Aus der Abteilung für Radiologie und Nuklearmedizin
des St.-Elisabeth-Hospitals Bochum
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K.-U. Tiedjen

Wertigkeit der Szintigraphie und der Sonographie
in der Diagnostik der Zystadenolymphome
der Glandula parotis

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung
des Doktorgrades der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von:

Ali E. Canbay

Malatya

2000

Dekan: Prof. Dr. med. G. Muhr

Referent: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K.-U. Tiedjen

Korreferent:

Tag der mündlichen Prüfung:

Für meine verstorbene Nichte Lara

Inhalt

1	<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	10
2	<u>EINLEITUNG UND AUFGABENSTELLUNG</u>	11
3	<u>GRUNDLAGEN</u>	13
3.1	<u>GLANDULA PAROTIS</u>	13
3.1.1	<u>Anatomie der Glandula parotis</u>	13
3.1.2	<u>Histologie der großen Speicheldrüsen</u>	16
3.1.3	<u>Normale Histologie der Speicheldrüsen und ihre Beziehung zu den Tumorentitäten</u>	18
3.1.4	<u>Das sekretorische Immunsystem der Speicheldrüsen</u>	19
3.1.5	<u>Physiologie der Speicheldrüsen</u>	20
3.1.5.1	<u>Nervale Steuerung der Sekretion</u>	20
3.1.5.2	<u>Zusammensetzung des Speichels</u>	21
3.1.6	<u>Entwicklungsgeschichte der Glandula parotis</u>	22
3.2	<u>SPEICHELDRÜSENTUMORE</u>	23
3.2.1	<u>Symptomatik der Speicheldrüsentumore</u>	25
3.2.2	<u>Diagnostik der Speicheldrüsentumore</u>	26
3.3	<u>ZYSTADENOLYMPHOME</u>	29
3.3.1	<u>Historie der Zystadenolymphome</u>	29
3.3.2	<u>Klinik der Zystadenolymphome</u>	30
3.3.2.1	<u>Größe und Lokalisation</u>	31
3.3.3	<u>Alters-, Geschlechts- und ethnische Verteilung</u>	31
3.3.4	<u>Makroskopie</u>	32
3.3.5	<u>Histologie der Zystadenolymphome</u>	33
3.3.5.1	<u>Subtyp 1</u>	34
3.3.5.2	<u>Subtyp 2</u>	35
3.3.5.3	<u>Subtyp 3</u>	35
3.3.5.4	<u>Subtyp 4</u>	36
3.3.5.5	<u>Lymphoide Stromazusammensetzung</u>	36
3.3.6	<u>Entartung der Zystadenolymphome</u>	37
3.3.7	<u>Differentialdiagnose</u>	38
3.3.8	<u>Patho-Histogenese</u>	38
3.3.9	<u>Diagnostische Möglichkeiten der Zystadenolymphome</u>	39
3.4	<u>DIAGNOSTIK DER SPEICHELDRÜSEN</u>	40
3.4.1	<u>Grundlagen der Sonographie</u>	40
3.4.1.1	<u>Geräteanforderung</u>	40
3.4.1.2	<u>Untersuchungstechnik</u>	41

3.4.1.3	<u>Wertigkeit der Sonographie</u>	42
3.4.2	<u>Echomorphologie der nicht pathologischen Speicheldrüsen</u>	43
3.4.3	<u>Echomorphologie der Speicheldrüsentumore</u>	44
3.4.3.1	<u>Begrenzung (scharf, unscharf)</u>	44
3.4.3.2	<u>Echogenität</u>	44
3.4.3.3	<u>Homogenität</u>	44
3.4.3.4	<u>Zystische Anteile</u>	45
3.4.3.5	<u>Dorsale Schallverstärkung</u>	45
3.4.4	<u>Sonomorphologische Wertigkeit bei benignen epithelialen Tumoren</u>	45
3.4.4.1	<u>Pleomorphe Adenome</u>	45
3.4.4.2	<u>Zystadenolymphome</u>	46
3.4.4.3	<u>Basalzelladenome und Speicheldrangadenome</u>	48
3.4.5	<u>Sonomorphologie der malignen Tumore</u>	48
3.5	<u>GRUNDLAGEN DER SZINTIGRAPHIE</u>	50
3.5.1	<u>Gamma-Kamera (Szintillationskamera)</u>	50
3.5.2	<u>Radioaktive Nuklide in der Nuklearmedizin</u>	50
3.5.3	<u>Die Szintigraphie in der Diagnostik der Speicheldrüsen</u>	53
3.5.4	<u>Wertigkeit der Szintigraphie in der Diagnostik der Zystadenolymphome in der</u> <u>Literatur</u>	56
3.5.5	<u>Szintigraphische Darstellung der Zystadenolymphome mit anderen Radioisotopen</u> <u>58</u>	
4	<u>MATERIAL UND METHODE</u>	61
4.1	<u>PATIENTENGUT UND METHODIK</u>	61
4.2	<u>SONOGRAPHIE DER SPEICHELDRÜSEN</u>	61
4.3	<u>SZINTIGRAPHIE DER SPEICHELDRÜSEN</u>	62
4.4	<u>ERMITTLUNG DER SENSITIVITÄT, DER SPEZIFITÄT UND DES VORHERSAGEWERTES (PREDICTIV</u> <u>VALUE)</u>	62
5	<u>ERGEBNISSE</u>	64
5.1	<u>FALLBESCHREIBUNGEN</u>	64
5.1.1	<u>Beobachtung 1: K.B. männlich, 62 Jahre</u>	64
5.1.1.1	<u>Sonographie</u>	64
5.1.1.2	<u>Szintigraphie</u>	65
5.1.1.3	<u>Histologie</u>	65
5.1.2	<u>Beobachtung 2: S.H. weiblich, 70 Jahre</u>	66
5.1.2.1	<u>Sonographie</u>	66
5.1.2.2	<u>Szintigraphie</u>	67
5.1.2.3	<u>Histologie</u>	68
5.1.3	<u>Beobachtung 3: R. M. männlich, 60 Jahre</u>	69

5.1.3.1	<u>Sonographie</u>	69
5.1.3.2	<u>Szintigraphie</u>	70
5.1.3.3	<u>Histologie</u>	70
5.2	<u>DATEN UND BEFUNDE UNTERSUCHTER PATIENTEN</u>	71
5.3	<u>ZUSAMMENFASSUNG DER DATEN</u>	88
5.3.1	<u>Geschlechtsverteilung</u>	88
5.3.2	<u>Altersverteilung</u>	88
5.3.3	<u>Bilateralität</u>	89
5.3.4	<u>Speicherverhalten</u>	90
5.3.5	<u>Histologische Differenzierung</u>	90
5.3.6	<u>Vergleich der Testverfahren</u>	91
5.4	<u>SENSITIVITÄT, SPEZIFITÄT UND VORHERSAGEWERT</u>	91
6	<u>AUSWERTUNG</u>	93
7	<u>DISKUSSION: VERGLEICH DER ERGEBNISSE MIT DER LITERATUR</u>	96
8	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	101
9	<u>LITERATUR</u>	103
	<u>DANKSAGUNG</u>	119
	<u>LEBENS LAUF</u>	120

Abbildungen

ABBILDUNG 1:	TOPOGRAPHISCHE DARSTELLUNG DER GLANDULA PAROTIS UND IHRE BEZIEHUNG ZU DEN ANDEREN SPEICHELDRÜSEN (MODIFIZIERT NACH LEONHARDT 1990)	15
ABBILDUNG 2:	SCHEMATISCHE ZEICHNUNG DER „SEKRETORISCHEN EINHEIT DER GLANDULA PAROTIS“ (MODIFIZIERT NACH BORN ET AL 1988)	17
ABBILDUNG 3:	K.B., MÄNNLICH, 62 JAHRE, SONOGRAPHIE DER LINKEN GLANDULA PAROTIS: ECHOARME RAUMFORDERUNG MIT EINEM DURCHMESSER VON MAXIMAL 1,0 CM.	64
ABBILDUNG 4:	K.B., MÄNNLICH (WIE ABBILDUNG 3), 62 JAHRE, SPEICHELDRÜSENSZINTIGRAPHIE VON VENTRAL: SYMMETRISCH UNAUFFÄLLIGE DARSTELLUNG DER SPEICHELDRÜSEN BDS. VOR UND NACH GABE VON ZITRONENSAFT.	65
ABBILDUNG 5:	S.H., WEIBLICH, 70 JAHRE, SONOGRAPHISCHE DARSTELLUNG DER RECHTEN (UNTEN) UND DER LINKEN (OBEN) GLANDULA PAROTIS: ECHOARME RAUMFORDERUNGEN IN BEIDEN PAROTIDEN MIT EINEM DURCHMESSER JEWEILS VON MAXIMAL 2,0 CM.	66
ABBILDUNG 6:	S.H., WEIBLICH, 70 JAHRE (WIE ABBILDUNG 5), JEWEILS SEITLICHE SZINTIGRAPHISCHE DARSTELLUNG DER SPEICHELDRÜSEN MIT DEUTLICHER BILATERALER SPEICHERUNG VOR UND NACH GABE VON ZITRONENSAFT.	67
ABBILDUNG 7:	R.M., MÄNNLICH, 60 JAHRE. SONOGRAPHIE DER LINKEN GLANDULA PAROTIS: ECHOARME RAUMFORDERUNG MIT EINEM DURCHMESSER VON MAXIMAL 3,5 CM.	69
ABBILDUNG 8:	(WIE ABBILDUNG 7) R.M., MÄNNLICH, 60 JAHRE. JEWEILS SEITLICHE SZINTIGRAPHISCHE DARSTELLUNG DER SPEICHELDRÜSEN MIT DEUTLICHER SPEICHERUNG NACH DER ZITRONENSAFTGABE IN DER LINKEN PAROTIS.	70
ABBILDUNG 9:	GESCHLECHTSVERTEILUNG.	88
ABBILDUNG 10:	ALTERSVERTEILUNG DES MÄNNLICHE GESCHLECHTS.	89
ABBILDUNG 11:	ALTERSVERTEILUNG DES WEIBLICHEN GESCHLECHTS.	89
ABBILDUNG 12:	ANZAHL DER BILATERALEN TUMORE	89
ABBILDUNG 13:	SPEICHERUNGSVERHALTEN DER ZYSTADENOLYMPHOME.	90
ABBILDUNG 14:	HISTOLOGISCHE KLASSIFIKATION DER ZYSTADENOLYMPHOME.	90

Tabellen

TABELLE 1	LOKALISATION DER SPEICHELDRÜSENTUMORE (SEIFERT ET AL 1984).....	25
TABELLE 2	ANTEIL DER MALIGNOME AN ALLEN SPEICHELDRÜSENTUMOREN NACH LOKALISATION (SEIFERT ET AL 1984).....	25
TABELLE 3	SYMPTOME DER SPEICHELDRÜSENTUMORE (SWOBODA ET AL 1994)	26
TABELLE 4	HISTOLOGISCHE KLASSIFIKATION EPITHELIALER SPEICHELDRÜSENTUMORE (WHO, 2 ND EDN 1991).....	28
TABELLE 5	SONOGRAPHISCHE SENSITIVITÄT DER ZYSTADENOLYMPHOME IN DER LITERATUR.....	48
TABELLE 6	DIE HÄUFIGSTEN URSACHEN FOKALER/DIFFUSER ^{99m} Tc-PTT MEHR- BZW. MINDERSPEICHERUNG DER GROßEN KOPFSPEICHELDRÜSEN (MODIFIZIERT NACH BIHL UND MAIER 1988)	55
TABELLE 7	ZYSTADENOLYMPHOME IN DER LITERATUR OHNE EINE AKKUMULATION VON TECHNETIUM.....	57
TABELLE 8	TABELLARISCHE ZUSAMMENSTELLUNG DER DATEN UND BEFUNDE VON N=34 PATIENTEN MIT INSGESAMT 39 PAROTIS-TUMOREN	72
TABELLE 9	VERGLEICH BEIDER UNTERSUCHUNGSVERFAHREN BEI DEN 25 HISTOLOGISCH GESICHERTEN ZYSTADENOLYMPHOMEN	91

1 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Tc	Technetium
Tc-PTT	Technetium-Pertechnetat
PAS	Perjodsäure-Schiff-Reaktion
HE	Hämatoxylin, Eosin
RN	richtig negativ
RP	richtig positiv
FN	falsch negativ
FP	falsch positiv
K	Krankheit
K^-	Abwesenheit der Krankheit
T^+	positives Testresultat
T^-	negatives Testresultat
P	Wahrscheinlichkeit
ZAL	Zystadenolymphom

2 EINLEITUNG UND AUFGABENSTELLUNG

Zystadenolymphome oder Warthin-Tumore sind die zweithäufigsten Tumore der Glandula parotis. Sie sind mit etwa 10% an der Tumorrare der Ohrspeicheldrüsen beteiligt. Bereits 1910 haben Albrecht und Arzt die nach dem amerikanischen Pathologen Warthin benannten Tumore beschrieben.

Die Zystadenolymphome stellen sich sonographisch als begrenzte, überwiegend solitäre Raumforderungen dar. Sonographisch können sie durch die inhomogene interne Echotextur mit mehreren echofreien zystischen Arealen typisiert werden.

Eine weitere Möglichkeit der Diagnostik der Zystadenolymphome ist die Szintigraphie. Aufgrund ihres adenomatösen Anteils nehmen sie wie die Speicheldrüsen selbst ^{99m}Tc -Pertechnetat auf. Dieses Radionuklid wird statt Jod auf Grund der vorteilhaften Halbwertszeit und somit relativ geringen Strahlenbelastung primär in der Schilddrüsendiagnostik eingesetzt. Nach Gabe von ^{99m}Tc -Pertechnetat reichert es sich auch in sämtlichen Speicheldrüsen wie in schleimbildenden Zellen des Gastrointestinaltraktes an. Nach Gabe von Zitronensaft entleeren sich die Speicheldrüsen weitestgehend, nicht hingegen das mittlerweile speichernde Zystadenolymphom.

Durch die Entwicklung hochauflösender Small-part-real-time-Ultraschallscanner und technologische Verbesserungen in der akustischen Signalverarbeitung lässt sich die oberflächlich gelegene Ohrspeicheldrüse auch sehr gut darstellen. Bei im Detail guten Auflösungsvermögen ist die Ultraschalluntersuchung ein preisgünstiges, gut verfügbares, wenig belastendes, nicht-invasives Verfahren, so dass sich auch die Frage nach der Notwendigkeit einer präoperativen Diagnostik mittels Speicheldrüsenzintigraphie bei Zystadenolymphomen stellt.

Das Ziel und die Aufgabenstellung dieser prospektiven Untersuchung ist die Klärung, ob

1. die Radionuklidaufnahme in das Zystadenolymphom obligat ist oder ob es auch negative Befunde gibt;
2. durch einen positiven Ausfall die Benignität gesichert ist oder ob es auch falsch-positive Befunde gibt;

3. sich bei positivem Ausfall eine Operations-Indikation relativieren lässt, so z.B. bei älteren Patienten oder in Anbetracht der Gesamtmorbidität;
4. der Stellenwert der Szintigraphie gegenüber der Sonographie mit dem technischen Fortschritt abgenommen hat (beurteilt nach dem histologischen Befund).

3 GRUNDLAGEN

3.1 Glandula parotis

3.1.1 Anatomie der Glandula parotis

Die läppchenförmige Parotis, die in ihrer Form einer auf die Spitze gestellten Pyramide ähnelt, ist mit ca. 20-30 Gramm die größte Kopfspeicheldrüse. Sie liegt ventrokaudal des Ohres, dorsal und lateral des Ramus mandibulae, und reicht mit einem keilförmigen Ausläufer retromandibular nach medial in den parapharyngealen Raum. Nach unten grenzt die Ohrspeicheldrüse an den vorderen Umfang des Warzenfortsatzes, legt sich dem Vorder- rand des M. sternocleidomastoideus in dessen oberstem Anteil an und senkt sich mit ihrem Gewebe in die Fossa retromandibularis. Etwas kaudal des Kieferwinkels (Lobus colli) kann die Parotis bis an den dorsalen Anteil der Glandula submandibularis heran kommen, von der sie durch eine derbe, bindegewebige Scheidewand getrennt ist. Nach Steiner (1994) enthält die Parotis mehr Fett als die anderen Kopfspeicheldrüsen, was sich in der Computer-Tomographie (Dichte) und in der Magnet-Resonanz-Tomographie (Signalintensität) bemerkbar macht.

Der Ausführungsgang (Ductus parotideus Stenonius) mit einer Länge von ca. 6 cm und einem Durchmesser von ca. 1,5 mm verlässt die Drüse ventral, verläuft oberflächlich des M. masseter nach medial, und mündet gegenüber dem 2. Molaren des Oberkiefers in das Vestibulum oris (Thiel 1969). Er entsteht aus dem Zusammenfluss mehrerer verästelter Speichelgänge des Drüsenkörpers. Nicht selten wird der Ductus parotideus in seinem Verlaufsabschnitt über der Fläche des Masseter von einem kleinen Drüsenläppchen begleitet (Glandula parotidea accessoria) (Thiel 1969).

Die Parotis wird nach außen durch die von Thiel (1969) beschriebene Fascia parotideo-masseterica abgeschlossen, die auch den Masseter überzieht und als Fortsetzung der oberflächlichen Körperfaszie (Platysma) angesehen wird. Dadurch ist die Parotislogie außen gut abgegrenzt, so dass Tumoren meist lange auf diese Region beschränkt bleiben. Auch Entzündungen (z. B. Mumps) können sich nur schwer in die Umgebung ausbreiten. Sie setzen

die Kapsel unter Spannung und werden äußerst schmerzhaft. Bei Einschmelzungsprozessen kann die Fluktuation wegen der derben Kapsel palpatorisch schlecht nachgewiesen werden. In der Tiefe wird die Drüsenkapsel dünner. Das tiefe Blatt der Fascia parotidea überzieht die vom Processus styloideus entspringenden Muskeln, den Hinterrand der Mandibula und den M. pterygoideus medialis, ist aber gegen den Pharynx offen. Infektionen, die vom Pharynx oder von der Tonsille ausgehen, können daher auf diesem Wege in die Parotisloge vordringen. Ebenso können Parotisprozesse auf das Spatium para- bzw. retropharyngeum sowie auf den äußeren Gehörgang übergreifen (Frick et al. 1987).

Die parasympathische (sekretorische) Innervation der Parotis erfolgt aus dem N. glossopharyngeus. Die präganglionären parasympathischen Fasern verlassen den N. glossopharyngeus mit dem N. tympanicus am Ganglion inferius und ziehen im Plexus tympanicus über die mediale Wand der Paukenhöhle hinweg. Von dort gelangen sie als N. petrosus minor zum Ganglion oticum. Die postganglionären Fasern treten aus dem Ganglion oticum in den N. auriculotemporalis (aus N. V3) und erreichen über eine Anastomose mit dem N. facialis oder über direkte Äste die Parotis. Die sympathischen Fasern (aus dem Ganglion cervicale superius) kommen aus dem postganglionären Fasergeflecht, das die A. meningea media umgibt (Frick et al. 1987). Die arterielle Versorgung erfolgt aus der A. transversa faciei, einem Ast der A. temporalis superficialis (A. carotis ext.) (Frick et al. 1987).

Die Parotis ist entwicklungsgeschichtlich erst sekundär vom oralen Aussprossungspunkt (Donath et al. 1978) in den Raum der Fossa retromandibularis eingewachsen. Der Verlauf des Ductus parotideus zeigt noch die Wachstumsrichtung an. Dadurch sind die hier gelegenen Leitungsbahnen sekundär vom Drüsengewebe umwachsen und eingehüllt. In der Parotis liegen hauptsächlich der Plexus parotideus des N. facialis und - etwas tiefer - die A. carotis ext., V. retromandibularis und die tiefen Parotislymphknoten. Außerhalb der Parotisloge, hinter den Styloidmuskeln, sind die A. carotis int., die V. jugularis int. und die Hirnnerven (Glossopharyngeus, Vagus, Hypoglossus) zu finden (Abb. 1). Diese in so enger Beziehung zur Parotis stehenden anatomischen Strukturen können bei Neoplasien (der Parotis), die die Parotisloge/Drüsenkapsel überschreiten, in den Tumorprozess mit einbezogen

Abbildung 1: Topographische Darstellung der Glandula parotis und ihre Beziehung zu den anderen Speicheldrüsen

(modifiziert nach Leonhardt 1990)

werden. Die in Nachbarschaft stehenden Gefäße und Nerven können verlagert werden, was zu Komplikationen führen kann.

Schon Triquet und Bruns (1859) stellten fest, dass der N. facialis nicht in die Substanz der Parotis eindringt, sondern in einer Furche mit einer lockeren Zellgewebsumhüllung liegt. Diese anatomische Gegebenheit wurde von vielen Autoren im Laufe der Zeit bestätigt, so auch von Cody (1954) aufgrund seiner Untersuchungen an Feten. In der 8. Woche findet sich ein kleines Drüsenbündel, welches lateral des N. facialis liegt und bei der Präparation leicht abgehoben werden kann. In der 16. Woche sieht man eine Ausbreitung des Drüsengewebes nach medial und cranial. Der N. facialis wird mit seinen Aufzweigungen zwischen das Drüsenparenchym genommen, wodurch er einen kleinen inneren Lappen bildet. In der 21. Woche hat die Parotis den N. facialis ganz umfangen. Der innere Lappen macht nur 1/5

der Gesamtgröße aus. Der Hauptteil bleibt jedoch lateral des N. facialis bzw. seiner Aufzweigungen (Becker et al. 1958, Chilla 1979). Auch Becker und Brünner (1958) stellten dies in ihren Untersuchungen fest. Somit wird die Parotis durch die Verlaufsebene des N. facialis in einen Außenlappen und in einen Innenlappen unterteilt, die durch einen Isthmus miteinander verbunden sind. Chilla (1979) teilte in seiner Studie an 100 Parotidektomien die Anastomosen zwischen den Fazialisästen in fünf Typen auf. Der höchste Anastomosierungsgrad mit 27% zeigte sich im temporofazialen Anteil. In 48% der Fälle zeigten sich jedoch keine Anastomosen der Fazialisäste (McKenzie 1948, McKenzie 1966, Seifert et al. 1956).

3.1.2 Histologie der großen Speicheldrüsen

Allen Speicheldrüsen ist der differenzierte Aufbau in Azinus (Drüsenendstück) und Speichelgangsysteme (intra-, inter- und extralobuläre Gänge) gemeinsam (Donath et al. 1978, Guizetti 1996). Nach dem entsprechenden histologischen Aufbau werden seröse Speicheldrüsen (Parotis, v. Ebnersche Spüldrüsen der Zunge), muköse Speicheldrüsen (Gaumendrüsen, Zungendrüsen der Zungenwurzel und Zungenränder) und gemischte Speicheldrüsen (Glandula submandibularis, Glandula sublingualis, kleine Speicheldrüsen der Lippe und Wange und Glandula apicis linguae) unterschieden (Seifert et al. 1984).

Abbildung 2: Schematische Zeichnung der „Sekretorischen Einheit der Glandula parotis“ (Modifiziert nach Born et al. 1988)

Wie in Abb. 2 sichtbar, schließt sich dem Ausführungsgang der großen Speicheldrüsen das sezernierende Endstück an und gliedert sich bei vollständiger Ausbildung in: Schaltstück, Streifenstück (Sekretrohr) und Ausführungsgang (Leonhardt 1990, Born et al. 1988). Das Schaltstück hat den geringsten Durchmesser, seine Wand bilden platte, etwas basophile Zellen mit einem großen Kern. Dem Schaltstück und seinem vorgeschalteten Azinus liegen Myoepithelzellen an, die einem Sekretrückstau entgegenwirken. Das anschließende Streifenstück liegt noch intralobulär, nur von einer Basalmembran und einzelnen Retikulinfasern umgeben. Der Durchmesser des Streifenstückes ist etwas größer als der eines Azinus. Das Streifenstück ist aus intensiv azidophilen prismatischen Epithelien zusammengesetzt. Der auf das Streifenstück folgende Ausführungsgang verläuft interlobulär in den Bindegewebssepten und wird von Bindegewebe begleitet. Der Querschnitt ist mindestens so groß wie der des Streifenstückes. Das hochprismatische Epithel ist einschichtig bis zweireihig (Donath 1976). Die Gl. parotis ist eine rein seröse Drüse. Histologisch zeigt sich eine Aufteilung durch Bindegewebssepten in Läppchen unterschiedlicher Größe (Donath 1976).

3.1.3 Normale Histologie der Speicheldrüsen und Ihre Beziehung zu den Tumorentitäten

Der Ursprung der Parotis ist das Ektoderm. Sie entwickelt sich aus einer Epithelknospe des primitiven Epithels. Die Submandibularis und die Sublingualis sind hingegen entodermalen Ursprungs.

Die Azinuszellen enthalten in den serösen Anteilen basophile Granula (PAS-positiv), sog. Zymogengranula, deren Hauptbestandteil Amylase ist. Daneben kommen auch Lysozym und Laktoferin als unspezifisch bakteriostatisch wirkende Substanzen vor.

In den mukösen Drüsenanteilen sind saure Sialomuzine mit speziellen Schleimfärbungen nachweisbar. Sie geben der Zelle in der üblichen HE-Färbung das optisch leere Aussehen. An die Azini schließt das System der Ausführungsgänge an, die sich in zwei große Abschnitte gliedern lassen: sekretorische Gänge mit Schaltstücken und Streifenstücken und exkretorische Gänge. Die Schaltstückzellen sind klein und kubisch, in ihrem Zytoplasma sind Laktoferin und Lysozym nachweisbar. Die Schaltstücke sind in der Parotis sehr lang, daher kommt es in dieser Lokalisation zu einer Anhäufung all jener Tumore, die ihren Ursprung von den Schaltstücken nehmen. Die Streifenstücke bestehen aus einem hellen, hochprismatischen Epithel. Sie sind in der Submandibularis am längsten (Leonhardt 1990, Neuhold et al. 1994, Caselitz et al. 1981b). Die interlobulären Ausführungsgänge zeigen ein mehrreihiges Epithel mit einzelnen Becherzellen, wobei auch undifferenzierte Zellen eingestreut sind. Diese pluripotenten Zellen werden als Ausgangspunkt der Tumore und der häufigen Metaplasien in diesen Gangabschnitten angenommen (Leonhardt 1990). Talgdrüsen sind in der Parotis lokalisiert, jedoch vereinzelt auch in den kleinen Speicheldrüsen (Deftos et al. 1996). Die myoepithelialen Zellen kommen zwischen der Basallamina und den Epithelzellen im Bereich der Azini und Zwischenstücke vor. Sie produzieren Bestandteile der Basallamina wie Fibronectin, Kollagen Typ III und Laminin. Funktionell sind sie am Auspressen des Speichels beteiligt. Neben den epitheltypischen Zytokeratinen enthalten Myoepithelzellen auch muskelspezifisches Aktin, Vimentin und typischerweise auch das zytoplasmatische S-100 Protein (Tumormarker). Genau diese Eigenschaft, die Mischung aus

Epithel und Mesenchym, bedingt die histologische Variabilität vieler Tumore (Leonhardt 1990, Neuhold et al. 1994, Caselitz et al. 1981b).

3.1.4 Das sekretorische Immunsystem der Speicheldrüsen

Die antimikrobiellen Substanzen im Speichel werden teils von den Drüsenepithelien und teils von interstitiellen Plasmazellen gebildet (Caselitz et al. 1981a, Neuhold et al. 1994). Zu den unspezifischen Faktoren gehören die Sialomuzine, Lysozyme, Laktoferine, und weitere Stoffgruppen (thiozyanatabhängige Faktoren, Greens Faktor), die Pufferkapazität und der pH-Wert des Speichels (Caselitz et al. 1982). Die Muzine bilden eine viskös-elastische Schutzschicht an der Oberfläche des Gangsystems, verhindern somit das Eindringen von antigenen Noxen und besitzen eine antimikrobielle Wirkung gegenüber pathogenen Keimen. Das Lysozym wird hauptsächlich in den Azinusepithelzellen, in geringen Mengen auch in den Schaltstückzellen gebildet und löst über eine Mukopeptidkomplexverbindung die grampositive Bakterienwand und wirkt somit bakterizid. Das Glykoprotein Laktoferin wird an gleicher Stelle wie das Lysozym produziert und wirkt ebenfalls bakterizid (Crawford et al. 1975).

Das spezifische sekretorische Immunsystem der Glandula parotis besteht aus zwei Komponenten: Immunglobulin A und dem sekretorischen Anteil (Neuhold et al. 1994, Caselitz et al. 1981a, Caselitz et al. 1981b). Als Bildungsort des IgA sind Plasmazellen im periazinären und periduktalen Interstitium verantwortlich und für die sekretorische Komponente die Epithelzellen des proximalen Gangsystems.

Das sekretorische System bildet eine Schleimhautbarriere gegen Mikroorganismen und Antigene. Die kleinen Speicheldrüsen, insbesondere Lippendrüsen, produzieren im Gegensatz zur Parotis eine vierfach höhere IgA Menge (Caselitz et al. 1982). In der Submandibularis liegt der Plasmazellgehalt höher als in der Parotis. Von der Immunglobulin-Konstellation im Speichel entfallen auf IgA ca. 87%, auf IgG ca. 5%, IgM ca. 5-6% und IgD ca. 1-2%. Jedoch stammen IgG, IgD und IgM überwiegend aus dem Serum (Caselitz et al. 1982, Crawford et al. 1975).

3.1.5 Physiologie der Speicheldrüsen

Die Mundhöhle ist die erste Station des menschlichen Verdauungstraktes. Täglich werden ca. 1 Liter Mundspeichel gebildet. Er hält den Mund feucht und erleichtert das Sprechen, macht die gekaute Nahrung gleit- und schluckfähig durch Gehalt an Schleimsubstanzen (Mukopolysaccharide, die vor allem von der Submandibularis und der Sublingualis produziert werden) und fördert durch Lösung und Aufschwemmung die Geschmackswahrnehmung. Er ist essentiell für die Gesundheit der Zähne, die ohne Speichel kariös werden und ausfallen. Der Speichel hat eine reinigende und durch seinen Gehalt an Lysozymen und Radikationen desinfizierende Wirkung. Er reguliert durch Mundtrockenheit über das Durstgefühl die Flüssigkeitsbilanz im Körper (Tabak et al. 1982, Schmidt et al. 1990, Chilla et al. 1975).

3.1.5.1 Nervale Steuerung der Sekretion

Die Sekretion wird sowohl durch den Sympathikus als auch den Parasympathikus gesteuert. Die Reize gehen von sekretorischen Zentren in der Medulla oblongata aus, die afferenten Signale werden aus dem Mund, dem Gaumen (Geschmack, Berührung) und der Nase (Geruch) sowie von höheren Zentren (Vorstellung) erhalten (Schmidt et al. 1990). Der Parasympathikus stimuliert die Bildung reichlicher Mengen eines proteinarmen, serösen Speichels. Eine Drüsenstimulation hingegen durch Injektion von Noradrenalin in die Arteria carotis, entsprechend einem Sympathikusreiz, verursacht eine im Vergleich zur Parasympathikusreizung geringe Sekretion eines viskösen Speichels aus der Glandula submandibularis und sublingualis, nicht aber aus der Parotis (Chilla et al. 1975, Gjørstrup 1979). Darüber hinaus führt sie zu einer Vasokonstriktion und Kontraktion der Speichelgänge. In der Stimulus-Sekretions-Kopplung kommt es zu einer Übertragung einer Nervenregung auf die Azinuszelle mit einer konsekutiven Zellantwort. Bei den Speicheldrüsen wird die Sekretion von Elektrolyten und Wasser besonders durch adrenerge Substanzen und Azetylcholin stimuliert, während die Enzymsekretion besonders unter β -adrenerger Stimulation ansteigt (Tabak et al. 1982, Chilla et al. 1975). Unstimuliert sezernieren die Speicheldrüsen ca. 0,5 ml/min. Dehydratation, Angst und Stress senken das Sekretionsvolumen noch weiter. Im

Schlaf und in Narkose versiegt die Speichelsekretion fast völlig. Über den Grundbedarf hinaus kann Kauen die Sekretion um den Faktor 2,3 und Geruchsreiz um den Faktor 2 steigern. Zitronensäure erzeugt eine Speichelsekretion von etwa 7,4 ml/min. Eine weitere Steigerung erfährt die Sekretion durch die Größenzunahme des Bissens (Schmidt et al. 1990).

In Ruhe haben die einzelnen Speicheldrüsen am Gesamtspeichelvolumen folgende Anteile: Glandula submandibularis 71%, Glandula parotis 25% und die Glandula sublingualis 4%. Nach der Stimulation steigt nur die Sekretion der Glandula parotis deutlich an, die Reihenfolge bleibt jedoch identisch: 63%, 34% und 3%. Des weiteren erhöht sich bei Stimulation die Durchblutungsrate um den Faktor 5 (Schmidt et al. 1990).

3.1.5.2 Zusammensetzung des Speichels

Der Speichel besteht zu 99% aus Wasser, sein spezifisches Gewicht ist 1. Die wichtigsten Elektrolyte darin sind Natrium, Kalium, Chlorid und Bikarbonat (Schmidt et al. 1990). Der Primärspeichel, der in den Azini sezerniert wird, ist blutisoton. Durch aktive Natrium-Resorption in den Ausführungsgängen bei relativ geringer Wasserdurchlässigkeit wird der Speichel hypoton, seine Osmolarität beträgt dann etwa 2/3 des Plasmas. Die Elektrolytzusammensetzung des Speichels ändert sich jedoch mit der Sekretionsrate, denn mit zunehmender Sekretionsrate steigen die Natrium- und die Chlorid-Konzentrationen an und die Kalium-Konzentration nimmt ab, weil die zur Verfügung stehende Zeit zur Resorption von Natrium und Sekretion von Kalium mit der steigenden Durchflussrate verkürzt ist (Ferguson et al. 1979). Der Ruhe pH-Wert liegt im Bereich von 5,45 bis 6,06 und steigt nach Stimulation auf 7,8 an. Die Speicheldrüsen sezernieren verschiedene Makromoleküle: Amylase, Glykoproteine, Mukopolysaccharide, Lysozyme, Immunglobuline und Blutgruppensubstanzen (Chilla et al. 1975). Die funktionell bedeutendsten sind Alpha-Amylase und die Schleimhautsubstanzen. Die Amylase hydrolysiert die alpha-1,4-glykosidische Bindung und spaltet Stärke innerhalb des Moleküls in Maltose und Maltotriose. Sie wird hauptsächlich in der Parotis gebildet und gelangt über die Zymogengranula in den Speichel (Ferguson et al. 1979).

3.1.6 Entwicklungsgeschichte der Glandula parotis

Phylogenetisch sind die Glandulae salivales bereits bei den Amphibien angelegt und zeigen bei den einzelnen Spezies eine unterschiedliche Differenzierung. Jedoch kommt die Parotis erst bei den Säugetieren vor.

Die Speicheldrüsen entstehen während der 6. und 7. Woche als solide Epithelsprosse aus der ektodermalen Mundbucht (McKenzie 1948). In der Entwicklung der Glandula parotis unterscheiden Donath et al. (1978) drei Stadien:

- Im 1. Stadium entwickelt sich die Parotis in der 7. Embryonalwoche aus einer ektodermalen Knospe, die rasch in das angrenzende Mesenchym unter ständiger dichotomer Teilung vorwächst und so Zellstränge ausbildet, an deren Enden kolbenförmige Verdickungen entstehen. Die Zellstränge bestehen zum einen aus embryonalen, zilienträgenden Epithelzellen als Lichtungsbegrenzung und zum anderen aus Myoepithelzellen an der Außenseite.
- Im 2. Stadium kommt es zur Ausbildung von Funktionseinheiten, die sich bis in den 7. Embryonalmonat erstreckt. Durch die dichotome Ramifikation bilden sich neue Funktionseinheiten als Vorstufen des späteren Gangsystems aus.
- Das 3. Stadium beginnt mit dem 8. Embryonalmonat und führt zu weiteren Differenzierungen von Azinuszellen und Schaltstücken.

Die primäre Anlage der Parotis entsteht nach Becker (1960, 1978) über dem Fazialis-hauptstamm sowie zwischen dem temporo-cervikofazialen Ast, so dass der N. facialis sie in eine Pars superficialis und Pars profunda gliedert. In einer Studie an menschlichen Feten und Embryonen konnten Guizetti und Radlanski hingegen keinen Beweis für eine Gliederung der Parotis durch den N. facialis feststellen (Guizetti et al. 1996). Des weiteren machten sie folgende Beobachtungen:

- Die Anlage der Parotis fand sich in einem weit lateralen und kranialen Punkt des Sulcus buccalis.

- Die Öffnung des Ausführungsganges ist abhängig vom Entwicklungsprozess des fetalen Skeletts.
- Die anatomischen Strukturen bestimmen das „Parotisbett“.
- Die Oberfläche der Parotis zeigt Impressionen der sie umgebenden Strukturen (Guizetti et al. 1996).

Die Kapsel und das interstitielle Bindegewebe entstehen aus dem umgebenden Mesenchym (McKenzie 1948). Eine weitere Besonderheit der Parotisentwicklung besteht darin, dass beim Einsprossen in das Interstitium das Drüsengewebe einen lymphozytenreichen Haufen durchquert bzw. umwächst (McKenzie 1966). Hieraus erklären sich die intraparotidealen Lymphknoten, ein Befund, der nur selten in der Submandibularis und fast nie in der Sublingualis vorkommt (Becker 1960). Becker gliedert die etwa 10 bis 14 unterschiedlichen Parotislymphknoten eines Erwachsenen in drei Hauptgruppen:

1. superfizial-superfaszial,
2. subfaszial-extraglandulär,
3. tiefe intraglanduläre,

(Becker 1960). Diese ontogenetische Koinzidenz von epithelialen und lymphatischen Gewebekomponenten ermöglicht das Auftreten von Pathologika, bei denen sowohl der lymphatische als auch der epitheliale Anteil betroffen sein können.

3.2 Speicheldrüsentumore

Speicheldrüsentumore sind einerseits selten (1 bis 4% aller Kopf-Hals-Tumore) (Seifert et al. 1990) und besitzen andererseits eine große histologische Vielfalt.

Die Inzidenz der Speicheldrüsentumore liegt geschätzt etwa bei 4 pro 100.000 Einwohner pro Jahr in Europa. In den USA liegt die durchschnittliche Inzidenzrate pro 100.000 Einwohner für benigne Tumore bei 4,7 und für maligne bei 0,9 pro Jahr. Die Inzidenzrate steigt sowohl für benigne als auch für maligne Tumore bis zum 65. Lebensjahr und ab dem 75. Lebensjahr kommt es zu einer Abnahme. Die Parotis ist sowohl bei malignen als auch bei benignen Tumoren die am häufigsten betroffene Speicheldrüse, wenngleich mit einem relativ

niedrigem Anteil an malignen Prozessen (Pinkston et al. 1999, Neuhold et al. 1994, Swoboda et al. 1994, Seifert et al. 1984, Tab. 1+2). Sie sind lange Zeit symptomarm, können aber frühzeitig komplexe topographische Beziehungen entwickeln. Die Organ- und Artdiagnose ist auch unter Einsatz verschiedenster moderner bildgebender Diagnostik nicht immer eindeutig. Therapeutische Entscheidungen bedürfen sowohl bei benignen als auch bei malignen Tumoren einer sorgfältigen Abwägung aller Gesichtspunkte (Seifert et al. 1984).

Ca. 90% aller Speicheldrüsentumore sind epithelialen Ursprungs, der Rest setzt sich aus nichtepithelialen, periglandulären und metastatischen Tumoren zusammen. Sie kommen fast ausschließlich im Erwachsenenalter vor. Angiome sind dagegen typische Speicheldrüsentumore des Kindesalters. Das Geschlechtsverhältnis ist insgesamt ausgeglichen. Ein Überwiegen des weiblichen Geschlechtes findet sich dagegen bei den hochdifferenzierten Azinuszell- und Mukoepidermoid-Karzinomen und bei adenoidzystischen Karzinomen. In der Ätiologie der Speicheldrüsen werden genetische, chromosomale, immunologische und Umweltfaktoren diskutiert (Swoboda et al. 1994). Zunehmend gibt es Hinweise auf eine virale und auf eine chemische Genese (Seifert et al. 1984, Kotwall 1992, Santucci et al. 1993, Yoo et al. 1994). Die kanzerogene Wirkung ionisierender Strahlen ist belegt, so dass eine Bestrahlung der benignen Läsionen obsolet ist. Ein Sjögren-Syndrom erhöht das Risiko, an einem malignen Lymphom der Speicheldrüsen zu erkranken, um das 40-fache (Swoboda et al. 1994). Die histologische Vielfalt der Speicheldrüsentumore zeichnet die zelluläre und strukturelle Vielfalt des Azinus-Gang-Systems der Speicheldrüsen nach. Die ektodermale Genese der Speicheldrüsen erklärt die Verwandtschaft ihrer Tumore mit kutanen und Mammatumoren und die seltenen sialokutanen Tumordiathesen (Seifert et al. 1984, Swoboda et al. 1994). Das terminale Speichelgangsystem bildet für die Mehrzahl der Tumore die Matrix. Sogar das Azinuszellkarzinom könnte aus dieser Grenzzone zwischen den Schaltstücken und Azini hervorgehen. Mukoepidermoid-, Adeno-, und Plattenepithelkarzinome sowie undifferenzierte Karzinome können auch von den Ausführungsgängen ausgehen (Seifert et al. 1984, Swoboda et al. 1994).

Tabelle 1 Lokalisation der Speicheldrüsentumore (Seifert et al. 1984)

Parotis	80%
Submandibularis	10%
Kleine Speicheldrüsen (davon 50% Gaumen)	9%
Sublingualis	1%

Tabelle 2 Anteil der Malignome an allen Speicheldrüsentumoren nach Lokalisation (Seifert et al. 1984)

Lokalisation	maligne	benigne
Parotis	20%	80%
Submandibularis	45%	55%
Kleine Speicheldrüsen	45%	55%
Sublingualis	90%	10%

3.2.1 Symptomatik der Speicheldrüsentumore

Die Speicheldrüsentumore wachsen im allgemeinen sehr langsam und sind meistens indolent. Schmerzen sind bei malignen Tumoren kaum häufiger als bei benignen Tumoren. Jedoch können zystische Degenerationen, intratumorale Blutungen und Entzündungen schnell zu einer Größenzunahme führen (Seifert et al. 1984, Swoboda et al. 1994). Die klinische Verdachtsdiagnose stützt sich im wesentlichen auf die Lokalisation. Tumore im Bereich des Lobus colli der Gl. parotis können mit einer Halslymphknotenschwellung oder einer lateralen Halszyste verwechselt werden. Der tiefe Parotisteil ragt zwischen dem Processus styloideus mit seinem zungen- und rachenwärts ziehenden Muskelfächer und den Kaumuskeln in den Parapharyngealraum. Er füllt damit eines von drei Kompartimenten des Parapharyngealraumes aus (Kaumuskelloge / tiefer Parotisfortsatz / Gefäßnervenbündel) (Seifert et al. 1984, Swoboda et al. 1994). Tumore, die sich von dort in die Tiefe entwickeln, können den weichen Gaumen vorwölben. Erstsymptom dieser sogenannten Eisbergtumore kann ein

Tubenmittelohrkatarrh sein (Batsakis et al. 1978). Tumore der kleinen Speicheldrüsen entstehen am häufigsten im Bereich der Gaumen. Benigne und anfänglich auch maligne Tumore sind von glatter Schleimhaut bedeckt. Eine Lumeneinengung manifestiert sich mit einer Dysphagie, Sprachklangänderungen wie kloßige Aussprache, Heiserkeit oder Luftnot (Swoboda et al. 1994). Fixationen, Hirnnervenparesen, Ankylostoma, Ulzeration und Metastasen weisen auf organüberschreitendes invasives Wachstum hin (Seifert et al. 1984, Conely 1975). Selten manifestiert sich ein Parotiskarzinom ohne sichtbare und tastbare Schwellung z. B. durch eine Fazialisparese oder Kiefergelenksschmerzen. Eine Fazialisparese kann allerdings auch im Rahmen eines benignen Prozesses entstehen (Born et al. 1988, Swoboda et al. 1993, Conely 1975).

Tabelle 3 Symptome der Speicheldrüsentumore (Swoboda et al. 1994)

Schwellung i.allg. schmerzlos
Parapharyngeale Tumorausbreitung (Parotitis): Sprachklangänderungen, Dysphagie
Kleine Speicheldrüsen: verlegte Nase (Nase, NNH), Sprachklangänderung, Dysphagie, Halsschmerzen (Mund, Pharynx, Larynx supraglottisch) Heiserkeit (Larynx) Dyspnoe (Larynx, Trachea)
Hochgradiger Malignomverdacht bei: Fixation, Ulzeration, Hirnnervenparesen, Ankylostoma, regionäre und Fernmetastasen

3.2.2 Diagnostik der Speicheldrüsentumore

Die zervikofaziale Schwellung muss im lokoregionären Zusammenhang untersucht werden. Der HNO-ärztliche Status kann Ausbreitungen im Mund-, Rachen- und im Ohr-Bereich erfassen. Des weiteren können andere Ursachen der Schwellung wie entzündliche oder neoplastische Prozesse eruiert werden (Swoboda et al. 1994). Zur weiteren Evaluierung der topographischen Verhältnisse werden bildgebende Verfahren (Sonographie, CT, Mag-

net-Resonanz-Tomographie , Szintigraphie, Sialographie) eingesetzt (Swoboda et al. 1994, Schratter et al. 1994; Freling 1994). Die Resektion im Gesunden bildet die Grundlage der morphologischen Diagnostik. Die Feinnadel-aspirationszytologie kann bei korrekter Durchführung eine hohe Trefferquote erlangen und damit eine wertvolle Vorinformation zur Therapieplanung geben (Seifert et al. 1984; Swoboda et al. 1994). Malignomverdächtige Läsionen bedürfen einer intraoperativen Gefrierschnittuntersuchung. Inzisionsbiopsien sollten auf ein Minimum beschränkt werden: ausgedehnte Malignome, für die divergierende Behandlungskonzepte abgewogen werden müssen, und konservativ zu behandelnde Malignome. Eisbergtumore der Parotis sollten nicht transoral und benigne Tumore überhaupt nicht biopsiert werden. Denn die benignen Tumore sollten einer lateralen Parotidektomie, der sogenannten "grand biopsy" nach Conely unterzogen werden (Conely 1975). Bei Malignomverdacht werden vor weiteren Therapieentscheidungen "Staginguntersuchungen" durchgeführt (Swoboda et al. 1994).

Die Speicheldrüsentumore sind anhand vieler Kriterien eingeteilt worden, jedoch hat sich die pathophysiologische Klassifikation durchgesetzt. Die von Thackray und Sobin (1972) publizierte Klassifikation wurde 1991 modifiziert bzw. erweitert durch neue Erkenntnisse in der Immunhistochemie, Zytophotometrie und in der In-Situ-Hybridisierung (Seifert et al. 1991) (Tab. 4). Die erweiterte Klassifikation orientiert sich am Bedarf des praktisch tätigen, klinischen Pathologen und berücksichtigt daher auch seltene bis extrem seltene Tumorentitäten.

Die epithelialen Speicheldrüsentumore stellen 9/10 aller Speicheldrüsentumore dar. Die epithelialen Tumore bilden nach Seifert et al. (1991) zwei Gruppen: die Adenome und die Karzinome (Tab. 4).

**Tabelle 4 Histologische Klassifikation epithelialer
Speicheldrüsentumore (WHO, 2nd edn 1991)**

1. Adenome	2. Karzinome
1.1 Pleomorphes Adenom	2.1 Azinuszellkarzinom
1.2 Myoepitheliom	2.2 Mukoepidermoidkarzinom
1.3 Basalzelladenom	– niedrigmaligne / hochdifferenziert
1.4 Warthin Tumor	– hochmaligne / niedrigdifferenziert
1.5 Onkozytom	2.3 Adenoidzystisches Karzinom
1.6 Kanalikuläres Adenom	– glandulär / tubulär
1.7 Talgdrüsenadenom	– solid
- Talgdrüsenlymphadenom	2.4 Polymorphes niedrigmalignes
1.8 Duktales Papillom	Adenokarzinom der Endstücke
- invertiertes Papillom	2.5 Epithelial-myoepitheliales Karzinom
- intraduktales Papillom	2.6 Speicheldrüsenkarzinom
- Sialoadenoma papilliferum	2.7 Basalzelladenokarzinom
1.9 Zystadenom	2.8 Talgdrüsenkarzinom
- papillär	2.9 Onkozytäres Karzinom
- muzinös	2.10 Papilläres Zystadenokarzinom
	2.11 Muzinöses Zystadenokarzinom
	2.12 Nicht näher spezifiziertes
	Adenokarzinom
	2.13 Plattenepithelkarzinom
	2.14 Karzinom im pleomorphen Adenom
	– invasives Karzinom
	– Karzinosarkom
	– metastasierendes pleomorphes
	Adenom
	2.15 Myoepitheliales Karzinom
	2.16 Undifferenziertes Karzinom
	– Kleinzellig
	– Undifferenziertes Karzinom mit
	lymphoidem Stroma
	2.17 Andere

3.3 Zystadenolymphome

Die gutartigen epithelialen Tumore der Speicheldrüsen haben einen Gesamtanteil von ca. 65,5% (Seifert et al. 1984). Dabei handelt es sich überwiegend um das pleomorphe Adenom, das ca. 80% der gutartigen epithelialen Tumore ausmacht. Die übrigen benignen Speicheldrüsentumore werden durch monomorphe Adenome wie das Zystadenolymphom, oxyphile Adenome oder sonstige Formen von Adenomen hervorgerufen, die ca. 15% ausmachen (Seifert et al. 1984).

Zystadenolymphome machen knapp 15% aller epithelialen Speicheldrüsentumore und über 70% aller monomorphen Adenome aus (Seifert et al. 1984). Insgesamt machen nach Seifert et al. (1977) und Flach et al. (1977) die Zystadenolymphome 10% aller Parotischgeschwülste aus. Prädilektionsort der Zystadenolymphome ist die Parotis, mit der Vorzugslokalisation im unteren Drüsenanteil. Jedoch ist in der Literatur ein multilokuläres Vorkommen beschrieben worden, so im Larynx und in anderen Speicheldrüsen (Pätz et al. 1997, Loenneken 1989). Die Prädominanz des männlichen Geschlechts als Charakteristikum der Zystadenolymphome wird von vielen Autoren beschrieben (Kotwall 1992; Yoo et al. 1994), von einigen jedoch bestritten (Kennedy et al. 1983).

3.3.1 Historie der Zystadenolymphome

Die Geschichte der Zystadenolymphome ist mit der chronologischen Entwicklung der Methoden zur Visualisierung dieser Tumore streng assoziiert (Chapnik 1983).

Etwa 1898 berichtete Neisse über einige in den Speicheldrüsenengängen inokkulierte Lymphknoten bei einem Fetus (Neisse 1898). Im Jahre 1910 grenzten Albrecht und Arzt den Tumor als Entität erstmalig ab und führten den Namen "papilläres Zystadenolymphom" im deutschen Schrifttum ein (Albrecht und Arzt 1910). Ihre Definition lautete "papilläres Zystadenom in typischem Lymphdrüsengewebe" (Albrecht und Arzt 1910). Nicholson beschrieb die ersten Beobachtungen in Britannien (Nicholson 1923). An der Universität in Michigan erforschte Aldred Scott Warthin diese Entität über eine Periode von 35 Jahren. Im gleichen Jahr wie Hildebrand beschrieb Warthin zwei Fälle von "papillary cystadenoma

lymphomatosum" (Warthin 1929). Hamperl beschrieb 1931 die Bedeutung der Onkozytome in der Pathogenese der Zystadenolymphome und bezeichnete sie als Adenolymphome (Hamperl 1931). Jaffe prägte 1932 den Namen "Onkozytom", da sowohl das Zystadenolymphom als auch das Onkozytom Onkozyten enthalten. Jedoch gibt diese Nomenklatur den Charakter des Zystadenolymphoms nicht vollständig wieder (Jaffe 1932). Im Jahre 1944 beschrieben Martin und Ehrlich 22 "papilläre Zystadenolymphome", die dann auch das Eponym "Warthin's Tumor" vorschlugen (Martin et al. 1944). Thompson und Bryant brachten 1950 neue Erkenntnisse in die Histogenese und Embryologie der Zystadenolymphome (Thompson et al. 1950).

In der Ära der Elektronenmikroskopie wurden Forschungen zur weiteren Differenzierung der Ultrastrukturen (Mitochondrien, Speicheldrüsendgänge) durchgeführt (Korsrud et al. 1950, Deftos et al. 1996). Parallel zu der Elektronenmikroskopie entwickelte sich die Immunfluoreszenz und die Immunhistochemie, so dass weitere Strukturen wie Lymphozyten und Immunglobuline genauer untersucht wurden (Caselitz et al. 1981a, Caselitz et al. 1981b, Caselitz et al. 1984).

3.3.2 Klinik der Zystadenolymphome

Literaturangaben über den klinischen Verlauf des Zystadenolymphoms sind spärlich. Jedoch wird immer wieder das langsame Wachstum erwähnt. Nach Chaudhrey und Gorlin (1958) wurden 40% innerhalb eines Jahres und nach Casutt (1969) 75% innerhalb von drei Jahren apparent. Müssebeck (nach Casutt 1969) berichtete von einer Anamnese von vier Wochen und Chapnik (1983) berichtete sogar von drei Wochen bis zur Apperenz. Von der mit 20 bis 30 Jahren längsten Anamnese berichtete Warthin (1929). Die zwölf von Chapnik (1983) untersuchten Fälle zeigten eine indolente Schwellung ohne Fazialisparese. Casutt berichtete über Schmerzen in 12 von 149 Fällen sowie über Kaubeschwerden und eine Fazialisparese (Casutt 1969). Ellies et al. (1995) berichtete über ein Rezidiv eines Zystadenolymphoms der Ohrspeicheldrüse bei einer 79jährigen Patientin, welches ungewöhnlicherweise die Haut großflächig ulceriert hatte und damit klinisch wie ein malignes Tumorgeschehen imponierte. Nach Eneroth (1964) wächst das Zystadenolymphom rasch.

Im Zusammenhang mit dem schnellen Wachstum des zystischen Tumors geben die Patienten eine gewisse Schmerzhaftigkeit an. Flach et al. (1977) beschreiben die histologischen Strukturen für dieses Verhalten: „Es finden sich eingestreute Becherzellen, die innerhalb kurzer Zeit eine größere Menge von Sekret in die interpapillären Lumina abgeben können. Diese Sekretbildung führt zur raschen Größenzunahme und kann durch Kompression Teile der Geschwulst auflösen, so dass man zuweilen am Rand der zystischen Strukturen nur noch Geschwulstreste nachweisen kann". Nach Flach et al. (1977) werden im 1. Jahr nach Apperenz 59% der Patienten mit einem Zystadenolymphom, dagegen nur 32,8% der Patienten mit einem pleomorphen Adenom operiert.

3.3.2.1 Größe und Lokalisation

Die durchschnittliche Größe der operierten Tumore beträgt zwischen 2-4 cm³ (Dietert 1975). Jedoch wird in der Literatur auch über Größen von 1-10 cm und darüber hinaus berichtet (Chapnik 1983, Eveson et al. 1986). Der Tumor ist hauptsächlich in der Parotis-Schwanzregion, etwas weniger in der Periaurikularregion und in ca. 10% der Fälle im tiefen Parotispol lokalisiert. Auf ein multilokuläres Vorkommen wurde in der Literatur mehrfach hingewiesen. Neben dem Vorkommen in der Submandibularis und den kleinen Mundspeicheldrüsen sind auch sehr seltene Manifestationen in der Unterlippe, Tonsillennische, Tränendrüse, im Hypopharynx, Larynx, in der Tuba Eustachii und in den Nasennebenhöhlen sowie in Halslymphknoten bekannt (Seifert et al. 1984, Pätz et al. 1997, Sikorowa et al. 1982, Donald et al. 1973, Loenneken 1989). Eveson konnte ein leichtes Übergewicht der Lokalisation mit 57% in der rechten Parotis und in 4% der Fälle eine Bilateralität feststellen (Eveson et al. 1986). In der Literatur wird über die Bilateralität in 6-15% der Fälle berichtet (Seifert et al. 1984).

3.3.3 Alters-, Geschlechts- und ethnische Verteilung

Grundsätzlich kann nach Chaudhrey und Gorlin der Tumor in jedem Alter vorkommen (Chaudhrey und Gorlin 1958). Der jüngste Patient war 2½ Jahre und der älteste 92 Jahre alt (Thompson et al. 1950). Der Altersdurchschnitt liegt nach Chaudhrey und Gorlin bei ca. 55,6 Jahren, nach Dietert liegt er bei 59,3 (Dietert 1975), nach Chapnik (1983) bei 62,3

und nach Eveson et al. (1986) bei 62,5 Jahren. Mit 70% der Fälle ist das häufigste Vorkommen in der 6. und in der 7. Lebensdekade. 20 % der Patienten sind unter 50 Jahre und 13% sind über 79 Jahre alt (Casutt 1969, Dietert 1975, Eveson et al. 1986).

Die Geschlechtsverteilung wird gegenwärtig kontrovers diskutiert. Die Geschlechterrelation männlich : weiblich variiert von 1,6:1 bis zu fast ausschließlich männlichen Patienten. Thompson und Bryant (1950) konnten 1950 eine Geschlechtsverteilung von 22:1, Foote und Frazell (1953) von 11:1, Pape (1963) von 2:3, Chapnik (1983) von 5:1, Eveson et al. (1986) von 1,6:1 und Kottwall (1992) von 3,7:1 feststellen. Hingegen konnten Kennedy und Danville (1983) bei 62 Patienten mit einem Zystadenolymphom keine signifikanten Unterschiede zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht feststellen (32:30). Yoo et al. (1994) konnte jedoch in einer retrospektiven Arbeit von 1952 bis 1992 eine deutlich zunehmende Steigerung beim weiblichen Geschlecht feststellen.

Der Tumor kommt überwiegend bei den Europäern und Nordamerikanern vor, seltener bei Afrikanern und Asiaten (Keller et al. 1966). Des weiteren konnten Yoo et al. (1994) eine Zunahme des Zystadenolymphoms bei schwarzen Amerikanern feststellen.

3.3.4 Makroskopie

Makroskopisch haben Zystadenolymphome postoperativ die durchschnittliche Größe einer Walnuss und sind von einer bindegewebigen Kapsel umgeben (Born et al. 1988). Auf der Schnittfläche sind Zystadenolymphome von unterschiedlich großen solid-papillären Strukturen und grauglasigen Zysten durchsetzt. Der Inhalt besteht aus teils bröcklig gelber Masse und teils aus dünnflüssigem schleimigem Sekret. Kleinere Tumore in einem frühen Entwicklungsstadium imponieren als regionäre Lymphknoten, die oft bei der histologischen Untersuchung von Operationspräparaten der Parotis als Mikrozystadenolymphome entdeckt werden (Born et al. 1988). Makroskopisch können Zystadenolymphome oft laterale Halszysten oder vergrößerte Lymphknoten imitieren (Loenneken 1989).

3.3.5 Histologie der Zystadenolymphome

Das Zystadenolymphom stellt nach Flach et al. (1977) einen Tumor dar, der feingeweblich ohne wesentliche differentialdiagnostische Erwägung zu erkennen ist. V. Albertini (1974) zählt das “Cystadenolymphoma papilliferum (Warthin-Tumor)” zu den Papillomen, die in der Parotis in zwei Varianten vorkommen:

1. Das Cystadenolymphoma papilliferum Typ Albrecht-Arzt (Warthin-Tumor) und
2. das papilläre Zystadenom.

Der Unterschied zwischen den beiden Formen besteht im Verhalten des lymphatischen Gewebes. Das “Cystadenolymphoma papilliferum Typ Albrecht-Arzt (Warthin-Tumor)” zeigt einen papillären Aufbau, wobei die Papillen weit in die Hohlräume hineinragen. Im Grundstock der Papillen des Cystadenolymphoma papilliferum findet sich lymphatisches Gewebe, das Keimzentren ausbilden kann. Dagegen ist ein Lymphsinus niemals anzutreffen. Die Epithelien liegen dem lymphatischen Gewebe direkt auf. Die schmalen Papillen des “papillären Zystadenoms” dagegen beherbergen in sich nur einige Blutkapillaren, lymphatisches Gewebe kann nur in der Umgebung angetroffen werden. Auch sind die Septen meist nur von einem niedrig-kubischen Epithel überzogen und weisen kein oxyphiles Zytoplasma auf. Die papillären Wucherungen sind stellenweise derart umfangreich, dass sie als solche nicht zu erkennen sind (v. Albertini 1974). Es gibt Übergänge zwischen diesen beiden Varianten, so dass formal eine Trennung nicht gerechtfertigt ist (Flach et al. 1977).

Die Tumore bestehen aus einer epithelialen und einer lymphoiden Komponente. Der epitheliale Anteil ist überwiegend papillär aufgebaut und neigt zur Bildung unterschiedlich großer zystischer Hohlräume. Das Zylinderepithel, das auf einer Basalmembran sitzt, ist zwei- oder mehrreihig und meistens onkozytär differenziert. Zwischen den onkozytär differenzierten Zylinderepithelien der untersten Zellage liegen in unregelmäßigen Abständen kleinere dreiecksförmige Zellen mit hellem Zytoplasma, sog. Basalzellen (Born et al. 1988).

Der lymphozytäre Anteil entspricht in seiner zellulären Zusammensetzung der eines Lymphknotens. Dies wurde mit immunzytochemischen Untersuchungen mit monoklonalen Anti-

körpern gegen Lymphozytensubpopulationen bestätigt (Caselitz et al. 1984). Bei den immunhistochemischen Untersuchungen der Zystadenolymphome von Yamamoto et al. (1985) zeigte sich ein hoher Anteil an IgE positiven Zellen und Mastzellen. Im Vergleich zur normalen Parotis (15,7%) ist der Anteil der IgE Fraktion in den Zystadenolymphomen mit 26,6% deutlich erhöht. Des weiteren konnte gezeigt werden, dass die Plasma- und die Mastzellen sich zwar hauptsächlich in der sub-epithelialen Zone finden (Yamamoto et al. 1985), jedoch können sie auch im epithelialen Anteil vorkommen (Caselitz et al. 1984). Quantitativ sind die Mastzellen in den epithelreichen Zystadenolymphomen häufiger vorhanden als in den epithelzellarmen (Caselitz et al. 1984).

Hinsichtlich der Quantität der beiden Gewebekomponenten und der epithelialen Differenzierung lassen sich nach Seifert et al. (1980) vier verschiedene Subtypen des Zystadenolymphoms unterscheiden:

3.3.5.1 Subtyp 1

Bei diesem Typ handelt es sich um den klassischen Typ des Zystadenolymphoms mit einem Verhältnis von Epithel und Stroma von 1:1 (Seifert et al. 1980). Nach den morphometrischen Untersuchungen von Masuda et al. (1994) beträgt der Anteil des lymphoiden Stromas an der Tumorzusammensetzung etwa zwischen 37% und 56%. Der Anteil dieses Subtyps an den Zystadenolymphomen beträgt 77% (211/275) (Seifert et al. 1980). Eveson et al. (1986) wiesen bei 278 Fällen sogar einen Anteil von 83% (232/278) an den Zystadenolymphomen nach. Die monomorphen Tumorzellen sind doppelreihig angeordnet und besitzen ein azidophiles, feingranuläres Zytoplasma. Die Epithelzellen bilden papilläre Formationen in den Lichtungen von Mikro- oder Makrozysten. Die lumennahen Epithelzellen weisen eine apokrine Sekretion auf. Die Lichtungen der Zysten beinhalten ein azidophiles Sekret in dem sich abgeschliffene Epithelzellen, Lymphozyten, Makrophagen und kristalline Ausfällungen finden (Seifert et al. 1980). Zwischen den onkozytär differenzierten Epithelien lassen sich vereinzelt schleimbildende Becherzellen nachweisen, daneben können auch umschriebene Plattenepithelmetaplasien vorhanden sein (Born et al. 1988). Herdförmig kann es auch zu einer verstärkten onkozytären Epithelproliferation bis hin zu Entwicklung von

Mikroadenomen kommen. Der Altersdurchschnitt liegt nach Masuda et al. (1994) bei diesem Subtyp 1 (11/27) mit $68,0 \pm 2,28$ Jahren am höchsten.

3.3.5.2 Subtyp 2

Hierbei handelt es sich um eine stromaarme Form des Zystadenolymphoms. Die epitheliale Tumorkomponente macht laut Seifert et al. (1980) ca. 70% bis 80% der Tumormasse aus. Masuda et al. (1994) bestätigen diese Untersuchungen und geben einen lymphoiden Stroma-Anteil zwischen 13% und 37% an. Dieser Subtyp weist einen Anteil an den Zystadenolymphomen von 13,5% (37/275) (Seifert et al. 1980) bzw. 5% (14/278) (Eveson 1986) auf. Die sonstigen Strukturmerkmale dieses Typs ähneln dem des 1. Subtyps. Der Altersdurchschnitt beträgt in dieser stromaarmen Gruppe (8/27) $62,4 \pm 1,94$ Jahre (Masuda et al. 1994). Im Gegensatz zu Masuda et al. (1994) weist nach Eveson et al. diese Gruppe den höchsten Altersdurchschnitt mit $69,0 \pm 9,0$ Jahre auf (Eveson et al. 1986). Weiterhin zeigte sich hinsichtlich der Geschlechtsverteilung ein bemerkenswerter Unterschied in der stromaarmen Form, denn Eveson et al. (1986) konnten einen höheren Anteil des weiblichen Geschlechts mit 1,5:1 feststellen.

3.3.5.3 Subtyp 3

Bei diesem Subtyp macht das lymphoide Stroma einen Anteil von 70% bis 80% (Seifert et al. 1980) bzw. nach Masuda et al. (1994) mehr als 57% aus. Nur 2% (6/275) nach Seifert et al. (1980) bzw. 5% (14/278) nach Eveson et al. (1986) der Tumore weisen dieses Verhaltensmuster auf. Das reichlich entwickelte lymphoide Stroma enthält zahlreiche aktivierte Lymphfollikel mit großen Follikelzentren. Die übrigen Strukturen entsprechen dem Subtyp 1. Das Durchschnittsalter liegt bei $57,7\% \pm 3,72$ Jahren nach Masuda et al. (1994). Nach Seifert et al. (1980) findet sich dieser Subtyp ausschließlich beim männlichem Geschlecht. Bei den Untersuchungen von Eveson zeigten sich gegensätzliche Ergebnisse mit einer Prädominanz der Frauen in einem Verhältnis von 2:1 (Eveson et al. 1986).

3.3.5.4 Subtyp 4

Auf diesen metaplastischen Typ entfallen lediglich ca. 7,5% (21/275) mit einer leichten Dominanz der Frauen (Seifert et al. 1980). Eveson et al. (1986) beschreiben 6% (14/278) nekrotisch infarzierte Zystadenolymphome, die sie jedoch nicht genau dem Typ 4 nach Seifert zuordnet. Die Charakteristika dieser Gruppe sind der weitgehende Ersatz der onkozytären Differenzierung durch Plattenepithelmetaplasien, das Vorkommen von regressiven Veränderungen mit Nekrosen, Pseudozysten und hyalinen Arealen sowie die fokale Reduktion des lymphoiden Stromas. Masuda et al. (1994) beschreiben lediglich einen 76jährigen Patienten mit diesem Subtyp 4. Desweiteren gaben 20% bis 30% der Patienten dieser Gruppe anamnestisch eine Bestrahlung der Parotisregion an (Seifert et al. 1980).

3.3.5.5 Lymphoide Stromazusammensetzung

Die Hauptkomponenten sind nach Nikai und Schröder (1981) kleine (69%) und mittlere bis große Lymphozyten (19%). Des weiteren finden sich Fibroblasten (5%), Makrozyten (3%), Plasmazellen (2%), sowie blastenformierende B-Lymphozyten (2,5%) und lediglich 0,5% T-Lymphozyten. In der Immunglobulin-Zusammensetzung beträgt der IgG-Anteil 48,5%, der IgA 38,5%, der IgM 9%, der IgD 3,5% und der IgE 0,5% (Caselitz et al. 1984). B-Lymphozyten sind vorwiegend in den Lymphfollikeln und zwischen den onkozytären Tumorzellen lokalisiert. Bei den morphometrischen Auswertungen durch Masuda und Kasajima (1994) zeigte sich bei den einzelnen Subtypen des Zystadenolymphoms eine unterschiedliche Zusammensetzung der Immunglobuline. Sie konnten zeigen, dass der größte Anteil der IgA am lymphoiden Stroma sich im stromaarmen Typ und der kleinste im stromareichen Typ befindet. Der größte Anteil der IgG zeigte sich im Subtyp 1. Bei den T-Lymphozyten sind die T-Helferzellen dreifach häufiger als die T-Suppressorzellen. Die T-Killerzellen oder Langerhans-Zellen sind selten. Insgesamt entspricht das Verteilungsverhältnis der Lymphozyten dem eines Lymphknotens und unterstützt die These, dass die Zystadenolymphome durch Parenchymverlagerung innerhalb der Lymphknoten entstehen (Seifert et al. 1980, Masuda et al. 1994). Weiterhin konnte eine deutliche Expression von S-100 Proteinen, CEA (carcino-embryonales Antigen), epitheliale Membran-Antigen und

Somatostatin auf den Epithelzellen der Zystadenolymphome nachgewiesen werden (Defetos et al. 1996)

3.3.6 Entartung der Zystadenolymphome

Die maligne Entartung in vorbestehenden Tumoren ist äußerst selten. Nach Rauch (1967) ist die Wahrscheinlichkeit einer Entartung 0-0,01%. Nach Seifert (1997) beträgt die Häufigkeit des Vorkommens von Karzinomen in Zystadenolymphomen ca. 0,5%. Er berichtet in seiner Übersicht über lediglich fünf Fälle im Zeitraum von 1965-1996 (Seifert 1997). Es handelte sich dabei um zwei Mukoepidermoidkarzinome und um jeweils ein onkozytäres Karzinom, Plattenepithelkarzinom und Azinuszellkarzinom in vorbestehenden Zystadenolymphomen. Podlesak et al. berichteten in einer Kasuistik von einem 79jährigen Mann mit einer malignen Entartung des vorbestehenden Zystadenolymphoms in ein Adenokarzinom (Podlesak et al. 1992). In der gesamten Weltliteratur bis 1997 sind laut Seifert (1997) außer den sechs zuvor erwähnten Fällen insgesamt noch 24 weitere Beobachtungen beschrieben. Die Karzinomformen teilten sich folgendermaßen auf:

- 8 onkozytäre Karzinome,
- 9 Plattenepithelkarzinome,
- 6 Adenokarzinome,
- 4 Epidermoidkarzinome,
- 1 Azinuszellkarzinom und
- 2 anaplastische Karzinome.

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 50 Jahren (Seifert 1997).

Die exakte Diagnose sollte nach Seifert auf folgenden Kriterien beruhen: eindeutiger histologischer Nachweis des vorbestehenden Zystadenolymphoms, pathogenetische Entwicklung des Karzinoms durch maligne Transformation des benignen doppelreihigen onkozytären Epithels in ein mehrschichtiges malignes Epithel mit infiltrativer Ausbreitung in das lymphoide Stroma des Zystadenolymphoms. Bei Fehlen dieser Kriterien sollte eine differentialdiagnostische Abklärung eines anderen Primärtumors erfolgen (Seifert 1997).

3.3.7 Differentialdiagnose

Die differentialdiagnostische Abklärung gegenüber anderen Tumoren gestaltet sich beim Subtyp 1 problemlos. Die Abgrenzung des stromaarmen Typs von einem Onkozytom oder einem onkozytären zystischen Speicheldrangadenom kann sich schwieriger gestalten, jedoch kann dies durch den Nachweis des lymphoiden Stromas erfolgen. Der Subtyp 4 muss vom Talgdrüsenadenom, vom Muko-epidermoidtumor und vom Plattenepithelkarzinom differenziert werden (Gnepp et al. 1980). Als nicht tumoröse Alterationen müssen Speicheldrangzysten, lympho-epitheliale Zysten und die chronische myoepitheliale Sialadenitis beim Sjögren-Syndrom vom Zystadenolymphom abgegrenzt werden (Seifert und Donath 1976).

3.3.8 Patho-Histogenese

Die Pathogenese der Zystadenolymphome ist nach wie vor ungeklärt, obwohl die Erstbeschreibung 90 Jahre zurückliegt (Albrecht und Arzt 1910). Jedoch wird dem terminalen Speicheldrangsystem, insbesondere der Indifferenzzone zwischen Schaltstücken und Drüsenzakeln, eine entscheidende Rolle zugeschrieben (Seifert et al. 1984, Born et al. 1988). Diese noch heute gültige Theorie zur Histogenese der Zystadenolymphome wurde von Thompson und Bryant formuliert (1950).

1. Das Zystadenolymphom entsteht aus Speicheldrüsengewebe, welches in ortsständiges lymphatisches Gewebe eingeschlossen ist, oder
2. es besteht aus neoplastischen Proliferaten von Speicheldrüsengängen mit reaktiver Hyperplasie des periduktalen lymphatischen Gewebes.

In der gegenwärtigen Literatur wird die Histogenese der Zystadenolymphome aus ektopen Speicheldrüsengängen in intra- und periglandulären Lymphknoten favorisiert (Seifert et al. 1984, Pape 1963, Gallo 1995). Korsrud und Brandtzaeg konnten immunhistochemisch den Nachweis von CEA, IgA, sekretorischen Komponenten und Laktoferin im epithelialen Anteil des Zystadenolymphoms erbringen, so dass eine Herkunft aus dem Streifenstückepithel wahrscheinlich ist (Korsrud et al. 1950). Anhand der immunzytochemischen Untersuchungen von Born et al. (1988) konnte mit zwei unabhängigen monoklonalen Antikörpern

gegen Zytokeratine ebenfalls die Hypothese von der Ableitung des epithelialen Anteils der Zystadenolymphome aus dem duktalem System bestätigt werden.

Wie zuvor dargelegt ist die Hauptlokalisation der Zystadenolymphome in der Parotis-Schwanzregion, wobei meist ein geweblicher Zusammenhang zwischen randständigem Drüsengewebe, Lymphknoten und dem Tumor histologisch nachweisbar ist (Seifert et al. 1984). Auch das bilaterale Vorkommen und die Reaktionsweise des lymphoiden Stromas analog einem Lymphknoten sprechen für die oben erwähnte Hypothese der ektopen Speicheldrüsenorgane in intra- und periglandulären Lymphknoten von Thompson und Bryant (1950). Der Subtyp 3 (stromareich) des Zystadenolymphoms stellt nach Seifert et al. (1984) möglicherweise ein Frühstadium dar, aus dem durch weitere Epithelproliferation die Subtypen 1 oder 2 hervorgehen. Das gehäufte Vorkommen von Mastzellen in den epithelreichen Arealen stellt sicherlich einen Faktor für die proliferative Aktivität dar (Seifert et al. 1980).

Die Hypothese einer Autoimmunerkrankung von Allegra (1971) hat bislang in der Literatur keine weitere Bestätigung gefunden bis auf eine mögliche Assoziation mit HLA-DR Antigenen (Gallo 1995). Auch ergeben sich Hinweise auf ein multifaktorielles Geschehen. Unter anderem sollen eine genetische Disposition und Umweltfaktoren (wie Rauchen und virale Infektionen, insbesondere Infektionen mit dem EBV-Virus) eine Rolle spielen (Kotwall 1992, Santucci et al. 1993, Gallo 1995).

3.3.9 Diagnostische Möglichkeiten der Zystadenolymphome

Bildgebende Techniken (Sialographie, Sonographie, Szintigraphie) und die Feinnadelpunktionszytologie werden allein oder in Kombination eingesetzt, um die Sensitivität und die Spezifität in der Diagnostik der Zystadenolymphome zu verbessern (Schratter et al. 1994, Freling 1994). Die Sialographie gibt zwar eine morphologische Aussage über das Gangsystem (Gangabbrüche, Gangkompression), jedoch keine Informationen über das Parenchym und seine Funktion (Schätzle et al. 1984). Für die Differenzierung zwischen einem malignen und einem benignen Prozess kann sie lediglich indirekte Anhaltspunkte liefern. Die Feinnadelpunktionszytologie hat insgesamt eine relativ hohe Treffsicherheit bei den Tumo-

ren, jedoch gerade bei Zystadenolymphomen eine hohe falsch-negative Diagnoserate (Feichter et al. 1988). Die Schmerzbelästigung und die Komplikationen wie Blutungen, Entzündungen, Verletzungen des Fazialisnerven und eine eventuelle Verschleppung von Tumorzellen durch die Punktion sind zu beachten (Feichter et al. 1988). In einer prospektiven Studie von Minami et al. (1993) zeigte sich bei sieben Patienten eine gute Korrelation zwischen der Magnet-Resonanz-Tomographie und dem histologischen Befund. Zwar sprechen Kriterien wie bilaterales Vorkommen, glatte Begrenzung und eine intermediäre Signalintensität in der T1- und in der T2-Wichtung mit hoher fokaler Intensität in der T1-Wichtung für ein Zystadenolymphom. Jedoch sind diese Kriterien nicht pathognomonisch (Minami et al. 1993). In einer Untersuchung von radiologischen Verfahren (Szintigraphie, Sonographie, CT und Magnet-Resonanz-Tomographie) zur Diagnostik von Zystadenolymphomen konnten Ikarashi et al. (1997) die größte Treffsicherheit in der Magnet-Resonanz-Tomographie feststellen. In der szintigraphischen Darstellung von insgesamt 13 Tumoren, konnte eine verstärkte Speicherung lediglich bei sechs Tumoren festgestellt werden (Ikarashi et al. 1997). Auch CT-Untersuchungen können über die Größe und Ausdehnung bzw. Infiltration der Läsion eine Aussage machen, jedoch ohne Informationen für eine weitere detaillierte Analyse zu liefern (Tiedjen et al. 1984, Schratter et al. 1994).

3.4 Diagnostik der Speicheldrüsen

3.4.1 Grundlagen der Sonographie

Die Speicheldrüsenultraschalluntersuchung gehört neben der farbkodierten Duplexsonographie der Halsgefäße und der Schilddrüsenultraschalluntersuchung zu den bedeutendsten Indikationsbereichen der Halsultraschalluntersuchung (Steiner 1994).

3.4.1.1 Geräteanforderung

Die apparativen Voraussetzungen zur Speicheldrüsenultraschalluntersuchung entsprechen generell denen für die Sonographie oberflächlicher und kleiner Strukturen gelten (Small-Parts-Sonographie). Da eine hohe Strukturauflösung erwünscht, eine große Eindringtiefe aber nicht erforderlich ist, werden hochfrequente Schallköpfe mit einer Frequenz von mindestens

5 MHz, besser 7,5 MHz eingesetzt. Die hochfrequenten Breitbandschallköpfe (5-10 MHz) haben sich aufgrund der Kombination eines sehr guten Nahfeldes mit einer ausreichenden Eindringtiefe und einem sehr guten Auflösungsvermögen als besonders geeignet erwiesen. (Steiner 1994, Norer 1990, Mann et al. 1997). Elektronische Array-Schallköpfe haben sich gegenüber mechanischen Rotationsschallköpfen durchgesetzt, da sie die Möglichkeit bieten, Position und Anzahl der Fokalzonen zu variieren und somit ein besseres Auflösungsvermögen besitzen. Dabei haben sich Linear-Array-Schallköpfe aufgrund der guten Abbildungsgeometrie und der weitgehend gleichbleibenden lateralen Ortsauflösung über die Bildtiefe sehr gut bewährt. Jedoch muss der tiefe Anteil der Parotis beachtet werden, der weit nach medial reicht und aufgrund der oft starken Schallabsorption des Speicheldrüsengewebes mit 7,5 MHz Schallköpfen gelegentlich nicht ausreichend einsehbar ist (Steiner 1994, Norer 1990, Mann 1997). In diesen Fällen sollte nach Steiner (1994) zur Komplettierung der Untersuchung zusätzlich ein 5 MHz Schallkopf angewendet werden.

3.4.1.2 Untersuchungstechnik

Der sonographischen Untersuchung zugänglich sind lediglich die drei großen Speicheldrüsen (Parotis, Submandibularis, Sublingualis). Es sollten alle drei großen Speicheldrüsen beider Seiten untersucht werden. In unserer Klinik wird die gesamte Halsregion einschließlich Schilddrüse prinzipiell und unabhängig von der Fragestellung untersucht. Der Patient liegt dabei auf dem Rücken, hat die Schulter mit einem Polster unterstützt, den Hals überstreckt, und den Kopf so gedreht, so dass der Untersucher die jeweilige Speicheldrüsenregion gut erreichen kann. Die Speicheldrüsen werden in Querschnitten (bessere anatomische Orientierbarkeit) und in Längsschnitten (bessere Einsehbarkeit der tiefen Parotisanteile) über ihre gesamte Ausdehnung untersucht, und in einzelnen Quer-Längsschnitten dokumentiert. Jedoch sollte vor der Dokumentation eine systematische Palpation der Drüse erfolgen. Pathologische Veränderungen sollten darüber hinaus in befundadaptierten Schnitten dokumentiert werden, welche einerseits die maximale Ausdehnung der Läsion und andererseits ihre typische Struktur und ihre topographische Beziehung erfassen sollen (Steiner 1994, Norer 1990, Mann et al. 1997, Schröder et al. 1985).

3.4.1.3 Wertigkeit der Sonographie

Die präoperative Diagnostik der Speicheldrüsentumore bezüglich ihrer Größe, Lage, Wachstumsrichtungen und Art des Tumors ist von größter Bedeutung für den Operateur, da davon das therapeutische Vorgehen wesentlich beeinflusst wird. Als nicht-invasives bildgebendes Verfahren bietet die hochauflösende Real-time- Sono-graphie die Möglichkeit, ohne größeren technischen Aufwand und ohne Strahlenexposition mehr Informationen über morphologische Veränderungen der Speicheldrüsen zu erhalten und paraglanduläre Prozesse abzugrenzen (Steiner 1994).

Baker et al. beschrieben 1977 nach Auswertung eindimensionaler A-Scan-Analysen sonographische Kriterien für die Dignitätsbestimmung zur Unterscheidung von malignen Tumoren der Speicheldrüsen von benignen und entzündlichen Veränderungen. Bereits 1975 publizierten Kaneko et al. ihre Ergebnisse an 121 Parotistumoren und vermuteten, aufgrund ihrer mittels statischer B-Scan Compound-Technik durchgeführten Untersuchungen, zwischen benignen und malignen Parotistumoren differenzieren zu können. Durch die Entwicklung sogenannter Small-part-Scanner mit Frequenzen von 5-10 MHz wurde eine erhebliche Verbesserung des Auflösungsvermögens für die Real-time Geräte erreicht. Dadurch konnte eine detaillierte Aussage über morphologische Veränderungen der Speicheldrüsen gemacht werden. Gritzmann (1984) gab bei seinen Untersuchungen an in einem Kollektiv von 849 Patienten für die Sonographie eine Sensitivität von 100% in der Diagnostik der Speicheldrüsentumore an. Weiterhin zeigte sich eine hohe Sensitivität in der Differenzierung zwischen gutartigen (94%) und malignen Tumoren. Lediglich 16 (28%) von 58 malignen Tumoren wurden als gutartige fehlinterpretiert (Gritzmann 1989). Die unscharfe Begrenzung wurde als das Malignitätskriterium erachtet (Gritzmann 1989). Auch Hausegger et al. (1991) stellten eine hohe Sensitivität fest, von 28 benignen Tumoren konnten 26 als benigne eingestuft werden (92%). Bei den malignen Tumoren jedoch war die Sensitivität mit 38% nicht so hoch, von acht malignen Tumoren wurden drei richtig erkannt. Die Untersuchungen von Haels und Lenarz (1988) zeigten, dass bei 48 von 60 operierten Tumoren die Dignität mit 80% richtig beurteilt wurde. Diese Ergebnisse bestätigen die Untersuchungen von Bruneton (1987) und Pirschel (1984). Des weiteren zeigte sich eine hohe Treffsicherheit für

pleomorphe Adenome und für Zystadenolymphome bei den benignen Tumoren sowie bei den malignen Prozessen (Hales und Lenarz 1988, Gritzmann 1989). Sowohl in Kasuistiken als auch in Studien mit größeren Fallzahlen wurde auf die Möglichkeiten der Diagnostik von Parotistumoren mittels hochauflösender B-Scan Sonographie hingewiesen (Bruneton 1987, Haels und Lenarz 1988, Türk et al. 1983). Diederich et al. (1987) konnten bei 130 Patienten eine deutliche Überlegenheit der Sonographie gegenüber der Sialographie (Sensitivität: 97,5 vs. 52,5%) in der Diagnostik von Tumoren feststellen.

3.4.2 Echomorphologie der nicht pathologischen Speicheldrüsen

Die drei großen Speicheldrüsen haben eine sehr ähnliche sonographische Struktur. Sie sind scharf und glatt begrenzt (von einer sonographisch nicht darstellbaren Kapsel umgeben), homogen strukturiert und zeigen gegenüber der Umgebung eine hohe Echogenität, welche derjenigen des normalen Schilddrüsengewebes gut vergleichbar ist (Steiner 1994).

Das echomorphologische Schnittbild der Glandula parotis reflektiert ihre anatomische Konfiguration. Der Querschnitt in Drüsenmitte, knapp kranial des Kieferwinkels, bietet eine gute anatomische Orientierbarkeit und stellt ventral den Ramus mandibulae und den oberflächlich anliegenden M. masseter dar, und dahinter das homogene und sehr echoreiche Drüsenparenchym. Der normale Ausführungsgang ist sonographisch nur in Ausnahmefällen zu sehen, jedoch ist die Kenntnis seines Verlaufes für die gezielte Suche nach Konkrementen oder Duktectasien wichtig. Innerhalb der Glandula parotis erkennt man regelmäßig die V. retromandibularis und gelegentlich die in der Tiefe gelegene A. carotis externa, welche sich sonographisch als bandförmige, longitudinal verlaufende, echofreie Strukturen darstellen (Steiner 1994). Gelegentlich kann man auch beim Gesunden kleine (3-5 mm) intraparotideal gelegene Lymphknoten erkennen, welche meist oval konfiguriert, echoarm strukturiert, glatt und scharf begrenzt sind und einen echoreichen Hilus aufweisen (Steiner 1994). Die durchschnittliche Parotisgröße wurde durch Dost et al. (1997) anhand 50 Europäern (25 Frauen und 25 Männer, im Alter zwischen 20 und 70 Jahren) ohne Vorerkrankungen ermittelt. Dabei wies die Parotis in der Parallelachse zum Ramus mandibularis eine Größe von $46,3 \text{ mm} \pm 7,7 \text{ mm}$ und in der Transversalachse $37,4 \text{ mm} \pm 5,6 \text{ mm}$ auf. Die Subman-

dibularis wies eine Größe in der anterior-posterioren Länge $35 \text{ mm} \pm 5,7 \text{ mm}$, in der tiefen paramandibulären Dimension $14,5 \text{ mm} \pm 2,9 \text{ mm}$ und in der frontalen Dimension $33,7 \text{ mm} \pm 5,4 \text{ mm}$ auf (Dost et al. 1997). Von den Umgebungsstrukturen sind im Bereich der Glandula submandibularis die echoarme Mundbodenmuskulatur und die Mandibula als echoreicher Reflex mit distaler Schallauslöschung darstellbar (Diederich et al. 1987).

3.4.3 Echomorphologie der Speicheldrüsentumore

Bei der sonographischen Untersuchung von Speicheldrüsentumoren werden folgende morphologische Kriterien beobachtet (Steiner 1994):

3.4.3.1 Begrenzung (scharf, unscharf)

Gutartige Tumore haben meist eine Kapsel und zeigen daher meist eine scharfe Begrenzung. Allerdings gibt es auch unter den malignen Tumoren solche, die verhältnismäßig langsam wachsen und eine unvollständige Kapsel haben können, so dass sie gelegentlich auch scharf begrenzt sein können. Unscharfe Tumorgrenzen sind meist Ausdruck eines infiltrativen Wachstums eines malignen Tumors. Eine unscharfe Begrenzung kann jedoch auch durch perifokale Entzündungen oder durch ein Hämatom verursacht werden. Schick et al. (1998) konnten anhand der Evaluation der Vaskularisation in den Parotistumoren mittels einer Farbdopplersonographie zwar nicht mit höchster Sicherheit maligne und benigne Tumore differenzieren, jedoch spricht nach den Ergebnissen eine erhöhte Vaskularisation für einen malignen Prozess.

3.4.3.2 Echogenität

Speicheldrüsen-Tumore sind im Vergleich zum normalen Drüsengewebe echoarm, da die normale Drüse bereits sehr echoreich ist. Die Echogenität der Tumore kann zwischen mäßig echogen bis sehr echoarm (mit echofreien, zystoid-nekrotischen Bezirken) variieren.

3.4.3.3 Homogenität

Die meisten Speicheldrüsentumore (benigne und maligne) sind inhomogen strukturiert, wobei zumal kleine pleomorphe Adenome häufig homogen strukturiert sein können. Die Beurteilung der Homogenität lässt jedoch keine verlässlichen Rückschlüsse auf die Dignität zu.

3.4.3.4 Zystische Anteile

Die echofreien Anteile können sowohl in benignen als auch in malignen Tumoren vorkommen. Unter den benignen Tumoren zeigt klassischerweise das Zystadenolymphom zystische Anteile. Bei den malignen sind die zystischen Bereiche meist Folgen von Nekrosen und Einblutungen. Echte Speicheldrüsenzysten sind selten, jedoch können multiple zystoide Parotisläsionen im Rahmen einer HIV-Infektion auftreten (Steiner 1994).

3.4.3.5 Dorsale Schallverstärkung

Eine dorsale Schallverstärkung wird bei den Speicheldrüsentumoren relativ oft gesehen, ist nach Steiner (1993) aber nicht unbedingt ein Zeichen für zystische Anteile. Da das normale Speicheldrüsenparenchym die Schallenergie stark absorbiert, kann dieses Schall-Artefakt auch dorsal von soliden und weniger schallabsorbierenden Läsionen auftreten, so z.B. fast regelmäßig bei pleomorphen Adenomen.

3.4.4 Sonomorphologische Wertigkeit bei benignen epithelialen Tumoren

3.4.4.1 Pleomorphe Adenome

Pleomorphe Adenome der Speicheldrüsen zeichnen sich sonographisch meist durch einen glatten Rand, gelegentlich durch Ausbuchtungen und Wandunregelmäßigkeiten aus (Mann et al. 1997). Ihre Echogenität ist niedrig, so dass sie gut im reflexreichen normalen Drüsenparenchym abgrenzbar sind. Das Reflexverhalten der pleomorphen Adenome ist weitgehend homogen, wobei eine gute Korrelation zwischen den sonomorphologischen und histomorphologischen Befunden besteht (Schröder et al. 1985, Diederich et al. 1987, Bruneton 1987, Pirschel 1984). Abhängig von der Dichte akustisch relevanter Grenzflächen innerhalb der pleomorphen Adenome, die sich histologisch aus unterschiedlich großen Anteilen epithelialer Zellverbände, hyaliner Massen oder Knorpelsubstanz zusammensetzen können, findet man nach Schröder et al. (1985) einen mehr oder weniger ausgeprägten, in der Regel „niedrig amplitudigen Strukturechobesatz“. Abhängig von dem morphologischen Aufbau des Tumors mit soliden und zystischen Anteilen auszeichnen, kommt bei einigen Tumoren zu einer dorsalen Schallverstärkung (Mann et al. 1997). Eine Schallverstärkung

unterschiedlicher Ausprägung wurde bei 10 der 13 pleomorphen Adenome beschrieben (Schröder et al. 1985). Diese Ergebnisse korrelieren mit den von Geissler et al. (1986) durchgeführten Untersuchungen. Jedoch zeigte sich bei der Strukturbegrenzung keine Übereinstimmung, denn lediglich acht der 14 pleomorphen Adenome wiesen eine glatte und sechs eine unscharfe Begrenzung auf (Geissler et al. 1986). Alle pleomorphen Adenome waren echoarm und zeigten eine dorsale Schallverstärkung. Weiterhin zeigte die Echotextur in 13 Fällen eine homogene Struktur und lediglich ein Adenom zeigte ein vergrößertes Reflexverhalten (Geissler et al. 1986). Bei den 17 pleomorphen Adenomen in der Untersuchung von Hausegger et al. (1991) waren sieben homogen, echoarm und zehn waren inhomogen, davon waren fünf lobuliert und zwei unscharf begrenzt. In der prospektiven Studie von Haels et al. (1988) konnte bei 25 histologisch gesicherten pleomorphen Adenomen eine hohe Treffsicherheit sonographisch erreicht werden (21 als richtig-positiv und 4 als falsch-negativ).

Die wichtigsten Differentialdiagnosen stellen die vergrößerten Parotislymphknoten entzündlicher oder metastatischer Genese dar. Es handelt sich dabei um sonographisch glatt begrenzte, hyporeflexible bis echoarme Raumforderungen mit leichter dorsaler Schallverstärkung (Haels et al. 1988).

3.4.4.2 Zystadenolymphome

Die Zystadenolymphome, welche multipel und bilateral auftreten können, stellen sich sonographisch als glatt begrenzte, überwiegend solitäre Raumforderung dar (Steiner 1994, Haels und Lenarz 1988, Bruneton 1987, Pirschel 1984). Die Echogenität ist deutlich geringer als die der reflexreichen normalen Drüse. Sonographisch können die Zystadenolymphome durch die inhomogene interne Echotextur mit mehreren echofreien zystischen Arealen typisiert werden (Haels et al. 1988). Innerhalb dieser zystischen Areale lassen sich bei höherer Schallverstärkung im Vergrößerungsbild manchmal echoarme papilläre Randbegrenzungen darstellen (Haels und Lenarz 1988). Bei den Untersuchungen von Hausegger et al. (1991) zeigten alle sieben Zystadenolymphome eine echoarme Struktur, zum Teil zystisch mit multiplen Läsionen und eine glatte Begrenzung (Hausegger et al. 1991). Jedoch

konnten diese Ergebnisse von Geissler et al. (1986) im Gegensatz zur übrigen Literatur (Bruneton 1987, Pirschel 1984, Hausegger 1991, Haels und Lenarz 1988) bei den Patienten mit einem Zystadenolymphom (N=5) nicht bestätigt werden. Bei drei Tumoren zeigten sich unscharfe Begrenzungen und inhomogene Binnenstrukturen (Geissler et al. 1986). Haels und Lenarz (1988) konnten in ihrer Untersuchung sonographisch ebenfalls eine hohe Treffsicherheit für die zwölf Zystadenolymphome erzielen (richtig-positiv zehn und falsch-negativ zwei).

Differentialdiagnostisch kommen zystische Sialoektasien und die Speichelgangzysten in Betracht, wobei sich Speichelgangzysten laut Haels und Lenarz (1988) ohne weiteres sonographisch differenzieren lassen.

Tabelle 5 Sonographische Sensitivität der Zystadenolymphome in der Literatur

Autoren	Anzahl der Zystadenolymphome	richtig-positive Befunde	falsch-negative Befunde
Hausegger et al. (1991)	7	4	3
Haels und Lenarz (1988)	12	10	2
Schroeder et al. (1985)	12	10	2

3.4.4.3 Basalzelladenome und Speicheldrangadenome

Beide Tumore sind relativ selten und werden in Einzelfällen beobachtet; sie machen ca. 5% der monomorphen Adenome aus und treten im höheren Lebensalter auf. Sonomorphologisch zeigen Basalzelladenome eine glatte Randbegrenzung und homogene Binnenstruktur bei mäßig verminderter Echogenität im Vergleich zum Reflexverhalten des umgebenden Drüsenparenchyms (Steiner 1994). Wie bei anderen Parotistumoren finden sich einzelne Binnenreflexe innerhalb der echoarmen Tumore.

3.4.5 Sonomorphologie der malignen Tumore

Zu den malignen Tumoren der Glandula parotis gehören die Karzinome, welche die Hauptgruppe bilden, sowie Mukoepidermoid- und Azinuszelltumore. Karzinome zeigen charakteristische, wenngleich keinesfalls spezifische echographische Kontur- und Strukturbefunde auf (Mann et al. 1997, Schröder et al. 1985). Bedingt durch das infiltrative Wachstum der Malignome sind die Tumorgrenzen eher polyzyklisch oder irregulär unscharf (Schröder et al. 1985). Im Vergleich zum gesunden Drüsenparenchym ist die Echogenität der Karzinome zwar niedriger, jedoch deutlich weniger akzentuiert als beim pleomorphem Adenom oder Zystadenolymphom (Schröder et al. 1985). Typisch für die Karzinome ist die inhomogene Echotextur (Schröder et al. 1985, Haels und Lenarz 1988). Gelegentlich finden sich innerhalb der Karzinome liquide Areale, die nekrotischen Tumormassen entsprechen, sowie Verkalkungen (Schröder et al. 1985, Haels und Lenarz 1988). Die Mukoepidermoid- und die Azinuszelltumore zeigen dagegen eine homogene Echotextur, so dass die Differentialdi-

agnose zum pleomorphen Adenom in der Sonomorphologie schwierig ist (Haels und Lenarz 1988). Differentialdiagnostische Abgrenzungsprobleme gegen diffus entzündliche Veränderungen gibt es nach Schröder et al. (1985) nicht.

3.5 Grundlagen der Szintigraphie

3.5.1 Gamma-Kamera (Szintillationskamera)

Die Gamma-Kamera erfasst im Gegensatz zum früher gebräuchlichen Szintigrammschreiber, je nach Größe des Gesichtsfeldes, den gesamten Abbildungsbereich gleichzeitig. Die Impulsverteilung des eingestellten Sichtbereiches kann kontinuierlich registriert werden, so dass z. B. Aktivitätsverschiebungen in bestimmten Organen sichtbar werden. Somit sind sowohl statische als auch dynamische Untersuchungen möglich. Die Informationen werden in einem Rechnersystem weiterverarbeitet. Unter den Gamma-Kameras haben Szintillationskameras mit einem NaJ (Natrium-Jodid) Einkristall die weiteste Verbreitung gefunden (Hermann 1998).

Das Prinzip der Gamma-Kamera wurde 1958 von Anger entwickelt (Anger-Kamera). Der Messkopf der Kamera besteht aus dem Kollimator, Szintillationskristall, Lichtleiter und mehreren Photomultipliern, die die im Kristall durch Auftreffen der Gamma-Quanten auf Hüllenelektronen entstehenden Szintillationen bzw. Lichtquanten über eine Photokathode erfassen, in elektrische Impulse umsetzen und über hintereinandergeschaltete sogenannte Dynoden vervielfältigen und dann der nachfolgenden Elektronik zuführen. Der Messkopf ist gegen Umgebungsstrahlung abgeschirmt und an einem Stativ so befestigt, dass er in jede erforderliche Position gebracht werden kann, so dass der Patient liegend, sitzend oder im Stehen untersucht werden kann (Hermann 1998).

Das Szintigramm (Szintipfoto) setzt sich aus vielen Lichtpunkten bzw. ihren elektrischen Impulsen zusammen. Die modernen Gamma-Kameras sind digitale Kameras, bei denen die Elektronik mikroprozessorgesteuert ist und so eine konstante Homogenität und Linearität des Messkopfs garantiert ist (Hermann 1998).

3.5.2 Radioaktive Nuklide in der Nuklearmedizin

Unter den mehr als 1000 Radionukliden, die sich künstlich im Reaktor und Zyklotron herstellen lassen, ist nur eine geringe Anzahl aufgrund ihrer physikalischen und chemischen Ei-

genschaften für die Nuklearmedizin geeignet. Voraussetzungen für die diagnostische Anwendung eines Radionuklids sind:

1. niedrige Strahlenbelastung für Patient und Personal,
2. kostengünstige und ausreichende Herstellungsmöglichkeit,
3. Gammaenergie in einem für die Messgeräte günstigen Bereich und
4. biochemische Eigenschaften, die die Markierung von Pharmaka erlauben.

Grundlage der nuklearmedizinischen Funktionsdiagnostik und Therapie ist das von Hevesy 1948 (in Hermann 1998) entwickelte Tracerprinzip, das es erlaubt, durch Applikation sehr geringer Substanzmengen Stoffwechselvorgänge in vivo zu verfolgen. Dabei darf der Tracer keine pharmakodynamischen oder toxischen Effekte verursachen. Dabei kommen Radioisotope der Halogene (z. B. ^{51}Cr , ^{131}I , ^{123}I) oder der Metalle (z. B. ^{59}Fe , ^{57}Co) oder ^{99}Mo , das zu $^{99\text{m}}\text{Tc}$ verfällt, zur Anwendung. Die zur Markierung benutzten Radionuklide dürfen das Stoffwechselverhalten oder die Bindungs- und Rezeptoraffinität nicht beeinträchtigen. Unter den Aspekten des Strahlenschutzes wären Radionuklide mit einer sehr kurzen HWZ ($<1\text{h}$) am günstigsten für den Patienten. Da jedoch die Dauer der Untersuchung und die Transport- und Lagerfähigkeit des Radionuklids berücksichtigt werden müssen, sind ultrakurzlebige Isotope für die Routineanwendung nicht geeignet. Für die Kamera-Szintigraphie kommen Gammastrahler mit Energien in Frage, die in einem Bereich von etwa 100-400 keV liegen. Kann das Radionuklid mit Hilfe eines Generatorsystems erzeugt werden, entstehen keine Transport- und Lagerungsprobleme. Zu den wichtigsten generatorproduzierten Radioisotopen zählt das $^{99\text{m}}\text{Tc}$ in Form des Technetium Per technetat ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$) (Hermann 1998).

Beim radioaktiven Zerfall werden ionisierende Strahlen (Gamma- und Betastrahlen) freigesetzt. β -Strahlen bewirken Ionisationsvorgänge unmittelbar, während die Gammastrahlen erst indirekt durch in den bestrahlten Strukturen freigesetzte Elektronen wirksam werden. Dabei wird die Energie der β -Strahlen aufgrund ihrer elektrischen Ladung und Masse innerhalb kurzer Entfernung auf das Gewebe übertragen. Gammastrahlen dagegen werden als ladungs- und masselose Wellenstrahlung in deutlich geringerem Umfang im Gewebe absorbiert, haben also eine wesentlich tiefere Eindringtiefe. Aus diesen Eigenschaften heraus er-

geben sich die diversen Anwendungsmöglichkeiten. β -Strahlen mit ihrer schon in geringer Tiefe hohen Wirkdosis finden vorwiegend in der Therapie Anwendung, während Gammastrahlung, die auch in größere Gewebetiefen vordringen kann, vor allem in der Diagnostik angewendet wird (Hermann 1998, Brands et al. 1977).

Für die Speicheldrüsenzintigraphie hat sich als besonders geeignet das Radionuklid Technetium-99m in Form des Pertechnetats $^{99m}\text{TcO}_4^-$ erwiesen. Wie bereits oben erwähnt entsteht es durch β -Zerfall aus 99 Molybdän (HWZ 67h) und besitzt eine physikalische HWZ von 6 Stunden. ^{99m}Tc zerfällt unter Aussendung einer fast monoenergetischen Gammastrahlung von 0,140 MeV. Das dabei entstehende ^{99}Tc besitzt eine physikalische Halbwertszeit von 200.000 Jahren, ist somit praktisch inaktiv, und zerfällt unter Aussendung einer β -Strahlung zum stabilen ^{99}Ru (Ruthenium). Die günstige Halbwertschicht der Gammastrahlung von ^{99m}Tc im Gewebe beträgt ca. 4,6 cm; das trägt ebenfalls zu einer geringeren Strahlenbelastung bei (Brands et al. 1977, Hermann 1998). Das ^{99m}Tc -Pertechnetat wird u.a. von den Speicheldrüsen aus dem Blut aufgenommen und mit dem Speichel ausgeschieden. Ein großer Teil wird auch von schleimbildenden Zellen des Magen-Darm-Traktes aufgenommen, bis zu fünf Prozent auch von der Thyreozyten der Schilddrüse, ohne dass es jedoch in die Hormonsynthese - wie Jod - eingeht. Ein großer Teil des $^{99m}\text{TcO}_4$ verteilt sich intra- und extravasal, ein Teil wird bereits früh über Nieren und Harnwege wie über Faeces ausgeschieden. Somit liegt die effektive Halbwertszeit noch deutlich unter der physikalischen. Sie kann mit der folgenden Formel ermittelt werden:

$$T_{1/2 \text{ eff}} = \frac{T_{1/2 \text{ phys}} * T_{1/2 \text{ biol}}}{T_{1/2 \text{ phys}} + T_{1/2 \text{ biol}}}$$

Während die sonographischen Methoden für den Nachweis morphologischer und topographischer Veränderungen der Organe eine sehr sensitive Methode darstellen, liefert die Szintigraphie Informationen über den globalen und regionalen Funktionszustand der Organe. Das heißt, die flächenhafte Darstellung einer räumlichen Radioaktivitätsverteilung liefert Hinweise auf die Lage, Größe und Form von Organen. Die Untersuchungen mit Isotopen dienen der Überprüfung von Stoffwechselvorgängen, der Kinetik und der Dynamik (Tied-

jen et al. 1984). Sie basieren auf der Darstellung bestimmter lebender Organe und Gewebe, die ein appliziertes radioaktives Isotop vorübergehend aufgenommen haben. Dies geschieht, weil die gewählte chemische Substanz, an die das Isotop gekoppelt ist, entweder eine Rolle im normalen physiologischen Metabolismus des jeweiligen Organs spielt oder einfach nur in diesem lange genug verweilt, um bildlich dargestellt werden zu können. Ein Bild entsteht, weil die radioaktiven Isotope beim Zerfall Gamma-Strahlen aussenden. Während der Emission von Gammastrahlen werden diese z.B. von einer Gamma-Kamera detektiert (Anger 1967). Die Gamma-Kamera verfügt, wie bereits oben erwähnt, über ein großes Gesichtsfeld, so dass ihr Detektor ganze Organe, Organsysteme und Körperregionen einsehen kann und durch verfahrbare Lagerungstische auch Ganzkörper-Szintigramme erstellt werden können. Die Emissions-Computer-Tomographie ermöglicht zudem Schnittbilddarstellungen. Folgende Untersuchungen haben nach Tiedjen et al. (1984) in der Isotopendiagnostik eine Bedeutung: Die Schilddrüsenszintigraphie, Speicheldrüsenszintigraphie, Hirnszintigraphie, Szintigraphie der Liquorräume, Skelettszintigraphie, Tumorszintigraphie, Isotopenangiographie, Isotopenlymphographie, Nierensequenzszintigraphie, Hodenszintigraphie, Myokardszintigraphie, Leukozytenszintigraphie, Refluxszintigraphie, Lymphszintigraphie, Ventilationsszintigraphie, wobei die letztgenannten eine weniger bedeutende Rolle spielen. Auch spielt die Isotopendiagnostik in der biologischen Forschung und u. a. für die Untersuchung von Biosynthese- und Transportwegen, Lokalisationen und als analytisches Hilfsmittel eine wichtige Rolle (Kleinig et al. 1992). In der radioaktiven Markierung von Antikörpern oder von Antigenen (z. B. RIA = Radioimmunoassay) ist die Isotopendiagnostik von Bedeutung (Kleinig et al. 1992).

3.5.3 Die Szintigraphie in der Diagnostik der Speicheldrüsen

Bereits mit der Einführung der ^{99m}Tc durch Harper et al. 1962 (Harper et al. 1965) haben diese und später Grove und DiChiro (1968) ^{99m}Tc Technetium als Pertechnetat als das geeignete Radiopharmakon zur Speicheldrüsenszintigraphie beschrieben. Die biologische Grundlage beruht auf der Fähigkeit der Speicheldrüsen, Elemente der Gruppe 7 des Periodensystems wie Fluor, Chlor, Brom, Jod und Technetium aufzunehmen bzw. aktiv zu spei-

chern (Brands et al. 1977, Hermann 1998). Jod- und Technetium-Isotope werden in den Schaltstücken und Ausführungsgängen der Kopfspeicheldrüsen aus dem Blut aufgenommen und mit dem Speichel dann sezerniert (Börner 1980, zum Winkel 1980). Die statische Szintigraphie, die hauptsächlich zu Studien der Morphologie eingesetzt wird, wurde 1965 von Börner et al.(1965) und 1975 von Kessler und Theuring angewendet (1975). In den 70er Jahren wurden dann - bei Verfügbarkeit von Computersystemen mit Online- Datenakquisitionseinheiten - Sequenz- und Funktionsszintigraphien angewendet, die in der Lage sind, das Akkumulations- und Exkretionsverhalten der großen Speicheldrüsen in Form von Zeitaktivitätskurven zu objektivieren (Bornemann et al. 1983). Nach Applikation des Radiopharmakons können drei kinetische Phasen – Durchblutungsphase, Sekretionsphase und Exkretionsphase – unterschieden werden. Die Exkretionsphase kann zur Abkürzung nach 20 bis 30 Minuten durch einen Reiz, z.B. Zitronensaft, ausgelöst werden (Börner 1980). Während die Bedeutung der morphologischen Diagnostik durch die Speicheldrüsenzintigraphie mit der Weiterentwicklung der bildgebenden Diagnostik (Sonographie, Sialographie, Computer-Tomographie, Magnet-Resonanz-Tomographie) mit einer ausgezeichneten Detailauflösung in den Hintergrund gedrängt wurde, hat die Speicheldrüsen-Funktionsszintigraphie mit ^{99m}Tc -Technetium-Pertechnetat weiterhin ihre Bedeutung, insbesondere in der Tumordiagnostik, bei der Erfassung von Abflussbehinderungen oder der Darstellung von Restparenchym nach Tumorextirpation behalten (Bornemann et al. 1983, Schmelzeisen et al. 1991). Auch in der Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms nach Radiojodtherapie ist die Speicheldrüsen-Funktionsszintigraphie eine wichtige, nicht-invasive Methode zur Erfassung von radiogenen Hyposialien (Tiedjen et al. 1984, Bihl und Maier 1988). Mit der Funktionsszintigraphie der Speicheldrüsen kann die Funktion auf wenig aufwendige, kostengünstige und den Patienten, von der Strahlenexposition abgesehen, nicht belastende Weise erfasst werden (Bornemann et al. 1983). Von der Funktionsszintigraphie können nach Bornemann Aussagen zu folgende Erkrankungen erwartet werden: akute Sialadenitis, chronisch rezidivierende Sialadenitis, chronisch-allergische Sialadenitis, Strahlensialadenitis, Sialadenose, Sialolithiasis und Tumore (Bornemann et al. 1983). In vorliegenden Studien konnte gezeigt werden, dass die morphologisch-szintigraphischen

Befunde alleine von nur geringerem Aussagewert sind und die Szintigraphie allenfalls als komplementäre Untersuchung eingesetzt werden sollte, die Ergebnisse jedoch bei den unterschiedlichen Speicheldrüsenerkrankungen zwar charakteristisch aber nicht spezifisch sind (Tiedjen et al. 1984, Bornemann et al. 1983). Daher ist zur Interpretation der Befunde unbedingt die Klinik miteinzubeziehen. Raumfordernde Prozesse (Zysten oder Tumore) stellen sich szintigraphisch als kalte Areale dar. Als sekretorisch aktiver, somit speichernder Tumor gilt das Zystadenolymphom, aber auch Abszesse können verstärkt Nuklide aufnehmen (Tiedjen et al. 1984). Der Schwachpunkt der Szintigraphie liegt in der Darstellung von kleinen Tumoren mit einer Größe von weniger als 2 cm und in der Differenzierung intrinsischer von extrinsischen Läsionen (Bornemann et al. 1983). Eine Zusammenstellung fokaler bzw. diffuser Mehr- oder Minderspeicherung zeigt die Tabelle 6. Während Bihl und Maier (1988) eine Minderspeicherung in entzündlichen Prozessen (Abszess, akute Parotitis) und bei der obstruktiven Sialolithiasis angeben, kann nach Higashi et al. (1989) mit der „washout“-Darstellung eine Speicherung nachgewiesen werden.

Tabelle 6 Die häufigsten Ursachen fokaler/diffuser ^{99m}Tc-PTT Mehr- bzw. Minderspeicherung der großen Kopfspeicheldrüsen
(modifiziert nach Bihl und Maier 1988)

Erkrankungen	fok./diff. Mehrspeicherung	fok./diff. Minderspeicherung
Zystadenolymphom	+	
Akute Parotitis	+	
Chron. Rezidiv. Parotitis	+	
Pleomorphes Adenom		+
Speicheldrüsenkarzinom		+
Abszess		+
Metastase		+
Zyste		+
Mumps		+
Z. n. Strahlentherapie		+
Obstrukt. Sialolithiasis		+
Kongenitale Aplasie		+
Akute, purulente Parotitis		+

3.5.4 Wertigkeit der Szintigraphie in der Diagnostik der Zystadenolymphome in der Literatur

Bereits 1968 konnte Stebner et al. (1968) eine Akkumulation von ^{99m}Tc -Pertechnetat in Zystadenolymphomen feststellen. Seitdem sind viele Untersuchungen zu diesem Verhalten durchgeführt worden. Denn die Speicheldrüsenszintigraphie ist eine einfache, nicht-invasive Methode zur präoperativen Darstellung von Zystadenolymphomen. Das Prinzip beruht – wie oben bereits dargestellt – auf der Fähigkeit der Speicheldrüsen, Elemente der 7. Gruppe des Periodensystems aufzunehmen. Die daraus resultierende bildliche Darstellung entspricht einer Momentaufnahme aus dem Funktionsablauf von Perfusion, Akkumulation, Sekretion und schließlich Exkretion (Tiedjen et al. 1984, Bornemann et al. 1983). Die Aktivität wird mit dem umgebenden Gewebe verglichen und während der Phasen in drei Muster eingeteilt: 1. kalt, 2. warm und 3. heiß (Chapnik 1983). Die Szintigraphie wird als kalt beschrieben, wenn sie eine geringere Technetiumkonzentration als normal aufweist, als warm, wenn sie etwas stärker, und als heiß, wenn sie erheblich stärker speichert, als die normale aktivitätsbelegte Drüse in der Umgebung und die der Gegenseite (Chapnik 1983). Zu den zwei klassischen "heiß"-speichernden benignen Tumoren gehören: das Zystadenolymphom und das Onkozytom. Aber auch einige pleomorphe Adenome können eine leichte "warme" Speicherung aufweisen (Chapnik 1983, Higashi et al. 1987). Die erhöhte Speicherung von Technetium in den Zystadenolymphomen und in den Onkozytomen ist bedingt durch den epithelialen Anteil der Tumore, die das Pertechnetat aus dem Serum konzentrieren können. Eine Differenzierung zwischen den beiden Tumoren ist durch das multifokale und bilaterale Vorkommen der Zystadenolymphome im Gegensatz zu den Onkozytomen, die nicht multifokal und bilateral vorkommen, möglich (Chapnik 1983). Des Weiteren ist die Fähigkeit der Speicherung in den Zystadenolymphomen durch das Nicht-Kommunizieren des Tumors mit dem duktalem Gangsystem zu erklären. Nach oralem Reiz mit Zitronensaft oder Karbamoylcholinchlorid kommt es zur weiteren aktiven Speicherung, die fast pathognomonisch für das Zystadenolymphom ist (Higashi et al. 1987).

Einige Autoren berichteten über sichere diagnostische Aussagen in der Szintigraphie von Zystadenolymphomen. So berichtete Chapnik (1983) von einer 100% (10/10 Patienten)

positiven Speicherung in den Zystadenolymphomen. Elledge und Moss (1990) berichteten ebenfalls von einem 100%igen (23/23 Patienten) positiven szintigraphischen Befund. Higashi et al. (1987) und Liu et al. (1990) bestätigten in 5/5 bzw. 4/4 Fällen ebenfalls die Akkumulation von Technetium in den Zystadenolymphomen. Kanlykama et al. (1998) berichteten von 7/7 Fällen mit einer deutlichen Speicherung und leiteten daraus die Bedeutung dieses diagnostischen Verfahrens in der Evaluation der Zystadenolymphome ab. Sostre et al. (1987) zeigten die Effizienz der "washout"-Darstellung bei den Zystadenolymphomen, wobei es bei 9/9 Patienten ebenfalls eine sehr gute Identifikation gab. Ikeda et al. (1998) empfehlen eine Vitamin-C-stimulierte Darstellung (Steigerung der Speichelsekretion) zur Differenzierung der Zystadenolymphome gegenüber anderen Parotistumoren und entzündlichen Prozessen.

Falsch-positive szintigraphische Darstellungen führen zu einer Erniedrigung der Spezifität, denn nicht alle Speicherherde sind Zystadenolymphome (Chapnik 1983, Higashi et al. 1987, Mishkin 1998). Falsch-positive Befunde können durch Obstruktionen des Gangsystems oder bei massiven Einschränkungen der Sekretion, Durchblutung und Exkretion, wie beim Sjögren Syndrom, resultieren. Aber auch eine normal funktionierende Parotis kann als "heiß" fehl interpretiert werden, wenn die kontralaterale Parotis keine Funktion mehr aufweist (Bornemann et al. 1983, Chapnik 1983). Die akute Parotitis kann ebenfalls eine Differenzierung von einem Zystadenolymphom erschweren, jedoch kann eine "washout"-Darstellung (Zitronensaftgabe) nach Liu et al. (1990) Klarheit verschaffen.

Falsch-negative, also nicht speichernde Zystadenolymphome, wurden ebenfalls beschrieben (Chapnik 1983). Yoshimura et al. (1991) konnten bei einem bilateralen Zystadeno-

Tabelle 7 Zystadenolymphome in der Literatur ohne eine Akkumulation von Technetium

Autoren	Anzahl der Zystadenolymphome (Total)	Anzahl der Zystadenolymphome ohne Akkumulation
Gates (1972)	10	3 (30%)
Schmitt et al. (1976)	10	1 (10%)
Yamashita et al. (1984)	13	3 (23%)
Haraguchi et al. (1985)	26	8 (31%)
Murata et al. (1998)	23	5 (22%)

lymphom keine Akkumulation von Technetium feststellen, die sich auch in der "washout"-Technik nicht darstellen ließ. Gates (1972) konnte in 3/10 Fällen keine Speicherung feststellen. Schmitt et al. (1976) konnten keine Akkumulation bei 1/10 und Yamashita et al. (1984) bei 3/13 erkennen. Haraguchi et al. (1985) berichteten über 26 Zystadenolymphome, von denen fünf gar nicht und drei "warm" speicherten. Murata et al. (1998) stellten eine Speicherung bei 15 Tumoren bereits vor der Gabe von Zitronensaft und eine Speicherung nach der Applikation bei drei weiteren der insgesamt 23 Zystadenolymphome fest. Somit liegt nach den Literaturangaben die Zahl der nicht speichernden Zystadenolymphome zwischen 10% und 31% (Tab. 7). Eine klassische homogene Speicherung im Sinne einer "heißen" Darstellung findet sich nach Weinstein et al. (1994) lediglich bei 44% der Zystadenolymphome, eine inhomogene (heiß und warm) bzw. eine gemischte Darstellung (kalt und heiß) in 22% bzw. 33% der Fälle. Die genaue Ursache der Nichtakkumulation ist bis heute nicht geklärt. Eine klare Beziehung zwischen dem histologischen und szintigraphischen Befund konnte ebenfalls noch nicht genauer evaluiert werden (Yoshimura et al. 1991). Jedoch konnte bei Zystadenolymphomen mit einem geringen Anteil der epithelialen Komponente und einem großen Anteil zystischer Formation keine bzw. eine geringe Akkumulation von Technetium festgestellt werden, so dass das Epithelium, wie von einigen Autoren vermutet, zwar nicht der einzige Faktor der Speicherung, aber wohl ein entscheidender Faktor sein muss (Weinstein et al. 1994, Higashi et al. 1987, Sostre et al. 1987, Yoshimura et al. 1991). Sato et al. (1996) bestätigen diese Hypothese und konnten in sechs Fällen eine Korrelation zwischen dem histopathologischen und dem szintigraphischen Befund herstellen. Denn die Zystadenolymphome mit hohem Anteil an epithelialer Komponente und wenig an zystischer Formation zeigten eine deutliche Akkumulation von Technetium-99m. Daraus folgerten sie, dass die Speicherung hauptsächlich durch die Epithelzellen erfolgt (Sato et al. 1996).

3.5.5 Szintigraphische Darstellung der Zystadenolymphome mit anderen Radioisotopen

Neben ^{99m}Tc -PTT wurde auch Gallium-67 als Zitratsalz zur Darstellung der Speicheldrüsen bzw. ihrer Erkrankungen angewendet. Aufgrund der Akkumulation von Gallium in metabolisch und mitotisch aktivem Gewebe erschien die Galliumszintigraphie als diagnostisches Verfahren zum Nachweis und zur Lokalisation von tumorösen und entzündlichen Prozessen vielversprechend (Bekermann et al. 1985). In einer prospektiven Studie untersuchten Bihl und Maier (1988) bei 59 Patienten die Wertigkeit der Galliumszintigraphie in der Diagnostik der Speicheldrüsenerkrankungen. Bei den benignen epithelialen Speicheldrüsentumoren fand sich beim pleomorphen Adenom in keinem von neun eine positive Galliumspeicherung. Jedoch zeigte sich eine deutliche Akkumulation bei den (5/5 Patienten) Zystadenolymphomen. Dieser Gallium-Uptake in die Zystadenolymphome erklärt sich einerseits aus dem großen lymphoiden Anteil und andererseits aus einer Gallium-Akkumulation in den durch onkozytär differenzierte Epithelien gebildeten Hohlräumen ohne eine Verbindung zum Ausführungsgangsystem der Drüsen (Siddiqui et al. 1981). Aber auch die malignen epithelialen Tumore wiesen ein ausgeprägtes Speicherverhalten auf. Von den acht malignen Tumoren zeigten sechs eine deutliche Akkumulation des Gallium (Bihl und Maier 1988). Zwar zeichnet sich nach Bihl und Maier eine Unterscheidungsmöglichkeit zwischen pleomorphen Adenomen und Zystadenolymphomen ab, jedoch kann sich eine Differenzierung gegenüber den malignen Tumoren schwierig gestalten (Bihl und Maier 1988). Im Gegensatz zu Bihl und Maier konnten Higashi et al. (1989) bei 13 benignen Tumoren in keinem Fall eine Akkumulation mit Gallium feststellen, auch nicht bei den Zystadenolymphomen. Jedoch beschrieben sie eine deutliche Speicherung mit Technetium in den drei Zystadenolymphomen und in einem Onkozytom, wobei die pleomorphen Adenome üblicherweise keine Speicherung aufwiesen (Higashi et al. 1989). Wenn die Gallium-67 Darstellung nach Higashi et al. (1989) negativ ist, kann man von einem benignen Prozess ausgehen und wenn sie positiv ist, kann entweder eine Entzündung, ein Zystadenolymphom oder ein maligner Prozess die Ursache sein. Initial sollten Patienten mit einem suspekten Befund der Speicheldrüsen einer Technetium - Szintigraphie unterzogen werden und dann einer Gallium - Szintigraphie. Erst

die Kombination der beiden Methoden erhöht die Sensitivität für die richtige Diagnose deutlich (Higashi et al. 1989). Auch Thallium-201 kann in Zystadenolymphomen gespeichert werden. Dabei kommt der ^{201}Tl -Szintigraphie jedoch laut Arbab et al. (1996) gegenüber der $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Szintigraphie keine weitergehende Bedeutung zu.

4 MATERIAL UND METHODE

4.1 Patientengut und Methodik

In einer prospektiven Studie wurden 34 Patienten (22 Männer und 12 Frauen) mit der Verdachtsdiagnose eines Parotistumors zuerst sonographisch untersucht. Bei weiterem differentialdiagnostischen Verdacht auf ein Zystadenolymphom wurde präoperativ eine Szintigraphie durchgeführt. Alle Patienten wurden einer operativen Therapie unterzogen und die exstirpierten Präparate histologisch aufgearbeitet. Insgesamt wurden bei den 34 Patienten 39 Tumore gesehen, jedoch wurden Patienten mit bilateralen Tumoren nicht beidseitig operiert.

4.2 Sonographie der Speicheldrüsen

Die Sonographien erfolgten an einem Computer Sonographen CS 9600 der Firma Picker International GmbH, Espelkamp. Als Schallkopf wurde eine Nahfeld-fokussierte Linear Array Sonde mit einer Breite von 4 cm und einer Frequenz von 7,5-MHz verwendet.

Bei den Small-Part-Schallköpfen handelt es sich um hochauflösende Schallköpfe mit begrenzter Reichweite. So weist ein 5 MHz Schallkopf eine Penetration von ca. 10 cm in das Gewebe auf, während ein 7,5 MHz Schallkopf nur eine Eindringtiefe von ca. 4-5 cm aufweist. Des weiteren ist mit den Small-Part-Schallköpfen eine bessere Achseneinstellung, insbesondere im Bereich der Speicheldrüsen und des Kieferwinkels zu erreichen. Damit lassen sich die oberflächennah gelegenen Strukturen besser darstellen. Das Bauprinzip der Small-Part-Schallköpfe entspricht dem der Linear-Array-Schallköpfe. Ein solcher Schallkopf besteht aus linear angeordneten, bis zu mehreren hundert Kristallen (128 bis 512), die ein zweidimensionales Schnittbild mit über 100 Zeilen erzeugen, wobei diese Elemente gleichzeitig Sender und Empfänger sind (direkter und indirekter piezoelektrischer Effekt). Der Schallkopf muss zur Ankopplung an das zu untersuchende Areal mit Kontaktgel bestrichen werden. Die sonographische Untersuchung erfolgt an den Patienten in Rücken- und Hals-überstreckter Lage. Zwecks besserer Übersicht bei größeren Tumoren wurde gelegentlich auch ein 5-MHz-Konvexschallkopf verwendet.

Die sonographische Befundung erfolgte nach folgenden Kriterien:

- Form, Größe sowie Lokalisation des Tumors
- Begrenzung des Tumors:
scharf (glatt)/ unscharf / infiltrierend wachsend
- Reflexverhalten:
echoreich / echogleich / echoarm / echofrei
- Echotextur:
homogen / inhomogen

4.3 Szintigraphie der Speicheldrüsen

Die in dieser prospektiven Studie erfolgten Szintigraphien wurden alle nach der an der hiesigen Abteilung standardisierten Methode durchgeführt. Alle Patienten erhielten eine Injektion von ca. 45 MBq ^{99m}Tc Technetium Pertechnetat. Nach 20 Minuten wurden szintigraphische Aufnahmen der Kopf- und Halsregion von anterior, links-lateral und rechts-lateral angefertigt. Nach den ersten Aufnahmen wurden dann acht Milliliter Zitronensaft oral appliziert. Anschließend wurden erneut Aufnahmen durchgeführt.

Als pathologischer (d.h. positiver) Technetium-Scan wurde gewertet, wenn in den Szintigrammen eine gegenüber dem Speicheldrüsenengewebe erhöhte und nach der Zitronensaftapplikation eine verbleibende fokale Nuklidakkumulation in den Parotiden festzustellen war.

4.4 Ermittlung der Sensitivität, der Spezifität und des Vorhersagewertes (predictiv value)

Die Begriffe "Sensitivität" und "Spezifität" wurden erstmals 1947 von Yerushalmy zur Charakterisierung der Validität eines Diagnosetests benutzt (Harms 1998). Ein Diagnosetest ist sensitiv (empfindlich) für die zu diagnostizierende Krankheit K, wenn er bei Patienten mit dieser Krankheit mit hoher Wahrscheinlichkeit positive Resultate liefert. Formal sind die Sensitivität (abgekürzt: Se) und die Spezifität (abgekürzt: Sp) als bedingte Wahrscheinlichkeit definiert (Harms 1998).

Spezifität ist definiert als die Proportion der von einer bestimmten Erkrankung nicht betroffenen Patienten, die durch einen diagnostischen Test negativ determiniert, also richtig als "nicht erkrankt" erkannt werden. Ergänzend muss der positive prädiktive Wert des Tests (also die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient mit positivem Testausfall auch tatsächlich krank ist) und der negative prädiktive Wert des Tests (also die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Patient mit negativem Testausfall auch tatsächlich gesund ist) bestimmt werden. Entscheidend ist jedoch immer die Definition des "Goldstandard", das heißt des Kriteriums, das das Vorliegen der Krankheit des Patienten als tatsächlich gegeben absichert. Auf die Fragestellung dieser Arbeit bezogen gibt die Spezifität das Verhältnis des negativen prädiktiven Werts der sonographischen und der szintigraphischen Untersuchungen zum histologischen "Goldstandard" an.

Die Sensitivität errechnet sich nach der Formel: $Se = RP / (RP + FN)$ und die Spezifität nach der Formel: $Sp = RN / (RN + FP)$, wobei RP die Anzahl der durch die histologische Überprüfung als richtig-positiv erkannten Tumore darstellt, RN die der als richtig-negativ erkannten, FN die der als falsch-negativ und FP die der als falsch-positiv erkannten Tumore darstellt.

Der positive Vorhersagewert $P(K/T^+)$ oder prädiktive Wert (predictive value) des positiven Befundes errechnet sich nach der Formel: $RP / (RP + FP)$.

Der negative Vorhersagewert $P(K^-/T^-)$ oder prediktive Wert des negativen Befundes errechnet sich nach der Formel: $RN / (FN + RN)$.

Die Treffsicherheit erfolgt nach der Formel: $(RP + RN) / \text{Anzahl aller untersuchten Präparate}$.

5 ERGEBNISSE

5.1 Fallbeschreibungen

5.1.1 Beobachtung 1: K.B. männlich, 62 Jahre

5.1.1.1 Sonographie

Abbildung 3: K.B., männlich, 62 Jahre, Sonographie der linken Glandula parotis: Echoarme Raumforderung mit einem Durchmesser von maximal 1,0 cm.

In der Sonographie der linken Glandula parotis zeigt sich eine echoarme, homogene und glatt begrenzte Knotenstruktur mit einem Durchmesser von 1,0 x 0,8 x 1,0 cm und eine dorsale Schallverstärkung. Somit spricht das sonographische Bild für ein pleomorphes Adenom.

5.1.1.2 Szintigraphie

Abbildung 4: K.B., männlich (wie Abbildung 3), 62 Jahre, Speicheldrüsenszintigraphie von ventral: Symmetrisch unauffällige Darstellung der Speicheldrüsen bds. vor und nach Gabe von Zitronensaft.

Nach Injektion von 40 MBq ^{99m}Tc -Pertechnetat kommt es zu einer seitengleichmäßig kräftigen Speicherung der Parotiden. Auch nach Gabe von 8 ml Zitronensaft kommt es innerhalb von 30 min zu einer vollständige Entleerung. Somit findet sich szintigraphisch kein Beleg für ein Zystadenolymphom, so dass das Bild eher für ein pleomorphes Adenom spricht.

5.1.1.3 Histologie

Der histologische Befund ergab ein papilläres Zystadenolymphom.

5.1.2 Beobachtung 2: S.H. weiblich, 70 Jahre

5.1.2.1 Sonographie

Abbildung 5: S.H., weiblich, 70 Jahre, sonographische Darstellung der rechten (unten) und der linken (oben) Glandula parotis: Echoarme Raumforderungen in beiden Parotiden mit einem Durchmesser jeweils von maximal 2,0 cm.

In der Sonographie beider Parotiden finden sich kaudal je eine echoarme, inhomogene, kugelige und glatt begrenzte Raumforderungen mit einer Größe von 1,65 x 1,71 x 1,11 cm links bzw. rechts mit einem maximalen Durchmesser von 1,82 cm. Somit sprechen die sonographischen Bilder für bilaterale Zystadenolymphome.

5.1.2.2 Szintigraphie

Abbildung 6: S.H., weiblich, 70 Jahre (wie Abbildung 5), jeweils seitliche szintigraphische Darstellung der Speicheldrüsen mit deutlicher bilateraler Speicherung vor und nach Gabe von Zitronensaft.

In der Speicheldrüsenzintigraphie erfolgt nach Injektion von 40 MBq ^{99m}Tc Technetium-Pertechnetat in der Speicherungsphase eine symmetrische Darstellung aller großen Kopfspeicheldrüsen, daneben zeigt sich eine unauffällige Schilddrüse. Nach Gabe von 8 ml Zitronensaft kommt es innerhalb von 30 min zu einer weitgehenden Entleerung der großen Speicheldrüsen bis auf eine deutliche Anreicherung in beiden kaudalen Anteilen der Parotiden. Szintigraphisch findet sich somit der Beleg für ein bilaterales Zystadenolymphom.

5.1.2.3 Histologie

Histologisch konnte in der linken Parotis ein Zystadenolymphom nachgewiesen werden. Rechts erfolgte keine Operation.

5.1.3 Beobachtung 3: R. M. männlich, 60 Jahre

5.1.3.1 Sonographie

Abbildung 7: R.M., männlich, 60 Jahre. Sonographie der linken Glandula parotis: Echoarme Raumforderung mit einem Durchmesser von maximal 3,5 cm.

In der Sonographie der linken Glandula parotis findet sich im kaudalen Pol eine ovaläre echoarme, teils zystisch veränderte, glatt begrenzte Raumforderung mit einem Durchmesser von 3,5 x 1,86 x 1,81 cm. Somit entspricht die sonographische Darstellung einem Zystadenolymphom.

5.1.3.2 Szintigraphie

Abbildung 8: (wie Abbildung 7) R.M., männlich, 60 Jahre. jeweils seitliche szintigraphische Darstellung der Speicheldrüsen mit deutlicher Speicherung nach der Zironensaftgabe in der linken Parotis.

Nach Injektion von 40 MBq ^{99m}Tc -Pertechnetat kommt es in der Speicheldrüsen-szintigraphie zu einer deutlichen Speicherung der linken Parotis. Nach Gabe von 8 ml Zitronensaft erfolgt innerhalb von 30 min eine weitgehende Entleerung der Speicheldrüsen, während im kaudalen Pol der linken Parotis eine kräftige Speicherung verbleibt. Szintigraphisch spricht die Speicherung für ein Zystadenolymphom.

5.1.3.3 Histologie

Die Histologie ergab ein Zystadenolymphom der linken Glandula parotis.

5.2 Daten und Befunde untersuchter Patienten

In der nachfolgenden Tabelle sind die Daten und Befunde der untersuchten Patienten (N=34) mit 39 Parotis-Tumoren zusammengestellt.

Die sonographischen Diagnosen wurden mit D1 (wahrscheinlich) und D2 (weniger wahrscheinlich) gewichtet. Bei multifokalem Nachweis, bzw. sonographisch vermeintlich eindeutigen Befund wurde mit D = Zystadenolymphom bewertet.

Tabelle 8 Tabellarische Zusammenstellung der Daten und Befunde von N=34 Patienten mit insgesamt 39 Parotis-Tumoren

	Patient/-in	Geb.-Dat.	Diag.-Dat.	Raumforderung	Sonographie	Szintigraphie	Histologie
1.	V. B. Weiblich	2.7.1950	Nov. 1994	Lage: li Parotis, unterer Pol Größe: max. 1,8 cm Form: kugelig, etwas gelappt	Tu.-Begrenzung: glatt Reflexverhalten: echoarm Echotextur: homogen mit vereinzelt echoreichen Binnenechos D1: pleomorphes Adenom D2: Zystadenolymphom	nicht speichernd D: pleomorphes Adenom	pleomorphes Adenom
2.	K. B. Männlich	4.3.1933	Nov. 1995	Lage: li Parotis Größe: Ø 0,98 * 0,75 * 1,0 cm Form: kugelig-ovalär	Tu.-Begrenzung: glatt Reflexverhalten: echoarm Echotextur: homogen mit feinen Binnenechos D1: pleomorphes Adenom D2: Zystadenolymphom	nicht speichernd D: pleomorphes Adenom	Papilläres Zystadeno- Lymphom

	Patient/-in	Geb.-Dat.	Diag.-Dat.	Raumforderung	Sonographie	Szintigraphie	Histologie
3.	P. A. Weiblich	16.10.1946	Nov. 1997	Lage: re Parotis multifokal (3 Areale) Größe: Ø max. je 2,0-2,2 cm Form: kugelig	Tu.-Begrenzung: glatt Reflexverhalten: echoarm Echotextur: inhomogen D.: Zystadenolymphom	speichernd D: Zystadenolymphom	Zystadenolymphom
4.	–dieselbe –			Lage: li Parotis multifokal (2 Areale) Größe: Ø max. 2,0 cm Form: kugelig	Tu.-Begrenzung: glatt Reflexverhalten: echoarm Echotextur: inhomogen D.: Zystadenolymphom	diskrete Speicherung im oberen Parotisanteil D: Zystadenolymphom	keine Histologie D: Zystadenolymphom; (Siehe.S. 70)
5.	V. L. Männlich Anm.: Vor-Op. wg. Zystadenolymphom, Rezidiv	11.3.1940	Okt. 1996	Lage: li Parotis, unterer Pol Größe: Ø 3,0 * 1,7 * 2,4 cm Form: kugelig-ovalär	Tu.-Begrenzung: glatt Reflexverhalten: sehr echoarm Echotextur: inhomogen mit echodichter Septierungen und korallenartigen Strukturen D1: Zystadenolymphom D2: pleomorphes Adenom	diskrete Mehranreicherung D: Zystadenolymphom	Zystadenolymphom

	Patient/-in	Geb.-Dat.	Diag.-Dat.	Raumforderung	Sonographie	Szintigraphie	Histologie
6.	–derselbe –			Lage: re Parotis Größe: Ø max. 1,0 cm Form: kugelig	Tu.-Begrenzung: glatt Reflexverhalten: echoarm Echotextur: inhomogen D1: Zystadenolymphom D2: pleomorphes Adenom	nicht speichernd	keine Histologie D: Zystadenolymphom (Siehe S. 70)
7.	L. H. Weiblich	8.4.1933	Jan. 1996	Lage: re Parotis Größe: Ø 3,5 * 3,0 * 2,5 cm Form: kugelig	Tu.-Begrenzung: glatt Reflexverhalten: echoarm Echotextur: inhomogen mit Binnenechos, überwiegend zystische Binnenstrukturen D1: Zystadenolymphom D2: pleomorphes Adenom	speichernd D: Zystadenolymphom	Zystadenolymphom
8.	M. G. Weiblich	3.7.1918	Okt. 1996	Lage: li Parotis, unterer Pol Größe: Ø max. 1,6 cm Form: kugelig	Tu.-Begrenzung: glatt Reflexverhalten: echoarm Echotextur: inhomogene Binnenechos D1: Zystadenolymphom D2: pleomorphes Adenom	nicht speichernd D: pleomorphes Adenom	papilläres Zystadenolymphom

	Patient/-in	Geb.-Dat.	Diag.-Dat.	Raumforderung	Sonographie	Szintigraphie	Histologie
9.	H. H-J. Männlich	5.8.1955	Aug. 1996	Lage: li Parotis, unterer Pol Größe: Ø 3,5 * 2,0 * 1,6 cm Form: ovalär	Tu.-Begrenzung: unscharfer Rand Reflexverhalten: echoarm Echotextur: inhomogene Binnenechos D1: Zystadenolymphom D2: pleomorphes Adenom	nicht speichernd D: pleomorphes Adenom	Zystadeno- lymphom
10.	D. F-W Männlich	19.11.1939	Jul. 1996	Lage: re Parotis, unterer Pol Größe: Ø max.3,0 cm Form: herzförmig	Tu.-Begrenzung: glatt Reflexverhalten: echoarm Echotextur: inhomogene Binnenechos D1: Zystadenolymphom D2: pleomorphes Adenom	speichernd D: Zystadeno- lymphom	Zystadeno- lymphom

	Patient/-in	Geb.-Dat.	Diag.-Dat.	Raumforderung	Sonographie	Szintigraphie	Histologie
11.	T. U. Weiblich	26.3.1934	Sep. 1996	Lage: li Parotis, unterer Pol Größe: Ø 3,6 * 2,4 * 2,2 cm Form: kugelig	Tu.-Begrenzung: glatt Reflexverhalten: echoarm Echotextur: inhomogen mit zystischen Binnenechos, die korallenartig in das Lumen ragen D1: Zystadenolymphom D2: pleomorphes Adenom	intensive Speicherung D: Zystadenolymphom	Zystadenolymphom
12.	G. H. Männlich	4.9.1946	Jul. 1996	Lage: re Parotis, unterer Pol Größe: Ø 1,6 * 1,7 * 2,3 cm Form: längsovalär	Tu.-Begrenzung: glatt Reflexverhalten: echoarm Echotextur: inhomogene zystische Binnenechos D1: Zystadenolymphom D2: pleomorphes Adenom	speichernd D: Zystadenolymphom	Zystadenolymphom

	Patient/-in	Geb.-Dat.	Diag.-Dat.	Raumforderung	Sonographie	Szintigraphie	Histologie
13.	K. L. Weiblich	11.9.1935	Apr. 1997	Lage: re Parotis Größe: Ø 2,6 * 2,1 * 1,7 cm Form: kugelig	Tu.-Begrenzung: glatt Reflexverhalten: echoarm Echotextur: relativ homogene Binnenechos D1: Zystadenolymphom D2: pleomorphes Adenom	nicht speichernd D: pleomorphes Adenom	pleomorphes Adenom
14.	F. W. Männlich	15.2.1932	Sep. 1997	Lage: re Parotis, caudal, multifokal (2 Areale) Größe: Ø 2,0 * 2,1 * 2,5cm, Ø 1,5 * 1,1 * 1,3 cm Form: kugelig	Tu.-Begrenzung: glatt Reflexverhalten: echoarm Echotextur: inhomogen mit korallenartigen Binnenstrukturen D1: Zystadenolymphom D2: pleomorphes Adenom	nicht speichernd D: pleomorphes Adenom	Zystadeno- lymphom; mit stark eosi- nophilem Material gefüllte Hohlräu- me

	Patient/-in	Geb.-Dat.	Diag.-Dat.	Raumforderung	Sonographie	Szintigraphie	Histologie
15.	T. L. Männlich	5.12.1951	Jul. 1997	Lage: re Parotis, unterer Pol Größe: Ø 3,3 * 1,7 * 1,5 cm Form: oval, hantelförmig	Tu.-Begrenzung: glatt Reflexverhalten: echoarm Echotextur: inhomogen mit kleinzystischen Binnenechos D1: Zystadenolymphom D2: pleomorphes Adenom	diskret speichernd D: Zystadenolymphom	Zystadenolymphom
16.	–derselbe –			Lage: li Parotis, mittl. Drittel Größe: Ø 1,0 * 0,7 * 0,6 cm Form: oval, hantelförmig	Tu.-Begrenzung: glatt Reflexverhalten: echoarm Echotextur: inhomogen mit kleinzystischen Binnenechos D1: Zystadenolymphom D2: pleomorphes Adenom	diskret speichernd D: Zystadenolymphom	keine Histologie D: Zystadenolymphom; (Siehe S. 70)
17.	I. H. Weiblich	19.7.1944	Sep. 1997	Lage: re Parotis, unterer Pol Größe: Ø 1,8 * 1,9 * 1,2 cm Form: ellipsoid	Tu.-Begrenzung: glatt Reflexverhalten: echoarm Echotextur: homogen D1: pleomorphes Adenom D2: Zystadenolymphom	diskret speichernd D: Zystadenolymphom	herdförmige Fibrosierung ohne wesentliche entzündliche Reaktion

	Patient/-in	Geb.-Dat.	Diag.-Dat.	Raumforderung	Sonographie	Szintigraphie	Histologie
18.	K. H. Männlich	4.7.1947	Jul. 1997	Lage: re Parotis, unterer Pol Größe: Ø 2,0 * 1,5 * 1,3 cm Form: kugelig	Tu.-Begrenzung: glatt Reflexverhalten: echoarm Echotextur: homogen, mit z. T. zentralen zystischen Binnenechos D1: pleomorphes Adenom D2: Zystadenolymphom	nicht speichernd D: pleomorphes Adenom	lymphoepitheliale Zyste sowie eine Ektasie der Aus- führungsgänge
19.	S. M-Y. Männlich	12.9.1938	Mai 1997	Lage: li Parotis Größe: Ø 3,3 * 2,8 * 3,3 cm Form: kugelig	Tu.-Begrenzung: glatt Reflexverhalten: echoarm Echotextur: inhomogen mit feinzystischen Binnenechos D1: Zystadenolymphom D2: pleomorphes Adenom	speichernd D: Zystadeno- lymphom	Zystadeno- lymphom
20.	–derselbe –			Lage: re Parotis, unterer Pol Größe: Ø 1,0 * 0,7 cm Form: ovalär	Tu.-Begrenzung: glatt Reflexverhalten: echoarm Echotextur: inhomogen mit feinzystischen Binnenechos D1: Zystadenolymphom D2: pleomorphes Adenom	diskret speichernd D: Zystadeno- lymphom	keine Histologie D: Zystadeno- Lymphom; (Siehe S. 70)

	Patient/-in	Geb.-Dat.	Diag.-Dat.	Raumforderung	Sonographie	Szintigraphie	Histologie
21.	S. H. Weiblich	8.2.1926	Jan . 1997	Lage: re Parotis, unterer Pol Größe: Ø max. 1,82 cm Form: kugelig	Tu.-Begrenzung: glatt Reflexverhalten: echoarm Echotextur: inhomogen mit Binnenechos D1: Zystadenolymphom D2. pleomorphes Adenom	speichernd D: Zystadeno- lymphom	keine Histologie D: Zystadeno- Lymphom; (Siehe S. 70)
22.	–dieselbe –			Lage: li Parotis, unterer Pol Größe: Ø 1,65 * 1,71 * 1,11 cm Form: kugelig	Tu.-Begrenzung: glatt Reflexverhalten: echoarm Echotextur: inhomogen mit Binnenechos D1: Zystadenolymphom D2. pleomorphes Adenom	speichernd D: Zystadeno- lymphom	Zystadeno- lymphom
23.	L. B. Männlich	23.1.1945	Sep. 1997	Lage: li Parotis, unterer Pol Größe: Ø 3,2 * 1,5 * 1,8 cm Form: hantelförmig	Tu.-Begrenzung: glatt Reflexverhalten: echoarm Echotextur: inhomogen mit Binnenechos D1: Zystadenolymphom D2: pleomorphes Adenom	speichernd D: Zystadeno- lymphom	Zystadeno- lymphom

	Patient/-in	Geb.-Dat.	Diag.-Dat.	Raumforderung	Sonographie	Szintigraphie	Histologie
24.	N. G. Weiblich	4.2.1955	Apr. 1997	Lage: li Parotis Größe: Ø 3,0 * 2,8 * 2,2 cm Form: kugelig-ovalär	Tu.-Begrenzung: polyzyklisch berandet Reflexverhalten: echoarm Echotextur: inhomogen mit echoarmer Binnenstruktur und feinlobulären echogenen Strukturen D1: pleomorphes Adenom D2: Zystadenolymphom	nicht speichernd D: pleomorphes Adenom	pleomorphes Adenom
25.	S. S. Weiblich	18.10.1965	Jun. 1997	Lage: re Parotis Größe: Ø 2,5 * 1,5 * 2,2 cm Form: kugelig	Tu.-Begrenzung: glatt Reflexverhalten: echoarm Echotextur: inhomogen mit zystischer Binnenstruktur und korallenartigen echogenen Binnenreflexen D1: Zystadenolymphom D2: Pleomorphes Adenom	diskret speichernd D: Zystadeno- lymphom	Chronische Lymphadenitis mit reaktiver Lymphknoten- hyperplasie

	Patient/-in	Geb.-Dat.	Diag.-Dat.	Raumforderung	Sonographie	Szintigraphie	Histologie
26.	B. M. Männlich	13.10.1973	Jan. 1997	Lage: li Parotis Größe: Ø 5,0 * 5,0 * 2,8 cm Form: disciform	Tu.-Begrenzung: relativ unscharf Reflexverhalten: unterschiedlich Echotextur: homogen D1: pleomorphes Adenom D2: Zystadenolymphom	nicht speichernd D: pleomorphes Adenom	pleomorphes Adenom
27.	R. M. Männlich	9.8.1937	Apr. 1997	Lage: li Parotis, unterer Pol Größe: Ø 3,5 * 1,86 * 1,81 cm Form: ovalär	Tu.-Begrenzung: glatt Reflexverhalten: echoarm Echotextur: inhomogen mit zystischen Binnenechos D1: Zystadenolymphom D2: pleomorphes Adenom	speichernd D: Zystadenolymphom	Zystadenolymphom
28.	K. L. Männlich	12.5.1934	Apr. 1999	Lage: re Parotis, unterer Pol multifokal (3 Areale) Größe: Ø max je 3,0 cm, 1,6 cm, 0,8 cm Form: kugelig	Tu.-Begrenzung: glatt Reflexverhalten: echoarm Echotextur: inhomogen mit zystischen Binnenechos D1: Zystadenolymphom D2: pleomorphes Adenom	speichernd D: Zystadenolymphom	Zystadenolymphom

	Patient/-in	Geb.-Dat.	Diag.-Dat.	Raumforderung	Sonographie	Szintigraphie	Histologie
29.	O. B. Weiblich	1.8.1939	Apr. 1999	Lage: re Parotis, unterer Pol Größe: Ø 2,6 * 1,3* 1,7 cm Form: ovalär	Tu.-Begrenzung: glatt Reflexverhalten: echoarm Echotextur: inhomogen D1: Zystadenolymphom D2: pleomorphes Adenom	speichernd D: Zystadenolymphom	Zystadenolymphom
30.	O. R. Männlich	13.9.1928	Feb. 1999	Lage: re Parotis, unterer Pol Größe: Ø 2,0 * 1,4 * 1,7cm Form: kugelig-ovalär	Tu.-Begrenzung: glatt Reflexverhalten: echoarm Echotextur: inhomogen mit dichten Binnenstrukturen D1: Zystadenolymphom D2: pleomorphes Adenom	speichernd D: Zystadenolymphom	Zystadenolymphom

	Patient/-in	Geb.-Dat.	Diag.-Dat.	Raumforderung	Sonographie	Szintigraphie	Histologie
31.	K. K-H. Männlich	15.4.1940	Feb. 1999	Lage: re Parotis, multifokal (2 Areale) Größe: Ø 5,0 * 2,5* 2,5 cm und oberhalb Ø 1cm Form: ovalär oberhalb kugelig	Tu.-Begrenzung: glatt Reflexverhalten: echoarm Echotextur: inhomogen mit streifigen Binnenreflexen und liquiden Arealen D1: Zystadenolymphom D2: pleomorphes Adenom	speichernd D: Zystadenolymphom	Zystadenolymphom
32.	P. T. Männlich	3.8.1930	Sep. 1998	Lage: re Parotis, unterer Pol Größe: Ø 4,0 * 2,5 * 3,5 cm Form: ovalär	Tu.-Begrenzung: glatt Reflexverhalten: echoarm Echotextur: inhomogen D1: Zystadenolymphom D2: pleomorphes Adenom	speichernd D: Zystadenolymphom	Zystadenolymphom

	Patient/-in	Geb.-Dat.	Diag.-Dat.	Raumforderung	Sonographie	Szintigraphie	Histologie
33.	K. H-W. Männlich	28.11.1952	Sep. 1998	Lage: li Parotis Größe: Ø 3,0 * 1,7 * 1,7 cm Form: hantelförmig	Tu.-Begrenzung: glatt Reflexverhalten: echoarm Echotextur: inhomogen mit zystischen Binnenechos D1: Zystadenolymphom D2: pleomorphes Adenom	speichernd D: Zystadenolymphom	Zystadenolymphom
34.	S. K. Weiblich	22.8.1947	Sep. 1998	Lage: li Parotis Größe: Ø max. 3,0 cm Form: kugelig	Tu.-Begrenzung: glatt Reflexverhalten: echoarm Echotextur: inhomogen mit zystischen Binnenechos D1: Zystadenolymphom D2: pleomorphes Adenom	nicht speichernd D: Pleomorphes Adenom	fokale Fibrolipomatose
35.	B. W. Weiblich	5.9.1953	Mär. 1998	Lage: li Parotis Größe: Ø 2,5 * 2,4 * 2,4 cm Form: kugelig	Tu.-Begrenzung: glatt Reflexverhalten: echoarm Echotextur: inhomogen D1: Zystadenolymphom D2: pleomorphes Adenom	speichernd D: Zystadenolymphom	papilläres Zystadenolymphom

	Patient/-in	Geb.-Dat.	Diag.-Dat.	Raumforderung	Sonographie	Szintigraphie	Histologie
36.	S. W. Männlich	5.7.1951	Jan. 1998	Lage: li Parotis Größe: Ø 3,1 * 1,7 * 2,0 cm Form: ovalär	Tu.-Begrenzung: glatt Reflexverhalten: echoarm Echotextur: inhomogen mit zystischen Binnenechos D1: Zystadenolymphom D2: pleomorphes Adenom	speichernd D: Zystadenolymphom	Papilläres Zystadenolymphom
37.	M. R. Männlich	21.8.1957	Jan. 1998	Lage: re Parotis Größe: Ø 2,7 * 4,1 * 1,7 cm Form: ovalär	Tu.-Begrenzung: glatt Reflexverhalten: echoarm Echotextur: inhomogen mit korallenartigen Binnenechos D1: Zystadenolymphom D2: pleomorphes Adenom	speichernd D: Zystadenolymphom	papilläres Zystadenolymphom
38.	S. G. Männlich	15.6.1933	Jan. 1998	Lage: li Parotis, vorderer Pol Größe: Ø max. 2,0 cm Form: kugelig	Tu.-Begrenzung: glatt Reflexverhalten: echoarm Echotextur: keine Binnenechos, homogen D1: pleomorphes Adenom D2: Zystadenolymphom	nicht speichernd D: Pleomorphes Adenom	papilläres Zystadenolymphom

	Patient/-in	Geb.-Dat.	Diag.-Dat.	Raumforderung	Sonographie	Szintigraphie	Histologie
39.	A. G. Männlich	8.2.1965	Jan. 1998	Lage: re Parotis Größe: Ø 1,2* 1,4 * 1,3 cm Form: kugelig	Tu.-Begrenzung: glatt Reflexverhalten: echoarm Echotextur: inhomogen D1: Zystadenolymphom D2: pleomorphes Adenom	nicht speichernd D: akute Lymphadenitis	Fokale chronische Sialoadenitis

5.3 Zusammenfassung der Daten

5.3.1 Geschlechtsverteilung

Bei den 25 Patienten mit einem histologisch gesicherten Zystadenolymphom zeigte sich eine deutliche Bevorzugung des männlichen Geschlechts.

Die Zahl der männlichen Patienten betrug 18 und die der weiblichen sieben, somit eine Relation von 2,6:1. (Abb. 9 und Tab. 8).

Abbildung 9: Geschlechtsverteilung

5.3.2 Altersverteilung

Das durchschnittliche Alter aller Zystadenolymphom-Patienten lag bei $56,96 \pm 9,99$ Jahren. Das Durchschnittsalter der männlichen Patienten lag bei $55,4 \pm 9,08$ Jahren. In der Altersverteilung des männlichen Geschlechts zeigte sich eine deutliche Dominanz in der 5. und 6. Lebensdekade (Abb.10, Tab. 8).

Abbildung 10: Altersverteilung des männliche Geschlechts

Das Durchschnittsalter der Frauen lag etwas höher bei $60,8 \pm 10,45$. In der Altersverteilung der weiblichen Patientinnen zeigt sich eine Dominanz im höheren Lebensalter (Abb. 11, Tab. 8).

Abbildung 11: Altersverteilung des weiblichen Geschlechts

5.3.3 Bilateralität

Bei drei männlichen und zwei weiblichen Patienten fand sich eine bilaterale Tumormanifestation (Abb. 12)

Abbildung 12: Anzahl der bilateralen Tumore

Bezüglich der unilateralen Tumore waren beide Seiten jeweils mit 50% beteiligt, so dass keine Prädominanz weder der linken noch der rechten Seite zu evaluieren war. Davon zeigten insgesamt fünf Zystadenolymphom-Patienten eine einseitige Multifokalität auf.

5.3.4 Speicherverhalten

Von den 25 Zystadenolymphomen zeigten 18 (72%) eine deutliche und zwei (8%) eine

Abbildung 13: Speicherverhalten der Zystadenolymphome

diskrete Speicherung. Lediglich in fünf Fällen konnte keine Speicherung festgestellt werden (20%).

5.3.5 Histologische Differenzierung

Bei den 25 Zystadenolymphomen konnten histologisch sechs als papillär diagnostiziert werden. Somit beträgt der Anteil 24%. In insgesamt drei Fällen (50%) der papillären Zystadenolymphome konnte keine Speicherung festgestellt werden. Bei den nicht papillären zeigte sich lediglich in zwei Fällen (10,5%) keine Speicherung.

Abbildung 14: Histologische Klassifikation der Zystadenolymphome

5.3.6 Vergleich der Testverfahren

Bei den 25 histologisch gesicherten Zystadenolymphomen war in 20 Fällen eine positive Übereinstimmung (richtig-positiv) beider Testverfahren zu evaluieren. In zwei Fällen war eine negative (falsch-negative) Übereinstimmung, dass heißt beide Testverfahren haben versagt. In drei Fällen war die Sonographie (richtig-positiv) der Szintigraphie (falsch-negativ) überlegen gewesen.

Tabelle 9 Vergleich beider Untersuchungsverfahren bei den 25 histologisch gesicherten Zystadenolymphomen

N=25 Zystadenolymphome		
Sonographie	Szintigraphie	
	Negativ	Positiv
Negativ	2	0
Positiv	3	20

5.4 Sensitivität, Spezifität und Vorhersagewert

Auf die Fragestellung dieser Arbeit bezogen gibt die Sensitivität das Verhältnis zwischen positiv sonographisch und positiv szintigraphisch diagnostizierten Zystadenolymphomen und dem als „Goldstandard“ bezeichneten histologischen Befund an. Die Sensitivität der Sonographie in der Diagnostik der Zystadenolymphome war mit 92% (23/25) hoch. Die Sensitivität der Szintigraphie war mit 80% (20/25) etwas niedriger als die der Sonographie.

Ermittelt wurden diese Werte anhand der histologischen Untersuchungen von 25 Zystadenolymphomen, bei denen die sonographische Diagnostik in 23 Fällen ein richtig-positives und nur in zwei Fällen ein falsch-negatives Ergebnis brachte. Bei diesen Tumoren ergab die szintigraphische Diagnostik ein Ergebnis von 20 richtig-positiven und fünf falsch-negativen Befunden. Bei den übrigen neun Raumforderungen, die nicht auf einem Zystadenolymphom beruhten, ergab die sonographische Diagnostik in fünf Fällen ein richtig-negatives und in vier Fällen ein falsch-positives, die szintigraphische Diagnostik in sieben Fällen ein richtig-negatives und in zwei Fällen ein falsch-positives Ergebnis.

Die Spezifität der Sonographie, das heißt das Zystadenolymphom sonographisch auszuschließen, beträgt bei den hier ausgewerteten Untersuchungen 55% (5/9). Die Spezifität der Szintigraphie war mit 77% (7/9) deutlich höher als die der Sonographie.

Bei neun Raumforderungen konnten aufgrund der Histologie Zystadenolymphome ausgeschlossen werden. In diesen Fällen ergab die Sonographie fünf richtig-negative und vier falsch-positive Diagnosen, während die Szintigraphie zu sieben richtig-negativen und zwei falsch-positiven Ergebnissen führte.

Der Vorhersagewert beträgt für die Richtigkeit der Sonographie 85% und für die Richtigkeit der Szintigraphie 91%. Die Richtigkeit des negativen Vorhersagewertes der sonographischen Untersuchungen liegt mit 71% deutlich über dem negativem Vorhersagewert der szintigraphischen Befunde, der 58% beträgt. Die Treffsicherheit der Sonographie beträgt damit 82% gegenüber der Szintigraphie mit 79%.

Die Berechnung der Sensitivität (Se), der Spezifität (Sp), des Vorhersagewertes und der Treffsicherheit erfolgte wie zuvor im Abschnitt 4.4 dargestellt.

6 AUSWERTUNG

Bei den Untersuchungen an 34 Patienten (39 Parotisveränderungen, davon 5 bilateral) mit einem Verdacht auf ein Zystadenolymphom konnten folgende Auswertungen gemacht werden: Im Gesamtkollektiv konnten postoperativ mit dem "Goldstandard" Histologie 25 Zystadenolymphome nachgewiesen werden. In der Geschlechterverteilung zeigte sich ein deutliches Überwiegen des männlichen Geschlechts (18 Männer und sieben Frauen) mit einer Relation von 2,6:1. (Abb. 9). Der Altersdurchschnitt betrug insgesamt bei 25 Patienten 58,1 Jahre. Wobei der Altersdurchschnitt beim weiblichen Geschlecht mit $60,8 \pm 10,45$ Jahren (Abb. 11) höher war als der des männlichen Geschlechts mit ca. $56,1 \pm 9,08$ Jahren (Abb. 10).

Insgesamt wiesen fünf Patienten (20%) ein bilaterales Vorkommen des Tumors auf (Abb. 12) und ebenfalls fünf Patienten eine unilaterale multifokale Läsion auf. Eine Prädominanz bezüglich einer Seite konnte nicht festgestellt werden, der Anteil betrug jeweils 50% .

In der weiteren histologischen Differenzierung der 25 Zystadenolymphome konnten sechs (24%) als papilläre Zystadenolymphome nachgewiesen werden. Auffallend war jedoch, dass die Hälfte der papillären Zystadenolymphome keine szintigraphische Speicherung aufwies. Im Vergleich dazu zeigten lediglich 2/19 (10,5%) der nicht papillären Zystadenolymphome keine Speicherung. Diese "kalte" Darstellung führte zu falsch-negativen Diagnosen.

Insgesamt zeigten 24 Zystadenolymphome in der Sonographie eine glatte Begrenzung, und alle zeigten ein echoarmes Reflexverhalten. Des weiteren war in 23 Fällen die Echotextur inhomogen mit teils zystischen und korallenartigen Binnenstrukturen (Tab. 8). Lediglich bei zwei Patienten zeigten die Tumore eine homogene Struktur, jedoch mit feinen Binnenechos. Insgesamt resultierten im Vergleich zur Histologie 23 richtig-positive (einschließlich bilateraler Tumore), 2 falsch-negative, 4 falsch-positive und 5 richtig-negative Ergebnisse. Somit war die Sensitivität der Sonographie in der Diagnostik der Zystadenolymphome mit 92 % sehr hoch. Die Spezifität war mit 55 % jedoch niedrig.

In der Speicheldrüsenszintigraphie zeigte sich in 18 Fällen (72%) eine deutliche fokale Akkumulation des Radionuklids. Lediglich in zwei Fällen (8%) zeigte sich eine diskrete Speicherung. In fünf Fällen (20%) konnte keine Speicherung in den Tumoren festgestellt werden. Insgesamt zeigten sich im Vergleich zur Histologie 20 richtig-positive, 7 richtig-negative, 2 falsch-positive und 5 falsch-negative Ergebnisse. Das Speicherungsverhalten der bilateralen Zystadenolymphome zeigte ebenfalls einen bilateral positiven Befund, sofern es sich nicht definitiv um einen papillären Tumor handelte (Abb. 13). Bei den falsch-positiven Ergebnissen lag im ersten Fall eine chronische Lymphadenitis mit einer reaktiven Hyperplasie und im zweiten Fall eine „herdförmige Fibrosierung“ vor. Die Sensitivität der Speicheldrüsenszintigraphie war mit 80% im Vergleich zur Sonographie deutlich niedriger. Die Spezifität hingegen war mit 77% im Vergleich zur Sonographie relativ hoch.

Der sonographische Nachweis der Zystadenolymphome gelang in 92% der Fälle. Der szintigraphische Nachweis gelang in 80% der Fälle. Insgesamt zeigt sich in der Sensitivität eine deutliche Überlegenheit zugunsten der Sonographie.

In der vergleichenden Beurteilung wurden die übereinstimmenden und die voneinander abweichenden Ergebnisse der beiden Verfahren dargestellt (Tab. 9). Bei der Gegenüberstellung der sonographischen und szintigraphischen Befunde ergab sich in 20 Fällen (58,8%) eine positive Übereinstimmung und in fünf (14,7%) eine negative Übereinstimmung. Insgesamt zeigten beide Verfahren in 73,5% der Fälle eine Übereinstimmung bezüglich der richtig-positiven und richtig-negativen Ergebnisse. In 26,5% der Fälle divergierten die Ergebnisse beider Verfahren. In drei Fällen (8,8%) zeigte sich sonomorphologisch ein positives Korrelat zum histologischen Befund, jedoch mit einem negativen szintigraphischen Befund. In ebenfalls drei Fällen (8,8%) zeigte sich szintigraphisch keine Mehranreicherung, was mit der Histologie zwar korrelierte, jedoch sonomorphologisch falsch-positiv als Zystadenolymphom gewertet worden ist. In zwei Fällen (5,8%) zeigten beide Verfahren ein falsch-negatives Ergebnis. In nur einem Fall (2,9%) diagnostizierten beide Verfahren ein falsch-positives Ergebnis.

Die Treffsicherheit der Sonographie betrug 82%, dies bedeutet, dass die Sonographie mit 82% richtig-positive und richtig-negative Befunde hervorbringen kann. Die Treffsicherheit der Szintigraphie betrug hingegen 79%.

Der Vorhersagewert für die Richtigkeit des szintigraphischen Befundes (91%) war im Vergleich zur Sonographie (85%) etwas höher. Andererseits war der Vorhersagewert für die Richtigkeit des negativen szintigraphischen Befundes (58%) im Gegensatz zur Sonographie (71%) etwas niedriger.

7 DISKUSSION: VERGLEICH DER ERGEBNISSE MIT DER LITERATUR

Die Wertigkeit der Szintigraphie und der Sonographie in der Diagnostik der Zystadenolymphome wurde an 34 Patienten überprüft. Die Patienten wurden bei klinischem Verdacht auf eine Parotisraumforderung sonographisch untersucht und bei weiterem differentialdiagnostischen Verdacht auf ein Zystadenolymphom einer Szintigraphie unterzogen. Die Wertigkeit beider Verfahren wurde mit dem "Goldstandard" Histologie überprüft.

Ein Vergleich beider Verfahren in der Diagnostik der Zystadenolymphome ist in dieser Form in der uns zugänglichen Literatur zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht beschrieben worden. Schmelzeisen et al. (1991) haben in ähnlicher Form, jedoch nicht gezielt im Hinblick auf Zystadenolymphome, die Wertigkeit der Sonographie und der Szintigraphie in der Diagnostik der großen Speicheldrüsenerkrankungen überprüft.

Über die Möglichkeiten, anhand der sonographischen Bilder Aussagen über die Dignität und Art von Speicheldrüsentumoren zu treffen, gehen die Meinungen in der Literatur auseinander.

Nach Auswertung unserer Ergebnisse besitzt die Sonographie in der Diagnostik der Zystadenolymphome eine Sensitivität von 92 %. Nach Gritzmann (1989) kann sich eine weitere Differenzierung der einzelnen Tumorentitäten (pleomorphe Adenome versus Zystadenolymphome) jedoch schwierig gestalten. Insgesamt konnte eine richtige sonographische Dignitätsbeurteilung (benigne und maligne) in 87% und eine richtige Artdiagnose in 60% der Parotisraumforderungen festgestellt werden (Gritzmann 1989). Die Sensitivität war mit 92% ebenfalls für die benignen Tumore sehr hoch. In einer Studie von Hausegger et al.(1991) über Zystadenolymphome konnten bei insgesamt sieben histologisch gesicherten Tumoren sonographisch vier als richtig-positiv und drei als falsch-negativ diagnostiziert werden. Damit zeigte sich ebenfalls eine relativ hohe Sensitivität von 70% für die Zystadenolymphome, bei allerdings nur sieben Patienten. Eine sichere Dignitätsbeurteilung ebenso wie eine sichere Differenzierung der pleomorphen Adenome gegenüber den Zystadenolymphomen

lymphomen ist nach Geissler et al. (1986) nicht möglich. In einer prospektiven Untersuchung von Haels und Lenarz (1988) betrug die Genauigkeit der sonographischen Dignitätsbestimmung 80%. Diese Ergebnisse stimmen mit den Untersuchungen von Bruneton (1987) und Pirschel (1984) überein. Des weiteren bestätigten Haels und Lenarz (1988) eine hohe Treffsicherheit in der Diagnostik von pleomorphen Adenomen und Zystadenolymphomen. Von den zwölf Zystadenolymphomen konnten zehn als richtig-positiv und lediglich zwei als falsch-negativ erkannt werden. Somit betrug die Sensitivität 83%. Die Sensitivität für die pleomorphen Adenome war mit 80% ebenfalls hoch. Somit kann nach Haels und Lenarz (1988) sonographisch eine ziemlich sichere Differenzierung von pleomorphen Adenomen, Zystadenolymphomen und Karzinomen gemacht werden. Diederich et al. (1987) bestätigen die hohe Sensitivität der Sonographie in der Diagnostik von Tumoren, eine genauere Art-differenzierung wurde jedoch nicht untersucht. Schröder et al. (1985) sahen, bei Patienten mit klinischen Verdacht auf einen Tumor, eine 100%ige Sensitivität, was bedeuten würde, dass kein Tumor übersehen worden ist. Die Untersuchungsergebnisse wurden durch Operation mit anschließendem histologischem Befund überprüft. Bei den zwölf Zystadenolymphomen zeigte sich eine gute Übereinstimmung zwischen den sonographischen und den histologischen Befunden. Lediglich zwei von zwölf wurden falsch-negativ fehlinterpretiert, was ebenfalls die Ergebnisse von Haels und Lenarz bestätigte. Auch bei den 13 pleomorphen Tumoren zeigte sich eine gute Übereinstimmung. Während viele Arbeitsgruppen eine sichere Dignitätszuordnung für möglich halten (Gritzmann 1989, Hausegger et al. 1991, Haels und Lenarz 1988, Pirschel 1984, Bruneton et al. 1987, Steiner 1994.), wird dies von wenigen anderen Autoren (Geissler et al. 1986, Demard et al. 1983) bestritten. Verglichen mit der Literatur ist auch in dem Patientenkollektiv dieser Studie eine hohe Sensitivität (92%) der Sonographie in der Diagnostik der Zystadenolymphome festzustellen. Sicherlich trägt einerseits die klinische Auswahl der Patienten zu diesem Ergebnis bei. Zum anderen führt der Einsatz der 7,5-MHz Small-Part-Schallköpfe (4 cm) zu einer deutlichen Verbesserung des Auflösungsvermögens bzw. der Bildgebung und damit zu einer besseren Beurteilbarkeit. Einfluss auf die Ergebnisse der Sonographie haben auch Methodik und Erfahrung, Wahl von Bezugsgrößen und pathologischen Grenzen bei den Raumforderungen. Die

angeführten Ergebnisse zeigen, dass unter Beachtung methodischer Nachteile und Grenzen dieses wirtschaftliche, gut verfügbare, wenig belastende, nicht-invasive und dynamische Untersuchungsverfahren eine effektive Basis für die Planung des therapeutischen Vorgehens bei den Zystadenolymphomen darstellt.

Die Szintigraphie wird von vielen Autoren als Mittel der Wahl zur Diagnostik der Zystadenolymphome angesehen. Chapnik (1983), Elledge und Moss (1990), Higashi et al. (1987) Liu et al. (1990), Sostre et al. (1987) und Kanlykama et al. (1998) bescheinigen der Szintigraphie eine 100%ige Sensitivität. Jedoch zeigen andere Untersuchungen von Gates (1972), Schmitt et al. (1976), Yamashita et al. (1984), Haraguchi et al. (1985) und Murata et al. (1998), dass die Szintigraphie auch viele falsch-negative Befunde aufweist (Tab. 7). Nach Literaturangaben liegt der Anteil der nicht Technetium speichernden Zystadenolymphome insgesamt zwischen 10-30%. Von Bedeutung ist auch die Anwendung sogenannter Washout-Techniken (Zitronensaftgabe), denn Murata et al. (1998) konnten in 3/23 Fällen erst nach Zitronensaftgabe eine erkennbare Akkumulation feststellen. Nach Weinstein et al. (1994) kommt es sogar nur in 44% der Fälle zu einer klassischen "heißen" Speicherung und in 55% eher zu einer uncharakteristischen (diskreten oder keiner) Speicherung.

Bei den Ergebnissen dieser Untersuchung zeigte sich im Vergleich zur Literatur in nur 72% eine deutliche und in 8% eine weniger deutliche Speicherung auch mit Applikation von Zitronensaft. 20% der Zystadenolymphome waren also nicht speichernd. Dieses Ergebnis bestätigt den in der Literatur beschriebene Anteil nicht speichernder Zystadenolymphome von 10-30%. In den im Rahmen dieser Arbeit vorgenommenen Untersuchungen fiel ein überproportional häufiger falsch-negativer Befund auf, das heißt keine Speicherung bei den histologisch als papillär diagnostizierten Zystadenolymphomen. Bei den sechs papillären Zystadenolymphomen konnte in drei (50%) keine Speicherung gesehen werden. Bei den 19 nicht-papillären Zystadenolymphomen konnte in zwei (10%) Fällen keine Speicherung festgestellt werden. Somit können insbesondere die papillären Zystadenolymphome eine mögliche Fehlerquelle sein (falsch-negativ), die die Sensitivität der Szintigraphie reduzieren.

Daneben zeigten sich zwei falsch-positive Ergebnisse der Szintigraphie, einmal eine Lymphadenitis intraglandulär und eine „herdförmige Fibrosierung“. In beiden Fällen kann es sich entweder um eine unmittelbare Speicherung in dem entzündlichen bzw. fibrosierenden Prozess handeln oder um eine Strikturen oder Kompression eines Speicheldrüsenenganges mit Behinderung der Exkretion. Zu verweisen ist außerdem auf die Ergebnisse anderer Untersuchungen, die speziell den Onkozytomen ein positives Speicherverhalten nachweisen konnten (Chapnik 1983, Higashi et al. 1987). Auch uns wurde nach Abschluss der vorliegenden Studie eine solche Beobachtung aus der eigenen Klinik berichtet.

Abschließend sollen die eingangs gestellten Fragen eins bis vier beantwortet werden.

- 1) Die Radionuklid Aufnahme in Zystadenolymphome ist nur weitgehend obligat. Zwei von 19 nicht-papillären Zystadenolymphomen wiesen negative Szintigramme auf, darüber hinaus die Hälfte der papillären Zystadenolymphome (3/6). Demnach gibt es etwa 20% negative szintigraphische Befunde bei Zystadenolymphomen.
- 2) Durch einen positiven Ausfall der Szintigraphie sind $4/5=80\%$ der Zystadenolymphome zu sichern. Allerdings sind falsch-positive Befunde, in unserer Untersuchung eine Lymphadenitis intraglandulär und eine umschriebene Fibrosierung, als benigne Prozesse einerseits wie auch ganz speziell Onkozytome (siehe Literatur) zu bedenken, die die Wertigkeit der Szintigraphie ebenfalls einschränken.
- 3) Bei positiver Szintigraphie in Ergänzung zur hoch sensitiven Sonographie lässt sich allerdings eine Indikation zur Operation in Problemfällen (Alter, Morbidität) relativieren. Das heißt, eine Beschränkung auf regelmäßige sonographische Kontrollen kann als Alternative zum operativen Eingriff in solchen Fällen empfohlen werden.
- 4) Der Stellenwert der Sonographie, insbesondere in der Hand erfahrener Diagnostiker, hat erheblich zugenommen und beschränkt den Einsatz der ohnehin komplementären Szintigraphie auf die Fragestellung drei.

In der Diagnostik der Zystadenolymphome besitzt die Sonographie aufgrund unserer Untersuchungen einen derart hohen Stellenwert (Sensitivität 92%), dass die Szintigra-

phie (Sensitivität 80%) verzichtbar erscheint. Durch die Kombination beider Verfahren konnte eine weitere Steigerung der Diagnoserate bzw. der Gesamtsensitivität nicht erreicht werden. Nicht ein zusätzliches Zystadenolymphom wurde szintigraphisch diagnostiziert, das nicht bereits sonographisch als solches vorbeurteilt war. Die Kombination beider Verfahren kann im Einzelfall die Diagnose einerseits erhärten, andererseits bei negativem Ausfall auch fraglich erscheinen lassen. Zwei falsch-positiven Ergebnissen der Szintigraphie stehen fünf falsch-negative entgegen. Diese Möglichkeiten sind zu bedenken und im klinischen Konsil zwischen Diagnostiker und Therapeuten (Operator) einerseits und dem Patienten andererseits darzulegen. Weitere diagnostische Maßnahmen (CT, NMR, Sialographie) wurden im Rahmen unserer Studie nicht eingesetzt und sind in Anbetracht der Wertigkeit der Sonographie auch nur bei nicht ausreichend beurteilbarer Tumorausdehnung ergänzend notwendig (CT, NMR).

8 ZUSAMMENFASSUNG

In der Radiologischen und Nuklearmedizinischen Abteilung des St.-Elisabeth-Hospitals Bochum wurde in einer prospektiven Studie vom November 1994 bis April 1999 bei insgesamt 34 Patienten mit der Verdachtsdiagnose eines Parotistumors zuerst sonographisch und beim weiteren differentialdiagnostischen Verdacht auf ein Zystadenolymphom präoperativ eine Speicheldrüsenszintigraphie (^{99m}Tc Perchnetat) durchgeführt. Die Ergebnisse der Sonographie bzw. der Szintigraphie wurden mit dem "Goldstandard" Histologie verglichen und die diagnostische Validität des jeweiligen Verfahren überprüft. Geklärt werden sollte, ob die ^{99m}Tc Perchnetataufnahme in Zystadenolymphome obligat ist, ob durch ein positives Szintigramm die Benignität gesichert werden kann, sich dadurch die Operationsindikation relativieren lässt, und wo der Stellenwert der Szintigraphie gegenüber der Sonographie zu sehen ist.

Die Sensitivität der Sonographie in der Diagnostik von Zystadenolymphomen war mit 92% sehr hoch, die Spezifität betrug dagegen nur 55%. Die Sensitivität der Speicheldrüsenszintigraphie hingegen war mit 80% etwas niedriger und die Spezifität mit 77% relativ hoch.

Die sonographischen und die szintigraphischen Ergebnisse ergaben in 73,5% eine Übereinstimmung ihrer Ergebnisse. Davon zeigten 58,8% der Fälle eine richtig-positive und 14,7% eine richtig-negative Korrelation. In 26,5% der Fälle divergierten die Ergebnisse beider Untersuchungsverfahren. In 8,8% der Fälle war die Sonographie in der Diagnostik der Zystadenolymphome der Szintigraphie überlegen, in keinem Fall hingegen die Szintigraphie der Sonographie. In 5,8% der Fälle zeigten beide Verfahren ein falsch-negatives und nur in 2,9% der Fälle ein falsch-positives Ergebnis.

Nach den vorliegenden Ergebnissen ist zur Diagnostik der Zystadenolymphome die Sonographie das Verfahren der ersten Wahl und ausreichend. Die Szintigraphie ist allenfalls als ein ergänzendes Verfahren anzusehen und kann bei unklarer Dignität zur weiteren Diagnostik herangezogen werden. Dabei konnten in dieser Studie keine weiteren Zystadenolymphome durch die Szintigraphie evaluiert werden, bei zudem zwei falsch-positiven Szinti-

grammen (eine intraglanduläre Lymphadenitis, eine „herdförmige Fibrosierung“) und fünf falsch-negativen Szintigrammen (2/19 nicht-papilläre Zystadenolymphome, 3/6 papilläre Zystadenolymphome). Die in der Literatur überwiegend vertretene Ansicht, dass die Szintigraphie das diagnostische Verfahren der ersten Wahl ist, ist nach diesen Ergebnissen nicht haltbar. Der Fortschritt der sonographischen Technik und Bildgebung und zunehmende Erfahrung der Untersucher führen zu einer besseren Beurteilbarkeit der intraglandulären Raumforderungen, so auch der Zystadenolymphome. Bei Patienten mit einem hohen Operationsrisiko und hohem Alter kann die Szintigraphie im Einzelfall mit einer gegenüber der Sonographie höheren Spezifität zum Ausschluß bzw. zur Sicherung der Diagnose „Zystadenolymphom“ als nicht-invasives Verfahren weiterhin sinnvoll eingesetzt werden. Sonographische Verlaufskontrollen reichen dann zur weiteren Überwachung des Tumors aus, da das Entartungsrisiko bei Zystadenolymphomen sehr gering ist. Bei einem positiven Szintigramm muss jedoch die Möglichkeit des Vorliegens eines Onkozytoms bedacht werden.

Im Sinne der oben genannten Fragestellungen ist als Ergebnis zusammenzufassen: Die ^{99m}Tc Perchnetatspeicherung in Zystadenolymphomen ist nicht obligat, sie liegt bei etwa 80%. Das positive Szintigramm sichert weitgehend die Diagnose und somit Benignität. Falsch-positive Szintigramme, hier speziell das Onkozytom, sind als Einschränkung in der Dignitätsbeurteilung zu bedenken. Bei hoher Gesamtmorbidität bzw. hohem Operationsrisiko kann der positive Ausfall der Szintigraphie die Indikation zur Operation durchaus relativieren. In der Sensitivität ist die Sonographie der Szintigraphie überlegen, nicht hingegen in der Spezifität, so dass die Speicheldrüsen-Szintigraphie als primäre Diagnostik und Routineverfahren bei der Fragestellung „Zystadenolymphom“ verzichtbar erscheint.

9 LITERATUR

Albrecht, D., Arzt, L.

Beiträge zur Frage der Gewebsverirrung. Papilläre Cystadenome in Lymphdrüsen. Frankfurt Z. Pathol., 4,47-69 (1910)

Allegra, S. R.

Warthin's Tumour: A Hypersensitivity Disease? Human. Path. 2, 403-420 (1971)

Anger, H. O.

The scintillation camera for radioisotope Localization. In: Radioisotope in der Lokalisationsdiagnostik. F. K. Schattauer, Stuttgart 1967

Arbab, A. S., Koizumi, K., Toyama, K., Araki, T.

TI-201 uptake and retention in a Warthin's tumor. Ann. Nucl. Med. Aug; 3, 335-8 (1996)

Baker, S., Ossoining, K. C.

Ultrasonic evaluation of salivary glands. Trans. Pa. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol. 84,750-762 (1977)

Batsakis, J. G., Regezi, J. A.

The Pathology of Head and Neck Tumors: Salivary Glands, Part 1. Head Neck Surg. 1, 59-68 (1978)

Becker, W., Brünner, H.

Über die makroskopische Struktur der Ohrspeicheldrüse. Z. Laryng. Rhinol. 37, 397 (1958)

Becker, W.

Anatomie, Entwicklungsgeschichte und Mißbildungen der Ohrspeicheldrüse. Fortschr. Kiefer- u. Gesichtschir. 6, 194 (1960)

Becker W., Haubrich, J., Seifert, G.

Krankheiten der Kopfspeicheldrüsen. N Berendes J., R. Link, F. Zöllner : HNO in der Praxis und Klinik, Bd. 3 Thieme Verlag Stuttgart 1978

Bekermann, C., Hoffer, P. B., Bitran, J. D.

The role of gallium-67 in the clinical evaluation of cancer. Semin Nucl Med 15, 72-103 (1985)

Bihl, H., Maier, H.

Szintigraphie der großen Kopfspeicheldrüsen. In: Speicheldrüsenerkrankungen Hrsg. Weidauer, Maier Berlin Heidelberg New York Springer-Verlag 1988.

Born, I. A., Schwechheimer, K., Maier, H., Otto, H.

Zur Histogenese der Zystadenolymphome aus Speicheldrüsenerkrankungen Hrsg. Weidauer, Maier Berlin Heidelberg New York Springer-Verlag 1988

Bornemann, C., Creutzig, H.

Die klinische Bedeutung einer Speicheldrüsenzintigraphie. HNO 31, 200, (1983)

Börner, W., Grünberg, H., Moll, E.

Die szintigraphische Darstellung der Kopfspeicheldrüsen mit Technetium 99m . Med. Welt, 2378 (1965)

Börner, W.

Speicheldrüsenfunktions- und Lokalisationsdiagnostik mit Radionukliden. In: Hundeshagen H (Hrsg.) Handbuch der medizinischen Radiologie. Band V, Springer Berlin Heidelberg New York (1980)

Brands, Th., Benz, H.

Diagnostik der Speicheldrüsenerkrankungen mit dem radioaktiven Isotop Technetium-99. Laryng. Rhinol. 56, 200-207 (1977)

Bruneton, J.N.

Ultrasonography of the Neck . Springer-Verlag Hannover 1987

Caselitz, J., Jaup, T., Seifert, G.

Presence of carcinoembryonic antigen in the normal and inflamed human parotid gland. J Cancer Res. Clin. Oncol. 100, 205 (1981a)

Caselitz, J., Jaup, T., Seifert, G.

Lactoferrin and Lysozyme in carcinomas of the parotid gland. A comparative immunocytochemical study with occurrence in normal and inflamed tissue. Virchows Arch. A. Path. Anat. 61, 394 (1981b)

Caselitz, J., Seifert, G.

Das lokale Abwehr- und Immunsystem der Speicheldrüsen unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. Dtsch. Z. Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 6, 93 (1982)

Caselitz, J., Salfelder, A., Seifert, G.

Mast Cells in Cystadenolymphomas: Klin. Wochenschr. 62, 284-286 (1984)

Casutt, L.

Dissertation: Klinischer Beitrag zu den gutartigen lymphoepithelialen Veränderungen in der menschlichen Glandula parotis. 1969

Chapnik, J. S.

The Controversy of Warthin's Tumor. Laryngoscope. 93, 695-761 (1983)

Chaudhrey, A. P., Gorlin, R. J.

Papillary Cystadenoma Lymphomatosum (Adenolymphoma): A Review of the Literature. Am. J. Surg. 95, 923-931 (1983)

Chilla, R., Arold R.

Über die Sekretionsmechanismen der Ohrspeicheldrüse und deren medikamentöse Beeinflussung. HNO. 23, 229 (1975)

Chilla, R.

Types of facial nerve branching in the parotid plexus and their clinical significance. Clin. Plast. Surg. 6, 451 (1979)

Cody, C.

Surgical anatomy of the facial nerve outside the skull. Arch. Otolaryng. 60, 291 (1954)

Conely, J.

Salivary glands and the facial nerve.: 1975 Thieme Stuttgart

Crawford, J., Taubmann, M. A., Smith D. J.

Minor salivary glands as major source of secretory immunoglobulin A in the human oral cavity. *Science* 190, 1206 (1975)

Deftos, C., Patsouris, E., Kavantzias, N., Aroni, K., Agapitos, E., Isaiadis, D., Rapidis, A., Elemenoglou, J., Kittas, C., Davaris, P.

Cystadenolymphoma of the Parotid Gland. An Immunohistochemical Study of the Epithelial Component of twenty Cases. *Arch. Anat. Cytol. Path.* 44, 180-187 (1996)

Demard, F., Bruneton, J. N., Valliconis, J.

Echographie et tumeurs parotidiennes. *Ann. Oto-Laryng.* 100, 129-133 (1983)

Diederich, S., Wernecke, K., Peters, P. E.

Sialographische und sonographische Diagnostik von Erkrankungen der Speicheldrüsen. *Radiologie* 27, 255-261 (1987)

Dietert, S. E.

Papillary cystadenoma lymphomatosum (Warthin`s tumor) in Patients in a General Hospital over 24 -Year Period. *Am J Clin Pathol.* 63, 866-875 (1975)

Donald, P., Krause, C.

Papillary Cystadenoma of the Larynx. *Laryngoscope* 83, 2024-2028 (1973)

Donath, K.

Die Sialadenose der Parotis. Ultrastrukturelle, klinische und experimentelle Befunde zur Sekretionspathologie. Gustav Fischer Verlag Stuttgart 1976

Donath, K., Dietrich, H., Seifert, G.

Entwicklung und ultrastrukturelle Cytodifferenzierung der Parotis des Menschen . *Virchows Arch. Path. Anat. Hist.* 378, 297 (1978)

Dost, P., Kaiser, S.

Ultrasonographic Biometry in salivary glands. *Ultrasound in Med. & Biol.* 23, 1299-1303 (1997)

Elledge, E. S., Moss, J.

Papillary cystadenoma lymphomatosum (Warthin`s tumor) a changing incidence ? Ear Nose Throat J. 69, 732-736 (1990)

Ellies, M., Kunze, E., Laskawi, R.

Exulzierendes Zystadenolymphom der Glandula Parotis. Ein Fallbericht. Laryngo-Rhino-Otol. 74, 245-247 (1995)

Eneroth, C. M.

Histological and Clinical Aspects of Parotid tumours. Acta oto-rhino-laryng. (Stockh.) Suppl. 191, 42 (1964)

Eveson, J. W., Cawson, R. D.

Warthin`s Tumor (Cystadenolymphoma) of salivary glands: Oral Surg. Med. Oral Pathol. 61, 256-262 (1986)

Feichter, G., Maier, H., Born, I. A.

Zum Stellenwert der Feinnadelpunktions-Zytologie in der Diagnostik der Glandula parotis. Aus Speicheldrüsenerkrankungen Hrsg. Weidauer, Maier Berlin Heidelberg New York Springer Verlag 1988

Feine, U., Zum Winkel, K. Nuklearmedizin-Szintigraphische Diagnostik. Thieme Verlag Stuttgart 1980

Ferguson, D. B., Botchway, C. A.

Circadian variations in the flow rate and composition of whole saliva stimulated by mastication. Arch. Oral Biol. 24, 877 (1979)

Flach, M., Busse, G., Baerthold, W.

Cystadenolymphoma papilliferum (Warthin`s Tumor) der Parotis unter klinischen Gesichtspunkten. Laryng. Rhinol. 56, 711-715 (1977)

Foote, W. F., Frazell, E. E.

Tumors of major salivary glands: Cancer 6, 1065 (1953)

Freling, N. J. M.

Bildgebung von Speicheldrüsen: Radiologe 34, 248-253 (1994)

Frick, H., Leonhardt, H., Starck, D.

Allgemeine Anatomie, Spezielle Anatomie I Thieme Verlag 1987

Gallo, O.

New Insights into the Pathogenesis of Warthin's Tumor. Oral Oncol. J Cancer 4, 211-215 (1995)

Gates, G. A.

Radiosialographic aspects of salivary gland disorders. Laryngoscope 82, 115 (1972)

Geissler, S., Helm, C., Sommer, E.

Erfahrungen mit der Sonographie (B-Scan) bei unklaren Parotisveränderungen. HNO-Praxis 11, 7-14 (1986)

Gjörstrup, P.

Amylase secretion in the rabbit parotid gland when stimulating the sympathetic nerves during parasympathetic activity. J. Physiol. 296, 443 (1979)

Gnepp, D. R., Sporck, T.

Benign lymphoepithelial parotid cyst with sebaceous differentiation. Cystic sebaceous lymphadenoma. Amer. J. Pathol. 74, 683 (1980)

Gritzmann, N.

Sonography of the Salivary Glands. A.J.R. 153, 161-166 (1989)

Grove, A. S., DiChiro, G.

Salivary gland scanning with technetium-99m pertechnetate. A. J. R. 102, 109-116 (1968)

Guizetti, B., Radlanski, R. J.

Development of the parotid gland and its closer neighboring structures in human embryos and fetuses of 19-67mm CRL. Anat. Anz. 178, 503-508 (1996)

Haels, J., Lenarz, T.

Die Ultraschalldiagnostik benigner und maligner Parotistumoren, in: Speicheldrüsenerkrankungen Hrsg. Weidauer, Maier Berlin Heidelberg New York Springer Verlag 1988

Hamperl, H.

Onkocyten und Geschwülste der Speicheldrüsen. Virchow Arch. F. Pathol. Anat. 282, 724-736 (1931)

Haraguchi, S., Murakami, Y., Maruyama, T.

RI scintigraphy of parotid adenolymphoma. J Otolaryngol Jpn. 88, 911 (1985)

Harms, V.

Biomathematik, Statistik und Dokumentation. Harms Verlag Kiel (1998)

Harper, H. V., Lathrop, K. A., Jiminez, F., Fink, R., Gottschalk, A.

Technetium-99m as a scanning agent. Radiology 85, 101 (1965)

Hausegger, K. W., Krassa, H., Pelzmann, W., Grasser, R. K.

Sonographische Differentialdiagnose von Raumforderungen im Kieferwinkel. Fortschr. Röntgenstr. 154, 58-65 (1991)

Hermann, H. J.

Nuklearmedizin 4. Auflage Urban und Schwarzenberg .1998

Higashi, T., Murahashi, H., Ikuta, H., Mori, Y., Wantanabe, Y.

Identification of Warthin`s tumor with technetium-99m pertechnetate. Clin. Nucl. Med. 12, 796-800 (1987)

Higashi, T., Shindo, J., Everhart, R., Mori, Y., Kasai, H., Kogure, S., Wakao, H.

Technetium-99m Pertechnetate and Gallium-67 Imaging in Salivary Gland Disease. Clin. Nucl. Med. 14, 504-514 (1989)

Ikarashi, F., Nakano, M., Nonomura, N., Kawana, M.

Radiological findings of adenolymphoma (Warthin`s Tumor). Auris Nasus Larynx 24, 405-409 (1997)

Ikeda, K., Ha-Kawa, S. K., Nakamura, A., Yamashita, T., Tanaka, Y.

The usefulness of Tc-99 Pertechnetate imaging With Vitamin C Stimulation in Warthin's Tumor. Clin. Nucl. Med. 2, 101 (1998)

Jaffe, R. H.

Adenolymphoma (Onkocytoma) of the Parotid Gland. Am. J. Cancer 16, 1415-1423 (1932)

Kaneko, T., Kobayashi, N., Miura, T.

L'échographie ultrasonique pour l'exploration des tumeurs parotidiennes. Ann. Oto. Laryngol. 92, 685-690 (1975)

Kanlykama, M., Mumbuc, S., Gökalp, A., Celen, Z.

Salivary Gland Scintigraphy in Diagnosis of Warthin's Tumor. Ann. Med. Sci. 7, 61-64 (1998)

Keinssaser, O., Klein, H. J., Hübner, G.

Speichelgangkarzinome . Arch. Klin. Exp. Ohr -Nas.- u. Kehl.-Heilkunde 192, 100 (1968)

Keller, J. W., Old, J. W., Jessep, J. E.

Papillary Cystadenoma Lymphomatosum (Warthin's Tumor) of the Parotid Gland in a Negro Female. Am. Surg. 32, 660-662 (1966)

Kennedy, T. L., Danville, P. A.

Warthin's Tumor: A Review Indicating No Male Predominance. Laryngoscope 93, 889-891 (1983)

Kernmauner, F.

Zur Kenntnis des makroskopischen Baues der Parotis. Arch. klin. Chirurg. 59, 805 (1899)

Kessler, L. Theuring, F.

Kopfspeicheldrüsen. Szintigraphische und autoradiographische Untersuchungen. Hals-Nasen-Ohrenheilkunde. Zwanglose Schriftenreihe, hrsg. A. Herrmann, München; Jacobi, J., Halle/S. Barth, Leipzig 1975

Kleinig, H., Sitte, P.

Zellbiologie 3. Aufl. Gustav Fischer Verlag Stuttgart Jena New York 1992

Korsrud, F. R., Brandtzaege, P.

Immunohistochemical Characterization of Cellular Immunglobulins and Epithelial Marker Antigens in Warthin's Tumor. Human Pathol. 15, 361-367 (1984)

Kotwall, C. A.

Smoking as an Etiologic Factor in the Development of Warthin's Tumor of the Parotid Gland. Am-J-Surg. 62, 646-647 (1992)

Leonhardt, H.

Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen: Band 3 Thieme Verlag 1990

Liu, R. S., Yeh, S. H., Yen, T. C., Hsu, D. F.

Salivary scintigraphy with Vit C stimulation: an aid in differentiating unilateral parotitis from Warthin's tumor. Eur. J. Nucl. Med. 16, 689-691 (1990).

Loennecken, I.

Multilokuläres Vorkommen eines Zystadenolymphoms (Warthin-Tumor) in Parotis und Larynx: Laryngo-Rhino-otol. 68, 212-215 (1989)

Mann, W., Welkoborsky, H. J., Maurer, J.

Kompodium Ultraschall im Kopf-Hals-Bereich. Thieme Verlag Stuttgart New York 1997

Martin, H., Ehrlich, H. E.

Papillary Cystadenoma Lymphomatosum (Warthin's Tumor) of the Parotid Gland. Surg. Gynecol. Obstet. 79, 611-623 (1944)

Mason, D. K., Chisholm, D. M.

Salivary Glands in Health and Disease. Saunders London 1975

Masuda, A., Kasajima, T.

Morphometrical Analysis of Cystadenolymphoma (Warthin's Tumor). Path. Res. Pract. 190, 457-465 (1994)

McKenzie, J.

The parotid gland in relation to the facial nerve . J. Anat. 82. 183 (1948)

McKenzie, J.

The first arch syndrome. Dev. Med. Child. Neurol. 8, 55 (1966)

Minami, M., Tanioka, H., Oyama, K., Itai, Y., Eguchi, M., Yoshikawa, K., Murakami, T., Sasaki, Y.

Warthin Tumor of the Parotid Gland: MR-Pathologic Correlation. A.J.N.R. 14, 209-214 (1993)

Mishkin, F. S.

Radionuclid salivary gland imaging. Semin. Nucl. Med. 11, 258-265 (1998)

Moro, I., Umemura, S., Crago, S. S., Mestecky, J.

Immunohistochemical distribution of immunoglobulins, lactoferrin, and lysozyme in human minor salivary glands. J. Oral Path. 13, 97 (1984)

Murata, Y., Yamada, I., Umehara, I., Okada, N., Shibuya, H.

Diagnostic Accuracy of Technetium-99m-Pertechnetate scintigraphy with Lemon Juice Stimulation to Evaluate Warthin's Tumor. J. Nucl. Med. 39, 43-46 (1998)

Neisse, R.

Über den Einschluß von Parotisläppchen in Lymphknoten . Anat. Hefte Wiesb. 10, 289-306 (1898)

Neuhold, N., Ulrich, R., Huber, E.

Histologische Klassifikation epithelialer Speicheldrüsentumore. Radiologe 34, 239-247 (1994)

Nicholson, G. W.

Studies of Tumor Formation. Guy's Hosp. Rep. 73, 37 (1923)

Nikai, H., Schroeder, H. E.

Stereologic analysis of the lymphoid stroma in parotid adenolymphoma. J. Oral. Pathol. 13, 295 (1981)

Norer, B.

B-Scan-Sonographie des Mundbodens, der Wange und des oberen Halses. Thieme Verlag Stuttgart New York 1990.

Pape, H. D.

Das papilläre Cystadenolymphom. Ein Bericht über 20 Fälle. Stoma 15, 189 (1963)

Pätz, S., Möbius, H.

Simultanes Auftreten eines Zystadenolymphoms (Warthin-Tumor) in Parotis und Larynx. HNO 45, 91-93 (1997)

Pinkston, J. A., Cole, P.

Incidence rates of salivary gland tumors: results from a population-based study. Otolaryngol. Head Neck Surg. 120, 834-840 (1999)

Pirschel, J.

Ultraschalldiagnostik der Parotis. In: Mann, W. J.: Ultraschall im Kopf-Hals-Bereich, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1984

Podlesak, T., Doleckova, V., Sibl, O.

Malignancy of a cystadenolymphoma of the parotid gland. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 249, 233-235 (1992)

Rauch, S.

Zur Nomenklatur und Pathogenese einiger Speicheldrüsentumore. Z. Laryng. Rhinol. 46, 605 (1967)

Santucci, M., Gallo, O., Calzolari, A., Bondi, R.

Detection of Epstein-Barr Viral Genome in Tumor Cells of Warthin's Tumor of Parotid Gland. Am. J. Clin. Pathol. 100, 662-665 (1993)

Sato, T., Hamamoto, S., Noikura, S., Kawashima, K., Matsune, S., Semba, I.

Interpretation of scintigraphy of papillary cystadenoma lymphomatosum (Warthin's tumor) on the basis of the histopathologic findings. Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod. 82, 101-107 (1996)

Schätzle, W., Wilhelm, H.-J.

Die Stellung der Seriensialographie und Sialoszintigraphie in der Diagnostik von Speicheldrüsenerkrankungen. HNO 32, 200-204 (1984)

Schick, S., Steiner, E., Gahleitner, A., Bohm, P., Helbich, T., Ba-Ssalamah, A., Mostbeck, G.

Differentiation of benign and malignant tumors of the parotid gland: value of pulsed Doppler and color Doppler sonography. Eur. Radiol. 8 1462-1467 (1998)

Schmelzeisen, R., Milbradt, H., Reimer, P., Gratz, P., Wittekind, C.

Sonography and Scintigraphy in the Diagnosis of Diseases of the Major Salivary Glands. J. Oral. Maxillofac. Surg. 49, 798-803 (1991)

Schmidt. R. F., Thews, G.

Physiologie des Menschen. Springer-Verlag 24 Auflage 1990

Schmitt, G., Lehmann, G., Strötges, M. W.

The diagnostic value of sialography and scintigraphy in salivary gland diseases. Br. J. Radiol. 49, 326 (1976)

Schratter, M., Steiner, E., Imhof, H.

Konventionelle Röntgendiagnostik der Speicheldrüsen. Radiologe 34, 264-272 (1994)

Schröder H. G., Schwerk W. B., Eichhorn Th.

Hochauflösende Real-time-Sonographie bei Speicheldrüsenerkrankungen .HNO 33:511, 1985

Schwerk, W. B., Schroeder, H. G., Eichhorn, Th.

Hochauflösende Real-Time Sonographie bei Speicheldrüsenerkrankungen. HNO 33, 505-510 (1985)

Seifert, G., Geiler, G.

Zur Pathologie der kindlichen Kopfspeicheldrüsen. Beitr. Path. Anat. 116, 1 (1956)

Seifert, G., Donath, K.

Die Morphologie der Speicheldrüsenenerkrankungen. Arch. Oto-Rhino-Laryng. 213, 111 (1976)

Seifert, G., Heckmayr, M., Donath, K.

Carcinome in papillären Cystadenomen der Parotis: Definition und Differentialdiagnose. Z. Krebsforsch. 90, 25-36 (1977)

Seifert, G., Bull, H. G., Donath, K.

Histologic Subclassification of the Cystadenolymphoma of the Parotid Gland. Virchows Arch. Path. Anat. 388, 13-38 (1980)

Seifert, G., Miehke, A., Haubrich, J., Chilla, R.

Speicheldrüsenkrankheiten. Thieme Stuttgart New York (1984)

Seifert, G., Brocheriou, C., Cardesa, A., Eveson, J. W.

WHO international histological classification of tumours. Tentative histological classification of salivary gland tumours. Path. Res. Pract. 186 (1990)

Seifert, G., Sobin, L. H.

Hiistological typing of salivary gland tumors (International Classification of Tumours, No.7) WHO 2nd edn. (1991)

Seifert, G.

Karzinome in vorbestehenden Warthin-Tumoren (Zystadenolymphom). Pathologe 18, 359-367 (1997)

Siddiqui, A. R., Weisberger, E. C.

Possible explanation of appearance of Warthin's tumor on I-123 and Tc-99m-pertechnetate scans. Clin. Nucl. Med. 6, 258-260 (1981)

Sikorowa, L., Meyza, J. W.

Salivary glands tumors. Pergamon Press, New York Frankfurt Tokyo 1982

Sostre, S., Medina, L., Dearellano, G. R.

The various scintigraphic patterns of Warthin's tumor. Clin. Nucl. Med. 12, 620-626 (1987)

Squire, L. F., Novelline, R. A., Heuck, A.

Radiologie: Grundlagen der klinischen Diagnostik für Studium und Praxis. Schattauer Verlag Stuttgart New York 1993

Stebner, F. C., Eyler, W. R., DuSault, L. A.

Identification of Warthin's tumors by scanning of salivary glands. Am. J. Surg. 116, 513 (1968)

Steiner, E.

Ultraschallbildartefakte: Physikalische Grundlagen. Radiologe 33, 1-10 (1993)

Steiner, E.

Speicheldrüsen-sonographie. Radiologe 34, 254-263 (1994)

Swoboda, H., Franz, P.

Speicheldrüsentumore. Radiologe 34, 232-238 (1994)

Tabak, L. A., Levine, M. J., Mandel, I. D., Ellison S. A.

Role of salivary mucins in the protection of the oral cavity. J. Oral. Pathol. 11, 1 (1982)

Thackray, A. C., Sobin, L. H.

Histological typing of salivary gland tumours. World Health Organization Geneva 1972

Thiel, W.

In A. Hafferl: Lehrbuch der Topographischen Anatomie 3. Aufl. Springer Verlag Berlin 1969

Thompson, A. S., Bryant, H. C.

Histiogenesis of Papillary Cystadenoma Lymphomatosum (Warthin's Tumor) of the Parotid Gland. Am. J. Pathol., 26, 807-849 (1950)

Tiedjen, K.-U., Hildmann, H.

Der Stellenwert der Isotopendiagnostik bei Erkrankungen im HNO-Bereich. Laryng. Rhinol. Otol. 63, 498-510 (1984)

Triquet u. Bruns.

Die chirurgische Pathologie und Therapie des Kau - und Geschmacksorgans Zit. nach Kernmauner (1859)

Türk, R., Arnoldner, M., Wittich, G.

Der Wert der sonographischen Untersuchung für die Parotischirurgie. In: Mayer, E. H., Zrunek, M.,(Hrsg.) Aktuelles in der Otorhinolaryngologie. Thieme Verlag Stuttgart 1983

v. Albertini, A.

Histologische Geschwulstdiagnostik Stuttgart 1974. Zit. nach Flach et al. (1977)

Warthin, A. S.

Papillary Cystadenoma Lymphomatosum. A rare Teratoid of the Parotid Region. J. Cancer Res. 13, 116-125 (1929)

Weinstein, G. S., Harvey, R. T., Zimmer, W., Ter, S., Alavi, A.

Technetium-99m Perchnetate Salivary Glands Imaging: Its Role in the Diagnosis of Warthin's Tumor. J. Nucl. Med. 35, 179-183 (1994)

Yamamoto, H., Caselitz, J., Seifert, G.

Cystadenolymphoma: an Immunohistochemical Study with Special Reference to IgE and Mastcells. Path. Res. Pract. 180, 364-368 (1985)

Yamishata, T., Tomoda, K., Izumi, H.

Analysis of 15 cases of adenolymphoma developed from parotid gland. Head Neck Tumor 11, 359 (1984)

Yooh, H. G., Eisele, D. W., Askin, F. B., Driben, J. S., Johns, M. E.

Warthin's Tumor: A 40-Year Experience at the Johns Hopkins Hospital. Laryngoscope 104, 799-803 (1994)

Yoshimura, Y., Nohtomi, M.

Bilateral Papillary Cystadenoma Lymphomatosum of the Parotid Gland without Accumulation of Technetium 99m Pertechnetate. J. Oral Maxillofac. Surg. 49, 401-404 (1991)

DANKSAGUNG

Bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. K.-U. Tiedjen möchte ich mich herzlich für die Überlassung des Themas und für die hervorragenden Anregungen bedanken. Für die ausgezeichnete Betreuung meiner Arbeit danke ich Herrn S. Knorz.

Frau Haunit bin ich für ihre hervorragende technische Assistenz zu Dank verpflichtet.

Herrn H. Weinbrenner und W. König möchte ich für ihre große Unterstützung bei der Ausführung der Schreibarbeiten danken.

LEBENS LAUF

persönliche Daten

Geburtsdatum	30.11.1969
Geburtsort	Malatya / Türkei
Familienstand / Kinder	verheiratet / keine
Staatsangehörigkeit	Deutsch

Beruflicher Werdegang

Mai 1990	Abitur Clauberggymnasium, Duisburg
WS 1990	Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Studium der Politik- wissenschaft und Geschichte
SS 1991 - SS 1993	Semmelweis-Universität in Budapest
Juni 1993	Physikum
WS 1993 - WS 1997	Ruhruniversität Bochum
August 1994	1. Medizinisches Staatsexamen
August 1996	2. Medizinisches Staatsexamen
Oktober 1997	3. Medizinisches Staatsexamen
Arzt im Praktikum	Zentrum für Innere Medizin
Feb. 1998 – Aug. 1999	Universitätsklinik Essen
Seit August 1999	Assistenzarzt in der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie der Universitätsklinik Essen