

Aus der Hals-, Nasen-, Ohrenklinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
und der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, KRH Klinikum Nordstadt, Hannover

Perfusionsanalyse von Parotistumoren unter Berücksichtigung der Binnenperfusion
bei der kontrastverstärkten Sonographie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Maria Agnes Albers
aus Lohne (Oldenburg)

Mainz, 2020

Wissenschaftlicher Vorstand:

[REDACTED]

1. Gutachter:

[REDACTED]

2. Gutachter:

[REDACTED]

Tag der Promotion:

06.07.2021

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	9
Abbildungsverzeichnis	11
1. Einleitung	15
2. Literaturdiskussion	17
2.1. Glandula parotis – Anatomie und Physiologie	17
2.2. Epidemiologie und Klinik von Tumoren der Glandula parotis.....	18
2.2.1. Benigne Tumoren.....	22
2.2.2. Maligne Tumoren	24
2.2.3. Bilaterale und multiple Tumoren.....	26
2.3. Ätiologische Faktoren	27
2.4. Diagnostische Verfahren.....	27
2.4.1. B-Mode-Sonographie	28
2.4.2. Farbdoppler-Sonographie	30
2.4.3. Contrast Enhanced Ultrasonography (CEUS)	30
2.4.3.1. Grundlagen	30
2.4.3.2. Ultraschall-Kontrastmittel	31
2.4.3.3. CEUS von Tumoren der Glandula parotis.....	34
2.5. Therapie und Prognose	37
3. Material und Methoden	40
3.1. Studienrahmen	40
3.2. Ein-, Ausschluss-, und Abbruchkriterien	40

3.3. Ablauf von Patientenrekrutierung und Untersuchungen.....	41
3.4. Untersuchungsverfahren mit jeweils verwendeten Materialien und Einstellungen	42
3.4.1. B-Mode-Sonographie	42
3.4.2. Farbdoppler-Sonographie	43
3.4.3. Contrast Enhanced Ultrasonography (CEUS)	44
3.4.3.1. Kontrastmittel - SonoVue®	45
3.4.3.2. Bearbeitung und Auswertung.....	46
3.4.4. Raucherstatus	49
3.4.5. Histopathologische Aufarbeitung und Diagnose.....	50
3.5. Statistische Analyse.....	50
4. Ergebnisse	52
4.1. Patientenkollektiv	52
4.2. Epidemiologische Daten	52
4.3. Histologische Diagnosen der Tumoren	53
4.4. B-Mode-Sonographie.....	56
4.4.1. Größe	56
4.4.2. Echogenität	56
4.4.3. Abgrenzbarkeit	57
4.5. Farbdoppler-Sonographie	59
4.6. Contrast Enhanced Ultrasonography (CEUS)	60
4.6.1. Auswertung qualitativer Parameter	60
4.6.2. Auswertung quantitativer Parameter	63
4.6.2.1. Vergleich innerhalb der Tumorgruppen.....	64
4.6.2.1.1. Area under the Curve innerhalb der benignen und malignen Tumorgruppe	64

4.6.2.1.2. Quantitative Parameter innerhalb der Tumorgruppen	66
4.6.2.2. Vergleich zwischen den Tumorgruppen.....	70
4.6.2.2.1. Area under the Curve	70
4.6.2.2.2. Time to Peak	72
4.6.2.2.3. Peak	73
4.6.2.2.4. Rise Time	75
4.7. Raucherstatus.....	76
4.8. Auftreten von Symptomen nach Kontrastmittelgabe	77
5. Diskussion	78
5.1. Epidemiologische Daten und histologische Diagnosen	78
5.1.1. Altersverteilung.....	78
5.1.2. Geschlechterverteilung.....	79
5.1.3. Tumorhistologie.....	79
5.2. B-Mode-Sonographie.....	81
5.2.1. Größe	82
5.2.2. Echogenität	82
5.2.3. Abgrenzbarkeit	83
5.3. Farbdoppler-Sonographie	84
5.4. Contrast Enhanced Ultrasonography (CEUS)	86
5.4.1. Auswertung qualitativer Parameter	87
5.4.2. Auswertung quantitativer Parameter	90
5.4.2.1. Methodik	90
5.4.2.2. Quantitative Parameter	91
5.4.2.2.1. Area under the Curve	92

5.4.2.2.2. Time to Peak	94
5.4.2.2.3. Peak.....	95
5.4.2.2.4. Rise Time	96
5.5. Raucherstatus.....	97
5.6. Auftreten von Symptomen nach Kontrastmittelgabe	98
5.7. Diskussion der Methodik.....	98
5.8. Klinische Konsequenzen.....	100
6. Zusammenfassung.....	102
7. Literaturverzeichnis	104
8. Anhang.....	116
9. Danksagung.....	120
10. Tabellarischer Lebenslauf	121

Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
ANOVA	Analysis of Variance
AUC	Area under the Curve
CEUS	Contrast enhanced Ultrasonography / Kontrastverstärkte Sonographie
CHI	Coded Harmonic Imaging / Bildgebung mit codierten Oberwellen
CT	Computertomographie
dB	Dezibel
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V.
DR	Dynamic Range
ebd	ebenda
EFSUMB	European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology
et al	et alii, und andere
FR	Frame Rate / Bildwechselfrequenz
HE	Hämatoxylin-Eosin
ICD-O	International Classification of Diseases for Oncology
IMBEI	Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
JGU	Johannes Gutenberg-Universität
Kap	Kapitel
KM	Kontrastmittel

KRH	Klinikum Region Hannover
MHz	Megahertz
MI	Mechanischer Index
MRT	Magnetresonanztomographie
P	Peak
PRF	Pulsrepetitionenfrequenz
ROI	Region of Interest
RT	Rise Time
s	Sekunde
S	Seite
SD	Standard Deviation / Standardabweichung
SF ₆	Schwefelhexafluorid
Tab	Tabelle
TI	Thermischer Index
TIC	Time intensity curve
TTP	Time to Peak
UICC	Union for International Cancer Control
WHO	World Health Organization

Tabellenverzeichnis

- Tab. 1: Histopathologische Klassifikation der Speicheldrüsentumoren mit ICD-O-Angabe (/0=benigne Tumoren, /1=Borderline-Tumoren oder unbestimmtes Verhalten, /2=Karzinoma in situ und Grad 3 intraepithelialer Neoplasien, /3=maligne Tumoren), anlehnend an die WHO-Klassifikation aus 2017 (El-Naggar et al., 2017)21
- Tab. 2: Aus der TIC-Analyse ermittelte Parameter der quantitativen Perfusionsauswertung48
- Tab. 3: Histopathologische Diagnosen aller Tumoren (relative entspricht der absoluten Häufigkeit)54
- Tab. 4: Größe in Zentimeter (cm) und Transversal/Longitudinal-Verhältnis der gesamten, benignen sowie malignen Tumoren (Mittelwerte \pm SD)56
- Tab. 5: Echogenitätseigenschaften der analysierten Parotistumoren in absoluter und relativer Häufigkeit56
- Tab. 6: Abgrenzbarkeitseigenschaften der analysierten Parotistumoren in absoluter und relativer Häufigkeit57
- Tab. 7: Vaskularisationseigenschaften der analysierten Parotistumoren in absoluter und relativer Häufigkeit59
- Tab. 8: Perfusionsmuster der analysierten Parotistumoren in der KM-Anflutung („Wash-in“) in absoluter und relativer Häufigkeit61
- Tab. 9: Mittelwerte \pm SD der AUC in den einzelnen ROI in der Gruppe der benignen sowie malignen Tumoren; Ergebnisse des Mehrgruppenvergleichs Friedman-Test (p-Werte); Dunn’s Test bei Signifikanz im Anschluss: Vergleiche des Dunn’s Tests, bei denen signifikante Unterschiede ($p < 0,025$) vorlagen, hier aufgeführt64
- Tab. 10: Ergebnisse des Friedman-Tests der quantitativen Parameter in den einzelnen ROI in allen, den benignen sowie den malignen Tumoren (p-Werte); Dunn’s Test bei Signifikanz im Anschluss: Vergleiche des Dunn’s Tests, bei denen statistisch relevante Unterschiede ($p < 0,05$) vorlagen, hier aufgeführt.....67
- Tab. 11: AUC-Mittelwerte \pm SD [dB*s] der analysierten Tumoren. Vergleich benignen mit malignen Tumoren sowie Zystadenolymphome mit pleomorphen Adenomen. * = $p < 0,05$ maligne vs. benigne Tumoren, # = $p < 0,05$ pleomorphe Adenome vs. Zystadenolymphome71
- Tab. 12: TTP-Mittelwerte \pm SD [s] der analysierten Tumoren. Vergleich benignen mit malignen Tumoren sowie Zystadenolymphome mit pleomorphen Adenomen. *

= p<0,05 maligne vs. benigne Tumoren, # = p<0,05 pleomorphe Adenome vs. Zystadenolymphome.....	72
- <u>Tab. 13:</u> Peak-Mittelwerte ± SD [dB] der analysierten Tumoren. Vergleich benigner mit malignen Tumoren sowie Zystadenolymphome mit pleomorphen Adenomen. * = p<0,05 maligne vs. benigne Tumoren, # = p<0,05 pleomorphe Adenome vs. Zystadenolymphome.....	74
- <u>Tab. 14:</u> RT-Mittelwerte ± SD [s] der analysierten Tumoren. Vergleich benigner mit malignen Tumoren sowie Zystadenolymphome mit pleomorphen Adenomen. * = p<0,05 maligne vs. benigne Tumoren, # = p<0,05 pleomorphe Adenome vs. Zystadenolymphome	75
- <u>Tab. 15:</u> Raucherstatus innerhalb der analysierten Tumorguppen in absoluter und relativer Häufigkeit	76

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Histologisches Bild eines pleomorphen Adenoms in HE-Färbung: Eingebettet in einer mukoiden Matrix wechselnd große Verbände relativ gleichmäßig geformter epithelialer Zellen. Die Kerne nicht wesentlich vergrößert, einige eingeworfene Gefäße, keine erhöhte Zahl an Mitosen. Aus dem Institut für Pathologie des KRH Klinikum Nordstadt, mit freundlicher Genehmigung [REDACTED]22
- Abb. 2: Histologisches Bild eines Warthin-Tumors in HE-Färbung: Zystische Formationen, ausgekleidet von einem zweireihigen eosinophilen Epithel, gleichmäßig mit kleinen rundlichen Zellkernen. Keine erhöhte mitotische Aktivität. Im Stroma eingeworfen lymphatische Zellen in wechselnd großen Formationen, keine Atypien. Aus dem Institut für Pathologie des KRH Klinikum Nordstadt, mit freundlicher Genehmigung [REDACTED]23
- Abb. 3: Histologisches Bild eines Mukoepidermoidkarzinoms in HE-Färbung: Gruppen atypischer Drüsenzellen mit Schleimbildung und Kernatypien, daneben Verbände mit squammöser Differenzierung mit vergrößerten und unregelmäßig gestalteten Zellkernen. Aus dem Institut für Pathologie des KRH Klinikum Nordstadt, mit freundlicher Genehmigung [REDACTED]25
- Abb. 4: Schematische Abbildung eines SonoVue® Mikrobäschens aus Schwefelhexafluorid (SF₆) mit einschichtiger Phospholipidhülle; Schema aus der SonoVue® Produkt Monographie (Bracco Imaging, 2015)32
- Abb. 5: Ultraschallgerät GE Healthcare Logiq E942
- Abb. 6: 2,4ml SonoVue® (rechts) und 10ml Kochsalzlösung (oben) in der Venenverweilkanüle am Arm eines Patienten der vorliegenden Studie44
- Abb. 7: Dual-View-Echtanzeige des Ultraschallgeräts mit B-Mode-Anzeige auf rechter und kontrastverstärkter Ansicht auf linker Bildschirmhälfte am Beispiel eines Patienten aus dieser Studie45
- Abb. 8: Schema der standardisierten sechs peripheren und zwei zentralen ROI im Kontrastmodus des Ultraschallgeräts anhand eines repräsentativen Beispiels aus dieser Studie47
- Abb. 9: Schema der ROI gesamt, welche den Tumor in seiner Gesamtheit betrachtet, anhand eines repräsentativen Beispiels aus dieser Studie47
- Abb. 10: Schematische Darstellung der Time intensity curve (TIC) inklusive der Parameter der quantitativen Perfusionsanalyse49

- Abb. 11: TIC-Analyse der sechs peripheren und zwei zentralen ROI eines „Wash-in“-Videos mit der Software des Ultraschallgeräts anhand eines Beispiels aus dieser Studie.....49
- Abb. 12: Geschlechterverteilung des Gesamtkollektivs (relative Häufigkeit entspricht der absoluten Häufigkeit in einem Kollektiv von 100 Patienten)52
- Abb. 13: Box-Whisker-Plot zum Vergleich der Altersverteilung in der benignen, malignen und Gesamtgruppe; * = maligne Gruppe statistisch relevant höheres Alter als benigne Gruppe ($p < 0,0001$)53
- Abb. 14: Dignitäten des Gesamtkollektivs (relative entspricht der absoluten Häufigkeit)53
- Abb. 15: Histopathologische Diagnosen aller Tumoren (relative Häufigkeit, $n=100$)55
- Abb. 16: B-Mode-sonographische Darstellungen einer echoarmen Zyste (A) und eines echoreichen Warthin-Tumors (B)57
- Abb. 17: Abgrenzbarkeitseigenschaften der analysierten Parotistumoren (relative Häufigkeiten innerhalb der Tumorgruppen); * = zwischen benignen und malignen Tumoren lag ein statistisch relevanter Unterschied in der Abgrenzbarkeit vor ($p=0,0033$)58
- Abb. 18: B-Mode-sonographische Darstellungen einer sonographisch unscharf abgrenzbaren Plattenepithelkarzinometastase (A) und eines sonographisch scharf abgrenzbaren pleomorphen Adenoms (B)58
- Abb. 19: Vaskularisationseigenschaften der analysierten Parotistumoren (relative Häufigkeiten innerhalb der Tumorgruppen); * = zwischen pleomorphen Adenomen und Zystadenolymphomen lag ein statistisch relevanter Unterschied in der Vaskularisation vor ($p=0,0023$ im Exakten Fisher-Test)59
- Abb. 20: Farbdopplersonographische Darstellungen von Tumoren mit verschiedenen Vaskularisationseigenschaften: keine Vaskularisation (A), Kapselvaskularisation (B), periphere Vaskularisation des Tumors (C), diffus periphere und zentrale Vaskularisation des Tumors (D)60
- Abb. 21: Darstellung von Schnittbildern verschiedener Perfusionsmuster im KM-Anflutungsvideo zu verschiedenen Zeitpunkten (10sec, 15sec, 20sec); Perfusionsausbreitung teilweise mit Pfeilen schematisch markiert: keine (A), zentrifugale (B), zentripetale (C), diffuse Perfusion (D)61
- Abb. 22: Perfusionsmuster der analysierten Parotistumoren in der KM-Anflutung (relative Häufigkeiten innerhalb der Tumorgruppen); * = zwischen benignen und

- malignen Tumoren lag ein statistisch relevanter Unterschied im Perfusionsmuster vor ($p=0,0221$ im Exakten Fisher-Test); außerdem zeigte ein Chi-Quadrat-Test im Vergleich der pleomorphen Adenome und Zystadenolymphome einen statistisch relevanten Zusammenhang zwischen Muster und Entität ($p=0,0170$) 62
- Abb. 23: Vergleich der einzelnen ROI (Mittelwerte +SD) hinsichtlich der AUC bei benignen Tumoren (schwarz) und bei malignen Tumoren (weiß) der Studie; *P1= $p<0,025$ vs. P1, *P2= $p<0,025$ vs. P2, usw. 65
 - Abb. 24: Beispielhafte TIC-Analysen von Tumoren dieser Studie: links benigner Tumor mit stärkerer Perfusion in tiefer liegenden ROI P4 (grün) und P6 (violett); rechts maligner Tumor mit stärkerer Perfusion in ROI P5 (orange) und insgesamt starker Perfusion in allen ROI 66
 - Abb. 25: Vergleich der einzelnen ROI (Mittelwerte + SD) hinsichtlich der AUC bei allen Tumoren der Studie; *P1= $p<0,05$ vs. P1, *P2= $p<0,05$ vs. P2, usw. 68
 - Abb. 26: Vergleich der einzelnen ROI (Mittelwerte + SD) hinsichtlich der TTP bei benignen Tumoren (schwarz) und malignen Tumoren (weiß) der Studie 68
 - Abb. 27: Vergleich der einzelnen ROI (Mittelwerte + SD) hinsichtlich des Peaks bei benignen Tumoren (schwarz) und bei malignen Tumoren (weiß) der Studie; *P1= $p<0,05$ vs. P1, *P2= $p<0,05$ vs. P2, usw. 69
 - Abb. 28: Vergleich der einzelnen ROI (Mittelwerte + SD) hinsichtlich der Rise Time bei benignen Tumoren (schwarz) und bei malignen Tumoren (weiß) der Studie; *P1= $p<0,05$ vs. P1, *P2= $p<0,05$ vs. P2, usw. 70
 - Abb. 29: Vergleich der AUC (Mittelwerte + SD) in den einzelnen ROI zwischen benignen Tumoren (schwarz) und malignen Tumoren (weiß) sowie zwischen pleomorphen Adenomen (hellblau) und Zystadenolymphomen (dunkelblau); * = $p<0,05$ benigne vs. maligne Tumoren, # = $p<0,05$ pleomorphe Adenome vs. Zystadenolymphome 71
 - Abb. 30: Vergleich der TTP (Mittelwerte + SD) in den einzelnen ROI zwischen benignen Tumoren (schwarz) und malignen Tumoren (weiß) sowie zwischen pleomorphen Adenomen (hellblau) und Zystadenolymphomen (dunkelblau); * = $p<0,05$ benigne vs. maligne Tumoren, # = $p<0,05$ pleomorphe Adenome vs. Zystadenolymphome 73
 - Abb. 31: Vergleich der Peak (Mittelwerte + SD) in den einzelnen ROI zwischen benignen Tumoren (schwarz) und malignen Tumoren (weiß) sowie zwischen pleomorphen Adenomen (hellblau) und Zystadenolymphomen (dunkelblau); * = $p<0,05$

benigne vs. maligne Tumoren, # = $p < 0,05$ pleomorphe Adenome vs. Zystadenolymphome	74
- <u>Abb. 32</u> : Vergleich der Rise Time (Mittelwerte + SD) in den einzelnen ROI zwischen benignen Tumoren (schwarz) und malignen Tumoren (weiß) sowie zwischen pleomorphen Adenomen (hellblau) und Zystadenolymphomen (dunkelblau); * = $p < 0,05$ benigne vs. maligne Tumoren, # = $p < 0,05$ pleomorphe Adenome vs. Zystadenolymphome	76
- <u>Abb. 33</u> : Raucherstatus innerhalb der analysierten Tumorguppen; * = zwischen pleomorphen Adenomen und Zystadenolymphomen lag ein statistisch relevanter Unterschied vor ($p = 0,0021$)	77

1. Einleitung

Obwohl Speicheldrüsentumoren schon lange klinisch behandelt und wissenschaftlich untersucht werden, ist ihre Diagnostik weiterhin herausfordernd, da sie selten und sehr heterogen auftreten (Barnes 2005, Speight und Barrett 2002, Hessling 2014). Sowohl die benignen als auch die malignen Neoplasien der Speicheldrüsen weisen eine ausgeprägte Vielfalt hinsichtlich der Morphologie und Symptome auf. Diese große Bandbreite zeigt sich einerseits bei Betrachtung der zahlreichen Tumorentitäten, andererseits jedoch auch innerhalb einzelner Tumoren und erschwert daher zum Teil eine eindeutige Artdiagnose (ebd.). Darüber hinaus liegen aktuell keine deutschen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Speicheldrüsentumoren vor (Mansour et al. 2017).

Als Basisdiagnostikum zur initialen Beurteilung von Raumforderungen im Kopf-Hals-Bereich gilt die Sonographie, gegebenenfalls können zusätzlich eine MRT, CT oder weitere Diagnostikverfahren angeschlossen werden. Diese bildgebenden Verfahren erlauben eine Größen- und Lokalisationsbestimmung des Tumors sowie eine Analyse charakteristischer Tumormerkmale. Jedoch gewährleisten weder die konventionelle Sonographie noch die MRT oder CT eine eindeutige Differenzierung der Tumorentitäten (Rudack et al. 2007, de Ru et al. 2007, Bhatia und Dai 2018, Mansour et al. 2017). Eine zuverlässige Diagnosestellung ist aber von großer Bedeutung: Abhängig von der Artdiagnose sollte die Therapieentscheidung, insbesondere hinsichtlich einer operativen Tumorentfernung, kritisch abgewogen und individuell getroffen werden. Weiterhin kann im Falle einer operativen Therapie durch eine eindeutige präoperative Diagnosestellung das perioperative Setting verbessert und die anschließende Morbidität verringert werden (Mansour et al. 2017, Knopf et al. 2012). Daher sollte eine umfassende Evaluation durch eine zuverlässige präoperative Diagnosestellung angestrebt werden.

In Ergänzung zur konventionellen Sonographie erlaubt die kontrastverstärkte Sonographie eine genauere Darstellung der Perfusion (Greis 2009). Sie ist in der Diagnostik anderer Organe wie der Leber bereits im klinischen Alltag implementiert und ist zunehmend Gegenstand der Erforschung extrahepatischer Anwendungen (Sidhu et al. 2018, Claudon et al. 2013, Cantisani et al. 2015). In der Diagnostik von Speicheldrüsentumoren wurde die kontrastverstärkte Sonographie bereits in einzelnen klinischen Studien in Bezug auf eine mögliche Verbesserung der Differenzierung der Tumoren untersucht. Aufgrund eines Mangels an umfangreichen Studien wird laut der aktuellen Leitlinien der europäischen Ultraschallgesellschaft (European Federation of Societies

for Ultrasound in Medicine and Biology / EFSUMB) eine Anwendung im klinischen Alltag aktuell nicht empfohlen (Sidhu et al. 2018). In jenen Leitlinien werden jedoch qualitative und quantitative Charakteristika bei der Untersuchung von Speicheldrüsentumoren mit der kontrastverstärkten Sonographie aus Arbeiten verschiedener Autoren beschrieben (Sidhu et al. 2018). So wurden in publizierten Arbeiten charakteristische Perfusionsmuster und auffällige Perfusionsareale von Speicheldrüsentumoren geschildert (Wei et al. 2013, Gou et al. 2013, Knopf et al. 2012, Küstermeyer et al. 2016). Diese legen die Schlussfolgerung eines möglichen Vorhandenseins regionaler Perfusionsunterschiede innerhalb der Tumoren nahe (Küstermeyer et al. 2016). Allerdings wurde bisher in keinem umfangreichen Kollektiv eine differenzierte Untersuchung der Binnenperfusion von Speicheldrüsentumoren anhand mehrerer standardisierter Untersuchungsbereiche innerhalb der Tumoren vorgenommen. Eine solche Erhebung wurde lediglich in einer Studie kleineren Umfangs innerhalb unserer Arbeitsgruppe von Küstermeyer et al. (2016) durchgeführt und ergab dort den Hinweis auf intratumorale Areale mit besonderen Charakteristika der Perfusion. Diese Methodik wurde in der hier vorliegenden Arbeit im Rahmen eines größeren Patientenkollektivs mit Parotistumoren systematisch weiterentwickelt und angewandt.

Dabei wurde eine klinische Studie durchgeführt, in der 100 Patientinnen und Patienten¹ mit Parotistumoren sowohl anhand der B-Mode- und Farbdopplersonographie als auch anhand der kontrastverstärkten Sonographie untersucht wurden. Zur Auswertung wurden einerseits qualitative Einteilungen sonographischer Merkmale vorgenommen. Andererseits wurde eine differenzierte quantitative Untersuchung der intratumoralen Perfusion anhand standardisierter Untersuchungsbereiche durchgeführt. Dabei wurden insbesondere die Binnenperfusionsunterschiede in benignen und in malignen Tumoren hinsichtlich des Parameters Area under the Curve (AUC) näher analysiert. Diese Studie untersuchte die Fragestellung, ob die kontrastverstärkte Sonographie einen potenziellen Mehrwert für die Diagnostik von Parotistumoren bietet.

¹ Im Folgenden soll das generische Maskulinum aus Gründen der einfacheren Lesbarkeit verwendet werden. Jederzeit sind auch das weibliche sowie das diverse Geschlecht eingeschlossen.

2. Literaturdiskussion

2.1. Glandula parotis – Anatomie und Physiologie

Die Ohrspeicheldrüse (Glandula parotis) gehört neben der Glandula submandibularis und der Glandula sublingualis zu den drei großen, paarig angelegten Kopfspeicheldrüsen. Sie reicht in vertikaler Ausdehnung vom Arcus zygomaticus bis zum Ramus mandibulae. Ventral erstreckt sie sich bis zum Vorderrand des Musculus masseter. Auf der Innenseite des Ramus mandibulae zieht sie in die Fossa retromandibularis bis zum Processus styloideus und zur suprahyoidalen Muskulatur. Dorsal reicht die Drüse bis an den vorderen Rand des Musculus sternocleidomastoideus. Sie ist zum größten Teil von einer derben Bindegewebskapsel umgeben (Fascia parotidea), welche kaudal in die Lamina superficialis der Fascia cervicalis übergeht (Aumüller und Doll 2010, S.920-923). Durch ihre Kapsel ist die Glandula parotis gut von ihrer Umgebung abgegrenzt, daher bleiben sowohl Tumoren als auch Entzündungen zunächst lange auf diesen Bereich begrenzt (Canbay 2000, S.13-14).

Die Drüse ist in einen oberflächlichen Teil (Pars superficialis) und einen tiefer liegenden Teil (Pars profunda) gegliedert. Der oberflächliche Anteil liegt direkt vor dem äußeren Ohr dem Musculus masseter auf, der tiefe erstreckt sich in der Fossa retromandibularis. Dazwischen verläuft der Nervus facialis und teilt sich innerhalb der Drüse im Plexus parotideus in mehrere Äste auf. Des Weiteren verlaufen der Nervus auriculotemporalis und die Vena retromandibularis durch die Ohrspeicheldrüse. Der Ausführungsgang der Drüse, Ductus parotideus (Stenon-Gang), tritt am vorderen Rand aus, passiert den Musculus masseter horizontal und durchdringt weiter ventral den Musculus buccinator nach innen. Er mündet in der Mundhöhle auf Ebene des zweiten oberen Molaren in der Papilla ductus parotidei (Zilles und Tillmann 2010, S.437-438).

Die arterielle Versorgung der Glandula parotis geschieht durch Äste der Arteria carotis externa. Über die Vena retromandubularis findet der venöse Abfluss in die Vena jugularis interna statt. Die lymphatische Drainierung erfolgt über die Nodi cervicales superficiales (Zilles und Tillmann 2010, S.438). Die sekretorische Innervation der Ohrspeicheldrüse wird durch parasymphatische Fasern des Nervus glossopharyngeus gewährleistet. Diese lagern sich nach Umschaltung im Ganglion oticum zunächst dem Nervus auriculotemporalis aus dem Nervus trigeminus, danach Ästen des Nervus facialis an und erreichen so das Drüsenparenchym (Jacobson-Anastomose). Die

vasokonstriktorische sympathische Innervation stammt aus dem Ganglion cervicale superius (Aumüller und Doll 2010, S.923).

Der feingewebliche Aufbau der Glandula parotis setzt sich wie bei den anderen großen Speicheldrüsen aus einem verzweigten Ausführungsgangsystem zusammen. Durch Septen der Bindegewebskapsel, die in das Innere der Drüse ziehen, wird das Parenchym in Läppchen gegliedert. Innerhalb der Septen verlaufen größere Ausführungsgänge, Gefäße und Nerven. Im Drüsenparenchym wird in serösen, azinösen Endstücken der Primärspeichel produziert. Anschließend wird er über die nachfolgenden Schalt- und Streifenstücke in die größeren Ausführungsgänge weitertransportiert und variiert in seiner Elektrolytzusammensetzung durch Rückresorptionsvorgänge. Im Gegensatz zu den anderen großen Speicheldrüsen finden sich in der Ohrspeicheldrüse keine mukösen oder seromukösen Endstücke, sondern ein rein seröses Sekret wird produziert. Ferner ist sie stärker mit Fettzellen durchsetzt als die Glandulae submandibularis und sublingualis. (Lüllmann-Rauch 2009, S.350-352).

Die gesamte tägliche Speichelproduktion umfasst 0,5l - 1,5l, welche zu etwa 25% von den Ohrspeicheldrüsen und zu etwa 70% von den Unterkieferspeicheldrüsen stammt. Ferner synthetisiert noch neben den Gll. sublinguales eine Vielzahl an kleinen Speicheldrüsen stetig einen kleinen Anteil (5 - 8%) des Speichels. Sie sind über die komplette Zungen-, Gaumen-, Lippen- und Wangenschleimhaut verteilt und fördern die Anfeuchtung der Mundhöhle (Holtmann et al. 2009, S.50-51). Das Speichelsekret setzt sich aus Wasser, Elektrolyten, Muzinen, Enzymen und Immunglobulinen zusammen. Es bewirkt eine bessere Gleitfähigkeit und Vermischung der Nahrung. Außerdem findet der Beginn der Kohlenhydrat- und Lipidspaltung bereits in der Mundhöhle statt. Zudem wirkt das Speichelsekret durch den pH von 7 - 8 und durch die enthaltenen Immunglobuline sowie weitere Bestandteile (u.a. Lysozym) antimikrobiell, sodass die Mundhygiene und Erregerabwehr gefördert wird (Leipziger 2012, S.481).

2.2. Epidemiologie und Klinik von Tumoren der Glandula parotis

Tumoren der Speicheldrüsen treten mit einer Inzidenz von 5 - 6 Neuerkrankungen jährlich pro 100.000 Personen auf (Pinkston und Cole 1999). Ihr Anteil an der Gesamtzahl aller menschlichen Tumoren beträgt circa 2% (Issing 2009, S.550). Unter den

Speicheldrüsentumoren machen Tumoren der Glandula parotis mit etwa 70 - 80% die größte Gruppe aus, Tumoren der Glandula submandibularis und sublingualis treten seltener auf (5 - 11% beziehungsweise unter 1%). Tumoren der kleinen Speicheldrüsen machen einen Anteil von 10 - 15% der Speicheldrüsentumoren aus. Hinsichtlich der Dignität lässt sich feststellen, dass etwa 15 - 30% der Tumoren der Glandula parotis maligne sind, während Tumoren der Glandula submandibularis (37 - 60%) und sublingualis (70 - 86%) sowie der kleinen Speicheldrüsen (46 - 80%) häufiger Malignität aufweisen. Die Häufigkeit von Speicheldrüsentumoren nimmt dementsprechend mit geringerer Größe der Drüse ab, während die Wahrscheinlichkeit für ein malignes Geschehen dabei größer wird (Eveson und Cawson 1985, Eneroth 1971, Lee et al. 2008).

Für die Altersverteilung aller Speicheldrüsentumoren wird in manchen Arbeiten ein Inzidenzmaximum in der sechsten und siebten Lebensdekade beschrieben, in anderen ist ein mittleres Erkrankungsalter von etwa 46 - 47 Jahren angegeben. Benigne Tumoren treten eher in jüngerem Lebensalter auf als maligne Tumoren (Pinkston und Cole 1999, Eveson und Cawson 1985, Eveson et al. 2005a, S.213, Juengsomjit et al. 2015). Hinsichtlich der Geschlechterverteilung ist bei allen Speicheldrüsentumoren mit etwa 55 - 60% überwiegend das weibliche Geschlecht betroffen, jedoch variiert die Geschlechterverteilung je nach Subentität (Seifert 1996, S.339, Eveson und Cawson 1985, Eveson et al. 2005a, S.213, Juengsomjit et al. 2015). Die Lokalisationen der Tumoren innerhalb der Glandula parotis können variieren. In 80% der Fälle finden sich die Tumoren im oberflächlichen, lateralen Anteil (meist infraaurikulär), in 20% im tiefer liegenden, medialen Teil (Eneroth 1971, Flach et al. 1991).

Klinisch imponieren benigne Speicheldrüsentumoren durch eine langsam wachsende, meist derbe, gut verschiebliche und schmerzlose Schwellung. Sie verursachen kaum Beschwerden und sind daher oft Zufallsbefunde. Maligne Speicheldrüsentumoren neigen eher zu einem schnelleren, stärkeren Wachstum sowie zu Schmerzen. Weiterhin können maligne Tumoren in der Ohrspeicheldrüse, in Abgrenzung zu den benignen Parotistumoren, als signum mali ominis mit einer Parese des Nervus facialis einhergehen. Sie lassen sich eher schmerzhaft, diffus ausgedehnt und schlecht verschieblich tasten und gehen je nach Stadium zum Teil mit regionalen Lymphknotenmetastasen einher. Vor allem kleinere maligne Tumoren sind aber nur schwer von benignen zu unterscheiden. Ferner kommen Fazialisparesen und Lymphknotenmetastasen, obgleich sie sehr charakteristisch für maligne Prozesse der Glandula parotis sind, nur bei

etwa 20% beziehungsweise 18% der Patienten mit malignen Tumoren vor (Seifert 1996, S.337-338, Spiro 1986, Frazell 1954, Cawson 1981, S.158).

Hinsichtlich der Entitäten und ihren histologischen und morphologischen Eigenschaften besteht bei Speicheldrüsentumoren eine ausgeprägte Vielfalt. Diese zeigt sich nicht nur zwischen den Tumorentitäten, sondern zum Teil auch innerhalb einzelner Tumorentitäten (Barnes 2005, Speight und Barrett 2002). In der nachfolgenden Tabelle 1 sind die Tumoren der Speicheldrüsen anlehnend an die WHO-Klassifikation der International Agency for Research on Cancer von 2017 dargestellt (El-Naggar et al. 2017, S.160).

Kategorie	Tumoren	ICD-O
Maligne epitheliale Tumoren	Mukoepidermoidkarzinom	8430/3
	Adenoid-zystisches Karzinom	8200/3
	Azinuszellkarzinom	8550/3
	Polymorphes Adenokarzinom	8525/3
	Klarzellkarzinom	8310/3
	Basalzell-Adenokarzinom	8147/3
	Intraduktales Karzinom	8500/2
	Adenokarzinom, nicht weiter spezifiziert	8140/3
	Speichelgangskarzinom	8500/3
	Myoepitheliales Karzinom	8982/3
	Epithelial-myoepitheliales Karzinom	8562/3
	Karzinom ex pleomorphes Adenom	8941/3
	Sekretorisches Karzinom	8502/3
	Talgdrüsenkarzinom	8410/3
	Karzinom	8980/3
	Gering differenziertes Karzinom	
	- Undifferenziertes Karzinom	8020/3
	- Großzelliges neuroendokrines Karzinom	8013/3
	- Kleinzelliges neuroendokrines Karzinom	8041/3
	Lymphoepitheliales Karzinom	8082/3
Plattenepithelkarzinom	8070/3	
Onkozytäres Karzinom	8290/3	
<i>Unsicheres malignes Potential</i>		
- Sialoblastom	8974/1	
Benigne epitheliale Tumoren	Pleomorphes Adenom	8940/0
	Myoepitheliom	8982/0
	Basalzelladenom	8147/0
	Warthin-Tumor (Zystadenolymphom)	8561/0
	Onkozytom	8290/0
	Lymphadenom	8563/0
	Zystadenom	8440/0
	Sialadenoma papilliferum	8406/0
	Duktales Papillom	8503/0
	Talgdrüsenadenom	8410/0
	Kanalikuläre Adenom und andere duktales Adenome	8149/0
Nicht-neoplastische epitheliale Läsionen	Sklerosierende polyzystische Adenose	
	Noduläre onkozytische Hyperplasie	
	Lymphoepitheliale Sialadenitis	
	Interkalierte Duktus-Hyperplasie	
Weichgewebetumoren	Hämangiom	9120/0
	Lipom / Sialolipom	8850/0
	Noduläre Faszitiis	8828/0
Hämatolymphoide Tumoren	Extranodales Marginalzonenlymphom des Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes (MALT)	9699/3

Tab. 1: Histopathologische Klassifikation der Speicheldrüsentumoren mit ICD-O-Angabe (/0=benigne Tumoren, /1=Borderline-Tumoren oder unbestimmtes Verhalten, /2=Karzinoma in situ und Grad 3 intraepithelialer Neoplasien, /3=maligne Tumoren), anlehnend an die WHO-Klassifikation aus 2017 (El-Naggar et al. 2017, S.160)

2.2.1. Benigne Tumoren

In früheren Arbeiten wurden die benignen Tumoren nach ihrem Aufbau in pleomorphe und monomorphe Adenome aufgeteilt (Thackray und Lucas 1974, S.12-40, Seifert 1996, S.372). Zu monomorphen Adenomen wurde eine große Bandbreite von Tumoren gezählt, die morphologisch homogen erschienen und die Merkmale für ein pleomorphes Adenom nicht erfüllten. Darunter fielen unter anderem Basalzelladenome, aber auch Warthin-Tumoren, die kein monomorphes Bild aufweisen (Speight und Barrett 2002). Im Verlauf gründete die Diagnose eines Speicheldrüsentumors weiterhin auf dem mikroskopischen Erscheinungsbild, die Klassifikation wurde fortlaufend präzisiert (Seifert und Sobin 1992, Eveson et al. 2005a, El-Naggar et al. 2017). Im Folgenden werden häufige, in der Studie zu dieser Arbeit erfasste, gutartige Speicheldrüsentumoren hinsichtlich Epidemiologie und Histopathologie betrachtet:

Das pleomorphe Adenom (Synonym: Misch tumor) stellt die häufigste Untergruppe innerhalb der benignen Tumoren dar. Es macht etwa 65 - 85% der benignen und etwa 45 - 55% der gesamten Speicheldrüsentumoren aus (Spiro 1986, Woods et al. 1975, Speight und Barrett 2002, Pinkston und Cole 1999). Namensgebend ist sein vielgestaltiger Aufbau, der in Abbildung 1 histopathologisch dargestellt ist: Es kommen sowohl epitheliale als auch modifizierte myoepitheliale Anteile üblicherweise gemischt mit myxoiden, mukoiden oder chondroiden Komponenten, vor (Eveson et al. 2005b, S.254). Das pleomorphe Adenom kommt bei Frauen etwas häufiger vor als bei Männern. (Eveson und Cawson 1985, Frazell 1954).

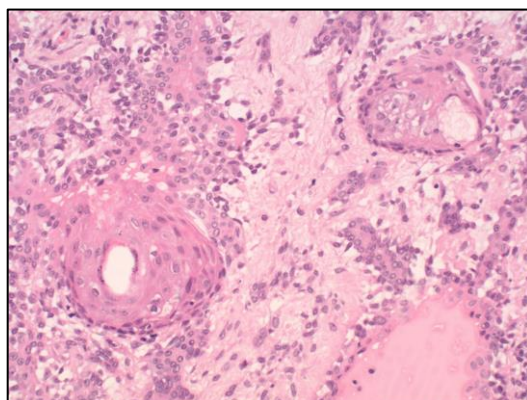


Abb. 1: Histologisches Bild eines pleomorphen Adenoms in HE-Färbung: Eingebettet in einer mukoiden Matrix wechselnd große Verbände relativ gleichmäßig geformter epithelialer Zellen. Die Kerne nicht wesentlich vergrößert, einige eingeworfene Gefäße, keine erhöhte Zahl an Mitosen. Aus dem Institut für Pathologie des KRH Klinikum Nordstadt, mit freundlicher Genehmigung [REDACTED].

Die am zweithäufigsten vorkommende gutartige Neoplasie der Speicheldrüsen ist das Zystadenolymphom (Synonym: Warthin-Tumor). Es macht mehr als 20% der gesamten Speicheldrüsenadenome aus (Seifert 1996, S.442) und entwickelt sich oft am unteren Pol der Glandula parotis in Lymphknoten. Pathophysiologisch wird der Einschluss von Parenchym in den Lymphknoten in der Tumorentstehung diskutiert (Seifert 1997, Seifert 1996, S.441). Histologisch sind Zystadenolymphome aus verschiedenen Komponenten aufgebaut (siehe nachfolgende Abb. 2): Sie bestehen aus Zysten variabler Größe, ausgekleidet mit onkozytären Epithelzellen, sowie einem Stromaanteil inklusive lymphoidem Gewebe, der den Tumor meist in Form von Septen durchzieht (Seifert 1996, S.440, Nagao et al. 2017, S.188, Welkoborsky 2013b, S.104, Bradley et al. 2000). Warthin-Tumoren kommen in etwa 10% der Fälle bilateral vor (Califano und Eisele 1999, Fischer et al. 2010). Sie betreffen überwiegend das männliche Geschlecht (3:1) und treten vor allem in der vierten bis siebten Lebensdekade auf (Seifert 1996, S.443, Califano und Eisele 1999).

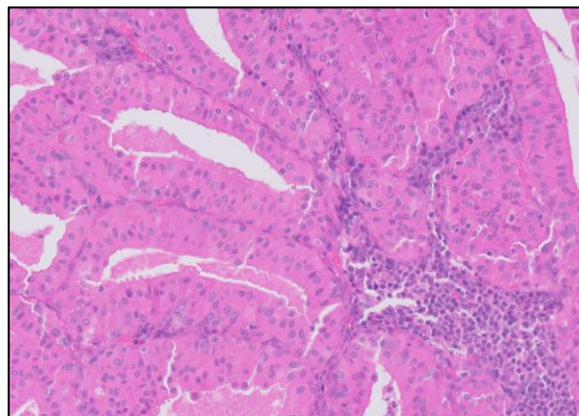


Abb. 2: Histologisches Bild eines Warthin-Tumors in HE-Färbung: Zystische Formationen, ausgekleidet von einem zweireihigen eosinophilen Epithel, gleichmäßig mit kleinen rundlichen Zellkernen. Keine erhöhte mitotische Aktivität. Im Stroma eingeworfen lymphatische Zellen in wechselnd großen Formationen, keine Atypien. Aus dem Institut für Pathologie des KRH Klinikum Nordstadt, mit freundlicher Genehmigung [REDACTED].

Ein weiterer gutartiger Speicheldrüsentumor ist das Onkozytom, welches weniger als 1% bis zu 2% aller Neoplasien in den Speicheldrüsen ausmacht. Es besteht aus großen Epithelzellen mit einem stark eosinophilen, granulären Zytoplasma, sogenannten Onkozyten (Califano und Eisele 1999, Katabi und Assaad 2017, S.189-190). Diese können pathohistologisch in verschiedener Form (trabekulär, solid, tubulär-zystisch) angeordnet sein (Seifert 1996, S.464, McHugh et al. 2007). Am häufigsten sind

Onkozytome in der Ohrspeicheldrüse lokalisiert, das Erkrankungsalter liegt vor allem im sechsten Lebensjahrzehnt. Eine geschlechtsabhängige Prädilektion besteht insgesamt nicht (Califano und Eisele 1999, Katabi und Assaad 2017, S. 189).

Zysten werden in einigen Literaturquellen als Pseudotumoren, gutartige tumorähnliche Veränderungen oder nichttumoröse Zystenbildungen aufgeführt, weil sie nicht im engeren Sinne zu Tumoren oder Neoplasien zählen (Seifert 1996, S.86, Gehrking et al. 2007, Welkoborsky 2013b, S.107-108). In anderen Quellen werden sie unter benignen Läsionen oder benignen Tumoren genannt (Spiro 1986, Maahs et al. 2015). Sie bewirken Schwellungen in der Glandula parotis und müssen differentialdiagnostisch von benignen und malignen Tumoren mit zystischen Bestandteilen abgegrenzt werden (Welkoborsky 2013b, S.107). Der Anteil der Zysten in Speicheldrüsen an allen Speicheldrüsentumoren liegt je nach Quelle bei etwa 1 - 10%. Eine Unterteilung in Speichelgangzysten, lymphoepitheliale Zysten und weitere Untergruppen ist möglich (Spiro 1986, Maahs et al. 2015, Gehrking et al. 2007, Seifert 1996, S.86, Kliphahn 2013, S.14).

2.2.2. Maligne Tumoren

Bösartige Tumoren der Speicheldrüsen treten mit einem Anteil von etwa 5% an den malignen Kopf- und Halstumoren und 0,5% an allen malignen Neoplasien des Menschen auf (Speight und Barrett 2002). Hinsichtlich der Häufigkeitsverteilungen der malignen Subentitäten differieren die Angaben in der Literatur. Überwiegend wird das Mucoepidermoidkarzinom mit etwa 20% - 35% der malignen Speicheldrüsentumoren als häufigste maligne Entität angegeben. An zweiter Stelle werden meist das adenoidzystische Karzinom mit 12% - 22% und das Azinuszellkarzinom mit 7% - 17% angeführt (Spiro 1986, Speight und Barrett 2002, Woods et al. 1975, Issing 2009, S.555-556). Auch Metastasen von Primärtumoren anderen Ursprungs können in den Speicheldrüsen, vor allem in der Ohrspeicheldrüse, auftreten (Franzen et al. 2017, Löning und Jäkel 2005, S.281). Zudem wird auch das Auftreten von malignen Lymphomen in der Glandula parotis beschrieben (Chan et al. 2005, S.277 Seifert 1996, S.743-754). Im Folgenden werden die häufigsten malignen Neoplasien der Speicheldrüsen hinsichtlich Epidemiologie und Histopathologie weiter beleuchtet.

Das Mukoepidermoidkarzinom ist ein epithelialer Tumor, welcher einen gemischten Aufbau aufweist (siehe Abb. 3): Es enthält sowohl einen schleimproduzierenden Zellanteil als auch einen soliden epidermalen Anteil mit Plattenepithel- und Intermediärzellen. Eine Differenzierung von Untergruppen lässt sich je nach Anteil der schleimproduzierenden Areale in hoch differenzierte (geringere Malignität) und gering differenzierte (höhere Malignität) Untergruppen vollziehen (Seifert 1996, S.527). Mukoepidermoidkarzinome haben eine breite Altersverteilung mit der höchsten Inzidenz in der vierten bis fünften Lebensdekade. Die geschlechtsabhängige Inzidenz wird teilweise als gleichverteilt angegeben, teilweise wird eine Prädisposition für das weibliche Geschlecht beschrieben (Nascimento et al. 1986, Juengsomjit et al. 2015, Thackray und Lucas 1974).

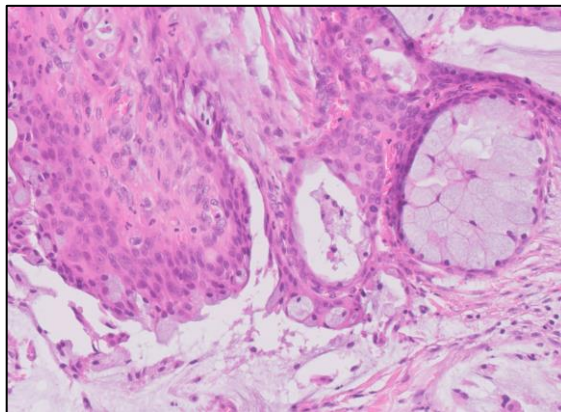


Abb. 3: Histologisches Bild eines Mukoepidermoidkarzinoms in HE-Färbung: Gruppen atypischer Drüsenzellen mit Schleimbildung und Kernatypien, daneben Verbände mit squamöser Differenzierung mit vergrößerten und unregelmäßig gestalteten Zellkernen. Aus dem Institut für Pathologie des KRH Klinikum Nordstadt, mit freundlicher Genehmigung [REDACTED].

Sowohl bei dem adenoid-zystischen Karzinom als auch bei dem Azinuszellkarzinom handelt es sich um maligne epitheliale Tumoren. Die Tumorzellen und Zellverbände des Azinuszellkarzinoms ähneln zytologisch Azinuszellen oder Gangstrukturen des Speicheldrüsengewebes. Das adenoid-zystische Karzinom ist aus myoepithelialen und Gangepithelzellen aufgebaut und kann histopathologisch verschiedene Formationen bilden (glandulär-cribriform, tubulär, solid-basaloid) (Seifert 1996, S.505-550). In der Glandula parotis entwickelt sich das Azinuszellkarzinom deutlich häufiger als in der Glandula submandibularis oder den kleinen Speicheldrüsen. Das Adenoid-zystische Karzinom zeigt ein ähnlich hohes bis höheres Vorkommen in den kleinen

Speicheldrüsen und der Unterkieferspeicheldrüse im Vergleich zum Vorkommen in der Glandula parotis. Beide Tumorentitäten entstehen in der Ohrspeicheldrüse häufiger bei Frauen als bei Männern (Eveson und Cawson 1985, Spiro 1986).

Die Häufigkeit maligner Sekundärtumoren in den Speicheldrüsen machen einigen Arbeiten zufolge etwa 5 - 13% aller malignen Speicheldrüsentumoren aus (Löning und Jäkel 2005, S.281, Ellis et al. 1991, Seifert et al. 1986, zitiert nach Seifert 1996, S.759-760, Thackray und Lucas 1974, S.123). In anderen Angaben der Literatur wird eine Zunahme des Anteils der Metastasen an Malignomen in der Glandula parotis von ehemals 10% (Zeitraum 1975 - 1985) auf 57% (Zeitraum 2006 – 2015) beschrieben (Franzen et al. 2017). Zudem variiert das Vorkommen je nach Region, in der die Tumoren untersucht werden (Löning und Jäkel 2005, S.281, Bergersen et al. 1987). In der aktuellen WHO-Klassifikation (2017) sind Metastasen innerhalb der Speicheldrüsen im Kapitel zu Plattenepithelkarzinomen erwähnt (Chiosea et al. 2017, S.182), in der Klassifikation von 2005 unter Sekundärtumoren erläutert. Zum großen Teil (60-80% in größeren Sammelstatistiken) stammen die Metastasen aus der Nachbarschaft der ipsilateralen Kopf- und Halsregion (Seifert et al. 1986, Seifert 1996, S.759-760). Den größten Anteil an malignen Sekundärtumoren in den Speicheldrüsen machen Metastasen von Plattenepithelkarzinomen aus, maligne Melanome sind die zweithäufigsten Primärtumoren. Das höchste Vorkommen von malignen Sekundärtumoren liegt in der siebten bis achten Lebensdekade, Männer sind häufiger betroffen als Frauen (Löning und Jäkel 2005, S.281, Seifert et al. 1986, Seifert 1996, S.759-760).

2.2.3. Bilaterale und multiple Tumoren

Zumeist treten Tumoren der Speicheldrüsen singulär auf. Nur in vereinzelten Fällen werden sie bilateral oder in multiplen Lokalisationen beobachtet. Ein bilaterales Vorkommen zeigt sich am häufigsten bei Warthin-Tumoren (etwa 4 - 10%) sowie selten bei Onkozytomen (Califano und Eisele 1999, Eveson und Cawson 1986). Ein multiples oder multifokales Auftreten wird am ehesten bei Rezidiven von Speicheldrüsentumoren beschrieben, unter anderem bei Rezidiven von pleomorphen Adenomen und Onkozytomen (Stennert und Jungehülsing 2001, Huvos 2005, S.266).

2.3. Ätiologische Faktoren

In der Literatur werden diverse Risikofaktoren als mögliche ursächliche Einflüsse für die Entstehung von Tumoren in Speicheldrüsen diskutiert:

Für eine vorausgegangene Strahlenexposition, sowohl eine therapeutische Bestrahlung des Kopf-Hals-Bereichs als auch eine arbeits- oder umweltbezogene radioaktive Exposition, wird in der Literatur ein deutlicher Einfluss auf die Entstehung von Speicheldrüsentumoren beschrieben. Dabei beträgt der Zeitabstand zwischen Strahleneinwirkung und Entwicklung des Tumors meist einige Jahre bis Jahrzehnte (Horn-Ross et al. 1997, Takeichi et al. 1983, Spitz et al. 1984). Eine Exposition gegenüber chemischen Noxen in der Gummi- / Kautschukverarbeitung wird ebenfalls als Einflussfaktor diskutiert (Mancuso und Brennan 1970, Horn-Ross et al. 1997). Weiterhin wird eine Assoziation mit dem Rauchverhalten kontrovers erörtert (Lang et al. 2005a). Für Warthin-Tumoren ist in mehreren Arbeiten ein Zusammenhang zwischen ihrem Vorkommen und einem Tabakkonsum beschrieben (Kotwall 1992, Sadetzki et al. 2008, Pinkston und Cole 1996, Gallo und Bocciolini 1997). Außerdem ist ein Zusammenhang zwischen dem Epstein-Barr-Virus und der Tumorentstehung von lymphoepithelialen Karzinomen aufgezeigt worden, jedoch weitgehend auf Patientengruppen bestimmter Herkunft beschränkt (Tsai et al. 1996, Saw et al. 1986). Hinsichtlich des Einflusses der Mobiltelefonnutzung konnte bisher keine direkte Korrelation zu einer Tumorentstehung in Speicheldrüsen gezeigt werden. Jedoch sind in Zusammenhang mit der Nutzung von Mobiltelefonen verschiedene nachteilige Auswirkungen auf die Speicheldrüsen festgestellt worden, unter anderem histopathologische Änderungen in der Glandula parotis, Änderungen der Zusammensetzung des Speichels hinsichtlich Enzymen und Interleukinen sowie veränderte Speichelflussmengen. (Mishra et al. 2017, Rösli et al. 2019).

2.4. Diagnostische Verfahren

Bei dem Verdacht auf einen Tumor in der Glandula parotis schließen sich nach Anamnese und klinischer Untersuchung zur weiteren Diagnostik bildgebende Verfahren an. Diese dienen einer besseren Einschätzung der lokalen Ausdehnung und Invasion der Raumforderung sowie der Untersuchung möglicher charakteristischer Merkmale zur

verbesserten Planung des therapeutischen Vorgehens. Als Goldstandard gilt dabei die Sonographie (Lee et al. 2008, Burke et al. 2011, Bhatia und Dai 2018). Die Sonographie ist schnell verfügbar, setzt keine ionisierende Strahlung frei, ist kostengünstig und kann durch den behandelnden HNO-Arzt selbst angewendet werden (Welkoborsky 2009, Lee et al. 2008). Eine sonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion zur zytologischen Untersuchung wird häufig im Rahmen der initialen Evaluation angeschlossen (Thielker et al. 2018). In Ergänzung kann eine Magnetresonanztomographie (MRT) oder eine Computertomographie (CT) durchgeführt werden. Im klinischen Alltag ist dies nur selten notwendig (Rudack et al. 2007). Die MRT erlaubt durch sehr guten Weichteilkontrast eine Beurteilung des Nervengewebes (Nervus facialis), perineuraler Invasion und regionaler Lymphknoten sowie insbesondere eine Beurteilung von Veränderungen im tiefen Lappen der Ohrspeicheldrüse, der sich durch die überlagerte Mandibula häufig der sonographischen Beurteilung entzieht. Daher wird die MRT häufig bei malignen Prozessen sowie Prozessen im tiefen Lappen der Glandula parotis durchgeführt. Die CT kann vor allem Knocheninfiltrationen deutlich darstellen. Jedoch geht eine CT mit dem Nachteil einer hohen Strahlenbelastung einher, eine MRT ist kosten- und zeitaufwändig, anfällig für Bewegungsartefakte und besitzt eine limitierte Verfügbarkeit. Insgesamt können durch die Sonographie, MRT und CT zwar charakteristische Merkmale aufgezeigt werden, diese sind jedoch unspezifisch, da durch die ausgeprägte morphologische Heterogenität innerhalb und zwischen den Tumorentitäten die Morphologie in den bildgebenden Verfahren sehr variabel sein kann. Somit kann weder die sonographische noch die MRT- oder CT-Untersuchung für sich alleine eine zuverlässige Differenzierung der Dignität oder der histologischen Tumorentitäten gewährleisten (Rudack et al. 2007, de Ru et al. 2007, Burke et al. 2011, Lee et al. 2008, Parker und Harnsberger 1991, Speight und Barrett 2002, Mansour et al. 2017, Bhatia und Dai 2018, Knopf et al. 2012, Bozzato et al. 2007). Nachfolgend werden verschiedene bildgebende sonographische Verfahren im Einzelnen erläutert.

2.4.1. B-Mode-Sonographie

Die B-Mode-Sonographie ist ein bildgebendes Verfahren, bei dem durch den piezoelektrischen Effekt Ultraschallimpulse generiert werden. B-Mode steht für Brightness-/Helligkeitsmodus. Durch Codierung der Amplitude der Ultraschallechos als

Helligkeitsstufen in Bildpunkten entsteht ein zweidimensionales Bild. Somit werden Gewebe und Strukturen bildlich dargestellt (Welkoborsky 2013a, S.21-26). Bei der Untersuchung von unklaren Prozessen der Speicheldrüsen gilt die Sonographie als Basisdiagnostikum. Sie ermöglicht eine genaue Weichteilauflösung, ist kostengünstig, schnell verfügbar, geht ohne Strahlenbelastung einher und erlaubt eine dynamische Untersuchung der Strukturen in verschiedenen Ebenen (Welkoborsky 2009, Lee et al. 2008). Die Qualität von sonographischen Untersuchungen ist stark abhängig von den Erfahrungen, Kenntnissen und Fertigkeiten des Untersuchers. Außerdem ist eine genaue Beurteilung des oberflächlichen Teils der Ohrspeicheldrüse häufig durch die Sonographie möglich, eine vollständige Darstellung des tiefen Anteils ist jedoch gelegentlich schwierig (Brennan et al. 2012, Burke et al. 2011, Lee et al. 2008, Hertzberg et al. 2000).

In der B-Mode-Sonographie können Merkmale ermittelt werden, die Hinweise auf die Dignität oder histologische Entität von Tumoren der Speicheldrüsen geben können: In der Literatur gelten als maligne Charakteristika eine unscharfe Abgrenzbarkeit zum umliegenden Gewebe, nekrotische Areale innerhalb der Tumoren, eine inhomogene Echotextur sowie das Vorhandensein pathologischer Lymphknoten. Benigne Tumoren zeigen eine überwiegend scharfe Abgrenzbarkeit sowie zum Teil eine homogene, lobulierte Struktur (v.a. pleomorphe Adenome), teilweise eine eher inhomogene Struktur mit echoleeren (zystischen) Anteilen (v.a. Zystadenolymphome, aber auch pleomorphe Adenome oder andere Subgruppen). Fast alle Tumorentitäten weisen eine überwiegend geringe Echogenität auf (Welkoborsky 2011, Shimizu et al. 1999, Yuan et al. 2009, Zajkowski et al. 2000, Lee et al. 2008).

Ein eindeutiger Größenunterschied zwischen benignen und malignen Speicheldrüsentumoren ist in der Literatur nicht beschrieben (Shimizu et al. 1999, Welkoborsky 2011, Knopf et al. 2012, Mansour et al. 2017). Insgesamt können sonographische Merkmale zwar charakteristisch sein – so konnten beispielsweise Mansour et al. (2017) in ihrer Studie durch Anamnese, klinische Untersuchung und B-Mode-Sonographie eine Sensitivität von 77% und Spezifität von 98% zur Detektion maligner Parotistumoren ermitteln – jedoch bleibt jede sonographische Untersuchung für sich unspezifisch (siehe Kapitel 2.4.). Folglich können sich beispielweise maligne Tumoren auch mit bildmorphologisch glatter Tumorbegrenzung oder einem homogenen Binnenecho präsentieren (Welkoborsky 2011, Mansour et al. 2017, Knopf et al. 2012).

2.4.2. Farbdoppler-Sonographie

Die Farbdoppler-Sonographie beruht auf dem physikalischen Prinzip des Doppler-Effekts. Sie ist ein bildgebendes Verfahren, das die B-Mode-Sonographie mit dem Pulsed-Wave-Doppler kombiniert. Dadurch kann eine Aussage über die Flussrichtung und -geschwindigkeit von Blut in Blutgefäßen getroffen werden. Die Farbcodierung erfolgt dabei abhängig von der Flussgeschwindigkeit und der Richtung, in die das Blut fließt, in Bezug zur Position des Schallkopfes. Die Farbdoppler-Sonographie hat eine geringere räumliche Auflösung als die B-Mode-Sonographie und erreicht zudem keine Darstellung von kleineren Gefäßen oder Kapillaren (Welkoborsky 2013a, S.28-30, Greis 2009).

In der Diagnostik von Speicheldrüsentumoren sind in der Literatur einige charakteristische Merkmale der Farbduplexsonographie beschrieben worden: Bei malignen Tumoren wird zum Teil eine stärkere Vaskularisation als bei benignen Tumoren sowie eine chaotische Gefäßarchitektur mit Kaliberschwankungen der Gefäße beobachtet. Beim Vergleich der benignen Subentitäten werden die pleomorphen Adenome in der Literatur oft als schwach bis gar nicht vaskularisiert beschrieben. Bei den Zystadenolympfomen wird eine überwiegend starke Vaskularisation, vor allem in den häufig vorhandenen Septen, festgestellt. Jedoch sind auch die farbduplexsonographischen Merkmale unter anderem durch die ausgeprägte Variationsbreite der Tumoren nicht spezifisch (Welkoborsky 2011, Knopf et al. 2012, Mansour et al. 2017, Martinoli et al. 1994, Welkoborsky 2013b, S.104-105, Fischer et al. 2010).

2.4.3. Contrast Enhanced Ultrasonography (CEUS)

2.4.3.1. Grundlagen

Mit der Entwicklung einer neuen Generation von Ultraschallkontrastmitteln ist die Nutzung der Sonographie für eine verbesserte Darstellung der Makro- und Mikrovaskularisation verschiedener Organe möglich geworden. Die Anwendung der Kontrastmittel bei der Sonographie findet meist intravenös statt und ist in der Diagnostik mancher Bereiche wie der Lebertumoren schon seit einigen Jahren im klinischen Alltag implementiert, jedoch werden zunehmend auch extrahepatische Anwendungen durchgeführt und deren Aussagekraft untersucht (Sidhu et al. 2018, Claudon et al. 2013,

Cantisani et al. 2015, Clevert et al. 2013). Dabei wird die CEUS laut der Leitlinien der European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) immer ergänzend zur konventionellen Sonographie durchgeführt (Sidhu et al. 2018). Die CEUS erlaubt eine Echtzeit-Darstellung der Kontrastmittelzirkulation und damit des makro- und mikrovaskulären Blutflusses bis auf Kapillarebene. Durch Videoaufnahmen des Ultraschallgeräts im Rahmen der Untersuchung kann eine Anflutung („Wash-in“) sowie Abflutung („Wash-out“) des Kontrastmittels aufgezeichnet und für eine qualitative sowie quantitative Auswertung herangezogen werden (Greis 2009, Sidhu et al. 2018). Vorteile der kontrastverstärkten Sonographie bestehen in der Anwendung ohne ionisierende Strahlung, der hohen Verfügbarkeit sowie der Sicherheit und Verträglichkeit des Kontrastmittels (siehe Kap. 2.4.3.2.). Nachteile der CEUS umfassen die arbeitsintensive Durchführung, die Lernkurve in der Anwendung sowie die fehlende Rückerstattung der Kosten (Cantisani und Wilson 2015, Piscaglia und Bolondi 2006).

Zukünftige Anwendungen von CEUS können die molekulare Bildgebung / molecular imaging umfassen, bei der zielgerichtete Mikrobläschen an Liganden in bestimmten Endothelregionen binden und somit bestimmte Gewebeveränderungen, beispielsweise inflammatorischer oder tumoröser Art, aufzeigen könnten. Ferner werden Anwendungen in der 3D-Bildgebung sowie therapeutische Anwendungen im Sinne zielgerichteter Therapien / targeted therapies mit ultraschall-gesteuerter Wirkstoffabgabe diskutiert (Kang und Yeh 2012, Cantisani und Wilson 2015, Wang et al. 2013, Rychak et al. 2006, Welkoborsky 2019).

2.4.3.2. Ultraschall-Kontrastmittel

Seit den ersten Anwendungen der Sonographie mit kontrastverstärkenden Substanzen gegen Ende der sechziger Jahre wurden die verwendeten Substanzen stetig weiterentwickelt. Zunächst wurden freie Gasbläschen eingesetzt, die eine sehr limitierte Stabilität hatten (Kontrastmittel der 1. Generation). Heute werden häufig Kontrastmittel der 2. Generation verwendet, welche eine längere Lebensdauer haben. Sie bestehen aus Mikrobläschen mit einem inerten Gas, welches von einer biologisch abbaubaren Hülle (häufig aus Phospholipiden) umgeben ist (Kang und Yeh 2012, Krestan 2005). Ähnlich wie Erythrozyten besitzen sie eine Größe von wenigen Mikrometern und sind

frei kapillar-, jedoch nicht membrangängig. Daher verbleiben sie nach intravenöser Injektion bis zur Elimination intravasal, sodass von der Kontrastmittelverteilung auf die Blutverteilung geschlossen werden kann (Kollmann und Putzer 2005, Brickmann 2015, S.13, Weskott und Burns 2013, S.18). Ein in Europa häufig genutztes Kontrastmittel der 2. Generation ist SonoVue®, welches in der Abbildung 4 schematisch dargestellt ist (Greis 2009, Krestan 2005). Es enthält das inerte Gas Schwefelhexafluorid (SF_6) im Inneren, welches von einer elastischen Membran aus Phospholipiden umschlossen ist. Die Elimination des SonoVue®-Kontrastmittels erfolgt nach einigen Minuten und findet größtenteils in den Lungen statt: Dort kommt es zur Elimination des Schwefelhexafluorids aus dem Blut und zur Abatmung mit der Atemluft. Der Phospholipidanteil in der Hülle wird über den endogenen Phospholipidstoffwechsel metabolisiert (Greis 2009).

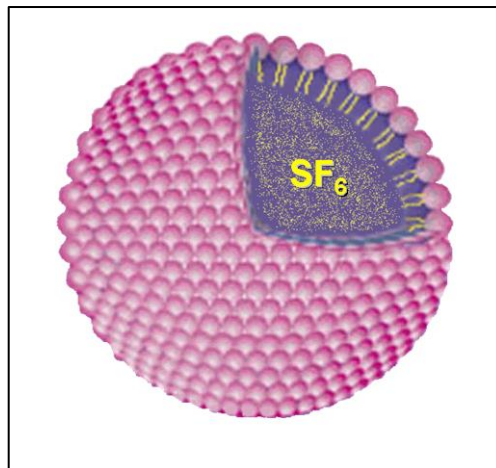


Abb. 4: Schematische Abbildung eines SonoVue® Mikrobubbles aus Schwefelhexafluorid (SF_6) mit einschichtiger Phospholipidhülle; Schema aus der SonoVue® Produkt Monographie (Bracco Imaging 2015)

Heute wird beim kontrastverstärkenden Ultraschall in der Regel ein niedriger Mechanischer Index (MI) ($<0,3$) verwendet, da ein hoher MI zur Zerstörung der Mikrobubbles führen kann (Sidhu et al. 2018). Der mechanische Index ist eine einheitslose Größe zur Einschätzung der mechanischen Beanspruchung, die auf das Gewebe beziehungsweise auf die Mikrobubbles wirkt. Diese mechanische Beanspruchung variiert je nach geschalltem Gewebe, Amplitude und Beschaffenheit der Ultraschallwellen (Weskott und Burns 2013, S.19).

Die kontrastverstärkende Wirkung beruht auf den flexiblen mechanischen Antworten der Mikrobläschen, welche unter dem Einfluss eines externen Ultraschallfeldes entstehen und in Abhängigkeit einiger Faktoren wie der Bläschenstruktur und der externen Druckamplituden variieren können. Dabei unterscheidet man lineare von nicht-linearen Effekten. Lineare Effekte entstehen durch den Unterschied der akustischen Impedanz zwischen den Mikrobläschen und ihrer Umgebung: Bei Schallwellen geringer Intensität steigt so die zurückgestreute Intensität proportional mit der Konzentration des Kontrastverstärkers an (Kang und Yeh 2012, Kollmann und Putzer 2005). Die verstärkte Rückstreuung der Ultraschallsignale führt zu einer erhöhten Echogenität des Blutes. Diese Effekte wurden ursprünglich für erste angestrebte klinische Indikationen ange-dacht, sind heute jedoch von untergeordnetem Wert. Auf der anderen Seite haben nicht-lineare Effekte in der heutigen CEUS-Anwendung eine deutlich größere Bedeutung: Mikrobläschen in Flüssigkeiten (beispielsweise Blut) können nach Anregung durch Ultraschallimpulse Oszillationen und Resonanzeffekte zeigen. In Korrelation zum Rhythmus der Über- und Unterdruckphase der Ultraschallwellen schwingen (kontrahieren beziehungsweise expandieren) die Bläschen je nach Phase. Im Bereich der Resonanzfrequenz der Bläschen ist dieses Schwingungsverhalten besonders stark ausgeprägt. Dieses Verhalten der Mikrobläschen führt zu einem erhöhten Kontrastunterschied im Vergleich zum umgebenden Gewebe (Welkoborsky und Jecker 2019, Kollmann und Putzer 2005, Weskott und Burns 2013, S.19-20).

Die Verträglichkeit von Ultraschallkontrastmitteln wie SonoVue® ist insgesamt gut, Nebenwirkungen werden selten (~0,125%) und schwerwiegende Nebenwirkungen (z.B. allergische Reaktionen) sehr selten (~0,0086%) festgestellt (Piscaglia und Bolondi 2006, Jakobsen et al. 2005). Klinisch beobachtete Nebenwirkungen sind meist unspezifisch, vorübergehend und selbstlimitierend sowie oftmals nicht sicher auf Bestandteile des Kontrastverstärkers zurückzuführen. Zu den am häufigsten beobachteten Reaktionen zählen unter anderem Kopfschmerzen, Übelkeit, Hitzegefühl oder Geschmacksstörungen (Jakobsen et al. 2005). Ultraschallkontrastmittel sind weder kardiotoxisch noch nephrotoxisch und können daher auch bei nephrologisch vorerkrankten Patienten in Erwägung gezogen werden. Allerdings sollte bei bestimmten Vorerkrankungen keine kontrastverstärkte Sonographie durchgeführt werden, bei dem Kontrastmittel SonoVue® zählt dazu unter anderem ein bekannter Rechts-Links-Shunt. Insgesamt sollte eine Anwendung der kontrastverstärkten Sonographie stets nach

sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen (Jakobsen et al. 2005, Piscaglia und Bolondi 2006, Bracco International B.V. Stand: 12.03.2020).

2.4.3.3. CEUS von Tumoren der Glandula parotis

Wie zuvor beschrieben, gewährleiten die bildgebenden Verfahren B-Mode-, Farbdopplersonographie, MRT und CT keine zuverlässige Differenzierung von Speicheldrüsentumoren (siehe Kap. 2.4., 2.4.1., 2.4.2.). Da die kontrastverstärkte Sonographie die Möglichkeit einer genauen Perfusionsdarstellung bis zur Kapillarebene bietet (siehe Kap. 2.4.3.1.), wurde in Studien der Nutzen der CEUS hinsichtlich eines Mehrwerts in der Diagnostik der Speicheldrüsentumoren untersucht (David et al. 2016, Gou et al. 2013). Die kontrastverstärkte Sonographie wird anhand von Videoaufnahmen des Ultraschallgeräts durchgeführt, die ein Anfluten („Wash-in“) und Abfluten („Wash-out“) des Kontrastmittels aufzeichnen. Diese können im Anschluss an die Ultraschalluntersuchung qualitativ sowie quantitativ ausgewertet werden (Greis 2009).

In der qualitativen Auswertung werden die Ausbreitung und Verteilung des Kontrastmittels untersucht. Ziel ist eine Beurteilung von Anflutungs- beziehungsweise Perfusionsmustern, die eine verbesserte Charakterisierung der Tumorentitäten erlauben, ähnlich wie es z.B. bei Raumforderungen der Leber der Fall ist (Greis 2009, Strobel et al. 2008, Yang et al. 2007). Die Art der Kategorisierung des Perfusionsmusters variiert dabei zwischen den Studien. Zum Teil wird anhand von 3-D-Rekonstruktionen des Gefäßbaums eine Beurteilung des Vaskularisationsgrades und der Perfusionsdefekte angestrebt (Fischer et al. 2010). In anderen Arbeiten wird das Anfluten eingeteilt in homogenes, heterogenes Enhancement sowie kein oder Iso-Enhancement im Vergleich zum umgebenden Speicheldrüsenngewebe. Diese Kategorisierung kann mitunter zusammen mit der Farbdopplersonographie für einen gemeinsamen Score genutzt werden (Wei et al. 2013). Wieder andere Studien nehmen eine Einteilung der CEUS in ein zentripetales und ein nicht-zentripetales Anfluten vor (Gou et al. 2013).

Insgesamt wird eine inhomogene beziehungsweise heterogene Kontrastmittelanflutung oder Perfusion häufig als charakteristisch für maligne Prozesse diskutiert (Badea et al. 2013, David et al. 2016, Wei et al. 2013). Innerhalb der benignen Tumoren wurden in klinischen Studien bei Zystadenolymphomen eine tendenziell stärkere zentrale Perfusion, diffuse Anflutung und eher weniger zentrale Perfusionsdefekte festgestellt

als bei pleomorphen Adenomen. Bei Letzteren hingegen wurde eine geringere Perfusionsintensität beobachtet und es deutete sich tendenziell ein zentripetales Muster sowie weniger bis kein Anfluten im Tumorzentrum, sondern ein randständiges Anfluten an (Fischer et al. 2010, Gou et al. 2013, Bozzato et al. 2007).

In der quantitativen Auswertung werden die sonographischen Videoaufnahmen anhand von sogenannten „Time Intensity Curves“ (TIC) analysiert, welche die erfassten Signalintensitäten in den untersuchten Bereichen, den „Regions of Interest“ (ROI), in Abhängigkeit von der Zeit darstellen. Von solchen TIC lassen sich verschiedene quantitative Parameter ableiten, die die Perfusionsverhältnisse in den ROI charakterisieren (Greis 2009, Weskott und Burns 2013, S.226-233). Exemplarische Abbildungen aus dieser Arbeit zu Time-Intensity-Curves und davon ableitbaren quantitativen Parametern sind in Kapitel 3.4.3.2. aufgeführt. Häufig wird die sogenannte „Area under the Curve“ (AUC), das Integral über eine bestimmte Zeitspanne, gemessen. Die AUC stellt die Echointensität im untersuchten Bereich (ROI) über einen bestimmten Zeitraum und dementsprechend das relative Blutvolumen in dem Gewebe dar. Somit kann sie als ein Maß für die Perfusionsintensität betrachtet werden (Greis 2009, Weskott und Burns 2013, S.231-233, Küstermeyer et al. 2016). Auch der „Peak“, der maximale Intensitätsanstieg während der Kontrastmittelanflutung oder die maximale Signalintensität, kann erhoben werden und je nach Höhe im Vergleich zum umgebenden Gewebe verschiedene Interpretationen ermöglichen. Bei einem niedrigeren Peak in der ROI kann eine Hypoxämie diskutiert werden, während bei einem erhöhten Peak in der ROI Ursachen wie eine erhöhte Perfusion oder eine Neoangiogenese im Rahmen von neoplastischen oder regenerativen Prozessen in Betracht kommen (Caruso et al. 2005, Wang et al. 2007, Greis 2009). Ferner können weitere Parameter wie die „Time to Peak“ (TTP) und die „Rise Time“ berechnet werden. Die Time to Peak beschreibt die Zeitspanne von der Kontrastmittelinjektion zu Beginn der Aufzeichnung bis zum Intensitätsmaximum der Kurve; die Rise Time wird je nach genutzter Software individuell definiert und beschreibt eine bestimmte Zeitspanne mit einem großen Anstieg der Signalintensität (Weskott und Burns 2013, S.230).

Bei der Literaturrecherche zu dieser Arbeit ließ sich bis auf eine Studie mit einem kleinerem Patientenkollektiv von Küstermeyer et al. (2016) keine Arbeit auffinden, die eine quantitative Auswertung der CEUS mit Differenzierung der Binnenperfusion anhand mehrerer standardisierter Regions of Interest (ROI) innerhalb des Tumors vornimmt. Auch David et al. (2016) und Bhatia und Dai (2018) konnten kürzlich in ihren

Übersichtsarbeiten zur Diagnostik von Speicheldrüsentumoren keine solche differenzierte CEUS-Analyse der Binnenperfusion ermitteln. In manchen Arbeiten werden quantitative Parameter im ganzen Tumor (ausgedrückt als Ratio zum umgebenden Gewebe) oder in einer ROI im Tumor, beispielsweise in dem am stärksten vaskularisierten Bereich, untersucht, (Knopf et al. 2012, Mansour et al. 2017, Gou et al. 2013, Bozzato et al. 2007). In anderen Arbeiten werden zur Auswertung eine ROI innerhalb des Tumors und eine ROI außerhalb im Speicheldrüsenparenchym platziert sowie zum Teil zusätzlich eine dritte ROI um den gesamten Tumor (Klotz et al. 2014, Fischer et al. 2010). Die Platzierungen der ROI variieren je nach Studie (Fischer et al. 2010, Küstermeyer et al. 2016, Klotz et al. 2013, Klotz et al. 2014, Gou et al. 2013, Cantisani et al. 2016, Wei et al. 2013).

Beim Vergleich der benignen und malignen Tumoren hinsichtlich quantitativer CEUS-Parameter gibt es in der Literatur verschiedene Beobachtungen: Teilweise ist bei Malignomen eine stärkere Perfusion (festgestellt anhand höherer AUC-/Peak-Werte) als bei benignen Tumoren dokumentiert, teilweise sind keine signifikanten Unterschiede erkennbar, teilweise zeigen benigne Tumoren höhere AUC-Werte (Gou et al. 2013, Klotz et al. 2014, Bozzato et al. 2007, Wei et al. 2013). Bei der TTP-Auswertung wurden in Literaturarbeiten zumeist keine Dignitätsunterschiede beobachtet, in einzelnen Arbeiten wurden eindeutige Unterschiede zwischen Warthin-Tumoren und Malignomen festgestellt (Wei et al. 2013, Küstermeyer et al. 2016, Klotz et al. 2013, Badea et al. 2013, Gou et al. 2013). Innerhalb der Gruppe der benignen Tumoren wird bei Zystadenolympomen in der CEUS oft eine stärkere Perfusion (festgestellt anhand höherer AUC-/Peak-Werte) sowie kürzere TTP beobachtet als bei pleomorphen Adenomen (Fischer et al. 2010, Knopf et al. 2012, Klotz et al. 2014), in anderen Arbeiten kann im Vergleich keine signifikante Differenz in der Auswertung der Time to Peak erhoben werden (Klotz et al. 2013, Gou et al. 2013).

Insgesamt gibt es in der Literatur folglich einige Arbeiten sowohl zur qualitativen als auch zur quantitativen Auswertung der CEUS in der Diagnostik der Speicheldrüsentumoren, in denen anhand der CEUS-Auswertung zum Teil Charakteristika der Entitäten oder der Tumordignität feststellbar sind (Sidhu et al. 2018, David et al. 2016). Laut der aktuellen EFSUMB Leitlinien wird die Anwendung von CEUS jedoch in der Diagnostik von Speicheldrüsentumoren im klinischen Alltag aufgrund eines Mangels an umfangreichen Studien derzeit nicht empfohlen (Sidhu et al. 2018).

2.5. Therapie und Prognose

Speicheldrüsentumoren machen eine seltene sowie histopathologisch sehr vielfältige Gruppe von Erkrankungen aus, daher stellen die Diagnostik und die adäquate Therapie häufig eine Herausforderung dar. Aktuell liegen keine deutschen Leitlinien zur Therapie von Speicheldrüsentumoren vor (Mansour et al. 2017). Es existieren englischsprachige Leitlinien aus dem Vereinigten Königreich und aus den Vereinigten Staaten zu Speicheldrüsen- beziehungsweise Kopf-Hals-Tumoren sowie eine jüngere Übersichtsarbeit zum Management von Parotistumoren. Die Handlungsempfehlungen dieser Publikationen sind jedoch unterschiedlich stark differenziert (Sood et al. 2016, Colevas et al. 2018, Thielker et al. 2018). Ferner ist diesbezüglich ein deutsches Leitlinienvorhaben angemeldet, dessen Fertigstellung im Jahr 2021 geplant ist (AWMF online Stand: 10.09.2019). Die Therapieempfehlungen und Prognosen von Speicheldrüsentumoren hängen von diversen tumor- und patientenspezifischen Faktoren ab: Neben dem histopathologischen Tumortyp, Differenzierungsgrad (Grading), Tumorstadium (Staging) inklusive des Lymphknoten- und Fernmetastasen-Status und der Tumorage werden auch dem Vorhandensein einer Tumordinfiltration in Umgebungsstrukturen oder einer Fazialisparese entscheidende Bedeutung zugemessen (im Falle von Parotistumoren, siehe Kap. 2.2.) (Lang et al. 2005a, Thielker et al. 2018, Bell et al. 2005, Speight und Barrett 2002, Spiro 1986). Zudem werden die Komorbiditäten, das Alter und Geschlecht des Patienten sowie molekularbiologische Proliferationsmarker als Einflussfaktoren diskutiert. Ferner werden als Prognosefaktoren die Vollständigkeit der Tumorsektion und die eventuelle Durchführung einer adjuvanten Radiotherapie genannt (Thielker et al. 2018, Lang et al. 2005a, Bell et al. 2005).

In Fällen von benignen Tumoren der Glandula parotis wird beim pleomorphen Adenom eine gleichzeitig möglichst vollständige sowie risikoarme Exstirpation des Tumors angestrebt. Da das pleomorphe Adenom eine zum Teil unvollständige Kapsel und charakteristische Pseudopodien besitzt, besteht bei inkompletter Resektion ein Risiko verbleibender kleinster Tumorrreste (Satellitenknoten) und somit ein erhöhtes Rezidivrisiko (Thielker et al. 2018, Zbären et al. 2013, Quer et al. 2017). Über adäquate operative Therapieverfahren und deren Vergleichbarkeit wird kontrovers diskutiert. Dabei werden invasivere (z.B. totale oder partielle Parotidektomie) als auch weniger invasive Vorgehensweisen (z.B. extrakapsuläre Dissektion) erörtert. Während weniger invasive Techniken unter Umständen mit erhöhten Rezidivrisiken einhergehen können, bringen invasivere Techniken eher postoperative Komplikationen wie das Frey-Syndrom

(gustatorisches Schwitzen) oder regionale Dysästhesien mit sich. Daher sollte je nach Patienten- und Tumormerkmalen stets eine individuelle Therapieentscheidung getroffen werden. Eine klassische Therapiemöglichkeit für Tumoren im oberflächlichen Teil der Drüse ist die partielle oder superfizielle Parotidektomie. (Thielker et al. 2018, Quer et al. 2017, Zbären et al. 2013). Eine Klassifikation zur verbesserten Kategorisierung operativer Resektionsverfahren für Parotistumoren ist in einer Übersichtsarbeit der „European Salivary Gland Society“ aus 2015 erläutert (Quer et al. 2016). Die Rezidivrate von pleomorphen Adenomen liegt je nach Sammelstatistik bei etwa 4 - 7% nach 10 Jahren. Eine maligne Transformation zum Karzinom ex pleomorphes Adenom wurde in zwei jüngeren Studien aus Dänemark und den Niederlanden bei rezidivierenden pleomorphen Adenomen in etwa 3% der Patienten nach 5,8 Jahren beobachtet (bei allen pleomorphen Adenomen in 0,15 - 0,25%) (Andreasen et al. 2016, Valstar et al. 2017, Hickman et al. 1984). Eine solche maligne Transformation konnte unter den benignen Parotistumoren bisher nur beim pleomorphen Adenom nachgewiesen werden (Thielker et al. 2018). Beim Warthin-Tumor gibt es nur vereinzelte Fallberichte zu malignen Entartungen (Seifert 1997, Seifert 1996, S.687). Daher kann neben verschiedenen Möglichkeiten zur Exstirpation des Tumors (Quer et al. 2017) auch ein abwartendes Vorgehen in Betracht gezogen werden: Vor allem bei älteren, multimorbiden Patienten mit Warthin-Tumoren wird aufgrund des erhöhten Risikos bei Eingriffen in Allgemeinanästhesie ein konservatives Management mit regelmäßigen Kontrollen diskutiert (Thielker et al. 2018, Quer et al. 2017, Fischer et al. 2010, Reddy et al. 2008, Vlantis et al. 2016).

In Fällen von malignen Tumoren der Glandula parotis wird bei resektablen Tumoren primär eine operative Therapie angestrebt, welche neben der Tumorresektion auch die Behandlung des lokalen Lymphabflussgebiets umfasst. Unter anderem bei präoperativem Verdacht auf Lymphknotenmetastasen wird eine lokale Lymphknotenentfernung („Neck-Dissection“) in der Literatur empfohlen (Lang et al. 2005b, Bell et al. 2005). Das Ausmaß der operativen Therapie maligner Speicheldrüsentumoren ist Gegenstand kontroverser Diskussionen (Lombardi et al. 2017, Thielker et al. 2018). Eine anschließende adjuvante Strahlentherapie verbessert das Überleben der Patienten in vielen Fällen: Bei Patienten mit Speicheldrüsenkarzinomen im fortgeschrittenen Stadium T3 oder T4 (gemäß UICC-Klassifikation) zeigen sich 5-Jahres-Überlebensraten von etwa 50% mit kombinierter Operations- und Strahlentherapie im Gegensatz zu etwa 10% ohne anschließende Strahlentherapie (Armstrong et al. 1990, Lang et al. 2005b). Eine

adjuvante Radiatio wird für Speicheldrüsenmalignomen jeder histologischen Subentität in folgenden Situationen empfohlen: bei fortgeschrittenem Tumor-Stadium (T3/T4), bei histologisch schlechter Differenzierung des Tumors („high grade“ Malignancy Tumoren), bei positiven (tumorinfiltrierten) Resektionsrändern und bei einem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (Thielker et al. 2018, Lang et al. 2005b, Bell et al. 2005). Zudem wird sie für Patienten mit adenoid-zystischen Karzinomen auch bereits in früheren Tumorstadien empfohlen (Lee et al. 2017). In Fällen nicht-resektabler Tumoren kann eine definitive Strahlentherapie angestrebt werden (Chen et al. 2006, Thielker et al. 2018). Hinsichtlich des histopathologischen Tumortyps wird für Azinuszellkarzinome in der Literatur mit etwa 70 - 75% die beste 10-Jahres-Überlebensrate unter den malignen Speicheldrüsentumoren beschrieben, während Mukoepidermoidkarzinome mit etwa 50% deutlich darunter liegen (Lang et al. 2005a, Hickman et al. 1984).

Da insgesamt eine Vielzahl Faktoren beeinflussend wirkt, variieren die tumorspezifischen Überlebensraten jedoch stark und das Formulieren von generellen Therapie- und Prognoseaussagen erscheint schwierig. Diese sollten daher stets auf den individuellen Patientenfall bezogen werden (Thielker et al. 2018, Lang et al. 2005a, Bell et al. 2005, Lang et al. 2005b, Lombardi et al. 2017).

3. Material und Methoden

3.1. Studienrahmen

Von August 2016 bis April 2018 wurden 103 Patienten mit Tumoren der Glandula parotis in der HNO-Klinik des Klinikums Region Hannover (KRH) Klinikum Nordstadt mittels B-Mode-, Farbdoppler- und kontrastverstärkter Sonographie untersucht. Bei allen Patienten erfolgte die operative Entfernung des Tumors. Die abschließende Diagnose wurde durch die histopathologische Begutachtung des Instituts für Pathologie des KRH Klinikum Nordstadt [REDACTED] gestellt.

Alle Ultraschalluntersuchungen dieser Studie wurden durch dieselbe Untersucherin in Unterstützung durch eine DEGUM III Lehrperson durchgeführt. Zur Vermeidung von Verzerrungen wurde die gesamte Auswertung von derselben Person durchgeführt. Für die Untersuchungen lag ein positives Ethikvotum der Ärztekammer Niedersachsen vor (Vorgangsnummer 30/34/2014).

3.2. Ein-, Ausschluss- und Abbruchkriterien

Folgende Ein- und Ausschluss- sowie Abbruchkriterien wurden für das Patientenkollektiv festgelegt:

Einschlusskriterien:

- Alter \geq 18 Jahre
- Sonographischer Nachweis von mindestens einer Raumforderung in der Glandula parotis (bei Nachweis mehrerer Raumforderungen wurde jeweils die größte betrachtet)
- Geplante operative Entfernung des Tumors in der HNO-Klinik des KRH Klinikum Nordstadt mit anschließender histopathologischer Aufarbeitung
- Schriftlich dokumentiertes Einverständnis des Patienten

Ausschlusskriterien:

- Schwangerschaft

- Patienten mit einer Kontraindikation für das Kontrastmittel SonoVue®, welches für die Studie verwendet wurde (Bracco International B.V. Stand: 12.03.2020)

Abbruchkriterien:

- Fehlen einer eindeutigen Diagnose durch die histopathologische Untersuchung
- Widerruf des Einverständnisses durch den Patienten
- Absagen der operativen Tumorentfernung

3.3. Ablauf von Patientenrekrutierung und Untersuchungen

Die Patientenrekrutierung erfolgte im Zeitraum August 2016 bis April 2018. Bei allen Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, war eine operative Therapie geplant. Im Rahmen der Operationsvorbereitung wurden die Patienten eingehend über die vorliegende Studie zur Kontrastmittelultraschalluntersuchung informiert. Dies beinhaltete insbesondere den Zweck der Studie sowie mögliche Risiken und Komplikationen, die mit einer Teilnahme verbunden sind. Das Einverständnis zur Teilnahme und Nutzung der Daten zu wissenschaftlichen Zwecken wurde schriftlich auf einem Aufklärungsbogen (siehe Anhang, 1.) dokumentiert, welchen alle Patienten in Kopie erhielten.

Alle für diese Studie notwendigen Untersuchungen fanden präoperativ statt. Unmittelbar vor der Untersuchung wurde bei den Patienten eine periphere Venenverweilkanüle (Venflon™ Pro Safety, Größe 18G / 20G der Firma Becton Dickinson, Helsingborg, Schweden) angelegt. Das Ultraschallkontrastmittel (Sonovue®, Bracco Imaging, Mailand, Italien) wurde entsprechend der Anwendungsempfehlung präpariert. Die Kochsalzlösung, die daran anschließend injiziert werden sollte, wurde in einer Spritze (BD Discardit™ II, Größe 10ml, Becton Dickinson, Helsingborg, Schweden) aufgezogen.

Zunächst wurden die Tumoren orientierend im B-Mode-Ultraschall betrachtet. Daraufhin folgte die farbdopplersonographische Untersuchung zur Beurteilung der Vaskularisation. Anschließend wurde der kontrastverstärkte Ultraschall (CEUS) mit zwei Videoaufzeichnungen durchgeführt, um die Raumforderungen hinsichtlich der Perfusion genauer zu klassifizieren.

Die anschließende operative Tumorexzision variierte in Ausmaß und Radikalität je nach Dignität und Ausdehnung der tumorösen Veränderungen. Im Falle eines malignen Geschehens wurde durch die postoperative Befunddiskussion in der Tumorkonferenz des interdisziplinären Kopf-Hals-Tumorzentrums eine Empfehlung zur weiteren Therapie ausgesprochen und mit dem Patienten diskutiert.

3.4. Untersuchungsverfahren mit jeweils verwendeten Materialien und Einstellungen

Sämtliche Untersuchungen erfolgten mit dem Ultraschallgerät Logiq E9 der Firma GE Healthcare (Tochterfirma der General Electric Company, Boston, USA), welches in Abbildung 5 dargestellt ist. Dabei wurde ein 9 MHz-Linearschallkopf (9L) verwendet.



Abb. 5: Ultraschallgerät GE Healthcare Logiq E9

3.4.1. B-Mode-Sonographie

Die Untersuchungen erfolgten mit einem Linear Phased Array Schallkopf mit einer Frequenz von 9 MHz. Die Bildtiefe (Depth) wurde jeweils an die Lage und Ausdehnung der Raumforderung angepasst. Der Fokus wurde jeweils auf die Raumforderung

ausgerichtet. Die Helligkeit (Gain) wurde in der Weise gewählt, dass das umgebende Parotisparenchym homogen in mittlerer bis hoher Echogenität sichtbar war. Der mechanische Index (MI), welcher als dimensionslose Größe die resultierende Kraft auf das Gewebe beschreibt (siehe Kapitel 2.4.1.) (Weskott und Burns 2013, S.19), wurde von der geräteeigenen Software vorgegeben. Er variierte je nach Einstellung der Bildtiefe und des Fokus zwischen 0,7 und 1,0 in der B-Mode-Sonographie. Für den Thermischen Index (TI), der dimensionslos die auf das Gewebe resultierende thermische Energie angibt, galten dieselben Abhängigkeiten hinsichtlich der Bildtiefe und des Fokus; er schwankte zwischen 0,1 und 0,5. Die Sendeleistung lag bei 100%. Die Frame Rate (FR), welche die Anzahl der Bildaufnahmen pro Sekunde beschreibt und somit die zeitliche Auflösung des Ultraschallbildes ausmacht, betrug 34/sec (real time). Die Funktion Coded Harmonic Imaging (CHI) (Bildgebung mit codierten Oberwellen) war zur Verbesserung der Nahfeldauflösung und damit der Bildqualität aktiviert. Die Dynamic Range (DR), welche die Spanne zwischen dem maximalen und minimalen angezeigten Ultraschallsignal beschreibt (Lee et al. 2015), lag bei 78dB.

In der B-Mode-Sonographie wurden die Transversal- und Longitudinaldurchmesser der Raumforderung in zwei Ebenen ausgemessen [cm] sowie das Größenverhältnis von Transversal- zu Longitudinaldurchmesser berechnet. Anschließend wurden folgende Kriterien zur Echogenität und Abgrenzbarkeit als Score in ganzen Zahlen erfasst:

- Echogenität, eingeteilt in:
 - 0 = echoarm
 - 1 = echoreich
- Abgrenzbarkeit, eingeteilt in:
 - 0 = unscharf
 - 1 = scharf

3.4.2. Farbdoppler-Sonographie

Zur Analyse der Vaskularisation wurde in der geräteeigenen Software die Voreinstellung „langsamer Fluss“ im Farbdoppler-Modus des Ultraschallgeräts gewählt. Diese entspricht einer Pulsrepetitionsfrequenz (PRF) von 0,5. MI und TI schwankten

abhängig von Bildtiefe und Fokus zwischen 0,9 und 1,2 respektive 2,2 und 3,1. Die FR variierte je nach Größe der Region of Interest (ROI) des Dopplerfensters zwischen 5/sec und 11/sec. Die Sendeleistungs- und CHI-Einstellungen wurden analog zu denen der B-Mode-Sonographie gewählt.

Die in der Farbdoppler-Sonographie nachweisbare Vaskularisation der Tumoren wurde, eingeteilt in ganzen Zahlen, ermittelt:

- 1 = keine Vaskularisation
- 2 = Kapselvaskularisation
- 3 = periphere Vaskularisation
- 4 = diffuse zentrale und periphere Vaskularisation

3.4.3. Contrast Enhanced Ultrasonography (CEUS)

Pro Untersuchungsgang der kontrastverstärkten Sonographie (CEUS) wurden eine Menge von 2,4ml SonoVue® (Bracco S.p.A., Mailand, Italien) als Kontrastverstärker sowie 10ml 0,9%ige Kochsalzlösung (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) verwendet. Das Kontrastmittel wurde als Bolus über die Venenverweilkanüle, unmittelbar gefolgt vom NaCl, injiziert (siehe Abb. 6).



Abb. 6: 2,4ml SonoVue® (rechts) und 10ml Kochsalzlösung (oben) in der Venenverweilkanüle am Arm eines Patienten der vorliegenden Studie

Zum Zeitpunkt der Applikation des Kontrastmittels wurde die Aufnahme des ersten Videos gestartet und unter Einsatz des geräteeigenen Timers für 30 Sekunden die Anflutung und das Perfusionsmuster des Kontrastmittels aufgezeichnet („Wash-in“-

Video). Dafür wurde die DualView-Echtzeitanzeige des Ultraschallgeräts mit der kontrastverstärkten Ansicht auf der rechten sowie dem B-Mode-Referenzbild auf der linken Bildschirmhälfte verwendet (siehe Abb. 7). Drei Minuten nach der KM-Gabe erfolgte eine zweite Videoaufzeichnung für zehn Sekunden, in der das Abflutungsverhalten des Kontrastmittels bewertet werden sollte („Wash-out“-Video). Im Anschluss an die Untersuchungen wurden die beiden Videoaufzeichnungen mittels der geräteeigenen Software bearbeitet und ausgewertet (siehe 3.4.3.2.).

Für die kontrastverstärkte Sonographie wurden die geräteeigenen Grundeinstellungen verwendet. Der TI lag bei 0,0, die DR bei 60dB, die Sendeleistung bei 10% sowie die FR bei 11/sec. Die Funktion CHI war im Kontrastmodus des Ultraschallgeräts nicht aktiviert. Der MI war, wie in den Leitlinien der europäischen Ultraschallgesellschaft empfohlen, niedrig, um einem Platzen der Mikrobäschen vorzubeugen (Sidhu et al. 2018). Je nach Bildtiefe und Fokus lag die Variationsbreite zwischen 0,12 und 0,16.



Abb. 7: Dual-View-Echtanzeige des Ultraschallgeräts mit B-Mode-Anzeige auf rechter und kontrastverstärkter Ansicht auf linker Bildschirmhälfte am Beispiel eines Patienten aus dieser Studie

3.4.3.1. Kontrastmittel - SonoVue®

Für die vorliegende Studie wurde SonoVue®, ein Ultraschall-Kontrastmittel der 2. Generation, verwendet. Es besteht aus dem inerten Gas Schwefelhexafluorid (SF₆) sowie einer elastischen Phospholipidhülle (siehe Kapitel 2.4.3.2.). Für die Zubereitung des Kontrastmittels wurde das unter SF₆-Atmosphäre aufbewahrte lyophilisierte Pulver (25mg pro Lieferumfang) entsprechend der Herstellerangaben mit der mitgelieferten

0,9%igen Kochsalzlösung (5ml) gemischt. Die fertige Suspension enthielt 8µl SF₆/ml und konnte für zwei Untersuchungen innerhalb von maximal sechs Stunden verwendet werden.

3.4.3.2. Bearbeitung und Auswertung

Nach Abschluss der sonographischen Untersuchungen fand sowohl eine qualitative als auch eine quantitative Auswertung mithilfe der geräteeigenen Software statt.

Zunächst wurde die qualitative Auswertung des „Wash-in“-Videos durchgeführt. Dafür wurden folgende Muster für das Anflutungs-Verhalten des Kontrastmittels innerhalb der Raumforderung definiert und in einem Score ganzer Zahlen erfasst:

- Perfusionsmuster, eingeteilt in:
 - 0 = keine Perfusion
 - 1 = zentrifugal
 - 2 = zentripetal
 - 3 = diffus

In einem zweiten Teil der qualitativen Auswertung wurden die Erscheinungsbilder der Kontrastmittelanreicherung in der „Wash-in“- und der „Wash-out“-Videoaufzeichnung miteinander korreliert.

Für das „Wash-in“-Video wurde zusätzlich eine quantitative Auswertung unter Einsatz des geräteeigenen Moduls „Time Intensity Curve (TIC) Analysis“ durchgeführt. Dabei wurden zunächst standardisiert sechs runde Regions of Interest (ROI) im kontrastverstärkten Bild des Ultraschallgeräts nach einem definierten Schema, anlehnend an Küstermeyer et al. (2016), peripher innerhalb der Tumoren platziert (P1 - P6): Beginnend mit der Festlegung der ROI P1 links oberflächlich in der Raumforderung wurden die ROI im Uhrzeigersinn verteilt. Die ROI P6 wurde letztlich links tief innerhalb der Raumforderung platziert. Zusätzlich wurden zwei ROI planmäßig in das Zentrum der Raumforderungen gelegt (Z1 - Z2). Somit sollte überprüft werden, ob durch eine differenzierte Untersuchung der Perfusion in verschiedenen Arealen innerhalb der Tumoren eine bessere Differenzierung der Tumoren ermöglicht werden kann. Die Systematik der Verteilung der ROI ist in Abbildung 8 anhand eines repräsentativen Beispiels aus

der vorliegenden Studie veranschaulicht. Die ROI hatten eine einheitliche Größe von 25mm².

In einer zweiten Auswertung wurde eine ROI erstellt, welche den Tumor in seiner Ausdehnung vollständig umfasst. Hiermit sollte eine Beurteilung der Perfusion der Tumoren in ihrer gesamten Größe erfolgen. Diese sogenannte „ROI gesamt“ ist in nachfolgender Abbildung 9 dargestellt.

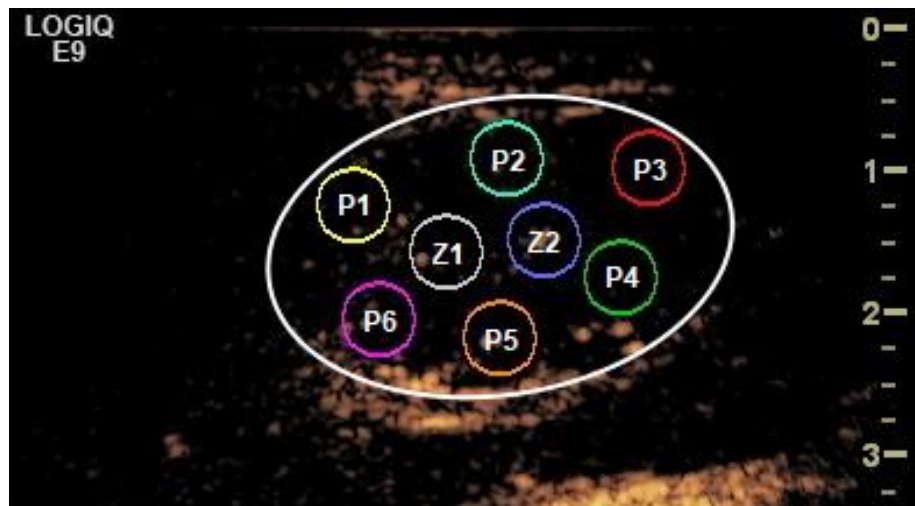


Abb. 8: Schema der standardisierten sechs peripheren und zwei zentralen ROI im Kontrastmodus des Ultraschallgeräts anhand eines repräsentativen Beispiels aus dieser Studie

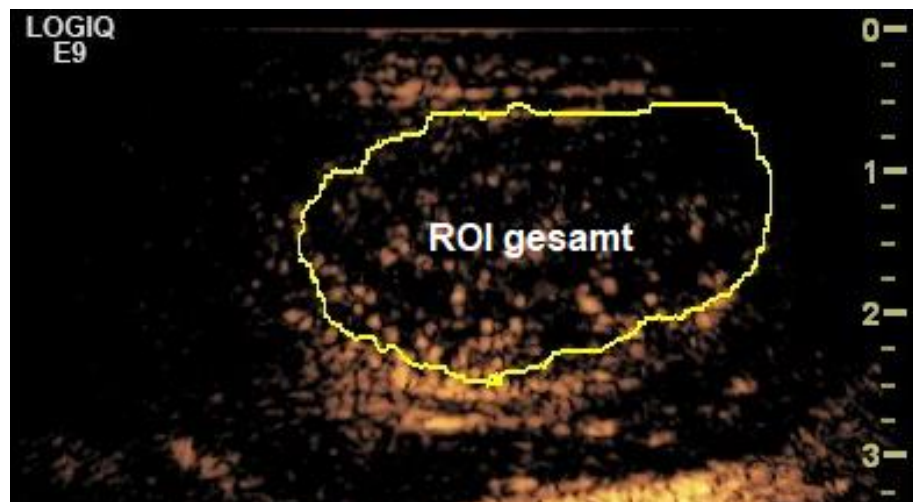


Abb. 9: Schema der ROI gesamt, welche den Tumor in seiner Gesamtheit betrachtet, anhand eines repräsentativen Beispiels aus dieser Studie

Für jede dieser ROI wurde anschließend mittels der TIC Analyse eine Kurve ermittelt, die die Signalintensität der ROI in Abhängigkeit von der Zeit darstellte (siehe Abb. 10, 11). Anhand dieser Zeit-Intensitäts-Kurven wurden verschiedene Parameter berechnet, welche in der folgenden Tabelle 2 schematisch dargestellt sind und die Perfusionsverhältnisse in den untersuchten ROI charakterisieren. Die Parameter wurden jeweils für alle acht ROI innerhalb der Tumoren sowie für die ROI der gesamten Tumoren erfasst.

Diese quantitativen Parameter wurden zunächst innerhalb der Tumorgruppen zwischen den einzelnen ROI verglichen. Der Schwerpunkt und damit die Hauptfragestellungen lagen dabei in der Auswertung der Area under the Curve (AUC) innerhalb der Gruppe der benignen und innerhalb der Gruppe der malignen Tumoren. Dafür wurde zunächst ein Mehrgruppenvergleich (Friedman-Test) durchgeführt, an den bei signifikantem Ergebnis der „Dunn’s multiple comparisons Test“ zur Spezifizierung der Unterschiede zwischen den Gruppen angeschlossen wurde (siehe Kapitel 3.5.). Neben der AUC wurden ebenfalls die weiteren quantitativen Parameter innerhalb der Tumorgruppen in gleicher Weise untersucht. Im Anschluss daran wurden die Unterschiede der quantitativen Parameter zwischen verschiedenen Tumorgruppen untersucht. Dafür wurden die jeweils korrelierenden ROI (P1 vs. P1, P2 vs. P2, etc.) miteinander verglichen.

Parameter	Abkürzung	Definition	Einheit
Area under the Curve	AUC	Flächenprodukt über den Zeitraum der ersten 30s nach KM-Gabe	[dB*s]
Time to Peak	TTP	Zeitraum vom Beginn der Videoaufzeichnung bis zum Zeitpunkt der maximalen Signalintensität (dies entspricht dem Perfusionsmaximum)	[s]
Peak	P	Maximaler Intensitätsanstieg des Ultraschallsignals während des „Wash-in“ (von der Baseline bis zur maximalen Signalintensität)	[dB]
Rise Time	RT	Zeitraum vom Beginn des Intensitätsanstiegs bis zum Zeitpunkt der maximalen Signalintensität	[s]

Tab. 2: Aus der TIC-Analyse ermittelte Parameter der quantitativen Perfusionsauswertung

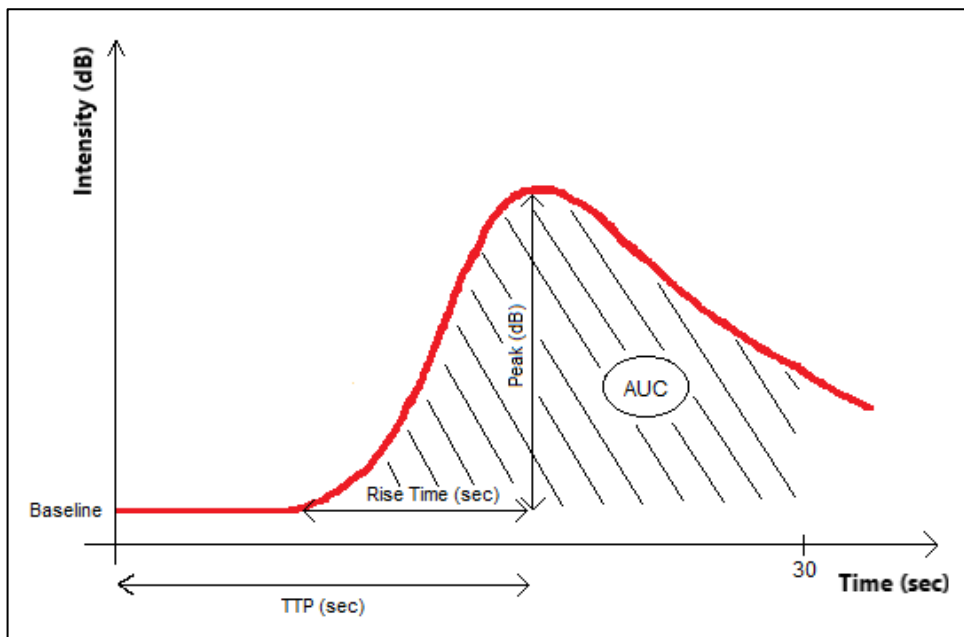


Abb. 10: Schematische Darstellung der Time intensity curve (TIC) inklusive der Parameter der quantitativen Perfusionsanalyse

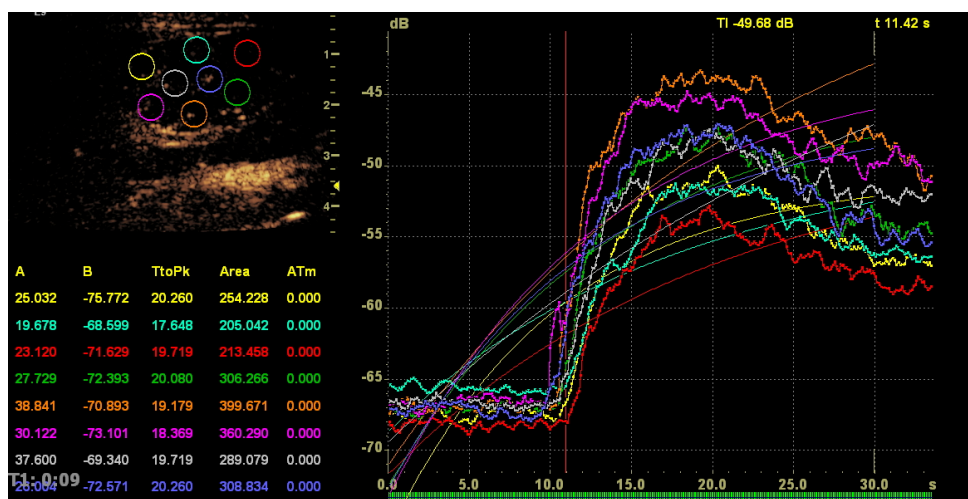


Abb. 11: TIC-Analyse der sechs peripheren und zwei zentralen ROI eines „Wash-in“-Videos mit der Software des Ultraschallgeräts mittels eines Beispiels aus dieser Studie

3.4.4. Raucherstatus

Weiterhin wurde der Raucherstatus der Patienten ermittelt und in einem Score ganzer Zahlen, anlehnend an einen Artikel von Sawabe et. al (2018), erfasst:

- 0 = Nichtraucher (nie geraucht oder seit ≥ 1 Jahr rauchfrei)
- 1 = Raucher (auch wenn anamnestisch nur gelegentlich geraucht oder seit < 1 Jahr rauchfrei)

3.4.5. Histopathologische Aufarbeitung und Diagnose

Nach operativer Tumorexzision in der HNO-Klinik des KRH Klinikum Nordstadt erfolgte die histopathologische Aufarbeitung und Analyse im Institut für Pathologie [REDACTED] des Klinikum Nordstadt. Aus den Präparaten wurden 4µm breite Schnitte erstellt. Diese wurden im Weiteren mit Hämatoxylin-Eosin angefärbt und anschließend mikroskopisch untersucht. Anhand des histopathologischen Gutachtens wurde die endgültige Diagnose gestellt.

3.5. Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten fand unter Einsatz der Software „Graph Pad Prism®“, Version 7.05, statt (GraphPad Software, La Jolla, Kalifornien, USA). Dabei wurden in den Hauptfragestellungen die Binnenperfusionsunterschiede in den benignen und in den malignen Tumoren hinsichtlich des Parameters Area under the Curve (AUC) untersucht.

Alle quantitativen Daten wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD) dargestellt. Bei der Analyse der quantitativen Merkmale wurde aufgrund der Größe der Datenmenge keine Normalverteilung angenommen, es wurden nicht-parametrische Tests durchgeführt: bei der Untersuchung von zwei unverbundenen Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test, bei mehreren, verbundenen Gruppen der Friedman-Test durchgeführt. Auf Letzteren folgte bei signifikantem Ergebnis der post-hoc Test nach Dunn (Dunn's multiple comparison Test) zur Spezifizierung der Unterschiede zwischen den Gruppen.

Qualitative (kategoriale) Merkmale wurden durch relative Anteile deskriptiv dargestellt. Die Analyse des Zusammenhangs zwischen zwei qualitativen Merkmalen wurde durch den Exakten Fisher-Test beziehungsweise den Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

Das globale Signifikanzniveau in den Hauptfragestellungen wurde auf 0,05 festgelegt. Im Rahmen der Hauptfragestellungen wurden zwei Tests jeweils zum lokalen

Signifikanzniveau 0,025 durchgeführt (Bonferroni-Korrektur). In den Nebenfragestellungen wurde nicht für multiples Testen korrigiert.²

² An dieser Stelle danke ich sehr herzlich dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Johannes Gutenberg-Universität Mainz für die statistische Beratung und Anleitung bei der Anfertigung der statistischen Berechnungen.

4. Ergebnisse

4.1. Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser Studie wurden 103 Patienten untersucht. Ausschlusskriterien trafen in keinem Fall zu, Abbruchkriterien jedoch bei drei Patienten: Zweimal wurde die Studienteilnahme aufgrund eines Absagens der Operation seitens des Patienten, einmal aufgrund einer fehlenden eindeutigen histologischen Diagnose abgebrochen. In letzterem Fall war seitens des pathologischen Instituts keine eindeutige Festlegung zwischen einem infarziertem Onkozytom und einem Zystadenolymphom möglich. Somit wurden die Untersuchungsbefunde von 100 Patienten ausgewertet, sodass relative Häufigkeiten in der Gesamtgruppe den absoluten Häufigkeiten entsprechen.

4.2. Epidemiologische Daten

Der Anteil des weiblichen Geschlechts am Gesamtkollektiv betrug 45%, der Anteil des männlichen Geschlechts 55%, das diverse Geschlecht kam nicht vor. Beim Vergleich der Häufigkeiten der Geschlechter in der benignen und malignen Gruppe der Parotistumoren zeigte sich kein eindeutiger Unterschied ($p > 0,9999$).

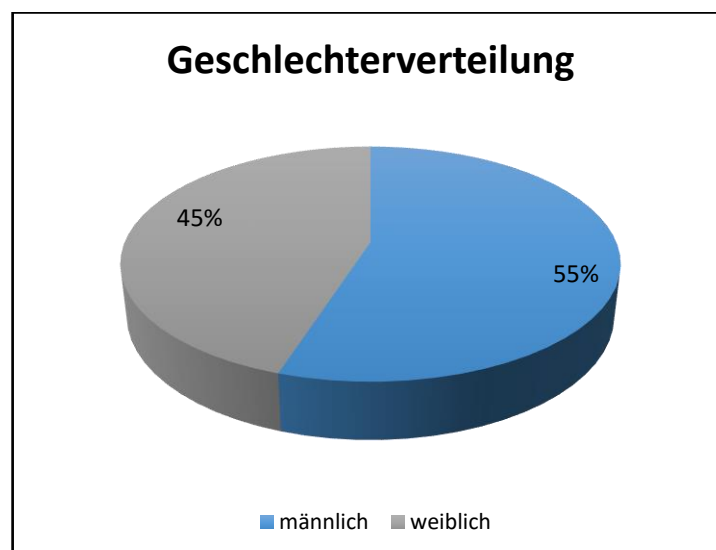


Abb. 12: Geschlechterverteilung des Gesamtkollektivs (relative Häufigkeit entspricht der absoluten Häufigkeit in einem Kollektiv von 100 Patienten)

Der Altersmittelwert aller teilnehmenden Patienten lag bei $62,01 \pm 15,48$ Jahren. Die Patienten mit benignen Tumoren der Glandula parotis waren durchschnittlich $60,42 \pm 14,94$ Jahre alt, unter den Patienten mit malignen Tumoren war der Altersdurchschnitt mit $80,25 \pm 8,53$ Jahren statistisch relevant höher ($p < 0,0001$).

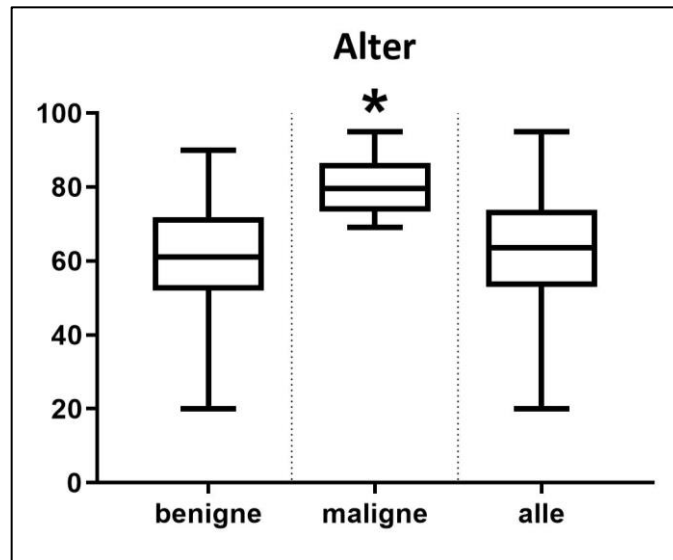


Abb. 13: Box-Whisker-Plot zum Vergleich der Altersverteilung in der benignen, malignen und Gesamtgruppe; * = maligne Gruppe statistisch relevant höheres Alter als benigne Gruppe ($p < 0,0001$)

4.3. Histologische Diagnosen der Tumoren

92% der Parotistumoren waren benigne, 8% waren maligne.

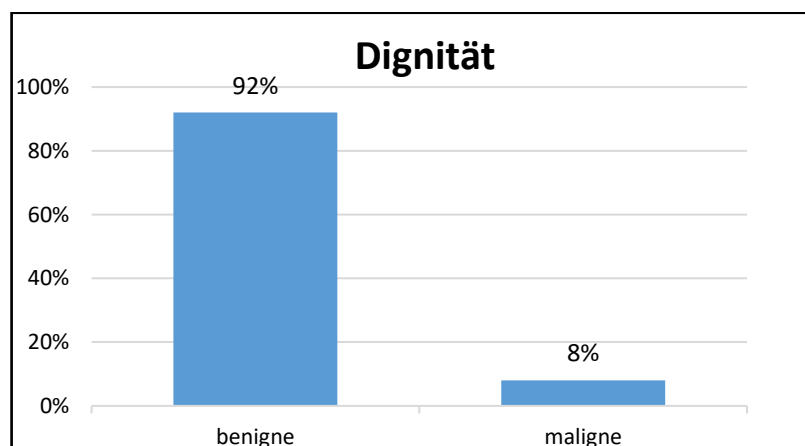


Abb. 14: Dignitäten des Gesamtkollektivs (relative entspricht der absoluten Häufigkeit)

Die in dieser Studie erfassten histopathologischen Diagnosen der Tumoren sind in der folgenden Tabelle 3 dargestellt. Sie sind geordnet nach ihrem Anteil am Gesamtkollektiv.

<u>Benigne</u> histopathologische Diagnose	Relative (=absolute) Häufigkeit	<u>Maligne</u> histopathologische Diagnose	Relative (=absolute) Häufigkeit
Zystadenolymphom	36%	Plattenepithelkarzinommeta-	5%
- nicht infarziert	33%	stase	
- infarziert	3%		
Pleomorphes Adenom	31%	Mukoepidermoidkarzinom	1%
Zyste	8%	Myoepitheliales Karzinom	1%
Lymphknoten	6%	Metastase eines malignen Me-	1%
Basalzelladenom	4%	lanoms	
Onkozytom	2%		
Noduläre onkozytäre Hyperpl-	1%		
asie			
Chronische Entzündung	1%		
Varixknoten	1%		
Spindelzelllipom	1%		
Neurofibrom	1%		

Tab. 3: Histopathologische Diagnosen aller Tumoren in Prozent (relative entspricht der absoluten Häufigkeit)

Wie in Tabelle 3 ersichtlich, bildeten innerhalb der gesamten Tumoren die Zystadenolymphome die größte Gruppe (36%). Die pleomorphen Adenome stellten mit 31% den zweitgrößten Anteil dar, nachfolgend Zysten (8%), Lymphknoten (6%) und Metastasen von Plattenepithelkarzinomen (5%). In absteigender Häufigkeit wurden weiterhin Basalzelladenome (4%), Onkozytome (2%), noduläre onkozytäre Hyperplasien, chronische Entzündungen, Varixknoten, Spindelzelllipome, Neurofibrome, Metastasen anderen Ursprungs, Mukoepidermoidkarzinome sowie myoepitheliale Karzinome (je 1%) diagnostiziert.

Unter den benigen Tumoren stellten somit die Zystadenolymphome die häufigste (39%), die pleomorphen Adenome die zweithäufigste Entität (34%) dar. Bei den Zystadenolymphomen lag in drei Fällen eine Infarzierung des Tumorgewebes vor. Diese ging teils mit regressiven, teils mit dys- sowie metaplastischen Veränderungen des Epithels einher, jedoch ohne Vorliegen eines invasiven Wachstums. Alle Zystadenolymphome wurden der Gruppe der benignen Tumoren zugeordnet.

Unter den malignen Tumoren bildeten Metastasen von Plattenepithelkarzinomen mit 62,5% den größten Anteil dieser Gruppe. Die weiteren malignen Tumoren machten je 12,5% der Gruppe aus und umfassten zu gleichen Anteilen Mukoepidermoidkarzinome, myoepitheliale Karzinome und Metastasen von Primärtumoren anderen Ursprungs. In Abbildung 15 sind die histopathologischen Diagnosen der Tumoren graphisch dargestellt.

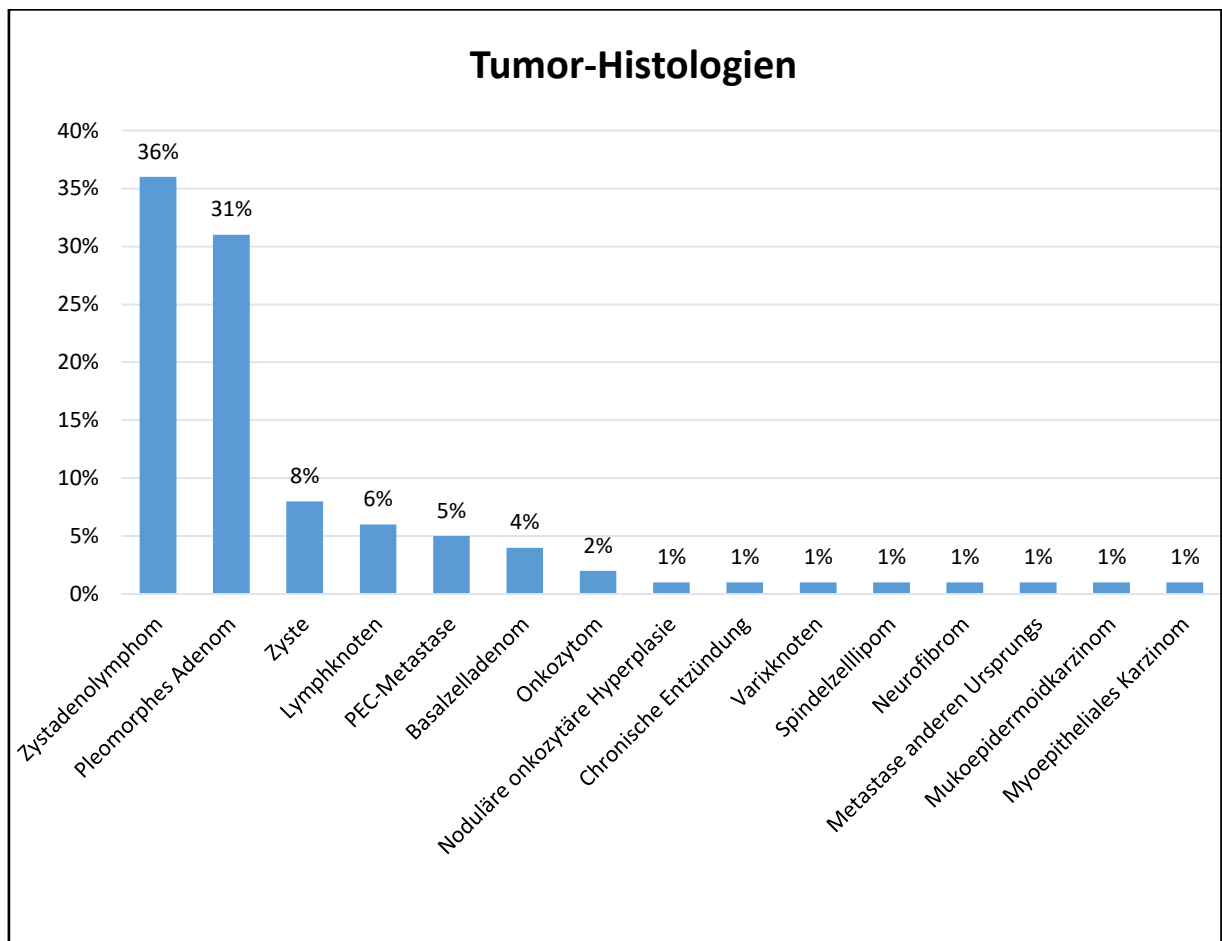


Abb. 15: Histopathologische Diagnosen aller Tumoren (relative Häufigkeit, n=100)

4.4. B-Mode-Sonographie

4.4.1. Größe

Die durchschnittliche longitudinale und transversale Größe sowie das Verhältnis beider innerhalb der gesamten, benignen und malignen Tumoren sind in Tabelle 4 dargestellt. Der Mittelwert des Longitudinal- sowie Transversaldurchmessers der Patienten mit benignen Tumoren lag mit $2,3 \pm 1,0$ cm beziehungsweise $1,6 \pm 0,8$ cm unter dem jeweiligen Mittelwert der Patienten mit malignem Geschehen ($2,8 \pm 1,2$ cm respektive $2,1 \pm 1,0$ cm). Ein statistisch relevanter Unterschied bestand jedoch nicht ($p=0,2068$ respektive $p=0,1112$). Die Analyse des Transversal/Longitudinal-Verhältnisses zeigte ebenfalls keine eindeutigen Unterschiede bei Gegenüberstellung der benignen und malignen Tumoren ($p=0,5603$).

	alle	benigne	maligne
Longitudinaldurchmesser [cm]	$2,3 \pm 1,0$	$2,3 \pm 1,0$	$2,8 \pm 1,2$
Transversaldurchmesser [cm]	$1,6 \pm 0,8$	$1,6 \pm 0,8$	$2,1 \pm 1,0$
Transversal/Longitudinal-Verhältnis	$0,7 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,1$

Tab. 4: Größe in Zentimeter (cm) und Transversal/Longitudinal-Verhältnis der gesamten, benignen sowie malignen Tumoren (Mittelwerte \pm SD)

4.4.2. Echogenität

Die Ergebnisse der Analyse der Echogenität in der B-Mode-Sonographie sind in Tabelle 5 dargestellt.

Echogenität	alle	benigne	maligne	pleomorphe Adenome	Zystadenolymphome
niedrig	94 (94%)	87 (94,5%)	7 (87,5%)	31 (100%)	34 (94,5%)
hoch	6 (6%)	5 (5,5%)	1 (12,5%)	0 (0%)	2 (5,5%)

Tab. 5: Echogenitätseigenschaften der analysierten Parotistumoren in absoluter und relativer Häufigkeit

Sowohl bei der Mehrheit der benignen (94,5%) als auch bei der Mehrheit der malignen (87,5%) Raumforderungen bestand in der Auswertung eine niedrige Echogenität. Es lag dabei zwischen diesen beiden Gruppen keine statistisch auffällige Differenz vor ($p=0,4018$). Bei der Unterscheidung der benignen Tumoren nach Subentitäten zeigten die Warthin-Tumoren zu 94,5% sowie die pleomorphen Adenome zu 100% eine niedrige Echogenität. Ein Zusammenhang zwischen Tumorentität und Echogenität konnte nicht nachgewiesen werden ($p=0,4953$). In folgender Abbildung 16 sind beispielhafte sonographische Bilder von echoarmen und echoreichen Raumforderungen aus vorliegender Studie dargestellt.

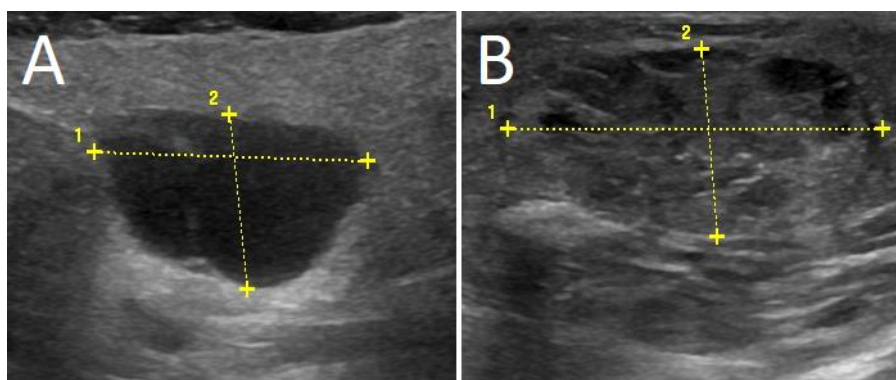


Abb. 16: B-Mode-sonographische Darstellungen einer echoarmen Zyste (A) und eines echoreichen Warthin-Tumors (B)

4.4.3. Abgrenzbarkeit

Die Ergebnisse der Analyse der Abgrenzbarkeit in der B-Mode-Sonographie sind in Tabelle 6 sowie Abbildung 17 zusammengefasst, in der darauffolgenden Abbildung 18 sind zwei sonographische Beispiele dieser Studie zur Abgrenzbarkeit bildlich dargestellt.

Abgrenzbarkeit	alle	benigne	maligne	pleomorphe Adenome	Zystadenolymphome
unscharf	17 (17%)	12 (13%)	5 (62,5%)	1 (3%)	4 (11%)
scharf	83 (83%)	80 (87%)	3 (37,5%)	30 (97%)	32 (89%)

Tab. 6: Abgrenzbarkeitseigenschaften der analysierten Parotistumoren in absoluter und relativer Häufigkeit

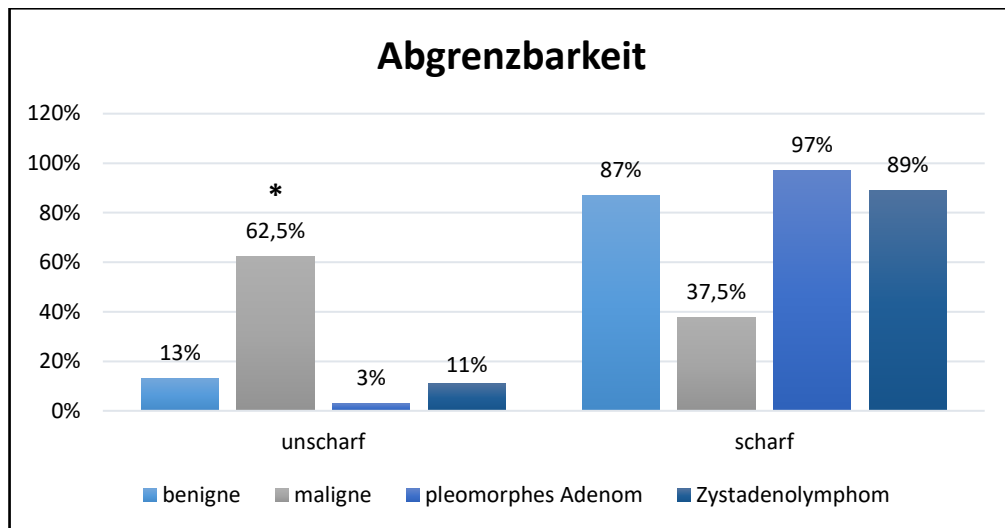


Abb. 17: Abgrenzbarkeitseigenschaften der analysierten Parotistumoren (relative Häufigkeiten innerhalb der Tumorguppen); * = zwischen benignen und malignen Tumoren lag ein statistisch relevanter Unterschied in der Abgrenzbarkeit vor ($p=0,0033$)

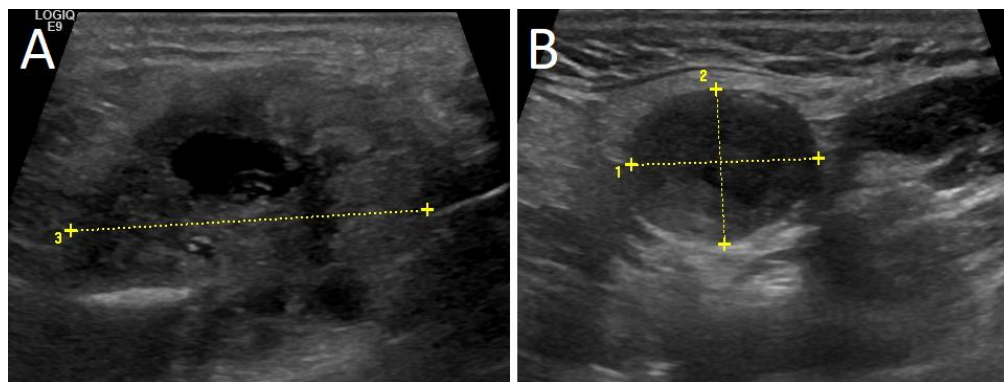


Abb. 18: B-Mode-sonographische Darstellungen einer sonographisch unscharf abgrenzbaren Plattenepithelkarzinommetastase (A) und eines sonographisch scharf abgrenzbaren pleomorphen Adenoms (B)

Bei der Auswertung der Abgrenzbarkeit waren 17% aller Raumforderungen in der B-Mode-Sonographie unscharf und 83% aller Raumforderungen scharf abgrenzbar. Aufgeschlüsselt nach der Dignität waren die malignen Tumoren mit 62,5% statistisch relevant häufiger unscharf abgrenzbar als die benignen Tumoren mit 13% ($p=0,0033$). Bei der Auswertung der häufigsten benignen Subentitäten zeigten sich pleomorphe Adenome und Zyladenolymphome als größtenteils scharf abgrenzbar. Dort gab es keine eindeutigen Unterschiede ($p=0,363$).

4.5. Farbdoppler-Sonographie

Die Ergebnisse der Auswertung der Vaskularisationseigenschaften der Parotistumoren, soweit sie in der Farbdoppler-Sonographie nachweisbar waren, sind in Tabelle 7 und Abbildung 19 ersichtlich. In der darauffolgenden Abbildung 20 sind die verschiedenen Vaskularisationsmuster anhand repräsentativer Beispiele dieser Studie dargestellt.

Vaskularisation	Alle	benigne	maligne	pleomorphe Adenome	Zystadenolymphome
keine	24 (24%)	23 (25%)	1 (12,5%)	11 (35%)	2 (5,5%)
Kapsel- vaskularisation	10 (10%)	9 (10%)	1 (12,5%)	3 (10%)	2 (5,5%)
peripher im Tumor	25 (25%)	21 (23%)	4 (50%)	9 (29%)	9 (25%)
diffus zentral & peri- pher im Tumor	41 (41%)	39 (42%)	2 (25%)	8 (26%)	23 (64%)

Tab. 7: Vaskularisationseigenschaften der analysierten Parotistumoren in absoluter und relativer Häufigkeit

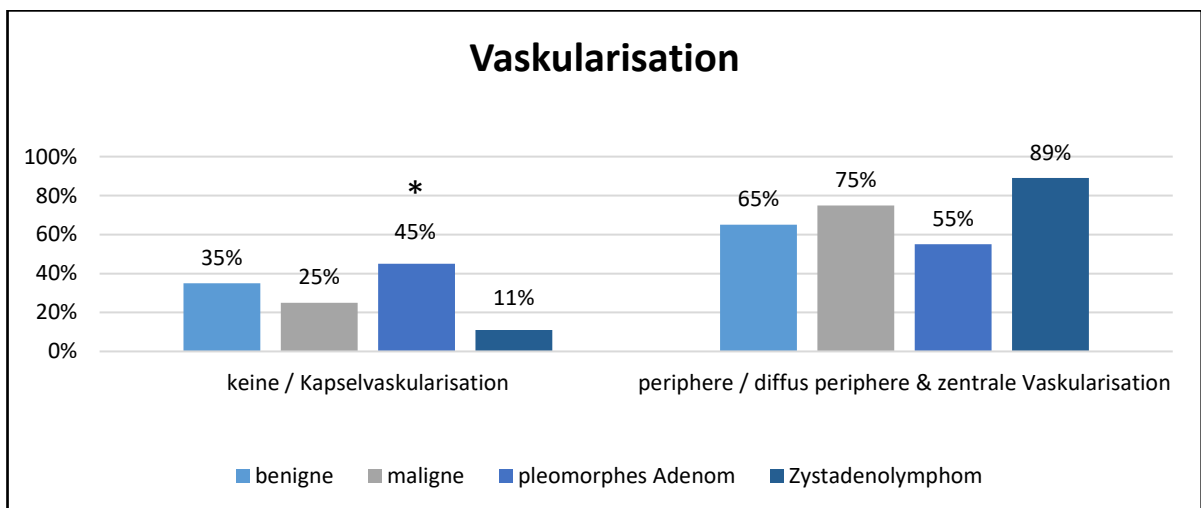


Abb. 19: Vaskularisationseigenschaften der analysierten Parotistumoren (relative Häufigkeiten innerhalb der Tumorgruppen); * = zwischen pleomorphen Adenomen und Zystadenolymphomen lag ein statistisch relevanter Unterschied in der Vaskularisation vor ($p=0,0023$ im Exakten Fisher-Test)

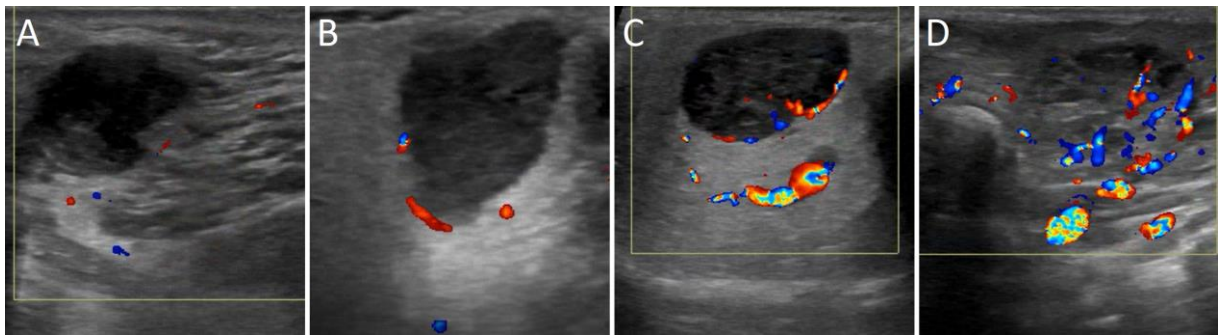


Abb. 20: Farbdopplersonographische Darstellungen von Tumoren mit verschiedenen Vaskularisationseigenschaften: keine Vaskularisation in der Farbdoppler-Sonographie nachweisbar (A), Kapselvaskularisation (B), periphere Vaskularisation des Tumors (C), diffus periphere und zentrale Vaskularisation des Tumors (D)

Bei Betrachtung der benignen und malignen Tumoren in der Farbdoppler-Sonographie imponierte, dass die malignen Tumoren mit einer Häufigkeit von 75% peripher oder diffus peripher und zentral vaskularisiert waren. Die benignen Tumoren zeigten diese Vaskularisationseigenschaften in 65% der Fälle. Die malignen Tumoren erschienen weiterhin seltener mit einer Kapselvaskularisation oder ohne Vaskularisation (25%) als die gutartigen Tumoren (35%). Im Vergleich von keiner und Kapselvaskularisation gegenüber peripherer und diffus zentral und peripherer Vaskularisation im Tumor zeigte sich hier keine statistische Relevanz ($p=0,7126$).

In der Analyse der Subentitäten stellten sich Warthin-Tumoren deutlich häufiger mit peripherer oder diffus peripherer und zentraler Vaskularisation (89%) dar als pleomorphe Adenome (55%) sowie seltener ohne oder mit Kapselvaskularisation als Letztere (11% respektive 45%). Hier ergab sich eine statistische Relevanz ($p=0,0023$).

4.6. Contrast Enhanced Ultrasonography (CEUS)

4.6.1. Auswertung qualitativer Parameter

Bei der qualitativen Auswertung der kontrastverstärkten Sonographie wurde zunächst das Perfusionsmuster der Anflutung des Kontrastmittels („Wash-in“) innerhalb der Raumforderung untersucht. Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Tabelle 8 dargestellt. Nachfolgend sind zur Veranschaulichung der verschiedenen Anflutungsmuster

Beispielbilder der kontrastverstärkten Videoaufzeichnungen von Tumoren dieser Studie mit unterschiedlichen Mustern aufgeführt und teilweise markiert (Abb. 21).

Perfusionsmuster bei KM-Anflutung	alle	benigne	maligne	pleomorphe Adenome	Zystadenolymphome
keine	25 (25%)	24 (26%)	1 (12,5%)	13 (42%)	4 (11%)
zentrifugal	15 (15%)	15 (16%)	0 (0%)	2 (6,5%)	9 (25%)
zentripetal	25 (25%)	20 (22%)	5 (62,5%)	6 (19,5%)	8 (22%)
diffus	35 (35%)	33 (36%)	2 (25%)	10 (32%)	15 (42%)

Tab. 8: Perfusionsmuster der analysierten Parotistumoren in der KM-Anflutung („Wash-in“) in absoluter und relativer Häufigkeit

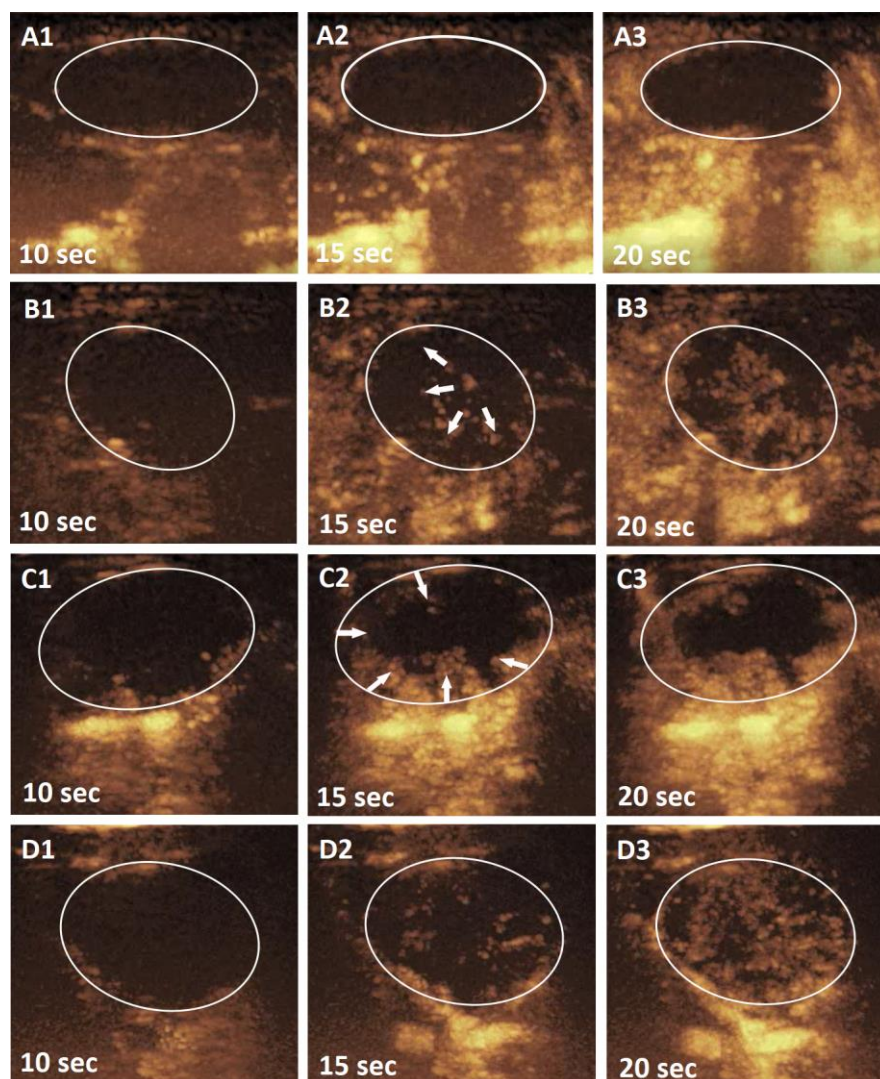


Abb. 21: Darstellung von Schnittbildern verschiedener Perfusionsmuster im KM-Anflutungsvideo zu verschiedenen Zeitpunkten (10sec, 15sec, 20sec); Perfusionsausbreitung teilweise mit Pfeilen schematisch markiert: keine (A), zentrifugale (B), zentripetale (C), diffuse Perfusion (D)

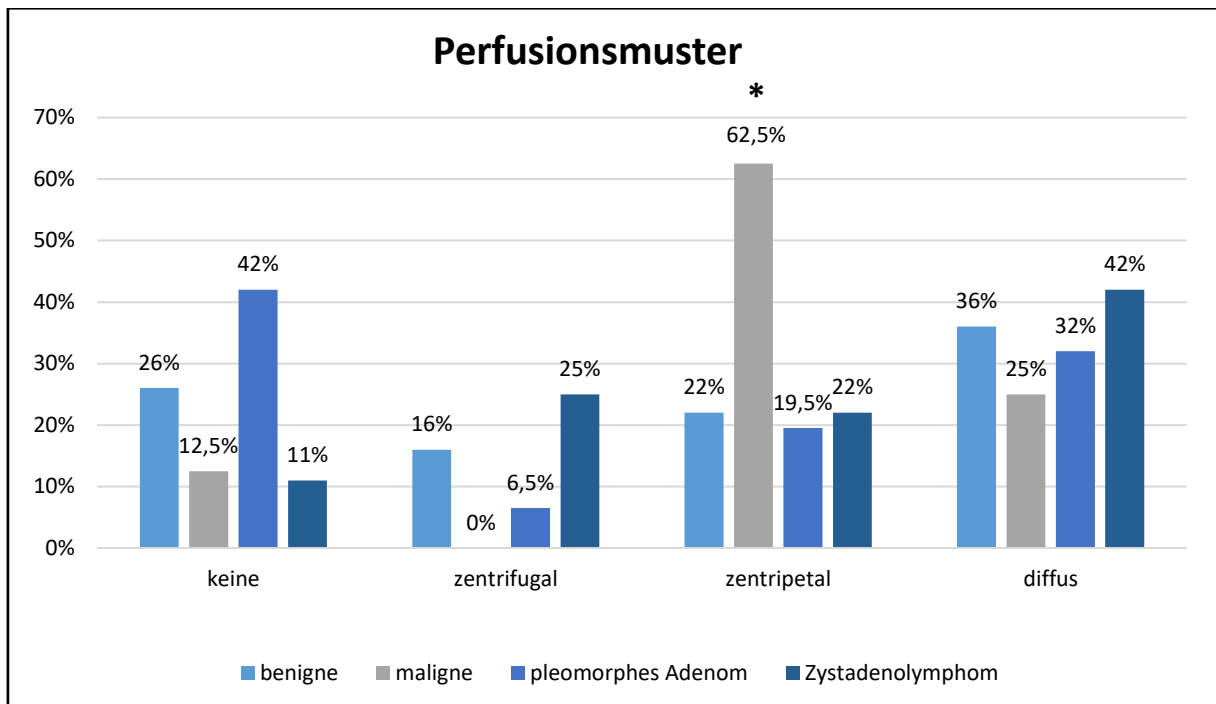


Abb. 22: Perfusionsmuster der analysierten Parotistumoren in der KM-Anflutung (relative Häufigkeiten innerhalb der Tumorguppen); * = zwischen benignen und malignen Tumoren lag ein statistisch relevanter Unterschied im Perfusionsmuster vor ($p=0,0221$ im Exakten Fisher-Test); außerdem zeigte ein Chi-Quadrat-Test im Vergleich der pleomorphen Adenome und Zystadenolymphome einen statistisch relevanten Zusammenhang zwischen Muster und Entität ($p=0,0170$)

In der Auswertung zeigte sich bei der Mehrzahl der malignen Tumoren ein zentripetales Anflutungsmuster (62,5%), bei einem weiteren großen Teil ein diffuses Perfusionsmuster (25%), bei einem kleineren Teil keine erkennbare Perfusion (12,5%) und bei keinem Fall ein zentrifugales Muster (0%). Die benignen Tumoren hingegen erschienen häufiger als die malignen Tumoren mit zentrifugaler (16%), diffuser (36%) oder keiner erkennbaren Perfusion innerhalb des Tumors (26%), dafür seltener mit zentripetaler Perfusion (22%) als die malignen Tumoren (siehe Abb. 22). Bei der Auswertung des zentripetalen gegen die übrigen Muster zeigte sich das zentripetale Anflutungsmuster bei den malignen Tumoren eindeutig häufiger als bei den benignen Tumoren ($p=0,0221$).

Bei Betrachtung der Subentitäten zeigte sich, dass die Zystadenolymphome häufiger ein zentrifugales (25%) oder diffuses (42%) Perfusionsmuster in der Anflutung aufwiesen als die pleomorphen Adenome (6,5% respektive 32%). Weiterhin erschienen die Warthin-Tumoren seltener (11%) ohne erkennbare Perfusion als die pleomorphen

Adenome (42%). Bei der Auswertung des zentripetalen gegen die übrigen Muster zeigte sich hier kein statistisch relevanter Zusammenhang ($p > 0,9999$). Die Auswertung der Perfusionsmuster im Chi-Quadrat-Test zeigte beim Vergleich der Warthin-Tumoren und pleomorphen Adenome einen statistisch relevanten Zusammenhang zwischen Muster und Entität ($p = 0,0170$).

Weiterhin wurden die Aufnahmen der Kontrastmittelanreicherung in der „Wash-in“- und der „Wash-out“-Phase miteinander verglichen. Da die Erscheinungsbilder der „Wash-out“-Videoaufnahmen sehr verschiedenartig und inhomogen ausgeprägt waren und teilweise zeitlich geringfügig verschoben waren, war keine eindeutige Beurteilung hinsichtlich einer Korrelation der „Wash-in“- und der „Wash-out“-Phase möglich.

4.6.2. Auswertung quantitativer Parameter

Die quantitativen Perfusionsparameter, welche in allen Regions of Interest (ROI) gemessen wurden, wurden zunächst innerhalb der Tumorgruppen zwischen den einzelnen ROI verglichen (Kap. 4.6.2.1.). Die Hauptfragestellungen lagen dabei in der Auswertung der Area under the Curve (AUC) innerhalb der Gruppe der benignen und innerhalb der Gruppe der malignen Tumoren (Kap. 4.6.2.1.1.), welche beide durch die Bonferroni-Korrektur zum Niveau 2,5% getestet wurden (siehe Kap. 3.5.). Ferner wurden neben der AUC ebenfalls die weiteren quantitativen Parameter innerhalb der Tumorgruppen zwischen den einzelnen ROI in gleicher Weise untersucht (Kap. 4.6.2.1.2.).

Im Anschluss daran wurden die Unterschiede der quantitativen Parameter zwischen verschiedenen Tumorgruppen untersucht (Kap. 4.6.2.2. bis Kap. 4.6.2.2.4.). Dafür wurden die jeweils korrelierenden ROI (P1 vs. P1, P2 vs. P2, etc.) miteinander verglichen.

4.6.2.1. Vergleich innerhalb der Tumorgruppen

4.6.2.1.1. Area under the Curve innerhalb der benignen und malignen Tumorgruppe

Die Ergebnisse der Hauptfragestellungen, der Analyse der Area under the Curve (AUC) innerhalb der Gruppe der benignen sowie malignen Tumoren, sind in Tabelle 9 und nachfolgender Abbildung 23 dargestellt.

AUC [dB*s]	benigne	maligne
P1	73,9±93,0	42,2±52,8
P2	64,9±80,3	25,7±30,0
P3	73,0±88,5	40,1±40,9
P4	108,6±114,5	83,9±64,5
P5	125,8±126,0	136,9±152,1
P6	114,4±117,0	75,6±65,9
Z1	94,5±105,5	42,9±38,6
Z2	100,2±108,6	70,5±106,1
<u>Ergebnisse</u>		
Friedman-Test	p < 0,0001	p = 0,0093
Vergleiche des Dunn's Tests mit signifikanten Unterschieden	P1/P2/P3 vs. P4/P5/P6 P2/P3/P5 vs. Z2 P4/P5/P6 vs. Z1	P2 vs. P4

Tab. 9: Mittelwerte ± SD der AUC in den einzelnen ROI in der Gruppe der benignen sowie malignen Tumoren; Ergebnisse des Mehrgruppenvergleichs Friedman-Test (p-Werte); Dunn's Test bei Signifikanz im Anschluss: Vergleiche des Dunn's Tests, bei denen signifikante Unterschiede (p<0,025) vorlagen, hier aufgeführt

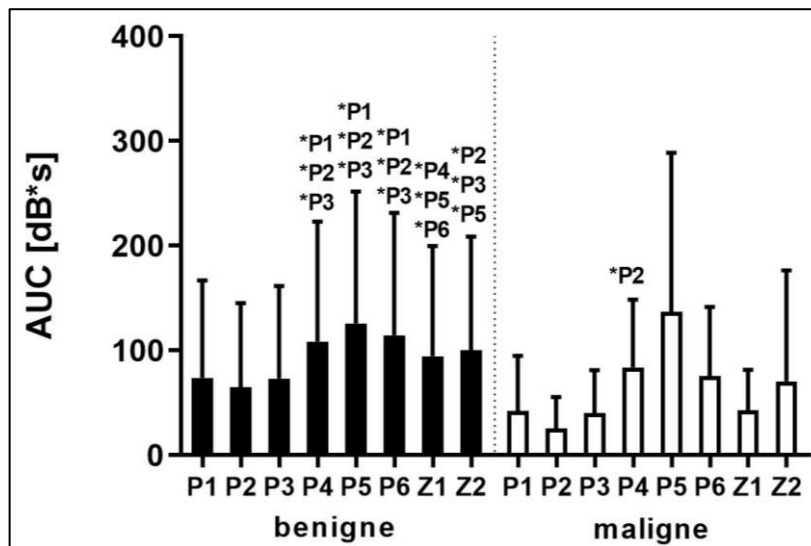


Abb. 23: Vergleich der einzelnen ROI (Mittelwerte + SD) hinsichtlich der AUC bei benignen Tumoren (schwarz) und bei malignen Tumoren (weiß) der Studie; *P1= $p < 0,025$ vs. P1, *P2= $p < 0,025$ vs. P2, usw.

In der Gruppe der benignen Tumoren zeigten sich bei der Auswertung der Area under the Curve (AUC), dass signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen ROI bestanden ($p < 0,0001$ im Friedman-Test). Die tiefer gelegenen ROI (P4,P5,P6) wiesen signifikant höhere AUC-Werte auf als die oberflächlich gelegenen ROI (P1,P2,P3) und waren damit stärker perfundiert (P1,P2,P3 vs. P4,P5,P6 jeweils $p < 0,025$ im Dunn's Test). Weiterhin zeigten die tiefer gelegenen ROI eine stärkere Perfusionsintensität als die zentral gelegenen ROI: P4, P5 und P6 wiesen dabei signifikant höhere Werte auf als Z1 (jeweils $p < 0,025$) sowie P5 einen signifikant höheren Wert als Z2 ($p < 0,025$). Ferner wiesen die oberflächlich gelegenen ROI geringere AUC-Werte auf als die zentral gelegenen ROI: P2, P3 zeigten signifikant geringere Werte als Z2 (jeweils $p < 0,025$). Folglich konnte gezeigt werden, dass die gutartigen Parotistumoren in tieferen Bereichen eindeutig stärker perfundiert waren als in oberflächlichen Bereichen.

Die Auswertung der AUC in der Gruppe der malignen Tumoren ergab ebenfalls, dass signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen ROI vorlagen ($p = 0,0093$ im Friedman-Test). Nach Anwendung des post-hoc Test nach Dunn zeigte sich zwischen ROI P2 (oberflächlich) und P4 (tiefer gelegen) ein signifikanter Unterschied ($p < 0,025$ im Dunn's Test). Maligne Tumoren wiesen in der Tiefe tendenziell eine stärkere Perfusion auf als in oberflächlichen Bereichen, jedoch konnte dies in dieser Gruppe weniger differenziert festgestellt werden als in der Gruppe der benignen Tumoren. In folgender

Abbildung 24 sind veranschaulichend sowohl eine TIC-Analyse eines benignen als auch eines malignen Tumors dargestellt.

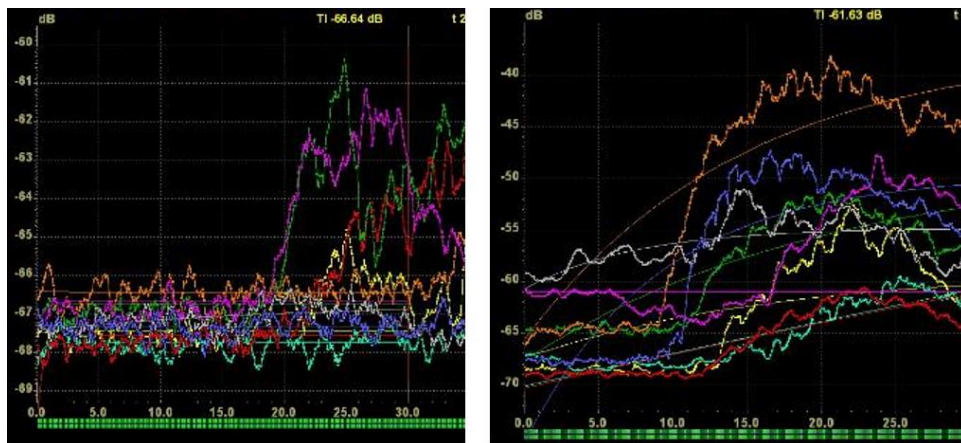


Abb. 24: Beispielhafte TIC-Analysen von Tumoren dieser Studie: links benigner Tumor mit stärkerer Perfusion in tiefer liegenden ROI P4 (grün) und P6 (violett); rechts maligner Tumor mit stärkerer Perfusion in ROI P5 (orange) und insgesamt starker Perfusion in allen ROI

4.6.2.1.2. Quantitative Parameter innerhalb der Tumorgruppen

Die weiteren Analyseergebnisse der quantitativen Parameter innerhalb der Gruppe aller Tumoren, der Gruppe der benignen und malignen Tumoren sind in Tabelle 10 zusammengefasst. Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) der quantitativen Parameter der Gruppen der benignen sowie malignen Tumoren sind in den nachfolgenden Kapiteln 4.6.2.2.1. bis 4.6.2.2.4. tabellarisch aufgeführt. Um es übersichtlicher zu halten, wird daher an dieser Stelle auf die Mittelwerte und SD verzichtet. Die Mittelwerte und SD der quantitativen Parameter in der Gesamtgruppe aller Tumoren sind ergänzend im Anhang tabellarisch aufgeführt (siehe Anhang, 2.).

Parameter	Alle	Benigne	maligne
AUC	<p>$p < 0,0001$</p> <p>Dunn's Test:</p> <p>P1/P2/P3 vs. P4/P5/P6</p> <p>P2/P3/P4/P5 vs. Z2</p> <p>P4/P5/P6 vs. Z1</p>	<p>$p < 0,0001$</p> <p>Dunn's Test:</p> <p>P1/P2/P3 vs. P4/P5/P6</p> <p>P2/P3/P5 vs. Z2</p> <p>P4/P5/P6 vs. Z1</p>	<p>$p = 0,0093$</p> <p>Dunn's Test:</p> <p>P2 vs. P4</p>
TTP	<p>$p = 0,0634$</p>	<p>$p = 0,1507$</p>	<p>$p = 0,0516$</p>
P	<p>$p < 0,0001$</p> <p>Dunn's Test:</p> <p>P1/P2/P3 vs. P4/P5/P6</p> <p>P2/P3/P4/P5/P6 vs. Z2</p> <p>P2/P4/P5/P6 vs. Z1</p>	<p>$p < 0,0001$</p> <p>Dunn's Test:</p> <p>P1/P2/P3 vs. P4/P5/P6</p> <p>P2/P3/P4/P5/P6 vs. Z2</p> <p>P2/P4/P5/P6 vs. Z1</p>	<p>$p = 0,0009$</p> <p>Dunn's Test:</p> <p>P2 vs. P4</p>
RT	<p>$p < 0,0001$</p> <p>Dunn's Test:</p> <p>P2/P3 vs. P4/P5/P6</p> <p>P4/P5/P6 vs. Z2</p> <p>P4/P6 vs. Z1</p>	<p>$p < 0,0001$</p> <p>Dunn's Test:</p> <p>P2/P3 vs. P4/P6</p> <p>P3 vs. P5</p> <p>P4/P5 vs. Z2</p> <p>P6 vs. Z1/Z2</p>	<p>$p = 0,2554$</p>

Tab. 10: Ergebnisse des Friedman-Tests der quantitativen Parameter in den einzelnen ROI in allen, den benignen sowie den malignen Tumoren (p-Werte); Dunn's Test bei Signifikanz im Anschluss: Vergleiche des Dunn's Test, bei denen statistisch relevante Unterschiede ($p < 0,05$) vorlagen, hier aufgeführt

Ergänzend zur Betrachtung der AUC innerhalb der Gruppe der benignen sowie malignen Tumoren (Kap. 4.6.2.1.1.) ergab die Auswertung der AUC in der Gesamtgruppe aller Tumoren folgende Ergebnisse: Bei allen Parotistumoren waren statistisch relevante Unterschiede in der Perfusionsintensität (AUC) zwischen den einzelnen ROI erkennbar ($p < 0,0001$ im Friedman-Test): Die tiefer liegenden ROI waren stärker perfundiert als die oberflächlich liegenden ROI (P4,P5,P6 vs. P1,P2,P3 jeweils $p < 0,05$ im Dunn's Test) sowie stärker als die zentral liegenden ROI (P4,P5 vs. Z1,Z2 und P6 vs. Z1 jeweils $p < 0,05$). Jene zentral liegende ROI waren wiederum stärker perfundiert als oberflächlichere ROI (P2,P3 vs. Z2 jeweils $p < 0,05$). Somit zeigten alle untersuchten Tumoren insgesamt in der Tiefe eine stärkere Perfusionsintensität als in oberflächlichen Bereichen (siehe Abb. 25).

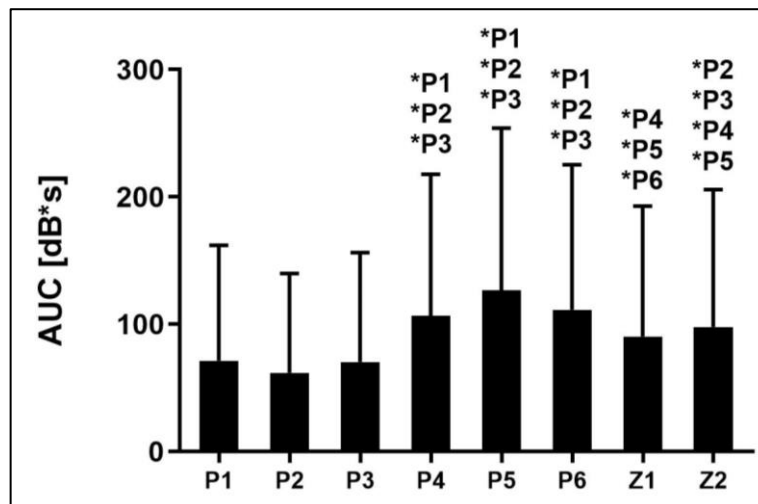


Abb. 25: Vergleich der einzelnen ROI (Mittelwerte + SD) hinsichtlich der AUC bei allen Tumoren der Studie; *P1= $p < 0,05$ vs. P1, *P2= $p < 0,05$ vs. P2, usw.

Die Analyse der Time to Peak (TTP) in den einzelnen ROI erbrachte weder in der Gesamtgruppe noch in der Gruppe der benignen oder malignen Tumoren statistisch relevante Unterschiede (siehe Tab. 10, Abb. 26).

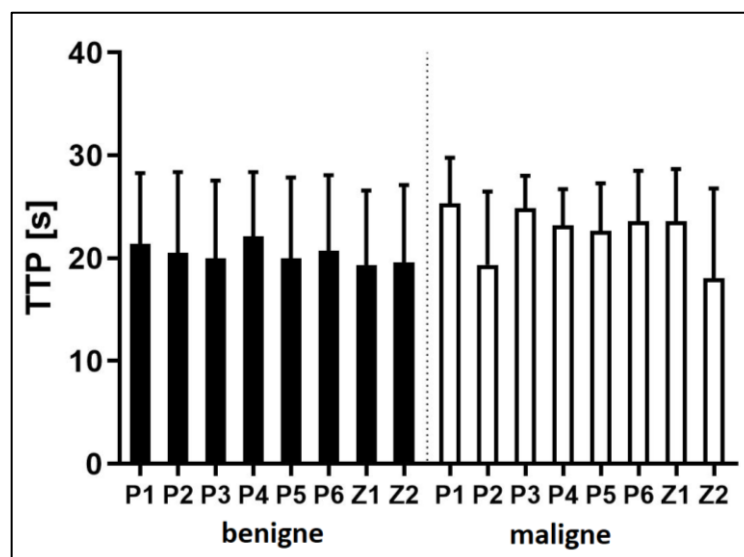


Abb. 26: Vergleich der einzelnen ROI (Mittelwerte + SD) hinsichtlich der TTP bei benignen Tumoren (schwarz) und malignen Tumoren (weiß) der Studie

Die Betrachtung des Peaks (P) in der Gesamtgruppe der Tumoren zeigte ähnlich der AUC-Analyse bei tiefer liegenden ROI einen stärkeren Anstieg der Werte und somit einen höheren Intensitätsanstieg ($p < 0,0001$ im Friedman-Test): Die ROI P4, P5, P6

erbrachten statistisch relevant höhere Werte als die ROI P1, P2, P3 (jeweils $p < 0,05$ im Dunn's Test). Die zentral liegenden ROI zeigten geringere Peak-Werte als die tiefer liegenden ROI (P4,P5,P6 vs. Z1,Z2 jeweils $p < 0,05$) und höhere als die oberflächlicher liegenden ROI (P2 vs. Z1 und P2,P3 vs. Z2 jeweils $p < 0,05$). In ähnlicher Weise ergaben sich statistisch relevante Unterschiede bei der Auswertung des Peaks innerhalb der benignen Tumoren (Friedman-Test $p < 0,0001$, siehe Tab. 10). Die Analyse des Peaks innerhalb der malignen Tumoren zeigte ebenfalls, dass eindeutige Unterschiede im Vergleich der oberflächlicheren und der tiefer gelegenen ROI vorlagen (Friedman-Test $p = 0,0009$), im Dunn's Test wurden jedoch weniger statistisch relevante Differenzen festgestellt: Darin konnte zwischen ROI P2 und P4 ein statistisch relevanter Unterschied des Peaks festgestellt werden ($p < 0,05$). In folgender Abbildung 27 sind die Unterschiede des Peaks innerhalb der benignen sowie malignen Tumoren erkennbar.

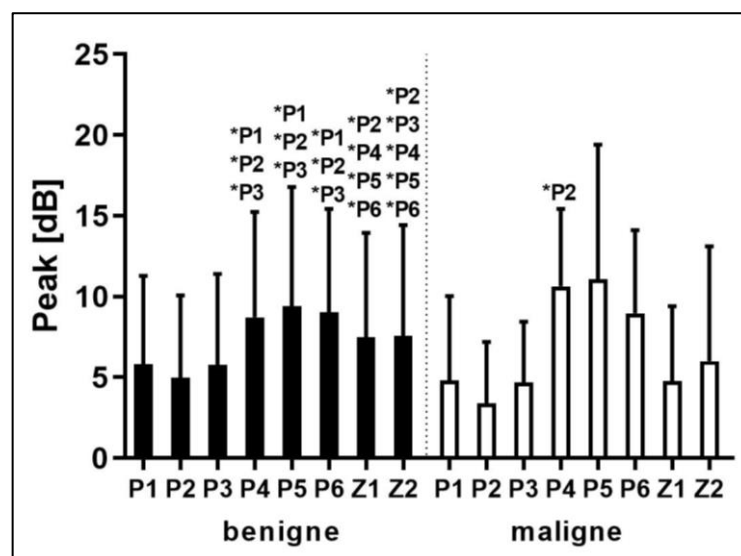


Abb. 27: Vergleich der einzelnen ROI (Mittelwerte + SD) hinsichtlich des Peaks bei benignen Tumoren (schwarz) und bei malignen Tumoren (weiß) der Studie; *P1= $p < 0,05$ vs. P1, *P2= $p < 0,05$ vs. P2, usw.

Die Auswertung der Rise Time (RT) zeigte bei der Gegenüberstellung der oberflächlicheren und der tiefer gelegenen ROI statistisch relevante Unterschiede sowohl innerhalb der Gruppe aller Tumoren als auch der benignen Tumoren (je $p < 0,0001$ im Friedman-Test). Der Zeitraum des Intensitätsanstiegs war innerhalb beider Gruppen in tiefer gelegenen ROI größer als in oberflächlicheren ROI, was anhand des Dunn's Test weiter differenziert werden konnte (siehe Tab. 10). Innerhalb der Gruppe der malignen

Tumoren konnten keine eindeutigen Unterschiede der Rise Time festgestellt werden. Nachfolgend sind diese Ergebnisse in Abbildung 28 graphisch dargestellt.

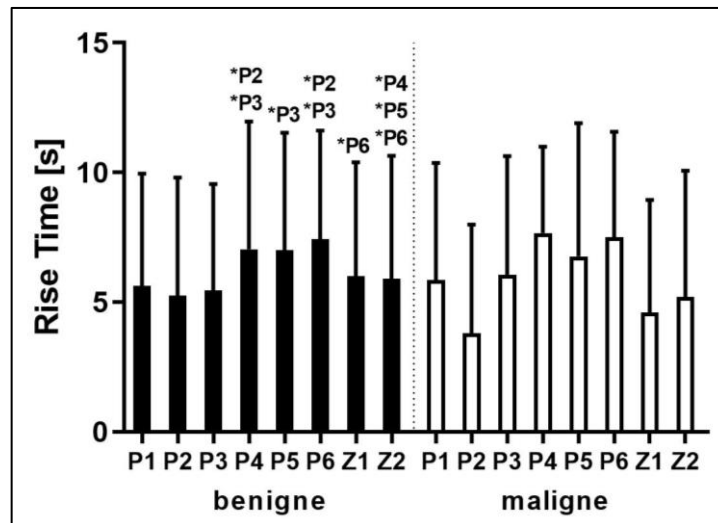


Abb. 28: Vergleich der einzelnen ROI (Mittelwerte + SD) hinsichtlich der Rise Time bei benignen Tumoren (schwarz) und bei malignen Tumoren (weiß) der Studie; *P1=p<0,05 vs. P1, *P2=p<0,05 vs. P2, usw.

4.6.2.2 Vergleich zwischen den Tumorgruppen

4.6.2.2.1. Area under the Curve

Beim Vergleich der Area under the Curve (AUC) in den korrelierenden ROI (P1 vs. P1, P2 vs. P2, etc.) konnten zwischen benignen und malignen Tumoren keine statistisch relevanten Differenzen festgestellt werden. Es zeigten sich bei der Betrachtung der absoluten Werte der AUC im Vergleich zwischen den benignen und den malignen Tumoren in allen ROI außer der ROI P5 größere Werte bei den benignen Tumoren (siehe Tab. 11).

Bei der Auswertung der Subentitäten ließen sich bei den Zystadenolympomen in allen Regions of Interest inklusive der ROI gesamt eindeutig höhere AUC-Werte ermitteln als in den korrelierenden ROI der pleomorphen Adenome. Erstere wiesen somit eine stärkere Perfusionsintensität auf als die pleomorphen Adenome. Die Ergebnisse dieser Auswertung sind der Tabelle 11 zu entnehmen und in der nachfolgenden Abbildung 29 grafisch dargestellt.

AUC [dB*s]	benigne	maligne	pleomorphe Adenome	Zystadenolymphome
ROI gesamt	105,7±102,5	89,2±74,5	73,8±82,1 # p = 0,0064	140,4±111,4
P1	73,9±93,0	42,2±52,8	43,5±62,9 # p = 0,0088	90,7±99,5
P2	64,9±80,3	25,7±30,0	32,8±47,3 # p = 0,002	84,0±84,9
P3	73,0±88,5	40,1±40,9	40,1±57,1 # p = 0,0088	98,4±98,2
P4	108,6±114,5	83,9±64,5	73,2±85,4 # p = 0,0038	146,6±126,5
P5	125,8±126,0	136,9±152,1	77,0±96,6 # p = 0,0022	173,7±137,2
P6	114,4±117,0	75,6±65,9	69,4±72,8 # p = 0,0102	157,4±131,0
Z1	94,5±105,5	42,9±38,6	48,7±69,8 # p = 0,0002	129,2±111,2
Z2	100,2±108,6	70,5±106,1	51,9±74,6 # p = 0,0003	140,5±115,7

Tab. 11: AUC-Mittelwerte ± SD [dB*s] der analysierten Tumoren. Vergleich benignen mit malignen Tumoren sowie Zystadenolymphome mit pleomorphen Adenomen. * = p<0,05 maligne vs. benigne Tumoren, # = p<0,05 pleomorphe Adenome vs. Zystadenolymphome

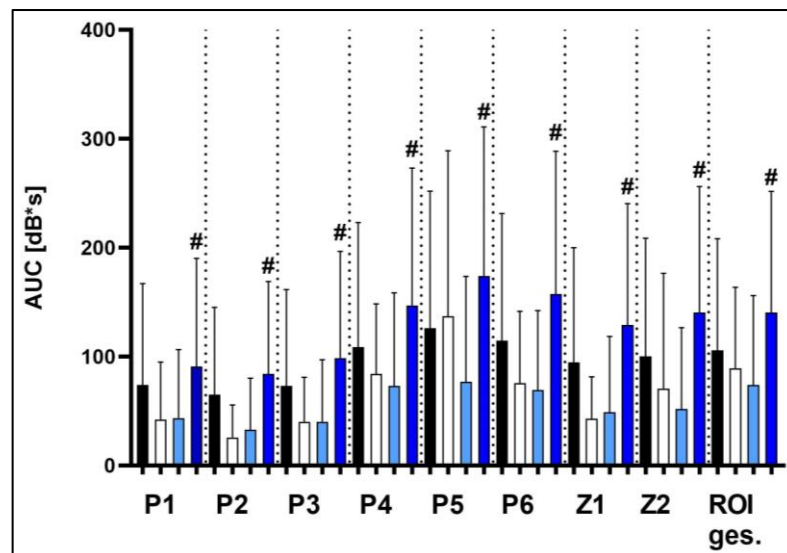


Abb. 29: Vergleich der AUC (Mittelwerte + SD) in den einzelnen ROI zwischen benignen Tumoren (schwarz) und malignen Tumoren (weiß) sowie zwischen pleomorphen Adenomen (hellblau) und Zystadenolymphomen (dunkelblau); * = p<0,05 benigne vs. maligne Tumoren, # = p<0,05 pleomorphe Adenome vs. Zystadenolymphome

4.6.2.2.2. Time to Peak

Die Ergebnisse der Analyse der Time to Peak sind in der Tabelle 12 sowie in der Abbildung 30 dargestellt. Im Vergleich der korrelierenden ROI der benignen und malignen Tumoren wiesen die bösartigen in der ROI gesamt sowie in den meisten der ROI P1 – Z2 eine längere TTP auf als die gutartigen. Das bedeutet, dort dauerte es tendenziell länger, bis das Kontrastmittel die Gefäße in und um den Tumor erreichte. Ein statistisch relevanter Effekt war jedoch nicht nachweisbar, wie in nachfolgender Tab. 12 zu erkennen ist.

Im Vergleich der Subentitäten zeigten die Warthin-Tumoren in den meisten der untersuchten ROI eine längere Zeit bis zum Anfluten des Kontrastmittels als die pleomorphen Adenome, jedoch ließen sich wie im Vergleich der benignen und malignen Tumoren auch hier keine eindeutigen Unterschiede feststellen (siehe Tab. 12).

TTP [s]	benigne	maligne	pleomorphe Adenome	Zystadenolymphome
ROI gesamt	21,4±5,8	23,7±4,3	21,0±6,0	21,4±5,8
P1	21,4±6,8	25,4±4,4	22,0±6,6	21,2±6,8
P2	20,5±7,9	19,4±7,1	20,0±8,2	20,3±8,0
P3	20,0±7,5	24,9±3,1	19,5±7,4	21,6±6,9
P4	22,1±6,2	23,2±3,5	20,9±6,6	23,2±6,3
P5	20,0±7,8	22,7±4,6	18,6±9,0	21,4±7,0
P6	20,8±7,3	23,6±4,9	21,1±7,7	19,7±7,5
Z1	19,3±7,3	23,6±5,1	18,1±8,5	19,4±6,8
Z2	19,6±7,5	18,0±8,7	19,5±8,2	20,1±7,4

Tab. 12: TTP-Mittelwerte ± SD [s] der analysierten Tumoren. Vergleich benignen mit malignen Tumoren sowie Zystadenolymphome mit pleomorphen Adenomen. * = $p < 0,05$ maligne vs. benigne Tumoren, # = $p < 0,05$ pleomorphe Adenome vs. Zystadenolymphome

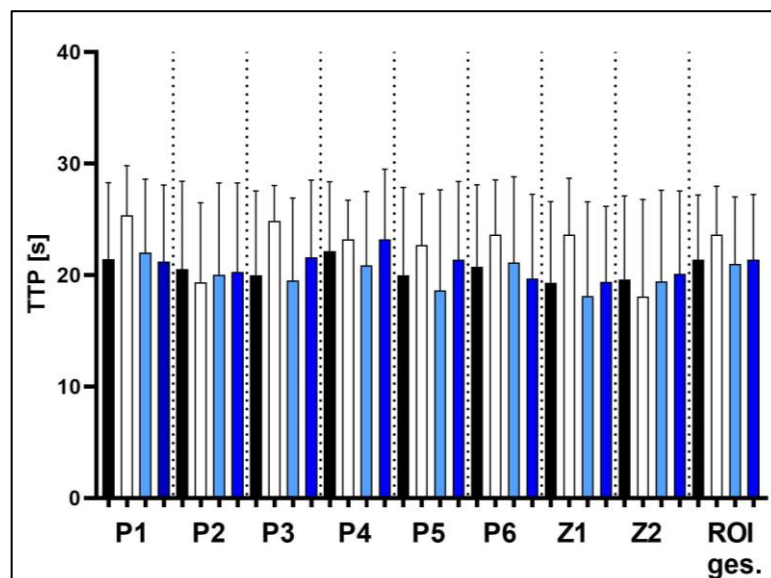


Abb. 30: Vergleich der TTP (Mittelwerte + SD) in den einzelnen ROI zwischen benignen Tumoren (schwarz) und malignen Tumoren (weiß) sowie zwischen pleomorphen Adenomen (hellblau) und Zystadenolymphomen (dunkelblau); * = $p < 0,05$ benigne vs. maligne Tumoren, # = $p < 0,05$ pleomorphe Adenome vs. Zystadenolymphome

4.6.2.2.3. Peak

Die quantitative Bestimmung des Intensitätsunterschieds bei der CEUS-Untersuchung, als Peak gemessen, ergab im Vergleich der korrelierenden ROI zwischen den malignen und benignen Tumoren in den beiden tief liegenden ROI P4 und P5 höhere Werte bei den malignen Tumoren als bei den benignen Tumoren. In den restlichen ROI war es umgekehrt (siehe Tab. 13, Abb. 31). Zwischen den benignen und malignen Raumforderungen bestanden keine statistisch relevanten Unterschiede.

Bei der Auswertung der Subentitäten zeigten die Zystadenolymphome in allen Regions of Interest inklusive der ROI gesamt eindeutig höhere Peak-Werte als die pleomorphen Adenome in den korrelierenden ROI. Somit wiesen sie einen deutlich stärkeren Intensitätsanstieg der Perfusion auf als Letztere, wie in der Abbildung 31 veranschaulicht ist. Die Analyseergebnisse sind der Tabelle 13 zu entnehmen.

Peak [dB]	benigne	maligne	pleomorphe Adenome	Zystadenolymphome
ROI gesamt	8,7±5,7	8,5±3,4	6,9±5,2 # p = 0,0085	10,5±5,7
P1	5,8±5,5	4,8±5,2	3,9±4,0 # p = 0,0216	7,2±5,8
P2	5,0±5,1	3,4±3,8	2,9±3,4 # p = 0,0073	6,1±5,4
P3	5,8±5,6	4,7±3,8	3,7±3,9 # p = 0,0163	7,6±6,3
P4	8,7±6,5	10,7±4,8	7,0±5,9 # p = 0,0101	11,1±6,8
P5	9,4±7,4	11,1±8,3	7,2±6,9 # p = 0,006	12,6±7,6
P6	9,0±6,4	9,0±5,2	6,9±5,0 # p = 0,0062	11,5±7,3
Z1	7,5±6,5	4,8±4,6	4,7±5,2 # p = 0,0003	10,1±6,7
Z2	7,6±6,8	6,0±7,1	4,8±5,4 # p = 0,0018	10,4±7,3

Tab. 13: Peak-Mittelwerte ± SD [dB] der analysierten Tumoren. Vergleich benignen mit malignen Tumoren sowie Zystadenolymphome mit pleomorphen Adenomen. * = p<0,05 maligne vs. benigne Tumoren, # = p<0,05 pleomorphe Adenome vs. Zystadenolymphome

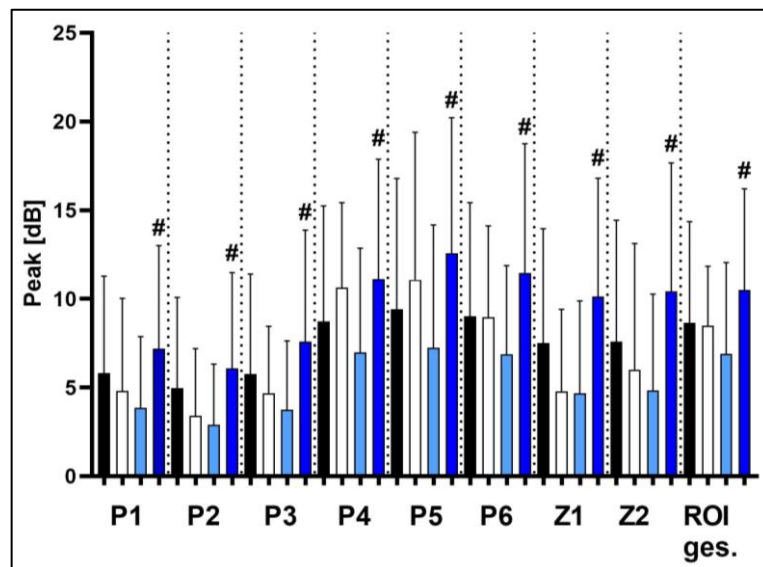


Abb. 31: Vergleich der Peak (Mittelwerte + SD) in den einzelnen ROI zwischen benignen Tumoren (schwarz) und malignen Tumoren (weiß) sowie zwischen pleomorphen Adenomen (hellblau) und Zystadenolymphomen (dunkelblau); * = p<0,05 benigne vs. maligne Tumoren, # = p<0,05 pleomorphe Adenome vs. Zystadenolymphom

4.6.2.2.4. Rise Time

Die Analyse der Rise Time, der Zeitspanne vom Beginn des Intensitätsanstiegs bis zum Intensitätsmaximum, zeigte hinsichtlich benigner und maligner Raumforderungen keine eindeutigen Differenzen (siehe Tab. 14).

Betrachtet man die benignen Subentitäten, so zeigten die Zystadenolymphome in allen untersuchten ROI eine längere Rise Time als die pleomorphen Adenome in den jeweils korrelierenden ROI. Dieser Unterschied konnte in der Mehrzahl der untersuchten ROI mit statistischer Relevanz festgestellt werden. Die Ergebnisse der Rise Time - Analyse sind in folgender Tabelle 14 und nachfolgender Abbildung 32 zusammengefasst.

RT [s]	benigne	maligne	pleomorphe A- denome	Zystadenolymphome
ROI gesamt	8,5±4,0	8,7±2,8	7,0±3,6 # p = 0,0052	9,7±4,4
P1	5,6±4,3	5,9±4,5	4,1±3,6	6,3±4,5
P2	5,3±4,6	3,8±4,2	4,1±4,0	5,6±4,6
P3	5,4±4,1	6,1±4,6	4,2±3,4 # p = 0,0377	6,5±4,8
P4	7,1±4,9	7,7±3,3	5,1±4,0 # p = 0,001	9,0±5,2
P5	7,0±4,5	6,8±5,1	5,6±4,5 # p = 0,0264	8,4±4,5
P6	7,4±4,2	7,5±4,1	6,4±3,8	7,9±4,3
Z1	6,0±4,4	4,6±4,4	4,2±4,5 # p = 0,0195	6,6±4,2
Z2	5,9±4,7	5,2±4,9	4,4±4,7 # p = 0,0043	7,8±4,7

Tab. 14: RT-Mittelwerte ± SD [s] der analysierten Tumoren. Vergleich benigner mit malignen Tumoren sowie Zystadenolymphome mit pleomorphen Adenomen. * = p<0,05 maligne vs. benigne Tumoren, # = p<0,05 pleomorphe Adenome vs. Zystadenolymphome

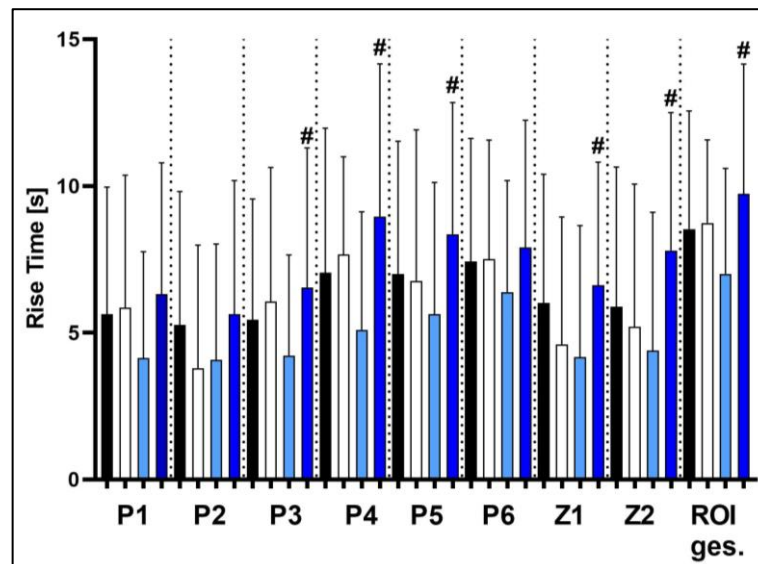


Abb. 32: Vergleich der Rise Time (Mittelwerte + SD) in den einzelnen ROI zwischen benignen Tumoren (schwarz) und malignen Tumoren (weiß) sowie zwischen pleomorphen Adenomen (hellblau) und Zystadenolymphomen (dunkelblau); * = $p < 0,05$ benigne vs. maligne Tumoren, # = $p < 0,05$ pleomorphe Adenome vs. Zystadenolymphome

4.7. Raucherstatus

Bei der Gegenüberstellung der Gruppe der benignen und der Gruppe der malignen Tumoren zeigte sich hinsichtlich des Rauchverhaltens der Patienten kein statistisch relevanter Unterschied ($p=0,0599$). Der Vergleich der Gruppe der pleomorphen Adenome mit der Gruppe der Zystadenolymphome ergab jedoch, dass es in der Gruppe der Zystadenolymphome mehr Raucher gab als unter den untersuchten Patienten mit pleomorphen Adenomen. Hier zeigte sich ein statistisch relevanter Effekt ($p=0,0021$). Das Rauchverhalten der Patienten in den verschiedenen Tumorgruppen ist in der Tabelle 15 und der darauffolgenden Abbildung 33 vergleichend dargestellt.

Raucherstatus	benigne	maligne	pleomorphe Adenome	Zystadenolymphome
Raucher	48 (52%)	1 (12,5%)	13 (42%)	29 (80,5%)
Nichtraucher	44 (48%)	7 (87,5%)	18 (58%)	7 (19,5%)

Tab. 15: Raucherstatus innerhalb der analysierten Tumorgruppen in absoluter und relativer Häufigkeit

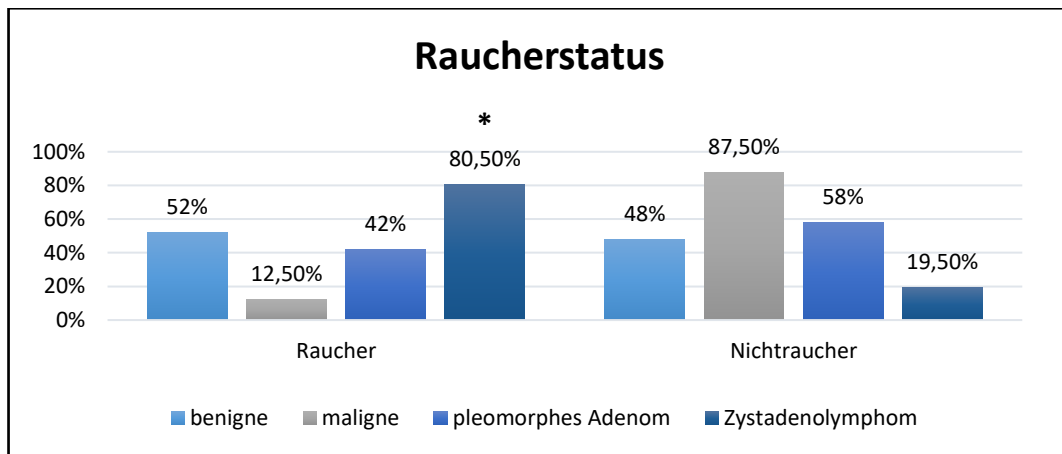


Abb. 33: Raucherstatus innerhalb der analysierten Tumorgruppen; * = zwischen pleomorphen Adenomen und Zystadenolymphomen lag ein statistisch relevanter Unterschied vor ($p=0,0021$)

4.8. Auftreten von Symptomen nach Kontrastmittelgabe

In der vorliegenden Studie traten in wenigen Fällen in zeitlichem Zusammenhang mit der Kontrastmittelgabe vorübergehend folgende Symptome auf: Bei jeweils zwei Patienten des Gesamtkollektivs traten kurzzeitig eine Geschmacksstörung beziehungsweise lokale Missempfindung an der Injektionsstelle auf, jeweils ein Patient gab passager Kopfschmerzen beziehungsweise Schwindel an. Die Beschwerden besserten sich bei den jeweiligen Patienten spontan nach kurzer Zeit und bedurften in keinem Fall einer Therapie.

5. Diskussion

5.1. Epidemiologische Daten und histologische Diagnosen

Die Diskussion der hier erhobenen Daten und der Vergleich mit veröffentlichten Arbeiten bezieht sowohl Arbeiten zu Parotistumoren als auch Arbeiten zu Speicheldrüsentumoren im Allgemeinen ein. Unter diesen machen Parotistumoren bekanntermaßen den Großteil aus (Eveson und Cawson 1985, Eneroth 1971, Lee et al. 2008). Somit wird die Datengrundlage dieser Diskussion um einige jüngere Arbeiten mit Untersuchungen zur kontrastverstärkten Sonographie erweitert (Wei et al. 2013, Gou et al. 2013, Küstermeyer et al. 2016).

5.1.1. Altersverteilung

Unter den 100 untersuchten Patienten mit Parotistumoren der vorliegenden Studie lag das mittlere Alter aller Teilnehmenden bei etwa 62 Jahren. Dies ist vergleichbar mit den Beobachtungen größerer Fallstudien, in denen die höchsten Inzidenzraten von Speicheldrüsentumoren in der sechsten bis siebten Lebensdekade lagen (Pinkston und Cole 1999, Eveson und Cawson 1985). In anderen Arbeiten wurde ein mittleres Erkrankungsalter von etwa 46 – 47 Jahren angegeben, was deutlich unter dem hier erfassten Altersdurchschnitt liegt (Eveson et al. 2005a, S.213, Juengsomjit et al. 2015). Nach der Dignität aufgeschlüsselt kommen benigne Tumoren der Speicheldrüsen tendenziell eher in jüngeren Jahren vor als maligne Tumoren (Eveson und Cawson 1985, Pinkston und Cole 1999, Juengsomjit et al. 2015). Eveson und Cawson (1985) beschrieben deskriptiv die höchste Inzidenz bei gutartigen Tumoren im sechsten, bei bösartigen im siebten Lebensjahrzehnt. Auch in der vorliegenden Studie waren die Patienten mit benignen Neoplasien mit durchschnittlich 60 Jahren jünger als jene mit malignen Tumoren (durchschnittlich 80 Jahre). Dabei zeigte sich hier sogar ein statistisch relevanter Unterschied des Patientenalters in Bezug auf die Dignität. Dieser eindeutige Altersunterschied lässt sich in anderen jüngeren Studien zur Diagnostik von Speicheldrüsentumoren bestätigen (Mansour et al. 2017, Knopf et al. 2012).

5.1.2. Geschlechterverteilung

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung von Patienten mit Speicheldrüsentumoren wird in der Literatur ein generelles Überwiegen des weiblichen Geschlechts beschrieben. Allerdings variieren die Häufigkeiten je nach histologischer Subentität, für Warthin-Tumoren wird beispielsweise ein Überwiegen des männlichen Geschlechts angegeben (Eveson et al. 2005a, S.213, Nagao et al. 2017, S.188, Juengsomjit et al. 2015, Hesslering 2014, S.14-18, Seifert 1996, S.339-443, Eveson und Cawson 1985, Pinkston und Cole 1999). In den meisten der hier aufgeführten publizierten Arbeiten wurde ein Vorkommen von Speicheldrüsentumoren beim diversen Geschlecht nicht beschrieben. In einer Studie von Juengsomjit et al. (2015) wurde für einen Anteil von 1,7% der dort teilnehmenden Patienten ein unspezifiziertes Geschlecht angegeben. Das weibliche Geschlecht kam dort mit 53,5% tendenziell etwas häufiger vor als das männliche Geschlecht (44,8%) (Juengsomjit et al. 2015). In der vorliegenden Studie kamen Parotistumoren entgegen den Beobachtungen anderer Studien mit 45% beim weiblichen Geschlecht etwas seltener vor als beim männlichen Geschlecht (55%), jedoch ohne Feststellung einer statistischen Relevanz. Das diverse Geschlecht kam hier in keinem Fall vor. Eine weiterführende Aufschlüsselung der Geschlechterverteilung nach histologischen Subgruppen wurde nicht vorgenommen, da der Fokus dieser Studie auf der Untersuchung der Diagnostik, insbesondere der kontrastverstärkten Sonographie lag.

5.1.3. Tumorphistologie

Im Hinblick auf die Dignität wird in der Literatur ein Überwiegen benigner Speicheldrüsentumoren beschrieben. Dabei werden Verhältnisse der benignen gegenüber malignen Tumoren von 2,2:1 bis 6:1 angegeben, welche je nach Geschlecht variieren (Pinkston und Cole 1999, Eveson und Cawson 1985, Woods et al. 1975, Juengsomjit et al. 2015). In anderen Arbeiten werden Anteile von 54 - 79% benigner und 21 - 46% maligner Speicheldrüsentumoren angegeben (Eveson et al. 2005a, S.213, Seifert 1996, S.339). Unter den 100 Patienten dieser Studie wurde mit 92 benignen und 8 malignen Parotistumoren ebenfalls ein Überwiegen der gutartigen Tumoren erfasst, jedoch fiel der Anteil der bösartigen Tumoren hier kleiner aus als in den oben genannten Arbeiten. Dabei muss beachtet werden, dass in dieser Studie nur die Glandula parotis untersucht wurde, in der maligne Tumoren seltener auftreten als in den übrigen

Speicheldrüsen (Eveson und Cawson 1985, Eneroth 1971, Lee et al. 2008). In einigen Arbeiten zum Thema Speicheldrüsentumoren wird keine Differenzierung des Auftretens in den verschiedenen Speicheldrüsen vorgenommen (Gou et al. 2013, Küstermeyer et al. 2016). Jedoch liegt der hier beobachtete Anteil von 8% an malignen Parotistumoren auch unter dem speziell für Parotistumoren in der Literatur angegebenen Anteil von 15 – 30% (Eveson und Cawson 1985, Eneroth 1971, Pinkston und Cole 1999, Lee et al. 2008). Außerdem könnte diese Abweichung mit potenziellen geographischen Häufigkeitsunterschieden oder mit den Ein- und Ausschlusskriterien dieser Studie zusammenhängen, welche in Kapitel 5.7. kritisch betrachtet werden.

Innerhalb der Gruppe der benignen Tumoren gilt das pleomorphe Adenom in der Literatur als der häufigste Subtyp und macht einen Anteil von 45 - 55% an allen Speicheldrüsentumoren aus (Woods et al. 1975, Speight und Barrett 2002, Pinkston und Cole 1999, Spiro 1986, Bell et al. 2017, S.185, Juengsomjit et al. 2015). Dahingegen stellte es in der vorliegenden Studie mit 31% aller Parotistumoren zwar einen häufigen, jedoch nicht den häufigsten benignen Subtyp dar. Die häufigste benigne Entität in dieser Arbeit machte mit 36% das Zystadenolymphom aus. Dieses wird in anderen Studien zumeist als zweithäufigster Tumor mit etwa 5 - 25% aller Speicheldrüsentumoren angegeben (Seifert 1996, S.442, Nagao et al. 2017, S.188, Pinkston und Cole 1996, Juengsomjit et al. 2015, Pinkston und Cole 1999). Allerdings werden in anderen Publikationen auch vereinzelt Warthin-Tumoren mit Häufigkeiten von bis zu 38% beschrieben, welche sich mit den Beobachtungen dieser Studie decken (Wei et al. 2013). Ferner wurden in dieser Arbeit neben weiteren selteneren Entitäten in 8% der Fälle Zysten diagnostiziert, was den in der Literatur aufgeführten Häufigkeiten entspricht (Spiro 1986, Maahs et al. 2015, Gehrking et al. 2007, Seifert 1996, S.86, Klippahn 2013, S.14).

Innerhalb der Gruppe der malignen Tumoren weichen die Beobachtungen in der vorliegenden Studie von den in der Literatur zumeist angegebenen Häufigkeiten ab: Während in anderen Arbeiten überwiegend Mukoepidermoidkarzinome als häufigste maligne Entität aufgeführt werden (Barnes 2005, Speight und Barrett 2002, Spiro 1986, Woods et al. 1975), stellten in dieser Studie hingegen Metastasen von Plattenepithelkarzinomen mit 62,5% der Parotismalignome den häufigsten Subtyp dar. Der Primarius war in den meisten Fällen ein Plattenepithelkarzinom der Haut (Spinaliom) im ipsilateralen Kopf-Hals-Bereich, was sich mit anderen Beobachtungen in der Literatur deckt (Seifert et al. 1986, Franzen et al. 2017). Ähnlich hohe Anteile von malignen

Sekundärtumoren wie in dieser Studie lassen sich ebenfalls in anderen jüngeren deutschen Arbeiten wie von Mansour et al. (2017) oder von Franzen et al. (2017) auffinden: Mansour et al. (2017) dokumentierten einen Anteil von etwa 48% Metastasen innerhalb der untersuchten Malignome, welche von malignen Hauttumoren des Kopf-Hals-Bereichs stammten. Franzen et al. (2017) beobachteten eine Zunahme des Metastasen-Anteils an malignen Parotistumoren über die letzten 40 Jahre von 10% (1975 - 1985) zu 57% (2006 - 2015). Diese waren in der Studie zum überwiegenden Teil auf Plattenepithelkarzinome zurückzuführen (Franzen et al. 2017).

Ein weltweit steigendes und je nach Breitengrad variierendes Vorkommen von kutanen Plattenepithelkarzinomen wird in der Literatur beschrieben (Alam und Ratner 2001, Audet et al. 2004, Staples et al. 1998). Dies kann mit einem steigenden Vorkommen von malignen Sekundärtumoren in der Glandula parotis in Zusammenhang gebracht werden. Da Metastasen in der Glandula parotis gehäuft im fortgeschrittenen Lebensalter auftreten (Franzen et al. 2017, Mansour et al. 2017), kann auch ein potenzieller Zusammenhang mit der steigenden Lebenserwartung und dem demographischen Wandel in Deutschland sowie anderen Industrienationen diskutiert werden. (Pack et al. 2000). Zudem sind geographische Häufigkeitsunterschiede zu beachten (Eveson et al. 2005a): Beispielsweise gelten in Australien, wo eine hohe Inzidenz an malignen Hauttumoren vorliegt, Metastasen von Plattenepithelkarzinomen als häufigste maligne Entität (Bergersen et al. 1987, Bron et al. 2003). Weiterhin ist anzumerken, dass Kenntnisse über epidemiologische Aspekte von Parotismalignomen begrenzt sind, da sie eine seltene Gruppe von Tumoren mit großer histopathologischer Bandbreite ausmachen und klinische Studien zu Speicheldrüsentumoren häufig nicht das Auftreten in den verschiedenen Speicheldrüsen differenzieren (Franzen et al. 2017).

5.2. B-Mode-Sonographie

In der Diagnostik von Tumoren der Speicheldrüsen, insbesondere der Glandula parotis, gilt die Sonographie als Goldstandard zur initialen Einschätzung der Raumforderungen (Lee et al. 2008, Burke et al. 2011, Bhatia und Dai 2018). Auch in der vorliegenden Studie wurde zunächst die B-Mode-Sonographie durchgeführt. Dabei wurden die Merkmale Größe, Echogenität sowie Abgrenzbarkeit der Tumoren erfasst und auf charakteristische Unterschiede zwischen Tumordignität und -entitäten untersucht. Da

der Schwerpunkt dieser Studie auf der Untersuchung der kontrastverstärkten Sonographie liegt, beschränkt sich die Auswertung der B-Mode-Sonographie auf diese drei Merkmale und geht nicht weiter auf zusätzliche Charakteristika wie die dorsale Schallverstärkung, Echotextur oder Form der Raumforderung ein. Insgesamt ist zu beachten, dass die konventionelle Sonographie ebenso wie die bildgebenden Verfahren CT und MRT zwar die Lage und Größe von Raumforderungen detektieren und Charakteristika beschreiben, jedoch letztlich keine zuverlässige Differenzierung der Tumorentitäten gewährleisten können (Rudack et al. 2007, de Ru et al. 2007, Bhatia und Dai 2018, Mansour et al. 2017).

5.2.1. Größe

In dieser Studie wurde die Größe anhand des Longitudinal- und des Transversaldurchmessers erfasst, ohne statistisch relevante Unterschiede zwischen benignen und malignen Tumoren feststellen zu können. Dies entspricht den Einschätzungen anderer Arbeiten (Mansour et al. 2017, Knopf et al. 2012). Die Berechnung des Transversal/Longitudinal-Verhältnisses ergab ebenfalls keine Unterschiede im Dignitätsvergleich. Das Verhältnis des Längs- zu Querdurchmessers ist bei Lymphknoten als Solbiati-Index bekannt und kann dort Hinweise zur Einschätzung der Dignität geben: Ovaläre Lymphknoten sprechen generell eher für eine benigne Genese, runde Lymphknoten eher für eine maligne (Jecker 2013, S.56-57). Jedoch erscheint ein direkter Vergleich von Lymphknoten und der heterogenen Gruppe der Speicheldrüsentumoren hinsichtlich der Größenverhältnisse oder der Form nicht sinnvoll. In der Literatur lassen sich deskriptive Darstellungen und Einteilungen von Speicheldrüsentumoren in verschiedene Formen auffinden (Mansour et al. 2017, Knopf et al. 2012, Welkoborsky 2011). Die Ausführung einer solchen Auswertung war jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit.

5.2.2. Echogenität

Bei der Untersuchung der Echogenität stellten sich in vorliegender Studie benigne und maligne Tumoren überwiegend echoarm dar, was sich mit Beobachtungen in der

Literatur deckt: Da sowohl benigne als auch maligne Tumoren zumeist eine niedrige Echogenität aufweisen, erscheint dieses Kriterium nicht hilfreich zur Differenzierung (Yuan et al. 2009, Zajkowski et al. 2000). Lediglich in einer Arbeit von Knopf et al. (2012) wurden davon abweichende Auffälligkeiten der Echogenität beschrieben: Dort erschienen alle benignen Tumoren echoarm, während ausschließlich bei malignen Tumoren mitunter eine hohe Echogenität bestand. Ein statistisch relevanter Zusammenhang wurde dort jedoch nicht beschrieben (Knopf et al. 2012). Bei der Untersuchung der benignen Untergruppen pleomorphes Adenom und Zystadenolymphom erschienen in dieser Studie beide in niedriger Echogenität, ähnlich wie in anderen Literaturangaben (Yuan et al. 2009, Zajkowski et al. 2000, Welkoborsky 2011, Knopf et al. 2012). In Studien von Yuan et al. (2009), Zajkowski et al. (2000) und Knopf et al. (2012) wurde beispielsweise bei allen untersuchten Speicheldrüsentumoren eine niedrige Echogenität festgestellt.

Zudem wird häufig bei malignen Tumoren, jedoch auch bei Warthin-Tumoren und seltener bei pleomorphen Adenomen eine heterogene Echogenität diskutiert (Lee et al. 2008, Welkoborsky 2011, Badea et al. 2013, Yuan et al. 2009). Dies kann damit in Zusammenhang gebracht werden, dass mitunter vorhandene interne Nekrosen, zystische Anteile oder Kalzifikationen eine heterogene Echogenität bedingen können (ebd.). Eine weiterführende Beurteilung der Echotextur war nicht Gegenstand dieser Studie.

5.2.3. Abgrenzbarkeit

Hinsichtlich der sonographischen Abgrenzbarkeit von Raumforderungen der Speicheldrüsen werden benigne Tumoren in der Literatur zumeist als gut abgrenzbar beschrieben, während sich maligne Tumoren häufiger als unscharf abgrenzbar darstellen. Pleomorphe Adenome und Zystadenolymphome als häufigste benigne Subentitäten zeigen gleichermaßen überwiegend eine scharfe Abgrenzbarkeit in der B-Mode-Sonographie (Welkoborsky 2011, Mansour et al. 2017, Lee et al. 2008, Gou et al. 2013, Shimizu et al. 1999, Yuan et al. 2009, Zajkowski et al. 2000). Dies deckt sich mit den Beobachtungen der vorliegenden Studie, in der die untersuchten malignen Tumoren mit 62,5% eindeutig häufiger unscharf erschienen als die benignen Tumoren (13%). Als Ursache für das unterschiedliche sonographische Verhalten wird in der Literatur

das für Malignome charakteristische infiltrative Wachstum diskutiert. Dabei wird in manchen Arbeiten eine Korrelation zwischen der sonographischen Abgrenzbarkeit und der Kapselkontinuität des Tumors, in anderen Arbeiten zwischen Kapselkontinuität und Tumorinvasion in das umliegende Gewebe beschrieben (Ishii et al. 1999, Yuan et al. 2009, Badea et al. 2013, Lee et al. 2008, Welkoborsky 2011). Innerhalb der Gruppe der benignen Tumoren gab es in dieser Studie, übereinstimmend mit den Beobachtungen oben genannter Quellen, keine eindeutigen Unterschiede der Abgrenzbarkeit zwischen pleomorphen Adenomen und Zystadenolymphomen. Beide Entitäten waren auch hier überwiegend scharf abgrenzbar. Somit entsprechen die Ergebnisse dieser Arbeit zur sonographischen Abgrenzbarkeit den Beobachtungen in der Literatur.

5.3. Farbdoppler-Sonographie

In dieser Studie wurde die anhand der Farbdoppler-Sonographie erkennbare Vaskularisation der Parotistumoren in vier Kategorien eingeteilt: keine Vaskularisation, Kapselvaskularisation, periphere sowie diffus zentrale und periphere Vaskularisation im Tumor (siehe Kap. 3.4.2). Dies ähnelt der Kategorisierung in einer Arbeit von Knopf et al. (2012), in der die Tumolvaskularisation in Kapselgefäße, interne Gefäße (jeweils schwach und stark) und in eine chaotische Gefäßstruktur geordnet wurde. Vergleichbare Einteilungen wurden in anderen Studien zur Sonographie von Speicheldrüsentumoren vorgenommen (Küstermeyer et al. 2016, Mansour et al. 2017, Wei et al. 2013, Ryoo et al. 2018, Fischer et al. 2010).

Beim Dignitätsvergleich der Farbdopplersonographie werden maligne Tumoren in der Literatur zum Teil verstärkt vaskularisiert beschrieben (Knopf et al. 2012, Mansour et al. 2017, Martinoli et al. 1994), in anderen Publikationen wird bei der Beschreibung sonographischer Malignitätskriterien keine verstärkte Vaskularisation genannt (Welkoborsky 2011). In einer Studie von Knopf et al. (2012) mit multimodalem Diagnostikan-satz zeigten Malignome der Glandula parotis eine chaotische Gefäßstruktur in der Farbdopplersonographie mit verstärkter Perfusion in der CEUS oder eine verstärkte, geordnete Vaskularisation in der Farbdopplersonographie mit geringfügiger CEUS-Durchblutung. Statistisch relevante Unterschiede lagen dort mitunter zwischen Malignomen und pleomorphen Adenomen vor, wobei letztere geringer vaskularisiert waren

(Knopf et al. 2012). Martinoli et al. (1994) beschrieben eine sonographisch stark ausgeprägte Vaskularisation als Warnzeichen für maligne Tumoren. In der vorliegenden Studie waren maligne Tumoren tendenziell stärker vaskularisiert (75% periphere oder diffus periphere und zentrale Vaskularisation) als benigne Tumoren (65%). Es lagen hier jedoch keine statistisch relevanten Unterschiede vor. Dies kann möglicherweise mit der ausgeprägten Heterogenität zwischen sowie innerhalb der Tumorentitäten in Verbindung gebracht werden (Barnes 2005, Speight und Barrett 2002). Zudem kann auch das relativ kleine Kollektiv an Patienten mit Parotismalignomen als Ursache diskutiert werden (siehe Kap. 5.7.).

Weiterhin wird in der Literatur bei malignen Tumoren von irregulären beziehungsweise uncharakteristischen Vaskularisationsmustern sowie von Kaliberschwankungen der Gefäße berichtet (Gallipoli et al. 2005, Welkoborsky 2013b, S.105, Welkoborsky 2011, Sidhu et al. 2018, Knopf et al. 2012). Gallipoli et al. (2005) beschrieben ein solches irreguläres Gefäßmuster als charakteristisches Zeichen maligner Tumoren für das zugrundeliegende autonome Wachstum von Blutgefäßen, die Neoangiogenese. In dieser Studie bezog sich die duplexsonographische Analyse der Vaskularisation auf die Lokalisation und nicht im Speziellen auf die Beurteilung irregulärer Gefäßstrukturen. Tendenziell kann eine irreguläre Vaskularisation mehreren der hier gewählten farbdopplersonographischen Kategorien zugeordnet werden, daher ist ein derartiger Vergleich nicht sinnvoll. Somit treten im Dignitätsvergleich hinsichtlich der tendenziell stärker vaskularisierten Malignome in dieser Studie Ähnlichkeiten zu den Ergebnissen anderer Studien auf, während die Vergleichbarkeit hinsichtlich der Untersuchung irregulärer Gefäßmuster eingeschränkt ist.

Im Vergleich der benignen Untergruppen gelten Warthin-Tumoren als stark und häufig im Tumorzentrum vaskularisiert, während pleomorphe Adenome hingegen meist als schwach, teilweise in der Peripherie, Tumorkapsel oder nicht vaskularisiert beschrieben werden (Mansour et al. 2017, Knopf et al. 2012, Sidhu et al. 2018, Ryoo et al. 2018, Fischer et al. 2010). Sowohl Knopf et al. (2012) als auch Mansour et al. (2017) konnten in ihren Studien pleomorphe Adenome von Warthin-Tumoren, anderen monomorphen Adenomen und malignen Tumoren aufgrund ihrer farbdopplersonographisch schwächeren Vaskularisation eindeutig differenzieren. Dies entspricht den Einschätzungen der aktuellen EFSUMB Leitlinien zum extrahepatischen Einsatz der kontrastverstärkten Sonographie: Auch dort wurde für pleomorphe Adenome eine geringfügige, für Zystadenolymphome eine ausgeprägte farbdopplersonographische

Tumervaskularisation beschrieben (Sidhu et al. 2018). In anderen Arbeiten hingegen konnte diesbezüglich kein statistisch relevanter Unterschied zwischen pleomorphen Adenomen und Zystadenolymphomen festgestellt werden (Yuan et al. 2009). Ferner ist anzumerken, dass Warthin-Tumoren häufig von Septen durchzogen sind (siehe Kap. 2.2.1.), welche meist eine ausgeprägte Vaskularisation aufweisen (Welkoborsky 2013b, S.104, Fischer et al. 2010). Ein solches septales Vaskularisationsmuster wurde hier der Kategorie der diffus zentralen und peripheren Vaskularisation untergeordnet. In der vorliegenden Studie wurden Zystadenolymphome eindeutig häufiger peripher oder diffus zentral und peripher vaskularisiert beschrieben als pleomorphe Adenome. Folglich wurde in dieser Studie bei Warthin-Tumoren eine häufig septale und deutlich stärkere Vaskularisation als bei pleomorphen Adenomen beobachtet, was mit der Mehrheit der oben genannten Literatur übereinstimmt.

5.4. Contrast Enhanced Ultrasonography (CEUS)

Die kontrastverstärkte Sonographie ist in der Diagnostik von Raumforderungen der Leber schon seit einigen Jahren im klinischen Alltag implementiert, jedoch wird die CEUS zunehmend auch extrahepatisch angewendet (Sidhu et al. 2018, Claudon et al. 2013, Cantisani et al. 2015, Clevert et al. 2013). Bisher wurde die CEUS bei Speicheldrüsentumoren in einigen Studien verschiedenen Umfangs angewendet, um einen möglichen Mehrwert für die Diagnostik zu untersuchen. Dabei lassen sich qualitative Perfusionsmuster von quantitativen Parametern der Kontrastmittelanflutung unterscheiden. Verschiedene Studien zur kontrastverstärkten Sonographie bei Tumoren der Glandula parotis wurden in einer Übersichtsarbeit von David et al. (2016) diskutiert. In den aktuellen EFSUMB Leitlinien zur kontrastverstärkten Sonographie sind Ergebnisse verschiedener Studien zur CEUS bei Speicheldrüsentumoren kurz zusammengefasst. Laut diesen aktuellen Leitlinien wird eine Anwendung der CEUS im klinischen Alltag aufgrund eines Mangels an umfangreichen Studien nicht empfohlen (Sidhu et al. 2018). Im Folgenden sollen die Ergebnisse der CEUS-Auswertung aus der vorliegenden Studie mit denen bisheriger Arbeiten verglichen und wesentliche Unterschiede sowie Erkenntnisse herausgearbeitet werden. Dabei wurden in den Hauptfragestellungen die Binnenperfusionsunterschiede in den benignen und in den malignen Tumoren hinsichtlich des Parameters AUC (als Analogon der Perfusionsintensität) untersucht.

5.4.1. Auswertung qualitativer Parameter

Während die Farbdopplersonographie lediglich eine Detektion der Vaskularisation erlaubt, ist bei der kontrastverstärkten Sonographie durch die Darstellung der Gefäßstrukturen bis auf die Kapillarebene eine Untersuchung der Perfusion, auch in kleineren Gefäßen, möglich (Greis 2009, Welkoborsky und Jecker 2019, Küstermeyer 2019).

Die so detektierbare Durchblutung während der Anflutung („Wash-in“) des Kontrastmittels lässt sich anhand von Scoring-Systemen qualitativ in verschiedene Perfusionsbeziehungsweise Anflutungsmuster des Kontrastmittels unterteilen. Diese Einordnung wurde in bisherigen Studien uneinheitlich gehandhabt: In einer Arbeit von Wei et al. (2013) wurde die Anflutung klassifiziert in homogenes und heterogenes Enhancement sowie kein oder Iso-Enhancement im Vergleich zum umgebenden Speicheldrüsengewebe. Diese Kategorisierung wurde dort zusammen mit der Farbduplexsonographie für einen kombinierten Score genutzt (Wei et al. 2013). Dahingegen haben Gou et al. (2013) für die qualitative CEUS-Auswertung in ihrer Studie drei Unterkategorien verwendet: die zentripetale und nicht-zentripetale (darunter diffuse und zentrifugale), die homogene und heterogene sowie die starke und schwache Anflutung. In anderen Arbeiten wurden Beurteilungen des Vaskularisationsgrades sowie der Perfusionsdefekte vorgenommen (Fischer et al. 2010) oder die Kontrastmittelanflutung im Tumor in homogen und inhomogen eingeteilt (Badea et al. 2013). Die qualitativen Einordnungen der vorliegenden Studie haben teilweise Ähnlichkeit mit den bisherigen Einteilungen (siehe Kap. Nr. 3.4.3.2.): Anlehnend an Gou et al. (2013) sowie an Ouyang et al. (2010) und Weskott und Ioanimescu (2012), welche mittels zentrifugaler und zentripetaler Einteilung in der CEUS Lymphknoten untersucht hatten, wurde die Perfusion in dieser Studie zum Teil in ein zentripetales Anfluten (von der Peripherie des Tumors hin zum Zentrum) und in ein zentrifugales Anfluten (vom Zentrum des Tumors hin zur Peripherie) klassifiziert. Zusätzlich gab es hier die Einordnung in eine diffuse Perfusion sowie in keine Anflutung innerhalb des Tumors.

Der Dignitätsvergleich in dieser Studie zeigte bei der Auswertung des zentripetalen gegen die übrigen Perfusionsmuster ein deutlich häufigeres zentripetales Anfluten bei Malignomen als bei benignen Tumoren. Dies steht den Beobachtungen von Gou et al. (2013) entgegen, welche ein zentripetales Anfluten unter anderem bei pleomorphen Adenomen eindeutig häufiger als bei Malignomen feststellten. Gründe für die Abweichungen zwischen den Ergebnissen jener und der hier vorliegenden Studie können unter anderem in der ausgeprägten histologischen Heterogenität der Tumoren, in der

Subjektivität sonographischer Untersuchungen oder in den geringen Fallzahlen maligner Tumoren in beiden Arbeiten liegen (siehe Kap. 5.7.). Andere Arbeiten, die von zentripetalen Anflutungsmustern in der CEUS berichten, sind aus der Forschung der Lymphknotendiagnostik bekannt: Dort wird unter anderem bei malignen Lymphknoten (Lymphknotenmetastasen) ein zentripetales und heterogenes Anfluten diskutiert, während bei reaktiven Lymphknoten ein zentrifugales und homogenes Anfluten diskutiert wird (Ouyang et al. 2010, Weskott und Ioanimescu 2012). Zudem lassen sich Arbeiten mit zentripetaler Perfusion in der CEUS im Bereich der Lebertumoren finden. Dort gilt das zentripetale Muster als charakteristisch für bestimmte benigne Subentitäten, kann jedoch mitunter auch bei malignen Tumoren auftreten (Burrowes et al. 2017, Claudon et al. 2013). Diese Charakteristika der CEUS bei Lymphknoten beziehungsweise Lebertumoren lassen sich jedoch nur sehr eingeschränkt auf CEUS-Ergebnisse bei Speicheldrüsentumoren übertragen, da ein direkter Vergleich nicht sinnvoll erscheint.

In anderen Publikationen mit qualitativen Auswertungen der CEUS bei Speicheldrüsentumoren wurden Dignitätsunterschiede nicht anhand zentripetaler, sondern anhand inhomogener beziehungsweise heterogener Anflutungsmuster untersucht: Laut einer Arbeit von Wei et al. (2013), deren qualitative CEUS-Einteilung in den aktuellen EFSUMB Leitlinien (Sidhu et al. 2018) Erwähnung fand, kann eine heterogene Kontrastmittelanflutung kombiniert mit sonographisch unscharfen Tumorgrenzen das Vorliegen eines Malignoms anzeigen. Diese Einteilung in der Studie von Wei et al. bildete dort in Kombination mit der Farbduplexsonographie einen gemeinsamen Score, der eine verbesserte Dignitätsdiagnose zum Ziel hatte und Sensitivitäten von 92% beziehungsweise 86% (maligne respektive benigne Tumoren) erzielte (Wei et al. 2013). Auch in einer Studie von Badea et al. (2013) wurde ein inhomogenes Perfusionsmuster bei allen untersuchten malignen Tumoren, jedoch nur bei der Hälfte der benignen Tumoren beobachtet. Dort wurden durch künstliche Intelligenz Entscheidungsbäume zur Differentialdiagnose erstellt und abschließend Malignitätscharakteristika, darunter auch eine inhomogene Vaskularisation und ungleiche Gefäßarchitektur, beschrieben (Badea et al. 2013). Diese Malignitätscharakteristika decken sich mit den Einschätzungen in der Übersichtsarbeit von David et al. (2016). Als mögliche Ursache für diese Heterogenität der Malignome kann das Vorhandensein intratumoraler hypervaskularisierter sowie nekrotischer Areale diskutiert werden (Knopf et al. 2012, Lee et al. 2008, Badea et al. 2013).

Insgesamt kann diese in der Literatur überwiegende heterogene Tumorperfusion der Malignome keiner der in dieser Arbeit gewählten qualitativen CEUS-Kategorien direkt zugeordnet werden. Da hier nicht explizit nach dem Merkmal einer heterogenen Tumorperfusion kategorisiert wurde, erscheint ein derartiger Vergleich nicht sinnvoll. Die hier eindeutig festgestellte zentripetale Tumorperfusion der Malignome grenzt sich hingegen, wie oben beschrieben, von der einzigen anderen Untersuchung ab, die eine Kategorisierung mit zentripetaler Perfusion bei Speicheldrüsentumoren durchgeführt hat (Gou et al. 2013). Andererseits ist die hiesige Beobachtung der zentripetalen Anflutung bei Malignomen übereinstimmend mit Ergebnissen von CEUS-Studien anderer Organe, deren direkte Vergleichbarkeit jedoch fragwürdig erscheint. Eine Untersuchung dieses Merkmals bei Speicheldrüsentumoren in größerem Maßstab ist wünschenswert.

Im Vergleich der Anflutungsmuster der benignen Untergruppen war bei Warthin-Tumoren in der vorliegenden Studie tendenziell häufiger ein diffuses Anflutungsmuster und seltener keine Perfusion im Tumor erkennbar als bei pleomorphen Adenomen. Beim Vergleich dieser Gruppen bestand hier ein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen Anflutungsmuster und Tumorentität. Diese Beobachtung deckt sich mit anderen Ergebnissen in der Literatur, welche bei Zystadenolymphomen ebenfalls eine tendenziell stärkere zentrale oder diffuse Perfusion beschreiben als bei pleomorphen Adenomen: In einer Studie von Fischer et al. (2010) wurde bei pleomorphen Adenomen ein Anfluten vor allem in der Peripherie sowie Perfusionsdefekte insbesondere im Zentrum der Tumoren beobachtet. Zystadenolymphome hingegen zeigten dort überwiegend ein ausgeprägtes zentrales Anfluten sowie kaum zentrale Perfusionsdefekte (Fischer et al. 2010). Gou et al. (2013) beschrieben eindeutige Unterschiede der beiden Subgruppen hinsichtlich der Anflutungsintensität: Sie stellten eine ausgeprägte Anflutung deutlich häufiger bei Zystadenolymphomen fest als bei pleomorphen Adenomen. Ein möglicher Zusammenhang zur Tumorentwicklung sowie zu farbdopplersonographischen Vaskularisationsmerkmalen wurde dort anschließend diskutiert (Gou et al. 2013). Auch in einer Publikation von Bozzato et al. (2007) war ein Trend zur marginalen Perfusion der pleomorphen Adenome und zur zentralen Perfusion der Warthin-Tumoren erkennbar.

Folglich decken sich die ermittelten Beobachtungen dieser Studie hinsichtlich der benignen Subentitäten mit den Angaben in der Literatur: Eine stärker ausgeprägte und vorwiegend zentrale Perfusion beziehungsweise Kontrastmittelanflutung

charakterisiert Warthin-Tumoren in Gegenüberstellung zu den pleomorphen Adenomen. Diese ausgeprägte Perfusion im Zentrum der Warthin-Tumoren kann dabei mit der häufig vorhandenen Hypervaskularisation in den Septen der Warthin-Tumoren in Verbindung gebracht werden (Welkoborsky 2013b, Fischer et al. 2010).

Im Hinblick auf die Abflutung des Kontrastmittels („Wash-out“) waren in der Literaturrecherche zu der vorliegenden Arbeit keine CEUS-Studien auffindbar, die bei der Anwendung und Beurteilung von CEUS bei Speicheldrüsentumoren auch eine Auswertung des „Wash-out“ durchgeführt haben (Fischer et al. 2010, Knopf et al. 2012, Mansour et al. 2017, Klotz et al. 2013, Klotz et al. 2014, Wei et al. 2013, Bozzato et al. 2007, Gou et al. 2013, Badea et al. 2013, Küstermeyer et al. 2016). Die in vorliegender Studie aufgezeichneten Videoaufnahmen für das „Wash-out“ waren so verschiedenartig und inhomogen ausgeprägt sowie zeitlich teilweise verschoben, dass hier keine Beurteilung hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen dem „Wash-in“ und dem „Wash-out“ möglich war (siehe Kap. 4.6.1.). Daher wird das Abfluten des Kontrastmittels in der CEUS in dieser Arbeit nicht weitergehend diskutiert.

5.4.2. Auswertung quantitativer Parameter

5.4.2.1. Methodik

Für eine quantitative Auswertung der kontrastverstärkten Sonographie werden sogenannte Time Intensity Curves (TIC) analysiert, welche die gemessenen Ultraschallsignalintensitäten in den interessierenden Bereichen (ROI) in Abhängigkeit von der Zeit darstellen. Anhand dieser TIC lassen sich, wie in Kapitel 2.4.3.3. beschrieben, verschiedene quantitative Parameter auswerten, die die Perfusionsverhältnisse in den ROI charakterisieren (Greis 2009, Weskott und Burns 2013, S.226-233). Dabei variieren je nach Studie sowohl der Zeitraum, in dem das Anfluten des Kontrastmittels aufgezeichnet wird, als auch die Anzahl und Lage der ROI, in denen Signalintensitäten gemessen werden (Fischer et al. 2010, Küstermeyer et al. 2016, Klotz et al. 2013, Klotz et al. 2014, Gou et al. 2013, Cantisani et al. 2016, Wei et al. 2013, Scheipers et al. 2005). Hinsichtlich des aufgezeichneten Zeitraums während der CEUS schwanken die Aufnahmen in verschiedenen Arbeiten zwischen 60s (Fischer et al. 2010, Küstermeyer et al. 2016), 90s (Klotz et al. 2013, Klotz et al. 2014, Bozzato et al. 2007), 120s

(Gou et al. 2013, Badea et al. 2013) und bis zu 180s (Wei et al. 2013). Bezüglich der Anzahl und Lage der ROI verglichen Fischer et al. (2010) beispielsweise eine ROI im vaskularisierten Tumorgewebe mit einer zweiten ROI im regulären Drüsengewebe der Glandula parotis. Knopf et al. (2012) und Mansour et al. (2017) hingegen verglichen die intraparotideale Läsion mit dem umgebenden Speicheldrüsengewebe und errechneten Verhältnisse daraus. Gou et al. (2013) wiederum platzierten eine ROI in dem am stärksten vaskularisierten Bereich innerhalb des Tumors. In einer Arbeit von Scheipers et al. (2005) wurden sonographische Parameter in zahlreichen sich überlappenden ROI in den Tumoren mittels einer Software analysiert, ohne jedoch eine weiterführende Betrachtung der einzelnen ROI durchzuführen.

Abhängig davon, wo genau die ROI platziert werden (beispielsweise in zystischen, nekrotischen oder soliden Bereichen), kann es zu variablen Ergebnissen bei der Untersuchung der quantitativen Parameter kommen. In manchen Veröffentlichungen wird daher eine standardisierte Methode der ROI-Platzierung als hilfreich für eine verbesserte Reproduzierbarkeit der Ergebnisse erachtet (Klotz et al. 2014, Klotz et al. 2013). Zum Teil wurde in jüngeren Arbeiten eine Quantifizierungs-Software verwendet (VueBox™ der Firma Bracco), welche die Ergebnisse verschiedener Ultraschallgeräte und -köpfe miteinander auswerten und so die Vergleichbarkeit zwischen Daten verschiedener Geräte verbessern kann (Mansour et al. 2017, Klotz et al. 2014, Paul 2017). Jedoch wurde bis auf eine Studie kleineren Umfangs von Küstermeyer et al. (2016) bisher noch keine Studie mit differenzierter Binnenperusionsanalyse bei Speicheldrüsentumoren anhand mehrerer standardisierter ROI innerhalb der Tumoren durchgeführt. Die von Küstermeyer et al. (2016) vorgenommene standardisierte Verteilung der ROI innerhalb der Tumoren (zwei zentral sowie sechs peripher im Tumor, siehe Kapitel 3.4.3.2.) wurde in dieser Arbeit für die quantitative Auswertung der CEUS übernommen.

5.4.2.2. Quantitative Parameter

Im Folgenden werden die Ergebnisse der quantitativen Parameter, welche in der vorliegenden Studie untersucht wurden (Area under the Curve, Time to Peak, Peak, Rise Time), den Ergebnissen anderer Studien kritisch gegenübergestellt. Eine Auswertung

weiterer quantitativer Parameter wie beispielsweise der „Mean Transit Time“ war nicht Teil dieser Studie und wird daher auch nicht nachfolgend erörtert.

5.4.2.2.1. Area under the Curve

Die Area under the Curve (AUC) stellt das relative Blutvolumen im untersuchten Bereich über einen bestimmten Zeitraum dar und kann somit als ein Maß für die Perfusionsintensität betrachtet werden (Greis 2009, Weskott und Burns 2013, S.231-233, Küstermeyer et al. 2016). In einigen Studien sowie auch in den aktuellen EFSUMB Leitlinien wurden deutlich höhere AUC-Werte und somit eine stärkere Perfusionsintensität bei malignen Tumoren im Vergleich zu benignen Tumoren beschrieben (Sidhu et al. 2018, Klotz et al. 2014, Klotz et al. 2013). Hinsichtlich des Vergleichs innerhalb benigner Subentitäten übertrafen die AUC-Werte der Zystadenolymphome die der pleomorphen Adenome in der Literatur eindeutig und zeigten somit eine intensivere Perfusion (Klotz et al. 2014, Klotz et al. 2013, Fischer et al. 2010). Wei et al. (2013) hingegen stellten in ihrer Studie im Dignitätsvergleich bei benignen Tumoren höhere AUC-Werte fest als bei malignen Tumoren. Ein Vergleich benigner Subentitäten wurde dort nicht vorgenommen (Wei et al. 2013). Diese genannten Literaturarbeiten führten, wie in Kapitel 5.4.2.1. beschrieben, keine differenzierte Untersuchung intratumoraler Bereiche durch. In einer Studie von Küstermeyer et al. (2016) hingegen wurden intratumorale Areale untersucht und eine verstärkte Perfusion (anhand höherer AUC-Werte) aller untersuchten Tumoren in tief liegenden Tumorarealen festgestellt. Daher wurde dort ein möglicherweise in der Tiefe gelegener Ursprung der Gefäßversorgung bei Speicheldrüsentumoren diskutiert. Zudem waren diese tief liegenden Bereiche in der Studie bei malignen Tumoren deutlich stärker perfundiert als bei benignen Tumoren (Küstermeyer et al. 2016).

Vergleicht man die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit denen der Literatur, so lässt sich bezüglich der differenzierten intratumoralen Untersuchung der Gesamtgruppe der Tumoren eine Ähnlichkeit zu den Ergebnissen von Küstermeyer et al. (2016) feststellen: Auch in dieser Studie war eine verstärkte Perfusionsintensität aller Tumoren in tief liegenden Tumorarealen nachweisbar. Dies bekräftigt auf der einen Seite die Interpretation einer Gefäßversorgung aus der Tiefe von Küstermeyer et al. (2016). Auf der anderen Seite muss die verwendete Methodik stets kritisch betrachtet werden: Bei der

Durchführung der CEUS können wie in anderen bildgebenden Verfahren Artefakte entstehen. Da der Schalldruck bei der CEUS über das Ultraschallfenster verteilt unterschiedlich groß und im Nahbereich (oberflächlich) sowie im Bereich des Fokus am größten ist, kann durch den erhöhten Druck dort eine unbeabsichtigte Zerstörung der Mikrobläschen des Kontrastmittels zu einem Signalverlust führen. Ein schwacher Signalanstieg während der CEUS könnte folglich neben anderen Faktoren mit diesem Effekt in Zusammenhang gebracht werden (Fetzer et al. 2018). Eine weitergehende Diskussion der Methodik ist in Kapitel 5.7. dargelegt.

Die Hauptfragestellungen lagen in dieser Studie in der intratumoralen Untersuchung der AUC innerhalb der benignen und malignen Tumoren: In beiden Gruppen zeigte sich hier eine signifikant stärkere Perfusionsintensität in der Tiefe der Tumoren, wobei die intratumoralen Perfusionsunterschiede bei den benignen Tumoren differenzierter ausgeprägt waren als bei den Malignomen. Das bedeutet, dass innerhalb der benignen Tumoren zwischen mehr intratumoralen ROI signifikant verschiedene Perfusionsintensitäten detektiert wurden als innerhalb der malignen Tumoren. Möglicherweise waren die Malignome so diffus beziehungsweise inhomogen perfundiert, dass daher bei ihnen intratumorale Perfusionsunterschiede weniger deutlich erkennbar waren als bei den benignen Tumoren. Diese Interpretation ist vergleichbar mit der in Kapitel 5.4.1. beschriebenen heterogenen Tumorperfusion von Malignomen. Als mögliche Ursache hierfür lässt sich das Vorhandensein intratumoraler nekrotischer sowie hypervaskularisierter Bereiche in malignen Tumoren diskutieren (Knopf et al. 2012, Lee et al. 2008, Badea et al. 2013).

Hinsichtlich des AUC-Vergleichs zwischen den Tumorgruppen, genauer der intertumoralen Untersuchung der malignen und benignen Tumoren, dokumentierte diese Studie entgegen den oben aufgeführten Ergebnissen der Literatur keine eindeutigen Unterschiede der Perfusionsintensität zwischen Malignomen und benignen Tumoren (Sidhu et al. 2018, Klotz et al. 2014, Klotz et al. 2013). Dies könnte unter anderem auf das relativ kleine Kollektiv maligner Tumoren in der vorliegenden Studie zurückgeführt werden (siehe Kap. 5.7.). In anderen Arbeiten wird als Ursache für die dort beobachteten verstärkten Perfusionsintensitäten bei Malignomen die Zirkulation beziehungsweise Akkumulation des Ultraschallkontrastmittels in den anormalen, irregulären Gefäßen der Malignome diskutiert (Klotz et al. 2013, Klotz et al. 2014).

Bezüglich der intertumoralen Untersuchung der benignen Subentitäten wurden in der hier vorliegenden Studie bei Warthin-Tumoren in allen ROI höhere

Perfusionsintensitäten festgestellt als bei pleomorphen Adenomen. Diese Beobachtungen decken sich mit denen der oben aufgeführten Arbeiten, welche ebenfalls eine intensivere Perfusion bei Warthin-Tumoren beschrieben (Klotz et al. 2014, Klotz et al. 2013, Fischer et al. 2010). Als potenzielle Ursache für diese Differenz kann die ausgeprägte septale Vaskularisation in Warthin-Tumoren in Betracht gezogen werden (Welkoborsky 2013b, S.104, Fischer et al. 2010). Zudem wird in der Literatur ein Zusammenhang der starken Perfusion von Warthin-Tumoren mit ihrer Entstehung diskutiert (Gou et al. 2013, Teymoortash und Werner 2005).

5.4.2.2.2. Time to Peak

Die Time to Peak (TTP), die Zeitspanne vom Moment der Kontrastmittelinjektion bis zum Zeitpunkt des Intensitätsmaximums der Zeit-Intensitäts-Kurve (Weskott und Burns 2013, S.230), wurde in einigen bisherigen Studien untersucht, wobei der Dignitätsvergleich der TTP in den meisten Publikationen keine Unterschiede erbrachte (Wei et al. 2013, Küstermeyer et al. 2016, Klotz et al. 2013, Badea et al. 2013). Innerhalb der benignen Subentitäten wurde bei Warthin-Tumoren in mehreren Studien eine deutlich kürzere TTP beobachtet als bei pleomorphen Adenomen (Fischer et al. 2010, Knopf et al. 2012), was in die aktuellen EFSUMB Leitlinien aufgenommen wurde (Sidhu et al. 2018). In anderen Arbeiten konnte hingegen kein eindeutiger TTP-Unterschied zwischen pleomorphen Adenomen und Warthin-Tumoren beobachtet werden (Klotz et al. 2013, Gou et al. 2013). Bis auf eine Studie von Küstermeyer et al. (2016), welche im Bereich der einzelnen ROI keine eindeutigen Dignitätsunterschiede der TTP zeigte, wurde dabei keine differenzierte Analyse der Binnenperfusion vorgenommen.

In der vorliegenden Studie wurden in der differenzierten Auswertung intratumoraler Bereiche weder in der Gesamtgruppe noch in der Gruppe der benignen oder malignen Tumoren statistisch relevante Unterschiede der TTP beobachtet. Dies stimmt mit den genannten Beobachtungen der Studie von Küstermeyer et al. (2016) überein. Auch bei der Untersuchung der verschiedenen Tumorgruppen zeigten sich in dieser Studie weder im Dignitätsvergleich noch im Vergleich der pleomorphen Adenome und Zystadenolymphome eindeutige Differenzen der TTP. Dies bekräftigt die Interpretation in der Literatur, laut der die zeitlichen Abläufe der kontrastverstärkten Sonographie bei Untersuchung verschiedener ROI von Speicheldrüsentumoren weniger großen

Unterschieden unterliegen als die Perfusionsintensitäten (Küstermeyer et al. 2016). Diese Beobachtungen sind mit den oben aufgeführten Literaturarbeiten zum Teil vergleichbar, jedoch konnte hier die häufig zwischen Warthin-Tumoren und pleomorphen Adenomen beobachtete TTP-Differenz nicht festgestellt werden.

5.4.2.2.3. Peak

Der Peak kann – ähnlich wie die AUC – mit der Intensität der Perfusion verglichen werden: So können bei erhöhten Peak-Werten Ursachen wie eine erhöhte Perfusion oder Neoangiogenese, bei niedrigen Peak-Werten eine Hypoxämie diskutiert werden (Caruso et al. 2005, Wang et al. 2007, Ko et al. 2008, Greis 2009). Da zudem in der Literatur sowohl Korrelationen zwischen dem Peak als auch zwischen dem Blutvolumen und der Mikrogefäßdichte festgestellt wurden (Wang et al. 2007, Ko et al. 2008), erscheint eine eindeutige Abgrenzung zwischen den Interpretationen der AUC und des Peaks schwierig. In der kontrastverstärkten Sonographie von Speicheldrüsentumoren wurde der Peak (definiert als Signalintensitätsanstieg oder als maximale Signalintensität) bisher in verschiedenen Arbeiten untersucht und erwies sich ähnlich der AUC zumeist in malignen Tumoren höher als in benignen Tumoren – jedoch nur zum Teil statistisch relevant feststellbar (Gou et al. 2013, Klotz et al. 2014, Klotz et al. 2013). In einer Studie von Wei et al. (2013) wurde bei benignen Tumoren ein deutlich höherer Peak-Wert als bei Malignomen festgestellt. Bisher wurde in keiner Arbeit eine differenzierte intratumorale Untersuchung des Peaks vorgenommen.

In der vorliegenden Studie wurde eine solche differenzierte Binnenperfusionsanalyse durchgeführt. Diese zeigte – ähnlich den Ergebnissen der AUC-Auswertung – erheblich höhere Peak-Werte und somit eine intensivere Perfusion in tief gelegenen Tumorearealen in der Gesamtgruppe sowie in der Gruppe der benignen und der malignen Tumoren. In der Gruppe der benignen Tumoren wurden dabei differenzierter ausgeprägte intratumorale Perfusionsunterschiede festgestellt als bei den malignen Tumoren. Das bedeutet, dass innerhalb der benignen Tumoren zwischen mehr intratumoralen ROI signifikant verschiedene Perfusionsintensitäten festgestellt wurden als innerhalb der Malignome. Auch die Peak-Untersuchung zwischen den verschiedenen Tumorgruppen ergab wie die AUC im Dignitätsvergleich keine statistisch relevanten Unterschiede, während im Vergleich der benignen Subentitäten Warthin-Tumoren in allen

ROI wesentlich stärker perfundiert waren als pleomorphe Adenome. Die auffallend starke Ähnlichkeit der Ergebnisse der Peak- und der AUC-Auswertung sowohl in dieser Studie als auch in den aufgeführten Literaturarbeiten bekräftigt die Einschätzung, dass eine Abgrenzung der Interpretationen dieser beiden quantitativen Parameter nur schwierig vorzunehmen ist und eine Betrachtung beider Parameter als Maß für die Intensität der Perfusion naheliegt.

5.4.2.2.4. Rise Time

Die Rise Time, welche je nach genutzter Software unterschiedlich definiert sein kann (Weskott und Burns 2013, S.230), wurde in vorliegender Studie definiert als der Zeitraum vom Beginn des Intensitätsanstiegs bis zum Zeitpunkt der maximalen Signalintensität. Hinsichtlich der Differenzierung von Speicheldrüsentumoren wurde die Rise Time bisher lediglich in einer Studie von Klotz et al. (2014) untersucht. Dort wurden weder im Dignitätsvergleich noch im Vergleich benigner Subentitäten eindeutige Differenzen festgestellt. Eine differenzierte Auswertung intratumoraler Bereiche wurde dabei nicht vorgenommen (Klotz et al. 2014).

In der hier vorliegenden Studie wurden in der differenzierten Perfusionsanalyse sowohl innerhalb aller als auch innerhalb der benignen Tumoren eindeutige intratumorale Differenzen festgestellt, welche bei malignen Tumoren nicht festgestellt werden konnten. Im Vergleich zwischen verschiedenen Tumorgruppen konnten zwischen malignen und benignen Tumoren keine Unterschiede, zwischen pleomorphen Adenomen und Zystadenolymphomen hingegen zum überwiegenden Teil eindeutige Unterschiede der Rise Time festgestellt werden, was teilweise mit den Ergebnissen von Klotz und Mitarbeitern übereinstimmt (Klotz et al. 2014). In der vorliegenden Studie stehen die Ergebnisse der Rise Time nicht in Übereinstimmung mit denen der Time to Peak, welche hier eine größere Zeitspanne während der kontrastverstärkten Sonographie beschreibt (siehe Kap. 3.4.3.2. und Kap. 5.4.2.2.2.). Dies kann zu der Interpretation führen, dass die Rise Time größeren Variationsbreiten unterliegt als die Time to Peak. Weiterführende Untersuchungen anhand größerer Patientenkollektive zur Überprüfung und gegebenenfalls Validierung der hier dokumentierten Ergebnisse sind sowohl bezüglich der Rise Time als auch in Bezug auf die weiteren quantitativen Parameter wünschenswert.

5.5. Raucherstatus

Mit dem Rauchverhalten wurde in dieser Studie ein potenzieller Risikofaktor für Speicheldrüsentumoren untersucht. Ein Zusammenhang zwischen dem Tabakkonsum und dem Vorkommen von Warthin-Tumoren ist bereits in einigen Studien festgestellt worden (Pinkston und Cole 1996, Sadetzki et al. 2008, Kotwall 1992, Gallo und Bocciolini 1997). Pinkston und Cole (1996) beobachteten in ihrer Studie mit 682 Speicheldrüsentumoren einen signifikanten Zusammenhang zwischen Zigarettenrauchen und dem Vorkommen von Warthin-Tumoren. In einer Arbeit von Kotwall (1992) wurde für Raucher ein achtfach erhöhtes Risiko für das Auftreten von Warthin-Tumoren im Vergleich zu Nichtrauchern beschrieben. Diese Zusammenhänge decken sich mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie: Auch hier konnte eine eindeutige Korrelation zwischen dem Rauchverhalten und dem Vorkommen von Warthin-Tumoren beobachtet werden.

Der Tabakkonsum als möglicher Risikofaktor für maligne Tumoren der Speicheldrüsen wird in der Literatur kontrovers diskutiert und gilt bisher nicht als gesichert (Lang et al. 2005a, Sawabe et al. 2018). Sawabe und Mitarbeiter konnten einen Zusammenhang zwischen Zigarettenrauchen und dem Risiko für die Entwicklung von Speicheldrüsenmalignomen feststellen, jedoch mit Unterschieden in den verschiedenen histopathologischen Subentitäten (Sawabe et al. 2018). In anderen Arbeiten konnte hingegen keine Korrelation gezeigt werden (Muscat und Wynder 1998, Spitz et al. 1990). In der deutschen Bevölkerung lag der Anteil an Rauchern laut des Robert-Koch-Instituts im Jahr 2017 insgesamt bei etwa 24% (Zeiger et al. 2017). Da in der vorliegenden Arbeit der Anteil rauchender Patienten im Kollektiv der Parotismalignome lediglich 12,5% betrug und zudem in dieser Tumorgruppe kein statistisch relevanter Zusammenhang gezeigt werden konnte, erscheint hier eine Korrelation anhand der Daten eher unwahrscheinlich. Jedoch sollte bedacht werden, dass in dieser ebenso wie in vielen anderen Studien zur Speicheldrüsendiagnostik ein kleines Kollektiv an Patienten mit malignen Tumoren vorliegt, was eine eingeschränkte statistische Power bedingt (siehe Kap. 5.7.). Weiterführende Untersuchungen in größerem Umfang sind wünschenswert (Sadetzki et al. 2008).

5.6. Auftreten von Symptomen nach Kontrastmittelgabe

Im Rahmen dieser Studie traten bei insgesamt sechs Studienteilnehmern in zeitlichem Zusammenhang mit der Kontrastmittelgabe passager Symptome auf, welche sich bereits nach kurzer Zeit ohne Therapie besserten (siehe Kap. 4.8.). Darunter fielen kurzzeitige Geschmacksstörungen, lokale Missempfindungen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen und Schwindel. Diese werden in der Fachinformation des Herstellers des verwendeten Ultraschall-Kontrastmittels SonoVue® als gelegentliche Nebenwirkungen beschrieben (Bracco International B.V. Stand: 12.03.2020). Die Symptome können möglicherweise mit der Kontrastmittelgabe in Zusammenhang stehen oder anderweitige individuelle Auslöser haben.

5.7. Diskussion der Methodik

Da Speicheldrüsentumoren relativ selten auftreten und es eine große Variationsbreite an histologischen Subtypen gibt (Pinkston und Cole 1999, Speight und Barrett 2002), liegt ein Kritikpunkt dieser Studie wie auch vieler weiterer Studien zu Speicheldrüsen- oder Parotistumoren in der relativ geringen Größe des Patientenkollektivs. Bei einer eher kleinen Stichprobe ist fragwürdig, ob sie als repräsentativ für eine Gesamtumorggruppe gelten kann. Zudem ist die statistische Power bei kleineren Stichproben geringer. Mit einem Kollektiv von 100 Patienten ist diese Studie umfangreicher als einige andere (Klotz et al. 2014, Badea et al. 2013, Knopf et al. 2012), jedoch liegen auch größere Studien zur Speicheldrüsendiagnostik vor (Mansour et al. 2017, Bozzato et al. 2007, Wei et al. 2013). Die Gruppen der Subentitäten der vorliegenden Studie umfassen teilweise weniger als zehn Patienten (siehe Kap. 4.3.), sodass dort von einer kleineren statistischen Power ausgegangen werden muss als bei größeren Datenmengen. Das bedeutet, dass möglicherweise vorhandene statistisch relevante Unterschiede gegebenenfalls nicht nachgewiesen werden konnten. In Absprache mit dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der JGU Mainz wurden die statistischen Tests für die Auswertung der Studie entsprechend ausgewählt: Da es aufgrund der Größe der Datenmenge schwierig war, eine Normalverteilungsannahme zu verifizieren, wurden nicht-parametrische Test verwendet (siehe Kap. 3.5.).

Ein genereller Kritikpunkt sonographischer Untersuchungen besteht darin, dass der diagnostische Nutzen stark von der Erfahrung, den Kenntnissen und Fertigkeiten des

Untersuchers abhängt (Hertzberg et al. 2000, Brennan et al. 2012). Um möglichst vergleichbare Ergebnisse zu erhalten und einen Inter-Observer-Bias zu vermeiden, wurden in dieser Studie die sonographischen Untersuchungen sowie die anschließende Analyse immer durch denselben Auswerter durchgeführt. Dies fand unter Anleitung eines DEGUM III Kursleiters und immer in derselben Chronologie statt, um Abweichungen zu minimieren. Weiterhin ist die Vergleichbarkeit verschiedener Ultraschallstudien durch die große Bandbreite an Ultraschallgeräten und Analyse-Software in den Studien beeinträchtigt (Badea et al. 2013, Küstermeyer et al. 2016, Yuan et al. 2009). Inzwischen werden in jüngeren Arbeiten jedoch zum Teil geräteunabhängige Software-Programme zur Quantifizierung verwendet, um eine verbesserte Vergleichbarkeit herzustellen (siehe Kap. 5.4.2.1.). Ferner werden die Ultraschallsignalintensitäten von individuellen Patientenfaktoren wie Körpergewicht und Fettanteil beeinflusst (Weskott und Burns 2013, S.226).

Zudem können sowohl bei der konventionellen als auch bei der kontrastverstärkten Sonographie Artefakte entstehen. Diese können zum Teil in beiden sonographischen Untersuchungen ähnlich erscheinen. Jedoch gibt es auch Artefakte, die nur bei der kontrastverstärkten Sonographie auftreten. Sie können dort zu Änderungen des Signalanstiegs führen (Fetzer et al. 2018). Die mögliche Beeinflussung durch ein solches Artefakt in der Auswertung der kontrastverstärkten Sonographie ist in Kapitel 5.4.2.2.1. näher erläutert worden.

Weiterhin wurden nur Patienten in die vorliegende Studie eingeschlossen, die sich anschließend einer chirurgischen Therapie unterzogen. Dies wurde auch in anderen Studien so gehandhabt und ist schwierig zu vermeiden, da die histopathologische Aufarbeitung und Analyse den Goldstandard zum Vergleich neuer diagnostischer Methoden darstellt (Klotz et al. 2014, Bozzato et al. 2007, Knopf et al. 2012, Klotz et al. 2013). Somit waren grundsätzlich alle Patienten ausgeschlossen, welche durch Komorbiditäten oder ihren Allgemeinzustand zu hohe perioperative Risiken für eine Intubationsnarkose vorwiesen oder nicht-resektable Tumoren hatten. Dies ist in der Literatur für Speicheldrüsenmalignome beschrieben (Chen et al. 2006). Die Vermutung liegt nahe, dass bei malignen Tumoren solche Situationen häufiger vorliegen könnten als bei benignen Neoplasien der Speicheldrüse und Malignome daher in dieser ebenso wie in anderen ähnlichen Studien unterdurchschnittlich niedrig repräsentiert sein könnten. Ferner können potenzielle geographische Häufigkeitsunterschiede der Tumorentitäten

zu einer Verzerrung führen (Eveson et al. 2005a, S.213). Systematische Abweichungen, sogenannte Bias, können letztlich nicht sicher ausgeschlossen werden.

5.8. Klinische Konsequenzen

In der vorliegenden Arbeit wurde das bildgebende Verfahren CEUS hinsichtlich einer möglichen Verbesserung der Diagnostik von Parotistumoren untersucht. Ein kurzer, kritischer Blick auf die Frage nach den Konsequenzen der hier diskutierten Ergebnisse und Studien für den klinischen Alltag soll an dieser Stelle erfolgen. Wie in Kapitel 2.5. beschrieben, wird bereits bei manchen benignen Speicheldrüsentumoren wie dem Warthin-Tumor ein konservatives Management mit regelmäßigen Kontrollen unter bestimmten Voraussetzungen diskutiert. Insbesondere bei älteren, multimorbiden Patienten mit erhöhtem Risiko bei Eingriffen in Allgemeinanästhesie ist dies der Fall (Thielker et al. 2018, Quer et al. 2017, Fischer et al. 2010, Reddy et al. 2008, Vlantis et al. 2016). Laut Mansour et al. (2017) sollte bei Vorhandensein einer zuverlässigen Beurteilung in der Diagnostik generell die Notwendigkeit der operativen Therapie von Parotistumoren in Frage gestellt werden. Weiterhin kann durch eine verlässliche präoperative Artdiagnose auch das perioperative Setting verbessert sowie die anschließende Morbidität durch Vermeidung wiederholter Operationen verringert werden (Mansour et al. 2017, Knopf et al. 2012).

Einige Arbeiten, die die kontrastverstärkte Sonographie im Hinblick auf Speicheldrüsentumoren untersuchten, konnten Veränderungen der Sensitivität oder Spezifität feststellen: Bei Wei et al. (2013) wurde beispielsweise durch die Kombination von Farbduplex- mit kontrastverstärkter Sonographie ein Score ermittelt, der Sensitivitäten von 92% beziehungsweise 86% (maligne respektive benigne Tumoren) erzielte. Mansour et al. (2017) konnten mit einem multimodalen Diagnostikpfad (Anamnese, klinische Untersuchung, B-Mode-, Farbduplex- und kontrastverstärkte Sonographie) die Sensitivität für maligne Parotistumoren von zuvor 77% auf 91% steigern. Die Spezifität sank dort von zuvor 98% auf 81%, was jedoch durch den Schnellschnitt egalisiert werden konnte (Mansour et al. 2017). Knopf et al. (2012) führten ebenfalls einen multimodalen Ansatz durch und erzielten Sensitivitäten von 100%. Jedoch sind die Ergebnisse der Studien mit Vorsicht zu betrachten, zur Evaluation und Validierung der Ergebnisse sind größere Studien oder Erweiterungen der multimodalen

Diagnostikansätze erwünscht (Knopf et al. 2012, Mansour et al. 2017). Ferner konnten in der vorliegenden Arbeit zwar charakteristische Unterschiede der Tumoren in der CEUS festgestellt werden. Diese sollten jedoch aufgrund der eingeschränkten statistischen Power ebenfalls in umfangreicheren Studien überprüft und validiert werden. Zudem wurden hier keine Sensitivitäten und Spezifitäten errechnet.

Da sowohl in der bisherigen Literatur als auch in dieser Studie kein diagnostisches Mittel für sich allein die zuverlässige Artdiagnose eines Speicheldrüsentumors (benigner oder maligner Art) erlaubt (Thielker et al. 2018, Quer et al. 2017, Reddy et al. 2008, Mansour et al. 2017), erscheint es schwierig, eindeutige Konsequenzen zu ziehen. Über das Ausmaß der operativen Therapie sowie über konservative Therapiealternativen wird aktuell kontrovers diskutiert (Thielker et al. 2018, Quer et al. 2017, Reddy et al. 2008, Mansour et al. 2017). Hinsichtlich maligner Speicheldrüsentumoren ist neben der Artdiagnose die Untersuchung von Malignitätsgraduierungen aufgrund stark variierender Prognoseaussagen eine weitere Fragestellung, die in zukünftigen Studien untersucht werden könnte (siehe Kap. 2.5.). Folglich kann eine eindeutige klinische Konsequenz zum jetzigen Zeitpunkt mit der derzeitigen Datenlage nicht beschrieben werden. Möglicherweise könnte im Rahmen des deutschen Leitlinienvorhabens mit geplanter Fertigstellung in 2021 ein Expertenkonsens bezüglich dieser Fragen publiziert werden (AWMF online Stand: 10.09.2019).

Der therapeutische Ansatz der kontrastverstärkten Sonographie wurde in der vorliegenden Studie nicht untersucht, ist jedoch Gegenstand aktueller Forschung. So wird mit der zielgerichteten Therapie (targeted therapy) eine neue Anwendungsebene der CEUS diskutiert. Dabei können die kontrastverstärkenden Mikrobläschen Wirkstoffe transportieren, durch sonographisch gesteuerte Destruktion freisetzen und durch Permeabilitätssteigerung die Bioverfügbarkeit im Zielgewebe erhöhen (Sennoga et al. 2017, Kang und Yeh 2012, Welkoborsky 2019). Diese Anwendungen werden als vielversprechend diskutiert, benötigen jedoch für den klinischen Einsatz weiteren Fortschritt (Kang und Yeh 2012).

6. Zusammenfassung

Die Diagnostik von Tumoren der Glandula parotis ist weiterhin herausfordernd, da sie selten und sehr heterogen auftreten. Mit den verfügbaren bildgebenden Modalitäten wie der Sonographie, der MRT oder der CT kann die sichere Erhebung einer prätherapeutischen Artdiagnose bisher nicht gewährleistet werden. Für die Wahl des therapeutischen Vorgehens wäre eine sichere Differenzierung der Tumorentität jedoch in vielen Fällen hilfreich. Ziel der vorliegenden Studie war es, die Binnenperfusion von Parotistumoren bei 100 Patienten mit Hilfe der kontrastverstärkten Sonographie (CEUS) zu untersuchen. Dabei sollte geprüft werden, ob sich Tumorentitäten durch die Charakterisierung von qualitativen und quantitativen Perfusionsparametern differenzieren lassen und somit die Anwendung von CEUS einen Mehrwert für die Diagnostik von Parotistumoren darstellt.

Bei den in dieser Studie untersuchten Parotistumoren handelte es sich in 92% der Fälle um benigne Tumoren, während hingegen Malignome einen Anteil von 8% ausmachten. Innerhalb der Gruppe der malignen Tumoren stellten in dieser Studie, entgegen den Beobachtungen anderer Arbeiten, Plattenepithelkarzinommetastasen die häufigste maligne Entität dar (5% aller Tumoren). Innerhalb der Gruppe der benignen Tumoren wurden überwiegend Warthin-Tumoren (36% aller Tumoren) und pleomorphe Adenome (31% aller Tumoren) diagnostiziert.

Nach Durchführung der sonographischen Untersuchungen wurden einerseits benigne und maligne Tumoren, andererseits die häufigsten benignen Subentitäten vergleichend gegenübergestellt. Dabei waren die Ergebnisse der B-Mode- und Farbdopplersonographie hinsichtlich der Größe, Echogenität, Abgrenzbarkeit und Vaskularisation größtenteils mit denen der bekannten Literatur vergleichbar. Auffällig war die stärkere Vaskularisation der Warthin-Tumoren verglichen mit den pleomorphen Adenomen, was den Ergebnissen anderer Studien entspricht.

Bei der kontrastverstärkten Sonographie wurden in der vorliegenden Studie anhand einer differenzierten Auswertung der Perfusion sowohl intertumorale als auch intratumorale Vergleiche der Tumorperfusion angestellt. Damit wurde eine präzise Binnenperfluationsanalyse der Parotistumoren durchgeführt, welche verschiedene Ergebnisse erbrachte: Zunächst konnte bei allen Tumoren eine deutlich ausgeprägtere Perfluationsintensität in der Tiefe im Vergleich zu den oberflächlichen Tumorbereichen nachgewiesen werden. Dies kann auf den Ursprung oder einen Schwerpunkt der

Gefäßversorgung der Tumoren aus der Tiefe hindeuten. Intratumorale Perfusionsunterschiede stellten sich dabei innerhalb der Gruppe der benignen Tumoren differenzierter dar als innerhalb der Gruppe der malignen Tumoren. Dies lässt sich möglicherweise auf die eher chaotische Gefäßarchitektur von Malignomen zurückführen, die durch Neoangiogenese bedingt ist. Ferner zeigten sich maligne Tumoren in dieser Studie bei der Analyse der qualitativen Perfusionsmuster eindeutig häufiger zentripetal perfundiert als benigne Tumoren, was in anderen Arbeiten teils entgegenstehend, teils übereinstimmend beschrieben wurde. In der Analyse der quantitativen Parameter war in dieser Studie innerhalb der benignen Tumoren zum Teil eine eindeutige Unterscheidung möglich: Warthin-Tumoren waren (anhand der AUC-/Peak-Werte) in jeder ROI deutlich intensiver perfundiert als pleomorphe Adenome.

In dieser Studie wurden mehrere Perfusionscharakteristika isoliert, die eine Differenzierung der Tumordignität und zum Teil auch der Tumorentität erlauben. Folglich könnte die in dieser Studie beschriebene Vorgehensweise die Aussagefähigkeit der kontrastverstärkten Sonographie in der Diagnostik von Parotistumoren erhöhen. Um einen Mehrwert für die Diagnostik weiterführend zu untersuchen und gegebenenfalls sicher zu validieren, sind jedoch – insbesondere im Hinblick auf die statistische Power – weitere Studien größeren Umfangs notwendig. Zukünftige Studien mit einer gut geplanten, standardisierten Durchführung und Evaluation der CEUS innerhalb größerer Patientenkollektive und möglicherweise in multizentrischen Studien sind wünschenswert.

7. Literaturverzeichnis

- Alam M, Ratner D (2001), Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 344 (13): 975-983.
- Andreasen S, Therkildsen M, Bjørndal K, Homøe P (2016), Pleomorphic adenoma of the parotid gland 1985-2010: A Danish nationwide study of incidence, recurrence rate, and malignant transformation. *Head Neck* 38 (suppl. 1): E1364-E1369.
- Armstrong JG, Harrison LB, Spiro RH, Fass DE, Strong EW, Fuks ZY (1990), Malignant tumors of major salivary gland origin. A matched-pair analysis of the role of combined surgery and postoperative radiotherapy. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 116 (3): 290-293.
- Audet N, Palme C, Gullane P, Gilbert R, Brown D, Irish J, Neligan P (2004), Cutaneous metastatic squamous cell carcinoma to the parotid gland: analysis and outcome. *Head Neck* 26 (8): 727-732.
- Aumüller G, Doll A (2010), Mundhöhle und Kauapparat. In: G Aumüller & W Wolff, Hrsg., *Duale Reihe Anatomie, 2., überarb. edn*, Stuttgart, Thieme, 907-941.
- AWMF online Stand: 10.09.2019, Angemeldetes Leitlinienvorhaben, Diagnostik und Therapie von Speicheldrüsentumoren des Kopfes, Klassifikation S3, Registernummer 007 - 102OL [Internet] [zitiert am 13.01.2020]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/007-102OL.html>
- Badea A, Bran S, Tamas Szora A, Floares A, Badea R, Baciut G (2013), Solid parotid tumors: an individual and integrative analysis of various ultrasonographic criteria. A prospective and observational study. *Med Ultrason* 15 (4): 289-298.
- Barnes L (2005), *Pathology and genetics of head and neck tumours*, Lyon, IARC.
- Bell D, Bullerdiek J, Gnepp DR, Schwartz MR, Stenman G, Triantafyllou A (2017), Pleomorphic adenoma. In: AK El-Naggar, JKC Chan, JR Grandis, T Takata & P Slootweg, Hrsg., *World Health Organization classification of tumours, 4th edn*, Lyon, IARC, 185-186.
- Bell RB, Dierks E, Homer L, Potter B (2005), Management and outcome of patients with malignant salivary gland tumors. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 63 (7): 917-928.
- Bergersen P, Kennedy P, Kneale K (1987), Metastatic tumours of the parotid region, *Aust. N. Z. J. Surg.* 57 (1): 23-26.
- Bhatia KSS, Dai YL (2018), Routine and Advanced Ultrasound of Major Salivary Glands, *Neuroimaging Clin. N. Am.* 28 (2): 273-293.
- Bozzato A, Zenk J, Greess H, Hornung J, Gottwald F, Rabe C, Iro H (2007), Potential of ultrasound diagnosis for parotid tumors: Analysis of qualitative and quantitative parameters, *Otolaryngology - head and neck surgery* 137 (4): 642-646.

- Bracco Imaging (2015), SonoVue® Produktmonographie; dynamische Perfusion in Echtzeit, Konstanz.
- Bracco International B.V. Stand: 12.03.2020, Fachinformation / Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels SonoVue®; Zulassungsnummer: EU/1/01/177/002 [Internet] [zitiert am 12.12.2020]. URL: https://imaging.bracco.com/sites/braccoimaging.com/files/technica_sheet_pdf/de-de-2020-05-13-spc-sonovue.pdf
- Bradley M, Durham L, Lancer J (2000), The role of colour flow Doppler in the investigation of the salivary gland tumour, *Clin. Radiol.* 55 (10): 759-762.
- Brennan PA, Herd MK, Howlett DC, Gibson D, Oeppen RS (2012), Is ultrasound alone sufficient for imaging superficial lobe benign parotid tumours before surgery? *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 50 (4): 333-337.
- Brickmann, C. (2015) Stellenwert der kontrastmittelunterstützten Sonographie (CEUS) im Vergleich zur konventionellen B-Bild Sonographie und der Referenzprozedur (KM-CT) in der Abgrenzung eines zentralen Lungentumors von einer nachgeschalteten Atelektase: eine retrospektive Studie [Dissertation], Philipps-Universität Marburg Medizin.
- Bron L, Traynor S, McNeil E, O'Brien C (2003), Primary and metastatic cancer of the parotid: comparison of clinical behavior in 232 cases. *Laryngoscope* 113 (6): 1070-1075.
- Burke CJ, Thomas RH, Howlett D (2011), Imaging the major salivary glands. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 49 (4): 261-269.
- Burrowes D, Medellin A, Harris A, Milot L, Wilson S (2017), Contrast-enhanced US Approach to the Diagnosis of Focal Liver Masses. *Radiographics* 37 (5): 1388-1400.
- Califano J, Eisele DW (1999), Benign salivary gland neoplasms. *Otolaryngol. Clin. North. Am.* 32 (5): 861-873.
- Canbay, A. (2000) Wertigkeit der Szintigraphie und der Sonographie in der Diagnostik der Zystadenolymphome der Glandula parotis [Dissertation], Ruhr-Universität Bochum.
- Cantisani V, Wilson SR (2015), CEUS: Where are we in 2015? *Eur. J. Radiol.* 84 (9): 1621-1622.
- Cantisani V, Bertolotto M, Weskott HP, Romanini L, Grazhdani H, Passamonti M, Drudi FM, Malpassini F, Isidori A, Meloni FM, Calliada F, D'Ambrosio F (2015), Growing indications for CEUS: The kidney, testis, lymph nodes, thyroid, prostate, and small bowel. *Eur. J. Radiol.* 84 (9): 1675-1684.
- Cantisani V, David E, Sidhu PS, Sacconi B, Greco A, Pandolfi F, Tombolini M, Lo Mele L, Calliada F, Brunese L, Catalano C, De Vincentiis M, Di Leo N, Ascenti G, D'Ambrosio F (2016), Parotid Gland Lesions: Multiparametric Ultrasound and MRI Features. *Ultraschall Med.* 37 (5): 454-471.

- Caruso G, Salvaggio G, Ragusa P, Brancatelli G, Lagalla R (2005), Ultrasonic evaluation with second harmonic imaging and SonoVue in the assessment of cerebral perfusion in diabetic patients: a case-control study, *Eur. Radiol.* 15 (4): 823-828.
- Cawson RA (1981), *Pathologie und Diagnostik der Zahn-, Mund-und Kieferkrankheiten: Ein Repetitorium für Studium und Praxis*, München, Hanser.
- Chan A, Chan J, Abbondanzo S (2005), Haematolymphoid tumours. In: L Barnes, Hrsg., *Pathology and genetics of head and neck tumours*, Lyon, IARC, 277-280.
- Chen A, Bucci MK, Quivey J, Garcia J, Eisele D, Fu K (2006), Long-term outcome of patients treated by radiation therapy alone for salivary gland carcinomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 66 (4): 1044-1050.
- Chiosea S, Hunt J, Nagao T, Westra W (2017), Squamous cell carcinoma. In: AK El-Naggar, JKC Chan, JR Grandis, T Takata & P Slootweg, Hrsg., *World Health Organization classification of tumours*, 4th edn, Lyon, IARC, 182.
- Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, Cosgrove DO, Kudo M, Nolsøe CP, Piscaglia F, Wilson SR, Barr RG, Chammas MC (2013), Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver—update 2012, *Ultraschall in der Medizin - European journal of ultrasound* 34 (1): 11-29.
- Clevert DA, D'Anastasi M, Jung EM (2013), Contrast-enhanced ultrasound and microcirculation: efficiency through dynamics--current developments. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 53 (1-2): 171-186.
- Colevas AD, Yom S, Pfister D, Spencer S, Adelstein D, Adkins D, Brizel D, Burtness B, Busse P, Caudell J, Cmelak A, Eisele D, Fenton M, Foote R, Gilbert J, Gillison M, Haddad R, Hicks W, Hitchcock Y, Jimeno A, Leizman D, Maghami E, Mell L, Mittal B, Pinto H, Ridge J, Rocco J, Rodriguez C, Shah J, Weber R, Witek M, Worden F, Zhen W, Burns J, Darlow S (2018), *NCCN Guidelines Insights: Head and Neck Cancers*, Version 1.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 16 (5): 479-490.
- David E, Cantisani V, De Vincentiis M, Sidhu PS, Greco A, Tombolini M, Drudi FM, Messineo D, Gigli S, Rubini A, Fresilli D, Ferrari D, Flammia F, D'Ambrosio F (2016), Contrast-enhanced ultrasound in the evaluation of parotid gland lesions: an update of the literature. *Ultrasound* 24 (2): 104-110.
- de Ru J, van Leeuwen M, van Benthem, Peter Paul G, Velthuis B, Sie-Go DMDS, Hordijk G (2007), Do magnetic resonance imaging and ultrasound add anything to the preoperative workup of parotid gland tumors? *J. Oral Maxillofac. Surg.* 65 (5): 945-952.
- Ellis G, Auclair P, Gnepp D Hrsg., (1991), *Surgical pathology of the salivary glands*, Philadelphia, WB Saunders.
- El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ (2017), *WHO classification of head and neck tumours*, 4th edn, Lyon, IARC.
- Eneroth CM (1971), Salivary gland tumors in the parotid gland, submandibular gland, and the palate region. *Cancer* 27 (6): 1415-1418.

- Eveson JW, Cawson RA (1985), Salivary gland tumours. A review of 2410 cases with particular reference to histological types, site, age and sex distribution. *J. Pathol.* 146 (1): 51-58.
- Eveson JW, Cawson RA (1986), Warthin's tumor (cystadenolymphoma) of salivary glands. A clinicopathologic investigation of 278 cases. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 61 (3): 256-262.
- Eveson JW, Auclair P, Gnepp DR, El-Naggar AK (2005a), Tumours of the salivary glands: Introduction. In: L Barnes, Hrsg., *Pathology and genetics of head and neck tumours*, Lyon, IARC, 212-215.
- Eveson JW, Kusafuka K, Stenman G, Nagao T (2005b), Pleomorphic adenoma. In: L Barnes, Hrsg., *Pathology and genetics of head and neck tumours*, Lyon, IARC, 254-258.
- Fetzer DT, Rafailidis V, Peterson C, Grant EG, Sidhu P, Barr RG (2018), Artifacts in contrast-enhanced ultrasound: a pictorial essay, *Abdominal radiology* 43 (4): 977-997.
- Fischer T, Paschen CF, Slowinski T, Alkhameri A, Berl JC, Klingebiel R, Thomas A (2010), Differentiation of parotid gland tumors with contrast-enhanced ultrasound. *Rofo* 182 (2): 155-162.
- Flach M, Helm C, Tölle D (1991), Zur Problematik tiefgelegener Parotistumoren, *Laryngorhinootologie*. 70 (10): 571-574.
- Franzen A, Buchali A, Lieder A (2017), The rising incidence of parotid metastases: our experience from four decades of parotid gland surgery. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 37 (4): 264-269.
- Frazell EL (1954), Clinical aspects of tumors of the major salivary glands, *Cancer* 7 (4): 637-659.
- Gallipoli A, Manganella G, De Lutiodi di Castelguidone E, Mastro A, Ionna F, Pezzullo L, Vallone P (2005), Ultrasound contrast media in the study of salivary gland tumors, *Anticancer Res.* 25 (3c): 2477-2482.
- Gallo O, Bocciolini C (1997), Warthin's tumour associated with autoimmune diseases and tobacco use. *Acta Otolaryngol.* 117 (4): 623-627.
- Gehrking E, Gehrking I, Moubayed P (2007), Gutartige Tumoren der Glandula parotidea, *HNO* 55 (3): 195-201.
- Gou J, Chen Q, Zhou Q, Liu Y (2013), Quantitative diagnosis of salivary gland tumors with contrast-enhanced ultrasound-a preliminary study, *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology* 116 (6): 784-790.
- Greis C (2009), Ultrasound contrast agents as markers of vascularity and microcirculation, *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 43 (1-2): 1-9.

- Hertzberg BS, Kliewer MA, Bowie JD, Carroll BA, DeLong DH, Gray L, Nelson RC (2000), Physician training requirements in sonography: how many cases are needed for competence? *AJR Am. J. Roentgenol.* 174 (5): 1221-1227.
- Hessling, J. (2014) Speicheldrüsentumoren im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich- Eine retrospektive Analyse von 18 Jahren aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Universität Bonn im Vergleich zur aktuellen Literatur [Dissertation], Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.
- Hickman RE, Cawson RA, Duffy SW (1984), The prognosis of specific types of salivary gland tumors. *Cancer* 54 (8): 1620-1624.
- Holtmann H, Bobkowski M, Kreft A (2009), *BASICS Histologie*, München, Elsevier, Urban & Fischer.
- Horn-Ross PL, Ljung BM, Morrow M (1997), Environmental factors and the risk of salivary gland cancer. *Epidemiology* 8 (4): 414-419.
- Huvos AG (2005), Oncocytoma. In: L Barnes, Hrsg., *Pathology and genetics of head and neck tumours*, Lyon, IARC, 266-266.
- Ishii J, Nagasawa H, Wadamori T, Yamashiro M, Ishikawa H, Yamada T, Miyakura T, Amagasa T (1999), Ultrasonography in the diagnosis of palatal tumors. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 87 (1): 39-43.
- Issing PR (2009), 7.3.7. Tumoren. In: M Reiß, Hrsg., *Facharztwissen HNO-Heilkunde*, Berlin, Heidelberg, Springer.
- Jakobsen J, Oyen R, Thomsen H, Morcos S (2005), Safety of ultrasound contrast agents. *Eur. Radiol.* 15 (5): 941-945.
- Jecker P (2013), Ultraschalluntersuchungen bei Erkrankungen der Halsweichteile und Halslymphknoten. In: H Welkoborsky, P Jecker, J Maurer & WJ Mann, Hrsg., *Ultraschalldiagnostik Kopf-Hals*, Stuttgart, Thieme, 47-67.
- Juengsomjit R, Lapthanasupkul P, Poomsawat S, Larbcharoensub N (2015), A clinicopathologic study of 1,047 cases of salivary gland tumors in Thailand. *Quintessence Int.* 46 (8): 707-716.
- Kang ST, Yeh CK (2012), Ultrasound microbubble contrast agents for diagnostic and therapeutic applications: current status and future design, *Chang Gung Med. J.* 35 (2): 125-139.
- Katabi N, Assaad A (2017), Oncocytoma. In: AK El-Naggar, JKC Chan, JR Grandis, T Takata & PJ Slootweg, Hrsg., *World Health Organization classification of tumours*, 4th edn, Lyon, IARC, 189-190.
- Klipphahn, B. (2013) Kontrastverstärkte sonografische, perfusionsdynamische Dignitätsuntersuchungen bei Tumoren der Glandula parotis und Vergleich mit der kernspintomografischen Untersuchung [Dissertation], Friedrich-Alexander-Universität Erlangen/Nürnberg.

- Klotz LV, Gürkov R, Eichhorn ME, Siedek V, Krause E, Jauch KW, Reiser MF, Clevert D- (2013), Perfusion characteristics of parotid gland tumors evaluated by contrast-enhanced ultrasound. *Eur. J. Radiol.* 82 (12): 2227-2232.
- Klotz LV, Ingrisich MI, Eichhorn ME, Niemoeller O, Siedek V, Gürkov R, Clevert D (2014), Monitoring parotid gland tumors with a new perfusion software for contrast-enhanced ultrasound, *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 58 (1): 261-269.
- Knopf A, Mansour N, Chaker A, Bas M, Stock K (2012), Multimodal ultrasonographic characterisation of parotid gland lesions-A pilot study, *Eur. J. Radiol.* 81 (11): 3300-3305.
- Ko E, Lee S, Kim H, Kim S, Shin M, Kim N, Gong G (2008), Evaluation of tumor angiogenesis with a second-generation US contrast medium in a rat breast tumor model. *Korean J Radiol* 9 (3): 243-249.
- Kollmann C, Putzer M (2005), Ultraschallkontrastmittel — physikalische Grundlagen, *Radiologe* 45 (6): 503-512.
- Kotwall CA (1992), Smoking as an etiologic factor in the development of Warthin's tumor of the parotid gland. *Am. J. Surg.* 164 (6): 646-647.
- Krestan C (2005), Ultraschallkontrastmittel: Substanzklassen, Pharmakokinetik, klinische Anwendungen, Sicherheitsaspekte, *Radiologe* 45 (6): 513-519.
- Küstermeyer J (2019), Contrast-Enhanced Ultrasonography: Clinical Applications. In: *Ultrasonography of the Head and Neck*, Cham, Springer, 331-348.
- Küstermeyer J, Klingelhöfer G, Welkoborsky HJ (2016), Perfusionsanalyse innerhalb von Speicheldrüsentumoren bei der kontrastmittelverstärkten Sonografie, *Laryngorhinootologie.* 95 (10): 688-693.
- Lang S, Rotter N, Lorenzen A, Ihrler S, Eckel R, Hölzel D, Rasp G, Wollenberg B, Sommer K (2005a), Speicheldrüsenkarzinome: Teil I: Epidemiologie, Ätiologie, Malignitätskriterien, Prognoseparameter und Klassifikation, *HNO* 53 (9): 817-26; quiz 827.
- Lang S, Rotter N, Lorenzen A, Ihrler S, Eckel R, Hölzel D, Rasp G, Wollenberg B, Sommer K (2005b), Speicheldrüsenkarzinome: Teil II: Diagnostik und Therapie, *HNO* 53 (10): 905-11; quiz 912.
- Lee A, Givi B, Osborn VW, Schwartz D, Schreiber D (2017), Patterns of care and survival of adjuvant radiation for major salivary adenoid cystic carcinoma. *Laryngoscope* 127 (9): 2057-2062.
- Lee Y, Kang J, Yoo Y (2015), Automatic dynamic range adjustment for ultrasound B-mode imaging. *Ultrasonics* 56: 435-443.
- Lee YYP, Wong KT, King AD, Ahuja AT (2008), Imaging of salivary gland tumours. *Eur. J. Radiol.* 66 (3): 419-436.

- Leipziger J (2012), Ernährung, Verdauung und Absorption, Leber. In: JC Behrends & J Bischofberger, Hrsg., Duale Reihe Physiologie, 2., überarb. edn, Stuttgart, Thieme, 459-512.
- Lombardi D, McGurk M, Vander Poorten V, Guzzo M, Accorona R, Rampinelli V, Nicolai P (2017), Surgical treatment of salivary malignant tumors. *Oral Oncol.* 65: 102-113.
- Löning T, Jäkel K (2005), Secondary tumors. In: L Barnes, Hrsg., Pathology and genetics of head and neck tumours, Lyon, IARC, 281.
- Lüllmann-Rauch R (2009), Taschenlehrbuch Histologie, 3., vollst. überarb. edn, Stuttgart [u.a.], Thieme.
- Maahs G, Oppermann PdO, Maahs LGP, Machado Filho G, Ronchi A (2015), Parotid gland tumors: a retrospective study of 154 patients. *Braz J Otorhinolaryngol* 81 (3): 301-306.
- Mancuso TF, Brennan MJ (1970), Epidemiological considerations of cancer of the gallbladder, bile ducts and salivary glands in the rubber industry. *J. Occup. Med.* 12 (9): 333-341.
- Mansour N, Bas M, Stock K, Strassen U, Hofauer B, Knopf A (2017), Multimodal Ultrasonographic Pathway of Parotid Gland Lesions. *Ultraschall Med.* 38 (2): 166-173.
- Martinoli C, Derchi LE, Solbiati L, Rizzatto G, Silvestri E, Giannoni M (1994), Color Doppler sonography of salivary glands. *AJR Am. J. Roentgenol.* 163 (4): 933-941.
- McHugh J, Hoschar A, Dvorakova M, Parwani A, Barnes EL, Seethala R (2007), p63 immunohistochemistry differentiates salivary gland oncocytoma and oncocytic carcinoma from metastatic renal cell carcinoma. *Head Neck Pathol* 1 (2): 123-131.
- Mishra SK, Chowdhary R, Kumari S, Rao SB (2017), Effect of cell phone radiations on orofacial structures: A Systematic review, *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 11 (5): ZE01.
- Muscat JE, Wynder EL (1998), A case/control study of risk factors for major salivary gland cancer. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 118 (2): 195-198.
- Nagao T, Gnepp DR, Simpson RHW, Vielh P (2017), Warthin tumour. In: AK El-Naggar, JKC Chan, JR Grandis, T Takata & PJ Slootweg, Hrsg., World Health Organization classification of tumours, 4th edn, Lyon, IARC, 188-189.
- Nascimento AG, Amaral LP, Prado LA, Kligerman J, Silveira TR (1986), Mucoepidermoid carcinoma of salivary glands: a clinicopathologic study of 46 cases. *Head Neck Surg.* 8 (6): 409-417.

- Ouyang Q, Chen L, Zhao H, Xu R, Lin Q (2010), Detecting metastasis of lymph nodes and predicting aggressiveness in patients with breast carcinomas, *Journal of ultrasound in medicine* 29 (3): 343-352.
- Pack J, Buck H, Kistler E, Mendijs HG, Morschhäuser M, Wolff H Hrsg., (2000), *Zukunftreport demographischer Wandel*, Bonn, Bundesministerium für Bildung und Forschung.
- Parker GD, Harnsberger HR (1991), Clinical-radiologic issues in perineural tumor spread of malignant diseases of the extracranial head and neck. *Radiographics* 11 (3): 383-399.
- Paul, A. (2017) *Geräte-und Methodenvergleich der quantitativen Erfassung der Vaskularisation des subkutanen Fettgewebes mittels Kontrastmittel-Sonographie [Dissertation]*, Universität Ulm.
- Pinkston JA, Cole P (1996), Cigarette smoking and Warthin's tumor. *Am. J. Epidemiol.* 144 (2): 183-187.
- Pinkston JA, Cole P (1999), Incidence rates of salivary gland tumors: results from a population-based study. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 120 (6): 834-840.
- Piscaglia F, Bolondi L (2006), The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med. Biol.* 32 (9): 1369-1375.
- Quer M, Guntinas Lichius O, Marchal F, Vander Poorten V, Chevalier D, León X, Eisele D, Dulguerov P (2016), Classification of parotidectomies: a proposal of the European Salivary Gland Society. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 273 (10): 3307-3312.
- Quer M, Vander Poorten V, Takes RP, Silver CE, Boedeker CC, de Bree R, Rinaldo A, Sanabria A, Shaha AR, Pujol A, Zbären P, Ferlito A (2017), Surgical options in benign parotid tumors: a proposal for classification. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 274 (11): 3825-3836.
- Reddy VM, Thangarajah T, Castellanos-Arango F, Panarese A (2008), Conservative management of warthin tumour, *J. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 37 (5): 744-749.
- Röösli M, Lagorio S, Schoemaker M, Schüz J, Feychting M (2019), Brain and Salivary Gland Tumors and Mobile Phone Use: Evaluating the Evidence from Various Epidemiological Study Designs. *Annu. Rev. Public Health* 40: 221-238.
- Rudack C, Jörg S, Kloska S, Stoll W, Thiede O (2007), Neither MRI, CT nor US is superior to diagnose tumors in the salivary glands - an extended case study. *Head Face Med* 3: 19-19.
- Rychak J, Lindner J, Ley K, Klibanov A (2006), Deformable gas-filled microbubbles targeted to P-selectin. *J. Control. Release* 114 (3): 288-299.

- Ryoo I, Suh S, Lee Y, Seo H, Seol H, Woo J, Kim S (2018), Vascular Pattern Analysis on Microvascular Sonography for Differentiation of Pleomorphic Adenomas and Warthin Tumors of Salivary Glands. *J. Ultrasound Med.* 37 (3): 613-620.
- Sadetzki S, Oberman B, Mandelzweig L, Chetrit A, Ben Tal T, Jarus Hakak A, Duvdevani S, Cardis E, Wolf M (2008), Smoking and risk of parotid gland tumors: a nationwide case-control study. *Cancer* 112 (9): 1974-1982.
- Saw D, Lau WH, Ho JH, Chan JK, Ng CS (1986), Malignant lymphoepithelial lesion of the salivary gland. *Hum. Pathol.* 17 (9): 914-923.
- Sawabe M, Ito H, Takahara T, Oze I, Kawakita D, Yatabe Y, Hasegawa Y, Murakami S, Matsuo K (2018), Heterogeneous impact of smoking on major salivary gland cancer according to histopathological subtype: A case-control study. *Cancer* 124 (1): 118-124.
- Scheipers U, Siebers S, Gottwald F, Ashfaq M, Bozzato A, Zenk J, Iro H, Ermert H (2005), Sonohistology for the computerized differentiation of parotid gland tumors, *Ultrasound in medicine and biology* 31 (10): 1287-1296.
- Seifert G (1996), *Oralpathologie I, 2., völlig neubearb. edn*, Berlin, Heidelberg, Springer.
- Seifert G (1997), Karzinome in vorbestehenden Warthin-Tumoren (Zystadenolymphomen) der Parotis Klassifikation, Pathogenese und Differentialdiagnose: Klassifikation, Pathogenese und Differentialdiagnose, *Pathologie* 18 (5): 359-367.
- Seifert G, Sobin L (1992), The world health organization's histological classification of salivary gland tumors. A commentary on the second edition, *Cancer* 70 (2): 379-385.
- Seifert G, Hennings K, Caselitz J (1986), Metastatic tumors to the parotid and submandibular glands: analysis and differential diagnosis of 108 cases, *Pathology - research and practice* 181 (6): 684-692.
- Sennoga CA, Kanbar E, Auboire L, Dujardin P, Fouan D, Escoffre J, Bouakaz A (2017), Microbubble-mediated ultrasound drug-delivery and therapeutic monitoring, *Expert opinion on drug delivery* 14 (9): 1031-1043.
- Shimizu M, Ussmüller J, Hartwein J, Donath K, Kinukawa N (1999), Statistical study for sonographic differential diagnosis of tumorous lesions in the parotid gland, *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology and endodontology* 88 (2): 226-233.
- Sidhu PS, Cantisani V, Dietrich CF, Gilja OH, Saftoiu A, Bartels E, Bertolotto M, Calliada F, Clevert D, Cosgrove D (2018), The EFSUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in non-hepatic applications: update 2017 (long version), *Ultraschall in der Medizin - European journal of ultrasound* 39 (2): e2-e44.

- Sood S, McGurk M, Vaz F (2016), Management of Salivary Gland Tumours: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J. Laryngol. Otol.* 130 (S2): S142-S149.
- Speight PM, Barrett AW (2002), Salivary gland tumours. *Oral Dis.* 8 (5): 229-240.
- Spiro RH (1986), Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2,807 patients. *Head Neck Surg.* 8 (3): 177-184.
- Spitz MR, Tilley BC, Batsakis JG, Gibeau JM, Newell GR (1984), Risk factors for major salivary gland carcinoma. A case-comparison study. *Cancer* 54 (9): 1854-1859.
- Spitz MR, Fueger JJ, Goepfert H, Newell GR (1990), Salivary gland cancer. A case-control investigation of risk factors. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 116 (10): 1163-1166.
- Staples M, Marks R, Giles G (1998), Trends in the incidence of non-melanocytic skin cancer (NMSC) treated in Australia 1985-1995: are primary prevention programs starting to have an effect? *Int. J. Cancer* 78 (2): 144-148.
- Stennert E, Jungehülsing M (2001), Chirurgie der Glandula parotis einschließlich rekonstruktiver Fazialis-Chirurgie: Standard und Qualitätssicherung, *Laryngo-, Rhino-, Otologie* 80 (suppl. 1): 156-197.
- Strobel D, Seitz K, Blank W, Schuler A, Dietrich C, von Herbay A, Friedrich Rust M, Kunze G, Becker D, Will U, Kratzer W, Albert FW, Pachmann C, Dirks K, Strunk H, Greis C, Bernatik T (2008), Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of focal liver lesions--diagnostic accuracy in clinical practice (DEGUM multicenter trial). *Ultraschall Med.* 29 (5): 499-505.
- Takeichi N, Hirose F, Yamamoto H, Ezaki H, Fujikura T (1983), Salivary gland tumors in atomic bomb survivors, hiroshima, japan. II. Pathologic study and supplementary epidemiologic observations. *Cancer* 52 (2): 377-385.
- Teymoortash A, Werner JA (2005), Tissue that has lost its track: Warthin's tumour. *Virchows Arch.* 446 (6): 585-588.
- Thackray A, Lucas R (1974), Tumors of the major salivary glands, Washington DC, Armed Force Institute of Pathology.
- Thielker J, Grosheva M, Ihrler S, Wittig A, Guntinas-Lichius OG (2018), Contemporary management of benign and malignant parotid tumors, *Frontiers in surgery* 5: 39.
- Tsai CC, Chen CL, Hsu HC (1996), Expression of Epstein-Barr virus in carcinomas of major salivary glands: a strong association with lymphoepithelioma-like carcinoma. *Hum. Pathol.* 27 (3): 258-262.
- Valstar MH, de Ridder M, van den Broek, E C, Stuijver MM, van Dijk, B A C, van Velthuisen, M L F, Balm AJM, Smeele LE (2017), Salivary gland pleomorphic adenoma in the Netherlands: A nationwide observational study of primary tumor

incidence, malignant transformation, recurrence, and risk factors for recurrence. *Oral Oncol.* 66: 93-99.

- Vlantis AC, Ng SK, Mak CK, Cheung JM, Chan AB, van Hasselt CA (2016), If cytology of Warthin tumor is accurate, can management be conservative? *Ear Nose Throat J.* 95 (4-5): 185-188.
- Wang H, Machtaler S, Bettinger T, Lutz A, Luong R, Bussat P, Gambhir S, Tranquart F, Tian L, Willmann J (2013), Molecular imaging of inflammation in inflammatory bowel disease with a clinically translatable dual-selectin-targeted US contrast agent: comparison with FDG PET/CT in a mouse model. *Radiology* 267 (3): 818-829.
- Wang Z, Tang J, An L, Wang W, Luo Y, Li J, Xu J (2007), Contrast-enhanced ultrasonography for assessment of tumor vascularity in hepatocellular carcinoma, *Journal of ultrasound in medicine* 26 (6): 757-762.
- Wei X, Li Y, Zhang S, Li X, Wang H, Yong X, Wang X, Li X, Gao M (2013), Evaluation of microvascularization in focal salivary gland lesions by contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) and Color Doppler sonography, *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 54 (3): 259-271.
- Welkoborsky HJ (2009), Ultrasound usage in the head and neck surgeon's office, *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 17 (2): 116-121.
- Welkoborsky HJ (2011), Aktuelle Aspekte der Ultraschalluntersuchung der Speicheldrüsen, *HNO* 59 (2): 155-165.
- Welkoborsky HJ (2013a), Physikalische Grundlagen der Ultraschalldiagnostik. In: H Welkoborsky, P Jecker, J Maurer & WJ Mann, Hrsg., *Ultraschalldiagnostik Kopf-Hals*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG, 18-35.
- Welkoborsky HJ (2013b), Ultraschalluntersuchung bei Erkrankungen der Kopfspeicheldrüsen. In: H Welkoborsky, P Jecker, J Maurer & WJ Mann, Hrsg., *Ultraschalldiagnostik Kopf-Hals*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG, 94-109.
- Welkoborsky HJ (2019), Future Developments of Sonography. In: H Welkoborsky & P Jecker, Hrsg., *Ultrasonography of the Head and Neck*, Cham, Springer, 349-356.
- Welkoborsky HJ, Jecker P (2019), *Ultrasonography of the Head and Neck An Imaging Atlas*, Cham, Springer.
- Weskott H, Ioanimescu ES (2012), Diagnostic approach to lymph node disease in ultrasound, *EFSUMB course book on ultrasound*. Dietrich C.F. London: EFSUMB: 189-224.
- Weskott H, Burns PN (2013), *Contrast-enhanced ultrasound*, Bremen u.a., UNI-MED-Verl.
- Woods JE, Chong GC, Beahrs OH (1975), Experience with 1,360 primary parotid tumors. *Am. J. Surg.* 130 (4): 460-462.

- Yang H, Liu G, Lu M, Xu H, Xie X (2007), Evaluation of the vascular architecture of hepatocellular carcinoma by micro flow imaging: pathologic correlation. *J. Ultrasound Med.* 26 (4): 461-467.
- Yuan W, Hsu H, Chou Y, Hsueh H, Tseng T, Tiu C (2009), Gray-scale and color Doppler ultrasonographic features of pleomorphic adenoma and Warthin's tumor in major salivary glands, *Clin. Imaging* 33 (5): 348-353.
- Zajkowski P, Jakubowski W, Białek EJ, Wysocki M, Osmólski A, Serafin-Król M (2000), Pleomorphic adenoma and adenolymphoma in ultrasonography, *European journal of ultrasound* 12 (1): 23-29.
- Zbären P, Vander Poorten V, Witt R, Woolgar J, Shaha A, Triantafyllou A, Takes R, Rinaldo A, Ferlito A (2013), Pleomorphic adenoma of the parotid: formal parotidectomy or limited surgery? *Am. J. Surg.* 205 (1): 109-118.
- Zeiger J, Kuntz B, Lange C (2017), Rauchen bei Erwachsenen in Deutschland, *Journal of health monitoring* 2 (2): 59-65.
- Zilles K, Tillmann B (2010), *Anatomie*, Berlin, Heidelberg, Springer.

8. Anhang

1.) Aufklärungsbogen für die kontrastverstärkte Ultraschalluntersuchung (3 Seiten):

	<p>Aufklärungsbogen Ultraschall Kontrastuntersuchung</p>	<p><u>Geltungsbereich</u> <input type="checkbox"/> KRH Klinikum Nordstadt <input checked="" type="checkbox"/> HNO-Klinik <input checked="" type="checkbox"/> KHT-Zentrum</p>
<p>Patientenetikett</p>		
<p><u>Ultraschalluntersuchung mit Kontrastmittelgabe</u></p>		
<p>Studie zur Analyse der Perfusionscharakteristika bei unklaren Raumforderungen des Kopf- und Halsbereichs mittels kontrastverstärkter Ultraschalluntersuchungen</p>		
<p>Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,</p>		
<p>wir führen in unserer Klinik eine Studie zum Einsatz von Kontrastmitteln bei der Ultraschalluntersuchung durch. Als Ergänzung zum routinemäßigen Ultraschall erlaubt der Einsatz eines Kontrastmittels genauere Informationen zur Durchblutung von Lymphknoten und Geschwülsten. Dadurch kann im Idealfall bereits vor einer geplanten Operation eine Einschätzung vorgenommen werden um welches Krankheitsbild es sich handelt und ob eine gut- oder bösartige Erkrankung vorliegt. Somit kann die Dringlichkeit einer Operation und die bestmögliche Therapie häufig besser eingeschätzt werden.</p>		
<p>Zweck und Ablauf der Studie Damit die Aussagekraft dieser Untersuchungsmethode weiter verbessert werden kann, untersuchen wir Patienten mit unklaren Schwellungen im Kopf- und Halsbereich mit dem konventionellen Ultraschall und vergleichen diesen mit dem kontrastmittelverstärkten Ultraschall. Zudem führen wir im Rahmen der gewohnten Diagnostik häufig eine Feinnadelpunktion durch. Das Ergebnis dieser Befunde vergleichen wir im Falle einer erfolgten Operation mit dem feingeweblichen Untersuchungsergebnis der Kollegen des Instituts für Pathologie und werten diese Daten entsprechend aus. In vielen Fällen profitieren Sie als Patient schon jetzt von dem Ergebnis dieser Untersuchung.</p>		
<p>Datenschutz Die Untersuchungen werden in Ihrer Krankenakte neben Ihren weiteren Untersuchungsbefunden dokumentiert und unterliegen allesamt der ärztlichen Schweigepflicht und werden entsprechend unserem klinikinternen Datenschutzstandard vertraulich behandelt. Die gewonnenen Daten werden pseudonymisiert ausgewertet und gegebenenfalls veröffentlicht. Dies bedeutet, dass im Rahmen der Datenauswertung nicht ihr vollständiger Name verarbeitet wird, sondern aufgrund der Zuordnung eines Pseudonyms nur durch uns ein Rückschluss auf Ihre Identität möglich ist. Im Falle einer Veröffentlichung von Forschungsergebnissen ist ein Rückschluss auf Ihre Person oder Ihr Krankheitsbild nicht möglich. Sie bleiben anonym.</p>		
<p>Nutzen und Risiko für Sie als Patientin / Patient In vielen Fällen profitieren Sie bereits jetzt von einer kontrastmittelverstärkten Ultraschalluntersuchung durch eine genauere Diagnostik ihres Krankheitsbildes. Die Dringlichkeit einer eventuell notwendigen Operation kann dadurch häufig besser eingeschätzt werden und die anstehende Therapie ist somit genauer planbar. Wie bei vielen anderen medizinischen Untersuchungen gibt es auch bei der Kontrastmittelsonographie mögliche Risiken, welche jedoch als sehr gering einzustufen sind. Die Anlage eines Venenzugangs erfolgt ähnlich wie eine Blutabnahme durch Einbringen eines Kunststoffkatheters in eine Vene mittels Nadelpunktion. In sehr seltenen Fällen kann es dabei, wie auch bei einer Blutentnahme, zu bleibenden Missempfindungen im Bereich der Einstichstelle durch eine Nervenschädigung kommen. In der Regel wird das Kontrastmittel gut vertragen. Nebenwirkungen sind selten. Die bisher beschriebenen Nebenwirkungen nach der Gabe des Kontrastmittels waren überwiegend nicht schwerwiegend, nur vorübergehend und verschwanden spontan ohne zurückbleibende Schäden. Unter den berichteten Nebenwirkungen waren Empfindungen an der Injektionsstelle (z.B. Wärmegefühl am Arm) und Kopfschmerzen am häufigsten. Zudem wurde über Übelkeit, Gesichtsröte und Geschmacksempfindungen berichtet. In sehr seltenen Fällen kann es nach Gabe von Kontrastmittel zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen, mit Hautrötung, Schwellung, Verlangsamung der Herzschlag- und Atemfrequenz und Ab-</p>		
<p><small>Dokumentenname: Erstellung / Freigabe</small></p>	<p><small>Aufklärungsbogen Ultraschall Kontrastuntersuchung</small></p>	<p><small>Seite 1 von 3 Version 2, 03/2015</small></p>

fall des Blutdrucks, die sich in sehr seltenen Fällen zum lebensbedrohlichen anaphylaktischen Schock entwickeln können. Solch gravierende Nebenwirkungen wurden bisher nur wenige Male beschrieben. In der Literatur wird die Häufigkeit einer solchen Nebenwirkung mit 0,0098% angegeben (Solivetti FM et al., Ultraschall in Med 2012; 33: 597-598). Aufgrund dieser möglichen Komplikationen sollten Sie während und nach der Untersuchung vorübergehend unter ärztlicher Aufsicht bleiben.

Hintergrund

Die Sonographie (Ultraschall) ist eine komplikationsarme, wenig belastende Untersuchung zur Darstellung von Organen und Gefäßen – im Kopf und Halsbereich zum Beispiel von Speicheldrüsen, Lymphknoten oder der Halsschlagader. Durch die zusätzliche Gabe eines Ultraschallkontrastmittels kann der diagnostische Nutzen der Untersuchung häufig deutlich erhöht werden. Eine möglichst genaue Diagnostik Ihres Krankheitsbildes ist wichtig zur Einschätzung der Prognose und der in Frage kommenden Therapieoptionen (z.B. Operation, medikamentöse Therapie, Strahlentherapie).

Was sind Ultraschallkontrastmittel?

Ultraschallkontrastmittel (z.B. SonoVue®) bestehen aus einer Lösung kleinster Luft- und Gasbläschen, deren Größe nur ca. 1/3 der Größe eines roten Blutkörperchens beträgt. Sie reflektieren die Schallwellen sehr viel stärker als die Blutbestandteile. Somit können durchblutete Gewebe deutlich genauer untersucht werden, denn auch kleinste Blutgefäße kommen dadurch zur Darstellung. Dies ist mit herkömmlichen Ultraschalluntersuchungen nicht möglich.

Wie wird das Kontrastmittel verabreicht?

Das Kontrastmittel wird Ihnen in eine Vene injiziert. Dazu werden wir Ihnen für die Untersuchung einen venösen Zugang legen (flexible Kanüle, die in der Vene verbleibt, wie z.B. zur Antibiotikatherapie über die Vene). Die Menge des Kontrastmittels beträgt in der Regel zwischen 2,4 bis 5ml.

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig und kann jederzeit auch ohne Angabe von Gründen widerrufen oder abgebrochen werden, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile entstehen.

Patientenetikett

Patientenetikett

Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei diesem Forschungsvorhaben personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an dem Forschungsvorhaben folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an dem Forschungsvorhaben teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieses Forschungsvorhabens personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern in der HNO-Klinik, KRH Klinikum Nordstadt aufgezeichnet werden.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Auftraggebers in meine beim Studienarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung des Forschungsvorhabens notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Studienarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an dem Forschungsvorhaben beenden kann. Beim Widerruf meiner Einwilligung, an dem Forschungsvorhaben teilzunehmen, habe ich das Recht, die Löschung aller meiner bis dahin gespeicherten personenbezogenen Daten zu verlangen.
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch des Forschungsvorhabens mindestens 5 Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

- Ich bin mit der Teilnahme an der o.g. Studie durch eine Ultraschalluntersuchung mittels Kontrastmittel einverstanden, über Vor- und Nachteile der Untersuchung sowie mögliche Komplikationen wurde ich aufgeklärt.

Eine Kopie dieser Information und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt in der Studienstelle.

Datum: _____

Unterschrift Arzt: _____

Unterschrift Patient: _____

2.) Tabelle mit den Mittelwerten \pm SD der quantitativen Parameter AUC [dB*s], TTP [s], Peak [dB], Rise Time [s] in der Gesamtgruppe aller Tumoren:

ROI	AUC [dB*s]	TTP [s]	Peak [dB]	Rise Time [s]
P1	71,4 \pm 90,6	21,7 \pm 6,8	5,7 \pm 5,4	5,7 \pm 4,3
P2	61,8 \pm 78,1	20,4 \pm 7,8	4,8 \pm 5,0	5,1 \pm 4,5
P3	70,4 \pm 86,0	20,4 \pm 7,4	5,7 \pm 5,5	5,5 \pm 4,1
P4	106,7 \pm 111,3	22,2 \pm 6,1	8,9 \pm 6,4	7,1 \pm 4,8
P5	126,7 \pm 127,4	20,2 \pm 7,7	9,5 \pm 7,4	7,0 \pm 4,6
P6	111,3 \pm 114,0	21,0 \pm 7,2	9,0 \pm 6,3	7,4 \pm 4,2
Z1	90,3 \pm 102,7	19,7 \pm 7,2	7,3 \pm 6,4	5,9 \pm 4,4
Z2	97,8 \pm 108,1	19,5 \pm 7,5	7,5 \pm 6,8	5,8 \pm 4,7

9. Danksagung

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater [REDACTED] für die Überlassung dieses interessanten Promotionsthemas in der HNO-Klinik des KRH Klinikum Nordstadt. Zugleich möchte ich mich für seine kompetente Unterstützung bei der Vorveröffentlichung von Ergebnissen der Dissertation auf dem deutschen HNO-Kongress 2019 bedanken.

Ein ganz besonderes Dankeschön gilt meinem Betreuer [REDACTED] für die ausgezeichnete Betreuung der Arbeit. Seine fachlich brillante und beispiellos geduldige Unterstützung und Beratung in allen Fragen trugen sehr zum Gelingen dieser Arbeit bei.

Dem Institut für Pathologie des KRH Klinikum Nordstadt [REDACTED] möchte ich herzlich danken für die histopathologische Aufarbeitung und Analyse der Tumoren sowie für das Bereitstellen eigener histopathologischer Abbildungen für diese Arbeit. Weiterhin möchte ich mich bei allen Mitarbeiter*innen der HNO-Klinik des KRH Klinikum Nordstadt bedanken, die mich bei der Planung und Durchführung der sonographischen Untersuchungen unterstützt haben. Ohne ihre Hilfe wäre eine Durchführung der Studie nicht möglich gewesen.

Für die kompetente Beratung bei der statistischen Auswertung der Daten danke ich dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Zudem möchte ich ganz herzlich den Mitarbeiter*innen des Promotionsbüro in Mainz danken für ihre sachkundige Auskunft zu allen Fragen bezüglich Anmeldung, Einreichung und Kolloquium.

Weiterhin möchte ich mich ganz herzlich bei den Mitarbeitenden der Bibliothek der Medizinischen Hochschule Hannover bedanken, [REDACTED] welche mir sehr kompetent und freundlich bei allen Fragen zur Zitation und Literaturdatenbank weitergeholfen haben.

Zuletzt möchte ich meinen wichtigsten Dank meiner Familie und meinem Partner aussprechen für ihre unermüdliche und liebevolle Unterstützung während der gesamten Zeit. Euch gilt mein größter Dank!

10. Tabellarischer Lebenslauf