

---

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

Direktor: Prof. Dr. med. Martin Canis

**Neue bildgebende Verfahren zur Charakterisierung  
von Raumforderungen der Glandula parotidea  
im Vergleich zum Normalkollektiv**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Florian Notter  
aus Filderstadt

2019

---

---

Mit Genehmigung der der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. Pamela Zengel

Mitberichterstatterinnen: PD Dr. Vanessa von Holzschuher  
Prof. Dr. Mechthild Stöckelhuber

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

Tag der mündlichen Prüfung: 25.07.2019

## Zielsetzung

Tumoren der großen Kopfspeicheldrüsen sind insgesamt selten. Jedoch gehören sie zu den häufigsten und vor allem vielfältigsten Kopf-Hals-Neoplasien.

Aus diesem Grund stellt das Vorgehen hinsichtlich pathologischer Veränderungen auf dem Bereich der Speicheldrüsen trotz weitreichender Forschung, technischem Fortschritt und wachsendem klinischen Erfahrungsschatz, nach wie vor eine große Herausforderung dar.

Dabei spielt neben Möglichkeiten der Therapie und Nachsorge, insbesondere die sichere, minimalinvasive, kostengünstige und strahlenarme Diagnostik eine immer entscheidendere Rolle. Die möglichst aussagekräftige Einordnung einer Neoplasie gilt als ausschlaggebend für den Operationsentscheid, die Operationsmethode und somit ein langfristig positives Resultat der Therapie.

Aufgrund der oberflächlichen Lage der großen Kopfspeicheldrüsen ist die Ultraschalluntersuchung mittels hochauflösenden Schallköpfen in vielen Fällen die Bildgebungsmethode der ersten Wahl. Während die klassischen Ultraschallmethoden ein überwiegend subjektives und untersucherabhängiges Bild bezüglich der Beschaffenheit, Größe, Vaskularisation und Lagebeziehung eines Tumors zum umliegenden Gewebe liefern, ist es mittels Ultraschall-Elastographie möglich, den Befund um quantitative Darstellungen zu ergänzen.

Es ist bekannt, dass sich Gewebe im Kontext pathologischer Veränderungen in seiner Beschaffenheit verändert. Dieses Umstandes macht man sich nicht nur im Rahmen der Palpation zunutze, sondern auch in der Elastographie.

Eine der Methoden stellt dabei die ARFI-basierte (*Acoustic Radiation Force Impluse*) „*Shear-Wave-Elastography*“ (SWE) dar. Sie bedient sich der Erzeugung von Scherwellen im Gewebe, die sich verhältnismäßig langsam in nicht-flüssigen Medien ausbreiten. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit dieser Scherwellen steht in engem Zusammenhang mit der Steifigkeit des durchquerten Gewebes. Über eine präzise Messung der Scherwellengeschwindigkeit ist es somit möglich eine quantitative, objektiv vergleichbare Gewebedifferenzierung pathologischer Prozesse durchzuführen und im Ultraschallbild darzustellen.

Aus der Kombination der klassischen und neuartigen Ultraschallmethoden kann der Behandler somit einen guten qualitativen und quantitativen Eindruck einer vorherrschenden Situation und pathologischen Gewebsveränderungen gewinnen.

Ziel dieser Arbeit ist es, mittels verschiedener altbewährter, vor allem aber neuartiger Ultraschalltechniken, Vergleichswerte bzw. Richtwerte zur genaueren Diagnose und Differenzierung verschiedener Raumforderungen der Gl. parotidea und deren Dignität im Vergleich zum gesunden Gewebe eines nicht erkrankten Kollektivs zu ermitteln.

Der Fokus soll dabei auf der quantitativen Gewebedifferenzierung mit den neuartigen ARFI-basierten Elastographie-Methoden *Virtual Touch™ quantifikation (VTQ)* und *Virtual Touch™ imaging quantification (VTIQ)* (Siemens, Erlangen) liegen, die jüngst bei der Untersuchung vieler anderer Gewebe bereits vielversprechende klinische Ergebnisse liefern konnte.

# Inhaltsverzeichnis

Zielsetzung.....	I
Inhaltsverzeichnis .....	III
Abkürzungsverzeichnis .....	VI
Tabellenverzeichnis .....	VII
Abbildungsverzeichnis .....	VIII
1 Einleitung .....	1
1.1 Die Glandula parotidea .....	1
1.1.1 Anatomie und Physiologie.....	1
1.2 Tumoren der Speicheldrüsen .....	3
1.2.1 Epidemiologie.....	3
1.2.2 Klassifikation der Speicheldrüsentumore .....	4
1.2.2.1 WHO-Klassifikation .....	5
1.2.2.2 TNM-Klassifikation.....	8
1.2.3 Benigne Tumoren Glandula parotidea .....	11
1.2.3.1 Epidemiologie und Klinik.....	11
1.2.3.2 Benigne epitheliale Tumoren der Gl. parotidea .....	12
1.2.3.2.1 Pleomorphes Adenom.....	12
1.2.3.2.2 Warthin Tumor.....	14
1.2.3.2.3 Seltene benigne epitheliale Tumoren.....	16
1.2.3.3 Nicht-epitheliale benigne Tumoren der Gl. Parotidea .....	17
1.2.3.3.1 Angiome.....	17
1.2.3.3.2 Lipome .....	18
1.2.3.3.4 Diagnostik und Therapie.....	19
1.2.4 Maligne Tumore Glandula parotidea .....	21
1.2.4.1 Epidemiologie und Klinik .....	21
1.2.4.2 Mukoepidermoidkarzinom.....	21
1.2.4.3 Adenoidzystisches Karzinom.....	22
1.2.4.4 Azinuszellkarzinom.....	23
1.2.4.5 Weitere maligne Tumoren .....	23
1.3 Schall/Ultraschall.....	27
1.3.1 Physikalische Grundlagen.....	27
1.3.2 Puls-Echo-Prinzip .....	28
1.3.3 A-Bild .....	28
1.3.4 B-Bild.....	29
1.3.5 Doppler- und Duplex-Sonographie.....	30
1.4 Elastographie.....	31
1.4.1 Kompressionselastographie .....	32

1.4.2	Shear-Wave-Elastography (SWE) .....	32
1.4.3	Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI).....	33
1.5	Verwendung des Ultraschalls im Kopf-Hals-Bereich.....	35
2	Material und Methodik.....	37
2.1	Studiendesign.....	37
2.2	Patienten.....	37
2.3	Untersuchung .....	38
2.3.1	Kriterien .....	39
2.3.2	Vergleichsgruppen.....	40
2.4	Technische Merkmale.....	41
2.4.1	Sonographiegerät .....	41
2.4.2	Angewandte Ultraschallmodi .....	41
2.4.3	Histopathologie.....	44
2.5	Dokumentation/Statistik .....	44
3	Ergebnisse .....	45
3.1	Patienten- und Tumorcharakteristika.....	45
3.2	B-Bild.....	48
3.3	Duplex-Sonographie .....	49
3.4	Virtual Touch Quantification (VTQ).....	51
3.4.1	Alle Mittelwerte mit für XXX eingesetztem Wert 8,5 m/s.....	52
3.4.2	Alle numerischen Werte ohne nichtnumerische Werte .....	56
3.4.3	Anteil nichtnumerischer Werte an jeder Gruppe .....	57
3.5	Virtual Touch Imaging Quantification (VTIQ) .....	58
3.5.1	Alle Mittelwerte mit für „High“ eingesetztem Wert 6,6 m/s.....	58
3.5.2	Alle numerischen Werte ohne nichtnumerische Werte .....	62
3.5.3	Anteil nichtnumerischer Werte „High“ an jeder Gruppe .....	64
3.5.4	VTIQ-Velocity: Farbanteile in Prozent .....	65
3.5.5	VTIQ-Quality.....	67
3.6	Übersicht.....	68
4	Diskussion.....	70
4.1	Patienten- und Tumorcharakteristika.....	71
4.1.1	Alter .....	71
4.1.2	Geschlecht.....	73
4.1.3	Epidemiologie.....	74
4.1.4	Vergleichbarkeit.....	75
4.2	B-Bild.....	76
4.3	Farb-Duplex-Sonographie.....	82
4.4	Kompressionselastographie .....	85
4.5	VTQ .....	87
4.6	VTIQ .....	92
4.7	Rèsumè.....	95

---

5	Zusammenfassung.....	97
	Hintergrund .....	97
	Ziel.....	97
	Material und Methoden.....	98
	Ergebnisse ... ..	98
	Schlussfolgerung und Ausblick .....	100
	Literaturverzeichnis .....	101
	Danksagung .....	111
	Eidesstattliche Erklärung.....	112

## Abkürzungsverzeichnis

A	Amplitude
A.	Arteria
A-Bild	A = Amplitude
ARFI	Acoustic Radiation Force Imaging
B-Bild	B = Brightness
BT	Benigne Tumoren
Bzw.	Beziehungsweise
c	Schallgeschwindigkeit
C-Factor	C = Certainly
CEPA	Carcinoma ex pleomorphes Adenom
Cis	Carcinoma in situ
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonucleinsäure
f	Frequenz
FNAZ	Feinnadelaspirationszytologie
Gl.	Glandula
Gll.	Glandulae
HNO	Hals-Nasen-Ohren
ICD-O	International Classification of Diseases for Oncology
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
LK	Lymphknoten
M.	Musculus
m/s	Meter/Sekunde
MRT	Magnetresonanztomographie
MT	Maligne Tumoren
N.	Nervus
n	Gesamtanzahl
p	p-Wert
PA	Pleomorphes Adenom
PP	Parotis Parenchym
ROI	Region of interest
SD/STABW	Standardabweichung
SNOMED	Systematized Nomenclature of Medicine
SW/SWE	Shear Wave Elastography
V.	Vena
WHO	World Health Organization
TNM	T = Tumor, N = Node (Lymphknoten), M = Metastase
UICC	Union internationale contre le cancer
UK	United Kingdom
USA	United States of America
Vgl.	Vergleich
Vs.	Versus
VTIQ	Virtual Touch Imaging Quantification
VTQ	Virtual Touch Quantification
WT	Warthin Tumor
$\lambda$	Wellenlänge
♀	Geschlecht: Weiblich
♂	Geschlecht: Männlich

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Pathohistologische WHO-Klassifikation der Speicheldrüsentumore.....	6
<b>Tabelle 2:</b> Behavior Code .....	7
<b>Tabelle 3:</b> Grading .....	7
<b>Tabelle 4:</b> Primärtumor .....	8
<b>Tabelle 5:</b> Regionäre Lymphknoten .....	9
<b>Tabelle 6:</b> Fernmetastasen .....	9
<b>Tabelle 7:</b> Stadien – Große Speicheldrüsen.....	10
<b>Tabelle 8:</b> C-Faktor.....	10
<b>Tabelle 9:</b> Bewertung B-Bild.....	41
<b>Tabelle 10:</b> Bewertung Vaskularisation.....	42
<b>Tabelle 11:</b> Übersicht: Ultraschallmodi/Untersuchungsparameter.....	43
<b>Tabelle 12:</b> Benignome Gl. parotidea.....	45
<b>Tabelle 13:</b> Malignome Gl. parotidea.....	46
<b>Tabelle 14:</b> Vergleichskollektiv Gl. parotidea.....	46
<b>Tabelle 15:</b> Patientenalter: Pleomorphes Adenom vs. Warthin Tumor.....	47
<b>Tabelle 16:</b> Patientenalter: Benignome vs. Malignome.....	47
<b>Tabelle 17:</b> Patientenalter: Parenchym und Lymphknoten.....	47
<b>Tabelle 18:</b> Farbdoppler-Sonographie: Durchblutungsniveau.....	49
<b>Tabelle 19:</b> Vergleiche Doppler-Sonographie .....	50
<b>Tabelle 20:</b> VTQ ohne nichtnumerische Werte.....	56
<b>Tabelle 21:</b> VTQ Zweigruppen-Vergleiche numerischen Werte .....	56
<b>Tabelle 22:</b> VTQ nicht-nummerische Werte .....	57
<b>Tabelle 23:</b> Vergleiche VTIQ-Velocity .....	58
<b>Tabelle 24:</b> VTIQ Zweigruppen-Vergleiche nichtnumerischer Werte.....	62
<b>Tabelle 25:</b> VTIQ nicht-nummerische Werte.....	64
<b>Tabelle 26:</b> VTIQ Velocity Farbbeurteilung .....	65
<b>Tabelle 27:</b> Übersicht.....	69
<b>Tabelle 28:</b> Übersicht Studien VTQ .....	91
<b>Tabelle 29:</b> Übersicht Studien VTIQ.....	94

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> B-Bild: Pleomorphes Adenom der Gl. parotidea; .....	13
<b>Abbildung 2:</b> B-Bild: Warthin Tumor der Gl. parotidea.....	15
<b>Abbildung 3:</b> Azinuszellkarzinom (low-grade), Adenoidzystisches Karzinom.....	24
<b>Abbildung 4:</b> B-Bild: Parenchym der Gl. parotidea, Lymphknoten der Gl. parotidea .	29
<b>Abbildung 5:</b> Duplexsonographie: Hämangiom, Parenchym der Gl. parotidea .....	30
<b>Abbildung 6:</b> VTQ: ROI: Parenchym, Warthin Tumor. ....	34
<b>Abbildung 7:</b> VTIQ: ROI: Velocity/Quality Parenchym, Warthin Tumor; unterschiedliche Härtebereiche m/s, Quality .....	35
<b>Abbildung 8:</b> B-Bild: Tumorbegrenzung .....	48
<b>Abbildung 9:</b> Farbduplex-Sonographie: Vaskularisation.....	49
<b>Abbildung 10:</b> VTQ Vergleiche: Mittelwerte pleomorphes Adenom vs. Warthin Tumor Malignom, Parenchym Parotis, Lymphknoten Parotis .....	52
<b>Abbildung 11:</b> Vergleiche Warthin Tumor vs. Malignome, Parenchym, Lymphknoten .....	53
<b>Abbildung 12:</b> Vergleiche Malignome vs. Benignome, Lymphknoten, Parenchym ....	54
<b>Abbildung 13:</b> Benignom vs. Parenchym Parotis .....	54
<b>Abbildung 14:</b> Alle Tumoren Parotis vs. Parenchym, Lymphknoten .....	55
<b>Abbildung 15:</b> Parenchym vs. Lymphknoten.....	55
<b>Abbildung 16:</b> VTQ: Nichtnumerische Werte .....	57
<b>Abbildung 17:</b> VTIQ: Pleomorphes Adenom vs. Warthin Tumor, Malignom, Parenchym, Lymphknoten .....	60
<b>Abbildung 17:</b> VTIQ: Warthin Tumor vs. Malignom, Parenchym, Lymphknoten .....	60
<b>Abbildung 19:</b> Malignom vs. Parenchym, Lymphknoten .....	60
<b>Abbildung 21:</b> VTIQ: Benignom vs. Malignom; Lymphknoten.....	61
<b>Abbildung 20:</b> VTIQ: Parenchym vs. Lymphknoten, Alle Tumoren Parotis .....	61
<b>Abbildung 22:</b> VTIQ: Alle Tumoren Parotis vs. Lymphknoten .....	61
<b>Abbildung 23:</b> VTIQ ohne nichtnumerische Werte: WT vs. MT, BT vs. MT, PA vs. WT, PA vs. MT .....	63
<b>Abbildung 24:</b> VTIQ: Anteil nichtnumerische Werte.....	64
<b>Abbildung 25:</b> VTIQ Velocity: Farbanteile: Pleomorphes Adenom, Warthin Tumor, Benignom, Malignom, Parenchym, Lymphknoten .....	66
<b>Abbildung 26:</b> VTIQ Quality: Benignome, Malignome, Pleomorphes Adenom, Warthin Tumor.....	67

# 1 Einleitung

## 1.1 Die Glandula parotidea

### 1.1.1 Anatomie und Physiologie

Der Mensch verfügt über drei jeweils paarig angelegte große Kopfspeicheldrüsen, die Glandula parotidea (auch Gl. parotis, Ohrspeicheldrüse, Parotis), die Glandula submandibularis und die Glandula sublingualis. Darüber hinaus finden sich zahlreiche gleichmäßig im Mund- und Rachenraum verteilte kleine Speicheldrüsen (1).

Entwicklungsgeschichtlich entspringen die Speicheldrüsen der ektodermalen Mundbucht (2). Bei sämtlichen Speicheldrüsen herrscht ein ähnliches Bauprinzip vor. Es handelt sich um tubuloalveoläre Strukturen, einem funktionellen Gefüge aus Drüsenazini, Speichelgangsystemen und Drüseninterstitium, die in ihrem Verlauf den Mundspeichel produzieren und modifizieren. Im Falle der Gl. parotidea ist dies überwiegend Speichel seröser Konsistenz (3). Interstitielles Fettgewebe und intraparotideale Lymphknoten sind typisch für die Ohrspeicheldrüsen (3).

Der pyramidenförmige Drüsenkörper der Ohrspeicheldrüse ist von einer bindegewebigen, kaum dehnbaren Faszie (Fascia parotidea) umgeben. Die Ausläufer dieser filzartigen Kapsel strahlen ins Drüseninnere ein und unterteilen die Drüse in einzelne Lappen und Läppchen. Der laterale Drüsenkörper liegt dem aufsteigenden Unterkieferast und dem M. masseter vor dem Ohr auf und wächst bis in die Tiefe der Fossa retromandibularis ein. Nach kranial reicht ihre Begrenzung fast bis zum Jochbogen. In kaudaler Richtung überschreitet sie als sogenannter Lobus colli leicht den Rand des Unterkiefers. Dort schmiegt sie sich dem Platysma an. Nach dorsal reicht sie bis an den äußeren Gehörgang heran (2, 4). Nach dem Austritt aus dem Felsenbein (Foramen stylomastoideus) verläuft intraparotideal fächerförmig der N. facialis und seine Äste. Dadurch lässt sich die Ohrspeicheldrüse zusätzlich in einen laterales, großes (Pars superficialis) und ein in der Tiefe gelegenes, mediales Blatt (Pars profunda) untergliedern. Eine bindegewebige Teilung besteht dabei nicht (3).

Ferner ist das teilweise Vorliegen akzessorischen Drüsengewebes im Verlauf des Ausführungsganges beschrieben (Gl. parotidea accessoria) (2, 5).

Der Ausführungsgang (Ductus parotideus, Stenon Gang), zieht vom vorderen Rand der Parotis quer über den M. masseter und durchbohrt den M. buccinator, um auf Höhe des 2. oberen Molaren in der Papilla parotidea zu münden (2).

Die sympathische Innervation der Gl. parotidea erfolgt über das Ganglion cervicale superius, den Plexus caroticus und das Ganglion oticum. Parasympathisch wird sie durch den Nucleus salivarius inferior des N. glossopharyngeus innerviert. Die sensible Versorgung erfolgt über den N. auricularis magnus, der aus dem Plexus cervicalis entspringt und den N. auriculotemporalis, einem Ast des N. mandibularis. Die Gefäßversorgung der Ohrspeicheldrüse findet arteriell über die Äste der A. carotis externa und der venöse Abfluss überwiegend über die V. retromandibularis und die V. facialis statt (6).

Aus funktioneller Sicht sind die Speicheldrüsen dem Verdauungssystem zugehörig. Täglich werden bis zu 900 ml Speichel produziert. Die Gesamtspeichelproduktion verteilt sich mit ca. 50 % auf die Gll. submandibulares, 40 % auf die Gll. parotidea und etwa 5% auf die Gll. sublinguales (6). Neben dem Hauptbestandteil Wasser (99 %) enthält der Mundspeichel eine Vielzahl an Elektrolyten (Natrium, Kalium Chlorid, Hydrogencarbonat) und verschiedenste Makromoleküle wie Amylase, Mukopolysaccharide, Lysozyme, Glykoproteine und Immunglobuline (5).

Zu den Hauptfunktionen des Speichels zählt neben seiner Verdauungsfunktion der Schutz der Schleimhaut und der Zähne (Antikariogenität, Abrassionsschutz, mechanische Schmierfunktion, immunprotektives Verhalten, antimikrobielle Wirkung, Pufferfunktion). Auch bei der Sprachbildung und dem Schlucken ist er von Bedeutung (5).

Sonographisch erscheint die Ohrspeicheldrüse im Vergleich zur umliegenden Muskulatur in gleichmäßig echoreicher Dreiecksform. Aus anatomischer Sicht können neben kleineren ovalen, echoarmen Strukturen, die intraparotidealen Lymphknoten entsprechen, die Vena retromandibularis, die Arteria carotis externa und selten die Arteria carotis interna dargestellt werden. Teile des medialen Parotis-Blattes und der Verlauf des N. facialis sind sonographisch nicht darstellbar. In der Visualisierung vieler pathologischer Prozesse im Bereich der Gl. parotidea spielt die Sonographie eine bedeutsame Rolle (7).

Aus pathologischer Sicht nimmt die Gl. parotidea neben diversen entzündlichen aber auch nicht entzündlichen Hergängen, vor allem im Bereich des Tumorleidens unterschiedlichsten Ursprungs, einen besonderen Stellenwert ein (5, 8). Im Rahmen dieser Arbeit soll ausschließlich auf die Tumoren der Ohrspeicheldrüse eingegangen werden.

## **1.2 Tumoren der Speicheldrüsen**

### **1.2.1 Epidemiologie**

Tumoren der Kopfspeicheldrüsen haben einen Anteil von ca. 3 % an der Gesamtheit der Neoplasien im Kopf-Hals-Bereich (9). Davon entfallen ca. 70-80 % auf die Gl. parotidea, der Rest auf die Gl. submandibularis (ca. 10 %), die Gl. sublingualis (ca. 1 %) und die kleinen Speicheldrüsen (9 %). Insgesamt sind ca. 80 % der Neoplasien der Gl. parotidea benignen Entität (9-11).

Aufgrund des komplexen feingeweblichen Aufbaus der Speicheldrüsen sind die Neoplasien dadurch gekennzeichnet, dass sie über einen außerordentlichen Reichtum an unterschiedlichen histomorphologischen Differenzierungsformen verfügen. Daraus ergeben sich verhältnismäßig viele diagnostische, therapeutische und prognostische Herausforderungen (12).

Speicheldrüsentumoren können anhand der aktuellen WHO- sowie der TMN- Klassifikation anhand verschiedener Parameter unterschieden und eingeteilt werden (13).

## 1.2.2 Klassifikation der Speicheldrüsentumore

Sowohl im klinischen Alltag, als auch in der internationalen Wissenschaft ist es von großer Bedeutung, eine objektive und klar strukturierte, vergleichbare Nomenklatur hinsichtlich der Tumoren zu besitzen. Dazu werden zahlreiche Parameter zur genauen Beschreibung der verschiedenen Tumoren herangezogen. Die anatomische Lokalisation, die Histologie, die Gewebebeschaffenheit, die Zelldifferenzierung, die Gestalt und Größe, aber auch das allgemeine Verhalten der Neoplasie oder Malformation in Bezug auf den Tumor selbst, genauso wie die umliegenden Strukturen, spielten in den Überlegungen eine Rolle (3). In der vorliegenden Arbeit wird auf zwei international gängige Methoden der Klassifikation eingegangen: Die *TNM-Klassifikation* der *Union internationale contre le cancer* (UICC) (vgl. 1.2.4) und die auf der Pathologie basierende Nomenklatur der *World Health Organization* (WHO) (vgl. 1.2.3) (1, 13, 14).

### 1.2.2.1 WHO-Klassifikation

Die Grundlage der *WHO-Klassifikation* ist die Beurteilung der pathologischen Struktur des jeweiligen Tumorgewebes. Sie wurde durch die Publikation von G. Seifert (1991) bekannt und mehrfach erweitert (13). Heute werden hierin nahezu 50 verschiedene Speicheldrüsentumoren differenziert (13, 15, 16). Dabei werden neben der Beurteilung der Tumormorphologie und des feingeweblichen Aufbaus, des Zellursprungs und der zellulären Differenzierung, immunhistochemische, molekularpathologische und DNA-zytometrische Methoden vor allem hinsichtlich bestimmter Tumor- und Proliferationsmarker angewandt. Aus diesem breiten diagnostischen Spektrum ergeben sich umfangreiche diagnostische Herausforderungen (13, 17).

Die aktuell gültige 4. Ausgabe wurde im Februar 2017 publiziert. Hierin sind alle anerkannten Tumoren benigner und maligner Entität klassifiziert (18).

Epitheliale Tumoren stellen mit einem Anteil von 90 % die größte Gruppe der Speicheldrüsentumoren dar (19). Grob unterscheidet man innerhalb dieser Gruppe zwischen den gutartigen Adenomen und den malignen Karzinomen. Weitere Gruppen sind die nicht-epithelialen Tumoren, die malignen Lymphome, sekundär entstandene Tumoren, unklassifizierbare Tumoren und die Zusammenfassung tumorähnlicher Läsionen (3).

Jeder Tumor ist einer einheitlichen codierten fünfstelligen Bezeichnung zugeordnet (vgl.: Tabelle 1). Die standardmäßig verwendeten Codierungen beziehen sich auf die Schlüssel der SNOMED (*Systematized Nomenclature of Medicine*) und der ICD-O (*International Classification of Diseases for Oncology*) (vgl. Tabelle 1) (20).

Dieser sogenannte Tumorhistologieschlüssel setzt sich aus drei Teilen zusammen. Dabei dient der erste Teil, bestehend aus den ersten vier Ziffern, der Codierung der histologischen Zuordnung (20).

Die Ziffer hinter dem Schrägstrich beschreibt den *Behavior-Code*, also das biologische Verhalten des Tumors (vgl. Tabelle 2). Zusätzlich wird der codierten Beschreibung noch eine sechste Stelle hinzugefügt, die den histologischen Differenzierungsgrad (*Grading*) des Tumors wiedergibt (vgl. Tabelle 3) (20).

**Tabelle 1:** Pathohistologische WHO-Klassifikation der Speicheldrüsentumore

Tumortyp	ICD-O**/SNOMED*-Schlüssel
<b>1 Adenome</b>	
1.1 Pleomorphes Adenom	8940/0
1.2 Myoepitheliom	8982/0
1.3 Basalzelladenom	8147/0
1.4 Warthin Tumor (Zystadenolymphom)	8561/0
1.5 Onkozytom (onkozytäres Adenom)	8290/0
1.6 Kanalikuläres Adenom	8149/0
1.7 Talgdrüsenadenom	8410/0
1.8 Sebaceöses und nicht-sebaceöses Lymphadenom	
1.9 Duktales Papillom	8503/0
-invertes Papillom	8053/0
-intraduktales Papillom	8503/0
-Sialadenoma papilliferum	8260/0
1.9 Zystadenom	8440/0
-papilläres Zystadenom	8450/0
-muzinöses Zystadenom	8470/0
<b>2 Karzinome</b>	
2.1 Azinuszellkarzinom	8550/3
2.2 Mukoepidermoidkarzinom	8430/3
2.3 Adenoid-zystisches Karzinom	8200/3
2.4. Polymorphes low-grade Adenokarzinom (terminales Gangadenokarzinom)	8525/3
2.5 Epithelial-myoepitheliales Karzinom	8562/3
2.6 Basalzell-Adenokarzinom	8147/3
2.7 Talgdrüsenkarzinom	8410/3
2.8 Zystadenokarzinom	8450/3
2.9 Muzinöses Adenokarzinom	8480/3
2.10 Onkozytäres Karzinom	8290/3
2.11 Speichelgangkarzinom	8500/3
2.12 Adenokarzinom	8140/3
2.13 Malignes Myoepitheliom	8982/3
2.14 Karzinom ex pleomorphem Adenom	8941/3
2.15 Plattenepithelkarzinom	8070/3
2.16 Kleinzelliges Karzinom	8041/3
2.17 Undifferenziertes Karzinom	8020/3
2.18 Andere Karzinome	

3	<b>Nicht-epitheliale Tumoren</b>	
4	<b>Maligne Lymphome</b>	
5	<b>Sekundäre Tumoren</b>	
6	<b>Unklassifizierbare Tumoren</b>	
7	<b>Tumorähnliche Läsionen</b>	
7.1	Sialadenose	71000
7.2	Onkozytose	73050
7.3	Nekrotisierende Sialometaplasie	73220
7.4	Benigne lymphoepitheliale Läsion	72240
7.5	Speicheldrüsenzysten	33400
7.6	Chronisch skleorsierende Sialadenitis der Gl. submandibularis (Küttner-Tumor)	45000
7.7	Zystische lymphoide Hyperplasie bei AIDS	

(aus Seifert 1991, Barnes 2005)(13, 16)

\*SNOMED: *Systematized Nomenclature of Medicine*

\*\*ICD-O: *International Classification of Diseases for Oncology*

**Tabelle 2:** Behavior Code

Code	Definition
M-.../0	Benigne
M-.../1	Fragliche Dignität
M-.../2	Carcinoma in situ
M-.../3	Maligne (Primärtumor)
M-.../6	Maligne (Sekundärtumor/Metastase)
M-.../9	Maligne (Unsicher ob Primär- oder Sekundärtumor)

(aus Wagner und Hermanek 1997, S. 3) (20)

**Tabelle 3:** Grading

Grad	Definition	Grading
Grad 1 (G1)	Gut differenziert	Low-grade
Grad 2 (G2)	Mäßig differenziert	
Grad 3 (G3)	Schlecht differenziert	High-grade
Grad 4 (G4)	Undifferenziert	
GX	Grading nicht durchführbar/ nicht durchgeführt	-

(aus Wagner und Hermanek 1997, S. 9)(20)

### 1.2.2.2 TNM-Klassifikation

Die *TNM-Klassifikation* der UICC (*Union internationale contre le cancer*) ist ein weltweit anerkanntes Schema zur Klassifizierung des anatomischen Ausmaßes eines Tumors. Sie ist aktuell in der 7. Auflage verfügbar und ausschließlich für maligne Tumorentitäten anwendbar (14). In erster Linie beinhaltet sie die klinisch und histopathologisch erfasste anatomische Ausbreitung des Tumorgeschehens. Gegliedert ist diese in drei Kategorien (21, 22):

- T: Ausbreitung des Primärtumors (vgl. Tabelle 4)
- N: Fehlen/Vorhandensein und Ausbreitung von regionären Lymphknotenmetastasen (vgl. Tabelle 5)
- M: Fehlen/Vorhandensein von Fernmetastasen (vgl. Tabelle 6)

Darüber hinaus unterscheidet man zwischen einem vorgesezten „c“ (cTNM), einer prä- oder intraoperativ klinisch oder bildgebend ermittelten Klassifizierung, und einem vorangestellten „p“ (pTNM), der postoperativ pathologischen Einordnung eines Malignoms (17).

Das im Folgenden aufgeführte Schema gilt ausschließlich für die großen Kopfspeicheldrüsen. Die Kategorie beschreibt „N“ hier im Normalfall den Befall von Halslymphknoten (14).

#### *T – Primärtumor*

**Tabelle 4:** Primärtumor

Kürzel	Definition
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung, ohne extraparenchymatöse Ausbreitung
T2	Tumor mehr als 2 cm, jedoch nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, ohne extraparenchymatöse Ausbreitung
T3	Tumor größer als 4 cm in größter Ausdehnung und/oder mit extraparenchymatöser Ausbreitung
T4a	Tumor infiltriert Haut, Unterkiefer, äußeren Gehörgang, N. facialis
T4b	Tumor infiltriert Schädelbasis, Processus pterygoideus oder umschließt A. carotis

(aus C. Wittekind 2017, TMN: Klassifikation maligner Tumore, Seite 51) (14)

*N – Regionäre Lymphknoten***Tabelle 5:** Regionäre Lymphknoten

Code	Definition
NX	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase (n) in solitärem ipsilateralen LK, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N2a	Metastase (n) in solitärem ipsilateralen LK, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6cm in größter Ausbreitung, ohne extranodale Ausbreitung
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen LK, keiner mehr als 6 cm in größter Ausbreitung, ohne extranodale Ausbreitung
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen LK, keiner mehr als 6 cm in größter Ausbreitung, ohne extranodale Ausbreitung
N3a	Metastase (n) in LK, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N3b	Metastase (n) in einzelnen oder multiplen LK, klinisch extranodale Ausbreitung

Begriffsbesprechung: *ipsilateral*: in der Mittellinie gelegen; *extranodale Ausbreitung*: Invasion der Haut/Weichteile, klinische Zeichen einer Nervenbeteiligung

(aus C. Wittekind 2017, TMN: Klassifikation maligner Tumoren, S. 52) (14)

*M - Fernmetastasen***Tabelle 6:** Fernmetastasen

Code	Definition
M0	Keine Fernmetastasen nachweisbar
M1	Fernmetastasen nachweisbar

(aus C. Wittekind 2017, TMN: Klassifikation maligner Tumoren, S. 53) (14)

### Zusammenfassung der Stadien – Große Speicheldrüsen

Zusammenfassend ergibt sich aus dem TNM-Schema ein Stufenschema (*Staging*). Daraus lässt sich die Invasivität und somit der Umfang der Therapie, der Nachsorge und der Prognose eines vorliegenden Tumorgeschehens ableiten (vgl. Tabelle 7).

**Tabelle 7:** Stadien – Große Speicheldrüsen

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N0	M0
IVa	T4a	N0, N1	M0
	T1, T2, T3, T4a	N2	M0
IVb	Jedes T	N3	M0
	T4b	Jedes N	M0
IVc	Jedes T	Jedes N	M1

Begriffsbesprechung: *Cis*: Carcinoma in situ

(aus C. Wittekind 2017, TMN: Klassifikation maligner Tumoren, S. 53) (14)

### Der C-Faktor

Der C-Faktor (C= Certainly-Factor; Diagnosesicherheit) macht eine Aussage über die Zuverlässigkeit der Klassifikation in Abhängigkeit von den angewandten diagnostischen Methoden. Die Verwendung ist nicht zwingend, wobei das „C“ hinter das „M“ gesetzt wird (vgl. Tabelle 8).

**Tabelle 8:** C-Faktor

Code	Definition	Diagnostik
C1	Aussage entsprechend diagnostischer Standardmethoden wie z.B. Inspektion, Palpation, Standardröntgen, intraluminale Endoskopie.	
C2	Aussage entsprechend spezieller Diagnosemaßnahmen, z.B. Endoskopie, Biopsie, spezielle bildgebende Verfahren: spezielle Röntgenprojektionen, Schichtaufnahmen, CT, Sonographie, MRT etc.	Klinische TNM-Klassifikation

---

C3	Aussage nach chirurgischer Exploration mit Biopsie/zytologischer Untersuchung.	
C4	Aussage nach definitiver chirurgischer Behandlung und pathologischer Untersuchung des Resektates.	Pathologische TNM-Klassifikation
C5	Aussage folglich einer Autopsie	

---

(Aus C. Wittekind 2017, TMN: Klassifikation maligner Tumoren, S. 18) (14)

## 1.2.3 Benigne Tumoren Glandula parotidea

### 1.2.3.1 Epidemiologie und Klinik

Benigne Tumoren der großen Kopfspeicheldrüsen können anhand der WHO-Klassifikation grob in epitheliale Tumoren und solche nicht-epithelialen Ursprungs eingeteilt werden (13). Epitheliale Tumoren sind weitaus häufiger (3). Entsprechend ihres Aufbaus unterscheidet man die Adenome weiter in pleomorphe und monomorphe Adenome (3). Mit absteigender Häufigkeit handelt es sich zumeist um pleomorphe Adenome, Warthin Tumoren (Zystadenolymphome) und Basalzellenadenome (3).

Der Altersgipfel der Adenome liegt im 3.-4. Lebensjahrzehnt, wobei die Angaben innerhalb der verschiedenen Tumortypen deutlichen Schwankungen unterliegen (1). Auch in der Geschlechterverteilung zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Entitäten (3).

Obwohl die Tumoren der Speicheldrüsen meistens als Einzel Tumoren auftreten, werden selten auch multiple Tumoren beobachtet. Im Großteil der Fälle treten diese in der Ohrspeicheldrüse auf. Dabei kommen öfter bilaterale als unilaterale Tumorereignisse vor. Innerhalb der sogenannten Doppel- und Mehrfachtumoren wird darüber hinaus zwischen Tumoren identischer und solchen nicht-identischer Histologie unterschieden (3).

In den nachfolgenden Kapiteln sind einige ausgewählte Tumoren der Gl. parotidea mit Relevanz zur vorliegenden Arbeit näher aufgeführt.

### 1.2.3.2 Benigne epitheliale Tumoren der Gl. parotidea

#### 1.2.3.2.1 Pleomorphes Adenom

Das pleomorphe Adenom ist mit ca. 50-60 % der häufigste Speicheldrüsentumor der großen Kopfspeicheldrüsen. Zu ca. 80 % kommt es in der Gl. parotidea vor. Das weibliche Geschlecht ist etwas häufiger betroffen (3, 23).

Klinisch zeigt sich zumeist ein schmerzloser, rundlicher, derber, gut verschieblicher Knoten ohne Anhalt für Malignität und langsamer Größenzunahme (4). Echtes multilokuläres Wachstum tritt äußerst selten auf. Zumeist handelt es sich um einen gelappten Tumor, der durch feine, kaum sichtbare Septen verbunden ist (1, 24).

Obwohl das pleomorphe Adenom aufgrund seiner histologischen Pleomorphie traditionell als Misch tumor beschrieben wird, ist eine epitheliale Histogenese dieser benignen Geschwulst erwiesen. Er enthält epitheliale und mesenchymal-mukoide, -fibroide, -myxoide und -chondroide Komponenten (13, 25). Oftmals zeigen sich gangartige, solide oder zystische Formationen mit netzartiger Auflockerung um das Stroma (3).

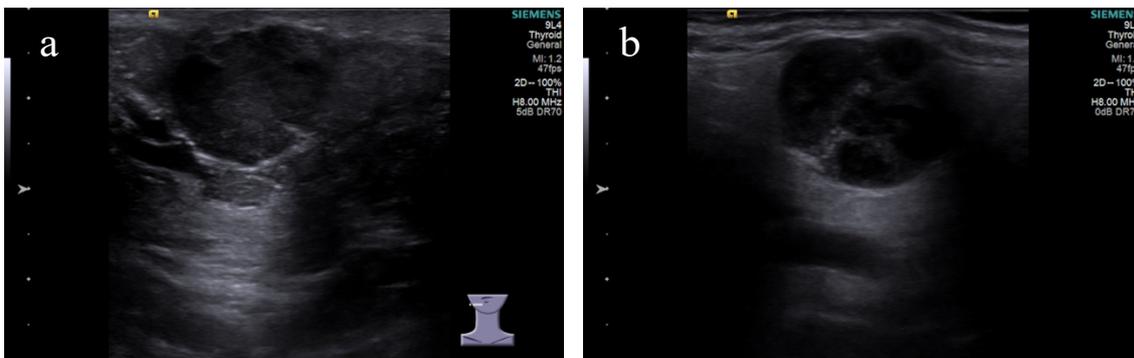
Das pleomorphe Adenom wird durch eine Pseudokapsel umhüllt. Um die ohnehin geringe Rezidivgefahr zu minimieren, gilt es, diese bei der Exstirpation mit möglichst kleinem Sicherheitsabstand nicht zu verletzen. Durch das Einreißen der Kapsel kann Tumorgewebe austreten und die Grundlage für Rezidive bilden (1). Die sorgfältige Reinigung des Operationsgebiets und rechtzeitige Entfernung des Tumors ist somit obligat um ein Wiederauftreten zu vermeiden, vor allem jedoch in Anbetracht des malignen Entartungsrisikos von ca. 6-10 % (Karzinom ex pleomorphes Adenom) (3, 25-27). Begünstigt wird diese maligne Transformation über einen mehrstufigen Entartungsprozess; zum einen durch lange bestehende und zum anderen durch Rezidive (teilweise erst 10-20 Jahre nach erster Operation) bereits operierter Tumoren (16, 28). Der Malignitätsgrad ist abhängig von der Neigung zu extrakapsulärem Wachstum (27). Je ausgeprägter sich die Invasion außerhalb der Pseudokapsel darstellt, desto höher ist zumeist der Malignitätsgrad und die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Metastasen und Fernmetastasen über den Lymph- als auch den Blutweg mit dann schlechter Prognose (27, 28).

Obwohl das pleomorphe Adenom in seiner Struktur sehr vielseitig und unterschiedlich erscheinen kann, zeigen sich wiederkehrende Bauprinzipien. Zum einen die Differenzierung der Epithelzellen und zum anderen die Menge und Beschaffenheit des Stromas, woraus sich nach G. Seifert (1984) vier Subtypen ergeben (1):

- Typ 1: es handelt es sich um den klassischen Typ, auf den ca. 30 % der Tumore entfallen. Bis zu 50 % der Tumormasse bestehen aus mukoidem Stroma, das nicht scharf vom bienenschwarmartigen Epithel abgrenzbar ist. Es finden sich epithelial-solide, -trabekuläre,- tubuläre und -zystische Strukturen aus Gangepithelien, Myoepithelien und epidermoide Zellen. Begrenzt ist der Tumor durch eine nicht immer durchgängige bindegewebige Kapsel.
- Typ 2: mit einem Anteil von 80 % sehr stromareich. Ihm gehören ca. 55 % der pleomorphen Adenome an. Das Stroma ist überwiegend mukoid, selten chondral, gemischt oder ossär. Das Epithel entspricht Typ 1.
- Typ 3: stromaarm (20 %) und zellreich. In der Vielseitigkeit seiner Epitheldifferenzierung entspricht es dem Typ 2. Typ 3 kommt zu ca. 9 % vor.
- Typ 4: stromaarm wie Typ 3. Epithelial weist es sehr uniforme Differenzierung auf (Ähnlichkeit zum monomorphen Adenom.) Enthält eine mukoide Stroma-komponente. Typ 4 macht einen Anteil von nur 6,5 % an allen pleomorphen Adenomen aus (1).

Sonographisch zeigt sich zumeist eine runde bis ovale, glatt begrenzte und echoarme Raumforderung, in seltenen Fällen mit zystischen oder kalzifizierenden Anteilen (7, 29). Charakteristisch ist ein lobuliertes Erscheinungsbild mit oft kräftigen distalen Schallphänomenen (30). Entsprechend seiner histologischen Natur kann das Sonographiebild eine Homogenität aber auch Inhomogenität aufweisen (31).

Therapeutisch empfiehlt sich bei oberflächlich gelegenen Tumoren entweder eine extrakapsuläre Dissektion oder eine partielle oder laterale Parotidektomie unter Schonung des N. facialis. Bei Tumoren des tiefen Parotislapens bedient man sich der subtotalen oder bei komplettem Befall der vollständigen Parotidektomie mit jeweils guter Prognose (4).



**Abbildung 1:** B-Bild: Pleomorphes Adenom der Gl. parotidea; a) eher rundliche, stellenweise inhomogene Raumforderung mit in Bereichen etwas unscharf auslaufenden Rändern, b) runde, binnenstrukturell teilweise pleomorph erscheinendes Stroma, glatt begrenzte Raumforderung mit zentral zystischen Arealen

### 1.2.3.2.2 Warthin Tumor

Der Warthin-Tumor (Zystadenolymphom) gehört zur Gruppe der monomorphen Adenome. Er ist mit ca. 22 % der zweithäufigste epitheliale Tumor der Speicheldrüsen (1, 3). Monomorphe Adenome zeichnen sich gegenüber den pleomorphen Adenomen durch eine Gleichmäßigkeit der epithelialen Strukturen und wenig Stroma aus (25).

Hauptsächlich tritt der Warthin Tumor im unteren Pol der Gl. parotidea, insbesondere bei Männern (90 %) in der 6.-7. Lebensdekade auf (1, 4, 5). In ca. 10 % der Fälle ist ein bilaterales oder multiples Vorkommen beschrieben (32). Das seltene Auftreten außerhalb der Ohrspeicheldrüse (5-8 %) wird im Bereich kleiner Mundspeicheldrüsen sowie der Gl. submandibularis beobachtet (3). Gegenstand der aktuellen Diskussion über die Entstehung von Warthin Tumoren ist die Theorie von entwicklungsbedingten intraglandulären Epitheleinschlüssen (6). Als Risikofaktoren werden Zigarettenrauchen (8-fach erhöhtes Risiko) und Strahlenexposition genannt (5).

In der klinischen Untersuchung zeigt sich palpatorisch eine schmerzlose, langsam entstandene, relativ weiche und indolente Schwellung, die knotig und bei entsprechender Größe fluktuierend sein kann (4, 5).

Histopathologisch stellen sich Warthin Tumoren relativ glatt abgegrenzt und einerseits mit epithelial-zystischen, teilweise bröcklig, teils schleimig-dickflüssig befüllten Strukturen durchsetzt dar (1). Weiterhin zeigt sich eine variable Stromakomponente aus lymphoidem Gewebe. Auch onkozytäre Zellen werden beobachtet (1). Entsprechend des Anteils der epithelialen und lymphoiden Komponenten und deren Differenzierung unterscheidet G. Seifert 1996 vier Subtypen (3):

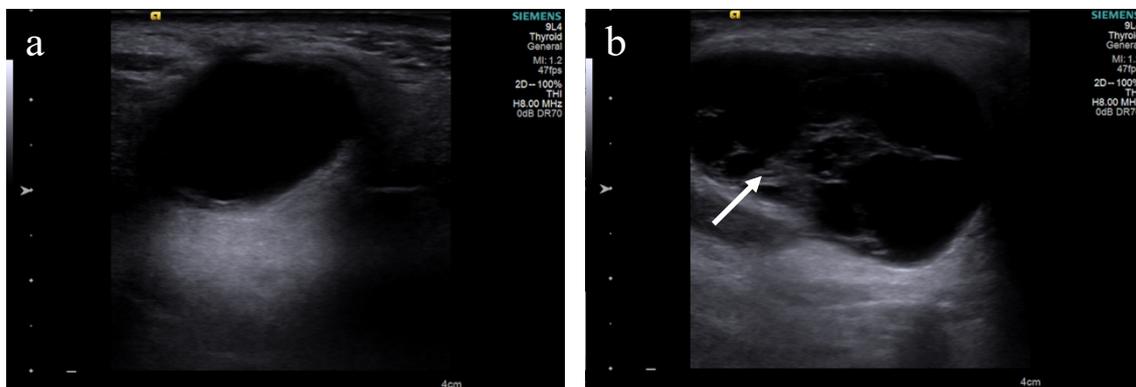
- 1: klassischer Tumorsubtyp, der sich durch eine Epithel-Stroma-Relation von 1:1
- 2: stromaarmer Subtyp, epitheliale Gewebekomponente von 70-80 % der Gesamttumormasse
- 3: stromareicher Subtyp mit lymphoider Stromakomponente von 70-80 %; tritt nur beim männlichen Geschlecht auf.
- 4: metaplastischer Subtyp mit überwiegendem Ersatz der onkozytären Gewebedifferenzierung durch Plattenepithelmetaplasien; enthält regressive Umbauprozesse durchzogen von Nekrosen, pseudozystischen und hyalinen Bereichen.

Die Häufigkeitsverteilung beläuft sich auf 77 % der Patienten mit Subtyp 1, 13,5 % mit Subtyp 2, lediglich 2 % zeigen das Verteilungsmuster von Subtyp 3 und 7,5 % der Erkrankten leiden am metaplastischen Subtyp 4 (1).

Mit sehr seltenem Auftreten ist die Entstehung von sekundären Malignomen in einem vorhandenen Warthin Tumor beschrieben. Dabei werden Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome aber auch undifferenzierte Karzinome beobachtet (1).

Verglichen mit dem pleomorphen Adenom erweist sich der Warthin Tumor sonographisch etwas echoärmer und inhomogener mit stellenweise auffällig zystischer, echoleerer Binnenstruktur. Zumeist stellt er sich glatt begrenzt, in ovaler Form und teilweise kräftig perfundiert dar (7, 30, 31).

Die Therapiemöglichkeiten bestehen je nach Topographie und Ausmaß wegen der erhöhten Wahrscheinlichkeit des multilokulären Auftretens in einer lateralen Parotidektomie zur vollständigen Resektion des Tumors oder der extrakapsulären Dissektion bei oberflächlicher, solitärer Gestalt und/oder erhöhtem Operationsrisiko. Selten wird eine vollständigen Parotidektomie durchgeführt (4, 6). Infolge der chirurgischen Therapie zeigt sich eine gute Prognose mit sehr geringem Entartungsrisiko (5).



**Abbildung 2:** B-Bild: Warthin Tumor der Gl. parotidea: a) rundliche, glatt begrenzte echoleere Raumforderung ohne erkennbare zystische Binnenstruktur, leichte Randschattenbildung b) ovale Raumforderung mit echoärmer, zentral stellenweise inhomogener, teils zystisch-blasiger Binnenstruktur (siehe Pfeil).

### 1.2.3.2.3 Seltene benigne epitheliale Tumoren

#### *Basalzelladenom*

Das Basalzelladenom ist mit einem Anteil von 3,9 % eine seltene Form der epithelialen Benignome (3). Mit einem Altersgipfel zwischen dem 6. und 7. Lebensjahrzehnt tritt es häufiger bei Frauen auf (60 %) (3). Die Gl. parotidea ist der Hauptmanifestationsort (90 %) (1). Aus morphologischer Sicht setzt sich das Basalzelladenom aus isomorphen Zellen mit prominenter Basalmembran zusammen. Es treten membranöse, trabekuläre, solide und tubuläre Formen auf (33). Klinisch zeigt sich ein elastischer, gut umschriebener und verschieblicher Palpationsbefund (6).

#### *Onkozytom*

Diese seltene Adenomform kommt bezogen auf die Speicheldrüsenadenome zwischen 0,1-1,4 % vor (3). Bevorzugt tritt es bei Frauen höheren Lebensalters (6.-8. Lebensdekade) auf und ist überwiegend in der Gl. parotidea lokalisiert (3). Charakteristisch für den Aufbau des Onkozytoms sind solid, trabekulär und tubulär-zystische streifenstückartige Gangepithelien (3). Die Tumoren besitzen ein langsames Wachstum und zeigen eine bindegewebige Kapsel (3).

#### *Weitere eigenständige Entitäten*

Die WHO-Klassifikation definiert weitere histologisch als klar eigenständig anzusehende Entitäten. Abgegrenzt werden die seltenen Adenomformen des Myoepithelioms, des Talgdrüsenadenoms, des Lymphadenoms, des duktales Papilloms und des Zystadenoms (13, 16). Sie kommen mit einer Häufigkeit von bis zu ca. 2 % vor (3). Die Therapie richtet sich nach der Lage und Größe des Tumors und wird in der Regel analog zum pleomorphen Adenom durchgeführt (33).

Aus sonographischer Sicht sind für die seltenen Entitäten keine zuverlässigen individuellen Charakteristika beschrieben.

### 1.2.3.3 Nicht-epitheliale benigne Tumoren der Gl. Parotidea

Mit einem Anteil von ca. 2-5 % an allen Speicheldrüsentumoren kommen nicht-epitheliale Tumoren vor (1, 5, 25). Diese zu fast 90 % gutartige Tumorgruppe tritt zumeist in der Gl. parotidea auf (3). Sie gehen aus mesenchymalen Ursprungszellen, also dem gefäßführenden Fettbindegewebe des Drüseninterstitiums hervor (Fettgewebe, Blut- und Lymphgefäße, Nervenfasern, zelluläre Bestandteile des Immunsystems) (1, 3). Im Gegensatz zu den epithelialen Tumoren handelt es sich nicht um für Speicheldrüsen charakteristische ortsständige Knoten, sondern um gewebeunspezifische Weichgewebstumoren ähnlich denen anderer Organe. Sie können innerhalb der Speicheldrüsen, aber auch periglandulär lokalisiert sein (1, 3).

In absteigender Häufigkeit treten bezugnehmend auf das Hamburger Speicheldrüsen-Register Angiome mit 42 % (v.a. Hämangiom und Lymphangiom), Lipome (23 %) und solche neurogenen (14 %) oder anderen Ursprungs (1 %) auf (3, 33, 34).

#### 1.2.3.3.1 Angiome

Hämangiome stellen mit ca. 65 % die größte Gruppe der Gefäßgeschwülste dar, gefolgt von Lymphangiomen (ca. 20 %) und Mischformen mit ca. 10-15 % (3).

##### *Hämangiome*

Hämangiome kommen als *kapilläre* und häufiger als *kavernöse* (60 %) Form vor (3). *Kapilläre* Hämangiome sind die häufigsten benignen Tumoren bei Kindern, vor allem bei Mädchen innerhalb des 1. Lebensjahrzehnts (1). Zumeist sind sie innerhalb der Gl. parotidea lokalisiert (90 %) (3). Sie können eine beträchtliche Größe erlangen, wobei sich die Hautbereiche über der Geschwulst typischerweise als bläulich-rötliche Verfärbung darstellen. Die Drüsenläppchen werden durch die blutreichen Kapillaren schwammartig durchzogen, wodurch es zur Rückbildung des sekretorischen Drüsenparenchyms kommt. Das Speichelgangsystem bleibt dabei erhalten (3).

Der Häufigkeitsgipfel der *kavernösen* Hämangiom-Form beginnt ab dem 20. Lebensjahr. Zu ca. 60 % wird ein peri- oder paraglanduläres Vorkommen, vor allem im Bereich des M. masseters, beobachtet. Sie leiten sich von arteriovenösen Anastomosen ab. Innerhalb der Gefäße zeigen sich regressive Veränderungen mit interstitiellen Sklerosen, Thrombosen und Phlebolithen (3).

Im Sonographiebild stellen sich Hämangiome als wabige, echoarme Struktur, mit teils zystoidem Muster dar. Sie sind oft nicht klar vom umliegenden Parenchym abgrenzbar

und stark vaskularisiert (7).

Obgleich vor allem im Kindesalter nicht selten die Möglichkeit eine Spontanremission besteht, ist insbesondere bei starker Größenzunahme und dem Wachstum um Körperöffnungen oder funktioneller Beeinträchtigung ein therapeutischer Eingriff angezeigt (33). Bei infantilen Hämangiomen im Bereich der Gl. parotidea zeigt die Möglichkeit einer medikamentösen Therapie mit Kortikosteroiden und heute vor allem Propranolol gute Ergebnisse (35, 36). Im Erwachsenenalter besteht weder die Neigung zur Spontanremission, noch ist die medikamentöse Therapie ausreichend wirksam (35). Daher ist beim Erwachsenen die komplette Exstirpation unter Facialismonitoring und gegebenenfalls vorangegangener Embolisation zur Verminderung intraoperativer Blutungen angezeigt (35, 37). Bei vorliegender Inoperabilität (sehr große Hämangiome, enge Lagebeziehung zu wichtigen anatomischen Strukturen) ist die Möglichkeit der alleinigen Embolisation zu erwägen.

#### *Lymphangiome*

Die Lymphangiome befinden sich zu ca. 80 % in der Ohrspeicheldrüse mit Hauptvorkommen im Kindes- und Jugendalter (3). Sie werden gemäß der aktuellen Nomenklatur meist als lymphatische Malformationen beschrieben (33). Lymphangiome imponieren als fluktuierende Masse mit oftmals periglandulärer Ausbreitung. Die betroffenen Lymphgefäße weisen Veränderungen unterschiedlicher Gestalt auf. Das Drüseninterstitium zeigt fokale lymphozytäre Infiltrate, im Gegensatz zu den Hämangiomen jedoch kaum Atrophien bei häufig entzündlicher Begleitreaktion (3). Die operative Therapie ist abhängig von der Topographie und Größe des Tumors. Dabei kommen die Exstirpation aber auch die Verkleinerung des Tumors in Betracht, da eine Tendenz zu sehr großem Wachstum und schlechter Abgrenzbarkeit zum N. facialis besteht (33). Vor allem bei Lymphangiomen großzystischer kaverneröser Gestalt hat sich die Sklerosierungstherapie mit Picibanil (Streptokokkenlyophilisat) etabliert (38, 39).

#### **1.2.3.3.2 Lipome**

Das palpatorisch gut abgegrenzte Lipom als tumoröse Veränderung der intraglandulären Fettzellen, kommt nahezu nur in der Gl. parotidea vor (34). Mit 85 % zeigt es eine starke Dominanz des männlichen Geschlechts mit Altersgipfel im 5.-6. Lebensjahrzehnt (3). Im B-Bild erscheint es oval und mäßig komprimierbar mit typischer gefiederter Echostruktur des Fettgewebes (7). Die Therapie besteht in der operativen Entfernung unter Erhalt des N. facialis (33).

#### 1.2.3.4 Diagnostik und Therapie

Infolge einer detaillierten Anamnese und Inspektion wird eine bilaterale und bimanuelle Palpation im Bereich der Gl. parotidea durchgeführt. Gutartige Tumoren im Bereich der Speicheldrüsen zeichnen sich in der klinischen Untersuchung zumeist durch das Auftreten einer schmerzlosen Schwellung im betroffenen Bereich aus. Es zeigen sich überwiegend weich bis prallelastische, gut verschiebliche Palpationsbefunde unterschiedlicher Größe ohne weitere spezifische Symptome (3, 4). Man beobachtet oftmals eine präaurikuläre, eine Gesichtsasymmetrie verursachende Schwellung mit abstehendem Ohrläppchen (4). Tiefer gelegene Tumoren kleinen Ausmaßes lassen sich hingegen teilweise nur sehr schwer klinisch abgrenzen (3).

Der erfahrene HNO-Arzt stellt in der Folge eine auf den Angaben des Patienten und seinem klinischen Eindruck basierende Verdachtsdiagnose und legt dementsprechend eine weiterführende, bildgebende Untersuchung fest.

In der bildgebenden Diagnostik von Speicheldrüsentumoren kann vor allem die Sonographie, als Bildgebungsmethode der ersten Wahl, Aufschluss über die genauere Topografie, Beschaffenheit, aber auch Lagebeziehungen und die Gefäßzeichnung geben (vgl. Kapitel 1.3, 1.4, 1.5).

Die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Computertomographie (CT) bleiben sonographisch nicht aufklärbaren Sachverhalten vorbehalten (4). Dabei kann das MRT besonders bei schwierigen Abgrenzungs- und Differenzierungsfragen in der Tumordiagnostik helfen. Vor allem zur Darstellung von Gefäßtumoren bietet es eine sehr genaue Darstellungsmöglichkeit zur präzisen Charakterisierung und Diagnosefindung. Dies ist auf den ausgezeichneten Weichteilkontrast zurückzuführen (40). Auch hinsichtlich des mittels der Sonographie nur teilweise darstellbaren tiefen Parotisblattes, beispielsweise bei Eisbergtumoren mit Wachstum medial des aufsteigenden Unterkieferastes, bietet die MRT-Untersuchung eine wertvolle und sichere Beurteilungsmöglichkeit (39). Allerdings stellt die Magnetresonanztomographie eine zeitlich und finanziell aufwendige, nicht allorts verfügbare Methode dar (23).

Demgegenüber steht die kostengünstigere und schnell durchführbare Computertomographie als flächendeckend vorhandene dreidimensionale Bildgebungsmethode. Allerdings gerät sie bei der Bildgebung benigner Tumoren aufgrund der Strahlenbelastung und der wachsenden Verfügbarkeit und technischem Fortschritt der Sonographie in Weichgewebsfragen zunehmend ins Hintertreffen (23, 41). Die Anwendung von Methoden wie

der Sialographie, Angiographie oder die Szintigraphie wird seltener. Sie kommen lediglich noch bei speziellen Fragestellungen oder Erkrankungen zum Einsatz (23). Mancherorts findet nach wie vor die ultraschallorientierte Feinnadelaspirationszytologie (FNAZ) häufige Anwendung in der präoperativen parotideal Tumordiagnostik. Unter der Voraussetzung eines sehr erfahrenen Zytopathologen und einer guten Qualität des Ausstriches liefert diese Methode in vielen Fällen zuverlässige Ergebnisse (42).

Nach wie vor gilt die histopathologische Aufarbeitung (intraoperativ und postoperativ) jedoch als ausschlaggebend für die definitive Zuordnung des pathologischen Prozesses (23).

Therapeutisch steht die chirurgische Exstirpation des gesamten Benignoms mit geringem Sicherheitsabstand mitsamt seiner Kapsel im Vordergrund (Cave: Pseudoponien bei pleomorphen Adenomen) (4). Grundsätzlich gilt es den Tumor komplett zu entfernen und dabei die in unmittelbarer Umgebung befindlichen Strukturen, vor allem die Gesichtsnerven (N. facialis, N. auricularis magnus) zu schonen. Darüber hinaus ist es erstrebenswert die Drüsenfunktion zu erhalten und dem Patienten ein kosmetisch möglichst anspruchsvolles postoperatives Ergebnis zu gewährleisten (41, 43). Aktuell stehen mehrere anerkannte Operationsmethoden zur Verfügung. Diese werden abhängig von der anatomischen Lage, der Größe und Ausbreitung und gegebenenfalls der Histologie angewandt. Zu diesen Methoden zählen die extrakapsuläre Dissektion, die partielle laterale Parotidektomie, die laterale Parotidektomie, die subtotale Parotidektomie und die vollständige Entfernung der Gl. parotidea (43). Bei oberflächlich gelegenen, relativ kleinen Benignomen findet die extrakapsuläre Dissektion ohne oder mit lediglich ansatzweiser Darstellung des N. facialis und sehr geringem Sicherheitsabstand durch Schnittführung direkt an der Tumorkapsel Anwendung (43, 44). Demgegenüber wird bei allen anderen Methoden eine operative Darstellung des Facialisstammes unerlässlich. Deutlich abgegrenzte Tumoren des äußeren Parotisblattes lassen eine partielle laterale Parotidektomie zu. Hierbei werden die Facialisäste im Bereich des Tumors präpariert und die betroffenen Gewebeteile der Parotis mit einem Sicherheitsabstand von 1-2 cm entfernt (43). Die laterale Parotidektomie sieht die vollständige Entfernung des Außenlappens vor. Dies geht mit einer peripheren Facialis-Präparation und der Durchtrennung des Ductus parotideus einher. Die subtotale und totale Parotidektomie kommt einerseits bei Tumoren des Pars profunda oder vollständig betroffener Ohrspeicheldrüse zur Anwendung, wobei die subtotale

Methode das stellenweise Verbleiben von Parotisgewebe und den Erhalt des Gesichtsnervs zulässt. Die totale Parotidektomie hingegen geht klassischerweise mit der vollständigen Resektion der Drüse einher (43, 45).

## **1.2.4 Maligne Tumore Glandula parotidea**

### **1.2.4.1 Epidemiologie und Klinik**

Maligne Tumoren der großen Speicheldrüsen sind insgesamt selten (46). Circa 20 % der Tumoren innerhalb der Gl. parotidea sind bösartiger Entität (3). Wie nahezu alle Karzinome wachsen sie infiltrierend und destruierend (Parenchym, Muskulatur, Haut, Nerven, Knochen). So weisen beispielsweise Nervenausfälle und Schmerzen im Verlauf der Tumorerkrankung auf Malignität hin. Dies äußert sich im Bereich der Ohrspeicheldrüsen in Form einer partiellen oder vollständigen Facialisparesse (3, 5). Weitere Indizien für die Malignität sind schnelles Wachstum innerhalb von Wochen oder Monaten, schlechte Verschieblichkeit, aber auch Schmerzhaftigkeit und vergrößerte Lymphknoten (4). Risikofaktoren für maligne Speicheldrüsentumore sind nicht bekannt (5).

Das Speicheldrüsenregister Hamburg zeigt, dass ca. 60 % aller Karzinome der Speicheldrüsen auf folgende vier Formen entfallen: Das Mukoepidermoidkarzinom (21,6 %), das adenoid-zystische Karzinom (13,6 %), das Azinuszellkarzinom (10,6 %) und das Karzinom ex pleomorphes Adenom (16,4 %) (3). Seltener treten polymorphe low-grade Adenokarzinome (4,5 %), epithelial-myoepitheliale Karzinome (4,1 %) und papilläre Zystadenokarzinome (3,2 %) auf. Alle übrigen Karzinomformen kamen äußerst selten vor (3).

Im Folgenden soll lediglich auf die Malignome mit Relevanz zu der vorliegenden Arbeit eingegangen werden.

### **1.2.4.2 Mukoepidermoidkarzinom**

Das Mukoepidermoidkarzinom ist hauptsächlich in der Gl. parotidea und den kleinen Gaumenspeicheldrüsen lokalisiert. Es ist der häufigste maligne Tumor der Kopfspeicheldrüsen (3, 47). Histologisch sind drei Zelltypen am Aufbau beteiligt: Schleimbildende, epidermoide und intermediäre Zellen (48). Nach der Architektur, zytologischen Gesichtspunkten und dem Malignitätsgrad unterscheidet man drei Formen. Dazu zählen eine zystische hochdifferenzierte (low-grade), eine fokal-zystische, mit soliden Anteilen gespickte, mäßig differenzierte (intermediate-grade) und eine niedrig differenzierte, mit

anaplastisch veränderten Zellnestern durchzogene, hochmaligne (high-grade) Form (46, 49). Der Typ mit niedriger Malignität ist weitaus häufiger (75 %). Er hat eine gute Prognose. Die niedrig differenzierte Form weist eine schlechte Überlebensrate mit oftmals zervikalen Lymphknotenmetastasen auf (25, 49).

Klinisch erweist es sich meist zunächst als eine indolente Schwellung, später treten Schmerzen, Nervenausfälle und Lymphknotenmetastasen, selten eine hämatogene Streuung auf (4).

Im Sonographiebild zeigt das Mukoepidermoidkarzinom keine spezifischen echogenen Charakteristika. Insgesamt stellt sich meist eine echoinhomogene Binnenstruktur verbunden mit unscharfer Randbeschaffenheit dar (30).

Die Therapie richtet sich nach dem Malignitätsgrad. Niedrigmaligne, kleinere Tumoren ohne Facialisparesie werden mit Sicherheitsabstand vollständig konservativ reseziert. Hat bereits ein infiltratives Wachstum in Anteile des N. facialis stattgefunden oder handelt es sich um die hochmaligne Form, ist eine radikale Parotidektomie mit Nervenrekonstruktion indiziert. Lymphknotenbefall zieht eine Lymphknotenausräumung und gegebenenfalls eine adjuvante Radio- oder kombinierte Radio-Chemo-Therapie nach sich (5, 25).

#### **1.2.4.3 Adenoidzystisches Karzinom**

Das adenoidzystische Karzinom kommt mit einem Anteil von ca. 13,6 % an allen malignen Speicheldrüsentumoren vor, wovon jeweils 50 % in den großen (Gl. parotidea > Gl. submandibularis > Gl. sublingualis) und in den kleinen Speicheldrüsen des Mundes auftreten (3, 5). Nach seinem Wachstumsmuster lässt sich ein tubulärer, ein kribri-former und ein solider Typ unterscheiden (4). Obgleich das histologische Bild oftmals ein relativ hochdifferenziertes, gutartig erscheinendes Zellmuster zeigt, wird auch eine High-grade-Transformation beschrieben (46). Charakteristisch ist eine perineurale oder perivaskuläre Infiltration mit sehr unterschiedlich schneller Metastasierung auf hämatogenem oder seltener auf lymphogenem Weg (50). Klinisch zeigt sich meist ein verhältnismäßig langsames Wachstum, jedoch oft mit Frühsymptomen der neuralen Schmerzen oder Nervenlähmung bei Infiltration der Nervenscheide (5).

Im Ultraschallbild erscheint das adenoidzystische Karzinom zumeist als solide, verhältnismäßig gut abgrenzbare Raumforderung (51).

Bei gegebener Operabilität und rechtzeitiger Diagnose empfiehlt sich die chirurgische Therapie mit großem Sicherheitsabstand. Lymphknotenausräumung und Bestrahlung

werden kontrovers diskutiert und sind individuell abzuwägen (5). Hinsichtlich der Bestrahlung finden heute speziell die Protonentherapie und IMRT-Photonenstrahlung breite Anwendung (vgl. 1.2.4.6)(52).

Die Prognose ist abhängig vom Aufbau und Stadium des Tumors. So zeigt der tubuläre Typ eine 5-Jahres-Überlebensrate von 100 % gegenüber 67 % beim glandulären und lediglich 32 % beim soliden Typ. Das Vorliegen von Fernmetastasen, vor allem in der Lunge, sowie Lymphknotenmetastasen ist zusätzlich zu berücksichtigen (1, 5, 13).

#### **1.2.4.4 Azinuszellkarzinom**

Azinuszellkarzinome treten mit einer Häufigkeit von 10,6 % an allen malignen Speicheldrüsentumoren auf (3). Meistens findet man sie in der Ohrspeicheldrüse (46). Besonders oft betroffen sind Frauen in der 5.-6. Lebensdekade (1). Man unterscheidet in Hinblick auf die Azinuszellen eine solide, eine mikrozystische, eine papillär-zystische und eine follikuläre Form (4).

In der klinischen Untersuchung ist eine rundliche Schwellung palpabel mit lokal infiltrierendem Wachstum und zum Teil Lymphknotenschwellung oder hämatogener Aussaat (5). Zudem ist multilokuläres Vorkommen beschrieben (1).

Auch das Azinuszellkarzinom weist im Ultraschallbild keine speziellen Besonderheiten auf. Das Erscheinungsbild kann je nach Gewebezusammensetzung als benigne, ähnlich dem pleomorphen Adenom, anmuten. Ebenso wird eine mögliche Ähnlichkeit zum Mukoepidermoidkarzinom diskutiert (7).

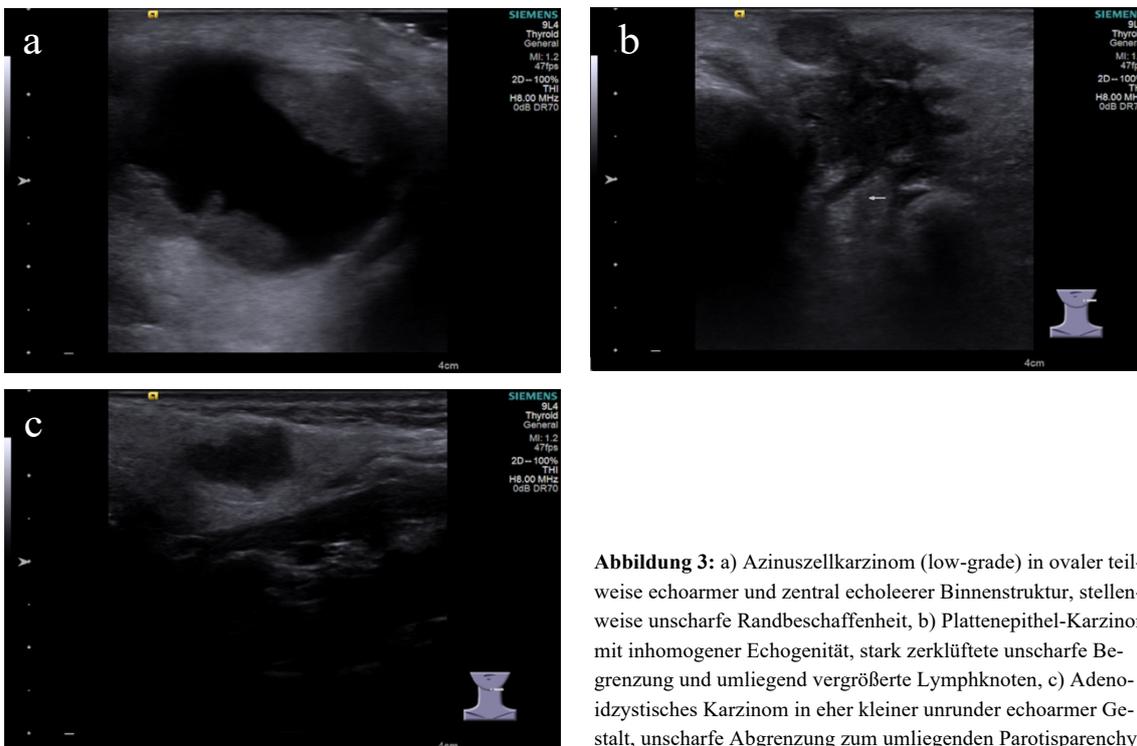
Die Therapie richtet sich nach der des Mukoepidermoidkarzinoms mit insgesamt ca.75 % 5-Jahres-Überlebensrate bei vollständiger Resektion (4).

#### **1.2.4.5 Weitere maligne Tumoren**

Differenzialdiagnostisch ist stets an weitere Tumorgattungen zu denken. Diesbezüglich ist auf Tumorentitäten wie das Speicheldrüsenkarzinom, Adenokarzinome, das Karzinom ex pleomorphes Adenom (CEPA) (vgl. Kapitel 1.2.3.2.1), Plattenepithelkarzinome, kleinzellige, aber auch undifferenzierte Karzinome hinzuweisen. Zudem kommen selten maligne nicht-epitheliale Speicheldrüsentumore vor (18). Hierbei ist insbesondere das maligne Lymphom und sekundäre Tumoren in Form von Metastasen anderer Primärtumoren, bedingt durch das Vorkommen von Lymphknoten in der Gl. parotidea, zu erwähnen (5).

### Plattenepithelkarzinom

Primäre Plattenepithelkarzinome der Speicheldrüsen setzen sich aus epidermoiden Zellen mit teilweise Intrazellulärbrücken und fokalen Verhornungen zusammen. Als Ausgangspunkt wird das Speicheldrüsenepithel gesehen. Mit einem Altersgipfel in der 7. Lebensdekade ist das männliche Geschlecht dreimal häufiger betroffen (3). Der Anteil an allen Speicheldrüsentumoren beträgt 1,6-3,6 %, wobei bis zu 13,9 % der malignen Tumoren der großen Kopfspeicheldrüsen den Plattenepithelkarzinomen entsprechen (3). 55,8 % finden sich dabei in der Gl. parotidea (3). Klinisch zeichnet sich das Plattenepithelkarzinom durch eine relativ kurze Entstehungsgeschichte mit Auftreten von Symptomen wie starken Schmerzen und Facialisparesen innerhalb eines Jahres aus. Tumorbedingte Ulzerationen, Rezidive (50 %), Metastasen (20-45 %) und Invasion verschlechtern die ohnehin schlechte 5-Jahres-Überlebensrate (24 %) (1, 3). Differenzialdiagnostisch abzugrenzen sind zudem intra- und paraglanduläre Metastasen von primär extraglandulären Plattenepithelkarzinomen und malignen Melanomen. Sie zeigen oftmals einen übereinstimmenden Aufbau und gehen in erster Linie von Hautkarzinomen der Kopf-Hals-Region aus (3).



**Abbildung 3:** a) Azinuszellkarzinom (low-grade) in ovaler teilweise echoarmer und zentral echoleerer Binnenstruktur, stellenweise unscharfe Randbeschaffenheit, b) Plattenepithel-Karzinom mit inhomogener Echogenität, stark zerklüftete unscharfe Begrenzung und umliegend vergrößerte Lymphknoten, c) Adenozystisches Karzinom in eher kleiner unrunder echoarmer Gestalt, unscharfe Abgrenzung zum umliegenden Parotisparenchym

#### 1.2.4.6 Diagnostik und Therapie

Typische Frühsymptome sind für Malignome der Speicheldrüsen nicht existent. Oft stellen sich anfängliche klinische Zeichen ähnlich denen benigner Tumoren dar. Schnelle Größenzunahme zeigen ca. 8 % der Malignome gegenüber der benignen Tumoren mit 2 % und kann daher genauso wenig wie auftretende Schmerzsymptome als sicheres Malignitätszeichen gesehen werden (12). Facialisparesie, Lymphknotenmetastasen und infiltratives Wachstum in die Haut gelten hingegen als fast sichere Indizien für vorliegende Malignität.

Anamnese, Inspektion und Palpation ziehen routinemäßig die bildgebende Diagnostik nach sich. Dabei stehen Sonografie, CT (mit/ohne Kontrastmittel) und MRT situationsabhängig zur Wahl. Die Sonographie gibt zunächst Aufschluss über das Vorhandensein, die Gestalt und Lagebeziehung eines Tumors. Bei der genauen Beurteilung von lokaler Weichgewebsinfiltration ist das MRT den anderen Methoden überlegen (12). Die Computertomographie kommt bei bestätigter Diagnose für ein vollständiges *Staging* (Schädel, Thorax) zum Einsatz.

Therapie der Wahl ist die Operation. Dabei ist die vollständige Tumorresektion von größter Bedeutung. Sie dient der pathohistologischen Diagnosesicherung, der Stadieneinteilung (Primärtumor, lokoregionäre Lymphknoten) und der langfristigen Tumorkontrolle (12). Die vollständige Resektion richtet sich nach Lokalisation und Tumorausmaß mit ausreichend Sicherheitsabstand, wobei keine eindeutigen Angaben für diesen Abstand bestehen (46). Lageabhängig kommt bei oberflächlichen, niedrigmalignen Tumoren zumeist die laterale Parotidektomie und bei tiefen, großen und/oder hochmalignen Ereignissen die vollständige Entfernung der Drüse zum Einsatz. Der Erhalt des N. facialis kann in onkologisch vertretbaren Fällen erwogen werden (12, 46). Um das Risiko von temporären oder dauerhaften Nervenausfällen zu reduzieren, sollte stets ein adäquates intraoperatives Neuromonitoring erfolgen (46). Je nach histologischer Typisierung, Stadium, Resektionsstatus und Metastasierung ist die entsprechende Lymphknotenausräumung sowie Radio- oder Radiochemotherapie empfohlen (12). Dabei werden aktuell folgende Indikationen diskutiert: knappe oder positive Tumorräder, Infiltration der Perineuralscheiden und Lymphgefäße, weit fortgeschrittene Stadien der Low-grade-Malignome mit Infiltration der Nerven, der Haut/Knochen und/oder Lymphknotenmetastasierung, Inoperabilität, Malignomrezidive und die gesicherte High-grade-Histologie (52). Bei Vorliegen einer hochmalignen Histologie wird auch bei gesicherter vollständiger chirurgischer Resektion eine adjuvante Bestrahlung empfohlen, da sich die Lokalrezidivrate bei alleiniger

Operation auf etwa 20 % beläuft (53). Moderne Photonen-Methoden wie die sogenannte intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) und die Bestrahlung mit Protonen erlauben gegenüber herkömmlichen Techniken deutlich günstigere tumorbezogene Dosisverteilungen und somit entsprechend gesteigerte Gesamtstrahlendosen (54, 55).

## 1.3 Schall/Ultraschall

### 1.3.1 Physikalische Grundlagen

Als Ultraschall bezeichnet man hochfrequente akustische Schallwellen, deren Frequenz oberhalb der menschlichen Hörgrenze liegt (16 KHz-1 GHz). In der medizinischen Diagnostik bedient man sich einem Frequenzbereich zwischen ca. 1 MHz und 15 MHz (1 MHz = 1.000.000 Schwingungen/s) (56, 57). Dabei handelt es sich größtenteils um Longitudinalwellen in Sinusschwingung, die sich in sowohl flüssigen als auch gasförmigen, also molekülgefüllten, Medien mechanisch ausbreiten können (58, 59)

Die Kenngrößen einer Schallwelle sind die Amplitude (A), die Frequenz (f, Schwingungen pro Sekunde), die Wellenlänge ( $\lambda$ , Abstand zweier Wellenberge) und die Schallgeschwindigkeit (c). Daraus ergibt sich folgender Zusammenhang:

$$\text{Schallgeschwindigkeit (c)} = \text{Frequenz (f)} \times \text{Wellenlänge (\lambda)} \quad (57).$$

Aus dieser Gleichung lässt sich die Wellenlänge der Ultraschallwellen berechnen, welche als grobes Maß für die Detailerkennbarkeit gilt. Daraus lässt sich ableiten, dass je größer die Wellenlänge ist, umso kleinere Strukturen sind detailliert darstellbar. Eine steigende Frequenz hat eine verbesserte Detailschärfe, jedoch eine Schwächung der Schallwellen und damit eine Herabsetzung der Untersuchungstiefe zur Folge (57).

Die in der Medizin eingesetzten Ultraschallwellen entstehen durch elektrische Anregung von Kristallen, die auf bestimmte und genau definierte Weise in der Schallsonde (Transducer) angeordnet sind. Diese Kristalle werden als *Piezo-Element* bezeichnet. Sie werden in einem elektromagnetischen Feld angeregt, durch Wechselspannung periodisch deformiert und dadurch in Schwingung versetzt. Dieses Phänomen nennt man den *umgekehrten Piezo-Effekt* (59).

Die erzeugten Schwingungen können als mechanische Druckimpulse auf den Patientenkörper übertragen werden. Die Geschwindigkeit, mit der sich die Wellen fortbewegen, ist die sogenannte Schallgeschwindigkeit, die sich für jedes Medium spezifisch verhält (56). Die Grundmasse des menschlichen Körpers verhält sich dabei seinem Hauptbestandteil zufolge ähnlich wie Wasser. Daraus ergibt sich für Weichgewebe eine Schallausbreitungsgeschwindigkeit von im Mittel ca. 1540 m/s (60). Viele Weichgewebe unterscheiden sich nur geringfügig hinsichtlich ihrer Kenngrößen und weisen dadurch relativ schwache

Grenzflächen auf. Dadurch lässt sich die gute Gewebepenetration der Ultraschallwellen erklären. Die charakteristischen Unterschiede (Schall:Echo: 10.000:1) sind jedoch ausreichend um dennoch biologische Gewebe und deren Veränderung voneinander differenzieren zu können (59, 61).

Deformiert eine Ultraschallwelle das piezoelektrische Element, entsteht in umgekehrter Richtung wiederum elektrische Spannung. Dieses Phänomen wird als *Piezoelektrischer Effekt* bezeichnet. Dadurch ist es möglich, die Echos der ausgesandten Wellen wieder mit denselben Kristallen aufzunehmen und in ein elektrisches Signal und anschließend in echospezifische Bildinformation umzuwandeln (59, 62). Die Ausbreitungsgeschwindigkeit und damit die Laufzeit des Ultraschallsignals ist von der Dichte und der Komprimierbarkeit des durchschallten Materials, genauso wie dessen Fähigkeit der Reflexion, Streuung, Brechung und Absorption des auftreffenden Ultraschalles an der Grenzfläche abhängig (57, 62, 63).

### 1.3.2 Puls-Echo-Prinzip

Wie bereits erwähnt, liegt der Ultraschalldiagnostik das sogenannte Puls-Echo-Verfahren zugrunde. Aus der Zeit zwischen Ultraschallpuls und Empfang des reflektierten Echos kann, bei bekannter Schallgeschwindigkeit und Laufzeit, die Eindringtiefe des Pulses bzw. die Ursprungstiefe des Echos errechnet werden. Zudem lässt sich die akustische Impedanz, also das Maß für die Widerstände, die der Ausbreitung der Ultraschallwellen entgegengesetzt ist, aus der Stärke des Echos errechnen und auf unterschiedliche Weise darstellen (57, 59, 62).

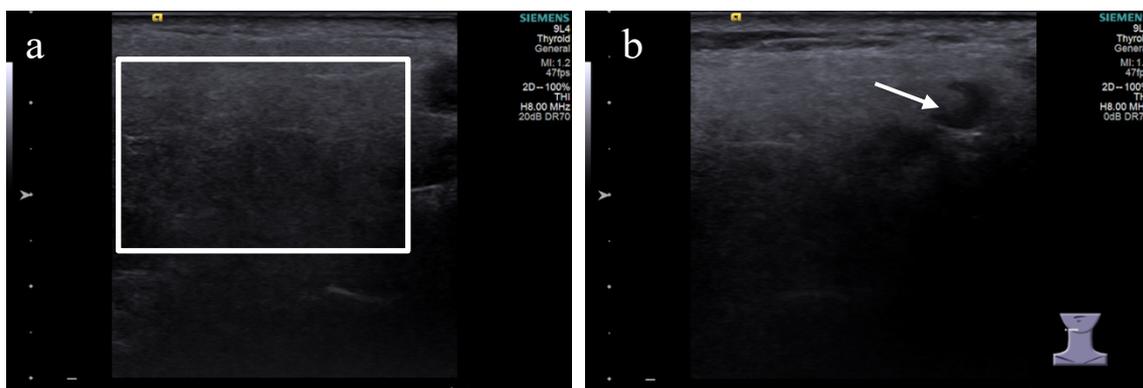
### 1.3.3 A-Bild

Beim sogenannten *A-Bild* ( $A$ =Amplitude; *Amplitude-Mode*, *A-Mode*, *Amplitude-Scan*) wird von einem einzelnen Ultraschallsender ein kurzer Puls ausgesandt, woraufhin sofort auf Empfang umgeschaltet wird. Das ankommende Echo wird durch den piezoelektrischen Kristall wieder in elektrische Spannung umgesetzt, wobei dessen tiefenabhängige Intensität (Amplitude) zur entstehenden Spannung proportional ist (57, 64). Dies wird den vorherrschenden Abständen des untersuchten Gewebes bzw. dessen Grenzflächen entsprechend eindimensional, entlang einer Linie oszillographisch dargestellt. (62). Der

A-Mode findet heute nur noch sehr eingeschränkt Anwendung, dient jedoch als Grundlage für das Verständnis und die Entwicklung vieler anderer Ultraschalltechniken (57, 59).

### 1.3.4 B-Bild

Die *B-Bild-Sonographie* ( $B = \text{Brightness}$ ; *Brightness-Mode*, *B-Mode*, *B-Scan*) stellt nach wie vor die am häufigsten angewandte Ultraschallbildgebung von Kopf- und Halsweichteilen dar (58, 65). Es handelt sich um eine Weiterentwicklung des A-Scans. Die vom Empfänger registrierten Amplituden werden in Bildpunkten verschiedenen, ihnen zugeordneten Grauwerten ortsabhängig wiedergegeben. Dabei entscheidet die Höhe der Amplitude über die Helligkeit des Bildpunktes (*Brightness* = engl. Helligkeit) (63). Aus der resultierenden Kurve der Echoamplituden entsteht ein zweidimensionales Bild anatomischer Strukturen, bestehend aus einer Linie heller und dunkler Punkte. Dies geschah zunächst in der sogenannten *Compound-Technik*, wobei der mit einem Piezokristall ausgestattete Schallkopf in einer Führungsmechanik parallel verschoben und die Gesamtheit der entstandenen Bilder zusammengesetzt wurde. Heute bedient man sich der *Real-Time-Sonographie*. Hierbei enthält eine handgeführte Ultraschallsonde eine Vielzahl elektronisch regulierter Piezokristalle. Durch diese Weiterentwicklung kann aus den Messgrößen der Richtung und Laufzeit des Pulses, der Intensität des Echos und dem definierten Ort der Kristalle ein Schnittbild der einzelnen Echointensitäten in Echtzeit erstellt werden (57, 59). Dies geschieht über eine laufende Aktualisierung des Bildes (25-50 Bilder/s) (56). Aus dem Echo starker Reflektoren (z.B. Knochen) entstehen helle Pixel, wohingegen ein schwaches Echo zu dunklen Bildpunkten führt (57). Mittels B-Scan lässt sich eine Vielzahl von Raumforderungen im Kopf-Hals-Bereich ausgezeichnet bildgebend darstellen (66).



**Abbildung 4:** B-Bild: a) Parenchym der Gl. parotidea (siehe Box) in gleichmäßig echoarmer Struktur, b) Lymphknoten der Gl. parotidea (siehe Pfeil) in typisch sichelförmiger Gestalt und vorhandener Hiluszeichnung

### 1.3.5 Doppler- und Duplex-Sonographie

Physikalisch beruht die *Doppler-Sonographie* auf dem von Christian Doppler 1842 entdeckten sogenannten *Doppler-Effekt*. Dieser beschreibt die Frequenzveränderung zwischen einem bewegten Objekt und einem statischen Beobachter, beziehungsweise einem unbewegten Objekt und einem sich bewegenden Beobachter (59). Übertragen auf die medizinische Ultraschalltechnik ist dies der Fall, wenn sich die Frequenz einer von einem Objekt reflektierte Ultraschallwelle von der zuvor ausgesandten unterscheidet (Dopplershift= Frequenzverschiebung). Zustande kommt dieses Phänomen, wenn ein Puls auf ein bewegtes reflektierendes Medium auftrifft (z.B. Blutzellen im Blutgefäß) und es dadurch zu einer Veränderung des Echos zum ursprünglich ausgesandten Ultraschallsignal kommt (57). Das dabei entstehende Echo steht in direktem Zusammenhang zur Blutströmungsgeschwindigkeit und Richtung. Dadurch wird eine Vielzahl an Darstellungsmöglichkeiten, beispielsweise akustisch oder in Form einer farbcodierten Visualisierung des Vorhandenseins eines Blutstromes und dessen Richtung und Geschwindigkeit, möglich (56). Im zweiten Fall spricht man von der sogenannten Farbdopplersonographie (57).

Bei der *Duplexsonographie* handelt es sich um die Darstellung eines B-Bildes, dem ein in einem definierten Untersuchungsfenster (ROI) ermittelter Dopplershift farbcodiert überlagert wird. Man kann somit von einer Kombination aus B-Bild und Farbdopplersonographie sprechen, durch die es möglich wird, sich im Untersuchungsareal ausgezeichnet anatomisch und funktionell zu orientieren und das Vorhandensein und die Geschwindigkeit und Richtung der Blutströmungen darzustellen (57, 59). Dadurch eröffnen sich im HNO-Bereich vielerlei brauchbare Befundungs- und Darstellungsmethoden der Gewebepfusion (67).

Im Falle der vorliegenden Arbeit fand diese Methode speziell bezogen auf die Gefäßzeichnung von Raumforderungen, Lymphknoten und des Parenchyms im Bereich der Gl. parotidea Anwendung.

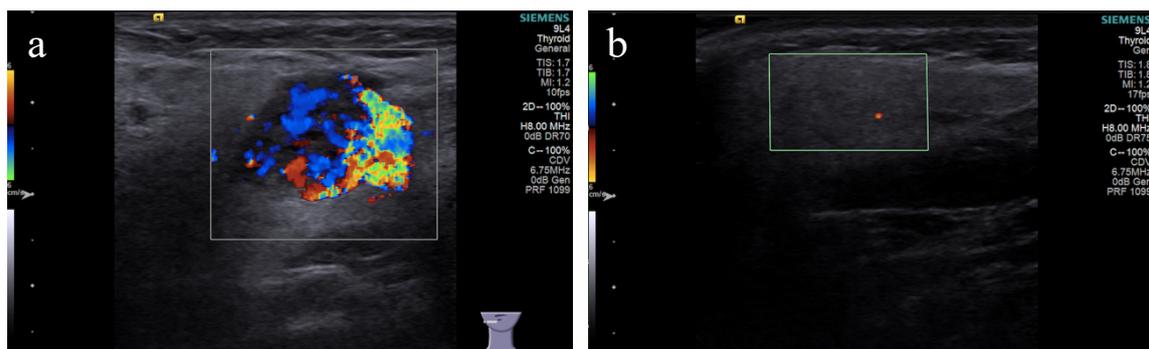


Abbildung 5: Duplexsonographie: a) Stark vaskularisiertes Hämangiom, b) Nicht/kaum vaskularisiertes Parenchym der Gl. parotidea

## 1.4 Elastographie

Die Palpation gehört zu den ältesten klinischen Untersuchungsmethoden der Medizin. Sie wird angewandt, um aus den spezifischen elastischen Gewebeeigenschaften Rückschlüsse auf den Zustand bzw. pathologische Veränderungen von Gewebe zu ziehen (68). Es ist bekannt, dass eine Veränderung der Steifigkeit eines Gewebes mit unterschiedlichsten pathologischen Veränderungen vergesellschaftet sein kann (69). Dabei ist die Palpation jedoch nur elastizitätsverändernden Erkrankungen nahe an der Körperoberfläche zugänglich und zudem eine stark subjektive Untersuchungsmethode (70).

Die Intention einer bildlichen Darstellung der Elastizität oder Steifigkeit tieferer Geweberegionen führte zur Entwicklung der Elastographie durch Parker und Lerner 1990 und Ophir 1991, einerseits auf Basis der Magnetresonanztomographie und andererseits auf der des Ultraschalles (70, 71).

Die Elastographie basiert genau auf der Tatsache, dass sich Gewebe –wie bei der Palpation– entsprechend seiner elastischen Eigenschaften (Steifigkeit) durch Anwendung äußeren oder internen Druckes bzw. mechanischer Stimulation unterschiedlich stark in seiner Form verändern lässt respektive wieder in seine Ursprungsform zurückkehrt (57, 59). Delorme beschreibt dieses Phänomen vereinfacht mit dem Modell des Zusammendrückens übereinandergestapelter Federn unterschiedlicher Härte. Dabei wird bei Ausübung von Druck auf den Federstapel eine „harte“ Feder weniger stark gestaucht als eine „weiche“. Bestimmt man demnach über die räumliche Veränderung der Bildelemente die lokale Verschiebung beziehungsweise das Elastizitätsmodul eines Gewebes auf Druck/Kompression, kann auf die relative Gewebeelastizität bzw. -steifigkeit rückgeschlossen werden (57, 68).

Die Ultraschall-Elastographie bildet vom Echo einzelner Gewebe losgelöste Parameter ab (68). Dabei spielen je nach System neben dem Elastizitätsmodul (Elastizität als Verhältnis des angewandten Druckes zur resultierenden Dehnung) und dem sogenannten Young-Modul, das Torsionsmodul und das Kompressionsmodul eine Rolle (72). Daraus ergibt sich, dass je höher das Elastizitätsmodul ist, umso kleiner ist die durch den Druck verursachte Dehnung, und desto härter ist das gemessene Gewebe (72, 73).

Grundsätzlich unterscheidet man grob zwei Methoden der Ultraschall-Elastographie: Die direkt mechanische Real-Time Elastographie (Kompressionselastographie, engl.: *Strain-*

Elastographie) und die auf der Ultraschallstahlkraft basierenden Methoden (Scherwellenelastographie und ARFI = *Acoustic Radiation Force Impulse*) (72, 73).

#### 1.4.1 Kompressionselastographie

Bei der Kompressionselastographie (Spannungselastographie, *Strain-Elastography*) wird der notwendige Druck, also eine mechanische Spannung, durch leichtes manuelles Drücken mit dem Schallkopf während der Untersuchung erzeugt. Daraus resultiert eine messbare Gewebeverschiebung. Eine weitere Möglichkeit der Kompression findet unter Ausnutzung kardiovaskulärer oder respiratorischer Pulse statt. Die resultierende Verschiebung bzw. relative Längenänderung wird aus Echo-Messwerten vor und während der Kompression in einem bestimmten Messbereich (ROI: *Region of interest*) im zeitlichen Versatz errechnet und einem B-Bild als ortsbezogenes Elastogramm farbcodiert überlagert (69, 71, 74). Diese Methode erlaubt eine qualitative Gewebedifferenzierung in Härteabstufungen visualisiert in Form von graustufen- oder farbcodierten Bildern (57). Zu berücksichtigen ist, dass es sich durch den individuell vom Behandler ausgeübten Druck um eine untersucherabhängige Methode handelt (75). Die Kompressionselastographie findet unter anderem breite Anwendung in der Leberfibrosediagnostik und der Bildgebung von Brustläsionen (76, 77).

#### 1.4.2 Shear-Wave-Elastography (SWE)

Bei der Scherwellenelastographie (engl.: *Shear-Wave-Elastographie* (SWE)) werden mittels bestimmten Schallköpfen hochenergetische Schallimpulse generiert (78). Diese erzeugen Scherwellen innerhalb des Gewebes, die sich mit einer Geschwindigkeit von 1-10 m/s orthogonal fortpflanzen (69, 79). Die Ausbreitungsgeschwindigkeit ist dabei um ein Vielfaches langsamer als die in der klassischen Sonographie verwendeten Longitudinalwellen (Scherwellengeschwindigkeit: Ca. 1500 m/s). Sie korreliert mit dem Deformationspotenzial des zu untersuchenden Gewebes und lässt sich mithilfe hochfrequenter B-Bildanalyse ermitteln (78). Ein weiteres Charakteristikum der Scherwellen ist die fehlende Eigenschaft zur Ausbreitung in flüssigem Medium (57).

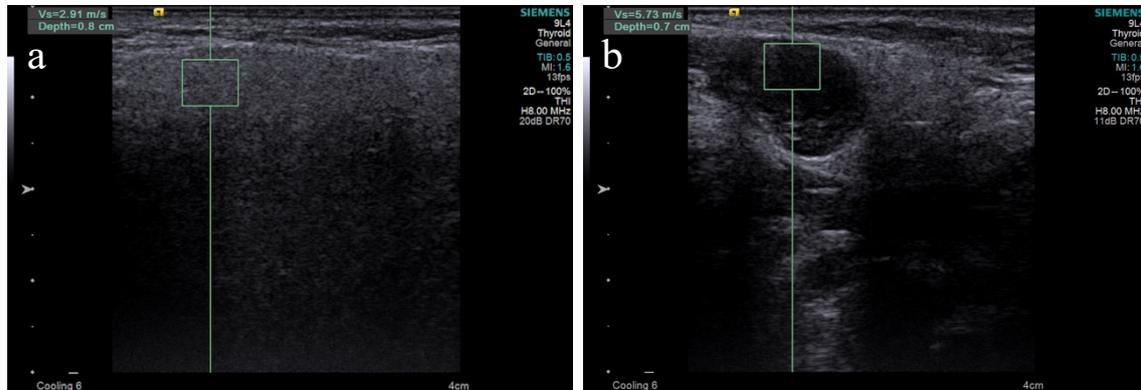
### 1.4.3 Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)

Neben der externen, anwendersensiblen Kompression kann die Gewebeverschiebung auch akustisch mithilfe der sogenannten Schallstrahlungskraft (engl. „*Acoustic Radiation Force Impulse*“) herbeigeführt werden (80, 81). Dazu werden gezielt Schallimpulse („*Push pulses*“) höherer Intensität auf definierte Areale (ROI) im zu untersuchenden Gewebe fokussiert, die dort eine Kompression abhängig von den Gewebeeigenschaften verursachen. Vor und zu einem bestimmten Zeitpunkt unmittelbar nach der Aussendung der „*Push Pulses*“ werden die Gewebechoes mit derselben Schallsonde aufgezeichnet und vergleichend analysiert („*Reference pulse*“ versus „*Tracking pulse*“) (82). Die Messwerte für die relative Gewebeverschiebung sind direkt proportional zur Größe der angewandten Kraft der Pulse und umgekehrt proportional zur Steifigkeit des Gewebes (59, 74, 81, 83). Dieser dreizeitige Vorgang wird für jede axiale Bildlinie innerhalb der ROI wiederholt, woraus sich schließlich eine Bildkomposition ergibt, die die relativen Unterschiede der Gewebesteifigkeit veranschaulicht (69, 79). Das Verfahren lässt schließlich zunächst eine qualitative Beurteilung eines Gewebes zu (*Virtual Touch™ Imaging*, Siemens, Erlangen) (73).

#### *Virtual Touch™ quantifikation (VTQ), (Siemens, Erlangen)*

Zur fokussierten Anregung von Scherwellen im Gewebe bedient man sich zweier Mechanismen. Zum einen ist es möglich diese durch externe Vibration mittels einer Sonde nahe des Untersuchungsgebietes zu erzeugen (Transiente Elastographie). Zum anderen können sie im sogenannten Punktscherwellenverfahren in einem relativ kleinen Untersuchungsfenster (RIO = 10 x 6 mm) durch schallkopfinterne „*Push pulses*“ der ARFI-Methode generiert werden (74). Ein Schallimpuls wird also in Richtung einer benutzerdefinierten ROI ausgesandt. Anschließend wird die entstandene, schnell abflachende Scherwellenfront an einzelnen Messpunkten lateral davon detektiert und der Zeitpunkt ihres Erreichens ermittelt. Aus diesen Parametern kann deren Geschwindigkeit abgeleitet werden (74, 79). Die Tatsache, dass zwischen der Gewebeelastizität respektive der Steifigkeit und dem charakteristischen Fortschreiten und schnellen Abflachen der Scherwellen ein enger Zusammenhang besteht, lässt aus der Geschwindigkeit der durch Schallstrahlungskraft erzeugten Scherwellen schließlich Rückschlüsse auf die Steifigkeit am definierten Messpunkt zu (79). Je steifer/härter das Gewebe ist, umso schneller ist die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwellen (m/s) (84). In manchen Systemen wird die Scherwellen-

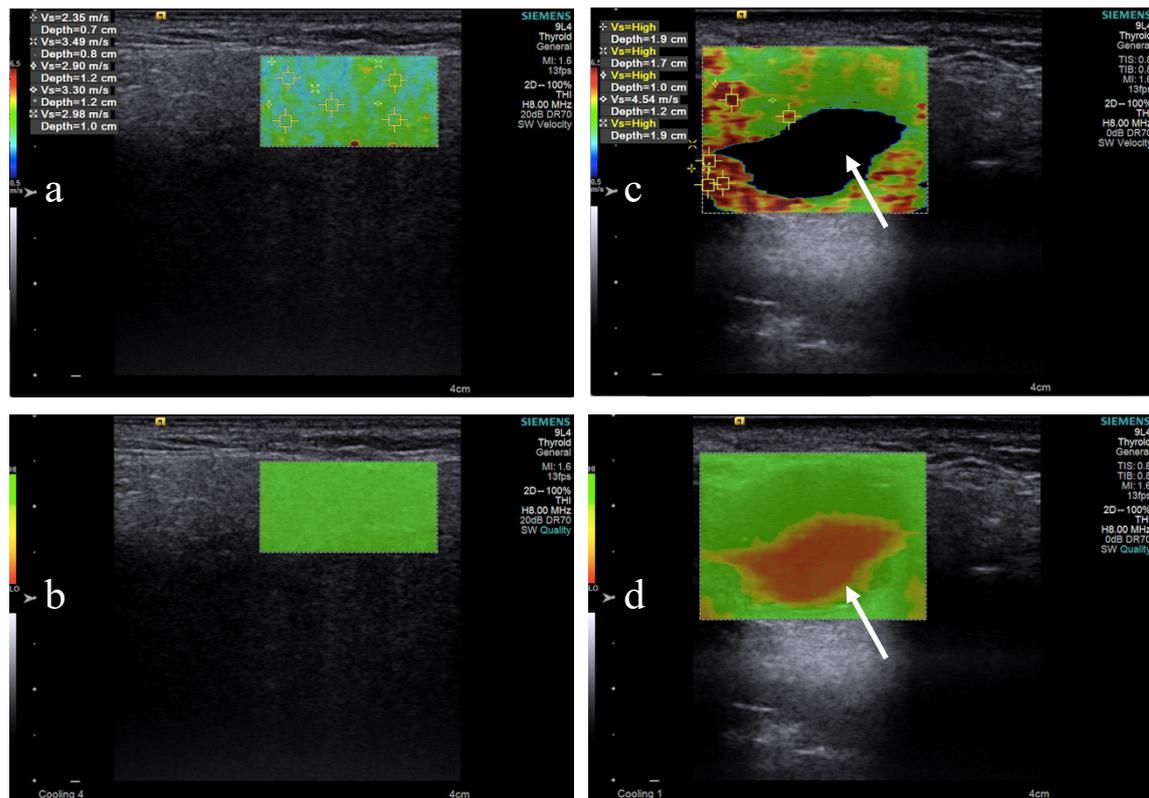
geschwindigkeit (m/s) direkt objektiviert quantifiziert numerisch angegeben (*VTQ*, Siemens Erlangen), in anderen in den sogenannten Young-Elastizitätsmodus (kPa) umgerechnet und in den Befund integriert (vgl. Abb. 6) (74).



**Abbildung 6:** VTQ: ROI: a) Parenchym (2,91 m/s), b) Warthin Tumor (5,73 m/s) (siehe Kästen).

### *Virtual Touch™ Imaging Quantification (VTIQ), (Siemens, Erlangen)*

Die Software Siemens *VTIQ* (Siemens, Erlangen) ist eine ARFI basierte Methode, welche die Vorteile sowohl der quantitativen Evaluation als auch der relativen, qualitativen Darstellung der Gewebesteifigkeit kombiniert (85). Innerhalb eines in seiner Größe variabel einstellbaren zweidimensionalen Messfensters (ROI-Maximalgröße: 25mm x 38mm) kann ein Ultraschallbild erstellt werden, das auf der Akquisition zahlreicher räumlich verteilten ARFI *Push-pulses* beruht, die sich lateral ausbreiten. Für jede der resultierenden über 256 Strahllinien werden gesondert Referenz-, Erregungs- und sogenannte *Tracking*-Schallpulse in unterschiedlicher Gewebetiefe ermittelt (79, 86). Aus dieser Analyse der Bildsequenzen wird schließlich innerhalb weniger Millisekunden die Geschwindigkeit der lokalen Scherwellen berechnet und für die definierten ROIs numerisch wiedergegeben. Die visuelle Wiedergabe erfolgt in Form eines B-Bildes mit überlagerter farbcodierter Darstellung der Elastizitätsunterschiede (*SW Velocity-Mode*) (74). Die Software erlaubt es zudem die komplexen lokalen Scherwellencharakteristika in weiteren unterschiedlichen Bildmodi (*SW Quality, (Travel-)Time, Displacement*) darzustellen. So gibt beispielsweise der Modus „Quality“ Aufschluss darüber, ob die Größe der erzeugten Scherwellen ausreichend ist, um die vorliegenden charakteristischen Gewebeparameter zu ermitteln. In flüssigen Medien, wie es in zystischen Lumen oftmals der Fall ist, können sich Scherwellen nicht oder nur eingeschränkt ausbreiten. Es resultiert eine niedrige Messqualität beziehungsweise die Messung ist in einem solchen Bereich nicht durchführbar (vgl. 2.4.2).



**Abbildung 7:** VTIQ: ROI: a) Parenchym: 2,35-3,49 m/s mit Quality High (b); c) Warthin Tumor: Unterschiedliche Härtebereiche, 4,54 m/s-High mit zentral Quality Low (d), da sich vermutlich ein flüssigkeitsgefüllter Hohlraum innerhalb des Tumors befindet, wodurch keine Scherwellenausbreitung in diesem Bereich möglich ist (Pfeil), in direkter Umgebung des Hohlraumes zeigen sich steilere Bereiche (gelb-rot) als in der Peripherie (grün).

## 1.5 Verwendung des Ultraschalls im Kopf-Hals-Bereich

Die Sonographie ist hinsichtlich Staging, Therapie und Verlaufskontrolle in Tumorfragen im Kopf-Hals-Bereich bildgebende Schnittbildmethode der ersten Wahl. Geringe Belastung des Patienten, weite Verbreitung, eine hohe Aussagekraft der Darstellungsmöglichkeiten und somit eine hohe Kosten-Nutzen-Relation gelten als Vorteile, während vor allem bei den klassischen Ultraschallmethoden die Anwendersensibilität und schwierige Reproduzierbarkeit mitunter als Nachteil gegenüber anderen Bildgebungsverfahren betrachtet wird (40). Speziell oberflächlich gelegene Weichteilregionen wie die Speicheldrüsen, der Mundboden und die Zunge sind einer guten Beurteilung zugänglich. Als nachteilig wird die mitunter fehlende Darstellungsmöglichkeit von tief gelegenen Lymphknoten (retropharyngeal, tief zervikal) in der Stadieneinteilung von Tumoren angesehen (40).

Die neuartigen Methoden der Ultraschallelastographie, im Speziellen VTQ und VTIQ, finden zunehmend breite Anwendung auf den unterschiedlichsten Bereichen der Bildgebung. So zeigen sich sehr gute Ergebnisse hinsichtlich der Untersuchung von Brust- genauso wie Hodenläsionen (73, 87, 88).

Auch in der Befundung von Lebererkrankungen zeigen sich vielversprechende Ergebnisse (89). Darüber hinaus sind Studien in Dignitätsfragen von Tumoren in den unterschiedlichsten Geweben durchgeführt worden. Speziell im HNO-Bereich beschreiben zunehmend Autoren den diagnostischen Mehrwert hinsichtlich der objektivierbaren Diskrimination benignen und malignen zervikaler Lymphknoten (90), Raumforderungen im Bereich der Schilddrüse (91) und der Evaluation von Gewebeveränderungen bei Morbus Sjögren (86). Bei der Untersuchung der Kopfspeicheldrüsen wurden in letzter Zeit ebenfalls erste Untersuchungen durchgeführt, wobei hier weitere evaluierende Studien nötig sind (85, 92-98).

Generell kann die ARFI-Elastographie als objektivierbare, quantitative Möglichkeit zur Darstellung von Geweben die bisher für die klassische Sonographie als Nachteilig betrachtete schwierige Reproduzierbarkeit und Anwendersensibilität positiv beeinflussen und so eine präzisere Diagnosestellung und deren Dokumentation ermöglichen.

## 2 Material und Methodik

### 2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine klinisch prospektiv durchgeführte Studie, in der anhand des Patienten- und Probandengut der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität München neue bildgebende Verfahren aus dem Bereich der Ultraschall-Elastographie zur Charakterisierung von Raumforderungen der Gl. parotidea im Vergleich zum Normalkollektiv (Parenchym, Parotis-Lymphknoten) untersucht wurden.

### 2.2 Patienten

Erhoben und ausgewertet wurden die Daten jener Patienten, bei denen im Rahmen der HNO-Sprechstunde der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München zwischen dem 19.10.2015 und dem 18.11.2016 eine oder mehrere Raumforderungen im Bereich der Gl. parotidea diagnostiziert, operiert und anschließend histo-pathologisch aufgearbeitet wurden.

Zusätzlich wurden Daten eines zufällig ausgewählten, nicht erkrankten Vergleichskollektivs ermittelt.

Insgesamt ergab sich ein Kollektiv von 102 Personen bestehend aus 39 Patienten mit zusammen 51 pathologischen Befunden (44 benigne und 7 maligne Neoplasien) neben 63 Personen der nicht erkrankten Vergleichsgruppen (102 Parotiden und 12 Parotis-Lymphknoten).

Auf die einzelnen pathologischen Befunde eingehend wurden die Werte von 17 pleomorphen Adenomen, 21 Warthin-Tumoren, zwei Lymphangiomen, einem Basalzelladenom, einem onkozytären Zystadenom, einem Lipom, einem kavernösen Hämangiom, einem Azinuszellkarzinom (low-grade), einem mukoepidermoiden Karzinom (high-grade), einem adenoid-zystischen Karzinom, einem Marginalzonenlymphom, zwei Plattenepithelkarzinomen und einem undifferenzierten kleinzelligen Karzinom erhoben.

## 2.3 Untersuchung

Die sonographische Datenerhebung erfolgte durch eine in der Kopf-Hals-Sonographie mit dem Sonographiegerät Siemens Acuson S3000™ (Siemens, Erlangen) geschulte Person.

Die Untersuchung der Patienten erfolgte in liegender Position mit leicht überstrecktem Kopf unter ordnungsgemäßer Zuhilfenahme von Ultraschallgel.

Der klinischen und sonographischen Untersuchung und Datenerhebung zufolge wurde von einer erfahrenen HNO-Oberärztin eine Verdachtsdiagnose und gegebenenfalls die Indikation zur operativen Entfernung gestellt.

Die Patientenstammdaten, die Verdachtsdiagnose und die sonographisch erhobenen Studienwerte wurden dokumentiert.

Nach der anschließenden operativen Entfernung und standardmäßigen histopathologischen Diagnosesicherung wurden die Daten dementsprechend aufgearbeitet und verglichen.

Sämtliche in der Studie berücksichtigte Personen wurden ausführlich über die nicht-invasive Untersuchung, sowie die Verwendung und den Schutz der Daten aufgeklärt.

Die erhobenen Daten wurden gemäß den Datenschutzbestimmungen behandelt und anonymisiert.

Für die Untersuchung und Datenerhebung lag ein entsprechendes Votum der Ethikkommission der Universität München (Nr.17062) vor.

### 2.3.1 Kriterien

#### *Aufnahmekriterien der Patienten/Probanden in die Studie*

- Das Vorliegen eines pathologischen Befundes im Bereich der Gl. parotidea sowie der zervikalen Lymphknoten
- Anamnestisch, klinisch, sonographisch, anderweitig bildgebend gesicherte Indikation für eine tumorbezogene Operation
- Präoperativ sonographisch erhobene, verwertbare Studienwerte
- Post-operativ histopathologisch gesicherte Diagnose
- Zeitraum der Diagnosestellung zwischen 19.10.2015 und 18.11.2016
- Bei nicht erkranktem Vergleichskollektiv: Kein anamnestisch, klinisch oder bildgebend untermalter Verdacht auf einen pathologischen Befund im Bereich, der die Studie betreffenden Körperregionen.
- Generell fand keine Auswahl anhand des Alters oder Geschlechts der teilnehmenden Personen statt.

### 2.3.2 Vergleichsgruppen

Aus der Auswertung der pathohistologischen Ergebnisse ergaben sich zuzüglich der Patienten des nicht erkrankten Vergleichskollektivs insgesamt sechs sinnvolle Gruppen.

Dabei wurden aufgrund der geringen Anzahl einzelner Tumorarten, ausgenommen des Pleomorphen Adenoms sowie des Warthin Tumors, die übrigen benignen Tumore genauso wie sämtliche maligne Tumore der Ohrspeicheldrüsen in jeweils einer übergeordneten Gruppe zusammengefasst. In einzelnen Gegenüberstellungen erschien es als sinnvoll, sämtliche Benignome inklusive Pleomorphe Adenome und Warthin Tumoren in einer Gruppe zusammenzufassen. Diese Vergleiche sind im Einzelnen im Ergebnisteil kenntlich gemacht. Die einzelnen Gruppen sind nachfolgend aufgeführt:

1. Pleomorphes Adenom (PA)
2. Warthin Tumor (WT)
3. Gesamtheit aller Benignome inkl. pleomorphe Adenome und Warthin Tumoren (BT)
4. Malignome (MT)
5. Physiologische Lymphknoten der Gl. parotidea (LK)
6. Physiologisches Parenchym der Gl. parotidea (PP)

## 2.4 Technische Merkmale

### 2.4.1 Sonographiegerät

Sämtliche Ultraschalluntersuchungen der vorliegenden Arbeit wurden mit dem high-end Sonographiesystem Siemens Acusion S3000™ (Siemens, Erlangen) im Thyroid-Modus durchgeführt. Für die Messungen wurde der Multifrequenz-Linearschallkopf 9L4 (4-9MHz) (Siemens, Erlangen) verwendet. Als Messsoftware diente neben B-Mode- und Farbduplexsonographie die *VirtualTouch™ Quantification* (VTQ) und *Imaging Quantification* (VTIQ).

### 2.4.2 Angewandte Ultraschallmodi

Bei sämtlichen Patienten wurden folgende Vergleichswerte pro Seite/Tumor/Lymphknoten erhoben und beurteilt.

#### *B-Bild*

Das B-Bild wurde zur Auffindung und zur Beurteilung der anatomischen Beschaffenheit der vorliegenden Raumforderung verwendet. Tabelle 9 zeigt die Beurteilungskriterien.

**Tabelle 9:** Bewertung B-Bild

Gewebe	Kriterien
Neoplasie/Tumor	1: Scharf begrenzt 2: Unscharf begrenzt
Parenchym	1: Homogene Struktur 2: Inhomogene Struktur
Lymphknoten	1: Scharf begrenzt 2: Unscharf begrenzt

#### *Farbduplex-Sonographie*

Die Farbduplexsonographie diente zur Beurteilung der Vaskularisation und Gefäßzeichnung. Für jede Raumforderung/Parenchym/LK wurde eine Messung durchgeführt und beurteilt (vgl. Tabelle 10).

**Tabelle 10:** Bewertung Vaskularisation

Kriterium	Vaskularisation
0	Keine
1	Leicht
2	Moderat
3	Stark

*Virtual Touch™ Quantification (VTQ), (Siemens, Erlangen)*

Innerhalb der Raumforderung/Lymphknoten/Parenchym wurde aufeinanderfolgend an fünf unterschiedlichen, zufällig ausgewählten ROIs (5 mm x 5 mm) unter Verwendung des VTQ-Modus eine quantitative Messung der Gewebesteifigkeit durchgeführt.

Messwerte oberhalb der von der Software verwendeten Messwertes 8,4 m/s wurden als nicht numerischer Wert „XXX“ angezeigt. Für die Ziffernstatistik wurde demnach für sämtliche „XXX“-Werte die maximale Größe 8,5 m/s angenommen.

Zusätzlich erfolgte sowohl eine separate Auswertung des Anteils nicht numerischer Ergebnisse, als auch die Analyse der rein numerisch angezeigten Werte bezogen auf jede der Studie angehörige Gruppe.

*Virtual Touch™ Imaging Quantification (VTIQ), (Siemens, Erlangen)*

Im VTIQ-Modus wurden in jeder Raumforderung/Parenchym je ein in seiner Größe angepasstes Messfenster (ROI; Maximalgröße: 25mm x 38mm) ausgewählt und anschließend im „Velocity“-Modus eine zweidimensionales farbcodiertes Elastogramm erstellt, in dem die Scherwellengeschwindigkeit (m/s) und damit die Gewebesteifigkeit wie folgt quantifiziert veranschaulicht war: 0,5 m/s: dunkelblau, 2,0 m/s: hellblau, 3,5 m/s: grün, 5,0 m/s: gelb, 6,5 m/s: rot. Das Messfenster wurde anschließend subjektiv visuell nach Farbanteilen innerhalb jedes Tumors/Lymphknoten/Parenchyms in Prozent beurteilt und dokumentiert. Ferner wurden innerhalb der zuvor festgelegten ROI fünf kleine „Mess-Pins“ in zufälliger Anordnung und Position gesetzt und dadurch fünf quantitative Messwerte (m/s) an genau diesen Stellen innerhalb der vorliegenden Raumforderung ermittelt.

Werte, die außerhalb des voreingestellten Messbereiches zwischen 0,5-6,5 m/s lagen, wurden als nicht numerischer Wert „High“ angezeigt.

Die „High“-Messungen flossen anschließend einerseits als numerischer Wert 6,6 m/s in die Ziffernstatistik und zum anderen in einen separaten Vergleich der Anzahl nicht numerischer Messergebnisse pro Typ der Raumforderung ein. Zusätzlich wurden die numerischen Werte exklusive der „High“-Messwerte gesondert untersucht.

Weiterhin erfolgte eine Beurteilung des farbcodierten VTIQ-Quality-Modus nach „High“- und „Low“-Quality. Innerhalb Bereichen mit niedriger Qualität, in denen es den Scherwellen nicht möglich war sich auszubreiten, war keine Messung der Scherwellengeschwindigkeit möglich. Dies herrscht insbesondere in Flüssigkeit bzw. Flüssigkeitsgefüllten Hohlräumen wie zystischen oder gewebeverflüssigten Bereichen vor. In solchen Fällen wurde die Messung außerhalb dieser Bereiche durchgeführt und das Vorhandensein mindestens eines Low-Quality-Bereiches per „Ja-“ bzw. „Nein-“ Entscheidung dokumentiert. Der Anteil des Vorhandenseins der Bereiche niedriger Qualität wurde pro Tumorgruppe in Prozent umgerechnet und gegenübergestellt (vgl. Tabelle 11).

**Tabelle 11:** Übersicht: Ultraschallmodi/Untersuchungsparameter

Ultraschallmodus	Beurteilung	Beurteilungsmodus
B-Bild	Tumorbegrenzung	1: glatt begrenzt, 2: unscharf begrenzt
Duplexsonographie	Vaskularisation/Perfusion	0: nicht, 1: leicht, 2: moderat, 3: stark vaskularisiert
VTQ	Scherwellengeschwindigkeit/Gewebesteifigkeit (m/s)	5 Messungen quantitative Messwerte (0,5-8,5 m/s), nichtnumerische Werte (8,5 m/s), Anteil in %
VTIQ SW Velocity Color-Scale	Scherwellengeschwindigkeit/Gewebesteifigkeit (m/s)	Beurteilung der Farbanteile in Prozent (%) pro Tumor, LK, Parenchym
VTIQ SW Velocity Messpins	Scherwellengeschwindigkeit/Gewebesteifigkeit (m/s)	5 Messungen, quantitative Messwerte (0,5-6,5 m/s), nichtnumerische Werte (6,6 m/s), Anteil in %
VTIQ SW Quality	Scherwellenqualität (High/Low)	Beurteilung High-/Low-Quality Vorhandensein mindestens eines Low-Quality-Bereiches innerhalb des Tumors/LKs/Parenchyms, Anteil in %

### 2.4.3 Histopathologie

Die postoperative histologische Aufbereitung und Beurteilung fand im pathologischen Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München statt. Hierzu wurden die entnommenen Präparate Formalin-fixiert eingereicht. Standardmäßig erfolgte eine Paraffineinbettung und Herstellung von Schnittpräparaten mit anschließender HE-Färbung. Insofern nötig zusätzlich weiterführende immunhistochemische Analysen durchgeführt. Die beteiligten Pathologen waren nicht über das Ergebnis der zu Studienzwecken vorgenommenen Ultraschalluntersuchungen informiert. Das Ergebnis der histopathologischen Untersuchung und Klassifizierung anhand der WHO- und TNM-Schemata floss in die Studie mit ein.

## 2.5 Dokumentation/Statistik

Die Dokumentation und Ermittlung der Mittelwerte sowie der Standardabweichung der VTQ- und VTIQ-Messungen der Raumforderungen und des Parenchyms der Gl. parotidea wurde mithilfe von Microsoft Excel 2016 (Microsoft; Redmond, USA) durchgeführt.

Die statistische Analyse erfolgte nach der Übertragung aus Microsoft Excel 2016 mithilfe des Statistikprogrammes SigmaPlot 12.0 (Systat, UK). Zum Zweigruppenvergleich der semiquantitativen Ergebnisse der B-Bild sowie der Duplexsonographie wurde der Student-t-Test für unabhängige Stichproben und für VTQ und VTIQ der Wilcoxon Rank-Sum Test angewandt. Da sowohl die B-Bild- als auch die Duplexsonographie mit einer semi-quantitativen Methode bewertet wurde, war die statistische Auswertung nur über eine Codierung der Ergebnisse möglich. Statistische Signifikanz wurde jeweils bei  $p \leq 0,05$  angenommen. Die deskriptive Statistik erfolgte ebenfalls mittels Microsoft Excel 2016 (Microsoft; Redmond, USA) und SigmaPlot 12.0 (Systat, UK).

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patienten- und Tumorcharakteristika

Im Zeitraum zwischen dem 19.10.2015 und dem 18.11.2016 wurden im Rahmen der Speicheldrüsen-Sprechstunde der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München 102 Patienten/Probanden mit insgesamt 51 pathologischen und 112 physiologischen Ohrspeicheldrüsenbefunden sowohl klinisch als auch sonographisch untersucht und ggf. anschließend operiert. Dabei handelte es sich um 47 weibliche (46,08 %) und 55 männliche (53,92 %) Studienteilnehmer mit einer Altersspanne von 17 bis 79 Jahren (Durchschnittsalter 51,9 Jahre). Aus der im Anschluss an die Operation durchgeführten histopathologischen Differenzierung ergaben sich 44 benigne (86 %) und 7 maligne (14 %) Raumforderungen, wobei die pleomorphen Adenome (33 %) und die Warthin Tumoren (41 %) die größten Gruppen bildeten. Insgesamt sieben Patienten mussten aus der Studie ausgeschlossen werden, da sie sich gegen eine Operation entschlossen und damit nicht den erforderlichen Kriterien entsprochen haben. Im Folgenden sind die einzelnen Gruppen tabellarisch dargestellt (vgl. Tabellen 11, 12, 13).

**Tabelle 12:** Benignome Gl. parotidea

Tumor	Anzahl (n)	Anzahl/ Anteil ♀	Anzahl/ Anteil ♂	Anteil an benignen Tumoren	Anteil an allen Tu- moren
Pleomorphes Ade- nom	17	10 (59 %)	7 (41 %)	39 %	33 %
Warthin Tumor	21	2 (10 %)	19 (90 %)	48 %	41 %
Lymphangiom	2	2 (100 %)	-	5 %	4 %
Basalzelladenom	1	1 (100 %)	-	2 %	2 %
Onkozytäres Zystadenom	1	-	1 (100 %)	2 %	2 %
Lipom	1	-	1 (100 %)	2 %	2 %
Kavernöses Hä- mangiom	1	1 (100 %)	-	2 %	2 %

**Tabelle 13:** Malignome Gl. parotidea

Tumor	Anzahl (n)	Anzahl/ Anteil ♀	Anzahl/ Anteil ♂	Anteil an Maligno- men	Anteil an allen Tu- moren
Azinuszellkarzi- nom (low grade)	1	-	1 (100 %)	14,2 %	2 %
Mukoepidermoid- karzinom (high grade)	1	1 (100 %)	-	14,2 %	2 %
Adenoid-Zysti- sches Karzinom	1	1 (100 %)	-	14,2 %	2 %
Marginalzonen- lymphom	1	1 (100 %)	-	14,2 %	2 %
Plattenepithelkar- zinom	2	-	2 (100 %)	29 %	4 %
Undifferenziertes Kleinzelliges Kar- zinom	1	-	1 (100 %)	14,2 %	2 %

**Tabelle 14:** Vergleichskollektiv Gl. parotidea

Gewebe	Anzahl (n)	Anzahl/Anteil ♀	Anzahl/Anteil ♂
Parenchym	102	51 (50 %)	51 (50 %)
Lymphknoten	12	4 (33 %)	8 (67 %)

Die Auswertung des Patientenalters ergab einen deutlichen Altersunterschied zwischen der Gruppe der pleomorphen Adenome ( $46,75 \pm 17,39$  Jahre) und den Warthin Tumoren ( $66 \pm 10,32$  Jahre). Die Patienten, bei denen Malignome diagnostiziert wurden, waren mit einem Altersschnitt von  $60 \pm 22,52$  Jahren älter als diejenigen Patienten mit Benignomen ( $55,06 \pm 17,81$  Jahre). Die Personen des zufällig ausgewählten Vergleichskollektivs waren mit im Durchschnitt  $38,34 \pm 16,23$  Jahren für das Parotisparenchym und  $43 \pm 16,13$  Jahren für die physiologischen Lymphknoten etwas jünger als die Patienten mit den Tumoren (vgl. Tabellen 15, 16, 17).

**Tabelle 15:** Patientenalter: Pleomorphes Adenom vs. Warthin Tumor

Dignität	Alter Ø	Alter MIN	Alter MAX	Alter STABW
Pleomorphes Adenom	46,75	17	71	17,39
Warthin Tumor	66,58	51	78	10,32

**Tabelle 16:** Patientenalter: Benignome vs. Malignome

Dignität	Alter Ø	Alter MIN	Alter MAX	Alter STABW
Benignome	55,06	17	78	17,81
Malignome	60	27	77	22,52

**Tabelle 17:** Patientenalter: Parenchym und Lymphknoten

Gewebe	Alter Ø	Alter MIN	Alter MAX	Alter STABW
Parenchym	38,34	21	79	16,23
Lymphknoten	43,0	25	67	16,13

### 3.2 B-Bild

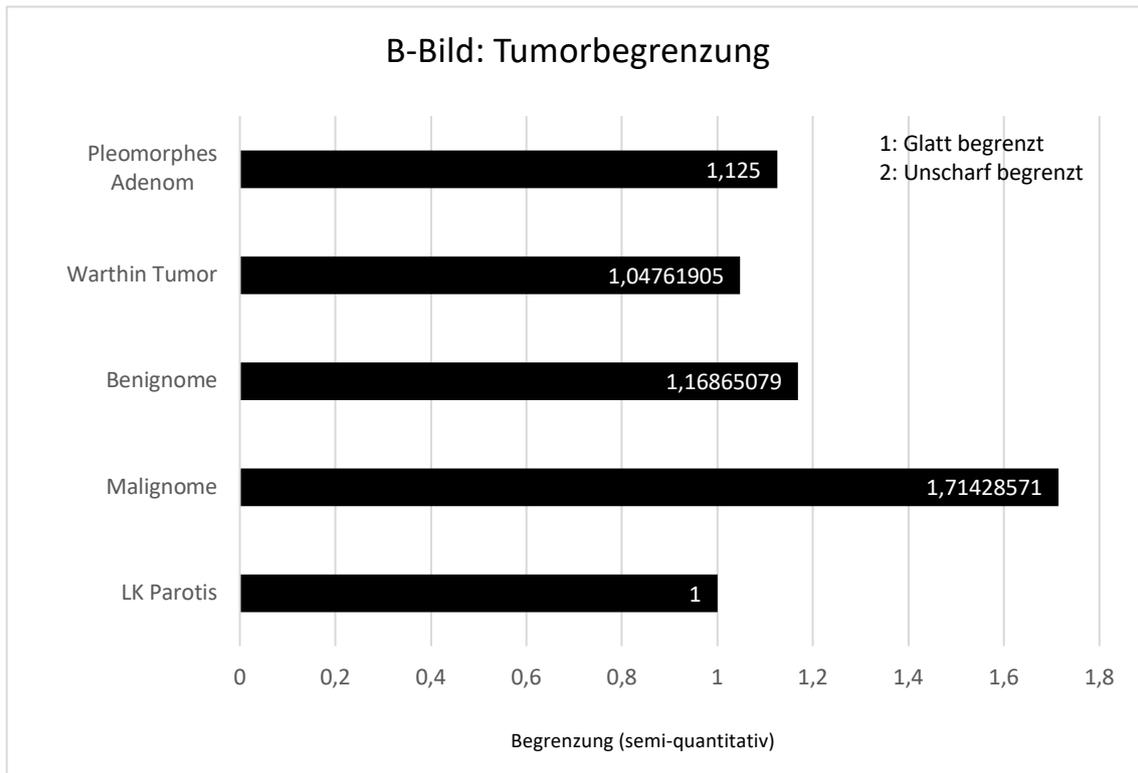


Abbildung 8: B-Bild: Tumorbegrenzung

In den unpaarigen t-Test der Bewertung der B-Bilder flossen insgesamt 63 semi-quantitative Einzelwerte (1,2; 1 für glatt begrenzt, 2 für unscharf begrenzt) (17 pleomorphe Adenome, 21 Warthin Tumoren, 6 andere benigne Tumoren, 7 Malignome und 12 Lymphknoten) ein.

In der Gegenüberstellung der Gesamtheit aller Benignome (Mittelwert = 1,12, SD= 0,32) versus Malignome (Mittelwert= 1,71, SD= 0,49) ließ sich ein statistisch hochsignifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) bezüglich der Begrenzung ermitteln. Für den Vergleich der Begrenzung zwischen pleomorphem Adenom (Mittelwert = 1,13, SD= 0,34) und den Warthin Tumoren (Mittelwert 1,05, SD= 0,22) ergab sich kein statistisch relevanter Unterschied ( $p = 0,4071$ ), während sich sowohl für pleomorphe Adenome ( $p = 0,0021$ ) als auch für Warthin Tumoren ( $p < 0,001$ ) versus Malignome eine hohe Signifikanz ergab. Im Vergleich zu den physiologischen Lymphknoten der Gl. parotidea (Mittelwert= 1, SD: 0) stellte sich gegenüber den Benignomen kein relevanter ( $p = 0,2228$ ), jedoch hinsichtlich der Malignome ein Unterschied höchster Signifikanz heraus ( $p < 0,001$ ).

### 3.3 Duplex-Sonographie

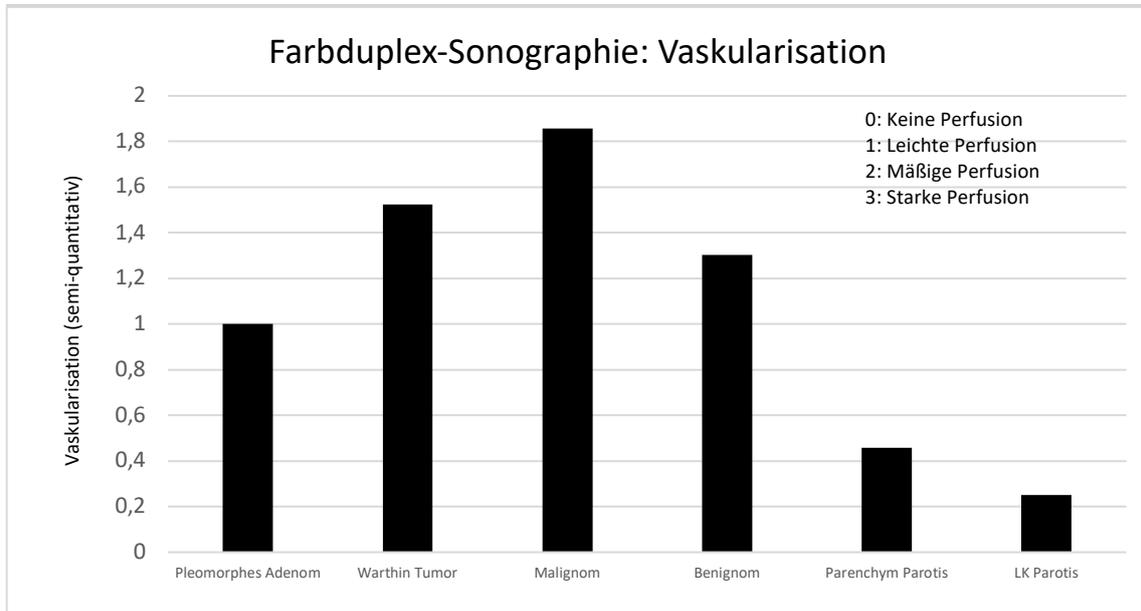


Abbildung 9: Farbduplex-Sonographie: Vaskularisation

Tabelle 18: Farbdoppler-Sonographie: Durchblutungsniveau

Tumor/Gewebe	Durchblutung Ø
Pleomorphes Adenom	Leicht ( $1 \pm 0,79$ )
Warthin Tumor	Leicht – Mäßig ( $1,52 \pm 0,87$ )
Malignome	Leicht – <u>Mäßig</u> ( $1,86 \pm 0,69$ )*
Benignome	<u>Leicht</u> – Mäßig ( $1,30 \pm 0,85$ )*
Parenchym Parotis	Nicht – Leicht ( $0,46 \pm 0,52$ )
LK Parotis	<u>Nicht</u> – Leicht ( $0,25 \pm 0,62$ )*

\*Unterstrichen: Schwerpunkt/Tendenz

Der t-Test für den unabhängigen Zweigruppenvergleich der Vaskularisation umfasste insgesamt 163 semi-quantitative Einzelwerte (0-3; 0 für keine Perfusion, 1 für leichte Perfusion, 2 für mäßige Perfusion, 3 für starke Perfusion) zusammengesetzt aus 17 Werten für pleomorphe Adenome (Mittelwert = 1, SD= 0,79), 21 für Warthin Tumoren (Mittelwert= 1,52, SD= 0,87) 6 für andere benigne Parotis-Tumoren exklusive pleomorphe Adenome und Warthin Tumoren, 7 Werte maligner Tumoren (Mittelwert= 1,86, SD= 0,69), 102 Werte aus der Beurteilung physiologischen Parenchyms (Mittelwert= 0,46,

SD= 0,52) sowie 12 physiologischen Lymphknoten der Ohrspeicheldrüse (Mittelwert= 0,25, SD = 0,62), (Benignome gesamt: Mittelwert= 1,30, SD= 0,85). Die Gegenüberstellung der einzelnen Gruppen ergab folgende tabellarisch dargestellte Ergebnisse.

**Tabelle 19:** Vergleiche Doppler-Sonographie

Vergleich	p-Wert	Signifikanz
Benignome vs. Malignom	0,1040	X
Pleomorphes Adenom vs. Malignom	0,0205	✓
Pleomorphes Adenom vs. Warthin Tumor	0,0631	X
Pleomorphes Adenom vs. Parenchym Parotis	0,0004	✓
Pleomorphes Adenom vs. LK Parotis	0,0108	✓
Warthin Tumor vs. Malignom	0,3683	X
Warthin Tumor vs. Parenchym Parotis	0,0001	✓
Warthin Tumor vs. LK Parotis	0,0001	✓
Malignom vs. Parenchym Parotis	0,0001	✓
Malignom vs. LK Parotis	0,0001	✓
Parenchym Parotis vs. LK Parotis	0,2015	X

### 3.4 Virtual Touch Quantification (VTQ)

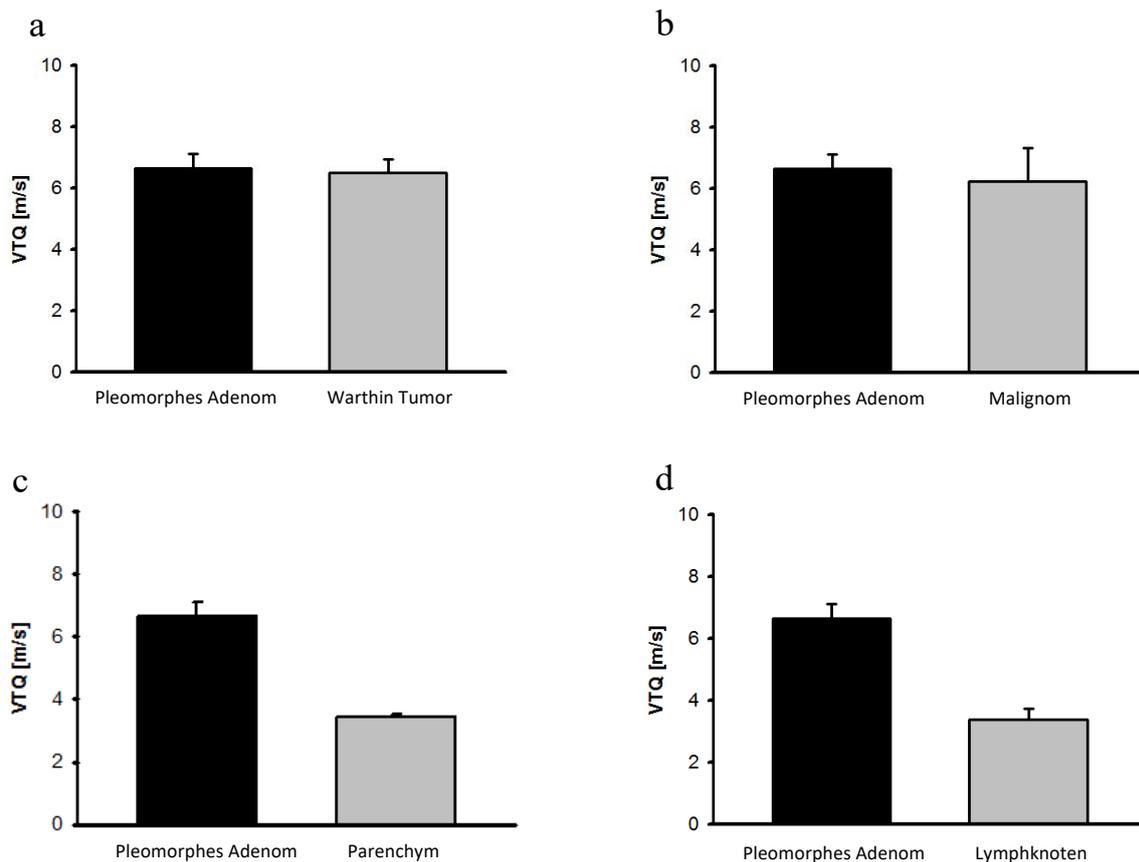
Für jede Raumforderung/Parenchym/Lymphknoten wurden im VTQ-Modus fünf quantitative Messwerte zur Bestimmung der Scherwellengeschwindigkeit/Gewebesteifigkeit (0,5-8,5 m/s) erhoben. Diese wurden für insgesamt drei unterschiedliche Vergleiche herangezogen:

- *Vergleich aller Mittelwerte mit für XXX eingesetztem Wert 8,5 m/s*
- *Vergleich aller numerischen Werte ohne die nichtnumerischen Werte XXX*
- *Vergleich des Anteiles nichtnumerischer Werte an jeder Gruppe*

### 3.4.1 Alle Mittelwerte mit für XXX eingesetztem Wert 8,5 m/s

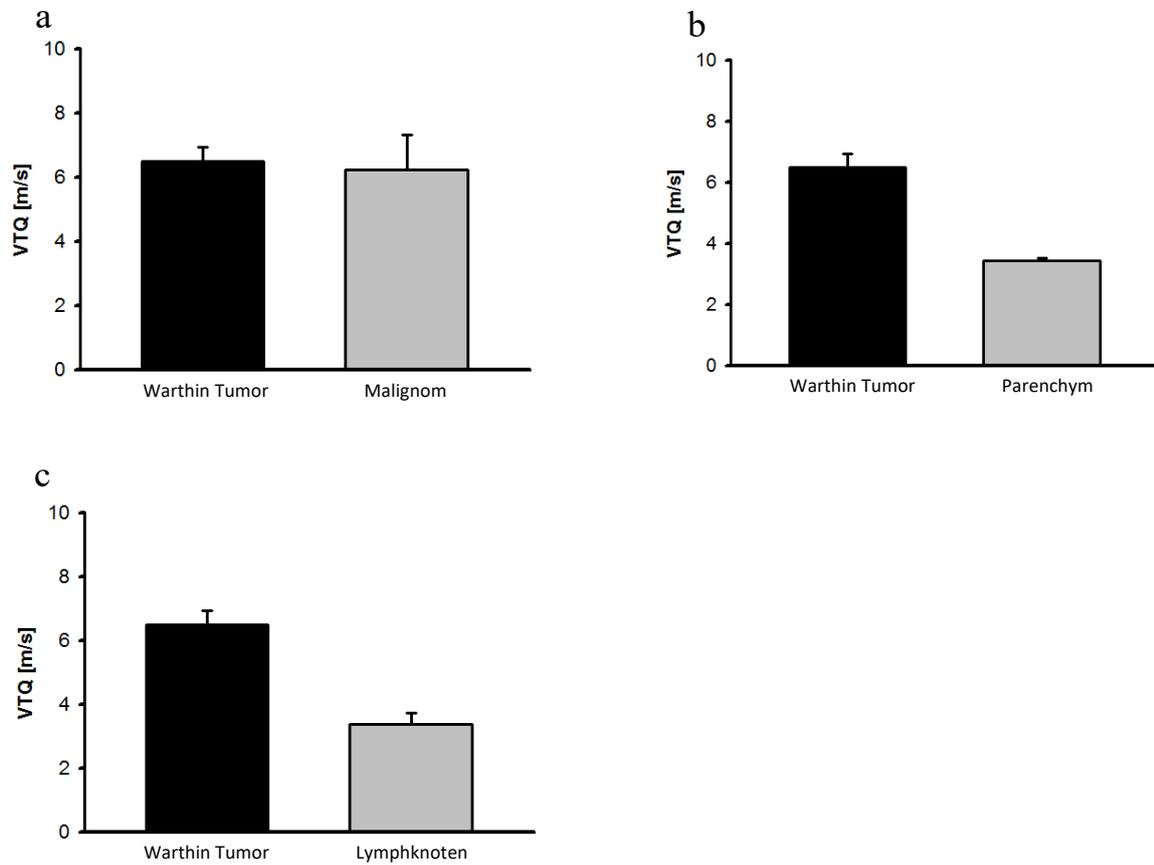
Der Wert für pleomorphe Adenome war im Mittel  $6,64 \pm 1,96$  m/s (2,98-8,5 m/s), der für Warthin Tumore bei  $6,51 \pm 2,02$  m/s (2,01-8,5 m/s). Die Gesamtheit der benignen Tumore ergab einen Mittelwert  $6,35 \pm 2,14$  (1,49-8,5 m/s) gegenüber  $6,24 \pm 2,91$  m/s (1,92-8,5 m/s) bei den Malignomen der Gl. parotidea. Für das Parenchym ließ sich ein Mittelwert für die Gewebesteifigkeit von  $3,43 \pm 1,04$  (1,58-8,22 m/s) ermitteln, für die physiologischen Lymphknoten der Ohrspeicheldrüse ergab sich  $3,39 \pm 1,18$  m/s (1,72-5,23 m/s).

Im Vergleich der Gruppe der pleomorphen Adenome im Mann-Whitney Rank-Sum Test ließ sich kein signifikanter Unterschied sowohl zu den Warthin Tumoren ( $p=0,882$ ) als auch zu den Malignomen ( $p=0,794$ ) zeigen. Hochsignifikante Unterschiede ergaben sich allerdings im Vergleich zur Gruppe des Parotis-Parenchyms ( $p<0,001$ ) sowie zu den Lymphknoten ( $p<0,001$ ).



**Abbildung 10:** VTQ Vergleiche: Mittelwerte pleomorphes Adenom 6,64 m/s vs. a) Warthin Tumor 6,51 m/s, b) Malignom 6,24 m/s, c) Parenchym Parotis 3,43 m/s, d) Lymphknoten Parotis 3,39 m/s

Aus dem Vergleich der Gruppe der Warthin Tumoren gegenüber den Malignomen ergab sich ein nicht-signifikanter Unterschied ( $p=0,828$ ). Demgegenüber zeigten sich sowohl hinsichtlich des Parenchyms als auch der Lymphknoten-Gruppe Ergebnisse höchster Signifikanz ( $p<0,001$  bzw.  $p<0,001$ ).



**Abbildung 11:** Vergleiche Warthin Tumor vs. a) Malignome, b) Parenchym, c) Lymphknoten

Die Gegenüberstellung der Mittelwerte der Malignome versus Benignome inklusive Warthin Tumoren und pleomorphen Adenomen sowie der Lymphknoten stellte sich als statistisch nicht signifikant dar ( $p=0,687$  bzw.  $p=0,068$ ), während sich gegenüber des Parenchyms Signifikanz ergab ( $p=0,017$ ).

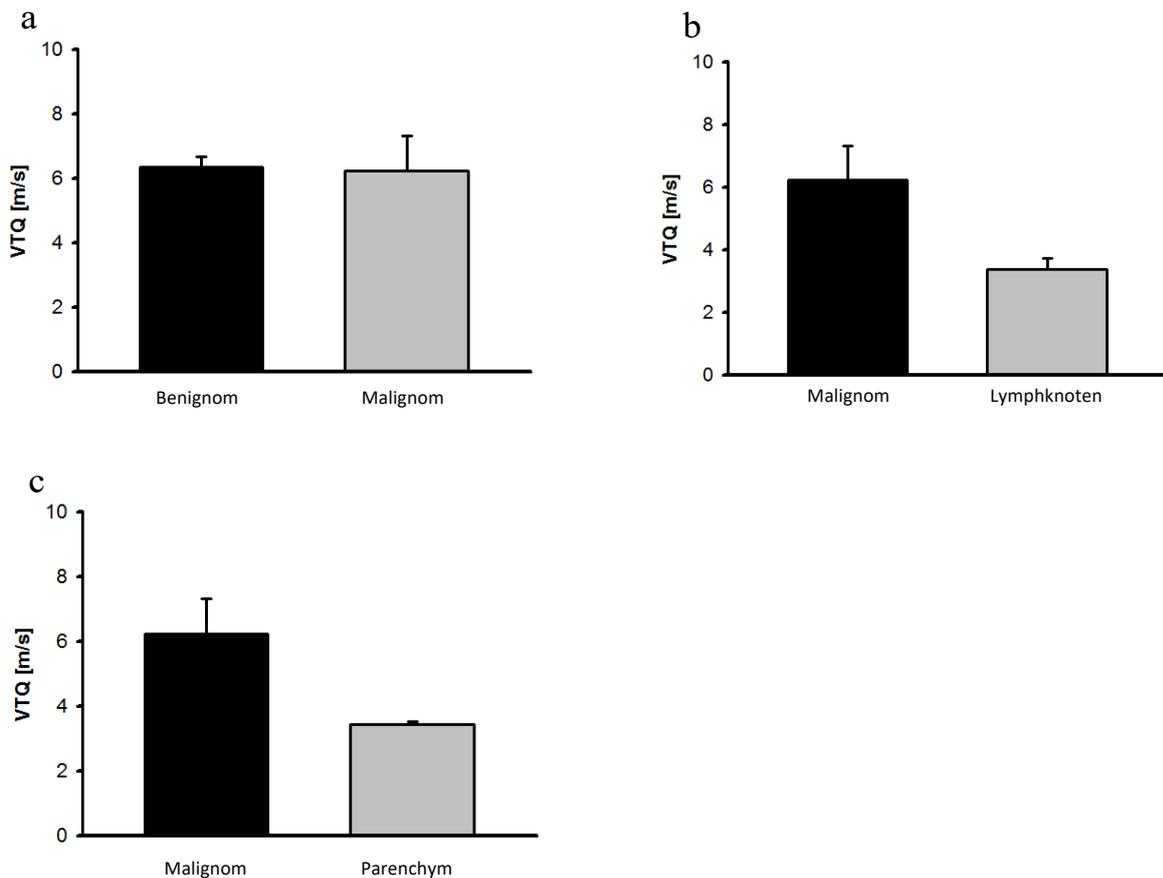


Abbildung 12: Vergleiche Malignome vs. a) Benignome, b) Lymphknoten, c) Parenchym

Verglich man die Gesamtheit aller Benignome mit den übrigen anderen Gruppen ergaben sich folgende Ergebnisse: Signifikanz im Vergleich Benignome vs. Parenchym der Gl. parotidea ( $p<0,001$ ), Signifikanz im Vergleich zur Lymphknotengruppe ( $p<0,001$ ).

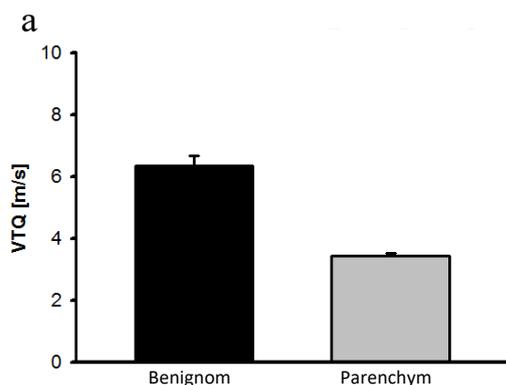


Abbildung 13: Benignom vs. Parenchym Parotis

Die Gesamtheit aller Parotis-Tumore verglichen mit dem Parenchym und den Lymphknoten ergab jeweils hohe Signifikanz ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ) (vgl. Abb.14). Das Parenchym vs. Lymphknoten zeigte keine signifikante Unterscheidung ( $p = 0,843$ ) (vgl. Abb.15).

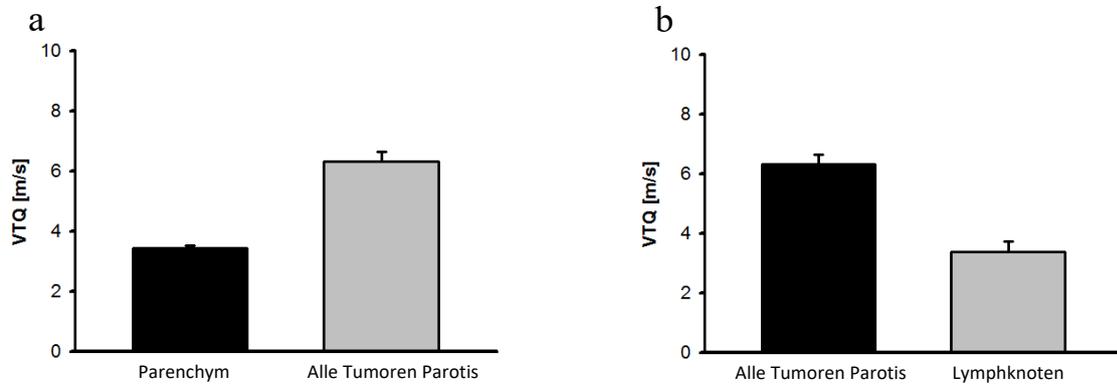


Abbildung 14: Alle Tumoren Parotis vs. a) Parenchym, b) Lymphknoten

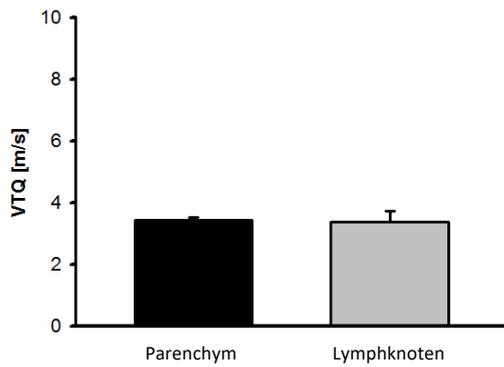


Abbildung 15: Parenchym vs. Lymphknoten ( $p = 0,843$ )

### 3.4.2 Alle numerischen Werte ohne nichtnumerische Werte

Verglich man die Einzelwerte der VTQ-Ergebnisse der Tumor-Gruppen, im Einzelnen in Tabelle 21 aufgeführt, exklusive der nichtnumerischen bzw. durch 8,5 m/s ersetztten Werte, kam man zu in den Tabellen 20 und 21 zusammengefassten Resultaten. Auch hier wurde es als sinnvoll erachtet, im Vergleich der Malignome versus Benignome in der Benignom-Gruppe sämtliche gutartige Tumoren inklusive pleomorphe Adenome und die Warthin Tumoren zusammenzufassen.

**Tabelle 20:** VTQ ohne nichtnumerische Werte

Gruppe	Anzahl Messwerte gesamt (n)	Mittelwert/SD [m/s]	MIN/MAX [m/s]
Pleomorphes Adenom	27	2,66±1,22	0,87-6,15
Warthin Tumor	36	2,69±1,58	0,51-8,23
Benignom	79	2,53±1,35	0,51-8,23
Malignom	15	3,22±1,52	1,68-6,70

**Tabelle 21:** VTQ Zweigruppen-Vergleiche numerischen Werte

Vergleich	p-Wert	Signifikanz
Pleomorphes Adenom vs. Warthin Tumor	0,917	X
Pleomorphes Adenom vs. Malignom	0,276	X
Warthin Tumor vs. Malignom	0,182	X
Benignom vs. Malignom	0,065	X

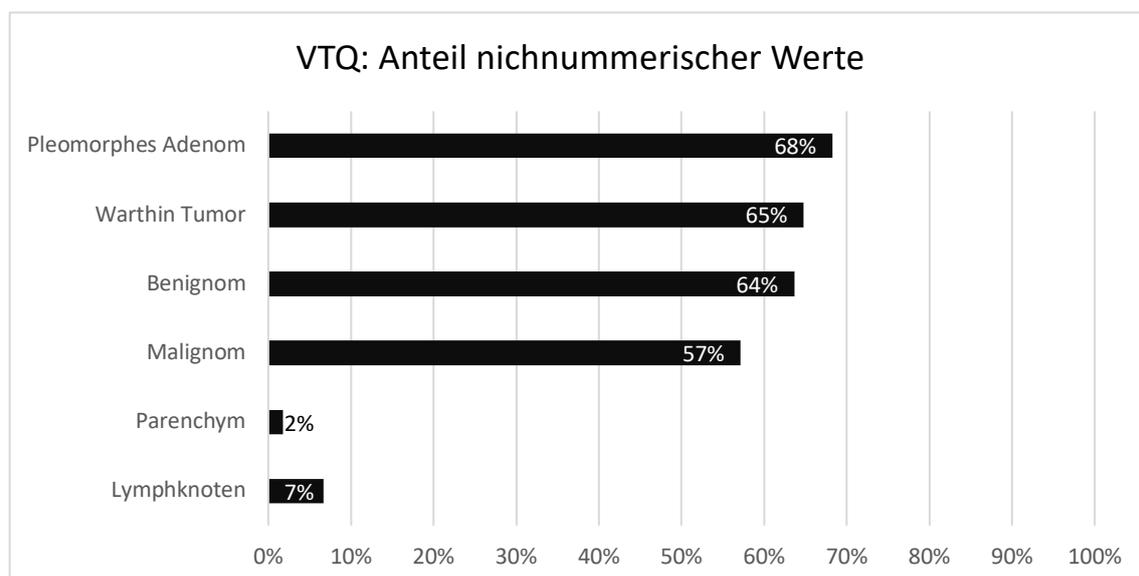
Bezogen auf die die Signifikanzschwelle ( $p=0,05$ ) ergab sich für keine der Gegenüberstellungen ein signifikanter Unterschied.

### 3.4.3 Anteil nichtnumerischer Werte an jeder Gruppe

Innerhalb jeder Gruppe wurde der prozentuale Anteil der im VTQ als nicht-nummerisch angezeigten Werte ermittelt. Dies stellte eine weitere Vergleichsmöglichkeit der einzelnen Gruppen dar und ist detailliert in Tabelle 22 veranschaulicht. Dabei zeigt sich, dass die Messungen der pleomorphen Adenome (68 %) am häufigsten nichtnumerische Werte resultierten, knapp gefolgt von den Warthin Tumoren (65 %), den Benignomen (64 %) und den Malignomen (57 %). Deutlich geringere XXX-Anteile ließen sich für die Lymphknoten (7 %) und das Parenchym (2 %) der Ohrspeicheldrüsen ermitteln.

**Tabelle 22:** VTQ nicht-nummerische Werte

Gruppe	Anzahl Werte gesamt (n)	Anzahl nichtnumerischer Werte	Anteil nichtnumerischer Werte (%)
Pleomorphes Adenom	85	58	68 %
Warthin Tumor	105	68	65 %
Benignom	220	140	64 %
Malignom	35	20	57 %
Parenchym	510	9	2 %
Lymphknoten	60	4	7 %



**Abbildung 16:** VTQ: Nichtnumerische Werte

### 3.5 Virtual Touch Imaging Quantification (VTIQ)

Im VTIQ wurden Werte in verschiedenen Modi erhoben und verglichen:

- *Vergleich der quantitativen VTIQ-Velocity-Mittelwerte mit für „High“ eingesetztem Wert 6,6 m/s*
- *Vergleich aller numerischen Werte ohne die nicht-nummerischen Werte „High“*
- *Vergleich des Anteiles nichtnumerischer Werte „High“ an jeder Gruppe*
- *Vergleich der VTIQ-Velocity Farbanteile in Prozent*
- *Vergleich der VTIQ-Quality*

#### 3.5.1 Alle Mittelwerte mit für „High“ eingesetztem Wert 6,6 m/s

Für den Vergleich der quantitativen Messwerte, inklusive für „High“ eingesetztem Wert 6,6 m/s, wurden zunächst jeweils Mittelwerte aus den fünf pro Tumor erhobenen Messwerten (PA: n= 85; WT: n= 103; BT: n= 218, MT: n= 35, PP: n= 510; LK: N= 60) ermittelt. Daraus ergab sich für die Gewebesteifigkeit/Scherwellengeschwindigkeit des pleomorphen Adenoms (n= 17) ein mittleres Messergebnis von  $5,38 \pm 1,22$  m/s (2,53-6,6 m/s), für die des Warthin Tumors (n= 21)  $5,13 \pm 1,07$  m/s (2,84-6,6 m/s), für die Benignome (n= 44)  $5,22 \pm 1,15$  m/s (2,53-6,6 m/s) und für die Malignome (n= 7) der Mittelwert  $5,57 \pm 1,44$  m/s (2,81-6,6 m/s). Die einzelnen Mittelwerte aus den Messungen des Parenchyms (n= 102) sowie der Lymphknoten (n= 12) erbrachten den mittleren Messwert  $2,98 \pm 0,59$  m/s (1,75-4,94 m/s) bzw.  $3,50 \pm 1,01$  m/s (1,83-5,20 m/s).

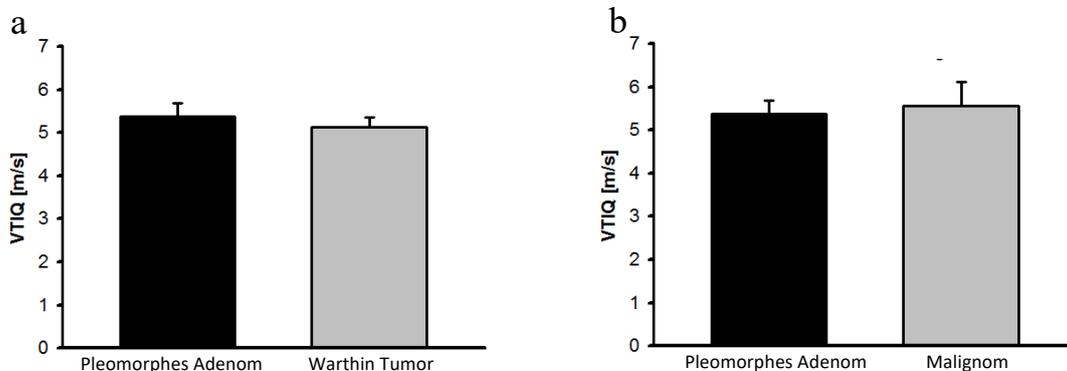
Die Ergebnisse der Gegenüberstellung der einzelnen Gruppen zeigt Tabelle 23.

**Tabelle 23:** Vergleiche VTIQ-Velocity

Vergleich	p-Wert	Signifikanz
Pleomorphes Adenom vs. Malignom	0,563	X
Pleomorphes Adenom vs. Warthin Tumor	0,318	X
Pleomorphes Adenom vs. Parenchym Parotis	<0,001	✓

Pleomorphes Adenom vs. LK Parotis	<0,001	✓
Warthin Tumor vs. Malignom	0,276	X
Warthin Tumor vs. Parenchym Parotis	<0,001	✓
Warthin Tumor vs. LK Parotis	<0,001	✓
Malignom vs. Parenchym Parotis	<0,001	✓
Malignom vs. LK Parotis	0,013	✓
Alle Tumore vs. LK Parotis	<0,001	✓
Alle Tumore vs. Parenchym	<0,001	✓
Parenchym Parotis vs. Benignom	<0,001	✓
Parenchym Parotis vs. LK Parotis	0,036	✓
Benignom vs. Malignom	0,282	X
Benignome vs. LK Parotis	0,035	✓

Aus der Tabelle ist zu entnehmen, dass eine signifikante Differenzierung der Gewebesteifigkeit zwischen den einzelnen Tumorgruppen nicht möglich war. Demgegenüber zeigten sich signifikante Unterschiede sämtlicher Tumorgruppen sowohl zum Parenchym wie auch zu den Lymphknoten. Auch der Unterschied zwischen dem Parenchym und den Lymphknoten der Ohrspeicheldrüse stellte sich als signifikant dar.



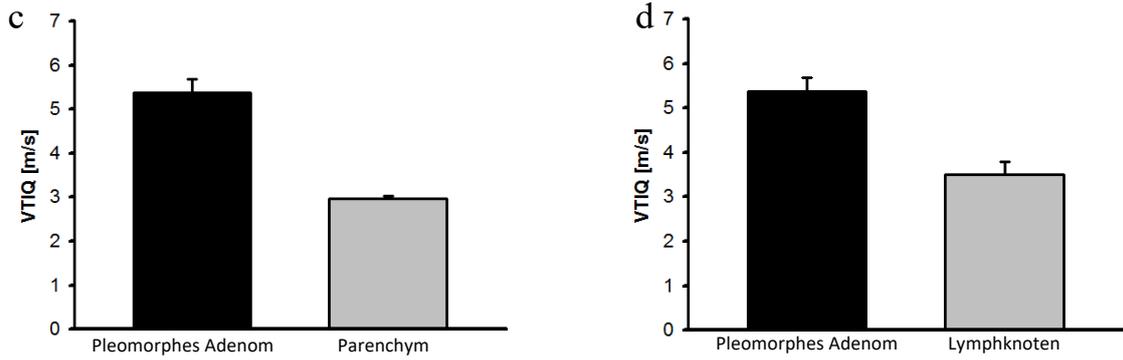


Abbildung 17: VTIQ: Pleomorphes Adenom vs. a) Warthin Tumor ( $p=0,318$ ), b) Malignom ( $p=0,563$ ), c) Parenchym, d) Lymphknoten

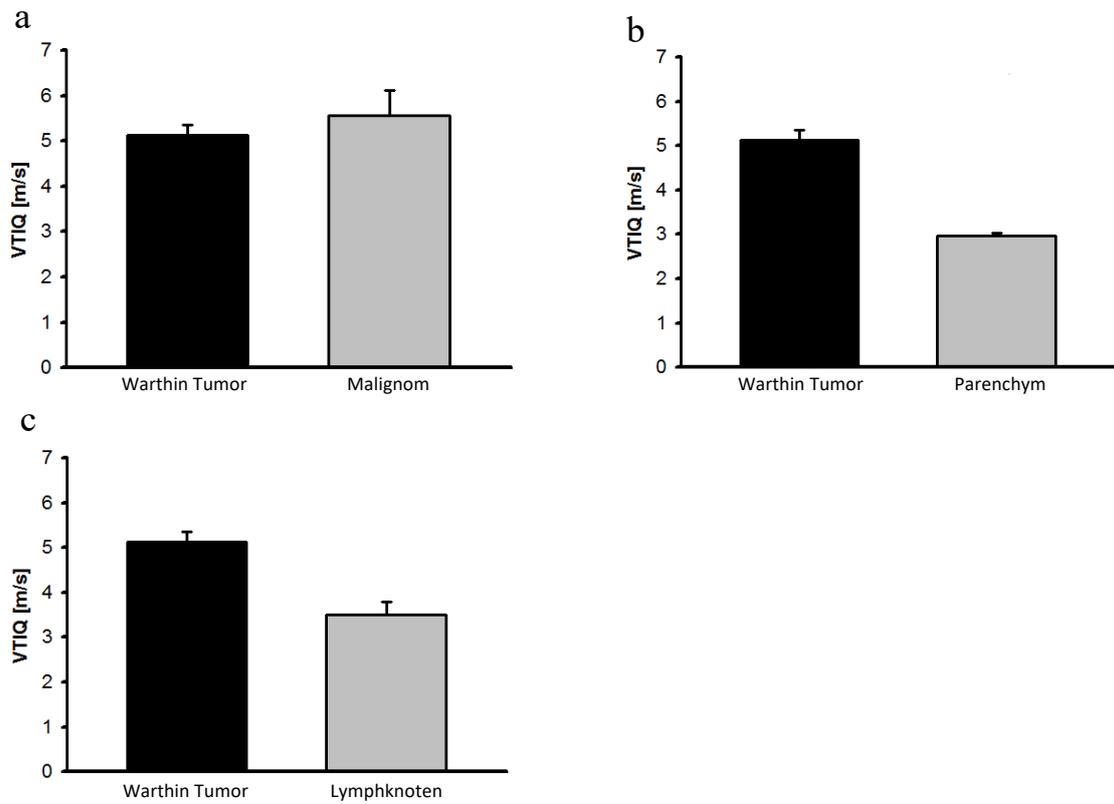


Abbildung 18: VTIQ: Warthin Tumor vs. a) Malignom ( $p=0,276$ ), b) Parenchym ( $p<0,001$ ), c) Lymphknoten ( $p<0,001$ )

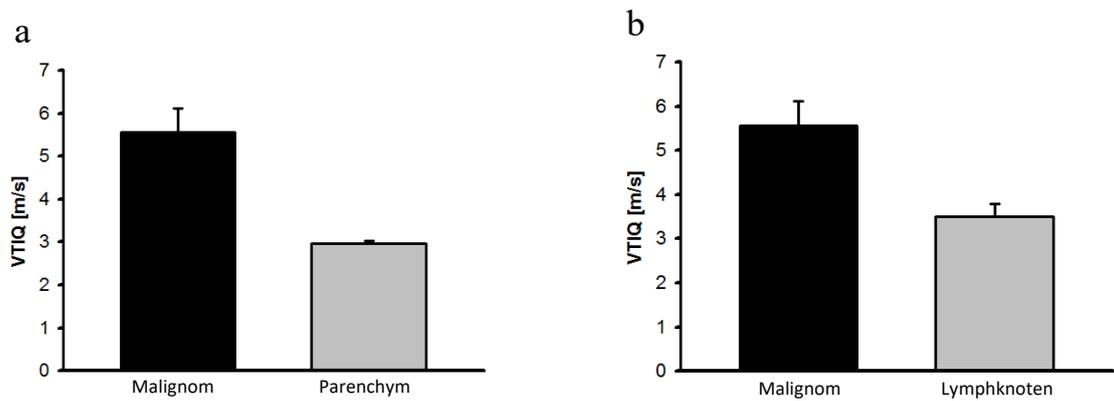


Abbildung 19: Malignom vs. a) Parenchym ( $p<0,001$ ), b) Lymphknoten ( $p<0,001$ )

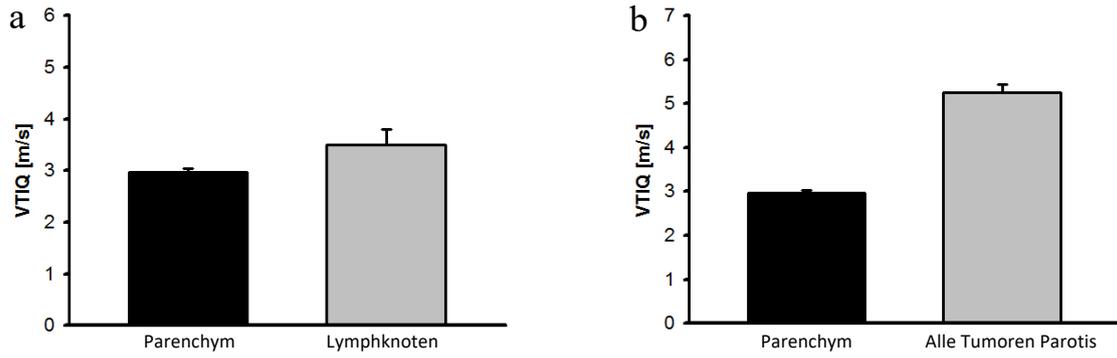


Abbildung 21: VTIQ: Parenchym vs. a) Lymphknoten ( $p=0,036$ ), b) Alle Tumoren Parotis ( $p<0,001$ )

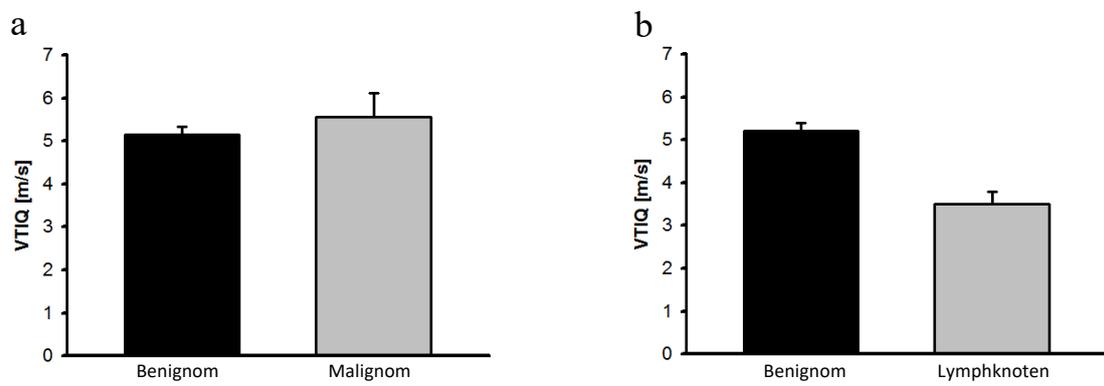


Abbildung 20: VTIQ: Benignom vs. a) Malignom ( $p=0,282$ ), b) Lymphknoten ( $p=0,035$ )

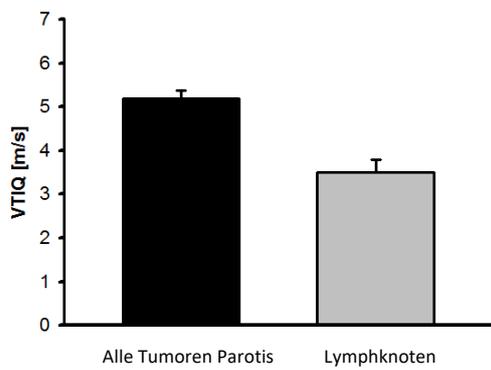


Abbildung 22: VTIQ: Alle Tumoren Parotis vs. Lymphknoten ( $p<0,001$ )

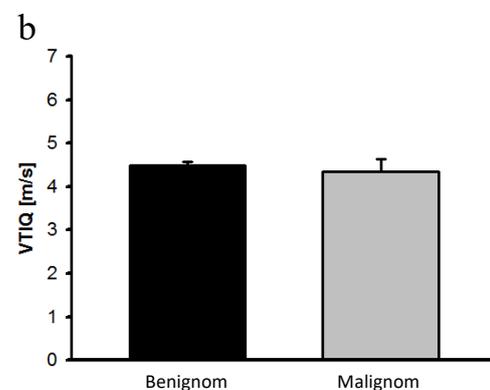
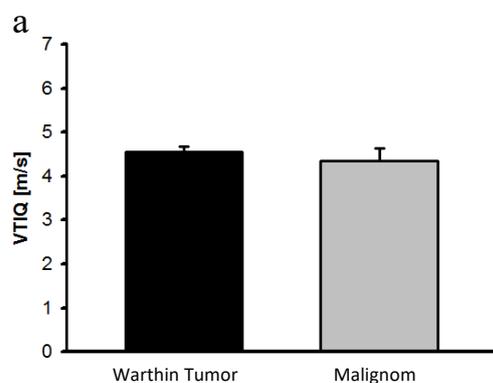
### 3.5.2 Alle numerischen Werte ohne nichtnumerische Werte

Um rein numerische Werte zu vergleichen, wurden in dieser Gegenüberstellung die numerischen Werte ohne die „High“-Werte respektive die jeweils dafür eingesetzten Werte 6,6 m/s herangezogen. Von Bedeutung sollten hier insbesondere die Tumorgruppen sein. Daraus ergab sich für die Einzelwerte der pleomorphen Adenome (n= 49) ein Mittelwert von  $4,49 \pm 1,16$  m/s (2,23-6,48 m/s), für Warthin Tumoren (n= 70)  $4,55 \pm 1,11$  m/s (2,33-6,48 m/s), Benignome (n= 139)  $4,49 \pm 1,14$  m/s (2,23-6,48 m/s) und für die Malignome (n= 16)  $4,35 \pm 1,21$  m/s (2,25-6,16 m/s) (in Klammern: MIN/MAX).

Der Mann-Whitney Rank-Sum Test für die Gegenüberstellung der einzelnen Gruppen im Zweigruppenvergleich ergab keine signifikanten Unterschiede, wie Tabelle 24 zeigt.

**Tabelle 24:** VTIQ Zweigruppen-Vergleiche nichtnumerischer Werte

Vergleich	p-Wert	Signifikanz
Pleomorphes Adenom vs. Warthin Tumor	0,842	X
Pleomorphes Adenom vs. Malignom	0,648	X
Warthin Tumor vs. Malignom	0,590	X
Benignom vs. Malignom	0,659	X



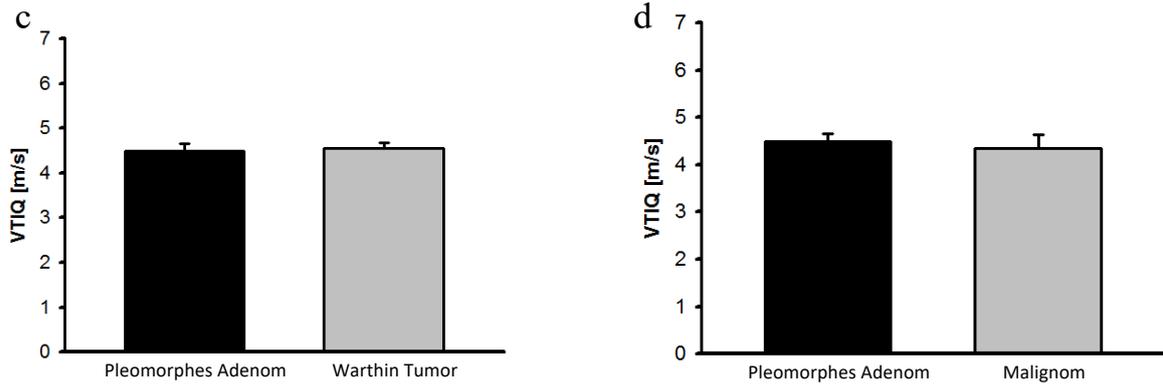


Abbildung 23: VTIQ ohne nichtnumerische Werte: a) WT vs. MT, b) BT vs. MT, c) PA vs. WT, d) PA vs. MT

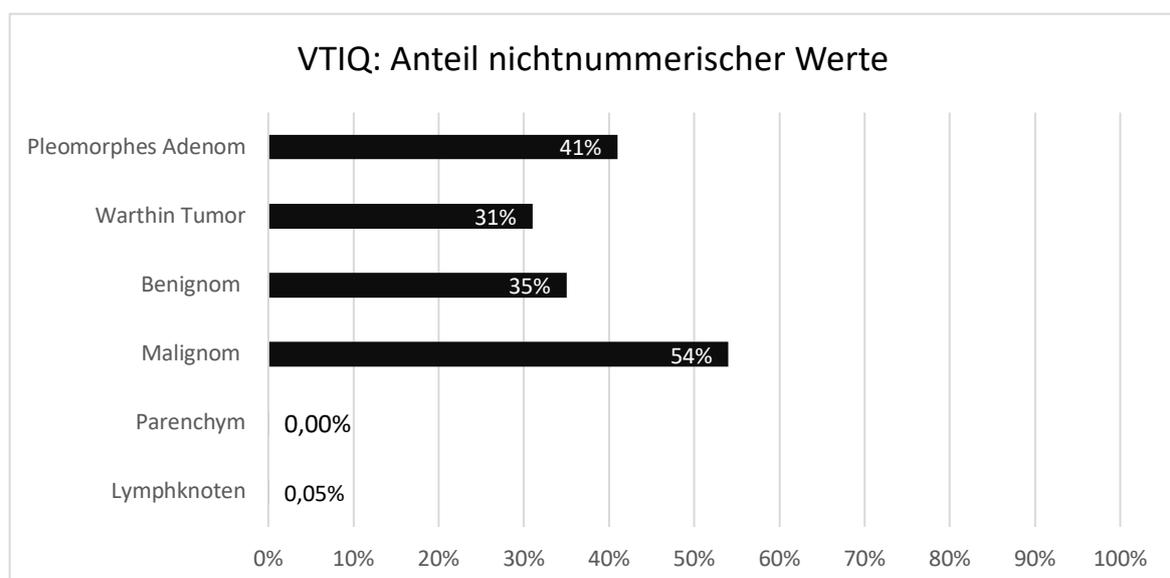
### 3.5.3 Anteil nichtnumerischer Werte „High“ an jeder Gruppe

Aufgrund des gehäuften Vorhandenseins von nichtnumerischen Werten („High“) wurde der prozentuale Anteil derer an jeder Gruppe ermittelt und gegenübergestellt.

Mit 54 % zeigte die Gruppe der Malignome den höchsten prozentualen Anteil an „High“-Messergebnissen, gefolgt von den pleomorphen Adenomen mit 41 %, den Benignomen und den Warthin Tumoren (35 % bzw. 31 %). Die Messungen des Parenchyms (0,004 %) und der Lymphknoten (0,05 %) brachten einen verschwindend geringen Anteil nichtnumerischer Messergebnisse hervor (vgl. Tabelle 25; Abb. 24).

**Tabelle 25:** VTIQ nicht-nummerische Werte

Gruppe	Anzahl Werte gesamt (n)	Anzahl nichtnumerischer Werte	Anteil nichtnumerischer Werte (%)
Pleomorphes Adenom	85	35	41 %
Warthin Tumor	103	32	31 %
Benignom	218	77	35 %
Malignom	35	19	54 %
Parenchym	510	2	0,004 %
Lymphknoten	60	3	0,05 %



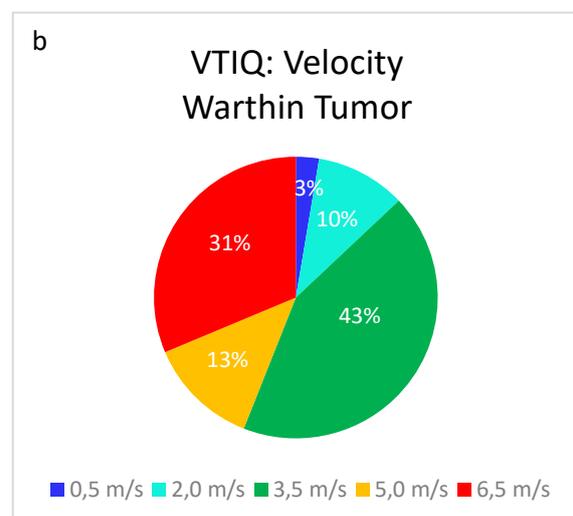
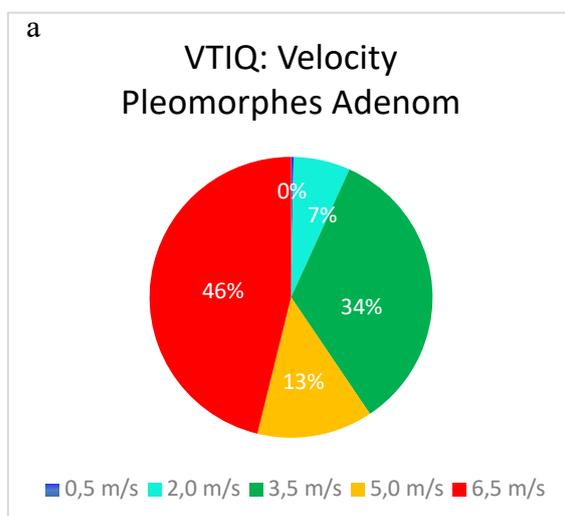
**Abbildung 24:** VTIQ: Anteil nichtnumerische Werte

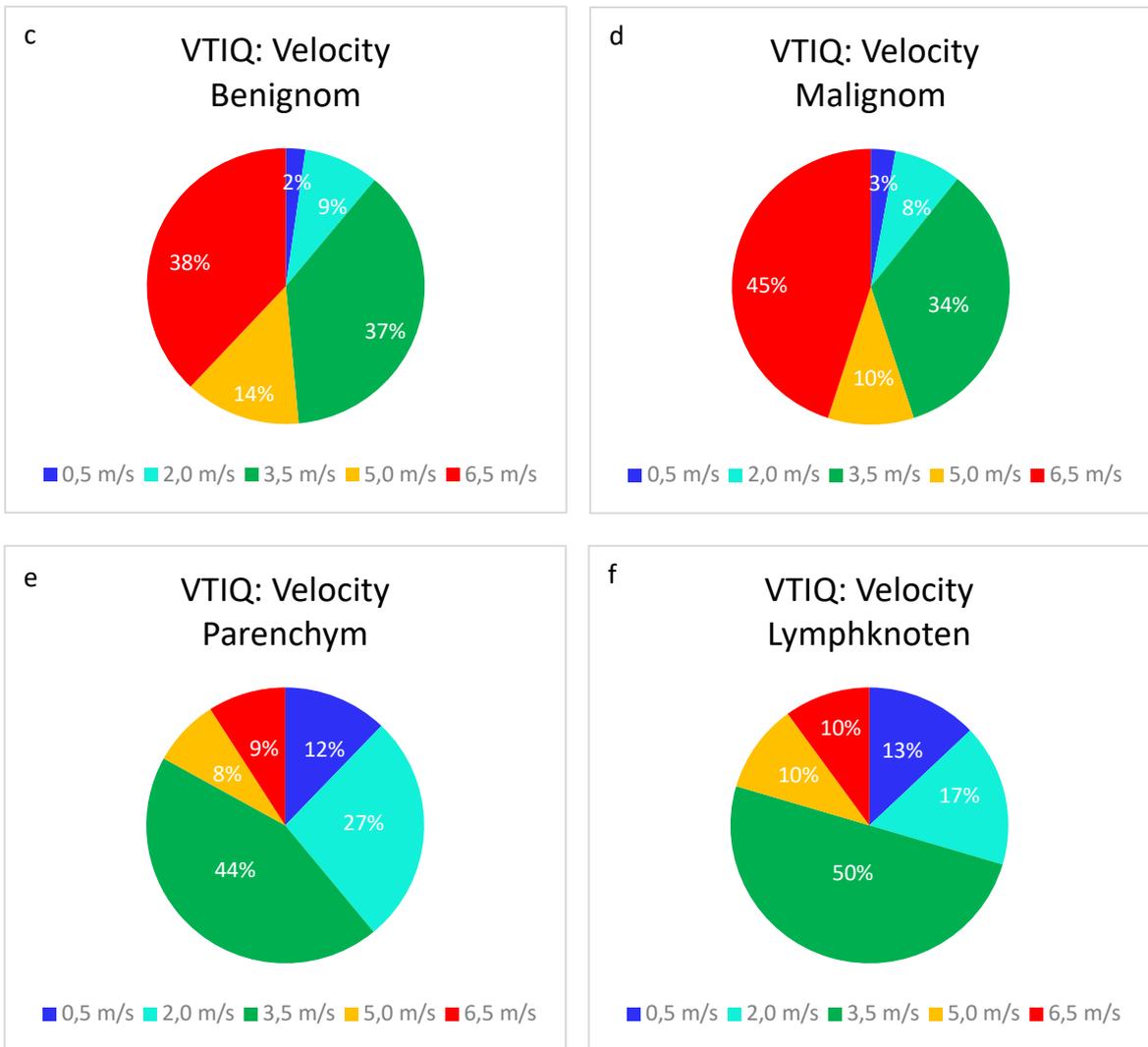
### 3.5.4 VTIQ-Velocity: Farbanteile in Prozent

Subjektiv wurde eine Beurteilung der quantifizierbaren Farbanteile und damit Anteile der Gewebesteifigkeit ermittelt und gegenübergestellt. Dabei ergaben sich für die pleomorphen Adenome mit 46,18 % und die Malignome mit 45 % die höchsten Anteile an steifen Gewebeanteilen, während sich die physiologische Lymphknoten-Gruppe (19 %) und das Parenchym mit 9,06 % am wenigsten steif darstellten. Die höchsten Anteile der mittleren Steifigkeit zeigten die Lymphknoten mit 50 %, die Parenchym-Gruppe (44,03 %), dicht gefolgt von den Warthin Tumoren mit 43,03 %. Ein ähnliches Bild zeigte sich bei der Gegenüberstellung der weichen Gewebeanteile (0,5 m/s). Lymphknoten (13 %) und Parenchym (12,17 %) standen hier den Tumoren mit 0,29 %-2,68 % weichen Anteilen gegenüber. Tabelle 26 zeigt die detaillierte Übersicht der Steifigkeitsverteilung Verteilung (vgl. Tabelle 26, Abb. 25).

**Tabelle 26:** VTIQ Velocity Farbbeurteilung

Gruppe	0,5 m/s (blau)	2,0 m/s (hellblau)	3,5 m/s (grün)	5,0 m/s (gelb)	6,5 m/s (rot)
Pleomorphes Adenom	0,29 %	6,47 %	33,82 %	13,24 %	46,18 %
Warthin Tumor	2,63 %	10,29 %	43,03 %	12,68 %	31,34 %
Benignom	2,28 %	8,77 %	37,47 %	13,49 %	38,00 %
Malignom	2,86 %	7,86 %	34,29 %	10,00 %	45,00 %
Parenchym	12,17 %	26,86 %	44,03 %	7,88 %	9,06 %
Lymphknoten	13,00 %	17,00 %	50,00 %	10,00 %	19,00 %

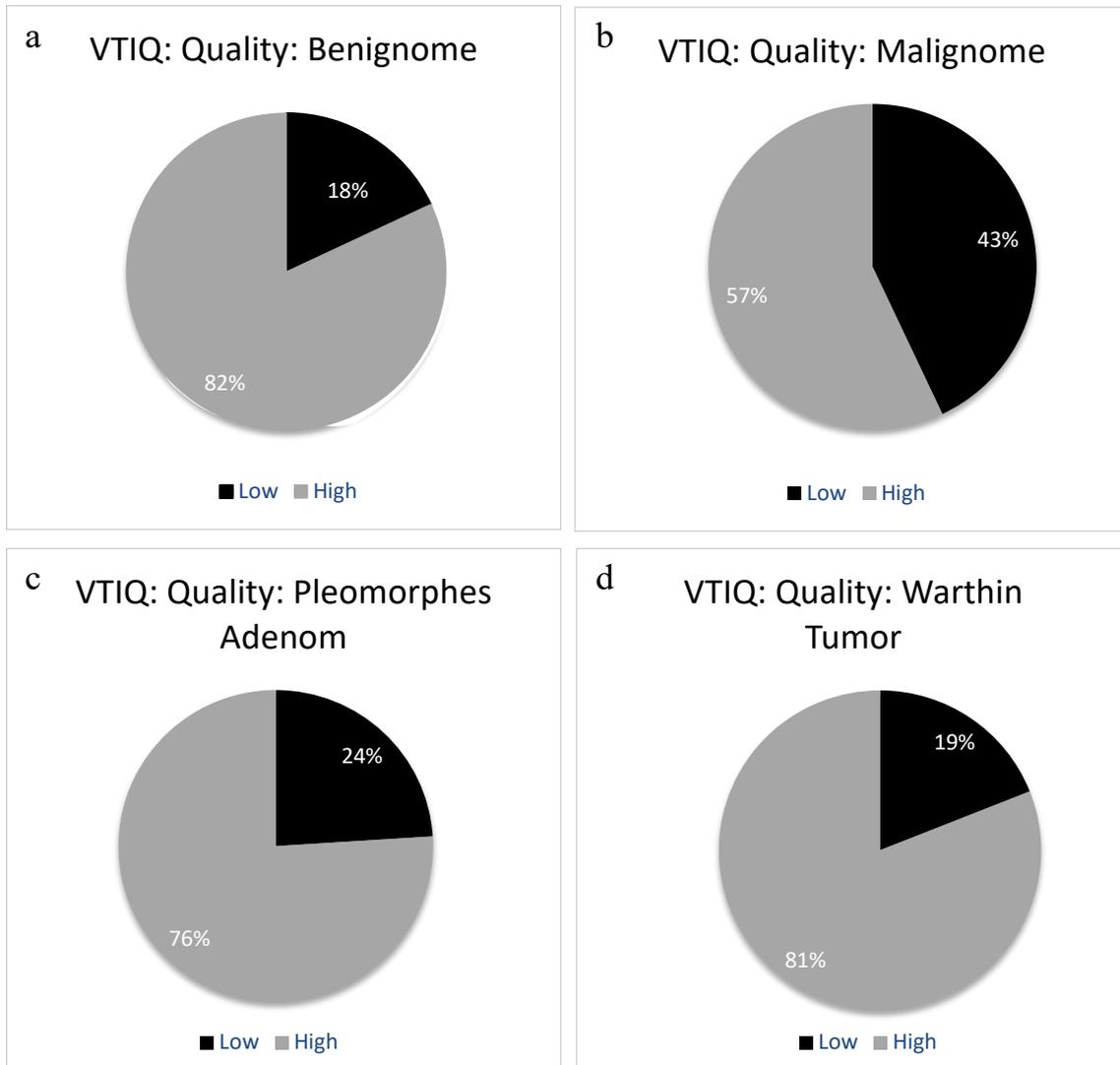




**Abbildung 25:** VTIQ Velocity: Farbanteile: a) Pleomorphes Adenom, b) Warthin Tumor, c) Benignom, d) Malignom, e) Parenchym, f) Lymphknoten

### 3.5.5 VTIQ-Quality

Für die Bewertung der VTIQ-*Quality*-Werte ergaben sich für pleomorphe Adenome in 24 % (*High*: 76 %), für Warthin Tumoren in 19 % (*High*: 81 %), für die Gesamtheit aller Benignome in 18 % (*High*: 82 %) und für die Malignome in 43% (*High*: 57 %) „*Low-Quality*-Bereiche“ (vgl. Abb. 26). Dabei floss jedes Vorhandensein von *Low*- bzw. *High-Quality* als eine Zählseinheit in die Auswertung mit ein.



**Abbildung 26:** VTIQ Quality: a) Benignome, b) Malignome, c) Pleomorphes Adenom d) Warthin Tumor; Schwarz =Low (Quality), Grau = High (Quality)

### 3.6 Übersicht

Die Tabelle 27 zeigt eine Zusammenfassung der Mittelwerte der einzelnen Messungen für jede Gruppe. Daraus wird ersichtlich, dass die Malignome in 6 aus 9 Kategorien den höchsten Wert aufweisen (fettgedruckt). Betrachtet man die Werte des pleomorphen Adenoms, fällt bei den VTQ-Werten auf, dass hier der Spitzenwert (6,64 m/s) für die Messungen mit durch 8,5 m/s ersetzten XXX-Werten liegt. Der Blick auf die Auswertung der VTQ-Werte ohne nicht-nummerische Werte zeigt die größte Differenz zum vorherigen Höchstwert. Diese Tatsache ist auf den hohen Anteil nichtnumerischer Werte zurückzuführen (68 %). Ein ähnliches Bild zeigt sich in der Betrachtung der VTIQ-Werte für die Malignome (vgl. Tabelle 27).

Tabelle 27: Übersicht

<i>Modus</i>	<i>Gruppe</i>					
	PA	WT	BT	MT	PP	LK
<i>B-Bild: Begrenzung (semi-quantitativ)</i>	1,125	1,048	1,162	<b>1,719</b>	-	1
<i>Duplex: Vaskularisation (semi-quantitativ)</i>	1	1,52	1,30	<b>1,86</b>	0,46	0,25
<i>VTQ: Alle Werte mit durch 8,5 m/s ersetzen XXX [m/s]</i>	<b>6,64</b>	6,51	6,35	6,24	3,43	3,39
<i>VTQ: Ohne nicht-numerische Werte [m/s]</i>	2,66	2,69	2,53	<b>3,22</b>	-	-
<i>VTQ: Prozentualer Anteil nicht-numerischer Werte [%]</i>	<b>68 %</b>	65 %	64 %	57 %	2 %	7 %
<i>VTIQ: Alle Werte mit durch 6,6 m/s ersetzen High-Werten [m/s]</i>	5,38	5,13	5,22	<b>5,57</b>	2,98	3,50
<i>VTIQ: Ohne nicht-numerische Werte [m/s]</i>	4,49	<b>4,55</b>	4,49	4,35	-	-
<i>VTIQ: Prozentualer Anteil nicht-numerischer Werte [%]</i>	41 %	31 %	35 %	<b>54 %</b>	0,004 %	0,05 %
<i>VTIQ: Vorhandene Low-Quality-Bereiche [%]</i>	24 %	19 %	18 %	<b>43 %</b>	-	-

## 4 Diskussion

Die präzise präoperative Diagnostik auf dem Gebiet der Speicheldrüsentumoren stellt nach wie vor eine große Herausforderung dar. Im Optimalfall sollte die Methode der Wahl nicht nur eine Aussage über das Vorhandensein, die anatomische Lage, Ausdehnung und Perfusion, sondern vielmehr eine genaue Typisierung der vorliegenden Neoplasie hinsichtlich ihres feingeweblichen Aufbaus und ihrer Dignität zulassen. Die Tatsache, dass Tumoren der Ohrspeicheldrüsen einer sehr großen histopathologischen Vielfalt unterliegen, gestaltet die sichere präoperative Diagnosefindung als sehr komplex. Neben dem Ansatz über eine invasive, durchaus komplikationsbehaftete präoperative Gewebe- beziehungsweise Zellentnahme mittels ultraschallorientierter Feinnadelaspirationszytologie (FNAZ), erwiesen sich in der Vergangenheit bildgebende Methoden via MRT, CT und Ultraschall als unterschiedlich zuverlässig und anwendersensibel (8, 42, 99, 100). In den letzten Jahren entwickelte sich jedoch die Sonoelastographie zu einer non-invasiven und zunehmend quantifizierbaren Methode zur relativ zuverlässigen Gewebedifferenzierung mithilfe der Messung der Scherwellengeschwindigkeit, die mit der Gewebesteifigkeit/Elastizität korreliert. Vielversprechende Ergebnisse zeigen sich diesbezüglich bereits im Bereich der Leberfibrose- und Tumordiagnostik auf den Gebieten der Brust-, Hoden- und Schilddrüsentumoren (73, 75, 87, 88, 91).

Der Umstand, dass maligne verändertes Gewebe generell härter/steifer als dasjenige einer benignen Veränderung ist (101), legt die Anwendung der Sonoelastographie auf pathologische Gewebeveränderungen der weitestgehend oberflächlich gelegenen großen Kopfspeicheldrüsen nahe.

Grob unterscheidet man die sogenannte Kompressionselastographie und die neuartige ARFI-Scherwellenelastographie. Erstere basiert auf dem Prinzip der manuellen Kompression des Gewebes durch extern vom Untersucher ausgeübten Druck und stellt somit eine qualitative und anwendersensible Diagnostikmethode dar (69, 75). Demgegenüber arbeitet die scherwellenbasierte *Acoustic-Radiation-Force-Imaging*-Technologie durch Erzeugung von Scherwellen im Gewebe mittels Multifrequenz-Schallköpfen, die sich in ihrer Geschwindigkeit direkt proportional zur Gewebesteifigkeit fortpflanzen. Die Messung der dadurch herbeigeführten Gewebedeformation oder der individuellen Geschwindigkeit der Wellen an mehreren Punkten innerhalb des untersuchten Gewebes erlaubt qualitative und quantitative Rückschlüsse auf die lokale Steifigkeit (69, 74, 79-82).

Die stark unterschiedliche Morphologie der Speicheldrüsen wie auch der pathologischen Befunde, fehlende standardisierte Leitpfade, aber auch unterschiedliche, teilweise stark anwendersensible zur Diagnostik angewandte bzw. verfügbare Techniken und Methoden sind nur wenige Beispiele für die Komplexität der Diagnostik von Speicheldrüsentumoren. Aufgrund der oberflächlichen Lage der großen Speicheldrüsen stellt die Ultraschalluntersuchung eine der gängigsten Untersuchungsmethoden bezüglich hier angesiedelter Raumforderungen dar. Lediglich im tiefen Parotislapen gelegene Neoplasien sind teilweise schwer mittels Ultraschalles zu detektieren und erfordern zusätzliche weiterführende Diagnostik (102, 103). Allerdings ist es nach wie vor anspruchsvoll, zuverlässige Aussagen bezüglich der Entität und der Dignität einer vorliegenden Raumforderung im Zuge der präoperativen Diagnostik zu treffen.

In der Vergangenheit wurden zahlreiche Versuche unternommen, einzelnen Tumorgattungen bestimmte Charakteristika im Ultraschallbild zuzuordnen.

Die vorliegende Arbeit unternimmt den Versuch bestehende Untersuchungsergebnisse um Parameter der der Sonoelastographie (VTQ, VTIQ) hinsichtlich der Differenzierung von Speicheldrüsentumoren zu ergänzen.

## **4.1 Patienten- und Tumorcharakteristika**

### **4.1.1 Alter**

Das durchschnittliche Alter der Patienten/Probanden in der vorliegenden Studie lag bei 51,9 Jahren (17-79 Jahre). Betrachtete man das durchschnittliche Alter der an Tumoren erkrankten Patienten exklusive der Probanden zur Messung des gesunden Parotis-Parenchyms, ergab sich ein Durchschnittswert von 57,53 Jahren (Benignome: 55,6 Jahre, Malignome: 60 Jahre). Dieser Altersdurchschnitt liegt in der Spanne für vergleichbare Studienpopulationen ähnlicher Untersuchungen. Die Ergebnisse schwanken zwischen 49 und 65 Jahren (104, 105). Das Kollektiv von Mansour et al. 2015 lag im Rahmen ihrer multifaktoriellen Studie zur sonographischen Evaluation von Speicheldrüsentumoren mit einem mittleren Alter von 58,6 ( $\pm 14,7$ ) Jahren im Bereich unserer Ergebnisse. Die Autoren berichten von einem signifikant höheren Durchschnittsalter bei malignen Speicheldrüsentumoren (66,9 Jahre). Insbesondere sekundär-malignes Tumorkommen tauchte oftmals in höherem Alter auf (80,5 Jahre) (106).

Auch Knopf et al. 2012 berichten von signifikant steigendem Patientenalter in der Reihenfolge pleomorphes Adenom ( $48,88 \pm 2,43$  Jahre) < Warthin Tumor ( $62 \pm 3,43$  Jahre) < Malignom ( $73 \pm 8,5$  Jahre) (107). Die Beobachtung des steigenden Durchschnittsalters bei vorliegender Malignität deckt sich mit unserem Ergebnis. Auch Bhatia et al. 2010 berichten von ähnlichen Durchschnittswerten hinsichtlich des Alters ihres Patientenguts ( $60 \pm 17,6$  Jahre) (108), ebenso wie Rong, Zhu et al. 2014 (60 Jahre, 31-81 Jahre) und Knopf et al. 2012 ( $60,73 \pm 7,17$  Jahre) (109). Während die japanische Gruppe um Matsuzuka et al. 2015 65 Jahre (27-85 Jahre) als mittleres Alter angibt, erweisen sich die Teilnehmer der Studien von Yu, Du et al. 2016 mit 45 Jahren (6-71 Jahren) und Dumitriu, Dudea et al. 2010 mit 50,6 Jahren als durchschnittlich etwas jünger (85, 96, 110). Rong, Zhu et al. 2016 berichten von niedrigerem Altersdurchschnitt bei Frauen (44 Jahre) als bei Männern (54 Jahre), allerdings geben sie fehlende statistische Signifikanz in der Unterscheidung von Alter und Geschlecht ihrer Gruppenvergleiche an (104). Matsuda, Fukuhara et al. 2017 berichten zudem von einem höheren Altersdurchschnitt bei pleomorphen Adenomen (65 Jahre) gegenüber Warthin Tumoren (55 Jahre) (105). Das diesbezügliche Ergebnis der vorliegenden Arbeit kommt zu gegenteiligem Resultat (PA: 46,75 Jahre, WT: 66,58 Jahre). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind konform mit den Angaben von Seifert 1996, der den Altersgipfel von pleomorphen Adenomen in der 4.-5. und den von Warthin Tumoren genauso wie malignen epithelialen Tumoren der Speicheldrüsen in der 6.-7. Lebenskaskade einordnet (3).

#### 4.1.2 Geschlecht

Obgleich die der Lehrbuchliteratur entnehmbare Faustregel besagt, dass tendenziell mehr Frauen von Speicheldrüsentumoren betroffen sind (3, 111), stellen sich diesbezüglich die Ergebnisse vergleichbarer Literatur zur Ultraschalluntersuchung und Elastographie als sehr unterschiedlich dar. Jedoch scheint eine Tendenz zu mehr oder weniger deutlichem Übergewicht des männlichen Geschlechts erkennbar.

Auch das Geschlechterverhältnis der vorliegenden Untersuchung zeigte ein leichtes Übergewicht des männlichen Geschlechtes (53,92 %). Betrachtet man die Geschlechterverteilung der einzelnen Tumorgruppen ergab sich bei den pleomorphen Adenomen mit 59 % ein höherer Anteil weiblicher Patienten, gegenüber 90 % Männeranteil bei Warthin Tumoren. Bei weiteren Benignomen und Malignomen der Ohrspeicheldrüse erwies sich die Geschlechterverteilung als in etwa ausgeglichen.

Zu mit der vorliegenden Studie vergleichbaren Ergebnissen kommen Zhou et al. 2016 mit etwas mehr männlichen Studienteilnehmern (65 %) und Matsuzuka et al. 2015 mit 63 % Männern (85, 104). Auch Dumitriu, Dudea et al. 2010 geben bei 67 Teilnehmern einen Anteil des männlichen Geschlechtes von 64,2 % an (96).

Matsuda et al. 2017 (n= 68) berichten von einem mit der vorliegenden Arbeit vergleichbaren Frauenanteil von ca. 65 % in der Gruppe der pleomorphen Adenome und 63,3 % männlichen Patienten mit Warthin Tumoren (105). Bei den Warthin Tumoren zeigte sich somit in der vorliegenden Studie ein deutlicheres Übergewicht des männlichen Geschlechtes.

Bhatia et al. 2010 kommen mit insgesamt ca. 78 % auf einen deutlich erhöhten Männeranteil (108).

Rong, Zhu et al. 2014 berichten bei einer Gesamtanzahl der Studienteilnehmer n= 61 von einem Männeranteil von 59 und lediglich 2 Frauen (109).

Die Münchener Gruppe um Knopf et al. beschreibt im Rahmen ihrer 2012 durchgeführten multimodalen Studie zur Ultraschalldiagnostik bei Speicheldrüsentumoren einen leichten Frauenüberschuss (107).

### 4.1.3. Epidemiologie

Insgesamt flossen 51 Tumoren der Gl. parotidea in die vorliegende Untersuchung ein. Davon waren 44 (86 %) gutartig und 7 (14 %) bösartig. Warthin Tumoren waren mit 41 % die häufigsten Tumoren (n= 21), gefolgt von pleomorphen Adenomen (33 %; n= 17). Die übrigen 12 % stellten seltenere gutartige Tumoren dar.

Die Untersuchung von Knopf et al. 2012 umfasst bei insgesamt 35 tumorösen Parotisläsionen 86 % Benignome, wovon jeweils 23 % pleomorphe Adenome und Warthin Tumoren darstellen. Zudem beinhaltet diese Studie zwei Onkozytome, ein Myoepitheliom, jeweils ein Myo- und Lymphoepitheliom und fünf Malignome (107).

Mansour et al. 2015 kommen mit 84,2 % (n= 170) benignen Tumoren auf eine ähnliche Verteilung. Auch der Anteil von 31,7 % pleomorphen Adenomen (n= 64) ist konform mit dem Resultat der vorliegenden Arbeit. 42,6 % waren monomorphe Adenome, wobei der prozentuale Anteil der Warthin Tumoren leicht unter dem Wert der vorliegenden Studie liegt (106).

Matsuda, Fukuhara et al. 2016 kommen auf ca. 48,5 % pleomorphe Adenome und 44 % Warthin Tumoren. Die Untersuchung zielte lediglich auf Benignome der Speicheldrüsen ab (105).

Das relativ kleine Patientenkollektiv (n= 14) der Untersuchung von Matsuzuka et al. 2015 ergab 4 Malignome, 6 pleomorphe Adenome und 3 Warthin Tumoren.

Zhou, Zhou et al. 2016 berichten von 80 % gutartigen Tumoren, wovon ca. 53 % pleomorphe Adenome und ca. 22 % Warthin Tumoren waren. Ähnliche Werte ergaben sich bei Dumitriu, Ducea et al. 2010 (96, 104).

Zwar scheint im Vergleich zu mehreren Studien mit ähnlichem Untersuchungsansatz die der Lehrmeinung entsprechende Häufigkeitsverteilung der Speicheldrüsentumoren mit dem pleomorphen Adenom als häufigsten gutartigen Speicheldrüsentumor widerzuspiegeln (5), jedoch entsteht insbesondere auch im Rahmen der vorliegenden Studie der Eindruck, dass die relative Häufigkeit des Warthin Tumors ansteigt. Diesen Eindruck bestätigen die Erkenntnisse von Luers, Guintas-Lichius et al. 2016, die im Rahmen einer Erhebung der Inzidenz von pleomorphen Adenomen und Warthin Tumoren der Ohrspeicheldrüse über die letzten 25 Jahre einen relativen Häufigkeitsanstieg der Zystadenolymphome beobachteten. Gründe hierfür sehen die Autoren in verbesserten bildgebenden

Methoden, häufigerer chirurgischer Therapie mit anschließender histologischer Diagnosesicherung, steigendes Patientenalter und erhöhten Tabakkonsum in jenem Zeitraum, der heute dem Altersgipfel der Erkrankten zuzuordnen ist (112). Auch das häufigere bilaterale und multilokuläre Auftreten der Warthin Tumoren wird als Grund angegeben. Dies trat auch im Falle der vorliegenden Studie mehrfach auf. Jeder einzelne Knoten floss dennoch als eigene Messung in die vorliegende Erhebung mit ein.

#### **4.1.4 Vergleichbarkeit**

Verglichen mit der in den vorangehenden Kapiteln aufgeführten Literatur zu ähnlichen Studienansätzen, lässt sich die vorliegende Studie hinsichtlich des Patientenalters, des Patientengeschlechts und der Histologie in etwa im Mittelfeld einordnen. Der erhöhte Anteil des männlichen Geschlechts scheint genauso durch den hohen Anteil der Warthin Tumoren erklärbar wie das im Vergleich zu einigen Studien etwas höhere Durchschnittsalter. Das Verhältnis von benignen zu malignen Speicheldrüsentumoren stellt sich durchweg entsprechend der Lehrbuchmeinung in einem Verhältnis von etwa 80:20 ein.

Diese Voraussetzungen hinsichtlich eines vergleichbaren Patientenguts, ebenso wie die Anzahl der Patienten/Probanden der vorliegenden Arbeit lassen sich gut mit einem Vergleich mit themenverwandter Literatur vereinbaren.

## 4.2 B-Bild

Im Rahmen der vorliegenden Studie lag bei der Beurteilung des B-Bildes der Fokus auf der Randbegrenzung (scharf (1) /unscharf begrenzt (2)) der Tumoren und Lymphknoten und der Gestalt des Parotis-Parenchyms (homogen (1)/inhomogen (2)). Die Beurteilung der Beschaffenheit wurde in semi-quantitative Werte übertragen. Dabei zeigte sich eine signifikante Neigung der Malignome hin zur unscharfen Randbegrenzung (1,71) gegenüber den überwiegend gut abgrenzbaren benignen Parotis-Neoplasien (PA:1,13, WT:1,05, BT: 1,17) (MT vs. BT:  $p < 0,001$ , MT vs. PA:  $p = 0,0021$ , MT vs. WT:  $p < 0,001$ ). Innerhalb der Benignome sind keine signifikanten Unterschiede bei der Begrenzung zu nennen (PA vs. WT  $p = 0,4071$ ). Die Randbeschaffenheit benigner Lymphknoten innerhalb der Ohrspeicheldrüsen zeigten im Rahmen der vorliegenden Untersuchung in keinem Fall unscharfe Bereiche (LK: 1,0). Der Vergleich der Randbeschaffenheit zwischen den Malignomen und den Lymphknoten erwies sich als hochsignifikant ( $p < 0,001$ ).

Unterschiedliche Autoren haben den Versuch unternommen, basierend auf weiteren Parametern anhand des B-Bildes, Kriterien für die präoperative Diagnosefindung bezüglich Speicheldrüsenneoplasien zu entwickeln.

Mansour et al. 2012 unternahmen im Rahmen einer multifaktoriellen Studie den Versuch die Parameter Tumorgroße, Volumen, Randbeschaffenheit (gut-schlecht definiert), Form (rund, oval, multizystisch), Echogenität (gemischt-echoarm, echoarm, echoreich, gemischt-echoreich, echoleer) sowie die Schallverstärkung (keine, moderat, stark) zu beurteilen und für die Diagnostik heranzuziehen. Dabei zeigte sich eine signifikant größere Gestalt der solitären Tumorkläsionen gegenüber lymphoepithelialen Kläsionen. Benigne und maligne Parotis-Tumoren ließen sich anhand metrischer Messungen nicht nennenswert unterscheiden. Die Betrachtung der Form zeigte ebenfalls keine repräsentativen Unterscheidungskriterien. Bei der Schallverstärkung waren pleomorphe Adenome (moderat-stark) den Warthin Tumoren (kaum-nicht) signifikant überlegen. Hinsichtlich der Randbeschaffenheit zeigten nahezu alle Benignome gut definierte Ränder (PA 10/0 (100 %), WT 10/2 (83,3 %) BT 2/0 (100 %)). Die Malignome zeigten zu einem Viertel der Fälle unscharfe Randbereiche. Die Autoren weisen jedoch drauf hin, dass die Beurteilung der Randbereiche dahingehend Schwächen aufweist, dass 16,7 % der Warthin Tumoren unscharfe und 75 % der malignen Tumoren scharfe Ränder zeigten (113). Die Beobachtung bezüglich der zumeist gut definierten Randgestalt der benignen Tumoren deckt sich mit unserem Eindruck, während die Malignome im Rahmen der vorliegenden Studie deutlich

häufiger unscharfe Beschaffenheit zeigten. Jedoch ergaben sich auch in der vorliegenden Untersuchung Ausreißer in jede Richtung. Dies ist möglicherweise auf die insgesamt relativ kleinen und inhomogenen Tumorgruppen der Malignome und deren histologische Diversität zurückzuführen.

Knopf et al. 2012 fanden ebenfalls in vier von fünf Malignomen die dem pleomorphen Adenom zugeordneten Phänomene der scharfen Tumorränder, gelappter Binnenstruktur und Schallverstärkung (29) bei nur einem Fall mit Infiltrationszeichen, unscharfer Grenzen und Inhomogenität. Die Autoren befinden die alleinige Beurteilung von Tumoren im B-Scan als unzureichend (107).

Mansour et al. entwickelten ihre Studie von 2012 mit der Veröffentlichung 2015 zu einem multimodalen Leitfaden für Speicheldrüsentumoren gestützt auf vorherig beschriebenen Parametern weiter (106). Dieser umfasst neben der B-Bild-Sonographie, Bewertungskriterien mittels Dopplersonographie, kontrastverstärkter Ultrasonographie (CEUS) und Sonoelastographie, genauso wie anamnestische Befragung (positive Vorgeschichte) und klinischer Befundung (suspekte Hauttumoren bzw. Facialisparesie, pathologische Halslymphknotenbeteiligung). Die Beurteilung der Tumorränder im B-Scan ergab für sämtliche pleomorphen und monomorphen Adenome eine scharfe Randgestalt, gegenüber 47 % unscharf begrenzten Malignomen. Dieses Resultat entspricht dem Ergebnis der vorliegenden Studie. Die Autoren geben resultierend aus der alleinigen Beurteilung der B-Bilder (Durchmesser, Randgestalt, Form, Echogenität, distale Schallphänomene) und den Informationen aus Anamnese und klinischer Befunderhebung eine Sensitivität und Spezifität von 77 % beziehungsweise 98 % für maligne Tumoren der Ohrspeicheldrüsen an. Die Ergebnisse bezüglich der Duplexsonographie bzw. Elastographie sollen ferner in den entsprechenden Kapiteln 4.3. und 4.4 Erwähnung finden. Allgemein muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass die Studien aufgrund des unterschiedlichen Ansatzes nicht in allen Teilen optimal kompatibel sind und allenfalls einen gegenseitig ergänzenden Charakter haben (106).

Dumitriu, Dudea et al. 2010 unternahmen einen relativ vergleichbaren Versuch zur Differenzierung von 70 Ohrspeicheldrüsentumoren (96). Auch sie untersuchten die Tumoren hinsichtlich ihrer Größe, Begrenzung, Randbeschaffenheit, intratumoröse Strukturierung, Echogenität, Vaskularisation und Steifigkeit. Für knapp die Hälfte der pleomorphen Adenome ergab sich eine inhomogene Binnenstruktur und gelappte Bereiche, für ca. 22 % nekrotische Areale. Die gelappten Strukturen zeigten sich in keinem anderen benignen

Tumortyp, jedoch in 15 % der untersuchten Malignome. Hinsichtlich der Randbegrenzung erwiesen sich über 90 % der pleomorphen Adenome (n= 32) und alle Warthin Tumoren (n= 12) als glatt begrenzt. Circa 70 % der Malignome (n= 13) zeigten eine unscharfe Abgrenzung zu ihrer Umgebung. Die höchste Sensitivität für die Differenzierung ist für den Zusammenhang von lobulierter Binnenstruktur und pleomorphen Adenomen angegeben (92 %) (96). Auch die Ergebnisse dieser Studie sind vergleichbar mit der Studienlage der anderen repräsentativen Arbeiten. Die Resultate bezüglich der in der vorliegenden Studie ausgewerteten Randbereiche sind sowohl hinsichtlich der oftmals unscharf abgrenzbaren Malignome als auch der zumeist scharf begrenzten Ränder der Benignome weitestgehend konform.

Eine japanische Studie von Matsuda, Fukuhara et al. aus dem Jahr 2017 konzentriert sich ausschließlich auf sonographische Unterscheidungskriterien zwischen pleomorphen Adenomen (n= 38) und Warthin Tumoren (n= 30). Dazu wurde jeder Tumor ähnlich der Studie von Knopf, Mansour et al. 2012 nach seiner Hauptachse, seiner Gestalt (oval, gelappt/unregelmäßig), der Randgestalt (gut definiert, schlecht definiert), des internen Echolevels, dem Vorhandensein bzw. der Abwesenheit von distaler Schallverstärkung und der Präsenz von nicht-echogenen Bereichen (keine, kleine, große, multiple) innerhalb der Läsion untersucht. Ein Größenunterschied zeigte sich zugunsten der Warthin Tumoren (mittlere Größe WT: 30,5 mm, PA: 22,4 mm; p= 0,008). Die morphologische Analyse ergab für pleomorphe Adenome in 60,5 % der Fälle ein gelapptes Erscheinungsbild gegenüber 70 % ovalen Warthin Tumoren (p= 0,012). Nicht-echogene Areale, vor allem in multipler Gestalt (Multiple Areale: WT: 53 %, PA: 5,3 %; keine nicht-echogenen Bereiche: WT: 20 %, PA: 63,3 %) traten signifikant häufiger bei den Warthin Tumoren auf. Die Gegenüberstellung der Parameter Randbeschaffenheit, Echolevel und distale Schallphänomene offenbarte keine nennenswerten Unterschiede. Anhand der Summe der untersuchten Parameter (vor allem Gestalt, nicht-echogene Bereiche, Vaskularisation) geben die Autoren eine Diagnosegenauigkeit von 70 % bei der Präsenz von zwei oder mehr dieser Faktoren an (105). Die Ergebnisse bezüglich der zumeist gut definierten, nicht unterscheidbaren Randbeschaffenheit der pleomorphen Adenome und Warthin Tumoren sind konform mit dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit. Die Studien der Autoren zeigen, dass selbst multifaktorielle Untersuchungen der B-Bild-Sonographie nicht in allen Fällen ausreichen, um sichere präoperative Unterscheidungen zwischen den Tumoren vornehmen zu können.

X. Rong, Q. Zhu et al. 2014 untersuchten ebenfalls Unterschiede im B-Bild zwischen pleomorphen Adenomen (n= 77) und Warthin Tumoren (n= 93) anhand der Parameter Größe, Gestalt, Randbeschaffenheit, Echogenität, Homogenität, Präsenz von zystischen Arealen und Schallverstärkung nach ähnlichen Kriterien wie die vorhergenannten Untersuchungen. Die Betrachtung von Tumorgröße und Begrenzung ergaben keine signifikanten Unterschiede. Die Tumoren waren jeweils zum größten Teil gut bzw. überwiegend gut begrenzt. Pleomorphe Adenome zeigten sich im B-Scan als signifikant häufiger in gelappter Gestalt (63,6 %), wohingegen Warthin Tumoren signifikant öfter oval waren (58,1 %) und zystische Areale (WT: 45,2 %, PA: 20,8 %) beinhalteten. Kalzifizierungen traten insgesamt selten auf. Distale Schallverstärkung zeigte sich in 97,4 % (PA) bzw. in 100 % (WT) der Fälle. Verglichen mit dem Parotis-Parenchym zeigten alle Tumoren hypoechogenes Verhalten (109). Auch diese Studie aus China deckt sich mit unseren wie auch den diskutierten Ergebnissen und zeigt ebenfalls, dass die verschiedensten erhobenen Parameter nicht ausreichen, um zuverlässig zwischen pleomorphen Adenomen und Warthin Tumoren zu differenzieren.

Ähnliche Resultate ergaben sich in der Studie von Yuan, Hsu et al. 2008. Die Autoren kommen ebenfalls zu dem Résumé, dass ein Hauptcharakteristikum vieler pleomorpher Adenome eine gelappte Binnenstruktur zu sein scheint. Echoleere zystische Bereiche traten überwiegend bei den Warthin Tumoren auf (114).

Die Publikation von Welkoborsky 2011 bietet eine Übersicht bezüglich einzelner Charakteristika der Ohrspeicheldrüsentumore, die sich mit den bisherigen Ausführungen deckt (31).

Lee, Wong et al. 2008 beschreiben das pleomorphe Adenom als gut abgrenzbar und hypoechogen, mit teilweise gelappter Oberfläche. In größeren und lange bestehenden Knoten mit zystischen Bereichen, Kalzifizierungen und teilweise auch moderate Vaskularisation. Warthin Tumoren werden innerhalb dieser Arbeit als ebenfalls glatt begrenzt, hypoechogen, mit solider und zystischer Komponente sowie Vaskularisation beschrieben (102). Diese Ergebnisse decken sich mit denen der vorliegenden Studie hinsichtlich der Tumorbegrenzung.

Diese Beobachtungen teilen die Berichte von Zajkowski, Jakubowski et al. 2000 (115). Zu den Malignomen sind wenig charakteristische Ultraschalleigenschaften beschrieben. Bozzato 2015 interpretiert das Mukoepidermoidkarzinom als meist echoinhomogen verbunden mit unscharfer Randbeschaffenheit (30). Das adenoidzystische Karzinom wird in

der Literatur als solide, verhältnismäßig gut abgrenzbare Raumforderung beschrieben (51). Die Ausführungen in der bestehenden Literatur stimmen weitestgehend mit der vorliegenden Untersuchung überein, obgleich eine objektive und vergleichbare Aussage über einen vorliegenden Tumor anhand der zur Verfügung stehenden Ergebnisse nicht zuverlässig zu treffen ist.

Die B-Bild-Sonografie liefert dem Behandler wichtige Informationen bezüglich der Tumorgöße, der anatomischen Lage, der Form, der Randbeschaffenheit, der Echogenität und gegebenenfalls auch der Lymphknotenbeteiligung.

Die durchaus vielfältige Studienlage zeigt insgesamt, dass es zuverlässigere und weniger zuverlässige Parameter zur Beurteilung der B-Scans von Tumoren der Ohrspeicheldrüse gibt. So konnten mehrere Autoren hinsichtlich der Tumorgestalt und dem Vorhandensein zystischer Areale mehr oder weniger gut zwischen Warthin Tumoren und pleomorphen Adenomen unterscheiden (96, 106, 107). Eine gelappte oder schwammartige Binnenstruktur gilt gemeinhin als Hauptcharakteristikum des pleomorphen Adenoms (96, 105-107, 109, 114). Große oder multiple zystische Areale werden in erster Linie den Warthin Tumoren zugeschrieben (96, 106, 107). Allerdings zeigt die Tatsache, dass beispielweise nicht selten auch Warthin Tumoren bzw. Malignome in gelappter bzw. pleomorphe Adenome in ovaler Gestalt erscheinen und zystische Areale aufweisen können, wie anfällig selbst multifaktorielle Leitpfade auf dem Gebiet der Speicheldrüsentumoren für Verwechslung und Fehldiagnosen sein können. Den Malignomen wird in den wenigen repräsentativen Untersuchungen eine häufiger unscharfe Randbeschaffenheit und cerviko-faciale Lymphknotenbeteiligung und entsprechende klinische Auffälligkeiten zugeordnet. Jedoch zeigt sich auch hierbei Fehleranfälligkeit (30, 106, 113). Festzuhalten bleibt somit, dass je mehr der typischen Parameter einer Neoplasie zuzuordnen sind, desto zuverlässiger scheint die Aussage bezüglich des Tumortyps zu sein. Alleinig ausreichend für eine sichere Diagnose scheint die Beurteilung des B-Scans auch mittels multifaktoriellen Parametern nach wie vor nicht zu sein. Sie liefert dennoch durchaus wichtige non-invasive Erkenntnisse hinsichtlich des allgemeinen Vorhandenseins, der zu erwartenden Dimension und der anatomischen Lage eines vorliegenden Tumors und kann als richtungsweisend für weiterführende Diagnostik dienen. Die B-Bild-Sonographie diene im Rahmen unserer Studie, die hauptsächlich auf die genauere Betrachtung der Ohrspeicheldrüsentumoren mittels neuartiger Sonographieverfahren abzielt, in erster Linie der Orientierung innerhalb der Ohrspeicheldrüsen und des Auffindens eines gegebenenfalls vorliegenden

Tumors zur Durchführung der weiterführenden ARFI-basierten Elastographieuntersuchung. Obgleich überdies eine Beurteilung der jeweiligen Randbeschaffenheit auch zur Differenzierung von Tumoren von Lymphknoten der Gll. parotideae erfolgte, erhebt dieser Teil der vorliegenden Arbeit allenfalls den Anspruch der Überprüfung/Bestätigung bereits durchgeführter und dahingehend wesentlich umfangreicherer Untersuchungen.

### 4.3 Farb-Duplex-Sonographie

Die Gewebevaskularisation (Parenchym, Lymphknoten, Tumoren) wurde im Rahmen unserer Studie semiquantitativ mit 0 (keine Vaskularisation), 1 (leichte Vaskularisation), 2 (moderate Vaskularisation) und 3 (starke Vaskularisation) bewertet. Dabei ergab sich keine bis leichte Vaskularisation für das Parenchym (0,5) und für die Lymphknoten (0,25) für die WT und PA leicht bis moderate Gefäßzeichnung (1,5 bzw. 1,3). Die Malignome erwiesen sich durchschnittlich als am stärksten durchblutet (1,86). Während die WT-Gruppe keine signifikante Unterscheidung zu den malignen Tumoren ergab, ließ sich eine statistische Signifikanz von den PA zu den Malignomen nachweisen.

Die bereits in Kapitel 4.2 erwähnte multifaktorielle Studie von Mansour et al. 2012 unternimmt zuzüglich zu der Analyse des B-Bildes den Versuch, Unterscheidungscharakteristika von Ohrspeicheldrüsentumoren anhand der Duplexsonographie zu erarbeiten. Dazu diente eine Unterscheidung zwischen kapsulärer Vaskularisation (leicht, stark), tumorinterner (leicht, stark) und einer chaotischen Durchblutung. Malignome (75 %), Warthin Tumoren und andere monomorphe Adenome erwiesen sich als kapsulär und/oder intern als überwiegend stark durchblutet. Pleomorphe Adenome waren durchschnittlich leicht bis nicht vaskularisiert (113). Diese Ergebnisse wurden, wie bereits in 4.2. beschrieben, von derselben Gruppe 2015 bestätigt, zu einem Leitfaden zur Diagnosefindung weiterentwickelt und durch kontrastverstärkte Ultraschalluntersuchung (CEUS) ergänzt. Dadurch ließ sich die Sensitivität zur Detektion von Malignomen auf 81 % gegenüber 77 % bei alleiniger multifaktorieller Beurteilung des B-Bildes steigern (106). Knopf et al. 2012 bestätigen eine derartige multimodale Herangehensweise mit ihren Ergebnissen (Vaskularisation: PA < WT, MT) (107).

Hinsichtlich der starken Durchblutung der Malignome bestätigen die Ergebnisse der Münchner Forschungsgruppe diejenigen unserer Studie. Auch mit dem Ergebnis der PA-Gruppe sind die Resultate etwa vergleichbar. Die WT-Gruppe wurde im Rahmen der vorliegenden Studie als leicht bis moderat beurteilt. Mansour et al. 2012 bzw. 2015 hingegen beschreiben die Vaskularisation der Warthin Tumoren als überwiegend stark. Der Grund hierfür könnte unter anderem in dem etwas unterschiedlichen Beurteilungsmodus/Abstufung/Gruppenanzahl liegen (nicht-leicht-moderat-stark vs. nicht/leicht-tumorintern *oder* kapsulär-tumorintern *und* kapsulär). Während sich also die Beurteilung der Vaskularisation unsererseits rein auf das Ausmaß der Durchblutung konzentrierte, versucht die

Münchener Forschungsgruppe bei weniger Abstufungen des Ausmaßes zusätzlich die Morphologie der Perfusion zu beurteilen (106, 113).

Dumitriu, Ducea et al. 2010 zeigen in ihrer Untersuchung (Vaskularisation: stark, schwach/nicht) für pleomorphe Adenome eine starke Durchblutung in ca. 44 %, bei Warthin Tumoren in ca. 58 % und bei primär malignen Tumoren (n= 13) in ca. 70 % der Fälle (96). Die Tendenz der etwas häufigeren stärkeren Vaskularisation von Warthin Tumoren gegenüber pleomorphen Adenomen deckt sich genauso mit unseren Ergebnissen wie das deutlich häufigere Auftreten von stärkerer Gefäßzeichnung bei malignen Speicheldrüsentumoren.

Die multifaktorielle Analyse von Matsuda, Fukuhara et al. 2017 betrachtet neben dem bereits in 4.2 beschriebenen B-Scan ebenfalls die Gewebedurchblutung von pleomorphen Adenomen und Warthin Tumoren. Dazu entwickeln sie ein Dreigruppenmodell: 1: Keine oder kleine punktuelle Gefäßzeichnung, 2: Mehrere punktuelle oder lineare Gefäßzeichen, 3: Mehr als fünf fließende Signale. Das Ergebnis zeigt ebenfalls in deutlicher Mehrzahl der Fälle eine stärkere Vaskularisation von Warthin Tumoren und in vielen Fällen kaum Durchblutung bei pleomorphen Adenomen (1: WT 33 %, PA 78 %; 2: WT 23,3 %, PA 13,2 %; 3: WT 43,3 %, PA 7,9 %) (105). Auch diese Studie entwirft ein neues Beurteilungsmodell der Vaskularisation, was eine Vergleichbarkeit verkompliziert. Korrelation zur vorliegenden Arbeit besteht bei der geringen Durchblutung der pleomorphen Adenome. Für Warthin Tumoren ermittelte das Team aus Japan höhere Werte für die durchschnittliche Vaskularisation. Dies deckt sich mit dem Resultat von Knopf, Mansour et al. 2012, 2015 (106, 113).

Rong, Zhu et al. entwarfen 2013 in ihrer Beurteilung der Vaskularisation ein vergleichbares Modell zur vorliegenden Arbeit. Sie nutzen ebenfalls Beurteilungskriterien nicht (0)- leicht (1)- moderat (2)- stark (3) vaskularisiert. Der Großteil der pleomorphen Adenome wurde mit Grad 0-1 beurteilt, Warthin Tumoren hingegen überwiegend mit Grad 2-3. Diese Beurteilungen decken sich mit den zuvor diskutierten Ergebnissen, genauso wie mit denen von Yuan, Hsu et al. 2008 für Durchblutungsraten der pleomorphen Adenome und Warthin Tumoren (114).

Es ist also festzuhalten, dass viele Warthin Tumoren gegenüber den pleomorphen Adenomen oftmals eine stärkere Gefäßzeichnung aufweisen, was sich im Rahmen unserer Studie etwas weniger herausarbeiten ließ. Allerdings zeigt auch die Farb-Duplex-Untersuchung nicht selten Ausreißer in jede Richtung. Die kontrastmittelverstärkte Duplex-Sonographie scheint hierbei insbesondere in der Unterscheidung zwischen pleomorphen Adenomen und Warthin Tumoren zwar eine verbesserte, jedoch weiterhin nicht ausreichende Methode zur Diagnosefindung darzustellen. Auch scheint häufig eine Mehrdurchblutung, teilweise in chaotischer Gestalt, der Malignome vor allem gegenüber den pleomorphen Adenomen vorzuliegen. Warthin Tumoren und maligne Tumoren der Ohrspeicheldrüsen zeigen hinsichtlich der Gefäßzeichnung ein ähnliches Bild mit leichtem Übergewicht hin zu den Malformationen (96, 106, 113).

Als ausreichend für eine abschließende präoperative Diagnose scheint auch die zusätzliche Analyse eines vorliegenden Tumors bezüglich seiner Vaskularisation nicht zu sein. Ähnlich wie die Beurteilung des B-Bildes zeigt auch die Doppler- bzw. Duplexsonographie Anfälligkeit gegenüber Ausreißern, wohl auch bedingt durch die stark morphologische Variabilität der einzelnen Tumortypen. Ein deutlicher Vorteil dieser Methode als Zusatzmodalität zeigt sich zum einen in der Diagnostik von Gefäßmalformationen und dem generellen präoperativen Bewusstsein der intraoperativ zu erwartenden Blutungsneigung. Es liefert zusätzliche Parameter bei der multifaktoriellen Befund- und Diagnoseerhebung. Deutliche Schwächen zeigt diese Methode allerdings hinsichtlich der Überlagerung von Signalen benachbarter physiologischer Gefäßstrukturen und dadurch bedingter falsch positiver Befunde.

## 4.4 Kompressionselastographie

Einige Studien untersuchen die Anwendbarkeit und Zuverlässigkeit der Kompressionselastographie auf dem Gebiet der Speicheldrüsentumoren. Eine messbare Gewebever-schiebung wird bei dieser Methode durch leichten manuellen Druck des Untersuchers mit dem Schallkopf erzeugt und der Gewebesteifigkeit entsprechend qualitativ farbcodiert wiedergegeben.

Dumitriu, Ducea et al. konnten in ihrer Studie aus dem Jahr 2010 mittels Kompressionselastographie keine entscheidenden Elastizitätsunterschiede von pleomorphen Adenomen und malignen Parotis-Tumoren nachweisen (96). Im Rahmen einer weiteren Studie konnte dieselbe Gruppe 2011 unter Verwendung eines Vierklassen-Moduses zwar Unterschiede zwischen benignen und malignen Tumoren zeigen, Vergleiche zwischen pleomorphen Adenomen und Warthin Tumoren waren jedoch genauso wenig signifikant wie die Ergebnisse eines Vergleichs von pleomorphen Adenomen und Malignomen (116).

Von ähnlichen Ergebnissen berichten Bhatia et al. 2010. Obwohl sich zwischen einzelnen Ohrspeicheldrüsentumoren Unterschiede der Gewebesteifigkeit zeigen ließen, beschreiben die Autoren die Aussagekraft hinsichtlich der Unterscheidung zwischen benignen und malignen Tumoren als unzureichend (108).

Li, Zhang et al. 2016 verglichen im Rahmen einer Meta-Analyse zehn Studien zur Evaluation der Real-Time-Sonoelastographie. Dabei ließ sich eine gepoolte Sensitivität von 0,67 und eine Spezifität von 0,64 zusammenfassen. Obgleich sich innerhalb der Entitäten einige Ausreißer hinsichtlich der Elastizität zeigten, beschreiben die Autoren die Tendenz der Malignome hin zu steiferen Gewebeeigenschaften gegenüber der benignen Speicheldrüsentumoren. Allerdings machen die Autoren ebenfalls deutlich, dass die Messergebnisse der Kompressionselastographie stark vom individuellen Untersuchungsdruck abhängig ist und es sich somit um eine anwendersensible Bildgebungsmethode handelt (117).

Die Arbeiten verwenden ein anderes Elastographie-System, was einen Vergleich mit der vorliegenden Studie erschwert. Die teilweise fehlende Signifikanz der verglichenen Gruppen ist den Arbeiten gemein.

Deutliche Schwächen scheint die Kompressionselastographie hinsichtlich der Anwendersensibilität aufgrund des individuell angewandten Drucks bei der Untersuchung aufzuweisen. Dies schlägt sich in den teilweise deutlichen Schwankungen bei den einzelnen Ergebnissen nieder.

Mögliche Bewegungsartefakte während der Untersuchung, genauso wie die Atmung und Puls des untersuchten Patienten können das Messergebnis leicht negativ beeinflussen.

Somit scheint die Kompressionselastographie als zusätzliches Tool der präoperativen Ultraschalluntersuchung von Speicheldrüsentumoren keine ausreichend zuverlässigen und reproduzierbaren Ergebnisse liefern. Die intra- bzw. postoperative histo-pathologische Aufbereitung und Diagnosesicherung wird von den Autoren der bearbeiteten Studien weiterhin empfohlen.

## 4.5 VTQ

Der *Virtual Touch™ quantification*-Modus (VTQ) bedient sich schallkopffintern generierten *Push-pulses*, die im Gewebe Punkt-Scherwellen auslösen. Die Messung der Scherwellengeschwindigkeit lässt weniger untersucherabhängige, quantifizierte Rückschlüsse auf die Steifigkeit eines untersuchten Gewebes zu. Allerdings steht in diesem Untersuchungsmodus lediglich ein relativ kleines Messfenster zur Verfügung.

Eine deutsche Studie untersucht die Unterschiede zwischen Geschlecht, Rauchen und Druckabhängigkeit der Messung unter Anwendung des VTQ-Moduses. Sowohl Rauchen als auch das Geschlecht hat demnach keinen Einfluss auf die Messergebnisse. Eine Erhöhung des Drucks bei der Untersuchung ergab einen signifikanten Anstieg der Messergebnisse. Die Autoren fordern die Definition eines standardisierten Untersuchungsdrucks (93). Die Studie zeigt, dass im Rahmen einer größer angelegten Untersuchung von parotidalem Gewebe sowohl Rauchen als auch das Geschlecht nicht als zu berücksichtigende Faktoren gelten müssen. Wichtig für die Untersuchung scheint es zu sein, dass für vergleichbare Ergebnisse stets ein standardisiertes Untersuchungsprotokoll Anwendung finden sollte. Interessant wäre es im Rahmen einer umfangreichen Analyse zu erfahren, ob die Faktoren Alter, Herkunft/Ethnie oder auch bestimmte Vorerkrankungen eine zu berücksichtigende Beeinflussung der VTQ-Messergebnisse mit sich bringt.

Badea et al. 2013 untersuchten mittels VTQ das Parenchym von Unterkieferspeicheldrüsen gesunder Probanden und Patienten nach Bestrahlung. Für die vorliegende Arbeit ist lediglich das Ergebnis der gesunden Drüsen relevant. Die mittlere Scherwellengeschwindigkeit des gesunden Parenchyms lag bei zentral 1,68 (links) bzw. 1,74 m/s (rechts). In der Drüsenperipherie zeigten sich leicht höhere Messwerte. Das Parenchym bestrahlter Drüsen erwies sich als deutlich steifer/härter (94). Die Gruppe empfiehlt die Anwendung von ARFI-Elastographie zur Untersuchung von strukturverändernden Speicheldrüsenerkrankungen.

Gemäß der Tatsache, dass die Härte/Steifigkeit von Gewebe mit dem Grad der Entartung korreliert (101), wird von unseren Ergebnissen unterstrichen. So zeigten die Malignome im Vergleich der rein numerischen Werte (siehe 3.4.2) mit einem Mittelwert von  $3,22 \pm 1,52$  m/s die höchsten Messergebnisse. Pleomorphe Adenome ( $2,66 \pm 1,22$  m/s), Warthin Tumoren ( $2,69 \pm 1,58$  m/s) und eine Zusammenfassung aller benignen Parotistumoren ( $2,53 \pm 1,35$  m/s) erwiesen sich als etwas weniger steif.

Signifikante Unterschiede ließen sich jedoch im Vergleich der einzelnen benignen Tumorgruppen untereinander und gegenüber den Malignomen nicht zeigen. Benigne Parotislymphknoten und gesundes Parenchym der Ohrspeicheldrüsen zeigten signifikant geringere Werte gegenüber sämtlichen Tumorgruppen ( $3,39 \pm 1,18$  m/s bzw.  $3,43 \pm 1,04$  m/s). Darüber hinaus ergaben sich bei Messwerten oberhalb der gerätespezifischen Messgrenze von 8,4 m/s nichtnumerische Anzeigewerte (X,XX), deren prozentualer Anteil pro Gruppe ermittelt wurde. Die Tumorgruppen zeigten relativ hohe Anteile an nichtnumerischen Messergebnissen (PA: 68 %, WT: 65 %, BT: 64 %, MT: 57 %, PP: 2 %, LK: 7 %) gegenüber seltenem Auftreten bei Lymphknoten und Parenchym.

Zhou, Zhou et al. 2016 befinden die Anwendung der klassischen Kompressionselastographie auf dem Gebiet der Speicheldrüsen als nicht praktikabel und schlagen für diese Zwecke die ARFI-Technologie vor. Mit der ARFI-Methode konnten die Autoren in der Differenzierung von benignen zu malignen Speicheldrüsentumoren eine Spezifität von 81,3 % und eine Sensitivität von 62,5 % zeigen, obgleich sich keine signifikanten Unterschiede zwischen gut- und bösartigen Tumoren zeigen ließen (104).

Mansour et al. 2012 fanden mittels *AFRI-Quantification* (VTQ) eine signifikant langsamere Scherwellengeschwindigkeit und somit niedrigere Gewebesteifigkeit bei pleomorphen Adenomen ( $2,23 \pm 0,53$  m/s) verglichen mit den Warthin Tumoren ( $2,58 \pm 0,77$  m/s) ( $p < 0,003$ ), ebenso wie gegenüber den Malignomen ( $2,58 \pm 0,63$  m/s). Gesundes Parenchym brachte die langsamste ARFI-Geschwindigkeit hervor. Nichtnumerische Werte (X,XX) wurden ausgeschlossen (11 Patienten, davon 5 PA, 3 WT, 2 MT, 1 Kontrollgruppe). Die Autoren schreiben der AFRI-Technologie einen Benefit als Zusatzmodalität zur multifaktoriellen klassischen Ultraschallbildgebung zu. Sie geben eine relativ zuverlässige Vorhersagbarkeit der Histologie bei steigender Anzahl einem bestimmten Tumortyp zugeordneten Parametern an, bemängeln jedoch das häufige Auftreten für sie nicht verwertbarer nichtnumerischer Messwerte (113).

Yu, Du et al. 2016 kommen in ihrer Evaluation von Ohrspeicheldrüsentumoren mittels DT-MRI und VTQ (Siemens Acuson S2000) auf ähnliche Ergebnisse für Malignome ( $2,94 \pm 0,39$  m/s), Benignome ( $2,09 \pm 0,52$  m/s) und pleomorphe Adenome ( $2,43 \pm 0,25$  m/s.), ohne dass sich signifikante Unterschiede ermitteln ließen (110).

Matsuzuka, Suzuki et al. entwarfen 2015 unter Verwendung der Modi VTQ und VTIQ (Siemens Acuson S3000) ein ähnliches Studienmodell wie in der vorliegenden Arbeit.

Sie untersuchten sowohl das Parotis-Parenchym (n= 42) als auch eine relativ kleine Kohorte an Patienten mit Tumoren der Ohrspeicheldrüsen (11 Benignome (7 PA, 3 WT, 1 Basalzelladenom), 4 Malignome (2 Azinuszell-Karzinome, 1 Adenoidzystisches Karzinom)). Sie berichten von einer mittleren Scherwellengeschwindigkeit von 1,98 m/s (0,73-5,34 m/s) für das Parotis-Parenchym. Die VTQ-Messung der Benignome ergab bei Vorliegen von 36 % (4/11) nichtnumerischer Werte (X,XX) einen Mittelwert von 2,63 m/s (1,25-3,05 m/s). Für Malignome ist kein Wert angegeben, da 100 % der Messungen nichtnumerische Ergebnisse erzielten (4/4). Die Autoren geben in der Betrachtung der nichtnumerischen Werte signifikante Unterschiede des Parenchyms zu den Benignomen wie auch zu den Malignomen an (85).

Die Kohorte der vorliegenden Arbeit umfasste 102 Parotiden mit gesundem Parenchym, 44 Benignome (17 PA, 21 WT, 6 BT) und 7 Malignome, womit die Patientenzahl der Analyse von Matsuzuka deutlich überschritten wird. Die Patientenanzahl ließ es zu, eine weitere Unterteilung/Differenzierung der Benignome in PA, WT, BT vorzunehmen. Für jede Gruppe ergaben sich drei Auswertungsmodi: 1) Mittlere Messwerte mit für alle nichtnumerischen Werte eingesetztem Maximalwert 8,5 m/s, 2) Mittlere Messwerte exklusive der nichtnumerischen Werte, 3) Prozentualer Anteil nichtnumerischer Werte pro Gruppe. Modus 2. und 3. erscheint am sinnvollsten für den Vergleich der beiden Studien. Es wird ersichtlich, dass in den vergleichbaren Gruppen die Messwerte für das Parenchym der vorliegenden Studie höhere Messwerte (3,43 m/s) ergab als die Messungen von Matsuzuka (1,75 m/s). Der Anteil nichtnumerischer Werte in der Parenchymgruppe ist konform. Die Benignome ergaben ähnliche Werte abzüglich der nichtnumerischen Werte, die in dieser Gruppe in der vorliegenden Studie bei 64 % gegenüber 36 % der japanischen Studie lagen. Umgekehrt stellt es sich in der Gruppe der malignen Parotistumoren dar. Hier kann aufgrund des Vorliegens von 100 % nichtnumerischer Werte ausschließlich Modus 3) zur Gegenüberstellung herangezogen werden. Der Anteil nichtnumerischer Werte lag in der vorliegenden Studie mit 57 % deutlich darunter. Die unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich des Parenchyms könnten ihren Ursprung in einer etwas unterschiedlichen Gewebezusammensetzung des asiatischen gegenüber dem europäischen Patientenguts haben. Auch kann die eingangs erwähnte Studie von Mantsopoulos, Klintworth et al. 2015 bezüglich der Abhängigkeit der Messung vom Druck während der Untersuchung eine Erklärung darstellen (93).

Generell konnte die vorliegende VTQ-Untersuchung zeigen, dass ein hochsignifikanter Unterschied zwischen der Gewebesteifigkeit gesunden parotidealen Parenchyms verglichen mit sämtlichen Tumoren (PA, WT, BT, MT) der Ohrspeicheldrüsen besteht ( $p < 0,001$ ). Das Parenchym war deutlich weniger steif. Selbiges ließ sich für Lymphknoten innerhalb des Parotis-Parenchyms zeigen ( $p < 0,001$ ). Dies hat dahingehend klinisch durchaus hohe Relevanz, dass es vor allem unerfahrenen Untersuchern oftmals schwerfällt, Lymphknoten der Ohrspeicheldrüsen von Tumoren zu unterscheiden. Dadurch lassen sich unnötige chirurgische Eingriffe und damit verbundene Komplikationen minimieren. Der in den Messungen der Tumoren durchweg hohe Anteil nichtnumerischer Werte zeigt die Limitation dieses Verfahrens auf. Flüssigkeitsgefüllte Räume und Scherwellengeschwindigkeiten innerhalb sehr steifer Gewebeanteile, die 8,5 m/s überschreiten, werden als nichtnumerischer, schwer objektivierbarer Wert wiedergegeben. Zwar lässt dies auf Vorliegen eines derartigen Befundes schließen, erschwert jedoch eine genauere Differenzierung der Tumorentitäten mit jedem Tumortyp zugeordneten Richtwerten. Die teilweise großen Unterschiede der Messergebnisse innerhalb eines Tumortyps (repräsentativ vor allem PA und WT) sind mit Sicherheit auch auf die histologisch durchaus hohe Variabilität innerhalb der Tumoren zurückzuführen. Die Schwankungen bei der BT- und der MT-Gruppe sind auch durch die Zusammenfassung mehrerer unterschiedlicher histologisch seltener Einzeltumoren erklärbar.

**Tabelle 28:** Übersicht Studien VTQ

<i>Gruppe</i>	<i>PP</i> [m/s] NN [%]	<i>PA</i> [m/s] NN [%]	<i>WT</i> [m/s] NN [%]	<i>BT</i> [m/s] NN [%]	<i>MT</i> [m/s] NN [%]	<i>LK</i> [m/s] NN [%]
<i>Studie</i>						
<b>Knopf, Mansour et al. 2012</b>	1,75±0,64	2,23±0,53	2,58±0,68	2,64±0,72	2,58±0,63	N.A.
<b>Matsuzuka et al. 2015</b>	1,98±0,73 NN: 0 %	N.A.	N.A.	2,63 NN: 36 %	N.A. NN: 100 %	N.A.
<b>Yu et al. 2016</b>	N.A.	2,43±0,25	N.A.	2,09±0,52	2,94±0,39	N.A.
<b>Zhou et al. 2016 (104)</b>	N.A.	5,27±2,48	2,84±1,02	4,43±2,51	6,07±2,60	N.A.
<b>Badea et al. 2013</b> <i>Gl submand. (gesund)</i> <i>Gl submand. (bestrahlt)</i>	Gl. submandib. 1,68±0,46 1,74±0,35 2,21±0,52 1,99±0,50	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
<b>Vorliegende Studie</b>	1)3,43±1,04 2)3,43±1,04 NN: 2 %	1)6,64±1,96 2)2,66±1,22 NN: 68 %	1)6,51±2,02 2)2,69±1,58 NN: 65 %	1)6,35±2,14 2)2,53±1,35 NN: 64 %	1)6,24±2,91 2)3,22±1,52 NN: 57 %	1)3,39±1,18 2) 3,39±1,18 NN: 7%

1) Mit für NN eingesetztem Wert 8,5 m/s, 2) Nur numerische Werte ohne nichtnumerische Werte, NN: prozentualer Anteil nicht-numerischer Werte; PP= Parotis Parenchym, PA= Pleomorphes Adenom, WT= Warthin Tumor, BT= Benigner Tumor, MT= Maligner Tumor, LK= Lymphknoten (physiologisch)

## 4.6 VTIQ

*Virtual Touch™ imaging quantification* ist die neueste sonographische Technologie zur Gewebedifferenzierung. Sie fand unter anderem in der vorliegenden Arbeit Anwendung. Bislang liegen lediglich zwei Studien vor, die den ARFI-Modus zur Evaluation von Speicheldrüsenerkrankungen untersuchen. Die eine beschäftigt sich mit Gewebeveränderungen bei M. Sjögren und die andere untersucht Tumoren der Ohrspeicheldrüsen (85, 86).

Die Studie von Matsuzuka, Suzuki et al. 2015 analysiert unter anderem, ähnlich unserer Studie, das Parenchym von 42 gesunden Parotiden mit dem Ergebnis einer mittleren Schwerwellengeschwindigkeit von  $2.13 \pm 0,75$  m/s. Die vorliegende Studie ergab bei 102 untersuchten Ohrspeicheldrüsen-Parenchymenten mit einem mittleren Messwert von  $2,98 \pm 0,59$  m/s eine leicht steifere Gewebekonfiguration. Auch wurde von den Autoren die Schwerwellengeschwindigkeit von Benignomen ( $n= 11$ ) ermittelt. Diese ergab eine mittlere Messgeschwindigkeit von 4,42 m/s ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen pleomorphen Adenomen und Warthin Tumoren. Die vorliegende Studie ergab aus der Analyse von 44 benignen Parotistumoren eine mittlere Schwerwellengeschwindigkeit von 5,22 m/s. Eine Gegenüberstellung der Untersuchung bei malignen Tumoren der Gl. parotidea zeigt die mittlere Schwerwellengeschwindigkeit von 6,52 m/s ( $n= 4$ ) der japanischen Studie von Matsuzuka gegenüber 5,57 m/s in der vorliegenden Analyse. Hohe statistische Signifikanz ergab sich in jener Studie im Vergleich des gesunden Parenchyms sowohl gegenüber den benignen als auch den malignen Tumoren der Ohrspeicheldrüsen. Auch konnte die Gruppe statistische Signifikanz zwischen Benignomen und Malignomen nachweisen ( $p < 0,05$ ). In der vorliegenden Studie, die auf dem Gebiet der Speicheldrüsentumoren die bislang größte durch die VTIQ-Methode untersuchte Kohorte beinhaltet, erwiesen sich die Vergleiche aller Tumorgruppen gegenüber dem Parenchym, genauso wie gegenüber den Lymphknoten ebenfalls als hochsignifikant ( $p < 0,001$ ). Auch der vorliegenden Untersuchung ließ sich kein statistisch nennenswerter Unterschied innerhalb der benignen Tumorgruppen zeigen. Anders als in der Matsuzuka-Studie ergab sich auch aus der Gegenüberstellung der Benignome gegenüber den Malignomen kein signifikanter Unterschied. Die generell etwas höheren Messwerte in der vorliegenden Studie (mit Ausnahme der Malignome) könnten ihre Ursache in der möglicherweise leicht unterschiedlichen Gewebekonfiguration der asiatischen gegenüber der europäischen Studienpopulation in unserem Falle haben (85). Obgleich nicht signifikant, zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung eine absteigende Steifigkeit der Malignome >

Pleomorphe Adenome > Warthin Tumoren. Dies wird von der subjektiven Beurteilung der farbskalierten Steifigkeitsanteile in Prozent untermalt. Dabei ergaben sich mit einem Anteil sehr steifer Areale innerhalb der Tumoren (6,5 m/s (rot)) für Malignome 45 % und für pleomorphe Adenome 46 % gegenüber 31 % bei Warthin Tumoren. Warthin Tumoren wiesen mit 43 % durchschnittlich dementsprechend größere Areale mittlerer Scherwellengeschwindigkeit (= mittlere Steifigkeit) (3,5 m/s (grün)) auf. Parenchym und Lymphknoten zeigten den numerischen Messergebnissen entsprechend überwiegend Areale mittlerer bis geringer (0,5-2,0 m/s (blau-hellblau)) Scherwellengeschwindigkeit/Steifigkeit bei selten vorhandenen Bereichen hoher Scherwellengeschwindigkeiten. Die leicht erhöhte Steifigkeit der pleomorphen Adenome gegenüber den Warthin Tumoren könnte auf die oftmals hohen Fibroseanteile innerhalb der pleomorphen Adenome zurückzuführen sein. Die hohe Diversität im Aufbau der Speicheldrüsentumoren selbst innerhalb einer Tumorgruppe mit unterschiedlich großen teilweise soliden, teils zystischen Arealen scheint somit auch für die ARFI-Elastographie eine Fehlerquelle zu sein (86). Die Messergebnisse der Malignome sind zudem von der Zusammenfassung sämtlicher histologisch unterschiedlicher Tumoren maligner Genese beeinflusst.

Die Tatsache, dass sich deutliche Unterschiede zwischen Speicheldrüsentumoren und benignen Parotislymphknoten herausarbeiten ließen, hat jedoch hohe klinische Relevanz, da sich so zunehmend mögliche unnötige Operationen und damit verbundene Komplikationen durch falsch-positive Tumorbefunde im Ultraschallbild vermeiden lassen könnten.

Darüber hinaus lässt es der VTIQ-Modus zu, weitere Parameter zu untersuchen. Die vorliegende Messung ergab pro Gruppe unterschiedlich oft nichtnumerische Werte. So zeigte sich bei den Malignomen mit dem Auftreten von nichtnumerischen Werten („High“) in 54 % der Messungen die höchste Rate in dieser Betrachtung. Pleomorphe Adenome (41 %) wiesen dies öfter als Warthin Tumoren (31 %) auf. Die Matsuzuka-Studie gibt im VTIQ-Modus kein Auftreten von nichtnumerischen Werten an (85). Nimmt man an, dass das Vorkommen nichtnumerischer Messungen mit einer Gewebesteifigkeit oberhalb des gerätespezifischen maximalen Messwertes vergesellschaftet ist, so ließe sich dieses Phänomen dadurch erklären, dass das entartete Gewebe maligner Tumoren palpatorisch als oftmals sehr hart erscheint. Liegt die Steifigkeit eines vorliegenden tumorösen Knotens also oberhalb der messbaren Scherwellengeschwindigkeit, resultiert in zunehmender Häufigkeit ein nichtnumerischer Messwert. Dies scheint bei malignen Tumoren der Ohrspeicheldrüsen aufgrund ihrer histologischen Konfiguration

häufig der Fall zu sein und liefert somit einen zusätzlichen Parameter in der multimodalen Diskriminierung maligner Speicheldrüsentumoren. Gesundes Gewebe (Parotis-Parenchym, Parotis-Lymphknoten) zeigten in keinem Fall nichtnumerische Messwerte. Die Tatsache, dass innerhalb der Tumorgruppen generell zahlreiche nichtnumerische Messwerte auftraten, legt jedoch auch eine Schwäche der Scherwellensonographie bei der präoperativen Speicheldrüsentumordiagnostik offen. Dies erschwert einen Vergleich bzw. eine Zuordnung bestimmter, vorzugsweise quantifizierbarer Richtwerte zu den einzelnen Tumorentitäten.

Betrachtet man die Ergebnisse des *Quality-Modus* der Virtual Touch IQ der vorliegenden Studie, zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen den benignen und malignen Parotistumoren. Malignome ergaben mit 43 % vorhandener niedrig-qualitativer (*Low-Quality*) Bereiche innerhalb des Tumors gegenüber 18 % bei den Messungen der benignen Tumoren eine deutlich höhere Rate. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass aus histopathologischer Sicht in malignen Tumoren wesentlich häufiger nekrotische oder verflüssigte Areale vorliegen. Innerhalb eines flüssigen Mediums können sich Scherwellen nicht ausbreiten, wodurch in diesen Arealen eine niedrige Qualität der Messung resultieren kann. Die aktuelle Meta-Analyse von Zhang, Li et al. 2018 untersucht die aktuelle englischsprachige Studienlage hinsichtlich der Zuverlässigkeit sämtlicher neuartiger Ultraschallmethoden und vergleicht dabei zehn Studien mit insgesamt 725 Parotis-Läsionen. Die Autoren geben eine gepoolte Sensitivität von 0,67 und eine Spezifität von 0,64 an. Quantitative und semi-quantitative Techniken lieferten dabei vorhersagbarere Ergebnisse als die qualitativen Ultraschall-Methoden (118).

**Tabelle 29:** Übersicht Studien VTIQ

<i>Studie</i>	<i>Gruppe Parenchym</i> [m/s]	<i>PA</i> [m/s]	<i>WT</i> [m/s]	<i>BT</i> [m/s]	<i>MT</i> [m/s]	<i>LK</i> [m/s]
<i>Matsuzuka et al. 2015 (85)</i>	2,13±0,75 NN: 0,0 %	- NN: 0,0 %	- NN: 0,0 %	4,24±1,75 NN:0,0 %	6,52±1,94 NN: 0,0 %	- NN:0,0 %
<i>Vorliegende Studie</i>	1) 2,98±0,59 2) 2,98±0,59 NN: 0,0 %	1) 5,38±1,22 2) 4,49±1,16 NN: 41 %	1) 5,13±1,07 2) 4,55±1,11 NN:31 %	1) 5,22±1,15 2) 4,49,1,14 NN: 35 %	1) 5,57±1,44 2) 4,35±1,21 NN: 54 %	1) 3,50±1,01 2) - NN: 0,05 %

1) Mit für NN eingesetztem Wert 6,6 m/s, 2) Nur numerische Werte ohne nichtnumerische Werte; PP= Parotis Parenchym, PA= Pleomorphes Adenom, WT= Warthin Tumor, BT= Benigner Tumor, MT= Maligner Tumor, LK= Lymphknoten (physiologisch)

## 4.7 R sum 

Obwohl zahlreiche Studien zeigen, dass die angewandten Ultraschallmodi vor allem in ihrer Kombination wichtige Erkenntnisse in der präoperativen Diagnosefindung bei Speicheldr esentumoren liefern, fällt es schwer den einzelnen Tumorentitäten eindeutige Merkmale zuzuordnen. Dies zeigen die teilweise deutlichen Ausreißer der Tumoren hinsichtlich ihrer Klinik, der Erscheinung in klassischen Ultraschallmethoden (B-Scan, Duplex-Sonographie), genauso wie bei der Untersuchung mit neuartigen ARFI-Sonographiemethoden (VTQ, VTIQ). Dies hat sicherlich auch eine Ursache in der hohen Komplexität im histologischen Aufbau der einzelnen Tumoren.

Bei der B-Bild-Sonographie scheinen lediglich die Tumorbegrenzung und das Vorhandensein atypisch veränderter Lymphknoten mehr oder weniger zuverlässige Kriterien zu sein. Zudem lässt sich das Ausmaß der Neoplasie präoperativ in ihrer Dimension bzw. Gr o enzunahme bestimmen. Einige Studien konnten zeigen, dass eine multimodale bildgebende Ultraschall-Diagnostik und die Zuordnung möglichst vieler typischer Parameter zu einem Tumortyp durchaus zu einer präoperativen Eingrenzung der möglichen Histologie führen kann. Jedoch zeigt die Tatsache, dass es Studienübergreifend zu zahlreichen Ausreißern kam, dass eine alleinige Diagnosefindung mittels B-Scan als unzureichend zu beurteilen ist (106, 107, 113).

Einige Literaturbeispiele berichten von einem Mehrwert in der Unterscheidung der Gefäßzeichnung von Warthin Tumoren und pleomorphen Adenomen mittels Doppler-, Duplex- und kontrastmittelgest tzter Sonographie (96, 106, 107, 113). Dabei erwiesen sich Warthin Tumoren als deutlich stärker durchblutet als pleomorphe Adenome. Die Unterschiede der Gefäßzeichnung maligner Neoplasien gegenüber Warthin Tumoren sind weniger deutlich. Somit kann auch die Untersuchung der Gefäßzeichnung weitere, wenn auch nicht allumfassend ausreichende Parameter zur präoperativen Diagnose beitragen (107, 113).

Auch die neuartigen und zunehmende quantifizierbaren Sonographieverfahren können einen Beitrag zur multifaktoriellen Diagnosefindung leisten. Die vorliegende Studie untersucht dabei genauso wie einige weitere das Potenzial der Zuordnung bestimmter Scherwellengeschwindigkeiten zu den einzelnen Tumorarten und Differenzierungsmöglichkeiten zwischen benignen und malignen Neoplasien.

Limitierend wirkte sich im Rahmen der vorliegenden Arbeit die relativ kleine und inhomogene Anzahl an malignen Neoplasien aus (14 %), die jedoch gut mit den in der Literatur angegebenen Werten zwischen 10-20 % Malignome innerhalb der Ohrspeicheldrüsen vereinbar ist. Auch wenn die Ergebnisse nicht wie erhofft signifikantere Unterscheidungskriterien liefern konnten, ist der ARFI-basierten Ultraschalluntersuchung zukünftig ein signifikanter Beitrag zur verbesserten präoperativen Zuordnung von Gewebeunterschieden von Speicheldrüsentumoren beizumessen. Sowohl VTQ als auch VTIQ liefern zusätzliche Informationen hinsichtlich des Gewebeaufbaus von Speicheldrüsentumoren und der Tatsache, dass pleomorphe Adenome (prämalignes Potenzial) tendenziell steifere Gewebeeigenschaften als andere Benigne der Speicheldrüsen besitzen. Auch die gute Differenzierbarkeit von Parotislymphknoten gegenüber den signifikant steiferen Tumoren hat großen klinischen Mehrwert.

Aus diesen Gründen schlagen wir vor, die neuartigen Sonographiemethoden (VTQ, VTIQ) in der multimodalen Evaluation von Speicheldrüsentumoren weiter zu etablieren und in weiteren größeren Multi-Center-Studien zu evaluieren.

Es wird weiterhin eine intra- bzw. postoperative histopathologische Diagnosesicherung im Rahmen der Therapie von Speicheldrüsentumoren empfohlen.

## 5 Zusammenfassung

### Hintergrund

Tumoren der Kopfspeicheldrüsen sind insgesamt selten, dafür jedoch umso vielfältiger. Die aktuelle WHO-Klassifikation (2017) charakterisiert diesbezüglich fast 50 unterschiedliche Tumorarten. Diese stellen sich teilweise in ihrem klinischen Erscheinungsbild als sehr ähnlich dar. Für den behandelnden Operateur ist jedoch nicht nur das Vorhandensein einer Neoplasie, sondern vielmehr die möglichst genaue Kenntnis deren Histologie von entscheidender Bedeutung für das individuelle Vorgehen und den therapeutischen Erfolg. Obgleich die klassische Ultraschalldiagnostik als minimalinvasive Methode den Goldstandard der Bildgebung auf dem Gebiet der Speicheldrüsentumoren darstellt, sind nach wie vor keine zuverlässigen Diagnoseleitpfade zur eindeutigen Differenzierung der einzelnen Tumorarten vorhanden.

Die ARFI-Sonographie als neuartige Ultraschallmethode bedient sich der schallkopfinernen Erzeugung von Scherwellen im Gewebe, deren Ausbreitungsgeschwindigkeit in nicht flüssigen Medien direkt proportional zur Steifigkeit bzw. Härte des angeregten Mediums ist. Die ultraschallgestützte verschiedenartige Ermittlung der Scherwellengeschwindigkeit lässt zunehmend anwenderunsensible und quantifizierbare Rückschlüsse auf eine vorliegende Gewebesteifigkeit zu.

Angewandt auf die Tumordiagnostik könnte dies vor dem Hintergrund, dass die palpatorische Gewebehärte mit dem Entartungsgrad anzusteigen scheint, wertvolle Ergebnisse in der Differenzierung von Speicheldrüsentumoren liefern. Vielversprechende Resultate aus dem Bereich der Tumorforschung anderer Gebiete liegen bereits vor.

### Ziel

Ziel der vorliegenden Studie war es, den Wert der klassischen Sonographie (B-Bild- und Duplexsonographie) und vor allem neuartiger Sonoelastographiemethoden *Virtual-Touch™ Quantification (VTQ)* und *Imaging Quantification (VTIQ)* in der Unterscheidung von Speicheldrüsentumoren zu verifizieren. Dabei sollte das Differenzierungspotenzial zwischen malignen und benignen Speicheldrüsentumoren und den histologisch sehr vielfältigen gutartigen bzw. prämaligen Neoplasien untereinander überprüft werden. Ferner wurde die Möglichkeit der Abgrenzung von tumorösen Veränderungen von Parenchym und intraparotidalen Lymphknoten gesunder Ohrspeicheldrüsen untersucht.

## Material und Methoden

Klinisch prospektiv wurden bei der vorliegenden Arbeit an Speicheldrüsentumoren erkrankte Patienten und gesunde Probanden der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität München im Bereich der Ohrspeicheldrüsen sonographisch untersucht. Dabei kamen im Zuge eines standardisierten Untersuchungsprozesses mit dem High-end Sonographiegerät Siemens Acuson S3000™ (Siemens, Erlangen) im Thyroid-Modus die Methoden B-Scan, Duplexsonographie, *VirtualTouch™ Quantification (VTQ)* und *Imaging Quantification (VTIQ)* zum Einsatz. Die Untersuchung erfolgte mit dem Multifrequenz-Linearschallkopf 9L4 (4-9 MHz) (Siemens, Erlangen). Die Untersuchungsergebnisse wurden nach vereinheitlichten Kriterien bewertet. Das Kollektiv bestand aus insgesamt 102 Personen. Davon waren 39 Patienten an insgesamt 51 Tumoren der Ohrspeicheldrüse erkrankt, deren Diagnose in jedem Fall postoperativ histologisch gesichert wurde. Ferner wurde gesundes Parotis-Parenchym von 102 Parotiden sowie 12 benigne Parotis-Lymphknoten sonographisch untersucht.

## Ergebnisse

### *Patienten*

Das Tumorkollektiv setzte sich aus 17 pleomorphen Adenomen, 21 Warthin Tumoren und andersartigen benignen Parotisneoplasien (Lymphangiom, Basalzelladenom, onkozytäres Zystadenom, Lipom, Hämangiom) und 7 Malignomen zusammen. Insgesamt umfasste das Kollektiv mit ca. 54 % leicht mehr Männer. Die an malignen Ohrspeicheldrüsentumoren erkrankten Patienten waren im Durchschnitt älter als diejenigen mit Benignomen (60 vs. 55,06 Jahre). Das Durchschnittsalter der Patienten mit pleomorphen Adenomen war deutlich geringer als das derjenigen mit Warthin Tumoren (46,75 vs. 66,58 Jahre).

### *B-Bild-Sonographie*

Verglichen mit den benignen Tumoren zeigte die Tumorbegrenzung von Malignomen der Gl. parotidea signifikant häufiger unscharfe Bereiche. Benignome hatten überwiegend glatte Tumorränder bei nur vereinzelt Ausreißern und ohne deutliche Unterscheidungsmerkmale zwischen den einzelnen benignen Tumorarten. Benigne Parotis-Lymphknoten waren stets gut abgrenzbar. Der Vergleich Lymphknoten vs. Malignome war zugunsten der oftmals unscharf begrenzten malignen parotidealen Tumoren hochsignifikant ( $p < 0,001$ ).

### *Duplex-Sonographie*

Die Betrachtung der Perfusion (Nicht-Leicht-Mäßig-Stark) ergab für maligne Tumoren der Ohrspeicheldrüsen eine durchschnittlich mäßige Durchblutung. Pleomorphe Adenome waren leicht, Warthin Tumoren leicht bis mäßig perfundiert. Lymphknoten und das Ohrspeicheldrüsenparenchym zeigten kaum Gefäßzeichnung. Eine signifikante Unterscheidung zeigte sich zwischen den pleomorphen Adenomen und den malignen Tumoren der Gl. parotidea ( $p=0,0205$ ).

### *VirtualTouch™ Quantification (VTQ)*

Die Gegenüberstellung der VTQ-Messergebnisse der einzelnen Tumorgruppen ergab bei generell verhältnismäßig steifen Messwerten weder mit noch ohne nichtnumerische Werte signifikante Unterschiede. Auch ein Vergleich des prozentualen Anteils nichtnumerischer Werte jeder Gruppe ( $>8,5$  m/s) brachte keine deutlichen Unterscheidungskriterien innerhalb der verschiedenen benignen und malignen Ohrspeicheldrüsentumoren hervor. Benigne Parotis-Lymphknoten und die Messung des Parenchyms zeigten gegenüber allen Tumortypen hochsignifikant geringere Messwerte der Gewebesteifigkeit und selten nichtnumerische Messresultate (PP 2 %, LK 7 %,  $p<0,001$  bzw.  $p<0,001$ ).

### *VirtualTouch™ Imaging Quantification (VTIQ)*

Die VTIQ-Messung ergab keine signifikanten Unterschiede der Gewebesteifigkeit zwischen den einzelnen Tumorgruppen (MT: 5,57 m/s, PA:5,38 m/s, WT 5,13 m/s). Die subjektive Beurteilung der ihrer Steifigkeit entsprechend farbcodierten ROIs innerhalb der Tumoren/Parenchym/Lymphknoten im *VTIQ-Velocity*-Modus bestätigte das quantitative Messergebnis. Der prozentuale Anteil nicht-nummerischer Werte ( $>6,5$  m/s) ergab: Malignome (54 %) > pleomorphes Adenom (41 %) > andere Benignome (35 %) > Warthin Tumor (31 %). Die Beurteilung der Bereiche mit niedriger Messqualität (*VTIQ-Quality*) ergab deutlich mehr Areale schlechter Qualität bei Malignomen (43 %) gegenüber dem Benignomen (18 %). Pleomorphe Adenome zeigten „*Low-Quality*“ in 25 %, bei 19 % niedrig-qualitativer Bereiche in der Gruppe der Warthin Tumoren. Generell wiesen sämtliche Tumorgruppen in allen untersuchten Modi hochsignifikant steifere Gewebeeigenschaften als benigne Parotis-Lymphknoten (3,50 m/s) und das Ohrspeicheldrüsenparenchym (2,98 m/s) auf ( $p<0,001$ ). Lymphknoten und Parenchym ergaben keine nichtnumerischen Werte.

**Schlussfolgerung und Ausblick**

Die Kombination der wenig anwendersensiblen und quantifizierbaren ARFI-Sonographiemethoden VTQ und VTIQ mit den klassischen Ultraschalltechniken B-Bild- und Duplex-Sonographie liefert zusätzliche Parameter in der multifaktoriellen Differenzierung von gutartigen und bösartigen Tumoren der Kopfspeicheldrüsen. Eine zuverlässige präoperative ultraschallgestützte Zuordnung der einzelnen Speicheldrüsentumoren zur entsprechenden Histologie bleibt auch mit den in der vorliegenden Studie untersuchten neuartigen Sonographiemethoden eine große Herausforderung. Eine Differenzierung zu gesundem Parenchym und benignen Lymphknoten scheint bereits gut zu gelingen.

Obgleich die vorliegenden Ergebnisse noch durch weitere und größer angelegte Multicenterstudien überprüft werden sollten, wird angeregt die ARFI-basierte Sonographie in bestehende Ultraschallprotokolle zur bildgebenden Untersuchung von Speicheldrüsentumoren zu integrieren.

## Literaturverzeichnis

1. Seifert G. Speicheldrüsenkrankheiten. Stuttgart, New York: Georg Thieme; 1984. IX, 421 S. :1-21; 46-66; 181-312 p.
2. Waldeyer A, Fanghänel J. Anatomie des Menschen. Berlin, New York: de Gruyter; 2003. XXVI, 1334 S. 4: 277-281 p.
3. Seifert G, Morgenroth K, Philippou S. Oralpathologie. Berlin, Heidelberg: Springer; 1996. XX, 811 S. :1-33; 301-778 p.
4. Probst R, Grevers G, Iro H, Rosanowski F, Waldfahrer F. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. 3 ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme; 2008. 415 S. 6:120-42 p.
5. Schwenzer N, Ehrenfeld M. Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. 4 ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme; 2010. 500 S. 2:23-39; 4:57-160 p.
6. Strutz J, Mann W. Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie 2ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme; 2010. 1010 p.
7. Gritzmann N. Ultraschall der Speicheldrüsen. Laryngo-Rhino-Otologie Stuttgart, New York: Georg Thieme; 2009:88 S. 48-59.
8. Czerny C. Speicheldrüsen. In: Kösling S, Bootz F, editors. Bildgebung HNO-Heilkunde. 2 ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2015. p. 5: 414-23; 35-58.
9. Eneroth CM. Salivary gland tumors in the parotid gland, submandibular gland, and the palate region. Cancer. Wiley-Blackwell, Hoboken/USA 1971;27(6):1415-8.
10. Seifert G. Speicheldrüsenkrankheiten. Stuttgart, New York: Georg Thieme; 1984. IX, 421 S. : 1-21; 46-66; 181-312 p.
11. Spiro RH. Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2,807 patients. Head & neck surgery. 1986;8(3):177-84.
12. Ihrler S, Zimmermann F, Otto S, Zengel P. Malignome der Kopfspeicheldrüsen. In: Mast G, editor. Kopf-Hals-Malignome. 5. Zuckschwerdt Verlag, Tumorzentrum München; 2014. p. XIX, 375 S. :30-38.
13. Seifert G. Histological typing of salivary gland tumours. Berlin, Heidelberg: Springer; 1991. X, 113 S. :1-50 p.
14. Wittekind C, Control UfIC. TNM - Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2017. XXI, 313 Seiten:1-22; 51-54 p.
15. Seifert G. Diagnostic pitfalls in benign and malignant salivary gland diseases. Their importance for prognosis and treatment. Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Berlin, Heidelberg: Springer; 1998:2: 62-69.

16. Barnes L, Eveson JW. Pathology and genetics of head and neck tumours. Lyon: IARC Press; 2005. 430 S. 4:163-208 p.
17. Seifert G. Diagnosis and prognosis of salivary gland tumours: interpretation of the new, revised WHO classification. Mund-,Kiefer- und Gesichtschirurgie. Berlin, Heidelberg: Springer; 1997;I:252-67.
18. Seethala RR, Stenman G. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Tumors of the Salivary Gland. Head and neck pathology. New York: Demos Medical Publishing 2017;11(1):55-67.
19. Martin VT, Salmaso R, Onnis GL. Tumors of salivary glands. Review of 479 cases with particular reference to histological types, site, age and sex distribution. Applied pathology. 1989;7(3):154-60.
20. Grundmann E, Hermanek P, Wagner G. Tumorhistologieschlüssel. Berlin, Heidelberg: Springer; 1997. XVII, 292 S. 1-10 p.
21. Weber A, Schmid KW, Tannapfel A, Wittekind C. Changes in the TNM classification of head and neck tumors. Der Pathologe. Berlin, Heidelberg: Springer; 2010;31(5):339-43.
22. Frenzel T. Tumorerfassung: mit Erfassungsbögen und Leitlinien für die interdisziplinäre Diagnostik und Therapie. Stuttgart, New York: Georg Thieme; 2012. 325 S. 57-58 p.
23. Machtens E. Salivary gland diseases. Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Berlin, Heidelberg: Springer; 2000;4 [Suppl 1]: S401–13.
24. Eneroth CM, . R. Histological and Clinical Aspects of Parotid Tumours: Kungl. Boktryckeriet P.A. Norstedt & Söner; 1964. 191 S. 1-99 p.
25. Eneroth CM. Die Klinik der Kopfspeicheldrüsentumoren. Archives of oto-rhino-laryngology. Berlin, Heidelberg: Springer; 1976;213(1):61-110.
26. Seifert G, Donath K. Die Morphologie der Speicheldrüsenenerkrankungen. Archives of oto-rhino-laryngology. Berlin, Heidelberg: Springer; 1976;213(1):111-208.
27. Weiler C, Zengel P, van der Wal JE, Guntinas-Lichius O, Schwarz S, Harrison JD, et al. Carcinoma ex pleomorphic adenoma with special reference to the prognostic significance of histological progression: a clinicopathological investigation of 41 cases. Histopathology. London: Wiley; 2011;59(4):741-50.
28. Ihrler S, Schwarz S, Zengel P, Guntinas-Lichius O, Kirchner T, Weiler C. Das pleomorphe Adenom. Der Pathologe. Berlin, Heidelberg: Springer; 2009;30(6):446.

29. Bialek EJ, Jakubowski W, Zajkowski P, Szopinski KT, Osmolski A. US of the major salivary glands: anatomy and spatial relationships, pathologic conditions, and pitfalls. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2006;26(3):745-63.
30. Bozzato A. Interpretation von Ultraschallbefunden in der HNO-Heilkunde. *HNO.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2015;63(6):453-68.
31. Welkoborsky H-J. Current aspects in ultrasonography of the salivary glands. *HNO.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2011(59:155-165).
32. Smith JF, Fesmire FM. The benign papillary cystadenoma lymphomatosum. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology.* 1969;27(1):95-102.
33. Reinert S. Benigne Speicheldrüsentumoren. *Der MKG-Chirurg.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2015;8(3):8:142-50.
34. Seifert G. Klassifikation der mesenchymalen Tumoren der großen Speicheldrüsen. *Deutsche Zeitschrift für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie.* 1988;12:64.
35. Tisch M, Kraft K, Danz B, Maier H. Kavernöses Hämangiom der Glandula parotis im Erwachsenenalter. *HNO.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2005;53(10):879-83.
36. Dong JY, Ning JX, Li K, Liu C, Wang XX, Li RH, et al. Analysis of factors affecting the therapeutic effect of propranolol for infantile haemangioma of the head and neck. *Scientific reports.* 2017;7(1):342.
37. Arnold W, Ganzer U. Checkliste Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. 5 ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme; 2005. XIV, 646 S. :449-51 p.
38. Ogita S, Tsuto T, Deguchi E, Tokiwa K, Takahashi T. Giant cavernous ha ngioma: treatment with intralesional injection of OK-432. *Zeitschrift für Kinderchirurgie. Organ der Deutschen, der Schweizerischen und der Österreichischen Gesellschaft für Kinderchirurgie/Surgery in infancy and childhood.* 1988;43(6):408-9.
39. Stennert E, Jungehülsing M. Chirurgie der Glandula parotis einschließlich rekonstruktiver Fazialis-Chirurgie: Standard und Qualitätssicherung. *Laryngo-Rhino-Otologie.* Stuttgart, New York: Georg Thieme; 2001;80 Suppl.(1: 156-197).
40. Ertl-Wagner B, Flatz W, Sommer WH, Fendler WP, Zengel P, Lutz J. Bildgebende Diagnostik: MRT. CT, Sonografie, Angiografie, PET, Szintigrafie. In: München T, Mast DDG, editors. *Kopf-Hals-Malignome.* München, Germering: Zuckschwerdt Verlag, Tumorzentrum München; 2014. p. 27-33.
41. Bradley PJ, Guntinas-Lichius O. *Salivary Gland Disorders and Diseases: Diagnosis and Management.* Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2011.
42. Gehrking E, Gehrking I, Moubayed P. Surgery of benign tumors of the parotid gland. *HNO.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2007; 55(3):195-201.

43. Witt RL, Iro H, McGurk M. The Role of Extracapsular Dissection for Benign Parotid Tumors. *Current Otorhinolaryngology Reports*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2014;2(2):55-63.
44. Quer M, Guntinas-Lichius O, Marchal F, Vander Poorten V, Chevalier D, Leon X, et al. Classification of parotidectomies: a proposal of the European Salivary Gland Society. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. *Oto-Rhino-Laryngology*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2016;273(10):3307-12.
45. McGurk M, Combes J. *Controversies in the Management of Salivary Gland Disease* (2. ed.). Oxford: Oxford University Press.; 2013.
46. Ettl T. *Maligne Speicheldrüsentumoren*. *Der MKG-Chirurg*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2015;8(3):151-66.
47. Eneroth CM. Incidence and prognosis of salivary-gland tumours at different sites. A study of parotid, submandibular and palatal tumours in 2632 patients. *Acta otolaryngologica Supplementum*. 1969;263:174-8.
48. Luna MA. Salivary mucoepidermoid carcinoma: revisited. *Advances in anatomic pathology*. Philadelphia/USA: Lippincott Williams & Wilkins 2006;13(6):293-307.
49. Conley JJ. *Salivary glands and the facial nerve*. Stuttgart, New York: Georg Thieme; 1975. VIII, 391 S. :197-208 p.
50. Kokemüller H, Eckardt A, Brachvogel P, Hausamen J-E. *Adenoidzystische Karzinome der großen und kleinen Speicheldrüsen*. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2003;7(2):94-101.
51. Chowdhury R, Pratt HA, Dewbury KC, Rutherford EE. *Ultrasound of Focal Salivary Gland Lesions*. *Ultrasound*. 2009;17(3):124-30.
52. Wannenmacher M. *Strahlentherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013; XVIII,1087 p.
53. Maciejewski A, Szymczyk C, Wierzgon J. Outcome of surgery for adenoid cystic carcinoma of head and neck region. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery: official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. Amsterdam/Ndl: Elsevier; 2002;30(1):59-61.
54. Pommier P, Liebsch NJ, Deschler DG, Lin DT, McIntyre JF, Barker FG, 2nd, et al. Proton beam radiation therapy for skull base adenoid cystic carcinoma. *Archives of otolaryngology head & neck surgery*. 2006;132(11):1242-9.
55. Bragg CM, Conway J, Robinson MH. The role of intensity-modulated radiotherapy in the treatment of parotid tumors. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. Amsterdam/Ndl: Elsevier;2002;52(3):729-38.

56. Einhaus F, Greim C-A. Allgemeine Grundlagen der Sonographie, Teil 1. Der Anästhesist. Berlin, Heidelberg: Springer;2015;64(10):795-809.
57. Delorme S, Debus J, Jenderka K-V. Sonografie. 3 ed: Stuttgart, New York: Georg Thieme; 2012. X, 385 S:1-22; 52-54; 218-27 p.
58. Pirschel J. Ultraschall im Kopf-Hals-Bereich. In: Mann W, Frank T, editors. Berlin, Heidelberg: Springer; 1984. p. XIII, 120 S. :53-61.
59. Braun B, Günther R, Schwerk W. Ultraschalldiagnostik. Landsberg: Ecomed; 1989. II/1: S: 1-88; p.
60. Dössel O. Bildgebende Verfahren in der Medizin. Berlin, Heidelberg: Springer; 2000. 10: 507 S. 239-84 p.
61. Soldner R, Krause W. Ultraschall-Scanner mit hoher Bildfolge für die medizinische Diagnostik. Berlin, New York: de Gruyter; 1971.
62. Lorenz A, Delorme S. Physikalische und technische Grundlagen der B-Bild-Sonographie. Der Radiologe. Berlin, Heidelberg: Springer; 1999;39(7):624-42.
63. Laubenberger T, Laubenberger J. Technik der medizinischen Radiologie. 7 ed. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 1999. 635 S. 13: 373-88 p.
64. Bleck JS. Grundlagen der Sonographie und deren Relevanz für die Innere Medizin. Der Internist. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012;53(3):251-60.
65. Iro H, Uttenweiler V, Zenk J. Kopf-Hals-Sonographie. Berlin, Heidelberg: Springer; 2000. 165 S. 1: 1-14 p.
66. Eßer D. Ultraschalldiagnostik in der HNO-Heilkunde. HNO. Berlin, Heidelberg: Springer; 2003;51:424-30.
67. Issing PR. Diagnostische Wertigkeit der Farbdopplersonographie. HNO. Berlin, Heidelberg: Springer; 2002;50(5):511-27.
68. Lorenzen J, Sinkus R, Adam G. [Elastography: Quantitative imaging modality of the elastic tissue properties]. RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin. Stuttgart, New York: Georg Thieme; 2003;175(5):623-30.
69. Shiina T, KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. Ultrasound in Medicine and Biology. Amsterdam/Ndl: Elsevier; 2015;41(5):1126-47.
70. Parker KJ, Huang SR, Musulin RA, Lerner RM. Tissue response to mechanical vibrations for "sonoelasticity imaging". Ultrasound in Medicine and Biology. Amsterdam/Ndl: Elsevier;1990;16(3):241-6.

71. Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrasonic imaging*. Los Angeles/USA: SAGE Publishing; 1991;13(2):111-34.
72. Wells PN, Liang HD. Medical ultrasound: imaging of soft tissue strain and elasticity. *Journal of the Royal Society, Interface*. 2011;8(64):1521-49.
73. Rjosk-Dendorfer D, Reichelt A, Clevert D-A. Elastographie als Zusatzmodalität der Mammasonographie. *Der Radiologe*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2014;54(3):211-6.
74. Goertz R. Ultrasound elastography. *Der Radiologe*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2015;55:949–955.
75. Jung EM, Wiggermann P, Stroszczynski C, Reiser MF, Clevert D-A. Sonographische Diagnostik diffuser Lebererkrankungen. *Der Radiologe*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012;52(8):706-16.
76. Morikawa H, Fukuda K, Kobayashi S, Fujii H, Iwai S, Enomoto M, et al. Real-time tissue elastography as a tool for the noninvasive assessment of liver stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Gastroenterology*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2011;46(3):46:350-8.
77. Itoh A, Ueno E, Tohno E, Kamma H, Takahashi H, Shiina T, et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology*. Radiological Society of North America; 2006;239(2):341-50.
78. Rubenthaler J, Muller-Peltzer K, Reiser M, Rjosk-Dendorfer D, Clevert DA. Sonoelastography in daily clinical routine. *Der Radiologe*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2017;57(5):356-65.
79. Benson J, Fan L. Tissue Strain Analytics - A Complete Ultrasound Solution for Elastography. Erlangen: Siemens Medical Solutions USA, Inc.; 2012.
80. Nightingale K, Bentley R, Trahey G. Observations of tissue response to acoustic radiation force: opportunities for imaging. *Ultrasonic imaging*. Los Angeles/USA: SAGE Publishing; 2002;24(3):129-38.
81. Nightingale KR, Palmeri ML, Nightingale RW, Trahey GE. On the feasibility of remote palpation using acoustic radiation force. *The Journal of the Acoustical Society of America*. 2001;110(1):625-34.
82. Doherty JR, Trahey GE, Nightingale KR, Palmeri ML. Acoustic radiation force elasticity imaging in diagnostic ultrasound. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*. 2013;60(4):685-701.
83. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correas JM, Gilja OH, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall in der Medizin*. Stuttgart, New York: Georg Thieme; 1980; 2013;34(3):238-53.

84. Schmidt G, Becker D. Kursbuch Ultraschall. Stuttgart, New York: Georg Thieme; 2015; 592 S. :1-35 p.
85. Matsuzuka T, Suzuki M, Saijo S, Ikeda M, Matsui T, Nomoto Y, et al. Stiffness of salivary gland and tumor measured by new ultrasonic techniques: Virtual touch quantification and IQ. *Auris Nasus Larynx*. Amsterdam/Ndl: Elsevier; 2015;42(2):128-33.
86. Zhang S, Zhu J, Zhang X, He J, Li J. Assessment of the Stiffness of Major Salivary Glands in Primary Sjögren's Syndrome through Quantitative Acoustic Radiation Force Impulse Imaging. *Ultrasound in Medicine and Biology*. Amsterdam/Ndl: Elsevier; 2016;42(3):645-53.
87. Ianculescu V, Ciolovan LM, Dunant A, Vielh P, Mazouni C, Delalogue S, et al. Added value of Virtual Touch IQ shear wave elastography in the ultrasound assessment of breast lesions. *European journal of radiology*. Amsterdam/Ndl: Elsevier; 2014;83(5):773-7.
88. Trottmann M, Marcon J, D'Anastasi M, Karl A, Stief CG, Reiser M, et al. The role of VTIQ as a new tissue strain analytics measurement technique in testicular lesions. *Clinical hemorheology and microcirculation*. Amsterdam/Ndl: IOS Press; 2014;58(1):195-209.
89. Galgenmueller S, Jaeger H, Kratzer W, Schmidt SA, Oeztuerk S, Haenle MM, et al. Parameters affecting different acoustic radiation force impulse applications in the diagnosis of fibrotic liver changes. *World journal of gastroenterology*. Pleasanton/USA: Baishideng Publishing Group; 2015;21(27):8425-32.
90. Cheng KL, Choi YJ, Shim WH. Virtual Touch Tissue Imaging Quantification Shear Wave Elastography: Prospective Assessment of Cervical Lymph Nodes. *Ultrasound in Medicine and Biology*. Amsterdam/Ndl: Elsevier; 2016; 42:2:378-86.
91. Zhang FJ, Han RL, Zhao XM. The value of virtual touch tissue image (VTI) and virtual touch tissue quantification (VTQ) in the differential diagnosis of thyroid nodules. *European journal of radiology*. Amsterdam/Ndl: Elsevier; 2014;83(11):2033-40.
92. Hofauer B, Mansour N, Heiser C, Wirth M, Strassen U, Loeffelbein D, et al. Reproducibility of Acoustic Radiation Force Impulse Imaging in Thyroid and Salivary Glands with Experienced and Inexperienced Examiners. *Ultrasound in Medicine and Biology*. Amsterdam/Ndl: Elsevier; 2016;42(11):2545-52.
93. Mantsopoulos K, Klintworth N, Iro H, Bozzato A. Applicability of shear wave elastography of the major salivary glands: values in healthy patients and effects of gender, smoking and pre-compression. *Ultrasound in Medicine and Biology*. Amsterdam/Ndl: Elsevier; 2015;41(9):2310-8.

94. Badea AF, Tamas Szora A, Ciuleanu E, Chioreanu I, Baciut G, Lupsor Platon M, et al. ARFI quantitative elastography of the submandibular glands. Normal measurements and the diagnosis value of the method in radiation submaxillitis. *Medical ultrasonography*. Cluj-Napoca/Rou: Iuliu Hatieganu Medical Publishing House; 2013;15(3):173-9.
95. Bhatia KS, Cho CC, Tong CS, Lee YY, Yuen EH, Ahuja AT. Shear wave elastography of focal salivary gland lesions: preliminary experience in a routine head and neck US clinic. *European Radiology*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012;22(5):957-65.
96. Dumitriu D, Dudea SM, Botar-Jid C, Baciut G. Ultrasonographic and sonoelastographic features of pleomorphic adenomas of the salivary glands. *Medical ultrasonography*. Cluj-Napoca/Rou: Iuliu Hatieganu Medical Publishing House;2010;12(3):175-83.
97. Klintworth N, Mantsopoulos K, Zenk J, Psychogios G, Iro H, Bozzato A. Sonoelastography of parotid gland tumours: initial experience and identification of characteristic patterns. *European Radiology*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012;22(5):947-56.
98. Wierzbicka M, Kałużny J, Szczepanek-Parulska E, Stangierski A, Gurgul E, Kopeć T, et al. Is sonoelastography a helpful method for evaluation of parotid tumors? *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013;270(7):2101-7.
99. Yabuuchi H, Matsuo Y, Kamitani T, Setoguchi T, Okafuji T, Soeda H, et al. Parotid gland tumors: can addition of diffusion-weighted MR imaging to dynamic contrast-enhanced MR imaging improve diagnostic accuracy in characterization? *Radiology*. Radiological Society of North America; 2008;249(3):909-16.
100. Bozzato A, Zenk J, Gress H, Hornung J, Gottwald F, Rabe C, et al. Potential of ultrasound diagnosis for parotid tumors: Analysis of qualitative and quantitative parameters. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. Los Angeles/USA: SAGE Publishing; 2007;137(4):642-6.
101. Goertz RS, Amann K, Heide R, Bernatik T, Neurath MF, Strobel D. An abdominal and thyroid status with Acoustic Radiation Force Impulse Elastometry – A feasibility study: Acoustic Radiation Force Impulse Elastometry of human organs. *European journal of radiology*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2011;80(3):e226-e30.
102. Lee YY, Wong KT, King AD, Ahuja AT. Imaging of salivary gland tumours. *European journal of radiology*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2008;66(3):419-36.
103. Wittekindt C, Burmeister HP, Guntinas-Lichius O. [Diagnostic and therapy of salivary gland diseases: relevant aspects for the pathologist from the clinical perspective]. *Der Pathologe*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2009;30(6):424-31.

104. Zhou H, Zhou XL, Xu HX, He YP, Bo XW, Li XL, et al. Initial Experience With Ultrasound Elastography for Diagnosis of Major Salivary Gland Lesions. *Journal of ultrasound in medicine : Official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2016;35(12):2597-606.
105. Matsuda E, Fukuhara T, Donishi R, Kawamoto K, Hirooka Y, Takeuchi H. Usefulness of a Novel Ultrasonographic Classification Based on Anechoic Area Patterns for Differentiating Warthin Tumors from Pleomorphic Adenomas of the Parotid Gland. *Yonago acta medica. Tottori-ken/Jpn:Tottori University Faculty of Medicine*; 2017;60(4):220-6.
106. Mansour N, Bas M, Stock KF, Strassen U, Hofauer B, Knopf A. Multimodal Ultrasonographic Pathway of Parotid Gland Lesions. *Ultraschall in der Medizin*. Stuttgart, New York: Georg Thieme; 2015;38(2):166-73.
107. Knopf A, Mansour N, Chaker A, Bas M, Stock K. Multimodal ultrasonographic characterisation of parotid gland lesions--a pilot study. *European journal of radiology*. Amsterdam/Ndl: Elsevier; 2012;81(11):3300-5.
108. Bhatia KSS, Rasalkar DD, Lee Y-P, Wong K-T, King AD, Yuen H-Y, et al. Evaluation of real-time qualitative sonoelastography of focal lesions in the parotid and submandibular glands: applications and limitations. *European Radiology*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2010;20(8):1958-64.
109. Rong X, Zhu Q, Ji H, Li J, Huang H. Differentiation of pleomorphic adenoma and Warthin's tumor of the parotid gland: ultrasonographic features. *Acta radiologica*. Stockholm, Swe (1987); 2014;55(10):1203-9.
110. Yu J, Du Y, Lu Y, Zhang W, Zhang D, Wang G, et al. Application of DTI and ARFI imaging in differential diagnosis of parotid tumours. *DentoMaxilloFacial Radiology*. London/UK: British Institute of Radiology (BIR); 2016;45(6):20160100.
111. Bradley PJ. Frequency and Histopathology by Site, Major Pathologies, Symptoms and Signs of Salivary Gland Neoplasms. *Advances in oto-rhino-laryngology*. Basel/Schweiz: Karger; 2016;78:9-16.
112. Luers JC, Guntinas-Lichius O, Klussmann JP, Kusgen C, Beutner D, Grosheva M. The incidence of Warthin tumours and pleomorphic adenomas in the parotid gland over a 25-year period. *Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*. Basel/Schweiz: Karger; 2016;41(6):793-7.
113. Mansour N, Stock KF, Chaker A, Bas M, Knopf A. Evaluation of parotid gland lesions with standard ultrasound, color duplex sonography, sonoelastography, and acoustic radiation force impulse imaging - a pilot study. *Ultraschall in der Medizin*. Stuttgart, New York: Georg Thieme; 2012;33(3):283-8.

114. Yuan W-H, Hsu H-C, Chou Y-H, Hsueh H-C, Tseng T-K, Tiu C-M. Gray-scale and color Doppler ultrasonographic features of pleomorphic adenoma and Warthin's tumor in major salivary glands. *Clinical Imaging*. Amsterdam/Ndl: Elsevier; 2009;33(5):348-53.
115. Zajkowski P, Jakubowski W, Bialek EJ, Wysocki M, Osmolski A, Serafin-Krol M. Pleomorphic adenoma and adenolymphoma in ultrasonography. *European journal of ultrasound : official journal of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology*. Amsterdam/Ndl: Elsevier; 2000;12(1):23-9.
116. Dumitriu D, Dudea S, Botar-Jid C, Baciut M, Baciut G. Real-time sonoelastography of major salivary gland tumors. *AJR American journal of roentgenology*. American Roentgen Ray Society (ARRS) Leesburg/ USA; 2011;197(5):W924-30.
117. Li C, Zhang C, Li N, Li J. Compression Real-time Elastography for Evaluation of Salivary Gland Lesions: A Meta-analysis. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2016;35(5):999-1007.
118. Zhang YF, Li H, Wang XM, Cai YF. Sonoelastography for differential diagnosis between malignant and benign parotid lesions: a meta-analysis. *European Radiology*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2018. Epub: doi: 10.1007/s00330-018-5609-6.

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Privatdozentin Dr. Pamela Zengel für die freundliche Bereitstellung des interessanten Themas und die stets hervorragende und aufopferungsvolle Betreuung dieser Arbeit. Ihre außerordentliche Kompetenz und die Art des konstruktiven Austausches haben mich stets motiviert und schließlich sehr geholfen diese Promotionsschrift auszuarbeiten.

Mein Dank gilt auch Herrn Privatdozent Dr. Christoph Reichel für die freundliche Unterstützung und Herrn Prof. Dr. Dr. Dirk Clevert für die Bereitstellung des Sonographiegerätes.

Tief verbunden und dankbar bin ich meiner Freundin Iliana für ihre unglaublich hilfreiche Unterstützung ihre Anregungen und ihr Verständnis bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, meinen Eltern Ralf und Carmen, meinen Geschwistern André, Marcus, Annemarie und Helena und meinen Großeltern Emmi, Helmuth, Otto und Frieda, die immer an mich geglaubt haben und ohne die mein bisheriger Lebensweg nicht derart glücklich verlaufen wäre.

Gewidmet ist diese Arbeit meiner viel zu früh verstorbenen Tante Edith.

## Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich diese Dissertationsschrift mit dem Thema:

*„Neue bildgebende Verfahren zur Charakterisierung von Raumforderungen der Glandula parotidea im Vergleich zum Normalkollektiv“*

selbständig 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 weiterhin, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde

Ich bin mir bewusst, dass eine falsche Erklärung rechtliche Folgen haben wird.

29.07.2019, Florian Notter

---

München, Datum, Unterschrift