

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. Thorsten Bley

**3,0 Tesla HR-MR-Mammographie
bei pathologischer Mamillensekretion**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Nóra Lubina

aus Augsburg

Würzburg, Dezember 2013

Referent: Prof. Dr. med. Thorsten Bley

Korreferent: Prof. Dr. med. Arnd Hönig

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 12.09.2014

Die Promovendin ist Ärztin.

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	Die Geschichte der MR-Mammographie.....	1
1.2	Die Entwicklung der Feldstärke bei der MR-Mammographie.....	3
2	GRUNDLAGEN.....	6
2.1	Funktion der Magnetresonanztomographie	6
2.2	Indikationen der MR-Mammographie.....	16
2.3	Die pathologische Mamillensekretion	17
3	MATERIAL UND METHODEN.....	21
3.1	Patientenkollektiv.....	21
3.2	Diagnostische Verfahren	23
3.2.1	Mammographie	23
3.2.2	Sonographie.....	24
3.2.3	MR-Mammographie.....	26
3.2.3.1	Untersuchungsablauf	26
3.2.3.2	Auswertung der Untersuchung.....	29
3.2.4	Galaktographie	37
3.2.5	Invasiv-diagnostische und therapeutische Maßnahmen.....	41
3.2.6	Histopathologische Untersuchung.....	42
3.3	Datenerfassung	44
3.4	Statistische Auswertung	45
4	ERGEBNISSE.....	47
4.1	Allgemeine Ergebnisse	47
4.1.1	Altersverteilung in der Studie.....	47
4.1.2	Ergebnisse der klinischen Untersuchungen	48
4.1.3	Ergebnisse der bildgebenden Diagnostik	49

4.1.3.1	Befunde der MR-Mammographie und der Galaktographie.....	49
4.1.3.2	Ergebnisse der BI-RADS®-Kategorien	53
4.1.3.3	Geschätzte Größe in der MR-Mammographie	56
4.1.4	Häufigkeiten der invasiv-diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen	58
4.1.5	Ergebnisse der histopathologischen Untersuchungen	60
4.1.5.1	Befunde der histopathologischen Untersuchungen.....	60
4.1.5.2	Größenausdehnung in den histopathologischen Untersuchungen	63
4.2	Vergleich der MR-Mammographie mit der Histopathologie	65
4.2.1	Dignitätseinschätzung mittels MR-Mammographie	65
4.2.2	Verdachtsdiagnosen der MR-Mammographie	67
4.2.3	Größenkorrelation zwischen histopathologischen und MR- mammographischen Befunden.....	71
4.3	Vergleich der MR-Mammographie mit der Galaktographie	74
4.4	Unterschiede in den einzelnen klinischen Untersuchungsbefunden	78
4.4.1	Unterschiede zwischen einseitiger und beidseitiger pathologischer Mamillensekretion	78
4.4.2	Unterscheide zwischen nicht-blutiger und blutiger pathologischer Mamillensekretion	81
4.4.3	Unterschiede zwischen spontaner und manuell provozierbarer pathologischer Mamillensekretion	84
5	DISKUSSION.....	88
5.1	Diskussion der Ergebnisse	88
5.2	Limitationen der Studie	93
5.3	Ausblick	95
5.4	Schlussfolgerung	95

6	ZUSAMMENFASSUNG	97
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	100

ABKÜRZUNGEN

ACR	American College of Radiology
BI-RADS®	Breast Imaging Reporting and Data System
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
Ca.	Karzinom
CC	kraniokaudal
CKH, BM	Caritas Krankenhaus, Bad Mergentheim
CUP	cancer of unknown primary
d. h.	das heißt
DCIS	duktales Carcinoma in situ
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
EUSOBI	European Society of Breast Imaging
EUSOMA	European Society of Breast Cancer Specialists
FLASH	Fast Low-Angle Shot
FN	falsch negativ
FP	falsch positiv
Gala	Galaktographie
GP SW	Gemeinschaftspraxis für Pathologie, Schweinfurt, Prof. Dr. Heine, Dr. Blume und Prof. Dr. Dämmrich
HB	Herdbefund
Hist.	Histologie
HR-MRT	High-resolution magnetic resonance tomography
ID	Identifikator
kG	Kilogauss

KH SW	Leopoldina Krankenhaus, Schweinfurt
LM	lateromedial
Mamma-Ca.	Mammakarzinom
Max.	Maximum
ME	Milchgangexstirpation nach Urban
MHz	Megahertz
Min.	Minimum
Missio	Missionsärztliche Klinik, Würzburg
ML	mediolateral
MRM	MR-Mammographie
Mx	Mammographie
Nicht mgl.	nicht möglich
NPV	negativer prädiktiver Wert
opB	ohne pathologischen Befund
Pap.	Papillom
Path. Korr.	Pathologisches Korrelat
PPV	positiver prädiktiver Wert
RN	richtig negativ
ROI	Region of Interest
RP	richtig positiv
SAR	spezifische Absorptionsrate
sog.	sogenannte
SPAIR	Spectrally Adiabatic Inversion Recovery
STIR	Short T ₁ Inversion Recovery
T	Tesla

TDLU	terminal ductal lobular unit / terminale duktolobuläre Einheit
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
TSE	Turbo Spin Echo
UFK	Universitätsfrauenklinik Würzburg
Uni Wü	Universitätsklinik Würzburg
US	Mammasonographie
v. a.	vor allem
Weite Ex.	Weite Exzision

1 EINLEITUNG

1.1 Die Geschichte der MR-Mammographie

Die ersten kernspintomographischen in vivo Untersuchungen der Brust erfolgten 1982 an Ganzkörper-MR-Geräten bei 0,045 Tesla [1]. Ross et al. unterschieden dabei normales Brustgewebe durch niedrige T_1 -Werte von erkranktem Gewebe [2]. El Yousef et al. untersuchten 1983 zwei Patientinnen ebenfalls noch in Rückenlage unter Verwendung von Oberflächenspulen bei einer Feldstärke von 3,0 kG (Gauss), dies entspricht 0,3 Tesla [3]. Auch sie konnten einen Unterschied in den Relaxationszeiten feststellen und so Karzinome identifizieren. Heute weiß man, dass keine exakte Typisierung von Geweben durch die Relaxationszeiten möglich ist, da sich diese Werte überschneiden und diese Zeiten auch von der Stärke des Magnetfeldes abhängig sind [4].

Nachdem man erkannt hatte, dass in Bauchlage die Bewegungs- und Atmungsartefakte minimiert werden können, wendete man sich von der Rückenlage ab [1, 5]. So untersuchten Heywang et al. 50 pathologische Veränderungen der Mamma bei einer Feldstärke von 0,35 Tesla in Bauchlage [6] und betonten vor allem die Vorteile des hohen Weichteilkontrastes und der überlagerungsfreien Abbildungen bei der Verwendung von Kernspintomographen.

Ein wichtiger Meilenstein war Mitte der 80er Jahre die Einführung des Kontrastmittels Gadolinium-DTPA, eine paramagnetische Substanz, die selber kleine, lokale Magnetfelder besitzt und so die Relaxationszeiten T_1 und T_2 von Protonen in ihrer Umgebung verkürzt. Die erste Publikation mit Kontrastmittel veröffentlichten Heywang et al. und zeigten, dass vor allem in einer dichten Brust eine Differenzierung zwischen Karzinomen, dysplastischen Veränderungen und Narben mit Hilfe von Kontrastmittelverstärkten Bildern möglich sei [7].

In einer folgenden Studie wiesen Heywang et al. nochmals auf die Wichtigkeit von Kontrastmittelverstärkten Aufnahmen hin, da diese Informationen liefern, die weder in der nativen Kernspintomographie noch in der Mammographie gefunden werden können [8].

Bis Ende der 80er Jahre standen nur Einzelbrustspulen zur Verfügung. Um die Untersuchungszeiten auf die Hälfte zu verkürzen, wurden Mamma-Doppelspulen eingeführt, die eine simultane Untersuchung beider Brüste in einem Untersuchungsgang ermöglichen [9]. Zusätzlich erwies sich dabei als positiver Effekt, dass die Flussartefakte des Herzens minimiert werden können. Aber auch in Bezug auf die dynamischen Untersuchungen ergaben sich erhebliche Vorteile. Bei einer Einzelbrustspule musste man die kontrastmittelverstärkten Aufnahmen der Gegenseite mindestens um einen Tag verschieben. Mit der Doppelspule war es nun jedoch möglich beide Mammae zeitgleich und im Seitenvergleich in der dynamischen Kontrastmitteluntersuchung zu beurteilen.

Ein weiterer entscheidender Schritt für die Möglichkeit der dynamischen Aufnahmen war die Einführung von schnellen Gradienten-Echo-Sequenzen, die die repetitive Aufnahmen von gleichen Schichten in kurzen Zeitabständen erlaubten [1]. So kann das Kontrastmittelverhalten vor allem auch in den entscheidenden ersten Minuten besser dargestellt werden. Auch Kaiser und Kess benutzten solche Sequenzen, sie führten ihre Untersuchungen bei T_1 -gewichteten FLASH-Messungen durch [9].

Um die Spezifität der MR-Mammographie zu erhöhen wurden die Bildparameter geändert und so immer wieder versucht die Technik zu verbessern. Letztendlich erkannte man, dass dies am besten möglich ist, wenn man sowohl die Morphologie als auch das Kontrastmittelverhalten kombiniert betrachtet [10].

Müller-Schimpfle et al. zeigten bei ihren Untersuchungen mit einer 3D-Gradienten-Echo-Sequenz (FLASH3D), dass man sowohl eine hohe Ortsauflösung, als auch eine dynamische Untersuchung mit hoher Zeitauflösung kombinieren kann [11].

Da man mittels MR-Mammographie oft sehr kleine Herde, die weder in der Röntgenmammographie noch in der Mammasonographie sichtbar sind, entdecken kann, mussten interventionelle Techniken eingeführt werden, um diese Befunde biopsieren zu können [1].

1.2 Die Entwicklung der Feldstärke bei der MR-Mammographie

Da die Entwicklung der Magnetfeldstärke einen entscheidenden Fortschritt in den letzten Jahren gemacht hat, wird im Folgenden speziell diese von den Anfängen der MR-Mammographie bis heute dargestellt.

Die anfangs verwendeten MR-Geräte arbeiteten bei niedrigen Feldstärken. El Yousef et al. führten die Untersuchungen 1983 bei einer Feldstärke von 0,3 Tesla durch [3].

In der zwei Jahre später beschriebenen Studie von Heywang et al. wurden 50 Mammatumore bei einer Feldstärke von 0,35 Tesla untersucht [6]. Die Ergebnisse zeigten, dass die Kernspintomographie in Bezug auf die Tumorausdehnung der Mammographie überlegen ist. Die Spezifität der MR-Mammographie war in dieser Studie wegen fehlender Informationen zu Mikrokalzifikationen gegenüber der Röntgenmammographie etwas geringer. Heywang et al. kritisierten aber unter anderem auch die lange Untersuchungszeit und erkannten, dass diese durch eine höhere Magnetfeldstärke reduziert werden kann.

1986 verglichen Heywang et al. 40 Patientinnen bei 0,35 Tesla und 15 Patientinnen bei 1,0 Tesla zur Evaluation des Kontrastmittels Gadolinium-DTPA [8]. Dabei zeigte sich, dass die Signalintensitätszunahme nach Kontrastmittelgabe bei 1,0 Tesla höher ist als bei 0,35 Tesla.

Auch Kaiser und Zeitler führten eine Studie bei verschiedenen Magnetfeldstärken durch [12]. 25 Untersuchungen wurden bei einer Feldstärke von 0,35 Tesla, 53 Untersuchungen bei 0,5 Tesla und 7 Untersuchungen bei 1,5 Tesla durchgeführt. Außer dass man Geräte mit einer ausreichenden Feldstärke verwenden soll, um Artefakte zu vermeiden, wird nicht näher auf die Unterschiede bei den verschiedenen Untersuchungen eingegangen.

1989 untersuchten Kaiser und Kess zur Einführung einer Mamma-Doppelspule 22 Patientinnen bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla und berichteten über positive Ergebnisse [9].

Bis 2001 war die Feldstärke in der Diagnostik auf 2,0 Tesla beschränkt [13]. Diese Grenze wurde auf 4,0 Tesla erhöht. Seit 2002 rücken folglich immer mehr

3,0 Tesla Geräte in den Vordergrund. Hierfür ist der wichtigste Grund, dass die räumliche Auflösung bei 1,5 Tesla wegen des Signal-Rausch-Verhältnisses begrenzt ist [14].

Eine der ersten Studien zu MR-Mammographien bei 3,0 Tesla führten Kuhl et al. durch [14]. Bei einem Vergleich der MR-mammographischen Bildgebung bei 1,5 Tesla und 3,0 Tesla an denselben Patientinnen zeigten sie, dass sich die diagnostische Genauigkeit durch eine erhöhte Bildqualität bei 3,0 Tesla steigern lässt. Dies lässt sich durch das höhere Signal-Rausch-Verhältnis und so bessere räumliche und/oder zeitliche Auflösung bei höheren Feldstärken erklären. Jedoch wurden auch die Probleme geschildert, die bei solchen Feldstärken auftauchen. Eines der wichtigsten Erschwernisse ist, dass die gesetzlich einzuhaltenden Grenzen für die spezifische Absorptionsrate (SAR) wegen des nötigen höheren Hochfrequenzimpulses früher erreicht werden. Durch Reduktion des Flipwinkels oder durch parallele Bildgebung lässt sich dieser Wert jedoch wieder reduzieren. Eine weitere Schwierigkeit bei 3,0 Tesla ist, dass es zu einer B1-Inhomogenität des Magnetfeldes kommt. Somit sollte immer eine 3D-Gradienten-Echo-Sequenz statt der 2D-Gradienten-Echo-Sequenz angewendet werden [15].

Elsamaloty et al. untersuchten 434 Patientinnen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko bei einer Feldstärke von 3,0 Tesla und verglichen die Sensitivität und Spezifität der MR-Mammographie mit denen der Röntgenmammographie und Mammasonographie beim Auffinden von Mammakarzinomen [16]. Sie konnten eine Sensitivität von 100% bei der Untersuchung mit 3,0 Tesla MR-Mammographie feststellen. Beim Vergleich mit der Literatur zeigten sie, dass die Sensitivität höher war als die bei 1,0 und 1,5 Tesla MR-Mammographien.

Pinker et al. entwickelten ein Untersuchungsprotokoll für MR-Mammographien bei 3,0 Tesla, das eine hohe zeitliche als auch eine hohe räumliche Auflösung erlaubt [17]. So kann sowohl eine einwandfreie Betrachtung des Kontrastmittelverhaltens als auch eine detaillierte Analyse der Morphologie erfolgen.

Das gleiche Untersuchungsprotokoll verwendeten Pinker-Domenig et al. in einer 2012 veröffentlichten Studie. Die Frage, welche Kriterien des

ACR BI-RADS® MRI Lexikons am stärksten bei einer MR-Mammographien bei 3,0 Tesla für ein Mammakarzinom sprechen, wurde dabei an 150 Patientinnen untersucht [18].

Die Probleme, die anfangs bei hoher Feldstärke auftauchten, wurden somit gelöst. Schnell erkannte man die Vorteile, die vor allem in der höheren räumlichen Auflösung liegen.

2 GRUNDLAGEN

2.1 Funktion der Magnetresonanztomographie

Die Grundlagen zur Funktion der Magnetresonanztomographie werden im Folgenden erläutert. Sie sind eine Zusammenfassung aus [4], [19] und [20].

Die Magnetresonanztomographie, auch Kernspintomographie genannt, ist ein nichtinvasives Bildgebungsverfahren. Hierbei wird eine Serie von Schnittbildern ohne Verwendung von ionisierender Strahlung erzeugt. Für diesen Vorgang kommen ein starkes Magnetfeld und Hochfrequenzimpulse zum Einsatz.

Das Magnetfeld wird bei einem Hochfeldgerät, wie beispielsweise 3,0 Tesla, durch einen supraleitenden Magneten verursacht, indem elektrische Energie durch einen speziellen Stromleiter geleitet wird.

Um die physikalischen Grundlagen der Funktion eines Kernspintomographen zu skizzieren, werden die Wasserstoffprotonen im menschlichen Körper betrachtet, die aus zwei Gründen eine bedeutende Rolle spielen: Wasserstoffatome sind das häufigste Element im menschlichen Körper und Wasserstoff ist der empfindlichste Bestandteil für die Magnetresonanz.

Protonen besitzen einen Spin, d. h. sie drehen sich um ihre eigene Achse wie ein Kreisel. Eine sich bewegende elektrische Ladung ist ein elektrischer Strom. Dieser induziert ein Magnetfeld und führt so das Drehimpuls zu einem magnetischen Dipolmoment. Folglich kann man die Protonen als kleine eigene Magneten ansehen.

Legt sich nun der Patient in einen Kernspintomographen, d. h. in ein externes Magnetfeld, richten sich die Protonen gemäß den quantenphysikalischen Gesetzmäßigkeiten parallel und antiparallel zur Hauptmagnetfeldachse aus. Der energieärmere Fall der parallelen Lage wird dabei um ein winziges Maß bevorzugt (Abbildung 1).

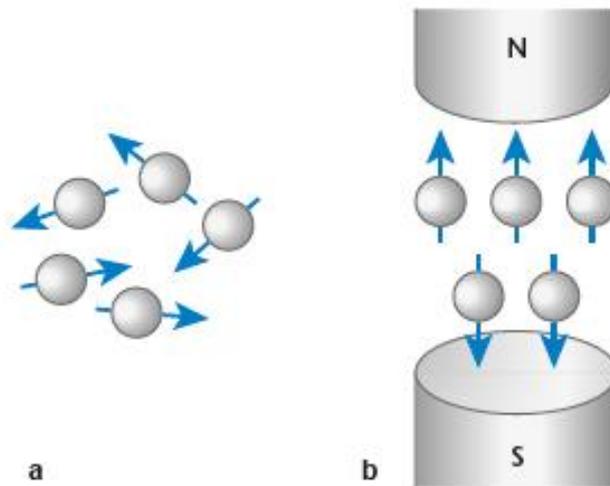


Abbildung 1: Ausrichtung der Protonen; nach [20]

- a Protonen außerhalb eines starken externen Magnetfeldes.
- b Ausrichtung der Protonen in einem starken externen Magnetfeld. Die parallele Richtung (nach oben) wird gegenüber der antiparallelen Richtung (nach unten) bevorzugt.

Dabei rotieren die Protonen mit einer bestimmten Frequenz zusätzlich um die magnetischen Feldlinien in Form eines Kegels. Diese Bewegung nennt man Präzession. Die Frequenz ist abhängig von der Stärke des Magneten. Laut Larmor-Gleichung gilt: je stärker das Magnetfeld, desto schneller die Präzessionsfrequenz, auch Larmor-Frequenz genannt. In einem Magnetfeld von 3,0 Tesla rotieren die Protonen 128 Million Mal in der Sekunde, d. h. mit einer Frequenz von 128 MHz.

Die Magnetkräfte der einzelnen Protonen können als Vektoren betrachtet werden, die sich gegenseitig aufheben, wenn sie entgegengerichtet sind. Der Summenvektor, d. h. die Summe der einzelnen Magnetstärken im Patienten ist somit längs des externen Magnetfeldes. Dieses Phänomen wird Longitudinalmagnetisierung genannt und tritt immer auf, wenn der Patient sich in einen Kernspintomographen legt.

Da diese Magnetisierung jedoch nicht gemessen werden kann, sondern nur eine Magnetisierung, die quer zum externen Magnetfeld verläuft, wird ein Hochfrequenzimpuls gegeben, d. h. für sehr kurze Zeit werden Radiowellen einge-

strahlt. Wenn diese Frequenz der Präzessionsfrequenz entspricht, kann eine Energieübertragung auf die Wasserstoffprotonen erfolgen. Dieses Phänomen der Energieaufnahme und der anschließenden Energieabgabe wird als Resonanz bezeichnet.

Zwei Vorgänge werden dadurch ausgelöst (Abbildung 2 a, b):

Wenn sich die Protonen auf ein höheres Energieniveau begeben, nimmt die Longitudinalmagnetisierung ab, da durch vermehrte antiparallele Ausrichtung sich mehr Vektoren neutralisieren.

Zweitens werden durch den Hochfrequenzimpuls die normalerweise ungeordnet rotierenden Protonen synchronisiert. So addieren sich die bisher gegenseitig neutralisierenden Magnetkräfte und es entwickelt sich eine sog. Transversalmagnetisierung, die immer noch mit der Präzessionsfrequenz rotiert.

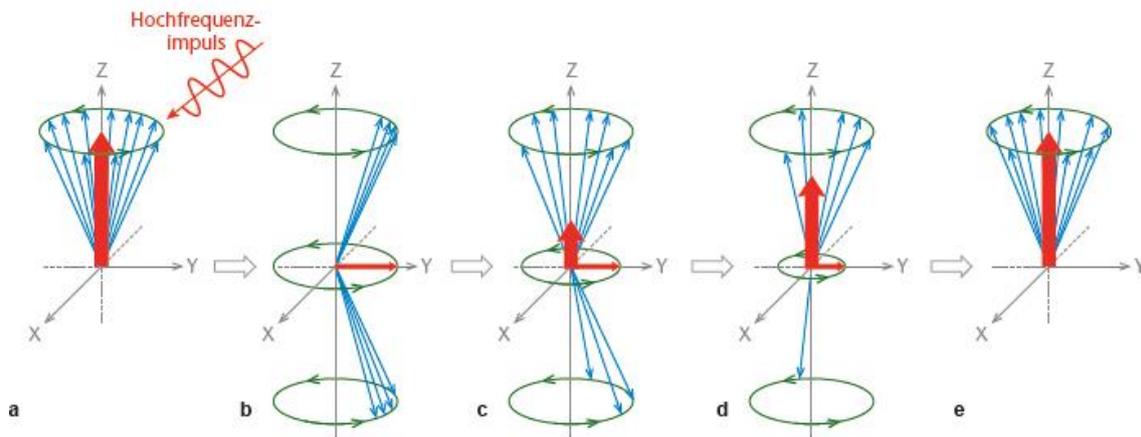


Abbildung 2: Wirkung des Hochfrequenzimpulses; aus [20]

- c Situation vor Einwirkung des Hochfrequenzimpulses. Die Longitudinalmagnetisierung ist durch den dicken roten Pfeil in z-Richtung dargestellt.
- d Situation unmittelbar nach dem Einstrahlen des Hochfrequenzimpulses. Die Longitudinalmagnetisierung verschwindet, da sich mehr Protonen antiparallel ausrichten und diese sich mit den Parallelen neutralisieren (blaue Pfeile). Da die Protonen nun in Phase präzedieren entsteht aber die Transversalmagnetisierung, durch den roten Pfeil in y-Richtung dargestellt.
- e Wird der Hochfrequenzimpuls abgeschaltet, beginnen die Longitudinalrelaxation und die Transversalrelaxation unabhängig voneinander. Dabei nimmt die Longitudinalmagnetisierung zu, dargestellt durch den dicken roten Pfeil in z-Richtung, und die Transversalmagnetisierung wieder ab, dargestellt durch den dünnen roten Pfeil in y-Richtung.
- f Die Longitudinalmagnetisierung hat zugenommen, die Transversalmagnetisierung ist vermindert.
- g Die Transversalmagnetisierung ist nicht mehr vorhanden, die Longitudinalmagnetisierung hat sich dafür vollständig ausgebildet.

Schaltet man den Hochfrequenzimpuls wieder ab, kehren die Protonen wieder in ihren ursprünglichen Gleichgewichtszustand zurück, sie relaxieren (Abbildung 2 c-e). Dabei sind wieder zwei Vorgänge von Bedeutung, die unabhängig voneinander aber dennoch zeitgleich stattfinden:

Die aufgenommene Energie wird an die Umgebung abgegeben. Dadurch kommen wieder mehr Protonen in ihren ursprünglichen energieärmeren parallelen

Zustand, so dass sich die Longitudinalmagnetisierung wieder aufbaut. Diese longitudinale Relaxation wird durch die Zeitkonstante T_1 (Abbildung 3) beschrieben. Das ist die Zeit, nach der ca. 63% der ursprünglichen Longitudinalmagnetisierung erreicht wird.

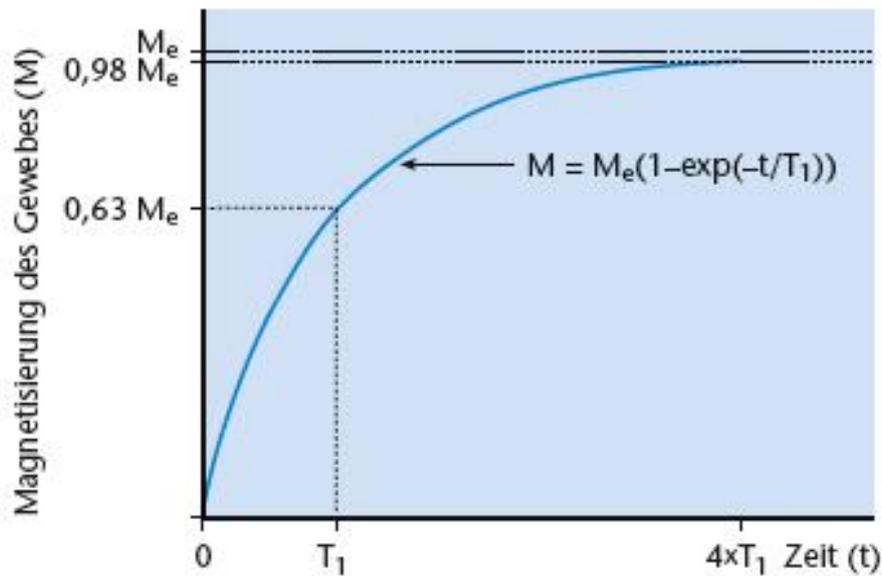


Abbildung 3: Longitudinalrelaxation; aus [20]

$0,63 M_e$ bedeutet, dass die Longitudinalmagnetisierung auf 63% des Ausgangswertes M_e gestiegen ist. T_1 ist dabei die longitudinale Relaxationszeit.

Das Abschalten des Hochfrequenzimpulses bewirkt aber auch eine Dephasierung der Protonen, wodurch diese wieder asynchron kreisen und sich bei entgegengesetzten Richtungen neutralisieren. Diesen Zerfall der Transversalmagnetisierung nennt man transversale Relaxation. Sie bestimmt die Relaxationszeit T_2 (Abbildung 4). Dabei ist die Zeitkonstante T_2 die Zeit, nach der die Transversalmagnetisierung auf ca. 37% des ursprünglichen Wertes zurückgegangen ist, d. h. die Protonen wieder dephasiert sind.

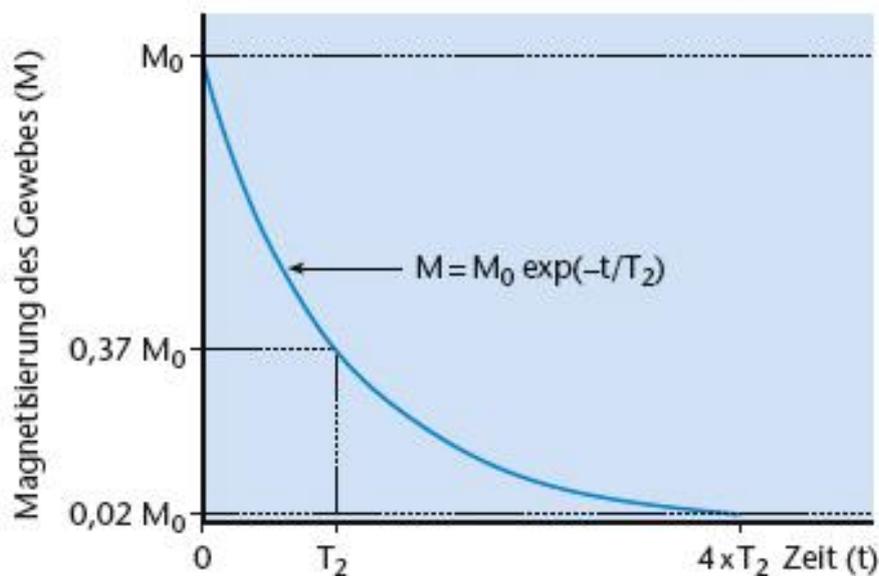


Abbildung 4: Transversalrelaxation; aus [20]

0,37 M_0 bedeutet, dass die Transversalmagnetisierung auf 37% des Ausgangswertes M_0 gefallen ist. T_2 ist dabei die transversale Relaxationszeit.

Die Relaxationszeiten sind von der Gewebestruktur abhängig. Wartet man jedoch eine sehr lange Zeit ab, erholen sich alle Gewebe vollständig, so dass kein Unterschied mehr erkennbar ist. Dies macht man sich zu nutze, indem man Hochfrequenzimpulse in bestimmten Abständen einstrahlt und so Impuls-Sequenzen, z.B. ein Spin-Echo-Sequenz (Abbildung 5), erhält. Diese Zeit zwischen den Impulsen nennt man Repetitionszeit TR. Durch Veränderung dieses Parameters kann die Signalstärke beeinflusst werden.

Eine weitere wichtige Zeitvariable ist die Echozeit TE. Das ist die Zeit, die dem Gewebe für die Transversalrelaxation zur Verfügung steht. Sie entspricht der Zeit zwischen Abgabe des Hochfrequenzimpulses und dem Auslesezeitpunkt.

Anhand dieser beider Parameter kann man nun den Unterschied zwischen den T_1 -, T_2 - und Protonendichte-gewichteten Bildern erklären (Tabelle 1).

Tabelle 1: Echo- und Repetitionszeiten für T_1 -, T_2 - und Protonendichte-gewichtete Bilder; modifiziert nach [20]

	TE kurz (< 30 ms)	TE lang (> 80 ms)
TR kurz (< 500 ms)	T_1 -gewichtetes Bild	Signal zu schwach
TR lang (> 1500 ms)	Protonendichte-gewichtetes Bild	T_2 -gewichtetes Bild

Wählt man die Repetitionszeit TR kurz, so hat sich die Longitudinalmagnetisierung noch nicht vollständig aufgebaut. Die Unterschiede in den T_1 -Werten machen sich somit bemerkbar. Wenn zusätzlich die Echozeit TE kurz ist, können sich die Unterschiede in den T_2 -Werten noch nicht entwickeln. So erhält man bei kurzer TR und kurzer TE ein T_1 -gewichtetes Bild.

Bei langer Repetitionszeit TR und kurzer Echozeit TE können weder Unterschiede in den T_1 -Werten noch in den T_2 -Werten zur Geltung kommen. Signalunterschiede beruhen dann lediglich auf Unterschiede in der Protonendichte. Bei langer TR und kurzer TE entsteht somit ein Protonendichte-gewichtetes Bild.

Untersucht man mit einer langen Repetitionszeit TR und einer langen Echozeit TE, so haben die T_1 -Werte keine praktische Relevanz, aber die Unterschiede in der transversalen Relaxationszeit T_2 machen sich bemerkbar. Man erhält somit ein T_2 -gewichtetes Bild.

Im Fall einer Untersuchung mit kurzer Repetitionszeit TR und langer Echozeit TE ist das erhaltene Signal viel zu schwach und das Bild ist nicht aussagekräftig.

Es gibt eine Vielzahl von unterschiedlichen Sequenzen. Sie unterscheiden sich durch die Repetitionszeiten, Echozeiten und Art des Hochfrequenzimpulses. Die letzteren werden nach dem Winkel bezeichnet, um den der Magnetsummenvektor direkt nach Ende des Hochfrequenzimpulses gekippt wird. Bei einem 90° -Impuls, wie in Abbildung 2 gewählt, wird der Vektor somit um 90° gekippt. Von diesem Winkel, dem Kipp- oder Flipwinkel, hängt es ab, wie weit die Longitudinalmagnetisierung nach dem Impuls verschwindet und somit auch, wie viel noch nach dem Abschalten des Hochfrequenzimpulses vorhanden ist.

Ein einfaches Beispiel ist die Spin-Echo-Sequenz. Zuerst wird ein 90° -Impuls abgegeben, nach einer Pause von $TE/2$ folgt ein 180° -Impuls, nach einer weiteren Pause von $TE/2$ wird das Signal gemessen (Abbildung 5).

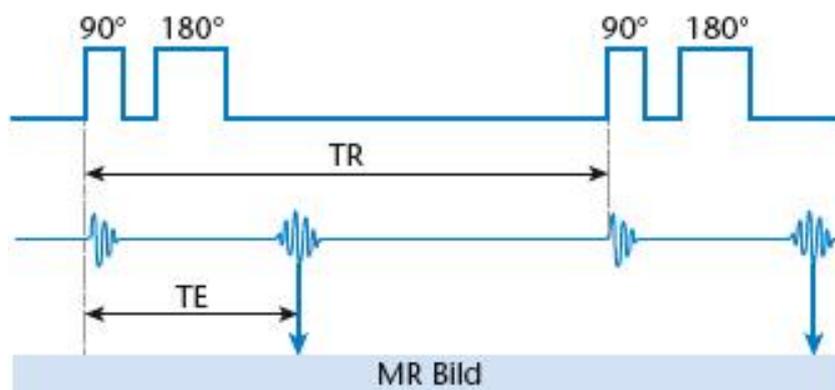


Abbildung 5: Schematische Darstellung einer Spin-Echo-Sequenz; aus [20].

Da die Spin-Echo-Sequenz relativ zeitaufwendig ist, wurde die Turbo-Spin-Echo-Sequenz mit verkürzter Aufnahmezeit entwickelt. Da pro 90° -Impuls nicht nur ein Spinecho (180° -Impuls) sondern eine ganze Serie von Echos mit jeweils anderer Phasenkodierung folgen, können ganze Zeilen der Rohdatenmatrix gefüllt werden und so die Messzeit reduziert werden.

Eine ebenfalls wichtige Sequenz ist die Gradienten-Echo-Sequenz, die ebenfalls schneller als die ursprüngliche Spin-Echo-Sequenz ist. So weisen diese den Vorteil auf, dass Bewegungsartefakte weniger häufig auftreten. Die Zeiterparung ist unter anderem Folge davon, dass der Flipwinkel bei Gradienten-Echo-Sequenzen weniger als 90° beträgt. Hierzu gehört auch die FLASH (Fast Low Angle Shot)-Sequenz. Dabei wird der Gleichgewichtszustand der Longitudinalmagnetisierung genutzt und die verbleibende Transversalmagnetisierung vor dem wiederholten Puls durch einen starken Gradienten zerstört, anstatt zu warten bis sie sich selbst abbaut.

In dieser Studie wurden die SPAIR-Sequenz und die fl3d-Sequenz verwendet.

Die SPAIR (Spectrally Adiabatic Inversion Recovery)-Sequenz beruht auf den Turbo-Spin-Echo-Sequenzen als Basis und weist eine robuste Fettsättigung durch einen frequenzselektiven Inversionspuls auf.

Die fl3d-Sequenz ist eine FLASH (Fast Low Angle Shot)-Sequenz mit 3-dimensionaler Datenakquisition.

Nun bleibt immer noch die Frage offen, wie ein Bild erzeugt wird. Die präzedierenden Protonen in Phase bei der Transversalmagnetisierung sind für das Signal zuständig, da nur quer zum externen Magnetfeld gemessen werden kann. Diese sich bewegenden elektrischen Teilchen induzieren einen elektrischen Strom in der Empfängerspule, was letztendlich zum Signal führt, aus dem das MR-Bild berechnet wird.

Um eine bestimmte Schicht auszuwählen, legt man durch sogenannte Gradientenspulen ein zusätzliches Magnetfeld mit einem Gradienten an (Abbildung 6 a). Da laut Larmor-Gleichung die Präzessionsfrequenz von der Magnetstärke abhängt, heißt das, dass nicht mehr alle Protonen im Körper die gleiche Frequenz aufweisen (Abbildung 6 b). So wird man mit einem bestimmten Hochfrequenzimpuls auch nur eine bestimmte Region, d. h. eine bestimmte Schicht, anregen können. Angrenzende Areale mit einer unterschiedlichen Magnetfeldstärke geben somit auf Grund der Resonanzbedingung kein Signal ab.

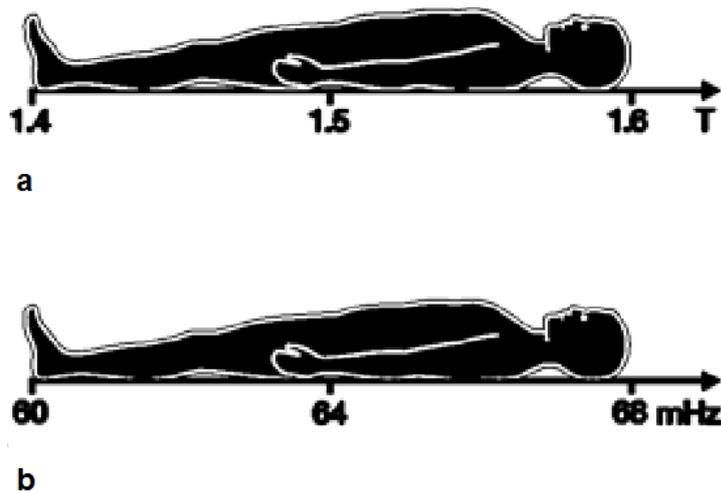


Abbildung 6: Schichtselektionsgradient; modifiziert nach [4]

- a Der Schichtselektionsgradient bewirkt, dass unterschiedliche Querschnitte des Körpers unterschiedlich starken Magnetfeldern ausgesetzt sind.
- b Wegen der Larmor-Gleichung liegen somit auch unterschiedliche Resonanzfrequenzen vor.

Daraus lässt sich ableiten, dass man die Schichtdicke wählen kann, indem man die Bandbreite des Hochfrequenzimpulses ändert. Je breiter dieser Frequenzbereich ist, desto dicker ist die Schicht.

Bei dicken Schichten ist zwar das Signal stärker und auch das Signal-zu-Rausch-Verhältnis höher, dafür sinkt jedoch die räumliche Auflösung.

Für die genaue Ortskodierung spielen nach diesem Prinzip drei Gradientenspu- len in den drei Raumebenen eine wichtige Rolle.

Die z-Richtung ist durch die oben genannte Schichtselektion bestimmt. Der hierfür verwendete Gradient wird auch Schichtselektionsgradient genannt.

Die Gradienten, die verwendet werden, um einen Punkt innerhalb einer Schicht in x- und y-Richtung genau lokalisieren zu können, werden Frequenz- und Pha- senkodiergradienten bezeichnet.

Der Frequenzkodiergradient führt zu leicht unterschiedlichen Präzessionsfre- quenzen in x-Richtung und damit zu unterschiedlichen Frequenzen der ent- sprechenden Signale, so dass diese charakterisiert werden können.

Die Unterscheidung in der letzten Ebene, y-Richtung, erfolgt durch einen Phasenkodiergradienten, der für kurze Zeit eingeschaltet wird. Die Protonen weisen dann für eine kurze Zeit unterschiedliche Präzessionsfrequenzen auf. Wird dieser Impuls wieder abgeschaltet, nehmen die Protonen ihre ursprüngliche Präzessionsfrequenz wieder auf, sind aber phasenverschoben.

So kann jedes Signal einem bestimmten Punkt zugeordnet werden. Mit Hilfe der Fourier-Transformation, ein mathematisches Verfahren zur Analyse der Signalmische, kann schließlich das MR-Bild aus den Rohdaten berechnet werden. Man erhält ein Bild, in dem die Signalintensitäten durch Graustufen dargestellt werden.

Auch bei einer MR-Mammographie laufen die Vorgänge wie beschrieben ab. Es wird zusätzlich eine Brustspule verwendet. Dies ist eine Oberflächenspule, die als reine Empfangsspule dient. Die Körperspule, ein fester Bestandteil des MR-Gerätes, ist dabei für das Aussenden von den Hochfrequenzimpulsen zuständig. Oberflächenspulen werden direkt auf oder nahe an die interessierende Körperregion gelegt, um diese mit einer höheren räumlichen Auflösung bei einem besseren Signal-zu-Rausch-Verhältnis darstellen zu können.

2.2 Indikationen der MR-Mammographie

Für einige Indikationen ist die MR-Mammographie heute fest etabliert [21]. Sie wird vor allem in Bezug auf das Management des Mammakarzinoms herangezogen. Gemäß den Leitlinien des European Society of Breast Imaging (EUSOBI) [22]:

- Ausschluss von Mammakarzinomen bei unklarem Befund in der konventionellen Bildgebung
- Präoperatives Staging, v. a. Ausschluss eines multifokalen oder multizentrischen Tumors
- Diagnose des Primäris bei Patientinnen mit CUP-Syndrom
- Evaluation des Ansprechens der neoadjuvanten Chemotherapie

- Bildgebung nach einer operativen Therapie zum Ausschluss eines Rezidivs
- Intensivierte Früherkennung von Patientinnen mit einer Lebenszeitrisiko von mehr als 20% für Brustkrebs, insbesondere auch Patientinnen mit BRCA-Genmutationen
- Evaluation von Brustimplantaten

Die Arbeitsgruppe EUSOMA (European Society of Breast Cancer Specialists) untersuchte auch die Empfehlung der MR-Mammographie bei pathologischer Mamillensekretion und kam zu dem Ergebnis, dass falls die Galaktographie versagt oder die Patientin diese ablehnt, eine MR-Mammographie durchgeführt werden sollte. Ein Vorteil für eine routinemäßige Verwendung von MR-Mammographien bei pathologischer Mamillensekretion konnte jedoch nicht ausreichend bewiesen werden [23]. Als technische Voraussetzung wird eine Feldstärke von mindestens 1,0 Tesla und bevorzugt Mehrkanalspulen empfohlen.

Durch die MR-mammographische Untersuchung von Patientinnen mit pathologischer Mamillensekretion bei einer Feldstärke von 3,0 Tesla und mit einer 16 Kanal-Spule soll dies jedoch widerlegt werden.

2.3 Die pathologische Mamillensekretion

Die Mamillensekretion ist mit 7% - 10% nach Brustschmerzen und tastbaren Knoten das dritthäufigste Symptom unter den Brustbeschwerden [24-26].

Man muss zwischen einer Galaktorrhoe und einer pathologischen Mamillensekretion unterscheiden.

Die im Pschyrembel zu findende Definition von Galaktorrhoe lautet: „spontane milchige Absonderung aus der Mamille“ [27]. Man unterscheidet zwischen einer physiologischen, die während der Schwangerschaft und Stillzeit auftritt, und einer pathologischen, die außerhalb der Laktationsperiode vorkommt. Die häufigste Ursache der pathologischen Galaktorrhoe, unter der 20% - 25% der Frauen leiden, ist die Hyperprolaktinämie [28]. Dies kann durch ein Hypophysenadenom, paraneoplastische Syndrome oder durch Schilddrüsenerkran-

kungen verursacht werden. Aber auch viele Medikamente, wie Hormonpräparate, Psychopharmaka und Antihypertensiva, bewirken eine milchige Sekretion aus der Brust [29].

Von der Galaktorrhoe, dem milchigen Ausfluss, ist die pathologische Mamillensekretion abzugrenzen. Dies ist eine nicht-milchige Sekretion, beispielsweise blutig, serös oder wässrig. Sie ist im Gegensatz zur Galaktorrhoe nicht mit erhöhten Prolaktin-Werten assoziiert. Vielmehr sind ätiologisch pathologische Veränderungen in den Milchgängen zu finden.

In den meisten Fällen verbergen sich dahinter benigne Ursachen, wie beispielsweise Milchgangpapillome, duktale Ektasien oder fibrozystische Veränderungen. In bis zu 15% der pathologischen Mamillensekretionen liegt jedoch eine maligne Ursache zu Grunde [30].

Im Gegensatz zur nicht-blutigen pathologischen Mamillensekretion ist bei einem blutigen Ausfluss das Risiko für ein Mammakarzinom signifikant erhöht [31]. Andere Ursachen der blutigen Mamillensekretion können die Einnahme von blutverdünnenden Medikamenten oder in seltenen Fällen auch ein Trauma sein [24].

Die häufigste Ursache der pathologischen Mamillensekretion ist mit 35% - 62% das intraduktales Papillom, eine benigne Erkrankung des Milchgangsystems [24, 25, 32]. Umgekehrt ist eine pathologische Mamillensekretion bei 60% - 80% der Milchgangpapillome zu finden und stellt deren häufigstes primäres Symptom dar. Vor allem bei multiplen Papillomen, der sog. Papillomatose, und bei atypischer Hyperplasie ist das relative Risiko für Malignome um ungefähr das Vierfache erhöht [33]. Gutman et al. zeigten, dass kein signifikanter Unterschied im Karzinomrisiko von solitären und multiplen Papillomen besteht, sondern dass jedes Papillom in seinem Verlauf die Möglichkeit zur Infiltration besitzt, so dass die chirurgische Therapie sorgfältig erfolgen muss [34].

Bei knapp 10% der Patientinnen mit pathologischer Mamillensekretion finden sich invasive Mammakarzinome, bei ca. 3% duktales Carcinomata in situ [35]. Das Malignomrisiko ist bei einem palpablen Knoten, einer positiven Mammographie oder Galaktographie und einem Lebensalter über 50 Jahren erhöht [25,

26]. In diesen Fällen darf die chirurgische Intervention nicht verzögert werden. In bis zu 13% der Karzinome, die sich mit pathologischer Mamillensekretion präsentieren, können jedoch keine Knoten getastet werden [25].

Bei der Diagnostik ist es vor allem wichtig Patientinnen mit kleinen Karzinomen oder deren Vorstufen zu erkennen, da für die Lebenserwartung beim Mammakarzinom die Frühdiagnose eine entscheidende Rolle spielt.

Eine ausführliche Anamnese, einschließlich Medikamenteneinnahme, Zyklus- und Familienanamnese, eine klinische Untersuchung und eine Laboruntersuchung mit Prolaktin-Spiegel und Schilddrüsenstatus stehen an erster Stelle der Diagnostik der pathologischen Mamillensekretion [36].

Bei nicht-milchigem Sekret muss das Augenmerk auf die Brust gerichtet sein. Zur histologischen Untersuchung des Sekrets kann eine Exfoliativzytologie erfolgen. Nur wenn maligne Zellen gefunden werden, kann eine Aussage getroffen werden, da negative Abstriche keinesfalls ein Karzinom ausschließen [37]. Hinzukommt, dass ein Tumor auf diese Weise nicht lokalisiert werden kann. So nimmt die Zytologie in der Diagnostik nur einen untergeordneten Stellenwert ein.

Zu den meist verwendeten bildgebenden Verfahren in der Diagnostik der pathologischen Mamillensekretion gehören die Mammographie, die Mammasonographie und die Galaktographie [38].

Die erste Untersuchung ist dabei heute trotz der niedrigen Sensitivität immer noch die Mammographie [39]. Eine Indikation ist bei pathologischer Mamillensekretion immer gegeben, besonders nach dem 35. Lebensjahr [37, 40]. Es muss jedoch auch hier erwähnt werden, dass das Fehlen einer nachweisbaren Pathologie ein Karzinom noch nicht ausschließt. Da die zugrundeliegenden Prozesse oft zu klein und nicht mit Mikrokalk assoziiert sind, ist die Sensitivität der Mammographie bei pathologischer Mamillensekretion nicht ausreichend [40-43]. Nur die Hälfte der Patientinnen mit pathologischer Mamillensekretion und nachgewiesenem Karzinom haben eine pathologische Mammographie [24].

Ergänzend zur Mammographie sollte eine Ultraschalluntersuchung der Brust durchgeführt werden. Besonders mit Hochfrequenzschallköpfen (11-13 MHz) und mit 3D-4D-Technik können intraduktale Papillome erkannt werden [24].

Der Goldstandard für die Diagnostik der pathologischen Mamillensekretion ist die Galaktographie, eine Kontrastmitteluntersuchung der Milchgänge, die vor allem bei Spontansekretion aus einem Milchgang indiziert ist. Eine Differenzierung zwischen benignen und malignen Geschehen ist nicht möglich [43]. Ebenso lässt sich die Größe und die Ausdehnung der Raumforderung nicht bestimmen. Sie ist jedoch sensitiver als die Mammographie im Auffinden von intraduktalen Läsionen [37]. Zusätzlich erleichtert die präoperative Galaktographie die Lokalisierung der Läsion für die nachfolgenden chirurgischen Maßnahmen.

Bei negativer konventioneller Mammographie ist die MR-Mammographie indiziert [26]. Der Vorteil der MR-Mammographie liegt in ihrer hohen Sensitivität für Papillome, die häufigste Ursache der pathologischen Mamillensekretion [44]. Aber auch die malignen Läsionen, sowohl die duktales Carcinomata in situ als auch die invasiven Karzinome, werden mit hoher Sensitivität erkannt [45-48].

Wenn in der Bildgebung ein Hinweis auf eine Pathologie gefunden worden ist, ist eine histopathologische Abklärung indiziert. Da alle einseitigen blutigen Mamillensekretionen tumorverdächtig sind, sollten diese engmaschig kontrolliert und gegebenenfalls histologisch abgeklärt werden.

Die Milchgangexstirpation nach Urban wird sowohl als diagnostische als auch therapeutische Maßnahme bei pathologischer Mamillensekretion angewendet [49]. Bei dieser lokalen Exzision eines Duktus können die restlichen Milchgänge sowie die Mamille geschont werden und so ein funktionell wie kosmetisch einwandfreies Ergebnis erzielt werden. Das Exzidat kann anschließend histopathologisch untersucht werden.

Falls sich histologisch ein Mammakarzinom nachweisen lässt, muss abhängig von der Größe und vom Lymphknotenstatus eine brusterhaltende Therapie oder eine Mastektomie erfolgen.

Da die pathologische Mamillensekretion in den überwiegenden Fällen mit benignen Erkrankungen der Brust einhergeht, sollten die nicht-invasiven Methoden zur Diagnostik gefördert werden. Das Potenzial der MR-Mammographie bei Patientinnen mit pathologischer Mamillensekretion wurde in dieser Studie untersucht.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Patientenkollektiv

Von Juli 2009 bis Juni 2012 wurden insgesamt 53 Studienteilnehmerinnen für eine MR-Mammographie am Institut für Röntgendiagnostik der Universität Würzburg zur Abklärung ihrer pathologischen Mamillensekretion bei nicht sicher pathologischem Befund in der Mammographie und in der Mammasonographie vorstellig. Dies war dabei eines der wichtigsten Einschlusskriterien.

Des Weiteren mussten die Nierenwerte und die Prolaktin-Werte im Normbereich liegen. So wurde eine Patientin aus der Studie ausgeschlossen, da im Verlauf erhöhte Prolaktin-Werte nachgewiesen wurden. In der weiterführenden Abklärung wurde bei ihr ein Prolaktinom entdeckt.

In zwei Fällen konnte die MR-Mammographie nicht durchgeführt werden: Eine der Patientinnen passte bei Makromastie und Adipositas permagna (BMI 40,4 kg/m²) weder in die Brustspule noch ins MR-Gerät. Wegen einer Klaustrophobie war die Untersuchung bei der anderen Patientin nicht möglich.

Somit wurden insgesamt 50 Patientinnen im Alter zwischen 19 und 72 Jahren in die Studie eingeschlossen (Durchschnittsalter \pm Standardabweichung 52,1 \pm 12,9 Jahre, Median 53,5 Jahre).

Wie auch die übliche diagnostische Vorgehensweise weltweit bei einer pathologischen Mamillensekretion, wurden zur bildgebenden Diagnostik als erstes eine Mammographie, anschließend eine Mammasonographie gefolgt von einer Galaktographie durchgeführt. In dieser Studie wurde ergänzend eine MR-Mammographie vor der Galaktographie veranlasst.

Alle Patientinnen wurden durch einen Arzt oder eine Ärztin über die Studie aufgeklärt und erhielten mindestens 24 Stunden Bedenkzeit. Insbesondere wurde auf die MR-Mammographie näher eingegangen, in der Form dass der Untersuchungsablauf und die Risiken erläutert wurden. Kontraindikationen wie metallische Fremdkörper (elektrische Geräte im Körper, wie Herzschrittmacher oder Insulinpumpe) oder Unverträglichkeiten insbesondere gegen das Kontrastmittel

wurden ausgeschlossen. Vor der MR-mammographischen Untersuchung wurden in einem erneuten Gespräch eventuelle Fragen beantwortet und die Studieneinwilligung nochmals unter Zeugen bestätigt. Es wurde auch darauf hingewiesen, dass die Patientin jederzeit die Teilnahme an der Studie ohne Nennung von Gründen widerrufen kann. So lag von allen Studienteilnehmerinnen eine unterschriebene Einverständniserklärung zur Studie „MR-tomographische Darstellung der Brust (MR-Mammographie) bei Galaktorrhoe“ vor der Durchführung der Untersuchungen vor.

Direkt vor der Untersuchung wurde nochmals geprüft, ob weiterhin eine Sekretion vorlag. Die Patientinnen wurden anschließend zu den in Tabelle 2 aufgelisteten klinischen Symptomen befragt.

Tabelle 2: Kategorien der jeweiligen klinischen Kriterien

Klinisches Kriterium	Kategorien	
Seitigkeit	einseitig	beidseitig
Seite	links	rechts
Farbe	nicht-blutig	blutig
Induzierbarkeit	spontan	manuell provozierbar

Sechs Patientinnen berichteten von einer beidseitigen pathologischen Mamilensekretion. Beide Brüste dieser Frauen wurden in der Studie getrennt voneinander betrachtet, so dass insgesamt 56 auffällige Mammae eingeschlossen wurden. Im Folgenden bezieht sich die Anzahl der Fälle immer auf die untersuchten Brüste und nicht auf die Patientinnen.

Die Befundbestätigung durch den Goldstandard Galaktographie wurde nach der MR-Mammographie veranlasst, wobei sie nur in 33 Fällen durchgeführt werden konnte, da in 13 Fällen die Patientinnen diese invasive Diagnostik ablehnten und sie in 10 Fällen nicht durchführbar war.

33 (58,9%) suspekta Herde wurden histopathologisch untersucht. In 23 (41,1%) Fällen wurde keine Gewebeprobe entnommen. Die Ergebnisse der Kontrolluntersuchungen dieser Befunde, die bis Ende des Jahres 2012 an der Universitätsklinik Würzburg durchgeführt wurden, wurden in der Studie berücksichtigt.

3.2 Diagnostische Verfahren

3.2.1 Mammographie

Die mammographische Untersuchungen wurden bei 26 Patientinnen, d. h. in 29 Fällen an auswärtigen Einrichtungen durchgeführt. Diese Aufnahmen wurden durch zwei erfahrene Radiologen der Universität Würzburg ebenfalls betrachtet. Diese beurteilten auch die hausinternen Aufnahmen der 21 Patientinnen, die durch eine standardisierte, volldigitale Mammographie in Weichstrahltechnik (Selenia LORAD, Firma Hologic) durchgeführt wurden. Dabei erfolgten die Aufnahmen beidseits in kraniokaudalem und mediolateral obliquem Strahlengang, bei Bedarf wurden zusätzlich Spezialaufnahmen beziehungsweise Vergrößerungen angefertigt. Bei der Befundung wurde vor allem die Morphologie betrachtet und nach Auffälligkeiten gesucht, die eine pathologische Mamillensekretion erklären könnten. Nach den ACR-BI-RADS[®]-Kriterien (American College of Radiology - Breast Imaging Reporting and Data System) wurden die Befunde den entsprechenden Kategorien, wie in Tabelle 3 aufgelistet, zugeordnet. In die Studie wurden lediglich Patientinnen mit negativen oder fraglichen Befunden eingeschlossen.

Tabelle 3: ACR-BI-RADS®-Beurteilungskategorien für Mammographie; modifiziert nach [50] und [51].

Kategorie	Beschreibung	Konsequenz
Kategorie 0	Beurteilung unvollständig	weitere bildgebende Diagnostik zur Gesamtbeurteilung erforderlich
Kategorie 1	negatives Mammogramm	turnusgemäße Früherkennungsmammographie
Kategorie 2	gutartiger Befund	Kontrolle im Routineintervall
Kategorie 3	wahrscheinlich gutartiger Befund (Malignomrisiko < 2%)	Verlaufskontrolle in kurzem (6 Monate) Intervall
Kategorie 4	malignomsuspekter Befund	histopathologische Abklärung
Kategorie 5	hochgradiger Verdacht auf Malignität (Malignomrisiko ≥ 95%)	histologische Abklärung und angemessene Behandlung
Kategorie 6	histologisch gesichertes Malignom	angemessene Behandlung

Bei drei Patientinnen, d. h. in vier Fällen, wurde wegen des Alters (24, 26 und 35 Jahre) keine Mammographie durchgeführt.

3.2.2 Sonographie

Bei allen Patientinnen wurde vor der MR-mammographischen Untersuchung eine Sonographie am Institut für Röntgendiagnostik der Universität Würzburg durchgeführt. Zu diesem Zweck verwendete man das Ultraschallgerät Acuson S 2000 (Firma Siemens) mit 9 und 14 MHz-Linearschallkopf. Bei der Befundung wurde auch hier vor allem auf Herdbefunde, insbesondere auf intraduktale Raumforderungen, Duktektasien und eingeblutete Zysten geachtet, die eine pathologische Mamillensekretion erklären könnten. Die abschließende Beurteilung erfolgte anhand der US-BI-RADS®-Klassifikation, analog zur

BI-RADS®-Klassifikation des American College of Radiology (ACR) für die Einteilung von Herdbefunden in der Mammographie in 7 Gruppen [52] (Tabelle 4).

Tabelle 4: Abschließende ACR-BI-RADS®-US-analoge Dignitätskategorien; modifiziert nach [53], [52] und [51].

Kategorie	Beschreibung	Maßnahmen
Kategorie 0	eingeschränkt beurteilbar: z.B. bei Makromastie und ausgeprägter fibröser Mastopathie mit starker Schallabsorption	weitere bildgebende Abklärung erforderlich
Kategorie 1	unauffällig: Normalbefund ohne Herd, Architekturstörung oder Hautveränderung	keine weiteren Maßnahmen, evtl. ergänzend Vergleich mit Mammographie
Kategorie 2	gutartig: z.B. Zysten, Lymphknoten, Brustimplantate, verlaufskonstante Narben, verlaufskonstante typische Fibroadenome	keine Punktion nötig, nur bei Symptomatik
Kategorie 3	wahrscheinlich gutartig: z.B. solide, ovale, hautparallel orientierte, scharf begrenzte Fibroadenome, komplizierte Zysten und traubenförmige Mikrozysten	kurzfristige Verlaufskontrolle empfohlen; evtl. Punktion
Kategorie 4	suspekt: solide Herde ohne obige typische Benignitätskriterien	(Stanz-)Biopsie empfohlen
Kategorie 5	wahrscheinlich maligne: mehrere typische Malignitätskriterien	Abklärung erforderlich
Kategorie 6	histologisch gesichertes Malignom	geeignete onkologische Maßnahmen erforderlich

3.2.3 MR-Mammographie

Am Institut für Röntgendiagnostik der Universität Würzburg wurden bei allen 50 Patientinnen MR-mammographische Aufnahmen an einem MAGNETOM Trio (Firma Siemens, Erlangen) mit einer Feldstärke von 3,0 Tesla durchgeführt. Zur simultanen Untersuchung beider Brüste wurde eine 16 Kanal-Spule (Firma RAPID, Rimpar) verwendet.

3.2.3.1 Untersuchungsablauf

Alle Patientinnen wurden vor der Untersuchung erneut aufgeklärt und Kontraindikationen ausgeschlossen.

Da für die Qualität der Aufnahmen entscheidend ist, dass die Patientinnen während des gesamten Untersuchungsablaufs ruhig liegen, wurden sie auf die Problematik der Bewegungsartefakte hingewiesen.

Für die Untersuchung wurden die Studienteilnehmerinnen in Bauchlage mit parallel am Körper abgelegten Armen gelagert, wie auf Abbildung 7 sichtbar. Durch eine leichte Unterpolsterung wurden die Schultern nach dorsal stabilisiert. Die Brüste wurden in die Mamma-Doppelspule möglichst faltenfrei und frei hängend positioniert. Aufgrund der Hochofflösung mittels einer 16 Kanal-Spule und der schnellen Bilderaquisition konnte auf eine Kompression der Brust verzichtet werden. Als Gehörschutz erhielten die Patientinnen Kopfhörer.



Abbildung 7: Lagerung einer Patientin

Anschließend folgten die Aufnahmen, die insgesamt 17 Minuten dauerten, nach folgendem Untersuchungsprotokoll (entsprechende Parameter siehe Tabelle 5):

1. T₂-gewichtete SPAIR-Sequenz vor Kontrastmittelgabe
2. T₁-gewichtete fl3d-Sequenz nativ, fettgesättigt (1 Messung)
3. Kontrastmittelgabe Gadolinium-DTPA
4. T₁-gewichtete dynamische fl3d-Sequenz nach Kontrastmittelgabe, fettgesättigt (7 Messungen in einem Abstand von jeweils ca. 60 Sekunden)

Tabelle 5: Untersuchungsprotokoll der MR-Mammographie

Parameter	T ₂ -gewichtete SPAIR-Sequenz	T ₁ -gewichtete fl3d-Sequenz
Ebene	transversal	transversal
Flipwinkel (Grad)	140	10
Messdauer (s)	212	466
Matrixgröße (Pixel)	512 · 384	384 · 319
Field-of-View (mm)	380	380
Schichtdicke (mm)	2,4	1,2
Gap (mm)	0	20% Überlappung, 3D-Block
Anzahl der Schichten	60	120, 3D-Block
Repetitionszeit TR (ms)	8080	4,40
Echozeit TE (ms)	82	1,5

Das Kontrastmittel Gadolinium-DTPA (MultiHance[®], Bracco Imaging Deutschland) wurde in einer Dosierung von 0,1 ml/kg Körpergewicht als Bolus mit einer Flussgeschwindigkeit von 3 ml/s bevorzugt cubital venös injiziert. Sofort anschließend folgten 20 ml physiologische Kochsalzlösung in gleicher Flussgeschwindigkeit.

Nach den Aufnahmen wurden Subtraktionsbilder erstellt, indem die Nativserie von jeder Post-Kontrastmittel-Serie subtrahiert wurde. Dadurch können kontrastmittelaufnehmende Herde deutlicher dargestellt werden, da das Hintergrundsignal des Parenchyms eliminiert wird.

3.2.3.2 Auswertung der Untersuchung

Die Auswertung der Aufnahmen erfolgte durch zwei erfahrene Radiologen (einer mit ca. 30 Jahre Erfahrung und einer mit 8 Jahre Erfahrung in der Mammadiagnostik) des Instituts für Röntgendiagnostik der Universität Würzburg. Die Morphologie, v. a. die Form, Rand- und Binnenstruktur der Herde in Nativbildern und deren Kontrastmittelverhalten wurden beurteilt. Um Letzteres untersuchen zu können, wurden suspekte Areale als sog. Region-of-Interest (ROI) markiert und anschließend mittels einer Zeit-Intensitäts-Kurve näher betrachtet.

Um zwischen typischen Zeichen maligner und benigner Läsionen unterscheiden zu können, ist es wichtig, alle Zeichen in Zusammenschau zu betrachten, da Überschneidungen und Ausnahmen möglich sind. Im Folgenden werden typische Kriterien beschrieben.

Für invasive Mammakarzinome sprechen unter anderem folgende Kennzeichen [54]:

- Schnelles sog. „Wash-in“, d. h. maximaler Signalanstieg in den ersten 90 Sekunden nach Kontrastmittelgabe mehr als 90%, so auch bekannt als „90/90-Regel“ (Abbildung 8)
- Sog. „Wash-out“, d. h. Abnahme der Signalintensität nach initialem Anstieg (Abbildung 8)
- Plateau-Kurve, d. h. Kontrastmittelintensität bleibt nach initialem Anstieg auf einem Niveau
- „Rim-Enhancement“, d. h. ringförmige Kontrastmittelaufnahme, v. a. in Post-Kontrastmittel-STIR (Short T_1 Inversion Recovery) -Aufnahmen intensiv sichtbar als sehr aktives Areal eines high-grade Karzinoms
- Zentripetale Kontrastmittelaufnahme, d. h. von außen nach innen
- Unregelmäßige Form, Spikulationen
- Unscharfer und unregelmäßiger Rand
- Perifokales Ödem

- Positives „Blooming-Zeichen“, d. h. scharfer Rand in der ersten Postkontrastmittel-Aufnahme, dann zunehmende Unschärfe der Außenkontur
- Positives „Hook-Zeichen“, d. h. eine dünne, fadenförmige Verbindung der Läsion zur Pektoralismuskulatur
- Hypointensität in T₂-gewichteten TSE- (Turbo-Spin-Echo-) Aufnahmen

Das Phänomen des „Wash-in“ lässt sich durch die Neoangiogenese der malignen Tumoren erklären, da diese sobald sie größer als 2 mm sind, die Neubildung von Gefäßen induzieren, wobei diese Gefäße zusätzlich wegen des Fehlens einer Media und einer Adventitia durchlässiger sind [54]. Somit ist eine vermehrte Durchblutung nachweisbar und das Kontrastmittel flutet schneller an [1]. Diese Gefäße der Tumoren besitzen arteriovenöse Shunts, die das Auswaschphänomen erklären [54]. Bei großen Raumforderungen sind sie vor allem in der Peripherie des Tumors vorhanden, in der Mitte ist oft eine Nekrose erkennbar. Folglich wird das Kontrastmittel schneller zuerst am Rand angeflutet („Rim-Enhancement“) und erst später in der Mitte aufgenommen. Dies führt zu einer zentripetalen Kontrastmittelaufnahme [54].

Diebold und Vogl haben das Erkennungsmerkmal von invasiven Karzinomen in einem Satz zusammengefasst und berichten, dass „die klassische Erscheinungsform eines Mammakarzinoms in der MR-Mammographie als eine fokale, segmentale oder duktales (verzweigende) Mehranreicherung mit unscharfer Abgrenzung und ggf. spikulierter Form sowie eine sehr starke initiale Anreicherung gefolgt von einem Plateau oder einen Wash-out zu beschreiben“ ist [55].

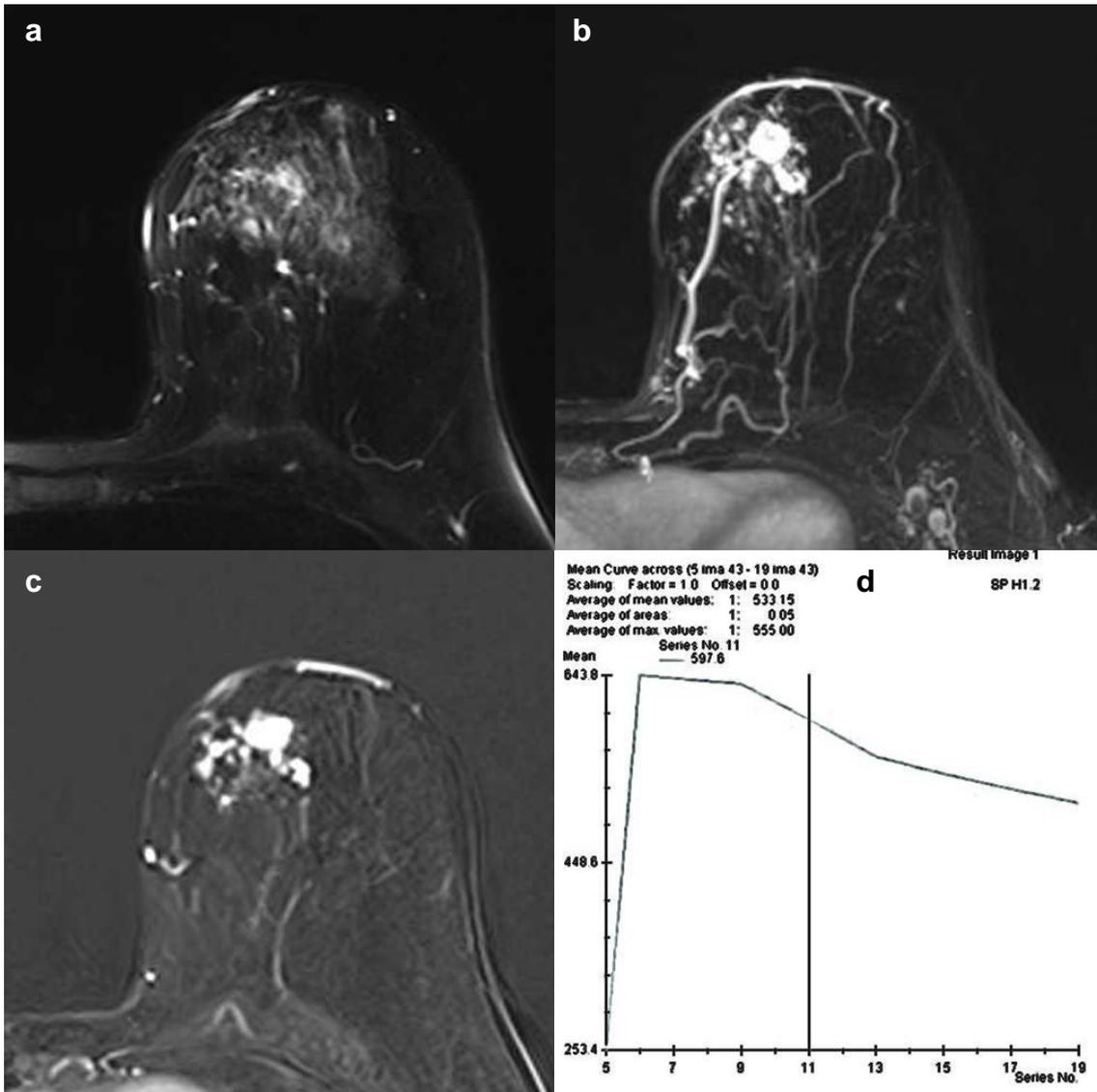


Abbildung 8: Beispiel Mammakarzinom

MR-mammographische Aufnahmen einer 57-jährigen Patientin mit einseitiger blutiger pathologischer Mamillensekretion. Erkennbar ist eine pathologisch kontrastmittelaufnehmende Raumforderung mit initial schneller Kontrastmittelaufnahme und anschließendes Wash-out. MR-BI-RADS® 4. In der MR-mammographischen Befundung als Mammakarzinom deklariert, histologisch bestätigt.

- a T₂-gewichtete SPAIR-Sequenz
- b T₁-gewichtete dynamische f13d-Sequenz nach Kontrastmittelgabe
- c Subtraktion der T₁-gewichteten Aufnahmen vor und nach Kontrastmittelgabe
- d Zeit-Signalintensitäts-Kurve

Typische Merkmale eines duktales Carcinoma in situ (DCIS) sind [54]:

- Segmentale Kontrastmittelanreicherung in Richtung zur Brustwarze, oft dreieckig, wie im Beispiel in Abbildung 9 erkennbar
- Retikuläres Enhancement
- „Comet-Zeichen“, d. h. aus einer kontrastmittelaufnehmenden Läsion erstreckt sich ein „Schwanz“, der oft weniger stark kontrastmittelaufnehmend ist und häufig Richtung Brustwarze zeigt
- „Corona-Zeichen“, d. h. ringförmig um eine kontrastmittelaufnehmende Läsion lokalisierte kleine Punkte

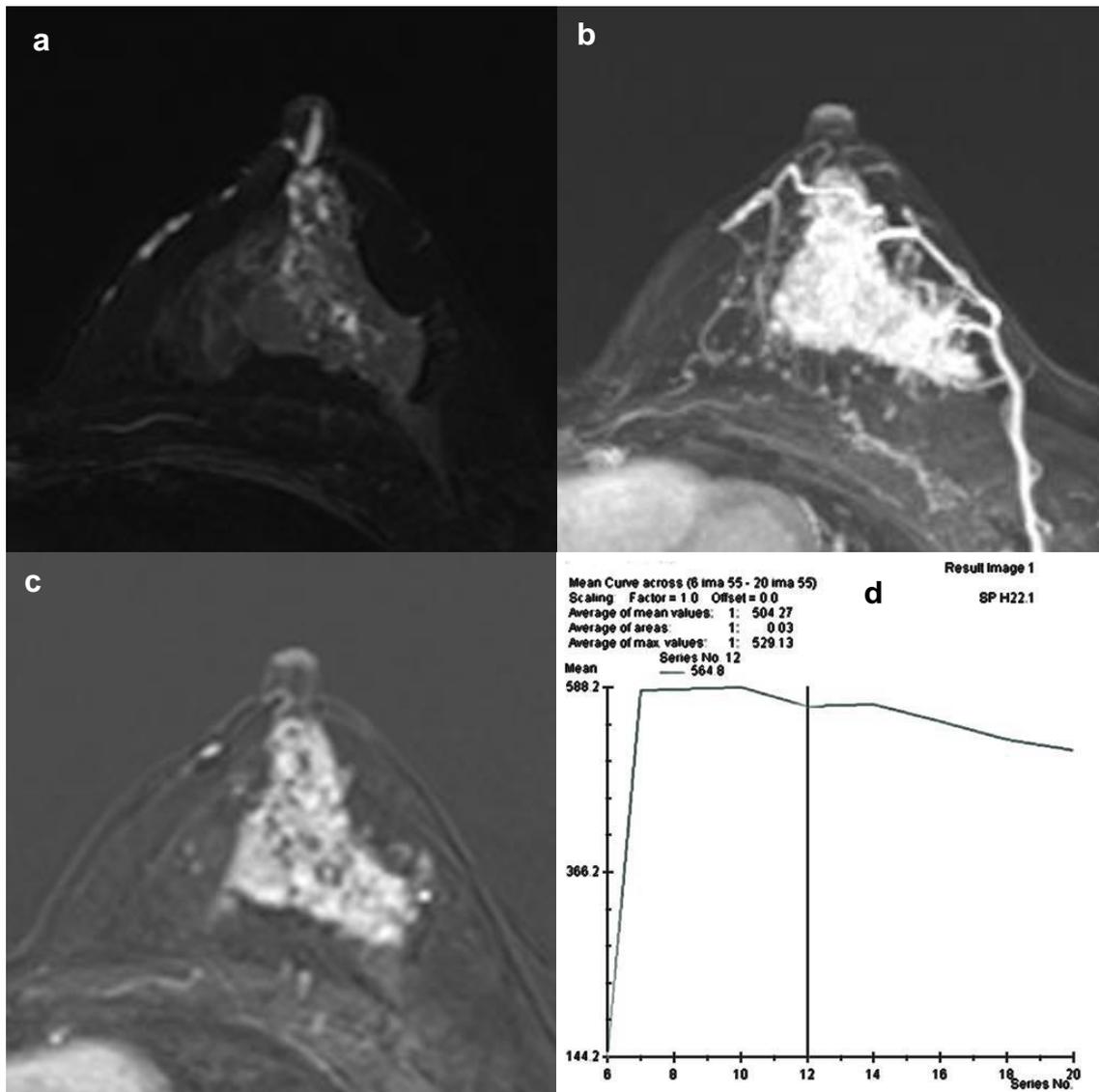


Abbildung 9: Beispiel duktales Carcinoma in situ (DCIS)

MR-mammographische Aufnahmen einer 35-jährigen Patientin mit beidseitiger nicht-blutiger pathologischer Mamillensekretion. Die segmentale dreieckförmige Kontrastmittelaufnahme mit schnelles Wash-in und langsames Kontrastmittelauswaschen deutet auf ein duktales Carcinoma in situ (DCIS) hin. MR-BI-RADS® 5. DCIS wurde histologisch bestätigt.

- a T₂-gewichtete SPAIR-Sequenz
- b T₁-gewichtete dynamische f13d-Sequenz nach Kontrastmittelgabe
- c Subtraktion der T₁-gewichteten Aufnahmen vor und nach Kontrastmittelgabe
- d Zeit-Signalintensitäts-Kurve

Folgende Zeichen sprechen für ein Papillom [54]:

- Sog. „Medium Wash-in“-Zeichen, d. h. die Signalintensität steigt in den ersten 90 Sekunden auf 50 - 90%
- Plateau-Kurve nach initialem Anstieg, oft oberhalb oder unterhalb der typischen Intensität für invasive Karzinome (Abbildung 10)
- Maximaler initialer Signalanstieg unterhalb oder oberhalb der Werte für maligne Läsionen
- Progressiver Anstieg nach dem initialen steileren Anstieg der Kontrastmittelintensität
- Hyperintensität in T₁-gewichteten Aufnahmen vor Kontrastmittelgabe in Form von verzweigten oder unverzweigten Linien hinter der Brustwarze
- Homogene Kontrastmittelaufnahme
- Runde oder ovale Form, bei komplexen Papillomen gelappte Form mit gewellter Kontur
- Glatt begrenzter, scharfer Rand, der auch während den dynamischen Aufnahmen bleibt
- Gangverschluss mit Gangerweiterung durch eine intraduktale Raumforderung
- „Blackberry-Zeichen“, d. h. viele kleine runde, scharf umrandete, Kontrastmittel aufnehmende Knötchen an einem Haufen bei mehreren kleinen Papillomen
- Kein perifokales Ödem
- Hyperintensität in T₂-gewichteten TSE (Turbo Spin-Echo) Sequenzen

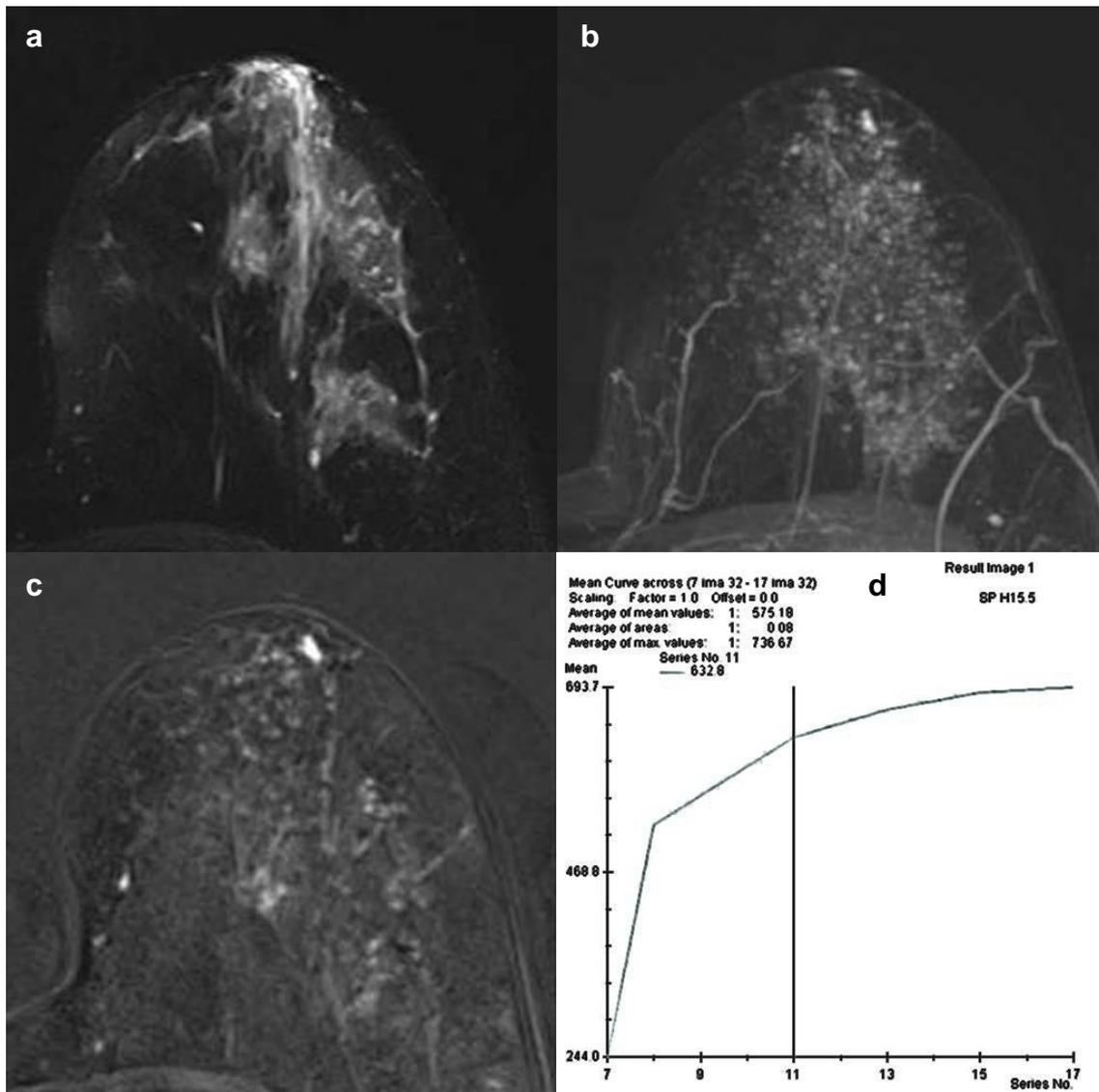


Abbildung 10: Beispiel Papillom

MR-mammographische Aufnahmen einer 55-jährigen Patientin mit einseitiger blutiger pathologischer Mamillensekretion. Ein kontinuierlich kontrastmittelaufnehmender Herd mit Übergang in ein spätes Plateau in der Zeit-Intensitäts-Kurve deutet auf ein Papillom hin (MR-BI-RADS[®] 3), dies wurde histologisch bestätigt.

- a T₂-gewichtete SPAIR-Sequenz
- b T₁-gewichtete dynamische f13d-Sequenz nach Kontrastmittelgabe
- c Subtraktion der T₁-gewichteten Aufnahmen vor und nach Kontrastmittelgabe
- d Zeit-Signalintensitäts-Kurve

In Zusammenschau all dieser und weiterer Kriterien wurden die Aufnahmen befundet und eine Verdachtsdiagnose gestellt. Es wurden Papillome, duktales Carcinomata in situ (DCIS), Mammakarzinome und in einem Fall ein Abszess gefunden.

Alle Herdbefunde wurden in ihrer Größe ausgemessen, wobei in der Studie immer der größte erkennbare Durchmesser in einer der den Herd abbildenden Schichten notiert wurde.

Zur abschließenden Beurteilung wurde eine Einteilung anhand der MR-BI-RADS®-Kategorien vorgenommen. Sinngemäß zu den ACR-BI-RADS®-US-analogen Dignitätskategorien wurde zwischen sieben Kategorien unterschieden [51], siehe Tabelle 6.

Tabelle 6: MR-BI-RADS®-Beurteilungskategorien; modifiziert nach [51] und [50]

Kategorie	Beschreibung	Konsequenz
Kategorie 0	unvollständig beurteilbar	weitere bildgebende Diagnostik zur Gesamtbeurteilung erforderlich
Kategorie 1	unauffälliger Normalbefund: kein pathologisches Enhancement, keine Läsionen sichtbar	Kontrolle im Routineintervall
Kategorie 2	gutartiger Befund: keine malignen Eigenschaften sichtbar	Kontrolle im Routineintervall
Kategorie 3	wahrscheinlich gutartiger Befund	Verlaufskontrolle in kurzem (6 Monate) Intervall
Kategorie 4	suspekter Befund: gering bis mäßig suspekt für Malignität	histopathologische Abklärung erforderlich
Kategorie 5	hoch verdächtig auf Malignität	histologische Abklärung und angemessene Therapie notwendig
Kategorie 6	histologisch gesichertes Malignom	onkologische Maßnahmen erforderlich

3.2.4 Galaktographie

Laut Studienprotokoll wurde nach der MR-Mammographie die Galaktographie durchgeführt. In 23,2% (13/56) wurde diese jedoch abgelehnt. Folglich wurde in 43 Fällen versucht, die Milchgänge durch diese Untersuchung darzustellen. Diese wurden alle am Institut für Röntgendiagnostik der Universität Würzburg durchgeführt.

Nach Mamillendesinfektion und -anästhesie wurde die Galaktographiekannüle (REF G-10000, 30 G, Firma Peter Pflugbeil GmbH) in den sezernierenden Milchausführungsgang eingebracht und 0,2 bis maximal 1 ml wasserlösliches, nicht ionisches, jodhaltiges Kontrastmittel (Solutrast® 300, Bracco Imaging

Deutschland) injiziert und mittels Pflastersprühverband versiegelt. Anschließend wurden Mammographie-Aufnahmen in zwei Ebenen, kraniokaudal und lateromedial, angefertigt und bei Bedarf durch Vergrößerungsaufnahmen ergänzt. Bei der Auswertung wurde insbesondere auf Gangerweiterungen > 5 mm, Gangabbrüche und Gangaussparungen durch intraduktale Raumforderungen geachtet, und diese in der Studie als ein Korrelat zur pathologischen Mamillensekretion betrachtet. Abschließend wurde der Befund auch hier nach den BI-RADS®-Kategorien beurteilt. Solch ein pathologischer Befund mit multiplen Gangabbrüchen ist in Abbildung 11 dargestellt. Eine Galaktographie ohne Nachweis eines pathologischen Korrelats zeigt Abbildung 12.

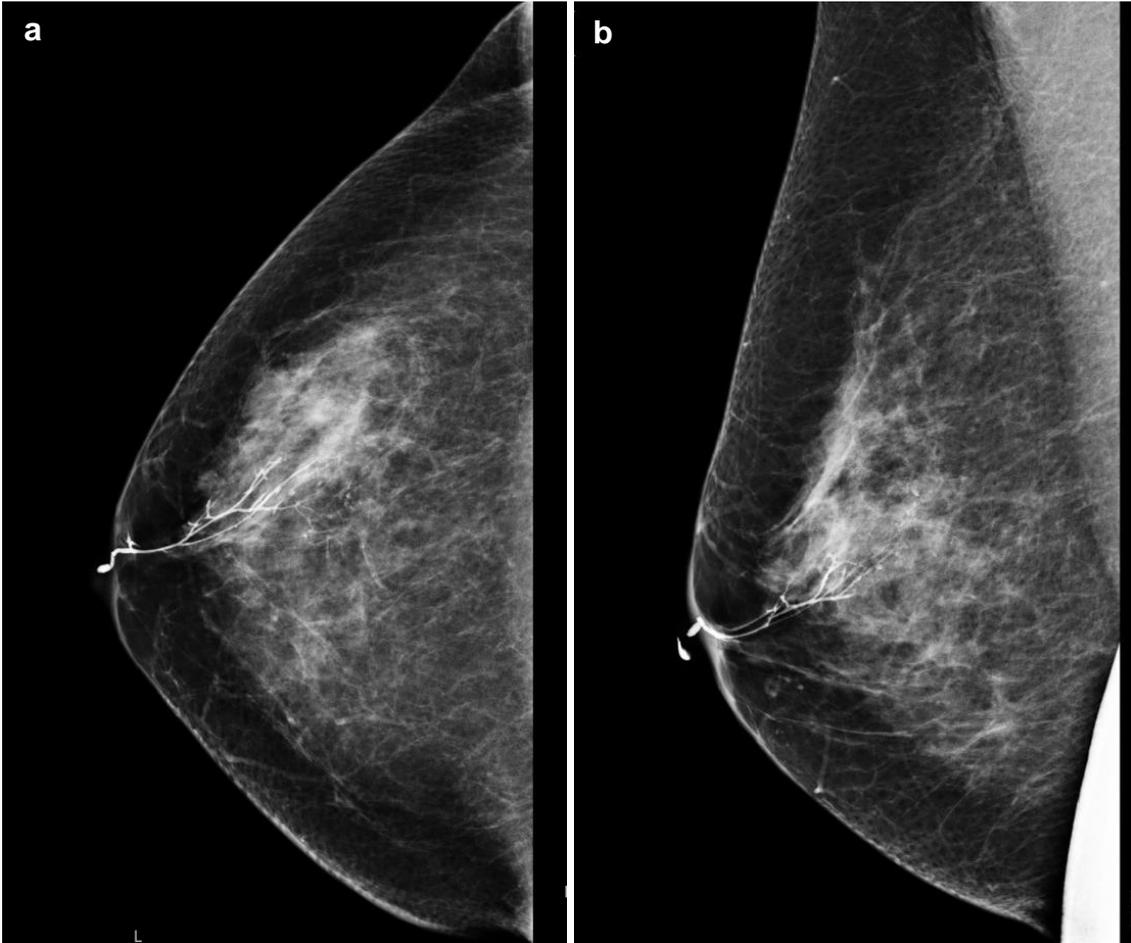


Abbildung 11: Pathologischer Befund einer Galaktographie

Galaktographie einer 58-jährigen Patientin mit einseitiger, blutiger pathologischer Mamillensekretion. Es zeigen sich langstreckige, multiple Gangabbrüche, die dringend weiter abklärungsbedürftig sind. BI-RADS® 4. In der histopathologischen Untersuchung wurde ein gut differenziertes, invasives Mammakarzinom bestätigt.

- a Rechte Brust in der kраниokaudalen Ebene (CC).
- b Rechte Brust in der mediolateralen Ebene (ML).



Abbildung 12: Unauffälliger Befund einer Galaktographie

Galaktographie einer 42-jährigen Patientin mit einseitiger, nicht-blutiger pathologischer Mamillensekretion. Es zeigt sich eine homogene Füllung des Milchgangsystems im unteren und äußeren Abschnitt der rechten Mamma. Kein Nachweis von suspekten Gangabbrüchen oder einer Gangaussparung im kontrastierten Milchgangsystem. BI-RADS® 2.

- a Rechte Brust in der kraniokaudalen Ebene (CC).
- b Rechte Brust in der mediolateralen Ebene (ML).

In 23,3% (10/43) konnte die Galaktographie nicht durchgeführt werden, da der Ausführungsgang wegen nicht erkennbarer Mamillensekretion am Untersuchungstag oder Mamillenretraktion nicht sondierbar war. In einem Fall waren die Aufnahmen wegen einer Überlagerung durch ein Paravasat nicht beurteilbar,

bei wiederholtem Versuch war die pathologische Mamillensekretion nicht mehr provozierbar.

3.2.5 Invasiv-diagnostische und therapeutische Maßnahmen

In Zusammenschau aller Befunde der bildgebenden Verfahren wurde über die weitere Vorgehensweise entschieden. Diese sind in der Abbildung 13 als Flussdiagramm dargestellt.

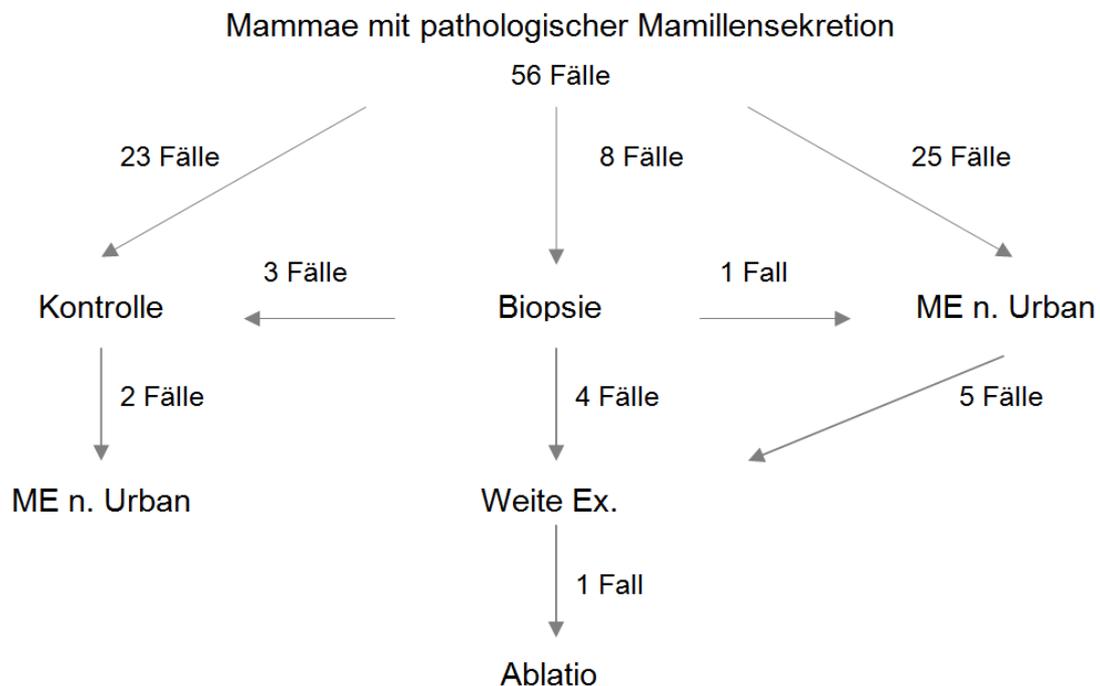


Abbildung 13: Invasiv-diagnostische und therapeutische Maßnahmen

Falls kein pathologischer Hinweis für die Mamillensekretion gefunden wurde, oder wenn die Patientinnen keine weitere invasive Maßnahme wünschten, wurde eine Kontrolle in sechs Monaten empfohlen, dies geschah in 23 Fällen.

Hinzu kommen drei Fälle bei denen eine sonographisch gesteuerte Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie durchgeführt wurde, histopathologisch lediglich eine chronische Entzündung zeigte, so dass im weiteren Verlauf ebenfalls eine Kontrolle in sechs Monaten angeraten wurde.

Insgesamt wurden somit 26 Mammae kontrolliert. Hiervon zeigten vier in der Kontrolluntersuchung eine persistierende Mamillensekretion, wovon zwei auch in der anschließenden bildgebenden Diagnostik weiterhin keine Pathologien aufweisen konnten. Zwei Befunde wurden nach einer Milchgangexstirpation nach Urban histopathologisch untersucht, eine zeigte ein Papillom, in der anderen war eine Entzündung zu erkennen. In den anderen Kontrolluntersuchungen wurden keine Auffälligkeiten gefunden.

In vier Fällen musste auf Grund des histopathologischen Ergebnisses die Ultraschall gesteuerte Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie durch eine weite Exzision ergänzt werden, in einem dieser Fälle musste des Weiteren eine Ablatio vorgenommen werden.

Da das histologische Ergebnis einer Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie ein Papillom zeigte, wurde zu therapeutischen Zwecken anschließend eine Milchgangexstirpation nach Urban durchgeführt.

In 25 Fällen wurde die Milchgangexstirpation nach Urban vorgenommen, ohne dass eine Biopsie vorangegangen war. In fünf Fällen musste wegen des histopathologischen Ergebnisses eine weite Exzision ergänzt werden.

Diese chirurgischen Eingriffe wurden in 77,4% (24/31) an der Universitätsfrauenklinik Würzburg vorgenommen, in 22,6% (7/31) in externen Kliniken (Leopoldina Krankenhaus, Schweinfurt; Missionsärztliche Klinik, Würzburg; Caritas Krankenhaus, Bad Mergentheim).

3.2.6 Histopathologische Untersuchung

Die Aufarbeitung von 29 Gewebepräparaten erfolgte durch das Pathologische Institut der Universität Würzburg. Vier Materialproben wurden in der Gemeinschaftspraxis für Pathologie, Prof. Dr. Heine, Dr. Blume und Prof. Dr. Dämmrich, in Schweinfurt untersucht, da diese Patientinnen in Schweinfurt operiert wurden. Bei der pathologisch-anatomischen Begutachtung wurde insbesondere auf maligne Veränderungen und auf das Vorliegen von Papillomen geachtet. Bei Bedarf wurde der Hormonrezeptorstatus bestimmt sowie weitere immunhistoche-

mische Untersuchungen zum Ausschluss einer invasiven Tumorkomponente durchgeführt.

Bei der Auswertung der Befunde wurde nach verschiedenen Pathologien (Papillom, duktales Carcinoma in situ (DCIS), Mammakarzinom, Abszess, Entzündung und mastopathische Veränderungen (d. h. apokrine Metaplasie, duktale Hyperplasie, fibrozystische Mastopathie, duktale Ektasie und radiäre Narbe)) gesucht. Hierbei muss man zwischen Hauptbefunden (Papillom, duktales Carcinoma in situ (DCIS), Mammakarzinom, Abszess) und Nebenbefunden (Entzündung und mastopathische Veränderungen) unterscheiden (Tabelle 7). Wenn in der Auswertung ein Hauptbefund gefunden wurde, wurde nicht weiter nach den Nebenbefunden gesucht.

Tabelle 7: Befunde der histopathologischen Untersuchungen

Hauptbefunde	Nebenbefunde
Papillom	Entzündung
DCIS	mastopathische Veränderungen
Mammakarzinom	
Abszess	

Auch die Größen der Läsionen wurden in die Auswertung aufgenommen, die bei 17 Proben bestimmt worden sind. In vier Fällen konnten diese nicht eindeutig angegeben werden, da mehrere Pathologien nebeneinander vorlagen. Bei einer Patientin konnte das Ausmaß der Läsion wegen Nachresektionen nicht in der Gesamtheit ermittelt werden.

Folglich konnten in 12 Fällen die Größen in der histopathologischen Untersuchung eindeutig bestimmt und diese auch mit den Größen des MR-mammographischen Befundes verglichen werden.

War der in der MR-Mammographie ermittelte Durchmesser mehr als doppelt so groß als der in der Histopathologie, so wurde von einer Überschätzung gesprochen. Eine Unterschätzung erfolgte, wenn die Läsion in der kernspintomographischen Untersuchung kleiner als halb so groß war. Falls der prozentuale Anteil der MR-mammographisch bestimmten Größe in Bezug zur histopathologischen Größe im Bereich zwischen 50% und 200% lag, wurde dieser als genaue Größenabschätzung definiert.

In 41,1% (23/56) bestand keine Indikation für eine histopathologische Abklärung, so wurde bei diesen Patientinnen lediglich eine Kontrolle vereinbart und die Läsion als benigne deklariert.

Somit waren insgesamt 48 Herde benigne und 8 maligne.

3.3 Datenerfassung

Die Datenerfassung erfolgte mit Hilfe von Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, WA, USA). Nachdem die Patientenakten retrospektiv analysiert wurden, wurden folgenden Parameter in einer Excel-Tabelle erfasst:

- Patientenbezogene Daten: ID, Geburtsdatum, Alter
- Klinischer Untersuchungsbefund (Tabelle 2, siehe Seite 22): Seitigkeit, Farbe und Induzierbarkeit der pathologischen Mamillensekretion
- Befunde der bildgebenden Verfahren: Mammographie (Institut, BI-RADS[®]), Sonographie (US-BI-RADS[®]), MR-Mammographie (Datum der Untersuchung, Befund, Größe des suspekten Areals, MR-BI-RADS[®]), Galaktographie (Befund, BI-RADS[®])
- Invasiv-diagnostische und therapeutische Maßnahmen (Tabelle 8), falls eine OP erfolgte, zusätzlich in welcher Klinik diese durchgeführt wurde
- Postoperatives histologisches Ergebnis (pathologisches Institut, Befund (Tabelle 7) und Größe)
- Einschätzung zur Dignität

Die Daten wurden anschließend kodiert und in SPSS importiert.

Tabelle 8: Angewendete invasiv-diagnostische und therapeutische Maßnahmen

Invasiv-diagnostische und therapeutische Maßnahmen
Kontrolle
Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie
Milchgangexstirpation nach Urban
weite Exzision
Ablatio

3.4 Statistische Auswertung

Die gewonnenen Daten wurden unter Verwendung der Software Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, WA, USA) und der Software IBM SPSS Statistics der Version 19 (IBM Corporation, NY, USA) ausgewertet.

Die Sensitivität, die Spezifität, der positive prädiktive Wert sowie der negative prädiktive Wert wurden mithilfe einer Vierfeldertafel (Tabelle 9) wie folgt errechnet:

$$\text{Sensitivität} = \text{RP} / (\text{RP} + \text{FN})$$

$$\text{Spezifität} = \text{RN} / (\text{RN} + \text{FP})$$

$$\text{Positiver prädiktiver Wert} = \text{RP} / (\text{RP} + \text{FP})$$

$$\text{Negativer prädiktiver Wert} = \text{RN} / (\text{RN} + \text{FN})$$

Tabelle 9: Schema einer Vierfeldertafel

	tatsächlich krank	tatsächlich gesund	Σ
Testergebnis positiv	richtig positiv (RP)	falsch positiv (FP)	RP + FP
Testergebnis negativ	falsch negativ (FN)	richtig negativ (RN)	FN + RN
Σ	RP + FN	FP + RN	Summe

Um vermutete Unterschiede zwischen verschiedenen Gruppen auf Signifikanz zu überprüfen, wurde der Mann-Whitney-Test für unverbundene Stichproben angewendet. Mit Hilfe des Wilcoxon-Paarvergleichstest wurde der Unterscheid zwischen der Dignitätseinschätzung in der MR-Mammographie und der tatsächlichen Dignität der Befunde untersucht.

Es wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 festgelegt, somit wurden Unterschiede bei p-Werten kleiner als 0,05 als signifikant erachtet. Ergebnisse mit einem $p \leq 0,01$ wurden als hochsignifikant gewertet.

Für die Darstellung der Korrelation zwischen MR-mammographisch und histopathologisch ermittelten Größen wurde der Korrelationstest nach Pearson herangezogen.

4 ERGEBNISSE

4.1 Allgemeine Ergebnisse

Zwischen Juli 2009 und Juni 2012 wurden insgesamt 56 Mammae von 50 Patientinnen in die Studie eingeschlossen.

4.1.1 Altersverteilung in der Studie

Das Alter der Studienteilnehmerinnen lag zwischen 19 und 72 Jahren, mit einem Durchschnittsalter von 52,1 Jahren (Standardabweichung $\pm 12,9$ Jahre, Median 53,5 Jahre).

Betrachtete man die 56 Mammae, so betrug das Durchschnittsalter 51,2 Jahre (Standardabweichung $\pm 12,8$ Jahre, Median 52,5 Jahre), diese Altersverteilung ist in Abbildung 14 dargestellt.

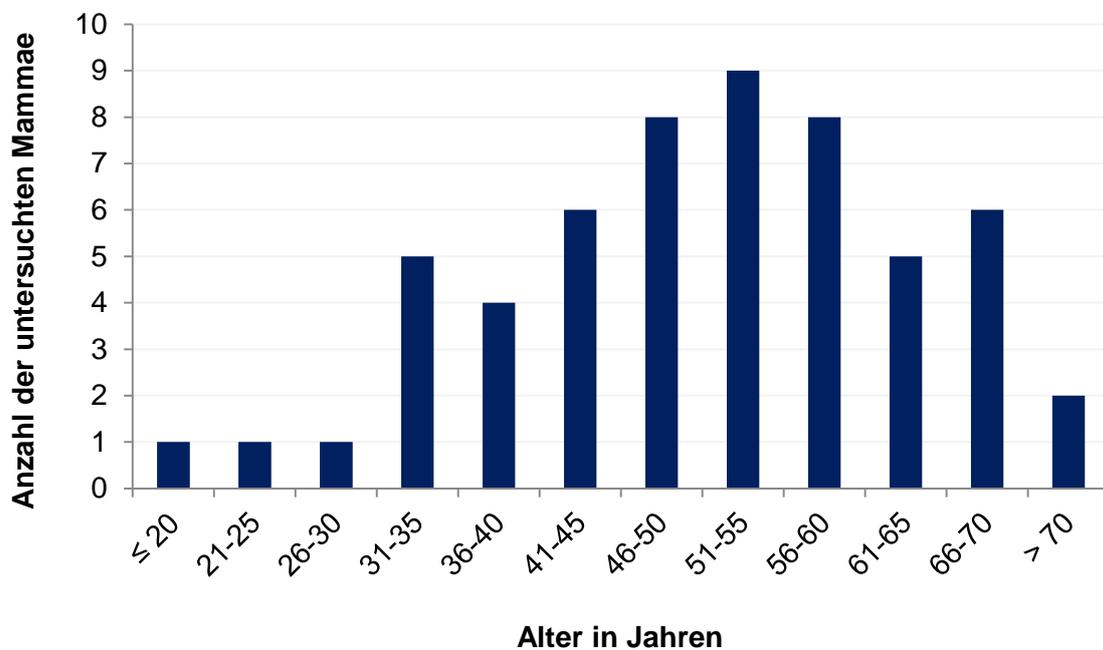


Abbildung 14: Altersverteilung der untersuchten Mammae

Die Altersverteilung bezogen auf die Dignität der Befunde ist in Abbildung 15 dargestellt. Das Durchschnittsalter der Patientinnen mit malignen Befunde betrug 56,1 Jahre (Standardabweichung \pm 11,7 Jahre, Median 57,5 Jahre), das der Patientinnen mit benignen Befunden 50,4 Jahre (Standardabweichung \pm 12,8 Jahre, Median 51 Jahre). Die Patientinnen mit gutartigen Erkrankungen waren damit etwas jünger als diejenigen mit bösartigen Läsionen. Ein signifikanter Unterschied konnte allerdings nicht gezeigt werden ($p = 0,224$).

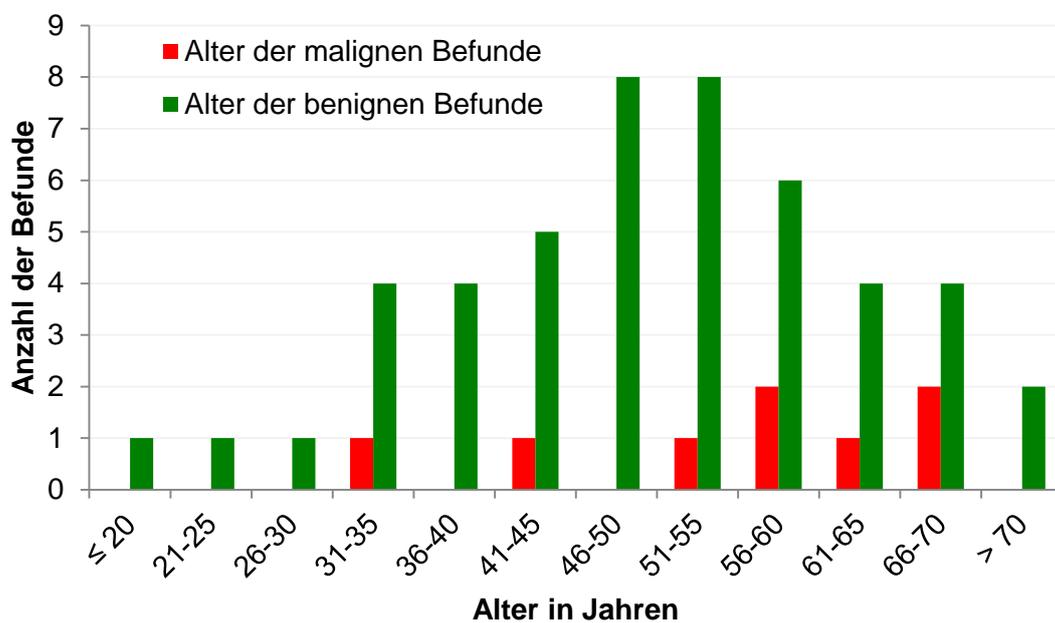


Abbildung 15: Altersverteilung der malignen und der benignen Befunde

Die Häufigkeit einer Malignität bei Patientinnen über dem 50. Lebensjahr lag bei 20,0% (6/30), bei Patientinnen unter oder gleich 50 Jahre bei 7,7% (2/26). Das Malignitätsrisiko ist über dem 50. Lebensjahr ist somit höher, jedoch bei einem $p = 0,272$ nicht signifikant.

4.1.2 Ergebnisse der klinischen Untersuchungen

Die Ergebnisse der klinischen Untersuchungen sind in Tabelle 10 gezeigt. Wie schon erwähnt, wiesen sechs Patientinnen eine beidseitige pathologische Ma-

millensekretion auf, so dass in 78,6% (44/56) eine einseitige, in 12 (21,4%) Fällen eine beidseitige Sekretion vorlag. Das Sekret war in 55,4% (31/56) blutig, in 44,6% (25/56) nicht-blutig. Aus 23 (41,1%) Brüsten konnte nur unter manueller Kompression eine Sekretion hervorgerufen werden, bei 33 (58,9%) Mammae war eine spontane Sekretion sichtbar.

Tabelle 10: Ergebnisse der klinischen Untersuchungen

	Ergebnisse	
Seitigkeit	einseitig 78,6% (44/56)	beidseitig 21,4% (12/56)
Farbe	nicht-blutig 44,6% (25/56)	blutig 55,4% (31/56)
Induzierbarkeit	spontan 58,9% (33/56)	provozierbar 41,1% (23/56)

4.1.3 Ergebnisse der bildgebenden Diagnostik

4.1.3.1 Befunde der MR-Mammographie und der Galaktographie

Die Ergebnisse der bildgebenden Diagnostik sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

In 28,6% (16/56) der Fälle wurde kein MR-mammographisches Korrelat zu der pathologischen Sekretion gefunden. 71,4% (40/56) wiesen eine Pathologie auf. Dabei traten am häufigsten Papillome mit 57,1% (32/56) auf, gefolgt von dukta- len Carcinomata in situ mit 8,9% (5/56), daneben in 3,6% (2/56) Mammakarzi- nome und in 1,8% (1/56) ein Abszess.

Die anschließende Galaktographie wurde in 13 (23,2%) Fällen abgelehnt. Bei den restlichen 43 (76,7%) Fällen wurde eine Untersuchung begonnen, die zu 23,3% (10/43) dann doch nicht durchgeführt werden konnte. In 60,5% (26/43) wurde in der Galaktographie ein Hinweis auf eine Pathologie gefunden, in 16,3%

(7/43) konnte die Untersuchung keine Erklärung für die pathologische Mamillensekretion liefern.

Tabelle 11: Ergebnisse der bildgebenden Diagnostik

	Ergebnisse				
MRM	opB 28,6% (16/56)	Pap. 57,1% (32/56)	DCIS 8,9% (5/56)	Ca. 3,6% (2/56)	Abszess 1,8% (1/56)
Gala	opB 16,3% (7/43)	path. Korr 60,5% (26/43)	nicht mgl. 23,3% (10/43)		

Als Beispiel sind die Aufnahmen der Mammographie, MR-Mammographie und Galaktographie einer 65-jährigen Patientin mit einseitiger, nicht-blutiger pathologischer Mamillensekretion im Folgenden dargestellt (Abbildung 16, Abbildung 17 und Abbildung 18). In der histopathologischen Untersuchung zeigte sich nach einer Milchgangextirpation ein Papillom.



Abbildung 16: Mammographie eines histologisch gesicherten Papilloms
 Mammographie einer 65-jährigen Patientin (siehe auch Abbildung 17, Seite 52 und
 Abbildung 18, Seite 53) mit einseitiger, nicht-blutiger pathologischer Mamillensekretion.
 Kein Nachweis suspekter gruppierter Mikrokalzifikationen oder einer Raumforderung.
 Mx-BI-RADS® 2.

- a Linke Brust in der kraniokaudalen Ebene (CC).
- b Linke Brust in der mediolateral obliquen Ebene (MLO).

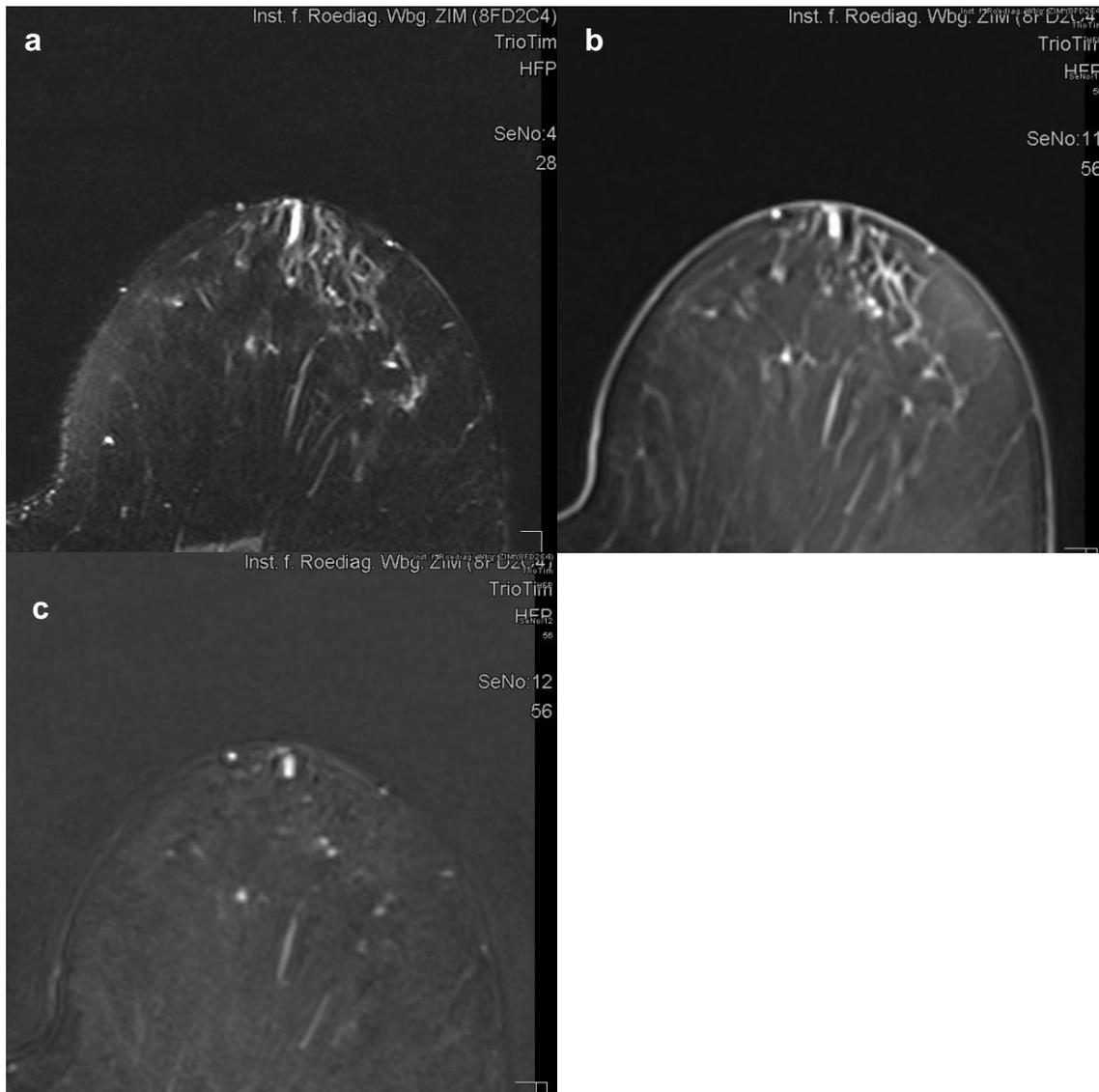


Abbildung 17: MR-Mammographie eines histologisch gesicherten Papilloms
 MR-Mammographie einer 65-jährigen Patientin (siehe auch Abbildung 16, Seite 51 und
 Abbildung 18, Seite 53) mit einseitiger, nicht-blutiger pathologischer Mamillensekretion.
 Solitäre intraduktale Raumforderung direkt retromamillär beginnend und nach 6 Uhr
 ziehend in einer Gesamtlänge von knapp 1 cm. MR-BI-RADS® 3.

- a T₂-gewichtete SPAIR-Sequenz
- b T₁-gewichtete dynamische f3d-Sequenz nach Kontrastmittelgabe
- c Subtraktion der T₁-gewichteten Aufnahmen vor und nach Kontrastmittelgabe

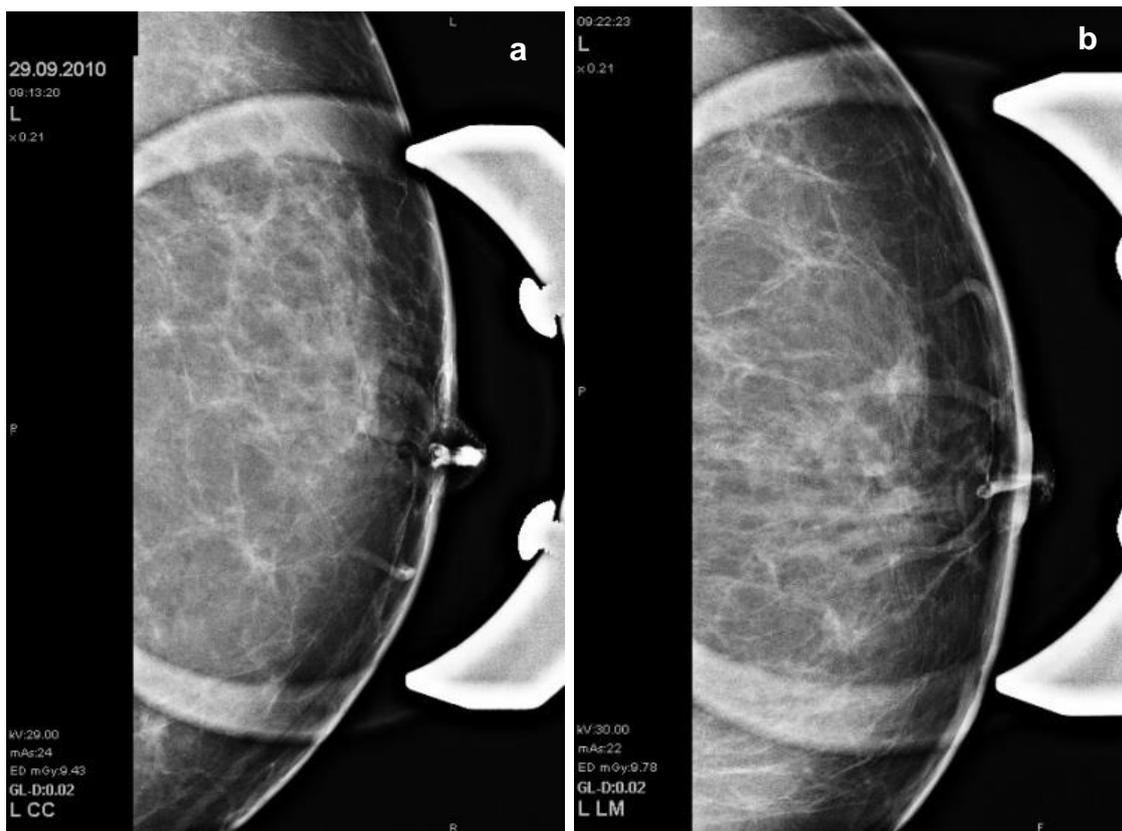


Abbildung 18: Galaktographie eines histologisch gesicherten Papilloms
 Galaktographie einer 65-jährigen Patientin (siehe auch Abbildung 16, Seite 51 und Abbildung 17, Seite 52) mit einseitiger, nicht-blutiger pathologischer Mamillensekretion. Nach Injektion von wenigen Milliliter Kontrastmittel zeigt sich in der anschließend durchgeführten Mammographie in Vergrößerungstechnik korrespondierend zum MR-Befund eine direkt hinter der Mamille gelegene intraduktale Raumforderung, die zu einem Gangabbruch führt. Eine Angabe zur Ausdehnung der Raumforderung ist der Galaktographie nicht möglich. BI-RADS® 3.

- a Linke Brust in der kraniokaudalen Ebene (CC).
- b Linke Brust in der lateromedialen Ebene (LM).

4.1.3.2 Ergebnisse der BI-RADS®-Kategorien

Zur Einschätzung der Dignität und Festlegung der weiteren Vorgehensweise wurde in den einzelnen bildgebenden Untersuchungen eine Einteilung der Befunde mittels der BI-RADS®-Klassifikation vorgenommen (Tabelle 12 und Abbildung 19). Aufgrund der Einschlusskriterien kamen die BI-RADS®-Kategorien 4 und 5 in der Mammographie und in der Mammasonographie nicht vor.

In der Mammographie wiesen die meisten Befunde mit 58,6% (17/29) eine BI-RADS® 2-Kategorie auf, gefolgt von BI-RADS® 0 mit 20,7% (6/29) und von BI-RADS® 3 mit 17,2% (5/29).

Die BI-RADS®-Kategorien bei der Mammasonographie wurden folgendermaßen verteilt: Am häufigsten mit 32,1% (18/56) wurden die Befunde als BI-RADS® 3 deklariert, gefolgt von BI-RADS® 0 mit 30,4% (17/56) und von BI-RADS® 2 mit 28,6% (16/56).

In der MR-Mammographie wurde kein Befund als BI-RADS® 0 oder BI-RADS® 1 eingeordnet. Die meisten Befunde bekamen mit 50,0% (28/56) BI-RADS® 3, gefolgt von BI-RADS® 2 mit 28,6% (16/56) und von BI-RADS® 4 mit 19,6% (11/56).

In der Galaktographie wurde ebenfalls kein Befund als BI-RADS® 0 und als BI-RADS® 1 kategorisiert. Am häufigsten mit 60,6% (20/33) wurde auch hier die Kategorie BI-RADS® 3 vergeben, gefolgt von BI-RADS® 4 mit 27,3% (9/33).

Tabelle 12: Ergebnisse der bildgebenden Diagnostik in Bezug auf die BI-RADS®-Kategorien

	BI-RADS®0	BI-RADS®1	BI-RADS®2	BI-RADS®3	BI-RADS®4	BI-RADS®5
Mx	20,7% (6/29)	3,4% (1/29)	58,6% (17/29)	17,2% (5/29)	0% (0/29)	0% (0/29)
US	30,4% (17/56)	8,9% (5/56)	28,6% (16/56)	32,1% (18/56)	0% (0/56)	0% (0/56)
MRM	0% (0/56)	0% (0/56)	28,6% (16/56)	50,0% (28/56)	19,6% (11/56)	1,8% (1/56)
Gala	0% (0/33)	0% (0/33)	9,1% (3/33)	60,6% (20/33)	27,3% (9/33)	3,0% (1/33)

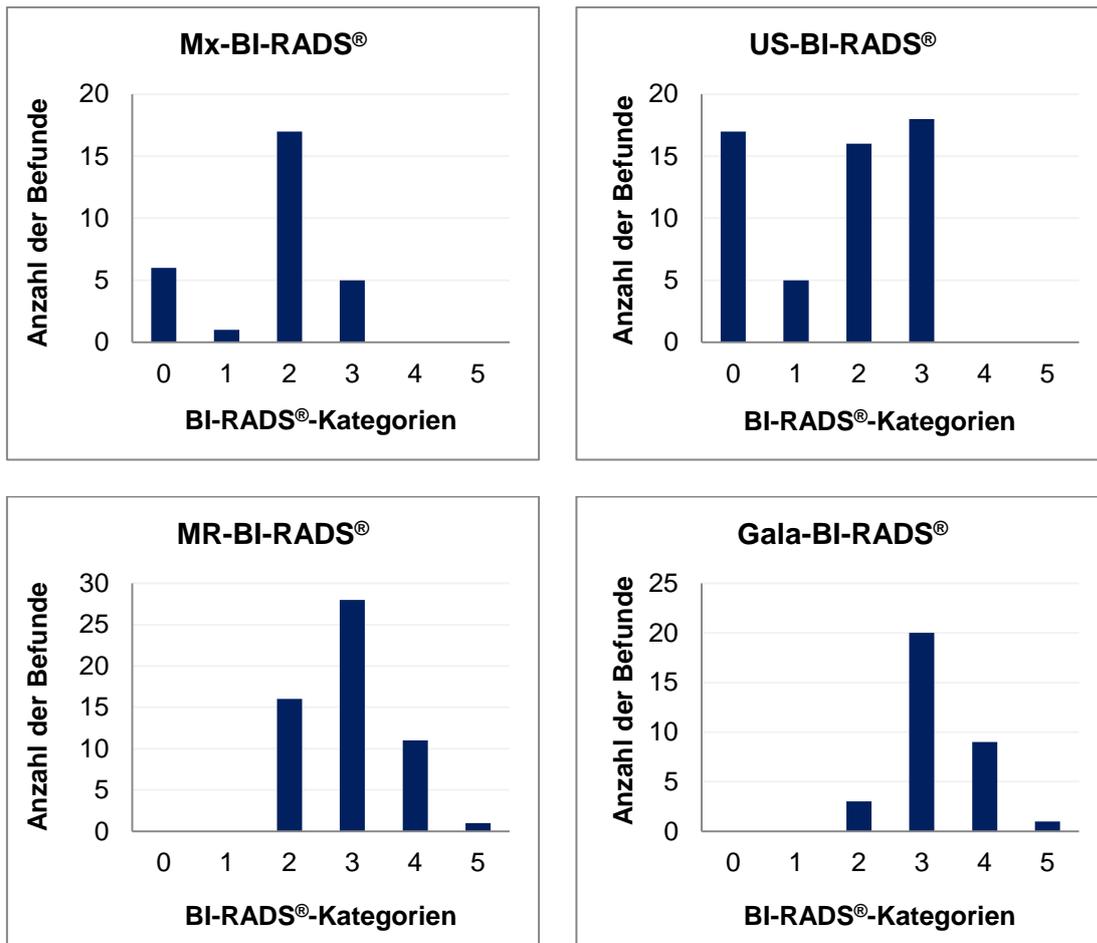


Abbildung 19: Häufigkeiten der einzelnen BI-RADS®-Kategorien in den jeweiligen Modalitäten

Die Verteilung der acht histologisch gesicherten malignen Befunde in den BI-RADS®-Kategorien jeder Modalität ist in Tabelle 13 zusammengefasst. In der konventionellen Mammographie war der Malignomanteil 16,7% (1/6) in der BI-RADS®-Kategorie 0, 5,9% (1/17) in der BI-RADS®-Kategorie 2 und 40,0% (2/5) in der BI-RADS®-Kategorie 3. In der Mammasonographie wurde in 23,5% (4/17) ein Malignom in der BI-RADS®-Kategorie 0 gefunden, in 12,5% (2/16) in der BI-RADS®-Kategorie 2 und in 11,1% (2/18) in der BI-RADS®-Kategorie 3. Man beachte dabei, dass die BI-RADS®-Kategorie 2 für sicher benigne Läsionen definiert ist. Sowohl in der MR-Mammographie als auch in der Galaktographie waren keine der Befunde der BI-RADS®-Kategorie 2 maligne. In der MR-Mammographie fand man in der BI-RADS®-Kategorie 3 in 7,1% (2/28) eine

bösartige Läsion, in der BI-RADS®-Kategorie 4 in 45,5% (5/11) und in der BI-RADS®-Kategorie 5 in 100% (1/1). Ähnliche Ergebnisse zeigte die Galaktographie: 10,0% (2/20) der Befunde in der BI-RADS®-Kategorie 3 waren maligne, 55,6% (5/9) der Befunde der BI-RADS®-Kategorie 4 und 100% (1/1) der Befunde der BI-RADS®-Kategorie 5.

Tabelle 13: Anteil der malignen Befunde in den jeweiligen BI-RADS®-Kategorien

	BI-RADS®0	BI-RADS®1	BI-RADS®2	BI-RADS®3	BI-RADS®4	BI-RADS®5
Mx ^{*)}	16,7% (1/6)	0,0% (0/1)	5,9% (1/17)	40,0% (2/5)	-	-
US	23,5% (4/17)	0,0% (0/5)	12,5% (2/16)	11,1% (2/18)	-	-
MRM	-	-	0,0% (0/16)	7,1% (2/28)	45,5% (5/11)	100% (1/1)
Gala	-	-	0,0% (0/3)	10,0% (2/20)	55,6% (5/9)	100% (1/1)

^{*)} n = 4 statt 8, da in vier Fällen im Befund der externen Mammographie keine Angaben zur BI-RADS®-Kategorie gemacht wurden.

4.1.3.3 Geschätzte Größe in der MR-Mammographie

In der MR-Mammographie wurde der größte erkennbare Durchmesser der 40 gefundenen Herdbefunde ausgemessen. 70 mm maß die größte Läsion, 3 mm die kleinste. Es ergibt sich rechnerisch ein Durchschnitt von 15,7 mm (Standardabweichung ± 15,2 mm, Median 9 mm), wobei 65,0% (26/40) der durch die MR-Mammographie detektierten Herdbefunde kleiner oder gleich 10 mm gemessen wurden, davon sieben (17,5%) sogar kleiner oder gleich 5 mm. Die Verteilung ist in Abbildung 20 dargestellt.

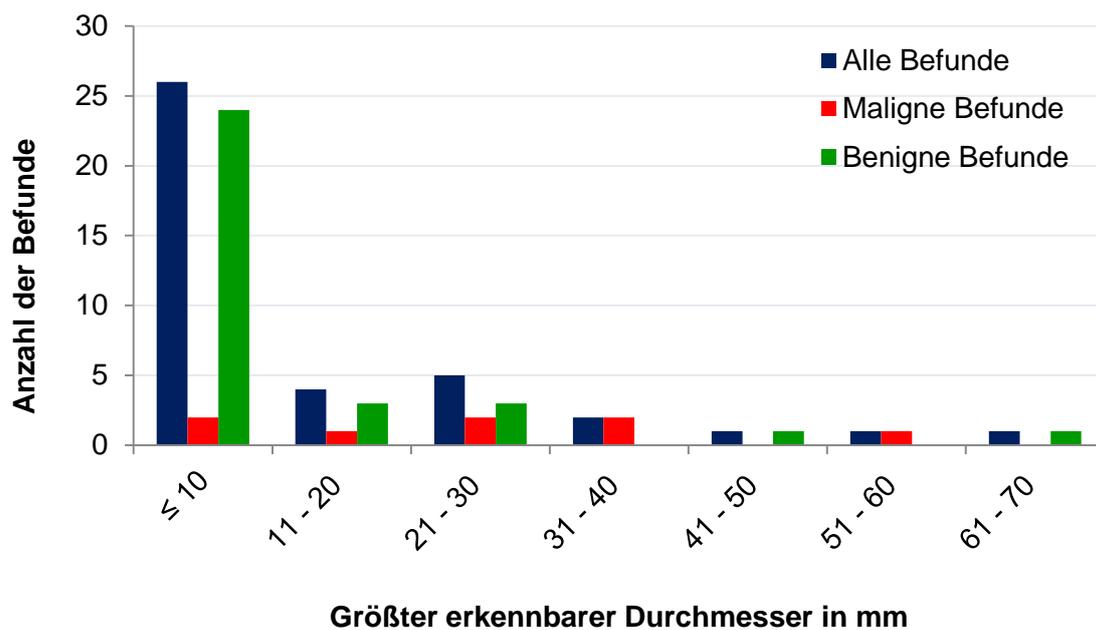


Abbildung 20: Verteilung der geschätzten Größen der MR-mammographisch detektierten Herdbefunde

Der größte Befund mit 70 mm deutete in der MR-Mammographie auf ein duktales Carcinoma in situ hin, die Histologie zeigte allerdings nur ein Papillom. Auch der zweitgrößte Befund mit 51 mm (siehe Abbildung 9, Seite 33) zeigte MR-mammographisch das Verhalten eines duktales Carcinoma in situ, was in der Histologie bestätigt wurde. Ein weiteres kernspintomographisch vermutetes DCIS mit einer Größe von 50 mm konnte in der Histologie nicht bestätigt werden, hier fand man lediglich entzündliche Veränderungen. Die zwei Läsionen der Gruppe der 31 - 40 mm großen Herde zeigten eine größte Ausdehnung von jeweils 40 mm und Merkmale eines Mammakarzinoms (siehe Abbildung 8, Seite 31), diese konnten histologisch bestätigt werden.

Ebenfalls in Abbildung 20 ist die Verteilung der MR-Mammographisch geschätzten Größen in Abhängigkeit von der Dignität der Befunde. Die malignen Befunde hatten eine durchschnittliche geschätzte Größe von 27,0 mm (Standardabweichung \pm 15,0 mm, Median 26,5 mm). Die gutartigen Läsionen zeigten in der MR-Mammographie eine Durchschnittsgröße von 12,8 mm (Standardabweichung \pm 10,0 mm, Median 10,0 mm).

chung \pm 13,8 mm, Median 8 mm). Die malignen Befunde waren dabei signifikant größer als die benignen ($p = 0,020$).

Das Malignitätsrisiko in den jeweiligen Größengruppen ist in Tabelle 14 dargestellt. Die Wahrscheinlichkeit eines bösartigen Befunds bei Läsionen, die in der MR-Mammographie als kleiner oder gleich 10 mm gemessen wurden, lag bei 7,7% (2/26), bei Läsionen zwischen 11 und 20 mm bei 25,0% (1/4), bei Läsionen zwischen 21 und 30 mm bei 40,0% (2/5) und bei Läsionen zwischen 31 und 40 mm bei 100% (2/2). Dabei ist erkennbar, dass mit zunehmender Größe das Risiko für eine bösartige Läsion steigt. Dies ist bei einem $p = 0,019$ signifikant.

Tabelle 14: Malignitätsrisiko der Befunde in der jeweiligen Gruppe der geschätzten Größe in der MR-Mammographie

Größe in mm	≤ 10	11 - 20	21 - 30	31 - 40	41 - 50	51 - 60	61 - 70
Malignitätsrisiko	7,7% (2/26)	25,0% (1/4)	40,0% (2/5)	100% (2/2)	0,0% (0/1)	100% (1/1)	0,0% (0/1)

In 25% (2/8) waren die malignen Befunde in der Kernspintomographie auf kleiner oder gleich 10 mm geschätzt worden, in 75% (6/8) größer als 10 mm.

4.1.4 Häufigkeiten der invasiv-diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen

In Zusammenschau der Befunde aus der bildgebenden Diagnostik und nach Rücksprache mit den Patientinnen wurde über das weitere Vorgehen entschieden (Abbildung 21). In 23 (41,1%) Fällen wurde eine Kontrolle in sechs Monaten vereinbart. Acht (14,3%) Fälle wurden durch eine Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie weiter abgeklärt. In 25 (44,6%) Fällen entschied man sich für eine Milchgangexstirpation nach Urban.

Aufgrund der histopathologischen Ergebnisse der Stanzbiopsien wurden drei Läsionen als kontrollbedürftig eingestuft, bei einer Läsion war eine Milchgang-

exstirpation nach Urban indiziert und vier Läsionen mussten durch eine weite Exzision ergänzt werden, wobei das therapeutische Vorgehen bei einem Befund durch eine Ablatio erweitert werden musste.

Insgesamt mussten fünf Läsionen nachreseziert werden, da in der histologischen Untersuchung die Milchgangexstirpation nach Urban sich nicht als ausreichend erwies.

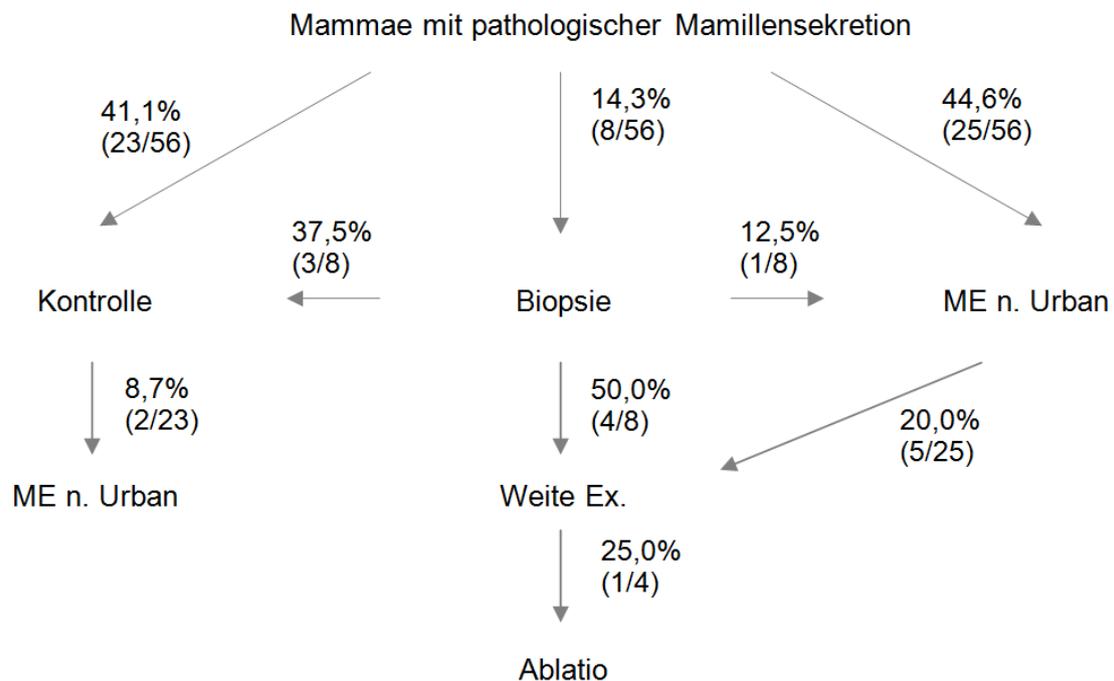


Abbildung 21: Häufigkeiten der invasiv-diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen

Als endgültige therapeutische Maßnahme wurden 21 (37,5%) Milchgangexstirpationen nach Urban durchgeführt, 8 (14,3%) weite Exzisionen und eine (1,8%) Ablatio. In 26 (46,4%) Fällen war keine chirurgische Maßnahme durchgeführt worden, für diese Läsionen wurde lediglich eine Kontrolle in sechs Monaten empfohlen, davon in drei Fällen nach der Stanzbiopsie.

Hierbei wurden Mammographien und/oder Sonographien, aber auch MR-Mammographien durchgeführt. Das längste Kontrollintervall zwischen der initia-

len MR-Mammographie und der letzten Kontrolluntersuchung betrug drei Jahre, wobei diese Patientinnen mehrfach vorstellig waren, das kürzeste 5,4 Monate, bei einem Durchschnitt von 17,4 Monaten (Standardabweichung \pm 10,0 Monate, Median 16,5 Monate).

Bei zwei Patientinnen mit persistierenden Beschwerden in den Kontrolluntersuchungen wurde sekundär eine Milchgangexstirpation nach Urban durchgeführt. So wurde bei einer Patientin nach einem Intervall von ca. 2 Jahren ein 3 mm großes Papillom nachgewiesen, bei der anderen ergab die histopathologische Untersuchung nach einem Intervall von 16 Monaten eine chronische Entzündung. Die anderen an der Uniklinik Würzburg durchgeführten Kontrolluntersuchungen wiesen keine Pathologien nach.

4.1.5 Ergebnisse der histopathologischen Untersuchungen

4.1.5.1 Befunde der histopathologischen Untersuchungen

Eine histopathologische Gewebeprobe konnte in 33 Fällen gewonnen werden (Tabelle 15, Abbildung 22). Dabei zeigte sich in 39,4% (13/33) ein Papillom, in 6,1% (2/33) wurde neben einem Papillom auch ein duktales Carcinoma in situ gefunden. In drei (9,1%) Fällen wurde ein duktales Carcinoma in situ allein diagnostiziert. Invasive Karzinome kamen in drei (9,1%) Fällen neben einem duktales Carcinoma in situ vor. Ein (3,0%) Befund zeigte einen Abszess. In 33,3% (11/33) konnte keiner dieser Hauptbefunde gefunden werden. Als Nebenbefunde kamen fünf Mal (15,2%) chronische Entzündungen und sechs Mal (10,9%) mastopathische Veränderungen vor.

Tabelle 15: Ergebnisse der histopathologischen Untersuchungen

Hauptbefund	66,7% (22/33)	
Papillom	39,4% (13/33)	
DCIS und Papillom	6,1% (2/33)	15,2% (5/33)
DCIS	9,1% (3/33)	
invasives Karzinom und DCIS	9,1% (3/33)	
Abszess	3,0% (1/33)	
Nebenbefunde	33,3% (11/33)	
chronische Entzündung	15,2% (5/33)	
mastopathische Veränderungen	10,9% (6/33)	

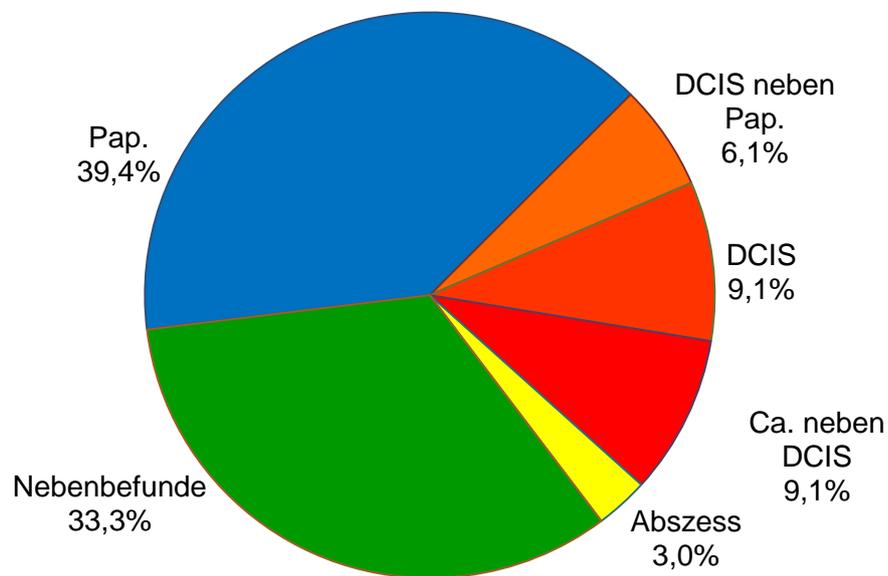


Abbildung 22: Prozentuale Verteilung der histopathologischen Befunde

Die Läsionen, die auch nach dem ersten follow-up nicht histopathologisch untersucht wurden, wurden durch bildgebende Maßnahmen kontrolliert und als benigne deklariert. Auch bei weiteren Kontrolluntersuchungen ergab sich bei diesen Fällen kein Anhalt für Malignität. Insgesamt waren somit 48 (85,7%) Läsionen benigne und 8 (14,8%) maligne.

Die malignen Läsionen sind in der Tabelle 16 mit den klinischen und bildgebenden Befunden zusammengefasst. 87,5% (7/8) der malignen Befunde traten bei einseitiger pathologischer Mamillensekretion auf. In 75% (6/8) waren diese blutig und in 87,5% (7/8) war der Ausfluss spontan. In 50,0% (4/8) deutete der MR-mammographische Befund auf ein Papillom hin. Hiervon waren drei Läsion ein low-grade DCIS. In einem (12,5%) Fall konnte in der Galaktographie kein Hinweis auf eine Pathologie gefunden werden.

Tabelle 16: Charakteristika der Läsionen mit nachgewiesener Malignität

Alter (Jahre)	BI-RADS® (Mx/US/MR/Gala)	MRM Befund	MRM Größe (mm)	Galaktophographie	Maßnahmen	Histologie Befund	Hist. Größe (mm)
64	2/2/3/3	Papillom	7	path. Korrelat	ME, weite Ex.	low-grade DCIS	13
70	-/0/4/4	Papillom	7	path. Korrelat	ME, weite Ex.	low-grade DCIS	4
41 ^{nb}	3/3/3/3	Papillom	25	path. Korrelat	Biopsie, weite Ex.	low-grade DCIS	
69 ^p	3/0/4/4	Papillom	18	path. Korrelat	ME, weite Ex.	invasives duktales Mamma-Ca.	18
58	-/3/4/4	Mamma-Ca.	40	path. Korrelat	Biopsie, weite Ex.	invasives duktales Mamma-Ca.	
35 ^{bds,nb}	-/0/5/5	DCIS	51	kein path. Korrelat	Biopsie, weite Ex., Ablatio	high-grade DCIS	
55	-/2/4/4	DCIS	28	path. Korrelat	ME, weite Ex.	intermediate-grade DCIS	
57	0/0/4/4	Mamma-Ca.	40	path. Korrelat	Biopsie, weite Ex.	invasives duktales Mamma-Ca.	50

^{bds} beidseitige Sekretion

^{nb} nicht-blutige Sekretion

^p Sekretion nur manuell provozierbar

4.1.5.2 Größenausdehnung in den histopathologischen Untersuchungen

Bei der histopathologischen Untersuchung wurde wenn möglich der größte Durchmesser angegeben, dies war bei 12 Präparaten der Fall. Dabei zeigte

sich ein Durchschnittswert von 9,8 mm (Standardabweichung \pm 13,0 mm, Median 4,5 mm). Die Größenverteilung dieser Befunde ist in Abbildung 23 dargestellt.

Analog zur MR-Mammographie waren histopathologisch die größten Durchmesser bei malignen Befunden anzutreffen. Die Läsion mit dem größten Durchmesser von 50 mm stellte ein invasives Mammakarzinom mit peritumoralem duktalem Carcinoma in situ dar, genauso wie der zweitgrößte Befund mit einer Größenausdehnung von 18 mm. Gefolgt von einer Läsion mit einer Größe von 13 mm, die ein duktales Carcinoma in situ allein zeigte.

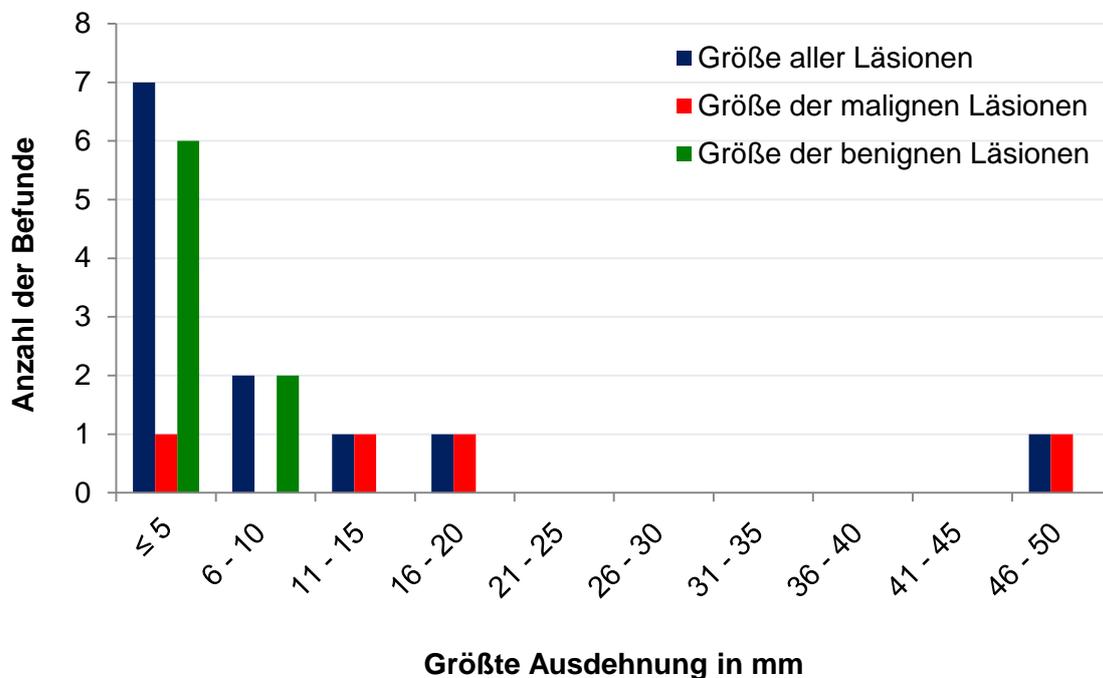


Abbildung 23: Größenverteilung der histopathologischen Befunde

Alle drei Läsionen, die größer als 10 mm waren, zeigten ein Malignom. Unter den restlichen 9 Läsionen verbarg sich ein (11,1%) duktales Carcinoma in situ mit einer Größe von 4 mm. Diese beiden Gruppen unterschieden sich bei einem $p = 0,048$ signifikant. In 75% (3/4) waren die malignen Befunde größer als 10 mm, in 25% (1/4) kleiner als 10 mm.

4.2 Vergleich der MR-Mammographie mit der Histopathologie

Die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchungen sowie die Ergebnisse der Kontrolluntersuchungen wurden als Goldstandard betrachtet.

4.2.1 Dignitätseinschätzung mittels MR-Mammographie

Laut den histopathologischen Untersuchungen und den Kontrolluntersuchungen waren 8 Befunde maligne und 48 benigne.

In der MR-Mammographie wurde die Dignität mit Hilfe der BI-RADS[®]-Kategorien eingeschätzt. Vereinfacht kann man sagen, dass die Kategorien BI-RADS[®] 1 - 3 als benigne und die Kategorien BI-RADS[®] 4 - 5 als maligne zu werten sind. Es muss jedoch betont werden, dass dies eine Vereinfachung ist. Wie in Tabelle 6 auf Seite 37 zu sehen, sind die Befunde der BI-RADS[®]-Kategorie 3 wahrscheinlich gutartig, mit der Empfehlung von kurzfristigen Verlaufskontrollen. Die Kategorie BI-RADS[®] 4 beschreibt suspekta Befunde, die zur sicheren Einschätzung histopathologisch untersucht werden sollen.

Nach dieser vereinfachten Einteilung wären laut MR-Mammographie 44 Befunde benigne und 12 maligne.

Nach dem Wilcoxon-Paarvergleichstest wurde ein p-Wert von 0,15 errechnet, so dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Einschätzung der Dignität der MR-Mammographie durch die BI-RADS[®]-Klassifikation und der tatsächlichen Dignität der Befunde gab.

Verglich man die Dignitätseinschätzung der MR-Mammographie mit der der Histologie paarweise, so ergab sich in 85,7% (48/56) eine Übereinstimmung. Die acht (14,3%) Fälle, in der es keine Übereinstimmung in der Einschätzung der Dignität gab, sollen im Folgenden näher betrachtet werden. Sechs hiervon wurden in der MR-Mammographie als BI-RADS[®] 4 eingestuft, die histopathologischen Ergebnisse stellten jedoch benigne Befunde dar. In zwei Fällen wurde kernspintomographisch der Verdacht einer BI-RADS[®] 3 Läsion geäußert, die sich allerdings in der Histologie als low-grade DCIS herausstellte. Einer dieser falsch negativen Befunde ist in der Abbildung 24 dargestellt.

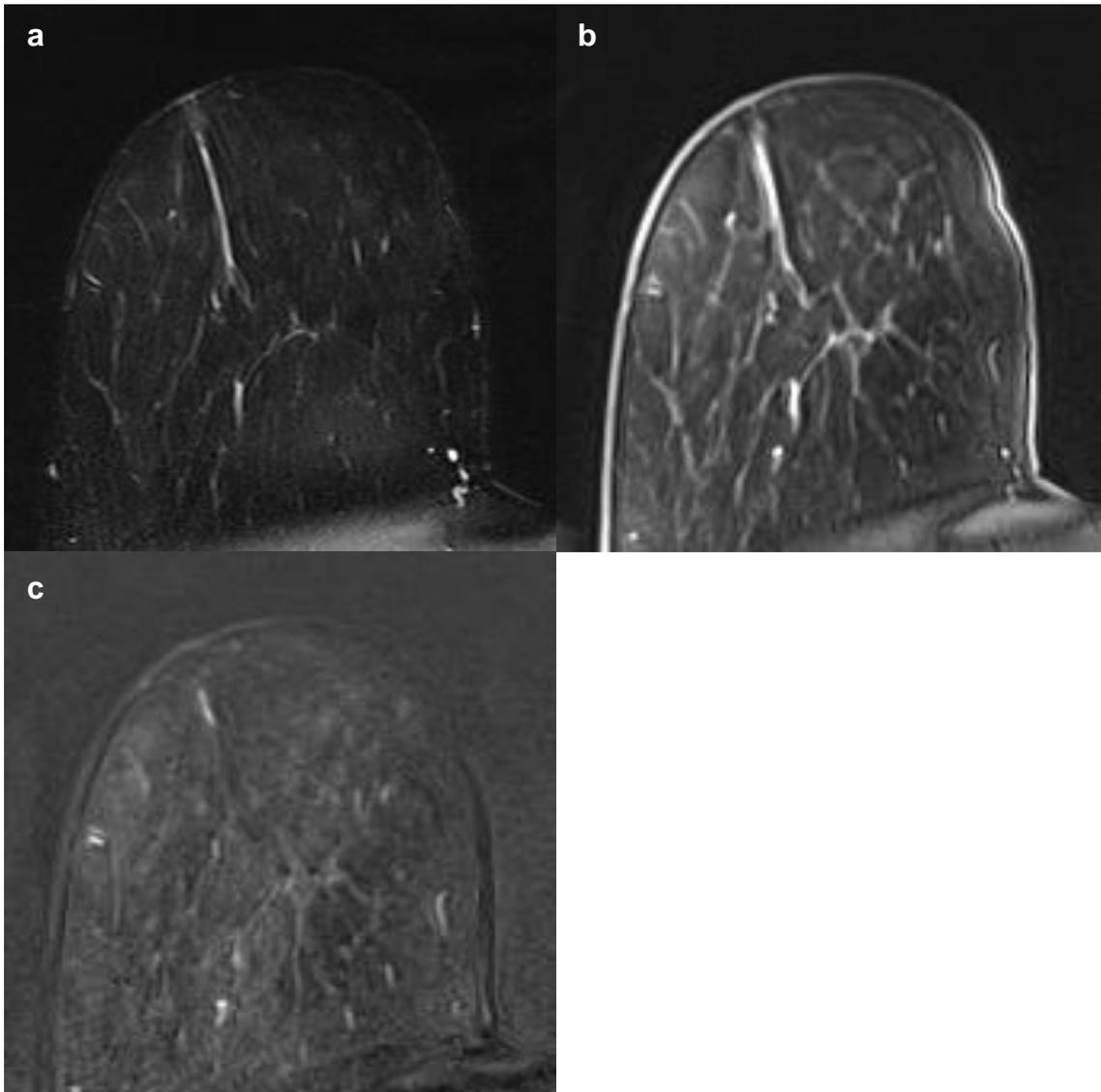


Abbildung 24: MR-Mammographie mit falsch negativem Befund

64-jährige Patientin mit einseitiger, blutiger pathologischer Mamillensekretion. In der MR-Mammographie zeigt sich eine insuspekt Kontrastmittel aufnehmende Veränderung bei einem linearen Enhancement in einem Milchgang, möglicherweise einem kleinem intramammärem Papillom entsprechend. Kernspintomographisch kein Hinweis auf ein invasives Tumorwachstum. MR-BI-RADS® 3. In der histopathologischen Untersuchung wurde ein low-grade DCIS nachgewiesen.

- a T₂-gewichtete SPAIR-Sequenz
- b T₁-gewichtete dynamische fl3d-Sequenz nach Kontrastmittelgabe
- c Subtraktion der T₁-gewichteten Aufnahmen vor und nach Kontrastmittelgabe

Somit wurden sechs falsch positive Befunde und zwei falsch negative Befunde detektiert (siehe Tabelle 17), wobei die falsch negativen Befunde low-grade DCIS waren. Daraus ergab sich eine Spezifität von 87,5% und eine Sensitivität von 75,0% für die Dignitätseinschätzung durch die BI-RADS®-Klassifikation. Der positive prädiktive Wert betrug 50%, der negative prädiktive Wert 95,5%.

Tabelle 17: Vierfeldertafel zur Einschätzung der Dignität mittels MR-Mammographie

	Histologie/ Kontrolle maligne	Histologie/ Kontrolle benigne	Σ
MR-mammographisch maligne (BI-RADS® ≥ 4)	6	6	12
MR-mammographisch benigne (BI-RADS® ≤ 3)	2	42	44
Σ	8	48	56

Alle falsch positiven beziehungsweise falsch negativen Befunde waren nur aus den BI-RADS® - Kategorien 3 und 4. Keiner der Befunde, die als BI-RADS®-Kategorie 2 oder 5 eingeschätzt wurden, war falsch negativ beziehungsweise positiv.

4.2.2 Verdachtsdiagnosen der MR-Mammographie

In der MR-Mammographie wurde nach genauer Betrachtung der morphologischen und dynamischen Eigenschaften eine Verdachtsdiagnose geäußert. Diese wurde mit dem Ergebnis der 33 histologisch abgeklärten Läsionen verglichen.

Die MR-Mammographie ergab für diese 33 Läsionen anhand ihrer morphologischen und dynamischen Eigenschaften folgende Verdachtsdiagnosen: 24 Papillome, fünf duktale Carcinomata in situ, zwei invasive Mammakarzinome und ein Abszess. Eine Läsion zeigte in der MR-Mammographie kein Korrelat. Diese

Ergebnisse wurden mit den Befunden der Histopathologie korreliert, wobei man beachten muss, dass bei gleichzeitigem Nachweis eines Papilloms und eines duktales Carcinoma in situ nebeneinander, dies in der Korrelation als DCIS gerechnet wurde. Wenn in der Histologie lediglich mastopathische oder entzündliche Veränderungen gefunden wurden, zählte ein negativer MR-mammographischer Befund, d. h. kein pathologisches Korrelat für die Mamillensekretion, als Übereinstimmung.

Von den drei histopathologisch nachgewiesenen Mammakarzinomen wurden zwei (66,7%) in der MR-Mammographie richtig erkannt. 40,0% (2/5) der histologisch gesicherten duktales Carcinomata in situ und 92,3% (12/13) der Papillome konnten in der Kernspintomographie diagnostiziert werden.

In 54,5% der Fälle (18/33) stimmten die Histologie und die MR-Mammographie überein, in 45,5% (15/33) jedoch nicht. Hiervon wurde in drei Fällen in der Kernspintomographie der Verdacht auf ein Papillom geäußert, in der Histologie wurde jedoch ein low-grade DCIS nachgewiesen. In einem Fall zeigte sich das in der MR-Mammographie vermutete Papillom in der Histologie als ein invasives Mammakarzinom. Diese vier Fälle sind als falsch negative Ergebnisse zu werten (Tabelle 18). In den restlichen elf Fällen wurde in der MR-Mammographie eine Verdachtsdiagnose geäußert, die in der Histologie nicht nachgewiesen werden konnte. So wurden in acht Fällen in der Histologie kein Papillom, sondern lediglich nebenbefundliche Veränderungen gefunden. In drei Fällen sprachen die Eigenschaften in der MR-Mammographie für ein duktales Carcinoma in situ, in der Histologie konnte ein Papillom und in den anderen beiden Fällen nur mastopathische beziehungsweise entzündliche Veränderungen nachgewiesen werden.

Tabelle 18: Vierfeldertafel zum Vergleich der Verdachtsdiagnosen der MR-Mammographie mit den histopathologischen Befunden

	histologisch positiv	histologisch negativ	Σ
MR-mammographisch positiv	17	11	28
MR-mammographisch negativ	4	1	5
Σ	21	12	33

Daraus ergab sich eine Spezifität von 8,3% und eine Sensitivität von 81,0% für die Verdachtsdiagnosen der MR-Mammographie. Der positive Vorhersagewert war 60,7%, der negative Vorhersagewert 20,0%.

Die niedrige Spezifität ist stark von der Anzahl der richtig negativen Befunden abhängig. Da 93,8% (15/16) der negativen MR-Befunde nicht histopathologisch untersucht wurden, ist die Spezifität verfälscht. Betrachtet man jedoch auch die 23 kontrollbedürftigen Befunde, wurde unter diesen lediglich in einem Fall ein Papillom nachgewiesen, wobei die MR-Mammographie 23 Monate zuvor negativ war. Die acht Fälle, in denen ein Papillom in der MR-Mammographie vermutet wurde, aufgrund seiner Größe und Morphologie aber keine Histologie gewonnen wurde, wurden hier als negative Befunde gezählt. Die Vierfeldertafel ändert sich dementsprechend (Tabelle 19). Daraus folgt eine Spezifität von 67,6% und eine Sensitivität von 77,3%. Der positive prädiktive Wert war dabei 60,7% und der negative prädiktive Wert 82,1%.

Tabelle 19: Vierfeldertafel zum Vergleich der Verdachtsdiagnosen der MR-Mammographie mit den histopathologischen Befunden bzw. den Ergebnissen der Kontrolluntersuchungen

	Histologie/ Kontrolle positiv	Histologie/ Kontrolle negativ	Σ
MR-mammographisch positiv	17	11	28
MR-mammographisch negativ	5	23	28
Σ	22	34	56

Wenn die Befunde der MR-Mammographie jedoch nur als positiv und negativ gewertet wurden, wobei die acht kleinen Papillome als negative Befunde zählten, änderte sich wiederum die Vierfeldertafel (Tabelle 20) und man erhielt eine Spezifität von 69,7% und eine Sensitivität von 95,7% für die Erkennung von Pathologien in der MR-Mammographie verglichen mit der Histologie beziehungsweise den Kontrolluntersuchungen. Der positive Vorhersagewert betrug 68,8% und der negative Vorhersagewert 95,8%.

Tabelle 20: Vierfeldertafel zum Vergleich der MR-mammographischen Diagnosen mit der Histologie bzw. den Ergebnissen der Kontrolluntersuchungen

	Histologie/ Kontrolle positiv	Histologie/ Kontrolle negativ	Σ
MR-mammographisch positiv	22	10	32
MR-mammographisch negativ	1	23	24
Σ	23	33	56

Eine Zusammenfassung der Sensitivität, der Spezifität, der positiven und der negativen prädiktiven Werte der MR-Mammographie ist in Tabelle 21 dargestellt. Die negativen Vorhersagewerte bezüglich der Dignitätseinschätzung und der Erkennung von Pathologien zeigen mit 96% gute Ergebnisse, so dass mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Malignom beziehungsweise eine Pathologie mittels MR-Mammographie ausgeschlossen werden kann.

Tabelle 21: Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert der MR-Mammographie

	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Dignitätseinschätzung mittels BI-RADS®	75,0%	87,5%	50,0%	95,5%
Verdachtsdiagnose verglichen mit der Histologie	81,0%	8,3%	60,7%	20,0%
Verdachtsdiagnose verglichen mit der Histologie und den Kontrolluntersuchungen	77,3%	67,6%	60,7%	82,1%
Erkennung von Pathologien verglichen mit der Histologie und den Kontrolluntersuchungen	95,7%	69,7%	68,8%	95,8%

4.2.3 Größenkorrelation zwischen histopathologischen und MR-mammographischen Befunden

In zwölf Fällen wurde in der Histologie eine Ausdehnung des Befundes angegeben. Diese wurden mit den angegebenen Größen in der MR-Mammographie korreliert.

In der Histologie waren die Herde 2 bis 50 mm groß, mit einem Durchschnitt von 9,8 mm (Standardabweichung \pm 13,0 mm, Median 4,5 mm).

Diese zwölf Läsionen hatten in der MR-Mammographie eine Größe von 4 bis 40 mm, mit einem Durchschnitt von 11,6 mm (Standardabweichung \pm 9,5 mm, Median 7,8 mm).

In Abbildung 25 ist die Größenkorrelation zwischen den MR-mammographischen und den histopathologischen Befunden dargestellt. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson lag bei 0,95 ($p < 0,0001$) und zeigte somit signifikant eine hohe Korrelation der Größenabschätzung in der MR-Mammographie mit der in der Histologie ermittelten tatsächlichen Größe.

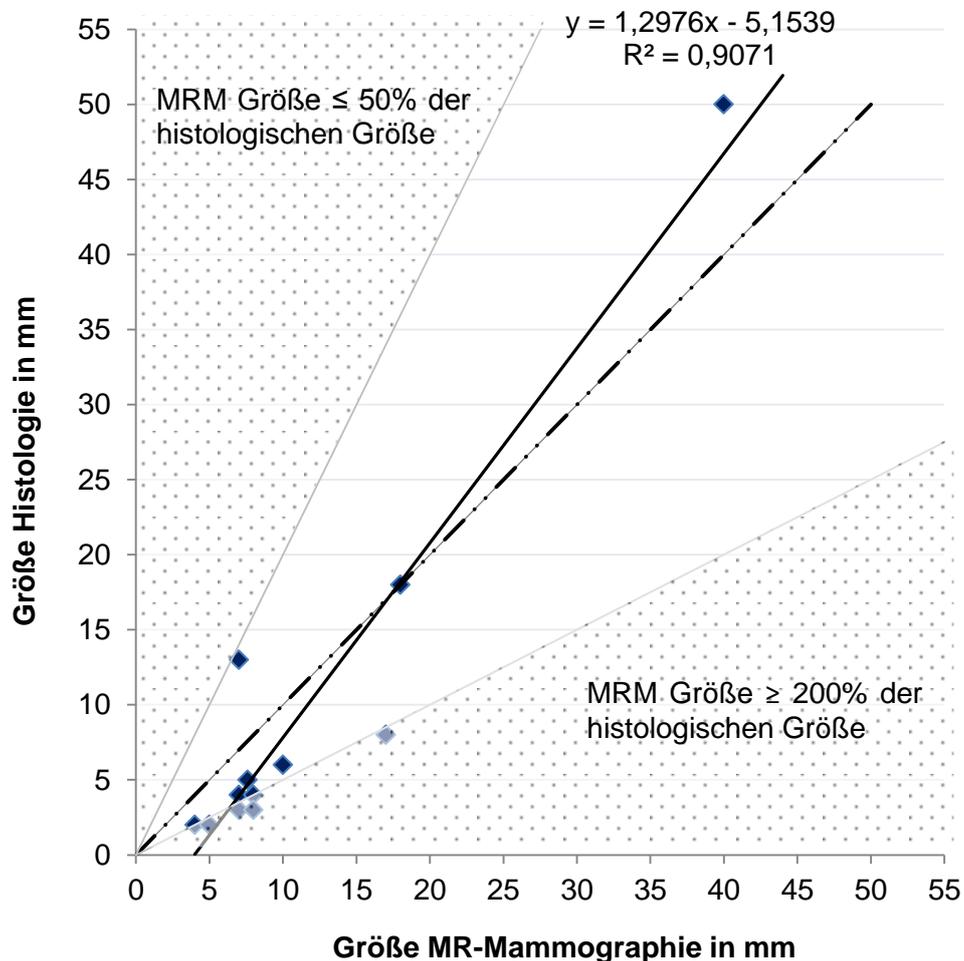


Abbildung 25: Größenkorrelation zwischen histologischen und MR-mammographischen Befunden

Die gestrichelte Linie (Winkelhalbierende) stellt die 1:1 Assoziation dar.

Bis auf zwei Werte sind alle Punkte im Diagramm (Abbildung 25) unterhalb der Winkelhalbierenden. Folglich wurden die Befunde in der MR-Mammographie tendenziell größer dargestellt.

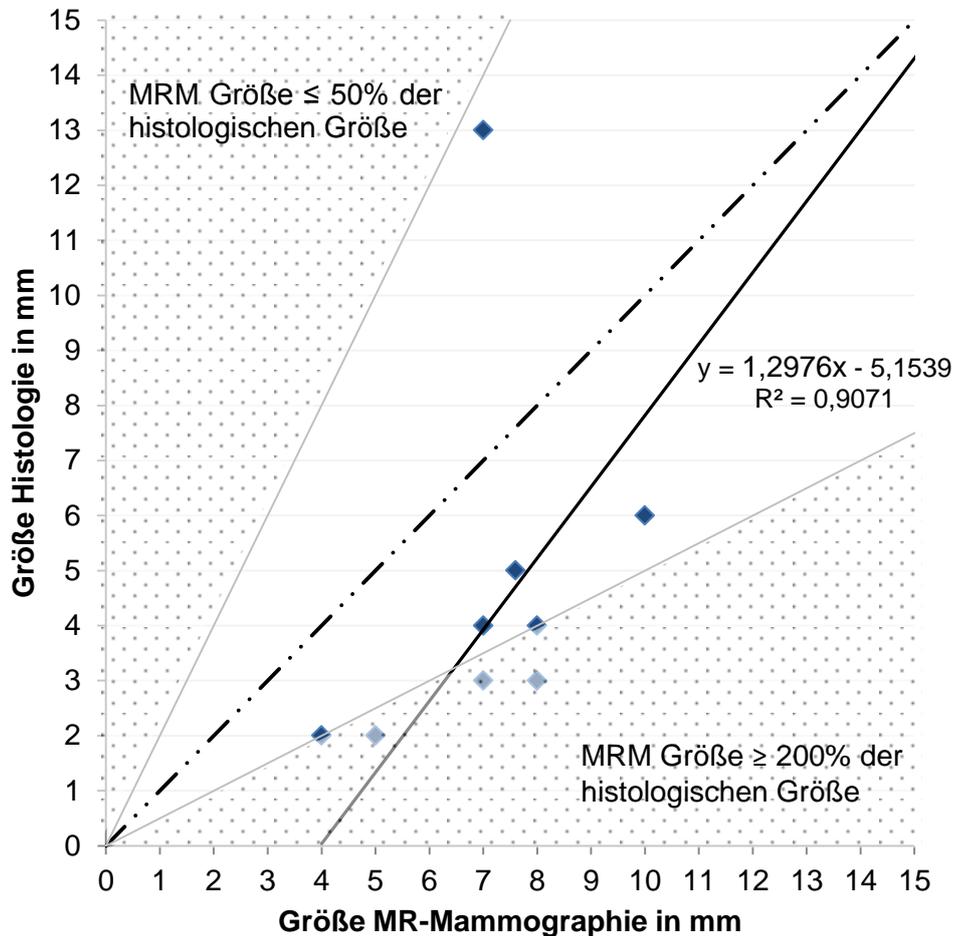


Abbildung 26: Ausschnitt aus Abbildung 25

Der absolute Unterschied zwischen der MR-mammographischen und der histopathologischen Größe war im Durchschnitt 4,4 mm (Standardabweichung $\pm 2,7$ mm, Median 4 mm).

Die Fläche der Diagramme Abbildung 25 und Abbildung 26 kann in drei Korrelationsbereiche geteilt werden: Unterschätzung (MR-mammographische Größe $\leq 50\%$), per Definition korrekte Einschätzung und Überschätzung (MR-mammographische Größe $\geq 200\%$). Sechs (50%) Befunde wurden definitions-

gemäß korrekt eingeschätzt. Die anderen sechs (50%) Läsionen, im Bereich $\geq 200\%$ zu erkennen, wurden mindestens um das Doppelte in der Größe überschätzt.

4.3 Vergleich der MR-Mammographie mit der Galaktographie

In den Vergleich zwischen MR-Mammographie und Galaktographie konnten nur die 33 Läsionen einbezogen werden, die mittels Galaktographie untersucht wurden.

Da die Galaktographie keine nähere Dignitätseinschätzung der Befunde zuließ, konnte nur zwischen positiven und negativen Befunden unterschieden werden. In 78,8% (26/33) zeigte sich eine Pathologie in der Galaktographie, sieben (21,2%) Mammae blieben ohne Hinweis auf einen pathologischen Befund.

Teilt man die Befunde der MR-Mammographie ebenfalls in zwei Gruppen (ohne oder mit Pathologie), so ergaben sich in 28,6% (16/56) negative Befunde und in 71,4% (40/56) positive Befunde. Wurden dabei nur die 33 auch in der Galaktographie untersuchten Befunde betrachtet, waren vier (12,1%) negativ und 29 (87,9%) positiv.

Verglichen mit den Befunden der Galaktographie, ergab sich eine Übereinstimmung von 84,8% (28/33). In fünf Fällen erbrachten MR-Mammographie und Galaktographie unterschiedliche Ergebnisse. Darunter war in vier Fällen in der MR-Mammographie ein Hinweis auf eine Pathologie gefunden worden, ohne dass in der Galaktographie eine Pathologie erkennbar war, und in einem Fall umgekehrt. Die Histologie bewies in zwei Fällen die in der MR-Mammographie gesehene Pathologie, in den anderen zwei Fällen wurde keine Gewebeprobe entnommen. Der nicht übereinstimmende positive Befund der Galaktographie wurde histologisch nicht untersucht.

Bei einer Patientin wurde dabei in der Galaktographie das MR-mammographisch vermutete und histologisch bestätigte duktale Carcinoma in situ nicht erkannt. Die MR-mammographischen Bilder sind in Abbildung 9, Seite 33 dargestellt, die Aufnahmen der Galaktographie in Abbildung 27. Es ist wahr-

scheinlich, dass entweder der „falsche“ Gang sondiert wurde, oder die Sekretion nicht auf das DCIS zurückzuführen ist, da das galaktographisch kontrastierte Segment nicht mit dem Bereich des DCIS übereinstimmt.

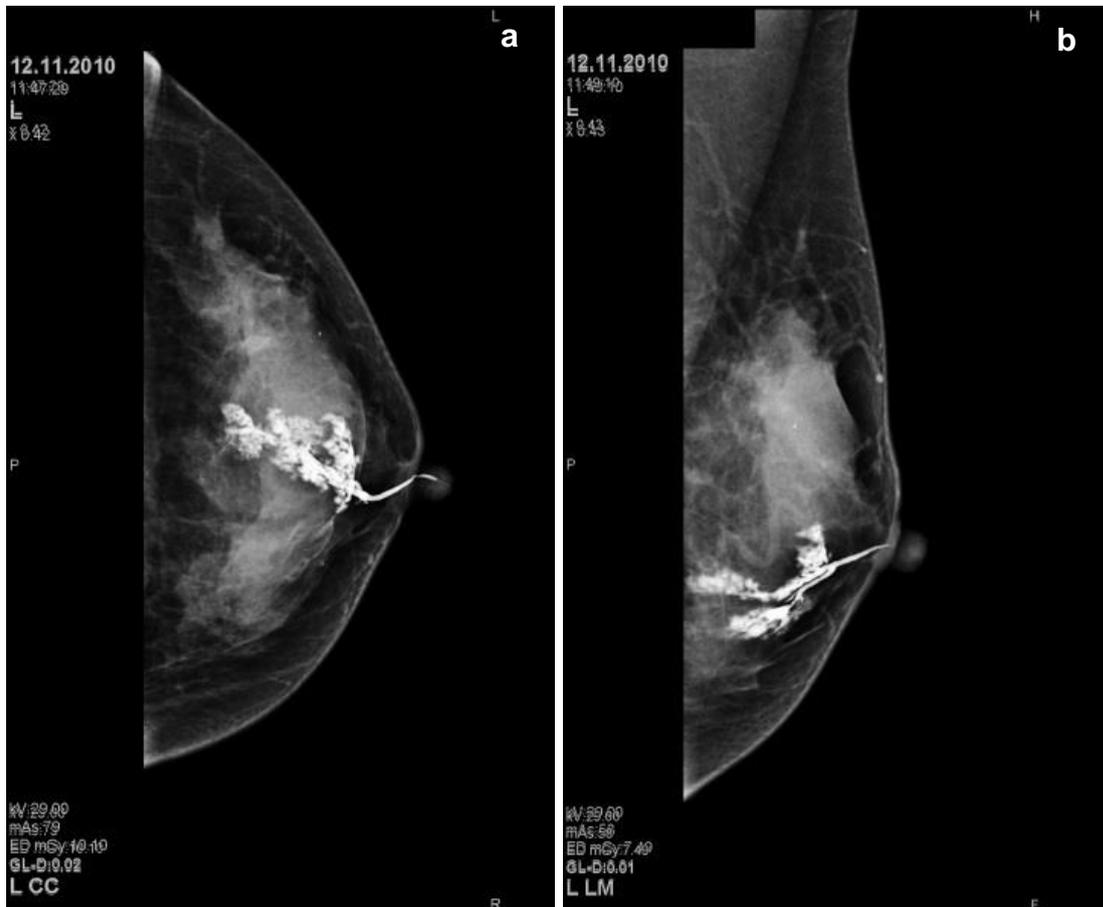


Abbildung 27: Galaktographie ohne Nachweis eines pathologischen Korrelats zur Mamillensekretion

Galaktographie einer 35-jährigen Patientin (siehe auch Abbildung 9, Seite 33) mit beidseitiger nicht-blutiger Mamillensekretion. Die kontrastierten Milchgänge zeigen Veränderungen wie bei einer fibrozystischen Mastopathie, jedoch lassen sich keine pathologischen Gangabbrüche oder -aussparungen als Hinweis auf eine Malignität nachweisen. In der Histologie zeigte sich jedoch ein duktales Carcinoma in situ.

- a Linke Brust in der kraniokaudalen Ebene (CC).
- b Linke Brust in der lateromedialen Ebene (LM).

Ein direkter Vergleich der Galaktographie mit der Histopathologie war in 27 Fällen möglich. Hierzu wurden Karzinome, duktale Carcinomata in situ, Papillome und Abszess als ein positiver Befund betrachtet. Hierbei ergab sich eine Übereinstimmung von 66,7% (18/27). Von den neun durch die Galaktographie nicht richtig erkannten Läsionen waren sieben Befunde falsch positiv und zwei falsch negativ (Tabelle 22). Daraus ergab sich eine Spezifität von 0%, da keiner der sieben negativen Befunde der Histologie in der Galaktographie erkannt wurde, und eine Sensitivität von 90,0%. Der zugehörige positive prädiktive Wert war 72,0%, der negative prädiktive Wert 0%.

Tabelle 22: Vierfeldertafel zur Einschätzung der Befunde mittels Galaktographie

	histologisch positiv	histologisch negativ	Σ
Galaktographie positiv	18	7	25
Galaktographie negativ	2	0	2
Σ	20	7	27

Wurden die sechs galaktographischen Befunde, die nicht histopathologisch untersucht wurden, ebenfalls mitgezählt, so änderte sich die Vierfeldertafel wie in Tabelle 23 dargestellt. Dadurch erhielt man eine Sensitivität von 85,7% und eine Spezifität von 33,3% für die Galaktographie, positive Befunde im Vergleich zur Histologie beziehungsweise Kontrolluntersuchungen zu erkennen. Der positive Vorhersagewert ergab 69,2%, der negative Vorhersagewert 57,1%.

Tabelle 23: Vierfeldertafel zur Einschätzung der Befunde mittels Galaktographie verglichen mit der Histologie bzw. den Kontrolluntersuchungen

	Histologie/ Kontrolle positiv	Histologie/ Kontrolle negativ	Σ
Galaktographie positiv	18	8	26
Galaktographie negativ	3	4	7
Σ	21	12	33

Eine Zusammenfassung der Sensitivität, der Spezifität, der positiven und der negativen prädiktiven Werte der Galaktographie ist in Tabelle 24 dargestellt.

Tabelle 24: Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert der Galaktographie

	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Erkennung von Pathologien verglichen mit der Histologie	90,0%	0,0%	72,0%	0,0%
Erkennung von Pathologien verglichen mit der Histologie und den Kontrolluntersuchungen	85,7%	33,3%	69,2%	57,1%

Verglichen mit der Galaktographie wiesen die kernspintomographischen Untersuchungen sowohl eine höhere Sensitivität (95,7%) als auch eine höhere Spezifität (69,7%) auf.

4.4 Unterschiede in den einzelnen klinischen Untersuchungsbefunden

4.4.1 Unterschiede zwischen einseitiger und beidseitiger pathologischer Mamillensekretion

Der Datensatz wurde in zwei Gruppen getrennt, die Gruppe der einseitigen pathologischen Mamillensekretion und die Gruppe der beidseitigen pathologischen Mamillensekretion. Die jeweiligen Häufigkeiten der Befunde sind in Tabelle 25 zusammengefasst. Die invasiv-diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen wurden hier vereinfacht, so dass nur die invasivste Maßnahme, die eine Patientin bekommen hat, betrachtet wurde.

Tabelle 25: Häufigkeiten in der Gruppe der einseitigen und in der Gruppe der beidseitigen pathologischen Mamillensekretion

MRM-Befund	opB	Pap.	DCIS	Ca.	Abszess	
- einseitig	22,7% (10/44)	61,4% (27/44)	9,1% (4/44)	4,5% (2/44)	2,3% (1/44)	
- beidseitig	50,0% (6/12)	41,7% (5/12)	8,3% (1/12)	0,0% (0/12)	0,0% (0/12)	
MR-BI-RADS®	0	1	2	3	4	5
- einseitig	0,0% (0/44)	0,0% (0/44)	22,7% (10/44)	52,3% (23/44)	25,0% (11/44)	0,0% (0/44)
- beidseitig	0,0% (0/12)	0,0% (0/12)	50,0% (6/12)	41,7% (5/12)	0,0% (0/12)	8,3% (1/12)
Gala-Befund	opB	path. Korrr	nicht mgl			
- einseitig	7,9% (3/38)	68,4% (26/38)	23,7% (9/38)			
- beidseitig	80,0% (4/5)	0,0% (0/5)	20,0% (1/5)			
Gala-BI-RADS®	0	1	2	3	4	5
- einseitig	0,0% (0/29)	0,0% (0/29)	6,9% (2/29)	62,1% (18/29)	31,0% (9/29)	0,0% (0/29)
- beidseitig	0,0% (0/4)	0,0% (0/4)	25,0% (1/4)	50,0% (2/4)	0,0% (0/4)	25,0% (1/4)
Maßnahmen	Kontrolle	Biopsie	ME	weite Ex	Ablatio	
- einseitig	29,5% (13/44)	6,8% (3/44)	47,7% (21/44)	15,9% (7/44)	0,0% (0/44)	
- beidseitig	83,3% (10/12)	0,0% (0/12)	0,0% (0/12)	8,3% (1/12)	8,3% (1/12)	
Histo-Befund	NB	Pap.	DCIS	Ca.	Abszess	
- einseitig	32,3% (10/31)	41,9% (13/31)	12,9% (4/31)	9,7% (3/31)	3,2% (1/31)	
- beidseitig	50,0% (1/2)	0,0% (0/2)	50,0% (1/2)	0,0% (0/2)	0,0% (0/2)	
Dignität	maligne	benigne				
- einseitig	15,9% (7/44)	84,1% (37/44)				
- beidseitig	8,3% (1/12)	91,7% (11/12)				

Für das Alter der Patientin, die Größe der Befunde in der MR-Mammographie sowie für die Größe im histopathologischen Befund wurden für die jeweiligen Gruppen das Maximum, das Minimum, der Durchschnitt, die Standardabweichung und der Median errechnet und in Tabelle 26 dargestellt. In den beiden Fällen der beidseitigen Mamillensekretion wurde keine histologische Größe angegeben.

Tabelle 26: Alter, Größe der MR-mammographischen und der histopathologischen Befunde in der Gruppe der einseitigen und in der Gruppe der beidseitigen pathologischen Mamillensekretion

	Max.	Min.	Durchschnitt	Standardabweichung	Median
Alter (in Jahren)					
- einseitig	72	19	53,2	± 13,0	54,5
- beidseitig	58	35	44	± 8,4	43
Größe MRM (in mm)					
- einseitig	70	3	15,9	± 14,8	9,5
- beidseitig	51	4	14,2	± 16,9	5,5
Größe Histo (in mm)					
- einseitig	50	2	9,8	± 13,0	4,5
- beidseitig	keine	keine	keine	keine	keine

Tabelle 27 zeigt die Ergebnisse des Mann-Whitney-Tests für unverbundene Stichproben beim Test auf Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 27: p-Werte nach dem Mann-Whitney-Test für die jeweiligen Parameter zur Darstellung eines Unterschieds zwischen den Gruppen der einseitigen und der beidseitigen Mamillensekretion

Parameter	p-Wert
Alter	0,011*
MRM-Befund	0,082
MR-BI-RADS®	0,073
MR-Größe	0,190
Gala-Befund	0,016*
Gala-BI-RADS®	0,704
Maßnahmen	0,898
Histo-Befund	0,963
Dignität	0,510

* $p < 0,05$

Ein signifikanter Unterschied zwischen der einseitigen und der beidseitigen Mamillensekretionen ergab sich bezüglich des Alters ($p = 0,011$) und der galaktophographischen Befunde ($p = 0,016$).

4.4.2 Unterscheide zwischen nicht-blutiger und blutiger pathologischer Mamillensekretion

Nach Aufteilung des Datensatzes in die Gruppe der nicht-blutigen und die der blutigen Mamillensekretion wurden die Häufigkeiten bezüglich den Ergebnissen in Bildgebung und Histologie; den Maßnahmen und der Dignität für die jeweiligen Gruppen errechnet und tabellarisch dargestellt (Tabelle 28 und Tabelle 29).

Tabelle 28: Häufigkeiten in der Gruppe der nicht-blutigen und in der Gruppe der blutigen pathologischen Mamillensekretion

MRM-Befund	opB	Pap.	DCIS	Ca.	Abszess	
- nicht-blutig	44,0% (11/25)	52,0% (13/25)	4,0% (1/25)	0,0% (0/25)	0,0% (0/25)	
- blutig	16,1% (5/31)	61,3% (19/31)	12,9% (4/31)	6,5% (2/31)	3,2% (1/31)	
MR-BI-RADS®	0	1	2	3	4	5
- nicht-blutig	0,0% (0/25)	0,0% (0/25)	44,0% (11/25)	48,0% (12/25)	4,0% (1/25)	4,0% (1/25)
- blutig	0,0% (0/31)	0,0% (0/31)	16,1% (5/31)	51,6% (16/31)	32,3% (10/31)	0,0% (0/31)
Gala-Befund	opB	path. Korrr	nicht mgl			
- nicht-blutig	35,3% (6/17)	41,2% (7/17)	23,5% (4/17)			
- blutig	3,8% (1/26)	73,1% (19/26)	23,1% (6/26)			
Gala-BI-RADS®	0	1	2	3	4	5
- nicht-blutig	0,0% (0/13)	0,0% (0/13)	23,1% (3/13)	61,5% (8/13)	7,7% (1/13)	7,7% (1/13)
- blutig	0,0% (0/20)	0,0% (0/20)	0,0% (0/20)	60,0% (12/20)	40,0% (8/20)	0,0% (0/20)
Maßnahmen	Kontrolle	Biopsie	ME	weite Ex.	Ablatio	
- nicht-blutig	52,0% (13/25)	8,0% (2/25)	28,0% (7/25)	8,0% (2/25)	4,0% (1/25)	
- blutig	32,3% (10/31)	3,2% (1/31)	45,2% (14/31)	19,4% (6/31)	0,0% (0/31)	
Histo-Befund	NB	Pap.	DCIS	Ca.	Abszess	
- nicht-blutig	41,7% (5/12)	41,7% (5/12)	16,7% (2/12)	0,0% (0/12)	0,0% (0/12)	
- blutig	28,6% (6/21)	38,0% (8/21)	14,3% (3/21)	14,3% (3/21)	4,8% (1/21)	
Dignität	maligne	benigne				
- nicht-blutig	8,0% (2/25)	92,0% (23/25)				
- blutig	19,4% (6/31)	80,6% (25/31)				

Tabelle 29: Alter, Größe der MR-mammographischen und der histopathologischen Befunde in der Gruppe der nicht-blutigen und in der Gruppe der blutigen pathologischen Mamillensekretion

	Max.	Min.	Durchschnitt	Standard- abweichung	Median
Alter (in Jahren)					
- nicht-blutig	68	35	48,6	± 9,4	50
- blutig	72	19	53,3	± 14,6	55
Größe MRM (in mm)					
- nicht-blutig	51	4	13,9	± 12,6	8,5
- blutig	70	3	16,6	± 16,3	9,5
Größe Histo (in mm)					
- nicht-blutig	4	3	3,5	± 0,5	3,5
- blutig	50	2	11,1	± 13,9	5,5

Mit Hilfe des Mann-Whitney-Tests für unverbundene Stichproben wurden die p-Werte errechnet (Tabelle 30).

Tabelle 30: p-Werte nach dem Mann-Whitney-Test für die jeweiligen Parameter zur Darstellung eines Unterschieds zwischen den Gruppen der nicht-blutigen und der blutigen Mamillensekretion

Parameter	p-Wert
Alter	0,080
MRM-Befund	0,007**
MR-BI-RADS®	0,008**
MR-Größe	0,776
Gala-Befund	0,135
Gala-BI-RADS®	0,051
Maßnahmen	0,585
Histo-Befund	0,217
Größe Histo	0,444
Dignität	0,232

** p < 0,01

Hochsignifikante Unterschiede zwischen blutigen und nicht-blutigen Mamillensekretionen konnten bezüglich des MR-mammographischen Befundes ($p = 0,007$) und den MR-BI-RADS®-Kategorien ($p = 0,008$) beobachtet werden.

4.4.3 Unterschiede zwischen spontaner und manuell provozierbarer pathologischer Mamillensekretion

Zuletzt wurden auch die beiden Gruppen der spontanen und der manuell provozierbaren pathologischen Mamillensekretion betrachtet (Tabelle 31 und Tabelle 32).

Tabelle 31: Häufigkeiten in der Gruppe der spontanen und in der Gruppe der manuell provozierbaren pathologischen Mamillensekretion

MRM-Befund	opB	Pap.	DCIS	Ca.	Abszess	
- spontan	30,3% (10/33)	48,5% (16/33)	12,1% (4/33)	6,1% (2/33)	3,0% (1/33)	
- provozierbar	26,1% (6/23)	69,6% (16/23)	4,3% (1/23)	0,0% (0/23)	0,0% (0/23)	
MR-BI-RADS®	0	1	2	3	4	5
- spontan	0,0% (0/33)	0,0% (0/33)	30,3% (10/33)	42,4% (14/33)	24,2% (8/33)	3,0% (1/33)
- provozierbar	0,0% (0/23)	0,0% (0/23)	26,1% (6/23)	60,9% (14/23)	13,0% (3/23)	0,0% (0/23)
Gala-Befund	opB	path. Korr	nicht mgl			
- spontan	23,1% (6/26)	65,4% (17/26)	11,5% (3/26)			
- provozierbar	5,9% (1/17)	52,9% (9/17)	41,2% (7/17)			
Gala-BI-RADS®	0	1	2	3	4	5
- spontan	0,0% (0/23)	0,0% (0/23)	13,0% (3/23)	56,5% (13/23)	26,1% (6/23)	4,3% (1/23)
- provozierbar	0,0% (0/10)	0,0% (0/10)	0,0% (0/10)	70,0% (7/10)	30,0% (3/10)	0,0% (0/10)
Maßnahmen	Kontrolle	Biopsie	ME	weite Ex.	Ablatio	
- spontan	30,3% (10/33)	9,1% (3/33)	36,4% (12/33)	21,2% (7/33)	3,0% (1/33)	
- provozierbar	56,5% (13/23)	0,0% (0/23)	39,1% (9/23)	4,3% (1/23)	0,0% (0/23)	
Histo-Befund	NB	Pap.	DCIS	Ca.	Abszess	
- spontan	30,4% (7/23)	34,8% (8/23)	21,7% (5/23)	8,7% (2/23)	4,3% (1/23)	
- provozierbar	40,0% (4/10)	50,0% (5/10)	0,0% (0/10)	10,0% (1/10)	0,0% (0/10)	
Dignität	maligne	benigne				
- spontan	21,2% (7/33)	78,8% (26/33)				
- provozierbar	4,3% (1/23)	95,7% (22/23)				

Tabelle 32: Alter, Größe der MR-mammographischen und der histopathologischen Befunde in der Gruppe der spontanen und in der Gruppe der manuell provozierbaren pathologischen Mamillensekretion

	Max.	Min.	Durchschnitt	Standardabweichung	Median
Alter (in Jahren)					
- spontan	72	19	50,0	± 13,6	52
- provozierbar	72	24	53,4	± 11,1	53
Größe MRM (in mm)					
- spontan	51	4	17,8	± 14,5	10
- provozierbar	70	3	12,8	± 15,6	8
Größe Histo (in mm)					
- spontan	50	2	9,5	± 13,9	4
- provozierbar	18	5	11,5	± 6,5	11,5

Die Signifikanzwerte, die ebenfalls durch den Mann-Whitney-Test für unverbundene Stichproben errechnet wurden, sind in der Tabelle 33 dargestellt.

Tabelle 33: p-Werte nach dem Mann-Whitney-Test für die jeweiligen Parameter zur Darstellung eines Unterschieds zwischen den Gruppen der spontanen und der manuell provozierbaren Mamillensekretion

Parameter	p-Wert
Alter	0,395
MRM-Befund	0,530
MR-BI-RADS®	0,618
MR-Größe	0,153
Gala-Befund	0,017*
Gala-BI-RADS®	0,702
Maßnahmen	0,341
Histo-Befund	0,090
Größe Histo	0,308
Dignität	0,079

* $p < 0,05$

Ausschließlich die Befunde in der Galaktographie unterschieden sich signifikant ($p = 0,017$) zwischen den Gruppen der spontanen und der manuell provozierbaren Mamillensekretionen.

5 DISKUSSION

5.1 Diskussion der Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wurde die MR-Mammographie zur Abklärung einer pathologischen Mamillensekretion bei negativen oder fraglichen Befunden in der Mammographie und in der Sonographie durchgeführt. Die Patientinnen erhielten anschließend die Standarddiagnostik der Galaktographie.

Das Durchschnittsalter der in die Studie eingeschlossenen Mammae lag bei 51,2 Jahren (Standardabweichung \pm 12,8 Jahre, Median 52,5 Jahre). Bei den Patientinnen über 50 Jahren wurde in 20,0% (6/30) ein Karzinom als Ursache der pathologischen Mamillensekretion gefunden, und damit häufiger als bei den jüngeren Patientinnen, die in 7,7% (2/26) eine bösartige Erkrankung zeigten. Gray et al. und Leis zeigten, dass ein Alter von über 50 Jahren als ein signifikanter Prädiktor für eine Malignität betrachtet werden kann [25, 56]. In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden ($p = 0,272$), was auf die geringe Fallzahl von Karzinomen zurückgeführt werden kann.

Von den 56 betrachteten Fällen präsentierten sich 31 (55,4%) mit einem blutigen Ausfluss, 25 (44,6%) waren nicht-blutig. Dies ist übereinstimmend mit der Verteilung von Chen et al. [31]. Sie führten eine Metaanalyse zur Malignität bei blutiger pathologischer Mamillensekretion durch und schlossen hierzu 3110 Patienten ein. Dabei konnte ein signifikant höheres Brustkrebsrisiko in der Gruppe der blutigen Mamillensekretion im Vergleich zur Gruppe der nicht-blutigen Sekretion gezeigt werden. Die Inzidenz für Brustkrebs war bei Chen et al. in der Gruppe der blutigen Sekretion mit 24,8% (404/1632) deutlich höher als in der Gruppe der nicht-blutigen mit 12,1% (179/1478) [31]. Auch in der vorliegenden Studie war die Inzidenz der Malignität in der Gruppe des blutigen Ausflusses mit 19,4% (6/31) höher als in der Gruppe der nicht-blutigen Sekretion mit 8,0% (2/25). Nach dem Mann-Whitney-Test konnte jedoch kein signifikanter Unterschied ($p = 0,23$) gezeigt werden. Sowohl Parthasarathy et al. und Richards et al. berichten, dass bei nicht-blutigem Ausfluss eine Malignität nicht

ausgeschlossen werden darf [57, 58]. Wie auch bei ihnen, wurde in dieser Studie bei zwei Patientinnen bei nicht-blutiger Mamillensekretion ein duktales Carcinoma in situ gefunden. Von einer strikten Trennung zwischen blutiger Mamillensekretion mit malignen Ursachen und nicht-blutigem Ausfluss mit benigner Ätiologie raten Ohlinger et al. ab [59]. Sie betonen ebenfalls, dass sowohl Papillome als auch Karzinome mit blutiger als auch mit klarer Sekretion auftreten können.

Einen signifikanten Unterschied zwischen der blutigen und der nicht-blutigen pathologischen Mamillensekretion konnten wir nur bezüglich der MR-mammographischen Befunde ($p = 0,007$) und der MR-BI-RADS[®]-Kategorien ($p = 0,008$) finden. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass das Vorliegen von Blut als ein Malignitätsrisiko betrachtet wurde, so dass die Befunde als eher maligne eingestuft wurden. In der MR-Mammographie erscheint frisches Blut wie Kontrastmittel in der T₁-Sequenz hyperintens. Dadurch kann ein Enhancement vorgetäuscht werden, und die Befunde werden schneller als maligne eingestuft. Von den sechs falsch positiven Befunden zeigten fünf (83,3%) eine blutige Mamillensekretion.

Die Häufigkeit eines Karzinoms unter den Mammae mit spontanem Ausfluss lag bei 21,2% (7/33), unter den Mammae mit manuell provozierbarem Ausfluss bei 4,3% (1/23). Ein signifikanter Unterschied konnte nicht gezeigt werden ($p = 0,079$). Auch zwischen der einseitigen und der beidseitigen Mamillensekretion konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des Malignitätsrisikos nachgewiesen werden (15,9% (7/44) vs. 8,3% (1/12), $p = 0,510$). Frühere Studien zeigen vergleichbare Ergebnisse, in dem Sinne, dass weder ein spontaner Ausfluss noch eine einseitige Sekretion ein Prädiktor für eine Malignität ist [30, 56, 60, 61].

Unsere Auswertung erbrachte jedoch einen signifikanten Unterschied zwischen dem spontanen und dem manuell provozierbaren Ausfluss bezüglich der galaktographischen Befunde. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass 41,2% (7/17) der provozierbaren Mamillensekretionen am Untersuchungstag nicht nachweisbar waren.

Der errechnete signifikante Unterschied zwischen der einseitigen und beidseitigen Mamillensekretion bezüglich der galaktographischen Befunde ist durch die niedrige Fallzahl von fünf Galaktographien bei beidseitigem Ausfluss nicht aussagekräftig. Die Patientinnen mit beidseitigem Ausfluss waren signifikant jünger als die mit einseitigem Ausfluss ($p = 0,011$).

In der Literatur wird die Häufigkeit einer malignen Ursache der pathologischen Mamillensekretion mit 2% - 23% angegeben [30, 31, 58, 60, 62-66]. Das Malignitätsrisiko bei negativer Mammographie und Mammasonographie ist mit 2% - 10% geringer [56, 61, 62]. Die vorliegende Studie zeigte mit 14,8% (8/56) Malignität bei unauffälliger mammographischer und sonographischer Bildgebung eine etwas höhere Wahrscheinlichkeit. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass nach positiver MR-mammographischer Bildgebung die Entnahme der Gewebeprobe exakt lokalisiert stattfinden konnte und somit der maligne Befund detektiert und exzidiert wurde, was bei einer „blinden“ Gangexzision nicht der Fall wäre.

Die 33 histologisch untersuchten Fälle zeigten in 39,4% (13/33) Papillome, in 15,2% (5/33) duktale Carcinomata in situ, in 9,1% (3/33) invasive Karzinome und in 3,0% (1/33) einen Abszess. Die Inzidenz von Papillomen bei pathologischer Mamillensekretion wird von 39,2% - 48% angegeben [30, 62, 63, 67], konkordant zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie.

In 43 Fällen wurde eine Galaktographie begonnen und konnte in 33 Fällen vollständig durchgeführt werden. Bei zehn (23,3%) Brüsten konnte entweder der Ausführungsgang nicht sondiert werden oder die Aufnahmen waren aufgrund eines Pravasats nicht verwertbar. Sabel et al. waren mit 27,3% (21/77) in einem ähnlichen Prozentsatz nicht erfolgreich [62]. Grunwald et al. konnten in 34,5% die Untersuchung nicht durchführen und sehen die eingeschränkte Durchführbarkeit der Galaktographie als einen signifikanten Nachteil [68]. In der Literatur wird aber auch von einer Versagensquote von ca. 10% berichtet [69, 70]. Funovics et al. schlossen allerdings nur Patientinnen mit spontaner Mamillensekretion in ihre Studie ein und konnten dabei die Galaktographie in 11,9% nicht technisch adäquat durchführen [69]. Unter den spontanen Mamillensekretionen erreichten wir mit 11,5% (3/26) ein vergleichbares Ergebnis.

Viele Studien untersuchten die Sensitivität und die Spezifität der Galaktographie, dabei wird von einer niedrigen Spezifität von 6% - 49% und einer hoher Sensitivität von 75% - 100% berichtet [30, 56, 60, 63]. In diesen Studien wurden im Gegensatz zu der vorliegenden Studie auch Patientinnen mit positiver Mammographie eingeschlossen. Morrogh et al. untersuchten 163 Patientinnen mit negativer Mammographie und Sonographie mittels Galaktographie und erhielten eine Spezifität von 11% und eine Sensitivität von 76% für das Auffinden von malignen Läsionen [61]. In der vorliegenden Studie wurden ebenfalls nur Patientinnen untersucht, die eine negative Mammographie und Sonographie hatten. Dabei haben wir eine Spezifität von 33% und eine Sensitivität von 86% errechnet. Diese Ergebnisse sind mit denen der Literatur vereinbar und unterstreichen die Aussage sowohl von Adepoju et al. als auch von Morrogh et al., dass die Schwierigkeit der Galaktographie in der Unterscheidung zwischen benignen und malignen Befunden liegt [61, 63].

Für die Erkennung von Pathologien in der MR-Mammographie bei 3,0 Tesla haben wir eine Sensitivität von 96% und eine Spezifität von 70% erzielen können. Somit haben wir genauso wie Morrogh et al. gezeigt, dass die kernspintomographische Untersuchung im Vergleich zur Galaktographie sowohl sensitiver als auch spezifischer ist [61].

Als eine der ersten haben Orel et al. das Potential der MR-Mammographie bei 1,5 Tesla bei Patientinnen mit pathologischer Mamillensekretion untersucht [38]. Hierbei wurden 23 Patientinnen eingeschlossen, wovon 15 anschließend biopsiert wurden. Eine Korrelation zwischen den histopathologischen und MR-mammographischen Befunden konnte in 73% gefunden werden.

In der Dignitätseinschätzung mittels MR-Mammographie haben wir eine Übereinstimmung von 85,7% (48/56) erzielen können. Beide falsch negative Befunde zeigten in der Histologie einen low-grade DCIS, das in der MR-Mammographie lediglich als Papillom einstuft wurde. Kuhl et al. berichten ebenfalls, dass low-grade DCIS wegen des fehlenden Kontrastmittelenhancements im Gegensatz zu high-grade DCIS übersehen werden können [45].

In der Literatur wird von einer Sensitivität von 60% - 95% und von einer Spezifität von 44% - 100% für die MR-Mammographie bei 1,5 Tesla bei Patientinnen mit pathologischer Mamillensekretion berichtet [30, 39, 61, 71, 72]. Lorenzon et al. betonen, dass die meisten Malignome (3/5) nur in der MR-Mammographie erkannt wurden und errechnen einen signifikanten Unterschied zwischen der Sensitivität von der MR-Mammographie und der Standarddiagnostik, d. h. der konventionelle Mammographie und der Sonographie [39]. Morrogh et al. machten eine ähnliche Erfahrung: 47% der malignen Läsionen lagen bei Patientinnen mit negativer Mammographie und Sonographie vor [30]. In einer früheren Studie untersuchten Morrogh et al. 52 Patientinnen mit ausschließlich negativer Standarddiagnostik und erreichten eine Sensitivität von 83% und eine Spezifität von 62% [61]. Diese Werte beziehen sich auf die Dignitätseinschätzung mittels der BI-RADS®-Klassifikation. Hierfür haben wir bei einer Feldstärke von 3,0 Tesla eine Sensitivität von 75% und eine Spezifität von 88% errechnet. Die Sensitivität ist vergleichbar mit der Studie von Morrogh et al. Die von uns errechnete Spezifität ist dagegen höher. Dies ist möglicherweise auf die verschiedenen Feldstärken der MR-Mammographie zurückzuführen. Dies wird auch von Pinker et al. referiert [17]. In einer intraindividuellen Studie zu 3,0 Tesla und 1,5 Tesla MR-Mammographie zeigen Kuhl et al., dass bei 3,0 Tesla eine signifikant höhere Bildqualität durch die bessere räumliche Auflösung erzielt werden kann, sie weisen jedoch darauf hin, dass dies nicht als ein Beweis für eine höhere Sensitivität und/oder Spezifität der MR-Mammographie bei 3,0 Tesla interpretiert werden darf [14].

Zur 3,0 Tesla MR-Mammographie bei pathologischer Mamillensekretion liegen keine veröffentlichten Studien vor. Die Versuche mit einem 3,0 Tesla Gerät beschränken sich auf die Untersuchung von Mammakarzinomen. Hierbei wird von einer Sensitivität von bis zu 100% und einer Spezifität von 72% - 94% berichtet [16-18, 73]. Elsamaloty et al. berichten, dass die Spezifität der MR-Mammographie sich durch die Erfahrung des Untersuchers erhöhen lässt [16]. Unsere Werte der Spezifität mit 70% und Sensitivität von 96% bei der Erkennung von Pathologien bei Patientinnen mit pathologischer Mamillensekretion erreichen fast ähnliche Ergebnisse.

Matsuoka et al. zeigten, dass kleine Läsionen (< 10 mm) bei 3,0 Tesla besser erkennbar sind als bei 1,5 Tesla [74]. 75% (9/12) unserer Befunde waren kleiner als 10 mm. Auch dies erklärt, dass unsere Spezifität mit 88% für die Dignitätseinschätzung höher war, als die von Morrogh et al. mit 62% bei 1,5 Tesla [61].

Das Malignitätsrisiko bei Läsionen, die in der MR-Mammographie kleiner oder gleich 10 mm gemessen wurden, betrug 7,7% (2/26), bei Läsionen größer als 10 mm war das Risiko 42,9% (6/14). In unserer Studie nimmt mit steigender Größe die Wahrscheinlichkeit für ein Malignom signifikant zu ($p = 0,019$). Liberman et al. zeigten ebenfalls, dass die Wahrscheinlichkeit der Malignität mit steigender Größe der Läsion signifikant steigt [75]. Sowohl sie als auch Langer et al. empfehlen, alle Läsionen kleiner als 5 mm als benigne zu deklarieren, da diese wegen des niedrigen Malignitätsrisikos von weniger als 3% keine Biopsie rechtfertigen [75, 76]. Unter den Läsionen, die in der vorliegenden Studie in der MR-Mammographie kleiner oder gleich 5 mm gemessen wurden, zeigte sich kein bösartiger Befund.

Im Vergleich der histopathologischen und somit tatsächlichen Größen mit den kernspintomographisch geschätzten Größen zeigte sich eine signifikant hohe Korrelation bei einem Korrelationskoeffizienten nach Pearson von 0,95 ($p < 0,0001$). In der MR-Mammographie wurden die Befunde tendenziell größer dargestellt, 50,0% der Befunde wurden dabei um mindestens das Doppelte überschätzt. Die gleiche Erfahrung, dass in der MR-Mammographie die Läsionen überschätzt werden, machten auch Son et al. und Schouten van der Velden et al. [44, 77]. Schouten van der Velden et al. begründen dies mit der Kontrastmittelaufnahme umliegender noch benigner Prozesse, welche in die MR-mammographisch geschätzte Größe mit einberechnet wurde, in die pathologische Messung wird dieses benigne Gewebe jedoch nicht mit einbezogen [77].

5.2 Limitationen der Studie

Eine der wichtigsten Limitationen dieser Studie ist, dass eine starke Studienselektion statt gefunden hat, indem Patientinnen mit positiven mammographi-

schen und sonographischen Ergebnissen ausgeschlossen wurden. Somit ist eine allgemeine Aussage über die MR-Mammographie bei pathologischer Mamillensekretion nicht möglich.

Zusätzlich wurden nicht alle Läsionen histopathologisch untersucht. Vor allem die Anzahl der Patientinnen mit negativer MR-Mammographie, die histopathologisch untersucht wurden, ist gering.

Es wurden zwar 50 Patientinnen in die Studie eingeschlossen, aber es wurden nur acht maligne Läsionen gefunden, was eine sehr geringe Anzahl darstellt. Somit sind vor allem die Ergebnisse der bösartigen Befunde nur eingeschränkt aussagekräftig.

Bei den negativen histopathologischen Untersuchungen bei positiver MR-Mammographie ist möglicherweise das Biopsat nicht an der richtigen Stelle entnommen worden (sampling error), was bei einer Läsion mit einer Größe von wenigen Millimetern nicht unbedingt erstaunlich ist. Dies trägt eventuell zu der relativ hohen Rate an falsch positiven MR-mammographischen Befunden bei, die allerdings auch aufgrund von sampling error falsch negativen Histologiebefunden entsprechen könnten. Mit einer kernspintomographischen Folgeuntersuchung nach Biopsieentnahme beziehungsweise nach den chirurgischen Maßnahmen könnten diese verhindert werden.

Als eine weitere Limitation der Studie muss erwähnt werden, dass die Untersucher nicht geblindet waren. Sie kannten die Ergebnisse der klinischen Untersuchung bei der Befundung der MR-Mammographie. So kann der signifikante Unterschied zwischen der blutigen und der nicht-blutigen pathologischen Mamillensekretion in Bezug auf die kernspintomographischen Befunde erklärt werden, da die Untersucher bei blutigem Ausfluss eher zu malignen Befunden tendierten. Zum Zeitpunkt der Galaktographie waren die Ergebnisse der zuvor durchgeführten MR-Mammographie ebenfalls bekannt. Somit ist möglicherweise die Sensitivität der Galaktographie in unserer Studie erhöht.

Die Zeiten der follow-up Untersuchungen waren bei einer mittleren Kontrollzeit von 17,4 Monaten begrenzt. Orel et al. berichten von einer optimalen follow-up

von mindestens zwei Jahren, um die aktuelle falsch-negative Rate festzustellen [38].

Zum Schluss muss noch erwähnt werden, dass mit dieser Studie kein direkter Vergleich zwischen einer MR-mammographischen Untersuchung bei 1,5 Tesla und 3,0 Tesla möglich ist. Für eine suffiziente Aussage, ob eine 3,0 Tesla MR-Mammographie im Vergleich zu 1,5 Tesla eine verbesserte Diagnostik mit sich bringt, ist eine intraindividuelle Studie nötig.

5.3 Ausblick

Zur direkten Veranschaulichung der intraduktalen Veränderungen wurde die neue Technik der Duktoskopie entwickelt [59, 78]. Bei dieser minimal-invasiven endoskopischen Milchgangspiegelung können mit entsprechenden Instrumenten gezielt Biopsien entnommen, beziehungsweise mittels Frequenzablation oder Laser auch therapiert werden [37]. Vorteilhaft dabei ist, dass unnötige offene chirurgische Duktectomien vermieden werden können [79], beziehungsweise kann nach einer Drahtmarkierung eine gewebeschonende gezielte Milchgangexstirpation erfolgen [59]. Die Grenzen der Duktoskopie liegen aber vor allem in der Länge und dem Durchmesser des Duktoskops [80-83]. Dadurch können die peripheren, kleinen Läsionen nicht erreicht werden, wobei Karzinome häufiger peripher in der sogenannten terminalen duktolobulären Einheit (TDLU) lokalisiert sind [71, 82]. Tang et al. empfehlen die Duktoskopie als eine nützliche weitere Arbeitshilfe, wenn alle klinischen und bildgebenden Verfahren, die MR-Mammographie eingeschlossen, keine Pathologien nachweisen können [83].

5.4 Schlussfolgerung

Als Fazit der Studie können wir zusammenfassen, dass zur bildgebenden Diagnostik der pathologischen Mamillensekretion die MR-Mammographie standardmäßig aufgenommen werden sollte, vor allem wenn die konventionelle Mammographie und die Ultraschalldiagnostik versagen. Fischer et al. empfehlen in

einem kürzlich veröffentlichten Artikel, dass die MR-Mammographie bei entsprechender Fragestellung primär eingesetzt werden sollte, da intraduktale Pathologien einschließlich deren Größe und Ausdehnung zuverlässig nachgewiesen werden können [43]. Die Galaktographie als eine minimalinvasive Untersuchung sollte nicht nur wegen der niedrigen Spezifität sondern auch wegen der Strahlenbelastung zurückgestellt werden. Hinzu kommt natürlich auch, dass in der Galaktographie eine Unterscheidung zwischen malignen und benignen Befunden nicht möglich ist [61, 63]. Wir empfehlen, dass die Galaktographie durch die MR-Mammographie abgelöst wird. Ob die höhere Feldstärke von 3,0 Tesla im Vergleich zu 1,5 Tesla bei pathologischer Mamillensekretion einen Vorteil hat, haben wir in dieser Studie nicht getestet. Hierzu sind intraindividuelle Studien mit direktem Vergleich notwendig.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Da die häufigste Ursache der pathologischen Mamillensekretion ein benigner Prozess ist [30], sollte die Diagnostik mittels nicht invasiver Verfahren im Vordergrund stehen. Dabei stellt die Kernspintomographie eine wichtige Modalität dar, vor allem wenn die Mammographie und die Mammasonographie keine Befunde zeigen. In dieser Studie wurden Patientinnen mit pathologischer Mamillensekretion mittels MR-Mammographie bei 3,0 Tesla und anschließend mittels Galaktographie untersucht.

Von Juli 2009 bis Juni 2012 wurden 50 Patientinnen in die Studie eingeschlossen, die eine pathologische Mamillensekretion zeigten und einer MR-Mammographie bei 3,0 Tesla zustimmten. Bei allen Studienteilnehmerinnen waren sowohl die Mammographie als auch die Mammasonographie negativ oder zeigten einen unklaren Befund. Weitere Einschlusskriterien waren im Normbereich liegende Nieren- und Prolaktinwerte.

Sechs Patientinnen zeigten einen beidseitigen Ausfluss. Hier wurden beide Brüste in die Studie eingeschlossen, so dass insgesamt 56 Fälle mit einem Durchschnittsalter von 51,2 Jahren (Standardabweichung \pm 12,8 Jahre, Median 52,5 Jahre) betrachtet wurden. Ältere Patientinnen zeigten dabei häufiger maligne Ursachen als jüngere, ohne Nachweis eines signifikanten Unterschieds ($p = 0,272$).

Bei der klinischen Untersuchung war in 44,6% (25/56) ein nicht-blutiger und in 55,4% (31/56) ein blutiger Ausfluss erkennbar. Die Inzidenz der Malignität in der Gruppe der blutigen Sekretion war höher (19,4% vs. 8,0%), jedoch nicht signifikant ($p = 0,23$). In der Literatur wird davon berichtet, dass bei blutigem Ausfluss das Risiko für ein Mammakarzinom höher ist [31]. Es wird aber auch darauf hingewiesen, dass bei einem nicht-blutigen Ausfluss ein Malignom keinesfalls ausgeschlossen werden kann [57-59].

Die häufigste Ursache der pathologischen Mamillensekretion war, wie auch in der Literatur berichtet wird, mit 39,4% ein Papillom [30, 62, 63, 67]. Insgesamt wurde in 14,8% ein Malignom nachgewiesen. Dies ist etwas höher als die vergleichbaren Angaben von 2% - 10% in der Literatur [56, 61, 62].

Es bestand ein signifikanter, direkt proportionaler Zusammenhang zwischen Größe in der MR-Mammographie und Malignität ($p = 0,019$). Ein Phänomen, das Liberman et al. ebenfalls beschrieben [75]. Sowohl sie als auch Langer et al. empfehlen somit bei Läsionen, die kleiner als 5 mm sind, aufgrund der geringen Malignomrate auf eine Biopsie zu verzichten [75, 76]. Auch in der vorliegenden Studie waren alle Läsionen < 5 mm benigne.

Zwischen der MR-mammographisch geschätzten Größe und der histopathologisch ermittelten Größe konnte eine signifikant hohe Korrelation gezeigt werden (Korrelationskoeffizient nach Pearson 0,095, $p < 0,0001$). Dabei wurden die Befunde in der Kernspintomographie tendenziell größer dargestellt. Die gleiche Erfahrung machten auch Son et al. und Schouten van der Velden et al. [44, 77].

Die Ergebnisse der MR-Mammographie wurden mit der danach durchgeführten Galaktographie verglichen. Ein wichtiger Nachteil der Galaktographie zeigte sich in der eingeschränkten Durchführbarkeit. In 23,3% konnte diese nicht erfolgreich beendet werden. In der Literatur wird von ähnlichen Prozentsätzen gesprochen [62, 68-70]. Zusätzlich erzielten wir im Vergleich zur MR-Mammographie sowohl eine geringere Sensitivität (86% vs. 96%) als auch eine niedrigere Spezifität (33% vs. 70%) für die Galaktographie, was sicherlich auch die Schwierigkeit der Unterscheidung zwischen benignen und malignen Befunden bei einer Galaktographie widerspiegelt [61, 63]. Morrogh et al. verglichen die Galaktographie mit der MR-Mammographie bei 1,5 Tesla ebenfalls bei Patientinnen mit pathologischer Mamillensekretion und negativer Standarddiagnostik [61]. Die von ihnen berichtete Sensitivität von 83% für die MR-Mammographie ist vergleichbar mit der der vorliegenden Studie (75%). Bei 1,5 Tesla erreichten sie allerdings nur eine Spezifität von 62%, die geringer ist als die von uns errechnete Spezifität von 88%. Auch andere Studien referieren eine höhere Spezifität bei höherer Feldstärke [17].

Um dies allerdings aussagekräftig zu zeigen, muss eine intraindividuelle Studie bei 1,5 Tesla und 3,0 Tesla durchgeführt werden.

Zusammenfassend kann man jedoch sagen, dass die Galaktographie durch die nicht invasive, strahlungsfreie MR-Mammographie bei der Untersuchung von

Patientinnen mit pathologischer Mamillensekretion ersetzt werden sollte, insbesondere wenn die Standarddiagnostik keine auffälligen Befunde liefern konnte.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Kaiser, W.A., *MR-Mammography*, in *Modern Magnetic Resonance*, G.A. Webb, Editor. 2008, Springer: Dordrecht. p. 1127 - 1141.
2. Ross, R.J., et al., *Nuclear magnetic resonance imaging and evaluation of human breast tissue: preliminary clinical trials*. *Radiology*, 1982. **143**(1): p. 195-205.
3. El Yousef, S.J., et al., *Initial experience with nuclear magnetic resonance (NMR) imaging of the human breast*. *J Comput Assist Tomogr*, 1983. **7**(2): p. 215-8.
4. Schild, H., *MRI made easy*. 1997, Bayer Vital GmbH: Leverkusen.
5. Kaiser, W. and E. Zeitler, *[Nuclear magnetic resonance tomography of the breast: diagnosis, differential diagnosis, problems and possible solutions. II: Diagnosis]*. *Rofo*, 1986. **144**(5): p. 572-9.
6. Heywang, S.H., et al., *[Nuclear spin tomography in breast diagnosis]*. *Rofo*, 1985. **143**(2): p. 207-12.
7. Heywang, S.H., et al., *MR imaging of the breast using gadolinium-DTPA*. *J Comput Assist Tomogr*, 1986. **10**(2): p. 199-204.
8. Heywang, S.H., et al., *[Use of Gd-DTPA in the nuclear magnetic resonance study of the breast]*. *Rofo*, 1986. **145**(5): p. 565-71.
9. Kaiser, W.A. and H. Kess, *[A prototype double coil for MR breast measurement]*. *Rofo*, 1989. **151**(1): p. 103-5.
10. Lee, J.Y.M. and E.A. Morris, *Breast Magnetic Resonance Imaging: Historical Overview*, in *Breast MRI Diagnosis and Intervention*, E.A. Morris and L. Liberman, Editors. 2005, Springer New York. p. 3 - 6.
11. Müller-Schimpfle, M., et al., *[Dynamic 3D MR mammography using a rapid gradient-echo sequence]*. *Rofo*, 1995. **162**(1): p. 13-9.
12. Kaiser, W. and E. Zeitler, *[Nuclear resonance tomography of the breast--diagnosis, differential diagnosis, problems and solutions. I. Study procedures]*. *Rofo*, 1986. **144**(4): p. 459-65.

13. Kuhl, C.K., F. Traber, and H.H. Schild, *Whole-body high-field-strength (3.0-T) MR Imaging in Clinical Practice. Part I. Technical considerations and clinical applications*. Radiology, 2008. **246**(3): p. 675-96.
14. Kuhl, C.K., et al., *Contrast-enhanced MR imaging of the breast at 3.0 and 1.5 T in the same patients: initial experience*. Radiology, 2006. **239**(3): p. 666-76.
15. Kuhl, C.K., et al., *Effect of B1 inhomogeneity on breast MR imaging at 3.0 T*. Radiology, 2007. **244**(3): p. 929-30.
16. Elsamaloty, H., et al., *Increasing accuracy of detection of breast cancer with 3-T MRI*. AJR Am J Roentgenol, 2009. **192**(4): p. 1142-8.
17. Pinker, K., et al., *A combined high temporal and high spatial resolution 3 Tesla MR imaging protocol for the assessment of breast lesions: initial results*. Invest Radiol, 2009. **44**(9): p. 553-8.
18. Pinker-Domenig, K., et al., *High resolution MRI of the breast at 3 T: which BI-RADS(R) descriptors are most strongly associated with the diagnosis of breast cancer?* Eur Radiol, 2012. **22**(2): p. 322-30.
19. Hendrix, A., *Magnete, Spins und Resonanzen*, in *Eine Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanztomographie*, S.M.S. Magnetresonanztomographie, Editor. 2003, Siemens AG: Erlangen.
20. Radeleff, B., P. Stegen, and G. Kauffmann, *Magnetresonanztomographie (MRT)*, in *Radiologie*, G. Kauffmann, R. Sauer, and W. Weber, Editors. 2011, Elsevier GmbH: München. p. 79 - 97.
21. Kurz, K., et al., *MRT in der Mammadiagnostik: Stellenwert aus gynäkologischer und radiologischer Sicht*. Gynakologe, 2006. **39**: p. 524 - 532.
22. Mann, R.M., et al., *Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging*. Eur Radiol, 2008. **18**(7): p. 1307-18.
23. Sardanelli, F., et al., *Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group*. Eur J Cancer, 2010. **46**(8): p. 1296-316.

24. Zervoudis, S., et al., *Nipple discharge screening*. Womens Health (Lond Engl), 2010. **6**(1): p. 135-51.
25. Leis, H.P., Jr., *Management of nipple discharge*. World J Surg, 1989. **13**(6): p. 736-42.
26. Hussain, A.N., C. Policarpio, and M.T. Vincent, *Evaluating nipple discharge*. Obstet Gynecol Surv, 2006. **61**(4): p. 278-83.
27. Psychrembel, W., *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch 2014*. 265 ed. 2013, Berlin/ Boston: De Gruyter.
28. Pena, K.S. and J.A. Rosenfeld, *Evaluation and treatment of galactorrhea*. Am Fam Physician, 2001. **63**(9): p. 1763-70.
29. Lang, J.E. and H.M. Kuerer, *Breast ductal secretions: clinical features, potential uses, and possible applications*. Cancer Control, 2007. **14**(4): p. 350-9.
30. Morrogh, M., et al., *Lessons learned from 416 cases of nipple discharge of the breast*. Am J Surg, 2010. **200**(1): p. 73-80.
31. Chen, L., et al., *Bloody nipple discharge is a predictor of breast cancer risk: a meta-analysis*. Breast Cancer Res Treat, 2012. **132**(1): p. 9-14.
32. Paterok, E.M., H. Rosenthal, and M. Sabel, *Nipple discharge and abnormal galactogram. Results of a long-term study (1964-1990)*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1993. **50**(3): p. 227-34.
33. Page, D.L., et al., *Subsequent breast carcinoma risk after biopsy with atypia in a breast papilloma*. Cancer, 1996. **78**(2): p. 258-66.
34. Gutman, H., et al., *Are solitary breast papillomas entirely benign?* Arch Surg, 2003. **138**(12): p. 1330-3.
35. Ortmann, O., *Benigne Brustkrankungen*, in *Klinische Endokrinologie für Frauenärzte*, F. Leidenberger, T. Strowitzki, and O. Ortmann, Editors. 2009, Springer Medizin Verlag: Heidelberg. p. 579 - 598.
36. Rack, B., et al., *Gutartige Erkrankungen der Mamma*, in *Klinikmanual Gynäkologie und Geburtshilfe*, A. Strauss, W. Janni, and N. Maass, Editors. 2009, Springer Medizin Verlag: Heidelberg. p. 93 - 102.

37. Sakorafas, G.H., *Nipple discharge: current diagnostic and therapeutic approaches*. *Cancer Treat Rev*, 2001. **27**(5): p. 275-82.
38. Orel, S.G., et al., *MR imaging in patients with nipple discharge: initial experience*. *Radiology*, 2000. **216**(1): p. 248-54.
39. Lorenzon, M., et al., *Magnetic resonance imaging in patients with nipple discharge: should we recommend it?* *Eur Radiol*, 2011. **21**(5): p. 899-907.
40. Al Sarakbi, W., et al., *Breast papillomas: current management with a focus on a new diagnostic and therapeutic modality*. *Int Semin Surg Oncol*, 2006. **3**: p. 1.
41. Gioffre Florio, M., et al., *Surgical approach to nipple discharge: a ten-year experience*. *J Surg Oncol*, 1999. **71**(4): p. 235-8.
42. Dietz, J.R., et al., *Directed duct excision by using mammary ductoscopy in patients with pathologic nipple discharge*. *Surgery*, 2002. **132**(4): p. 582-7; discussion 587-8.
43. Fischer, U. and C.K. Kuhl, *Paradigmenwechsel in der Mammadiagnostik im Zeitalter der Mamma-MRT*. *Radiologie up2date*, 2013. **13**(3): p. 245-58.
44. Son, E.J., et al., *Diagnostic value of 3D fast low-angle shot dynamic MRI of breast papillomas*. *Yonsei Med J*, 2009. **50**(6): p. 838-44.
45. Kuhl, C.K., et al., *MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study*. *Lancet*, 2007. **370**(9586): p. 485-92.
46. Kim do, Y., et al., *MRI of the breast for the detection and assessment of the size of ductal carcinoma in situ*. *Korean J Radiol*, 2007. **8**(1): p. 32-9.
47. Kuhl, C.K., *Current status of breast MR imaging. Part 2. Clinical applications*. *Radiology*, 2007. **244**(3): p. 672-91.
48. Kneeshaw, P.J., L.W. Turnbull, and P.J. Drew, *Current applications and future direction of MR mammography*. *Br J Cancer*, 2003. **88**(1): p. 4-10.
49. Urban, J.A., *Excision of the major duct system of the breast*. *Cancer*, 1963. **16**: p. 516-20.

50. Saleh, A., K.D. Kurz, and U. Mödder, *BI-RADS update: Mammographie, Brustultraschall und Kernspinnmammographie*. Radiologie up2date, 2005(4): p. 285 - 312.
51. American College of Radiology. BI-RADS Committee., *ACR BI-RADS Breast Imaging and Reporting Data System: Breast Imaging Atlas*. 4th ed. 2003, Reston, VA: American College of Radiology.
52. Sauer, G., et al., *Bedeutung der BI-RADS-Klassifikation in der Mammadiagnostik*. Gynäkologe, 2006. **39**(7): p. 516 - 523.
53. Madjar, H., et al., [*BI-RADS-analogue DEGUM criteria for findings in breast ultrasound--consensus of the DEGUM Committee on Breast Ultrasound*]. Ultraschall Med, 2006. **27**(4): p. 374-9.
54. Kaiser, W.A., *Signs in MR-Mammography*. 2009, Springer: Berlin Heidelberg.
55. Diebold, T. and T.J. Vogl, *Bildgebende und Interventionelle Diagnostik der Brustdrüse mittels Röntgen-Mammographie, Mamma-Sonographie und MR-Mammographie*, in *Diagnostische und Interventionelle Radiologie*, T.J. Vogl, W. Reith, and E.J. Rummeny, Editors. 2011, Springer Medizin: Berlin Heidelberg. p. 613 - 678.
56. Gray, R.J., B.A. Pockaj, and P.J. Karstaedt, *Navigating murky waters: a modern treatment algorithm for nipple discharge*. Am J Surg, 2007. **194**(6): p. 850-4; discussion 854-5.
57. Parthasarathy, V. and U. Rathnam, *Nipple discharge: an early warning sign of breast cancer*. Int J Prev Med, 2012. **3**(11): p. 810-4.
58. Richards, T., et al., *Nipple discharge: a sign of breast cancer?* Ann R Coll Surg Engl, 2007. **89**(2): p. 124-6.
59. Ohlinger, R., et al., *Stellenwert der Duktoskopie in der Mammadiagnostik*. Gynakologe, 2006. **39**: p. 538 - 544.
60. Cabioglu, N., et al., *Surgical decision making and factors determining a diagnosis of breast carcinoma in women presenting with nipple discharge*. J Am Coll Surg, 2003. **196**(3): p. 354-64.

61. Morrogh, M., et al., *The predictive value of ductography and magnetic resonance imaging in the management of nipple discharge*. Ann Surg Oncol, 2007. **14**(12): p. 3369-77.
62. Sabel, M.S., et al., *Is duct excision still necessary for all cases of suspicious nipple discharge?* Breast J, 2012. **18**(2): p. 157-62.
63. Adepoju, L.J., et al., *The value of clinical characteristics and breast-imaging studies in predicting a histopathologic diagnosis of cancer or high-risk lesion in patients with spontaneous nipple discharge*. Am J Surg, 2005. **190**(4): p. 644-6.
64. Simmons, R., et al., *Nonsurgical evaluation of pathologic nipple discharge*. Ann Surg Oncol, 2003. **10**(2): p. 113-6.
65. Hou, M.F., T.J. Huang, and G.C. Liu, *The diagnostic value of galactography in patients with nipple discharge*. Clin Imaging, 2001. **25**(2): p. 75-81.
66. Van Zee, K.J., et al., *Preoperative galactography increases the diagnostic yield of major duct excision for nipple discharge*. Cancer, 1998. **82**(10): p. 1874-80.
67. Dinkel, H.P., et al., *Predictive value of galactographic patterns for benign and malignant neoplasms of the breast in patients with nipple discharge*. Br J Radiol, 2000. **73**(871): p. 706-14.
68. Grunwald, S., et al., *Diagnostic value of ductoscopy in the diagnosis of nipple discharge and intraductal proliferations in comparison to standard methods*. Onkologie, 2007. **30**(5): p. 243-8.
69. Funovics, M.A., et al., *Galactography: method of choice in pathologic nipple discharge?* Eur Radiol, 2003. **13**(1): p. 94-9.
70. Sickles, E.A., *Galactography and other imaging investigations of nipple discharge*. Lancet, 2000. **356**(9242): p. 1622-3.
71. Albrecht, C., et al., *Nipple discharge: role of ductoscopy in comparison with standard diagnostic tests*. Onkologie, 2013. **36**(1-2): p. 12-6.

72. Choudhury, S., I. Isomoto, and K. Hyashi, *Magnetic resonance imaging features of breasts in patients with nipple discharge*. Bangladesh Med Res Counc Bull, 2008. **34**(2): p. 44-7.
73. Schmitz, A.C., et al., *Contrast-enhanced 3.0-T breast MRI for characterization of breast lesions: increased specificity by using vascular maps*. Eur Radiol, 2008. **18**(2): p. 355-64.
74. Matsuoka, A., et al., *Comparison of 3.0-and 1.5-tesla diffusion-weighted imaging in the visibility of breast cancer*. Radiat Med, 2008. **26**(1): p. 15-20.
75. Liberman, L., et al., *Does size matter? Positive predictive value of MRI-detected breast lesions as a function of lesion size*. AJR Am J Roentgenol, 2006. **186**(2): p. 426-30.
76. Langer, S.A., et al., *Pathologic correlates of false positive breast magnetic resonance imaging findings: which lesions warrant biopsy?* Am J Surg, 2005. **190**(4): p. 633-40.
77. Schouten van der Velden, A.P., et al., *Magnetic resonance imaging of ductal carcinoma in situ: what is its clinical application? A review*. Am J Surg, 2009. **198**(2): p. 262-9.
78. Okazaki, A., et al., *Nipple discharge disorders: current diagnostic management and the role of fiber-ductoscopy*. Eur Radiol, 1999. **9**(4): p. 583-90.
79. Schulz-Wendtland, R., et al., *[Galactoscopy--is it a new interventional method for breast diagnosis?]*. Rofo, 2002. **174**(8): p. 1015-7.
80. Yamamoto, D., et al., *A utility of ductography and fiberoptic ductoscopy for patients with nipple discharge*. Breast Cancer Res Treat, 2001. **70**(2): p. 103-8.
81. Yamamoto, D. and K. Tanaka, *A review of mammary ductoscopy in breast cancer*. Breast J, 2004. **10**(4): p. 295-7.
82. Denewer, A., et al., *The role and limitations of mammary ductoscope in management of pathologic nipple discharge*. Breast J, 2008. **14**(5): p. 442-9.

83. Tang, S.S., et al., *Mammary ductoscopy in the current management of breast disease*. Surg Endosc, 2011. **25**(6): p. 1712-22.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Ausrichtung der Protonen; nach [20]	7
Abbildung 2: Wirkung des Hochfrequenzimpulses; aus [20]	9
Abbildung 3: Longitudinalrelaxation; aus [20].....	10
Abbildung 4: Transversalrelaxation; aus [20].....	11
Abbildung 5: Schematische Darstellung einer Spin-Echo-Sequenz; aus [20]. .	13
Abbildung 6: Schichtselektionsgradient; modifiziert nach [4].....	15
Abbildung 7: Lagerung einer Patientin	27
Abbildung 8: Beispiel Mammakarzinom	31
Abbildung 9: Beispiel duktales Carcinoma in situ (DCIS)	33
Abbildung 10: Beispiel Papillom	35
Abbildung 11: Pathologischer Befund einer Galaktographie	39
Abbildung 12: Unauffälliger Befund einer Galaktographie	40
Abbildung 13: Invasiv-diagnostische und therapeutische Maßnahmen.....	41
Abbildung 14: Altersverteilung der untersuchten Mammae	47
Abbildung 15: Altersverteilung der malignen und der benignen Befunde	48
Abbildung 16: Mammographie eines histologisch gesicherten Papilloms	51
Abbildung 17: MR-Mammographie eines histologisch gesicherten Papilloms..	52
Abbildung 18: Galaktographie eines histologisch gesicherten Papilloms	53
Abbildung 19: Häufigkeiten der einzelnen BI-RADS®-Kategorien in den jeweiligen Modalitäten	55
Abbildung 20: Verteilung der geschätzten Größen der MR-mammographisch detektierten Herdbefunde	57
Abbildung 21: Häufigkeiten der invasiv-diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen	59
Abbildung 22: Prozentuale Verteilung der histopathologischen Befunde	61

Abbildung 23: Größenverteilung der histopathologischen Befunde.....	64
Abbildung 24: MR-Mammographie mit falsch negativem Befund.....	66
Abbildung 25: Größenkorrelation zwischen histologischen und MR- mammographischen Befunden.....	72
Abbildung 26: Ausschnitt aus Abbildung 25	73
Abbildung 27: Galaktographie ohne Nachweis eines pathologischen Korrelats zur Mamillensekretion	75

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Echo- und Repetitionszeiten für T ₁ -, T ₂ - und Protonendichtegewichtete Bilder; modifiziert nach [20]	12
Tabelle 2: Kategorien der jeweiligen klinischen Kriterien	22
Tabelle 3: ACR-BI-RADS [®] -Beurteilungskategorien für Mammographie; modifiziert nach [50] und [51].	24
Tabelle 4: Abschließende ACR-BI-RADS [®] -US-analoge Dignitätskategorien; modifiziert nach [53], [52] und [51].	25
Tabelle 5: Untersuchungsprotokoll der MR-Mammographie	28
Tabelle 6: MR-BI-RADS [®] -Beurteilungskategorien; modifiziert nach [51] und [50]	37
Tabelle 7: Befunde der histopathologischen Untersuchungen	43
Tabelle 8: Angewendete invasiv-diagnostische und therapeutische Maßnahmen	45
Tabelle 9: Schema einer Vierfeldertafel	46
Tabelle 10: Ergebnisse der klinischen Untersuchungen.....	49
Tabelle 11: Ergebnisse der bildgebenden Diagnostik	50
Tabelle 12: Ergebnisse der bildgebenden Diagnostik in Bezug auf die BI-RADS [®] -Kategorien	54
Tabelle 13: Anteil der malignen Befunde in den jeweiligen BI-RADS [®] -Kategorien.....	56
Tabelle 14: Malignitätsrisiko der Befunde in der jeweiligen Gruppe der geschätzten Größe in der MR-Mammographie	58
Tabelle 15: Ergebnisse der histopathologischen Untersuchungen.....	61
Tabelle 16: Charakteristika der Läsionen mit nachgewiesener Malignität	63
Tabelle 17: Vierfeldertafel zur Einschätzung der Dignität mittels MR-Mammographie	67

Tabelle 18: Vierfeldertafel zum Vergleich der Verdachtsdiagnosen der MR-Mammographie mit den histopathologischen Befunden	69
Tabelle 19: Vierfeldertafel zum Vergleich der Verdachtsdiagnosen der MR-Mammographie mit den histopathologischen Befunden bzw. den Ergebnissen der Kontrolluntersuchungen	70
Tabelle 20: Vierfeldertafel zum Vergleich der MR-mammographischen Diagnosen mit der Histologie bzw. den Ergebnissen der Kontrolluntersuchungen	70
Tabelle 21: Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert der MR-Mammographie.....	71
Tabelle 22: Vierfeldertafel zur Einschätzung der Befunde mittels Galaktographie	76
Tabelle 23: Vierfeldertafel zur Einschätzung der Befunde mittels Galaktographie verglichen mit der Histologie bzw. den Kontrolluntersuchungen	77
Tabelle 24: Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert der Galaktographie	77
Tabelle 25: Häufigkeiten in der Gruppe der einseitigen und in der Gruppe der beidseitigen pathologischen Mamillensekretion	79
Tabelle 26: Alter, Größe der MR-mammographischen und der histopathologischen Befunde in der Gruppe der einseitigen und in der Gruppe der beidseitigen pathologischen Mamillensekretion	80
Tabelle 27: p-Werte nach dem Mann-Whitney-Test für die jeweiligen Parameter zur Darstellung eines Unterschieds zwischen den Gruppen der einseitigen und der beidseitigen Mamillensekretion	81
Tabelle 28: Häufigkeiten in der Gruppe der nicht-blutigen und in der Gruppe der blutigen pathologischen Mamillensekretion.....	82
Tabelle 29: Alter, Größe der MR-mammographischen und der histopathologischen Befunde in der Gruppe der nicht-blutigen und in der Gruppe der blutigen pathologischen Mamillensekretion	83

Tabelle 30: p-Werte nach dem Mann-Whitney-Test für die jeweiligen Parameter zur Darstellung eines Unterschieds zwischen den Gruppen der nicht-blutigen und der blutigen Mamillensekretion	84
Tabelle 31: Häufigkeiten in der Gruppe der spontanen und in der Gruppe der manuell provozierbaren pathologischen Mamillensekretion	85
Tabelle 32: Alter, Größe der MR-mammographischen und der histopathologischen Befunde in der Gruppe der spontanen und in der Gruppe der manuell provozierbaren pathologischen Mamillensekretion.....	86
Tabelle 33: p-Werte nach dem Mann-Whitney-Test für die jeweiligen Parameter zur Darstellung eines Unterschieds zwischen den Gruppen der spontanen und der manuell provozierbaren Mamillensekretion	87

DANKSAGUNG

Zum Abschluss möchte ich allen danken, die mich während der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Für das Ermöglichen der Durchführung dieser Dissertation bedanke ich mich bei Prof. Dr. Hahn.

Ganz herzlichen Dank gilt auch Prof. Dr. Bley, vor allem für die Übernahme der Begutachtung als Referent und für die schnelle Korrektur.

Für eine gute Betreuung bedanke ich mich bei Frau Dr. Roth, die mich von Anfang an unterstützt und immer motiviert hat.

Bei Frau Dr. Schedelbeck möchte ich mich für die Übernahme der Betreuung und die tatkräftige Unterstützung in den letzten Zügen der Dissertation bedanken, dabei vor allem für das gründliche und konstruktive Korrekturlesen.

Auch Herrn Weng bin ich für die computergestützte Datenauswertung und für die wertvollen Anregungen zu Dank verpflichtet.

LEBENS LAUF

PERSÖNLICHE DATEN: **Nóra Lubina (geb. Baintner)**

Geburtsdatum: 27.12.1983

Geburtsort: Budapest

SCHULAU SBILDUNG:

1995 - 2004 Vö hlin-Gymnasium Memmingen

Schulabschluss:

25.06.2004 Allgemeine Hochschulreife

STUDIUM:

05.04.2006 - 08.04.2008 Humanmedizin (Vorklinik) an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

04.04.2008 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

08.04.2008 - 30.06.2012 Humanmedizin (Klinik) an der Julius-Maximilians Universität Würzburg

15.05.2012 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Famulaturen:

26.08.2008 - 26.09.2008	Anästhesie und Operative Intensivmedizin (Klinikum Augsburg)
09.02.2009 - 10.03.2009	Allgemeinmedizin (Praxis)
11.03.2009 - 25.03.2009	Kinder- und Jugendmedizin (Praxis)
13.08.2009 - 11.09.2009	Traumatologie (Baleseti Kórház Budapest)
23.08.2010 - 10.09.2010	Neurologie (Klinikum Augsburg)

Praktisches Jahr:

28.02.2011 - 19.06.2011	Universitätsklinikum Würzburg, Klinik für Neurologie
20.06.2011 - 09.10.2011	Universitätsklinikum Würzburg, Klinik für Innere Medizin
10.10.2011 - 28.01.2012	Missionsärztliche Klinik Würzburg, Chirurgie

ASSISTENZARZTAUSBILDUNG:

seit 01.12.2012	Assistenzärztin an der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiolo- gie am Klinikum Augsburg
-----------------	--