

Aus der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie
(Direktorin: Prof. Dr. med. Petra Ambrosch)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

GUTARTIGE TUMORE DER GROßEN SPEICHELDRÜSEN IM KIELER
PATIENTENKOLLEKTIV

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Konstantinos Papatheodorou
aus Marousi, Griechenland

Kiel 2020

1. Berichtersteller/Berichterstellerin: Prof. Dr. Markus Hoffmann, Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie

2. Berichtersteller/Berichterstellerin: Prof. Dr. Ibrahim Alkatout, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

Tag der mündlichen Prüfung: 10.08.2021

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 14.06.2021

gez.: Prof. Dr. Martin Laudien, Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde,
Kopf und Halschirurgie

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie und Klassifikation der benignen Speicheldrüsentumoren.....	1
1.1.1 Das pleomorphe Adenom.....	3
1.1.2 Warthin-Tumor.....	4
1.1.3 Speicheldrüsenadenom.....	4
1.1.4 Basalzelladenom.....	4
1.1.5 Onkozytom.....	5
1.1.6 Küttner-Tumor (obstruktiv sklerosierende Sialadenitis).....	5
1.2 Ätiologie.....	5
1.3 Diagnostik.....	6
1.4 Therapie der Speicheldrüsentumoren.....	6
1.4.1 Enukleation.....	6
1.4.2 Extrakapsuläre Dissektion.....	6
1.4.3 Partielle Parotidektomie.....	7
1.4.3.1 Laterale Parotidektomie.....	7
1.4.3.2 Kaudolaterale Parotidektomie.....	7
1.4.4 Totale/ Subtotale Parotidektomie.....	7
1.4.5 Radikale Parotidektomie.....	8
1.4.6 Submandibulektomie.....	8
1.5 Komplikationen der Speicheldrüsenchirurgie.....	8
1.5.1 Fazialisparese.....	9
1.5.2 Speichelfistel.....	10
1.5.3 Frey-Syndrom.....	10
1.5.4 Firstbite-Syndrom.....	11
1.6 Ziel der Arbeit.....	11
1.7 Fragestellung der Arbeit.....	11
2. Patient*innen und Methoden.....	12
2.1 Patient*innenkollektiv.....	12
2.2 Datenerhebung.....	12
2.3 Statistik.....	13
2.4 Datenanalyse.....	13
3. Ergebnisse.....	13
3.1 Patientencharakteristika.....	13
3.2 Nikotin-/Alkoholkonsum.....	15
3.3 Komorbidität.....	16
3.4 Medikamenteneinnahme.....	17
3.5 Patientenalter.....	18
3.6 BMI.....	19
3.7 Symptomatik der Speicheldrüsentumore.....	19
3.8 Diagnostik der Speicheldrüsentumore.....	20

3.9 Präoperative Feinnadelpunktion (FNP)	21
3.10 Zytologische Ergebnisse	21
3.11 Histopathologische Ergebnisse.....	22
3.12 Der Zusammenhang der Tumorentität zu den analysierten Parametern.	24
3.12.1 Tumorentität und Patientenalter.....	24
3.12.2 Tumorentität und Geschlecht	25
3.12.3 Tumorentität und Nikotinkonsum	26
3.12.4 Tumorentität und Lokalisation des Tumors	27
3.12.5 Tumorentität und infizierter Tumor	28
3.12.6 Tumorentität und das Auftreten von Speichelfistel.....	29
3.12.6 Tumorentität und Verletzungen des N. fazialis	30
3.12.7 Tumorentität und weitere Parameter	31
3.13 Tumorlokalisation.....	31
3.14 Therapie	32
3.15 Postoperatives Management	32
3.16 Komplikationen und Nachsorge der Operationen.....	33
3.16.1 Fazialisparese	34
3.16.2 Wundheilungsstörungen.....	36
3.17 Operation mit Mikroskop im Vergleich zur Lupenbrille	36
3.18 OP-Dauer	36
4. Diskussion	37
4.1 Epidemiologie.....	37
4.1.1 Geschlecht	37
4.1.2 Alter	38
4.1.3 BMI.....	39
4.1.4 Nikotinkonsum.....	40
4.1.5 Alkoholkonsum	41
4.1.6 Komorbidität.....	41
4.2 Symptomatik der benignen Speicheldrüsentumore.....	42
4.3 Präoperative Diagnostik	42
4.4 Feinnadelpunktion (FNP).....	43
4.5 Histopathologische Ergebnisse.....	44
4.6 Therapie	45
4.6.1 Neuromonitoring	47
4.6.2 Mikroskop-Lupenbrille.....	48
4.7 Perioperative Antibiotikagabe.....	48
4.8 Komplikationen	49
4.8.1 Intraoperativ	49
4.8.2 Postoperativ.....	49
4.10 Generelle Kommentare	53
5. Zusammenfassung.....	53
Literaturverzeichnis	56

1. Einleitung

Speicheldrüsen sind exokrine Organe, die für die Produktion und Sekretion des Speichels verantwortlich sind. Sie bestehen aus den drei Paaren der großen Speicheldrüsen (Glandula parotis - Ohrspeicheldrüse, Glandula submandibularis - Unterkieferspeicheldrüse, Glandula sublingualis - Unterzungenspeicheldrüse) und den zahlreichen kleinen Speicheldrüsen. Häufige Pathologie der Speicheldrüsen ist das Auftreten von Tumoren.

1.1 Epidemiologie und Klassifikation der benignen Speicheldrüsentumoren

Die Speicheldrüsentumore machen etwa 2% aller Tumore beim Menschen aus. Die benignen Tumore repräsentieren 54-79% der Speicheldrüsentumore (Ellis & Auclair, 1996). Benigne epitheliale Tumore zeigen ein Altersgipfel in der 3. bis 4. Dekade. Frauen sind häufiger betroffen als Männer (Verhältnis 3:2). Dieses Verhältnis variiert abhängig von der Tumorentität. Epidemiologische Studien zeigen zudem große regionale Unterschiede. Es zeigt sich für die häufigsten benignen Speicheldrüsentumore eine Prävalenz von 32,6% - 78,6% für die pleomorphen Adenome und 0,5% - 18% für die Warthin-Tumore (Reinheimer, et al., 2019). Die Tumore der Speicheldrüsen können nach der Dignität, der Lokalisation oder dem histologischen Aufbau eingeteilt werden. Der Dignität nach werden sie in benigne und maligne Tumore unterschieden. In der Gl. parotis sind 70% - 80% der Tumore gutartig, in der Gl. submandibularis sind dies 55%, in der Gl. sublingualis 10% - 30% (El-Naggar, et al., 2017). Je kleiner die betroffene Speicheldrüse ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit eines Malignoms. Der Lokalisation nach werden sie in Tumoren der großen Speicheldrüsen (Gl. parotis, Gl. Submandibularis, Gl. sublingualis) und der kleinen Speicheldrüsen (in der Schleimhaut der Lippen, des Gaumens, der Zunge und der Wangen). Es werden epitheliale, nicht-epitheliale und andere Tumore beschrieben (Issing, 2009). Die histologische Einteilung der gutartigen Speicheldrüsentumoren erfolgte bisher in pleomorphe und monomorphe Adenome. Die aktuelle histologische Klassifikation der gutartigen Speicheldrüsentumoren nach WHO zeigt sich in der nachstehenden Tabelle (El-Naggar, et al., 2017):

Benigne Speicheldrüsentumore	Nichtneoplastische epitheliale Läsionen	Benigne Weichteilläsionen	Hämatolymphoide Tumore
Pleomorphes Adenom	Sklerosierende polyzystische Adenose	Hämangiom	Extranodales Marginalzonenlymphom des MALT
Warthin-Tumor (Zystadenolymphom)	Noduläre onkozytische Hyperplasie	Lipom	
Basalzelladenom	Lymphoepitheliale Sialadenitis	Sialolipom	
Onkozytom	Schaltstück-Hyperplasie	Noduläre Fasziitis	
Kanalikuläres Adenom			
Myoepitheliom			
Zystadenom			
Talgdrüsenadenom			
Nicht-sebaziöses Lymphadenom			
Sebaziöses Lymphadenom			
Intraduktales Papillom			
Invertiertes duktales Papillom			
Sialadenoma papilliferum			

Tabelle 1: Einteilung der benignen Läsionen der Speicheldrüsen

Weiterhin werden Entitäten beschrieben, die als Grenzfälle klassifiziert werden, wie z.B. das metastasierende pleomorphe Adenom und das Sialoblastom, welches ein potentiell

aggressiver Tumor der Gl. parotis oder Gl. submandibularis ist (sehr selten, meistens Heilung nach operativer Exzision, Rezidivrate 22%, lokale Metastasierungsrate 9%) (El-Naggar, et al., 2017).

Die häufigsten Entitäten werden in den folgenden Abschnitten einzeln dargestellt:

1.1.1 Das pleomorphe Adenom

Das pleomorphe Adenom ist der häufigste Speicheldrüsentumor. Die pleomorphen Adenome machen 80% der benignen Speicheldrüsentumore und 40% - 45% aller Speicheldrüsentumoren aus. Sie treten gehäuft im Alter von 40 - 60 Jahren auf.

80% der pleomorphen Adenome treten in der Gl. parotis auf, 10% in der Gl. submandibularis und weitere 10% in den kleinen Speicheldrüsen. Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer (El-Naggar, et al., 2017). Histologisch besteht der Tumor zum Teil aus einer sehr dünnen, bindegewebigen Pseudokapsel, epithelialen Tumorzellen mit großer Vielgestaltigkeit, Epithelzellen und Stroma. Entsprechend der Menge des Stromaanteils werden die Adenome als stromareiche und zellreiche pleomorphe Adenome klassifiziert. Die stromareichen Adenome tendieren zu örtlichen Rezidiven, wenn bei der Operation die Kapsel eröffnet wird. Die zellreichen und rezidivierenden pleomorphen Adenome zeigen nach Jahrzehnten ohne Therapie ein erhöhtes Risiko zum Übergang in ein Karzinom (Issing, 2009). Eine maligne Entartung findet in 5% - 25% der unbehandelten Fälle meistens nach 15 - 20 Jahren (Stodulski, et al., 2007).

In der klinischen Untersuchung palpieren sich die pleomorphen Adenome derb. Liegen die Tumore im Innenlappen der Gl. parotis, können sie sich als Eisbergtumor bis in den Parapharyngealraum mit enger Beziehung zur A. carotis interna ausbreiten (Strutz, 2010).

Die Therapie besteht bei oberflächlich liegenden Tumoren in der partiellen/lateralen Parotidektomie (siehe Kapitel 1.4.3, 1.4.3.1) oder einer extrakapsulären Dissektion (siehe Kapitel 1.4.2). Bei Innenlappentumoren kann ein zervikoparotidealer Zugang mit Darstellung der großen Halsgefäße und eine totale Parotidektomie erfolgen (siehe Kapitel 1.4.4). Eine Tumorenukleation ist bei der Entfernung eines pleomorphen Adenoms kontraindiziert, da der Tumor nur eine Pseudokapsel besitzt. Eröffnungen der Adenomkapsel sind mit einem hohen Rezidivrisiko verbunden.

1.1.2 Warthin-Tumor

Bis vor kurzem wurde der Warthin-Tumor auch Zystadenolymphom genannt. Um eine Verwechslung mit malignen Lymphomen oder dem Lymphadenom zu vermeiden, wird seit einigen Jahren die Bezeichnung Warthin-Tumor vorgegeben (Simpson & Eveson, 2000). Es handelt sich um die zweithäufigste Entität benigner Speicheldrüsentumoren. Die Häufigkeit des Warthin-Tumors wird länderabhängig unterschiedlich angegeben (von 3,5% in USA bis 27% in Dänemark) (El-Naggar, et al., 2017). Er tritt vor allem bei Männern über 50 Lebensjahren und starken Rauchern auf. Das Zigarettenrauchen ist ein signifikanter Risikofaktor (Freedman, et al., 2009). In 10% der Fälle tritt der Warthin-Tumor bilateral oder multilokulär auf (Strutz, 2010). Häufig befindet sich der Tumor am unteren Parotispol. Die Warthin-Tumore entstehen durch Parenchymeinschlüsse in intraparotideal gelegenen Lymphknoten (Issing, 2009). In der klinischen Untersuchung zeigen sich schmerzlose, eher weichere Tumore. Diese neigen zu Entzündungen. Intratumorale Zysten können abszedieren. Eine maligne Entartung von Warthin-Tumoren ist nicht beschrieben. Rezidive sind möglich (Eveson & Cawson, 1986).

1.1.3 Speichelgangsadenom

Es handelt sich um die zweithäufigsten monomorphen Adenome (in der Gruppe mit Warthin-Tumoren und Basalzelladenomen). 70% davon treten in der Gl. parotis auf, 30% in kleinen Speicheldrüsen, vor allem in der Oberlippe.

1.1.4 Basalzelladenom

Basalzelladenome sind seltene gutartige Speicheldrüsentumore (1-3% aller epithelialen Speicheldrüsentumore). In der Literatur liegen nur wenige Daten zu Basalzelladenomen vor. Meistens treten sie im höheren Erwachsenenalter auf. Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer. Basalzelladenome sind größtenteils in den großen Speicheldrüsen lokalisiert, 75% in der Gl. parotis, 5% in der Gl. submandibularis. In den kleinen Speicheldrüsen werden Basalzelladenome vor allem in der Oberlippe beschrieben. Histologisch sind Basalzelladenome gut abgekapselte, grauweiße Tumorknoten mit weitgehend zellulärer Isomorphie (El-Naggar, et al., 2017).

1.1.5 Onkozytom

Onkozytome sind seltene Adenomentitäten (1% aller Speicheldrüsentumore). Sie sind aus soliden, trabekulär oder tubulär-zystisch angeordneten Gängepithelzellen aufgebaut. Diese Entität kommt vor allem bei Frauen in der 6. – 8. Lebensdekade und überwiegend in der Gl. parotis vor. Diese Tumore wachsen langsam und besitzen eine dünne, mitunter unvollständig ausgebildete Kapsel.

1.1.6 Küttner-Tumor (obstruktiv sklerosierende Sialadenitis)

Es handelt sich um eine Sialadenitis, keinen richtigen Tumor und tritt häufiger in der Gl. submandibularis auf. Aufgrund der Vergrößerung und Verhärtung der Drüse besteht oft der Verdacht auf Malignität. Der Altersgipfel liegt zwischen 5. - 8. Lebensdekade. Klinisch zeigen sich oft rezidivierende Schwellungen, teilweise schmerzhaft, auch unabhängig von der Nahrungsaufnahme (Zenk & Iro, 2009). Histologisch zeigen sich lymphoplasmozytische Infiltrate und zytotoxische T-Zellen. Es handelt sich um eine immunologische Reaktion, welche den IgG4-assoziierten Erkrankungen zugeordnet wird (Chan, 1998).

1.2 Ätiologie

Die Ätiologie der benignen Speicheldrüsentumore ist weitgehend ungeklärt. Ionisierende Strahlung wird als sicherer relevanter Faktor für die Entstehung benigner Tumore genannt (El-Naggar, et al., 2017). Nach Beobachtungsstudien bei Atombomben-Überlebenden zeigte sich das Risiko für das Auftreten benigner Tumore durch ionisierende Strahlung um das 3,5-fache erhöht und um das 11-fache für die Entwicklung maligner Speicheldrüsentumore (Zheng, et al., 2004, Belsky, et al., 1975, Takeichi, et al., 1983). Umstritten ist die Auswirkung von hormonellen Faktoren, wie z.B. Androgene, Östrogene oder Progesteron auf das Wachstum von Speicheldrüsentumoren. Es existiert für diese Thematik jedoch auch mehr Evidenz für die malignen als für die benignen Speicheldrüsentumore (El-Naggar, et al., 2017). Übergewicht, Hypercholesterinämie oder Alkoholkonsum spielen keine pathogenetische Rolle bei der Entstehung von gutartigen Speicheldrüsentumoren. Eindeutige Assoziation besteht allerdings zwischen Nikotinkonsum und Warthin-Tumoren (Pinkston & Cole, 1996, Yu, et al., 1998, Kotwall, 1992, Vories & Ramirez, 1997, de Rue, et al., 2005). Das Risiko des Auftretens eines Warthin-Tumors ist bei Rauchern um den Faktor 8 - 15 erhöht (Sadetzki, et al., 2008).

1.3 Diagnostik

Die Diagnostik der gutartigen Speicheldrüsentumore beinhaltet die Anamnese, die klinische Untersuchung mit Inspektion, Palpation, Mundinspektion und Pharyngoskopie. Das etablierte und überlegene bildmorphologische Verfahren ist die Sonographie und bei Innenlappentumoren (Hantel- oder Eisbergtumore) darüber hinaus die Magnetresonanztomographie. Zur weiteren Abklärung der Tumorentität und Planung der weiteren Behandlung gehört in der Diagnostik in einigen Kliniken auch eine Feinnadelaspirationszytologie (McGurk & Hussain, 1997).

1.4 Therapie der Speicheldrüsentumoren

Die Therapie besteht in der operativen Entfernung der Tumoren unter Vergrößerung des OP-Gebietes mithilfe eines Operationsmikroskops oder einer Lupenbrille.

1.4.1 Enukleation

Unter Enukleation wird die operative Entfernung des Tumors mit der Tumorkapsel verstanden. Diese Technik ist mit erhöhter Tumorrezidivrate verbunden und wird heute als obsolet betrachtet (Behrbohm, et al., 2017).

1.4.2 Extrakapsuläre Dissektion

Bei der extrakapsulären Dissektion wird der Tumor mit einer umgebenden Schicht gesunden Parotisgewebes exstirpiert. Diese Technik ist für singuläre, gutartige, oberflächlich gelegene, mobile Tumore der Gl. parotis und oberflächliche Tumore am kaudalen Parotispol indiziert. Eine extrakapsuläre Dissektion ist kontraindiziert bei Malignomen, multilokulären Tumoren (z.B. Warthin-Tumor) und Tumoren, die dem Hauptstamm des N. facialis direkt anliegen oder sich im tiefen Lappen der Drüse befinden (Mantsopoulos, et al., 2015). Das operative Vorgehen beinhaltet folgende Schritte: präaurikulärer Hautschnitt, Präparation eines Hautlappens, Eröffnung der Parotiskapsel über dem Tumor, Darstellen der Tumorkapsel und Präparation um den Tumor im gesunden Parotisgewebe, Tumorentfernung, Verschluss der Kapsel der Gl. parotis, Wunddrainage und primärer Wundverschluss. Während der

extrakapsulären Dissektion wird der N. fazialis nicht dargestellt. Die Operation sollte unter einem Neuromonitoring erfolgen (Zenk & Iro, 2009).

1.4.3 Partielle Parotidektomie

Diese Technik wird bei singulären Tumoren im kaudalen Anteil der Gl. parotis verwendet. Es wird nur ein Teil der Drüse entfernt. Der Fazialishauptstamm wird meistens dargestellt, teilweise auch seine Äste. Der kraniale und der tiefe Drüsenanteil verbleiben meistens in situ (Zenk & Iro, 2009).

1.4.3.1 Laterale Parotidektomie

Hierbei werden alle lateral des Fazialisfächers gelegene Drüsenanteile entfernt. Die laterale Parotidektomie gilt als der Standard-Eingriff bei gutartigen Parotistumoren. Voraussetzung ist die komplette Darstellung des Fazialishauptstamms mit allen peripheren Ästen. Die Operation beinhaltet die folgenden Schritte: Hautschnitt, Präparation des Hautlappens, Darstellung des N. auricularis magnus, Präparation und Darstellung des Hauptstamms des N. fazialis und der peripheren Nervenäste, Entfernung des Tumors mit dem kompletten lateralen Parotislappen, Wunddrainage und primärer Wundverschluss.

1.4.3.2 Kaudolaterale Parotidektomie

Als kaudolaterale Parotidektomie wird die Entfernung des kaudal gelegenen parotidealen Tumors mit Drüsenanteilen bezeichnet. Dabei wird der Hauptstamm und der Mundast des N. fazialis dargestellt. Die weiteren peripheren Fazialisäste und Parotisteile werden nicht präpariert.

1.4.4 Totale/ Subtotale Parotidektomie

Hierbei wird das gesamte Speicheldrüsengewebe lateral und medial des N. fazialis entfernt. Die Indikation besteht bei benignen Tumoren des Innenblattes der Gl. parotis, bei Malignomen ohne Infiltration des N. fazialis, sowie bei chronischer Parotitis oder Sjögren-Syndrom. Im Falle einer subtotalen Parotidektomie verbleibt kein oder nur wenig Restdrüsengewebe in situ.

1.4.5 Radikale Parotidektomie

Hierbei wird die Gl. parotis einschließlich des N. facialis reseziert. Diese Operation ist bei Malignomen mit Infiltration des N. facialis indiziert (Theissing, et al., 2006).

1.4.6 Submandibulektomie

Bei der Submandibulektomie wird vollständig die Gl. submandibularis mit Teilen des Hauptausführungsgangs exziiert. Operativ wird wie folgend vorgegangen: Ein Hautschnitt wird 2 Querfinger unterhalb des horizontalen Unterkieferastes vorgenommen, dann erfolgt die Durchtrennung des Subkutangewebes und des Platysmas, die Darstellung und Ligatur der V. facialis, Darstellung der Drüsenkapsel, Präparation bis zur Sehne des M. digastricus, Präparation des M. mylohyoideus und des N. lingualis, Präparation, Ligatur und Durchtrennung des Warthonganges (Ausführungsgang der Gl. submandibularis), Wunddrainage und anschließend der Wundverschluss (Zenk & Iro, 2009).

1.5 Komplikationen der Speicheldrüsenchirurgie

Abhängig von der operierten Speicheldrüse und der Ausdehnung der Operation können verschiedene allgemeine oder spezifische Komplikationen intra- und postoperativ auftreten. Allgemeine Komplikationen sind Wundheilungsstörungen, Hämatome, (Nach-)Blutungen oder hypertrophe Narbenbildung (Zenk & Iro, 2009). Bei einer kleineren Parotisoperation (z.B. extrakapsuläre Dissektion, partielle/laterale Parotidektomie) besteht die Gefahr einer intraoperativen Tumoraussaat und einer Fazialisverletzung, sowie einer Nachblutung, Speichelfistel oder Frey-Syndrom postoperativ (Theissing, 2006). Sonstige mögliche spezifische Komplikationen sind Sensibilitätsstörung im Versorgungsgebiet des N. auricularis magnus oder eine Speichelfistel. Bei einer ausgedehnteren Parotisoperation (subtotale/totale Parotidektomie) sind die o.g. Risiken erhöht, insbesondere das Risiko einer passageren oder permanenten Fazialisparese. Zusätzlich besteht die Gefahr einer Verletzung der kaudalen Hirnnerven IX, X, XI, XII und der A. carotis interna, einer Kiefergelenkstörung, des Auftretens des Firstbite-Syndroms oder einer kosmetischen Beeinträchtigung (Zenk & Iro, 2009).

Bei einer Submandibulektomie besteht die Gefahr einer Verletzung des R. marginalis des N. facialis, des N. lingualis und des N. hypoglossus (N. XII), sowie einer Speichelfistel bei Eröffnung

der Mundschleimhaut (Theissing, 2006). Selten wäre hier das Auftreten des Frey-Syndroms (Zenk & Iro, 2009).

Die wichtigsten Komplikationen werden im folgenden Abschnitt erläutert:

1.5.1 Fazialisparese

Die Fazialisparese ist eine häufige postoperative Komplikation der Speicheldrüsenchirurgie. Abhängig von Tumor- bzw. Präparationslokalisation sind meistens Teiläste des N. facialis betroffen und es handelt sich dabei um eine passagere Fazialisparese (Reiß & Reiß, 2009). Bei Nervendurchtrennung kann bis zum permanenten völligen Funktionsverlust kommen. Eine weit verbreitete und anerkannte Klassifikation für das Ausmaß der Fazialisparese ist die seit 1985 etablierte Gradeinteilung nach House-Brackmann (House & Brackmann, 1985):

Grad	Funktion	Befund in Ruhe	Innervation der Stirn	Lidschluss	Innervation des Mundes
I: normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
II: leichte Parese	Schwäche / Synkinesie nur bei genauer Beobachtung erkennbar	Normal	Reduziert	Fast normal	Fast normal
III: mäßige Parese	Offensichtliche Seitendifferenz, Synkinesie, Kontraktur	Normal	Noch vorhanden	Noch komplett möglich	Reduziert
IV: mäßig starke Parese	Entstellende Asymmetrie	Normal	Keine	Inkomplett	Asymmetrie
V: starke Parese	Noch geringe Restbeweglichkeit erkennbar	Asymmetrie	Keine	Inkomplett	Asymmetrie

VI: Paralyse	Keine Restbeweglichkeit erkennbar	Tonusverlust	Keine	Keiner	Keine
-------------------------	---	--------------	-------	--------	-------

Tabelle 2: Gradeinteilung der peripheren Fazialisparese nach House-Brackmann

Intraoperativ wird am Ende der Operation die Kontinuität der Äste sorgfältig, ggf. mit der Nervenstimulation geprüft. Postoperativ wird in den meisten Fällen eine abwartende Haltung bis zur Remission bevorzugt. Bis dahin wird es bei inkomplettem Lidschluss zur Vermeidung einer Austrocknung der empfindlichen Kornea symptomatisch mit Uhrglasverband (feuchte Kammer), Tränenersatzmittel und Augensalbe behandelt.

1.5.2 Speichelfistel

Eine Speichelfistel tritt meistens nach einer Parotisoperation auf; nach einer Submandibulektomie ist eine Speichelfistel selten. Unter Speichelfistel versteht man den Speichelaustritt über die Wunde nach außen, falls Speicheldrüsengewebe offen in der Wunde liegen bleibt. Die Häufigkeit wird mit 5% - 36% in der Literatur angegeben (Britt, et al., 2017). In der Regel erfolgt eine spontane Heilung unter Kompressionsverband und ggf. Gabe von Anticholinergika. Nur in seltenen Fällen ist bei Persistenz eine operative Revision erforderlich (Remmert, 2009).

1.5.3 Frey-Syndrom

Unter Frey-Syndrom wird der abnorme Schweißaustritt und Hautrötung nach Kau- und Geschmacksreizen im Wangenbereich, selten auch im sonstigen Gesicht oder am Hals. Es entsteht durch eine fehlerhafte Regeneration der während der Operation verletzten parasymphatischen Nervenfasern in die regionalen Schweißdrüsen, deren sympathische Innervation ebenfalls verletzt wurde. Ein behandlungsbedürftiges Frey-Syndrom tritt bei 3%-5% der Parotisoperationen auf (Guntinas-Lichius, 2009). Die übliche Therapie ist die intradermale Injektion von Botulinumtoxin Typ A (off-label use). Die Wirkungsdauer beträgt 10-18 Monate. Eine Wiederholung der Therapie ist notwendig (Laskawi & Rohrbach, 2004).

1.5.4 Firstbite-Syndrom

Das Firstbite-Syndrom ist eine Erkrankung, die durch schwere und krampfartige Gesichtsschmerzen in Bereich der Gl. parotis nach chirurgischen Eingriffen im tiefen Parotisblatt oder im Parapharyngealraum gekennzeichnet ist. Als Ursache wird ein Verlust der sympathischen Innervation vermutet, die eine gesteigerte Empfindlichkeit auf parasymphatische Neurotransmitter verursacht. Dies stimuliert ein Überschießen der Kontraktionen myoepithelialer Zellen in der Parotisregion und löst die Schmerzen aus (Bublak, 2012). Viele Jahre wurde angenommen, dass das Firstbite-Syndrom sehr selten sei. 2012 jedoch konnte eine Studie an 499 Patienten zeigen, dass die Prävalenz nach Eingriffen im Bereich der Gl. parotis oder des Parapharyngealraumes bei 9,6% lag (Linkov, et al., 2012).

1.6 Ziel der Arbeit

Die genaue Ätiologie der benignen Speicheldrüsentumoren ist auch heute weitgehend ungeklärt. Ziel dieser Arbeit ist es, die Epidemiologie der benignen Speicheldrüsentumore im Kieler Patient*innenkollektiv zu untersuchen. Es wurden Diagnostik und Therapie der benignen Speicheldrüsentumoren analysiert und mit den Daten der internationalen Literatur verglichen. Hierzu sind 412 Patientenakten von 394 Patient*innen, die an der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des UKSH, Campus Kiel, mit der Diagnose eine benignen Speicheldrüsentumors behandelt worden sind, analysiert und statistisch ausgewertet worden. Es soll so die Epidemiologie innerhalb des Kieler Patient*innenkollektives mit Daten der internationalen Literatur verglichen und somit ggf. ätiologische Faktoren für die Entstehung von benignen Speicheldrüsentumoren erkannt werden. Darüber hinaus sind die therapeutischen Verfahren und die hiermit assoziierten Komplikationen analytisch betrachtet worden.

1.7 Fragestellung der Arbeit

1. Wie stellt sich die Epidemiologie der gutartigen Speicheldrüsentumore im Kieler Patient*innenkollektiv dar?
2. Sind aus dem untersuchten Patient*innenkollektiv Parameter ableitbar, die mit der Genese der verschiedenen Entitäten in Zusammenhang gebracht werden können?

3. Wie stellt sich die therapeutische Vorgehensweise im Vergleich zur Literatur dar?
4. Können die therapeutischen Maßnahmen mit peri- und postoperativen Komplikationen in Beziehung gestellt werden?

2. Patient*innen und Methoden

2.1 Patient*innenkollektiv

Das untersuchte Patient*innenkollektiv umfasste 394 Patient*innen (männlich n= 198, weiblich n=196) mit einem gutartigen Speicheldrüsentumor, die in der Zeit von 2009 bis 2015 an der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des UKSH, Campus Kiel behandelt wurden. Insgesamt wurden 412 Fälle untersucht, da 16 Patient*innen zweimal und ein Patient dreimal in dem o.g. Zeitraum operiert wurden. Ausschlusskriterium war der histologische Nachweis eines Speicheldrüsenmalignoms. Patienten, die mit dem Verdacht auf einen malignen Speicheldrüsentumor operiert wurden, der sich in der histologischen Untersuchung jedoch nicht bestätigte, wurden ebenfalls eingeschlossen.

Alle Patient*innen hatten am Tag der Erstvorstellung eine Einverständniserklärung zur Verwendung ihrer Patientendaten zu Forschungszwecken unterschrieben. Diese war von der Ethikkommission der Universität Kiel genehmigt worden (D535/16).

2.2 Datenerhebung

Alle Patient*innen, die im Zeitraum 2009 - 2015 die Entlassungsdiagnose „Gutartige Neubildung der großen Speicheldrüsen“ mit ICD-Code D11.- und mit den Subgruppierungen D11.0 für die Gl. parotis, D11.7 für sonstige große Speicheldrüsen und D11.9 für große Speicheldrüsen, die nicht näher bezeichnet sind, erhielten, wurden eingeschlossen. Es erfolgte eine retrospektive Auswertung der Patientenakten in Papier – und Digitalform. Die benötigten Informationen wurden in einer Excel-Tabelle dokumentiert. Es wurden folgende Daten erhoben: persönliche Daten (Name, Alter, Geschlecht), BMI, Nikotin- und Alkoholkonsum, Komorbidität (in 6 Gruppen zusammengefasst: kardiovaskulär, pulmonal, endokrinologisch, rheumatologisch, onkologisch, sonstige), Medikamenteneinnahme, Symptome, Dauer der Symptome, vorbestehende Fazialisparese, Daten von der Speicheldrüsen-Sonographie,

weitere Bildgebung, Ein-/Beidseitigkeit des Befundes, Feinnadelpunktion und zytologischer Befund, Histologie-Befund, Übereinstimmung des zytologischen mit dem histologischen Befund, Größe des Tumors, Anzahl der Tumore, mitentfernte Lymphknoten, Art der Operation, OP-Datum, OP-Dauer, Anwendung von Fazialismonitoring/Mikroskop/Lupenbrille, Darstellung des Fazialisstamms, Schönung des N. auricularis magnus, intraoperative Komplikationen (Eröffnung des Tumors, Durchtrennung des N. Fazialis oder von Fazialisästen), Legen einer Wunddrainage, postoperative Komplikationen, Notwendigkeit einer postoperativen antibiotischen Therapie, Dauer des stationären Aufenthaltes, Dauer der Nachsorge in der Klinik und Dauer der aufgetretenen Komplikationen.

2.3 Statistik

Die statistische Auswertung wurde mithilfe des Programmes SPSS Version 20.0 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) durchgeführt. Es wurden Häufigkeitstabellen und Kreuztabellen erstellt, in denen die Korrelation zwischen den verschiedenen Parametern untersucht wurde. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

2.4 Datenanalyse

Die Datenanalyse erfolgte anhand der o.g. Häufigkeits- und Kreuztabellen. Es erfolgte ein deskriptives Vorgehen, bei dem alle epidemiologischen und signifikanten Zusammenhänge dargestellt wurden.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

394 Patient*innen (196 weiblich, 198 männlich) wurden wegen eines gutartigen Speicheldrüsentumors operiert. 16 Patient*innen wurden zweimal operiert, ein Patient wurde in dem Zeitraum 2009-2015 dreimal operiert. Insgesamt wurden 412 Fälle untersucht. Es wurden 210 (51%) Operationen bei Männern und 202(49%) bei Frauen durchgeführt. Das mediane Patientenalter betrug 57 Jahre (Range 11- 89 Jahre). Die Altersverteilung ist aus der unten aufgeführten Tabelle ersichtlich:

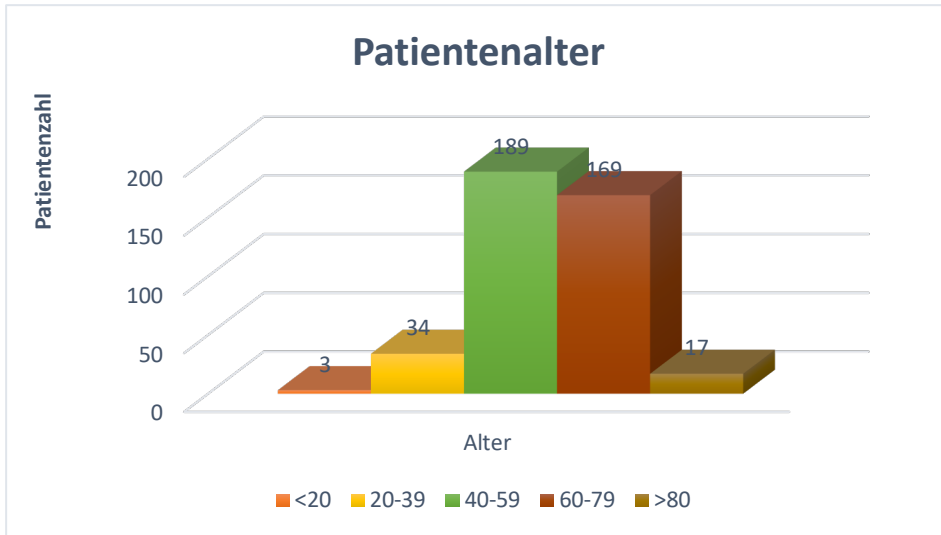


Abbildung 1: Altersverteilung des Kieler Patientenkollektives

Bei allen Patient*innen wurde der Body Mass Index (BMI) berechnet. Dieser betrug im Durchschnitt 27,8 kg/m². Unten werden die entsprechenden Ergebnisse aufgeführt:

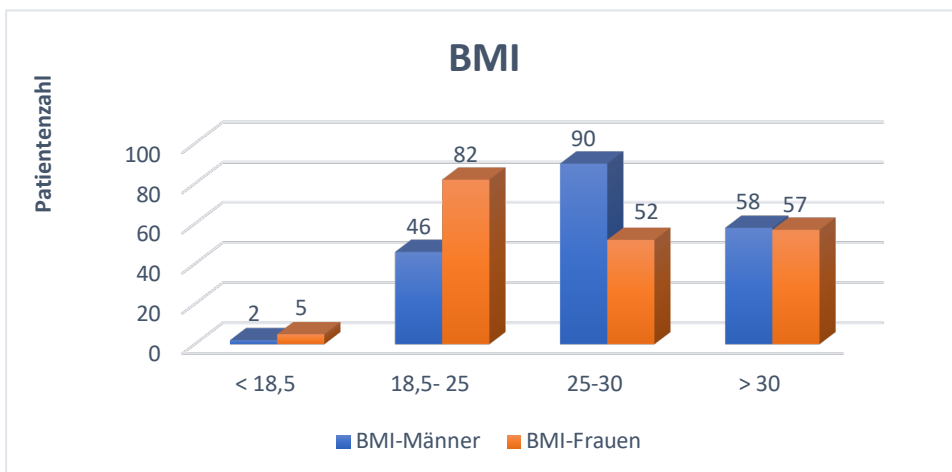


Abbildung 2: BMI-Verteilung im Kieler Patientenkollektiv

257 Patient*innen (65%) hatten einen BMI ≥ 25 . 90 Männer (45,3%) waren übergewichtig (BMI > 25 kg/m²), 58 (29,7%) waren adipös (BMI > 30 kg/m²). 52 Frauen (26,4%) waren übergewichtig (BMI > 25 kg/m²), 57 (29,4 %) waren adipös (BMI > 30 kg/m²). Untergewichtig (BMI $\leq 18,5$) waren insgesamt 7 (1,7%) der Patient*innen (s. Abbildung 2).

3.2 Nikotin-/Alkoholkonsum

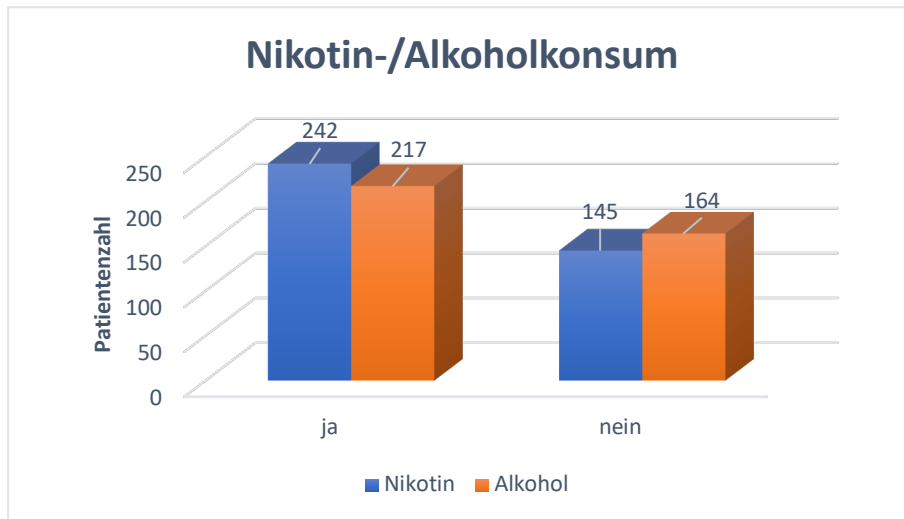


Abbildung 3: Nikotin- und Alkoholkonsum im Kieler Patientenkollektiv

242 Patient*innen (58,7%) gaben einen aktiven Nikotinkonsum an. Der Nikotinkonsum betrug bei 13 Männern (6,6%) und bei 17 Frauen (8,7%) <10 packyears (py). 20 Männer (10,1%) und 24 Frauen (12,2%) gaben einen Nikotinkonsum von 10-20 py, 112 Männer (57,1%) und 66 Frauen (33,7%) >20py an. 25 Patient*innen (6,1%) gaben ein Exfumatorium an. In packyears zeigte sich der Nikotinkonsum des Kollektivs wie folgt (s. Abbildung 4):

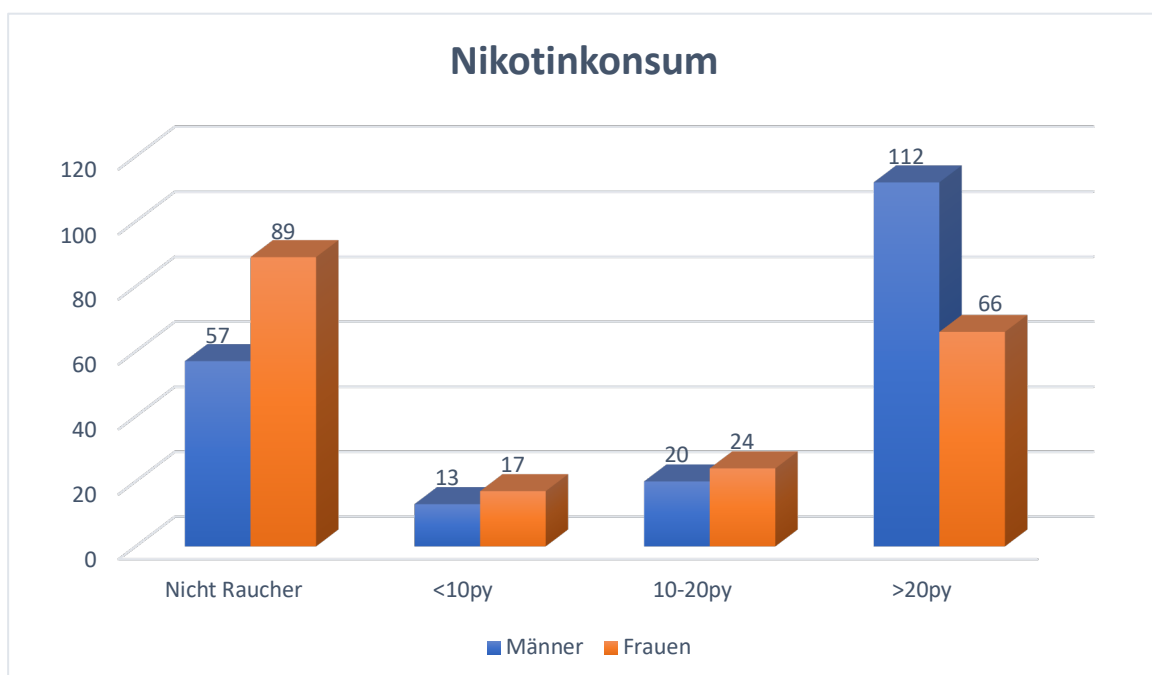


Abbildung 4: Nikotinkonsum im Kieler Patientenkollektiv

Der statistisch signifikante Zusammenhang des Nikotinkonsums mit den Speicheldrüsentumoren wird im Kapitel 3.12.3 dargestellt.

Ein aktiver Alkoholkonsum lag bei 217 (54,8%) Patient*innen vor. 164 Patient*innen (41,4%) gaben an, kein Alkohol zu konsumieren. 15 Patient*innen (3,8%) hatten in der Vorgeschichte Alkohol konsumiert. 26 Patient*innen (6,5%) gaben an, regelmäßig Alkohol zu trinken. 120 Patient*innen (30%) tranken gelegentlich und 71 Patient*innen (17,9%) selten Alkohol. Die Ergebnisse werden in der Abbildung 5 dargestellt:

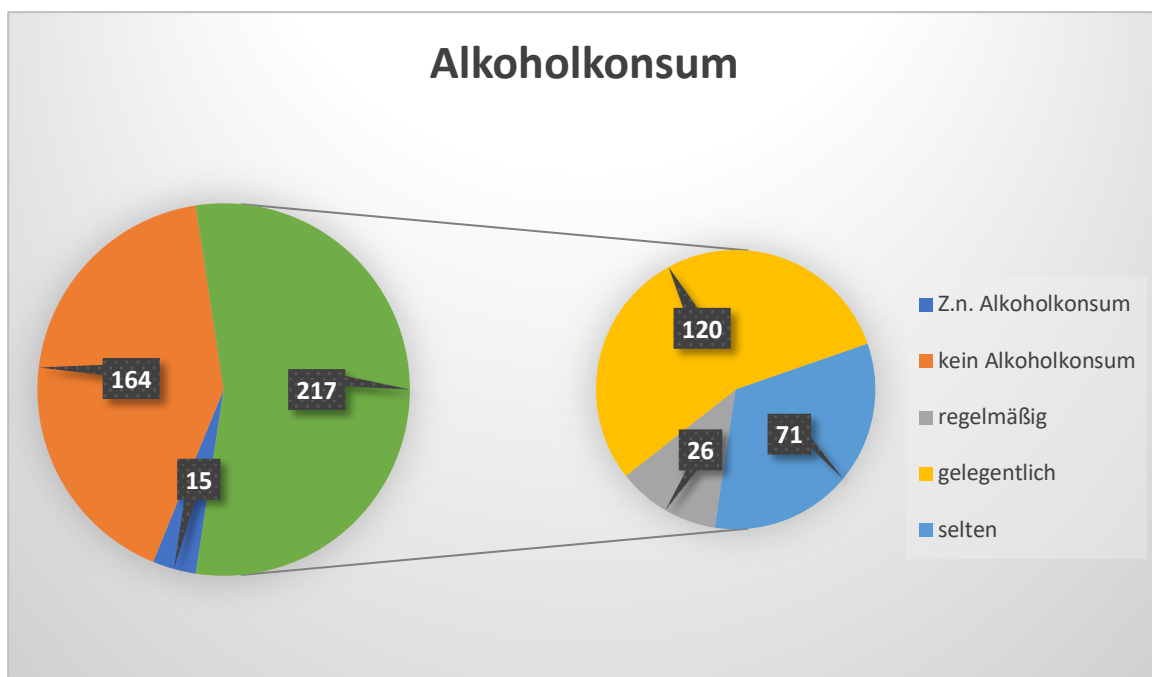


Abbildung 5: Alkoholkonsum im Kieler Patientenkollektiv

Es zeigte sich keine Assoziation des Alkoholkonsums mit der Entstehung von gutartigen Speicheldrüsentumoren im Kieler Patient*innenkollektiv.

3.3 Komorbidität

Es wurde die Komorbidität/Multimorbidität der Patienten untersucht. Hierbei wurde kardiovaskuläre, pneumologische, endokrinologische, rheumatologische, onkologische und sonstige Komorbidität unterschieden.

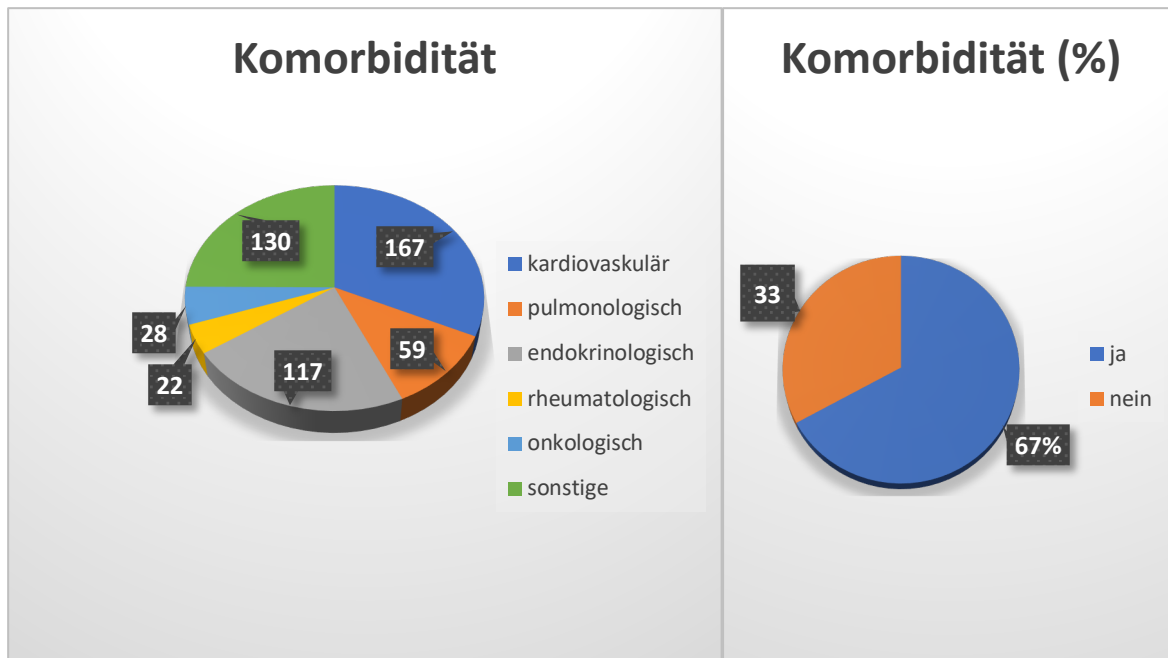


Abbildung 6: Komorbidität im Kieler Patientenkollektiv

Eine Komorbidität lag bei 276 (67%) Patient*innen vor. 167 (40,5%) Patient*innen hatten eine kardiovaskuläre Erkrankung und 117 (28,4%) eine endokrinologische Komorbidität (z.B. Diabetes mellitus, Hypothyreose, Hypercholesterinämie). 59 Patient*innen (14,3%) hatten pneumologische Vorerkrankungen und 28 Patient*innen (6,8%) eine positive onkologische Anamnese. 22 Patient*innen (5,3%) hatten eine Erkrankung des rheumatischen Formenkreises und 130 Patient*innen (31,6%) sonstige Vorerkrankungen, wie z.B. neurologische, psychiatrische, gastroenterologische, orthopädische, urologische oder ophthalmologische Vorerkrankungen. 136 Patient*innen (33%) gaben keine Vorerkrankungen an.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine erhöhte Prävalenz von pneumologischen, kardiovaskulären, endokrinologischen, rheumatischen, onkologischen und sonstigen Krankheiten bei älteren Patient*innen (> 60 Jahre) festgestellt. Es wurde aber kein Zusammenhang der Vor-/Nebenerkrankungen mit dem Auftreten von gutartigen Speicheldrüsentumoren festgestellt.

3.4 Medikamenteneinnahme

Die von den Patient*innen eingenommenen Medikamente wurden ebenfalls dokumentiert. Es erfolgte eine Einteilung in Antihypertensiva, Antidiabetika, Kontrazeptiva,

Immunsuppressiva, Antiphlogistika und sonstigen Medikamente. 250 Patient*innen (60,7%) nahmen regelmäßig Medikamente ein (s. Abbildung 7). 137 Patient*innen (33,3%) benötigten Antihypertensiva. 75 Patient*innen (18,2%) erhielten Antikoagulanzen. Bei 70 (17%) bestand eine einfache Antikoagulation, bei 5 (1,2 %) eine doppelte Antikoagulation.

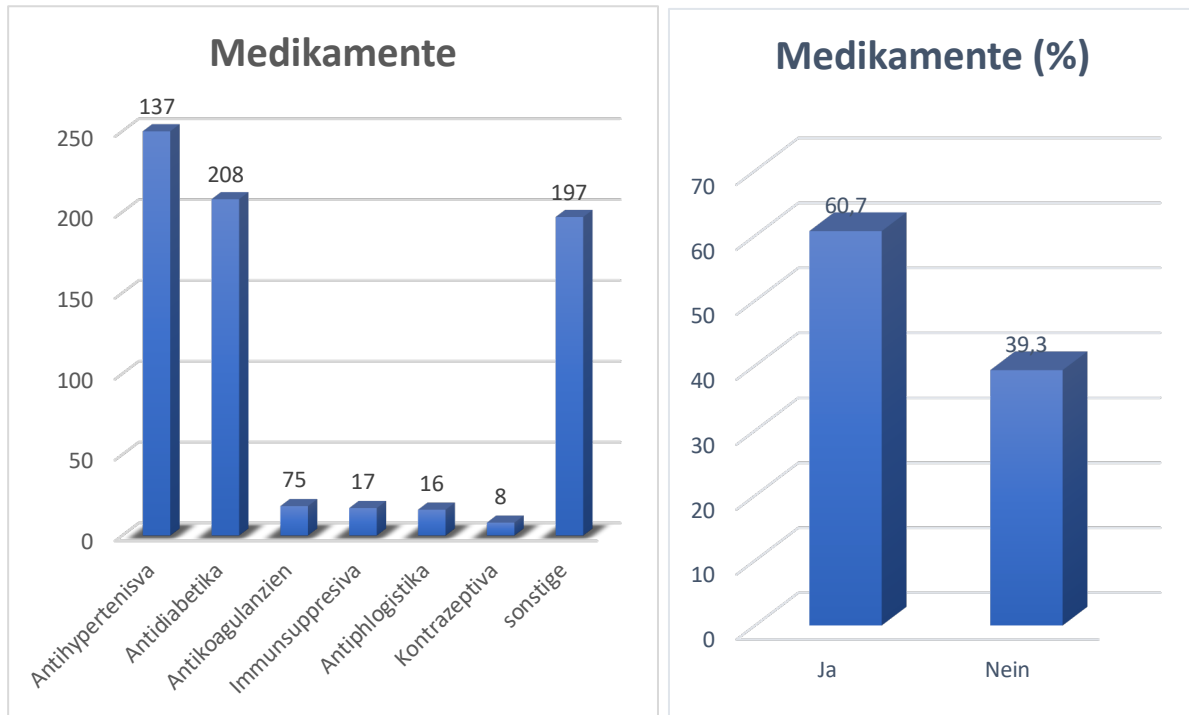


Abbildung 7: Medikamenteneinnahme im Kieler Patientenkollektiv

Die Einnahme von den verschiedenen Medikamenten zeigte in dem Kieler Patient*innenkollektiv keinen Einfluss auf die Genese eines gutartigen Speicheldrüsentumors zu haben.

3.5 Patientenalter

Im Kieler Patient*innenkollektiv zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und der Tumorentität. Bei jüngeren Patient*innen (<40. Lebensjahr) wurde häufiger die Diagnose eines pleomorphen Adenoms gestellt, während bei älteren Patient*innen (>40. Lebensjahr) häufiger Warthin-Tumore auftraten. Der genaue Zusammenhang wird im Kapitel 3.12.1 dargestellt.

Höheres Lebensalter korrelierte mit der Komorbidität der Patient*innen. Ab dem 40. Lebensjahr lagen häufiger pneumologische Begleiterkrankungen ($p < 0,001$) vor. Ab dem 60.

Lebensjahr lagen mehr kardiovaskuläre, endokrinologische, rheumatische, onkologische und sonstige Krankheiten vor ($p < 0,001$).

Das Patientenalter korrelierte nicht mit dem angegebenen Nikotin- ($p = 0,354$) bzw. Alkoholkonsum ($p = 0,084$) sowie dem BMI ($p = 0,532$) der Patient*innen.

In der vorliegenden Promotionsarbeit zeigte sich die Symptomatik der benignen Speicheldrüsentumore unabhängig von der Altersgruppe der Patient*innen. Die Größenprogredienz des Tumors war unabhängig vom Patientenalter ($p = 0,583$). Unabhängig vom Patientenalter war ebenfalls das Auftreten von sonstigen Symptomen, wie Schmerzen ($p = 0,065$), Infektion der betroffenen Speicheldrüse ($p = 0,287$), Fazialisparese ($p = 0,073$) oder Dysphagie ($p = 1,0$).

Das Alter der Patient*innen hatte keinen Einfluss auf der OP-Dauer ($p = 0,196$). Es konnte kein Zusammenhang zwischen intra- oder postoperativen Komplikationen und Patientenalter nachgewiesen werden ($p = 0,491$).

3.6 BMI

Die Verteilung des BMI war geschlechtsunabhängig. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p = 0,004$) zwischen BMI und Komorbidität. Kardiovaskuläre und endokrinologische Vorerkrankungen traten häufiger ($p < 0,001$) bei Patient*innen mit $BMI > 30$ auf. Pneumologische Komorbidität trat häufiger bei Patient*innen mit $BMI < 18,5$ auf ($p = 0,001$). Bei Patient*innen mit einem BMI zwischen $18,5 - 30$ sind weniger Begleiterkrankungen aufgetreten ($p = 0,004$). Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem BMI der Patient*innen und onkologischen ($p = 0,111$), rheumatologischen ($p = 0,557$) und sonstigen Vorerkrankungen ($0,076$).

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem BMI und der Tumorentität der Speicheldrüsentumore ($p = 0,297$). Die Operationsdauer war unabhängig vom BMI der Patient*innen ($p = 0,505$). Es zeigte sich keine Assoziation zwischen BMI und intra- / postoperativen Komplikationen ($p = 0,825$).

3.7 Symptomatik der Speicheldrüsentumore

Bei 365 Patient*innen (88,6%) trat eine sicht- und/oder tastbare Schwellung im Bereich der Speicheldrüse auf. In 114 (27,7%) Fällen lag eine Größenprogredienz einer bekannten

Raumforderung vor. Bei 61 (14,8%) Patient*innen traten Schmerzen mit Infektionszeichen auf. Ein lokales Druckgefühl lag bei 16 (3,9%) Patient*innen vor. Eine Fazialisparese trat bei sechs (1,5%) Patient*innen auf. Sensibilitätsstörung trat bei zwei (0,5%) Patient*innen auf. Dysphagie wurde von zwei (0,5%) Patient*innen, Ohrgeräusche von einem (0,2%) und Parästhesien von einem (0,2%) Patienten angegeben. Bei sieben Patient*innen (1,7%) lag eine schon vorbestehende, tumorunabhängige Fazialisparese vor. In 41 Fällen (10%) hatten die Patient*innen keine Symptome und der Speicheldrüsentumor wurde als Zufallsbefund diagnostiziert, meistens im Rahmen einer für anderen Grund durchgeführte Bildgebung.

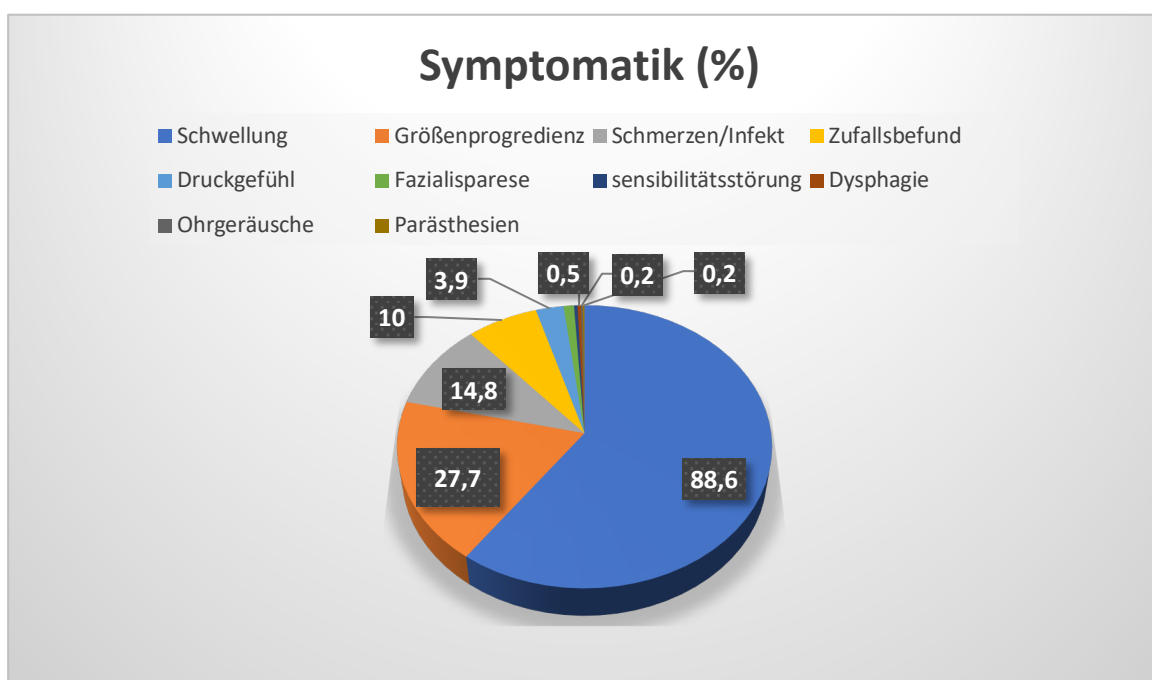


Abbildung 8: Symptomatik der Speicheldrüsentumore im Kieler Patientenkollektiv (%)

3.8 Diagnostik der Speicheldrüsentumore

Bei 410 Fällen (99,5%) Fällen erfolgte eine B-Sonographie des Halses sowie der Kopfspeicheldrüsen. Bei zwei Patienten wurde aufgrund von externen vorliegenden sonographischen Befunden auf eine erneute B-Sonographie verzichtet. In der B-Sonographie zeigte sich bei 345 Fällen (84,5%) eine einseitige und bei 64 (15,5%) eine beidseitige Raumforderung. Nebenbefundlich wurde bei 112 (27,2%) Fällen eine Struma nodosa entdeckt.

Bei 114 Fällen (27,7%) wurde zur weiteren Diagnostik aufgrund von unklarem oder sehr tief liegendem Befund eine Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) des Halses veranlasst. Eine MRT-Untersuchung erfolgte bei 89 (21,6%) und eine CT-Untersuchung bei 25 (6,1%) Patient*innen. Eine Skelett-Szintigraphie wurde in vier Fällen (1%) durchgeführt. Eine PET-CT-Untersuchung wurde bei einem Fall (0,2%) durchgeführt. Diese Patient*innen hatten eine andere Grunderkrankung, wofür sie die spezielle Bildgebung benötigten. Hierbei wurde der Speicheldrüsentumor als Zufallsbefund entdeckt.

3.9 Präoperative Feinnadelpunktion (FNP)

Bei 399 der Fälle (96,6%) erfolgte präoperativ eine B-sonographisch kontrollierte Feinnadelpunktion aus dem Tumor. In 339 Fällen (82,3%) wurde nur eine Feinnadelpunktion durchgeführt. Bei 52 Fällen (12,6%) waren zwei, bei fünf (1,2%) drei und bei drei (0,5%) vier Punktionen zur zytologischen Diagnosestellung erforderlich (s. Abbildung 9).

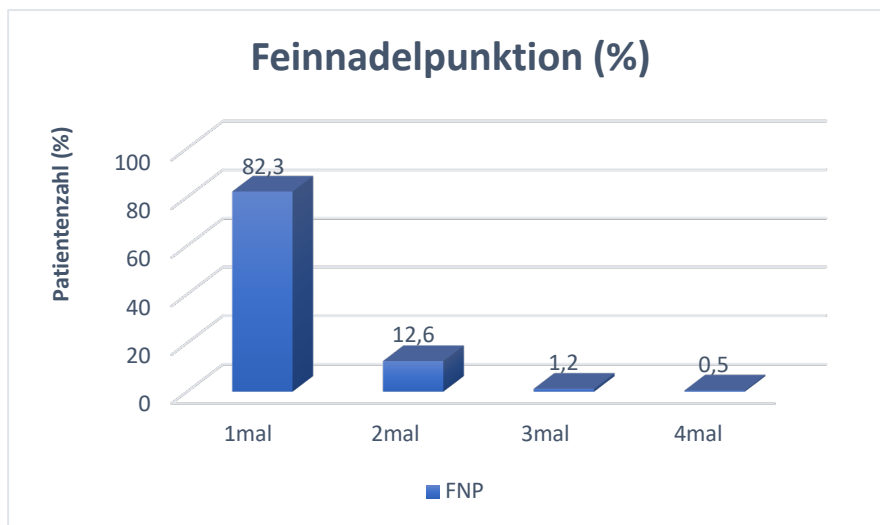


Abbildung 9: Durchführung von FNP im Kieler Patientenkollektiv (%)

3.10 Zytologische Ergebnisse

Die zytopathologische Untersuchung ergab insgesamt in 103 Fällen (25%) den Verdacht auf das Vorliegen eines pleomorphen Adenoms, in 148 Fällen auf das Vorliegen eines Warthin-Tumors (36%), in vier Fällen (1%) eines Lymphknotens, in drei Fällen (0,7%) eines Basalzelladenoms, in zwei Fällen eines onkozytären Adenoms (0,5%) und in einem Fall eines

Lipoms (0,2%). In neun Fällen (2,2%) ergab sich der Verdacht auf einen bösartigen Befund (Karzinom oder Metastase). In 35 Fällen (8,5%) zeigte sich eine gutartige, aber nicht näher identifizierbare Läsion, wie beispielsweise zystische/epitheliale/lymphoepitheliale Läsion oder Entzündung. In 94 Fällen (22,8%) war das Material unzureichend und es wurde eine Re-Punktion empfohlen. In 13 Fällen (3,1%) erfolgte keine Punktion. Die Übereinstimmung dieser zytopathologischen Befunde mit den histopathologischen Ergebnissen wird im Kapitel 3.12 dargestellt.

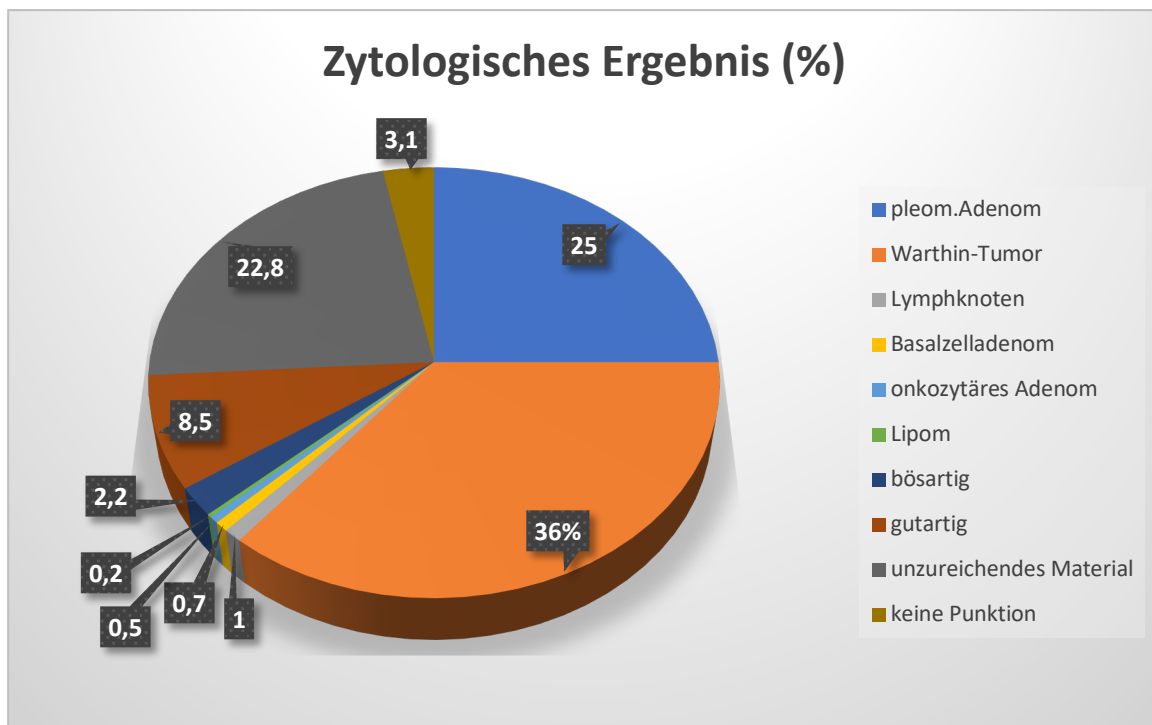


Abbildung 10: Zytologische Ergebnisse im Kieler Patientenkollektiv (%)

3.11 Histopathologische Ergebnisse

Die histopathologische Untersuchung wies 212 (51,5%) Warthin-Tumore, 147 (35,7%) pleomorphe Adenome, acht (1,9%) Basalzelladenome, sieben (1,7%) Onkozytome, sieben (1,7%) Zysten, und sechs (1,5%) Lymphknoten nach. Sechs Patient*innen (1,5 %) hatten einen Küttner-Tumor der Gl. submandibularis. Es lagen drei Lipome vor (0,7%) [s. Abbildung 11].

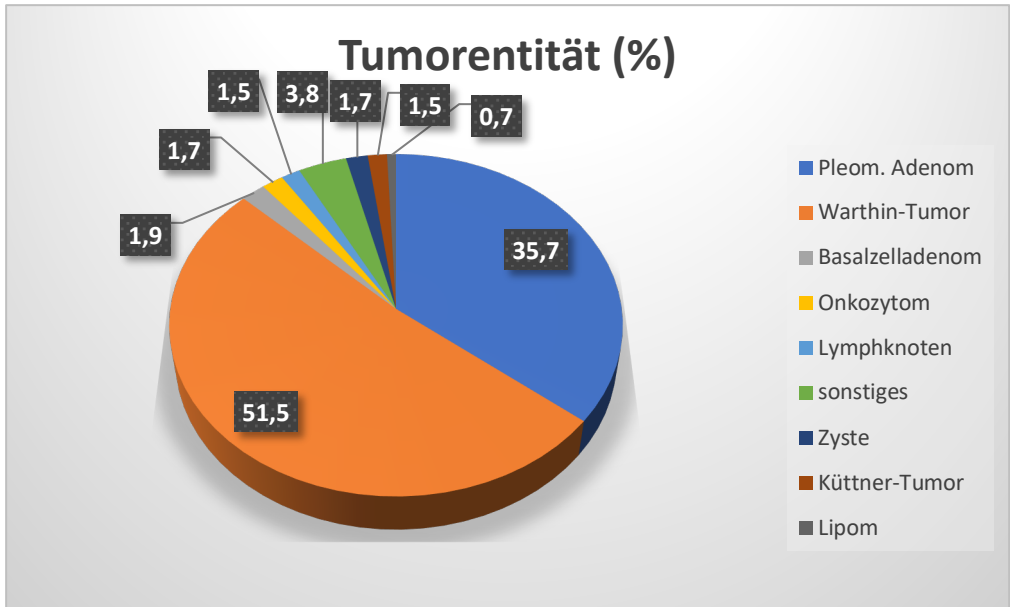


Abbildung 11: Tumorverteilung im Kieler Patientenkollektiv (%)

Es gab weitere histopathologische Diagnosen, die nur vereinzelt vorkamen (n=16, 3,8%). Diese Diagnosen sind der untenstehenden Tabellen zu entnehmen.

Sonstige Diagnosen	Anzahl (n)
Myoepitheliom	2
Hämangiom	2
Gangzyste	1
Hyperplasie	1
Lymphom	1
Lymphoepitheliale Zyste	3
Sialadenitis	3
Metastase	1
Tumorfrees Gewebe	2
Insgesamt	16

Tabelle 3: Seltene Tumorentitäten bei der Histopathologie

Die zytologischen Ergebnisse stimmten in 60,4% der Fälle mit den histopathologischen Ergebnissen überein. Bei 36% der Fälle kam es zu Diskrepanz zwischen der zytologischen und histopathologischen Beurteilung des Tumors. Die unten aufgezeigten Prävalenzen der Tumoren in der Zytologie und der Histologie deutet auf eine Diskrepanz der zytologischen und histologischen Ergebnisse hin:

	Zytologie	Histologie
Warthin-Tumor	148 (36%)	212 (51,5%)
Pleomorphes Adenom	103 (25%)	147 (35,7%)
Basalzelladenom	3 (0,7%)	8 (1,9%)
Onkozytom	2 (0,5%)	7 (1,7%)

Tabelle 4: Diskrepanz zwischen dem zytologischen und histologischen Ergebnis

In der vorliegenden Arbeit sind Malignome der Speicheldrüsen ausgeschlossen worden. Entsprechend kann eine Auswertung der Sensitivität und Spezifität des FNP-Ergebnisses als prädiktiver Wert für das Vorliegen eines Malignoms bzw. Beningnoms nicht berechnet werden. Es kann lediglich festgestellt werden, dass das histopathologische Ergebnis beim Benignom zu 100% dem FNP-Ergebnis entsprochen hat. Dies lässt eine hohe Validität der FNP-Ergebnisse hinsichtlich der Dignität vermuten.

3.12 Der Zusammenhang der Tumorentität zu den analysierten Parametern.

Die histopathologische Untersuchung wies 212 Warthin-Tumore (51,5%) und 147 (35,7%) pleomorphe Adenome nach. Im Folgenden wird der Zusammenhang dieser zwei am häufigsten aufgetretenen Tumorentitäten mit verschiedenen Parametern dargestellt.

3.12.1 Tumorentität und Patientenalter

Zwischen dem histopathologischen Ergebnis und dem Alter der Patient*innen zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p < 0,001$). Bei Patient*innen, die bei Diagnosestellung jünger als 40 Jahre waren, zeigten sich vorwiegend pleomorphe Adenome ($n=27$) und kaum Warthin-Tumore ($n=2$). Bei Patient*innen über 40 Jahren zeigten sich

überwiegend Warthin-Tumore (n=212). In dieser Altersgruppe waren die pleomorphen Adenome weniger (n=120). In der Altersgruppe < 20 Jahre wurden drei pleomorphen Adenome und kein Warthin-Tumor nachgewiesen. In der Altersgruppe > 60 Jahre wurden 121 Warthin-Tumore und nur 45 pleomorphen Adenome diagnostiziert (s. Abbildung 12).

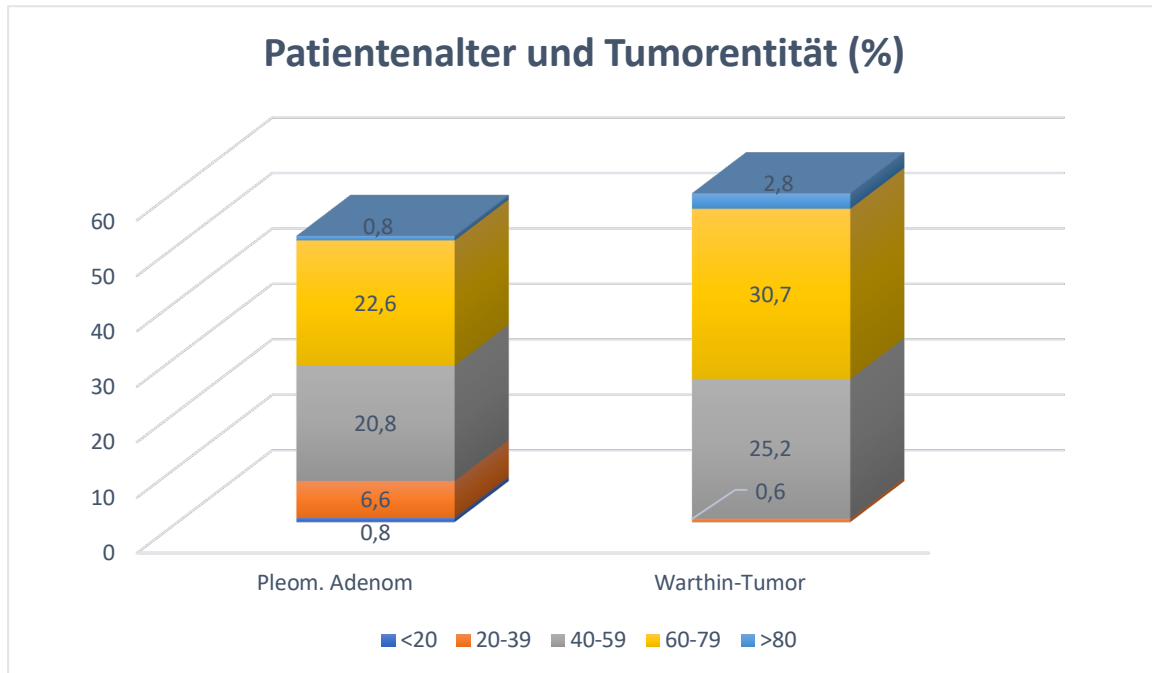


Abbildung 12: Patientenalter und Tumorentität im Kieler Patientenkollektiv (%)

3.12.2 Tumorentität und Geschlecht

Zwischen der Tumorentität und dem Geschlecht der Patient*innen zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p < 0,001$). 130 (70,3%) männliche Patienten hatten einen Warthin-Tumor, 55 (29,7%) ein pleomorphes Adenom. 92 (52,3%) Frauen hatten ein pleomorphes Adenom, 84 (47,7%) einen Warthin-Tumor (s. Abbildung 13).

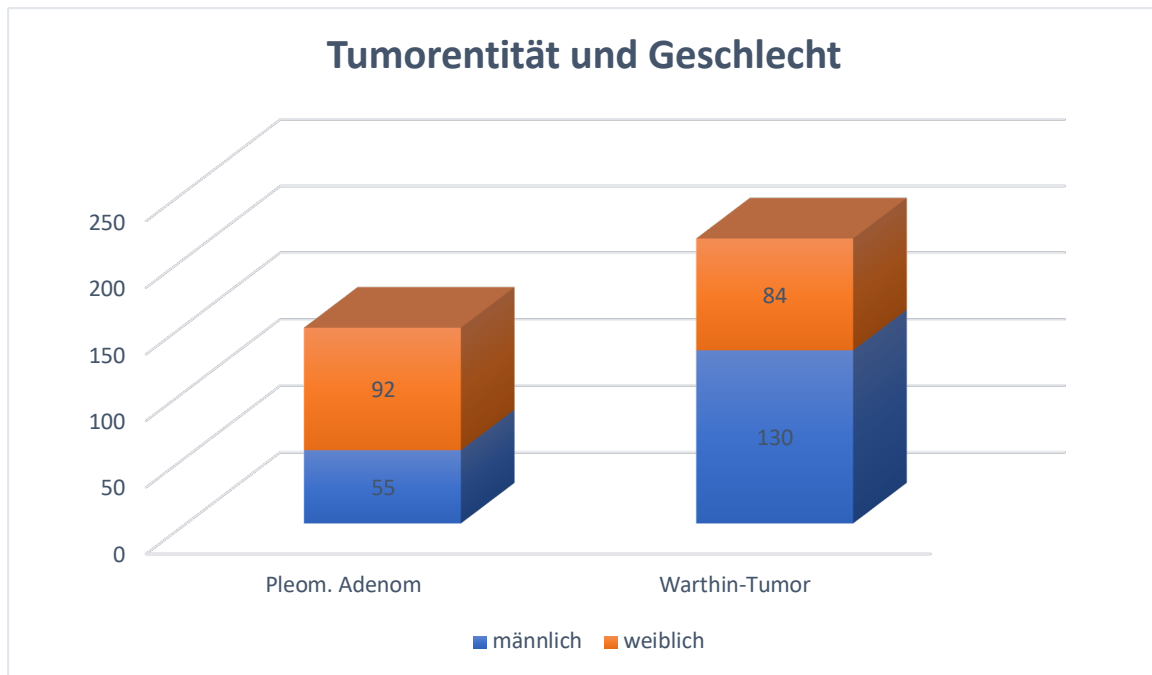


Abbildung 13: Tumorentität und Patientengeschlecht

3.12.3 Tumorentität und Nikotinkonsum

Die Tumorentität korrelierte signifikant mit dem Nikotinkonsum ($p < 0,001$). Warthin-Tumore traten häufiger bei Rauchern auf, während die pleomorphen Adenome eher bei Nicht-Rauchern nachgewiesen wurden. 177 (76,6%) der Nicht-Raucher hatten ein pleomorphes Adenom. 82 (76,6%) der Raucher hatten einen Warthin-Tumor. 172 (80,4%) der Patienten mit Warthin-Tumor waren starke Raucher ($p_{y>10}$). 143 (81,7%) Patient*innen mit Nikotinkonsum > 20 py hatten einen Warthin-Tumor (s. Abbildung 14).

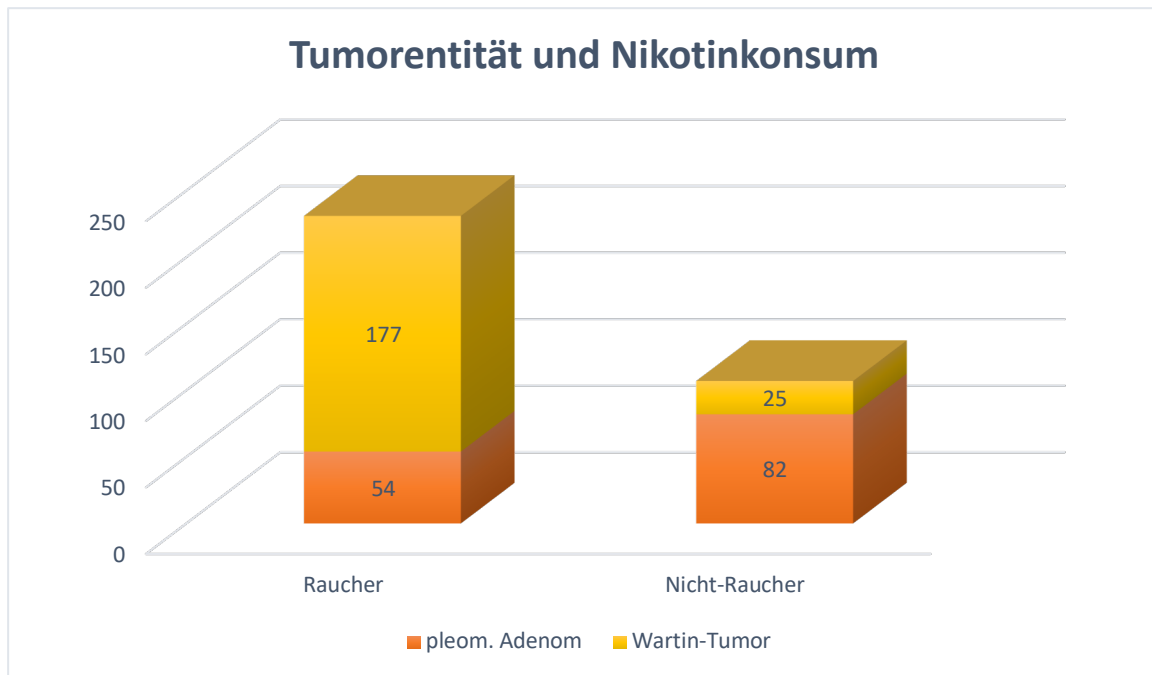


Abbildung 14: Tumorentität und Nikotinkonsum im Kieler Patientenkollektiv

3.12.4 Tumorentität und Lokalisation des Tumors

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Tumorentität und dem bilateralen Auftreten der Tumore ($p < 0,001$). Von den pleomorphen Adenomen waren 146 einseitig (99,3%) und nur in einem Fall (0,7%) beidseitig. Von den Warthin-Tumoren waren 154 (72%) einseitig und 60 (28%) beidseitig. 48,7% ($n=146$) der einseitigen Befunde waren pleomorphe Adenome. 98,4% ($n=60$) der beidseitigen Befunde waren Warthin-Tumore (s. Abbildung 15).

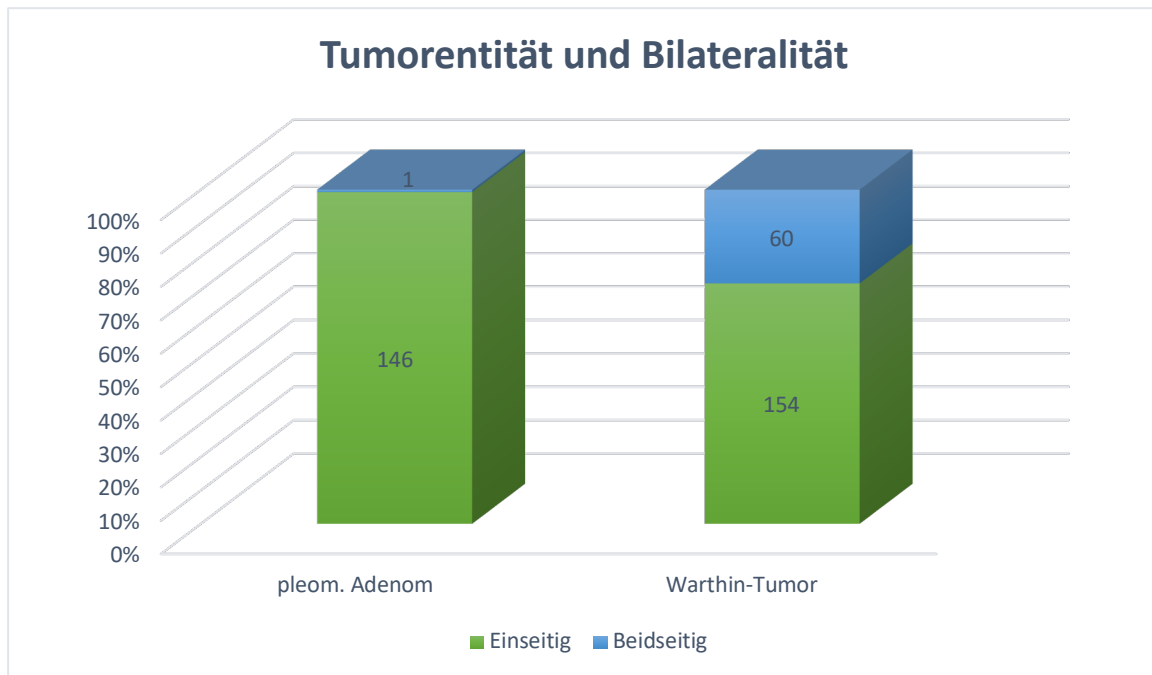


Abbildung 15: Tumorentität und Bilateralität des Befundes

3.12.5 Tumorentität und infizierter Tumor

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Tumorentität und die Infektion des Tumors, bzw. der betroffenen Speicheldrüse ($p < 0,001$). Bei Warthin-Tumoren trat häufiger eine Infektion auf als bei pleomorphen Adenomen. 19 Warthin-Tumore von den insgesamt 212 (8,9%) waren anamnestisch präoperativ infiziert. Im Gegensatz dazu berichtete kein Patient mit einem pleomorphen Adenom über eine Infektion präoperativ (s. Abbildung 16).

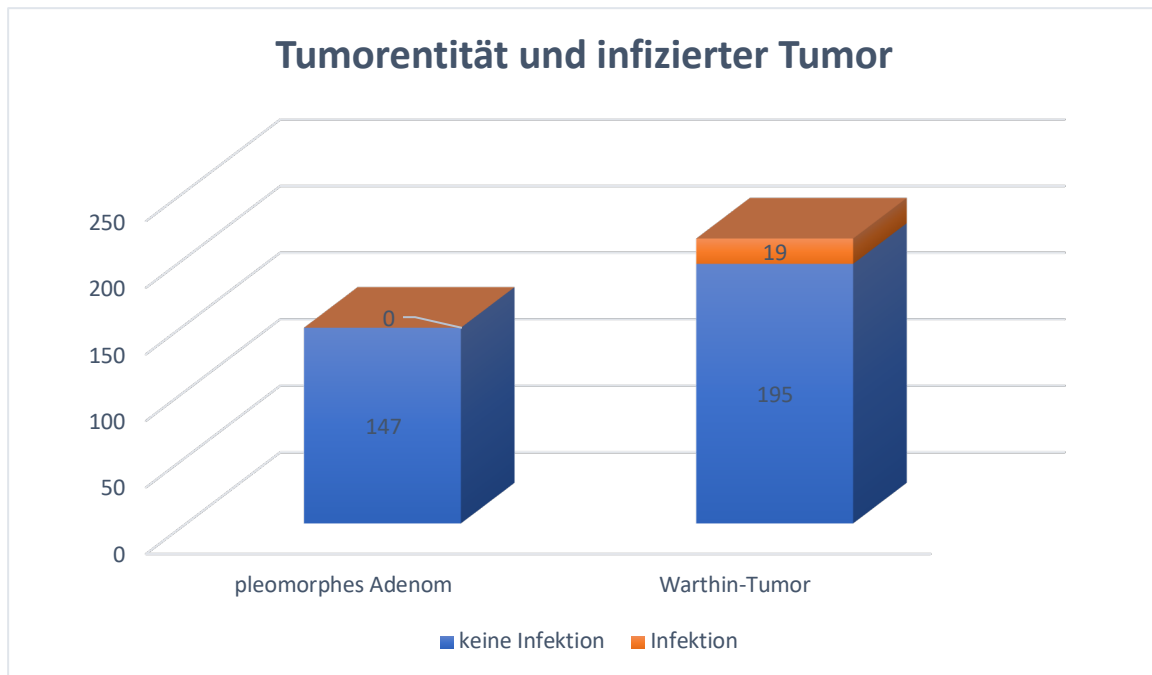


Abbildung 16: Tumorentität in Zusammenhang mit Infektion in der Anamnese

3.12.6 Tumorentität und das Auftreten von Speichelfistel

Es wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Tumorentität und der postoperativ entwickelten Speichelfistel nachgewiesen ($p=0,035$). Dieses Ergebnis bezieht sich auf postoperativ entwickelte Speichelfisteln nach einer Tumorentfernung der Gl. parotis. Patient*innen mit einem Warthin-Tumor entwickelten häufiger postoperativ eine Speichelfistel. Bei den Patient*innen mit Speichelfistel hatten 32 einen Warthin-Tumor (78%) und neun Patient*innen ein pleomorphes Adenom (22%). Bei den Patient*innen mit einem Warthin-Tumor entwickelten 32 (34,4%) eine Speichelfistel und 61 (65,6%) keine Speichelfistel. Bei den Patient*innen mit einem pleomorphen Adenom trat eine Speichelfistel nur in neun (17,3%) Fällen und keine Speichelfistel in 43 (82,7%) Fällen (s. Abbildung 17).

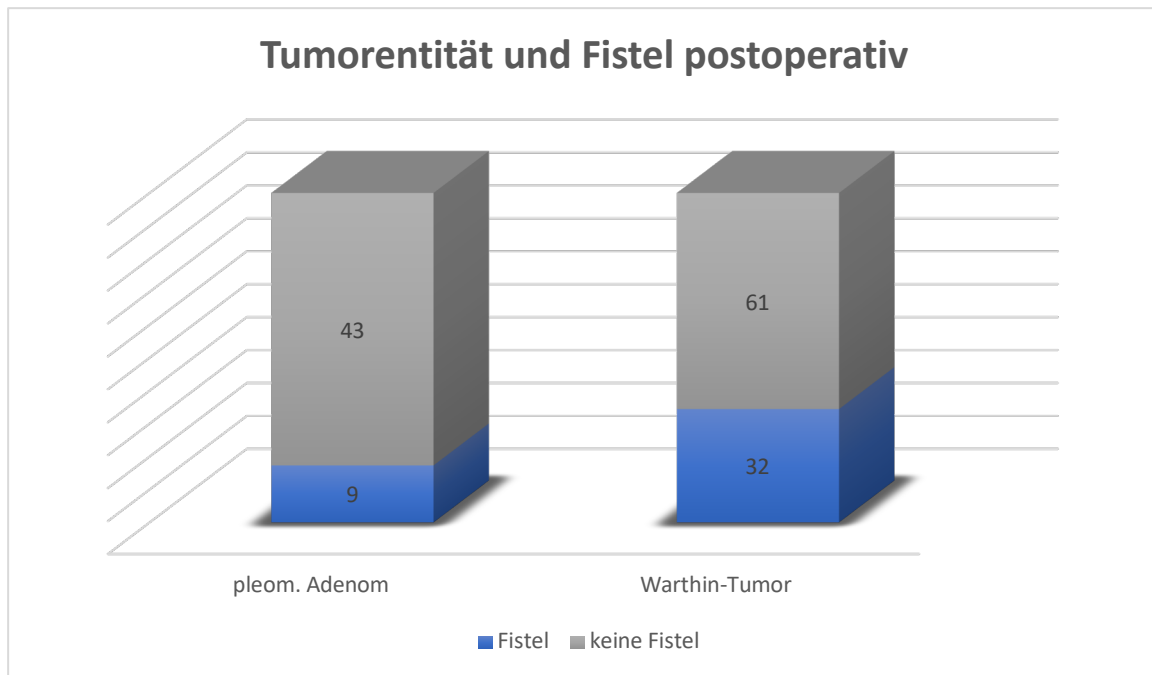


Abbildung 17: Tumorentität und Entwicklung einer Speichelfistel postoperativ im Kieler Patientenkollektiv

3.12.6 Tumorentität und Verletzungen des N. facialis

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Tumorentität und der intraoperativen akzidentiellen Durchtrennung des N. facialis ($p=0,0026$). Fünf Patient*innen, bei denen intraoperativ der N. facialis durchtrennt wurde (71,4%), hatten ein pleomorphes Adenom. Zwei Patient*innen (28,6%) hatten einen Warthin-Tumor (s. Abbildung 18). Dieser Zusammenhang ist jedoch aufgrund der geringen Fallzahl insgesamt vorsichtig zu interpretieren.

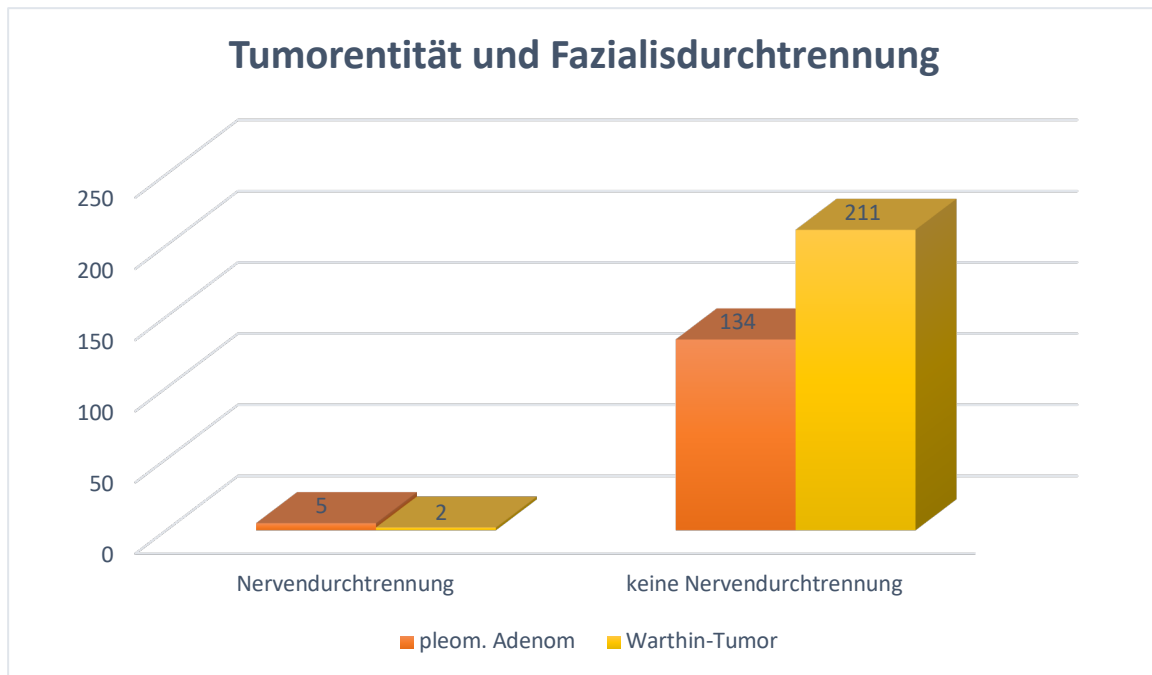


Abbildung 18: Tumorentität und intraoperative Fazialisdurchtrennung

3.12.7 Tumorentität und weitere Parameter

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Tumorentität und dem BMI der Patient*innen ($p=0,313$). Bis auf die häufigere Infektion der Warthin-Tumore in der Anamnese der Patienten (s. Kapitel 3.12.5) zeigte sich keine Korrelation zwischen der Tumorentität und sonstiger Symptomatik ($p>0,064$). Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorentität und postoperativen Komplikationen ($p>0,095$). Die Dauer ($p=0,225$) und der Grad ($p=0,734$) der postoperativen Fazialisparese war unabhängig von der Entität des Tumors.

3.13 Tumorlokalisation

Es lagen 107 (26%) Parotistumore im lateralen Parotisblatt, 157 (38,1%) im laterokaudalen Parotisanteil, 30 (7,3%) Tumore lagen im medialen Parotisanteil. In 48 (11,7%) Fällen füllte der Tumor den ganzen unteren Parotispol aus. Neun (2,2%) Tumore befanden sich im ventralen Parotisanteil. 11 (2,7%) Tumoren lagen im Parapharyngealraum. Bei 13 (3,2%) Fällen bestand intraoperativ der Eindruck, dass der Befund ohne Verbindung zur Speicheldrüse extraglandulär lag. Das histopathologische Ergebnis ergab jedoch einen Speicheldrüsentumor (s. Abbildung 19).

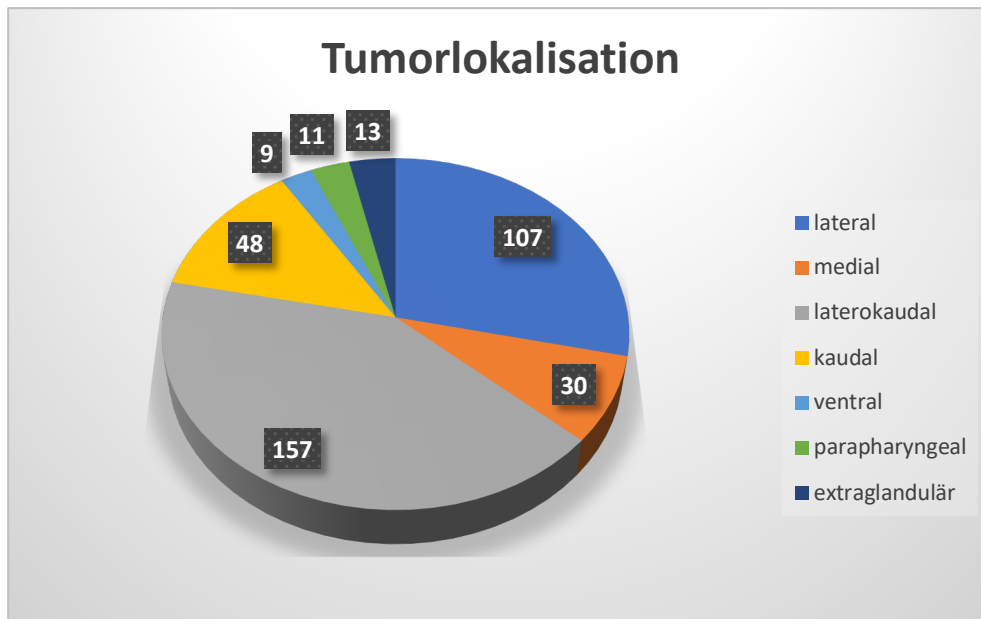


Abbildung 19: Intraoperative Tumorlokalisation im Kieler Patientenkollektiv

3.14 Therapie

Im Patient*innenkollektiv erhielten 386 Patienten (93,7%) eine Operation der Gl. parotis. Je nach Lokalisation des Befundes wurden folgende Operationen durchgeführt: 178 (43,2%) laterale Parotidektomien, 95 (23,1 %) partielle Parotidektomien, 43 (10,4%) Enukektionen, 30 (7,3%) extrakapsuläre Dissektionen, 33 (8%) subtotale Parotidektomien und 13 (3,2 %) totale Parotidektomien. 26 Patienten (6,3%) erhielten eine Submandibulektomie.

Alle Parotisoperationen wurden unter Neuromonitoring des N. facialis durchgeführt. Die Operationen an der Gl. parotis erfolgten unter dem Operationsmikroskop (n=298; 77,2%) oder mithilfe einer Lupenbrille (n=35; 9,1%). Die Submandibulektomien wurden ohne Fazialismonitoring makroskopisch durchgeführt (n=26; 6,3%). 391 (94,7%) Patient*innen wurden zum ersten Mal operiert. Bei 25(5,3%) Patient*innen erfolgte eine Revisions-Operation. 22 (86,4%) der Revisions-Operationen waren Parotisrevisionen, drei (13,6%) waren Submandibulektomierevisionen.

3.15 Postoperatives Management

In sechs Fällen wurde keine Wunddrainage gelegt. In 13 Fällen wurde die Drainage am 1. postoperativen Tag entfernt. Am 2. postoperativen Tag wurde die Drainage bei den meisten Fällen gezogen (n=360). Bei 29 Patient*innen wurde die Drainage am 3. postoperativen Tag

entfernt, bei drei Patient*innen am 4. postoperativen Tag und bei einem Patienten am 9. postoperativen Tag.

Eine antibiotische Therapie postoperativ erhielten 152 (36,9%) Patient*innen.

Bei unauffälligem Verlauf erfolgte die Entlassung der Patient*innen am dritten postoperativen Tag (n=163). Sechs Patient*innen wurden am ersten postoperativen Tag und 18 Patient*innen am zweiten postoperativen Tag vorzeitig entlassen, entweder gegen ärztlichen Rat oder aufgrund der geringen Operationsausdehnung. Bei Vorliegen einer Komplikation hat sich die Verweildauer auf 4 bis 12 Tage erhöht, sodass die mittlere Aufenthaltsdauer 3,7 Tage betrug. In 183 Fällen erfolgte die Entlassung am vierten postoperativen Tag, in 26 Fällen am fünften, in acht Fällen am sechsten, in drei Fällen am siebten, in drei Fällen am zehnten, in einem Fall am elften und in einem Fall am zwölften postoperativen Tag.

Die Nachsorge erhielt 75% des Patient*innenkollektives (n=309) in der Klinik.

3.16 Komplikationen und Nachsorge der Operationen

In 297 Fällen (72,1%) traten intra- oder postoperative Komplikationen auf.

Intraoperativ wurde bei acht Patient*innen (1,9%) ein Ast des N. facialis akzidentiell durchtrennt. Bei 16 Fällen (3,9%) wurde der Tumor intraoperativ akzidentiell geöffnet (s. Abbildung 20).

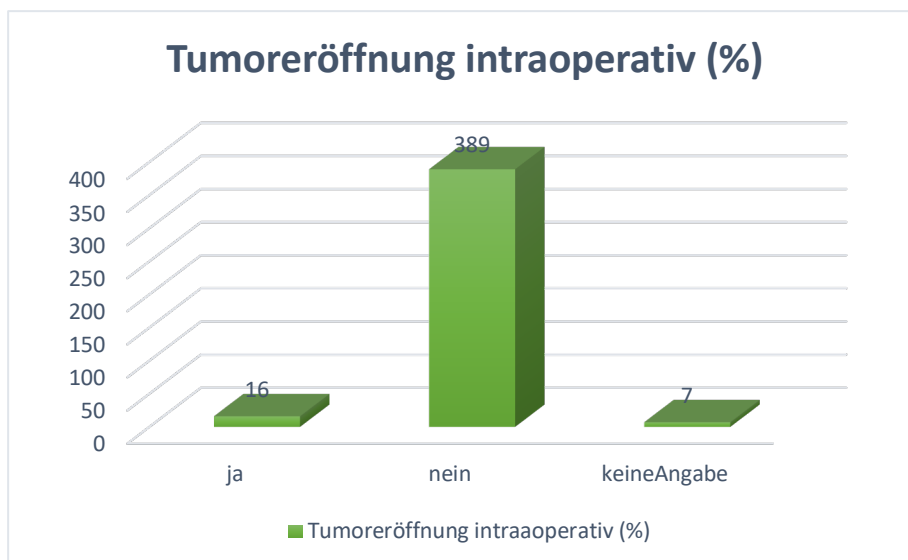


Abbildung 20: Tumoreröffnung intraoperativ im Kieler Patientenkollektiv (%)

Postoperativ traten folgende Komplikationen auf, die im Anschluss des folgenden Überblicks einzeln betrachtet werden: Fazialisparese (n=240; 58,2%), Speichelfistel (n=47; 11,4%), Wundinfektion (n=45; 10,9%), Wundserome (n=20; 4,9%), Wundhämatome (n=20; 4,9%), Frey-Syndrom (n=15; 3,6%), Firstbite-Syndrom (n=6; 1,5%). Seltener traten postoperativ folgende Komplikationen (n=112; 27,2%) auf: Speichelzyste (n=2), Trigemminusneuralgie (n=6), Geschmacksstörung (n=1) oder für die Operation unspezifische Komplikationen, wie beispielsweise Lagerungsschaden (n=8), Zahnfraktur (n=1), TIA (n=18) oder allergische Reaktion (n=2) [s. Abbildung 21].

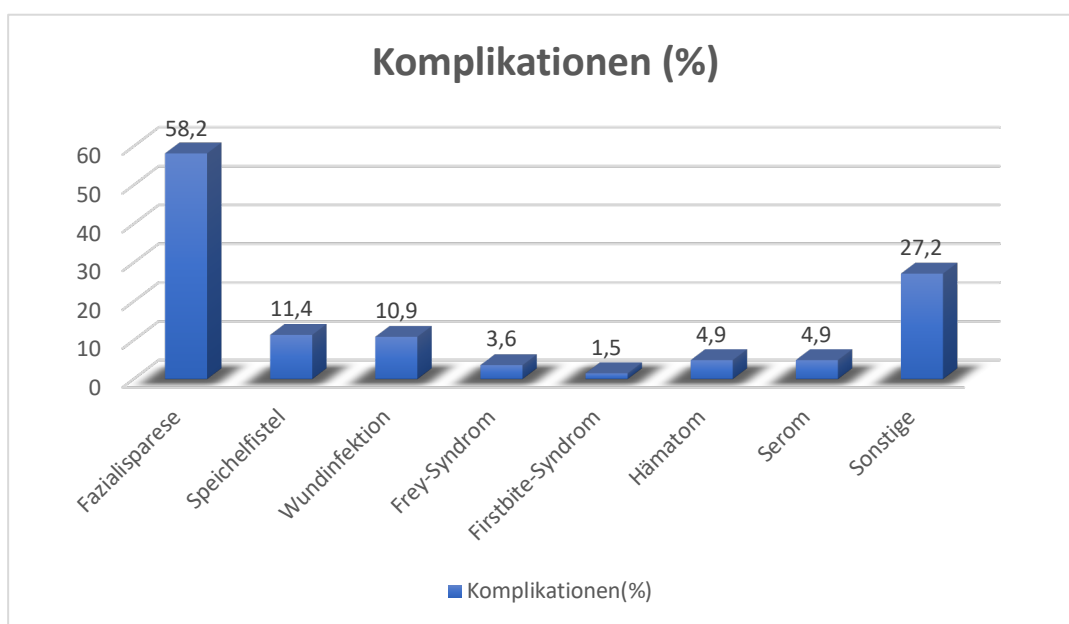


Abbildung 21: Postoperative Komplikationen im Kieler Patientenkollektiv (%)

3.16.1 Fazialisparese

Die Fazialisparese wurde nach der Klassifikation nach House-Brackmann (HB) eingeteilt. 179 (43%) Patient*innen zeigten eine Fazialisparese nach HB2 und HB3. Schwergradige Fazialisparese (nach HB >3) entwickelten 61 Patient*innen (14,8%).

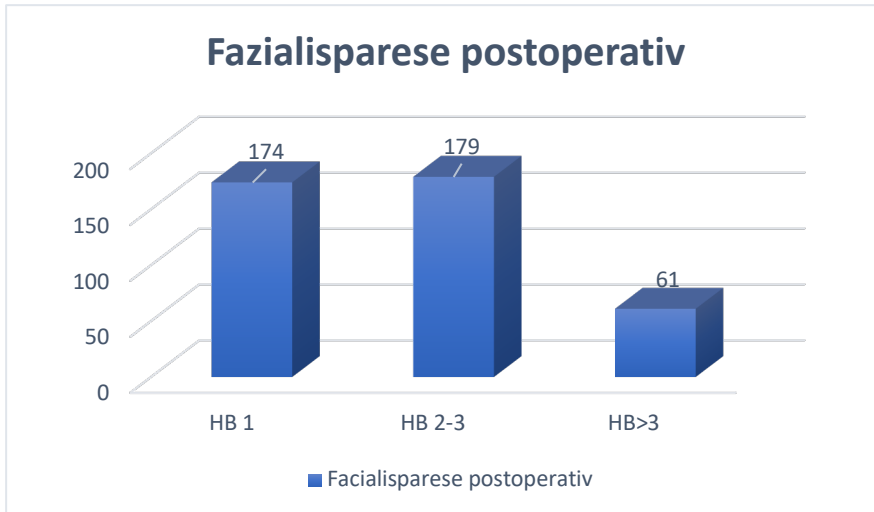


Abbildung 22: Einteilung der Fazialisparese postoperativ im Kieler Patientenkollektiv

Eine postoperative Fazialisparese trat bei 25 (96,2%) der subtotalen Parotidektomien, 109 (81,3%) der lateralen Parotidektomien und bei sieben (77,8%) von den totalen Parotidektomien (s. Abbildung 23). 20 (76,9%) der extrakapsulären Dissektionen und 26 (83,9%) der Enukleationen entwickelten keine postoperative Fazialisparese.

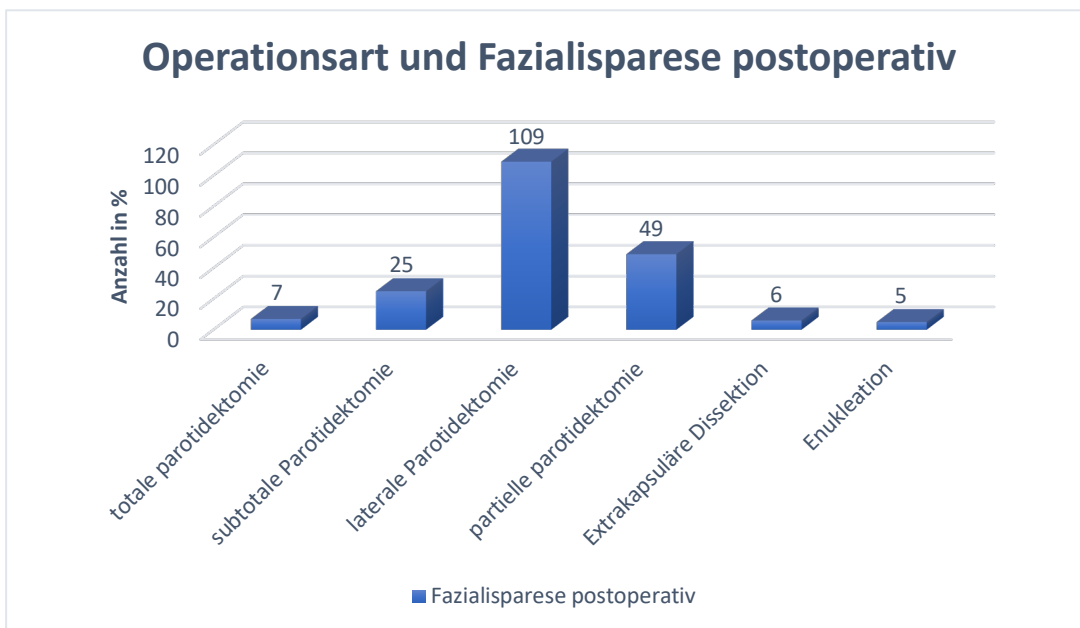


Abbildung 23: Fazialisparese bei jeder Operationsart

3.16.2 Wundheilungsstörungen

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Parotidektomieformen (lateral, partiell, (sub)total) angesichts der Entwicklung einer postoperativen Infektion ($p=0,505$) oder eines Wundseroms ($p=0,247$), Fistel ($p=0,256$), Frey-Syndroms ($p=0,025$), Firstbite-Syndroms ($p=0,496$), Wundhämatoms ($p=0,37$).

3.17 Operation mit Mikroskop im Vergleich zur Lupenbrille

298 Parotidektomien (77,2%) wurden unter dem Operations-Mikroskop durchgeführt und 35 (9,1%) mit Hilfe einer Lupenbrille. Die Wahl der Operationstechnik war vom durchführenden Operateur abhängig. Die Verwendung von Operations-Mikroskop oder Lupenbrille hatte keinen Einfluss auf die Entwicklung einer postoperativen Komplikation (Infektion, Serom, Hämatom, Fistel, Frey-Syndrom, Firstbite-Syndrom) ($p>0,187$). Auch das Auftreten einer postoperativen Fazialisparese korrelierte nicht mit der Nutzung von Operations-Mikroskop im Vergleich zur Lupenbrille ($p=0,151$).

3.18 OP-Dauer

Ein Zusammenhang bestand zwischen OP-Dauer und Auftreten und Grad der postoperativen Fazialisparese ($p<0,0001$). 15 Patient*innen (83,3%), bei denen die Operation < 60 min dauerte, entwickelten keine Fazialisparese (HB 1). 150 (74,6%) Patient*innen, bei denen die Operation >180 min dauerte, hatten eine postoperative Fazialisparese HB 2-6. Bei einer Operationszeit >180 min entwickelten 49 (80,3%) Patient*innen eine ausgeprägte Fazialisparese (HB 4-6). Bei kurz andauernden Operationen (<60 min) entwickelte kein Patient eine ausgeprägte Fazialisparese (HB 4-6) [s. Abbildung 24].

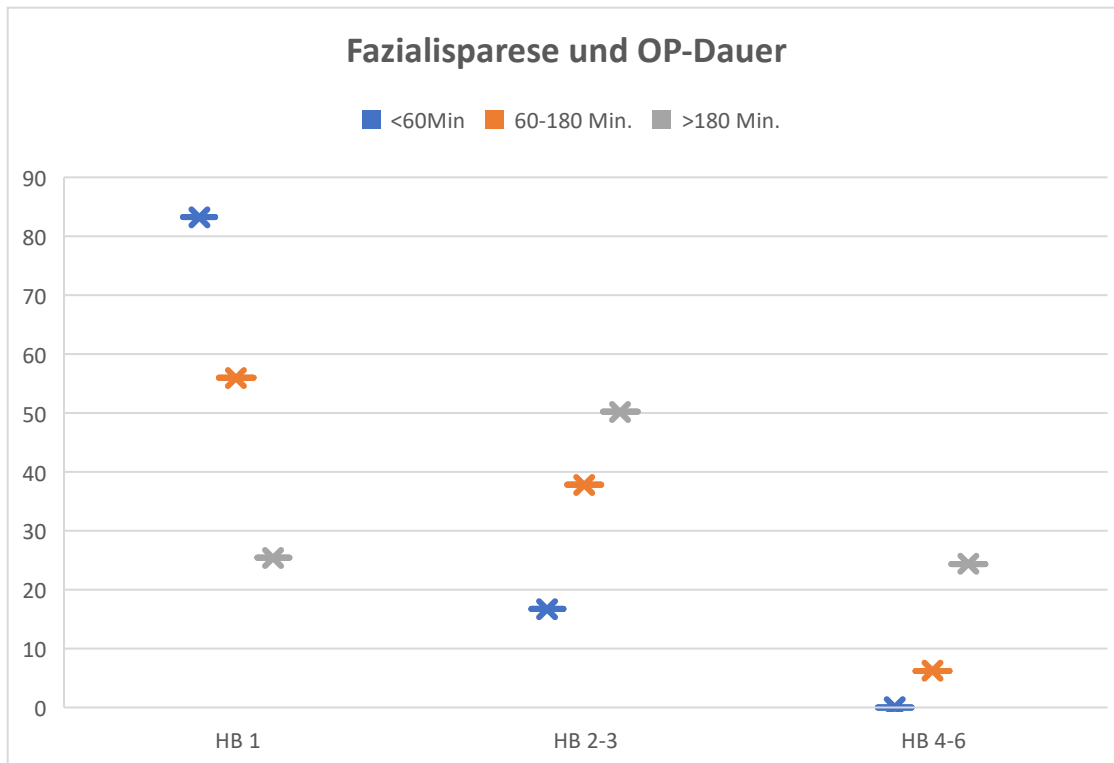


Abbildung 24: Postoperative Fazialisparese und Operationsdauer

4. Diskussion

In der vorliegenden Dissertation wurden die Daten von 394 Patient*innen mit gutartigen Speicheldrüsentumoren retrospektiv ausgewertet, die im Zeitraum zwischen 2009 und 2015 in der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel behandelt worden sind. Die Patient*innendaten wurden hinsichtlich Epidemiologie, Tumorentität, Symptomatik, operativen Therapie und aufgetretenen Komplikationen ausgewertet. Die Ergebnisse wurden mit vergleichbaren Untersuchungen aus der Literatur gegenübergestellt.

4.1 Epidemiologie

4.1.1 Geschlecht

Im Kieler Patient*innenkollektiv war das Verhältnis von weiblichen und männlichen Patienten ausgeglichen (51%:49%). Insgesamt zeigte sich keine Geschlechtspräferenz bei den gutartigen Speicheldrüsentumoren, unabhängig von der Tumorentität. Das bestätigt auch eine Studie

von der Universitätsklinik Köln, bei der Fälle mit gutartigen Tumoren über einen Zeitraum von 25 Jahren retrospektiv untersucht wurden (Luers, et al., 2016).

Zwischen dem pleomorphen Adenom und dem Warthin-Tumor, den häufigsten Tumorentitäten, zeigte sich, dass die Männer häufiger Warthin-Tumore (70,3%) als pleomorphe Adenome (29,7%) hatten. Bei den Frauen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen pleomorphen Adenomen und Warthin-Tumoren. 37,4% der Patient*innen mit einem pleomorphen Adenom waren Männer (n=55) und 62,6% Frauen (n=92). In der Patientengruppe mit einem Warthin-Tumor waren 60,7% Männer (n=130) und 39,3% Frauen (n=84). Bezüglich der pleomorphen Adenome stimmt das Ergebnis mit den Angaben der WHO-Klassifikation für die Kopf-Hals-Tumore voll überein (2:1 weiblich zu männlich) (El-Naggar, et al., 2017). Ähnliche Ergebnisse resultierten bezüglich der Warthin-Tumore (Ratio 1,5:1). In der WHO-Klassifikation wird eine leicht erhöhte Prävalenz der Warthin-Tumore bei Männern angegeben (El-Naggar, et al., 2017). In anderen Studien wird eine Ratio von 2,2:1 angegeben (Yoo, et al., 1994). In Asien scheint der Warthin-Tumor noch häufiger bei Männern als bei Frauen aufzutreten (4,6:1) (Chung, et al., 1999). Eine Erklärung hierfür ist, dass in Asien Männer weiterhin mehr rauchen als Frauen im Vergleich zum europäischen Raum, wo Frauen mehr als früher rauchen. Infolgedessen ist die Ratio in Europa ausgeglichen (Franzen, et al., 2018). Weiter unten wird der Zusammenhang zwischen Warthin-Tumoren und Nikotinkonsum näher erläutert.

4.1.2 Alter

Der Alters-Mittelwert lag in der vorliegenden Promotionsarbeit bei 57 Jahren. In der internationalen Literatur wird ein Alters-Mittelwert für die gutartigen Tumore von 41,3 - 51,4 Jahren angegeben (Reinheimer, et al., 2019, Luers, et al., 2016, Gao, et al., 2017). Studien aus Afrika geben einen Alters-Mittelwert für gutartige Speicheldrüsentumore von unter 40 Jahren an (Sando, et al., 2016, Kamulegeya & Kasangaki, 2004). Dieser signifikante Unterschied könnte an der unterschiedlichen Lebenserwartung zwischen den Ländern bzw. Kontinenten liegen.

In der vorliegenden Dissertationsarbeit liegt der Alters-Mittelwert für die pleomorphen Adenome bei 52,3 Jahren und für die Warthin-Tumore bei 61,1 Jahren. Es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Tumorentität und dem Faktor Alter festgestellt. Bei jüngeren Patient*innen (<40 Jahre) zeigten sich vorwiegend pleomorphe Adenome (n=27)

und kaum Warthin-Tumore (n=2). Bei Patient*innen über 40 Jahren zeigten sich überwiegend Warthin-Tumore (n=212). Diese Ergebnisse passen zur Mehrheit der europäischen Studien und zu den Angaben der WHO-Klassifikation von Kopf-Hals-Tumore, in der die pleomorphen Adenome zwischen der 3. und 6. Lebensdekade und die Warthin-Tumore zwischen der 6. und 7. Lebensdekade auftreten (Andreasen, et al., 2015, El-Naggar, et al., 2017, Ito, et al., 2005). International wird eine Altersprogredienz des Auftretens von pleomorphen Adenomen im Laufe der Zeit dokumentiert (47 Jahre in 1985-1989 und 53 Jahre in 2005-2010) (Andreasen, et al., 2015). In der vorliegenden Promotionsarbeit zeigte sich das Durchschnittsalter für das Auftreten von benignen Speicheldrüsentumoren mit 57 Jahren im Vergleich zu anderen Studienpopulationen oder der Angaben der WHO erhöht. Eine mögliche Erklärung für das leicht höhere Alter in der hier vorliegenden Population kann in der international dokumentierte Altersprogredienz bei pleomorphen Adenomen liegen. Auch wenn diese Progredienz in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht werden konnte, wäre es denkbar, dass das gesamte Durchschnittsalter für die gutartigen Speicheldrüsentumore durch diese Altersprogredienz gestiegen ist und sich in diesem Kollektiv entsprechend zeigt.

4.1.3 BMI

In der vorliegenden Promotionsarbeit zeigte sich, dass ein großer Teil der Patient*innen mit gutartigen Speicheldrüsentumoren adipös/übergewichtig war. Genauer betrachtet, hatten 65% der Patient*innen mit einem gutartigen Speicheldrüsentumor einen BMI-Wert ≥ 25 . Dieser Anteil liegt über dem Anteil von übergewichtigen Menschen in der Gesamtbevölkerung, der in Deutschland bei 53% liegt und in Schleswig-Holstein bei 41,3% (Bundesamt, 2018). Nur für bösartige Speicheldrüsentumore wird Adipositas und Untergewicht unter anderem als Risikofaktoren angegeben (Pan, et al. 2017, Datema, et al. 2011).

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem BMI und der Tumorentität. Bei einer aktuellen retrospektiven Studie von 2019 wurde jedoch zum ersten Mal ein erhöhter BMI bei Patienten mit einem Warthin-Tumor beobachtet und ein Zusammenhang zwischen Warthin-Tumoren und Adipositas vermutet (Kadletz, et al., 2019). Es handelt sich um eine retrospektive Studie mit einer kleinen Patientenzahl (197 Patienten). Laut Autoren sollte diese Beobachtung zuerst durch größere Studien validiert werden.

Der BMI des Kieler Patient*innenkollektivs korrelierte nicht mit einer erhöhten Komplikationsrate nach der Tumorentfernung oder erhöhter Operationszeit. Das bestätigt auch eine aktuelle Studie aus den USA, die zeigt, dass der BMI keinen Einfluss auf die peri-/postoperative Komplikationen nach einer Parotisoperation hat (Ziegler, et al., 2019).

Im Kieler Patient*innenkollektiv zeigte sich ein Zusammenhang zwischen untergewichtigen Patienten mit BMI < 18,5 und pneumologischer Komorbidität ($p=0,001$). Studien zeigen tatsächlich die Assoziation zwischen niedrigem/erhöhtem BMI und dem Auftreten von chronischen Erkrankungen, darunter auch pneumologischen Erkrankungen (Li, et al., 2019). Im Vergleich zum normalen Gewicht, ist das Untergewicht mit schlechterer Lungenfunktion assoziiert (Do, et al., 2019). Das Untergewicht ist insbesondere bei der schweren chronischen obstruktiven Lungenerkrankung eine Folge der Krankheit und ein begünstigender Faktor für Mortalität (Eriksson, et al., 2016).

4.1.4 Nikotinkonsum

242 Patient*innen (58,7%) der Kieler Patient*innenpopulation gaben einen aktiven Nikotinkonsum an. Dieser Anteil lag signifikant über dem Raucheranteil in der Gesamtbevölkerung. Laut der Deutschen Krebsgesellschaft liegt aktuell der Raucheranteil bei Menschen >18. LJ bei 24,8% (Piontek, et al., 2016).

Der bekannte Zusammenhang der Warthin-Tumore mit dem Nikotinkonsum bestätigte sich in der vorliegenden Promotionsarbeit. Im Kieler Patient*innenkollektiv waren 58,7% Raucher und 6,1% Ex-Raucher. 76,6% der aktiven Raucher und 52,2% der Ex-Raucher hatten einen Warthin-Tumor. 23,4% der Nicht-Raucher (145 Patienten, 35,2% des Patient*innenkollektivs) hatten einen Warthin-Tumor ($p<0,001$). Die Assoziation von Nikotinkonsum mit dem Warthin-Tumor zeigte sich in allen relevanten Arbeiten bisher und ist seit langem bekannt (Kottwall, 1992). In einer britischen Arbeit zeigte sich sogar ein noch größerer Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und Warthin-Tumoren. Dort hatten 96,3% der Raucher Warthin-Tumore (Yu, et al., 1998). In unserer Arbeit hatten einen Warthin-Tumor 81,7% der Raucher >20py, 63% der Raucher zwischen 10-20py und 48,4% der Raucher <10py. Es zeigte sich ein dosisabhängiger Effekt des Tabakkonsums. Eine mögliche Erklärung dafür liegt in der summierenden Schädigung mitochondrialer DNS durch reaktive Sauerstoffspezies bei Rauchern. Tatsächlich zeigen die epithelialen Zellen des Warthin-Tumors häufig strukturell abnorme Mitochondrien mit verminderter metabolischer Funktion und einen Verlust

mitochondrialer DNS (Teymoortash, 2009). In einer Studie zeigte sich eine nicht lineare Korrelation zwischen Intensität des Tabakkonsums und Warthin-Tumoren. Eine mögliche Erklärung laut den Autoren dafür, dass die starken Raucher etwas weniger Warthin-Tumore als die einfachen Raucher hatten war, dass starke Raucher zwar häufiger rauchen aber dafür nicht so tief den Zigarettenrauch einatmen (Freedman, et al., 2009). Der genaue Effekt des Nikotinkonsums auf die Häufigkeit der Warthin-Tumore sollte gezielt in Raucher-Patientengruppen weiter untersucht werden.

4.1.5 Alkoholkonsum

Im Kieler Patient*innenkollektiv zeigte sich keine Signifikanz in den beiden Geschlechtergruppen bezüglich des Alkoholkonsums und der Entwicklung eines gutartigen Speicheldrüsentumors. Dieses Ergebnis stimmt mit der Mehrheit der internationalen Studien überein (Israel, et al., 2016). Nur in einer aktuellen koreanischen Studie wurde eine statistisch signifikante Verbindung zwischen Alkoholkonsum und gutartigen Speicheldrüsentumoren beim weiblichen Geschlecht beobachtet (Kim, et al., 2019). Trotz der großen Fallzahl sollte dieses Ergebnis kritisch betrachtet werden, da der Alkoholkonsum grob als ≥ 1 mal/Woche definiert und nicht weiter unterteilt wurde. Außerdem konnte der Effekt des Alkoholkonsums nicht isoliert untersucht werden. Die untersuchten Patient*innen waren nämlich auch Raucher. Eine Erklärung für dieses Ergebnis wäre laut Autoren, dass die Speicheldrüsen von weiblichen Patienten morphologisch und funktionell unterschiedlich auf den Noxenkonsum (Alkohol und Nikotin) reagieren als bei Männern.

4.1.6 Komorbidität

In der vorliegenden Arbeit wurde wie erwartet ein erhöhtes Auftreten von pulmonologischen, kardiovaskulären, endokrinologischen, rheumatischen, onkologischen und sonstigen Krankheiten bei älteren Patient*innen (>60 Jahre) festgestellt. Es wurde aber keine Korrelation dieser erhöhten Prävalenz mit dem Auftreten von Speicheldrüsentumoren festgestellt.

Es gibt keine Studien, die eine Komorbidität mit der Entwicklung oder Fortschreiten eines gutartigen Speicheldrüsentumors in Zusammenhang bringen. Maligne Speicheldrüsentumore korrelieren mit Diabetes, Hyperlipidämie und Adipositas auf der Basis einer chronischen Entzündung (Li, et al., 2017).

4.2 Symptomatik der benignen Speicheldrüsentumore

In der vorliegenden Promotionsarbeit zeigte sich in 88,6% der Fälle eine sicht-/tastbare Raumforderung, in 27,7% der Fälle eine Größenprogredienz einer schon vorhandenen Raumforderung. Bezüglich der Symptomatik von gutartigen Speicheldrüsentumoren sind in der Literatur kaum prozentuale Angaben zu finden. Im Kieler Patient*innenkollektiv zeigte sich in 6 Fällen (1,5%) eine Fazialisparese als präoperative Symptomatik eines gutartigen Tumors. In 4 von 6 Fällen handelte es sich um einen Warthin-Tumor. In den 2 Fällen war es ein Basalzelladenom und ein Onkozytom. In der Literatur sind schon vereinzelt ähnliche Fälle beschrieben worden. In einer Übersichts-Arbeit wurden 16 ähnliche Fälle seit 1950 beschrieben. In 4 Fällen davon war es ein pleomorphes Adenom, in 2 Fällen war es ein Warthin-Tumor und in weiteren 4 Fällen eine Parotiszyste (Jecker & Hartwein, 1993). Die vermuteten Ursachen für die Fazialisparese ist eine Tumoreinblutung, eine Entzündung, eine Infektion oder Nekrose des Tumors, mehr als ein direkter Druck des Tumors auf den Nerv (Lesser & Spector, 1985). Bis zum Beweis des Gegenteils sollte eine aufgetretene Fazialisparese in Kombination mit einem Parotistumor als malignitätsverdächtig betrachtet werden. Die weitere Diagnostik sollte trotzdem veranlasst werden, um Ausnahmen auszuschließen und eine Übertherapie zu vermeiden (Whillis, et al., 1989). Der Versuch einer präoperativen Diagnosestellung ist damit umso wichtiger (Nader, et al., 2014).

4.3 Präoperative Diagnostik

Bei allen Patient*innen mit Verdacht auf einen Speicheldrüsentumor wurde in der HNO-Klinik der Universität Kiel nach der Anamnese und klinischen Untersuchung eine B-Sonographie der Kopfspeicheldrüsen und des Halses, in der Regel kombiniert mit einer Sonographie-gesteuerten Feinnadelpunktion (FNP) durchgeführt. In wenigen Ausnahmefällen erfolgte die Diagnostik alio loco, sodass eine erneute FNP nicht notwendig war. Bei unklaren Fällen oder tiefer liegenden Tumoren wurde ein MRT durchgeführt (in unserem Patientenkollektiv in 21,6% der Fälle). Unsere Vorgehensweise entspricht den internationalen Standards für die Diagnostik der Speicheldrüsentumore. (Kontzialis, et al., 2016)

4.4 Feinnadelpunktion (FNP)

Eine FNP gehört in der HNO-Uniklinik Kiel routinemäßig zur präoperativen Diagnostik der Speicheldrüsentumore. In der vorliegenden Arbeit erfolgte eine FNP aus dem Speicheldrüsentumor in 399 Fällen (96,6%). Im untersuchten Patient*innenkollektiv wurde es nur in Ausnahmefällen darauf verzichtet. Die Etablierung der Durchführung einer FNP im Rahmen der Diagnostik von unklaren Raumforderungen des Kopf-Hals-Bereiches ist es von der Klinik und des Landes abhängig. Die FNP wird nicht in allen deutschen Kliniken durchgeführt. In den USA wird eine diagnostische FNP regelmäßig durchgeführt (Zhan, et al., 2016). In nicht-amerikanischen Ländern ist die Heterogenität der Ergebnisse sehr groß (Schmidt, et al., 2011). Im Kieler Patient*innenkollektiv stimmten die zytologischen Ergebnisse in 60,4% der Fälle mit den histopathologischen Ergebnissen überein. In 36% der Fälle kam es zu Diskrepanz zwischen der zytologischen und histopathologischen Beurteilung des Tumors. Für die häufigsten Tumorentitäten (pleomorphe Adenome und Warthin-Tumore) ergab sich ein positiver prädiktiver Wert von ca. 0,7 (103 positive FNP-Befunde auf pleomorphes Adenom / 147 histologisch bestätigte pleomorphe Adenome = 0,7. 148 positive FNP auf Warthin-Tumor / 212 histologisch bestätigte Warthin-Tumore = 0,69). In der vorliegenden Promotionsarbeit konnte keine Aussage über Sensitivität und Spezifität getroffen werden. Es fehlte ein Teil der falsch positiven Ergebnisse, weil die Patient*innen mit bösartigen histologischen Befunden von der Arbeit ausgeschlossen wurden. Es konnte jedoch festgestellt werden, dass alle auf eine bestimmte Tumorentität zweifellos positive FNP-Ergebnisse auch histopathologisch bestätigt wurden. Dies lässt eine hohe Validität der FNP-Ergebnisse hinsichtlich der Dignität vermuten. Die Diskrepanz zwischen FNP- und histopathologischem Ergebnis lag an nicht eindeutigen FNP-Ergebnissen wegen unzureichenden oder nicht einzuordnenden Materials. Laut einer Übersichtsarbeit zeigt die FNP eine große Spezifität (0,98) und Sensitivität (0,96) bei der Unterscheidung zwischen Tumor und nicht-Tumor, aber eine niedrigere Spezifität(0,96) und Sensitivität(0,79) bei der Unterscheidung zwischen gutartigen und bösartigen Tumor, sowie der genaueren Tumorentität (Schmidt, et al., 2011). Es ist auch für das in Kiel untersuchte Patient*innenkollektiv zu vermuten, dass die Spezifität und Sensitivität in der Unterscheidung benigne oder maligne höher liegt als in der Spezifizierung des Tumors innerhalb der benignen Gruppe. Ausschluss des Vorliegens der Malignität ist jedoch Grund für die Durchführung der FNP in Kiel.

Die Resultate der FNP hängen von verschiedenen Parametern ab, wie die Erfahrung des Untersuchers und des Zytopathologen. Gute Ergebnisse werden nur erreicht, wenn in einer Institution eine langfristige und intensive interdisziplinäre Zusammenarbeit mit in der Zytologie von Speicheldrüsentumoren erfahrenen Pathologen etabliert ist (Wittekindt, et al., 2009). In der HNO-Uniklinik Kiel wird die FNP weiter als ein hilfreiches, komplikations- und kostenarmes Mittel zur weiteren Abklärung der Speicheldrüsentumore betrachtet. Letztendlich ist die FNP aktuell ein wichtiges Verfahren, mithilfe dessen eine Verdachtsdiagnose gestellt werden kann und zur Planung der Operation beigetragen werden kann.

4.5 Histopathologische Ergebnisse

Die häufigsten Tumorentitäten waren in der vorliegenden Arbeit mit 51,5% die Warthin-Tumore und mit 35,7% die pleomorphen Adenome. Die histopathologischen Ergebnisse und somit die Häufigkeit der Tumorentitäten zeigte sich anders als in der internationalen Literatur angegeben. Warthin-Tumore werden mit einer Häufigkeit von 25% und das pleomorphe Adenom mit 69-94% sehr variabel angegeben (Bradley & Guntinas-Lichius, 2011). Bis vor einigen Jahren zeigte sich in allen Studien das pleomorphe Adenom als der häufigste und der Warthin-Tumor als der zweithäufigste Speicheldrüsentumor. In den letzten Jahren werden immer häufiger epidemiologische Studien veröffentlicht, in denen sich dieses Verhältnis geändert hat (Mantsopoulos, et al., 2015). Es wird diskutiert, den Warthin-Tumor offiziell als häufigste Speicheldrüsentumorentität zu werten (Franzen, et al., 2018). In der vorliegenden Promotionsarbeit trat der Warthin-Tumor ebenfalls am häufigsten auf. Letzteres sollte erstmal durch weitere epidemiologische Studien in verschiedenen Populationen untersucht werden.

Die sonstigen Diagnosen (Basalzelladenome, Onkozytome, Zysten, Lymphknoten, Lipome) traten im Kieler Patient*innenkollektiv sehr selten mit <10% auf, was ebenfalls den prozentualen Angaben der aktuellen WHO-Klassifikation von 2017 entspricht (El-Naggar, et al., 2017).

4.5.1 Multiples Auftreten des Tumors

Im Kieler Patient*innenkollektiv waren 98,4% der beidseitigen Befunde Warthin-Tumore. Die Bilateralität des Tumors stand in signifikanten Zusammenhang mit dieser Tumorentität ($p < 0,001$). In der Literatur wird die Entität des Warthin-Tumors mit einem bilateralen oder multiplen, synchronen oder metachronen Auftreten von Tumoren in der Gl. parotis in Zusammenhang gebracht (Patel & Morton, 2016). Insbesondere bei starken Rauchern ist das Risiko einer Bilateralität des Tumors statistisch signifikant erhöht (Klussmann, et al., 2006).

Die Bilateralität der Warthin-Tumore ist mit einer der bekannten Hypothesen für die Tumorentstehung zu erklären. Es wird vermutet, dass Warthin-Tumore sich von heterotopen in Lymphknoten gelegenen Speicheldrüsenausführungsgängen herleiten (Colella, et al., 2010). Lymphknoten können zufälligerweise auf beide Seiten vorliegen. Durch Triggerfaktoren, wie z.B. Nikotinkonsum, kann in den intraglandulär gelegenen Lymphknoten ein Warthin-Tumor entstehen (Maiorano, et al., 2002). Diese Hypothese für die Entstehung der Warthin-Tumore könnte ihre Bilateralität und Multifokalität erklären.

Der Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und Warthin-Tumor wurde bereits im Kapitel 4.1.4 erläutert.

4.6 Therapie

In der hier beschriebenen Patient*innenpopulation wurde eine laterale Parotidektomie mit 43,2% am häufigsten durchgeführt. Eine partielle Parotidektomie wurde in 23,1% der Fälle durchgeführt. Der Anteil von radikalen Parotis-Operationen, wie subtotalen und totalen Parotidektomien betrug insgesamt 11,2%. Eine Enukleation wurde in 10,4% und eine extrakapsuläre Dissektion in 7,3% der Fälle durchgeführt. In unserem Patient*innenkollektiv wurde zwischen 2012-2015 doppelt so viele extrakapsuläre Dissektionen ($n=20$) als im Zeitraum 2009-2011 ($n=10$) durchgeführt. Im Gegensatz dazu wurden in der Kieler Patientenpopulation die Enukleationen im Laufe der Untersuchungszeit reduziert (24 Enukleationen in den ersten 3 Jahren, 17 Enukleationen in den letzten 4 Jahren). Bei der Indikation für die Enukleation handelte es sich meistens um eine Revisionsoperation oder um oberflächlich liegende kleine Tumore, bei denen vorher ein pleomorphes Adenom zytologisch ausgeschlossen war.

Die laterale Parotidektomie ist auch in der internationalen Literatur die am häufigsten durchgeführte Operation für die Behandlung eines gutartigen Parotistumors des lateralen Parotisblatts. Eine totale Parotidektomie ist traditionell die therapeutische Option der Wahl bei Tumoren des medialen Parotisblatts (Sood, et al., 2016). Umstritten ist es aber international die richtige Vorgehensweise bei gutartigen Tumoren des lateralen Blattes. Es zeigt sich eine Tendenz zu minimalinvasiven Eingriffen, wie die partielle Parotidektomie oder die extrakapsuläre Dissektion, wenn es sich um gutartige Tumore in einer günstigen Lage handelt (Mantsopoulos, et al. 2015, McGurk, et al. 2003, Xie, et al. 2015). Dadurch wird es versucht den Tumor mit minimalen Gewebetrauma zu entfernen damit weniger Komplikationen auftreten. Auf der anderen Seite gibt es die Befürworter der lateralen Parotidektomie mit Darstellung des N. facialis. Argumente dafür sind der Sicherheitsabstand vom Tumor, insbesondere im Fall des pleomorphen Adenoms, sowie die niedrigere Gefahr des N. facialis bei sicherer Darstellung dessen (Larian, 2016).

Die Eukleation gilt aktuell als obsolet in der Parotischirurgie, da es gehäuft zu Rezidiven des Tumors, insbesondere bei pleomorphen Adenomen kommen kann (Kanas, et al., 2017).

Die Eukleation wurde die letzten Jahre durch die extrakapsuläre Dissektion des Tumors ersetzt, welche ein sicheres und minimal invasives Verfahren ohne Darstellung des Fazialisnervs ist (Mantsopoulos, et al., 2015). Die extrakapsuläre Dissektion zeigt bessere Ergebnisse als laterale/segmentale Parotidektomie bezüglich des funktionellen Ergebnisses und der Komplikationen (Klintworth, et al. 2010, Albergotti, et al. 2012) und wird auch außerhalb des europäischen Raumes zunehmend angewendet (Ozturk, et al., 2019). In der Literatur zeigte sich, dass sowohl die temporäre als auch die permanente Fazialisparese niedriger war als nach einer lateralen Parotidektomie (Iro, et al. 2012, Xie, et al. 2015). Eine permanente Fazialisparese nach Entfernung eines pleomorphen Adenoms wird mit 1,8% nach einer extrakapsulären Dissektion und 0,2% nach einer partiellen Parotidektomie angegeben (Witt & Rejto, 2009). Eine Metaanalyse zeigte weniger Fälle mit einer permanenten Fazialisparese nach extrakapsulärer Dissektion als nach einer lateralen Parotidektomie (Xie, et al., 2015). Bei einer Review-Arbeit wird sogar ein besseres Ergebnis bezüglich der Rezidiven bei pleomorphen Adenomen nach einer extrakapsulären Dissektion als nach einer superfiziellen Parotidektomie festgestellt (Foresta, et al., 2014). Sollte ein Rezidiv nach Entfernung eines pleomorphen Adenoms auftreten, wäre eine Nachoperation bei Zustand nach einer extrakapsulären Dissektion sicherer für den N. facialis als nach einer lateralen

Parotidektomie (Iro & Zenk, 2014). Die extrakapsuläre Dissektion ist eine wertvolle Alternative zur lateralen Parotidektomie bei bestimmten Voraussetzungen, wie beispielsweise einer günstigen oberflächlichen Tumorlage und einer guten Expertise des Operateurs (Xie, et al., 2015). Die Besonderheiten der Parotischirurgie und der Parotistumoren lassen keine absolute Aussage über das Verfahren der Wahl machen. Das wichtigste Kriterium für die Entscheidung sind die Lokalisation des Tumors, die Verdachtsdiagnose, die Expertise des Operateurs und die Sicherheit des Patienten.

Bezüglich der Tumore der Gl. submandibularis erhielten alle Patient*innen der vorliegenden Studie mit einem benignen Tumor der Gl. submandibularis eine Submandibulektomie. Weltweit ist die Submandibulektomie mit kompletter Tumorentfernung weiterhin die Therapie der Wahl (Sood, et al., 2016).

4.6.1 Neuromonitoring

Alle Parotisoperationen wurden in der untersuchten Patientenpopulation mit Fazialismonitoring durchgeführt.

Die Anwendung von Neuromonitoring des N. facialis bei einer Parotidektomie war nicht immer der Gold-Standard, es hat sich jedoch in den letzten Jahrzehnten mit dem technischen Fortschritt verbreitet und ist heute ein Selbstverständnis. Das Neuromonitoring führt zu besseren postoperativen funktionellen Ergebnissen und bringt dem Operateur Sicherheit. Es wird ebenfalls aus medico-legalen Gründen angewendet (Hong, et al., 2013). Sowohl in Deutschland als auch weltweit hat sich dieses Verfahren durchgesetzt. Mehrere Studien zeigen ein positives Ergebnis bezüglich einer temporären oder permanenten Fazialisparese nach einer Parotis-Operation (Eisele, et al., 2010). Bei einer retrospektiven Studie hat sich allerdings gezeigt, dass das Neuromonitoring des N. facialis bei gutartigen Tumoren einen positiven Einfluss auf die postoperativ aufgetretene Fazialisparese nur bei Revisions-Operationen hat (Régloix, et al., 2016). Bei primären Parotisoperationen zeigte sich durch die Anwendung des Neuromonitoring kein Vorteil, selbst wenn es sich um größere Operationen handelte, wie beispielsweise bei einer totalen Parotidektomie. Sicherlich hat die Notwendigkeit der Neuromonitoring-Anwendung auch mit der Erfahrung des operierenden Arztes zu tun. Da diese Erfahrung eine schwierig zu messende Qualität ist und jede Operation aus verschiedenen Gründen einen nicht vorhersagbaren Schweregrad entwickeln kann, ist es ratsam die Hilfe des Neuromonitorings in Anspruch zu nehmen.

Im Gegensatz dazu ist bei Submandibulektomien das Fazialismonitoring nicht weit verbreitet. In unserem Patient*innenkollektiv wurden die Submandibulektomien ohne Neuromonitoring durchgeführt.

4.6.2 Mikroskop-Lupenbrille

Im Kieler Patient*innenkollektiv erfolgten mehr Operationen an der Gl. parotis unter einem Operationsmikroskop (n=298, 77,2%) als mit einer Lupenbrille (n=35, 9,1%). Das ausgewählte Hilfsmittel war auf die vorhandene Expertise des Operateurs zurückzuführen.

Die Lupenbrille wurde bereits Ende des 19. Jahrhunderts in den ersten (ophthalmologischen) Operationen eingesetzt. Das Mikroskop wurde erst im Jahre 1922 im Operationsraum eingebracht (Uluç, et al., 2009). Seitdem ist eine Parotisoperation ohne Mikroskop/Lupenbrille kaum vorstellbar. Die mikrochirurgische Technik trägt zur Verbesserung der Genauigkeit und Minimierung des operativen Traumas bei. Dies gilt insbesondere in Situationen wie Tumorrezidiv, Fibrose oder bei größeren Tumoren im Bereich der Gesichtsnervenäste. Das verringerte Risiko für postoperative Fazialisparese überwiegt den Nachteil einer verlängerten Operationszeit mithilfe von Mikroskop/Lupenbrille (Nicoli, et al., 2017).

4.7 Perioperative Antibiotikagabe

In der Kieler Patient*innenpopulation bekamen 152 Patienten (36,9%) postoperativ eine antibiotische Therapie, 258 Patienten (62,6%) bekamen kein Antibiotikum. In der HNO-Klinik Kiel ist eine perioperative Antibiotikagabe bei Speicheldrüsentumoren kein Standard.

In der Literatur gibt es verschiedene Meinungen über die Notwendigkeit einer perioperativen Antibiotikagabe. Auf der einen Seite wird eine perioperative Gabe von Antibiotikum unterstützt, insbesondere bei anamnestisch angegebener Parotitis oder einer postoperativen Drainagefördermenge > 50ml in den ersten 24 Stunden postoperativ (Meccariello, et al., 2019). Auf der anderen Seite wird eine routinemäßige antibiotische Prophylaxe generell nicht empfohlen, sondern nur bei ausgedehnten Parotisoperationen mit Neck Dissektion, also im Fall des Vorliegens eines malignen Speicheldrüsentumors (Shkedy, et al., 2016). Gemeinsamer Punkt ist, dass bei Besonderheiten perioperativ eine antibiotische Behandlung postoperativ erfolgen sollte. Bei regelrechter, problemloser Durchführung der Operation unter streng sterilen Bedingungen könnte auf eine antibiotische Therapie verzichtet werden.

4.8 Komplikationen

4.8.1 Intraoperativ

Im Kieler Patient*innenkollektiv wurde bei 1,9% der Fälle ein Ast vom N. fazialis durchtrennt. Diese Zahl entspricht auch der in der Literatur angegebenen prozentualen Zahl der permanenten Fazialisparese bei Zustand nach Parotidektomie wegen eines gutartigen Tumors (1% für die extrakapsuläre Dissektion, 2% für die laterale Parotidektomie) (Xie, et al., 2015). In der vorliegenden Arbeit wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Tumorentität und der intraoperativen akzidentiellen Durchtrennung des N. fazialis festgestellt ($p=0,0026$). 71,4% dieser Patient*innen hatten ein pleomorphes Adenom. Es ist unklar, ob diese Feststellung tatsächlich mit der Tumorentität zusammenhängt. Die Fallzahl ist sehr klein ($n=7$), um eine sichere Aussage treffen zu können. Die akzidentielle Durchtrennung des N. fazialis, bzw. eines Astes des N. fazialis steht oft mit anderen Faktoren in Zusammenhang, wie beispielsweise die Lokalisation des Tumors oder die Ausdehnung und Art der Operation, die Expertise des Operateurs, das Alter und Geschlecht des Patienten (Szwedowicz, et al., 2011). Eine schwere Verletzung oder Durchtrennung des N. fazialis oder eines Astes dessen geht mit einer permanenten Fazialisparese einher. Der Vergleich der Operationstechniken in Bezug auf eine temporäre oder permanente Fazialisparese wurde im Kapitel 4.6 erläutert.

Der Tumor wurde akzidentiell intraoperativ in 3,9% der Fälle eröffnet. In anderen Arbeiten wird eine makroskopisch sichtbare Tumoreröffnung mit ca. 7-11% angegeben (Kerawala, et al. 2014, Robertson BF. 2014). Eine sichtbare Tumoreröffnung allein scheint nicht der einzige Faktor für eine Tumorerkrankung zu sein (Kerawala, et al., 2014). Wichtig sind dabei auch andere Faktoren wie die Tumorentität, die Pseudopodien bei pleomorphen Adenomen, der Abstand des Tumors vom N. Fazialis und die tumorfreien Ränder des Präparates (Witt, 2002).

4.8.2 Postoperativ

4.8.2.1 Fazialisparese

Die häufigste postoperativ aufgetretene Komplikation in der untersuchten Patient*innenpopulation war die Fazialisparese mit 58,2%. Die meisten davon (43%) hatten eine Fazialisschwäche Grad II und III nach House-Brackmann. Eine schwergradige Fazialisparese (nach HB >3) entwickelten 61 Patienten (14,8%). Häufiger entwickelten eine Fazialisparese die Patient*innen, die eine radikalere Parotis-Operation bekamen, wie

beispielsweise eine subtotale oder totale Parotidektomie (96,2%). Jedoch entwickelten 81,3% der Patienten nach einer lateralen Parotidektomie ebenfalls eine postoperative Fazialisparese. Im Gegensatz zu den lateralen Parotidektomien entwickelte ein kleinerer Anteil der Patienten nach einer extrakapsulären Dissektion (23,1%) und Enukleation (16,1%) eine Fazialisparese. In der Literatur werden ähnlich hohe prozentuale Zahlen angegeben wie 77,2% Schwäche des R. marginalis nach einer lateralen Parotidektomie, die im Verlauf des ersten Jahres postoperativ eine fast komplette Remission(99,4%) zeigte (Infante-Cossio, et al., 2018). Die temporäre Fazialisparese wird oft als die häufigste Komplikation genannt und variiert in verschiedenen retrospektiven Studien von 18-65% (Ruohoalho, et al. 2017, Guntinas-Lichius, et al. 2006). Eine permanente Fazialisparese wird mit 0 - 19,6% angegeben (Ruohoalho, et al., 2017). Die obengenannten Zahlen zeigen wie vulnerabel der N. facialis ist und erklärt die aktuelle Tendenz der Parotischirurgie in Richtung der minimalinvasiven Verfahren. Eine Aussage über die Dauerhaftigkeit der Fazialisparese in unserem Patient*innenkollektiv kann nicht getroffen werden, da es sich um eine retrospektive Studie handelte und nur wenige Patient*innen die Nachsorge länger als ein Jahr in der HNO-Klinik erhielten.

In der vorliegenden Promotionsarbeit zeigte sich eine Korrelation zwischen der Fazialisparese und der Operationsdauer, sowie zwischen der Schwere der Fazialisparese und der Operationsdauer. Die Patienten, die länger operiert werden mussten, entwickelten häufiger und hochgradigere Fazialisparese. Bei einer Operationszeit >180min entwickelten 49 (80,3%) Patient*innen eine ausgeprägte Fazialisparese (HB 4-6). Das bestätigt sich auch in der Literatur durch eine prospektive Studie mit vorgeplanten standardisierten Verfahren für die Evaluation der postoperativen Funktion des N. facialis (Ruohoalho, et al., 2017). In dieser Studie wird das höhere Patientenalter auch als negativer Faktor für die Entwicklung einer postoperativen Fazialisparese genannt. Bei unserem Patient*innenkollektiv war die Komplikationsrate unabhängig von dem Patientenalter ($p=0,491$). In einer ägyptischen prospektiven Studie zeigte sich sogar, dass bei Operationsdauer>140Min die Wahrscheinlichkeit einer Fazialisschwäche bei 90% liegt (Mokhtar Fareed, 2014).

Weder in der vorliegenden Arbeit noch in der Literatur konnte ein Zusammenhang zwischen der Tumorentität und der postoperativ aufgetretenen Fazialisparese festgestellt werden. Wichtige Faktoren für die postoperative Fazialisparese sind die Art der Operation, die Lokalisation, die Größe und die Bösartigkeit des Tumors (Bittara, et al., 2016).

4.8.2.2 Speichelfistel

In der vorliegenden Promotionsarbeit war die Speichelfistel die zweithäufigste Komplikation mit 11,4%. In der Literatur wird eine Häufigkeit von 5-39% angegeben (Witt 2009, Britt, et al. 2017). In Deutschland wird eine Häufigkeit von 2% vom Speicheldrüsenzentrums in Erlangen angegeben (Klintworth, et al., 2010).

In der untersuchten Patient*innenpopulation zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Tumorentität und den postoperativen Speichelfisteln ($p=0,035$). Bei den meisten Patient*innen mit Speichelfistel (78%) wurde ein Warthin-Tumor nachgewiesen. Die meisten Patienten mit einem pleomorphen Adenom (82,7%) entwickelten keine postoperative Speichelfistel. Laut einer Studie mit der größten Patientenserie, die für eine Speichelfistel untersucht wurde, zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der postoperativen Bildung einer Speichelfistel und dem Geschlecht, Alter, BMI oder histopathologischen Ergebnis des Patienten (Britt, et al., 2017). Als Erklärung für die Assoziation der Warthin-Tumore mit der Bildung von postoperativen Fisteln in unserer untersuchten Patient*innenpopulation könnte die Lokalisation dieser Tumorentität sein. Laut Studien korreliert die Bildung von Fisteln mit Fremdmaterial im Wundbett, Lage des Tumors in der Gl. parotis oder die Ausdehnung der Operation (Witt 2009, Herbert & Morton 2012, Lee, et al. 2016). Die Warthin-Tumore liegen in 90% der Fälle oberflächlich in der Gl. parotis (Thangarajah, et al., 2009). Eine kaudale oder laterokaudale Parotidektomie ist ebenfalls häufiger mit einer postoperativen Fistelbildung verbunden (Britt, et al., 2017). Bei Warthin-Tumoren bestehen oft mehrere von den o.g. Faktoren.

4.8.2.3 Sonstige Komplikationen

Sonstige typische Komplikationen nach einer Parotidektomie sind Wundinfektion, Frey-Syndrom, Firstbite-Syndrom, Wundhämatom und Wundserom. Diese Komplikationen sind auch im Kieler Patient*innenkollektiv aufgetreten. Nach der Fazialisparese mit 58,2% und der Speichelfistel mit 11,4%, folgen die Wundinfektion mit 10,9%, das Serom und Hämatom an der dritten Stelle mit 4,9%, das Frey-Syndrom mit 3,6%, das Firstbite-Syndrom mit 1,5% und Speichelzyste mit 0,5%. In der Literatur wird oft als zweithäufigste Komplikation die postoperative Infektion oder die Speichelfistel angegeben (Ruohoalho, et al. 2017, Nouraei, et al. 2008). Die Häufigkeit der Wundserome wird in der Literatur mit 4,9% - 17% angegeben,

insbesondere bei den weniger radikalen Parotisoperationen, wie der extrakapsulären Dissektion und der partiellen Parotidektomie (Wong & Shetty 2018, Tuckett, et al. 2015). Das Frey-Syndrom wird in der Literatur mit 46% direkt postoperativ und mit 43% nach 24 Monaten angegeben (Grosheva, et al., 2016). In anderen Studien variiert die Häufigkeit von 0%-66% (Ruohoalho, et al., 2017). Das Firstbite-Syndrom ist eine seltenere Komplikation nach einer Parotisoperation (totale/subtotale Parotidektomie), oder Operationen am Parapharyngealraum (Wong, et al., 2011). Trotz der angegebenen Seltenheit des Firstbite-Syndroms wird die Inzidenz in der Literatur mit 9-30% angegeben (Linkov, et al. 2012, Avinçsal, et al. 2017). Eine mögliche Therapie nicht nur für das Firstbite-Syndrom, sondern auch für das Frey-Syndrom und manchmal für die Speichelfistel ist die Injektion von Botulinumtoxin A intraparotideal (Costales-Marcos, et al., 2017). In unserem Patient*innenkollektiv wurde das Firstbite-Syndrom bei 1,5% Patienten beobachtet und war nicht therapiebedürftig. In allen Fällen kam es zu spontaner Remission. Botulinumtoxin A wurde in 5 Fällen angewendet, 2 mit Frey-Syndrom und 3 mit Speichelfistel.

Die Durchtrennung des N. auricularis magnus gilt manchmal auch als Komplikation einer Parotisoperation. Jedoch wird der N. auricularis magnus von vielen Operateuren gar nicht gesucht. Im Kieler Patient*innenkollektiv wurde der Nerv in 86 Fällen (20,8%) aktiv gesucht und geschont, in 193 Fällen (46,8%) nicht gesucht und in 97 Fällen (23,5%) nicht geschont. Tatsache ist, dass die durch die Durchtrennung des N. auricularis magnus verursachte Hypästhesie im Bereich des Lobulus die Lebensqualität im Alltag einschränkt (Rasieren, Telefonieren, Schmucktragen) (Lorenz, et al., 2013). Die Schonung des N. auricularis magnus sollte, wenn möglich, insbesondere bei gutartigen Tumoren angestrebt werden, um die unangenehme postoperative Hypästhesie im Bereich des Ohrläppchens zu minimieren.

4.9 Nachsorge

Mit einer Aufenthaltsdauer von 3,7 Tagen zählt der Aufenthalt unseres Patient*innenkollektivs zu den kürzesten und somit auch kosteneffektivsten dokumentierten Aufenthalten. Das könnte ein indirektes Zeichen für einen komplikationsarmen Verlauf nach Speicheldrüsenoperationen sein. In anderen Ländern betrug die dokumentierte Aufenthaltsdauer 6,7 Tage nach einer lateralen Parotidektomie (Kilavuz, et al., 2018).

4.10 Generelle Kommentare

In der vorliegenden Promotionsarbeit wurden 394 Patient*innen untersucht. Die Patientenzahl erlaubt es, Zusammenhänge bezüglich gutartiger Speicheldrüsentumoren und ihrem Verhalten innerhalb der Region Norddeutschlands zu ziehen, da die HNO-Universitätsklinik Kiel ein überregionales Zentrum für die Behandlung von Speicheldrüsentumoren ist. Ähnliche Studien wurden in der Vergangenheit für verschiedene Regionen der Welt publiziert, wie beispielsweise Brasilien (Oliveira, et al. 2009 , Ito, et al. 2005), Sri Lanka (Tilakaratne, 2009), Ghana (Parkins & Boamah, 2009), Kroatien (Anon., 2012) und Iran (Saghravanian, et al., 2013). Die größten Patient*innenkollektive waren in China. In Nord-China wurden diesbezüglich retrospektive Studien für 7190 Patienten mit 50-Jahre Beobachtungszeit durchgeführt (Gao, et al., 2017) und in Ost-China mit 6982 Patient*innen für 23-Jahre-Zeitraum (Tian, et al., 2010). Diese Studien betreffen allerdings generell Speicheldrüsen-Neoplasien und beschränken sich nicht auf gutartige Speicheldrüsentumore. Epidemiologische Daten über gutartige Speicheldrüsentumore aus verschiedenen Ländern sind sehr hilfreich, um die klinischen Merkmale und die Biologie dieser Tumore zu untersuchen. Durch diese Datenbearbeitung können außerdem geographische Faktoren eruiert werden, die eventuell einen wichtigen Faktor für die Tumorentstehung spielen könnten. Im Gegensatz zu Malignomen, gibt es für Benignome der Speicheldrüsen wenig epidemiologische Studien, obwohl diese nicht in der Kategorie der seltenen Tumore fallen. Aus diesem Grund gestaltete sich die Analyse dieser Entitäten schwierig. Hinzu kommt, dass es in Deutschland keine zentrale Datenbank gibt, in der die Daten über gutartige Speicheldrüsentumore und ihrer Behandlung gesammelt werden.

5. Zusammenfassung

Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es, die epidemiologischen Daten gutartiger Speicheldrüsentumore im Patient*innenkollektiv der HNO-Universitätsklinik Kiel in einem Zeitraum von 7 Jahren (2009-2015) zu untersuchen und mit Angaben aus der internationalen Literatur zu vergleichen. Es wurde ebenfalls versucht, Parameter bezüglich der Ätiopathogenese der gutartigen Tumore aus den Daten abzuleiten. Zusätzlich wurden die Therapie und mögliche Komplikationen der therapeutischen Optionen dargestellt. Mit 394 Patient*innen und insgesamt 412 Fällen stellt unser Patient*innenkollektiv eine große Fallzahl

für die Untersuchung der o.g. Parameter dar. Frauen und Männer waren fast gleich von gutartigen Speicheldrüsentumoren betroffen (Männer 51%/Frauen 49%). Es zeigte sich, dass Patient*innen mit gutartigen Speicheldrüsentumoren gehäuft übergewichtig sind und rauchen. Es konnte aber keine Korrelation zwischen Adipositas, Alkoholkonsum und einer bestimmten Tumorentität festgestellt werden. Die häufigsten Tumorentitäten waren der Warthin-Tumor (51,5%) und das pleomorphe Adenom (35,7%). Es bestätigte sich die Beobachtung der letzten Jahre, dass nicht das pleomorphe Adenom der häufigste gutartige Speicheldrüsentumor ist, sondern der Warthin-Tumor. Bei den Frauen zeigte sich kein wesentlicher Unterschied bei dem Auftreten der zwei häufigsten Tumorentitäten. Der bekannte Zusammenhang der Warthin-Tumore mit dem Nikotinkonsum, dem männlichen Geschlecht und einem höheren Lebensalter bestätigte sich in der vorliegenden Promotionsarbeit. Der Warthin-Tumor trat häufiger bilateral auf als andere Tumorentitäten. Eine zielführende Diagnostik zu Diagnosestellung beinhaltet die Anamnese, klinische Untersuchung und Sonographie der Speicheldrüsen und Halsweichteile. Bei tief liegenden Tumoren ist ggf. ein Magnetresonanztomographie zu erwägen. Eine Feinnadelpunktion kann durchgeführt werden und trotz der Diskrepanz zwischen zytologischen und histopathologischen Befunde kann dieses komplikationsarme Verfahren in den Händen von erfahrenen Untersuchern und Zytopathologen ein hilfreiches Instrument darstellen, insbesondere auch um präoperativ das Vorliegen maligner Tumore auszuschließen.

Im Kieler Patient*innenkollektiv wurde als Therapie überwiegend eine laterale Parotidektomie durchgeführt (43,2%). Radikale Parotisoperationen (totale/subtotale Parotidektomie) werden bei gutartigen Tumoren des medialen Parotisblatts durchgeführt. Es besteht eine Tendenz zu weniger invasiven Methoden (partielle Parotidektomie/extrakapsuläre Dissektion), wenn dies sich durch die Lokalisation des Tumors als erfolgsversprechend gestaltet. Die extrakapsuläre Dissektion stellt eine sichere und komplikationsarme therapeutische Option dar. Die Enukleation wird nur noch in wenigen Fällen bei spezieller Indikation durchgeführt. Die Submandibulektomie mit Tumorentfernung ist immer noch die Therapie der Wahl bei Tumoren der Gl. submandibularis. Eine perioperative Antibiotikagabe ist nicht unbedingt erforderlich und ist in der HNO-Universitätsklinik Kiel kein Standard. Postoperativ war die Fazialisparese die häufigste aufgetretene Komplikation. Erfreulicherweise handelte es sich meistens um leichtgradige, temporäre Fazialisparese. Minimal invasive Verfahren waren im Kieler Patientenkollektiv mit

weniger Fazialisparese verbunden. Patient*innen mit längerer Operationsdauer zeigten häufiger und schwerer Fazialisparese postoperativ. Die Tumorentität spielte keine Rolle beim Auftreten von postoperativer Fazialisparese. Im Gegensatz dazu, zeigte sich eine Korrelation zwischen der Tumorentität und einer postoperativen Speichelfistel. Patient*innen mit Warthin-Tumor entwickelten häufiger eine Speichelfistel postoperativ.

Um die Charakteristika der gutartigen Speicheldrüsentumore besser zu verstehen, sind weitere Untersuchungen erforderlich. Es ist wichtig, dass weitere epidemiologischen Studien über gutartige Speicheldrüsentumore durchgeführt werden, damit mehr Informationen über das Verhalten dieser Tumore gewonnen werden können. Es fehlen zu diesem Thema prospektive Studien, bei denen das Datenmaterial genau auf die Anforderungen der Studie zugeschnitten werden kann. Es wäre auch sinnvoll, alle diese Daten in ein separates nationales Register nur für gutartige Speicheldrüsentumore einzutragen, damit deutschlandweite Studien durchgeführt werden können und regionale Unterschiede festgestellt werden können.

Literaturverzeichnis

Albergotti, W., Nguyen SA, Zenk, J. & Gillespie, M., 2012. Extracapsular dissection for benign parotid tumors: a meta-analysis.. *Laryngoscope*, 122(9), pp. 1954-60.

Andreasen, S., Therkildsen, MH, Bjørndal, K. & Preben, H., 2015. *Pleomorphic adenoma of the parotid gland 1985–2010: A Danish nationwide study of incidence, recurrence rate, and malignant transformation*, Copenhagen: Wiley Online Library.

Anon., 2012. Salivary gland tumours: 25 years of experience from a single institution in Croatia. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, Band 40, pp. 75-81.

Avinçsal, M., Hiroshima, Y., Shinomiya, H., Shinomiya, H., Otsuki, N. & Nibu, KI., 2017. First bite syndrome - An 11-year experience.. *Auris Nasus Larynx*, 44(3), pp. 302-305.

Behrbohm, HPD, Dr. med. Birke, H. & Dr. med. Behrbohm, G., 2017. Erkrankungen der Speicheldrüsen Teil 4 – Hints & Tricks. *Oralchirurgie Journal*, Issue 1, pp. 16-19.

Belsky, J., Tachikawa, K., Cihak, R. & Yamamoto, T., 1972. Salivary gland tumors in atomic bomb survivors, Hiroshima- Nagasaki, 1957 to 1970. *JAMA*, Issue 219, pp. 864-868.

Belsky, J., Takeichi, N., Yamamoto, T., Cihak, RW, Hirose, F., Ezaki, H., Inoue, S. & Blot, WJ, 1975. Salivary gland neoplasms following atomic radiation: additional cases and reanalysis of combined data in a fixed population, 1957-1970. *Cancer*, Issue 35, pp. 555-559.

Bittara, RF, Ferraroa, HP, Ribasa, MH & Lehn, CN, 2016. Facial paralysis after superficial parotidectomy: analysis of possible predictors of this complication. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, 82(4), pp. 1-5.

Bradley, P. & Guntinas-Lichius, O., 2011. *Salivary Gland Disorders and Diseases: Diagnosis and Management*, Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany.

Britt, C. J., Stein, AP, Gessert, T., Pflum, Z., Saha, S. & Hartig, GK, 2017. Factors influencing sialocele or salivary fistula formation postparotidectomy. *Head&Neck*, 39(2), pp. 387-391.

Bublak, R., 2012. Die Qual des ersten Bissens nach der HNO-Op. *Springer Medizin*, 16 Mai, p. 1.

Bundesamt, 2018. *Mikrozensus 2017 - Körpermaße der Bevölkerung. Körpergröße, Körpergewicht und Body-Mass-Index 2017 nach Geschlecht und Ländern*, s.l.: Statistisches Bundesamt (Destatis).

Chan, J., 1998. Kuttner tumor (chronic sclerosing sialadenitis) of the submandibular gland: an underrecognized entity.. *Advances in Anatomic Pathology*, Band 5, pp. 239-251.

Chung, Y., Khoo, ML, Heng, MK, Hong, GS & Soo, KC, 1999. Epidemiology of Warthin's tumour of the parotid gland in an Asian population.. *Br J Surg*, 86(5), pp. 661-4.

Colella, G., Biondi, P., Itró, A., Compilato, D. & Campisi, G., 2010. Warthin's tumor distribution within the parotid gland. A feasible etiologic source from lymph nodal tissue. *Minerva Stomatologica 2010*, 59(5), pp. 245-52.

Costales-Marcos, M., López-Álvarez, F., Fernández-Vañes, L., Gómez, J. & Llorente, JL, 2017. Treatment of the First Bite Syndrome. *Acta Otorrinolaryngológica Española*, 68(5), pp. 284-288.

Datema, FR, Ferrier, MB & Baatenburg de Jong, RJ, 2011. Impact of severe malnutrition on short-term mortality and overall survival in head and neck cancer. *Oral Oncology*, 47(9), pp. 910-914.

de Ru, J., Plantinga, RF, Majoor, MH, van Benthem, PP, Slootweg, PJ & Hordijk, GJ, 2005. Warthin's tumor and smoking.. *B-ENT*, Band 2, pp. 63-66.

Do, JG, Park, CH, Lee, YT & Yoon, KJ, 2019. *Association between underweight and pulmonary function in 282,135 healthy adults: A cross-sectional study in Korean population*. [Online] Available at: www.nature.com/articles/s41598-019-50488-3 [Zugriff am 30 März 2020].

Eisele, DW, Wang, SJ & Orloff, LA, 2010. Electrophysiologic facial nerve monitoring during parotidectomy. *Head Neck*, 32(3), pp. 399-405.

Ellis, G. & Auclair, P., 1996. Tumours of the Salivary Glands. In: *Atlas of Tumour Pathology*. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, pp. 1-37.

El-Naggar, AK, Chan, JKC, Grandis, JR, Takashi, T. & Slootweg, PJ, 2017. WHO Classification of Head and Neck Tumours. In: *World Health Organisation Classification of Tumours, 4th Edition*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, pp. 183-194.

Eriksson, B., Backman, H., Bossios, A., Bjerg, A., Hedman, L., Lindberg, A., Rönmark, E. & Lundbäck, B., 2016. Only severe COPD is associated with being underweight: results from a population survey. *European Respiratory Journal*, 2(3), pp. 1-11.

Eveson, J. & Cawson, R., 1986. Warthin's tumor (cystadenolymphoma) of salivary glands. A clinicopathologic investigation of 278 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, Issue 61, pp. 256-262.

Fareed, M., Mowaphy, K., Abdallah, H., Mostafa, M., 2014. Temporary facial nerve paralysis after parotidectomy: the mansoura experience, a prospective study. *The Egyptian Journal of Surgery*, 33(2), pp. 117-124.

Franzen, A., Franzen, CK, Guenzel, T. & Lieder, A., 2018. Increased incidence of Warthin tumours of the parotid gland: a 42-year evaluation.. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 275(10), pp. 2593-2598.

Freedman, LS, Oberman, B. & Sadetzki, S., 2009. Using time-dependent covariate analysis to elucidate the relation of smoking history to Warthin's tumor risk. *Am J Epidemiol.*, 170(9), pp. 1178-1185.

Foresta, E., Torroni, A., Di Nardo, F., de Waure, C., Poscia, A., Gasparini, G., Marianetti, TM & Pelo, S., 2014. Pleomorphic adenoma and benign parotid tumors: extracapsular dissection vs superficial parotidectomy-review of literature and meta-analysis.. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* , Band 117, pp. 663-676.

Gao, M., Hao, Y., Huang, MX, Ma DQ, Chen Y., Luo, HY, Gao, Y., Cao, ZQ, Peng, X. & Yu, GY, 2017. Salivary gland tumours in a northern Chinese population: a 50-year retrospective study of 7190 cases. *International Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, Band 46, pp. 343-349.

Grosheva, M., Horstmann, L., Volk, GF, Holler, C., Ludwig, L., Weiß, V., Finkensieper, M., Wittekindt, C., Klussmann, JP, Guntinas-Lichius, O. & Beutner, D., 2016. Frey's syndrome after superficial parotidectomy: role of the sternocleidomastoid muscle flap: a prospective nonrandomized controlled trial.. *Am J Surg.*, 212(4), pp. 740-747.

Guntinas-Lichius, O., 2009. Kapitel 7: Kopfspeicheldrüsen, 7.3.8 Sonstiges. In: *Facharztwissen HNO-Heilkunde*. Heidelberg: Springer, pp. 557-558.

Guntinas-Lichius, O., Gabriel, B. & Klussmann, P., 2006. Risk of facial palsy and severe Frey's syndrome after conservative parotidectomy for benign disease: analysis of 610 operations.. *Acta Otolaryngol*, Band 126, pp. 1104-1109.

Herbert, H. & Morton, R., 2012. Sialocele after parotid surgery: assessing the risk factors. *Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, Band 147, pp. 489-492.

Hong, S., Yheulon, C. & Sniezek, J., 2013. Salivary gland surgery and medical malpractice. *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 148(4), pp. 589-594.

House, J. & Brackmann, D., 1985. Facial nerve grading system. *Otolaryngology, Head and Neck Surgery*, 93(2), pp. 146-7.

Infante-Cossio, P., Gonzales-Cardero, E., Garcia-Perla-Garcia, A., Montes-Latorre, E., Gutierrez-Perez, JL & Pratz-Golczer, VE, 2018. Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal.. *Complications after superficial parotidectomy for pleomorphic adenoma*, 23(4), pp. 485-492.

Iro, H. & Zenk, J., 2014. Role of Extracapsular Dissection in Surgical Management of Benign Parotid Tumors. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 140(8), p. 768.

Iro, H., Zenk, J., Koch, M. & Klintworth, N., 2012. Follow-up of parotid pleomorphic adenomas treated by extracapsular dissection. *Head & Neck*, 35(6), pp. 788-793.

Israel, Y., Rachmiel, A., Ziv, G. & Nagler, R., 2016. Benign and Malignant Salivary Gland Tumors - Clinical and Demographic Characteristics.. *Anticancer Res.* , 36(8), pp. 4151-4.

Issing, PR, 2009. Kopfspeicheldrüsen-Erkrankungen-Tumoren. In: M. Reiß, Hrsg. *Facharztwissen HNO-Heilkunde*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, pp. 550-554.

Ito, FA, Ito, K., Vargas, PA, de Almeida, OP & Lopes, MA, 2005. Salivary gland tumors in a Brazilian population: a retrospective study of 496 cases. *International Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, Band 34, pp. 533-536.

Jecker, P. & Hartwein, I., 1993. Fazialisparese bei gutartigem Parotistumor: Fallbeschreibung und Literaturübersicht. *Laryngo-Rhino-Otol.* 72 , Band 72, pp. 204-206.

Kadletz, L., Grasl, S., Perisanidis, C., Grasl, MC & Erovic, BM, 2019. Rising incidences of Warthin's tumors may be linked to obesity: a single-institutional experience. *European Archives Otorhinolaryngology*, 276(4), pp. 1191-1196.

Kamulegeya, A. & Kasangaki, A., 2004. Neoplasms of the salivary glands: a descriptive retrospective study of 142 cases-Mulago Hospital Uganda.. *J Contemp Dent Pract.* , 15(5), pp. 16-27.

Kanatas, A., Ho, M. & Mücke, T., 2017. Current thinking about the management of recurrent pleomorphic adenoma of the parotid: a structured review. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery xxx (2017) xxx-xxx*, 56(4), pp. 243-248.

Kerawala, C., Brennan, PA, Cascarini, L., Godden, D., Coombes, D. & McCaul, J., 2014. Management of tumour spillage during parotid surgery for pleomorphic adenoma. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* , 52(1), pp. 3-6.

Kilavuz, A., Songu, M., Pinar, E., Ozkul, Y., Ozturkcan, S. & Aladag, I., 2018. Superficial Parotidectomy Versus Partial Superficial Parotidectomy: A Comparison of Complication Rates, Operative Time, and Hospital Stay. *J Oral Maxillofac Surg.* , 76(9), pp. 2027-2032.

Kim, SY, Min, C., Oh, DJ & Choi, HG, 2019. Tobacco Smoking and Alcohol Consumption Are Related to Benign Parotid Tumor: A Nested Case-Control Study Using a National Health Screening Cohort. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*, 14 April, Band 14, pp. 1-8.

Kottwall, C., 1992. Smoking as an etiologic factor in the development of Warthin's tumour of the parotid gland.. *Am J Surg*, Band 164, pp. 646-647.

Klintworth, N., Zenk, J., Koch, M. & Iro, H., 2010. Postoperative complications after extracapsular dissection of benign parotid lesions with particular reference to facial nerve function.. *Laryngoscope*, 120(3), pp. 484-90.

Klussmann, JP, Wittekindt, C., Preuss, SF, Al Attab, A., Schroeder, U., Guntinas-Lichius, O., 2006. High risk for bilateral Warthin tumor in heavy smokers--review of 185 cases. *Acta Otolaryngologica*, 126(11), pp. 1213-7.

Kontzialis, M., Glastonbury, CM & Aygun, N., 2016. Evaluation: Imaging Studies. *Advances in Otorhinolaryngology*, Band 78, pp. 25-38.

Kotwall, C., 1992. Smoking as an etiologic factor in the development of Warthin's tumor of the parotid gland. *American Journal of Surgery*, Band 164, pp. 646-647.

Larian, B., 2016. Parotidectomy for Benign Parotid Tumors. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 49(2), pp. 395-413.

Laskawi, R. & Rohrbach, S., 2004. *Botulinumtoxin-Therapie im Kopf-Hals-Bereich*. 2. Auflage Hrsg. München: Urban & Vogel.

Lee, YC, Park, GC, Lee, JW, Eun YG & Kim, SW, 2016. Prevalence and risk factors of sialocele formation after partial superficial parotidectomy: a multiinstitutional analysis of 357 consecutive patients.. *Head and Neck*, 38(Suppl 1), pp. 941-944.

Lesser, RW & Spector, JG, 1985. Facial Nerve Palsy Associated With Warthin's Tumor. *Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, Band 111, pp. 548-549.

Li, JC, Lyu, J., Gao, M., Yu, CQ, Guo, Y., Bian, Z., Pei, P., Du, HD, Chen, JS, Chen, ZM & Li, LM, 2019. Association of body mass index and waist circumference with major chronic diseases in Chinese adults. *Chinese Journal of Epidemiology*, 40(12), pp. 1541-1547.

Li, TI, Chiang, MT, Chiu, KC, Lai, CH, Liu, SY & Shieh, YS, 2017. The association of betel quid, alcohol, and cigarettes with salivary gland tumor-A case-control-study. *Journal of Dental Sciences*, Band 12, pp. 151-155.

Linkov, G., Morris, LG, Shah, JP & Kraus, DH, 2012. First bite syndrome: Incidence, risk factors, treatment, and outcomes. *Laryngoscope*, Band 122, pp. 1773-1778.

Lorenz, KJ, Behringer, PA, Höcherl, D. & Wilde, F., 2013. Improving the quality of life of parotid surgery patients through a modified facelift incision and great auricular nerve preservation. *GMS Interdisciplinary Plastic and Reconstructive Surgery DGPW*, Band 2, pp. 1-7.

Luers, JC, Guntinas-Lichius, O., Klussmann, JP, Küsgen, C., Beutner, D. & Grosheva, M., 2016. The incidence of Warthin tumours and pleomorphic adenomas in the parotid gland over a 25-year period. *Clinical Otolaryngology*, Band 41, pp. 793-797.

Maiorano, E., Lo Muzio, L., Favia, G. & Piattelli, A., 2002. Warthin's tumour: a study of 78 cases with emphasis on bilaterality, multifocality and association with other malignancies. *Oral Oncology*, Band 38, pp. 35-40.

Mantsopoulos, K., Koch, M., Klintworth, N., Zenk, J. & Iro, H., 2015. Evolution and changing trends in surgery for benign parotid tumors.. *The Laryngoscope*, 125(1), pp. 122-127.

McGurk, M. & Hussain, K., 1997. Role of fine needle aspiration cytology in the management of the discrete parotid lump.. *Annals The Royal College of Surgeons of England*, 79(3), pp. 198-202.

McGurk, M., Thomas, BL & Renehan, AG, 2003. Extracapsular dissection for clinically benign parotid lumps: reduced morbidity without oncological compromise. *British Journal of Cancer*, 89(9), pp. 1610-1613.

Meccariello, G., Montevecchi, F., D' Agostino, G., Zeccardo, E., Al-Raswashdeh, MFH, De Vito, A. & Vicini, C., 2019. Surgical site infections after parotidectomy: management and benefits of an antibiotic prophylaxis protocol. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, 39(3), pp. 139-144.

Nader, ME, Bell, D., Sturgis, EM, Ginsberg, LE & Gidley, PW, 2014. Facial Nerve Paralysis due to a Pleomorphic Adenoma with the Imaging Characteristics of a Facial Nerve Schwannoma. *Journal of Neurological Surgery Reports* , 75(1), pp. 84-88.

Nicoli, F., D' Ambrosia, C., Lazzeri, D., Orfaniotis, G., Ciudad, P., Maruccia, M., Shiun, LT, Sacak, B., Chen, SH & Chen, HC 2017. Microsurgical dissection of facial nerve in parotidectomy: a discussion of techniques and long-term results. *Gland Surg*, 6(4), pp. 308-314.

Nouraei, SA, Ismail, Y., Ferguson, MS, McLean, NR, Milner, RH, Thompson, PJ & Welch, AR, 2008. Analysis of complications following surgical treatment of benign parotid disease.. *ANZ Journal of Surgery*, 78(3), pp. 134-8.

Oliveira, FA, Duarte, ECB, Taveira, CT, Máximo, AA, Aquino, EC, Alencar, RC & Vencio, EF, 2009. Salivary Gland Tumor: A Review of 599 Cases in a Brazilian Population. *Head and Neck Pathol*, Issue 3, pp. 271-275.

Ozturk, K., Ozturk, A., Turhal, G., Kaya, I., Akyildiz, S. & Uluoz, U., 2019. Comparative outcomes of extracapsular dissection and superficial parotidectomy. *Acta Oto-Laryngologica*, Band 27, pp. 1-5.

Pan, S. Y., de Groh, M. & Morrison, H., 2017. A Case-Control Study of Risk Factors for Salivary Gland Cancer in Canada. *Journal of Cancer Epidemiology*, pp. 1-12.

Parkins, G. & Boamah, MO, 2009. Tumours of the Salivary Gland in Ghana. *Asian J Oral Maxillofac Surg*, Band 21, pp. 96-100.

Patel, D. & Morton, R., 2016. Demographics of benign parotid tumours: Warthin's tumour versus other benign salivary tumours.. *Acta Otolaryngologica*, 136(1), pp. 83-6.

Pinkston, J. & Cole, P., 1996. Cigarette smoking and Warthin's tumor. Issue 144, pp. 183-187.

Piontek, D., Atzendorf, J., de Matos, EG & Kraus, L., 2016. *Kurzbericht Epidemiologischer Suchtsurvey 2015. Tabellenband: Tabakkonsum und Hinweise auf klinisch relevanten Tabakkonsum nach Geschlecht und Alter im Jahr 2015..* München, IFT Institut für Therapieforschung..

Régloix, SB-d., Grinholtz-Haddad, J., Maurin, O., Genestier, L., Lisan, Q. & Pons, Y., 2016. Facial Nerve Monitoring During Parotidectomy: A Two-Center Retrospective Study. *Iranian Journal of Otorhinolaryngology*, 28(4), pp. 255-260.

Reinheimer, A., Vieira, DSC, Cordeiro, MMR & Rivero, ERC, 2019. Retrospective study of 124 cases of salivary gland tumors and literature review. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 11(11), pp. 1025-1032.

Reiß, M. & Reiß, G., 2009. Kapitel 24: Notfälle, Problemsituationen und differenzialdiagnostische Gesichtspunkte. In: *Facharztwissen HNO-Heilkunde*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, pp. 1046-1051.

Remmert, S., 2009. Kapitel 7: Kopfspeicheldrüsen. In: *Facharztwissen HNO-Heilkunde*. Heidelberg: Springer, pp. 531-532.

Robertson BF, Robertson GA & Shoaib, T., 2014. Pleomorphic adenomas: post-operative radiotherapy is unnecessary following primary incomplete excision: a retrospective review.. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*, 67(12), pp. 297-302.

Ruohoalho, J., Mäkitie, AA, Aro, K., Atula, T., Haapaniemi, A., Keski-Säntti, H., Takala, A. & Bäck, LJ, 2017. Complications after surgery for benign parotid gland neoplasms: A prospective cohort study. *Head & Neck*, 39(1), pp. 170-176.

Sadetzki, S., Oberman, B., Mandelzweig, L., Chetrit, A., Ben-Tal, T., Jarus-Hakak, A., Duvdevani, S., Cardis, E. & Wolf, M., 2008. Smoking and risk of parotid gland tumors: a nationwide case-control study. *Cancer*, 112(9), pp. 1974-1982.

Saghraivanian, N., Ghazi, N. & Saba, M., 2013. Clinicopathologic evaluation of salivary gland neoplasms: a 38-year retrospective study in Iran. *Annals of Diagnostic Pathology* 17 (2013) 522–525, Band 17, pp. 522-525.

Sando, Z., Fokouo, JV, Mebada, AO, Djomou, F., NDjolo, A. & Oyono, JLE , 2016. Epidemiological and histopathological patterns of salivary gland tumors in Cameroon. *The Pan African Medical Journal*, 23(66), pp. 1-8.

Schmidt, RL, Hall, BJ, Wilson, AR & Layfield, LJ, 2011. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Diagnostic Accuracy of Fine-Needle Aspiration Cytology for Parotid Gland Lesions. *American Journal of Clinical Pathology*, Band 136, pp. 45-59.

Shkedy, Y., Alkan, U., Roman, BR, Hilly, O., Feinmesser, R., Bachar, G. & Mizrachi, A., 2016. Role of perioperative antibiotic treatment in parotid gland surgery. *Head&Neck*, 38(Suppl 1), pp. 1876-1880.

Simpson, RW & Eveson, JW, 2000. *Warthin tumour. In: Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours.*, Lyon: IARCPress.

Sood, S., McGurk, M. & Vaz, F., 2016. Management of Salivary Gland Tumours: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *The Journal of Laryngology and Otology*, 130(Suppl 2), pp. 142-149.

Stodulski, D., Rzepko, R., Kowalska, B. & Stankiewicz, C., 2007. Carcinoma ex pleomorphic adenoma of major salivary glands--a clinicopathologic review. *Otolaryngol Pol*, 61(5), pp. 687-693.

Strutz, J., 2010. Lippen, Mundhöhle und Speicheldrüsen-Tumoren. In: J. Strutz & W. Mann, Hrsg. *Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie*. New York: Georg Thieme Verlag, pp. 575-577.

Szwedowicz, P., Osuch-Wójcikiewicz, E., Bruzgielewicz, A., Checiński, P. & Nyckowska, J., 2011. Complications of parotid surgery for pleomorphic adenomas. *Otolaryngologia Polska*, 65(5 Suppl), pp. 46-52.

Takeichi, N., Hirose, F. & Yamamoto, H., 1976. Salivary gland tumors in atomic bomb survivors, Hiroshima, Japan. I. Epidemiologic observations.. *Cancer*, Issue 38, pp. 2462-2468.

Takeichi, N., Hirose F., Yamamoto, H., Ezaki, H. & Fujikura, T., 1983. Salivary gland tumors in atomic bomb survivors, Hiroshima, Japan. II. Pathologic study and supplementary epidemiologic observations.. *Cancer*, Issue 52, pp. 377-385.

Teymoortash, A., 2009. Head, neck: Salivary gland: Warthin's Tumors. *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*, 13(4), pp. 312-315.

Thangarajah, T., Reddy, V., Castellanos-Arango, F. & Panarese, A., 2009. Current controversies in the management of Warthin tumour.. *Postgraduate Medical Journal*, 85(999), pp. 3-8.

Theissing, J., Rettinger, G. & Werner, JA, 2006. In: *HNO-Operationslehre*. Stuttgart- New York: Georg Thieme Verlag, pp. 304-315.

Tian, Z., Li, L., Wang, L., Hu, Y. & Li, J., 2010. Salivary gland neoplasms in oral and maxillofacial regions: a 23-year retrospective study of 6982 cases in an eastern Chinese population. *International Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, Band 39, pp. 235-242.

Tilakaratne, WM, Yayasooriya, PR, Tennakoon, TM & Saku, T., 2009. Epithelial salivary tumors in Sri Lanka: A retrospective study of 713 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, Juli, 108(1), pp. 90-98.

Tuckett, J., Glynn, R. & Sheahan, P., 2015. Impact of extent of parotid resection on postoperative wound complications: a prospective study. *Head Neck*, 37(1), pp. 64-8.

Uluç, K., Kujoth, G. & Başkaya, M., 2009. Operating microscopes: past, present, and future. *Neurosurg Focus.*, 27(3), pp. 1-8.

Upton, D., Mcnamar, J., Connor, N., Harari, PM, & Hartig, GK, 2007. Parotidectomy: ten-year review of 237 cases at a single institution. *Otolaryng. Head Neck Surgery*, Band 136, pp. 788-792.

Vories, A. & Ramirez, S., 1997. Warthin's tumor and cigarette smoking. *Southern Medical Journal* , Band 90, pp. 416-418.

Whillis, D., Goepel, JR & Shorthouse, AJ, 1989. Facial paralysis due to a benign parotid tumour. *British Journal of Surgery* , Band 76, p. 95.

Witt, R., 2002. The significance of the margin in parotid surgery for pleomorphic adenoma.. *Laryngoscope*, 112(12), pp. 2141-54.

Witt, R., 2009. The incidence and management of sialocele after parotidectomy.. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 140(6), pp. 871-4.

Witt, R. & Rejto, L., 2009. Pleomorphic adenoma: extracapsular dissection versus partial superficial parotidectomy with facial nerve dissection.. *Delaware Medical Journal*, 81(3), pp. 119-25.

Witt, R. & Nicolai, P., 2016. Recurrent Benign Salivary Gland Neoplasms.. *Adv Otorhinolaryngol.* , Band 78, pp. 63-70.

Wittekindt, C., Burmeister, H. & Guntinas-Lichius, O., 2009. Diagnostik und Therapie von Speicheldrüsenerkrankungen. *Der Pathologe*, Band 30, pp. 424-431.

Wong, E., Farrier, J. & Cooper, D., 2011. First-bite syndrome complicating carotid endarterectomy: a case report and literature review.. *Vascular and Endovascular Surgery* , 45(5), pp. 459-61.

Wong, W. & Shetty, S., 2018. The extent of surgery for benign parotid pathology and its influence on complications: A prospective cohort analysis.. *Am J Otolaryngol.* , 39(2), pp. 162-166.

Xie, S., Wang, K., Xu, H., Hua, RX, Li, TZ, Shan, XF & Cai, ZG, 2015. PRISMA—Extracapsular Dissection Versus Superficial Parotidectomy in Treatment of Benign Parotid Tumors. *Medicine (Baltimore)*, 94(34), pp. 1-9.

Yoo, GH, Eisele, DW, Askin, FB, Driben, JS & Johns, ME, 1994. Warthin's tumor: a 40-year experience at The Johns Hopkins Hospital.. *Laryngoscope*, 104(7), pp. 799-803.

Yu, GY, Liu, XB, Li, ZL & Peng, X., 1998. Smoking and the development of Warthin's tumor of the parotid gland. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, Band 36, pp. 183-185.

Zenk, J. & Iro, H., 2009. Chronische Sialadenitis und Sialolithiasis. In: *Facharztwissen HNO-Heilkunde*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, pp. 540-548.

Zenk, J. & Iro, H., 2009. Chirurgische Therapie-Kopfspeicheldrüsen. In: *Facharztwissen HNO-Heilkunde*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, pp. 959-968.

Zhan, KY, Khaja, SF, Flack, AB & Day, TA, 2016. Benign Parotid Tumors. *Otolaryngologic Clinics of North America*, Band 49, pp. 327-342.

Zheng, R., Wang, L., Bondy, MWQ. & Sturgis, E., 2004. Gamma radiation sensitivity and risk of malignant and benign salivary gland tumors: a pilot case-control analysis.. *Cancer*, 100(3), pp. 561-7.

Ziegler, A., Teng, S. & Thorpe, E., 2019. Body Mass Index and Parotidectomy Outcomes. *Journal of Craniofacial Surgery Issue*, 30(1), pp. 54-58.

Danksagung

Hier möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Für die Vergabe des Themas, die konstruktive Anleitung und die hervorragende Betreuung danke ich zunächst sehr herzlich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Markus Hoffmann, ltd. Oberarzt der Universitätsklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des UKSH, Campus Kiel.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Dr. med. Eva-Maria Koch für die liebevolle fachliche Unterstützung während der Erarbeitung meiner Dissertation bedanken.

Danken möchte ich außerdem Frau Dr. Elgar Susanne Quabius für Ihre wertvolle Beratung während der statistischen Auswertung.

Meiner guten Freundin, Frau Kiriaki Gkouvas danke ich für die moralische Unterstützung und die Begutachtung meiner Arbeit auf Form und sprachliche Korrektheit.

Mein ganz besonderer Dank aber gilt meinen Eltern, Georgios und Vasiliki Papatheodorou, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten und denen ich diese Arbeit widme.

Akademischer Lebenslauf

Angaben zur Person:

Name: Konstantinos Papatheodorou

Geboren: 13.07.1985 in Marousi, Athen, Griechenland

Staatsangehörigkeit: griechisch, deutsch

Studium und Fachausbildung:

10/2016	Beginn des Masterprogramms Health Care Management, MSc, Hellenic Open University
04/2016	Beginn der Promotion am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel bei Prof. Dr. med. Markus Hoffmann
09/2012- 05/2017	Facharztausbildung für HNO-Heilkunde, Klinikum Bremen-Mitte, Bremen
08/2012	Approbation als Arzt in Deutschland
08/2009	Approbation als Arzt in Griechenland
09/2003- 07/2009	Studium im Fachbereich Medizin, Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Universität Patras
07/2009	Diplom der Medizinischen Fakultät der Universität Patras, Gesamtnote „sehr gut“

Berufliche Tätigkeit:

Seit 04/2019	HNO-Facharzt in der Gemeinschaftspraxis Rietschel und Dr. Kohl, Mönchengladbach
08/2018- 02/2019	Oberarzt für HNO-Heilkunde, HNO-Klinik, Kliniken Maria Hilf, Krankenhaus St. Franziskus, Mönchengladbach
05/2017- 06/2018	Facharzt für HNO-Heilkunde, HNO-Klinik, Klinikum Bremen-Mitte, Bremen
09/2012- 05/2017	Assistenzarzt in der HNO-Klinik, Klinikum Bremen-Mitte, Bremen

02/2011- 02/2012	Assistenzarzt in der Chirurgie im General Krankenhaus von Kalamata, Griechenland.
11/2009- 08/2010	Arzt beim Griechischen Heer- Artillerie (Pflichtwehrdienst)