertung wies auf, dass die Ohrspeicheldrüsen mit Chronisch Rezidivierender Parotitis signifikant höhere Elastographiewerte hatten als gesunde Ohrspeicheldrüsen der Kontrollgruppe sowie der Gegenseiten, sofern diese nicht ebenso betroffen waren. Die erkrankten Drüsen waren also deutlich verhärtet im Vergleich zu gesunden Drüsen.

Wider Erwarten ließ sich diesmal auch ein Zusammenhang zwischen der Zeitspanne seit dem ersten Auftreten von krankheitsspezifischen Symptomen an den betroffenen Ohrspeicheldrüsen bis zur Erstuntersuchung und der Elastographie dieser Drüsen feststellen. Die Elastographiewerte waren deutlich höher bei den Patienten, die angegeben hatten, dass sie seit mehr als einem halben Jahr Beschwerden hatten. Offenbar trat hier mit Dauer der unbehandelten chronischen Entzündung eine immer stärkere Fibrosierung der Glandulae parotideae ein, die sich elastographisch auch nachweisen ließ.

Eine Abhängigkeit der Elastographie von der Häufigkeit und Intensität von Schmerzen und Schwellungen an den betroffenen Ohrspeicheldrüsen konnte im Gegensatz zur Beschwerdedauer jedoch nicht festgestellt werden. Die Patienten, welche mehr als 100 Schmerz- oder Schwellungsepisoden angegeben hatten, wiesen an ihren Glandulae parotideae sogar eine niedrigere Elastographie auf als die Patienten mit weniger häufigen Symptomen. Hier möchte ich erneut auf die Subjektivität der Angaben in den Erstvorstellungsfragebögen hinweisen, durch welche dieser Umstand möglicherweise erklärt werden kann. Eventuell haben Dauer und Häufigkeit der Beschwerden jedoch auch schlichtweg keinen Einfluss auf die Elastographie, sprich die Gewebehärte von Ohrspeicheldrüsen mit CRP.

Mindestens zwei Monate nach der Therapie waren die Elastographiewerte von mittlerweile symptomfreien Ohrspeicheldrüsen schon wieder ähnlich den Normwerten, gemessen an der Kontrollgruppe und gesunden Drüsen der Gegenseite. Auch konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den prätherapeutischen Elasto-

graphiewerten und den Werten zwei Monate nach Therapie errechnet werden; die Werte waren deutlich gesunken. Offensichtlich hatte sich das Drüsengewebe nach der Therapie regeneriert und war wieder normal elastisch geworden.

Bei getrennter Betrachtung der Elastographiewerte von Kindern und Erwachsenen mit CRP ließ sich feststellen, dass sich die betroffenen Ohrspeicheldrüsen hier nicht signifikant unterschieden. Es spielt für die Fibrosierung der chronisch entzündeten Ohrspeicheldrüsen offenbar keine Rolle, ob es sich um die kindliche oder adulte Form der CRP handelt. Auch beim Vergleich der Glandulae parotideae der gesunden Gegenseite der Kinder mit denen der Erwachsenen gab es keine statistisch signifikante Differenz, obschon die Elastographiewerte der gesunden Drüsen der Erwachsenen bei unseren Untersuchungen tendenziell etwas höher lagen als die der Kinder. Ein statistisch signifikanter altersabhängiger Unterschied in der Elastographie von gesunden Ohrspeicheldrüsen konnte aber erneut nicht festgestellt werden. Bemerkenswert ließ sich jedoch, dass nur die erkrankten Glandulae parotideae der untersuchten Erwachsenen in ihrer Elastographie signifikant höher lagen als die gesunden Gegenseiten und die Ohrspeicheldrüsen der Kontrollgruppe. Bei den betroffenen Drüsen der Kinder konnte dagegen keine statistisch signifikante Erhöhung der Elastographie gegenüber gesunden Glandulae parotideae festgestellt werden, obgleich die Werte der von CRP betroffenen Drüsen tendenziell schon höher lagen und zudem auch eine größere Standardabweichung aufwiesen. Möglicherweise war hier die Anzahl der Probanden erneut zu klein, um statistische Signifikanz zu erreichen.

Leider gibt es in der Literatur noch keine Publikationen bezüglich der Elastographie von Ohrspeicheldrüsen mit CRP, deren Ergebnisse mit unseren verglichen werden könnten.

Analyse unter Einbeziehung nur der prätherapeutisch über dem Normbereich liegenden Elastographiewerte

Erwartungsgemäß lag die Elastographie der an CRP erkrankten Glandulae parotideaee auch bei dieser Betrachtung weit über den Werten gesunder Ohrspeicheldrüsen.

Die Differenz zwischen den Elastographiewerten der Patienten mit Beschwerden seit maximal 12 Monaten und denen mit Symptomen seit über einem Jahr erreichte diesmal jedoch keine statistische Signifikanz. Im Mittel hatten die Ohrspeicheldrüsen mit längerer Symptomatik allerdings auch hier eine höhere Elastographie sowie eine größere Standardabweichung, was nach den zuvor beschriebenen Erkenntnissen für eine Menge von erkrankten Speicheldrüsen spricht (siehe Kapitel 5.2 Elastographie bei Sialolithiasis).

Ein Zusammenhang zwischen Symptommhäufigkeit sowie –intensität und der Elastographie der Ohrspeicheldrüsen konnte erneut nicht gefunden werden; die Unterschiede in ihrem Gewebezustand waren nicht statistisch relevant.

Mindestens zwei Monate nach Therapie zeigten die Ohrspeicheldrüsen, welche nun symptomfrei waren, hinsichtlich ihrer Elastographie keinen Unterschied mehr zu gesunden Glandulae parotideaee, weder zu den Drüsen der Gegenseite noch zu denen gesunder Probanden. Ihre Werte waren normal hoch. Auch im Vergleich zu den

prätherapeutisch gemessenen Elastographiewerten konnte nun eine signifikante Abnahme verzeichnet werden. Das Speicheldrüsengewebe war also von einem verhärteten Zustand nach einer Zeitspanne von wenigstens zwei Monaten nach Therapie mit Kortisonspülungen wieder in einen normal elastischen, regenerierten Zustand übergegangen, wobei sich diese Regeneration auch elastographisch messen ließ.

Ein Unterschied zwischen der Elastographie von Kindern und Erwachsenen mit CRP konnte auch hier nicht festgestellt werden. Wobei sowohl bei den Kindern als auch den Erwachsenen die betroffenen Ohrspeicheldrüsen deutlich höhere Werte messen ließen als die gesunder Probanden, waren die Elastographiewerte der erkrankten Drüsen untereinander statistisch gesehen ähnlich hoch und das Drüsengewebe somit bei kindlicher und adulter Form der CRP scheinbar gleichartig fibrosiert.

5.4 Elastographie bei Stenosen

Analyse unter Einbeziehung aller ermittelten Elastographiewerte

In unserer Studie konnten an 12 Patienten Ausführungsgangstenosen der Ohr- beziehungsweise Unterkieferspeicheldrüsen festgestellt werden, wobei der Anteil von Männern zu Frauen in etwa gleich war. Die Glandula submandibularis war dabei viel häufiger betroffen (82 % der Fälle). Diese Ergebnisse decken sich nicht mit denen vorhergehender Publikationen zu Stenosen der großen Speicheldrüsen, welche besagen, dass Stenosen der Speicheldrüsenausführungsgänge für gewöhnlich zum Großteil in der Glandula parotidea und häufiger bei Frauen als bei Männern vorliegen [22, 24, 25].

In unserer Studie wurden nur zwei stenosierte Glandulae parotideae betrachtet, deren Elastographiewerte sich statistisch jedoch nicht von den Werten der gesunden jeweiligen Gegenseiten sowie der Kontrollgruppe unterschieden. Dieser Umstand mag durch die kleine Fallzahl bedingt sein. Anders war es bei den 10 untersuchten Glandulae submandibulares; ihre Elastographie war signifikant höher als die von gesunden Unterkieferspeicheldrüsen, ihr Gewebe somit eindeutig härter als normal.

Eine Abhängigkeit der Elastographie von der Dauer, Häufigkeit und Intensität der Beschwerden an den betroffenen Speicheldrüsen wurde nur für die 10 Glandulae submandibulares untersucht. Eine solche Abhängigkeit konnte allerdings erneut nicht belegt werden, da keine statistisch signifikante Differenz zwischen den Elastographiewerten bei verschiedenen Symptomausprägungen bestand. Mittelwert und Standardabweichung waren jedoch jeweils größer, je länger, häufiger und stärker Schmerzen oder Schwellungen aufgetreten waren. In Anbetracht der Subjektivität von Patientenangaben in Fragebögen und der relativ geringen Patientenzahl für die statistische Auswertung kann man jedoch nicht ausschließen, dass sich dies nur zufällig darstellte. Weitere Untersuchungen in diese Richtung könnten mehr Aufschluss bringen, sind aber bis dato noch nicht erfolgt.

Auch Wierzbicka et al. konnten in ihrer Studie von 2014 feststellen, dass stenosierte Ohrspeicheldrüsen eine geringere Elastizität als gesunde Glandulae parotideae aufwiesen. Sie hatten dazu 15 Ohrspeicheldrüsen mit Stenosen im Stenongang verglichen mit den Ohrspeicheldrüsen gesunder Probanden und dabei einen mittleren

Elastizitätswert von 63 kPa für die erkrankten Drüsen und einen Mittelwert von 24 kPa für die gesunden Drüsen errechnet [146].

Bei einer erneuten Elastographiemessung mindestens zwei Monate nach Therapie der Stenosen zeigten unsere Messwerte von drei Unterkieferspeicheldrüsen keinen signifikanten Unterschied zu den Werten gesunder Glandulae submandibulares mehr. Ihre Elastographie lag jedoch noch leicht über dem gesunden Normbereich. Im Vergleich zu den Werten vor Therapie war die Elastographie allerdings auch noch nicht signifikant gesunken, obwohl eine Tendenz in Richtung niedrigerer Werte deutlich ist. Scheinbar hatte die Regeneration des Speicheldrüsengewebes hin zu einer höheren Elastizität noch nicht vollständig stattgefunden, jedoch bereits begonnen. Auch symptomatisch hatte sich die Situation der Patienten deutlich gebessert; sie gaben in den Abschlussfragebögen keine Beschwerden seit Therapieende mehr an. Für ein sichereres Ergebnis in dieser Hinsicht sind vermutlich weitere Untersuchungen mit größerer Fallzahl notwendig. Leider sind hierzu noch keine Publikationen in der Literatur zu finden.

Analyse unter Einbeziehung nur der über dem Normbereich liegenden Elastographiewerte

In diese Analyse wurden 5 stenosierte Unterkieferspeicheldrüsen einbezogen. Wie zu erwarten war, gab es eine signifikante Erhöhung der Elastographie der erkrankten Speicheldrüsen im Vergleich zu der gesunder Glandulae submandibulares. Die kranken Drüsen waren härter als gesunde Drüsen.

Auch bei dieser Betrachtung zeigte die Statistik keine signifikante Erhöhung der Elastographiewerte von Unterkieferspeicheldrüsen mit längerer, häufigerer und stärkerer Symptomatik durch eine Stenose auf. Auch hier wiederum waren die Mittelwerte der Drüsen mit geringerer Symptomausprägung jedoch leicht niedriger als bei stärkeren Symptomen. Eine zufällige Verteilung der Elastographiewerte auf diese Weise kann aus oben genannten Gründen allerdings nicht ausgeschlossen werden. Auch basierten die statistischen Berechnungen erneut nur auf den Angaben der Patienten in den Fragebögen.

Hinsichtlich der Abhängigkeit der Elastographie von der Therapie der Stenosen verweise ich auf die Analyse unter Einbeziehung aller ermittelten Elastographiewerte, da alle drei Unterkieferspeicheldrüsen der dort beschriebenen Berechnung prätherapeutisch über dem Normbereich lagen und das Ergebnis somit identisch ist.

5.5 Elastographie bei radiojodinduzierter Sialadenitis

Analyse unter Einbeziehung aller Elastographiewerte

In unserer Studie wurden hierzu 4 erwachsene Patientinnen untersucht, die nach einer erfolgten Radiojodtherapie unter Xerostomie oder Sialadenitis an Ohr- beziehungsweise Unterkieferspeicheldrüsen litten. Zu zwei Dritteln waren dabei die Ohrspeicheldrüsen betroffen. Auch die Literatur beschreibt eine höhere Affinität der Glandulae parotideae für eine Schädigung durch radioaktives Jod [70, 72].

Auf einen Vergleich der erkrankten Speicheldrüsen mit der jeweiligen Gegenseite wurde verzichtet, da radioaktives Jod in jegliches Speicheldrüsengewebe eindringt,

auch wenn die Drüse mitunter keine Symptome zeigt. Man kann also nicht davon ausgehen, dass die asymptomatische Speicheldrüse der Gegenseite komplett gesund ist. Im Vergleich zu den Elastographiewerten gesunder Probanden war die Elastographie der symptomatischen Glandulae parotideae und Glandulae submandibulares jedoch auch signifikant erhöht. Eine Gewebeverhärtung beziehungsweise Fibrosierung bedingt durch eine Radiojodtherapie konnte somit selbst bei einer geringen Stichprobenmenge deutlich gemacht werden.

Drei erkrankte Ohrspeicheldrüsen wurden mindestens zwei Monate nach Therapie erneut untersucht und ihre Elastographiewerte waren nun niedriger als vor der Therapie, diese Differenz war jedoch nicht statistisch signifikant. Auch zu den Elastographiewerten gesunder Ohrspeicheldrüsen konnte posttherapeutisch kein statistisch signifikanter Unterschied mehr festgestellt werden. Die Standardabweichung der Elastographiewerte der therapierten Drüsen war mit > 1 m/s allerdings deutlich größer als die der Kontrollgruppe (0,59 m/s). Die Varianz der Elastographiewerte der therapierten Speicheldrüsen war demnach noch recht groß und ließ keine statistisch relevante, für die Gesamtheit der bestrahlten Ohrspeicheldrüsen geltende Verringerung der Gewebehärte nach Therapie feststellen. Die fehlende Signifikanz bei der statistischen Auswertung könnte mit der geringen Fallzahl bei dieser Berechnung erklärt werden. Möglicherweise hatte sich das Drüsengewebe innerhalb der hier vorliegenden Zeitspanne nach der RJT aber auch noch nicht ausreichend regeneriert. Weitere Untersuchungen mit zusätzlichen Patienten beziehungsweise erneute Messungen an denselben Patienten nach längerer Regenerationszeit könnten hier Klar-

heit verschaffen. Vergleichbare Studien in Hinblick auf Elastographie von Speicheldrüsen nach Radiojodtherapie liegen bis dato in der Literatur noch nicht vor.

Analyse unter Einbeziehung nur der über dem Normbereich liegenden Elastographiewerte

Drei erkrankte Ohrspeicheldrüsen und eine Unterkieferspeicheldrüse wurden zu dieser Analyse herangezogen. Alle vier Speicheldrüsen hatten erhöhte Elastographiewerte, die im Falle der Glandulae parotideae auch signifikant erhöht waren im Vergleich zu denen gesunder Probanden. Auch die Elastographie der einen Unterkieferspeicheldrüse war selbstverständlich höher als die der Kontrollgruppe, eine statistische Berechnung anhand einer einzelnen Speicheldrüse ist jedoch nicht sinnvoll.

Statistische Berechnungen hinsichtlich der Auswirkung der Therapie auf die Elastographie von Speicheldrüsen mit radiojodinduzierter Sialadenitis wurden nicht ange stellt. Hierzu sind weitere Studien mit einem größeren Patientenpool nötig.

5.6 Elastographie beim Sjögren-Syndrom

Analyse unter Einbeziehung aller ermittelten Elastographiewerte

Zwei erwachsene Patientinnen mit dem Sjögren-Syndrom wurden für unsere Studie elastographisch untersucht. Betroffen waren jeweils die beiden Ohrspeicheldrüsen. Vorhergehende Publikationen beschreiben eine deutliche Prävalenz des Sjögren-Syndroms für das weibliche Geschlecht sowie beide Glandulae parotideae eines Patienten [54, 56, 60].

Die Elastographie der vier erkrankten Glandulae parotideae war mit einem Mittelwert von $3,12 \pm 0,70$ m/s in unserer Studie im Vergleich zu der von gesunden Ohrspeicheldrüsen mit einem Mittelwert von $2,63 \pm 0,59$ m/s signifikant erhöht. Eine Drüsen-
gewebsverhärtung durch die Erkrankung war also sicher festzustellen. Zu demselben Ergebnis kam auch eine kürzlich veröffentlichte Studie von Zhang et al. vom März 2016, wo per ARFI Technik ermittelte Elastographiewerte der Ohrspeicheldrüsen von 21 Patienten mit dem primären Sjögren-Syndrom mit denen von 11 gesunden Probanden verglichen wurden. Auch hier war die Elastographie der erkrankten Glandulae parotideae mit einem Mittelwert von $1,33 \pm 0,22$ m/s statistisch signifikant höher als die der gesunden Drüsen mit einem Mittelwert von $1,18 \pm 0,04$ m/s [148]. Samier-Guérin et al. stellten 2016 dasselbe fest, als sie die Elastographie der Glandulae parotideae von 10 Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom mit denen von 15 gesunden Probanden verglichen, nachdem sie diese mittels der ARFI Technik untersucht hatten. Die Ohrspeicheldrüsen der erkrankten Patienten hatten dabei einen mittleren Elastographiewert von $2,34 \pm 0,32$ m/s, die gesunden Ohrspeicheldrüsen einen Mittelwert von $1,79 \pm 0,38$ m/s; die Differenz war statistisch signifikant [149]. Auch wenn die Grundaussage der Studien von Zhang et al. und Samier-Guérin et al. hinsichtlich des Elastizitätsunterschieds zwischen Ohrspeicheldrüsen von Sjögren-Patienten und gesunden Probanden unsere Ergebnisse unterstützt, so unterscheiden sich doch unsere Elastographiemittelwerte stark von denen ihrer Untersuchungen. Die Ursache könnte wiederum in der unterschiedlichen Auswahl der Messstellen innerhalb des Drüsengewebes bei der elastographischen Untersuchung zu finden sein. Möglicherweise maßen die oben genannten Autoren mehr Elastographiewerte im peripheren

Gewebe der Speicheldrüsen und wir konzentrierten uns mehr auf den zentralen Gewebeanteil, was erklären könnte, weshalb unsere Werte generell höher liegen als die der anderen Publikationen.

Eine Untersuchung zum Therapieerfolg des Sjögren-Syndroms war in unserer Studie zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich, da beide Patientinnen noch nicht fertig therapiert sind. Auch sind diesbezüglich noch keine vergleichbaren Publikationen zu finden.

Analyse unter Einbeziehung nur der über dem Normbereich liegenden Elastographiewerte

Nur eine der vier betroffenen Glandulae parotideae hatte eine tatsächlich über dem Normbereich liegende Elastographie; die drei übrigen Ohrspeicheldrüsen lagen mit ihren Elastographiewerten zwar am oberen Rand des Normbereichs, jedoch nicht darüber. Weiterführende statistische Untersuchungen in Hinsicht auf die Einflüsse von Symptomausprägung beziehungsweise Therapie wurden nicht angestellt. Diesbezüglich lässt sich hier keine Aussage treffen.

6 Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Messung der Elastographie an Ohr- und Unterkieferspeicheldrüsen mit Sialolithiasis, Stenosen, Chronisch Rezidivierender Parotitis, Sialadenitis nach Radiojodtherapie und dem Sjögren-Syndrom bei der Diagnostik dieser Speicheldrüsenerkrankungen mit Sicherheit richtungsweisend ist. Bei gesunden Menschen gibt es definierte Normbereiche, innerhalb derer sich die Elastographiewerte der großen Speicheldrüsen befinden. Diese sind lediglich unterschiedlich zwischen der Glandula parotidea und der Glandula submandibularis; eine geschlechts- oder altersbedingte Differenz bestehen nicht.

In den meisten Fällen lassen sich anhand erhöhter Elastographiewerte an den betroffenen Speicheldrüsen relativ zuverlässig pathologische Umbauvorgänge wie eine Fibrosierung im Zuge der oben genannten Diagnosen im Drüsengewebe erkennen und ein bestehender Verdacht sich somit bestärken. Aber auch Zufallsbefunde sind dabei möglich. Die Untersuchungen an verschiedenen Patienten in unserer Studie zeigen, dass Ohr- und Unterkieferspeicheldrüsen mit erhöhter Elastographie nahezu immer an einer Erkrankung leiden. Der Rückkehrschluss hingegen ist nicht sicher möglich, nämlich dass eine erkrankte Speicheldrüse auch zwingend höhere Elastographiewerte zeigt als gesunde Speicheldrüsen. Die Elastographie kann in diesem Fall auch unauffällig sein. Somit kann die Elastographie allein bei Speicheldrüsenerkrankungen nicht als zuverlässiges Diagnostikum dienen. Es empfiehlt sich jedoch, sie im Rahmen einer sonographischen Untersuchung ergänzend anzuwenden.

Es stellte sich heraus, dass Symptomausprägungen und die Zeitspanne, innerhalb derer Symptome an erkrankten Speicheldrüsen aufgetreten sind, bei unseren Untersuchungen in keinem sicheren Zusammenhang mit den Elastographiewerten dieser Speicheldrüsen standen und die Gewebeverhärtung somit vermutlich von Patient zu Patient unabhängig von der Symptommhäufigkeit und –intensität sowie Dauer unterschiedlich stark und schnell abläuft. Bei Ohr- und Unterkieferspeicheldrüsen mit Speichelsteinen lässt sich feststellen, dass die Elastographie ansteigt, je größer die Sialolithen sind, die Elastographie jedoch von der Menge der Sialolithen in einer Speicheldrüse scheinbar unabhängig ist. Vor allem die Speicheldrüsen mit Konkrementen von über 10 mm Durchmesser zeigen eine deutlich höhere Elastographie auf als solche mit kleineren Speichelsteinen.

Die Fähigkeit zur Geweberegeneration von erkrankten Ohr- und Unterkieferspeicheldrüsen besteht, sofern eine geeignete Therapie erfolgreich verlaufen ist und die Patienten am Ende symptomfrei sind. Die Geschwindigkeit der Regeneration ist jedoch ebenfalls nicht einheitlich datierbar. Fakt ist, dass Speicheldrüsen, welche unter einer der oben genannten Erkrankungen eine erhöhte Elastographie aufweisen, im therapierten Zustand nach mindestens zwei Monaten schon deutlich verringerte Elastographiewerte aufweisen, welche in einigen Fällen sogar wieder denen gesunder Speicheldrüsen gleichen. Der Erfolg einer therapeutischen Maßnahme ist damit also direkt messbar, solange die erkrankte Drüse nicht bereits prätherapeutisch eine nur schwach oder gar nicht erhöhte Elastographie aufzeigte. Auch hier gilt eine Aussage über den Gesundheitszustand der Speicheldrüse nur in eine Richtung; eine Drüse,

die vor Therapie erhöhte Elastographiewerte zeigte und nach Therapie deutlich niedrigere Werte aufweist, kann mit ziemlicher Sicherheit als genesen betrachtet werden. Umgekehrt steht eine erhöhte Elastographie an einer therapierten Speicheldrüse nicht automatisch für ein Rezidiv der vorausgehenden Erkrankung, sondern kann auch lediglich auf eine noch nicht vollständig erreichte Regeneration des Drüsengewebes hinweisen, obwohl seit Therapie keine Symptome mehr aufgetreten sind und die Krankheit geheilt wurde. Es ist sicher sinnvoll unserer Studie noch Untersuchungen folgen zu lassen, die sechs Monate, ein Jahr beziehungsweise mehrere Jahre nach abgeschlossener Therapie durchgeführt werden, um festzustellen, wann die Regeneration der Speicheldrüsengewebe vollständig abgelaufen ist. Die Untersuchungen an Patienten mit Restkonkrementen zeigen ziemlich deutlich, dass Speicheldrüsen mit rezidivierenden Sialolithen nach einem therapeutischen Eingriff nicht niedrigere sondern sogar noch stärker erhöhte Elastographiewerte aufzeigen.

Ergebnis meiner Studie ist, dass die Messung der Elastographie an Ohr- sowie Unterkieferspeicheldrüsen eine sinnvolle ergänzende Maßnahme im Rahmen einer sonographischen Diagnostik bei einem Verdacht auf Krankheiten wie der Sialolithiasis, Stenosen, der Chronisch rezidivierenden Parotitis, einer Sialadenitis nach Radiojodtherapie und dem Sjögren-Syndrom ist.

7 Literaturverzeichnis

1. Iro, H.Z., J.; Koch, M., [Modern concepts for the diagnosis and therapy of sialolithiasis]. HNO, 2010. **58**(3): p. 211-7.
2. Zengel, P., et al., *Elastography: a new diagnostic tool for evaluation of obstructive diseases of the salivary glands; primary results*. Clin Hemorheol Microcirc, 2012. **50**(1-2): p. 91-9.
3. Marchal, F. and P. Dulguerov, *Sialolithiasis Management - The State of the Art*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2003. **129**: p. 951-956.
4. Escudier, M.P. and M. McGurk, *Symptomatic sialadenitis and sialolithiasis in the English population: an estimate of the cost of hospital treatment*. Br Dent J, 1999. **186**: p. 463-466.
5. Rauch, S. and R.J. Gorlin, *Diseases of the salivary glands*, in *Thoma's Oral Pathology*, R.J. Gorlin and H.M. Goldman, Editors. 1970: Mosby, St. Louis. p. 997-1003.
6. Williams, M.F., *Sialolithiasis*. OTOLARYNGOLOGIC CLINICS OF NORTH AMERICA, 1999. **32**(5): p. 819-834.
7. Escudier, M.P., *The current status and possible future for lithotripsy of salivary calculi*. Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am, 1998. **6**(1): p. 117-32.
8. Kajander, E.O. and N. Ciftcioglu, *Nanobacteria: an alternative mechanism for pathogenic intra- and extracellular calcification and stone formation*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998. **95**(14): p. 8274-9.
9. Susarla, S.M. and Z.S. Peacock, *Images in clinical medicine. Obstructive parotitis*. N Engl J Med, 2012. **366**(24): p. 2305.
10. Huoh, K.C. and D.W. Eisele, *Etiologic factors in sialolithiasis*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2011. **145**(6): p. 935-9.
11. Work, W.P. and D.W. Hecht, *Inflammatory diseases of the major salivary glands*, in *Otolaryngology*, M.M. Papparella and D.F. Shumrick, Editors. 1980: Philadelphia, WB Saunders. p. 2235-2243.
12. Mimura, M., et al., *Possible etiology of calculi formation in salivary glands: biophysical analysis of calculus*. Med Mol Morphol, 2005. **38**(3): p. 189-95.
13. Marchal, F., et al., *Retrograde theory in sialolithiasis formation*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2001. **127**(1): p. 66-8.
14. Chuangqi, Y., Y. Chi, and Z. Lingyan, *Sialendoscopic findings in patients with obstructive sialadenitis: long-term experience*. Br J Oral Maxillofac Surg, 2013. **51**(4): p. 337-41.
15. Zheng, L.Y., et al., *A retrospective case series illustrating a possible association between a widened hilum and sialolith formation in the submandibular gland*. J Craniomaxillofac Surg, 2013. **41**(7): p. 648-651.
16. Lustmann, J., E. Regev, and Y. Melamed, *Sialolithiasis. A survey on 245 patients and a review of the literature*. Int J Oral Maxillofac Surg, 1990. **19**(3): p. 135-138.
17. Harrison, J.D., *Causes, natural history, and incidence of salivary stones and obstructions*. Otolaryngol Clin North Am, 2009. **42**(6): p. 927-47, Table of Contents.
18. Ardekian, L., et al., *The use of sialendoscopy for the treatment of multiple salivary gland stones*. J Oral Maxillofac Surg, 2014. **72**(1): p. 89-95.
19. Baumash, H. and S.C. Dechiara, *Extraoral parotid sialolithotomy*. J Oral Maxillofac Surg, 1991. **49**(2): p. 127-32.
20. Zengel, P., et al., *Sonography: the leading diagnostic tool for diseases of the salivary glands*. Semin Ultrasound CT MR, 2013. **34**(3): p. 196-203.
21. Mehanna, H., et al., *Salivary Gland Swellings*. Clinical Otolaryngology, 2013. **38**: p. 58-65.
22. Koch, M., H. Iro, and J. Zenk, [Stenosis and other non-sialolithiasis-related obstructions of the major salivary gland ducts. Modern treatment concepts]. HNO, 2010. **58**(3): p. 218-24.
23. Kopec, T., et al., *Stenoses of the salivary ducts-sialendoscopy based diagnosis and treatment*. Br J Oral Maxillofac Surg, 2013. **51**(7): p. e174-7.

24. Ngu, R.K., et al., *Salivary duct strictures: nature and incidence in benign salivary obstruction*. Dentomaxillofac Radiol, 2007. **36**(2): p. 63-7.
25. Koch, M., H. Iro, and J. Zenk, *Role of Sialoscopy in the Treatment of Stensen's Duct Strictures*. Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology, 2008. **117**(4): p. 271-278.
26. Baumash, H.D., *Chronic recurrent parotitis: a closer look at its origin, diagnosis, and management*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2004. **62**(8): p. 1010-1018.
27. Chikamatsu, K., et al., *Recurring bilateral parotid gland swelling: two cases of sialodochitis fibrinosa*. J Laryngol Otol, 2006. **120**(4): p. 330-3.
28. Newkirk, K.A., et al., *The role of radioactive iodine in salivary gland dysfunction*. Ear Nose Throat J, 2000. **79**(6): p. 460-8.
29. Qi, S., X. Liu, and S. Wang, *Sialoendoscopic and irrigation findings in chronic obstructive parotitis*. Laryngoscope, 2005. **115**(3): p. 541-5.
30. Brown, A.L., D. Shepherd, and T.M. Buckenham, *Per oral balloon sialoplasty: results in the treatment of salivary duct stenosis*. Cardiovasc Intervent Radiol, 1997. **20**(5): p. 337-42.
31. Rose, S.S., *A clinical and radiological survey of 192 cases of recurrent swellings of the salivary glands; Hunterian lecture delivered at the Royal College of Surgeons of England on 26th March 1953*. Ann R Coll Surg Engl, 1954. **15**(6): p. 374-401.
32. Zengel, P., et al., *Intraductally applied contrast-enhanced ultrasound (IA-CEUS) for evaluating obstructive disease and secretory dysfunction of the salivary glands*. Eur Radiol, 2011. **21**(6): p. 1339-48.
33. Seifert, G., *Aetiological and histological classification of sialadenitis*. Pathologica, 1997. **89**(1): p. 7-17.
34. Chitre, V.V. and D.J. Premchandra, *Recurrent parotitis*. Archives of Disease in Childhood, 1997. **77**: p. 359-363.
35. Leerdam, C.M., H.C.O. Martin, and D. Isaacs, *<Recurrent parotitis of childhood.pdf>*. J. Paediatr. Child Health, 2005. **41**: p. 631-634.
36. Saarinen, R., et al., *The clinical picture of juvenile parotitis in a prospective setup*. Acta Paediatr, 2013. **102**(2): p. 177-81.
37. Capaccio, P., et al., *Modern management of juvenile recurrent parotitis*. J Laryngol Otol, 2012. **126**(12): p. 1254-60.
38. Zenk, J., et al., *[Chronic recurrent parotitis]*. HNO, 2010. **58**(3): p. 237-43.
39. Geterud, A., A.M. Lindvall, and O. Nylen, *Follow-up study of recurrent parotitis in children*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1988. **97**(4 Pt 1): p. 341-6.
40. Kolho, K.L., et al., *New insights into juvenile parotitis*. Acta Paediatr, 2005. **94**(11): p. 1566-70.
41. Wang, S., et al., *Classification and management of chronic sialadenitis of the parotid gland*. J Oral Rehabil, 2009. **36**(1): p. 2-8.
42. Ericson, S., B. Zetterlund, and J. Ohman, *Recurrent parotitis and sialectasis in childhood. Clinical, radiologic, immunologic, bacteriologic, and histologic study*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1991. **100**(7): p. 527-35.
43. Konno, A. and E. Ito, *A study on the pathogenesis of recurrent parotitis in childhood*. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl, 1979. **88**(6 Pt 4 Suppl 63): p. 1-20.
44. Zou, Z.J., et al., *Recurrent parotitis in children. A report of 102 cases*. Chin Med J (Engl), 1990. **103**(7): p. 576-82.
45. Wittekindt, C., et al., *[Chronic recurrent parotitis in childhood in monozygotic twins. Magnetic resonance sialography]*. Hno, 2000. **48**(3): p. 221-5.
46. Andrade, R.E., K.A. Hagen, and J.C. Manivel, *Distribution and immunophenotype of the inflammatory cell population in the benign lymphoepithelial lesion (Mikulicz's disease)*. Hum Pathol, 1988. **19**(8): p. 932-41.
47. Bowling, D.M., et al., *Intraductal tetracycline therapy for the treatment of chronic recurrent parotitis*. Ear Nose Throat J, 1994. **73**(4): p. 262-74.
48. Morales-Bozo, I., et al., *Association between the occurrence of matrix metalloproteinases 2 and 9 in parotid saliva with the degree of parotid gland damage in juvenile recurrent parotitis*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2008. **106**(3): p. 377-83.

49. Marsman, W.A. and R.N. Sukhai, *Recurrent parotitis and isolated IgG3 subclass deficiency*. Eur J Pediatr, 1999. **158**(8): p. 684.
50. Nahlieli, O., et al., *Management of chronic recurrent parotitis: Current therapy*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2004. **62**(9): p. 1150-1155.
51. Miziara, I.D. and V.E. Sousa Campelo, *Infantile recurrent parotitis: follow up study of five cases and literature review*. Rev Bras Otorrinolaringol, 2005. **71**(5): p. 570-575.
52. Shacham, R., et al., *Long-term experience with endoscopic diagnosis and treatment of juvenile recurrent parotitis*. J Oral Maxillofac Surg, 2009. **67**(1): p. 162-7.
53. Theander, E. and T. Mandl, *Primary Sjogren's syndrome: diagnostic and prognostic value of salivary gland ultrasonography using a simplified scoring system*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2014. **66**(7): p. 1102-7.
54. Feist, E., T. Dorner, and A. Hansen, *[Indications and options of new immune modulatory therapies for Sjogren's syndrome]*. Z Rheumatol, 2007. **66**(8): p. 679-85.
55. Kassin, S.S. and H.M. Moutsopoulos, *Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome*. Arch Intern Med, 2004. **164**(12): p. 1275-84.
56. Rasmussen, A., et al., *Comparison of the American-European Consensus Group Sjogren's syndrome classification criteria to newly proposed American College of Rheumatology criteria in a large, carefully characterised sicca cohort*. Ann Rheum Dis, 2014. **73**(1): p. 31-8.
57. Helmick, C.G., et al., *Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I*. Arthritis Rheum, 2008. **58**(1): p. 15-25.
58. Shacham, R., et al., *Endoscopic treatment of salivary glands affected by autoimmune diseases*. J Oral Maxillofac Surg, 2011. **69**(2): p. 476-81.
59. Maldini, C., et al., *Epidemiology of primary Sjogren's syndrome in a French Multi-Racial/Ethnic area*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2013.
60. Patel, R. and A. Shahane, *The epidemiology of Sjogren's syndrome*. Clin Epidemiol, 2014. **6**: p. 247-55.
61. de Souza, T.R., et al., *Juvenile Sjogren syndrome: distinctive age, unique findings*. Pediatr Dent, 2012. **34**(5): p. 427-30.
62. Pers, J.O. and P. Youinou, *Are the B cells cast with the leading part in the Sjogren's syndrome scenario?* Oral Dis, 2013.
63. Bournia, V.K. and P.G. Vlachoyiannopoulos, *Subgroups of Sjogren syndrome patients according to serological profiles*. J Autoimmun, 2012. **39**(1-2): p. 15-26.
64. Horvath, I.F., et al., *Clinical course, prognosis, and cause of death in primary Sjogren's syndrome*. J Immunol Res, 2014. **2014**: p. 647507.
65. Yoshimi, R., et al., *Clinical and pathological roles of Ro/SSA autoantibody system*. Clin Dev Immunol, 2012. **2012**: p. 606195.
66. Zintzaras, E., M. Voulgarelis, and H.M. Moutsopoulos, *The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis*. Arch Intern Med, 2005. **165**(20): p. 2337-44.
67. Nocturne, G. and X. Mariette, *Sjogren Syndrome-associated lymphomas: an update on pathogenesis and management*. Br J Haematol, 2015. **168**(3): p. 317-27.
68. Samaan, N.A., et al., *The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients*. J Clin Endocrinol Metab, 1992. **75**(3): p. 714-20.
69. Grewal, R.K., et al., *Salivary gland side effects commonly develop several weeks after initial radioactive iodine ablation*. J Nucl Med, 2009. **50**(10): p. 1605-10.
70. Raza, H., et al., *Quantitative evaluation of salivary gland dysfunction after radioiodine therapy using salivary gland scintigraphy*. Nuclear Medicine Communications, 2006. **27**: p. 495-499.
71. Mandel, S.J. and L. Mandel, *Radioactive Iodine and the Salivary Glands*. THYROID, 2003. **13**(3): p. 265-271.
72. Solans, R., et al., *Salivary and Lacrimal Gland Dysfunction (Sicca Syndrome) After Radioiodine Therapy*. THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, 2001. **42**(5): p. 738-743.

73. Hyer, S., et al., *Salivary gland toxicity after radioiodine therapy for thyroid cancer*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2007. **19**(1): p. 83-6.
74. Prendes, B.L., L.A. Orloff, and D.W. Eisele, *Therapeutic sialendoscopy for the management of radioiodine sialadenitis*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2012. **138**(1): p. 15-9.
75. Bomeli, S.R., et al., *Interventional sialendoscopy for treatment of radioiodine-induced sialadenitis*. Laryngoscope, 2009. **119**(5): p. 864-7.
76. Nixon, I.J., et al., *The results of selective use of radioactive iodine on survival and on recurrence in the management of papillary thyroid cancer, based on Memorial Sloan-Kettering Cancer Center risk group stratification*. Thyroid, 2013. **23**(6): p. 683-94.
77. Brown, A.P., et al., *The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(2): p. 504-15.
78. Vogl, T.J., et al., *Updated S2K AWMF guideline for the diagnosis and follow-up of obstructive sialadenitis--relevance for radiologic imaging*. Rofo, 2014. **186**(9): p. 843-6.
79. Iro, H., J. Zenk, and M. Koch, *[Modern concepts for the diagnosis and therapy of sialolithiasis]*. HNO, 2010. **58**(3): p. 211-7.
80. Martinoli, C., et al., *Color Doppler sonography of salivary glands*. AJR Am J Roentgenol, 1994. **163**(4): p. 933-41.
81. Gritzmann, N., et al., *Sonography of the salivary glands*. Eur Radiol, 2003. **13**(5): p. 964-75.
82. Katz, P., D.M. Hartl, and A. Guerre, *Clinical ultrasound of the salivary glands*. Otolaryngol Clin North Am, 2009. **42**(6): p. 973-1000, Table of Contents.
83. Bozzato, A., et al., *Salivary simulation with ascorbic acid enhances sonographic diagnosis of obstructive sialadenitis*. J Clin Ultrasound, 2009. **37**(6): p. 329-32.
84. Witt, R.L., et al., *Minimally invasive options for salivary calculi*. Laryngoscope, 2012. **122**(6): p. 1306-11.
85. Terraz, S., et al., *How reliable is sonography in the assessment of sialolithiasis?* AJR Am J Roentgenol, 2013. **201**(1): p. W104-9.
86. Karaca Erdogan, N., et al., *Magnetic resonance sialography findings of submandibular ducts imaging*. Biomed Res Int, 2013. **2013**: p. 417052.
87. Salaffi, F., et al., *Ultrasonography of salivary glands in primary Sjogren's syndrome: a comparison with contrast sialography and scintigraphy*. Rheumatology (Oxford), 2008. **47**(8): p. 1244-9.
88. Osailan, S.M., et al., *Recovery of rat submandibular salivary gland function following removal of obstruction: a sialometrical and sialochemical study*. Int J Exp Pathol, 2006. **87**(6): p. 411-23.
89. Su, Y.-X., et al., *Salivary Gland Functional Recovery After Sialendoscopy*. The Laryngoscope, 2009. **119**: p. 646-652.
90. Woo, S.H., et al., *Anatomical recovery of the duct of the submandibular gland after transoral removal of a hilar stone without sialodochoplasty: evaluation of a phase II clinical trial*. Br J Oral Maxillofac Surg, 2014.
91. Nahlieli, O., R. Shacham, and A. Zaguri, *Combined external lithotripsy and endoscopic techniques for advanced sialolithiasis cases*. J Oral Maxillofac Surg, 2010. **68**(2): p. 347-53.
92. Chen, L., et al., *Diagnostic performances of shear-wave elastography for identification of malignant breast lesions: a meta-analysis*. Jpn J Radiol, 2014. **32**(10): p. 592-9.
93. Samir, A.E., et al., *Shear-Wave Elastography for the Estimation of Liver Fibrosis in Chronic Liver Disease: Determining Accuracy and Ideal Site for Measurement*. Radiology, 2014: p. 140839.
94. Wierzbicka, M., et al., *Sonoelastography - a useful adjunct for parotid gland ultrasound assessment in patients suffering from chronic inflammation*. Med Sci Monit, 2014. **20**: p. 2311-7.
95. Benson, J. and L. Fan, *Tissue Strain Analytics*

A Complete Ultrasound Solution for Elastography, I. Siemens Medical Solutions USA, Editor. 2012.

96. Clevert, D.A., et al., *Evaluation of Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) imaging and contrast-enhanced ultrasound in renal tumors of unknown etiology in comparison to histological findings*. Clin Hemorheol Microcirc, 2009. **43**(1-2): p. 95-107.
97. Lazebnik, R.S., *Tissue Strain Analytics*

Virtual Touch Tissue Imaging and Quantification

ACUSON S2000 Ultrasound System, S.M.S. Inc., Editor. 2008.

98. Nightingale, K., S. McAleavey, and G. Trahey, *Shear-wave generation using acoustic radiation force: in vivo and ex vivo results*. Ultrasound Med Biol, 2003. **29**(12): p. 1715-23.
99. Nightingale, K., et al., *Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility*. Ultrasound Med Biol, 2002. **28**(2): p. 227-35.
100. Einstein, R.A. and S.L. Perzik, *Parotid sialography; roentgenologico-surgical correlation in a series of 70 cases*. Calif Med, 1958. **88**(2): p. 98-102.
101. Jager, L., et al., *Sialolithiasis: MR sialography of the submandibular duct--an alternative to conventional sialography and US?* Radiology, 2000. **216**(3): p. 665-71.
102. Brown, J.E., et al., *Minimally invasive radiologically guided intervention for the treatment of salivary calculi*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2002. **25**(5): p. 352-5.
103. Marchal, F. and P. Dulguerov, *Sialolithiasis management: the state of the art*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2003. **129**(9): p. 951-6.
104. Becker, M., et al., *Sialolithiasis and salivary ductal stenosis: diagnostic accuracy of MR sialography with a three-dimensional extended-phase conjugate-symmetry rapid spin-echo sequence*. Radiology, 2000. **217**(2): p. 347-58.
105. Ohbayashi, N., et al., *Sjogren syndrome: comparison of assessments with MR sialography and conventional sialography*. Radiology, 1998. **209**(3): p. 683-8.
106. Andretta, M., et al., *Current opinions in sialolithiasis diagnosis and treatment*. ACTA OTORHINOLARYNGOL ITAL, 2005. **25**: p. 145-149.
107. Varghese, J.C., et al., *A prospective comparative study of MR sialography and conventional sialography of salivary duct disease*. AJR Am J Roentgenol, 1999. **173**(6): p. 1497-503.
108. Kalinowski, M., et al., *Comparative study of MR sialography and digital subtraction sialography for benign salivary gland disorders*. AJNR Am J Neuroradiol, 2002. **23**(9): p. 1485-92.
109. Walvekar, R.R., R.L. Carrau, and B. Schaitkin, *Sialendoscopy: Minimally invasive approach to the salivary ductal system*. Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2009. **20**(2): p. 131-135.
110. Vashishta, R. and M.B. Gillespie, *Salivary endoscopy for idiopathic chronic sialadenitis*. Laryngoscope, 2013. **123**(12): p. 3016-20.
111. Maresh, A., D.I. Kutler, and A. Kacker, *Sialoendoscopy in the diagnosis and management of obstructive sialadenitis*. Laryngoscope, 2011. **121**(3): p. 495-500.
112. Walvekar, R.R., et al., *Sialendoscopy and associated complications: a preliminary experience*. Laryngoscope, 2008. **118**(5): p. 776-9.
113. Nahlieli, O., et al., *Sialoendoscopy: A new approach to salivary gland obstructive pathology*. J Am Dent Assoc, 2006. **137**(10): p. 1394-400.
114. Dabirmoghaddam, P. and R. Hosseinzadehnik, *Interventional sialendoscopy with endoscopic sialolith removal without fragmentation*. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2013. **65**(2): p. 111-5.
115. Koch, M., et al., *Sialoscopy in cases of unclear swelling of the major salivary glands*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2005. **133**(6): p. 863-8.
116. Capaccio, P., et al., *Modern management of obstructive salivary diseases*. Acta Otorhinolaryngol Ital, 2007. **27**: p. 161-172.
117. Iro, H., et al., *Outcome of Minimally Invasive Management of Salivary Calculi in 4,691 Patients*. Laryngoscope, 2009. **119**: p. 263-268.

118. Siedek, V., et al., *Contrast-enhanced ultrasound for monitoring effects of extracorporeal shock wave sialolithotripsy in sialolithiasis*. Laryngoscope, 2012. **122**(6): p. 1301-5.
119. Shashinder, S., R.P. Morton, and Z. Ahmad, *Outcome and relative cost of transoral removal of submandibular calculi*. J Laryngol Otol, 2011. **125**(4): p. 386-9.
120. Zenk, J., et al., *Sialendoscopy in the diagnosis and treatment of sialolithiasis: a study on more than 1000 patients*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2012. **147**(5): p. 858-63.
121. Zenk, J., et al., *Transoral removal of submandibular stones*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2001. **127**(4): p. 432-6.
122. Nahlieli, O., et al., *The ductal stretching technique: an endoscopic-assisted technique for removal of submandibular stones*. Laryngoscope, 2007. **117**(6): p. 1031-5.
123. Zhang, L., et al., *Long-term outcome after intraoral removal of large submandibular gland calculi*. Laryngoscope, 2010. **120**(5): p. 964-6.
124. Shekar, K., et al., *Recent advances in the management of salivary gland disease*. Br J Oral Maxillofac Surg, 2009. **47**(8): p. 594-7.
125. Walvekar, R.R., R.L. Carrau, and B. Schaitkin, *Endoscopic sialolith removal: orientation and shape as predictors of success*. Am J Otolaryngol, 2009. **30**(3): p. 153-6.
126. Siedek, V., et al., *Laser induced fragmentation of salivary stones: an in vitro comparison of two different, clinically approved laser systems*. Lasers Surg Med, 2008. **40**(4): p. 257-64.
127. Koch, M., J. Zenk, and H. Iro, *Algorithms for treatment of salivary gland obstructions*. Otolaryngol Clin North Am, 2009. **42**(6): p. 1173-92, Table of Contents.
128. Zenk, J., et al., *[The significance of extracorporeal shock wave lithotripsy in sialolithiasis therapy]*. HNO, 2013. **61**(4): p. 306-11.
129. Zenk, J., et al., *Extracorporeal shock wave lithotripsy of submandibular stones: evaluation after 10 years*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2004. **113**(5): p. 378-83.
130. Doherty, J.R., et al., *Acoustic Radiation Force Elasticity Imaging in Diagnostic Ultrasound*. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, 2013. **60**(4): p. 685-701.
131. Escudier, M.P., et al., *Factors influencing the outcome of extracorporeal shock wave lithotripsy in the management of salivary calculi*. Laryngoscope, 2010. **120**(8): p. 1545-9.
132. Desmots, F., et al., *Lithotripsy for salivary stones with prospective US assessment on our first 25 consecutive patients*. J Craniomaxillofac Surg, 2013.
133. Capaccio, P., et al., *Extracorporeal lithotripsy for salivary calculi: a long-term clinical experience*. Laryngoscope, 2004. **114**(6): p. 1069-73.
134. Watkin, G.T. and M. Hobsley, *Natural history of patients with recurrent parotitis and punctate sialectasis*. Br J Surg, 1986. **73**(9): p. 745-8.
135. Sharma, R., *Superficial parotidectomy for chronic parotid sialadenitis*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2013. **42**(1): p. 129-32.
136. Antoniadis, D., et al., *Treatment of chronic sialadenitis by intraductal penicillin or saline*. J Oral Maxillofac Surg, 2004. **62**(4): p. 431-4.
137. Drage, N.A., J.E. Brown, and R.F. Wilson, *Pain and swelling after sialography: is it a significant problem?* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2000. **90**(3): p. 385-8.
138. De Jesus, A. and N. Talal, *Practical use of immunosuppressive drugs in autoimmune rheumatic diseases*. Crit Care Med, 1990. **18**(2 Suppl): p. S132-7.
139. Skopouli, F.N., et al., *Methotrexate in primary Sjogren's syndrome*. Clin Exp Rheumatol, 1996. **14**(5): p. 555-8.
140. Daniel, S.J. and M. Diamond, *Botulinum toxin injection: a novel treatment for recurrent cystic parotitis Sjogren syndrome*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2011. **145**(1): p. 180-1.
141. Kim, J.W., et al., *Sialoendoscopic treatment for radioiodine induced sialadenitis*. Laryngoscope, 2007. **117**(1): p. 133-6.
142. Badea, A.F., et al., *ARFI quantitative elastography of the submandibular glands. Normal measurements and the diagnosis value of the method in radiation submaxillitis*. Med Ultrason, 2013. **15**(3): p. 173-9.
143. Badea, I., et al., *Acoustic Radiation Force Impulse quantitative elastography: a new noninvasive technique for the evaluation of parotid glands. A preliminary study in controls*

- and in patients with irradiated nasopharyngeal carcinoma.* Med Ultrason, 2015. **17**(3): p. 308-14.
144. Gungor, G., et al., *Evaluation of Parotid Glands With Real-time Ultrasound Elastography in Children.* J Ultrasound Med, 2016. **35**(3): p. 611-5.
145. Escudier, M. and M. McGurk, *Symptomatic sialoadenitis and sialolithiasis in the English population: an estimate of the cost of hospital treatment.* BR Dent J, 1999. **186**(9): p. 463-466.
146. Wierzbicka, M., et al., *Sonoelastography--a useful adjunct for parotid gland ultrasound assessment in patients suffering from chronic inflammation.* Med Sci Monit, 2014. **20**: p. 2311-7.
147. Mathew Cherian, N., et al., *Wharton's Duct Sialolith of Unusual Size: A Case Report with a Review of the Literature.* Case Rep Dent, 2014. **2014**: p. 373245.
148. Zhang, S., et al., *Assessment of the Stiffness of Major Salivary Glands in Primary Sjogren's Syndrome through Quantitative Acoustic Radiation Force Impulse Imaging.* Ultrasound Med Biol, 2016. **42**(3): p. 645-53.
149. Samier-Guerin, A., et al., *Can ARFI elastometry of the salivary glands contribute to the diagnosis of Sjogren's syndrome?* Joint Bone Spine, 2016. **83**(3): p. 301-6.

8 Anhang

8.1 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Teresa Vincek, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Elastographie der Glandula parotidea und Glandula submandibularis“

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 07.03.2017