

Seltene Erkrankungen der Speicheldrüsen und des Nervus Facialis

Rare Diseases of the Salivary Glands and of Facial Nerve



Autor
Claudia Scherl

Institut

Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Universitätsklinikum Mannheim

Schlüsselwörter

Speicheldrüsen, Nervus Facialis, Speicheldrüsentumoren, Speicheldrüsenentzündungen, Facialispareesen, Facialistumoren

Key words

salivary glands, facial nerve, salivary gland tumor, salivary gland infection, facial palsy, facial tumor

Bibliografie

Laryngo-Rhino-Otol 2021; 100: S1–S28

DOI 10.1055/a-1337-6994

ISSN 0935-8943

© 2021. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. med. Claudia Scherl
Univ. HNO-Klinik
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
D-68167 Mannheim
Claudia.Scherl@umm.de

ZUSAMMENFASSUNG

Speicheldrüsenenerkrankungen sind, insgesamt gesehen eher selten. In der Europäischen Union (EU) gilt eine Erkrankung als selten, wenn nicht mehr als 5 von 10,000 Menschen in der EU von ihr betroffen sind. Allein in Deutschland leben Schätzungen zufolge etwa 4 Millionen Menschen mit einer seltenen Erkrankung, in der gesamten EU geht man von 30 Millionen aus [1]. Die meisten in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Krankheitsbilder der Speicheldrüsen und des N. facialis fallen unter diese Kategorie. Sie bilden eine sehr heterogene Gruppe, deren Behandlung sich auf spezialisierte Zentren konzentriert. Dennoch ist es für den HNO-Arzt unerlässlich, auch diese seltenen Erkrankungen zu erkennen und zu diagnostizieren, um dann die richtigen therapeutischen Schritte einzuleiten. Die Arbeit

ist eine Zusammenstellung des gesamten Spektrums angeborener und erworbener seltener Speicheldrüsen- und N. facialis-Erkrankungen. Dabei werden die Ätiologien entzündlicher Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen und Tumoren berücksichtigt. Für die einzelnen Themenkomplexe wurde, soweit vorhanden, die aktuelle Literatur ausgewertet und für den Leser in Fakten zusammengefasst. Dazu wird auf die Entwicklung neuer Verfahren in Diagnostik, Bildgebung und Therapie eingegangen. Auch genetische Hintergründe von Tumorerkrankungen bei Speicheldrüsentumoren und die Trends in der Behandlung tumoröser Läsionen des N. facialis werden aufgegriffen. Des Weiteren werden auch seltene Erkrankungen der Speicheldrüsen im Kindesalter betrachtet. Diese können zwar teilweise auch bei Erwachsenen vorkommen, unterscheiden sich aber doch in Häufigkeit und Symptomatik. Auf Grund der Seltenheit der hier abgehandelten Erkrankungen ist es zu empfehlen, diese in spezialisierten Zentren mit entsprechender Erfahrung zu behandeln. Abschließend werden die Schwierigkeiten der Studiendurchführung und die Problematik der Erstellung von Krankheitsregistern beim Thema Speicheldrüsenenerkrankungen besprochen, da diese auf Grund der allgemeinen Seltenheit dieser Pathologien besonders relevant sind.

ABSTRACT

Salivary gland diseases are rare. In the European Union (EU) a disease is considered to be rare if not more than 5 of 10,000 people are affected by it. According to estimates in Germany are about 4 million people with a rare disease. In the EU are about 30 million people with rare diseases [1]. In the present work most of the described diseases of salivary glands and of the facial nerve fall in this category. They form a very heterogeneous group whose treatment takes place mainly in specialized centers. Still, it is essential for the otolaryngologist to identify and to diagnose these diseases in order to initiate the right therapeutic steps. The work is a compilation of innate and acquired rare salivary gland disorders and of rare facial nerve disorders. The etiologies of inflammatory diseases, autoimmune disorders and tumors are taken into account. For the individual topics, the current literature, if available, was evaluated and turned into summarized facts. In this context the development of new processes, diagnostics, imaging and therapy are considered. Genetic backgrounds of salivary gland tumors and the trends in the treatment of tumorous lesions of the facial

nerve are picked up. Furthermore, also rare diseases of the salivary glands in childhood are described. Some of them can occur in adults as well, but differ in frequency and symptoms. Due to the rarity of these diseases, it is recommended to treat these in centers with special expertise for it. Finally, the difficul-

ties of initiation of studies and the problems of establishing disease registries concerning salivary gland disorders are discussed. This is very relevant because these pathologies are comparatively seldom.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	1	2.6.1.2 Lipome	11
Abstract	1	2.6.1.3 Onkozytome und noduläre Hyperplasien	12
Allgemeines	2	2.6.1.4 Sklerosierende polyzystische Adenose	12
1. Historisches	3	2.6.1.5 Mesenchymale Tumoren	12
2. Seltene Erkrankungen der Speicheldrüsen	4	2.6.1.6 Vaskuläre Formationen im Bereich der Glandula parotis	12
2.1 Erkennen von seltenen Speicheldrüsenerkrankungen	4	2.6.1.7 Metastasierendes pleomorphes Adenom	13
2.1.1 Sonografie	4	2.6.2 Bösartige Tumoren	13
2.1.2 CT und MRT	4	2.6.2.1 Epithelial-myoepitheliales Karzinome	13
2.2 Seltene kindliche Erkrankungen der Speicheldrüsen	4	2.6.2.2 Adenokarzinome not otherwise specified (NOS)	13
2.3 Seltene entzündliche Erkrankungen	5	2.6.2.3 Speichelgangkarzinome	13
2.3.1 Infektiöse Erkrankungen	5	2.6.2.4 (Mamma-analoge) sekretorische Karzinome	14
2.3.1.2 HIV	5	2.6.2.5 High-Grade transformierende Tumoren	14
2.3.1.3 Hepatitis C	6	2.6.2.6 Translokationen und Genfusionen	14
2.3.1.4 Aktinomykose	6	2.7 Aktuelle Studienlandschaft im Bereich der Speicheldrüsen	15
2.3.1.5 Katzen-Kratz-Krankheit	6	2.8 Speicheldrüsenregister	15
2.3.2 Chronisch nicht-infektiöse Erkrankungen	7	3. Seltene Erkrankungen des N. facialis	16
2.3.2.1 Autoimmunerkrankungen	7	3.1 Erkennen von seltenen Erkrankungen des N. facialis	16
2.3.2.1.1 Sjögren-Syndrom	7	3.2 Facialisanomalien	16
2.3.2.1.2 IgG4-assoziierte Sialadenitis in Form von Mikulicz-Syndrom und Küttner-Tumor	8	3.2.1 Facialisanomalien und Dehiszenzen des Fallopio-Kanals	16
2.3.2.1.3 Sarkoidose	8	3.2.2 Facialisanomalien und Ohrfehlbildungen	17
2.3.2.2 Kimura-Erkrankung	9	3.3 Seltene Ursachen für eine Parese des peripheren N. facialis	17
2.3.2.3 Rosai-Dorfman-Erkrankung	9	3.3.1 Periphere Facialisparesen im Rahmen von Systemerkrankungen	17
2.4 Seltene Sialadenosen	9	3.3.2 Seltene infektiöse periphere Facialisparesen	18
2.4.1 Endokrine Sialadenosen	9	3.3.3 Periphere Facialisparesen während der Schwangerschaft	18
2.4.1.1 Diabetes mellitus	9	3.3.4 Kongenitale periphere Facialisparesen	18
2.4.1.2 Schilddrüsenfunktionsstörungen	9	3.4 Hemispasmus facialis	19
2.4.2 Metabolische Sialadenosen	10	3.5 Seltene Tumoren des N. facialis	20
2.4.3 Medikamentöse Sialadenosen	10	3.5.1 Schwannome	20
2.5 Seltene obstruktive Erkrankungen	10	3.5.2 Neurofibrome	21
2.5.1 Speichelgangstenosen und Gangstrikturen	10	3.5.3 Hämangiome	21
2.5.2 Speichelgangentzündungen und andere seltene Obstruktionen	11	3.5.4 Paragangliome	21
2.6 Seltene Speicheldrüsentumoren	11	Danksagung	22
2.6.1 Gutartige Tumoren	11	Interessenkonflikt	22
2.6.1.1 Basalzelladenome	11	Literatur	22

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AEEG	American-European Consensus Group
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AV	Arteriovenös
CT	Computertomografie
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
MALT	Mukosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe
MRT	Magnetresonanztomografie
N.	Nervus
PCR	Polymerasekettenreaktion

Allgemeines

In dieser Übersicht werden die Publikationen, die sich mit häufigen Speicheldrüsenerkrankungen beschäftigen, nicht berücksichtigt. Obwohl Speicheldrüsenerkrankungen in der Gesamtheit aller Erkrankungen des Kopf-Hals-Bereiches selten sind, werden im Folgenden lediglich die „Seltenen der Seltenen“ betrachtet. Die Berücksichtigung aller Speicheldrüsenerkrankungen hätte den Rahmen der Arbeit überschritten. Aus Gründen der Lesbarkeit wurde im Text die männliche Form verwendet, Männer und Frauen sind aber gleichermaßen gemeint.

1. Historisches

Im Rahmen des 100-jährigen Bestehens der deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO-KHC) darf es nicht ausbleiben, einen Blick auf die Geschichte der Erkrankungen von Speicheldrüsen und des Nervus facialis zu werfen. Die ersten Beschreibungen der Speicheldrüsen sind mehr als 4000 Jahre alt. Die älteste Erwähnung der Speicheldrüsen und insbesondere des Speichels fand sich im alten Mesopotamien auf Tontafeln des syrischen König Assurbanipal um 2500 v. Chr. Die Inschrift bezieht sich auf Belladonna, was als nützliches Medikament gegen Sialorrhö verwendet wurde [2, 3]. Hippokrates (460–370 v. Chr.), erwähnte Erkrankungen der Speicheldrüsen wie den „purulenten und den nicht-purulenten Mumps“, den er vom epidemischen Mumps unterschied [4]. Galeno de Pérgamo (129/130–200/216 n. Chr.) bezeichnet den N. facialis als den Nerven, der Verzweigungen und Verbindungen aufweist: „qui inter se conjungantur“. Die Speicheldrüsen beschreibt er als „einen Schwamm, der das Blut reinigt und Unreinheiten beseitigt“ [5]. Al Zahrawi (936–1013 n. Chr.) beschrieb eine Ranula als froschähnliche Struktur: „Es ist ein Tumor ähnlich einem Frosch, der durch reinen Auswurf oder durch Auswurf mit schwarzem Material erzeugt wird“ [6]. Danach folgt eine lange mittelalterliche Dunkelperiode. Erst im 16. Jahrhundert begegnen uns wieder Berichte über Speicheldrüsen. Der Name „Speicheldrüse“ entstammt dieser Zeit. Er wurde wahrscheinlich 1543 erstmals von Andreas Vesalius verwendet [7]. Thomas Wharton (1614–1673) beschrieb den Ductus submandibularis in seiner „Adenographia“ von 1656 als eine sehr wichtige Struktur. Er argumentierte, dass „die Funktion der Drüsen darin

bestand, die notwendigen Flüssigkeiten aus der Lymphe zu extrahieren und sie zu den Nerven zu bringen“ [3, 8].

Der dänische Anatom Niels Steenson oder Nicolaus Stenonis (sein lateinischer Name; 1638–1686) entdeckte im April 1660 den Parotisgang [9]. Der deutsche Chirurg Lorenz Heister beschrieb die erste Parotidektomie im Jahr 1765 sowie die Behandlung von Ranulae und Steinen im Mundboden [10]. Ab dem Beginn des 19. Jahrhunderts wurde gefordert, den Gesichtsnerv während der Parotisoperation zu erhalten [11]. Johann Ferdinand Heyfelder, Professor in Erlangen, beschrieb 1825 als erster die Erhaltung des Gesichtsnervs während einer Parotidektomie, der seine Funktion beibehält. Alle anderen früheren Chirurgen hatten dabei bisher versagt. Danach, am 24. Januar 1847, beschrieb er die erste Narkose in Deutschland unter Verwendung von Schwefeläther. Er operierte 100 Patienten in seiner Klinik, darunter 2 Parotidektomien unter Schwefeläther [12]. Theodor Billroth (1829–1894) und Rudolph Virchow (1821–1902) beschrieben das pleomorphe Adenom [13]. Die Teilung der Glandula parotis in einen oberflächlichen und einen tiefen Anteil, die durch den N. facialis getrennt werden, wurde erst 1947 durch Hamilton Bailey beschrieben. Bahnbrechend ist auch sein Aufruf, die bisher üblichen Tumorausschälungen (Enukleationen) zu verlassen, die aus Angst vor einer postoperativen Facialisparesie gängig waren: „Ich gehe davon aus, dass bösartige Zellen, die während der intrakapsulären Enukleation verschüttet wurden, oder Zellen, die im Inneren eines Teils der Kapsel verbleiben, der nicht vollständig entfernt wurde, 90% der Rezidive ausmachen“. Er bereitete den Grundstein für die heute verbreitete extrakapsuläre Dissektion von Parotistumoren und die laterale Parotidektomie [14]. Die Technik der lateralen Parotidektomie wurde 1951 von Henry Samuel Shucksmith noch verfeinert, in dem er empfahl, zunächst den Facialishauptstamm am Foramen stylomastoideum darzustellen und von da ab anterograd die einzelnen Äste zu präparieren. Dies war und ist bis heute eine der Haupttechniken der Parotidektomie [15]. Verschiedene weitere Chirurgen wie Blair, McEvedy, Watkin, Patey, Thackray, Hobsley und Maynard aus England sowie Sobin, Seifert, Küttner und Miehle aus Deutschland haben das Wissen der Neuzeit deutlich vorangetrieben [13].

In Anbetracht dieser Jahrtausende bestehenden Geschichte wirkt die „nur“ 100 Jahre alte DGHNO-KHC fast jugendlich. Allerdings war die Entwicklung in gerade diesen 100 Jahren hinsichtlich der Speicheldrüsen- und der N. facialis-Erkrankungen so rasant wie nie zuvor. Die meisten heute bekannten Speicheldrüsenerkrankungen und Läsionen des N. facialis, sowie die in dieser Arbeit abgehandelten seltenen Erkrankungen, wurden allein während der letzten 100 Jahre beschrieben. Seitdem wir uns 1921 zur damaligen „Gesellschaft Deutscher Hals-, Nasen- und Ohrenärzte“ zusammengeschlossen haben, wurden große Beiträge zur Erkenntnis geleistet und auf zahlreichen Jahresversammlungen und in Publikationen diskutiert und ausgefeilt.

2. Seltene Erkrankungen der Speicheldrüsen

2.1 Erkennen von seltenen Speicheldrüsenerkrankungen

Neben Anamnese, klinischem Befund und Labordiagnostik spielt v. a. die Bildgebung zur Erkennung von seltenen Läsionen eine große Rolle.

2.1.1 Sonografie

Die schonendste und am leichtesten zugängliche Untersuchung ist die Sonografie. Eine zuverlässige Befundung ist bei den seltenen Erkrankungen sehr stark von der klinischen und sonografischen Erfahrung des Untersuchers abhängig. Während die Identifikation von tumorösen Strukturen oder Steinbildungen noch relativ leicht gelingt, ist die Differenzierung von Sialadenitiden und Sialadenosen selbst für den erfahrenen Untersucher herausfordernd. Akute und chronische Sialadenitiden unterscheiden sich im Parenchymmuster. Dieses ist im akuten Fall aufgelockert, echoarm und mit einer erweiterten Gangstruktur als Hinweis auf eine Eiteransammlung gekennzeichnet. Im chronischen Fall kommt es je nach Dauer und Ausmaß des Entzündungsprozesses eher zur Verdichtung des Parenchyms mit inhomogener Textur als Folge narbiger Fibrosierungen. Eventuell sind kleine zystische Areale sichtbar, die Gangektasien entsprechen. Sonografisch kann nicht sicher zwischen den verschiedenen pathogenetischen Formen einer akuten oder chronischen Sialadenitis differenziert werden. Im Gegensatz dazu zeigen die seltenen Sialadenosen entweder eine gleichmäßige echodichte Vergrößerung aller Drüsen oder sehr spezielle Veränderungen, wie beim M. Sjögren oder der Sarkoidose (siehe unten) [16].

2.1.2 CT und MRT

MRT und CT haben gegenüber der Sonografie den Vorteil, dass sie die Ausdehnung und Invasion von Nachbarstrukturen besser abbilden. Sie eignen sich daher besonders gut zur Diagnostik von Tumoren. Die Bildgebung bei Speicheldrüsentumoren ist zur Bestimmung der Entität hilfreich. Allerdings ist die Treffsicherheit mit rein morphologischen Verfahren (Ultraschall, CT, MRT), wenn keine Lymphknotenvergrößerung vorhanden sind, eingeschränkt und sehr von der Erfahrung der Untersucher abhängig [17]. Die CT erlaubt eine bessere Diagnose bei Entzündungen, Knocheninfiltration und vaskulärer Beteiligung. Bei tumorösen Prozessen sollte insgesamt der MRT der Vorzug gegeben werden, da sie das Ausmaß der Infiltration und Tumordemarkierungen besser abbildet [18]. Tumorbegrenzung und das Vorhandensein von zystischen Arealen geben Hinweise zur Unterscheidung zwischen High- und Low-Grade-Tumoren [19].

2.2 Seltene kindliche Erkrankungen der Speicheldrüsen

Speicheldrüsenerkrankungen im Kindesalter sind insgesamt sehr selten. Ausnahmen bilden die viral induzierten Erkrankungen und die chronisch juvenile Parotitis, auf die deshalb hier nicht näher eingegangen werden soll. Gerade bei Kindern ist es eine Herausforderung die seltenen Speicheldrüsenerkrankungen zu erkennen, um dann auch die richtige Therapie einzuleiten.

Speicheldrüsenerkrankungen äußern sich bei Kindern im Allgemeinen eher unspezifisch mit einer schmerzhaften oder schmerz-

losen Schwellung, Speichelflussveränderung oder Facialisparesse. Neben der klinischen Untersuchung kommt v. a. die Sonografie zum Einsatz. Hier eignen sich wegen der geringen Eindringtiefe Schallköpfe mit 7,5–12 MHz, um Entzündungen, Steine, Tumoren und Lymphknoten zu diagnostizieren. Mittels Farbdoppler kann die Durchblutung bestimmt werden, was bei Hämangiomen und arteriovenösen (AV)-Malformationen hilfreich ist [20]. MRT und CT kommen nur bei Raumforderungen oder speziellen Indikationen in Betracht. Auch die Indikationsstellung zur Biopsie ist bei Kindern reduziert, da dies in der Regel in Narkose erfolgen muss. Sie hat aber den Vorteil, dass einerseits die Dignität von Tumoren bestimmt werden und andererseits auch Material zur mikrobiologischen Abklärung oder zum Erregernachweis gewonnen werden kann [20]. Im Kontext der Vollnarkose muss in Betracht gezogen werden, gleich eine Komplettextirpation der Raumforderung vorzunehmen.

Wirklich selten sind angeborenen Erkrankungen der Speicheldrüsen. Die Inzidenz der Parotisaplasien liegt bei 1 von 5000 Lebendgeborenen [21], von Submandibularaplasien wurde bisher lediglich in ca. 40 Fällen berichtet [22]. Sie können alleine oder in Kombination mit anderen Fehlbildungen des Gesichtes auftreten. Beim Treacher Collins Syndrom wurde bei 29% der Patienten eine Speicheldrüsendysplasie und bei 19% eine Speicheldrüsenaplasie festgestellt. Davon weisen mehr als die Hälfte eine fehlende Parotissekretion auf. Dies führt aber nur in 35% der Fälle zur Xerostomie, da möglicherweise die kleinen Speicheldrüsen eine kompensatorische Sekretion liefern können. Die kleinen Speicheldrüsen tragen bei gesunden Personen zwar relativ wenig zum gesamten Speichelvolumen bei, aber aufgrund ihrer Sekretion spielen sie eine wichtige Rolle bei der Befeuchtung der Mundschleimhaut. Die kleinen Speicheldrüsen selbst wurden in dieser Studie nicht untersucht [23]. Beim lacrimo-auriculo-dento-digitalen Syndrom gibt es Fehlbildungen verschiedener Ausprägungen. Die Kinder fallen durch Taubheit, Anomalien an Zähnen und Gliedmaßen oder Ausprägung extremer Karies durch Xerostomie auf [24]. Auch Ranulae, als gutartige Tumoren der Glandula Sublingualis, können in seltenen Fällen angeboren sein [25]. Ein weiterer seltener kongenitaler Tumor ist das Sialoblastom, auch als Embryom bekannt. Dieser Tumor sollte komplett chirurgisch entfernt werden, da er sehr aggressiv wächst und zu Rezidiven neigt [26].

Neubildungen der Speicheldrüsen im Kindesalter gelten mit 5% aller Speicheldrüsentumoren als selten. Sie machen jedoch insgesamt 39% aller diagnostizierten kindlichen Speicheldrüsenläsionen aus [27], dabei sind 68% gutartig und 32% bösartig. Häufigster gutartiger Tumor ist das pleomorphe Adenom (>90%) [28]. Es tritt überwiegend in der Glandula parotis (85%), gelegentlich aber auch in der Glandula submandibularis (11,7%) und in der Glandula sublingualis (3,2%) bzw. in den kleinen Speicheldrüsen auf [27]. Therapeutisch wird wie bei Erwachsenen die chirurgische Sanierung durchgeführt. Maligne Tumoren sind in mehr als 50% der Fälle Mukoepidermoidkarzinome, seltener sind Azinuszellkarzinome und adenoidzystische Karzinome [29]. Hier unterscheidet sich die Therapie von der bei Erwachsenen insofern, dass eine Strahlentherapie nur in Ausnahmefällen zu empfehlen ist, denn die Rate an sekundär radioinduzierten Tumoren liegt bei etwa 60% [30]. Trotz allem empfehlen Thariat et al. und Kupfermann et al. die adjuvante Ra-

diotherapie bei High-Grade Tumoren und bei Tumoren im fortgeschrittenem Stadium (T4 N+) [31, 32].

Zwei Drittel aller kindlichen Tumoren sind Hämangiome, davon sind rund 80 % in der Glandula parotis gelegen, 18 % in der Submandibularregion und 2 % mit den kleinen Speicheldrüsen assoziiert [33]. Histologisch unterscheidet man echte Hämangiome (z. B. juvenile kapilläre Hämangiome) von AV-Malformationen und Lymphangiomen [34].

Eine seltene Form der eitrigen akuten Sialadenitis ist die neonatale eitrig-parotidische Parotitis, die direkt nach der Geburt auftritt. Bisher sind nur wenige Fälle in Fallberichten beschrieben worden. Das klinische Bild entspricht mit Schwellung und Rötung dem der herkömmlichen eitrig-parotidischen Parotitis. Es ist mit Dehydratation und niedrigem Geburtsgewicht, duktalem Obstruktion und strukturellen Anomalien der Glandula parotis assoziiert. Häufigste Erreger sind Staphylococcus aureus, gramnegative Streptokokken und selten Anaerobier [35].

Die Pneumoparotitis ist eine seltene schmerzhafte Erkrankung, bei der sich die betroffenen Kinder und Jugendlichen Luft in den Stenonangiang blasen. Dazu kommt es beim Spielen von Blasinstrumenten oder im Rahmen von psychischen Auffälligkeiten [36]. Die Diagnose erfolgt mittels Sonografie, in der zahlreiche echoreiche Reflexe sichtbar sind. Die Therapie ist symptomatisch mit Drüsenmassage, Sialogoga und Analgesie sowie ggf. Psychotherapie [37].

Im Vergleich zur Infektion mit tuberkulösen Mykobakterien, die die zahlreichen Lymphknoten in der Glandula parotis befallen können, ist die Infektion mit atypischen Mykobakterien noch relativ selten. Da die Inzidenz aber weltweit steigt, soll hierauf eingegangen werden [38]. Die typische Klinik sind einseitige, eher harte Schwellungen der intraglandulären Lymphknoten. Kutane Fistelbildungen sind möglich und können sogar Monate und Jahre bestehen bleiben. Die Diagnostik umfasst den mikrobiologischen Erregernachweis mittels Kultur und PCR. Therapeutisch kommt die chirurgische Exzision der betroffenen Lymphknoten oder die medikamentöse Behandlung in Frage. Mahadevan et al. geben der chirurgischen Behandlung den Vorzug, da sich die medikamentöse Therapie (Clarithromycin und Rifabutin oder Ethambutol) mehrere Wochen hinzieht und damit ein Compliance-Risiko darstellt [39]. Die Heilungsraten sind bei chirurgischer Therapie im Vergleich zur medikamentösen Behandlung um 30 % besser [40]. Die Läsionen können nach Jahren auch selbstlimitierend sein, was aber mit einem schlechten kosmetischen Ergebnis einhergeht [41].

Differentialdiagnostisch müssen auch andere granulomatöse Erkrankungen in den Speicheldrüsen in Betracht gezogen werden. Beispiele sind die Sarkoidose, die Katzenkratzkrankheit, die Kikuchi-Lymphadenitis oder die Aktinomykose. Die Abgrenzung erfolgt mittels Erregernachweis und Histologie. Die Aktinomykose wird von grampositiven anaeroben Bakterien, häufig durch ein Trauma oder auch einer Zahnbehandlung ausgelöst. Die Speicheldrüsen können bei der meist schmerzlosen, aber häufig zu Fisteln führenden, nekrotisierenden Entzündung mitbefallen sein. Die Therapie der Wahl ist die Gabe von Penicillin [20].

Auch Autoimmunerkrankungen können in seltenen Fällen kindliche Speicheldrüsen betreffen. Im Vordergrund steht das juvenile Sjögren-Syndrom. Mädchen sind sechsmal häufiger betroffen als Jungen. Die Diagnostik erfolgt nach den AECG-Kriterien [42]: So sollten mindestens 4 der folgenden Kriterien erfüllt sein: Okuläre Symptome, orale Symptome, positiver Schirmertest, lymphozytä-

re Infiltration, Speicheldrüsenbeteiligung (reduzierter Speichelfluss, Sialektasen) Autoantikörper (SSA, SSB). Weitere passende Befunde können eine erhöhte Amylase, eine renale tubuläre Azidose, eine Leukopenie, ANAs, positive Rheumafaktoren und eine Hypergammaglobulinämie sein [20]. Sonografisch zeigt sich wie beim Erwachsenen eine Vergrößerung der Glandula parotis mit einer echoarmen wolkigen Strukturveränderung [43]. Die Speicheldrüsenbiopsie der kleinen Speicheldrüsen der Unterlippe hat eine Sensitivität von 78–84 % und eine Spezifität von 82–100 %, die offene Parotisbiopsie nur 78 und 86 % [44, 45]. Die Therapie ist bei Kindern symptomatisch [44].

2.3 Seltene entzündliche Erkrankungen

Akute und chronische Sialadenitiden können vielfach schon durch gezielte Anamnese und die klinische Untersuchung erkannt werden. Zur genaueren Differenzierung bedarf es weiterer Untersuchungen mittels Sonografie, ggf. MRT/CT, Blutbild, Serologie und ggf. Biopsie.

2.3.1 Infektiöse Erkrankungen

2.3.1.1 Infektion mit tuberkulösen und nicht-tuberkulösen Mykobakterien Die mykobakterielle Sialadenitis mit primärer oder sekundärer Manifestation in den Lymphknoten der Glandula parotis tritt hierzulande selten auf und ist häufiger in den Entwicklungsländern anzutreffen. Durch zunehmende Globalisierung und Flüchtlingsströme steigt aber deren Inzidenz in Deutschland. Die Glandula parotis ist zu 70 % betroffen. Bei Befall der Glandula submandibularis ist häufig auch mit einer aktiven Lungentuberkulose zu rechnen. Ursächlich wird eine aufsteigende Infektion von den Tonsillen oder Zähnen vermutet [46]. Desweiteren wird eine hämatogene Infektion oder eine Infektion über zervikale Lymphknoten diskutiert [47]. Bei sonografisch unilateraler diffus vergrößerter Glandula parotis mit prominenten intraglandulären Lymphknoten muss an diese Differenzialdiagnose gedacht werden. CT-morphologisch wird eine asymmetrische Lymphadenopathie mit nekrotischen Arealen und ringartiger Kontrastmittelanreicherung bis ins subkutane Fettgewebe beschrieben. Der endgültige Nachweis erfolgt immer mikrobiologisch als Kultur und dem Nachweis säurefester Stäbchen und mittels PCR. Das Material kann mittels Feinnadelbiopsie gewonnen werden. Sensitivität und Spezifität liegen zwischen 81–100 und 94–100 % [48].

Man unterscheidet eine akute von einer chronischen Form. Die akute Form präsentiert sich schmerzhaft mit kurzer Anamnese und abszessartigen Formationen in der Drüse. Die chronische und häufigere Form zeigt sich durch eine einseitige harte Schwellung. Hier müssen ein Lymphom oder andere tumoröse Läsionen ausgeschlossen werden [49, 50].

Die Therapie ist medikamentös und muss über mehrere Monate erfolgen. Bei der Infektion mit atypischen Mykobakterien steht wie bei Kindern die chirurgische Therapie im Vordergrund [39, 40].

2.3.1.2 HIV

Während der frühen HIV-Pandemie, bei der noch keine antivirale Therapie zur Verfügung stand, kam es in 50 % bei HIV-positiven Patienten und in 80 % bei Patienten mit AIDS zu einer Speicheldrüsenbeteiligung im Sinne einer Schwellung [51]. Nach Einführung der antiretroviralen Therapie war die Inzidenz von HIV-assoziierten

Speicheldrüsenerkrankung als Ausdruck einer Immun-Rekonstitution sogar noch steigend [52]. Die Schwellungen betreffen v. a. die Glandula parotis und sind in 40 % der Fälle beidseitig. Begleitend berichten die Patienten über Sjögren-artige Symptome mit Xerostomie und trockenen Augen [53, 54]. Unterdessen ist in den westlichen Ländern die Inzidenz von HIV-bedingten Glandula parotis Schwellungen durch den vermehrten Einsatz von hoch-aktiver antiviraler Therapie zunehmend zurückgegangen [55]. Im Gegensatz dazu treten sie in afrikanischen Ländern immer noch häufig auf. Eine südafrikanische monozentrische Untersuchung berichtet von 168 Fällen innerhalb von 8 Jahren an nur einer Einzelklinik [56], was zeigt, dass man von einer sehr hohen afrikanischen Gesamtanzahl ausgehen kann. Histomorphologisch kommt es zu einer lymphatischen Infiltration mit Invasion von CD8 T-Zellen [57]. Eingeschlossenes Epithel in intraglandulären Lymphknoten führt zur Ausbildung von charakteristischen lymphoepithelialen Zysten v. a. in der Glandula parotis. Die Zysten lassen sich sonografisch deutlich nachweisen. So resultiert das für eine HIV-Infektion pathognomische Bild der zystendurchsetzten Drüse. Die wichtigste Differenzialdiagnose ist somit das Sjögrensyndrom, bei dem ebenfalls lymphoepithelialen Zysten nachweisbar sind. CT und MRT lassen auch unspezifische zystische Läsionen erkennen [58]. Die Diagnosesicherung erfolgt serologisch.

Bei AIDS-Patienten kann eine Speicheldrüsenschwellung auch durch eine begleitende Hepatitis C- oder Mumpsinfektion bedingt sein. Neben einem direkten Drüsenbefall kann es auch zu HIV-gebundenen Malignitäten kommen, die sich v. a. in der Glandula parotis manifestieren. Diese sind das Kaposi-Sarkom und ein Lymphombefall der intraglandulären Lymphknoten [53].

2.3.1.3 Hepatitis C

Die Hepatitis C ist nicht nur mit einer chronischen Leberläsion assoziiert, sondern auch mit zahlreichen extrahepatischen Manifestationen. An den Speicheldrüsen kommt es zu einer Sjögren-artigen Sialadenitis [59]. In einer französischen Studie von Haddad konnte schon 1992 gezeigt werden, dass 57 % der Hepatitis C-positiven Patienten eine Grad 3 bis 4 Sialadenitis zeigen [60]. Der Unterschied zum Sjögren-Syndrom besteht darin, dass die Xerostomie und die Augentrockenheit weniger stark ausgeprägt sind. Die Prädominanz des weiblichen Geschlechtes und der Nachweis von anti-SSA-Antikörpern fehlen. Dafür kann das Virus in 83 % der Fälle im Speichel nachgewiesen werden [61]. Doeffel-Hantz et al. beschreiben eine Verbesserung der Sicca-Symptomatik durch die Behandlung mit Interferon alpha und Ribavirin [62]. Wie auch beim Sjögren-Syndrom, so ist auch bei einer HCV-Infektion die Entwicklung eines B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms eine Komplikation [63]. In den meisten Fällen ist dabei nur eine Speicheldrüse involviert, hauptsächlich die Glandula parotis, selten auch die Glandula submandibularis oder kleine Speicheldrüsen [64]. Hier ist der HNO-Arzt gefragt, um die entsprechende Drüse mittels Sonografie zu untersuchen und die Diagnose chirurgisch zu sichern.

Insgesamt sollte v. a. bei Männern mit Sjögren-artigen Symptomen an eine Hepatitis-C-Sialadenitis gedacht werden. Bei Bestätigung der Diagnose muss der HNO-Arzt eine entsprechende Nachsorge durchführen, damit die Entwicklung eines Lymphoms rechtzeitig erkannt wird.

2.3.1.4 Aktinomykose

Bei der Aktinomykose handelt es sich um eine Mischinfektion mit anaeroben und aeroben Aktinomyzeten, v. a. *Actinomyces israelii* [65]. Der Hals- und Gesichtsbereich ist die am häufigsten befallene Körperregion. Eine rein submandibuläre oder parotideale Manifestation ist selten. Sie zeigt sich als eine derbe Schwellung mit multiplen Fisteln. In der Regel ist der Verlauf langsam progredient und schmerzlos. Es gibt aber auch eine akute fiebrige Form [66]. Differenzialdiagnostisch muss die Aktinomykose von der atypischen Mykobakteriose abgegrenzt werden, die ebenfalls mit einer fistelartigen Raumforderung einhergeht. Weitere Differenzialdiagnosen sind Neoplasien und granulomatöse Läsionen. Prädisponierende Faktoren sind Zahninfektionen, Zahnbehandlungen oder enorale Verletzungen, wodurch der Erreger austritt und retrograd in die Glandula parotis oder die Glandula submandibularis aufsteigt. Damit das möglich wird, muss es zu einer massiven Vermehrung des auch in der normalen Mundflora vorhandenen Bakteriums kommen. Eine erhöhte anaerobe Begleitflora verstärkt durch Enzymwirkung und Toxinbildung die relativ geringe Invasionskraft der Aktinomyzeten und kann somit eine floride Infektion hervorrufen [67]. Die Diagnostik stützt sich auf das klinische Bild und den mikrobiologischen Erregernachweis. Hierfür eignet sich eine Feinnadelpunktion oder eine Biopsie. Wichtig für den mikrobiologischen Nachweis ist die Angabe der Verdachtsdiagnose, denn oft ergibt die Kultur ein negatives Ergebnis, da keine strikten anaeroben Kulturbedingungen vorgehalten werden [68]. Die Therapie erfolgt chirurgisch und antibiotisch. Abszessformationen und Nekrosen werden chirurgisch entfernt. Die Antibiotikagabe mit Penicillin oder Cephalosporinen muss über 3–12 Monate erfolgen [69].

2.3.1.5 Katzen-Kratz-Krankheit

Strenggenommen involviert die Katzen-Kratz-Krankheit nicht die Speicheldrüsen, sondern die periparotidealen und submandibulären Lymphknoten, von denen die Infektion auf die Speicheldrüsen übergeht [46]. Die Inzidenz beträgt 0,77–0,86 auf 100 000 Einwohner [70]. Da die Erkrankung beim Menschen häufig inapparent verläuft, ist die tatsächliche Durchseuchungsrate in der Bevölkerung höher anzunehmen. Die Erkrankung ist trotz allem nicht ganz ungefährlich, denn in der Literatur wurden über 100 enzephalitische Komplikationen beschrieben [71, 72]. Pathogenes Agens ist das Bakterium *Bartonella henselae*, welches erst in den 90iger Jahren mit dieser Krankheit in Verbindung gebracht werden konnte [73]. Übertragen wird die Krankheit durch junge Katzen. Ältere Katzen haben die Infektion durchlaufen und sind nicht mehr infektiös [74]. Die häufigsten Symptome der Katzen-Kratz-Krankheit sind nach einer Untersuchung von Dalton et al. regionale Lymphknotenschwellung (85 %), Fieber (54 %), sowie allgemeines Krankheitsgefühl (45 %). Aus den Kratzdefekten der Haut, entstehen innerhalb von etwa 1–3 Wochen papulomatöse bis pustulöse Effloreszenzen [75]. Bei positiver Anamnese erfolgt der Nachweis über Antikörper, als Erregernachweis mit PCR oder histologisch, bei einem erfahrenen Zytologen auch zytologisch durch die Warthin-Starry-Silberfärbung. Bei immunkompetenten Patienten kann die Spontanheilung abgewartet werden. Bei abszedierenden Entzündungen sollte chirurgisch vorgegangen werden in Kombination mit einem Makrolid oder Tetracyclin [76].

► **Tab. 1** ACR-EULAR-Klassifizierungskriterien 2017 für das primäre Sjögren-Syndrom.

		Punkte
Labiale Speicheldrüse mit fokaler lymphatischer Sialadenitis in der Histologie und Punktzahl von ≥ 1	Eine Punktzahl, die sich aus der Anzahl der mononukleären Zellinfiltrate ergibt und aus ≥ 50 Entzündungszellen pro 4 mm^2 kleiner Unterlippenspeicheldrüsen besteht, die durch eine Biopsie gewonnen wurden	3
Vorhandensein von anti-SSA Antikörpern	Messung im Serum. Positive serologische Ergebnisse für Anti-SSB/La-Antikörper in Abwesenheit von Anti-SSA/Ro-Antikörpern sind nicht spezifisch und kein Kriterium mehr für die Diagnosestellung.	3
SICCA-Augenfarbwert von ≥ 5	Eine Punktzahl (0-12), die mittels Fluorescein- und Lissamin-Grün-Färbung ophthalmologisch ermittelt wird	1
Schirmer Test von ≤ 5 mm pro 5 min	Messung der Tränenproduktion durch Einlegen von Filterpapier auf die Bindehaut des Unterlides. Beurteilt wird die Feuchtigkeitsmenge auf dem Papier.	1
Unstimulierter Gesamt-speichelfluss von ≤ 0.1 ml pro min	Sammeln von Speichel in einem Röhrchen für mindestens 5 Minuten, nachdem der Patient geschluckt hat	1
Gesamt		9

ACR-EULAR = American College of Rheumatology – Europäische Liga gegen Rheuma. Die Diagnose des Sjögren-Syndroms liegt bei einer Punktzahl von 4 oder mehr vor. Diese Kriterien gelten für Patienten, bei denen mindestens ein Symptom für Augen- oder Mundtrockenheit oder systemische Manifestationen vorliegen.

2.3.2. Chronisch nicht-infektiöse Erkrankungen

Die chronischen Erkrankungen treten insgesamt seltener auf als die akuten Speicheldrüsenerkrankungen. Als Schlüsselursache aller chronischen nicht-infektiösen Sialadenitiden wird eine verminderte Speichelsekretionsrate mit nachfolgender Stase angenommen. Davon ist hauptsächlich die Glandula parotis betroffen. Im Laufe der Zeit kommt es zu duktalem Ektasien und zur Destruktion der Azini in Kombination mit einer lymphozytären Infiltration. Bis zu 80 % der Patienten entwickeln eine Xerostomie. Wichtig ist, dass zu Beginn häufige obstruktive Erkrankungen, wie Steinleiden und Stenosen, ausgeschlossen werden [46].

2.3.2.1 Autoimmunerkrankungen

2.3.2.1.1 Sjögren-Syndrom

Das Sjögren-Syndrom ist mit einer Prävalenz von 0,3 bis 1 pro 1000 Personen [77] zwar durchaus nicht selten, soll aber wegen der Wichtigkeit und der mit dieser Krankheit im Zusammenhang ste-

henden und hier beschriebenen Pathologien nun betrachtet werden. Das Verhältnis von Frauen zu Männern beträgt: 9:1. 80 % der Patienten beklagen die 3 Leitsymptome: Mund- und Augentrockenheit, Müdigkeit und Gelenkschmerzen, was zu einer deutlichen Reduktion der Lebensqualität führt [78]. Es wird von einer primären oder sekundären Form gesprochen. Der Begriff sekundär oder assoziiert, wird angewendet, wenn die Krankheit in Verbindung mit anderen Pathologien, die auch die Speicheldrüsen betreffen können auftritt, wie bspw. den IgG4-assoziierte Erkrankungen, Lupus oder HIV- und Hepatitis C-Infektionen. Die größte diagnostische Herausforderung betrifft die Tatsache, dass Trockenheit der Schleimhäute, Schmerzen in den Gliedmaßen und Müdigkeit sehr häufig in der Allgemeinbevölkerung auftreten ohne dass ein Krankheitswert besteht. Von einem Sjögren-Syndrom spricht man deshalb nur, wenn auch immunologische Befunde (Vorhandensein von Serum-Anti-SSA-Antikörpern oder fokale lymphatische Sialadenitis bei Biopsie labialer Speicheldrüsen) nachzuweisen sind [79]. Die kürzlich vom American College of Rheumatology (ACR) und der Europäischen Liga gegen Rheuma (EULAR) zum Zweck der Klassifizierung entwickelten Kriterien sind auch für die Diagnose des Sjögren-Syndroms hilfreich (► **Tab. 1**) [42, 80].

Ergänzend zu diesen Kriterien kann der erfahrene Untersucher in der Sonografie eine inhomogene Drüsenvergrößerung sehen, durchsetzt von zahlreichen echoarmen Raumforderungen, die einerseits zystischen Gangerweiterungen, andererseits vergrößerten intraglandulären Lymphknoten entsprechen. Es ergibt sich eine insgesamt „wolkige“ Struktur [16]. Leider wurde die Sonografie aus historisch-geografischen Gründen noch nicht in diese Klassifizierungskriterien aufgenommen. Allerdings wird die Integration der Sonografie als Diagnostikum unterdessen in Betracht gezogen [80].

Die Sialendoskopie wird leider nach den Kriterien der American-European-Consensus Group auch noch nicht als empfohlene Untersuchung zur Beurteilung der Beteiligung der Speicheldrüsen am Sjögren Syndrom aufgeführt. Auch hier ist der Grund für den Ausschluss bedingt: Die überarbeiteten AECG-Kriterien stammen aus dem Jahr 2002, während die Sialendoskopie ein relativ neues Verfahren darstellt und zu diesem Zeitpunkt noch keine globale Ausbreitung erfahren hatte. Diese Technik ermöglicht jedoch die endoskopische transluminale Visualisierung und bietet einen Mechanismus zur Diagnostik und Behandlung. Sowohl entzündliche als auch obstruktive Pathologien im Zusammenhang mit dem Gangsystem können detektiert werden. Das trägt zur Erkennung der Ganganomalien beim Sjögren-Syndrom bei [81].

Pathophysiologisch wird aktuell von einer viralen Aktivierung des Schleimhautepithels ausgegangen, was zur Produktion von Autoantikörpern führt, wodurch Interferon alpha produziert wird. Die erhöhte Expression von Genen, die mit Interferon verwandt sind (entweder Typ I oder Typ II) kann in Speicheldrüsen nachgewiesen werden [82, 83].

Die Behandlung des Krankheitsbildes erfolgt symptomatisch mit Anticholinergika (Pilocarpin), Cyclosporin-Augentropfen, analgetisch und zahnärztlich zur Prophylaxe und Behandlung von Karies, die durch die Xerostomie ausgelöst wird. Bisher konnte kein Benefit einer speziellen Immuntherapie nachgewiesen werden [84].

Dem HNO-Arzt kommt eine besondere Bedeutung in der Nachsorge dieser Patienten zu, da Patienten mit Sjögren-Syndrom ein 15- bis 20fache erhöhtes Risiko haben, an einem B-Zell-Lymphom

zu erkranken. Hierbei handelt es sich hauptsächlich um Non-Hodgkin-Lymphome. Es ist wichtig für den HNO-Arzt zu wissen, dass sich die Lymphome oft in dem Organ entwickeln, in denen das Sjögren-Syndrom erstmals aktiv wurde, somit häufig in den Speicheldrüsen. Demzufolge handelt es sich in der Regel um Mukosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe (MALT)-Lymphome [85]. Risikofaktoren für die Entwicklung eines MALT-Lymphoms sind rezidivierende Schwellungen der Glandula parotis, Splenomegalie, Purpura, positiver Rheumafaktor, Kryoglobulinämie, erniedrigter C4- und CD4 T-Zell-Spiegel, Keimzellmutationen, erhöhte mononukleäre Zellinfiltrate in der Unterlippenbiopsie. Patienten mit diesem Risikoprofil sollten alle 6 Monate kontrolliert werden [79]. Hier ist eine sehr enge Zusammenarbeit zwischen Rheumatologie und HNO-Arzt erforderlich, da Bildgebung mittels Sonografie der Speicheldrüsen und bei Bedarf eine MRT erfolgen muss. Feste Ultraschallcharakteristika sind allerdings bislang nicht beschrieben worden. Bei Speicheldrüsenmanifestation sichert der HNO-Arzt durch eine gezielte Lymphknotenentfernung meist in schonender extrakapsulärer Technik die Diagnose.

2.3.2.1.2 IgG4-assoziierte Sialadenitis in Form von Mikulicz-Syndrom und Küttner-Tumor

IgG4 assoziierte Erkrankungen manifestieren sich am zweithäufigsten in der Kopf-Hals-Region nach dem Pankreas und einigen pseudotumoralen Erkrankungen unbekannter Pathogenese. In den letzten 10 Jahren wurden das Mikulicz-Syndrom und der Küttner-Tumor den IgG4-assoziierten Erkrankungen zugeordnet [86]. Die Identifizierung von IgG4-positiven Plasmazellen sowohl beim Mikulicz-Syndrom als auch beim Küttner-Tumor führte zu einem erneuten Interesse an diesen Krankheiten und bewirkte basierend auf immunologischen Analysen eine Reklassifizierung entzündeter Speicheldrüsen [87].

Die von Küttner 1896 identifizierte Speicheldrüsenerkrankung [88] betrifft üblicherweise eine oder beide submandibulären Drüsen, die sich klinisch als harte tumorähnliche Massen mit einer Tendenz zur knotigen Schwellung präsentieren, die leicht mit bösartigen Tumoren verwechselt werden können. Die Krankheit ist oft mit einer Mikrolithiasis verbunden. Histologische Schnitte zeigen die Erhaltung der lobulären Architektur, eine ausgeprägte lymphoplasmatische Entzündung, große unregelmäßige lymphoide Follikel mit erweiterten Keimzentren und eine Azinusatrophie ohne auffällige lymphoepitheliale Läsionen. Charakteristischerweise wird eine ausgeprägte zelluläre interlobuläre Fibrose aufgrund aktivierter Fibroblasten und eine Infiltration von Lymphozyten und IgG4-positiv gefärbten Plasmazellen beobachtet [87].

Auch die Beschreibung des Mikulicz-Syndrom entstammt dem Ende des 19. Jahrhunderts durch den Freiherrn von Mikulicz-Radecki [89]. Er beschrieb erstmals eine idiopathische, bilaterale, schmerzlose, symmetrische und anhaltende Schwellung der Tränendrüsen, der Glandula parotis und der submandibulären Drüsen. Da sich das Mikulicz-Syndrom und das Sjögren-Syndrom histologisch ähnlich sind, wurde das Mikulicz-Syndrom lange als Subtyp des Sjögren-Syndroms angesehen. Bei der Hämatoxylin-Eosin-Färbung zeigte Speicheldrüsengewebe beim Mikulicz-Syndrom eine Infiltration von mononukleären Zellen und lymphoide Follikel um die Gang- und Azinuszellen herum. Die Unterscheidung vom Sjögren-Syndrom gelang erst durch den Nachweis von zahlreichen

IgG4-positiven Plasmazellen in der Nähe von Azinus- und Gangzellen beim Mikulicz-Syndrom im Gegensatz zum Sjögren-Syndrom [90]. Das Vorhandensein von IgG4-positiven Plasmazellen in der entzündlichen Infiltration des Speicheldrüsengewebes legt daher nahe, dass das Mikulicz-Syndrom und auch der Küttner-Tumor nur 2 verschiedene Phänotypen einer IgG4-assoziierten Erkrankung sind [81]. Die Begriffe Mikulicz-Syndrom und Küttner-Tumor sind demzufolge nur noch historisch zu sehen.

Derzeit wird angenommen, dass IgG4-assoziierte Erkrankungen hauptsächlich Männer mittleren Alters betrifft, die einseitig oder beidseitig eine anhaltende Schwellung der Glandula parotis und/oder der submandibulären Drüsen aufweisen. Klinisch kommt es nur in 30 % der Fälle zu einer Xerostomie. Häufige Begleiterscheinungen (70 %) sind die Tränendrüsenbeteiligung, sinusale Störungen und eine zervikale Lymphadenopathie [91].

Diagnostisch ist die Sonografie primäres bildgebendes Verfahren. Bei der einst als Küttner-Tumor bekannten Störung zeigt sich häufig ein noduläres Muster mit erweiterten Gängen und einer Mikrolithiasis [87]. Die Diagnose wird histologisch durch eine Biopsie der großen Speicheldrüsen gesichert [81]. Labortests bestätigen die Diagnose und zeigen erhöhte Gesamt-IgG-, IgG2-, IgG4- und IgE-Level. Eine Serum-IgG4-Konzentration > 135 mg/dl gilt als Schwellenwert für die Diagnose [92].

In der Literatur gibt es nur sehr wenige Veröffentlichungen, die sich mit der Behandlung von IgG4-assoziierten Erkrankungen befassen. Die meisten Autoren geben eine systemische Steroidtherapie als Erstbehandlung an. Prednisolon ist das am häufigsten verwendete Medikament. Eine Langzeitbehandlung mit Glukokortikoiden scheint die Symptome im Zusammenhang mit einer verminderten Speichelsekretion signifikant zu verbessern, was nach einigen Studien sogar zur Wiederherstellung histologischer Anomalien führt. Die Rolle anderer Immunsuppressiva wie Azathioprin oder Methotrexat ist noch unklar [81, 92, 93].

2.3.2.1.3 Sarkoidose

Die Sarkoidose ist eine multisystemische Erkrankung unbekannter Ursache, die durch die Bildung von Immungranulomen in den beteiligten Organen gekennzeichnet ist. Es handelt sich um eine Krankheit, die hauptsächlich 20- bis 40-Jährige betrifft. Die vorherrschende Hypothese ist, dass verschiedene noch nicht identifizierte Antigene, entweder infektiös oder umweltbedingt, bei genetisch anfälligen Wirten eine überschießende Immunreaktion mit Beschwerden auslösen können [94]. Hauptsächlich ist die Lunge (90 %) betroffen [95], aber die Erkrankung kann theoretisch jedes Organ befallen. Die Speicheldrüsen sind in 5–10 % der Fälle involviert [58]. Dabei werden 3 klinische Manifestationen unterschieden: (1) Die häufigste Manifestation geht mit Schwellung der großen Speicheldrüsen und dem histologischen Nachweis von nicht-verkäsenden Granulomen einher. Auch in den kleinen Speicheldrüsen sind diese Granulome nachweisbar. Die Patienten leiden unter Xerostomie, die proportional zum Ausmaß der granulomatösen Infiltration ist. (2) Bei der zweiten Form fehlt die Speicheldrüsenschwellung. Die nicht-verkäsenden Granulome sind trotzdem zu 38 % am harten Gaumen und zu 58 % in der Unterlippe nachweisbar. (3) Die dritte Manifestation ist das Heerfordt-Syndrom mit Schwellung der Glandulae parotidea, Uveitis und Facialisparesie. Diese Befunde kön-

nen unterschiedlich stark ausgeprägt sein und auch einseitig auftreten [96, 97].

Die Diagnose ist aufgrund der zahlreichen weiteren Ursachen von Speicheldrüsenschwellungen eine Herausforderung. Es gibt keine spezifischen Labortests und keine charakteristischen bildgebenden Befunde. Die Diagnose stützt sich allein auf die Klinik und wird durch den histologischen Nachweis nicht-verkäsender Granulome gesichert. Teymoortash und Werner [98] untersuchten sechs Fälle mit Parotissarkoidose hinsichtlich ihrer sonografischen Befunde. Alle zeigten eine Drüsenvergrößerung und sonst unspezifische multiple echogene Septen, echoleere Foki oder echoarme Areale im Drüsenrandbereich. Die Unspezifität der Befunde konnte auch von anderen Autoren im deutschsprachigen Raum bestätigt werden [99, 100]. Lediglich beim Heerfordt-Syndrom zeigt sich sonografisch eine echoreiche Binnenstruktur, die durchsetzt ist von zahlreichen, vergrößerten Lymphknoten entsprechenden echoarmen Arealen [16]. Die MRT zeigt in der T2-Wichtung ein homogenes Enhancement.

In der Speicheldrüsenbiopsie werden die verkäsenden Granulome nachgewiesen, nicht zuletzt auch um Differentialdiagnosen, wie Neoplasien und andere granulomatöse Erkrankungen, auszuschließen.

Die Behandlung der Parotis-Sarkoidose erfolgt individualisiert und medikamentös. Dabei stehen Kortikosteroide im Vordergrund. Der grundlegende Ansatz sollte sein, die kleinstmögliche Kortisondosis zu finden. Einige alternative Medikamente wie Azathioprin, Chloroquin, Methotrexat, Pentoxifyllin, Cyclophosphamid, Tetracyclinderivate und Infliximab können bei refraktären Erkrankungen oder als kortikosteroidsparende Alternativen verwendet. Isolierte Veränderungen der Glandula parotis können auch facialis-schonend entfernt werden. Wenn keine anderen Anzeichen der Krankheit vorliegen, ist auch keine Pharmakotherapie erforderlich. Bei einigen Patienten kommt es zur Spontanheilung [101]. Aufgrund der Seltenheit der Speicheldrüsenmanifestation der Sarkoidose gibt es nur wenige Daten bezüglich der Spontanremissionsrate. Die Prognose wird für die meisten Patienten als gut angesehen. Die schwerste und häufigste Komplikation einer Sarkoidose ist das Auftreten einer pulmonalen Fibrose in Verbindung mit pulmonaler Hypertonie [102]. Deshalb sollte die Behandlung auch immer internistisch interdisziplinär erfolgen.

2.3.2.2 Kimura-Erkrankung

Die Kimura-Krankheit ist eine in Europa und Amerika sehr seltene, chronisch entzündliche Erkrankung, die aber in Asien endemischen Charakter hat. Sie ist durch eine starke lymphozytäre und eosinophile Infiltration des subkutanen Fettgewebes gekennzeichnet und manifestiert sich v. a. im Bereich der Speicheldrüsen [103]. Die Therapie besteht entweder aus der chirurgischen Resektion oder einem Behandlungsversuch mit Kortikosteroiden, wobei bei beiden Behandlungen Rezidive auftreten können [104].

2.3.2.3 Rosai-Dorfman-Erkrankung

Die Rosai-Dorfman-Krankheit ist eine seltene histiozytäre proliferative Störung unbekanntes Ursprungs. Sie wurde zuerst 1969 von Rosai und Dorfman beschrieben [105]. Klinisch-pathologisch präsentiert sie sich als Sinushistiozytose mit massiver Lymphadenopathie und Vergrößerung der Speicheldrüsen. In den meisten Fällen

handelt es sich aber um eine schmerzlose zervikale Lymphadenopathie. Zweithäufigste Manifestation außerhalb der zervikalen Lymphknoten sind die großen Speicheldrüsen [106]. Die Schwierigkeit in der Diagnose der Erkrankung liegt darin, sie von anderen Drüsenschwellungen zu unterscheiden. Dies gelingt nur histologisch nach einer Biopsie. Aber auch für den Pathologen stellt diese Erkrankung eine Herausforderung dar. Hier muss zwischen Rosai-Dorfman-Histiozyten, Langerhanszell-Histiocytosis und normalen Sinus-Histiozyten unterschieden werden. Die ersten beiden lassen sich nur durch die Expression des S100-Proteins von normalen Sinus-Histiozyten unterscheiden, Langerhanszell-Histiozyten sind aber CD1-negativ [107]. Die meisten Patienten sind jung (mittleres Erkrankungsalter 20,6). Männer sind etwas häufiger betroffen. Die Rosai-Dorfman-Krankheit hat im Allgemeinen einen langfristigen klinischen Verlauf, der durch den Wechsel von Exazerbationen und Remissionen gekennzeichnet ist. Letztlich erfahren die meisten Patienten eine komplette Remission, es sei denn, es liegt eine Prädisposition für andere immunologische Erkrankungen vor [108].

2.4 Seltene Sialadenosen

Sialadenosen sind nichtentzündliche, nichtneoplastische, parenchymatöse Speicheldrüsenerkrankungen, die auf Stoffwechsel- und Sekretionsstörungen des Drüsenparenchyms beruhen [109]. Sie finden wenig Beachtung, führen aber zur Einschränkung der Lebensqualität und sollen deshalb im Kontext dieses Referats betrachtet werden.

2.4.1 Endokrine Sialadenosen

2.4.1.1 Diabetes mellitus

Mehrere epidemiologische Studien haben gezeigt, dass Speichelsekretionsstörungen bei Diabetes-mellitus-Patienten häufig sind [110]. Beide Typen des Diabetes mellitus (I und II) sind davon betroffen [111, 112]. Diese Speichelsekretionsstörungen könnten mit einer schlechten Lebensqualität verbunden sein und die Anfälligkeit für Karies und orale Infektionen bei Diabetes-mellitus-Patienten erhöhen, insbesondere bei Dehydratation und unzureichender Blutzuckerkontrolle [110]. Es kommt sowohl zur Xerostomie als auch zu verminderter basalen und postprandialen Speichelsekretion [113]. Eine verlängerte Hyperglykämie, die für Diabetes mellitus charakteristisch ist, kann nicht nur systemische Veränderungen hervorrufen, sondern auch die Funktion der Speicheldrüsen verändern sowie Veränderungen in der Zusammensetzung und im Volumen des sekretierten Speichels verursachen [114].

2.4.1.2 Schilddrüsenfunktionsstörungen

Es gibt nur wenig Literatur und Forschung zu den Auswirkungen von Schilddrüsenerkrankungen auf die Speicheldrüsen. Tierversuche haben gezeigt, dass eine Hyperthyreose eine Zunahme der Größe und Anzahl der Tubuli in der Glandula submandibularis von Ratten und eine verringerte Prävalenz von Zahnkaries verursacht, während eine Hypothyreose zu einer deutlichen Atrophie der submandibulären Speicheldrüsen zusammen mit einer Zunahme von Zahnkaries führte [115]. Muralidharan et al. haben an einer indischen Kohorte zeigen können, dass eine Hypothyreose zu einer verminderten Speichelsekretionsrate führt. Die Prävalenz der Hyposalivation war geringer ausgeprägt als beim Diabetes mellitus. Die

► **Tab. 2** Medikamente mit schmerzhafter speicheldrüsenschwellender Nebenwirkung.

Katecholaminhalate	Naproxen
Chlorhexidin	Nifedipin
Cimetidin	Phenytoin
Clonidin	Ranitidin
Jod	Sulfanomide
Methyl dopa	Trimipramin

Speichelflussraten verbesserten sich nach Behandlung der Hypothyreose [116].

2.4.2 Metabolische Sialadenosen

Unterernährung und Essstörungen haben Auswirkungen auf die Funktion und Größe der Speicheldrüsen. Psoter et al. haben an italienischen Kindern festgestellt, dass eine frühe postnatale Mangelernährung noch Jahre später zu einem reduzierten basalen und postprandialen Speichelfluss führt ($n = 1017$) [117]. Bulimische Patienten und Patienten mit Anorexia nervosa haben oft Speicheldrüsenschwellungen. Da diese Patienten ihre Essstörung häufig negieren oder nicht spontan offen legen, ist eine Anamnese schwierig und in manchen Fällen ist die bilaterale Schwellung der großen Speicheldrüsen das einzige sichtbare Symptom [118]. Die Ursache der Drüsenschwellung ist unklar, es wird eine trophische Stimulation der Drüsen durch einen Pankreasreiz vermutet oder eine enzymatische Sekretionsstörung, die mit einer Dysfunktion des autonomen Nervensystems einhergeht [119, 120]. Bei unklaren, nicht entzündlichen bilateralen Speicheldrüsenschwellungen sollte auch an bulimische Essstörungen gedacht werden. Die Speicheldrüsenschwellungen werden sonografisch oder mittels MRT verifiziert. Blutwerte, wie ein erniedrigter Serumkaliumgehalt, erhöhtes Bikarbonat und Amylaseerhöhung können weitere Hinweise geben. Die Behandlung erfolgt psychotherapeutisch und ggf. begleitend mit Pilocarpin. Die beidseitige laterale Parotidektomie aus kosmetischen und psychologischen Gründen ist umstritten [121].

2.4.3 Medikamentöse Sialadenosen

Die Speicheldrüsen werden vom autonomen Nervensystem kontrolliert, hauptsächlich vom parasympathischen Anteil. Die Funktion der Speicheldrüsen kann durch eine Vielzahl von Medikamenten beeinträchtigt werden, die Xerostomie, Sialorrhoe oder Drüsenschwellungen und -schmerzen hervorrufen können. Während Xerostomie und Sialorrhoe häufige Medikamentennebenwirkungen sind, soll hier auf die selteneren schmerzhaften Drüsenschwellungen eingegangen werden. ► **Tab. 2** zeigt eine Auflistung von Medikamenten, die Drüsenschwellungen verursachen können. Es wird vermutet, dass es sich dabei um Hypersensitivitätsreaktionen handelt [122].

2.5 Seltene obstruktive Erkrankungen

Die obstruktive Sialadenitis macht ungefähr die Hälfte aller gutartigen Drüsenerkrankungen aus. Die Obstruktionen betreffen in 80 bis 90 % der Fälle die Glandula submandibularis und in 5–10 % die

Glandula Parotis. Als Ursachen kommen die Sialolithiasis, Stenosen, Schleimretentionen, Polypen, Fremdkörper, externe Kompression oder anatomische Variationen der Gangsysteme in Frage. Die mit Abstand häufigste Ursache ist mit 60 % aller Obstruktionen die Sialolithiasis [123]. Die Häufigkeit beträgt circa 6/100 000. Im Folgenden werden die selteneren nicht-steinbedingten obstruktiven Erkrankungen näher beschrieben.

2.5.1 Speichelgangstenosen und Gangstrikturen

Zehn bis fünfzehn Prozent aller obstruktiven Erkrankungen sind Stenosen. Sie führen zu einer Verstopfung mit verringerten Speichelfluss, einer Infektion des aufsteigenden Ganges und der Bildung von schleimigen oder fibrinösen Plaques. Duktale Wandveränderungen, insbesondere Strikturen, sind die Folge. Strikturen betreffen häufiger die Parotisdgänge und treten typischerweise im vierten, fünften oder sechsten Lebensjahrzehnt, insbesondere bei Frauen auf. Sie entwickeln sich sekundär nach eosinophiler Entzündung der Speichelgänge und können einfach oder multipel auftreten [124]. In den stenosierte Gängen sammelt sich Schleim und Fibrin an. Schleim kann die organische Matrix für eine spätere Steinbildung sein. Stenosen und Strikturen sind nicht ohne weiteres von einer Sialolithiasis zu unterscheiden. Sie führen ebenfalls zu Schwellungen der großen Speicheldrüsen und können oftmals nicht mit herkömmlichen radiologischen Mitteln oder sogar mit hochauflösendem Ultraschall gestellt werden [125]. Mit dem Ultraschall können indirekte Anzeichen einer Striktur, die aus einer Gangerweiterung ohne Anzeichen einer Sialolithiasis besteht, nachgewiesen werden. Bei korrekter Durchführung ist der Ultraschall ein kostengünstiges, schnelles, nichtinvasives und hochprädictives Diagnosewerkzeug. Die Qualität der Diagnose hängt jedoch von der Erfahrung des Untersuchers ab. Alternativ wurde die Sialografie in vielen Zentren als Goldstandard etabliert und mit hohen Erfolgsraten eingesetzt [126–128]. Der Hauptvorteil der Sialografie gegenüber dem Ultraschall besteht darin, dass die Anzahl und auch die Länge der Strikturen angemessener bestimmt werden können. Im Vergleich zu Ultraschall handelt es sich jedoch um ein invasives Verfahren, das mit Bestrahlung, möglichen allergischen Reaktionen aufgrund der Anwendung von Kontrastmittel und zusätzlichen Kosten verbunden ist. Eine Alternative zur konventionellen Sialografie ist die MR-Sialografie. Hiermit können Stenosen visualisiert werden und der Zustand der Drüsenfunktion angezeigt werden [129]. Diese Technik basiert auf Prinzipien der MR-Hydrografie, bei denen sehr stark T2-gewichtete (T2W) Pulssequenzen verwendet werden, um eine statische Flüssigkeit abzubilden. Die Vorteile der MR-Hydrografie liegen in ihrer nicht-invasiven Natur. Der Speichelfluss wird mittels Zitronensäure angeregt. Es sind weder Kontrastmittel noch Strahlenexposition oder ein erfahrener Untersucher erforderlich. Der Nachteil ist die geringere räumliche Auflösung [130]. Bei angemessener Durchführung sind sowohl Ultraschall als auch Sialografie wertvolle Instrumente zur Diagnose von Gangstenosen und -strikturen der großen Speicheldrüsen [131].

Seit der Implementierung der Sialendoskopie in den frühen 90er Jahren [132] hat sie sich zum diagnostischen und therapeutischen Goldstandard bei Speicheldrüsenerkrankungen entwickelt [133–135]. Die Sialendoskopie kann die Diagnose erhärten und die Störung charakterisieren. Im selben Eingriff kann die Behandlung durchgeführt werden. Koch et al. beschrieben, dass eine endosko-

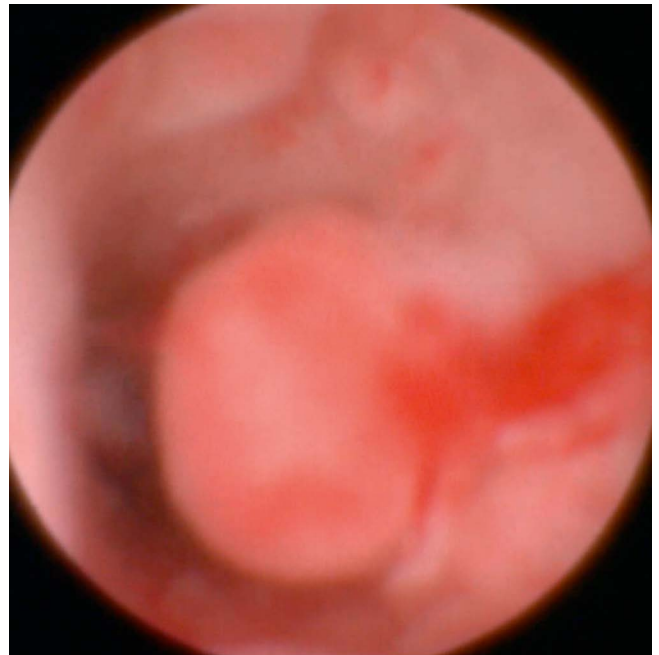
pisch kontrollierte, entzündungshemmende Behandlung die Symptome von parotideaalen Strikturen verbesserte und das Fortschreiten der Krankheit bei 17,9% ihrer Patienten verhinderte. In ihrem Patientengut war die interventionelle Sialendoskopie bei 75,8% zur Erweiterung der Stenongangstrikturen wirksam und 56,4% aller Patienten wurden erfolgreich im „Single-Mode“-Verfahren damit behandelt [131]. Für Patienten, bei denen diese Behandlung fehlschlägt wird ein operatives Vorgehen vorgeschlagen. Im Falle einer distalen Stenose sollte ein breites Neoostium geschaffen werden, indem der Stenogang reinseriert wird und mit der Wangenschleimhaut zirkulär vernäht wird. Ein zusätzlicher Stent kann zur temporären Schienung hilfreich sein. Damit bleibt die Parotidektomie als ultima ratio nur wenigen Fällen (<6%) vorbehalten [131, 136].

Auf Grund der Seltenheit gibt es nur sehr wenige ausführliche Berichte zu Diagnose und Behandlung von submandibulären Stenosen [124, 137, 138]. Wegen des langen Gangverlaufs im Mundboden spielen Lage und Ausmaß der Stenose eine wichtige Rolle bei der Wahl der Behandlungsmethode [124, 138]. Bei Stenosen im distalen Gangbereich ist die transorale Gangschlitzung und Marsupialisation die Methode der Wahl. Bei mehr zentral gelegenen Stenosen ist die interventionelle Sialendoskopie eine sehr wichtige Methode. Bei proximalen und posthilären Stenosen erwies sich die interventionelle Sialendoskopie als wichtigstes therapeutisches Instrument. Durch endoskopische Verfahren kann in 80% bis 90% Symptomfreiheit erreicht werden [126, 139]. Bei Patienten mit begleitender Entzündungsreaktion hat sich die intraduktale Spülung mit Kortison als erfolgreich erwiesen [137]. Vereinzelt werden Erfolge mit einer Sialografie-gesteuerten Ballondilatation beschrieben. Dieses Verfahren hat den Nachteil, dass es nur eine indirekte Visualisierung der Stenose ermöglicht, eine Strahlenexposition beinhaltet und das Risiko einer Kontrastmittelreaktion mit sich bringt [140]. Die Submandibulektomie bleibt nur noch den diffusen und langstreckigen Stenosen vorbehalten oder den Fällen in denen alle konservativen Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft wurden [137, 139].

2.5.2 Speichelgangentzündungen und andere seltene Obstruktionen

Die Speichelgangentzündung (Sialodochitis) ist eine besondere und frühe Form der Gangstenose. Sie macht etwa 5–10% aller Obstruktionen aus. Man findet eine ödematöse Verdickung der Wandstruktur. Das Gangsystem ist durch eingedickten Schleim und Plaques verlegt. Im Sekret von entzündeten Drüsen zeigte sich eine deutlich erhöhte Anzahl an eosinophilen Zellen [125]. Die Sialodochitis betrifft v. a. die Glandula parotis. Therapie der Wahl ist die mechanische Entfernung von Schleim und Plaques über einen interventionellen endoskopischen Eingriff. Im Rahmen dessen ist die zusätzliche intraduktale Applikation von Kortison essentiell [131, 134].

Obstruktionen durch anatomische Variationen oder Fremdkörper treten in nur 1–5% aller Fälle auf. Hierzu zählen starke Knickbildungen, segelartige Einziehungen des Gangsystems oder Polypen der Gangwand. (► **Abb. 1**) Auch diese Pathologien führen zu Speichelaufstau mit nachfolgenden rezidivierenden Entzündungen [141]. Hier liefert die endoskopische interventionelle Behandlung die Möglichkeit die einengenden Strukturen zu extrahieren [142, 143].



► **Abb. 1** Sialendoskopischer Blick in den Stenon-Gang mit einem großen Schleimhautpolypen ausgehend von der seitlichen Wand.

2.6 Seltene Speicheldrüsentumoren

2.6.1 Gutartige Tumoren

Gutartige Speicheldrüsentumoren haben eine Inzidenz von ca. 6/100 000 Einwohnern. Die mit Abstand häufigsten Benignome sind das pleomorphe Adenom (70–94%) und der Warthintumor (25%) [144]. Im Folgenden wird auf seltenere und trotzdem klinisch relevante Läsionen eingegangen.

2.6.1.1 Basalzelladenome

Basalzelladenome sind seltene benigne monomorphe Speicheldrüsentumoren und treten mehrheitlich in der Glandula parotis auf. Die Abgrenzung zum Basalzelladenokarzinomen ist schwierig. Das Basalzelladenom repräsentiert 54% aller monomorphen Adenome und 1–3% der Tumoren der großen Speicheldrüsen. Das Erkrankungsalter liegt später als bei den meisten gutartigen Tumoren zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr. Histologisch werden 4 Formen unterschieden: solide, trabekulär, tubulär und membranös. Klinisch präsentiert sich der Tumor als glatt begrenzte, gut verschiebliche und etwas prallelastische Raumforderung. Die Therapie besteht aus der operativen Entfernung im Sinne eines lateralen oder in seltenen Fällen auch kompletten Parotidektomie. Maligne Entartungen sind sehr selten [145, 146]. Ein Rezidiv beim Basalzelladenom ist selten, mit Ausnahme des membranösen Subtyps, von dem berichtet wurde, dass er in bis zu 25% der Fälle erneut auftritt [147].

2.6.1.2 Lipome

Lipome in den Speicheldrüsen sind selten (<0,5%) und betreffen normalerweise die Glandula parotis. Sie sind gut umschrieben und werden als Sialolipom bezeichnet, wenn sie eine intratumorale duktales Komponente haben. Das onkozytische Lipoadenom scheint ein charakteristischer Subtyp des Sialolipoms mit Onkozyten und

Talgresten zu sein. Sie zeigen eine hohe Signalintensität auf T1-gewichteten MRT Bildern, während das Signal auf T2-gewichteten Bildern abnimmt. Die Behandlung besteht aus einer einfachen Resektion. Bisher wurden keine Rezidive beschrieben [148].

2.6.1.3 Onkozytome und noduläre Hyperplasien

Bei Onkozytomen handelt sich überwiegend um Tumoren, die bei Frauen mittleren Alters und darüber hinaus auftreten. Die Glandula parotis ist die häufigste Lokalisation (80%). Onkozytome können aber auch in zahlreichen anderen Organen auftreten. Das Tumorstadium ist langsam und ggf. auch bilateral. Namensgeber für das Onkozytom war der histologische schichtartige Aufbau aus Onkozyten. Pathogenetisch liegt eine mitochondriale Fehlfunktion vor, die zu einer Degeneration der epithelialen Drüsenzellen führt. Maligne Entartungen zum onkozytären Karzinom sind möglich. Die Therapie besteht aus der chirurgischen Resektion. Die noduläre onkozytäre Hyperplasie ist seit 2017 eine eigenständige, dem Onkozytom verwandte Läsion. Im Gegensatz zum Onkozytom präsentiert sich diese Läsion nicht als solitär abgrenzbare Raumforderung, sondern als Läsion bestehend aus multiplen onkozytären Knötchen. Sie ist oft nur ein Zufallsbefund und es besteht keine Tendenz zur malignen Entartung [149, 150].

2.6.1.4 Sklerosierende polyzystische Adenose

Die sklerosierende polyzystische Adenose ist eine seltene Erkrankung der Speicheldrüsen mit histologischen Merkmalen, die fibrinözytischen Veränderungen in der Brustdrüse ähneln. Die Läsion tritt häufig bilateral in den Parotiden auf. Klinisch zeigt sich eine gut abgrenzbare Raumforderung mit knotiger Struktur. Betroffen sind überwiegend Frauen im höheren Lebensalter. Pathologisch kann diese Erkrankung mit einem pleomorphen Adenom oder einem invasivem Karzinom verwechselt werden. Rezidive wurden zu 19% beschrieben und können sogar noch nach mehr als 20 Jahren auftreten. Vermutlich kommt es durch inkomplette Resektionen oder ein multifokales Auftreten zur Wiederkehr der Läsion. Bis jetzt gibt es keinen Hinweis auf eine maligne Entartung [146, 149].

2.6.1.5 Mesenchymale Tumoren

Primär benigne Weichteiltumoren des Kopf- und Halsbereichs sind relativ selten. Die meisten sind nicht charakteristisch für diese Region obwohl sie im allgemeinen häufig sind, aber im Kopf-Hals-Bereich und speziell in den Speicheldrüsen selten vorkommen [151]. Die meisten berichteten Fälle waren Einzelberichte oder kleine Fallserien. Hierzu gehören Leiomyome, Rhabdomyome oder Myoepitheliome.

Leiomyome gehören zu den benignen mesenchymalen Tumoren. Dieser Tumor besteht aus glatten Muskelzellen und kommt v. a. im Uterus vor. Die Kopf-Hals-Region ist in 8–13% betroffen, wobei hiervon die Speicheldrüsen in weniger als 1% betroffen sind [152–154]. Leiomyome wachsen sehr langsam und weisen eine niedrige Entartungsrate auf. Deshalb sollte eine komplette Resektion nur bei entsprechender Klinik und nach Abwägung der Operationsrisiken angestrebt werden [152].

Das Rhabdomyom ist ein gutartiger mesenchymaler Tumor mit einer Skelettmuskeldifferenzierung. Topografisch werden kardiale und extrakardiale Typen unterschieden. Die extrakardialen Rhabdomyome werden noch in die adulte, die fetale und die genitale

Form unterschieden. Adulte extrakardiale Rhabdomyome können auch die Kopf-Halsregion betreffen. Es tritt überwiegend bei älteren Menschen mit einer männlichen Prädisposition auf [155]. Es wurden Manifestationen im Bereich der kleinen Speicheldrüsen, der Glandula sublingualis und der Glandula submandibularis beschrieben [156–159]. Wegen der hohen Lokalrezidivrate (bis zu 42%) wird eine vollständige Exzision empfohlen. Von malignen Entartungen wurde bisher nicht berichtet [160].

Das benigne Myoepitheliom ist eine sehr seltene Form eines Speicheldrüsentumors, der vollständig aus Myoepithelzellen besteht [161]. Es macht weniger als 1% aller Speicheldrüsentumoren aus und befindet sich am häufigsten in der Glandula parotis (40%) und in den kleinen Speicheldrüsen des harten Gaumens (21%). Eine maligne Transformation ist selten und ihr geht oft ein längerer klinischer Verlauf mit mehreren Rezidiven der benignen Form voraus. Im Gegensatz zur gutartigen Läsion zeigt die bösartige Form ein infiltratives Wachstumsmuster auf [151]. Die Prognose für Myoepitheliome der Speicheldrüsen ist günstig. Die Behandlung besteht in einer chirurgischen Resektion. Wegen der hohen Lokalrezidivrate müssen die Patienten regelmäßig nachkontrolliert werden [161].

2.6.1.6 Vaskuläre Formationen im Bereich der Glandula parotis

Schwellungen im Glandula Parotisbereich können selten auch durch vaskuläre Formationen, wie Aneurysmen oder Pseudoaneurysmen der A. carotis externa oder ihrer Äste, bedingt sein. Bei älteren Menschen kommt ursächlich am ehesten eine Arteriosklerose in Betracht. Bei jüngeren Menschen ist die häufigste Ursache ein Trauma, seltener auch Bindegeweberkrankungen oder Vaskulitiden [162]. Bei Pseudoaneurysmen handelt es sich fast ausschließlich um traumatische Läsionen [163]. Klinisch wird eine Parotisraumforderung vorgetäuscht. In der Bildgebung mittels Sonografie oder Ultraschall zeigt sich dann aber eine unauffällige, durch eine meist medial gelegene Raumforderung, nach außen verlagerte Drüse. In der Literatur werden Fallberichte von Aneurysmen und Pseudoaneurysmen der A. carotis interna oder A. carotis externa bzw. ihrer Äste beschrieben, die durch eine einseitige Schwellung im Kieferwinkel aufgefallen sind [162, 164–166]. Interessanterweise wurden auch 2 Fälle beschrieben, in denen ein Aneurysma der A. temporalis superficialis nach einer Parotidektomie entstanden ist [167, 168]. Aneurysmen mit Beteiligung der A. carotis externa und ihrer Abgänge sind selten und machen 0,4–4% aller Aneurysmen aus [165]. Sonografisch zeigt sich eine stark vaskularisierte Raumforderung. Bei teiltrombosierten Aneurysmen ist in der Dopplersonografie ein zweifarbiges Bild durch zirkulierendes Blut im Aneurysma zu sehen. Das Blut fließt auf den Schallkopf zu und wieder weg. Damit liegen die rote und die blaue Farbkodierung im Bereich des Aneurysmas nebeneinander („Yin-Yang-Zeichen“). Weiterführende Bildgebung ist eine CT, MRT oder Angiografie [167]. Differenzialdiagnostisch müssen Kinking und Coiling der A. carotis interna, Lymphadenopathie, Glomustumoren, Neurinome oder Lymphangiome in Betracht gezogen werden [162]. Auch arterio-venöse Fisteln kommen differenzialdiagnostisch in Betracht und können mit Aneurysmen oder Pseudoaneurysmen zusammen auftreten [169]. Therapeutisch kommt für ältere asymptomatische Patienten ein beobachtendes Vorgehen in Frage. Weitere Behandlungsoptionen sind die Embolisation oder die chirurgische Entfernung. Da eine Schwellung im Glandula Paro-

tisbereich die Patienten meist zuerst zum HNO-Arzt führt, sollten dem HNO-Arzt die vielfältigen Ursachen bewusst sein, die auch diese z.T. bedrohlichen vaskulären Erkrankungen einschließt.

2.6.1.7 Metastasierendes pleomorphes Adenom

Das metastasierende pleomorphe Adenom tritt nach mehreren Lokalrezidiven eines pleomorphen Adenoms auf und breitet sich typischerweise auf Lunge und Knochen aus. Das Phänomen wurde schon in den 1940er Jahren beschrieben. Man geht davon aus, dass die Metastasierung durch hämatologische Tumoraussaat bei wiederholten Resektionen im Lokalgebiet entsteht. Die Metastasen können bis zu 22 Jahre später auftreten, 20 % der Patienten sterben an dieser Krankheit [170].

Wegen seines infiltrativen und metastasierendem Wachstums wurde es früher zu den malignen Tumoren gezählt. Die aktuelle Reklassifikation der WHO orientiert sich vorrangig am histologischen Erscheinungsbild und nachrangig am biologischen Verhalten. Histologisch entspricht das metastasierende pleomorphe Adenom „nur“ einem pleomorphen Adenom und muss rein histologisch gesehen vom Carcinoma ex pleomorphen Adenom abgegrenzt werden [171]. Deshalb wurde es aus der Kategorie der malignen Neoplasien herausgenommen und zu einem gutartigen epithelialen Tumor „herabgestuft“ [171, 172]. Ob diese Einordnung unter Berücksichtigung der aggressiven Natur des Tumors so bestehen bleiben kann, gilt es abzuwarten.

2.6.2 Bösartige Tumoren

Trotz ihrer extremen Seltenheit weisen Speicheldrüsenneoplasien eine Vielfalt auf, die im Vergleich zu anderen Organen ihresgleichen sucht. Basierend auf dem „Surveillance, Epidemiology, and End Results“ (SEER) Register ist hinsichtlich der Epidemiologie von 1975 bis 2015 ein leichter Aufwärtstrend der primären Speicheldrüsenkarzinome von 1,1 auf 1,3 Fälle/100 000 Einwohner zu verzeichnen. Das Verhältnis von Mann zu Frau liegt bei 1,6: 1. Die Inzidenz steigt nach dem 50. Lebensjahr auf mehr als 7 Fälle/100 000 im Alter von 70 Jahren an [173]. In der klinischen Praxis weisen die folgenden 5 Karzinome eine gewisse Häufigkeit auf: Mukoepidermoidkarzinom (20 %), adenoidzystisches Karzinom (16 %), Carcinoma ex pleomorphem Adenom (12 %), Azinuszellkarzinom (10 %), polymorphes (früher: Low-Grade) Adenokarzinom (10 %) [174, 175]. Diese Karzinome sollen in dieser Arbeit nur hinsichtlich ihrer molekulargenetischen und transformierenden Bedeutung betrachtet werden. Im Folgenden wurden von den vielen seltenen Speicheldrüsenkarzinomen diejenigen mit einer noch relevanten klinischen Bedeutung ausgewählt.

2.6.2.1 Epithelial-myoeitheliales Karzinome

Das epithel-myoeitheliale Karzinom ist eine seltene Malignität der Speicheldrüsen und macht ca. 1 % aller Speicheldrüsenkarzinome aus [176]. Die Entität ist insofern bedeutungsvoll, da sie leicht mit dem hochmalignen adenoidzystischen Karzinom verwechselt werden kann. Beide Karzinome zeigen ein biphasisches Muster mit klaren Myoeithelzellen, die Speichelgänge mit einer Epithelauskleidung einschließen. Sie unterscheiden sich aber deutlich im Wachstumsverhalten und in der Prognose. Das klassische epithelial-myoeitheliale Karzinom ist ein Low-Grade Karzinom mit guter Prognose, während die Prognose bei adenoidzystischen Karzinom

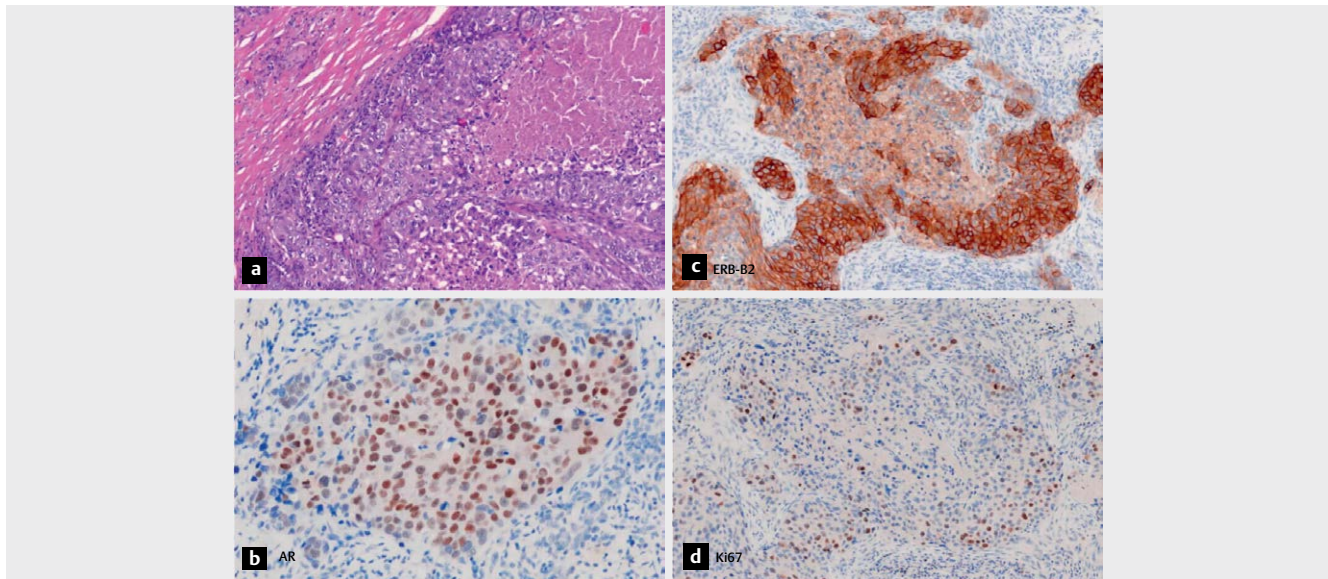
schlecht ist. Selten treten Intermediate- oder High-grade auf. Die Unterscheidung zum aggressiveren adenoidzystischen Karzinom gelingt nur molekulargenetisch durch den Nachweis einer *MYB-NIF*-Fusion, die nur bei adenoidzystischen Karzinomen auftritt. Klinisch tritt das epithelial-myoeitheliale Karzinom am häufigsten in der Glandula parotis auf. Die Regionär- und Fernmetastasierungsraten sind niedrig. Das krankheitsspezifische Überleben liegt bei mehr als 90 % für Low-Grade epithelial-myoeitheliale Karzinome [177]. Derzeit gibt es noch kein Standardbehandlungsschema. Die chirurgische Resektion ist die Therapie der Wahl. Einige Autoren beschreiben eine adjuvante Radiotherapie mit 60 Gy/30 Fraktionen für Intermediate- oder High-grade-Varianten [178–180].

2.6.2.2 Adenokarzinome not otherwise specified (NOS)

Bis zum Jahre 2005 war das Adenokarzinom NOS noch einer der häufigsten Speicheldrüsenmalignitäten [181]. Aktuell ist es seltener geworden, denn viele Tumoren mit kribriiformer bis mikropapillärer Differenzierung und häufiger Positivität für Androgenrezeptoren und für HER2/neu werden nun dem Speichelgangkarzinom zugeordnet. Durch die Fortschritte in der Molekulargenetik (siehe unten) können heutzutage etliche Tumoren richtig zugeordnet werden und fallen aus der „NOS“-Kategorie heraus. Andererseits ordnet die aktuelle Klassifikation die bisher eigenständigen Entitäten des Zystadenokarzinoms, des muzinösen Adenokarzinoms und des intestinalen Adenokarzinoms dem Adenokarzinom NOS zu [149]. Das Überleben wird entscheidend von der histologischen Graduierung geprägt. High-Grade-Adenokarzinome NOS weisen im Vergleich zu Low-Grade Karzinomen eine schlechte Prognose mit einer sehr hohen Rate an Lymphknotenmetastasen (>40 %) und an Fernmetastasen auf (>40 %) auf. Hierbei verbessert nach chirurgischer Resektion eine postoperative Radiotherapie mit 64–66 Gy, 2 Gy/d die Überlebensrate [182].

2.6.2.3 Speichelgangkarzinome

Das Speichelgangkarzinom gilt als hochaggressiver Tumor unter den Speicheldrüsenkarzinomen, denn die meisten Patienten leben nicht länger als 3 Jahre nach Diagnosestellung [183]. Es ist ein seltenes Karzinom, welches erstmals 1968 von Kleinsasser als Speicheldrüsenmalignom, das histologisch dem Milchgangkarzinom der Brust ähnelt, beschrieben wurde [184]. Die Inzidenz wird mit 1,8–6 % aller Speicheldrüsenkarzinome beschrieben [185, 186]. Die Mehrheit exprimiert Androgenrezeptoren. Der Nachweis dieser Rezeptoren kann für die Unterscheidung zu anderen Tumortypen von entscheidender Bedeutung sein [187]. Es tritt häufiger in der Glandula parotis als in den submandibulären oder den kleinen Speicheldrüsen auf. Charakteristisch sind die frühzeitige regionäre Lymphknotenmetastasierung, die Ausbildung von Fernmetastasen sowie eine hohe Rezidivrate. Das erklärt auch den aggressiven Behandlungsansatz mit Tumorsektion im Sinne einer kompletten Parotidektomie und häufiger Facialisresektion (40–73 %), um eine onkologisch einwandfreie R0-Situation zu erreichen [181, 188]. Da das Risiko einer okkulten Metastasierung 24 % beträgt wird auch bei einem cN0-Hals eine elektive Neck dissection empfohlen [189]. In den meisten beschriebenen Fallserien wird eine adjuvante Bestrahlung durchgeführt. Neben dem Nachweis von Androgenrezeptoren ist auch die HER2/neu-Rezeptorexpression ein unabhängiger Prognosefaktor für ein vermindertes krankheitsspezifisches



► **Abb. 2** Speicheldrüsenkarzinom. Mit freundlicher Genehmigung von Professor Alexander Marx, Pathologie Universitätsklinikum Mannheim. **a** HE-Färbung mit typischer Kommedonekrose (ursprüngliche Vergrößerung $\times 25$). **b** Speicheldrüsenkarzinom mit nukleärer Expression des Androgenrezeptors (IHC; ursprüngliche Vergrößerung $\times 150$). **c** ERB-B2 (= HER2/neu) Expression mit charakteristischem vollständigem Membranmuster (IHC; ursprüngliche Vergrößerung $\times 200$). **d** Ki67-Färbung (IHC; ursprüngliche Vergrößerung $\times 150$).

und fernmetastasen-freies Überleben (► **Abb. 2**). Deshalb sollten neben der Radiotherapie künftig auch Erstbehandlungsschemata mit einer an den Rezeptorstatus angepassten Target-Therapie oder Antiandrogen-Therapie evaluiert werden [190].

2.6.2.4 (Mamma-analoge) sekretorische Karzinome

Das sekretorische Karzinom, wurde 2010 von Skalova et al. erstmals beschrieben [191]. Im Jahr 2017 wurde es offiziell in die WHO-Klassifikation aufgenommen [192]. Wie das Speicheldrüsenkarzinom hat auch dieses Karzinom Ähnlichkeiten mit einem Mammakarzinom (sekretorisches juveniles Mammakarzinom). Früher wurden diese Karzinome dem Azinuszellkarzinom oder dem Adenokarzinom NOS zugeordnet. Das sekretorische Mammakarzinom und das sekretorische Speicheldrüsenkarzinom weisen beide die ETV6-NTRK3-Genfusion auf. Angesichts dieser Ähnlichkeit und um die Nomenklatur über die Organstandorte hinweg zu standardisieren, lautet die offizielle Bezeichnung für diese Entität auch in den Speicheldrüsen jetzt einfach „sekretorisches Karzinom“ [171]. Das sekretorische Karzinom ist typischerweise eher indolent, so wie das Azinuszellkarzinom. Es kann jedoch eine geringfügig höhere Lymphknoten-Metastasierungsrate (bis zu 25 %) als das echte Azinuszellkarzinom aufweisen [193]. Zu den prognostischen Merkmalen gehören das Tumorstadium und die High-Grade-Transformation (siehe unten). Der zunehmendem Einsatz von selektiven Tyrosinkinase-Inhibitoren kann möglicherweise auch für fortgeschrittene Stadien des sekretorischen Karzinoms direkte therapeutische Relevanz haben [194].

2.6.2.5 High-Grade transformierende Tumoren

High-Grade-Transformation ist die bevorzugte Terminologie (gegenüber Dedifferenzierung) für das Fortschreiten eines normalerweise niedriggradigen Karzinoms zu einem hochgradigen Karzi-

nom [195]. Zu den Tumoren, für die dieses Phänomen gut charakterisiert ist, gehören das Azinuszellkarzinom, das adenoidzystische Karzinom, selten das Mukoepitheloidkarzinom, das epithel-myoeitheliale-Karzinom, das sekretorische Karzinom und das polymorphe (früher: Low-Grade) Adenokarzinom. Das war der Grund, den Terminus „Low-Grade“ beim polymorphen Adenokarzinom nicht mehr aufzuführen. Tumoren mit High-Grade-Transformation können Speicheldrüsenkarzinome imitieren, und tatsächlich sind die meisten nicht-apokrinen Androgenrezeptor-negativen „Speicheldrüsenkarzinome“ eigentlich nicht erkannte High-Grade-Transformationen eines anderen Tumortyps [196].

2.6.2.6 Translokationen und Genfusionen

Wegen der wachsenden klinischen Bedeutung soll auf das neue Paradigma der Translokationen und Genfusionen, die häufig bei Speicheldrüsentumoren vorkommen, besonders eingegangen werden. Einen Überblick gibt ► **Tab. 3**. In vielen Fällen sind molekulare Veränderungen, insbesondere die Fusionsgene, zur Diagnosefindung wichtig. Somit konnte bei etlichen Karzinomen das Suffix „not otherwise specified“ effektiv vom Terminus Adenokarzinom entfernt und der jeweilige Speicheldrüsentumor zur richtigen Entität zugeordnet werden. Damit wird die Gruppe der Adenokarzinome NOS immer kleiner.

Das Mukoepitheloidkarzinom weist die klinisch relevantesten Translokationen auf, an denen die Gene MAML2 und CRTC1 oder CRTC3 beteiligt sind. Das Vorhandensein einer MAML2-Translokation ist prognostisch höchst bedeutsam, denn sie korreliert mit der Prognose und dem Tumorstadium. Tumoren mit dieser Translokation sind tendenziell weniger aggressiv und meistens niedrig maligne. Dies kann für die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Therapie nach operativer Tumoresektion eine Rolle spielen [197].

► **Tab. 3** Wichtigste genomische Alteration bei Speicheldrüsentumoren.

Pleomorphes Adenom	PLAG 1 Fusion
	HMGA2 Fusion
Carcinoma ex pleomorphem Adenom	PLAG 1 Fusion
	HMGA2 Fusion
Adenoidzystisches Karzinom	MYB-NIFB
Mukoepidermoidkarzinom	CRTC1-MAML2
	CRTC2-MAML3
Speichelgangkarzinom	TP53 Mutation
	ERB2 Amplifikation
	PIK3CA Mutation
Klarzellkarzinom	EWSR1-ATF1
Sekretorisches Karzinom	ETV6-NTRK3

Beim sekretorischen Karzinom gelang durch die Entdeckung der t(12;15)(p13;q25) chromosomalen Translokation mit ETV6-NTRK3-Fusion die Unterscheidung zum Azinuszellkarzinom oder Adenokarzinom NOS. Darüber hinaus kodiert die ETV6-NTRK3-Fusion eine Tyrosinkinase, die als therapeutischer Angriffspunkt genutzt werden könnte [198].

Auch etliche hyaline Klarzellkarzinome wurden früher zu den Adenokarzinomen NOS eingruppiert. Die meisten Klarzellkarzinome weisen eine t(12;22)(q13;q12)-chromosomale Translokation auf, was zur Fusion der EWSR1- und ATF1-Gene führt. Damit ist diese Entität leichter einzuordnen. Das ist von klinischer Bedeutung, da Klarzellkarzinome häufiger als andere Speicheldrüsenkarzinome zur Knochen- und Nerveninfiltration neigen [199].

Das adenoidzystische Karzinom, gekennzeichnet durch langsames, hochinfiltratives Wachstum mit Tendenz zur perineuralen Invasion, ist durch die t(6;9)(q22-23;p23-24) Translokation mit MYB-NIFB-Fusion charakterisiert. Es wurde nicht konsistent gezeigt, dass der MYB-Status mit der Prognose oder anderen klinisch-pathologischen Merkmalen korreliert, aber der Nachweis dient als robuster Marker bei der routinemäßigen Diagnostik von Speicheldrüsentumoren, bei denen ein adenoidzystisches Karzinom differentialdiagnostisch in Frage kommt [200, 201].

Wie das duktales Mammakarzinom ist auch das Speichelgangkarzinom durch die fast einheitliche Expression des Androgenrezeptors charakterisiert. Der Nachweis der Androgenrezeptor-Expression hilft bei der Differentialdiagnose zu anderen High-Grade-Karzinomen. Zusätzliche häufige molekulare Veränderungen sind Mutationen in TP53, PIK3CA und HRAS. Eine weitere Ähnlichkeit zum duktalem Mammakarzinom umfasst die HER2 (ERBB2)-Genamplifikation, die aber nur zu 20 bis 30 % auftritt. Beide Rezeptorexpressionen (Androgen- und HER2-Rezeptor) gewinnen durch den gezielten Einsatz von Antikörpern (Target-Therapy mit Bicalutamid oder Trastuzumab) zunehmend an Bedeutung. Die Behandlung mit einer Anti-HER2-Therapie in Kombination mit einer Antiandrogen-therapie und einer Radio(chemo)therapie hat bei einigen Patienten zu einer nachweislichen Tumorreduktion geführt. In Einzelstudien wurden beispielsweise Paclitaxel und/oder Carboplatin in

Kombination Trastuzumab getestet [202, 203]. Ob die Reduktion der Tumorlast durch die zusätzliche Gabe einer Chemotherapie zur Target-Therapie bedingt war ist fraglich. Eine vollständige Remission auf eine Anti-HER2-Therapie ist jedoch auch selten. Es gibt Hinweise darauf, dass zusätzliche Mutationen die Wirksamkeit der HER2-Blockade verringern [202, 204, 205].

2.7 Aktuelle Studienlandschaft im Bereich der Speicheldrüsen

Da Speicheldrüsenerkrankungen insgesamt selten sind, ist die Durchführung von Studien mit adäquaten Fallzahlen nur sehr begrenzt möglich. Es gibt viele monozentrische Studien, die hauptsächlich retrospektiver Natur sind oder im prospektivem Ansatz nur kleine Fallzahlen haben. Wünschenswert sind Untersuchungen in einem multizentrischen Setting. In der U.S. National Library of Medicine sind derzeit 285 Studien zum Thema Speicheldrüsen gelistet, 66 davon als Multicenterstudien. Von den sieben angegebenen deutschen Studien ist keine Studie multizentrisch. Die onkologischen Speicheldrüsenstudien erfahren in neuester Zeit einen starken Aufwärtstrend. Allein zum Thema Speicheldrüsenonkologie werden 115 Studien aufgeführt. Der größte Teil davon beschäftigen sich mit einer Antikörpertherapie oder Chemotherapie (81). Top-Themen der Studien zu malignen Speicheldrüsentumoren sind die Identifizierung von Hochrisikopatienten [206], die Anwendung von Targettherapien und Checkpointinhibitoren sowie Genpanelanalysen. Am vielversprechendsten ist der Einsatz des HER2-Antikörpers Trastuzumab, entweder in Reinform oder als Konjugat. Es werden Gesamtansprechraten von bis zu 90 % und teilweise sogar ein vollständiges Ansprechen beschrieben [206]. Obwohl viele Speicheldrüsenkarzinome Androgenrezeptor-positiv sind, scheinen erste Ergebnisse der Targettherapie mit einem Antiandrogen noch nicht sehr vielversprechend zu sein (NCT02749903) [207]. Weitere Studien, wie z. B. die multizentrische EORTC-Phase-2-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit der Chemotherapie (Cisplatin + Doxorubicin/Carboplatin + Paclitaxel) versus einer Antiandrogen-therapie (Bicalutamide + Triptorelin) bei Patienten mit rezidivierenden und/oder metastasierten Androgenrezeptor-positivem Speichelgangkarzinom (EORTC-1206-HNCC; NCT01969578 [208]), befinden sich noch in der Rekrutierungsphase. Genpanelanalysen zu Speicheldrüsenkarzinomen liegen noch in den Anfängen, sodass zwar anwendbare Zielstrukturen bei Patienten identifiziert werden können, aber derzeit nur mit einem erheblichen Aufwand, der den klinischen Kosten-Nutzen-Effekt noch in Frage stellt [209]. Checkpointinhibitoren erzielen beim Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich sehr gute Ansprechraten. Bei den Speicheldrüsenkarzinomen sind die Ergebnisse eher ernüchternd (NCT03132038 [210], NCT03087019 [211], NCT03172624) [212].

2.8 Speicheldrüsenregister

Neben der Durchführung von Studien und Meta-Analysen ist die Fallsammlung in Krankheitsregistern eine weitere Möglichkeit, große Krankheitskohorten zu erstellen. Guntinas-Lichius geht in seinem Referat zur Qualität der Therapie von Speicheldrüsenerkrankungen auf die noch bestehende Problematik der Speicheldrüsenregistererstellung ein und zeigt gleichzeitig die enormen Chancen, die mit solchen Registern verbunden sind. Er veranschaulicht, dass durch niederländische und dänische Register bspw.

Aussagen zu Rezidivraten und malignen Transformationen von pleomorphen Adenomen oder die Inzidenz von Speichelsteinen sehr valide bestimmt werden konnten, da sich die Untersuchungen auf mehrere Tausend (!) Fälle beziehen [213]. Die Geschichte deutscher Krankheitsregister ist noch keine 100 Jahre alt. Das älteste deutsche Register ist das 1926 gegründete Krebsregister der Stadt Hamburg. Es wurde durch den Stadtphysikus Sieveking ursprünglich für die Nachsorge und Überwachung eingerichtet und war das erste Krebsregister der Welt. Es folgten weitere regional begrenzte (Krebs)register [214]. Große nationale Krankheitsregister werden in den USA (SEER, NCDB), in skandinavischen Ländern und den Niederlanden geführt. Hier werden auch Speicheldrüsenerkrankungen erfasst. So konnten allein aus den SEER- und NCDB-Daten über 100 Studien zu Speicheldrüsentumoren mit immensen Fallzahlen entstehen. Ein Beispiel dafür ist die NCDB-Analyse von 2362 Acinuszellkarzinomen der Speicheldrüsen. Nur durch die nationale Registerstruktur ist es gelungen, von einem so seltenen Tumor eine sehr große Fallzahl zu analysieren. So haben die Untersuchungen ergeben, dass dieses bisher als prognostisch günstig angesehene Karzinom eine aggressive Untergruppe (G3, N+, T3/4) aufweist, bei der das 5-Jahresüberleben von sonst über 90% auf unter 20% reduziert ist [215]. Deutsche Vorreiter bei Krankheitsregistern sind die Kinder- und Jugendmediziner. Allein für chronische Erkrankungen und Fehlbildungen existieren mehr als 20 nationale Register [216]. Dazu kommen noch onkologische Register. Somit ist offensichtlich, dass auch von und an deutschen HNO-Kliniken ausgefeilte Registerstrukturen etabliert werden können, die für die zukünftige Weiterentwicklung der Therapie von Speicheldrüsenerkrankungen unabdingbar sind.

3. Seltene Erkrankungen des N. facialis

Der N. facialis ist der siebte Hirnnerv. Die Tatsache, dass der periphere anatomische Verlauf des Gesichtsnervs fast durch den kompletten HNO-Bereich zieht, gibt ihm eine zentrale Bedeutung für den HNO-Arzt. Er ist ein multifunktionaler Nerv, der motorische, sensorische, sekretorische und sensible Fasern führt. Einerseits macht diese „Multitasking-Fähigkeit“ den N. facialis zum wichtigsten Hirnnerven. Andererseits birgt sie Schattenseiten, die dementsprechend von multifunktionalen Störungen gekennzeichnet sind.

3.1 Erkennen von seltenen Erkrankungen des N. facialis

Die primäre Diagnostik sollte zunächst klinisch und mittels Funktionstests erfolgen. Eine direkte Diagnostik ist aufgrund seines langen im Felsenbein verborgenen Verlaufs nicht möglich. Bei etlichen Läsionen müssen indirekte bildmorphologische Zeichen herangezogen werden.

Die Darstellung des N. facialis gelingt aufgrund seiner Weichteilstruktur und seines geringen Durchmessers nur erschwert. Er ist sonografisch lediglich durch hochauflösende Techniken darstellbar. Lo et al und Tawfik et al konnten damit einen vergrößerten Durchmesser des N. facialis-Hauptstammes bei der idiopathischen Facialisparesie im Vergleich zum Normalbefund beschreiben [217, 218]. Wegscheider et al gelang es mittels hochauflösendem Ultraschall nicht nur den Hauptstamm, sondern auch die peripheren Äste bis zum M. orbicularis oculi und M. zygomaticus major am

Leichenpräparat sichtbar zu machen. Je nach Nervenabschnitt werden verschiedene Schallköpfe empfohlen. Ein konvexer 6,6 MHz-Schallkopf ist optimal für den Hauptstamm. Ein linearer 13 MHz-Schallkopf eignet sich für die Darstellung der ersten Aufteilung. Mit einem linearen 22 MHz-Schallkopf lassen sich die Endäste des M. orbicularis oculi und M. zygomaticus major abbilden [219].

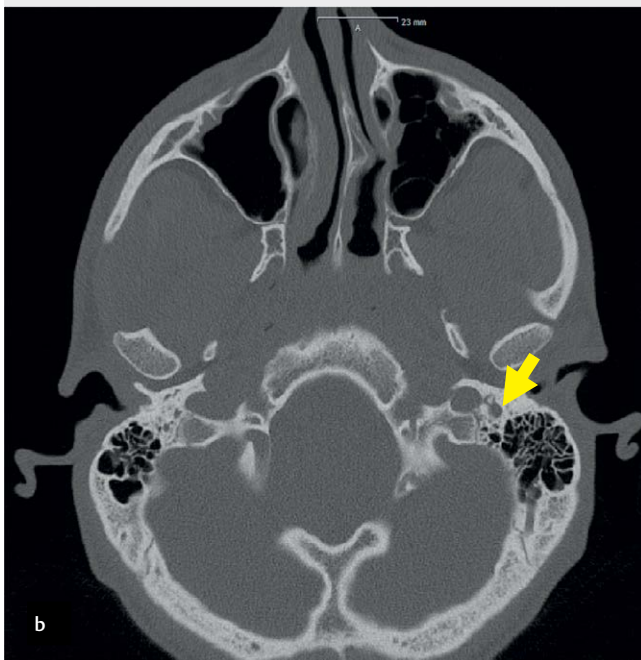
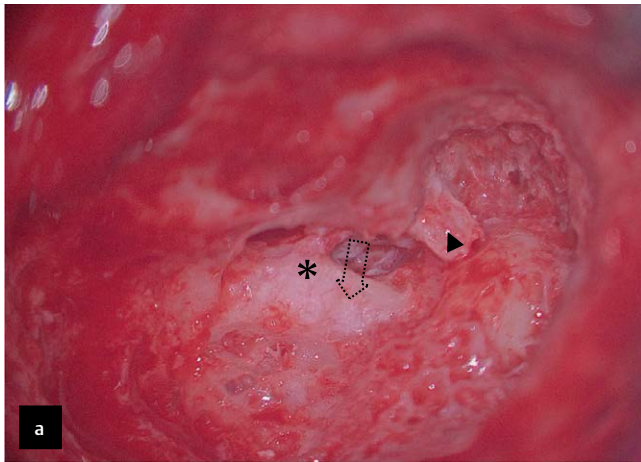
In der CT lässt sich der N. facialis über seinen knöchernen Kanal im Bereich des Innenohres und des Mittelohres darstellen. Mit der MR-Bildgebung lassen sich die intrakraniellen Anteile [220] und die Segmente im Felsenbein [221] visualisieren. Mit konventionellen MR-Techniken ist der extrakranielle Anteil des N. facialis nur begrenzt bewertbar [222–224]. Allerdings haben Einzelberichte schon gezeigt, dass auch diese Anteile sichtbar gemacht werden können [223, 225]. Die Bewertung des intraparotidealen Verlaufs ist schwierig, da die Gefäßstrukturen in der Glandula parotis auf T2-gewichteten Bildern eine ähnliche Hypointensität aufweisen [226]. Außerdem werden derzeit noch viele verschiedene MR-Protokolle mit unterschiedlichen Identifikationsraten verwendet. Die beste periphere Darstellbarkeit des N. facialis in der MRT (3-Tesla) kann durch hochauflösende Protokolle mit einer Schichtdicke von unter 1 mm und einer diffusionsgewichteten Sequenz erreicht werden [227].

3.2 Facialisanomalien

Anomalien des N. facialis sind sehr selten und treten in der Regel zusammen mit anderen Fehlbildungen auf.

3.2.1 Facialisanomalien und Dehiszenzen des Fallopio-Kanals

Die Häufigkeit intraoperativ nachgewiesener Dehiszenzen des Fallopio-Kanals variiert in der Literatur zwischen 6,0 und 33% [228, 229]. 2 Drittel der Dehiszenzen werden während Ohroperationen entdeckt [230]. ► **Abb. 3** zeigt einen erweiterten dehiszenten N. facialis Kanal bei einem Patienten mit Mittelohrdysplasie, der das runde Fenster verdeckt. Bei einer Dehiszenz des Kanals kann der N. facialis nur von einer dünnen Membran bedeckt sein und in die Paukenhöhle hernieren. Hier zieht er entweder über die ovale Nische oder das Promontorium und kann sogar Verzweigungen aufweisen. Damit ist er exponiert. Das Risiko für unbeabsichtigte Verletzungen während einer Mittelohroperation steigt. Eine Schalleitungsschwerhörigkeit kann das einzige Symptom sein. Die meisten Patienten weisen jedoch keine klinischen Symptome auf [231]. Allerdings kann es durch das Fehlen der knöchernen Umhüllung des N. facialis zu entzündlichen Nervenalterationen kommen. Somit können Fallopio-Kanal-Dehiszenzen sowohl bei akuter als auch bei chronischer Mittelohrentzündung und beim Cholesteatom mit dem Auftreten von Facialisneuritis und Facialisparesie assoziiert sein [232]. Die Ursache von Fallopio-Kanal-Dehiszenzen liegt in einer Fehlbildung des 2. Kiemenbogens. Bei Fehlbildung des Reichert-Knorpels, als Knorpelspanne des 2. Kiemenbogens, kommt es zu einem unvollständigen oder fehlenden Verschluss des Sulcus des N. facialis. Dies führt zu Dehiszenzen oder sogar zum Fehlen seines knöchernen Kanals im Mittelohr. Abgesehen von ontogenetischen Ursachen können Dehiszenzen auch infolge früherer Operationen, lang anhaltender Entzündungen oder Tumoren auftreten [230]. Deshalb ist die Häufigkeit der Dehiszenzen zum Zeitpunkt der Cholesteatomoperation bei pädiatrischen Patienten geringer als bei nicht pädiatrischen Patienten [233].



► **Abb. 3** Transmastoidaler Blick auf einen erweiterten N. facialis. **a** Dehiszenter und aberrant verlaufender linker N. facialis (Sternchen), detektiert während einer Cochlea Implant Operation. Die Spitze des gestrichelten Pfeiles deutet auf das vom N. facialis Kanal verdeckte runde Fenster. Pfeilkopf: vergrößertes Hammer-Amboß-Rudiment. **b** CT-Felsenbein mit erweitertem N. facialis Kanal links (gelber Pfeil).

3.2.2 Facialisanomalien und Ohrfehlbildungen

Die Entwicklung des Gesichtsnervs hängt eng mit der Entwicklung des Mittelohrs und der Ohrmuschel zusammen. Ohrmuschelatriesien und Atresien des äußeren Gehörgangs treten bei etwa 1/10 000 bis 20 000 Geburten infolge einer aberranten Entwicklung des ersten und zweiten Kiemenbogens auf [234] (siehe auch Referat „Seltene Erkrankungen Mittelohres und der lateralen Schädelbasis“, Nora M. Weiss). Aufgrund einer fehlenden Verschmelzung der Ossifikationszentren neigt der tympanale Anteil des N. facialis dazu, bei angeborenen Ohrmuschelatriesien dehiszent zu verlaufen. Infolge der beeinträchtigten Entwicklung des Mastoids und des Trommelfells liegt das vertikale Facialissegment anteriorer und lateraler

und nimmt auf seinem Weg zum Foramen stylomastoideum einen horizontaleren Verlauf ein. Das zweite Facialisknäuel befindet sich weiter lateral und kann den Zugang zum Mittelohr verdecken. Zusätzlich kommt es häufiger zu Überkreuzungen des ovalen Fensters und zum Kontakt mit dem Stapesoberbau. Ein fehlgebildeter Stapes ist somit ein Warnzeichen für eine Facialisanomalie. Es ist auch möglich, dass der N. facialis nicht aus dem Foramen stylomastoideum austritt, sondern weiter superior in Höhe des Kiefergelenkes [235]. Diese anatomischen Variationen gefährden den Nervus facialis bei Mittelohr- und Atresieoperationen erheblich. Deshalb ist es sehr wichtig, dass präoperativ eine hochauflösende CT durchgeführt wird, damit der Operateur die Position des Nervus facialis präoperativ einschätzen und die Operation entsprechend planen kann. Dennoch ist zu beachten, dass die Auswertung der CT nicht immer dem intraoperativen Befund entspricht. Auf jeden Fall sollte bei Ohroperationen bei Patienten mit Ohrmuscheldystrophien immer ein intraoperatives Facialismonitoring verwendet werden. Der N. facialis kann durch seinen untypischen Verlauf leicht mit der Chorda tympani, Weichgewebe oder Narbensträngen verwechselt werden.

3.3 Seltene Ursachen für eine Parese des peripheren N. facialis

Die häufigsten Ursachen der peripheren Facialispese sind die idiopathische (Bell) Facialispese (die mit einer Inzidenz von 30–40/100 000 keine seltene Erkrankung ist), gefolgt von iatrogenen Läsionen durch Kleinhirnbrückenwinkeloperationen und Tumoreroperationen. Auch traumatische Ursachen (Felsenbeinfrakturen, Gesichtsverletzungen) kommen mit 20 % aller peripherer Ursachen sehr häufig vor [236]. Weiterhin kommen virale (Herpes Zoster), bakterielle (Borrelien) und entzündliche Läsionen im Rahmen von Otitis media und Mastoiditis als häufigere Ursachen in Betracht. Neben diesen Erkrankungen gibt es eine Vielzahl von seltenen Störungen, die zu einer peripheren Facialispese führen können. Die klinisch relevantesten sollen in diesem Referat erörtert werden.

3.3.1 Periphere Facialispesen im Rahmen von Systemerkrankungen

Der Zusammenhang von peripheren Facialispesen und systemischen Erkrankungen wird oft nicht erkannt und die Facialispese als idiopathisch eingestuft. Deshalb ist es wichtig einige systemische Erkrankungen, bei denen Facialisbeteiligungen beschrieben wurden, zu betrachten.

Bindegewebserkrankungen, wie die Sklerodermie, können mit neurologischen Läsionen einhergehen, die auch Hirnnerven betreffen können. In erster Linie ist der N. trigeminus betroffen, aber auch Facialisaffektionen wurden beschrieben. In einer von Treadsdall et al. beschriebenen Serie von zehn Sklerodermie-Patienten mit Hirnnervenparese betraf allein die Facialisbeteiligung 50 % [237]. Auch das Melkersson-Rosenthal-Syndrom gehört zu den Bindegewebserkrankungen. Es ist durch die Trias aus Lippenschwellung (Cheilitis granulomatosa), Faltenzunge (Lingua plicata) und peripherer Facialispese gekennzeichnet. Es ist eine autosomal vererbte Erkrankung mit unklarer Ätiologie. Die Diagnose wird klinisch und familienanamnestisch gestellt. Die Erkrankung neigt zu rezidivierenden Episoden und kann mono- oder bilateral auftreten. Bis heute ist keine kausale Therapie bekannt. Am häufigsten werden Kortikosteroide eingesetzt [238].

Im Rahmen einer subakuten Sonderform der Sarkoidose, dem Heerfordt Waldenström-Syndrom, kommt es auch zu einer Trias mit Facialisparesie, Vergrößerung der Kopfspeicheldrüsen und einer Uveitis anterior. In den betroffenen Organen finden sich Granulome. Diese Form der Sarkoidose ist normalerweise nach ein bis 3 Jahren selbstlimitierend. Es wurden aber auch letale Fälle beschrieben. Die Sterblichkeitsrate liegt zwischen 1 und 5 % der Fälle. Die Diagnose wird klinisch gestellt. Die Behandlung hängt vom Grad der systemischen Beeinträchtigung ab und erfolgt mittels Kortikosteroiden [239]. Auch im Rahmen einer Amyloidose kommt es zur Beteiligung des peripheren Nervensystems. Bei der Leichtketten-Amyloidose gehen die Hirnnervendefizite, auch isolierte Facialisparesen, der Diagnose einer Amyloidose voraus. Die periphere Facialisparesie kann der systemischen Beteiligung um Monate und Jahre vorausgehen. Tatsächlich schlagen einige Autoren vor, dass eine Leichtketten-Amyloidose vermutet werden sollte, wenn eine Facialisparesie mit einer Proteinurie oder einer monoklonalen Gammopathie einher geht [240, 241].

3.3.2 Seltene infektiöse periphere Facialisparesen

Neben Herpes zoster- und Herpes simplex-Infektionen und der Lyme-Borreliose als häufigste infektiöse Ursachen für eine Facialisparesie [242] gibt es noch eine Reihe weiterer, seltener, v. a. viraler Infektionen, die im Folgenden betrachtet werden sollen. Bakteriell verursachte Facialisparesen treten abgesehen von der Infektion mit *Borrelia burgdorferi* (Lyme-Borreliose) hauptsächlich als Komplikation einer akuten Otitis media oder einer Mastoiditis auf. Neurotrophe Viren, wie das Humane Immundefizienz-Virus, das Epstein-Barr-Virus, das Cytomegalovirus und das humane Herpesvirus 6 können auch eine Gesichtsnervenlähmung hervorrufen [243].

Eine Gesichtsnervenlähmung ist die häufigste mit einer HIV-Infektion verbundene Neuropathie im Kopfbereich. In Abhängigkeit von der Immunkompetenz des Wirtes können sich sowohl eine unilaterale als auch eine bilaterale Lähmung im Verlauf der HIV-Infektion jederzeit über verschiedene pathogene Mechanismen entwickeln. Wichtig ist, dass sie insbesondere als erstes oder einziges Symptom einer asymptomatischen HIV-Infektion auftreten kann und der idiopathischen Form (Bell-Lähmung) ähnelt. Die Bell-Lähmung ist viel häufiger und der Zusammenhang zwischen Facialisparesie und HIV-Infektion wird in der Literatur selten erwähnt. Deshalb wird der Zusammenhang zwischen Facialisparesie und einer HIV-Infektion oft nicht erkannt und die Diagnose einer frühen HIV-Infektion nicht gestellt [244].

Zur Epstein-Barr-Virus-Infektion beschränkt sich die Literatur auf pädiatrische und adulte Fallbeschreibungen. Ähnlich der HIV-Infektion tritt die Paresie uni- oder bilateral auf. Die Diagnose wird serologisch gestellt mit einer Erhöhung der anti-VCA IgM-Antikörper ohne Erhöhung der EBNA-Antikörper bei der primären Infektion. In uneindeutigen Fällen kann eine In-situ-Hybridisierung das Vorhandensein von EBV-spezifischer RNA bestätigen. Die primäre Infektion tritt häufiger bei Kindern auf, während es bei Erwachsenen auch zu einer Virusreaktivierung kommen kann. Hierbei sind auch EBNA-Antikörper erhöht [245]. Vogelnik und Matos beschreiben 5 eigene und 4 berichtete pädiatrische Fälle, bei denen klinisch die Facialisparesie im Zusammenhang mit einer akuten Otitis media stand [246]. Die Prognose war in allen beschriebenen Fällen gut. Im Verlauf kam es zu einer Restitutio ad integrum. Die Behandlung

erfolgte symptomatisch. Ein Benefit durch eine antivirale Therapie wird nicht beschrieben.

Das humane Herpesvirus 6 als Verursacher des Drei-Tages-Fiebers von Kleinkindern gilt auch als Verursacher von Gesichtsnervenlähmungen. Es wurde im Liquor bei Kindern und Erwachsenen mit Facialisparesie nachgewiesen. Humane Herpes 6-Viren haben eine besondere Affinität zum Gehirn. Sie wurden post mortem auch bei asymptomatischen Patienten im Hirngewebe nachgewiesen. Eine enzephalitische Komplikation der Facialisparesie ist dennoch möglich und sollte bedacht werden. Die Lähmung kann während einer primären Infektion oder im Rahmen einer Virusreaktivierung auftreten. Bei der primären Infektion tritt die Paresie nach dem dreitägigen Fieber auf. Die optimale Behandlung ist bislang nicht bekannt. Ganciclovir und Foscarnet können einen antiviralen Effekt gegen das humane Herpes 6-Virus haben und sollten insbesondere bei einer Assoziation mit einer Enzephalitis eingesetzt werden [247, 248].

3.3.3 Periphere Facialisparesen während der Schwangerschaft

Die Angaben zur Häufigkeit einer Facialisparesie während der Schwangerschaft sind uneinheitlich. Während einige Autoren das Auftreten als nicht häufiger als in der Normalbevölkerung einschätzen [249], sprechen andere Autoren von einer erhöhten Inzidenz, v. a. im 3. Trimenon [250]. Ätiologisch werden eine Reihe von Faktoren diskutiert. Darunter sind Präeklampsie, veränderte Immunitätslage, eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Virusinfektionen und vermehrte Ödemneigung insbesondere im letzten Trimenon. Hinsichtlich der Therapie herrscht eine Unsicherheit, ob die übliche Kortisontherapie für Schwangere vertretbar ist. Nach neuerer Meinung wird eine rechtzeitige Behandlung mit Kortikoiden empfohlen [251]. Bei Schwangeren gelten die gleichen diagnostischen und therapeutischen Prinzipien. Die Glukokortikoidtherapie sollte allerdings unter stationären Bedingungen in einer spezialisierten geburtshilflichen Klinik vorgenommen werden [252]. Der Einsatz von Virustatika konnte bisher keinen therapeutischen Benefit belegen [253] und sollte deshalb erst recht nicht in der Schwangerschaft erfolgen.

3.3.4 Kongenitale periphere Facialisparesen

Kongenitale Facialislähmungen treten nur bei 0,8–18/10 000 Geburten auf. Bei einer isolierten angeborenen Gesichtslähmung geht man von einem perinatalen Trauma aus, das durch den oberflächlichen extrakraniellen Verlauf des Gesichtsnervs verursacht wird. Zusätzlich zu isolierten angeborenen Fällen gibt es eine Reihe von Syndromen, die Facialisläsionen umfassen. Dazu gehören das Möbius-Syndrom, das Goldenhar-Syndrom und das CHARGE-Syndrom [254]. Während bei der perinatalen traumatischen Facialisläsion in 90 % eine komplette Remission ohne Therapie auftritt, bleibt bei den Syndromen die Facialisparesie teil der Erkrankung.

Patienten mit einem klassischen Möbius-Syndrom haben eine vollständige bilaterale Gesichts- und Abducens-Nervenlähmung und einen fehlenden M. pectoralis major. Bei Patienten mit unvollständigem Möbiussyndrom tritt, obwohl sie das klinische Bild des Syndroms haben, eine Restmotorik auf einer Seite des Gesichts auf. Neben der Behandlung der Anomalien der Gliedmaßen und des Gaumens besteht das Hauptziel der Behandlung darin, eine Facia-

lisrehabilitation mittels eines dynamischen chirurgischen Eingriffs zu ermöglichen. Die mikroneurovaskuläre freie Muskeltransplantation ist das Verfahren der Wahl. Ideal dafür geeignet ist der Gracilis-Muskel, da er gut zugänglich ist und kein Funktionsdefizit hinterlässt [255].

Das Goldenhar-Syndrom ist durch eine beeinträchtigte Entwicklung der Augen, Ohren (mit oder ohne Hörverlust), Lippen, Zunge, Gaumen, Unterkiefer, Oberkiefer und Zahnstrukturen gekennzeichnet. Außerdem werden Anomalien in inneren Organen, im Zentralnervensystem oder im Skelett beobachtet. Aus diesem Grund sollte die Bezeichnung „Hemifaziale Mikrosomie“ nicht mehr verwendet werden. Das Spektrum der Anomalien umfasst Patienten mit kaum wahrnehmbarer Gesichtsasymmetrie bis zu sehr ausgeprägten Gesichtsdefekten mit mehr oder weniger ausgeprägter Facialisparesie. Die Behandlung von Patienten mit Goldenhar-Syndrom ist komplex und sollte je nach Alter des Patienten auf das Ausmaß und den Schweregrad der beobachteten Anomalien abgestimmt werden. Die Therapie beginnt normalerweise früh und ist lang anhaltend [256].

Das CHARGE-Syndrom wurde erstmals 1979 von Hall et al. bei 17 Kindern mit multiplen angeborenen Anomalien beschrieben, die zunächst durch eine Choanalatresie auffielen [257]. Es ist neben der Choanalatresie, Kolobomen, Herzvitien, mentaler Retardierung, Ohrmuschelfehlbildung und Hörminderung/Taubheit auch häufig mit einer kongenitalen Facialisparesie vergesellschaftet. (siehe auch Referat „Seltene Erkrankungen Innenohres“, Athanasia Warnecke). Die Therapie ist von zahlreichen chirurgischen Interventionen geprägt. Angefangen vom Atemwegs- und Ernährungsmanagement über Herzoperationen, Cochlea-Implant-Operationen bis hin zur dynamischen Facialisrehabilitation [258].

3.4 Hemispasmus facialis

Der Hemispasmus facialis ist eine seltene Erkrankung mit einer Prävalenz von etwa 1/10 000 und einer Prädominanz des weiblichen Geschlechts von 2:1 [259]. Schultze berichtete 1875 wahrscheinlich über den ersten Fall eines Hemispasmus facialis in der Literatur, als er einen 56-jährigen Mann mit unwillkürlichen linksseitigen Gesichtsbewegungen beschrieb, die Folge eines Aneurysmas der A. vertebralis waren [260]. Der Spasmus kann entweder primär oder sekundär auftreten. Der primäre Hemispasmus facialis resultiert aus der Kompression des N. facialis in seinem Kerngebiet in der hinteren Schädelgrube durch ein aberrantes Gefäß (A. cerebelli superior, anterior, inferior oder A. vertebralis). Sekundäre Ursachen sind vielschichtig und beinhalten Tumoren, Malformationen, Hirninfarkte, Traumata oder demyelinisierende Erkrankungen. Der Spasmus betrifft in der Regel die obere Gesichtshälfte und nimmt erst mit der Zeit untere Partien ein. Eine sofortige gleichzeitige Beteiligung des oberen und unteren Gesichts ist typisch für sekundäre Fälle [261]. Bilaterale Erkrankungen wurden beschrieben, sind aber sehr selten (< 1 %) und selbst dort beginnt die Erkrankung einseitig und bezieht nach einigen Monaten bis Jahren, die andere Seite mit ein. Die Kontraktionen bleiben bei solchen Patienten asymmetrisch, wobei die Seite, die später betroffen ist, die leichteren Manifestationen aufweist. Bei der primären Form wird ursächlich eine arterielle Hypertonie diskutiert, die zur Bildung ektooper Gefäße führt, die möglicherweise das Facialiskerngebiet komprimieren oder einen parasympatischen Reiz in der hinteren

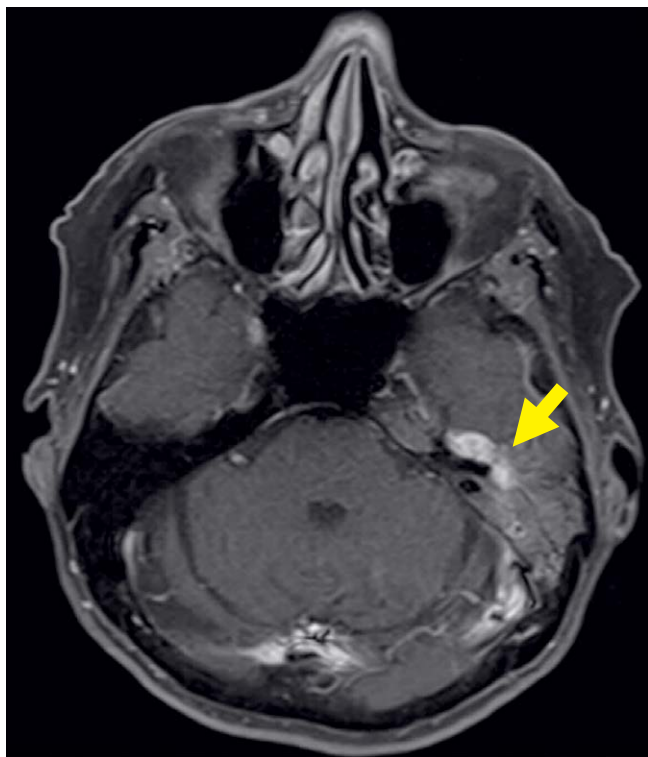
Schädelgrube auslösen [259]. Die Diagnose wird klinisch gestellt. Zum Ausschluss sekundärer Ursachen sollte eine MRT durchgeführt werden. In jedem Fall sollte eine weitergehende elektrophysiologische Diagnostik durchgeführt werden. Aufgrund der geringen Prävalenz der Erkrankung wurden nur wenige kontrollierte klinische Studien durchgeführt, um die beste therapeutische Modalität zu bestimmen. Aufgrund des klinischen Effekts gilt eine Behandlung mit Botulinumtoxin als Therapie der Wahl. Die Symptome werden sehr effektiv reduziert und die Lebensqualität gesteigert. Dosis und Injektionsstelle hängen vom klinischen Befund ab. Meist wird nur der M. orbicularis oculi und der platysmale Anteil behandelt. Die Behandlung des Mundwinkels ist wegen der Gefahr des hängenden Mundwinkels kritisch. Obwohl Botulinumtoxin die effektivste Therapie ist, sind andere Optionen, einschließlich medikamentöser und mikrochirurgischer Dekompressionen, in Einzelfällen ebenfalls indiziert. Zu den eingesetzten Medikamenten gehören Antikonvulsiva wie Carbamazepin, Clonazepam, Gabapentin, Pregabalin, Baclofen und andere. Nachteil der oralen Medikation sind die inkonsistente Wirksamkeit und die sedierenden Nebenwirkungen [262]. Als operatives Verfahren gilt die Dekompression nach Jannetta, bei der der pathologische Gefäß-Nerven-Kontakt beseitigt wird, als Standardverfahren. Bei sorgfältiger bzw. kritischer Indikationsstellung sind die Erfolgsraten mit 80 bis zu >90 % sehr hoch [263]. Aber auch Rezidive (25 %) und Komplikationen sind nicht selten (Hörverlust 20 %, Facialisparesie 2 %, Liquorfistel 2 %). Infolgedessen ist die chirurgische Option hauptsächlich denjenigen Patienten vorbehalten, die entweder nicht auf eine Botulinumtoxin-Therapie ansprechen oder sich für eine dauerhafte Heilung der Erkrankung entscheiden [259].

3.5 Seltene Tumoren des N. facialis

Primärtumoren des Gesichtsnervs sind selten und stellen eine schwierige Behandlungsherausforderung dar. Jeder Tumor kann in der Regel anhand der Bildgebung diagnostiziert werden. Die Auswahl der optimalen Behandlungsoption ist anspruchsvoll, da die Literatur spärlich und häufig inkonsistent ist. Es ist jedoch eindeutig, dass die Behandlung von N. facialis-Tumoren im Laufe der Zeit viel konservativer geworden ist.

3.5.1 Schwannome

Facialisschwannomen auch als Neurinome und Neurilemmome bezeichnet, sind zwar die häufigsten Facialistumoren, aber immer noch so selten, dass die echte Inzidenz in der Bevölkerung schwer zu bestimmen ist. Saito und Baxter fanden 5 (0,83 %) zufällige Facialisschwannome in 600 Felsenbeinpräparaten, was natürlich nicht repräsentativ für die allgemeine Bevölkerung ist, aber eine gewisse Abschätzung darstellt [264]. Im Rahmen einer Neurofibromatose Typ II treten sie mit einer häufigen Inzidenz von 58 % auf [265]. Bei der Läsion handelt es sich um einen gut abgekapselten, langsam wachsenden Tumor, der aus den Schwannschen Zellen des N. facialis hervorgeht. Prinzipiell kann jedes Segment des Nervens betroffen sein. Meistens ist das Ganglion geniculum oder der tympanale Anteil involviert [266]. Viele Tumoren sind asymptomatisch. Die Symptome variieren je nach Tumorgöße und Lokalisation. In bis zu 78,6 % kommt es zu einem Hörverlust, ein Tinnitus tritt in 7 bis 51,8 % und Schwindel in 46 % der Fälle auf. Speziell in Bezug auf die Facialisfunktion haben die meisten Patienten eine schleichend



► **Abb. 4** T1-gewichtete MRT mit Kontrastmittel eines N. Facialis Schwannoms. Die axiale Ansicht zeigt ein typisches Sanduhr-Phänomen (Pfeil). Die ventrale Fraktion befindet sich im Bereich des N. petrosus major und die dorsale Fraktion ist im Bereich des tympanalen Verlaufes des N. facialis. Mit freundlicher Genehmigung von Professor Christoph Groden, Neuroradiologie Universitätsklinikum Mannheim.

einsetzende Parese oder rezidivierende Lähmungen über mehrere Monate. Rezidivierende Facialislähmungen sollten immer an ein Facialischwannom denken lassen [267, 268]. Die rein klinische Diagnosestellung gestaltet sich wegen der vielschichtigen Symptome schwierig. Die Ohrmikroskopie ist in der Regel normal, es sei denn, das tympanale Segment ist betroffen, dann zeigt sich eventuell eine Raumforderung hinter dem Trommelfell [269]. MRT und CT können hilfreich sein. In der Dünnschicht-MRT mit Gadolinium kann sich eine kontrastmittelanreichernde Läsion entlang der N. facialis im Felsenbein zeigen. Wenn die Facialissegmente der ventralen Fraktion im Bereich des N. petrosus major und der dorsalen Fraktion im Bereich des tympanalen Verlaufes betroffen sind, tritt das typische Sandurbild im MRT auf (► **Abb. 4**). In der CT zeigt sich typischerweise einen vergrößerten Falloppkanal im Vergleich zur kontralateralen Seite [270]. Die Therapie richtet sich sehr stark nach individuellen Gesichtspunkten. Das übergeordnete Ziel ist die Erhaltung der Facialisfunktion. In der Literatur wird eine Vielzahl von Behandlungsmethoden beschrieben, die von konservativem „Wait-and-Scan“-Management über Dekompression, Tumordebulking bis hin zur Resektion mit Facialisrekonstruktion reicht. Eine der Hauptschwierigkeiten bei der Diagnose und Behandlung von Facialischwannomen besteht darin, dass viele Facialischwannome zunächst als das häufigere Vestibularisschwannom angesehen werden, bis der Tumor während der Operation freigelegt wird. Solange die Facialisfunktion normal ist, empfehlen viele Autoren ein

konservatives Vorgehen mit regelmäßiger Durchführung einer MRT [270–272]. Angeli und Brackmann beschrieben die Facialisdekompression als „konservative“ chirurgische Behandlung. Dabei wird der Druck entlastet, aber die Nervenkontinuität gewahrt. Der Tumor wächst zwar weiter, aber langsam und mit weniger neuronalen Verletzungen [273]. Die Methode des Tumordebulkings ist äußerst umstritten wegen der hohen Gefahr der Facialisparese. Befürworter des Debulkings argumentieren, dass unter Facialisneuromonitoring Teile des Tumors, die sich nicht stimulieren lassen, entfernt werden können. Mowry et al. berichteten sogar von einer Verbesserung der Facialisfunktion von House-Brackmann III und IV auf I oder II nach Tumordebulking [274]. Für Patienten mit einer schlechten Facialisfunktion (House-Brackmann > IV) ist eine vollständige Resektion mit einer Facialisrekonstruktion (Interponat, selten End-zu-End-Anastomose) die beste Option. Das zu erwartende Ergebnis ist nicht besser als House-Brackmann III. Bei keiner Verbesserung oder Verschlechterung der Facialisparese kommen andere Facialisreanimationsverfahren in Frage [271]. Eine Alternative zur chirurgischen Intervention stellt die stereotaktische Radiochirurgie mittels Gamma-knife, als Einzel-Fraktions-Therapie dar. Die Tumorkontrollraten variieren hierbei in der Literatur zwischen 83,3 und 100 %. Die Raten einer posttherapeutischen Facialisparese liegen zwischen null und 50 %. Eine weitere Alternative stellt die fraktionierte Radiotherapie mit 50Gy in 25 Fraktionen dar. Bei beiden Bestrahlungsmodalitäten wird die Hörverlustrate mit bis zu 15 % oder höher angegeben [275–277]. Für die individuelle Therapieentscheidung sind die postoperativen und postradiogenen Komplikationen (v. a. Facialisparese und Hörverlust) in Abhängigkeit vom Patientenalter und Gesamtkonstellation dem Risiko einer permanenten Facialisparese und ggf. auch Taubheit bei fehlender Behandlung zu diskutieren. Beachtet werden sollte auch, dass sowohl beim konservativen Wait-and-Scan-Vorgehen, als auch beim strahlentherapeutischen Management die histologische Bestätigung der Diagnose fehlt und eine Abgrenzung zum Vestibularisschwannom fast nicht möglich ist. Lebenslange regelmäßige MRT-Kontrollen sollten sowohl nach Resektion als auch nach einer Bestrahlung durchgeführt werden, um einen Tumorprogress bzw. ein Rezidiv auszuschließen.

3.5.2 Neurofibrome

Neurofibrome sind ebenfalls gutartige Tumoren der peripheren Nervenscheide. Histologisch gesehen handelt es sich um eine plexiforme Mischung von Schwannschen Zellen, perineuralen Elementen, Fibroblasten und hämatopoetischen Zellen eingebettet in Kollagen. Das Neurofibrom kann sporadisch auftreten oder mit einer Neurofibromatose assoziiert sein. Zur assoziierten Form gehören der kutane Subtyp (Neurofibromatose 1 oder 2), der massive Subtyp (Neurofibromatose 1) und der plexiforme Subtyp (Neurofibromatose 1) [278]. Eine maligne Transformation ist zwar selten kommt aber dennoch im Zusammenhang mit der Neurofibromatose Typ 1 (Morbus von Recklinghausen) vor. Deshalb sollten auch gutartige Läsion engmaschig kontrolliert werden [279]. Im Gegensatz zum Schwannom des peripheren N. facialis kommt es beim sporadischen Neurofibrom, auch bei sehr großen Läsionen, nur selten zur Facialisparese. Bei der Behandlung ist zu beachten, dass sich die Axone des Neurofibroms anders verhalten als die des Schwannoms. Beim Schwannom haben sie keine Beziehung zum Tumor.

Beim Neurofibrom dringen die Axone direkt in den Tumor ein. Das ist der Grund warum ein Facialis-Schwannom vom Nerven schonend getrennt werden kann, ein Neurofibrom aber nicht. Eine Komplettextzision ist deshalb gleichbedeutend mit einer Nervenschädigung. Somit sollte das Neurofibrom, mit Ausnahme bei maligner Entartung oder Typ I Neurofibromatose, möglichst nicht chirurgisch behandelt werden [280]. Falls eine Resektion unumgänglich ist, sollte eine Nervenrekonstruktion mittels Interponat oder (selten möglich) End-zu-End-Anastomose erfolgen.

3.5.3 Hämangiome

Hämangiome des N. facialis gehen vom Ganglion geniculi aus. Sie sind sehr selten und machen 0,7% der Tumoren im Schläfenbereich aus [281]. Diese Tumoren sind genaugenommen keine neuralen Tumoren, sondern extraneurale Neoplasien, die aus dem den Nerv umgebenden Gefäßplexus entstehen. Am Ganglion geniculi ist dieser Gefäßplexus besonders dicht [282]. Hämangiome wachsen zwar sehr langsam, aber schon im Frühstadium kommt es zu einer fortschreitenden Facialispause. Eine signifikante Anzahl von Patienten leidet zusätzlich unter Facialisspasmen. Fünfundzwanzig Prozent der Patienten erleiden eine Hörminderung. Mit zunehmendem Wachstum entsteht entweder eine Cochleafistel mit sensorineuralen Hörverlust oder eine Destruktion der Gehörknöchelchenkette mit einer Schallleitungsschwerhörigkeit oder beides [283]. Elektroneurografisch zeigt sich eine signifikante Abnahme der Amplituden. In der Elektromyografie zeigt sich ein charakteristisches Wechselsmuster von Regeneration und Degeneration bei gleichzeitiger Anwesenheit von Fibrillationspotentialen und mehrphasigen Aktionspotentialen. Diese anhaltende Degeneration und Regeneration scheint für das Facialishämangiom charakteristisch zu sein [284]. Computertomografisch zeigt sich ein sogenanntes „Mottenfraßbild“ bedingt durch eine Erosion des Bodens der mittleren Schädelgrube mit fein punktierten Verkalkungen. In der MRT zeigt sich auf T2-gewichteten Bildern im Gegensatz zu den isointensen Schwannomen eine heterogene hyperintense Raumforderung. Zu beachten ist, dass 80% der Hämangiome kleiner als 1cm sind und damit leicht übersehen werden [284]. Die optimale Behandlungsmethode für das Facialishämangiom ist angesichts der geringen Anzahl von Berichten in der Literatur schwer zu bestimmen. Basierend auf den wenigen verfügbaren Daten sollten diese zunächst überwacht werden, sofern keine Parese oder einer Hörverlust vorliegt. Bei guter Hörfunktion sollte ab einer Facialispause House-Brackmann-Grad III, eine schonende Resektion über einen transkranialen (subtemporalen) Zugang zur mittleren Schädelgrube erfolgen. Hierbei ist eine gute Exposition des Ganglion geniculi mit einer hohen Chance des Hörerhalts möglich. Die Resektion erfolgt mikrochirurgisch unter Facialismonitoring. Bei bereits bestehender Taubheit oder hochgradiger Schwerhörigkeit kann der Zugang translabyrinthär erfolgen [284].

3.5.4 Paragangliome

Das Paragangliom des N. facialis ist eine äußerst seltene Erkrankung. Die meisten Paragangliome (Glomustumoren) der Region manifestieren sich als Glomus tympanicum oder als Glomus jugulare. Wenn diese Läsionen wachsen, kann der Gesichtsnerv sekundär beteiligt sein. Primäre faciale Paragangliome sind extrem selten. In der Literatur konnten seit der ersten Beschreibung im Jahr

1986 nur 21 weitere primäre Fälle gefunden werden [285–300]. Die meisten dieser Tumoren wurden im vertikalen Anteil des N. facialis in der Nähe des Bulbus venae jugularis und des Foramen stylomastoideum identifiziert. In den wenigen beschriebenen Fällen scheint die Facialispause das häufigste Symptom zu sein, gefolgt von einem pulsierenden Tinnitus. Die Bildgebungseigenschaften von CT und MRT ähneln denen anderer Paragangliome: Knochendestruktion, hohes T2 Signal, „Salz und Pfeffer“-Bild mit deutlichem Enhancement auf den T1 gewichteten Bildern. Die ¹⁸F-Dihydroxyphenylalanin (DOPA) -Positronenemissionstomografie (PET) scheint bei sehr kleinen Tumoren (< 1 cm) der MRT überlegen zu sein [301]. Der Großteil der beschriebenen Tumore wurde reseziert. Wie bei anderen Paragangliomen richtet sich die Therapie nach der Lage des Tumors und seiner Größe. Die Behandlung der Paragangliome hat sich allgemein im letzten Jahrzehnt von einer radikalen Resektion hin zu einer chirurgischen Tumorreduktion unter Beibehaltung der Funktion sowie lokaler Kontrolle von Residualgewebe bewegt. Je nach Einzelfall kann die lokale Kontrolle eine primäre oder postoperative Strahlentherapie oder eine „Wait-and-Scan“-Strategie umfassen.

FAZIT

Die vorliegende Arbeit stellt eine Übersicht über die aktuelle Literatur seltener Speicheldrüsenerkrankungen und seltener Erkrankungen des N. facialis dar. Besonders herausfordernd ist die Diagnostik und Behandlung seltener chronischer nicht-infektiöser Sialadenitiden und Sialadenosen. Ein interdisziplinäres Vorgehen ist hierbei entscheidend. Die rapide Entwicklung in der Molekulargenetik macht die Behandlung von seltenen Speicheldrüsentumoren noch komplexer, bietet aber gerade hinsichtlich zielgerichteter medikamentöser Therapien möglicherweise bald neue Optionen. Bei der Behandlung der sehr seltenen Tumoren des N. facialis hat sich die Therapie zu Gunsten des Funktionserhalts von einem radikalen Vorgehen zu einer eher zurückhaltenden Behandlung verändert. Die Betrachtung aller in dieser Arbeit beschriebenen Erkrankungen macht deutlich, dass gerade die Behandlung der seltenen Pathologien den spezialisierten Zentren vorbehalten sein sollte. In diesen Zentren kann auf ausreichend Erfahrung zurückgegriffen werden. Unter dem Aspekt der Erlangung von großen Fallzahlen ist die Initiierung multizentrischer Studien und eine Sammlung der Fälle in nationalen und internationalen Registern wünschenswert.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Nicole Rotter für die wertvollen Kommentare zu diesem Referat. Herrn PD Dr. Johannes Veit danke ich für die sialendoskopische Abbildung. Herrn Prof. Dr. Alexander Marx gilt mein Dank für die Überlassung der Abbildung zum Speichelgangkarzinom. Bei Herrn Professor Christoph Groden danke ich mich für die Überlassung der Abbildung zum Facialisschwannom. Bei Frau Dr. Elena Schäfer danke ich mich für die unermüdete Unterstützung bei der Literatursuche.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Bundesgesundheitsministerium. Im Internet: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/seltene-erkrankungen.html>; Stand: 28.06.2020. In
- [2] Thompson RC. Assyrian Medical Texts. *Proc R Soc Med* 1924; 17: 1–34
- [3] Melo GM, Cervantes O, Abrahao M et al. A brief history of salivary gland surgery. *Rev Col Bras Cir* 2017; 44: 403–412
- [4] Adams F. The genuine work of Hippocrates. Translated from the Greek with a preliminary discourse and annotations Sydenham Society 1849
- [5] Coxe JR. The writings of Hippocrates and Galen Lindsay and Blakiston 1846
- [6] Kaadan AN, Dababo MH. Ranula in the Arab Medical Heritage JISHIM. 2006; 5: 57–59
- [7] Vesalius A. De humani corporis fabrica libre septem. Basileae: Ex officina Ioannis Oporini 1543
- [8] Cook HJ. Thomas Wharton's Adenographia. *Med Hist* 1998; 42: 411–412
- [9] Stenonis N. Disputatio Anatomica De glandulis oris, et nuper observatis inde prodeuntibus vasis prima Apud Johannem Elsevirium. 1661
- [10] Heister L. A general system of surgery in three parts. London: W. Innys, C Davis; 1750
- [11] Pattison GS. Lecture delivered in Jefferson Medical College. Has the parotid gland ever been extirpated Philadelphia: Jefferson Medical College; 1833
- [12] Heyfelder JF. Die Versuche mit dem Schwefeläther. Erlangen: Verlag von Carl Heyder; 1847
- [13] Bradley Patrick J., Guntinas-Lichius O. Salivary Gland Disorders and Diseases: Diagnosis and Management. 1. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2011
- [14] Bailey H. Parotidectomy: indications and results. *Br Med J* 1947; 1: 404–407
- [15] Shucksmith HS, Boyle TM, Walls WK. The surgery of parotid tumours; exposure of main trunk of facial nerve. *Br Med J* 1951; 2: 830–831
- [16] Iro H, Uttenweiler V, Zenk J. Kopf-Hals-Sonographie. 1. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer; 2000. doi.org/10.1007/978-3-642-57012-4
- [17] Vogl TJ, Albrecht MH, Nour-Eldin NA et al. Assessment of salivary gland tumors using MRI and CT: impact of experience on diagnostic accuracy. *Radiol Med* 2018; 123: 105–116
- [18] Vogl TJ, Harth M, Siebenhandl P. Different imaging techniques in the head and neck: Assets and drawbacks. *World J Radiol* 2010; 2: 224–229
- [19] Lell M, Mantsopoulos K, Uder M et al. Imaging of the head and neck region. *Radiologe* 2016; 56: 181–201; quiz 202
- [20] Iro H, Zenk J. Salivary gland diseases in childhood. *Laryngorhinootologie* 2014; 93: S103–S125
- [21] Miyamoto RT, Hamaker RC, Lingeman RE. Goldenhar syndrome. Associated with submandibular gland hyperplasia and hemihypoplasia of the mobile tongue. *Arch Otolaryngol* 1976; 102: 313–314
- [22] Sun Z, Sun L, Zhang Z et al. Congenital salivary fistula of an accessory parotid gland in Goldenhar syndrome. *J Laryngol Otol* 2012; 126: 103–107
- [23] Østerhus IN, Skogedal N, Akre H et al. Salivary gland pathology as a new finding in Treacher Collins syndrome. *Am J Med Genet A* 2012; 158a: 1320–1325
- [24] Wiedemann HR. Salivary gland disorders and heredity. *Am J Med Genet* 1997; 68: 222–224
- [25] Morton RP, Ahmad Z, Jain P. Plunging ranula: congenital or acquired? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 142: 104–107
- [26] Taylor GP. Congenital epithelial tumor of the parotid-sialoblastoma. *Pediatr Pathol* 1988; 8: 447–452
- [27] Krolls SO, Trodahl JN, Boyers RC. Salivary gland lesions in children. A survey of 430 cases. *Cancer* 1972; 30: 459–469
- [28] Muenschler A, Diegel T, Jaehne M et al. Benign and malignant salivary gland diseases in children A retrospective study of 549 cases from the Salivary Gland Registry, Hamburg. *Auris Nasus Larynx* 2009; 36: 326–331
- [29] Seifert G, Okabe H, Caselitz J. Epithelial salivary gland tumors in children and adolescents. Analysis of 80 cases (Salivary Gland Register 1965–1984). *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1986; 48: 137–149
- [30] Callender DL, Frankenthaler RA, Luna MA et al. Salivary gland neoplasms in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118: 472–476
- [31] Thariat J, Vedrine PO, Temam S et al. The role of radiation therapy in pediatric mucoepidermoid carcinomas of the salivary glands. *J Pediatr* 2013; 162: 839–843
- [32] Kupferman ME, de la Garza GO, Santillan AA et al. Outcomes of pediatric patients with malignancies of the major salivary glands. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 3301–3307
- [33] Mehta D, Willging JP. Pediatric salivary gland lesions. *Semin Pediatr Surg* 2006; 15: 76–84
- [34] Agaimy A, Iro H, Zenk J. Pediatric salivary gland tumors and tumor-like lesions. *Pathologe* 2017; 38: 294–302
- [35] Megged O, Baskin E. Neonatal Parotitis. *J Pediatr* 2018; 196: 319
- [36] Markowitz-Spence L, Brodsky L, Seidell G et al. Self-induced pneumoparotitis in an adolescent. Report of a case and review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1987; 14: 113–121
- [37] Han S, Isaacson G. Recurrent pneumoparotid: cause and treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131: 758–761
- [38] Tremblay V, Ayad T, Lapointe A et al. Nontuberculous mycobacterial cervicofacial adenitis in children: epidemiologic study. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 37: 616–622
- [39] Mahadevan M, Neeff M, Van Der Meer G et al. Non-tuberculous mycobacterial head and neck infections in children: Analysis of results and complications for various treatment modalities. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016; 82: 102–106
- [40] Lindeboom JA, Kuijper EJ, Bruijnesteijn van Coppenraet ES et al. Surgical excision versus antibiotic treatment for nontuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis in children: a multicenter, randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1057–1064
- [41] Zeharia A, Eidlitz-Markus T, Haimi-Cohen Y et al. Management of nontuberculous mycobacteria-induced cervical lymphadenitis with observation alone. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 920–922
- [42] Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 554–558
- [43] Nikitakis NG, Rivera H, Lariccia C et al. Primary Sjögren syndrome in childhood: report of a case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 96: 42–47
- [44] Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 475–487

- [45] Pijpe J, Kalk WW, van der Wal JE et al. Parotid gland biopsy compared with labial biopsy in the diagnosis of patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 335–341
- [46] Rice DH. Chronic inflammatory disorders of the salivary glands. *Otolaryngol Clin North Am* 1999; 32: 813–818
- [47] Norman JE. *M M Color Atlas and Text of the Salivary Glands* London. Mosby; Wolfe: 1997: 337–339
- [48] Iseri M, Aydin O, Celik L et al. Tuberculosis of the parotid gland. *J Laryngol Otol* 2005; 119: 311–313
- [49] Ugga L, Ravanelli M, Pallottino AA et al. Diagnostic work-up in obstructive and inflammatory salivary gland disorders. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2017; 37: 83–93
- [50] Zenk J, Iro H, Klintworth N et al. Diagnostic imaging in sialadenitis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2009; 21: 275–292
- [51] Mourad WF, Young R, Kabarriti R et al. 25-year follow-up of HIV-positive patients with benign lymphoepithelial cysts of the parotid glands: a retrospective review. *Anticancer Res* 2013; 33: 4927–4932
- [52] Lawn SD, Checkley A, Wansbrough-Jones MH. Acute bilateral parotitis caused by *Mycobacterium scrofulaceum*: immune reconstitution disease in a patient with AIDS. *Sex Transm Infect* 2005; 81: 517–518
- [53] Schiødt M, Dodd CL, Greenspan D et al. Natural history of HIV-associated salivary gland disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 326–331
- [54] Mastroianni A. Emergence of Sjögren's syndrome in AIDS patients during highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2004; 18: 1349–1352
- [55] Greaves WO, Wang SA. Selected topics on lymphoid lesions in the head and neck regions. *Head and neck pathology* 2011; 5: 41–50
- [56] Naidoo M, Singh B, Ramdial PK et al. Lymphoepithelial lesions of the parotid gland in the HIV era—a South African experience. *South African journal of surgery Suid-Afrikaanse tydskrif vir chirurgie* 2007; 45: 136–138, 140
- [57] McArthur CP, Africa CW, Castellani WJ et al. Salivary gland disease in HIV/AIDS and primary Sjögren's syndrome: analysis of collagen I distribution and histopathology in American and African patients. *J Oral Pathol Med* 2003; 32: 544–551
- [58] Mandel L, Surattanont F. Bilateral parotid swelling: a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93: 221–237
- [59] Carrozzo M. Oral diseases associated with hepatitis C virus infection. Part 1. sialadenitis and salivary glands lymphoma. *Oral Dis* 2008; 14: 123–130
- [60] Haddad J, Denny P, Munz-Gotheil C et al. Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet* 1992; 339: 321–323
- [61] Jorgensen C, Legouffe MC, Perney P et al. Sicca syndrome associated with hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1166–1171
- [62] Doffoël-Hantz V, Loustaud-Ratti V, Ramos-Casals M et al. Evolution of Sjögren syndrome associated with hepatitis C virus when chronic hepatitis C is treated by interferon or the association of interferon and ribavirin. *Rev Med Interne* 2005; 26: 88–94
- [63] Ascoli V, Lo Coco F, Artini M et al. Extranodal lymphomas associated with hepatitis C virus infection. *Am J Clin Pathol* 1998; 109: 600–609
- [64] Ambrosetti A, Zanotti R, Pattaro C et al. Most cases of primary salivary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma are associated either with Sjogren syndrome or hepatitis C virus infection. *Br J Haematol* 2004; 126: 43–49
- [65] Bartels LJ, Vrabec DP. Cervicofacial actinomycosis. *Arch Otolaryngol* 1978; 104: 705–708
- [66] Mullins JE Jr., Ogle O, Cottrell DA. Painless mass in the parotid region. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58: 316–319
- [67] Lang-Roth R, Schippers C, Eckel HE. Cervical actinomycosis. A rare differential diagnosis of parotid tumor. *Hno* 1998; 46: 354–358
- [68] Ermis I, Topalan M, Aydin A et al. Actinomycosis of the frontal and parotid regions. *Ann Plast Surg* 2001; 46: 55–58
- [69] Barabás J, Suba Z, Szabó G et al. False diagnosis caused by Warthin tumor of the parotid gland combined with actinomycosis. *J Craniofac Surg* 2003; 14: 46–50
- [70] Jackson LA, Perkins BA, Wenger JD. Cat scratch disease in the United States: an analysis of three national databases. *Am J Public Health* 1993; 83: 1707–1711
- [71] Hadley S, Albrecht MA, Tarsy D. Cat-scratch encephalopathy: a cause of status epilepticus and coma in a healthy young adult. *Neurology* 1995; 45: 196
- [72] Xu DL, Wang Z, Song YJ. Cat-scratch disease encephalopathy. *Chin Med J (Engl)* 1994; 107: 104–106
- [73] Dolan MJ, Wong MT, Regnery RL et al. Syndrome of Rochalimaea henselae adenitis suggesting cat scratch disease. *Ann Intern Med* 1993; 118: 331–336
- [74] Demers DM, Bass JW, Vincent JM et al. Cat-scratch disease in Hawaii: etiology and seroepidemiology. *J Pediatr* 1995; 127: 23–26
- [75] Dalton MJ, Robinson LE, Cooper J et al. Use of Bartonella antigens for serologic diagnosis of cat-scratch disease at a national referral center. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1670–1676
- [76] Finkensieper M, Volk GF, Guntinas-Lichius O. Inflammatory salivary gland diseases. *Laryngorhinootologie* 2013; 92: 119–136, quiz 137
- [77] Qin B, Wang J, Yang Z et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1983–1989
- [78] Meijer JM, Meiners PM, Huddleston Slater JJ et al. Health-related quality of life, employment and disability in patients with Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 1077–1082
- [79] Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378: 931–939
- [80] Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 35–45
- [81] Gallo A, Benazzo M, Capaccio P et al. Sialoendoscopy: state of the art, challenges and further perspectives. Round Table, 101(st) SIO National Congress, Catania 2014. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2015; 35: 217–233
- [82] Rusakiewicz S, Nocturne G, Lazure T et al. NCR3/NKp30 contributes to pathogenesis in primary Sjogren's syndrome. *Sci Transl Med* 2013; 5: 195ra196
- [83] Hall JC, Casciola-Rosen L, Berger AE et al. Precise probes of type II interferon activity define the origin of interferon signatures in target tissues in rheumatic diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 17609–17614
- [84] Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH et al. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *Jama* 2010; 304: 452–460
- [85] Nocturne G, Mariette X. B cells in the pathogenesis of primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2018; 14: 133–145
- [86] Himi T, Takano K, Yamamoto M et al. A novel concept of Mikulicz's disease as IgG4-related disease. *Auris Nasus Larynx* 2012; 39: 9–17
- [87] Li W, Chen Y, Sun ZP et al. Clinicopathological characteristics of immunoglobulin G4-related sialadenitis. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 186
- [88] Küttner H. Über entzündliche Tumoren der submaxillären Speicheldrüse. *Beitr Klin Chir, bruns beitrage klin chir* 1896; 15: 815–828

- [89] Billroth T, Mikulicz J. Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Thränen- und Mundspeicheldrüsen. Stuttgart: Beitr z Chir Festschr f Theodor Billroth; 1892: 610–630
- [90] Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M et al. A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod Rheumatol* 2006; 16: 335–340
- [91] Mulholland GB, Jeffery CC, Satija P et al. Immunoglobulin G4-related diseases in the head and neck: a systematic review. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 44: 24
- [92] Moriyama M, Tanaka A, Maehara T et al. T helper subsets in Sjögren's syndrome and IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis: a critical review. *J Autoimmun* 2014; 51: 81–88
- [93] Yamamoto M, Yajima H, Takahashi H et al. Everyday clinical practice in IgG4-related dacryoadenitis and/or sialadenitis: results from the SMART database. *Mod Rheumatol* 2015; 25: 199–204
- [94] Wu JJ, Schiff KR. Sarcoidosis. *Am Fam Physician* 2004; 70: 312–322
- [95] Rosen Y. Pathology of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 36–52
- [96] Mrówka-Kata K, Kata D, Lange D et al. Sarcoidosis and its otolaryngological implications. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267: 1507–1514
- [97] Sinha R, Gaur SN. Sarcoidosis presenting as acute bilateral parotid swelling. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2004; 22: 171–174
- [98] Teymoortash A, Werner JA. Parotid gland involvement in sarcoidosis: sonographic features. *J Clin Ultrasound* 2009; 37: 507–510
- [99] Walter C, Schwarting A, Hansen T et al. Heerfordt's syndrome – a rare initial manifestation of sarcoidosis. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2005; 9: 43–47
- [100] Fischer T, Filimonow S, Petersein J et al. Diagnosis of Heerfordt's syndrome by state-of-the-art ultrasound in combination with parotid biopsy: a case report. *Eur Radiol* 2002; 12: 134–137
- [101] Cakmak SK, Gönül M, Gül U et al. Sarcoidosis involving the lacrimal, submandibular, and parotid glands with panda sign. *Dermatol Online J* 2009; 15: 8
- [102] Aladesanmi OA. Sarcoidosis: an update for the primary care physician. *MedGenMed* 2004; 6: 7
- [103] Ussmüller J, Donath K, Shimizu M et al. Differential diagnosis of tumorous space-occupying lesions of the parotid gland: angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia and Kimura disease. *Laryngorhinootologie* 1997; 76: 110–115
- [104] Kumar V, Salini Haridas S. Kimura's disease: An uncommon cause of lymphadenopathy. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2010; 31: 89–90
- [105] Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. A newly recognized benign clinicopathological entity. *Arch Pathol* 1969; 87: 63–70
- [106] Goodnight JW, Wang MB, Sercarz JA et al. Extranodal Rosai-Dorfman disease of the head and neck. *Laryngoscope* 1996; 106: 253–256
- [107] Eisen RN, Buckley PJ, Rosai J. Immunophenotypic characterization of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease). *Semin Diagn Pathol* 1990; 7: 74–82
- [108] Foucar E, Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. Current status and future directions. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1211–1214
- [109] Reiß M. Facharztwissen HNO-Heilkunde: Differenzierte Diagnostik und Therapie. 1. Aufl. Heidelberg: Springer; 2009
- [110] López-Pintor RM, Casañas E, González-Serrano J et al. Xerostomia, Hyposalivation, and Salivary Flow in Diabetes Patients. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 4372852
- [111] Alavi AA, Amirhakimi E, Karami B. The prevalence of dental caries in 5 – 18-year-old insulin-dependent diabetics of Fars Province, southern Iran. *Arch Iran Med* 2006; 9: 254–260
- [112] Syrjälä AM, Raatikainen L, Komulainen K et al. Salivary flow rate and periodontal infection - a study among subjects aged 75 years or older. *Oral Dis* 2011; 17: 387–392
- [113] de la Rosa García E, Mondragón Padilla A, Aranda Romo S et al. Oral mucosa symptoms, signs and lesions, in end stage renal disease and non-end stage renal disease diabetic patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: E467–E473
- [114] von Bültzingslöwen I, Sollecito TP, Fox PC et al. Salivary dysfunction associated with systemic diseases: systematic review and clinical management recommendations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103: S57.e51–55
- [115] Carbone DF, Sweeney EA, Shaw JH. The comparative influence of thyroid imbalance and limited body weight gain on submandibular gland weight, the protein components of saliva and dental caries in the rat. *Arch Oral Biol* 1966; 11: 781–792
- [116] Muralidharan D, Fareed N, Pradeep PV et al. Qualitative and quantitative changes in saliva among patients with thyroid dysfunction prior to and following the treatment of the dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013; 115: 617–623
- [117] Psoter WJ, Spielman AL, Gebrian B et al. Effect of childhood malnutrition on salivary flow and pH. *Arch Oral Biol* 2008; 53: 231–237
- [118] Brown S, Bonifazi DZ. An overview of anorexia and bulimia nervosa, and the impact of eating disorders on the oral cavity. *Compendium* 1993; 14: 1594, 1596–1602, 1604–1598; quiz 1608
- [119] Dreiling DA, Noronha M, Nacchiero M et al. The parotid and the pancreas. VI. Clinical and physiologic associations between the pancreas and parotid glands. *Am J Gastroenterol* 1978; 70: 627–634
- [120] Riad M, Barton JR, Wilson JA et al. Parotid salivary secretory pattern in bulimia nervosa. *Acta Otolaryngol* 1991; 111: 392–395
- [121] Herrlinger P, Gundlach P. Hypertrophy of the salivary glands in bulimia. *Hno* 2001; 49: 557–559
- [122] Abdollahi M, Radfar M. A review of drug-induced oral reactions. *J Contemp Dent Pract* 2003; 4: 10–31
- [123] Strychowsky JE, Sommer DD, Gupta MK et al. Sialendoscopy for the management of obstructive salivary gland disease: a systematic review and meta-analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 138: 541–547
- [124] Ngu RK, Brown JE, Whaites EJ et al. Salivary duct strictures: nature and incidence in benign salivary obstruction. *Dentomaxillofac Radiol* 2007; 36: 63–67
- [125] Koch M, Zenk J, Bozzato A et al. Sialoscopy in cases of unclear swelling of the major salivary glands. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 133: 863–868
- [126] Nahlieli O, Shacham R, Yoffe B et al. Diagnosis and treatment of strictures and kinks in salivary gland ducts. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59: 484–490 discussion, 490–482
- [127] Roberts DN, Juman S, Hall JR et al. Parotid duct stenosis: interventional radiology to the rescue. *Ann R Coll Surg Engl* 1995; 77: 444–446
- [128] Buckenham T, Guest P. Interventional sialography using digital imaging. *Australas Radiol* 1993; 37: 76–79
- [129] Koch M, Iro H. Salivary duct stenosis: diagnosis and treatment. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2017; 37: 132–141
- [130] Gadodia A, Seith A, Sharma R et al. Magnetic resonance sialography using CISS and HASTE sequences in inflammatory salivary gland diseases: comparison with digital sialography. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden)* 2010; 51: 156–163
- [131] Koch M, Iro H, Zenk J. Role of sialoscopy in the treatment of Stensen's duct strictures. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008; 117: 271–278
- [132] Katz P. Endoscopy of the salivary glands. *Ann Radiol (Paris)* 1991; 34: 110–113

- [133] Marchal F, Dulguerov P, Becker M et al. Specificity of parotid sialendoscopy. *Laryngoscope* 2001; 111: 264–271
- [134] Nahlieli O, Baruchin AM. Long-term experience with endoscopic diagnosis and treatment of salivary gland inflammatory diseases. *Laryngoscope* 2000; 110: 988–993
- [135] Zenk J, Koch M, Bozzato A et al. Sialoscopy – initial experiences with a new endoscope. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2004; 42: 293–298
- [136] Motamed M, Laugharne D, Bradley PJ. Management of chronic parotitis: a review. *J Laryngol Otol* 2003; 117: 521–526
- [137] McGurk M, Escudier MP, Thomas BL et al. A revolution in the management of obstructive salivary gland disease. *Dent Update* 2006; 33: 28–30, 33–26
- [138] Koch M, Iro H, Künzel J et al. Diagnosis and gland-preserving minimally invasive therapy for Wharton's duct stenoses. *Laryngoscope* 2012; 122: 552–558
- [139] Koch M, Zenk J, Iro H. Diagnostic and interventional sialoscopy in obstructive diseases of the salivary glands. *Hno* 2008; 56: 139–144
- [140] Salerno S, Lo Casto A, Comparetto A et al. Sialodochoplasty in the treatment of salivary-duct stricture in chronic sialoadenitis: technique and results. *Radiol Med* 2007; 112: 138–144
- [141] Qi S, Liu X, Wang S. Sialoendoscopic and irrigation findings in chronic obstructive parotitis. *Laryngoscope* 2005; 115: 541–545
- [142] Yu C, Zheng L, Yang C et al. Causes of chronic obstructive parotitis and management by sialoendoscopy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105: 365–370
- [143] Koch M, Iro H, Zenk J. Stenosis and other non-sialolithiasis-related obstructions of the major salivary gland ducts. Modern treatment concepts. *Hno* 2010; 58: 218–224
- [144] Luers JC, Guntinas-Lichius O, Klussmann JP et al. The incidence of Warthin tumours and pleomorphic adenomas in the parotid gland over a 25-year period. *Clin Otolaryngol* 2016; 41: 793–797
- [145] Geiger A, Storck C. ORL 15. Basal cell adenoma of the right parotid gland. *Praxis (Bern 1994)* 2015; 104: 480–481
- [146] González-García R, Nam-Cha SH, Muñoz-Guerra MF et al. Basal cell adenoma of the parotid gland. Case report and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: E206–E209
- [147] Wilson TC, Robinson RA. Basal cell adenocarcinoma and Basal cell adenoma of the salivary glands: a clinicopathological review of seventy tumors with comparison of morphologic features and growth control indices. *Head and neck pathology* 2015; 9: 205–213
- [148] Agaimy A, Ihrler S, Märkl B et al. Lipomatous salivary gland tumors: a series of 31 cases spanning their morphologic spectrum with emphasis on sialolipoma and oncocytic lipoadenoma. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 128–137
- [149] Ihrler S, Guntinas-Lichius O, Haas C et al. Updates on tumours of the salivary glands : 2017 WHO classification. *Pathologie* 2018; 39: 11–17
- [150] Sharma V, Kumar S, Sethi A. Oncocytoma Parotid Gland. *Ann Maxillofac Surg* 2018; 8: 330–332
- [151] Alós L, Cardesa A, Bombí JA et al. Myoepithelial tumors of salivary glands: a clinicopathologic, immunohistochemical, ultrastructural, and flow-cytometric study. *Semin Diagn Pathol* 1996; 13: 138–147
- [152] Lehmann S, Tzamalís G, Reichelt U et al. Leiomyoma. A rare neoplasia of the parotid gland. *Hno* 2012; 60: 659–661
- [153] Kido T, Sekitani T. Vascular leiomyoma of the parotid gland. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1989; 51: 187–191
- [154] Geissler M, Just T, Prall F et al. Space-occupying lesion of the hard palate. *Hno* 2007; 55: 48–50
- [155] Hansen T, Katenkamp D. Rhabdomyoma of the head and neck: morphology and differential diagnosis. *Virchows Archiv: an international journal of pathology* 2005; 447: 849–854
- [156] Amelia Souza A, de Araújo VC, Passador Santos F et al. Intraoral adult rhabdomyoma: a case report. *Case reports in dentistry* 2013; 2013: 741548
- [157] McGregor DK, Krishnan B, Green L. Fine-needle aspiration of adult rhabdomyoma: a case report with review of the literature. *Diagnostic cytopathology* 2003; 28: 92–95
- [158] Favia G, Lo Muzio L, Serpico R et al. Rhabdomyoma of the head and neck: clinicopathologic features of two cases. *Head & neck* 2003; 25: 700–704
- [159] Bellis D, Torre V, Nunziata R et al. Submandibular rhabdomyoma: a case report. *Acta cytologica* 2006; 50: 557–559
- [160] Welzel C, Gajda M, Jamali Y et al. Adult multilobular rhabdomyoma as etiology of a space-occupying lesion in the area of the neck. *Hno* 2001; 49: 553–556
- [161] Testa D, Galera F, Insabato L et al. Submandibular gland myoepithelioma. *Acta Otolaryngol* 2005; 125: 664–666
- [162] Podzimek J, Jecker P, Daliri A. A rare cause of swelling in the parotid region. *Hno* 2018; 66: 702–704
- [163] Woodhouse NR, Gok G, Saha S et al. A rare cause of a parotid mass: spontaneous pseudoaneurysm of the superficial temporal artery. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 2010; 39: 1234–1236
- [164] Pennell DJ, Asimakopoulos P, Vallamkondu V et al. Idiopathic pseudoaneurysm: a rare cause of parotid mass. *BMJ case reports* 2015; 2015: 1–3
- [165] Wong KT, Ahuja AT, King AD et al. Vascular lesions of parotid gland in adult patients: diagnosis with high-resolution ultrasound and MRI. *The British journal of radiology* 2004; 77: 600–606
- [166] Ganc DT, Prestigiacomo C, Baredes S. Intraparotid arterial aneurysm treated with embolization followed by surgical resection. *Ear, nose, & throat journal* 2012; 91: E4–E6
- [167] Bernstein JM, Bury RW, Nigam A. Superficial temporal artery pseudoaneurysm: first reported case after parotid surgery. *J Laryngol Otol* 2010; 124: 441–442
- [168] Brandt A, Schaefer IM, Rustenbeck HH et al. Aneurysm of the superficial temporal artery following parotid gland surgery – case report and review of the literature. *Oral and maxillofacial surgery* 2013; 17: 307–309
- [169] Trainotti S, Schick M, Scheithauer M et al. Pulsatile tumor in the parotid area. *Laryngorhinootologie* 2014; 93: 256–257
- [170] Bradley PJ. 'Metastasizing pleomorphic salivary adenoma' should now be considered a low-grade malignancy with a lethal potential. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 13: 123–126
- [171] Seethala RR, Stenman G. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Tumors of the Salivary Gland. *Head and neck pathology* 2017; 11: 55–67
- [172] Watson M, McAllister P, Conn B et al. Metastasizing Pleomorphic Salivary Adenoma: A Rare Case Report of a Massive Untreated Minor Salivary Gland Pleomorphic Adenoma with Concurrent Ipsilateral Cervical Node Metastases. *Head and neck pathology* 2019; 13: 500–506
- [173] Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2016, National Cancer Institute. Bethesda, MD: In: Internet: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/; Stand: April 2019
- [174] Jones AV, Craig GT, Speight PM et al. The range and demographics of salivary gland tumours diagnosed in a UK population. *Oral Oncol* 2008; 44: 407–417
- [175] Bastian T, D'Heygere V, Deuß E et al. Results of surgical and radiotherapeutic treatment of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Hno* 2020; 68: 678–687

- [176] Vázquez A, Patel TD, D'Aguillo CM et al. Epithelial-Myoepithelial Carcinoma of the Salivary Glands: An Analysis of 246 Cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 153: 569–574
- [177] Bishop JA, Westra WH. MYB Translocation Status in Salivary Gland Epithelial-Myoepithelial Carcinoma: Evaluation of Classic, Variant, and Hybrid Forms. *Am J Surg Pathol* 2018; 42: 319–325
- [178] Savera AT, Sloman A, Huvos AG et al. Myoepithelial carcinoma of the salivary glands: a clinicopathologic study of 25 patients. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 761–774
- [179] Takahashi H, Fujita S, Tsuda N et al. Intraoral minor salivary gland tumors: a demographic and histologic study of 200 cases. *Tohoku J Exp Med* 1990; 161: 111–128
- [180] Chaudhari P, Kaur J, Nalwa A et al. Epithelial Myoepithelial Carcinoma of Parotid Gland. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2019; 71: 62–65
- [181] Hosal AS, Fan C, Barnes L et al. Salivary duct carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 720–725
- [182] Scherl C, Haderlein M, Agaimy A et al. Outcome and management of rare high-grade “salivary” adenocarcinoma: the important role of adjuvant (chemo)radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2019; 195: 1050–1059
- [183] Johnston ML, Huang SH, Waldron JN et al. Salivary duct carcinoma: Treatment, outcomes, and patterns of failure. *Head & neck* 2016; 38: E820–E826
- [184] Kleinsasser O, Klein HJ, Hübner G. Salivary duct carcinoma. A group of salivary gland tumors analogous to mammary duct carcinoma. *Arch Klin Exp Ohren Nasen Kehlkopfheilkd* 1968; 192: 100–105
- [185] Jayaprakash V, Merzianu M, Warren GW et al. Survival rates and prognostic factors for infiltrating salivary duct carcinoma: Analysis of 228 cases from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Head & neck* 2014; 36: 694–701
- [186] Huang X, Hao J, Chen S et al. Salivary duct carcinoma: A clinicopathological report of 11 cases. *Oncol Lett* 2015; 10: 337–341
- [187] Udager AM, Chiosea SI. Salivary Duct Carcinoma: An Update on Morphologic Mimics and Diagnostic Use of Androgen Receptor Immunohistochemistry. *Head and neck pathology* 2017; 11: 288–294
- [188] Gilbert MR, Sharma A, Schmitt NC et al. A 20-Year Review of 75 Cases of Salivary Duct Carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 142: 489–495
- [189] Xiao CC, Zhan KY, White-Gilbertson SJ et al. Predictors of Nodal Metastasis in Parotid Malignancies: A National Cancer Data Base Study of 22,653 Patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 154: 121–130
- [190] Haderlein M, Scherl C, Semrau S et al. Impact of postoperative radiotherapy and HER2/new overexpression in salivary duct carcinoma: A monocentric clinicopathologic analysis. *Strahlenther Onkol* 2017; 193: 961–970
- [191] Skálová A, Gnepp DR, Simpson RH et al. Clonal nature of sclerosing polycystic adenosis of salivary glands demonstrated by using the polymorphism of the human androgen receptor (HUMARA) locus as a marker. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 939–944
- [192] Agaimy A, Hartmann A. Head and neck neoplasms: News from the WHO classification of 2017. *Pathologie* 2018; 39: 1–2
- [193] Chiosea SI, Griffith C, Assaad A et al. Clinicopathological characterization of mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands. *Histopathology* 2012; 61: 387–394
- [194] Drilon A, Li G, Dogan S et al. What hides behind the MASC: clinical response and acquired resistance to entrectinib after ETV6-NTRK3 identification in a mammary analogue secretory carcinoma (MASC). *Ann Oncol* 2016; 27: 920–926
- [195] Costa AF, Altemani A, Hermsen M. Current concepts on dedifferentiation/high-grade transformation in salivary gland tumors. *Patholog Res Int* 2011; 2011: 325965
- [196] Williams L, Thompson LD, Seethala RR et al. Salivary duct carcinoma: the predominance of apocrine morphology, prevalence of histologic variants, and androgen receptor expression. *Am J Surg Pathol* 2015; 39: 705–713
- [197] Seethala RR, Dacic S, Cieply K et al. A reappraisal of the MECT1/MAML2 translocation in salivary mucoepidermoid carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 1106–1121
- [198] Skálová A, Vanecek T, Sima R et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV6-NTRK3 fusion gene: a hitherto undescribed salivary gland tumor entity. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 599–608
- [199] Antonescu CR, Katabi N, Zhang L et al. EWSR1-ATF1 fusion is a novel and consistent finding in hyalinizing clear-cell carcinoma of salivary gland. *Genes Chromosomes Cancer* 2011; 50: 559–570
- [200] Persson M, Andrén Y, Mark J et al. Recurrent fusion of MYB and NFIB transcription factor genes in carcinomas of the breast and head and neck. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 18740–18744
- [201] Carlson J, Licitra L, Locati L et al. Salivary gland cancer: an update on present and emerging therapies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013; 257–263; doi: 10.14694/EdBook_AM.2013.33.257 257–263
- [202] Takahashi H, Tada Y, Saotome T et al. Phase II Trial of Trastuzumab and Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Salivary Duct Carcinoma. *J Clin Oncol* 2019; 37: 125–134
- [203] Limaye SA, Posner MR, Krane JF et al. Trastuzumab for the treatment of salivary duct carcinoma. *The oncologist* 2013; 18: 294–300
- [204] Fushimi C, Tada Y, Takahashi H et al. A prospective phase II study of combined androgen blockade in patients with androgen receptor-positive metastatic or locally advanced unresectable salivary gland carcinoma. *Ann Oncol* 2018; 29: 979–984
- [205] Skálová A, Stenman G, Simpson RHW et al. The Role of Molecular Testing in the Differential Diagnosis of Salivary Gland Carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2018; 42: e11–e27
- [206] Doescher J, Schuler PJ, Greve J et al. Salivary gland malignancies-highlights of the 2019 ASCO Annual Meeting. *Hno* 2019; 67: 931–934
- [207] U.S. National Library of Medicine. Im Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02749903>; Stand: 01.07.2020 DOI:
- [208] U.S. National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01969578>
- [209] Rack SLY, McKay C. A study to determine the utility of focused genomic profiling to guide selection of drug therapy in salivary gland cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37: 6086. <https://doi-orgezproxymedmauni-heidelbergde/101200/JCO2019 2019>
- [210] U.S. National Library of Medicine. Im Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03132038>; Stand: 01.07.2020
- [211] U.S. National Library of Medicine. Im Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03087019>; Stand: 01.07.2020
- [212] U.S. National Library of Medicine. Im Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03172624>; Stand: 01.07.2020
- [213] Guntinas-Lichius O. Quality of Care for Salivary Gland Diseases. *Laryngorhinootologie* 2020; 99: S301–S335
- [214] Berufsverband Medizinischer Informatiker e.V. Im Internet: https://www.bvmi.de/index.php?option=com_content&view=article&id=96:krankheitsregister&catid=18; Stand: 01.07.2020
- [215] Scherl C, Kato MG, Erkul E et al. Outcomes and prognostic factors for parotid acinic cell Carcinoma: A National Cancer Database study of 2362 cases. *Oral Oncol* 2018; 82: 53–60

- [216] knw Kindernetzwerk e.V. Im Internet: <https://www.kindernetzwerk.de/downloads/aktiv/2019/chronisch.pdf>; Stand: 01.07.2020
- [217] Tawfik EA, Walker FO, Cartwright MS. A Pilot Study of Diagnostic Neuromuscular Ultrasound in Bell's Palsy. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging* 2015; 25: 564–570
- [218] Lo YL, Fook-Chong S, Leoh TH et al. High-resolution ultrasound in the evaluation and prognosis of Bell's palsy. *European journal of neurology* 2010; 17: 885–889
- [219] Wegscheider H, Volk GF, Guntinas-Lichius O et al. High-resolution ultrasonography of the normal extratemporal facial nerve. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018; 275: 293–299
- [220] Rabinov JD, Barker FG, McKenna MJ et al. Virtual cisternography: 3D MRI models of the cerebellopontine angle for lesions related to the cranial nerves. *Skull base: official journal of North American Skull Base Society [et al]* 2004; 14: 93–99; discussion 99
- [221] Guenette JP, Seethamraju RT, Jayender J et al. MR Imaging of the Facial Nerve through the Temporal Bone at 3T with a Noncontrast Ultrashort Echo Time Sequence. *AJNR American journal of neuroradiology* 2018; 39: 1903–1906
- [222] Chu J, Zhou Z, Hong G et al. High-resolution MRI of the intraparotid facial nerve based on a microsurface coil and a 3D reversed fast imaging with steady-state precession DWI sequence at 3T. *AJNR American journal of neuroradiology* 2013; 34: 1643–1648
- [223] Guenette JP, Ben-Shlomo N, Jayender J et al. MR Imaging of the Extracranial Facial Nerve with the CISS Sequence. *AJNR American journal of neuroradiology* 2019; 40: 1954–1959
- [224] Takahashi N, Okamoto K, Ohkubo M et al. High-resolution magnetic resonance of the extracranial facial nerve and parotid duct: demonstration of the branches of the intraparotid facial nerve and its relation to parotid tumours by MRI with a surface coil. *Clinical radiology* 2005; 60: 349–354
- [225] Wen J, Desai NS, Jeffery D et al. High-Resolution Isotropic Three-Dimensional MR Imaging of the Extraforaminal Segments of the Cranial Nerves. *Magnetic resonance imaging clinics of North America* 2018; 26: 101–119
- [226] Takahara T, Hendrikse J, Yamashita T et al. Diffusion-weighted MR neurography of the brachial plexus: feasibility study. *Radiology* 2008; 249: 653–660
- [227] Lee MK, Choi Y, Jang J et al. Identification of the intraparotid facial nerve on MRI: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2020; doi: 10.1007/s00330-020-07222-9
- [228] Harvey SA, Fox MC. Relevant issues in revision canal-wall-down mastoidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 121: 18–22
- [229] Selesnick SH, Lynn-Macrae AG. The incidence of facial nerve dehiscence at surgery for cholesteatoma. *Otol Neurotol* 2001; 22: 129–132
- [230] Di Martino E, Sellhaus B, Haensel J et al. Fallopian canal dehiscences: a survey of clinical and anatomical findings. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262: 120–126
- [231] Welling DB, Glasscock ME 3rd, Gantz BJ. Avulsion of the anomalous facial nerve at stapedectomy. *Laryngoscope* 1992; 102: 729–733
- [232] Djerić D, Savić D. Otogenic facial paralysis. A histopathological study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1990; 247: 143–146
- [233] Shinnabe A, Yamamoto H, Hara M et al. Fallopian canal dehiscence at pediatric cholesteatoma surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014; 271: 2927–2930
- [234] De la Cruz A, Teufert K. Congenital malformation of the external auditory canal and middle ear. In: Brackmann, D, Shelton, C, Arriaga, M eds. *Otologic Surgery*. 3. Aufl. Philadelphia: Saunders; 2010: 55–72
- [235] Jahrsdoerfer RA, Lambert PR. Facial nerve injury in congenital aural atresia surgery. *Am J Otol* 1998; 19: 283–287
- [236] Hohman MH, Hadlock TA. Etiology, diagnosis, and management of facial palsy: 2000 patients at a facial nerve center. *Laryngoscope* 2014; 124: E283–E293
- [237] Teasdall RD, Frayha RA, Shulman LE. Cranial nerve involvement in systemic sclerosis (scleroderma): a report of 10 cases. *Medicine (Baltimore)* 1980; 59: 149–159
- [238] Lin TY, Chiang CH, Cheng PS. Melkersson-Rosenthal syndrome. *J Formos Med Assoc* 2016; 115: 583–584
- [239] Fraga RC, Kakizaki P, Valente NYS et al. Do you know this syndrome? Heerfordt-Waldenström syndrome. *An Bras Dermatol* 2017; 92: 571–572
- [240] Traynor AE, Gertz MA, Kyle RA. Cranial neuropathy associated with primary amyloidosis. *Ann Neurol* 1991; 29: 451–454
- [241] Martins AM, Ferreira FS, Leite IM et al. Facial Paralysis as Initial Manifestation of Light-chain Amyloidosis. *Cureus* 2019; 11: e5521
- [242] May M, Klein SR. Differential diagnosis of facial nerve palsy. *Otolaryngol Clin North Am* 1991; 24: 613–645
- [243] Papan C, Kremp L, Weiß C et al. Infectious causes of peripheral facial nerve palsy in children—a retrospective cohort study with long-term follow-up. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019; 38: 2177–2184
- [244] Sathirapanya P, Fujitnirun C, Seththawatcharawanich S et al. Peripheral facial paralysis associated with HIV infection: A case series and literature review. *Clin Neurol Neurosurg* 2018; 172: 124–129
- [245] Álvarez-Argüelles ME, Rojo-Alba S, Rodríguez Pérez M et al. Infant Facial Paralysis Associated with Epstein-Barr Virus Infection. *Am J Case Rep* 2019; 20: 1216–1219
- [246] Vogelnik K, Matos A. Facial nerve palsy secondary to Epstein-Barr virus infection of the middle ear in pediatric population may be more common than we think. *Wien Klin Wochenschr* 2017; 129: 844–847
- [247] Kanerva M, Jääskeläinen AJ, Suvela M et al. Human herpesvirus-6 and -7 DNA in cerebrospinal fluid of facial palsy patients. *Acta Otolaryngol* 2008; 128: 460–464
- [248] Pitkäranta A, Lahdenne P, Piiparinen H. Facial nerve palsy after human herpesvirus 6 infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 688–689
- [249] Vrabec JT, Isaacson B, Van Hook JW. Bell's palsy and pregnancy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137: 858–861
- [250] Kunze M, Arndt S, Zimmer A et al. Idiopathic facial palsy during pregnancy. *Hno* 2012; 60: 98–101
- [251] Hussain A, Nduka C, Moth P et al. Bell's facial nerve palsy in pregnancy: a clinical review. *J Obstet Gynaecol* 2017; 37: 409–415
- [252] AWMF 2017; S2k-Leitlinie Therapie der idiopathischen Fazialisparese (Bell's palsy), Stand: 31.03.2017. In: Leitlinienkommission Der Deutschen Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN). 22–24. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-013.html>
- [253] Lockhart P, Daly F, Pitkethly M et al. Antiviral treatment for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: 1–35. doi: 10.1002/14651858.CD001869.pub4 Cd001869
- [254] Butler DP, Henry FP, Leckenby JJ et al. The incidence of facial vessel agenesis in patients with syndromic congenital facial palsy. *Plast Reconstr Surg* 2014; 134: 955e–958e
- [255] Cardenas-Mejia A, Palafox D. Facial reanimation surgery in Möbius syndrome: Experience from 76 cases from a tertiary referral hospital in Latin America. *Ann Chir Plast Esthet* 2018; 63: 338–342
- [256] Bogusiak K, Puch A, Arkuszewski P. Goldenhar syndrome: current perspectives. *World J Pediatr* 2017; 13: 405–415
- [257] Hall BD. Choanal atresia and associated multiple anomalies. *J Pediatr* 1979; 95: 395–398
- [258] Blake KD, Prasad C. CHARGE syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 34

- [259] Chaudhry N, Srivastava A, Joshi L. Hemifacial spasm: The past, present and future. *J Neurol Sci* 2015; 356: 27–31
- [260] Schultze F. Linksseitiger facialiskrampf in folge eines aneurysma der arteriavertralis sinistra. *Arch Pathol Anat* 1875; 65: 385–391
- [261] Yaltho TC, Jankovic J. The many faces of hemifacial spasm: differential diagnosis of unilateral facial spasms. *Mov Disord* 2011; 26: 1582–1592
- [262] Jost WH, Laskawi R, Palmowski-Wolfe A et al. Therapy of Hemifacial Spasm with Botulinum Toxin. *Laryngorhinootologie* 2019; 98: 247–251
- [263] Jannetta PJ, Abbasy M, Maroon JC et al. Etiology and definitive microsurgical treatment of hemifacial spasm. Operative techniques and results in 47 patients. *J Neurosurg* 1977; 47: 321–328
- [264] Saito H, Baxter A. Undiagnosed intratemporal facial nerve neurilemmomas. *Arch Otolaryngol* 1972; 95: 415–419
- [265] Nam SI, Linthicum FH Jr., Merchant SN. Temporal bone histopathology in neurofibromatosis type 2. *Laryngoscope* 2011; 121: 1548–1554
- [266] Thompson AL, Aviv RI, Chen JM et al. Magnetic resonance imaging of facial nerve schwannoma. *Laryngoscope* 2009; 119: 2428–2436
- [267] Abdullah A, Mahmud MR, Sabir HA et al. The different faces of facial nerve schwannomas. *Med J Malaysia* 2003; 58: 450–453
- [268] Li Y, Liu H, Cheng Y. Subtotal resection of facial nerve schwannoma is not safe in the long run. *Acta Otolaryngol* 2014; 134: 433–436
- [269] Beckmann S, Caversaccio M, Anschuetz L. Conductive hearing loss and peripheral facial nerve palsy. *Hno* 2019; 67: 710–711
- [270] McRackan TR, Wilkinson EP, Rivas A. Primary tumors of the facial nerve. *Otolaryngol Clin North Am* 2015; 48: 491–500
- [271] Wilkinson EP, Hoa M, Slattey WH 3rd et al. Evolution in the management of facial nerve schwannoma. *Laryngoscope* 2011; 121: 2065–2074
- [272] Park SH, Kim J, Moon IS et al. The best candidates for nerve-sparing stripping surgery for facial nerve schwannoma. *Laryngoscope* 2014; 124: 2610–2615
- [273] Angeli SI, Brackmann DE. Is surgical excision of facial nerve schwannomas always indicated? *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117: S144–S147
- [274] Mowry S, Hansen M, Gantz B. Surgical management of internal auditory canal and cerebellopontine angle facial nerve schwannoma. *Otol Neurotol* 2012; 33: 1071–1076
- [275] Sheehan JP, Kano H, Xu Z et al. Gamma Knife radiosurgery for facial nerve schwannomas: a multicenter study. *J Neurosurg* 2015; 123: 387–394
- [276] Kida Y, Yoshimoto M, Hasegawa T. Radiosurgery for facial schwannoma. *J Neurosurg* 2007; 106: 24–29
- [277] Hillman TA, Chen DA, Fuhrer R. An alternative treatment for facial nerve tumors: short-term results of radiotherapy. *Ear, nose, & throat journal* 2008; 87: 574–577
- [278] Woodruff JM. Pathology of tumors of the peripheral nerve sheath in type 1 neurofibromatosis. *Am J Med Genet* 1999; 89: 23–30
- [279] Marocchio LS, Oliveira DT, Pereira MC et al. Sporadic and multiple neurofibromas in the head and neck region: a retrospective study of 33 years. *Clin Oral Investig* 2007; 11: 165–169
- [280] McGuirt WF Sr., Johnson PE, McGuirt WT. Intraparotid facial nerve neurofibromas. *Laryngoscope* 2003; 113: 82–84
- [281] Mangham CA, Carberry JN, Brackmann DE. Management of intratemporal vascular tumors. *Laryngoscope* 1981; 91: 867–876
- [282] Balkany T, Fradis M, Jafek BW et al. Hemangioma of the facial nerve: role of the geniculate capillary plexus. *Skull Base Surg* 1991; 1: 59–63
- [283] Friedman O, Neff BA, Willcox TO et al. Temporal bone hemangiomas involving the facial nerve. *Otol Neurotol* 2002; 23: 760–766
- [284] Semaan MT, Slattey WH, Brackmann DE. Geniculate ganglion hemangiomas: clinical results and long-term follow-up. *Otol Neurotol* 2010; 31: 665–670
- [285] Dutcher PO Jr., Brackmann DE. Glomus tumor of the facial canal. A case report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 112: 986–987
- [286] Petrus LV, Lo WM. Primary paraganglioma of the facial nerve canal. *AJNR American journal of neuroradiology* 1996; 17: 171–174
- [287] Sanchez-Cuadrado I, Lassaletta L, González-Otero T et al. Radiology quiz case 1: glomus facialis paraganglioma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 139: 93–94
- [288] Bartels LJ, Pennington J, Kamerer DB et al. Primary fallopian canal glomus tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 102: 101–105
- [289] Kania RE, Bouccara D, Colombani JM et al. Primary facial canal paraganglioma. *Am J Otolaryngol* 1999; 20: 318–322
- [290] Mafee MF, Raofi B, Kumar A et al. Glomus faciale, glomus jugulare, glomus tympanicum, glomus vagale, carotid body tumors, and simulating lesions. Role of MR imaging. *Radiol Clin North Am* 2000; 38: 1059–1076
- [291] Connor SE, Gleeson MJ, Odell E. Extracranial glomus faciale tumour. *J Laryngol Otol* 2008; 122: 986–989
- [292] Künzel J, Zenk J, Koch M et al. Paraganglioma of the facial nerve, a rare differential diagnosis for facial nerve paralysis: case report and review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012; 269: 693–698
- [293] Parker NP, Huang TC. Progressive facial paralysis secondary to a rare temporal bone tumor: glomus faciale. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 137: 712–715
- [294] Takahashi K, Yamamoto Y, Ohshima S et al. Primary paraganglioma in the facial nerve canal. *Auris Nasus Larynx* 2014; 41: 93–96
- [295] Nadimi S, Leonetti JP, Marzo SJ et al. Glomus faciale tumors: A report of 3 cases and literature review. *Ear, nose, & throat journal* 2017; 96: E7–e12
- [296] Frisch CD, Driscoll CL, Neff BA. Paraganglioma of the facial canal: a report of 2 cases and literature review. *Am J Otolaryngol* 2014; 35: 800–805
- [297] Gunn S, Cosetti M, Roland JT Jr. Processed allograft: novel use in facial nerve repair after resection of a rare facial nerve paraganglioma. *Laryngoscope* 2010; 120: S206
- [298] Magliulo G, Parnasi E, Savastano V et al. Multiple familial facial glomus: case report and review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112: 287–292
- [299] Waldron MN, Flood LM, Clifford K. A primary glomus tumour of the facial nerve canal. *J Laryngol Otol* 2002; 116: 156–158
- [300] Wippold FJ, Neely JG, Haughey BH. Primary paraganglioma of the facial nerve canal. *Otol Neurotol* 2004; 25: 79–80
- [301] Boedeker CC, Ridder GJ, Schipper J. Paragangliomas of the head and neck: diagnosis and treatment. *Fam Cancer* 2005; 4: 55–59