

Aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Epidemiologie und Evaluation von Operationsmethoden benigner
Ohrspeicheldrüsentumore an der Charité Universitätsmedizin Berlin
(1996-2005)

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Susann Roos
aus Neuruppin

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. H. Olze
 2. Priv.-Doz. Dr. med. B. Mazurek
 3. Prof. Dr. med. H. Behrbohm

Datum der Promotion: 16.05.2010

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Einleitung | 5 |
| 1.1 | Benigne Tumore der Glandula parotidea | 5 |
| 1.1.1 | Epidemiologie und Veränderungen in der Manifestationshäufigkeit | 5 |
| 1.1.2 | Charakteristika von Zystadenolymphom und pleomorphem Adenom | 6 |
| 1.2 | Operative Therapie von Parotistumoren | 10 |
| 1.2.1 | Historie | 10 |
| 1.2.2 | Operationsmethoden | 11 |
| 1.2.3 | Komplikationen und Rezidive | 13 |
| 1.3 | Zielstellung der Arbeit | 16 |
| 2 | Patienten und Methode | 18 |
| 2.1 | Patienten | 18 |
| 2.2 | Methode | 18 |
| 2.2.1 | Aktensichtung | 18 |
| 2.2.2 | Telefoninterview | 19 |
| 2.2.3 | Statistische Auswertung | 24 |
| 3 | Ergebnisse | 26 |
| 3.1 | Epidemiologie | 26 |
| 3.1.1 | Gesamtes Patientengut | 26 |
| 3.1.2 | Pleomorphe Adenome | 27 |
| 3.1.3 | Zystadenolymphome | 30 |
| 3.1.4 | Vergleich von Zystadenolymphomen und pleomorphen Adenomen | 34 |
| 3.2 | Vergleich der Operationsmethoden latero-faziale Parotidektomie und E nukleation | 43 |
| 3.2.1 | Fazialisfunktion | 44 |
| 3.2.2 | Sensibilität | 45 |
| 3.2.3 | Komplikationen bei der Wundheilung | 47 |
| 3.2.4 | Gesichtsasymmetrie | 47 |
| 3.2.5 | Narbenbildung | 48 |
| 3.2.6 | Frey-Syndrom | 48 |
| 3.2.7 | Rezidive | 50 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 4 | Diskussion | 52 |
| 4.1 | Epidemiologie | 52 |
| 4.1.1 | Manifestationshäufigkeit von pleomorphem Adenom und Zystadenolymphom über den gesamten Beobachtungszeitraum | 52 |
| 4.1.2 | Manifestationshäufigkeit von pleomorphem Adenom und Zystadenolymphom innerhalb des Beobachtungszeitraums | 53 |
| 4.1.3 | Inhalativer Tabakkonsum als Einflussfaktor | 54 |
| 4.1.4 | Geschlecht und Alter als Einflussfaktoren | 56 |
| 4.1.5 | Lokalisation | 58 |
| 4.2 | Vergleich der Operationsmethoden latero-faziale Parotidektomie und Eukleation | 60 |
| 4.2.1 | Fazialisbeeinträchtigung | 61 |
| 4.2.2 | Sensibilitätsstörungen | 63 |
| 4.2.3 | Frey-Syndrom | 64 |
| 4.2.4 | Rezidive | 66 |
| 5 | Zusammenfassung | 70 |
| 6 | Literaturverzeichnis | 72 |

1 Einleitung

Täglich bilden die drei großen, paarigen Kopfspeicheldrüsen zusammen mit mehreren hundert kleinen Speicheldrüsen im Bereich von Mundhöhle und Pharynx eineinhalb Liter Speichel, der für Verdauung, lokale Immunabwehr sowie Schleimhautschutz essentiell ist. Das differenzierte Drüsen- und Gangepithel der Speicheldrüsen stellt die Grundlage für eine adäquate, der Nahrungsaufnahme angepassten Speichelsekretion dar. Neben zahlreichen Noxen, Entzündungen und Stoffwechselstörungen kann die sekretorische Drüsenfunktion durch die Ausbildung von Speichelsteinen oder durch die Manifestation von benignen oder malignen Tumoren geschädigt werden. Mit einem Anteil von 0,3-0,6% an allen Tumoren des Menschen, gehören Speicheldrüsentumore zu den seltenen Neoplasien (1, 2, 3, 4). Bei alleiniger Betrachtung der Kopf-Hals-Tumore sind es 2-6%, die auf Speicheldrüsentumore entfallen (1, 5, 6). Die Inzidenzangaben für Speicheldrüsentumore variieren zwischen 1:100 000 und 5:100 000 (1, 4). In der Glandula parotidea, die die größte paarige Drüse des Menschen und auch die größte der drei Kopfspeicheldrüsen ist, bilden sich 70-85% aller Speicheldrüsentumore, wovon 70-91% benigne sind (2, 4, 5, 7, 8, 9).

Die Glandula parotidea liegt von einer Faszie bedeckt in der Fossa retromandibularis auf dem Musculus masseter und reicht bis an den Jochbogen heran. Im Parenchym der Glandula parotidea teilt sich der Nervus facialis in seine Haupt- und Endäste. Eine genaue anatomische Kenntnis des Nervenverlaufs ist für eine nervenschonende Parotischirurgie essentiell.

Da die Verzweigungen des Nervus facialis annähernd in einer Ebene liegen, lässt sich der Drüsenkörper in einen äußeren und inneren Lappen gliedern.

Die sekretorische Innervation erhält die Glandula parotidea nicht über den Nervus facialis, sondern über parasymphatische Fasern des Nervus glossopharyngeus.

1.1 Benigne Tumore der Glandula parotidea

1.1.1 Epidemiologie und Veränderungen in der Manifestationshäufigkeit

Das pleomorphe Adenom und das Zystadenolymphom stellen die beiden am häufigsten in der Parotisdrüse anzutreffenden benignen Tumorklassen dar. Auf beide Tumorentitäten entfallen zusammen 92% der gutartigen Ohrspeicheldrüsentumore (10, 11). In aktuellen Lehrbüchern werden pleomorphe Adenome mit 70-80% aller Ohrspeicheldrüsentumore als die am häufigsten vorkommenden Parotischgeschwülste bezeichnet, gefolgt von Zystadenolymphomen, welche 6-30% der benignen Parotistumore ausmachen (12, 13, 14, 15, 16). In empirischen Untersuchungen ließ sich seit den neunziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts eine Abnahme

dieser Prädominanz der pleomorphen Adenome zeigen. Das Verhältnis zwischen Zystadenolymphomen und pleomorphen Adenomen gleicht sich einander an (6, 17). Lim et al. konnten in einer Veröffentlichung aus dem Jahre 2003 ein Überwiegen von Zystadenolymphomen gegenüber pleomorphen Adenomen zeigen (9). Für einen Vergleich von Operationsmethoden zur Resektion von Ohrspeicheldrüsentumoren hatte die Autorengruppe über drei Jahre die aufgetretenen Tumorentitäten in einer Klinik in Singapur analysiert.

Innerhalb der Gruppe der Zystadenolymphome konnten durch epidemiologische Auswertungen Veränderungen hinsichtlich der Geschlechtspräferenz aufgedeckt werden. Studien aus den siebziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts zu Zystadenolymphomen wiesen eine deutliche Präferenz des Tumors für das männliche Geschlecht nach (6, 10, 16). Dieses Ungleichgewicht in der Geschlechtspräferenz ist in neueren Untersuchungen zwar noch nachweisbar, das Geschlechterverhältnis gleicht sich aber zunehmend aus (18, 19, 20).

Ein weiterer wissenschaftlicher Diskussionspunkt ist die ungeklärte Ätiologie gutartiger Ohrspeicheldrüsentumore. Studien konnten als Risikofaktor für die Manifestation von Zystadenolymphomen inhalativen Tabakkonsum aufzeigen (19, 21, 22).

1.1.2 Charakteristika von Zystadenolymphom und pleomorphem Adenom

Zystadenolymphome

Die Erstbeschreibung eines Zystadenolymphoms geht auf Hildebrand im Jahre 1895 zurück (21). Ihm folgten Aufzeichnungen von Neise, der 1898 über Einschlüsse von Parotisläppchen in Lymphknoten berichtete (23). Albrecht und Arzt konnten 1910 zwei weitere Fälle unter der Überschrift „Beiträge zur Frage der Gewebsverirrungen“ veröffentlichen. Sie bezeichneten ihre Neuentdeckung als „Papilläre Zystadenome in Lymphdrüsen“ (24, 25). In der amerikanischen Fachliteratur wurden erstmals zwei der tumorösen Gebilde von Aldrid Scott Warthin, Professor für Pathologie an der Universität von Michigan 1929 erwähnt (22), weshalb sich neben der Bezeichnung Zystadenolymphom der Eigenname Warthin's Tumor durchsetzte (23).

Klinisch präsentiert sich das Zystadenolymphom als indolente, meist einseitige Schwellung. Eine bilaterale Manifestation ist dennoch möglich, tritt aber deutlich seltener auf (18). Die zystische Struktur verleiht dem Zystadenolymphom eine prallelastische und fluktuierende Konsistenz.

Aufgrund der ungeklärten Histogenese von Zystadenolymphomen werden unter anderem die folgenden Entstehungshypothesen diskutiert. Lymphatisches Gewebe, welches die Anlage für peri- und intraparotideale Lymphknoten darstellt, kann während der Embryonalentwicklung Epithel der Mundschleimhaut umkapseln und einschließen (12). Wirken entsprechende Reize auf das eingeschlossene Epithel, kann es zur Manifestation eines Zystadenolymphoms kommen (12,

24, 26). Als ein Faktor, der die Tumormanifestation fördert, konnte in mehreren Studien inhalativer Tabakkonsum herausgestellt werden (19, 23, 26).

Eine andere Hypothese sieht als Ursprung eines Zystadenolymphoms ein Adenom, in dessen Umgebung es reaktiv zu lymphatischen Infiltrationen kommt (14). In histologischen Untersuchungen von Teymoortash ließ sich in fortgeschrittenen Zystadenolymphomen eine stärker ausgeprägte lymphatische Komponente nachweisen, als bei vergleichsweise kleinen Zystadenolymphomen mit kürzerer klinischer Krankheitsdauer. Bei der letztgenannten Gruppe zeigte sich insbesondere der epitheliale Anteil prominent (24).

Allegra und Honda et al. wenden sich gegen die Einordnung der Zystadenolymphome in die Gruppe der Tumore (22, 24). Allegra beschrieb 1971 als Ursache eines Zystadenolymphoms eine Metaplasie des Speicheldrüsendangepithels, auf Basis veränderter Ernährungs- und Stoffwechselprozesse der Zellen (22). Infolge dieser Metaplasie kommt es zu einer verzögerten Immunreaktion mit Ansammlung lymphozytärer Infiltrationen (24). Nach dieser Hypothese ist das Zystadenolymphom als reine Metaplasie und nicht als Neoplasie zu bewerten. Honda et al. veröffentlichten im Jahre 2000 histopathologische Gutachten, in denen sie zeigen konnten, dass die epitheliale Komponente von Zystadenolymphomen nicht tumortypisch monoklonal, sondern wie der lymphozytäre Anteil des Zystadenolymphoms polyklonal ausgeprägt war (24). Honda et al. empfehlen daher, die Zystadenolymphome primär den tumorähnlichen Läsionen zu zuordnen. Als Risikofaktor für die Manifestation eines Zystadenolymphoms wurde Ende der neunziger Jahre des zwanzigsten Jahrhunderts das Epstein-Barr-Virus diskutiert. Untersuchungen von Takezawa et al. aus dem Jahre 1998 hatten das Virus in Zystadenolymphomen nachweisen können (14). In nachfolgenden experimentelle Studien ließ sich eine Assoziation von Zystadenolymphomen und dem Epstein-Barr-Virus nicht bestätigen (14, 25).

Cadier et al. untersuchten eine Assoziation von Zystadenolymphompatienten und der Blutgruppe A analog der Entstehung von Magenkarzinomen. Auch dieser Zusammenhang war durch weitere Studien nicht belegbar (23).

Das mikroskopische Bild von Zystadenolymphomen ist vorrangig durch Zysten unterschiedlichster Größe geprägt. Sie sind von einem zweireihigen hochprismatischen Epithel ausgekleidet, welches glanduläre, papilläre oder zystische Formationen ausbildet. Das Zytoplasma der Epithelzellen ist eosinophil und fein granulär. Im umgebenden Stroma findet sich reichlich lymphatisches Gewebe und Lymphfollikel.

Das makroskopische Bild eines Zystadenolymphoms zeigt eine gut abgegrenzte und abgekapselte Neoplasie mit feinzystischer Schnittfläche. Aus den Zysten entleert sich teils bräunliche Flüssigkeit, teils enthalten sie eine krümelige Masse.

Epidemiologische Untersuchungen wiesen ein vermehrtes Auftreten von Zystadenolyphomen beim männlichen Geschlecht nach, wobei das Geschlechterverhältnis von Männern zu Frauen von 2,2 :1 bis 15,7 :1 reichte (10, 17, 19, 21, 26). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 60 Jahren (10, 17, 23).

Pleomorphe Adenome

Nachdem bereits schon Anfang des 19. Jahrhunderts Tumore der Parotisdrüse beschrieben wurden, die vorrangig als pleomorphe Adenome einzuordnen sind, erfolgte die pathohistologische Erstbeschreibung eines pleomorphen Adenoms durch Billroth im Jahre 1859. Der Terminus „Speicheldrüsenmisch tumor“ wurde weitere 15 Jahre später von Minnsen eingeführt (27, 28).

Klinisch präsentieren sich pleomorphe Adenome als über Jahre hinweg progredient wachsende Neoplasien. Sie sind palpatorisch knotig, derb und indolent (14). Ein Tumorgewicht von bis zu 8 kg kann nach jahrzehntelangem Wachstum erreicht werden (29). Das größte bisher beschriebene Riesenadenom hatte ein Gewicht von 26,5 kg (30). Pleomorphe Adenome weisen im Gegensatz zu Zystadenolyphomen eine Tendenz zur malignen Transformation auf, welche in Lehrbüchern mit 5% angegeben wird (15, 16). Insbesondere bei langer Krankheitsdauer ist das Risiko erhöht, dass es innerhalb der zunächst benignen Neoplasie zur Ausbildung maligner Zellen kommt und ein Karzinom im pleomorphen Adenom entsteht (27).

Histogenetisch stellt das pleomorphe Adenom eine Proliferation von neoplastischem Epithel und von Myoepithelzellen dar. Molekulargenetischen Untersuchungen geben Hinweise, dass Anomalien auf dem langen Arm des Chromosoms 12 (12q14-15) zur Tumormanifestation führen können (14). Translokationen des Chromosoms 8 (8q12-13) konnten ebenfalls bei Betroffenen nachgewiesen werden (14).

Mikroskopisch zeigen pleomorphe Adenome einen charakteristischen zweigestaltigen Aufbau von epithelialen und myoepithelialen Strukturen. Beide Komponenten sind in ein mesenchymales Stroma eingebettet.

Die epithelialen und myoepithelialen Anteile erfassen ein Spektrum von kleinen dunklen bis hin zu großen hellen oder verhornten Zellen. In Einzelfällen ist eine Metaplasie von Plattenepithelien erkennbar. Ebenso vielgestaltig wie die Form ist die Anordnung der Epithelzellen. Es sind strang- oder netzförmige, tubuläre, zylindrische oder solide Strukturen möglich.

Der mesenchymale Anteil kann mukoide, hyaline, chondroide, chondromyxomatöse oder fibröse Abschnitte aufzeigen und darüber hinaus mit Kalk, Fett oder knöchernen Strukturen durchsetzt sein. In Abhängigkeit vom Stromaanteil unterteilt man die pleomorphen Adenome in

stromaarme, bei denen der Stromaanteil unter 30% liegt und in stromareiche, die einen Stromaanteil von über 30% aufweisen (31).

Bei makroskopischer Betrachtung erscheinen pleomorphe Adenome solide, gut bekapselt und weisen eine gelappte Struktur auf. Dass diese Kapselintegrität kritisch zu betrachten ist, konnten Patey und Thackray 1957 anhand histologischer Studien nachweisen (32, 33). Die Kapsel war an einzelnen Stellen mit nur mikroskopisch erkennbaren pseudopodienartigen Ausläufern des Tumors durchsetzt.

Die Schnittfläche eines pleomorphen Adenoms zeigt einen gelblichen bis weiß-grauen Tumor mit wechselnder Konsistenz, von knorpelig, hart und knotig bis weich und gallertig.

Mit einem mittleren Geschlechterverhältnis von Männern zu Frauen von 0,6:1 weisen pleomorphe Adenome eine Präferenz des weiblichen Geschlechts auf (8, 14). Das mittlere Manifestationsalter liegt zwischen 40 und 50 Jahren (8, 14, 23).

Weitere benigne Speicheldrüsentumore

Zu den benignen Speicheldrüsentumoren zählen neben den bereits erwähnten zwei Tumorentitäten folgende, in Tabelle 1 dargestellte Adenome (34).

Tabelle 1. Histologische Einteilung der Speicheldrüsenadenome.

| | | |
|----------------------|--|--------------------------------|
| Adenome | pleomorphes Adenom | |
| | Myoepitheliom (myoepitheliales Adenom) | |
| | Basalzelladenom | |
| | Zystadenolymphom (Warthin's Tumor) | |
| | Onkozytom | |
| | kanalikuläres Adenom | |
| | sebacöses Adenom | |
| | ductales Papillom | invertiertes ductales Papillom |
| | | intraductales Papillom |
| | | Sialadenoma papilliferum |
| | Zystadenom | papilläres Zystadenom |
| muzinöses Zystadenom | | |

Hämangiome und Lipome werden den nichtepithelialen Tumoren und lymphoepitheliale Zysten den tumorähnlichen Läsionen zugeordnet.

1.2 Operative Therapie von Parotistumoren

1.2.1 Historie

Erste Schriften über die Chirurgie von Parotisneoplasien gehen auf Siebold aus dem Jahre 1793 zurück. Ihm folgten Aufzeichnungen von Billroth (1859) und Virchow (1863) (35). „Der Schnitt sollte in Richtung des Stenonschen Ganges zwischen den Ästen des Nervus facialis erfolgen“ empfahl Senn 1895 (35). Sistrunk merkte 1921 an, dass man den Schnitt auch etwas näher am Ohrläppchen und Kiefer machen könnte, um eine bessere Übersicht zu erlangen (28, 35).

Die Entfernung des Tumors selbst erfolgte bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts ohne umliegendes Speicheldrüsengewebe, so dass die Neoplasie überwiegend aus der Drüse herausgeschält wurde (36). Lähmungen der Gesichtsmuskulatur aufgrund von Verletzungen des Nervus facialis und auch Rezidivtumore stellten die häufigsten Operationskomplikationen dar. Insbesondere Rezidivtumore waren ein Problem, da zur Entfernung dieser eine Reoperation in vernarbtem Gebiet nötig war. McFarland 1936 kam nach Aufdeckung einer Rezidivrate von 23% zu dem Schluss, dass von einer operativen Tumorentfernung eher abzuraten ist (35, 37).

In den vierziger Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts wurde empfohlen, mitsamt des Tumors Speicheldrüsengewebe vergleichbar als eine Art Sicherheitsabstand zu gesundem Gewebe zu entfernen. Zeitgleich versuchte man durch eine sorgfältige Darstellung der Fazialisfasern, Gesichtslähmungen vorzubeugen (35). Viele Chirurgen wandten in den nachfolgenden Jahren Operationsmethoden an, die der heutigen latero-fazialen Parotidektomie oder der totalen Parotidektomie entsprechen. So wurde unter Erhalt und gewissenhafter Präparation des Nervus facialis entweder die gesamte Ohrspeicheldrüse (totale Parotidektomie) oder allein der äußere Anteil (latero-faziale Parotidektomie) reseziert.

Tumorrezidive und dauerhafte Paresen des Nervus facialis wurden nachfolgend seltener beschrieben (38). Andere Begleitkomplikationen traten in den Vordergrund.

Vorübergehenden Lähmungen der Gesichtsmuskulatur kamen deutlich häufiger vor. Zurückgeführt wurde dieses auf die intraoperative Manipulation an den Fazialisfasern bei der Nervendarstellung (8). Auch traten vermehrt Sensibilitätsstörungen im Operationsgebiet auf.

Wurde ein großer Teil der Ohrspeicheldrüse entfernt, bildeten sich ästhetisch störende Substanzdefekte im Wangenbereich.

Eine weitere Komplikation, die nach Wochen bis Monaten postoperativ beobachtet wurde, ist das Frey-Syndrom (Kauschwitzen). Es ist durch eine mahlzeitenabhängige Schweißabsonderung des ehemaligen Operationsgebietes gekennzeichnet (8).

Zur Reduktion der beschriebenen Komplikationen bei gleichbleibendem kurativen Ansatz stellte sich seit Mitte der siebziger Jahre des zwanzigsten Jahrhunderts eine erneute Diskussion über das

adäquate Ausmaß des operativen Eingriffs bei gutartigen Ohrspeicheldrüsentumore ein. Es galt das Rezidivrisiko konsequent so gering wie möglich zu halten und dennoch dem Auftreten von Substanzdefekten, motorischen oder sensiblen Defiziten und dem Frey-Syndrom vorzubeugen. Je nach Lokalisation des Tumors etablierten sich bis heute die folgenden operativen Vorgehensweisen.

1.2.2 Operationsmethoden

Enukleation

Die Enukleation stellt den kleinsten chirurgischen Eingriff zur Entfernung eines Tumors dar. Die Tumorsektion erfolgt entlang der Tumorkapsel. Weder soll der Tumor in seiner Struktur verletzt werden, noch soll es zu einer Mitnahme von Speicheldrüsenngewebe kommen. Da die Enukleation Thema des in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Vergleichs zweier Operationsmethoden hinsichtlich Rezidiventstehung und Komplikationen ist, schließt sich eine Beschreibung der Vorgehensweise an.

Der Hautschnitt verläuft prä- und infraauriculär beginnend vom Ansatz der Ohrmuschel. Er kann auch direkt über dem Tumor lokalisiert sein, sofern dieses ästhetisch vertretbar ist. Nun wird eine Darstellung der Parotisdrüse vorgenommen, bis die Neoplasie in ihrer Ausdehnung erkennbar ist. Das Drüsenparenchym wird bis auf den Tumor durchtrennt, wobei mittels einer Fazialisreizsonde einer Nervenläsion vorgebeugt werden sollte. Sind Nervenfasern in direktem Kontakt zur Neoplasie, schließt sich eine Präparation dieser an. Eine Darstellung des gesamten Fazialisfächers unterbleibt. Der Tumor wird streng an der Grenze zu gesundem Gewebe enukleiert.

Latero-faziale Parotidektomie

Im Vergleich zur Enukleation zählt die am häufigsten angewandte latero-faziale Parotidektomie zu den größeren chirurgischen Eingriffen. Zunächst wird auch hier ein prä- und infraauriculärer Hautschnitt angefertigt. Der s-förmige Schnitt erfolgt dabei vor dem Tragus vom Jochbogen um den Lobulus herum und über das Mastoid bogenförmig einer Hautfalte folgend hinter dem Unterkiefer abwärts. Im kaudalen Anteil wird der Schnitt bis auf die Vorderkante des Musculus sternocleidomastoideus vertieft und die weiß schimmernde Faszie der Glandula parotidea dargestellt. Es folgt die Präparation eines Hautlappens entlang der Trennschicht zwischen Drüsenkapsel und tiefer Wangenfaszie bis zum Vorderrand der Drüse. Anschließend wird die Drüse vom Musculus sternocleidomastoideus abgelöst. Nach Unterbindung der Vena retromandibularis und falls unumgänglich nach Durchtrennung des Nervus auricularis magnus wird die Parotis vorsichtig vom knorpeligen Gehörgang gelöst. Zur Fazialisdarstellung werden

zwei Landmarken genutzt. Die Spitze des Tragusknorpels (auch Pointer genannt) deutet auf den etwa 5 mm darunter befindlichen Fazialisstamm. Am ansatznahen hinteren Bauch des Musculus digastricus, der die zweite Landmarke dargestellt, erwartet man den Nerven aus der Tiefe kommend. Nach Identifikation des Fazialisstammes wird das über dem Nerven liegende Gewebe gespreizt und seitlich inzidiert. Durch Spreizen und stumpfes Abschieben werden die Nervenäste schrittweise freigelegt und das zwischen oberen und tiefen Drüsenlappen liegende Parenchym gelöst (Abbildung 1). Ist aufgrund der Tumorlokalisation eine Identifikation des Fazialisstammes anhand der genannten Landmarken nicht möglich, wird der Nervenfächer retrograd, vom Austritt des jeweiligen Astes aus der Parotisfaszie in Richtung Stamm präpariert (39). Unter Zuhilfenahme einer Lupenbrille, eines Mikroskops und/oder einer Fazialisreizsonde ist die Identifikation und Schonung von Nervenästen möglich. Das Risiko einer iatrogenen Fazialisläsion kann mit Hilfe eines intraoperativen elektrophysiologischen Neuromonitorings (Ableitung eines Elektromyogramms) gesenkt werden.

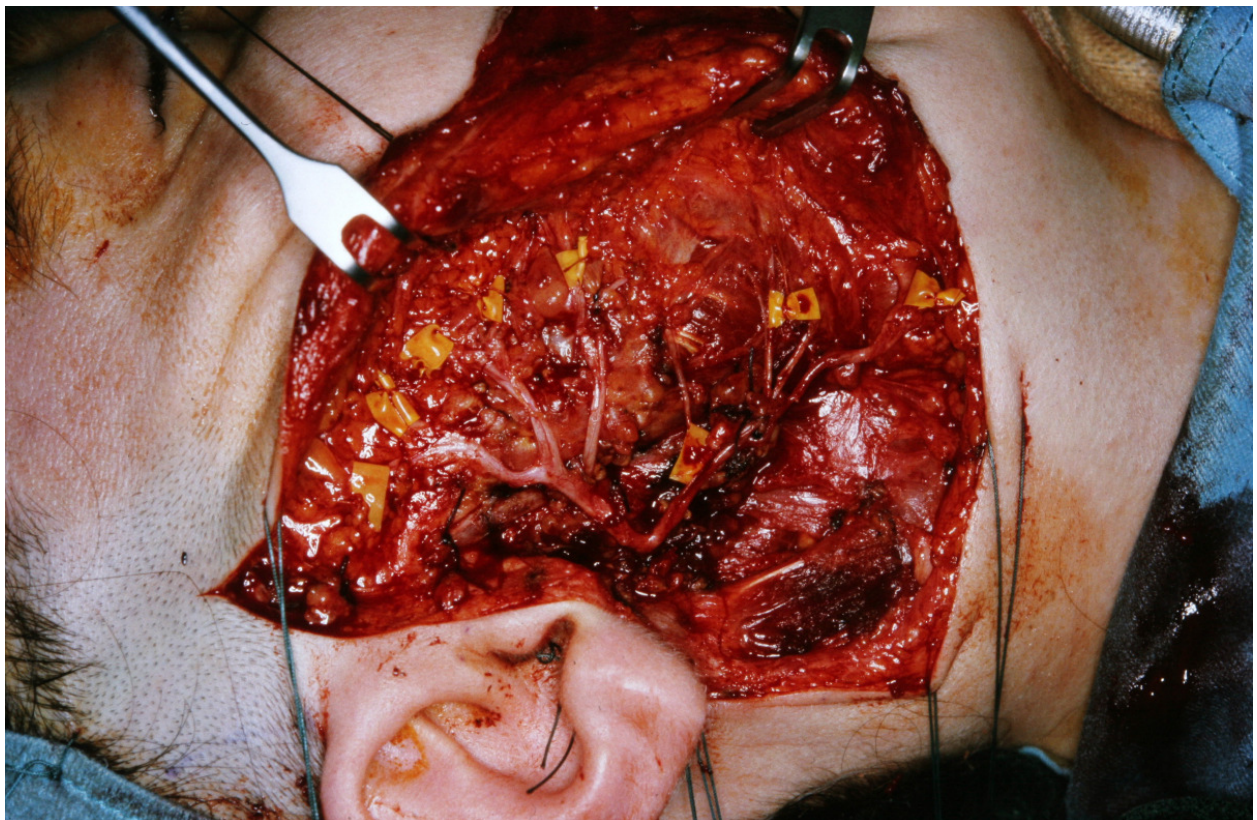


Abbildung 1. Operationssitus, latero-faziale Parotidektomie.

Weitere Operationsmethoden

Wird nicht der gesamte laterale Drüsenlappen reseziert, bezeichnet man diesen Eingriff als partielle latero-faziale Parotidektomie. Der Nervus facialis wird nur im entsprechenden

Drüsenteil aufgesucht, präpariert und erhalten. Der Tumor wird mit einem Saum aus intaktem Speicheldrüsengewebe reseziert.

Zur Entfernung eines unterhalb des Fazialisfächers im tiefen Drüsenlappen lokalisierten Tumors, empfiehlt es sich, eine subtotale oder totale Parotidektomie vorzunehmen. Die totale Parotidektomie umfasst die Entfernung sowohl des lateralen als auch des tiefen Lappens der Glandula parotidea. Die subtotale Parotidektomie bezieht neben dem oberflächlichen, lateralen Drüsenlappen nur einen Abschnitt des medialen, tiefen Lappens mit ein. Im Kontrast zur totalen Parotidektomie bleibt bei der subtotalen Parotidektomie intaktes Parotisgewebe bestehen. Auch bei subtotaler und totaler Parotidektomie erfolgt die sorgfältige Präparation und Erhaltung des Nervus facialis analog der latero-fazialen Parotidektomie.

Bei fortgeschrittenen malignen Tumoren besteht die Indikation zur radikalen Parotidektomie. Neben sämtlichem Parotisgewebe wird hierbei der Nervus facialis insgesamt oder zumindest die tumorinfiltrierten Nervenanteile reseziert. Ist onkologisch ein Erhalt peripherer Nervenäste möglich, kann in gleicher Operation mittels Interposition des Nervus auricularis magnus eine plastische Nervenrekonstruktion erfolgen.

1.2.3 Komplikationen und Rezidive

Speziell bei der chirurgischen Therapie benigner Neoplasien sollten nur wenig postoperative Komplikationen in Kauf genommen werden. Dennoch kann es auch bei gewissenhaftem Vorgehen und sorgfältiger Präparation am Nerven zu postoperativen Komplikationen kommen.

Nervus facialis

Durch die intraoperative Präparation entlang des Nerven ist eine ipsilaterale Funktionsbeeinträchtigung mit nachfolgenden Bewegungseinschränkungen möglich. Diese Funktionseinbußen haben in der Regel vorübergehenden Charakter und können je nach betroffenem Nervenanteil einen unterschiedlich großen Gesichtsbereich miteinbeziehen. Liegt nicht nur eine vorübergehende Irritation des Nerven, sondern eine intraoperativen Schädigung infolge einer Nervenverletzung vor, kann bei ausbleibender Regeneration des Nerven eine dauerhafte, ipsilaterale Lähmung im entsprechenden Gesichtsbereich resultieren. Ist der gesamte Nervenstamm betroffen, stellt sich eine Bewegungseinschränkung oder Lähmung der kompletten Gesichtseite ein. Infolge einer Beeinträchtigung oder Lähmung des Stirnastes kann die Stirn nicht mehr in Falten gelegt werden. Bei Beeinträchtigung oder Lähmung des Augenastes ist der Lidschluss eingeschränkt oder gar nicht möglich. Zur Vermeidung ophthalmologischer Komplikationen sollte bis zur Wiederkehr der Nervenfunktion ein Uhrglasverband angelegt werden. Kommt es zu keiner Regeneration der Nervenfunktionen können eine Nervennaht oder

die Verpflanzung eines sensiblen Nerven zur Besserung führen. Bleibt die Nervenregeneration aus ist in seltenen Fällen die Implantation von Goldprothesen in das Oberlid nötig, um einen hornhautschützenden Lidschluss zu gewährleisten. Aufgrund einer unzureichenden oder fehlenden Beweglichkeit des Mundwinkels durch Beeinträchtigung oder Lähmung des Mundastes oder Kinnastes ergeben sich für den Patienten Schwierigkeiten bei Nahrungsaufnahme und Artikulation.

Sensibilitätsstörungen

Gefühlsminderungen im Bereich von Ohr, Ohrläppchen und Wange sind aufgrund der Durchtrennung von Hautnerven und insbesondere nach der Resektion des Nervus auricularis magnus unvermeidlich. In der Regel bessern sich diese Beschwerden allmählich, nur selten bleiben gefühllose Hautareale bestehen. Besonders für männliche Betroffene können Sensibilitätsstörungen bei der täglichen Barthaarrasur zu wiederholten Schnittwunden führen.

Als sehr seltene Komplikation können sich Nervenschmerzen im Operationsgebiet im Sinne einer Neuropathie einstellen. Diese kann vorübergehend und in Ausnahmefällen auch persistierend sein.

Komplikationen bei der Wundheilung

Hämatome oder Nachblutungen im Bereich des Operationsgebietes treten meist direkt postoperativ oder innerhalb der ersten Tage nach dem Eingriff auf. Selten ist ein Revisionseingriff zur Blutstillung nötig.

Weiterhin kann es postoperativ zur Ausbildung von Speichelfisteln kommen. Bei der Nahrungsaufnahme ist dann ein Austreten von Speichel aus einer Hautöffnung möglich. Lässt sich die Fistel nicht durch konservative Maßnahmen beseitigen, muss ein Revisionseingriff vorgenommen werden. Analog zu anderen Operationen ist eine Infektion des Wundbettes oder die Ausbildung von Abszessen insbesondere bei abwehrgeschwächten Patienten möglich. Eine Wundheilungsstörung mit verlängerter Heilungsdauer und in seltenen Fällen auch eine erneute operative Maßnahme können die Folge sein.

Gesichtsasymmetrie

Eine Gesichtsasymmetrie bedingt durch eine komplette oder partielle Beeinträchtigung bzw. Schädigung des Nervus facialis führt bei den Betroffenen zu einer asymmetrischen Mimik.

Eine weitere Ursache einer Gesichtsasymmetrie ist der durch Gewebeentnahme entstehende Substanzdefekt, der zu einer einseitig eingefallenen Wangenkontur führen kann.

Eine Gesichtsasymmetrie ist stigmatisierend, insbesondere, wenn der Betroffene in der Öffentlichkeit steht.

Narbenbildung

Analog zu anderen chirurgischen Eingriffen können sich auch nach Parotisoperationen Beschwerden durch die sich ausbildende Narbe ergeben. Hyperästhesien, Wetterföhligkeit, Pruritus, Narbenzug und ästhetischer Makel wirken gerade im Gesichtsbereich als stigmatisierend. Bei Patienten mit Veranlagung zu überschießender Narbenbildung ist die Ausbildung eines Keloids möglich.

Frey-Syndrom

Eine ebenfalls auf Nervenverletzungen zurückzuföhlende Komplikation ist das bereits erwöhnte Frey-Syndrom (Kauschwitzen). Die historische Erstbeschreibung liegt aus dem Jahre 1757 vor. Ein wütender Hirsch hatte dem Betroffenen mit seinem Geweih durch die linke Wange gestoßen. Einige Zeit später wurde eine nahrungsabhängige Flüssigkeitsabsonderung der betroffenen Wange bemerkt (40). In der Mitte des 19. Jahrhunderts wurde über die Art der austretenden Flüssigkeit diskutiert. Die Frage war, ob es Schweiß sei oder etwas anderes (40). Anfang des zwanzigsten Jahrhunderts beschrieb die polnische Neurologin Lucie Frey, dass die Symptome im Innervationsgebiet des Nervus auricularis magnus liegen (40, 41). Auf dieser Grundlage entstanden die Bezeichnungen aurikulotemporales Syndrom und der Eigenname Frey-Syndrom. Die ungeklärte Pathogenese stand lange Zeit im wissenschaftlichen Fokus. Die weitläufig akzeptierte Theorie ist die eines sich postoperativ entwickelnden „falschen“ Reflexbogens (41). Intraoperativ kommt es zur Durchtrennung parasympathischer Fasern, die vom Ganglion oticum kommend den Nervus auricularis magnus begleiten. Sie sind ursprünglich für die sekretorische Funktion der Glandula parotidea zuständig. Die intraoperativ gekappten Axone sprossen postoperativ neu aus. Treffen sie nicht die ehemals innervierte Speicheldrüse an, sondern sympathische Axone, welche die Schweißdrüsen der Haut und die kleinen Hautgefäße innervieren, folgen sie diesen und nehmen dort ihre Funktion auf (41). Es resultiert eine Schweißabsonderung bei jeglicher Anregung der Speichelsekretion, die von den Betroffenen als unterschiedlich störend empfunden wird.

Rezidive

Die operative Entfernung eines gutartigen Ohrspeicheldrüsentumors erfolgt unter kurativer Zielsetzung. Dennoch kommt es auch heute noch zur Manifestation von Rezidiven. Klinisch apparent werden diese meist Jahre nach Entfernung des Primärtumors (42, 43). Muss eine Reoperation zu Rezidiventfernung erfolgen, ist das ehemalige Operationsgebiet zunehmend vernarbt und die Präparation aufgrund dessen deutlich erschwert. Insbesondere Schädigungen des Nervus facialis sind nach Reoperationen häufiger beschrieben (42).

Tritt ein Rezidiv auf, stellt sich die Frage, ob durch eine ausgedehntere Operationsmethode zur Entfernung des Primärtumors das Rezidiv vermeidbar gewesen wäre. Ausgedehntere Erstoperationen könnten aber durch die großflächigere Nervenpräparation und die Entfernung eines größeren Anteils von Speicheldrüsengewebe gehäuft Nervenschäden, Frey-Syndromen oder Substanzdefekten zur Folge haben (14). Ein besonderes Problem ergibt sich bei pleomorphen Adenomen, da diese insbesondere bei zunehmender Dauer des Tumorwachstums eine Tendenz zu maligner Entartung aufweisen. Auch aufgrund einer insuffizienten chirurgischen Entfernung des Primärtumors kann es bei wiederholten Rezidiven zu einer erhöhten malignen Entartung der primär benignen Neoplasie kommen. In der Literatur wird die Entartungshäufigkeit aller pleomorphen Adenome zwischen 5% und 10% angegeben (14, 44, 45).

Ist man sich der Rezidivgefahr auf der einen Seite und des Risikos der angeführten Komplikationen auf der anderen Seite bewusst, stellt sich die bis heute kontrovers diskutierte Frage, welches Ausmaß der chirurgische Ersteingriff zur Resektion eines benignen Parotistumors haben sollte. Einige Autoren konnten durch entsprechende Studien zeigen, dass das Risiko eines Rezidivtumors durch einen ausgedehnterem Ersteingriff entsprechend einer latero-fazialen Parotidektomie gering gehalten werden kann (38, 42, 43). In anderen Studien waren die Rezidivraten nach der Durchführung von Enukleationen denen der latero-fazialen Parotidektomien gleichwertig, wobei nach Enukleationen weniger der aufgeführten Komplikationen auftraten als nach latero-fazialen Parotidektomien (8, 37, 46, 47).

1.3 Zielstellung der Arbeit

Aus dem in der Einleitung dargestellten Kenntnisstand ergeben sich die folgenden zwei Zielstellungen:

1. Analyse der Epidemiologie der benignen Ohrspeicheldrüsentumore an der Charité Universitätsmedizin Berlin:
 - 1.1. Wie entwickelte sich das Verhältnis von Zystadenolyphomen und pleomorphen Adenomen im Beobachtungszeitraum von 1996 bis 2005?
 - 1.2. Gibt es eine Assoziation zwischen dem inhalativen Tabakkonsum und der Manifestation von Zystadenolyphomen?

2. Evaluation der chirurgischen Therapie der Erstmanifestation von benignen Ohrspeicheldrüsentumoren an der Charité Universitätsmedizin Berlin zur Untersuchung folgender Fragestellungen:

Unterscheidet sich die Eukleation als chirurgische Intervention zur Entfernung benigner Tumore der Ohrspeicheldrüse von der latero-fazialen Parotidektomie hinsichtlich des Auftretens von

- Komplikationen (Nervenverletzungen, Wundheilungsstörungen, Gesichtsasymmetrie, Narbenbeschwerden, Frey-Syndrom)
- Rezidiven?

2 Patienten und Methode

In der vorliegenden Dissertationsschrift werden die Erstmanifestationen aller benignen Parotistumoren ausgewertet, die während des Zeitraumes vom 01.01.1996 bis zum 31.12.2005 in der Charité Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden. Die Forderungen der Deklaration von Helsinki, die als ethische Grundlage und als Standard für die medizinische Forschung am Menschen gelten, sind bei der Durchführung der Studie eingehalten worden.

2.1 Patienten

Es wurden folgende Einschlusskriterien definiert:

- Erstmanifestation eines benignen Tumors der Glandula parotidea
- Diagnosestellung zwischen 01.01.1996 und 31.12.2005
- Histologie (durch Probeexzision oder operative Entfernung)

Nach Aktensichtung von ca. 1600 Akten an den drei Standorten der Charité Universitätsmedizin Berlin konnten 464 Patienten eingeschlossen werden.

Insgesamt wurden 473 Operationen durchgeführt. Zehn Patienten wurden beidseitig operiert, ein Patient lehnte den Eingriff ab. Auf Enukleation und latero-faziale Parotidektomie entfielen von den 473 Operationen 220 Eingriffe.

Für den Vergleich von Enukleation und latero-fazialer Parotidektomie konnten 220 Operationen herangezogen werden, die bei 216 Patienten durchgeführt wurden. Vier Patienten wurden beidseitig operiert.

Im Telefoninterview wurden 124 (57,4%) der 216 Patienten befragt, 26 (60,5%) Patienten der Enukleationsgruppe und 98 (56,0%) Patienten der latero-fazialen Parotidektomiegruppe.

2.2 Methode

2.2.1 Aktensichtung

Zur Auswertung sind Epikrisen, Operationsberichte und Histologiebefunde herangezogen worden. Aus den Patientenunterlagen wurden folgende Informationen erhoben:

- Jahr der Erstmanifestation
- Geschlecht
- Alter bei Diagnose des benignen Tumors der Glandula parotidea
- Histologische Tumorentität
- Lokalisation des benignen Tumors innerhalb der Glandula parotidea
- Seitenlokalisierung

- Operationsmethode
- Prä- oder postoperative Einschränkung der Fazialisfunktion
- Postoperative Komplikationen
- Rezidive (Anzahl, Zeitpunkt)

Histologische Tumorentität

Die Einteilung der Tumore erfolgte nach der bereits in der Einleitung dargestellten Klassifikation (siehe Tabelle 1).

Zur Tumorresektion angewandte Operationsmethode

Anhand der Operationsberichte wurden die chirurgischen Interventionen den sechs Operationsmethoden zugeordnet:

- radikale Parotidektomie
- totale Parotidektomie
- subtotale Parotidektomie
- latero-faziale Parotidektomie
- partielle latero-faziale Parotidektomie
- Eukleation

Wurde der operative Eingriff an der Parotisdrüse mit anderen Operationen kombiniert oder war der benigne Parotistumor ein Zufallsbefund so wurde die Operationsmethode unter „andere“ eingeordnet.

Prä- und postoperative Beurteilung der Fazialisfunktion

Aus den Patientenakten wurde die Dokumentation über den prä- und postoperativen Zustand der Fazialisfunktion entnommen. Bestand eine postoperative Funktionseinschränkung und war während der stationären Verweildauer eine deutlich Regredienz der Symptomatik nachweisbar, konnte dies als rückläufige Fazialisschwäche aus der Epikrise entnommen werden. Meist erfolgte eine Zuordnung zu einem Ast des Nervus facialis.

2.2.2 Telefoninterview

Für das Telefoninterview wurde ein eigener Fragebogen entwickelt, der von 124 Patienten nach einem follow up von mindestens 24 Monaten postoperativ beantwortet wurde (siehe Tabelle 2). Die Betroffenen hatten sich entweder einer latero-fazialen Parotidektomie oder einer Eukleation unterzogen.

Mittels des Fragebogens war es möglich, folgendende epidemiologische Merkmale in Ergänzung zur Aktensichtung zu erfassen:

- Erstsymptom des Tumors

- Symptombdauer bis zur ersten Arztkonsultation
- Tumorkonsistenz
- Eigenanamnese
- Familienanamnese
- Noxenanamnese

Für den Vergleich von Enukeation und latero-fazialer Parotidektomie konnten die Ergebnisse der Aktensichtung durch folgende Informationen des Fragebogens spezifiziert bzw. ergänzt werden:

- Ausprägungsgrad und Lokalisation von vorübergehenden oder dauerhaften motorischen Defiziten im Operationsgebiet
- Subjektive Beeinträchtigung durch die motorischen Defizite im Operationsgebiet
- Ausprägungsgrad und Lokalisation von vorübergehenden oder dauerhaften Sensibilitätsstörungen im Operationsgebiet
- subjektive Beeinträchtigung durch die Sensibilitätsstörungen im Operationsgebiet
- Gesichtasymmetrie postoperativ
- Narbenbeschwerden
- Auftreten des Frey-Syndroms
- Subjektive Beeinträchtigung durch die Gesichtasymmetrie, Narbenbeschwerden, Frey-Syndrom
- Ausbildung/Zeitpunkt/Klinik eines Rezidivs

Den Ausprägungsgrad der entsprechenden Komplikation konnten die Patienten anhand einer ordinalskalierten Zahlenreihe, ähnlich der visuellen Analogskala angeben. Die erfassten Ausprägungsgrade wurden zwischen null = gar nicht vorhanden bis zehn = höchster vorstellbarer Ausprägungsgrad eingeordnet. Die Patienten sollten Auftreten und Intensität von Operationskomplikationen nach eigener Wahrnehmung beurteilen.

Die beschriebene ordinalskalierten Zahlenreihe stellte darüber hinaus die Grundlage für die Bewertung der eigenen Beeinträchtigung bzw. Einschränkung des Alltagslebens dar, die der Patient infolge einer postoperativen Komplikation erfährt. Individuelle Auswirkungen der Operation auf den Patienten und dessen alltägliches Leben konnten so aus der Sicht des Betroffenen erfasst werden.

Tabelle 2. Telefonischer Fragebogen

A - Angaben zur Person

| Frage | | Antwortmöglichkeiten | | |
|---|---|----------------------|------------|---------------|
| Geschlecht | | männlich | weiblich | |
| Größe | | in cm | | |
| Gewicht | | in kg | | |
| Grunderkrankungen | Diabetes | ja | nein | |
| | Hypertonus | ja | nein | |
| | Allergische Erkrankungen | ja | nein | |
| | Chronische Bronchitis | ja | nein | |
| | andere | ja | nein | |
| Parotisneubildungen innerhalb der Familie | | ja | nein | nicht bekannt |
| Neoplasien innerhalb der Familie | | ja | nein | nicht bekannt |
| Nikotinkonsum | absolut | ja | nicht mehr | noch nie |
| | Alter bei erster Zigarette | Jahre | | |
| | Nikotinkonsumierte Jahre | Anzahl | | |
| | Zigaretten pro Tag | Stückzahl | | |
| Alkoholkonsum | absolut | ja | nicht mehr | noch nie |
| | Vorzugsweise Wein | ja | nein | |
| | Vorzugsweise Bier | ja | nein | |
| | Vorzugsweise hochprozentige alkoholische Getränke | ja | nein | |
| | Alkoholmenge pro Tag | in Liter | | |

B - Erstmanifestation

| Frage | | Antwortmöglichkeiten | | | | | |
|---|-----------------|----------------------|------------------------------|---------------|---------------|-------|---------|
| Zeit zwischen erstem Symptom und Arztbesuch | | Jahre | | | | | |
| Erstsymptom | Schwellung | ja | nein | nicht bekannt | | | |
| | Verhärtung | ja | nein | nicht bekannt | | | |
| | Kaubeschwerden | ja | nein | nicht bekannt | | | |
| | Schmerzen | absolut | ja | nein | nicht bekannt | | |
| | | Stärke | ordinalskalierte Zahlenreihe | | | | |
| | | Lokalisation | Wange | Ohr | Mund | Stirn | anderes |
| | Gewichtsverlust | ja | nein | nicht bekannt | | | |
| | Fieber | ja | nein | nicht bekannt | | | |
| | Nachtschweiß | ja | nein | nicht bekannt | | | |
| | Schwäche | ja | nein | nicht bekannt | | | |
| Anderes | Text | | | | | | |
| Tumorgößenveränderung | | nur größer | wechselnde Größe | immer gleich | unbekannt | | |
| Gesichtsseite | | rechts | | links | | | |

C- Komplikationen

| Frage | | Antwortmöglichkeiten | |
|-------------|------------------|---------------------------|------------------------------|
| Schulter | Lähmungen | vor der Operation | ordinalskalierte Zahlenreihe |
| | | direkt nach der Operation | |
| | | Heute | |
| | Gefühlsstörungen | vor der Operation | |
| | | direkt nach der Operation | |
| | | Heute | |
| Halsbereich | Lähmungen | vor der Operation | ordinalskalierte Zahlenreihe |
| | | direkt nach der Operation | |
| | | Heute | |
| | Gefühlsstörungen | vor der Operation | |
| | | direkt nach der Operation | |
| | | Heute | |

| | | | | |
|--|--|---------------------------|------------------------------|------|
| Stirn | Lähmungen | vor der Operation | ordinalskalierte Zahlenreihe | |
| | | direkt nach der Operation | | |
| | | Heute | | |
| | Gefühlsstörungen | vor der Operation | | |
| | | direkt nach der Operation | | |
| | | Heute | | |
| Wange | Lähmungen | vor der Operation | ordinalskalierte Zahlenreihe | |
| | | direkt nach der Operation | | |
| | | Heute | | |
| | Gefühlsstörungen | vor der Operation | | |
| | | direkt nach der Operation | | |
| | | Heute | | |
| Mund | Lähmungen | vor der Operation | ordinalskalierte Zahlenreihe | |
| | | direkt nach der Operation | | |
| | | Heute | | |
| | Gefühlsstörungen | vor der Operation | | |
| | | direkt nach der Operation | | |
| | | Heute | | |
| Kinn | Lähmungen | vor der Operation | ordinalskalierte Zahlenreihe | |
| | | direkt nach der Operation | | |
| | | Heute | | |
| | Gefühlsstörungen | vor der Operation | | |
| | | direkt nach der Operation | | |
| | | Heute | | |
| Wie stark störend empfinden Sie die verbliebenen Lähmungen/Gefühlsstörungen? | | | ordinalskalierte Zahlenreihe | |
| Wie asymmetrisch ist Ihr Gesicht seit der Operation? | | | ordinalskalierte Zahlenreihe | |
| Frey-Syndrom | Kennen Sie Kauschwitzen? | | ja | nein |
| | Wie stark fühlen Sie sich beeinträchtigt? | | ordinalskalierte Zahlenreihe | |
| | Bekommen Sie eine Therapie dagegen? | | ja | nein |
| Narbe | Wie ästhetisch störend empfinden Sie Ihre Narbe? | | ordinalskalierte Zahlenreihe | |
| | Schmerzen | | ja | nein |
| | Juckreiz | | ja | nein |
| | Narbenzug | | ja | nein |
| | Wetterfühligkeit | | ja | nein |
| | Kopfbewegungsstörungen | | ja | nein |
| | Anderes | | Text | |

D - Rezidive

| Frage | | Antwortmöglichkeiten | | | | | |
|---|-----------------|----------------------|------------------------------|---------------|---------------|-------|---------|
| Wie viele Rezidive hatten Sie? | | Anzahl | | | | | |
| Wie viele Jahre nach der Erstoperation wurden sie entdeckt? | | Jahre | | | | | |
| Entdeckt bei einer Nachkontrolle? | | ja | nein | nicht bekannt | | | |
| Symptom | Schwellung | ja | nein | nicht bekannt | | | |
| | Verhärtung | ja | nein | nicht bekannt | | | |
| | Kaubeschwerden | ja | nein | nicht bekannt | | | |
| | Schmerzen | Absolut | ja | nein | nicht bekannt | | |
| | | Stärke | ordinalskalierte Zahlenreihe | | | | |
| | | Lokalisation | Wange | Ohr | Mund | Stirn | anderes |
| | Gewichtsverlust | | ja | nein | nicht bekannt | | |
| | Fieber | | ja | nein | nicht bekannt | | |
| | Nachtschweiß | | ja | nein | nicht bekannt | | |
| | Schwäche | | ja | nein | nicht bekannt | | |
| Anderes | | Text | | | | | |

2.2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des windowsbasierten Statistiksoftware-Paketes Statistical Package for the Social Sciences 12 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Als Lage- und Streuungsparameter kamen für die ordinalskalierte Zahlenreihe der Median und der mittlere Quartilabstand zur Anwendung. Der mittlere Quartilabstand errechnet sich nach folgender Formel: $(\text{drittes Quartil (75\%)} - \text{erstes Quartil (25\%)}) / 2$. Weiterhin wurde für die ordinalskalierte Zahlenreihe die Spannweite angegeben.

Merkmale, die keine Normalverteilung aufwiesen, wurden ebenfalls durch den Median und den mittleren Quartilabstand dargestellt. Verhältnisskalierte Merkmale wurden mit dem Mittelwert und der Standardabweichung angegeben.

Die Altersverteilung der Erstmanifestation von pleomorphen Adenomen und Zystadenolymphome werden in Boxplots gezeigt. Dargestellt ist neben dem Median (zweites Quartil), das dritte (75%) und erste (25%) Quartil. Die horizontalen Markierungen über bzw. unter der Box stellen den größten bzw. kleinsten Wert der Verteilung dar.

Je nach Skalierung und Verteilungsform der Variablen sind entsprechende statistische Tests genutzt worden.

Mit dem Chi-Quadrat-Test wurden zwei unabhängige Gruppen hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung qualitativ skaliert Merkmale analysiert. Waren die erwarteten Häufigkeiten im Chi-Quadrat-Test geringer als fünf, wurde der Exakte Test nach Fisher verwendet.

Mit dem t-Test für zwei unabhängige Stichproben wurden bei Normalverteilung die Mittelwerte quantitativer Merkmale zwischen zwei unabhängigen Gruppen analysiert. Auf Normalverteilung ist zuvor mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests geprüft worden.

Bei nichtnormal verteilten, aber dennoch in beiden Gruppen ähnlich verteilten, quantitativen Merkmalen kam zum Vergleich der Mediane beider Stichproben der U-Test nach Mann und Whitney zur Anwendung.

War keine Normalverteilung gegeben und ähnelten sich die Verteilungen beider Stichproben nicht, musste auf den Mediantest zurückgegriffen werden. Er kann ohne Berücksichtigung der Verteilungsform angewandt werden.

Die Signifikanz wird angegeben mit $p \leq 0,05$.

Die Korrelation eines signifikanten Ergebnisses ist je nach Skalierung und Verteilungsform der Variablen mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Pearson oder der Rangkorrelation nach Spearman oder Kendall untersucht worden.

3 Ergebnisse

3.1 Epidemiologie

3.1.1 Gesamtes Patientengut

Geschlecht und Altersverteilung

Unter den 464 Patienten waren 255 (55%) Männer und 209 (45%) Frauen. Das mittlere Alter lag bei 53,6 Jahren (Standardabweichung (SD) 15; range 6-94 Jahre; Männer: 54,6 ± 14 Jahre; Frauen: 52,4 ± 16 Jahre).

Tumorentitäten

Wie aus Abbildung 2 zu ersehen ist, ergab sich folgende Aufteilung bezüglich der vertretenen histologischen Befunde:

Bei 225 (48%) Patienten wurde ein Zystadenolymphom nachgewiesen, bei 213 (45%) Patienten ein pleomorphes Adenom, 20 (4%) Patienten hatten ein Basalzelladenom. Die in der Abbildung 2 unter „andere“ (n= 16; 3%) aufgeführten Neoplasien setzten sich wie folgt zusammen: Myoepitheliome (n=6), Onkozytome (n=4), Hämangiome (n=3), sowie ein Lipom, ein Zystadenom und eine lymphoepitheliale Zyste.

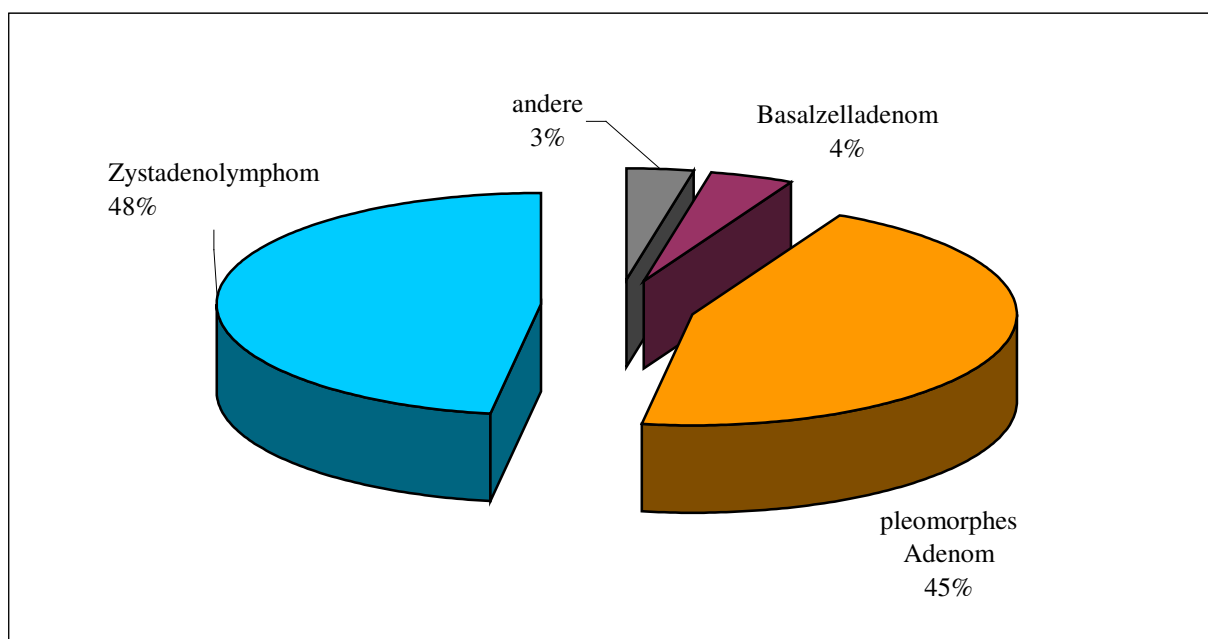


Abbildung 2. Tumorentitäten des eingeschlossenen Patientengutes.

Lokalisation innerhalb der Parotisdrüse

In 392 (83%) Fällen befand sich die Neoplasie im äußeren Drüsenlappen, bei 21 (4%) Patienten im tiefen Lappen.

In 58 (12%) Fällen breiteten sich Tumorzellen in beiden Anteilen der Drüse aus. Drei (1%) Eisbergtumore wurden entfernt, sie reichten mit ihrem größeren Anteil weit ins Spatium parapharyngeum.

Für die zwei Tumorentitäten, die innerhalb des Beobachtungszeitraumes am häufigsten auftraten und zusammen 93% aller benignen Parotistumore ausmachten, schließt sich nun eine genaue Analyse der betroffenen Patienten an.

3.1.2 Pleomorphe Adenome

Geschlecht und Altersverteilung

In 213 Fällen wurde ein pleomorphes Adenom diagnostiziert. Die Patientengruppe bestand aus 92 (43%) Männern und 121 (57%) Frauen. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung war bei beiden Geschlechtern 46,7 Jahre (SD 15; range 14-88 Jahre). Abbildung 3 zeigt die Alters- und Geschlechterverteilung der betroffenen Patienten.

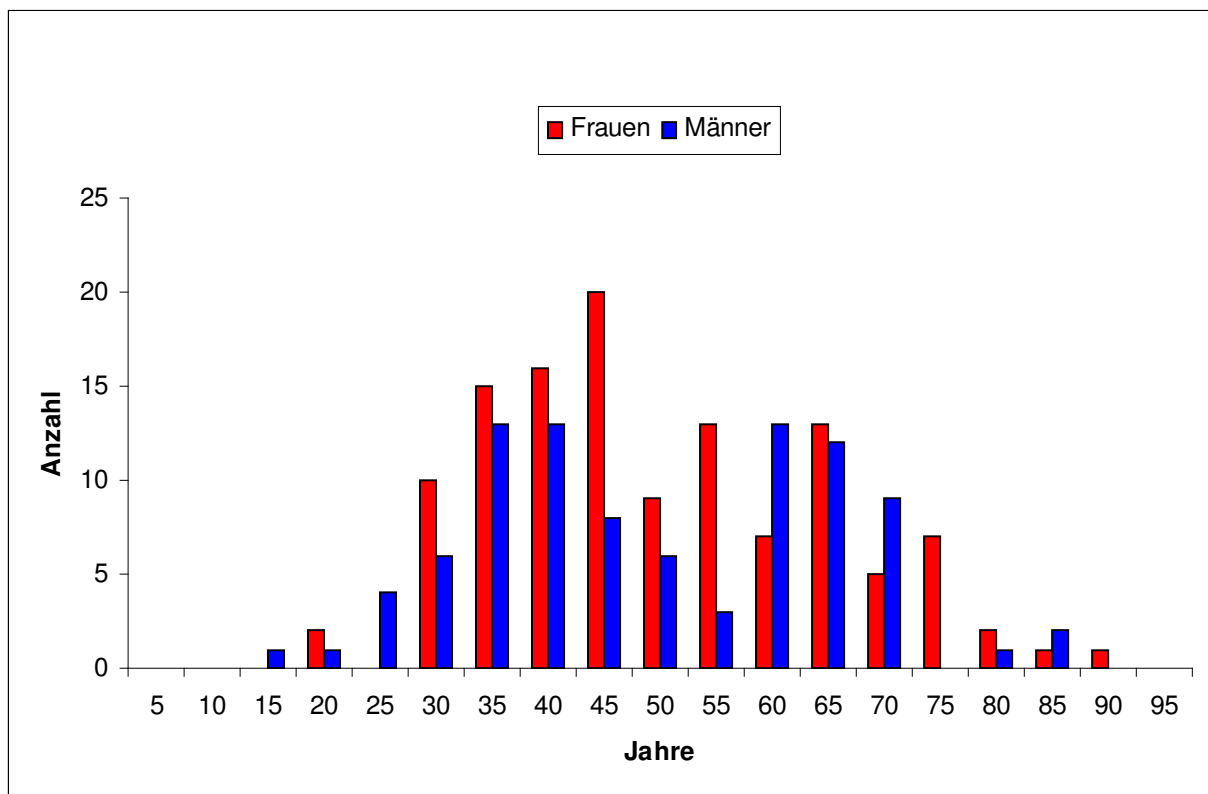


Abbildung 3. Alters- und Geschlechterverteilung der Patienten mit pleomorphem Adenom.

Seitenlokalisation

Die Seitenlokalisation der pleomorphen Adenome geht aus Abbildung 4 hervor. In 119 (56%) Fällen manifestierten sich pleomorphe Adenome links, in 94 (46%) Fällen auf der rechten Seite.

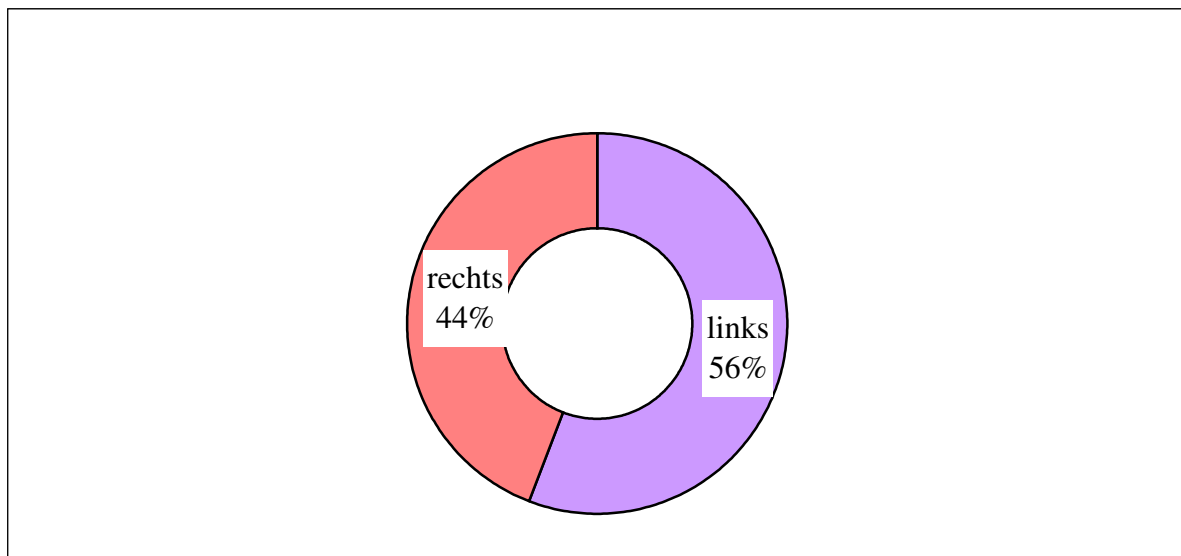


Abbildung 4. Seitenlokalisierung der pleomorphen Adenome.

Lokalisation innerhalb der Parotisdrüse

Es befanden sich 169 (79%) pleomorphe Adenome ausschließlich im äußeren Drüsenlappen und 14 (7%) im tiefen. Des Weiteren wurden drei (1%) pleomorphe Adenome als Eisberg- oder auch Hanteltumore beschrieben, sie reichten weit in das parapharyngeale Gewebe. Eine Ausbreitung innerhalb beider Drüsenanteile lag bei 27 (13%) Patienten vor.

Operationsmethoden

Die zur Entfernung der pleomorphen Adenome angewandten Operationsmethoden zeigt Abbildung 5. Mit 71 latero-fazialen Parotidektomien wurde dieser Eingriff am häufigsten durchgeführt, gefolgt von 59 partiellen latero-faziale Parotidektomien und 44 totalen Parotidektomien. Eine Enukleation oder subtotale Parotidektomie wurde bei je 17 Patienten vorgenommen.

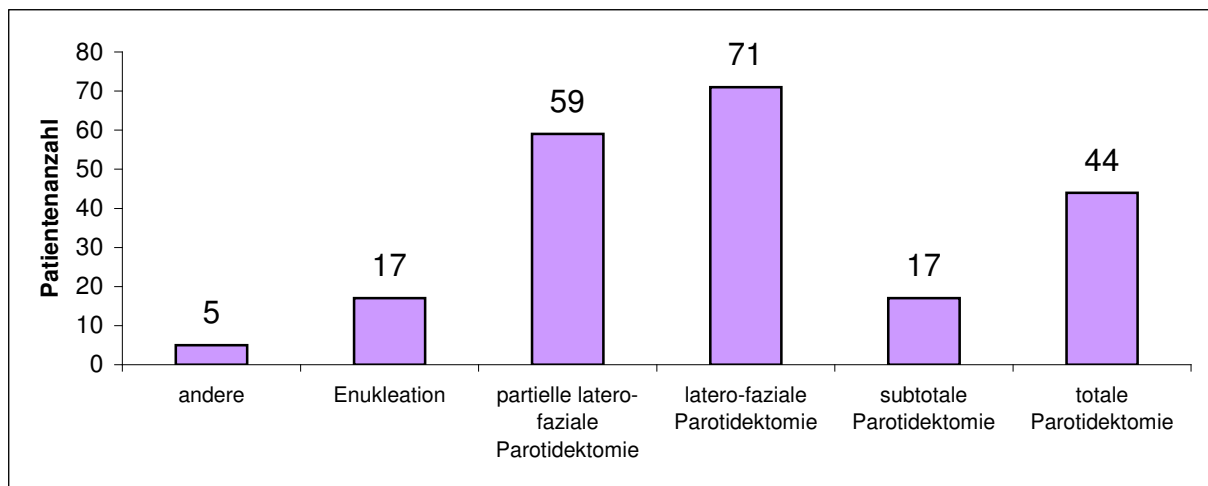


Abbildung 5. Angewandte Operationsmethoden bei Patienten mit pleomorphem Adenom.

Zu den unter „andere“ subsummierten operativen Eingriffen in Abbildung 5 zählten enorale Tumorresektionen sowie zwei Eingriffe, bei denen in gleicher Sitzung eine Neck dissection vorgenommen wurde. Während der einen Operation konnte im Schnellschnitt eine Malignität der Neoplasie nicht sicher ausgeschlossen werden. Im zweiten Fall stellte das pleomorphe Adenom einen Zufallsbefund dar, aufgrund eines Oropharynxkarzinoms erfolgten eine Resektion am weichen Gaumen, eine Neck dissection und Tracheostomie.

Rezidive

Innerhalb der Patientengruppe mit pleomorphem Adenom entwickelte sich im Beobachtungszeitraum in fünf (2,3%) Fällen ein Rezidiv. Bei drei Patienten war dieses aus den analysierten Akten ersichtlich und wurden durch den Patientenfragebogen bestätigt. Zwei weitere Patientinnen berichteten während des Telefoninterviews über die Wiedererkrankung. Zu der Entdeckung der Rezidive kam es im Mittel 43 Monate (SD 42,5; range 23 bis 113 Monate) nach dem Primäreingriff. Die Tabelle 3 zeigt die Operationsmethode bei Erstmanifestation, sowie den Zeitraum, der bis zur erneuten Tumormanifestation verging.

Tabelle 3. Rezidive von pleomorphen Adenomen.

| Operationsmethode bei Erstmanifestation | Patientenanzahl | Auftreten des Rezidivs in Monaten nach Primäreingriff |
|---|-----------------|---|
| Enukleation | 1 | 113 |
| Latero-faziale Parotidektomie | 3 | 35 |
| totale Parotidektomie | 1 | 59 |

Anamnestische Besonderheiten, Komplikationen im Operationsverlauf oder Auffälligkeiten bei der histologischen Untersuchung sind nachfolgend für die in Tabelle 3 aufgeführten fünf Rezidivpatienten dargestellt.

Rezidiv nach Eukleation

Nach der Eukleation ergab sich in der histologischen Aufarbeitung des Gewebepräparates, dass das pleomorphe Adenom nicht mit der notwendigen diagnostischen Sicherheit im Gesunden entfernt worden war. Die Rezidivoperation erfolgte fast zehn Jahre später in einem externen Krankenhaus.

Rezidive nach latero-fazialer Parotidektomie

Im ersten Fall einer latero-fazialen Parotidektomie hatte das pleomorphe Adenom eine Ausdehnung von sechs Zentimetern nach medial und ließ sich erst nach längerer erschwerter Präparation mit dem latero-fazialen Drüsenteil absetzen. Die Rezidivoperation erfolgte bei diesem Patienten fast vier Jahre später durch Exstirpation, es zeigten sich dabei mehrere kugelige Tumoren.

Die zweite latero-faziale Parotidektomie erfolgte, nachdem bereits vier Monate zuvor eine ambulante Tumorexstirpation die Diagnose eines pleomorphen Adenoms ergeben hatte. Intraoperativ war hier das Drüsengewebe bereits narbig verändert.

Die dritte latero-faziale Parotidektomie wurde ebenfalls nach ambulanter Diagnosesicherung durchgeführt. Der Drüsenanteil konnte auch hier nur in mehreren Anteilen entfernt werden.

Rezidiv nach totaler Parotidektomie

Während der totalen Parotidektomie zeigte sich das Drüsengewebe bei Zustand nach mehreren stumpfen Wangentraumata derb und vernarbt mit Blutungsneigung. Intraoperativ wurde die Schnellschnittdiagnose eines pleomorphen Adenoms gestellt, der Tumor schien unbekapselt und in zahlreiche Einzelteile versprengt. Der Rezidivtumor wurde fast fünf Jahre später mit umliegendem Fettgewebe entfernt.

3.1.3 Zystadenolymphome

In 225 (48%) Fällen wurde im Beobachtungszeitraum ein Zystadenolymphom festgestellt (Abbildung 2). Es ergibt sich eine Anzahl von 215 Zystadenolymphompatienten, da zehn von ihnen bilaterale Manifestationen aufwiesen. Von den zehn Fällen bestand bei drei Patienten simultan ein Zystadenolymphom in beiden Parotisdrüsen. Im Intervall erfolgte bei ihnen die Operation der kontralateralen Drüse. Bei einem 87-jährigen Patienten konnte mittels diagnostischer Feinnadelpunktion die histologische Diagnose eines Zystadenolymphoms gestellt

werden. Der Betroffene lehnte die operative Entfernung ab, so dass 224 Operationen zur Zystadenolymphomentfernung durchgeführt wurden.

Geschlecht und Altersverteilung

Die Geschlechterverteilung der Patientengruppe ist in Abbildung 6 dargestellt. 143 (67%) der 215 Patienten waren männlichen, 72 (33%) weiblichen Geschlechts. Das Verhältnis Männer zu Frauen betrug 2:1. Das Durchschnittsalter bei Erstmanifestation der Patienten mit Zystadenolymphom lag bei beiden Geschlechtern bei 60,5 Jahren (SD 11; range 34-87 Jahre). Die Abbildung 6 verdeutlicht die Altersverteilung des betroffenen Patientengutes.

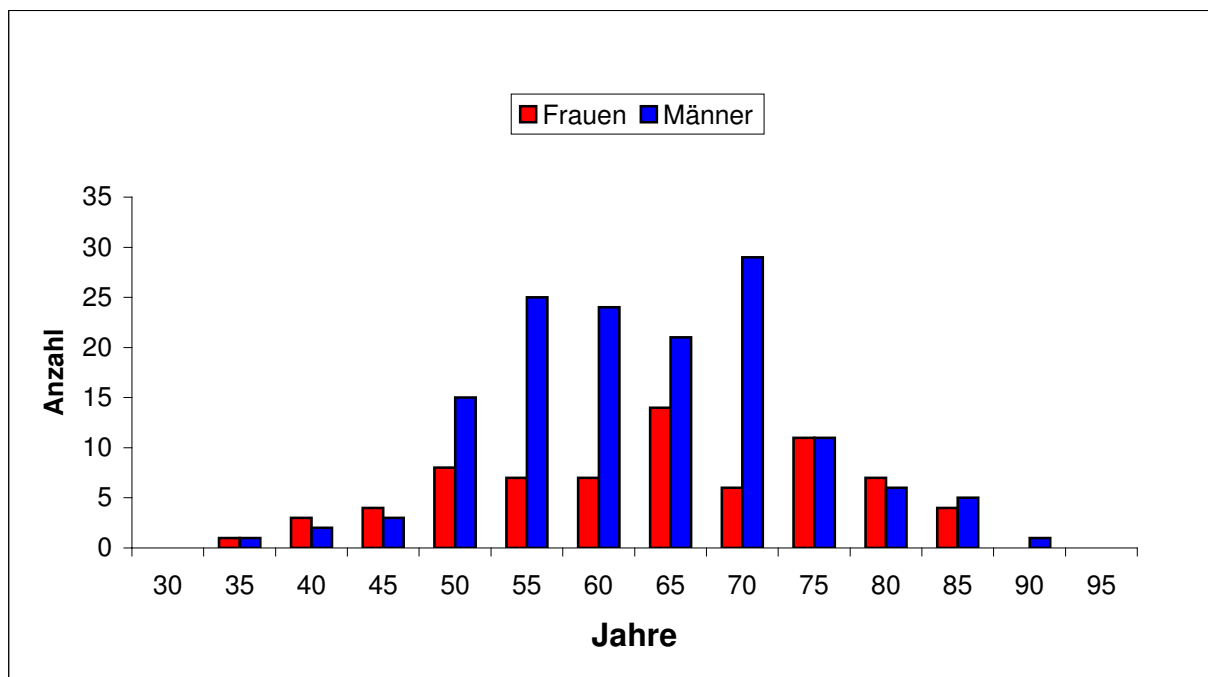


Abbildung 6. Alters- und Geschlechterverteilung der Patienten mit Zystadenolymphom.

Seitenlokalisation

Die 225 Zystadenolymphome verteilten sich auf die rechte und die linke Gesichtshälfte in einem Verhältnis von 45% (n=124) linksseitig und 55% (n=101) rechtsseitig (Abbildung 7).

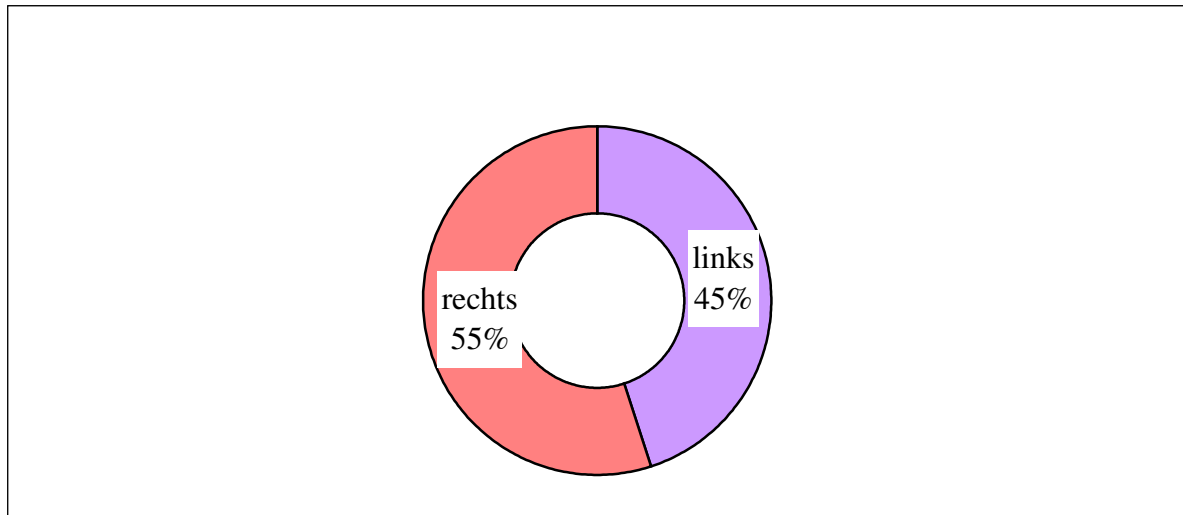


Abbildung 7. Seitenlokalisation der Zystadenolymphome.

Lokalisation innerhalb der Parotisdrüse

Innerhalb der Parotisdrüse zeigten sich 193 (86%) Zystadenolymphome im Oberlappen und vier (2%) separat im tiefen Lappen. In den restlichen 28 (12%) Fällen befanden sich Ausläufer des Tumors in beiden Drüsenlappen.

Operationsmethoden

Die Operationsmethoden, die zur chirurgischen Entfernung der Zystadenolymphome angewandt wurden, fasst Abbildung 8 zusammen.

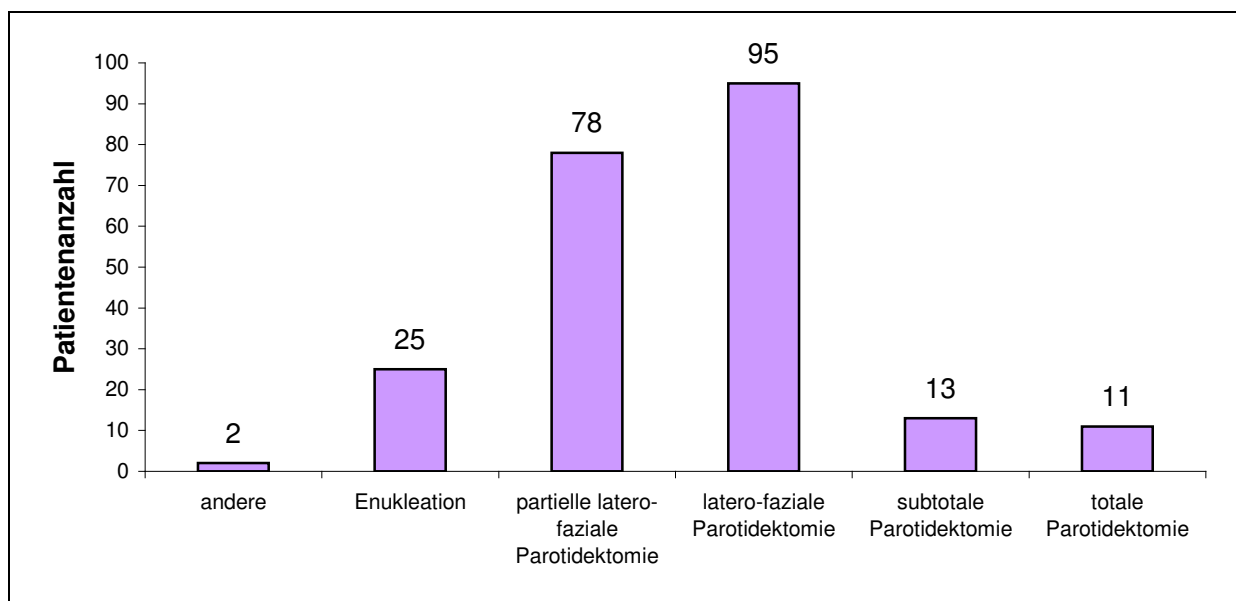


Abbildung 8. Angewandte Operationsmethoden bei Patienten mit Zystadenolymphom.

Von den 224 vorgenommenen Operationen waren 95 latero-faziale Parotidektomien, 78 partielle latero-faziale Parotidektomien und 25 Eukleationen. Der tiefe Lappen wurde in 11 Fällen komplett, bei 13 Patienten partiell entfernt. Die als „andere“ aufgeführten Operationsmethoden wurden in den Daten als Lymphknotenexstirpation oder Abszessspaltung bezeichnet, die feingewebliche Untersuchung ergab jedoch ein Zystadenolymphom.

Rezidive

Bei zwei (0,9%) Patienten trat nach Entfernung des Primärtumors erneut ein Zystadenolymphom der gleichen Gesichtsseite auf. Tabelle 4 zeigt die jeweils angewandte Operationsmethode zur Resektion der Erstmanifestation, sowie den Zeitraum bis zum Rezidiv.

Tabelle 4. Rezidive von Zystadenolymphomen.

| Operationsmethode bei Erstmanifestation | Patientenanzahl | Auftreten des Rezidivs in Monaten nach Erstoperation |
|---|-----------------|--|
| Eukleation | 1 | 6 |
| Lymphknotenexstirpation | 1 | 80 |

Auch für die Zystadenolymphome sind im folgenden anamnestische Besonderheiten, Komplikationen im Operationsverlauf oder Auffälligkeiten bei der histologischen Untersuchung für die in Tabelle 4 aufgeführten Rezidivpatienten dargestellt.

Rezidiv nach Eukleation

Das Zystadenolymphom einer 52 jährigen Patientin konnte nach stumpfer Präparation durch die Parotis leicht in toto entfernt werden. Die histologische Aufarbeitung ergab ein scharf begrenztes Zystadenolymphom, die Resektion erfolgte in sano. Der Rezidivtumor war den Angaben der Patientin zufolge bereits 6 Monate nach dem Primäreingriff in einem externen Krankenhaus erfolgt.

Rezidiv nach Lymphknotenexstirpation

Bei einem 43 jährigen Patienten wurde aufgrund einer seit mehreren Wochen bestehenden cervicalen Lymphknotenschwellung bei negativem Virus- und Infektionsstatus eine diagnostische Lymphknotenexstirpation vorgenommen. Der Befund war nach Herauslösung aus dem umliegenden Gewebe an seiner Basis komplikationslos abgesetzt worden. Die histologische Untersuchung zeigte ein Zystadenolymphom mit scharfer Begrenzung. Der Rezidivtumor wurde 6,5 Jahre später mittels latero-fazialer Parotidektomie entfernt.

3.1.4 Vergleich von Zystadenolympomen und pleomorphen Adenomen

Tumorhäufigkeiten pro Jahr des Beobachtungszeitraums

In Abbildung 9 ist die Anzahl der Patienten mit Zystadenolympom und die Anzahl der Patienten mit pleomorphem Adenom separat für jedes Jahr des Beobachtungszeitraums aufgezeigt.

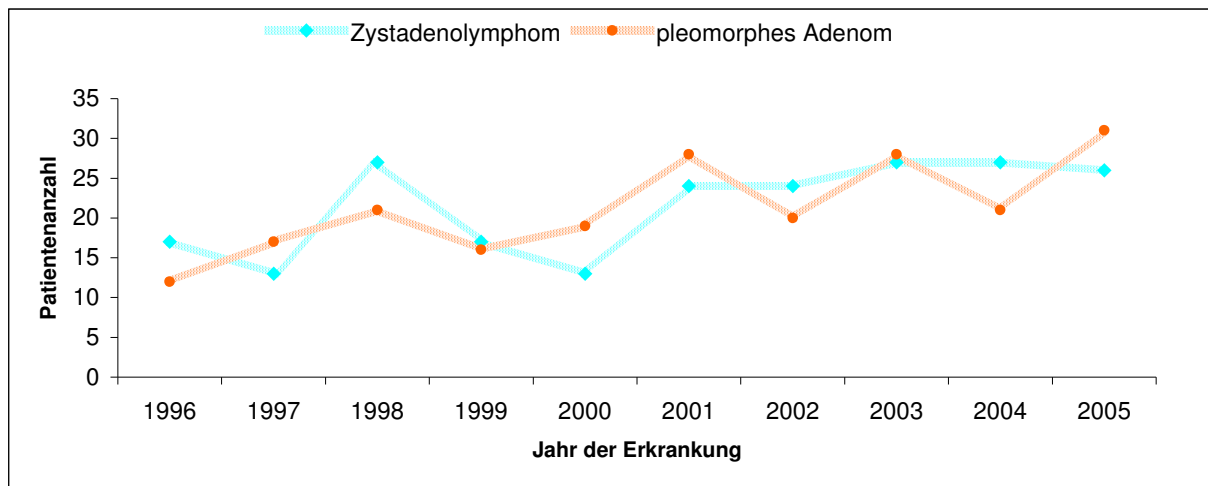


Abbildung 9. Patientenanzahl je Tumorentität pro Jahr.

Die Gegenüberstellung beider Tumorentitäten in jedem Jahr des Beobachtungszeitraumes zeigt Tabelle 5. Die statistische Analyse ergab in keinem Jahr des Beobachtungszeitraums einen signifikanten Unterschied im Auftreten von pleomorphen Adenomen und Zystadenolympomen.

Die weitere Analyse verglich den Beginn und den Endpunkt des Beobachtungszeitraums.

Bei der Gegenüberstellung der Gesamtanzahl beider Tumorentitäten insgesamt und auch bei separater Betrachtung der pleomorphen Adenome für die Jahre 1996 und 2005 ließ sich eine signifikante Änderung im Auftreten zeigen ($p=0,003$; $p=0,004$). Absolutwerte, p-Werte und entsprechend angewandte Testverfahren sind in Tabelle 6 dargestellt. Die Auswertung der Zystadenolympomfälle der Jahre 1996 und 2005 ergab keinen signifikanten Unterschied im Auftreten ($p=0,170$). Ebenso zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei der Betrachtung des Verhältnisses von pleomorphem Adenom zu Zystadenolympom in den Jahren 1996 und 2005 ($p=0,254$).

Tabelle 5. Anzahl von pleomorphem Adenom und Zystadenolymphom pro Jahr des Beobachtungszeitraumes.

| Jahr | Tumorentität | | p-Wert |
|------|--------------------|------------------|--------|
| | pleomorphes Adenom | Zystadenolymphom | |
| 1996 | 12 | 17 | 0,353 |
| 1997 | 17 | 13 | 0,465 |
| 1998 | 21 | 27 | 0,386 |
| 1999 | 16 | 17 | 0,862 |
| 2000 | 19 | 13 | 0,289 |
| 2001 | 28 | 24 | 0,579 |
| 2002 | 20 | 24 | 0,546 |
| 2003 | 28 | 27 | 0,893 |
| 2004 | 21 | 27 | 0,386 |
| 2005 | 31 | 26 | 0,508 |

Es ist für jedes Jahr des Beobachtungszeitraums die absolute Anzahl an pleomorphen Adenomen und Zystadenolymphomen dargestellt. Mittels des Chi-Quadrat-Tests wurden die entsprechenden p-Werte ermittelt.

Tabelle 6. Vergleich der Tumorfrequenzen im Jahre 1996 und 2005.

| | Jahr | | p-Wert |
|--|---------|---------|--------|
| | 1996 | 2005 | |
| Gesamtanzahl von pleomorphem Adenom und Zystadenolymphom | 29 | 57 | 0,003 |
| pleomorphes Adenom | 12 | 31 | 0,004 |
| Zystadenolymphom | 17 | 26 | 0,170 |
| pleomorphes Adenom : Zystadenolymphom | 1 : 1,4 | 1 : 0,8 | 0,254 |

Dargestellt werden die absoluten Anzahlen von pleomorphen Adenomen und Zystadenolymphomen, sowie deren Summe und das Verhältnis beider für die Jahre 1996 und 2005. Mittels des Chi-Quadrat-Tests wurden die entsprechenden p-Werte ermittelt.

Geschlecht und Altersverteilung

Die Verteilung der Tumorentitäten auf beide Geschlechter zeigt Tabelle 7.

Männer waren in 92 (43%) Fällen an einem pleomorphen Adenom erkrankt, Frauen in 121 (57%) Fällen. An einem Zystadenolymphom waren im Beobachtungszeitraum 143 (67%) Männer erkrankt und 72 (33%) Frauen. Im untersuchten Patientengut traten pleomorphe Adenome damit eher bei Frauen auf und Zystadenolymphome vermehrt beim männlichen Geschlecht ($p < 0,001$; $r = 0,234$).

Tabelle 7. Geschlechterverteilung von Zystadenolymphompatienten und Patienten mit pleomorphem Adenom.

| Geschlecht | Tumorentität | | Gesamtanzahl |
|--------------|--------------------|------------------|--------------|
| | pleomorphes Adenom | Zystadenolymphom | |
| M | 92 | 143 | 235 |
| F | 121 | 72 | 193 |
| Gesamtanzahl | 213 | 215 | 428 |

Betrachtet man die unterschiedliche Altersverteilung beider Tumorentitäten, präsentierte sich bei statistischer Analyse ein signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorentität und dem Alter bei Erstmanifestation ($p < 0,001$; $r = 0,463$). Zystadenolymphome manifestierten sich im untersuchten Patientengut in einem späteren Lebensalter als pleomorphe Adenome. Die Abbildung 10 verdeutlicht diese statistische Erkenntnis.

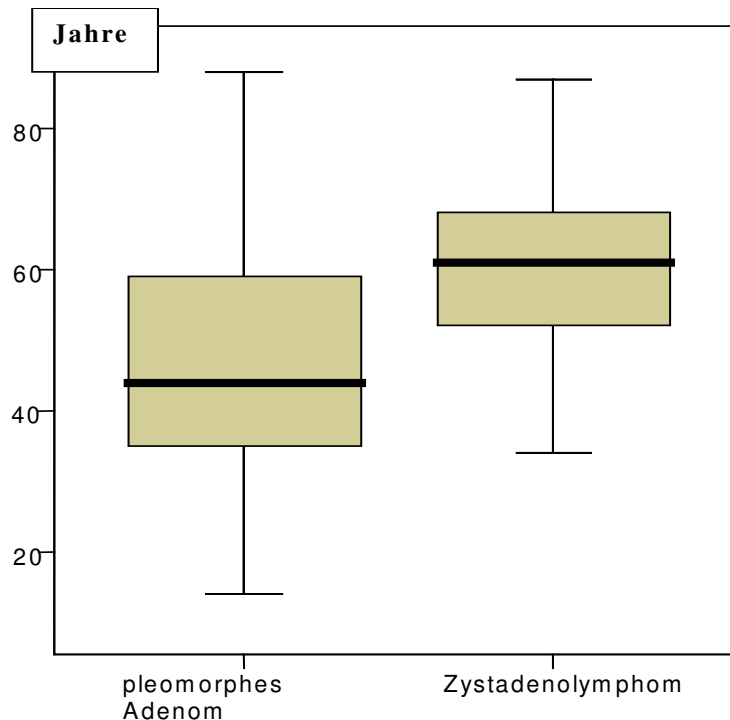


Abbildung 10. Darstellung der Altersverteilung von Patienten mit Zyladenolymphom und Patienten mit pleomorphem Adenom ($p < 0,001$).

Lokalisation innerhalb der Parotis

Bei der Lokalisation innerhalb der Drüse ließ sich im untersuchten Patientengut ein statistisch signifikanter Zusammenhang zur Tumorentität nachvollziehen. Zyladenolymphome bildeten sich seltener im tiefen Anteil der Drüse als pleomorphe Adenome ($p = 0,015$; $r = 0,048$).

Ergebnisse des Telefoninterviews

Tabelle 7 fasst die Merkmale der 124 Patienten des Telefoninterviews zusammen. Die Geschlechtsverteilung und Alterszusammensetzung der beiden häufigsten Tumorentitäten entsprach der des gesamten Patientengutes. Die an einem pleomorphen Adenom erkrankte Patientengruppe war zu 64% weiblichen Geschlechts. Die an einem Zyladenolymphom erkrankte Patientengruppe war zu 62% männlichen Geschlechts. Die Analyse der Geschlechterverteilung für das pleomorphe Adenom und das Zyladenolymphom ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen Geschlecht und Tumorentität ($p = 0,007$; $r = 0,253$).

Auch die Altersverteilung der Patienten des Telefoninterviews mit pleomorphem Adenom und Zyladenolymphom entsprach der des gesamten Patientengutes. Das Durchschnittsalter bei Erstmanifestation lag bei Zyladenolymphompatienten mit 59,68 Jahren (SD 10) über dem der Patienten mit pleomorphem Adenom, die im Mittel mit 48,25 Jahren (SD 16) erkrankten ($p < 0,001$; $r = 0,441$).

Erstsymptom und Lokalbefund

Bei den in Abbildung 11 dargestellten Tumorentitäten war die Erfassung des Erstsymptoms und des Lokalbefundes möglich. Die unter „andere“ (n=5) aufgeführten Neoplasien setzten sich wie folgt zusammen: Onkozytome (n=2), sowie je ein Lipom, ein Myoepitheliom und ein Zystadenom.

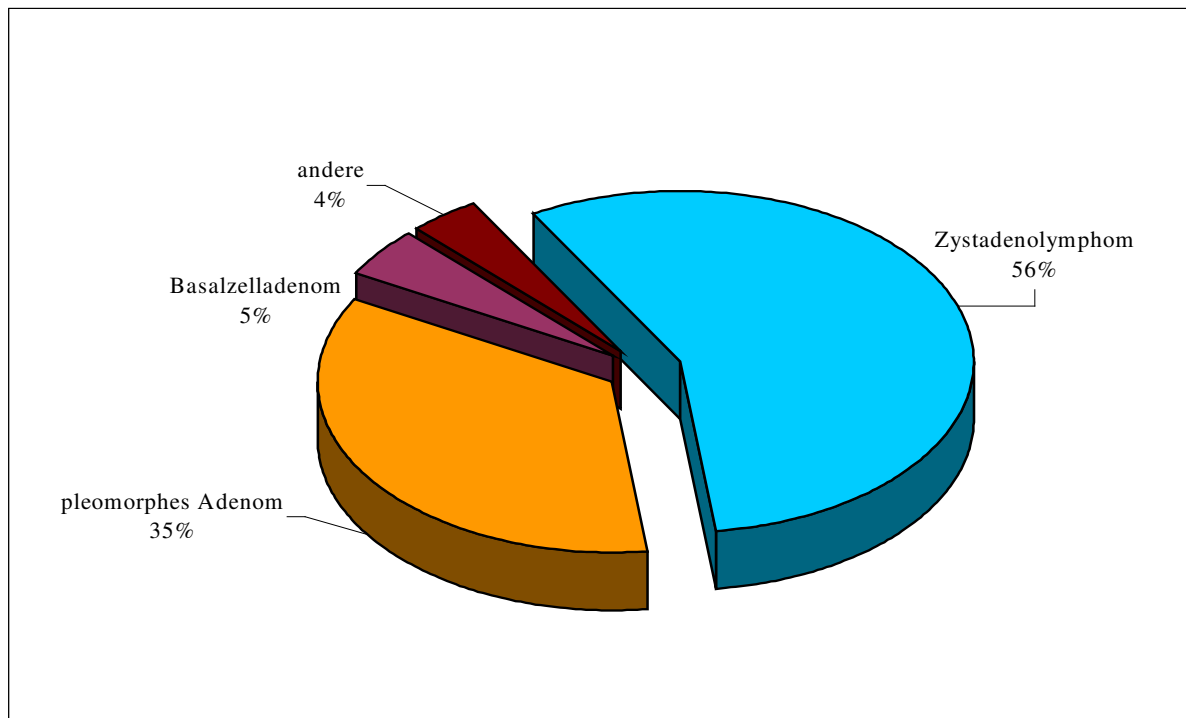


Abbildung 11. Darstellung der Tumorentitäten der telefonisch befragten Patienten.

In 92,9% wurden die Betroffenen durch eine Schwellung auf die Neoplasie aufmerksam. Über eine harte Konsistenz berichteten 54% der Patienten. Fünf Patienten konnten keine Angaben machen. Bei Vergleich von Zystadenolymphomen und pleomorphen Adenomen hinsichtlich des Merkmals „Verhärtung“ zeigte sich wie in Tabelle 7 dargestellt folgender Zusammenhang: pleomorphe Adenome wiesen eine festere Konsistenz auf als Zystadenolymphome ($p < 0,001$; $r = 0,355$). Von 44 Patienten mit pleomorphem Adenom gaben 33 (75%) eine harte Konsistenz der Neoplasie an, zwei Patienten konnten keine Angaben machen. Bei der Patientengruppe mit einem Zystadenolymphom waren es 28 (41%), die über eine harte Konsistenz der Neoplasie berichteten.

Symptomdauer bis zur ersten Arztkonsultation

Der mittlere Zeitraum zwischen der Wahrnehmung einer Veränderung und dem ersten Arztbesuch lag bei 2,16 Jahren (SD 5, range 1 Monat bis 26 Jahre). Abbildung 12 zeigt die

mittlere Symptombdauer bis zum ersten Arztbesuch je Tumorentität. Patienten mit pleomorphem Adenom gingen 49 Monate (SD 84; range 1 Monat bis 26 Jahre) nach Symptombeginn zum Arzt, Zystadenolymphompatienten im Mittel nach 14 Monaten (SD 22; range 1 Monat bis 10 Jahre). Im untersuchten Patientengut erwies sich der Zusammenhang zwischen Tumorentität und Zeitspanne bis zum ersten Arztbesuch mit Hilfe des U-Tests nach Mann und Whitney als signifikant ($p=0,038$; $r=0,205$).

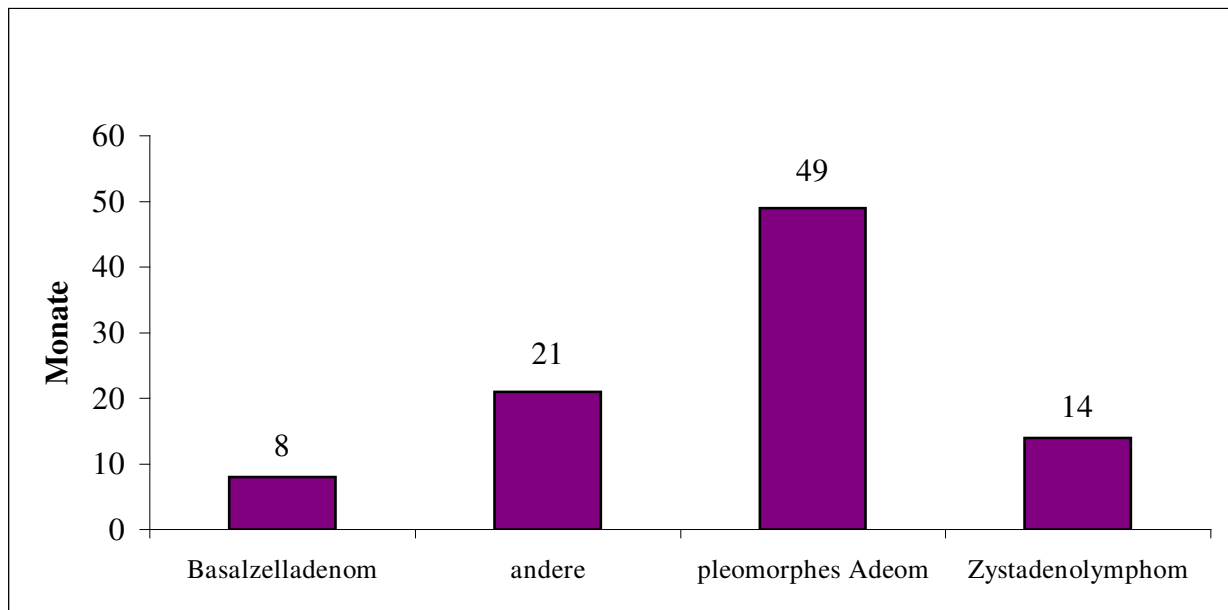


Abbildung 12. Darstellung der Anzahl an Monaten die im Mittel vergingen, ehe ein Betroffener einen Arzt konsultierte.

Inhalativer Tabakkonsum

Die 124 Betroffenen wurden befragt, ob im bisherigen Leben ein Zigarettenkonsum stattgefunden hat und in welchem Alter die erste Zigarette geraucht wurde. Weiterhin wurde die Anzahl der Jahre, die bis zur Diagnosestellung geraucht worden sind, sowie die täglich konsumierte Zigarettenanzahl erfragt.

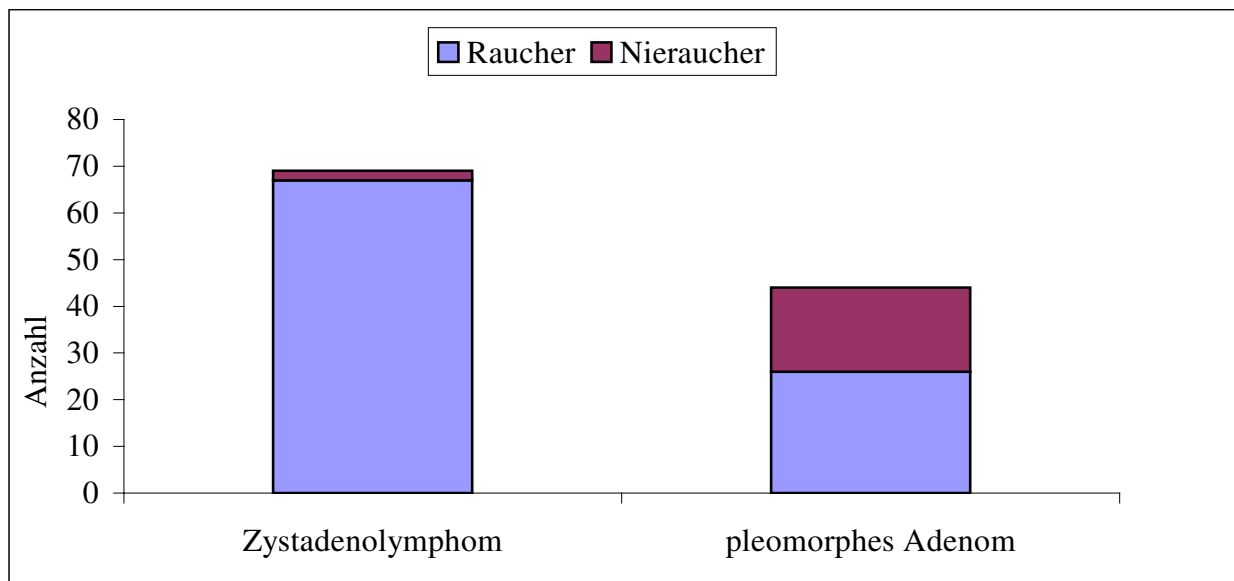


Abbildung 13. Darstellung von Rauchern und Nierauchern bei Patienten mit pleomorphem Adenom oder Zystadenolymphom ($p < 0,001$).

Stellt man die Angaben der Patienten mit pleomorphem Adenom und Zystadenolymphom gegenüber, präsentiert sich, wie aus Tabelle 8 ersichtlich, ein signifikanter Zusammenhang zwischen Art der Neoplasie und der Anzahl der Raucher bzw. Nierauchern ($p < 0,001$; $r = 0,486$). Von 69 Zystadenolymphompatienten hatten 67 (97%) bis zur Diagnosestellung Tabak konsumiert, während es von den Patienten mit pleomorphem Adenom 26 (59%) waren (Tabelle 8). Die Tumorentität zeigte weiterhin einen Zusammenhang zum absoluten Zigarettenkonsum bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Patienten, die an einem Zystadenolymphom erkrankten, hatten bis zur Tumormanifestation im Schnitt mit 298.292 Stück 2,5 mal mehr Zigaretten geraucht und erreichten so mit 40,9 eine signifikant höhere Zahl an Pack years als Patienten mit pleomorphem Adenom ($p < 0,001$; $r = 0,628$). Patienten mit pleomorphem Adenom hatten im Mittel 120.773 Zigaretten und damit 16,5 Pack years konsumiert. Hinsichtlich des Alters der betroffenen Patienten beim Konsum der ersten Zigarette ließ sich kein Bezug zur Tumorentität feststellen. Die beiden Patienten mit einer bilateralen Manifestation des Zystadenolymphoms wiesen 20 und 47,5 Pack years auf.

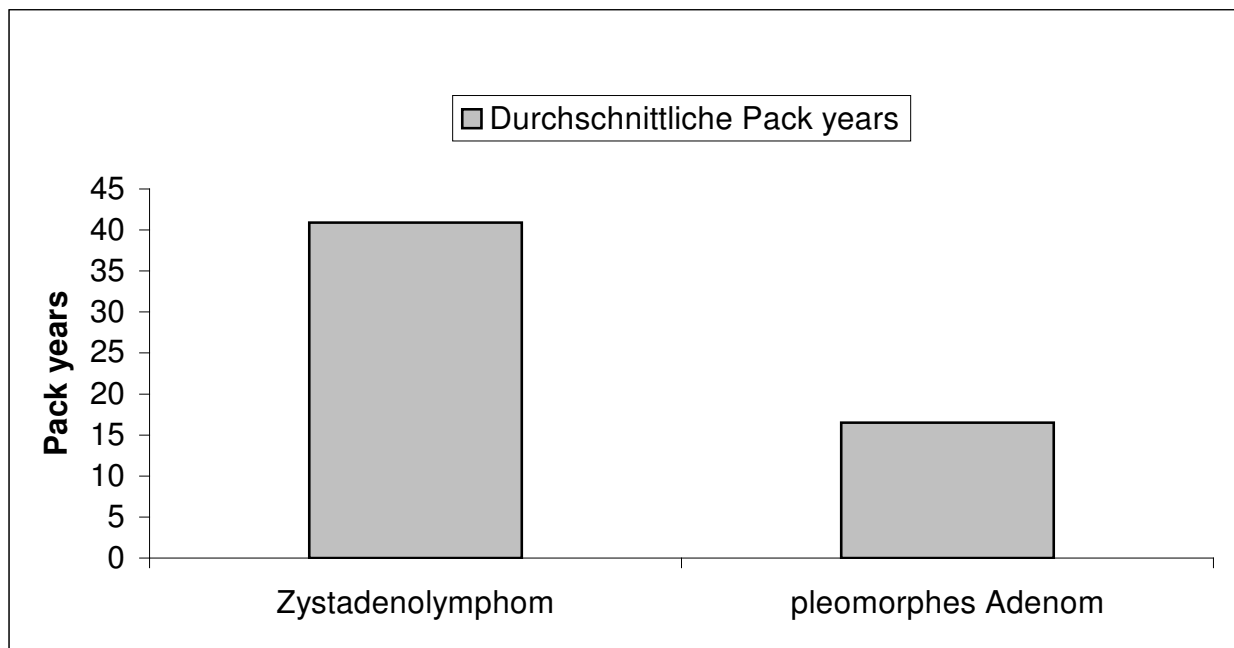


Abbildung 14. Darstellung der Anzahl an Pack years bei Patienten mit pleomorphem Adenom oder Zystadenolymphom ($p < 0,001$).

Alkoholkonsum, Allergie

Der Alkoholkonsum und das Vorliegen einer Allergie zeigten in der vorliegenden Studie keinen Zusammenhang zur Art der Neoplasie. Die entsprechenden Patientenangaben sind aus Tabelle 8 ersichtlich.

Tabelle 8. Telefonisch erfasste Merkmale je Tumorentität.

| | pleomorphes Adenom | Zystadenolymphom | p-Wert (Test) |
|---|--------------------|------------------|--------------------------------------|
| Geschlechterverhältnis M:F | 1:1,75 | 1:0,60 | 0,007 (Chi-Q) |
| Alter (in Jahren) | 48,25 (15,76) | 59,68 (9,83) | <0,001 (t-Test) |
| Raucher : Nieraucher | 1:0,69 | 1:0,03 | <0,001 (Chi-Q) |
| Alter bei erster Zigarette (in Jahren) | 17,46 (4,65) | 17,42 (3,94) | 0,964 (t-Test) |
| absolute Zigarettenanzahl | 120773 (170144) | 298292 (255561) | <0,001 (U-Test) |
| Pack years | 16,5 (23,3) | 40,9 (35,0) | <0,001 (U-Test) |
| Alkoholkonsum ja : nein | 1:0,21 | 1:0,08 | 0,334 (Exakter Test nach Fisher) |
| Allergie ja : nein | 1:2,14 | 1:3,60 | 0,232 (Chi-Q) |
| Verhärtung ja : nein | 1:0,27 | 1:1,46 | <0,001 (Exakter Test nach Fisher) |

Dargestellt sind die Absolutwerte bzw. die Verhältnisse der erfragten Merkmale für Patienten mit pleomorphem Adenom oder Zystadenolymphom. Angegeben wird für jedes Merkmal das angewandte Testverfahren sowie der entsprechende p-Wert. Angaben bei verhältnisskalierten Merkmalen: Mittelwerte (Standardabweichung); Chi-Q = Chi-Quadrat-Test, t-Test = t-Test für zwei unverbundene Stichproben, U-Test = U-Test nach Mann und Whitney.

3.2 Vergleich der Operationsmethoden latero-faziale Parotidektomie und Enukleation

Mit 177 latero-fazialen Parotidektomien stellte dieser Eingriff in der vorliegenden Studie mit 37% die am häufigsten durchgeführte Operationsmethode dar. Enukleationen wurden in 43 (9%) Fällen durchgeführt. In wieweit andere Operationsmethoden durchgeführt wurden zeigt Abbildung 15.

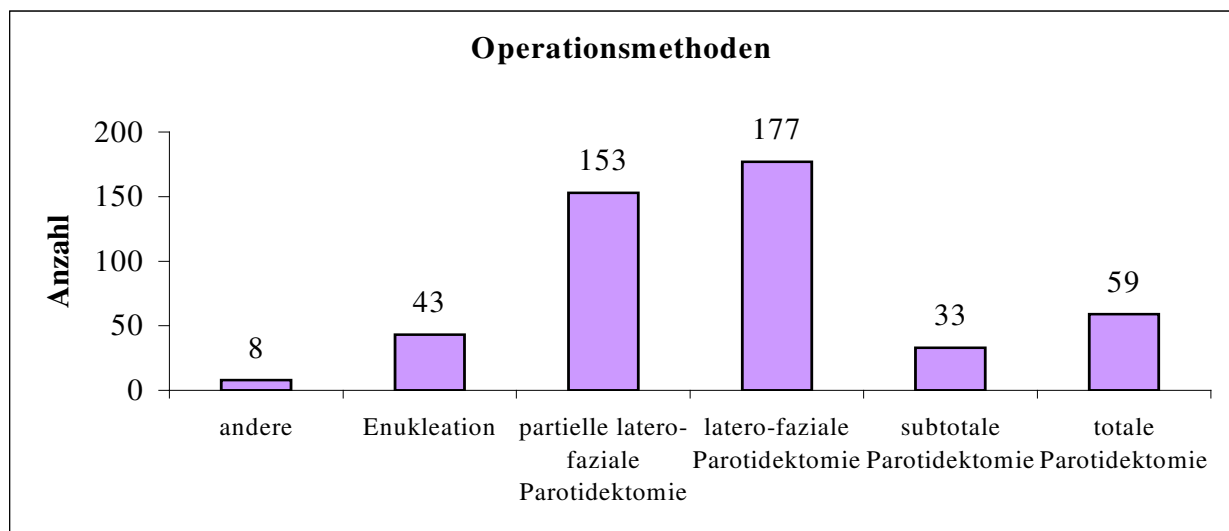


Abbildung 15. Angewandte Operationsmethoden bei allen eingeschlossenen Patienten.

Die als „andere“ bezeichneten Operationsmethoden setzten sich aus vier enoralen Tumorentfernungen, je einer als Abszessspaltung oder als Lymphknotenexstirpation bezeichneten Operationsmethode und einer latero-fazialen Parotidektomie mit Neck dissection in gleicher Sitzung zusammen. Im Schnellschnitt konnte bei dieser Patientin eine Malignität der Neoplasie nicht ausgeschlossen werden. In einem weiteren Fall stellte das pleomorphe Adenom einen Zufallsbefund dar. Bei Entfernung eines Oropharynxkarzinoms durch Resektion am weichen Gaumen, Neck dissection und Tracheostomie konnte in der histologischen Aufarbeitung des entfernten Gewebes nebenbefundlich ein pleomorphes Adenom diagnostiziert werden.

Insgesamt haben 26 Patienten, deren Tumor enukleiert worden war, den telefonischen Fragebogen beantworteten. Von der Patientengruppe, deren Tumor mittels latero-fazialer Parotidektomie entfernt worden war, konnten 98 (56,0%) telefonisch interviewt werden, wobei zwei von ihnen sich aufgrund bilateraler Manifestation eines Zystadenolymphoms beidseitig einer latero-fazialen Parotidektomie unterziehen mussten. Die im Telefoninterview erfassten Tumorentitäten sind aus der Abbildung 11 ersichtlich.

Eine Enukleation wurde in 13 Fällen (50%) bei Männern vorgenommen. Unter den Patienten der latero-fazialen Parotidektomiegruppe waren 53 (54%) Männer. Das Geschlechterverhältnis war damit in beiden Gruppen gleich.

Um hinsichtlich des follow ups Differenzen zwischen beiden Gruppen auszuschließen erfolgte eine statistische Analyse. Patienten mit latero-fazialer Parotidektomie konnten im Mittel 74 Monate (SD 35; range 24-143 Monate) und solche mit Enukleation 68 Monate (SD 35; range 26-137 Monate) nachbeobachtet werden. Damit liegt in der Studie ein mittleres follow up von 63 (SD 30) Monaten vor.

3.2.1 Fazialisfunktion

Ein Patient der latero-fazialen Parotidektomiegruppe wurde aufgrund einer bereits präoperativ bestehenden Fazialisparese nicht in die Auswertung hinsichtlich der Nervenfunktion mit einbezogen.

Es wurde untersucht, ob im postoperativen Verlauf Funktionseinschränkungen des Nervus facialis aufgetreten waren und ob diese zum Zeitpunkt des Telefoninterviews weiterhin bestanden.

Postoperative Phase

Postoperativ traten bei 2 (7,7%) Patienten der Enukleationsgruppe motorische Defizite auf. In der Gruppe der latero-fazialen Parotidektomien gaben 28 (28,3%) Patienten postoperative Lähmungserscheinungen an. Eine latero-faziale Parotidektomie führte in der vorliegenden Analyse zu einer höheren Anzahl an postoperativen Funktionseinschränkungen des Nervus facialis als eine Enukleation ($p=0,037$; $r=0,064$).

Betrachtete man die Fazialisäste separat (Stirn, Auge, Wange, Mund, Kinn) und klassifizierte die Stärke des motorischen Ausfalls anhand einer Skala von null bis zehn, so fiel ein signifikanter Zusammenhang zur Operationsmethode bei postoperativen Lähmungen des Mundastes auf. Es lässt sich in der vorliegenden Auswertung erkennen, dass es nach Enukleationen postoperativ zu signifikant geringer ausgeprägten Lähmungen des Mundes (Median 0 ± 0 ; maximaler Ausprägungsgrad 6) kam als nach latero-faziale Parotidektomien ($p=0,043$; $r=0,186$).

Follow up - Ergebnisse

Im weiteren Verlauf gab es Patienten, die noch immer motorische Einschränkungen empfanden. So war es von der Enukleationsgruppe noch 1 (3,8%) Patient, der motorische Defizite während des Interviews angab, innerhalb der latero-fazialen Parotidektomiegruppe waren es 10 (10,1%) Patienten. Hinsichtlich einer dauerhaften Schwäche der Fazialisfunktion gab es nach statistischer

Analyse in der vorliegenden Studie zwischen latero-fazialer Parotidektomie und Enukleation keinen signifikanten Unterschied ($p=0,458$).

Tabelle 9. Motorische und sensible Defizite postoperativ und nach dem follow up.

| | Enukleation | latero-faziale Parotidektomie | p-Wert (Test) |
|--|-------------|-------------------------------|----------------------------------|
| Sensibilitätsstörungen postoperative Phase ja : nein | 1:1,89 | 1:0,43 | 0,001 (Chi-Q) |
| Lähmungen postoperative Phase ja : nein | 1:12 | 1:2,54 | 0,037 (Chi-Q) |
| Sensibilitätsstörungen follow up ja : nein | 1:3,33 | 1:0,83 | 0,004 (Chi-Q) |
| Lähmungen follow up ja : nein | 1:25 | 1:8,90 | 0,458 (Exakter Test nach Fisher) |

Dargestellt sind die Verhältnisse von Patienten mit und ohne Lähmungen/Sensibilitätsstörungen, sowie die p-Werte der angewandten Testverfahren. Chi-Q = Chi-Quadrat-Test.

3.2.2 Sensibilität

Postoperative Phase

Zu postoperativen Sensibilitätseinschränkungen im Operationsgebiet befragt, gaben 9 (34,6%) Patienten der Enukleationsgruppe an, davon betroffen gewesen zu sein. Bei den Patienten mit latero-fazialer Parotidektomie waren es 69 (69,7%). Nach einer latero-fazialen Parotidektomie waren in dieser Studie somit mehr Patienten von einer postoperativen Sensibilitätsstörung betroffen als nach einer Enukleation ($p=0,001$; $r=0,294$).

Betrachtete man auch hier einen separaten Gesichtsbereich (Stirn, Ohr, Wange, Mund, Kinn, Hals) und klassifiziert die Intensität des postoperativen Sensibilitätsdefizits anhand einer Skala von null bis zehn, so ließen sich für den Ohrbereich und die Wange signifikante Zusammenhänge zu Operationsmethode zeigen. Enukleationspatienten gaben postoperativ einen geringeren Grad an Sensibilitätsstörungen der Wange ($p=0,019$) und des Ohres ($p=0,003$) an als Patienten der latero-fazialen Parotidektomiegruppe.

Follow up - Ergebnisse

Im weiteren Verlauf waren 6 (23,1%) Patienten der Enukleationsgruppe noch immer von sensiblen Defiziten im Gesichtsbereich betroffen. Bei der Gruppe der latero-faziale Parotidektomie waren dies 54 (54,5%). Es lässt sich für die vorliegende Auswertung schlussfolgern, dass Patienten, die sich einer latero-fazialen Parotidektomie unterzogen hatten nach dem follow up häufiger von Sensibilitätsstörungen betroffen waren als Enukleationspatienten ($p=0,004$; $r=0,256$).

Betrachtete man auch hier einen separaten Gesichtsbereich (Stirn, Ohr, Wange, Mund, Kinn, Hals) und klassifiziert die Intensität des postoperativen Sensibilitätsdefizits anhand einer Skala von null bis zehn, wiesen Enukleationspatienten weiterhin einen geringeren Grad an Sensibilitätsstörungen des Ohres ($0 \pm 0,1$ (Median \pm mittlerer Quartilabstand); maximaler Ausprägungsgrad 3) auf, als Patienten, deren Neoplasie mittels latero-fazialer Parotidektomie entfernt worden war ($p=0,02$). Die entsprechenden Angaben sind aus Tabelle 10 ersichtlich.

Tabelle 10. Ausprägungsgrade von Sensibilitätsdefiziten bzw. Lähmungen je Operationsmethode postoperativ und am Ende des follow ups.

| | | Enukleation | latero-faziale Parotidektomie | p-Wert (Test) |
|-------|---|--------------------|-------------------------------|----------------|
| Ohr | Sensibilitätsstörungen postoperativ | $0 \pm 2,6$ (0-10) | $5 \pm 4,5$ (0-10) | 0,003 (Median) |
| | Sensibilitätsstörungen nach dem follow up | $0 \pm 0,1$ (0-3) | 0 ± 2 (0-10) | 0,020 (Median) |
| Wange | Sensibilitätsstörungen postoperativ | 0 ± 0 (0-10) | $0 \pm 2,5$ (0-10) | 0,019 (Median) |
| Mund | Lähmungen postoperativ | 0 ± 0 (0-6) | 0 ± 1 (0-10) | 0,043 (Median) |

Dargestellt sind die Angaben der Patienten der Enukleationsgruppe und latero-fazialen Parotidektomiegruppe hinsichtlich Lähmungen bzw. Sensibilitätsstörungen von Ohr, Wange, Mund. Angegeben werden jeweils Median \pm mittlerer Quartilabstand (Spannweite); m.Q.=mittlerer Quartilabstand = $(Q3-Q1)/2$; Q3=drittes Quartil, Q1=erstes Quartil; p-Werte mit entsprechenden Testverfahren.

3.2.3 Komplikationen bei der Wundheilung

Bei der Enukleationsgruppe kam es unmittelbar postoperativ einem Fall zu einer Ödembildung (3,8%) sowie zu einer Wundheilungsstörung (3,8%). Nach latero-fazialer Parotidektomie traten sieben Wundheilungsstörungen (7,0%), zehn Hämatome/Nachblutungen (10,0%), sowie je zwei Serome (2,0%) und Speichelfisteln (2,0%) auf. Ein Zusammenhang zwischen Operationsmethode und dem Auftreten dieser Komplikationen war nach statistischer Auswertung in der vorliegenden Auswertung nicht nachweisbar.

3.2.4 Gesichtasymmetrie

Die Auswertung der Patientenangaben hinsichtlich der Asymmetrie ihres Gesichts ergab für die vorliegende Studie: Patienten, deren Tumor enukleiert worden war, nahmen ihr Gesicht in einer geringeren Ausprägung asymmetrisch wahr, als solche, die sich einer latero-fazialen Parotidektomie unterzogen hatten ($p=0,039$; $r=0,185$).

Eine Patientin (3,8%), deren Tumor enukleiert worden war, gab an, mit einem Ausprägungsgrad von 1 eine Asymmetrie des Gesichtes zu haben. Von der Gruppe der Patienten, die mittels latero-fazialer Parotidektomie therapiert wurden, gaben 21 (21,2%) Patienten (10 Frauen, 11 Männer) eine neu aufgetretene Gesichtasymmetrie an. Der Ausprägungsgrad lag dabei zwischen 1 und 8 (Abbildung 16).

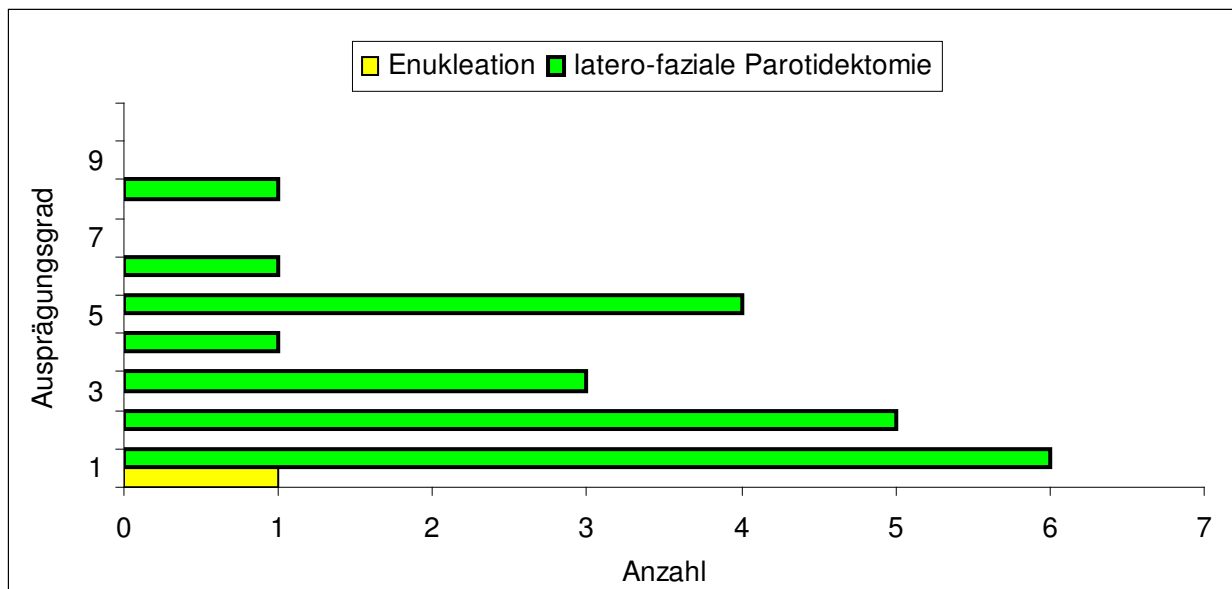


Abbildung 16. Ausprägungsgrade der Gesichtasymmetrie je Operationsmethode.

Ein Ausprägungsgrad von null entspricht keiner Gesichtasymmetrie, ein Ausprägungsgrad von 10 stärkster vorstellbarer Asymmetrie. Es wurden alle die Patienten dargestellt, die mindestens eine Asymmetrie von 1 angaben.

3.2.5 Narbenbildung

Als Narbenprobleme wurden Narbenzug, -pruritus, -schmerz, -wetterföhligkeit oder Kopfbewegungsstörungan angegeben. Ein Zusammenhang zwischen Operationsmethode und dem Auftreten von Narbenproblemen insgesamt oder auch separat für jede Art der Narbenbeschwerden betrachtet, war im Chi-Quadrat-Test nicht nachweisbar.

Die Auswertung der Narbenästhetik ergab, dass vier (15,3%) Patienten der Eukleationsgruppe und 23 (23,0%) Patienten der Gruppe der latero-fazialen Parotidektomie ihre Operationsnarbe als ästhetisch störend empfanden. Im Mediantest ergibt sich für das untersuchte Patientengut kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p=0,399$). Grundlage für die Bewertung der Narbenästhetik war auch hier die ordinalskalierte Zahlenreihe. Abbildung 17 zeigt die Patientenangaben beider Gruppen. Insgesamt fanden nur sieben Patienten ihre Narbe mit einem Wert ≥ 5 als ästhetisch störend, wovon 4 Patientinnen und 2 Patienten (6%) zur latero-fazialen Parotidektomiegruppe gehörten und nur 1 Patient (3,8%) zur Eukleationsgruppe.

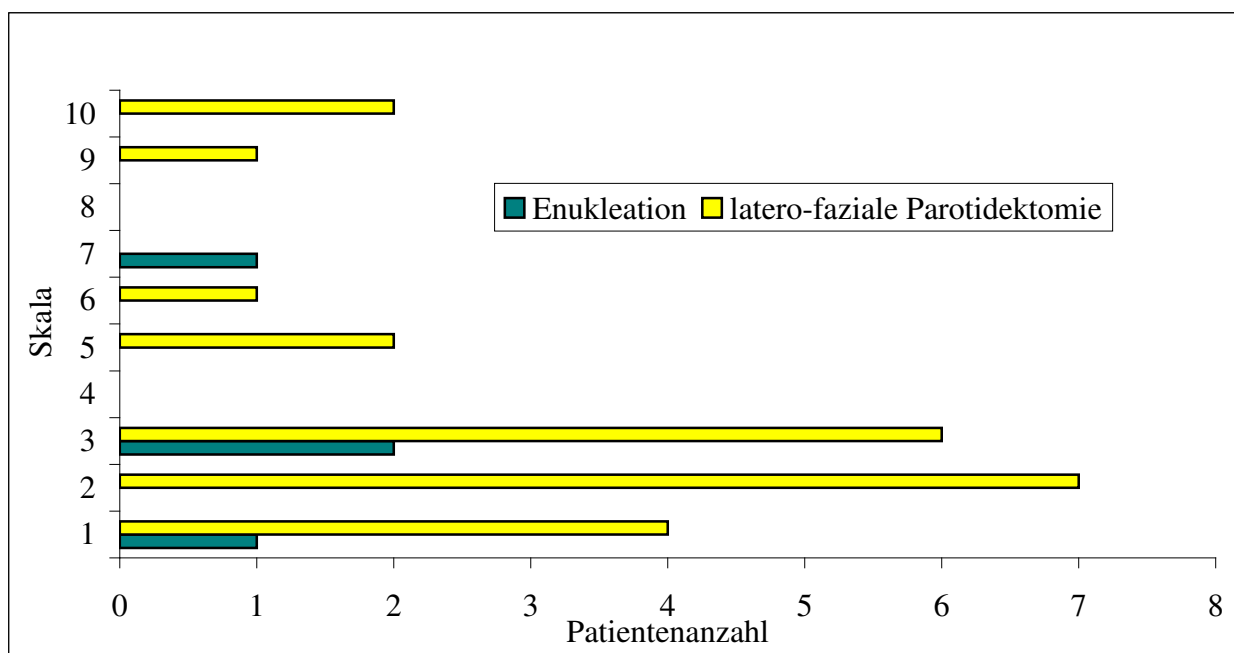


Abbildung 17. Narbenästhetik je Operationsmethode.

Ordinalskalierte Bewertungsskala umfasst die Ausprägungen 0 = nicht ästhetisch störend bis 10 = außergewöhnlich hässliche Narbe. Es wurden alle die Patienten dargestellt, die mindestens eine 1 angaben.

3.2.6 Frey-Syndrom

Insgesamt gaben 44 (35%) Patienten des Telefoninterviews (23 Frauen, 21 Männer) die Symptome eines Frey-Syndroms an. Die Betroffenen waren ausnahmslos mittels latero-fazialer Parotidektomie therapiert worden. Bezogen auf alle latero-fazialen Parotidektomien ließ sich

zeigen, dass nach 44 (44%) der 100 durchgeführten latero-fazialen Parotidektomien, ein Frey-Syndrom auftrat. In Tabelle 11 ist das Auftreten des Frey-Syndroms je Operationsmethode festgehalten.

Tabelle 11. Frey-Syndrom je Operationsmethode.

| | | Enukleation | latero-faziale Parotidektomie | Gesamtanzahl |
|----------------|------|-------------|-------------------------------|--------------|
| Frey - Syndrom | ja | 0 | 44 (35%) | 44 (35%) |
| | nein | 26 (21%) | 56 (44%) | 82 (65%) |
| Gesamtanzahl | | 26 (21%) | 100 (79%) | 126 (100%) |

Dargestellt werden die Absolutwerte und prozentualen Anteile der Patienten von Enukleationsgruppe und latero-faziale Parotidektomiegruppe, die die Symptome des Frey-Syndroms angaben.

Von den 44 Patienten mit Frey-Syndrom hatte 13 (30%) keine Beeinträchtigung durch diese Komplikation im Alltag. In 19 (43%) Fällen stuften die Patienten ihre Behinderung durch das Frey-Syndrom zwischen 1 und 5 ein, zwölf (27%) Patienten bewerteten die Stärke der Behinderung über 5 (Abbildung 18). Eine Patientin (2,2%) hatte sich erfolgreich einer Therapie mit Botulinumtoxin A unterzogen. Die übrigen Patienten wussten entweder nicht, dass therapeutische Optionen zur Linderung der Symptomatik bestehen oder hatten keinen großen Leidensdruck.

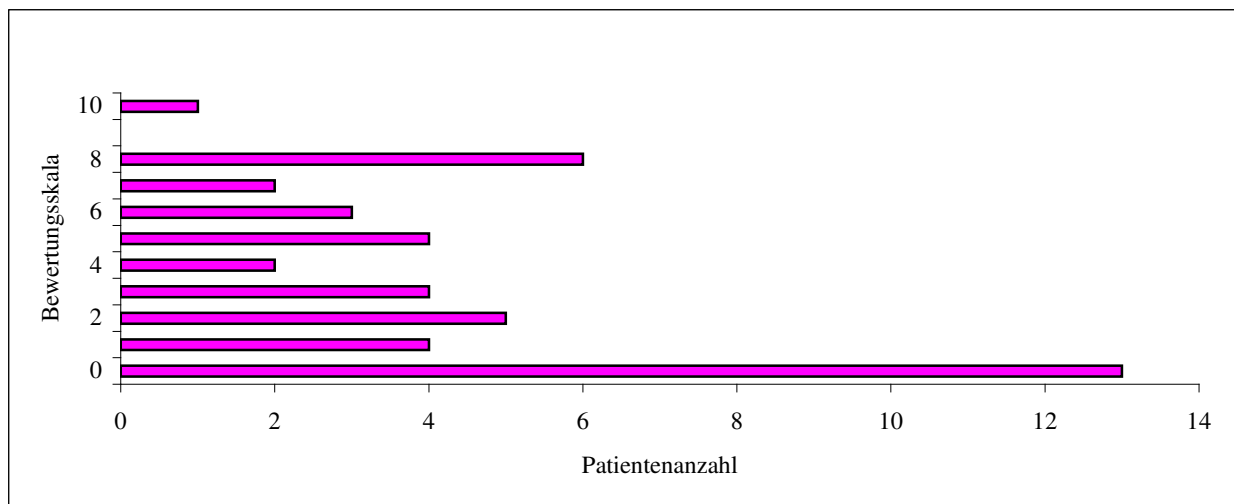


Abbildung 18. Darstellung der Beeinträchtigungen durch das Frey-Syndrom.

Ordinalskalierte Bewertungsskala mit den Ausprägungsgraden 0 = keine Beeinträchtigung bis 10 = stärkste vorstellbare Beeinträchtigung zeigt die Angaben der Patienten zu ihrer Beeinträchtigung durch das Frey-Syndrom.

3.2.7 Rezidive

Die Rezidivanzahl je Operationsmethode ist in Tabelle 12 dargestellt. Nach statistischer Auswertung ließ sich für die vorliegende Auswertung kein Zusammenhang zwischen der angewandten Operationsmethode und der Ausbildung eines Rezidivs zeigen (Exakte Test nach Fisher $p=0,274$).

Rezidive nach Enukleation

Nach der Enukleation des Primärtumors kam es bei zwei Patientinnen (7,7%) zu einer erneuten Tumormanifestation.

Ein pleomorphes Adenom zeigte sich bei einer dann 71 jährigen Patientin neun Jahre, nachdem die feingewebliche Untersuchung eine nicht sichere in sano Resektion des enukleierten Primärtumors ergeben hatte.

Ein Zystadenolymphom trat den Angaben der zweiten Patientin (52 Jahre) zufolge bereits nach sechs Monaten wieder auf. Die feingewebliche Untersuchung des Primärtumors zeigte ein scharf bekapseltes Zystadenolymphom, welches komplett und im Gesunden reseziert worden war.

Rezidive nach latero-fazialer Parotidektomie

Innerhalb der Gruppe der Patienten, deren Primärtumor mittels latero-fazialer Parotidektomie entfernt worden war, kam es in 3 (3%) Fällen zum Rezidiv eines pleomorphen Adenoms.

Bei einem Patienten, der bei der Erstmanifestation 38 Jahre alt war, wurde es nach 43 Monaten während einer erfolgten Nachkontrolle festgestellt. Der Primärtumor war als „allseits durch eine kollagenfaserreiche Bindegewebskapsel begrenzt“ beschrieben worden.

Eine 20-jährigen Patientin bemerkte 23 Monate nach Operation eines pleomorphen Adenoms eine harte Schwellung. Bei der Entfernung der Erstmanifestation war der Drüsenlappen nicht im Ganzen, sondern sektorenförmig entnommen worden. Eine Aussage zur Resektion in sano konnte nicht gemacht werden. Vor dem Eingriff war eine ambulante Diagnosesicherung erfolgt. Der dritte Patient war bei der Erstmanifestation 50 Jahre alt. Er stellte sich zweimalig mit einem Rezidiv vor. Das erste war 39 Monate nach der Erstmanifestation bei einer routinemäßigen Nachkontrolle erkannt worden, das zweite Rezidiv weitere fünf Jahre später. Der laterale Drüsenanteil war bei der latero-fazialen Parotidektomie der Primärmanifestation ebenfalls nicht komplett, sondern in mehreren Anteilen entfernt worden. Auch hier war bereits zuvor die histologische Diagnose durch einen ambulanten Eingriff gestellt worden und das Operationsgebiet vernarbt, eine Aussage zur Resektion in sano konnte auch hier nicht gemacht werden.

Tabelle 12. Rezidive je Operationsmethode.

| | Rezidive | rezidivfreie Operationen | relative Häufigkeit der Rezidivfälle bezogen auf die Anzahl der Operationsmethode |
|-------------------------------|----------|--------------------------|---|
| Enukleation | 2 | 24 | 7,7% |
| latero-faziale Parotidektomie | 3 | 97 | 3,0% |

4 Diskussion

4.1 Epidemiologie

4.1.1 Manifestationshäufigkeit von pleomorphem Adenom und Zystadenolymphom über den gesamten Beobachtungszeitraum

In einem Zeitraum von zehn Jahren konnten an der Charité Universitätsmedizin Berlin 474 benigne Neoplasien der Ohrspeicheldrüse histologisch diagnostiziert werden. Das Geschlechterverhältnis aller erkrankten Patienten betrug Männer zu Frauen 1,25:1. Das Alter bei Diagnosestellung lag bei 53,6 Jahren (SD 15; range 6-94 Jahre). Folgende Tumorentitäten waren vertreten: in 48% der Fälle lag ein Zystadenolymphom vor, in 45% ein pleomorphes Adenom und bei 4% handelte es sich um Basalzelladenome. In 3% waren weitere benigne Neoplasien vertreten.

Ein so hoher Anteil an Zystadenolymphomen wie in der vorliegenden Auswertung konnte bisher in der gängigen Literatur nur einmal durch Lim et al. 2003 beschrieben werden (9). Pleomorphe Adenome wurden in den vergangenen Jahrzehnten mit 50-80% aller benignen Parotistumore als die häufigsten gutartigen Tumore der Ohrspeicheldrüse angegeben (10, 12, 48, 49, 50). Als zweithäufigste Neoplasie waren die Zystadenolymphome vertreten. Ihr Anteil an allen Parotisneubildungen lag zwischen 6% und 30% (12, 48, 51, 52). Das Verhältnis zwischen pleomorphen Adenomen und Zystadenolymphomen war in der Vergangenheit mit 4,5:1 oder gar 7:1 weit zugunsten der pleomorphen Adenome verschoben (5, 9).

Dennoch gab es in den letzten Jahren bereits Untersuchungen, die eine Abnahme dieser Relation zeigten. Chung et al. kamen bei 289 Parotistumoren zu einem Verhältnis von pleomorphen Adenomen zu Zystadenolymphomen von 1,9:1 innerhalb einer asiatischen Population. Beutner et al. erhielten bei 51 benignen Parotistumoren eine Relation von 2,2:1 (11, 19).

Eine Umkehr dieses Sachverhaltes konnten 2003 Lim et al. zeigen, die ein Verhältnis von pleomorphem Adenom zu Zystadenolymphom von 0,91:1 bei 118 Parotistumoren in Singapur veröffentlichten. Für einen Vergleich von Operationsmethoden zur Resektion von Ohrspeicheldrüsentumoren hatte die Autorengruppe über drei Jahre die aufgetretenen Tumorentitäten analysiert (9). Unter Berücksichtigung der Bevölkerungszusammensetzung Singapurs sind als Ursache dieses Wandels sicher auch ethnische Faktoren zu diskutieren.

Die in der vorliegenden Untersuchung erhaltene Relation von pleomorphem Adenom zu Zystadenolymphom von 0,95:1 ähnelt derjenigen von Lim et al. Das Patientengut der vorliegenden Studie stammte größtenteils aus Berlin und der näheren Umgebung. Da auch Berlin eine Großstadt mit multikultureller Bevölkerung ist und somit auch viele verschiedene ethnische

Gruppen anzutreffen sind, lassen sich ethnischen Ursachen und im weiteren Sinne auch genetische Dispositionen nicht sicher ausschließen.

Neben ethnischer Herkunft und genetischer Disposition ist die Veränderung der Altersstruktur der Bevölkerung als Grund für den im Vergleich zu früheren Auswertungen gestiegenen Anteil der Zystadenolymphome an den benignen Parotistumoren zu diskutieren. Der Bevölkerungsanteil an Menschen über 60 Jahren nimmt aufgrund der gestiegenen Lebenserwartung zu. Ältere Menschen sind für andere Erkrankungen empfänglich als junge Menschen. Weiterhin waren ältere Menschen bereits länger bestimmten Umwelteinflüssen bzw. Risikofaktoren ausgesetzt. Als Beispiel sei der im Kapitel 4.1.3 dargelegte inhalative Tabakkonsum aufgeführt.

4.1.2 Manifestationshäufigkeit von pleomorphem Adenom und Zystadenolymphom innerhalb des Beobachtungszeitraums

Im Vergleich mit Literaturangaben aus früheren Jahren konnte in der vorliegenden Auswertung über den gesamten Beobachtungszeitraum summiert eine Zunahme von Zystadenolymphomen in Relation zu pleomorphen Adenomen festgestellt werden. Bei separater Betrachtung jedes Jahres des Beobachtungszeitraums von 1996 bis 2005 blieb das Verhältnis von pleomorphen Adenomen zu Zystadenolymphomen in der vorliegenden Auswertung gleich. Auch bei Betrachtung beider Tumorentitäten im ersten und letzten Beobachtungsjahr war keine signifikante Änderung der Relation nachweisbar.

Eine signifikante Zunahme von Zystadenolymphomen in Relation zu pleomorphen Adenomen muss daher vor dem Beginn des Beobachtungszeitraums aufgetreten sein. Als mögliche Ursache können die im Kapitel 4.1.4 erläuterten Veränderungen der Alterstruktur und der verbesserte Gesundheitszustand älterer Patienten vermutet werden.

Ebenso lässt sich diskutieren, dass das Verhältnis zwischen beiden Tumorentitäten jeher ausgeglichen gewesen sein könnte und sich die diagnostischen Vorgehensweisen insbesondere bildgebender Art, wie Computertomographie, Magnetresonanztomographie oder Sonographie verbessert haben bzw. einem größerem Patientenklintel zugänglich sind.

Pleomorphe Adenome sind durch eine härtere Konsistenz gekennzeichnet und sind somit leicht für den Patienten spürbar und während der klinischen Untersuchung palpabel. Zystadenolymphome weisen eine eher weichere Konsistenz auf (10, 25, 62). Somit können gerade tief liegende, kleine Zystadenolymphome nur schwer palpiert und damit diagnostiziert werden. Erst durch die Anwendung der aufgeführten bildgebenden Untersuchungsmethoden

konnten für den Untersucher klinisch nicht diagnostizierbare Zystadenolymphome sicher nachgewiesen werden.

4.1.3 Inhalativer Tabakkonsum als Einflussfaktor

Empirische Untersuchungen konnten zeigen, dass Zystadenolymphome bevorzugt bei Patienten auftraten, die in ihrem bisherigen Leben lange Zeit und viele Zigaretten geraucht haben (20, 21, 23, 26).

Die Ergebnisse des in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Telefoninterviews gehen mit dieser Aussage konform. 97,1% der Zystadenolymphompatienten waren Raucher oder ehemalige Raucher. Die durchschnittliche Pack year Anzahl bei ihnen betrug 40,9. Die an einem pleomorphen Adenom erkrankten Patienten zeigten in nur 59,1% eine Raucheranamnese, die mittlere Pack year Anzahl war mit 16,5 deutlich niedriger. Der hohe Prozentsatz der Zystadenolymphome in der vorliegenden Studie wäre somit durch eine Zunahme des Nikotinkonsums erklärbar.

Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes bezüglich der Rauchgewohnheiten der deutschen Bevölkerung ist im Untersuchungszeitraum von 1996 bis 2005 keine Zunahme an Rauchern in Deutschland feststellbar (53, 54, 55). 1995 bezeichneten sich 28% der Bundesbürger als Raucher, 1999 ebenso und im Jahr 2005 waren es nur 27%. Es ist dabei anzumerken, dass Berlin mit 36% im Jahre 1999 den höchsten Raucheranteil innerhalb Deutschlands hatte. Bis 2005 sank aber auch dieser auf 29% ab (55). Diese Tatsachen mögen die oben genannte These widerlegen. Der Anteil der Raucher scheint nicht in direktem Zusammenhang zur Zystadenolymphomentwicklung zu stehen. Dennoch ist der hohe Anteil an Zystadenolymphomen trotz gleich bleibenden oder gar rückgängigen Nikotinkonsums im Untersuchungszeitraum erklärbar. Der Grundstein für die heute vermehrte Ausbildung von Zystadenolymphomen könnte bereits in solchen Zeiten gelegt worden sein, in denen der Anteil der rauchenden Bevölkerung anwuchs.

Basierend auf Daten des Robert-Koch-Institutes und Telefonischer Gesundheitssurveys des Statistischen Bundesamtes lässt sich diese These bekräftigen. Von 1955 bis 1989 vergrößerte sich die Anzahl der pro Bundesbürgers im Jahr gerauchten Zigaretten von 885 (Alte Bundesländer)/1042 (Neue Bundesländer) auf 1923/1850 (56). Abbildung 19 zeigt den jährlichen pro Kopf Verbrauch an Zigaretten in Deutschland. Diese seit 1955 steigende Anzahl an Rauchern könnte Auswirkungen bis in die heutige Zeit haben und zu dem im Vergleich zu früheren Studien erhöhten Anteil an Zystadenolymphomen im Untersuchungszeitraum von 1996

bis 2005 geführt haben. Auch in Abbildung 19 ist ab 1991 bis 2003 ein allmählicher Rückgang an jährlich gerauchten Zigaretten pro Bundesbürger nach zu weisen.

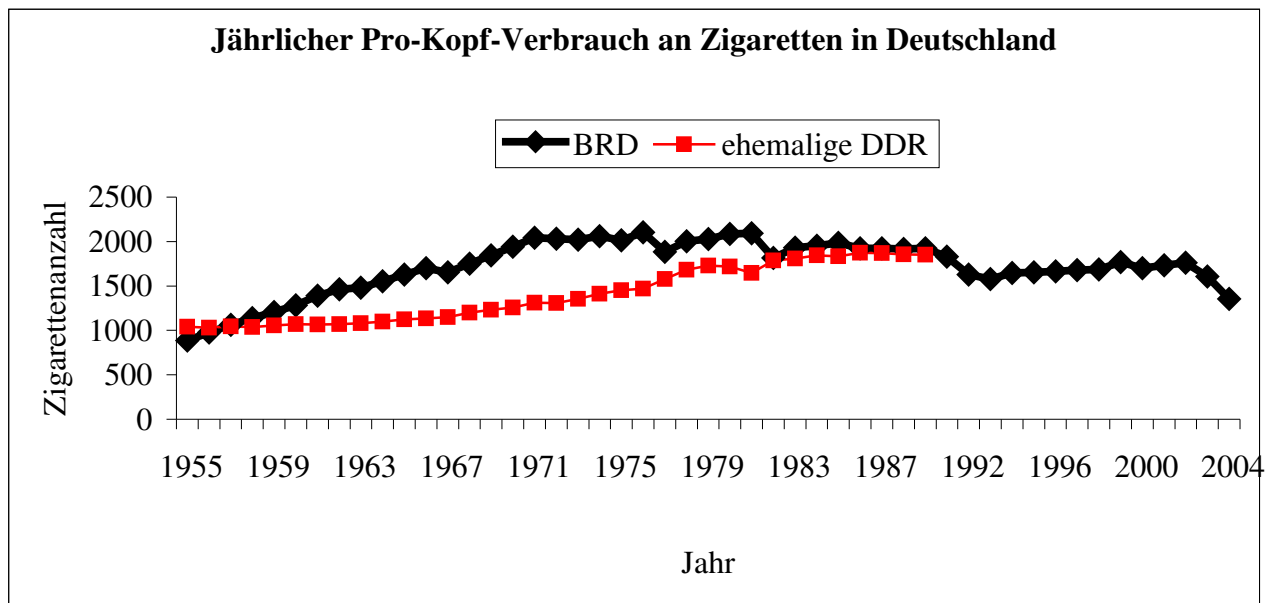


Abbildung 19. Jährlicher Pro-Kopf-Verbrauch (in Stück) an Zigaretten in Deutschland 1955 bis 2004 (56).

Für eine Entstehung des Zystadenolymphoms oder auch nur dessen Anlage bereits einige Jahre vor der klinischen Manifestation des Tumors gibt es weitere Argumente. Die an einem Zystadenolymphom erkrankten Patienten sind meist ältere Menschen. Dies könnte darauf hinweisen, dass einige Jahre vergehen müssen, ehe sich die Neoplasie ausbildet.

Weiterhin vergeht wie in Abbildung 12 dargestellt im Mittel ein weiteres Jahr nach Symptombeginn, bis der Betroffene bei einem Arzt vorstellig wird. Es wurden Ausreißer von bis zu 12 oder 20 Jahren beschrieben (10, 25).

Vor dem Hintergrund des erläuterten Tabakkonsums und des älteren Patientengutes formulierten Yu et al. folgende Entstehungstheorie: Tabak enthält irritierende Substanzen. Sie fördern vor allem bei stetiger Einwirkung auf Lymphknoten, in welchen heterotopes Speicheldrüsengewebe eingeschlossen ist, die Ausbildung eines Zystadenolymphoms (26).

Unsere Ergebnisse weisen ebenfalls darauf hin, dass inhalativer Genuss von Tabak über einen langen Zeitraum und in großer Menge ein Faktor für die Ausbildung eines Zystadenolymphoms sein kann. Dennoch ist anzumerken, dass es noch keinen allgemeingültigen histogenetischen Beweis für die Entstehung eines Zystadenolymphoms gibt.

Es gibt verschiedene Hypothesen für die Entstehung eines Zystadenolymphoms. Allegra et al. postulierten 1971, dass die Ausbildung eines Zystadenolymphoms Folge einer verzögerten

allergischen Reaktion sei (22). Aguirre et al. kamen 1998 zu dem Schluss, dass zunächst eine adenomatöse Proliferation von Speicheldrüsenangepithelien stattfindet, in deren Folge sich eine lymphozytäre Infiltration ausbildet (14). Die weitläufig akzeptierte Theorie geht von einer Proliferation des Speicheldrüsen Gewebes aus, welches in Lymphknoten eingeschlossen worden ist (12, 24, 26). Während der embryonalen Entwicklung kommt es zur Einwanderung epithelialer Zellen aus der oralen Schleimhaut in lymphatisches Gewebe. Weil die Parotisdrüse erst spät in der Entwicklung umkapselt wird, sind vorwiegend in ihr solche Epitheleinschlüsse innerhalb von Lymphknoten zu finden (24). Die letztgenannte Hypothese verfolgend bemerkten Yu et al. 1998, dass der Konsum von Tabak demnach nur ein Einflussfaktor für die Entstehung eines Zystadenolymphoms sein kann (26). Der eigentliche Grundstein werde schon während der Embryonalentwicklung gelegt.

Auch unsere Auswertung zeigt, dass Tabakkonsum eine Rolle für die Entstehung eines Zystadenolymphoms spielen könnte, aber nicht ausschließlich für die Entstehung des Tumors verantwortlich sein kann. Unter Berücksichtigung erkrankter Nieraucher müssen sich weitere Analysen zur Entstehung von Zystadenolymphomen anschließen. Es ist vorstellbar, dass auch andere Einflüsse auf das eingeschlossene Epithel innerhalb der Lymphknoten einwirken, die bei Rauchern zusätzlich und bei den wenigen Nierauchern gänzlich für die Manifestation eines Zystadenolymphoms verantwortlich sind. Darüber hinaus stellt sich die Frage, warum es in der Embryonalentwicklung zum Einschluss von Speicheldrüsen Gewebe in Lymphknoten kommt. Wäre die Entstehung dieser Einschlüsse vermeidbar, dürfte es unabhängig vom Tabakkonsum keine Zystadenolymphome geben.

4.1.4 Geschlecht und Alter als Einflussfaktoren

Das Patientengut, welches an einem gutartigen Speicheldrüsentumor erkrankt, wird in etlichen Literaturangaben als vornehmlich weiblich angegeben. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 40 und 50 Jahren (5, 57, 58, 59).

In der vorliegenden Auswertung sind dem entgegen mit 55% mehr Männer als Frauen erkrankt. Des Weiteren liegt das mittlere Erkrankungsalter mit 53,6 Jahren etwas über den Angaben der Literatur. Diese Abweichungen können auf den hohen Anteil an Zystadenolymphomen zurück zu führen sein.

Zystadenolymphome werden als benigne Neoplasien des älteren Mannes beschrieben (10, 17, 19, 21, 23, 24, 60). Dieser Sachverhalt ist mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung übereinstimmend. Die Gruppe der Zystadenolymphompatienten bestand zu zwei Dritteln aus Männern, das mittlere Alter bei Diagnosestellung betrug bei ihnen 60,5 Jahre (SD 11).

Die Prädominanz des männlichen Geschlechts für ein Zystadenolymphom hat indes nachgelassen (21, 22). Während Frazell et al. 1954 noch ein Verhältnis von Männern zu Frauen von 15,7:1 und Bhaskar et al. 1958 von 9:1 veröffentlichten, so sind die Angaben aus der heutigen Zeit von Leverstein et al. (1997) mit 2,6:1 oder Klusmann et al. (2006) mit 2,3:1 weniger ausgeprägt (17, 20, 61). Andere Studien konnten ein gleiches Auftreten bei beiden Geschlechtern nachweisen (12, 62).

Unter Berücksichtigung des Zusammenhangs von Zystadenolymphomausbildung und inhalativem Tabakkonsum wird diese Entwicklung von vielen Autoren auf eine Zunahme des weiblichen Tabakkonsums zurückgeführt (60). Eine Assoziation von inhalativem Tabakkonsum und der Zystadenolymphomausbildung ist, wie bereits im vorangehenden Kapitel ausgeführt, anhand der vorliegenden Ergebnisse vorstellbar.

Dennoch kann diese Erklärung nicht entgültig sein. Die in Abbildung 13 dargestellten zwei Nieraucher innerhalb der Zystadenolymphomgruppe waren ausschließlich weiblich. Es ist demnach weiterhin nach anderen Einflussfaktoren zu suchen und es sollten zum Beispiel ethnische, genetische oder auch endokrinologische Ursachen, wie sie bereits von Teymoortash et al. 2005 erwähnt wurden, nicht unbeachtet bleiben (24).

Pleomorphe Adenome, die bisher den größten Anteil benigner Ohrspeicheldrüsenneoplasien darstellten, betreffen meist Frauen in einem Alter unter 50 Jahren (8, 10, 14, 57, 59, 63, 64). Die vorliegenden Ergebnisse gehen mit diesen Aussagen hinsichtlich der Alters- und Geschlechterverteilung konform. Das Verhältnis Männer zu Frauen von 0,76:1 zeigt die Präferenz des weiblichen Geschlechts. Das mittlere Alter bei Erkrankung stimmt mit 46,7 (SD 15) Jahren ebenso mit den Ergebnissen vergleichbarer Auswertungen überein (8, 10, 14, 64). Bisher konnten keine Risikofaktoren und keine Erklärungen für diese Sachverhalte angegeben werden. Auch in der vorliegenden Analyse zeigten sich keine Anhaltspunkte.

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass sich die Präferenz der Zystadenolymphome für männliches Geschlecht und fortgeschrittenes Alter in der vorliegenden Studie in der Gesamtheit des eingeschlossenen Patientengutes widerspiegelt.

Die eben dargelegte Alters- und Geschlechterverteilung beider Tumorentitäten könnte ein weiteres Argument für den Anstieg der Zystadenolymphome in Relation zu pleomorphen Adenomen und auch absolut liefern (17). Die reale Inzidenz an Zystadenolymphomen ist, wie Lim et al. 2003 und Chung et al. 1999 bereits ausführten, nicht bestimmbar, da die bevorzugt betroffenen älteren und rauchenden Männer vielfach nicht zum Arzt gehen (9, 19). Hinzu kommt, dass der bestehende Leidensdruck für den Patienten eher gering ist, da sich das Zystadenolymphom durch eine weiche Schwellung ohne weitere Symptome präsentiert (10, 25,

62). Aber nicht nur die Patientenseite entzieht sich einer Behandlung. Von einer operativen Therapie nimmt man auch von ärztlicher Seite bei älteren und multimorbiden Patienten häufig Abstand, wenn der Eingriff elektiv und nach Risikoabwägung für den Patienten nicht unbedingt nötig scheint. Vor dem Hintergrund eines verbesserten Gesundheitszustandes der alternden Bevölkerung mit erhöhter Belastbarkeit, Leistungsfähigkeit und Operationsfähigkeit können heute in zunehmendem Maße auch Patienten jenseits des 50. Lebensjahres operiert werden. Somit werden mehr Zystadenolymphome chirurgisch entfernt und tauchen damit erst in Untersuchungen wie der vorliegenden auf. An pleomorphen Adenomen dagegen erkrankt, wie gezeigt, ein jüngeres und weibliches Patientengut, was jeher seltener Einschränkungen für eine Operation mit sich gebracht hat und häufiger einen Arzt konsultiert.

4.1.5 Lokalisation

Aspekte der Lokalisation benigner Parotistumore innerhalb der Drüse sind schlüssig und mit der gängigen Fachliteratur kongruent. Es befindet sich die Mehrheit der benignen Parotistumore allein im äußeren Teil der Drüse. Eine Manifestation separat im tiefen Anteil tritt seltener auf (2, 67). Mit 83% entstand auch in der vorliegenden Auswertung der Großteil der Tumore im Außenlappen. Bei separater Betrachtung der pleomorphen Adenome wird in der Literatur eine ausschließlich tiefe Lokalisation mit einer Spanne von 0,7% bis hin zu 16,6% angegeben (50, 62). Das Ergebnis der vorliegenden Auswertung ordnet sich mit 7% tief lokalisierten pleomorphen Adenomen und 1% Eisbergtumore fast genau mittig ein. Die Angaben zu tief lokalisierten Zystadenolymphomen sind weitaus seltener zu finden. So berichteten Sungur et al. anhand der bereits oben dargestellten Patientengruppe von keiner Manifestation eines Zystadenolymphoms im tiefen Anteil der Drüse (62). Ellis et al. und Chung et al. geben dagegen eine dortige Manifestation in bis zu 10% der Zystadenolymphomfälle an (19, 68). Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit liegt mit 2% tief lokalisierten Zystadenolymphome im unteren Bereich. Tendenziell lässt sich festhalten, dass Zystadenolymphome in geringerem Ausmaß als pleomorphe Adenome den tiefen Parotisanteil involvieren. Erklärungen für diesen Sachverhalt gibt es nicht. Inhalativer Tabakkonsum als einziger Einflussfaktor und damit ein zunächst von enoral und später systemisch wirkender Reiz ließe genau konträre Resultate vermuten. Damit ergibt sich ein weiteres Argument, dass Tabakkonsum nicht allein verantwortlich für die Ausbildung eines Zystadenolymphoms sein kann.

Da der Außenlappen bereits 4/5 des Drüsengewebes ausmacht, ist die Präferenz jeglichen Parotistumors nach den Angaben Leversteins et al. für den äußeren Drüsenlappen leicht nachvollziehbar (61).

Ein Merkmal der Zystadenolymphome stellt die im Vergleich zu pleomorphen Adenomen häufiger auftretende bilaterale Manifestation dar. So berichteten Patey et al. 1957 von 12,5% bilateral auftretenden Zystadenolymphomen, wobei eine Gesamtanzahl von acht Zystadenolymphomen zu gering ist um das Ergebnis auf große Patientenzahlen zu übertragen (32). Daneben sind aus gleicher Zeit Angaben von Foote et al. überliefert, die ein bilaterales Auftreten von 13,4% zeigen (22). Auch jünger datierte Ausführungen zur bilateralen Manifestation der Zystadenolymphome sind vorhanden. Lamelas et al. kamen 1987 zu einer Bilateralität von 12% bei 126 Zystadenolymphomen (22). Cadier et al. gaben bei 73 Patienten 9,6% und Teymoortash et al. bei 96 Patienten 12,3% an (23, 24). Aber auch niedrigere Daten wurden veröffentlicht. Pinkston et al. erfassten bei 60 Patienten ein bilaterales Auftreten von 2,4% (4). Webb et al. kamen bei 33 Patienten auf 3,1% und Sungur et al. bei 28 Fällen auf 5% bilaterale Zystadenolymphome (33, 62). Die vorliegende Auswertung konnte eine weit größere Patientenanzahl einbeziehen, als die oben zitierten Studien. Eine Gesamtanzahl von über 200 Zystadenolymphomen wurde analysiert. Mit 4,7% liegt der Anteil der bilateral betroffenen Patienten dennoch im unteren Bereich.

Cadier et al. formulierten die These, dass alle Patienten, die von einer bilateralen Manifestation betroffen waren besonders schwere Raucher seien (23). Sie bezogen sich dabei auf die 1992 durchgeführte Studie, in der 73 Zystadenolymphome analysiert wurden. In zwei von sieben bilateralen Fällen konnten Angaben zu den Rauchgewohnheiten vermerkt werden. Die Betroffenen hatten mit über 350.000 gerauchten Zigaretten im Leben 17% mehr als der durchschnittliche Zystadenolymphompatienten konsumiert. Mit unserer Studie lässt sich die Annahme von Cadier et al. nicht stützen. Auch hier konnten nur zwei der zehn Patienten, die bilateral von einem Zystadenolymphom betroffen waren, bezüglich ihrer Rauchgewohnheiten befragt werden. Die betroffene Patientin lag mit 20 Pack years (146.000 Zigaretten) weit unter und der andere Patient mit 47,5 Pack years (346.750 Zigaretten) weit über dem Durchschnitt von 40,9 Pack years (294.480 Zigaretten) aller Zystadenolymphompatienten.

Eine verallgemeinernde Aussage für bilaterale Zystadenolymphome ist aus diesen Daten nicht zulässig. Die Anzahl bilateral betroffenen Patienten zu denen Angaben zum Tabakkonsum zuverlässig gemacht werden können, ist zu gering und keinesfalls repräsentativ. Umfangreichere Untersuchungen zu bilateralen Zystadenolymphomen und den Rauchgewohnheiten Betroffener sind nötig, um die These von Cadier et al. zu untermauern oder zu widerlegen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich bei Vergleich mit Literaturangaben aus früheren Jahren eine Zunahme an Zystadenolymphomen in Relation zu pleomorphen Adenomen verzeichnen lässt. Ursächlich für diese Entwicklung kann eine Zunahme der rauchenden

Bevölkerung sein, die sich seit der Mitte des letzten Jahrhunderts bis ca. 1985 entwickelte. Stetige Inhalation von Tabakrauch kann im Verlauf zur Ausbildung eines Zystadenolymphoms beitragen. Somit ist eine Zunahme von Zystadenolymphomen zeitlich einige Jahre verzögert nach der Zunahme der rauchenden Bevölkerung nachvollziehbar. Als ein weiterer Grund für die Zunahme an Zystadenolymphomen könnte die Veränderung der Alterstruktur in der Bevölkerung sein. Zystadenolymphome haben ein mittleres Manifestationsalter von 60 Jahren. Vor Jahrzehnten waren Patienten in diesem Alter bereits multimorbide und nicht selten nahm man von ärztlicher Seite von einem operativen Vorgehen Abstand. Der gesundheitliche Zustand heute 60 jähriger Patienten hat sich verbessert, so dass ein größeres Patientenklientel chirurgisch versorgt werden kann und eine höhere Anzahl an Zystadenolymphomen operativ entfernt werden kann.

Ein Anstieg an Zystadenolymphomen innerhalb des Beobachtungszeitraumes war nicht nachweisbar. Das Verhältnis von pleomorphen Adenomen zu Zystadenolymphome war über die beobachteten 10 Jahre ausgeglichen. Nimmt man an, dass eine signifikante Zunahme an Zystadenolymphomen vor dem Beginn der Studie erfolgt sei, dann wäre auch hier erneut die gestiegene Raucheranzahl als Ursache am wahrscheinlichsten. Ebenso ist es möglich, dass das Verhältnis beider Tumorentitäten jeher ausgeglichen war und sich nur die diagnostischen Möglichkeiten insbesondere bildgebender Art verbessert haben.

Dennoch muss beachtet werden, dass ein selektiertes Patientengut eines Universitätsklinikums ausgewertet wurde. Patienten, die sich in anderen Krankenhäusern vorstellten und dort therapiert wurden, konnten nicht eingeschlossen werden. Ebenso sind die subjektiven Angaben von Patienten hinsichtlich des Konsums von gesellschaftlich tolerierten Suchtmitteln wie Zigaretten oder Alkohol nicht immer dem tatsächlichen Konsum entsprechend, so dass es auch hier Verfälschungen der Ergebnisse möglich sind.

4.2 Vergleich der Operationsmethoden latero-faziale Parotidektomie und Enukleation

In der vorliegenden Untersuchung wurden die postoperativen Ergebnisse von 100 latero-fazialen Parotidektomien und 26 Enukleationen bei benignen Tumoren der Ohrspeicheldrüse verglichen. Vergleichspunkte waren vor allem die Fazialisfunktion, Sensibilitätsstörungen, Narbenbeschwerden, postoperative Gesichtasymmetrie, das Auftreten und die Beeinträchtigung durch das Frey-Syndrom und die Ausbildung von Rezidiven. Im Unterschied zu allen angeführten Analysen aus der Fachliteratur basiert die vorliegende Arbeit auf den retrospektiven, rein subjektiven Angaben der beeinträchtigten Patienten. Für einen Patienten ist es unerheblich, ob sich die Funktionseinschränkungen in Stärke und Ausmaß objektivieren lassen. Auch objektiv

gering ausgeprägte Funktionseinschränkungen können den Patienten subjektiv erheblich belasten.

Darüber hinaus wurden auch allgemeine Operationskomplikationen wie Serom- und Hämatomentstehung, Wundheilungsstörungen oder Narbenbeschwerden ausgewertet. Ein signifikantes Ergebnis war bei diesen nicht nachweisbar. Das Auftreten von Narbenbeschwerden oder direkt postoperativen Wundkomplikationen stand in der vorliegenden Studie in keinen Zusammenhang zur angewandten Operationsmethode.

4.2.1 Fazialisbeeinträchtigung

Bei der vorliegenden Auswertung muss berücksichtigt werden muss, dass die erhobenen Daten ausschließlich auf den subjektiven Patientenangaben beruhen. Aufgrund nicht einheitlicher Aktenführung im Verlauf von zehn Jahren sowie retrospektiver Befragung der Betroffenen konnte keine einheitliche Klassifikation der Fazialisbeeinträchtigung vorgenommen werden. Bei den gemachten Angaben wurden somit sowohl äußerst geringe Defizite, zum Beispiel House-Brackmann-Grad I mit ausgeprägteren Funktionsstörungen zusammen betrachtet. Ein Vergleich mit Literaturangaben kann aber nur dann überzeugen, wenn alle Studien auf den gleichen Definitionen bzw. Klassifikationen beruhen. Die zitierten Veröffentlichungen basieren in der Regel auf einer objektiven Bewertung durch einen Untersucher, wobei eine einheitliche Klassifikation der Nervenbeeinträchtigung auch dabei nur selten zur Anwendung kam. Aufgrund der unterschiedlichen Herangehensweisen ist eine Gegenüberstellung mit anderen Arbeiten nicht zulässig. Unter Berücksichtigung der genannten Kritikpunkte ist der folgende Überblick über die Literaturangaben mit Einbeziehung unserer Ergebnisse zu bewerten.

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich, dass postoperative Funktionseinschränkungen nach einer latero-fazialen Parotidektomie signifikant öfter auftraten als nach einer Enukleation. Postoperative Beeinträchtigungen des Nervus facialis bestanden nach der latero-fazialen Parotidektomie in 28% der Fälle, bei der Enukleation in 7,7%. Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass das Ausmaß des operativen Eingriffs das Auftreten postoperativer Funktionsstörungen des Nervus facialis beeinflusst (46, 69, 70, 71).

Betrachtet man den Anteil langfristig bestehender motorischer Beeinträchtigungen, ergab sich in der vorliegenden Auswertung für die latero-faziale Parotidektomie 10% und für die Enukleation 3,8%. Für das Auftreten dauerhafter motorischer Störungen sind beide Operationsmethoden somit gleichwertig, da der Unterschied wie aus Tabelle 9 ersichtlich nicht signifikant ist. Für die vorliegende Auswertung lässt sich daraus schlussfolgern, dass die latero-faziale Parotidektomie

eher zu direkt postoperativen Beeinträchtigung der mimischen Muskulatur führte. Im Hinblick auf dauerhafte Funktionseinschränkungen waren beide Operationsmethoden gleichwertig.

Die gängige Fachliteratur stellt Operationsmethoden für die Ohrspeicheldrüse hauptsächlich anhand des Auftretens von vorübergehenden und permanenten Fazialisschwächen gegenüber.

In der vorliegenden Auswertung liegen die Ergebnisse für die latero-faziale Parotidektomie bei 18% für vorübergehende und bei 10% für dauerhafte Funktionseinschränkungen jeglicher Ausprägung des Nervus facialis.

Bei McGurk et al. kam es nach 139 latero-fazialen Parotidektomien zur Therapie einer benignen Neoplasie in 32% zu vorübergehenden und in 1,4% zu permanenten Fazialispareesen (47). Wennmo et al. studierten 57 latero-faziale Parotidektomien und gab 16% vorübergehende und 7% dauerhafte Paresen an (63). Laccourreye et al. gaben eine Spanne für latero-faziale Parotidektomien bezüglich der vorübergehenden Paresen von 16-63% an und hinsichtlich der dauerhaften von 0-16% (50). Die Daten der gegenwärtigen Arbeit reihen sich mit 18% und 10% Funktionsstörungen demnach gut in diesen Rahmen ein.

Bei den Enukektionen kam es in dieser Studie zu 3,9% vorübergehenden Funktionsstörungen und zu 3,8% permanenten Beeinträchtigungen der motorischen Nervenfunktion.

Bei McEvedy et al. waren es 1976 nach der Durchführung von 73 Enukektionen aufgrund pleomorpher Adenome 12,3% vorübergehende Fazialispareesen und 5,5% dauerhafte (38). Armitstead et al. entfernten 76 pleomorphe Adenome mittels Enukektion und beobachtete 10,5% vorübergehende Fazialispareesen und 1,3% dauerhafte Einschränkungen (48). Nach 113 Enukektionen gaben Heller et al. 1988 kein einziges Auftreten einer permanenten Fazialispareese an (72). Ebenso war es bei Comoretto et al. 1990, die 165 Enukektionen durchführten mit weder vorübergehender noch dauerhafter Beeinträchtigung des Nervus facialis im Ergebnis (73).

Einen direkten Vergleich zwischen latero-fazialer Parotidektomie und Enukektion machten Haw et al. 1975 (36). Sie konnten anhand von 18 latero-fazialen Parotidektomien beobachten, dass in sechs Fällen (33%) eine Nervenverletzung auftrat, während es nach 50 Enukektionen in lediglich 6% zu Defiziten kam.

Insgesamt lässt sich folgendes durch die aufgeführten Literaturangaben und die Ergebnisse der gegenwärtigen Arbeit ableiten: Nach der Durchführung einer Enukektion kommt es in einem geringeren Maße zu vorübergehenden motorischen Funktionsstörungen des Gesichtsnerven als nach einer latero-fazialen Parotidektomie. Bleibende motorische Einschränkungen der Gesichtsmuskulatur zeigen keinen direkten Zusammenhang zu einer Operationsmethode. Je größer der Eingriff, desto eher kann eine vorübergehende Irritation des Gesichtsnerven auftreten.

Es wurden auch Untersuchungen veröffentlicht, die zu anderen Resultaten kamen. So berichteten Woods et al. 1975 über ihre Erfahrungen mit 1360 Parotistumoren (36). Sie beobachteten nach Enukleationen in 5% dauerhafte Paresen, während es nach latero-fazialen Parotidektomien in nur 3% zu dieser Komplikation kam. Hawe et al. und Gunn et al. kamen zu der Schlussfolgerung, dass es nach größeren Eingriffen zu mehr vorübergehenden Fazialis paresen kommt, während bei kleineren Interventionen vermehrt dauerhafte Paresen auftreten (45). Als Ursache dafür wird erachtet, dass der Operateur bei Eingriffen ohne sorgfältige Nervendarstellung nicht den exakten Nervenverlauf erkennen kann. So soll es häufiger zu irreversiblen Verletzungen des Nervus facialis kommen. Zum anderen könnte die gewissenhafte Präparation am Nerven eher zu vorübergehenden Funktionseinschränkungen führen (45). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit können diese Erklärungen wie oben dargelegt nicht stützen.

4.2.2 Sensibilitätsstörungen

Neben den gewiss störenden motorischen Behinderungen berücksichtigt die vorliegende Auswertung ergänzend das Auftreten und die Ausprägung von Empfindungsstörungen im Gesichtsbereich nach einer Parotisoperation. Besonders Männer, die sich täglich einer Barthaarrasur aussetzen müssen, werden beständig mit der veränderten Empfindung des betroffenen Hautareals konfrontiert.

Wie bei den motorischen Beeinträchtigungen basieren auch diese Angaben auf dem Empfinden der Betroffenen, eine einheitliche Klassifikation hinsichtlich der Sensibilitätsstörungen wurde nicht angewandt.

In der Literatur gibt es nur wenige Untersuchungen, die sich bei einem Operationsvergleich von latero-fazialer Parotidektomie und Enukleationen auf die sensible Nervenqualität konzentrieren. Marshall et al. berichteten von 173 chirurgischen Eingriffen aufgrund von gutartigen Parotistumoren (74). Es traten postoperativ in 66,2% Sensibilitätsstörungen insbesondere des Ohrläppchens und der Wange auf. Nach einem Jahr klagten nur noch 30,6% über Empfindungsstörungen. Die vorliegende Arbeit analysierte jedoch nicht nur das Auftreten von Sensibilitätsstörungen postoperativ und nach einem entsprechenden Zeitintervall, sondern stellt anhand dieses Kriteriums die latero-faziale Parotidektomie und die Enukleation einander gegenüber. Postoperative Sensibilitätsstörungen ergaben sich bei der latero-fazialen Parotidektomie in 69,7%, bei der Enukleation in 34,6% der Fälle. Langfristig noch bestehende Empfindungsstörungen lieferten die Resultate 54,5% und 23,1%.

Besonders betroffen ist bei beiden Therapiemethoden die Ohrmuschel und das Ohrläppchen, sowie direkt nach dem Eingriff zusätzlich der Wangen- und Mundbereich. Es ist postoperativ

und auch bei längerer Beobachtung ein Intensitätsunterschied in Bezug auf die Sensibilitätsstörungen zwischen den Operationsmethoden vorhanden. Im Ergebnisteil wurden diese Sachverhalte detailliert dargelegt. Direkt nach einer Eukleation sind die Sensibilitätsstörungen an Ohr, Mund und Wange geringer ausgeprägt als direkt nach einer latero-fazialen Parotidektomie. Auch nach dem follow up weisen Eukleationspatienten geringer ausgeprägte sensible Defizite des Ohrbereiches auf als Patienten, die sich einer latero-fazialen Parotidektomie unterzogen hatten. Auch hier gelangt man zu der These, je größer der Eingriff, desto eher können Sensibilitätsstörungen auftreten bzw. umso ausgeprägter können sie sein (63, 69, 70).

Man sollte sich egal ob motorische oder sensible Funktionseinschränkungen vergegenwärtigen, dass sich das operative Prozedere innerhalb der letzten Jahrzehnte gewandelt hat. Der Operateur nutzt heute ein Fazialismonitoring sowie weitere Hilfsmittel zur Vermeidung von Nervenverletzungen. Eukleationen von heute sind daher nur bedingt mit den Studien von vor 50 Jahren vergleichbar (73).

Anhand der vorliegenden Arbeit lässt sich somit bezüglich der motorischen und sensiblen Nervenverletzungen der Schluss ziehen: Eukleationen, wie sie an der Charité Universitätsmedizin Berlin innerhalb des Zeitraums von 1996 bis 2005 vorgenommen wurden, führten im Gegensatz zu latero-fazialen Parotidektomien zu einer geringeren Anzahl an vorübergehenden motorischen Beeinträchtigungen. Auch Sensibilitätsstörungen waren in Auftreten und Intensität direkt nach einer Eukleation seltener bzw. geringer ausgeprägt als direkt nach einer latero-fazialen Parotidektomie. Auch noch Jahre nach dem Eingriff war der Zusammenhang zwischen Operationsmethode und Sensibilitätsstörungen nachweisbar.

4.2.3 Frey-Syndrom

Das Frey-Syndrom stellt eine späte Komplikation nach Operationen der Ohrspeicheldrüse dar. Meist bildet es sich sechs bis zwölf Monaten postoperativ aus (8, 40, 41, 64). Auch ein Auftreten erst nach zwei, drei oder gar fünf Jahren wird berichtet (50, 57, 75).

Ursache ist eine Durchtrennung parasymphathischer Nervenfasern, die mit dem Nervus auricularis magnus verlaufen und präoperativ für die sekretorische Funktion der Parotisdrüse zuständig waren (41). Postoperativ sprossen diese Nervenendigungen wieder aus. Treffen sie auf eine Speicheldrüse, so nehmen sie ihre sekretorische Funktion wieder auf. Gelangen sie aber an die sympathischen Axone der kleinen Hautgefäße und -schweißdrüsen, folgen sie diesen und leiten ihre Informationen an eben diese Strukturen weiter (41). Die Symptomatik von Rötung, Erwärmung und Schweißabsonderung während einer Mahlzeit oder auch nur beim Kauvorgang

ist damit gut nachvollziehbar (71). Sie führte in der vorliegenden Analyse bei fast einem Drittel der Betroffenen zu stärkerer Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens. Die Abbildung 18 im Ergebnisteil stellt die Aussagen der Betroffenen dar. Das Frey-Syndrom wird zum Vergleich von Operationsverfahren ebenso wie die oben bereits erörterte Fazialisfunktion herangezogen.

Alle 26 Patienten deren Tumor enukleiert wurde und alle 100 Patienten deren Tumor mittels latero-fazialen Parotidektomien entfernt wurde, sind zu den Symptomen des Frey-Syndroms befragt worden. Keinem der Patienten der E nukleationsgruppe waren die beschriebenen Anzeichen bekannt. Comoretto et al. fanden nach 165 E nukleationen auch kein Frey-Syndrom, ebenso ging es Armitstead et al. nach 76 E nukleationen (48, 73). Wennmo et al. gaben bei einer Gruppe bestehend aus 33 Patienten, die mittels einer E nukleation oder einer limited excision therapiert wurden, in 6% die Manifestation eines Frey-Syndroms an (63). Bei Spiro et al. kam es bei 17 enukleierten Patienten allerdings in fünf (29,4%) Fällen zu einem Frey-Syndrom (40). Daten zum Frey-Syndrom nach latero-fazialer Parotidektomie liegen häufiger vor. Wennmo et al. fanden bei 57 Patienten in 19% ein Frey-Syndrom (63). Maynard et al. erzielten mit 17% nach 130 latero-fazialen Parotidektomien ein gleichwertiges Ergebnis (36). Gleichwohl gibt es auch hier Angaben, die weit mehr Betroffene zählen. Laut Küttner et al. kam es nach latero-fazialer Parotidektomie von 69 Patienten in 62% zur Ausbildung eines Frey-Syndroms (41). Spiro et al. erhielten 1966 bei 114 Patienten in 71,1% der Fälle ein Frey-Syndrom (40). Nach den in der vorliegenden Untersuchung durchgeführten 100 latero-fazialen Parotidektomien gaben die Betroffenen in 44% an, eine mahlzeitenabhängige Schweißabsonderung innerhalb des ehemaligen Operationsgebietes wahrzunehmen.

Bei diesen Daten bezüglich des Frey-Syndroms muss berücksichtigt werden, ob das Frey-Syndrom durch eine objektive Methode nachgewiesen wurde oder die Diagnose allein auf Patientenaussagen beruht.

Objektive Nachweismethoden wie es der Stärke-Iod-Test darstellt, werden häufig genutzt. Sie decken allerdings einen weit größeren Anteil an Betroffenen auf, als es die Patienten selbst tun. Dulguerov et al. führten bei 60 Patienten zunächst eine Befragung durch und verglichen die Angaben bezüglich des Frey-Syndroms mit den Ergebnissen der anschließenden objektiven Nachweismethode (71). Ein objektivierbares Frey-Syndrom ergab sich in 86%. Die Symptome eines Frey-Syndroms waren aber nur 38% der Patienten bekannt. Vergleichbare Erkenntnisse machten Küttner et al. (41).

Die gegenwärtige Studie bezieht sich nur auf die allein subjektiven Angaben der Patienten hinsichtlich der Symptome des Frey-Syndroms. Ein objektivierbares aber klinisch für den Patienten nicht merkbare Frey-Syndrom hat eventuell wissenschaftliches Interesse. Es stellt in

keinem Fall eine Indikation für eine therapeutische Intervention dar. Ein Vergleich von Operationsmethoden sollte sich daher auf die Aussagen der Betroffenen stützen. Sie sind es, die eine Einschränkung des alltäglichen Lebens erfahren oder trotz positiven Tests keine Therapie für nötig halten.

Ein Stärke-Iod-Test sollte dann zur Anfärbung des betroffenen Gebietes herangezogen werden, wenn eine Therapie des Frey-Syndroms mit Botulinum Toxin A gewünscht ist und das betroffene Areal markiert werden muss (41).

Der Vergleich von latero-fazialer Parotidektomie und Enukleation hinsichtlich des Auftretens eines subjektiv empfundenen Frey-Syndroms ergab: Nach latero-fazialen Parotidektomien ist eher mit dem Auftreten des Frey-Syndroms zu rechnen, als dies nach Enukleationen der Fall ist. Berücksichtigt man die oben dargestellte Entstehungstheorie für das Frey-Syndrom lässt sich dieses leicht nachvollziehen. Bei einem großen operativen Eingriff, wie einer latero-fazialen Parotidektomie, wird ein Hautlappen präpariert und ein großer Drüsenanteil reseziert. Bei der Enukleation dagegen wird kein Speicheldrüsengewebe entnommen und es kommt zur Durchtrennung von wenigen sekretorischen Fasern. Werden dennoch Nervenfasern durchtrennt, treffen diese bei der Aussprossung mit höherer Wahrscheinlichkeit auf intaktes Drüsengewebe.

4.2.4 Rezidive

Rezidive stellen im Kontrast zur Beeinträchtigung der Sensibilität, des Nervus facialis oder dem Auftreten des Frey-Syndroms eine Komplikation größerer Tragweite in der operativen, kurativ ausgerichteten Therapie von Tumoren dar.

Ist innerhalb des vernarbten Operationsgebietes ein Zweiteingriff aufgrund eines Tumorrezidivs nötig, so stellt sich die Frage, ob die Erstoperation hätte ausgedehnter vollzogen werden müssen, auch unter einem möglicherweise erhöhten Risiko für Nervenschäden oder einem Frey-Syndrom. Seit Jahrzehnten wird bereits über das optimale Operationsverfahren diskutiert, mit der kein Rezidiv, aber auch keine Beeinträchtigung des Nervus facialis auftritt. Das Resultat der gegenwärtigen Analyse ergab nach 26 Enukleationen eine Ausbildung von Rezidiven in zwei Fällen, was 7,7% entspricht. Nach 100 latero-fazialen Parotidektomien kam es in 3,0% und damit bei drei Patienten zu einer Wiedererkrankung. Statistisch signifikant ist dieser Unterschied jedoch nicht. Die Literaturangaben zu beiden Therapiemethoden sind sehr variabel. McFarland et al. erlangten 1936 ohne Operationsmikroskop nach Enukleationen Rezidivraten von 20-45% (7). In den fünfziger Jahren wurden durch Frazell et al. und auch Patey et al. weiterhin Rezidive in bis zu 40% der erfolgten Enukleationen angegeben (76). Nach den Aussagen von Batsakis et al. waren nach Enukleationen sogar 57% Rezidive zu verzeichnen (63). Dennoch gibt es weit

geringere Prozentzahlen. So berichteten Ende der siebziger Jahre Gleave et al. von 1,9% Rezidive nach Enukleation pleomorpher Adenome und Armitstead et al. nach 76 Enukleationen bei pleomorphen Adenomen gar von nur 1,3% (36, 48). Daten von Haw et al., McEvedy et al. und Van Miert et al. liegen ebenfalls in dieser Größenordnung (36, 38, 45). Zu beachten ist, dass in einem Teil der zitierten Studien nach einer Enukleation eine Strahlentherapie angeschlossen wurde. Die Durchführung einer Strahlentherapie bei benignen Tumoren ist heute nicht mehr indiziert. Eine Inkaufnahme der Nebenwirkungen rechtfertigt ihre Anwendung bei benignen Neoplasien nicht. Auch die präventive Effizienz ist nicht belegbar. So geben Comoretto et al. ohne Strahlentherapie kein einziges Rezidiv nach den bereits mehrfach angeführten 165 Enukleationen an (73).

Bei der latero-fazialen Parotidektomie verhält es sich etwas anders. Sie brachte es nach ihrer Einführung laut McGurk et al. auf lediglich 2% Rezidive (14). Richardson et al. und Conley et al. kamen für latero-faziale Parotidektomien gar auf Rezidivraten von nur 1% (42, 57). Wennmo et al. gaben dagegen 8,7% an (63).

Bei allen diesen Angaben ist wie oben bereits angeführt zu berücksichtigen, dass sich das operative Vorgehen seit den ersten Daten über Rezidive nach Enukleationen von Wood et al. aus dem Jahre 1904 erheblich verändert hat (2). Hybinette et al. bezeichneten 1935 als Enukleation folgendes Vorgehen: Inzision der Tumorkapsel, Ausschabung des tumorösen Inhaltes mit anschließender Entfernung der Kapsel (35). Dallera et al. beschrieben noch 1993 und Hancock et al. 1999 die Enukleation als ein schnelles Herausschälen des Tumors, während Wennmo et al. bereits 1988 und Comoretto et al. 1990 auf die Wandlung dieses Eingriffs im Laufe der Zeit hingewiesen hatten (2, 63, 73, 77). Darüber hinaus besteht laut Donovan et al. eine latero-faziale oder totale Parotidektomie in 60% der Fälle aus Prinzipien, die typisch für eine Enukleation sind (35). In diesen Fällen wird insbesondere bei Nervenkontakt entlang der Kapsel präpariert. Nur in 40% der Parotidektomien wird demnach der Drüsenlappen mit dem intakten und bestenfalls nicht sichtbaren Tumor reseziert.

Wichtig zur Einordnung von Rezidivangaben ist das erreichte follow up. Rezidive treten nach äußerst variablen Intervallen auf. Entsprechend Yugueros et al. liegt die Zeit, die bis zur Manifestation eines Rezidivs vergeht im Rahmen von drei bis 15 Jahren (43). Richardson et al. gaben für pleomorphe Adenome einen Zeitraum zwischen fünf und zehn Jahren an (57). Armitstead et al. machten nach im Mittel einem Jahr follow up Aussagen zu entstandenen Rezidiven (48). Laut Kirklin et al. entwickeln sich Rezidive innerhalb von 20 Jahren in 28% und bei einem Intervall von 30 Jahren zeigen sich 33% aller Rezidive (42).

Ergänzt wird die Diskussion über Rezidive bei den Zystadenolymphomen noch dadurch, dass nicht bekannt ist, ob eine erneute Ausbildung überhaupt als Rezidiv bezeichnet werden kann. Cummings et al. bezweifeln, dass Zystadenolymphome der gleichen Parotisdrüse vergrößerte Überbleibsel des Primärtumors sind (69). Die Autorengruppe sieht sie als neue Tumormanifestationen an. Begründet wird dies durch eine Multizentrität der Zystadenolymphome. Ebenso argumentierten Patil et al. 2005 und Rubio et al. bereits 1981 (21, 25).

Die Erstmanifestationen der beiden Zystadenolymphomrezidive in der vorliegenden Arbeit sind mittels Enukleation und einer als Lymphknotenexstirpation bezeichneten Operationsmethode entfernt worden. Die Umkapselung von Zystadenolymphomen wird selten angezweifelt (22). So ist es nicht unwahrscheinlich, dass die primären Neoplasien beider Patienten vollständig entfernt werden konnten und die zweite Tumormanifestation eine Folge der Tumormultizentrität darstellt.

Bei den pleomorphen Adenomen stand eine Multizentrität ebenfalls zur Diskussion (2, 51, 63), diese wurde aber in jüngeren Studien bereits widerlegt (2, 73). Ein größerer Diskussionspunkt ist bei pleomorphen Adenomen, inwieweit die Neoplasie eine Tumorkapsel aufweist. Obwohl sich pleomorphe Adenome makroskopisch meist als gut bekapselte Strukturen offenbaren, finden sich auf mikroskopischer Ebene Kapselperforationen. Sie sind bereits 1957 von Patey et al. und Thackray et al. beschrieben worden (32). Webb et al. konnten 2001 bei 42% der untersuchten 126 pleomorphen Adenome eine Kapselinvasion feststellen (33). Des Weiteren waren in 11,9% umkapselte Tumorsatelliten in der Peripherie erkennbar. Eine Multizentrität der pleomorphen Adenome war nicht nachweisbar. Besonders risikobehaftet für die Entwicklung eines Rezidivs sind laut einigen Autoren weibliche Patienten, deren Erstmanifestation in bereits jungem Alter auftrat (43, 44, 78).

Unter Berücksichtigung der angeführten Kritikpunkte ist die Enukleation, in der Vorgehensweise wie sie an der Charité Universitätsmedizin Berlin innerhalb des Beobachtungszeitraums vollzogen wurde, hinsichtlich Rezidiventstehung der latero-fazialen Parotidektomie ebenbürtig. Eine endgültige Aussage ist dennoch erst möglich, wenn für alle Patienten eine genügend lange Nachverfolgungszeit gewährleistet ist.

Die dargestellten Ergebnisse zum Vergleich der Operationsmethoden sind ausschließlich retrospektiv erhoben worden. Patientenangaben bezüglich des direkt postoperativen Befindens, der Ausbreitung von Sensibilitätsstörungen oder möglicher motorischer Defizite sind einige Jahre nach dem Eingriff nicht mehr so präsent oder erinnerlich. Diese Fehlermöglichkeit ist bei jeglicher retrospektiver Auswertung zu beachten. Hinsichtlich der Rezidivangaben ist darauf zu

verweisen, dass nicht alle Patienten beider Gruppen nach dem follow up befragt werden konnte, so dass es möglicherweise zu Rezidiven kam, die in die Auswertung nicht mit eingeflossen sind.

5 Zusammenfassung

Das pleomorphe Adenom gilt als der häufigste gutartige Parotistumor. In jüngeren Studien konnte eine Zunahme von Zystadenolympfomen gezeigt werden, was in der Literatur vor allem auf einen gestiegenen inhalativen Tabakkonsum zurückgeführt wird.

Ziel der Studie war es, die Relation von pleomorphen Adenomen und Zystadenolympfomen von 1996-2005 an der Charité Universitätsmedizin Berlin zu analysieren, sowie den möglichen Zusammenhang von Faktoren wie inhalativem Tabakkonsum, Geschlecht und Alter auf die Tumormanifestation zu untersuchen.

Es wurden ca. 1600 Patientenakten gesichtet und 474 Patienten in die Studie eingeschlossen. Zur Beantwortung der Zielstellung wurden Epikrisen, Operationsberichte und histologische Befunde ausgewertet. Ergänzend wurde ein Telefoninterview durchgeführt um weitere mögliche Risikofaktoren wie inhalativen Tabakkonsum, Alkoholkonsum und Familienanamnese für die Tumormanifestation zu erfassen.

Insgesamt wurden im o.g. Zeitraum 225 (48%) Zystadenolympfome und 213 (45%) pleomorphe Adenome diagnostiziert, was einem Verhältnis von 1:0,9 entspricht. In der Patientengruppe mit Zystadenolympfom gab es 67% Männer und damit signifikant mehr Männer als in der Gruppe der Patienten mit pleomorphem Adenom, von denen nur 43% männlichen Geschlechts waren. Das mittlere Erkrankungsalter der Patienten mit Zystadenolympfom war mit 60,5 Jahren signifikant älter als bei Patienten mit pleomorphem Adenom, die im Mittel in einem Alter von 46,7 Jahren erkrankten. Die Auswertung der Angaben zu inhalativem Tabakkonsum zeigte, dass Patienten mit Zystadenolympfom in 97,1% eine Raucheranamnese aufwiesen und damit signifikant mehr geraucht hatten als Patienten mit pleomorphem Adenom, die in 59,1% geraucht hatten. Hinsichtlich der weiteren Risikofaktoren waren keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Tumorentitäten nachweisbar.

Im zweiten Teil der Studie erfolgte ein Vergleich zwischen den zwei Operationsmethoden Enukleation und latero-fazialer Parotidektomie. Vergleichspunkte waren postoperative Komplikationen, wie Fazialisfunktion, Sensibilitätsstörungen, Wundheilungsstörungen, Gesichtsasymmetrie, Narbenbildung und Frey-Syndrom sowie insbesondere die Rezidiventstehung. Für den Vergleich wurde ein Telefoninterview mit den betroffenen Patienten durchgeführt, in dem die Patienten retrospektiv befragt wurden und somit rein subjektive Angaben erfasst worden sind. Für den Operationsmethodenvergleich wurden 26 Enukleationen mit 100 latero-fazialen Parotidektomien verglichen. Die Auswertung der postoperativen Fazialisfunktion ergab im Verlauf keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden

Operationsmethoden. Hinsichtlich persistierender Sensibilitätsstörungen zeigte sich ein signifikanter Unterschied allein im Ohrbereich. Patienten nach latero-fazialer Parotidektomie gaben in diesem Bereich signifikant häufiger Gefühlsstörungen an, als Patienten nach Enukleation. Weiterhin empfanden Patienten, deren Tumor enukleiert worden war, ihr Gesicht als signifikant weniger asymmetrisch als Patienten, deren Tumor mittels latero-fazialer Parotidektomie entfernt worden war. Hinsichtlich des Auftretens des Frey-Syndroms ergab sich, dass es nach einer latero-fazialer Parotidektomie signifikant häufiger zur Ausbildung eines Frey-Syndroms kam als nach einer Enukleation. Für die weiteren Vergleichspunkte, insbesondere auch die Rezidiventstehung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Operationsmethoden.

Das Verhältnis von Zystadenolymphomen und pleomorphen Adenomen war in der vorliegenden Auswertung im Gegensatz zur Mehrheit der Literaturangaben ausgeglichen. Zu möglichen Faktoren, die einen Einfluss auf die Zystadenolymphommanifestation haben könnten, scheinen männliches Geschlecht, erhöhtes Lebensalter und inhalativer Tabakkonsum zu gehören. Weitere Ursachen, insbesondere genetischer oder auch endokriner Art, könnten ebenfalls eine Rolle spielen und sollten weiterhin untersucht werden. Der Vergleich der Operationsmethoden ergab, dass die Ergebnisse nach einer Enukleation hinsichtlich der Rezidiventstehung und auch der Fazialisbeeinträchtigung mit den Ergebnissen nach einer latero-fazialen Parotidektomie vergleichbar waren. Ein Vorteil der Enukleation ist, dass Sensibilitätsstörungen, Gesichtsasymmetrie und Frey-Syndrom seltener auftreten. Die Entscheidung über die Wahl der Operationsmethode liegt immer beim Operateur. Einflussfaktoren, wie Tumorlokalisierung, Tumorgröße und ggf. erfolgte Voroperationen sind bei der Wahl des operativen Eingriffs ebenfalls heranzuziehen. Die Evaluation von Operationsmethoden, wie in der vorliegenden Studie, kann dem Operateur zusätzliche Anhaltspunkte geben. Auch in Zukunft werden etablierte Operationsmethoden weiter modifiziert werden, um bei den betroffenen Patienten optimale Ergebnisse zu erzielen.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Donath K, Ußmüller J. Ätiopathogenese und Histopathologie der Speicheldrüsenerkrankungen. *Laryngo-Rhino-Otol* 2001;80 Supplement 1:1-25.
- 2 Witt RL. The Significance of the Margin in Parotid Surgery for pleomorphic Adenoma. *Laryngoscope* 2002;112:2141-2154.
- 3 Al Salamah SM, Khalid K, Khan IAR, Gul R. Outcome of surgery for parotid tumours: 5-year experience of a general surgical unit in a teaching hospital. *ANZ J Surg* 2005;75:948-52.
- 4 Pinkston JA, Cole P. Incidence rates of salivary gland tumors: Results from a population-based study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120:834-40.
- 5 Spiro RH. Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2,807 patients. *Head Neck Surg* 1986;8:177-84.
- 6 Przewozny T, Stankiewicz C. Neoplasms of the parotid gland in northern Poland, 1991-2000: an epidemiologic study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004;361:369-375.
- 7 Smith SL, Komisar A. Limited Parotidectomy: The Role of Extracapsular Dissection in Parotid Gland Neoplasms. *Laryngoscope* 2007;117:1163-7.
- 8 Leverstein H, van der Wal JE, Tiwari RM, van der Waal I, Snow GB. Surgical management of 246 previously untreated pleomorphic adenomas of the parotid gland. *Br J Surg* 1997;84:399-403.
- 9 Lim LHY, Chao SS, Goh CHK, Yung C, Goh YH, Khin LW. Parotid gland surgery: 4-year review of 118 cases in an Asian population. *Head Neck* 2003;25:543-8.
- 10 Sinha BK, Buntine DW. Parotid gland tumors. Clinicopathologic study. *Am J Surg* 1975;129:675-81.
- 11 Beutner D, Wittekindt C, Dinh S, Huttenbrink K, Guntinas-Lichius O. Impact of lateral parotidectomy for benign tumors on quality of life. *Acta Oto-Laryngologica* 2006;126:1091-5.
- 12 Kennedy TL. Warthin's tumor: a review indicating no male predominance. *Laryngoscope* 1983;93:889-91.
- 13 Bova R, Saylor A, Coman WB. Parotidectomy: review of treatment and outcomes. *ANZ J Surg* 2004;74:563-8.
- 14 Stennert E, Junghölsing M. Chirurgie der Glandula parotis einschließlich rekonstruktiver Fazialis-Chirurgie: Standard und Qualitätssicherung. *Laryngo-Rhino-Otol* 2001;80 Supplement 1:156-197.

- 15 Boenninghaus HG, Lenarz T. Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, 12. Auflage, Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2005:333.
- 16 Arnold W, Ganzer U. Checkliste Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, 4.Auflage, Georg Thieme Verlag, 2005:480.
- 17 Pinkston JA, Cole P. Cigarette smoking and Warthin's tumor. *Am J Epidemiol* 1996;144:183-7.
- 18 Webb AJ, Eveson JW. Parotid Warthin's tumour Bristol Royal Infirmary (1985-1995): a study of histopathology in 33 cases. *Oral Oncology* 2002;38:163-71.
- 19 Chung YF, Khoo ML, Heng MK, Hong GS, Soo KC. Epidemiology of Warthin's tumour of the parotid gland in an Asian population. *Br J Surg* 1999;86:661-4.
- 20 Klusmann JP, Wittekindt C, Preuss SF, Al Attab A, Schroeder U, Guntinas-Lichius O. High risk für bilateral Warthin tumors in heavy smokers-review of 185 cases- *Acta Otolaryngol* 2006;126:1213-7.
- 21 Ebbs R, Webb AJ. Adenolymphoma of the parotid: aetiology, diagnosis and treatment. *Br J Surg* 1986;73:627-30.
- 22 Lamelas J, Terry JH, Alfonso AE. Warthin's Tumor: Multicentricity and Increasing Incidence in Women. *Am J Surg* 1987;154:347-51.
- 23 Cadier M, Watkin G, Hobsley M. Smoking predispose to parotid adenolymphoma. *Br J Surg* 1992;79:928-930.
- 24 Teymoortash A, Werner JA. Tissue that has lost its track: Warthin's tumour. *Virchows Arch* 2005;446:585-8.
- 25 Patil K, Mahima VG, Kalia S. Papillary cystadenoma lymphomatosum: Case report and review of literature. *Indian J Dent Res* 2005;16:153-8.
- 26 Yu GY, Liu B, Li ZL, Peng X. Smoking and the development of Warthin's tumour of the parotid gland. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1998;36:183-185.
- 27 Doerr W, Seifert G. Spezielle pathologische Anatomie. Springer Verlag. 1996; 373-377, 648-664.
- 28 Küppers R. Erfahrungen aus fünfzehn Jahren Parotischirurgie. Dortmund: Klinikum Dortmund gGmbH HNO. Ref.Typ: Dissertation Dortmund, 2004:1-74.
- 29 Takahama A, da Cruz Perez DE, Margin J, de Almeida OP, Kowalski LP. Giant pleomorphic adenoma of the parotid gland. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008;13:E58-60.
- 30 Frylinck JR. An unusual tumour. *S Afr Med J* 1956;30:479.

- 31 Remmele W, Bettendorf V. Pathologie, Band 2, Verdauungsorgane. Springer Verlag.1996;63-64.
- 32 Patey DH, Thackray AC. The treatment of parotid tumours in the light of a pathological study of parotidectomy material. Br J Surg 1957;45:477–487.
- 33 Webb AJ, Eveson JW. Pleomorphic adenomas of the major salivary glands: a study of the capsular form in relation to surgical management. Clin Otolaryngol 2001;26:134-42.
- 34 Seifert G, Sobin LH. The World Health Organization's Histological Classification of Salivary Gland tumors. A Commentary on the Second Edition. Cancer 1992;70:379-85.
- 35 Donovan DT, Conley JJ. Capsular significance in parotid tumor surgery: reality and myths of lateral lobectomy. Laryngoscope 1984;94:324-9.
- 36 Maynard JD. Management of pleomorphic adenoma of the parotid. Br J Surg. 1988;75:305-8.
- 37 Papadogeorgakis N, Skouteris CA, Mylonas AI, Angelopoulos AP. Superficial parotidectomy: technical modifications based on tumour characteristics. Craniomaxillofac Surg 2004;32:350-353.
- 38 McEvedy BV, Ross WM. The treatment of mixed parotid tumours by enucleation and radiotherapy. Br J Surg 1976;63:341-2.
- 39 Theissing J, Rettinger G, Werner JA. HNO-Operationslehre, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag. 2005:310-312.
- 40 Spiro RH, Martin H. Gustatory Sweating Following Parotid Surgery and Radical Neck Dissection. Ann Surg 1967;165:118-26.
- 41 Küttner C, Berens A, Tröger M, Keil C, Eckardt A. Frey-Syndrom nach lateraler Parotidektomie. Mund Kiefer Gesichtschir 2001;5:144-9.
- 42 Clairmont AA, Richardson GS, Hanna DC. The Pseudocapsule of Pleomorphic Adenomas (Benign Mixed Tumors) The Argument against Enucleation. Am J Surg 1977;134:242-3.
- 43 Zbären P, Tschumi I, Nuyens M, Stauffer E. Recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland. Am J Surg 2005;189:203-7.
- 44 McGregor AD, Burgoyne M, Tan KC. Recurrent pleomorphic adenoma-the relevance of age at first presentation. Br J Plast Surg 1988;41:177-81.
- 45 Touquet R, Mackenzie J, Carruth JAS. Management of the parotid pleomorphic adenoma, the problem of exposing tumour tissue at operation. The logical pursuit of treatment policies. Br J Oral Maxillofac Surg 1990;28:404-8.

- 46 O'Brien CJ. Current management of benign parotid tumors-the role of limited superficial parotidectomy. *Head Neck* 2003;25:946-52.
- 47 McGurk M, Thomas BL, Renehan AG. Extracapsular dissection for clinically benign parotid lumps: reduced morbidity without oncological compromise. *Br J Cancer* 2003;89:1610-13.
- 48 Armitstead PR, Smiddy FG, Frank HG. Simple enucleation and radiotherapy in the treatment of the pleomorphic salivary adenoma of the parotid gland. *Br J Surg* 1979;66:716-7.
- 49 Al-Khateeb TH, Ababneh KT. Salivary tumors in north Jordanians: A descriptive study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103:e53-e59.
- 50 Laccourreye H, Laccourreye O, Cauchois R, Jouffre V, Ménard M, Brasnu D. Total Conservative Parotidectomy for Primary Benign Pleomorphic Adenoma of the Parotid Gland: A 25-Year Experience with 229 Patients. *Laryngoscope* 1994;104:1487-94.
- 51 Shaw CKL, Sood S, Bradley PJ, Krishnan S. Unusual mass in the parapharyngeal space a Warthin's tumour. *ANZ J Surg* 2006;76:193-4.
- 52 Guntinas-Lichius O, Klussmann JP, Wittekindt C, Stennert E. Parotidectomy for benign parotid disease at a university teaching hospital: outcome of 963 operations. *Laryngoscope* 2006;116:534-40.
- 53 Mikrozensus Rauchen 1995, Statistisches Bundesamt Wiesbaden
- 54 Mikrozensus Rauchen 1999, Statistisches Bundesamt Wiesbaden
- 55 Mikrozensus Fragen zur Gesundheit 2005, Rauchgewohnheiten, Statistisches Bundesamt Wiesbaden 2006
- 56 Thamm M, Lampert T. Tabak-Zahlen und Fakten zum Konsum. Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen. *Jahrbuch Sucht, Neuland Geesthacht* 2005:29-51.
- 57 Richardson GS, Dickason WL, Gaisford JC, Hanna DC. Tumors of salivary glands. *Plast Reconstr Surg* 1975;55:131-8.
- 58 Keller AZ. Residence, age, race and relation factors in the survival and association with salivary tumors. *Am J Epidemiol* 1969;90:269-77.
- 59 Vargas PA, Gerhard R, Araujo Filho VJF, de Castro IV. Salivary gland tumors in a Brazilian population: a retrospective study of 124 cases. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 2002;57:271-6.
- 60 Shah N, Tighe JV, Barrett AW, Kumar S, Allen JP. Bilateral intraparotid and extraparotid Warthin's tumours. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2007;45:238-9.

- 61 Leverstein H, Van der Wal JE, Tiwari RM, Van der Waal I, Snow GB. Results of the surgical management and histopathological evaluation of 88 parotid gland Warthin's tumours. *Clin Otolaryngol* 1997;22:500-3.
- 62 Sungur N, Akan IM, Ulusoy MG, ÖzdemirR, Kiliñç H, Ortak T. Clinicopathological Evaluation of Parotid Gland Tumors: A Retrospective Study. *J Craniofac Surg* 2002;13:26-30.
- 63 Wennmo C, Spandow O, Emgard P, Krouthen B. Pleomorphic adenomas of the parotid gland: superficial parotidectomy or limited excision? *J Laryngol Otol* 1988;102:6,3-5.
- 64 Laskawi R, Schott T, Mirzaie-Petrie M, Schroeder M. Surgical Management of Pleomorphic Adenomas of the Parotid Gland: A Follow-up Study of Three Methods. *J Oral Maxillofac Surg* 1996;54:1176-9.
- 65 Piekarski J, Nejc D, Szymczak W, Wrnoski K, Jeziorski A. Results of Extraxapsular Dissection of Pleomorphic Adenoma of Parotid Glang. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:1198-1202.
- 66 Lönn S, Ahlborn A, Christensen HC, Johansen C, Schüz J, Edström S, et al. Mobile Phone Use and Risk of Parotid Gland Tumor. *Am J Epidemiol* 2006;164:637-43.
- 67 Marchesi M, Biffoni M, Trinchi S, Turriziani V, Campana FP. Facial Nerve Function After Parotidectomy for Neoplasms with Deep Localization. *Surg Today* 2006;36:308-11.
- 68 Ellis GL. Lymphoid lesions of salivary glands: Malignant and Benign. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12:E479-85.
- 69 Witt RL. Facial nerve function after partial superficial parotidectomy: An 11-year review (1987-1997). *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;121:210-3.
- 70 Upton DC, McNamar JP, Connor NP, Harari PM, Hartig GK. Parotidectomy: Ten-year review of 237 cases at a single institution. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:788-92.
- 71 Dulguerov P, Quinodoz D, Cosendai G, Piletta P, Marchal F, Lehmann W. Prevention of Frey Syndrom During Parotidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:833-39.
- 72 Mehle ME, Kraus DH, Wood BG, Benninger MS, Eliachar I, Levine HL, et al. Facial nerve morbidity following parotid surgery for benign disease: the Cleveland Clinic Foundation experience. *Laryngoscope* 1993;103:386-8.
- 73 Comoretto R, Barzan L. Benign parotid tumour enucleation-A reliable operation in selected cases. *The Journal of Laryngology and Otology* 1990;104:706-8.

- 74 Marshall AH, Quraishi SM, Bradley PJ. Patients' perspectives on the short- and long-term outcomes following surgery for benign parotid neoplasms. *J Laryngol Otol* 2003;117:624-9.
- 75 de Ru AJ, van Benthem PGG, Hordijk GJ. Morbidity of parotid gland surgery: results 1 year post-operative. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006;263:582-5.
- 76 Gosh S, Panarese A, Bull PD, Lee JA. Marginally excised parotid pleomorphic salivary adenomas: risk factors for recurrence and management. A 12,5-year mean follow-up study of histologically marginal excision. *Clin Otolaryngol* 2003;28:262-6.
- 77 Dallera P, Marchetti C, Campobassi A. Local capsular dissection of parotid pleomorphic adenomas. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1993;22:154-7.
- 78 Wittekindt C, Streubel K, Arnold G, Stennert E, Guntinas-Lichius O. Recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland: analysis of 108 consecutive patients. *Head Neck* 2007;29:822-8.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Frau PD Dr. med. Heidi Olze, Leiterin der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde am Campus Virchow Klinikum der Charité Universitätsmedizin Berlin. Sie fühlte sich nach Ausscheiden von Herrn Prof. Dr. med. Hans Scherer aus dem Universitätsleben verantwortlich für die erfolgreiche Fertigstellung der Dissertation.

Für die Überlassung des interessanten und Neugier erweckenden Themas danke ich Herrn Prof. Dr. med. Hans Scherer, Direktor der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde an den Campi Benjamin Franklin und Charité Mitte bis März 2008.

Eine Unterstützung in wissenschaftlichen, formalen und praktischen Fragen bekam ich von Herrn Oberarzt Dr. med. Christian Paschen. Für sein stetiges Interesse an der Arbeit danke ich ihm, es half über so manche Motivationslücken hinweg.

Weitere Anerkennung gebührt Herrn Sebastian Weikert, der mir als Ansprechpartner am Campus Charité Mitte wiederholt zur Verfügung stand.

Eine Auswertung wäre nicht denkbar gewesen, ohne die fleißige Hilfe der Mitarbeiter in den Datenarchiven, die mir in nur wenigen Monaten Zugang zu einigen hundert Akten gewährten.

Ich danke weiterhin meinem Freund Willi Engel, der mir auch in beschwerlichen Zeiten ermutigend und hilfsbereit zur Seite stand.

Ein ganz besonderes Dankgefühl empfinde ich gegenüber meinen lieben Eltern. Sie haben mir Aufnahme und Vollendung des langen Studiums der Humanmedizin ermöglicht und mich zu einem zielstrebigem, verantwortungsvollen und selbstständigen Menschen erzogen.

Erklärung

„Ich, Susann Roos, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Epidemiologie und Evaluation von Operationsmethoden benigner Ohrspeicheldrüsentumore an der Charité Universitätsmedizin Berlin (1996-2005)“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift