

Aus der Klinik für Strahlenheilkunde
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Vergleich des Therapieansprechens nach
Magnetresonanz-gesteuerter hochfokussierter Ultraschalltherapie (MRgFU)
und Uterusarterienembolisation (UAE) bei Patientinnen mit
symptomatischem Uterus myomatosus.

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae

(Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Katrin Meckelburg
aus Eberswalde-Finow

Datum der Promotion: 12. September 2014

Meinen Eltern

Zusammenfassung

Ziel der Arbeit. Der Vergleich der Re-Interventionsrate und der Änderung von Symptom-schwere (Symptom Severity, SS) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQL) nach Uterusarterienembolisation (UAE) und Magnetresonanz-gesteuerter hochfokussierter Ultraschalltherapie (MRgFU) bei Patientinnen mit symptomati-schem *Uterus myomatosus* ist das Bestreben dieser Arbeit.

Materialien und Methoden. 474 Frauen mit symptomatischem *Uterus myomatosus* un-terzogen sich zwischen 2002 und 2009 einer UAE (n=416) oder MRgFU (n=58) in der Klinik für Strahlenheilkunde, Charité Virchow-Klinikum und im Institut für Radiologie, Charité Mitte. Von 366 der 474 Patientinnen lagen prä-interventionelle Daten zur Symptomschwere myombedingter Beschwerden (SS) sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQL) vor. Diese Daten wurden prospektiv unter Zuhilfenahme des für dieses Krankheitsbild validier-ten Uterine Fibroid Symptom and Health-Related Quality of Life (UFS-QOL) - Fragebogens erhoben. Bei insgesamt 121 der 366 Patientinnen wurde anhand einer prä-interventionell durchgeführten Magnetresonanztomographie (MRT) die technische Durchführbarkeit beider Therapiemodalitäten festgestellt. Von 98 der 121 Patientinnen lagen post-interventionelle Daten zur SS und HRQL vor. Diese 98 Patientinnen bildeten das untersuchte Studienkollektiv. In Abhängigkeit vom Zeitpunkt der post-interventionell erfolgten erneuten Beantwortung des UFS-QOL-Fragebogens wurde das Patientenkollektiv in eine kurzfristige (ab 2,5 bis 7,5 Monate; n=46), eine mittelfristige (ab 7,5 bis 24 Monate; n=34) und eine langfristige (ab 24 Monate; n=48) Verlaufgruppe gegliedert. Als primärer Studienendpunkt wurde die Re-Intervention im Beobachtungszeitraum definiert. Die Änderungen von SS und HRQL nach UAE und MRgFU stellten sekundäre Studienendpunkte dar. Innerhalb der drei Verlaufgrup-pen wurden die Re-Interventionsrate, die SS und die HRQL auf signifikante Unterschiede zwischen den zwei Therapieformen untersucht.

Ergebnisse. Im kurzfristigen Beobachtungszeitraum war die Re-Interventionsrate nach UAE signifikant geringer als nach MRgFU (UAE: n=0/48; MRgFU: n=10/50; $p=0,001$). Im mittel- und langfristigen Verlauf wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich der Re-Interventionsrate festgestellt. Beide Verfahren zeigten nach erfolgter Therapie eine signifikante Verbesserung der SS und der HRQL in allen drei Verlaufgruppen, einzig die Symptomschwere

der Patientinnen nach MRgFU verbesserte sich im mittelfristigen Verlauf nicht signifikant von prä- zu post-interventionell. Die HRQL war nach UAE signifikant besser als nach MRgFU im kurzfristigen (UAE: im Median 91,8 Punkte; MRgFU: im Median 80,2 Punkte; $p=0,040$), mittelfristigen (UAE: im Median 92,7 Punkte; MRgFU: im Median 83,6 Punkte; $p=0,045$) und langfristigen (UAE: im Median 100,0 Punkte; MRgFU: im Median 87,9 Punkte; $p=0,049$) Beobachtungszeitraum. Für die SS wurde im langfristigen Verlauf ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiemodalitäten zugunsten der UAE festgestellt (UAE: im Median 6,3 Punkte; MRgFU: im Median 26,6 Punkte; $p=0,019$).

Schlussfolgerung. In der Therapie des symptomatischen *Uterus myomatosus* ist die UAE während der kurzfristigen Verlaufsbeobachtung gegenüber der MRgFU mit signifikant weniger Re-Interventionen verbunden. Während beide Verfahren zu einer signifikanten Symptombesserung der myombedingten Beschwerden und der HRQL führen, zeichnet sich die UAE insbesondere hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als die überlegenere Therapie ab.

Abstract

Purpose. The purpose of this study is the comparison of the re-intervention rate as well as the change of Symptom Severity (SS) and Health-Related Quality of Life (HRQL) in patients with symptomatic leiomyomata of the uterus after Uterine Artery Embolization (UAE) and Magnetic Resonance-Guided focused Ultrasound therapy (MRgFU).

Material and Methods. 474 women with symptomatic leiomyomata of the uterus were treated with UAE (n=416) or MRgFU (n=58) at the Department of Radiology, Charité Campus Virchow and Charité Mitte between 2002 and 2009. Baseline pre-interventional data about Symptom Severity (SS) and Health-Related Quality of Life (HRQL) were available for 366 of the 474 patients. These information were collected prospectively using the Uterine Fibroid Symptom and Health-Related Quality of Life (UFS-QOL) Questionnaire, which was validated specifically for this disease. 121 of the 366 patients were equally eligible for UAE and MRgFU based on magnetic resonance (MR) imaging. Post-interventional information about SS and HRQL were available for 98 of the 121 patients. These 98 patients were included in the analysis. The 98 patients were assigned to a short-term (from 2.5 to 7.5 months; n=46), midterm (from 7.5 to 24 months; n=34) and a longterm (from 24 months, n=48) follow-up group depending on the time of the post-interventional completed UFS-QOL questionnaire. The re-intervention rate was defined as the primary endpoint of the study. Changes in SS and HRQL were secondary endpoints of the study. Re-intervention rate, SS and HRQL were analyzed for significant differences between the two therapies among the three follow-up groups.

Results. The rate of re-intervention was significantly lower after UAE than after MRgFU at short-term follow-up (UAE: n=0/48; MRgFU: n=10/50; $p=0.001$). There were no significant differences regarding the re-intervention rate between UAE and MRgFU at mid-term and long-term follow-up. Both therapies resulted in a significant improvement of SS and HRQL from baseline to short-term, midterm and longterm follow-up. Only the SS at midterm follow-up after MRgFU showed no significant improvement from baseline to follow-up. The values for HRQL were significantly better after UAE than after MRgFU at short-term (UAE: median 91.8 points; MRgFU: median 80.2 points; $p=0.040$), midterm (UAE: median 92.7 points; MRgFU: median 83.6 points; $p=0.045$) and longterm (UAE: median 100.0 points;

MRgFU: median 87.9 points; $p=0.049$) follow-up. There was only a significant difference at longterm follow-up for the SS, in favour of UAE (UAE: median 6.3 points; MRgFU: median 26.6 points; $p=0.019$).

Conclusion. Uterine artery embolization is associated with less re-interventions at short-term follow-up than MRgFU. Both therapies result in a significant improvement of leiomyoma-related symptoms. However, this improvement of the HRQL is more pronounced after UAE.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	X
Tabellenverzeichnis	XI
Abkürzungsverzeichnis	XII
1. Einleitung	1
1.1. Uterus myomatosus	1
1.1.1. Definition und Epidemiologie	1
1.1.2. Morphologie	1
1.1.3. Ätiopathogenese	3
1.1.4. Klinische Symptomatik	5
1.1.5. Bildgebende Diagnostik	7
1.1.6. Therapie	7
1.2. Uterusarterienembolisation (UAE)	8
1.2.1. Hintergrund	8
1.2.2. Wirkungsweise	9
1.2.3. Kontraindikationen	11
1.3. Magnetresonanz-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie (MRgFU)	12
1.3.1. Hintergrund	12
1.3.2. Wirkungsweise	13
1.3.3. Kontraindikationen	15
1.4. Ziel der Arbeit	16
2. Materialien und Methoden	17
2.1. Studienaufbau	17
2.2. Ausgewertetes Datenmaterial	21
2.2.1. Bildmaterial	21
2.2.2. Uterine Fibroid Symptom and Health-Related Quality of Life (UFS-QOL)-Fragebogen	21

2.3. Durchführung der Interventionen	24
2.3.1. Uterusarterienembolisation	24
2.3.2. Magnetresonanz-gesteuerte hochfokussierte Ultraschall- therapie	26
2.4. Statistische Analyse	28
3. Ergebnisse	29
3.1. Primärer und Sekundärer Studienendpunkt	29
3.2. Therapieansprechen nach UAE	29
3.2.1. Symptomschwere	31
3.2.2. Gesundheitsbezogene Lebensqualität	31
3.3. Therapieansprechen nach MRgFU	32
3.3.1. Symptomschwere	33
3.3.2. Gesundheitsbezogene Lebensqualität	34
3.3.3. Nicht-Perfundiertes Volumen (NPV)	35
3.4. Vergleich des Therapieansprechens nach UAE und MRgFU	36
3.4.1. Re-Intervention	36
3.4.2. Kurzfristige Verlaufsgruppe	36
3.4.3. Mittelfristige Verlaufsgruppe	38
3.4.4. Langfristige Verlaufsgruppe	40
3.5. Schwangerschaften	42
4. Diskussion	43
4.1. Uterusarterienembolisation	44
4.2. Magnetresonanz-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie	45
4.3. Vergleich von UAE und MRgFU	49
4.4. Vergleich mit anderen Therapieformen	54
4.5. Kinderwunsch	56
4.6. Zusammenfassung	58
Literaturverzeichnis	60
A. Anhang	XIII

Abbildungsverzeichnis

1.1. MRT des kleinen Beckens	2
1.2. Digitale Subtraktionsangiographie der <i>A. uterina sinistra</i> - vor und nach UAE	9
2.1. Flussdiagramm Patientenkollektiv	19
2.2. Durchführung UAE	24
2.3. Durchführung MRgFU	27
3.1. UAE - Symptomschwere	31
3.2. UAE - gesundheitsbezogene Lebensqualität	32
3.3. MRgFU - Symptomschwere	33
3.4. MRgFU - gesundheitsbezogene Lebensqualität	35
3.5. Vergleich UAE und MRgFU - kurzfristiger Verlauf	38
3.6. Vergleich UAE und MRgFU - mittelfristiger Verlauf	40
3.7. Vergleich UAE und MRgFU - langfristiger Verlauf	42

Tabellenverzeichnis

2.1. Patientenkollektiv - Anatomische und Demographische Daten	20
2.2. UFS-QOL-Fragebogen: Punkteverteilung	22
2.3. UFS-QOL-Fragebogen: Punkteverteilung gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQL)	23
3.1. Veränderungen der Punktwerte der Kategorien des UFS-QOL-Fragebogens nach UAE	30
3.2. Veränderungen der Punktwerte der Kategorien des UFS-QOL-Fragebogens nach MRgFU	34
3.3. kurzfristige Verlaufsgruppe	37
3.4. Vergleich von UAE und MRgFU - kurzfristiger Verlauf	37
3.5. mittelfristige Verlaufsgruppe	39
3.6. Vergleich von UAE und MRgFU - mittelfristiger Verlauf	39
3.7. langfristige Verlaufsgruppe	41
3.8. Vergleich von UAE und MRgFU - langfristiger Verlauf	41
4.1. Re-Interventionsrate nach UAE im Vergleich mit der Literatur	44
4.2. Re-Interventionsrate nach MRgFU im Vergleich mit der Literatur	45
A.1. UFS-QOL - Fragen zur Symptomschwere (SS)	XIII
A.2. UFS-QOL - Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQL)	XIV

Abkürzungsverzeichnis

ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
CT	Computertomographie
FDA	U.S. Food and Drug Administration
HRQL	Health-Related Quality of Life; gesundheitsbezogene Lebensqualität
MRgFU	Magnetresonanz-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie
MRT	Magnetresonanztomographie
NPV	Nicht-Perfundiertes Volumen
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
SS	Symptom Severity; Symptomschwere
UAE	Uterusarterienembolisation
UFS-QOL	Uterine Fibroid Symptom and Health-Related Quality of Life

1. Einleitung

1.1. Uterus myomatosus

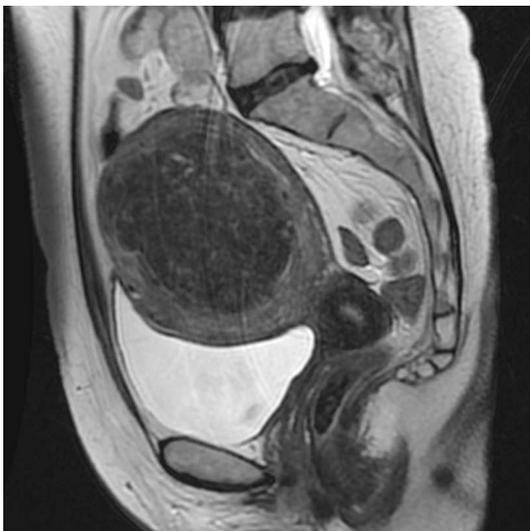
1.1.1. Definition und Epidemiologie

Der Begriff *Uterus myomatosus* bezeichnet im Allgemeinen Sprachgebrauch sowohl einen Uterus mit einem Myom als auch mit mehreren Myomen. Myome des Uterus, auch Leiomyome genannt, sind gutartige monoklonale Neoplasien der glatten Muskulatur des Uterus [1]. Es ist die am häufigsten vorkommende benigne Tumorentität des weiblichen Genitaltrakts im reproduktionsfähigen Alter [2, 3, 4]. Die Angaben zur Prävalenz variieren zwischen 25% bis 77% [1]. Die „Amerikanische Gesellschaft für Geburtshelfer und Gynäkologen“ (ACOG - American College of Obstetricians and Gynecologists) verweist auf eine Studie von Baird et al. aus dem Jahr 2003, in der für „weiße Frauen älter als 50 Jahre“ eine kumulative Häufigkeit von bis zu 70% beschrieben wurde [5, 6]. 20% bis 50% der betroffenen Frauen weisen myombedingte Beschwerden auf [4, 7]. Der Häufigkeitsgipfel therapiebedürftiger Uterusmyome liegt zwischen dem 35. und 40. Lebensjahr [8]. Bei afro-amerikanischen Frauen treten Uterusmyome häufiger auf als bei kaukasischen Frauen [5]. Leiomyome entwickeln sich hormonbedingt analog der reproduktionsfähigen Lebensjahre und treten daher nicht vor Einsetzen der Pubertät auf. Mit der Menopause und dem sich verändernden Hormonhaushalt reduzieren sich die Beschwerden, wenn sie nicht gar vollständig sistieren [1, 4].

1.1.2. Morphologie

Bei Uterusmyomen handelt es sich in der Regel um langsam wachsende Gewebsneubildungen, ausgehend von einer dysregulierten Myometriumzelle. Die Größe variiert von wenigen Millimetern bis hin zu über 30 cm Durchmesser [2]. Charakteristisch für Myome ist die scharfe Abgrenzung zum umgebenden Uterusgewebe [2, 3]. Es kann davon ausgegangen werden, dass benigne Leiomyome und maligne Leiomyosarkome auf einer verschiedenartigen Pathogenese beruhen [1]. Uterusmyome können sich überall im Myometrium befinden, auch wenn Fundus und Corpus uteri weit häufiger als die Cervix betroffen sind [2, 3]. Es wird das singuläre vom multiplen Auftreten unterschieden. Es werden je nach Sitz submuköse,

intramurale und subseröse Leiomyome unterschieden. Abbildung 1.1 zeigt die T2-gewichtete Magnetresonanztomographie- (MRT) Aufnahme eines solitären Myoms mit intramuralem Sitz in sagittaler und coronarer Ansicht. Sowohl das submukös als auch das subserös lokalisierte Myom kann einzig über einen Gewebestrang mit der Uteruswand in Verbindung stehen und wird dann als gestielt bezeichnet [1]. Robboy et al. formulierten, dass die Kontraktilität des Uterus mit dem Ziel der Ausstoßung des submukösen „Fremdkörpers“ zur Ausbildung eines gestielten Myoms führen könne [3]. Bei 95% der Frauen werden Uterus und Myome über die *Aa. uterinae* versorgt [9]. Leiomyome weisen einen peripheren Gefäßplexus ohne Kollateralen auf, während ausgeprägte Kollateralverbindungen für das umgebende Myometrium kennzeichnend sind [9]. Beim *Uterus myomatosus* findet sich oftmals eine erweiterte *A. uterina* [9]. Eine eingeschränkte Blutversorgung kann sekundär durch die Folgen einer Ischämie zu degenerativen Veränderungen führen. Am häufigsten tritt die hyaline Degeneration auf, in deren Rahmen glatte Muskelzellen durch Kollagen ersetzt werden [3]. Diese Art der Degeneration darf nicht als Koagulationsnekrose von Tumorzellen fehlinterpretiert werden. Eine rote Degeneration (=Nekrose) geht häufig mit Schmerzen und Fieber einher und wird typischerweise während einer Schwangerschaft beobachtet. Eine weitere Form der Degeneration ist die Kalzifizierung, die vor allem bei postmenopausalen Frauen auftritt [3].



(a) T2w sagittale Aufnahme



(b) T2w coronare Aufnahme

Abbildung 1.1.: MRT (T2w Aufnahme) des kleinen Beckens mit Nachweis eines solitären intramuralen Leiomyoms des Uterus. [Grafik: PD. Dr. med. Th. Kröncke]

1.1.3. Ätiopathogenese

Die eigentliche Ätiologie der Uterusmyome ist ungeklärt. Es wird eine multifaktoriell bedingte Genese angenommen [1, 10]. Zwei Komponenten tragen hauptsächlich zur Ausbildung klinisch apparter Myome bei. Als erstes ist die Transformation von normalen zu pathologischen Myozyten zu nennen. Zusätzlich bedarf es für die Entstehung eines Myomknotens noch eines Größenwachstums dieser pathologischen Myozyten durch vermutlich klonale Expansion [1, 4]. Die Transformation der normalen zur pathologischen Myozyte scheint sich recht häufig abzuspielen, da mikroskopisch kleine Myome sehr häufig vorkommen [1].

1.1.3.1 Genetische Einflussfaktoren

Bei etwa 40% der Frauen kann im Myomgewebe ein abnormer Karyotyp nachgewiesen werden. Am häufigsten werden Translokationen zwischen Chromosom 12 und 14, Deletionen auf Chromosom 7 und eine Trisomie des Chromosoms 12 beobachtet. Ebenfalls haben Frauen, deren Verwandte 1. Grades erkrankten, eine höhere Wahrscheinlichkeit, selbst Myome zu bilden [10].

1.1.3.2 Ethnische Zugehörigkeit

Gegenüber kaukasischen Frauen haben afro-amerikanische Frauen eine doppelte bis dreifache Inzidenz von Uterusmyomen [11]. In der Literatur wird eine bis zu 80%-ige Prävalenz für über 50-jährige afro-amerikanische Frauen angegeben [5]. Die betroffenen Frauen erkranken früher, weisen häufig eine stärkere Myomlast auf und bieten ein ausgeprägteres Beschwerdebild als kaukasische Frauen [1, 4, 5, 11].

1.1.3.3 Hormonelle Einflussfaktoren

Wie bereits erwähnt, sind Uterusmyome in ihrem Wachstum alters- und hormonabhängig. Östrogene und Progesterone stimulieren das Myomwachstum. Insbesondere den Östrogenen kommt eine besondere Bedeutung in der Myomentwicklung zu [4, 10]. Buttram und Reiter verwiesen in ihrer Übersichtsarbeit von 1981 auf eine Studie von Wilson et al. in der eine höhere Konzentration von Östrogenrezeptoren im Myomgewebe als im Uterusgewebe nachgewiesen worden sei. Jedoch seien diese Ergebnisse in anderen Studien nicht reproduzierbar gewesen [4]. Während die Östrogenkonzentration im Myom höher ist als im umgebenden gesunden Uterusgewebe, unterscheiden sich die Serumkonzentration von Östrogen und Progesteron

erkrankter Frauen nicht von denen Gesunder [4, 10]. Im Myomgewebe ist die Umwandlung von Östradiol zu Östron reduziert [4]. Dabei ist zu berücksichtigen, dass insbesondere das wirkstarke Östradiol in der Zelle akkumuliert. Östron verfügt nur über etwa 30% der Wirkstärke des Östradiols. Die Folgen des hohen Östradiolspiegels sind: Hoch-Regulation der Östrogen- und Progesteronrezeptoren, erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Östrogen und Myomwachstum. Eine gesteigerte Aktivität der Aromatase signalisiert eine *de novo* Östrogensynthese im Myomgewebe [10].

Durch die hormonelle Abhängigkeit kann die postmenopausal einsetzende Größenregression und das Nicht-Auftreten von Myomen vor der Menarche erklärt werden [4]. Ein frühe Menarche (vor dem 11. Lebensjahr) erhöht das Risiko für die Bildung von Uterusmyomen. Die Ursache hierfür liegt in der früh einsetzenden Östrogenproduktion [10]. Leiomyome werden häufiger bei Nulliparae beobachtet. Das relative Risiko reduziert sich mit jeder ausgetragenen Schwangerschaft. So verringert sich das Risiko mit der fünften ausgetragenen Schwangerschaft auf 1/5 im Vergleich zur Nullipara [12]. Ebenso scheint dem Alter während der letzten Schwangerschaft eine Bedeutung zuzukommen [13]. Geburten im Alter zwischen 25 und 29 Jahren scheinen die höchste protektive Wirkung zu haben [10]. Die Ansicht zur Auswirkung der Einnahme von oralen Kontrazeptiva hat sich im Laufe der Jahre verändert. Früher wurde die Meinung vertreten, dass orale Kontrazeptiva kontraindiziert seien bei Frauen mit Myomleiden [1]. Es konnte aber beobachtet werden, dass die Hormonpräparate einen protektiven Einfluss zu haben scheinen, proportional zur Länge der Einnahme [1, 12]. Jedoch scheint die Einnahme von oralen Kontrazeptiva im Alter von 13 Jahren bis 16 Jahren das Risiko für die Entwicklung von Uterusmyomen zu erhöhen [1]. Sowohl während der Schwangerschaft als auch bei der Einnahme von oralen Kontrazeptiva steigt die Serumkonzentration von Östrogenen und Progesteronen. Der protektive Effekt von Schwangerschaften und oraler Empfängnisverhütung steht somit im Widerspruch zur Beobachtung, dass Östrogene und Progesterone Wachstumsstimuli für Myome darstellen. Dadurch wird offensichtlich, dass nicht allein die Konzentration von Steroidhormonen entscheidend sein kann. Eine mögliche Erklärung für den protektiven Effekt einer Schwangerschaft ist das Fehlen des Monatszyklus und der postpartale Umbau des Uterusgewebes. Eine Hypothese geht davon aus, dass sich Myome als Reaktion auf einen Hypoxie-bedingten Untergang von Myometriumzellen während der Menstruation formieren [1].

1.1.3.4 Wachstumsfaktoren

Auch anderen Hormonen und regulativen Faktoren kommt eine Bedeutung zu. Wachstumsfaktoren spielen eine wesentliche Rolle in der Myomentwicklung. Zu nennen sind der Transformierende Wachstumsfaktor- β (TGF- β), Insulinartiger Wachstumsfaktor-1 und -2 (IGF-1, IGF-2), der Fibroblasten-Wachstumsfaktor-b (bFGF), der Plättchenaktivierende Wachstumsfaktor (PDGF) sowie der Epidermale Wachstumsfaktor (EGF). Es ist davon auszugehen, dass die Expression dieser Faktoren durch Steroidhormone beeinflusst wird [1, 14].

1.1.4. Klinische Symptomatik

Uterusmyome sind häufig asymptomatisch und oftmals Zufallsbefunde [1, 4]. Die Beschwerden lassen sich in drei Kategorien unterteilen: Zyklusanomalien, Beschwerden durch den raumfordernden Effekt der Myome und reproduktive Dysfunktion [1, 12]. Die Beschwerdesymptomatik bei Leiomyomen des Uterus ist unspezifisch. Zum Ausschluss anderer Ursachen ist eine sorgfältige Differentialdiagnostik von Bedeutung. Zu den wichtigen Differentialdiagnosen zählen: Endometriose, Tumore mit Ausgang vom Endometrium oder Cervixepithel, primäre Leiomyosarkome, Endometriumpolypen, hormonelle Dysregulation und ferner Tubo-Ovarialabszesse sowie Ovarialtumore. Myombedingte Beschwerden führen zu einer insgesamt reduzierten Lebensqualität der betroffenen Frauen. Die Beschwerdestärke kann mit Hilfe eines standardisierten und validierten Fragebogens zur Symptomschwere (SS) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQL), dem Uterine Fibroid Symptom and Health-Related Quality of Life (UFS-QOL)-Fragebogen, erfasst werden [15]. Dieser wird im Kapitel 2.2.2 detailliert beschrieben.

1.1.4.1 Zyklusanomalien

Häufig finden sich Störungen der Menstruation, die sowohl die Blutungsfrequenz als auch die Blutungsstärke betreffen können. Menorrhagie und Hypermenorrhoe zählen zu den Störungen der Blutungsstärke und beschreiben eine zu lange und ungewöhnlich starke Menstruation. Bis zu 85% der Patientinnen beklagen eine Menorrhagie [14]. Zu den Störungen der Blutungsfrequenz zählt die Metrorrhagie, die azyklisch auftretende Menstruation [7]. Diese kann bei submukösen oder submukös-gestielten Myomen auftreten [16, 17]. Zum Teil wird auch eine Dysmenorrhoe von den Patientinnen geschildert [14]. Für die Ausprägung der Blutungsbeschwerden scheint die Lokalisation der Myomknoten von größerer Bedeutung zu

sein als deren Volumen [9]. Eine resultierende mögliche Eisenmangelanämie und deren Folgen wie verminderte Leistungsfähigkeit, Abgeschlagenheit, Kopfschmerz, Belastungsdyspnoe, Tachykardie und Schwindel sind mögliche Beschwerden [7]. Nicht zu unterschätzen ist die dadurch bedingte psychische Belastung der Patientin [7].

1.1.4.2 Verdrängungs- und Schmerzsymptomatik

Neben den Blutungsstörungen können auch Verdrängungs- und Druckbeschwerden sowie Dyspareunie (Schmerzen beim Geschlechtsverkehr) auftreten [14, 18]. Beide Beschwerdekreise werden von betroffenen Frauen seltener als Zyklusanomalien beschrieben. Bedingt durch die Größenprogression des Uterus wirkt Druck auf Organe, Gefäße und / oder Nerven. Dies kann zu Schmerzen, Obstipation, Miktionsbeschwerden und Harnleitungs- oder Blutabflussstauungen führen [14]. Als kosmetisch störend kann eine durch die Volumenzunahme des Uterus bedingte abdominelle Umfangzunahme empfunden werden [18].

1.1.4.3 Reproduktive Dysfunktion

Die meisten Frauen mit Myomen sind fertil [14]. Es kann davon ausgegangen werden, dass die verschiedenen Arten von Myomen einen unterschiedlichen Einfluss auf die Fertilität ausüben. Myome des Uterus führen jedoch nicht zwangsläufig zur eingeschränkten Reproduktionsfähigkeit [1, 12]. Insbesondere submukös gelegene Myome scheinen die Fertilität negativ zu beeinflussen, da eine Verlegung oder Verformung des Cavum uteri durch ein submuköses Myom das Risiko für Unfruchtbarkeit erhöht [1, 12]. Auch kann durch Schleimhauterosionen und -ulzerationen sowie eine gestörte Blutversorgung des Endometriums die Nidation beeinträchtigt werden [4, 12]. Auch wurde insbesondere bei Frauen mit submukösen Myomen eine erhöhte Abortneigung beobachtet [12, 19]. Submukös oder intramural gelegene Myome können zu einer gestörten uterinen Kontraktilität führen. Dies wiederum bedingt einen gestörten Transport von Spermien und Eizelle [4, 12, 19]. Subserös gelegene Myome üben, wenn überhaupt, nur einen sehr geringen Einfluss auf die Fertilität aus. Weiterhin scheinen Myomknoten mit einer Größe von >5 cm sowie in zervix- und tubennahen Lokalisationen problematischer zu sein als kleinere Myome in anderer Lage [19].

1.1.5. Bildgebende Diagnostik

Im Rahmen der Diagnosestellung wird neben Anamnese und körperlicher Untersuchung (einschließlich Palpation) ein transvaginaler Ultraschall und ggf. eine Sonohysterographie durchgeführt. Weitere mögliche Verfahren zur Bildgebung sind Hysteroskopie und MRT [10]. MRT-Aufnahmen eignen sich besser als der transvaginale Ultraschall zur prä-interventionellen Einschätzung der Myomlast und Entscheidungsfindung bezüglich der besten Therapie [20, 21]. Die Computertomographie (CT) ist nicht indiziert.

1.1.6. Therapie

Asymptomatische Leiomyome des Uterus stellen keine Indikation für eine Therapie dar. Therapieindikationen sind ausgeprägte Zyklusanomalien, eine dadurch bedingte Eisenmangelanämie und Verdrängungs- oder Druckbeschwerden. Die Möglichkeiten zur Therapie von symptomatischen Uterusmyomen sind vielfältig und abhängig von Symptomschwere, Tumorcharakteristika (Volumen, Anzahl und Lokalisation), dem Alter der Patientin, ihrem Wunsch nach Uteruserhalt oder künftigen Schwangerschaften [18]. Klassischerweise wird zwischen konservativ / medikamentösen und operativen Therapieverfahren unterschieden. In dieser Einteilung werden neuere, nicht-operative Verfahren nicht berücksichtigt. Sinnvoller erscheint eine Einteilung in Uterus erhaltende und Uterus nicht-erhaltende Verfahren. Die UAE und MRgFU zählen zu den neueren Uterus erhaltenden Therapiemodalitäten.

1.1.6.1 Verfahren ohne Uteruserhalt

Uterusmyome sind in den westlichen Industriestaaten die Hauptindikation für eine *Hysterektomie* und verursachen erhebliche Kosten im Gesundheitssystem [1, 9, 22]. Eine Hysterektomie kann sowohl per Laparotomie, laparoskopisch oder vaginal durchgeführt werden. Desweiteren sind kombinierte Verfahren möglich. Beispielsweise betragen die jährlichen, direkten Krankheitskosten des amerikanischen Gesundheitssystem circa 2,1 Billionen US-Dollar. Hinzu kommen noch indirekte Krankheitskosten wie Arbeitsausfall [23]. Laut der Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung werden in Deutschland jährlich circa 129 000 Hysterektomien bei benignen Erkrankungen des Uterus durchgeführt, in über 65% der Fälle aufgrund von symptomatischen Uterusmyomen [24].

1.1.6.2 Verfahren mit Uteruserhalt

Mithilfe der *medikamentösen Therapie* soll die dominierende Östrogenwirkung aufgehoben und die Proliferationshemmung erreicht werden. Die Therapie kann unter anderem mit nicht-steroidalen Antiphlogistika und Gonadotropin Releasing Hormone-Analoga durchgeführt werden. Problematisch sind die teilweise starken Nebenwirkungen der Hormonpräparate und die Aufhebung des Therapieerfolgs nach Absetzen der Medikamente. Rabe et al. publizierten 2012 die Ergebnisse zweier randomisierter Doppelblindstudien, in denen sich der Progesteron-Rezeptor-Modulator Ulipristalacetat als wirksam erwiesen hat [25]. Ziel der *Myomektomie* ist die Entfernung von sicht- und erreichbarem Myomgewebe sowie die anschließende Uterusrekonstruktion. Neben dem Zugang per Laparotomie hat sich die laparoskopische und hysteroskopische Myomektomie etabliert. Die *Endometriumablation* ist eine rein symptomatische Therapie zur Regulation pathologischer Blutungen [14]. Weitere organerhaltende Verfahren sind *Myolyse*, *Myomkoagulation*, sowie *Uterusarterienembolisation (UAE)* und *Magnetresonanz-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie (MRgFU)*. Die beiden letztgenannten Therapieverfahren werden im Folgenden beschrieben.

1.2. Uterusarterienembolisation (UAE)

1.2.1. Hintergrund

Ursprünglich kam die UAE als vorbereitende Maßnahme vor geplanter Myomektomie zur Reduktion des intra-operativen Blutverlustes bei symptomatischen Uterusmyomen zum Einsatz [26]. 1995 publizierte der französische Gynäkologe Ravina, dass die UAE jedoch so effektiv sei, dass keine weitere operative Therapie notwendig sei [26]. Es handelt sich um eine organerhaltende Therapiealternative mit gesicherter Wirkung und einer geringen Rate von Nebenwirkungen und Komplikationen [9, 14]. Synonym werden die Begriffe Myomembolisation oder Uterine Fibroid Embolisation (UFE) verwendet. Ziel der UAE ist die Beseitigung bzw. Reduzierung myombedingter Beschwerden, nicht die Beseitigung der Myome. Kröncke et al. beschrieben die ideale Patientin für UAE als „prämenopausale Patientin ohne Kinderwunsch mit symptomatischem Myomleiden und Wunsch nach minimal-invasiver Therapie bei Indikation zur Hysterektomie“ [9].

1.2.2. Wirkungsweise

Bei der Myomembolisation werden über einen perkutanen transarteriellen Zugang in die *Aa. uterinae* Mikropartikel injiziert und die Blutversorgung der Uterusmyome wird unter Erhalt der Uterusdurchblutung dauerhaft unterbunden. In der Mehrzahl der Fälle wird ein Uterusmyom von beiden *Aa. uterinae* gespeist, eine bilaterale Embolisation ist erforderlich [9, 20]. Abbildung 1.2 zeigt eine selektive angiographische Darstellung der *A. uterina sinistra*.

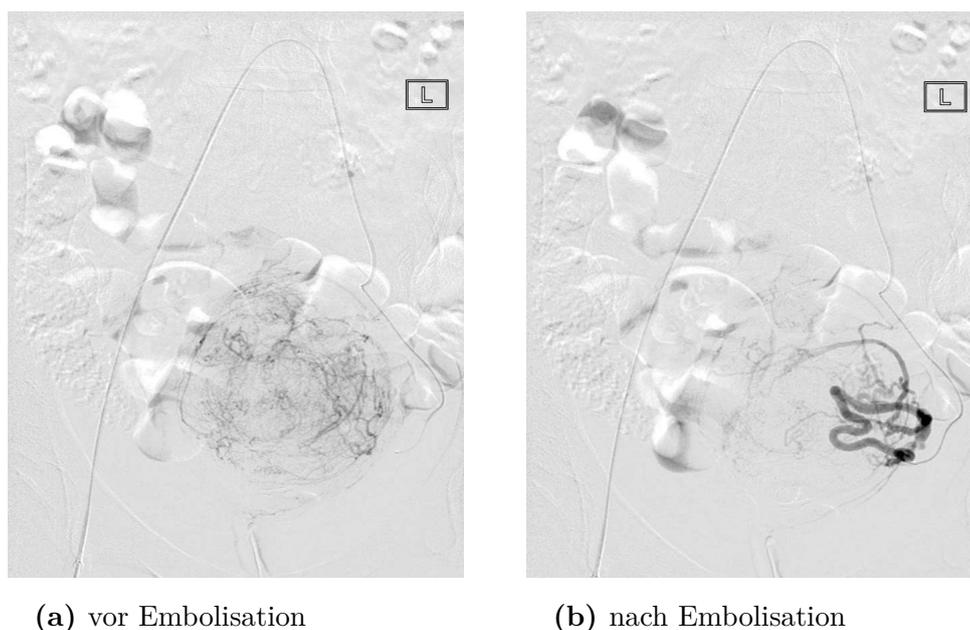


Abbildung 1.2.: Selektive digitale Subtraktionsangiographie der *A. uterina sinistra* - Anfärbung der Myomgefäße vor und nach UAE. [Grafik: PD. Dr. med. Th. Kröncke]

Gesundes Myometrium weist eine höhere Gefäßdichte als Myomgewebe auf und ist dadurch besser durchblutet [9]. Die Gefäße des gesunden Myometriums verfügen über einen kleineren Durchmesser und höheren Gefäßwiderstand als myomversorgende Arterien und Venen. Dies erklärt, dass die Embolisationspartikel bedingt durch die hohe Flussgeschwindigkeit und die größeren Gefäße zuerst die myomversorgenden Arterien verschließen [20, 27]. Die Gefäße des Myometriums stehen über Anastomosen miteinander in Verbindung. Durch den ausgeprägten Kollateralkreislauf und die variable Flussrate in den Gefäßen kann der Uterus den Anforderungen während einer Schwangerschaft gerecht werden [9]. Das adaptive Verhalten des Kollateralkreislaufs ermöglicht, dass selbst bei embolisationsbedingter Stase in der *A. uterina* eine Minimalperfusion des gesunden Myometriums aufrecht erhalten wird. Es wurde nachgewiesen, dass gesundes Uterusgewebe über eine höhere Ischämietoleranz verfügt als Myomgewebe [9]. DeSouza et al. zeigten 2002 mittels MRT-Bildgebung eine wesentliche

Reduktion der Durchblutung sowohl von normalem Myometrium als auch von Myomgewebe unmittelbar nach UAE [27]. Während sich die Durchblutung des Uterus zwar drastisch reduziert hatte, sistierte sie im Myomgewebe nahezu. Bereits 72 Stunden nach Intervention kann eine komplette Reperfusion des Uterus beobachtet werden [21, 27]. Eine normalisierte Uterusperfusion wurde auch in den Verlaufskontrollen nach ein und vier Monaten festgestellt, während es zum Infarkt der Leiomyome kam [27]. Innerhalb weniger Stunden nach UAE ist ein Ödem mit unscharfer Abgrenzung zum Myomgewebe in der T2-gewichteten MRT-Aufnahme nachweisbar [21]. Durch die Induktion einer zeitlich begrenzten Ischämie im Uterusgewebe bilden sich kleine Blutgerinnsel in den Gefäßen des Myometriums. Es wird vermutet, dass diese Blutgerinnsel mit Hilfe fibrinolytischer Substanzen aus Kollateralkreisläufen lysiert werden können. Da das Myomgewebe durch Endstromgefäße versorgt wird, ist es nicht in der Lage die Blutgerinnsel zu lösen, es infarziert [18]. Nachfolgend kommt es zur Ausbildung einer Koagulationsnekrose und im Weiteren zur Hyalinisierung der Uterusmyome [3]. Diese Umbauvorgänge bedingen die Erweichung und Schrumpfung der Uterusmyome mit Größenregredienz der Myomknoten, einhergehend mit einer entsprechenden Größenveränderung des Uterus [21]. Ein möglicher Zusammenhang zwischen der Größenreduktion nach UAE und der Lokalisation der Myomknoten im Uterus wird kontrovers diskutiert. DeSouza et al. publizierten, dass die vier Monate post-interventionell ermittelte Größenreduktion unabhängig von der prä-interventionellen Größe oder Lokalisation der Myomknoten sei [27]. Spies et al. hingegen formulierten, dass submukös gelegene Myomknoten die stärkste Größenregression zeigen [28]. Die Embolisation der *Aa. uterinae* und der darüber versorgten Myome verbessert die Blutungsbeschwerden bei symptomatischen Uterusmyomen deutlich [9, 29, 30]. Drei bis vier Monate nach UAE ist eine Besserung der myombedingten Beschwerden zu erwarten [31]. Kröncke formulierte in einer Übersichtsarbeit von 2012, dass Verbesserung der myomassozierten Beschwerden der Volumenreduktion der Myome vorausgehe [32]. Ebenfalls korreliert die Größenreduktion der Myome nicht mit dem Ausmaß der Beschwerdebesserung [31, 32].

Verschiedene diagnostische Katheter mit unterschiedlicher Konfiguration (Cobra, Sidewinder, Kumpe, Berenstein) sind zur Sondierung der *A. iliaca interna* und der *A. uterina* geeignet [9]. Mikropartikel aus Kunststoff werden als Embolisat verwendet. Es werden sphärische und nicht-sphärische Polyvinylalkohol-Partikel, Trisacryl-Gelatine-Mikrosphären oder Gelatine-schwammartikel eingesetzt. Partikel einer Größe von 300 µm bis 900 µm werden kleineren

Partikeln (150 μm bis 300 μm) vorgezogen, da diese nicht bis in subendometriale Gefäße gelangen und mit einem geringeren Risiko für Fehlembolisation und ischämischen Schäden am Endometrium assoziiert sind [9, 33]. Die genutzten Partikel sind in einer jodhaltigen Kontrastmittellösung suspendiert.

1.2.3. Kontraindikationen

Die Behandlung asymptomatischer Myome mittels UAE ist nicht angezeigt. Eine manifeste Hyperthyreose oder eine akute Schilddrüsenentzündung mit hyperthyreoter Stoffwechsellage sind absolute Kontraindikationen für eine Angiographie und somit auch für die UAE. Auch eine laufende oder geplante Radiojodtherapie stellt eine absolute Kontraindikation gegen die UAE dar [34]. Zeigt ein Myom in der prä-interventionell angefertigten MRT-Aufnahme keine Durchblutung, so besteht keine Indikation zur UAE, da keine Verbesserung der Symptomatik nach UAE zu erwarten ist [20]. Nicht-durchblutete Myome können nach spontaner Infarzierung (z.B. peripartal) beobachtet werden [20]. Der Einsatz der UAE bei bestehender Schwangerschaft ist ebenso kontraindiziert wie beim begründeten Verdacht auf eine maligne Raumforderung des Uterus oder der Adnexen. Von einer UAE werden auch Patientinnen mit floriden Infekten im kleinen Becken (Harnwegsinfektion, Adnexitis, Endometritis) ausgeschlossen [34]. Diese sollte vor Therapie behandelt werden. Eine weitere Kontraindikation ist der Zustand nach pelviner Strahlentherapie [9].

Zu den relativen Kontraindikationen zählt unter anderem die allergische Reaktion auf jodhaltige Kontrastmittel. Diese pathologische Reaktion kann mittels prä-interventionell verabreichter Kortikosteroide und Histaminantagonisten unterdrückt werden. Auch allergische Reaktionen auf Lokalanästhetika und eine latent vorliegende Schilddrüsenüberfunktion sind relative Kontraindikationen. Gleiches gilt für die manifeste Niereninsuffizienz mit Kreatininwerten $>1,5$ mg/dl Blutplasma und einer nicht korrigierbaren Koagulopathie [20, 34]. Liegen submukös isolierte Myome (<4 cm) vollständig oder mit mehr als 50% intrakavitär vor, so gelten sie als relative Kontraindikation, da diese auch einer hysteroskopischen Abtragung zugänglich sind [34]. Auch für isolierte subserös liegende gestielte und intraligamentäre Myomknoten stehen andere Therapiemöglichkeiten im Vordergrund [34]. Dennoch wurde im Rahmen von Studien gezeigt, dass sowohl submukös gestielte als auch subserös gestielte Myome gut mit der UAE behandelt werden können [20]. Myome mit einem Durchmesser von über 15 cm sind eine

relative Kontraindikation, da die zu erwartende Größenreduktion nur unzureichend ist [32]. Gleiches gilt für die UAE bei einer Uterusgröße über der 20. bis 24. Schwangerschaftswoche [35]. Wird das Myom über eine *A. ovarica* (mit-)versorgt, sollten Nutzen und Risiko einer zusätzlichen Embolisation der *A. ovarica* gegeneinander abgewägt werden [34]. Zu den Risiken zählen möglicherweise ein erhöhtes Komplikationsrisiko sowie eine durch Verschleppung von Embolisat ausgelöste Menopause. Aktuell fehlt es diesbezüglich an aussagekräftigen Studienergebnissen [32]. Ebenfalls gilt eine Vorbehandlung mit Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga innerhalb der letzten drei Monate vor geplanter Embolisation als relative Kontraindikation, da diese Medikation das Risiko eines Vasospasmus bei Sondierung der *A. uterina* erhöht [34]. Für Frauen mit nicht abgeschlossener Familienplanung stellt die UAE maximal eine Ultima ratio dar, wenn keine andere organerhaltende Therapie durchgeführt werden kann, oder das Risiko für eine Operation zu hoch ist. Die Ursachen hierfür liegen in der möglicherweise post-interventionell beeinträchtigten ovariellen Reserve, dem Auftreten von Plazentationsstörungen und verstärkten postpartalen Blutungen [34].

1.3. Magnetresonanz-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie (MRgFU)

1.3.1. Hintergrund

Die Magnetresonanz-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie (MRgFU; Synonym: High-Intensity Focused Ultrasound (HIFUS), Magnetic-Resonance-Guided Focused Ultrasound Surgery (MRgFUS)) ist ein bildgeführtes thermoablatives Verfahren, das 2002 die CE-Kennzeichnung und 2004 die Zulassung von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) zur Therapie von Myomen des Uterus erhielt [13, 36, 37]. Es ist das erste ambulant durchführbare, nicht-invasive Verfahren zur Myomtherapie [38, 39, 22]. Al Hili et al. formulierten in ihrer Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2010, dass der Nutzen des Ultraschalls für ablativ Behandlungen bereits in den 20er Jahren des 20. Jahrhunderts erkannt worden sei [37]. Therapeutischer Ultraschall wird in Ultraschall mit niedriger ($0,125$ bis 3 W/cm^2) und hoher ($>5 \text{ W/cm}^2$) Intensität unterteilt [40]. Ziel der Therapie ist die kontrollierte und selektive Gewebeerstörung durch die Erzeugung hoher Energiedichten in einem Fokuspunkt [38].

1.3.2. Wirkungsweise

Durch den hochfrequenten fokussierten Ultraschall kann eine selektive Gewebsnekrose erzeugt werden. Multiple Ultraschallwellen bündeln sich im Zielgewebe in einem kleinen Fokuspunkt und es kommt zur Erhitzung mit konsekutiver Koagulationsnekrose durch Proteindenaturierung [13, 37, 38]. Umliegendes Gewebe wird dabei weder erhitzt noch geschädigt [39, 22]. Üblicherweise kommt ein Ultraschall mit einer Intensität von bis zu 1 kW/cm^2 und einer Frequenz zwischen 1 MHz und 1,5 MHz zum Einsatz [38, 22]. Die einzelne Ultraschallapplikation wird als Sonifikation bezeichnet. Bei der Applikation von Ultraschall wird Energie auf das Gewebe übertragen. Es wird zwischen thermischer und mechanischer Wirkungen unterschieden. Der hochfokussierte therapeutische Ultraschall entfaltet seine Wirkung unter Nutzung beider Effekte [39, 22].

Aktuell sind zwei MRgFU-Systeme für den kommerziellen Vertrieb zugelassen. Zum einen das seit 2010 verfügbare Philips-Sonavelle-System, das gekoppelt an einem 1.5- oder 3-Tesla-System zum Einsatz kommt und zum anderen das von der Firma InSightec entwickelte ExAblate2000-System, das bereits im Jahr 2002 zugelassen wurde [37, 22]. Die Behandlungsvorrichtung besteht aus einem Becken, in dem der Ultraschallapplikator auf einem Positionierungssystem montiert ist. Das Becken wird durch eine Polyvinylchloridmembran abgedeckt. Es kann mit einer Fokustiefe zwischen 5 cm und 22 cm gearbeitet werden. Bei Frequenzen von 1 MHz bis 1,5 MHz kann eine Energie von bis zu 800 W kontrolliert appliziert werden [41].

1.3.2.1 Thermische Effekte

Die vom Ultraschall mitgeführte Energie kann in Wärme umgewandelt werden, indem das Gewebe die Energie absorbiert [40]. Die Energie bestimmt über das Ausmaß der Gewebeerwärmung. Gebündelte hochfrequente Schallwellen führen genügend Energie mit sich, um im Fokus eine starke lokale Temperaturerhöhung auf über 80°C zu verursachen [39]. Ab Temperaturen $>56^\circ\text{C}$ kommt es zum thermisch induzierten irreversiblen Zelltod durch Koagulationsnekrose [1, 39]. Daher ist eine exakte Steuerung und Kontrolle der Temperatur und ihrer Applikation notwendig [39]. Es existiert ein steiler Temperaturgradient zwischen Schallfokus und umliegendem Gewebe [39]. Gewebe, das außerhalb des Fokus liegt wird nicht geschädigt [39, 41]. Thermische Effekte sind gut vorherseh- und steuerbar [22].

1.3.2.2 Mechanische Effekte

Ultraschallwellen sind mechanische Schwingungen mit einer longitudinalen Ausbreitung. Die Applikation von hochfokussierten Schallwellen versetzt das untersuchte Gewebe in Schwingung [39]. Die Teilchenschwingungen verursachen die mechanischen Effekte des Ultraschalls: die Bildung von winzigen Hohlräumen (Kavitationen). Diese kleinen Hohlräume oszillieren im Schallfeld. Kavitationen können kollabieren und verursachen dadurch eine mechanischen Beanspruchung des Gewebes, die wiederum zu einem Temperaturanstieg führt [39, 22]. Derartige Wirkungen sind nur beim Einsatz des hier beschriebenen therapeutischen Ultraschalls, nicht jedoch beim diagnostischen Ultraschall zu erwarten [39, 22]. Es handelt sich bei der Hohlraumbildung um einen komplexen, schwer vorhersehbaren und kaum steuerbaren Mechanismus [39]. Es gibt zahlreiche Einflussfaktoren auf das Ausbreitungsmuster und thermische Wirkung des Ultraschalls. Von Bedeutung sind unter anderem Art und Dicke des durchdrungenen Gewebes sowie Lage und Form der Begrenzung. Desweiteren muss die unterschiedliche Ausbreitungsgeschwindigkeit von Ultraschallwellen in den verschiedenen Geweben sowie die Streuung, Absorption und Reflexion von Ultraschallwellen berücksichtigt werden. Eine wichtige Rolle spielen auch die Gewebeperfusion sowie der Flüssigkeitsgehalt des Gewebes [41].

1.3.2.3 Bildgestützter Einsatz des fokussierten Ultraschalls

Wichtig für den klinischen Einsatz ist die Möglichkeit der bildgestützten Durchführung zur exakten Definition des Zielgewebes vor der MRgFU. Ebenso ist die Überwachung der eingesetzten Energie und damit verbunden der Effektivität der Behandlung sinnvoll, um gegebenenfalls Anpassungen vorzunehmen [39, 41]. Derzeit wird entweder die MRT oder der Ultraschall zur Echtzeit-Therapiekontrolle genutzt. Die unterstützende Bildgebung dient sowohl der initialen Lokalisation des Zielbereiches als auch der Anpassung der Therapie an die Bewegung der Patientin während des Eingriffes [37]. Die MRT-Darstellung bietet den Vorteil des Temperaturmonitorings und der höheren Bildqualität aufgrund des deutlich besseren Weichteilkontrastes. Durch den sehr guten Bildkontrast kann das Zielvolumen sicher definiert werden [39, 41]. Die MRT-Bildgebung ermöglicht die kontinuierliche Darstellung von Myomen und Organen wie Harnblase und Darm [36]. Post-interventionell kann die thermisch induzierte Nekrose durch den Einsatz von Kontrastmittel während der MRT-Bildgebung dargestellt werden [41]. Nachteilig machen sich die hohen Kosten und die technisch bedingte begrenzte räumliche Auflösung bemerkbar [39].

1.3.2.4 MRT-gestützte Echtzeitdosimetrie

Die MRT bietet die Möglichkeit einer Echtzeitdosimetrie der behandelten Region über thermosensitive Sequenzen [38, 41]. Durch das Temperaturmapping kann die Temperatur im Nah- und Fernfeld des Ultraschalls sowie die Fokustemperatur und damit einhergehend der Therapiefortschritt überwacht werden [22]. Thermosensitive MRT-Aufnahmen basieren entweder auf einer Änderung der Protonenresonanzfrequenz, des Diffusionskoeffizienten oder der T1- bzw. T2-Relaxationszeit [22, 41]. Die Protonenresonanzfrequenzänderung entsteht durch die Gewebeerwärmung [38]. Anhand von Subtraktionsaufnahmen zwischen MRT-Sequenzen vor einer Einzelsonifikation und während der Ultraschallapplikation kann die Temperaturänderung sowie die Fokustemperatur überwacht werden [41].

1.3.3. Kontraindikationen

Im Weg des Ultraschalls liegende Organe gelten als absolute Kontraindikation für die Anwendung des fokussierten Ultraschalls, da eine Schädigung möglich ist. Ebenso können Patientinnen mit ausgeprägten kutanen Narbenzügen im Behandlungsgebiet nicht therapiert werden, da Narbengewebe Ultraschallwellen stärker absorbiert und auch reflektiert. Dadurch können ungewollt starke Gewebeerhitzungen an anderer Stelle oder Hautverbrennungen verursacht werden [42, 43, 44]. Es werden keine postmenopausalen Frauen therapiert [37]. Der Behandlung können sich keine Frauen mit Myomen in für den fokussierten Ultraschall nicht zugänglichen Lokalisationen unterziehen. Dies ist der Fall, wenn eine enge Lagebeziehung der Myome zu ossären Strukturen besteht [22]. Absolute Kontraindikationen für eine MRgFU sind außerdem alle Kontraindikationen für eine MRT-Bildgebung wie zum Beispiel Herzschrittmacher oder andere Metallimplantate [37]. Myome, die bei der prä-interventionellen Bildgebung kein Kontrastmittel anreichern, sprechen auf die MRgFU nicht an [37].

Als relative Kontraindikation wird eine Adipositas per magna angesehen, da die notwendige Lagerung im MRT nicht umgesetzt werden kann und die Eindringtiefe des Ultraschalls begrenzt ist [37, 22]. Desweiteren stellen multiple Myome (>5) eine relative Kontraindikation dar. Die Indikation zur MRgFU wird bei einem Tumordurchmesser >10 cm im Durchmesser und ab einer Uterusgröße entsprechend der 24. Schwangerschaftswoche restriktiv gestellt [38, 42, 45]

1.4. Ziel der Arbeit

Die Uterusarterienembolisation und die Magnetresonanz-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie wurden bis jetzt noch keinem direkten Vergleich unterzogen. Das Ziel meiner Arbeit ist der Vergleich des kurzfristigen, mittelfristigen und langfristigen Therapieergebnisses von UAE und MRgFU bei Patientinnen mit symptomatischem *Uterus myomatosus*. Der Vergleich umfasst die Rate an Re-Interventionen (primärer Studienendpunkt) sowie Änderungen von Symptomschwere und gesundheitsbezogener Lebensqualität (sekundäre Studienendpunkte). Angaben zur Symptomschwere (SS) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQL) werden unter Nutzung des standardisierten UFS-QOL-Fragebogens erhoben. Die Nutzung des UFS-QOL-Fragebogens erfolgt zum Zweck des objektiven Vergleichs von Symptomschwere und gesundheitsbezogener Lebensqualität der untersuchten Patientinnen vor und nach Therapie.

2. Materialien und Methoden

2.1. Studienaufbau

Im Rahmen der vorliegenden Studie habe ich retrospektiv das Therapieansprechen nach MRgFU und UAE bei Patientinnen mit symptomatischem *Uterus myomatosus* verglichen. Dafür bediente ich mich der prospektiv beantworteten UFS-QOL-Fragebögen, die von den Patientinnen vor und nach UAE und MRgFU beantwortet wurden sowie des prä- und post-interventionellen Bildmaterials der entsprechenden Patientinnen. Die UAE wurde in der Klinik für Strahlenheilkunde, Charité Virchow-Klinikum im Jahr 2000 eingeführt, die MRgFU im Jahr 2001. 474 Frauen mit symptomatischem *Uterus myomatosus* wurden zwischen Januar 2002 bis einschließlich Dezember 2009 mittels UAE oder MRgFU in der Klinik für Strahlenheilkunde, Charité Virchow-Klinikum und im Institut für Radiologie, Charité Mitte behandelt und in einer Datenbank erfasst. Davon unterzogen sich 416 Patientinnen einer UAE und 58 Patientinnen einer MRgFU. Alle Patientinnen wurden hinsichtlich eines möglichen Studieneinschlusses geprüft. Das Studienprotokoll wurde durch die verantwortliche Ethikkommission der Charité genehmigt. Die Erlaubnis zur Nutzung des UFS-QOL-Fragebogens wurde von dessen Autoren und der Gesellschaft für Interventionelle Radiologie eingeholt. Die Gesellschaft für Interventionelle Radiologie stellte eine offizielle Übersetzung des Fragebogens bereit. Alle Patientinnen gaben ihre schriftliche Einwilligung zur wissenschaftlichen Auswertung ihrer Daten. Das Mindestalter der Studienteilnehmerinnen war 18 Jahre.

Die **erste Voraussetzung** für den Studieneinschluss war das Vorhandensein eines regelrecht ausgefüllten prä-interventionellen UFS-QOL-Fragebogens. Die Symptomschwere (SS) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQL) wurden vor der jeweiligen Therapie mit Hilfe dieses von Spies et al. 2002 publizierten und validierten Fragebogens erfasst [15]. Die **zweite Voraussetzung** war, dass beide Therapieformen (UAE und MRgFU) technisch durchführbar sind. Dies wurde bei allen Patientinnen, die prä-interventionell den UFS-QOL-Fragebogen ausgefüllt hatten, anhand des prä-interventionellen Bildmaterials beurteilt. Patientinnen mit Kontraindikationen gegen eine der beiden Therapieformen wurden von der Studie ausgeschlossen. Die jeweiligen Kontraindikationen gegen UAE und MRgFU werden

in Abschnitt 1.2.3 und Abschnitt 1.3.3 erläutert. Die Bildinterpretation wurde von einem radiologischen Facharzt mit einer mindestens 8-jährigen Erfahrung mit der MRgFU und einem radiologischen Facharzt mit über 10-jähriger Erfahrung mit der UAE durchgeführt. Die **dritte Voraussetzung** war das Vorliegen eines regelrecht ausgefüllten post-interventionellen UFS-QOL-Fragebogens. Anlässlich der Verlaufskontrollen nach UAE und MRgFU wurden alle therapierten Patientinnen gebeten, die Fragen des UFS-QOL-Fragebogens zu verschiedenen Zeitpunkten nach Therapie erneut zu beantworten, um das Therapieansprechen zu ermitteln. Alle Re-Interventionen wurden dokumentiert. Im Rahmen dieser Arbeit bat ich Patientinnen nach UAE, welche die ersten zwei Voraussetzungen erfüllten, um die erneute Beantwortung des UFS-QOL-Fragebogens, wahlweise telefonisch oder mit zugesandtem Fragebogen. Die Patientinnen nach MRgFU wurden durch eine andere Arbeitsgruppe am Institut um die erneute Beantwortung des UFS-QOL-Fragebogens gebeten. Der UFS-QOL-Fragebogen wird im Abschnitt 2.2.2 detailliert beschrieben. Nur wenn diese drei Voraussetzungen erfüllt waren, konnte die jeweilige Patientin in der vorliegenden Studie berücksichtigt werden.

Von den 474 therapierten Frauen bildeten 98 Patientinnen das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit. 50 dieser Patientinnen (51%) wurden mit der MRgFU behandelt und die restlichen 48 Patientinnen (49%) mit der UAE. Das Flussdiagramm in Abbildung 2.1 verdeutlicht die geschilderten Ein- und Ausschlusskriterien der Untersuchung. Wir definierten, dass die Auswertung der erhobenen Daten zu einem kurz-, mittel- und langfristigen Zeitpunkt nach Therapie stattfindet. Für die Analyse des kurzfristigen Verlaufs wurde der Zeitraum von 2,5 bis 7,5 Monate nach Intervention definiert. Die Zeitspanne für die Auswertung des mittelfristigen Therapieerfolges wurde ab 7,5 bis 24 Monate post-interventionell festgelegt. Als Grundlage für die langfristige Auswertung des Therapieerfolges diente der Zeitraum ab 24 Monate nach Intervention. Die Definition der Zeitfenster erfolgte in Anlehnung an die Arbeit von Scheurig et al. aus dem Jahr 2006 [46]. Je nachdem zu welchen Zeitpunkten die Patientinnen post-interventionell im Rahmen der Verlaufskontrolle der Beantwortung des UFS-QOL-Fragebogens nachkamen, wurden sie den entsprechenden Verlaufsgruppen zugeordnet. Jede Patientin konnte dabei in einer, in zwei oder in allen drei Verlaufsgruppen berücksichtigt werden.

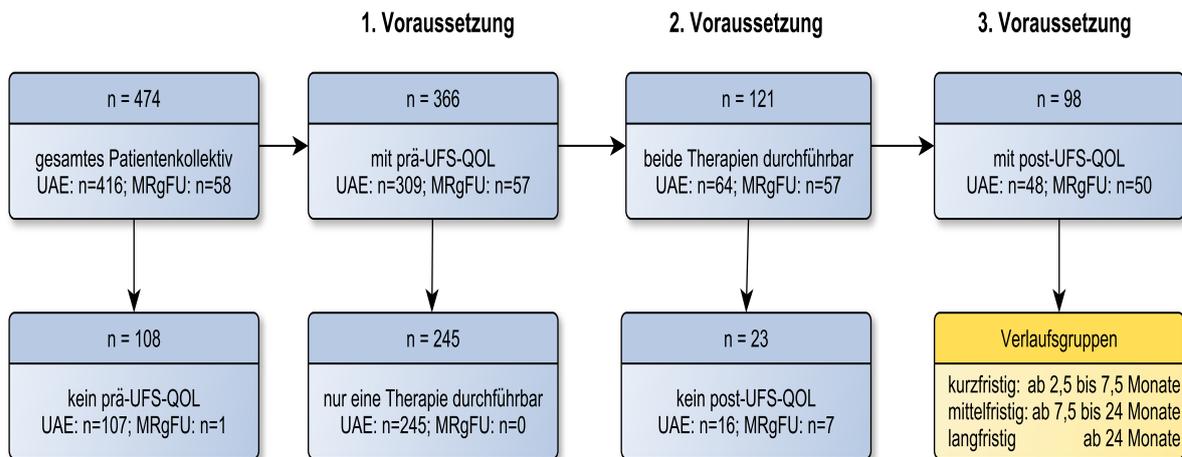


Abbildung 2.1.: Flussdiagramm der ein- und ausgeschlossenen Patientinnen: Das Patientenkollektiv der Studie wurde von 98 Patientinnen gebildet, die den UFS-QOL-Fragebogen vor und nach Therapie beantwortet hatten und bei denen anhand von MRT-Aufnahmen die technische Durchführbarkeit sowohl der UAE als auch der MRgFU festgestellt wurde. Die Anzahl der Patientinnen wird mit n abgekürzt.

Wir definierten den **primären Studienendpunkt** als Notwendigkeit einer weiteren invasiven Therapie aufgrund von persistierenden oder wiederkehrenden Beschwerden. Bei der MRgFU galt eine weitere MRgFU als Re-Intervention, wenn diese in einem zeitlichen Abstand von mehr als 12 Wochen zur ersten Intervention stattfand. Patientinnen, die sich einer Re-Intervention unterzogen, wurden unabhängig vom Zeitpunkt der Re-Intervention von der Auswertung der UFS-QOL-Fragebögen ausgeschlossen. In Abhängigkeit davon, ob die Re-Intervention im kurz-, mittel- oder langfristigen Verlauf stattfand, sprachen wir von einem kurz-, mittel- oder langfristigen Therapieversagen. **Sekundäre Studienendpunkte** waren die Änderungen von Symptomschwere und gesundheitsbezogener Lebensqualität während des kurz-, mittel- und langfristigen Beobachtungszeitraums. Die Re-Intervention, die Symptomschwere und die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden auf signifikante Unterschiede zwischen den zwei Therapieformen untersucht. Ebenfalls erfolgte im Rahmen dieser Studie die Erhebung anatomischer und demographischer Daten anhand prä-interventionell angefertigter MRT-Aufnahmen des kleinen Beckens. Das gesamte Studienkollektiv (n=98) wurde bei der Erhebung der anatomischen und demographischen Daten berücksichtigt. Die Formel zur Volumenberechnung des gestreckten Ellipsoids ($V = a \times b \times c \times \pi/6$) wurde zur Berechnung von Uterusvolumen und Myomlast genutzt. Myomanzahl (singulär, zwei bis fünf, >5), Sitz des dominanten Myoms (submukös, intramural, subserös) und Lokalisation (Vorderwand, Hinterwand) wurden erfasst. Es erfolgte die Berechnung von Median sowie der ersten (=

25. Perzentile (P.) und dritten (= 75. Perzentile (P.)) Quartile der ermittelten anatomischen und demographischen Daten. Die Tabelle 2.1 gibt einen Überblick, unterteilt in die jeweilige Therapieform. Die Anzahl wird im Folgenden mit n abgekürzt.

Tabelle 2.1.: Übersicht der prä-interventionellen anatomischen und demographischen Daten des gesamten Patientenkollektivs (98 Patientinnen)

	UAE		MRgFU	
	Anzahl	(in %)	Anzahl	(in %)
Anzahl der Patientinnen	48		50	
Symptomschwere	47 ¹		50	
leichte Beschwerden	8	(17,0%)	17	(34,0%)
mittelstarke Beschwerden	31	(66,0%)	27	(54,0%)
starke Beschwerden	8	(17,0%)	6	(12,0%)
Myomanzahl				
singulär	29	(60,4%)	5	(30,0%)
2 bis 5	19	(39,6%)	35	(70,0%)
>5	0	(0,0%)	0	(0,0%)
Sitz des dominanten Myoms				
submukös	15	(31,3%)	8	(16,0%)
intramural	29	(60,4%)	40	(80,0%)
subserös	4	(8,3%)	2	(4,0%)
Lokalisation im Uterus				
Vorderwand	38	(79,2%)	40	(80,0%)
Hinterwand	10	(20,8%)	10	(20,0%)
Verlaufsgruppe ²				
kurzfristig	20	(41,7%)	26	(52,0%)
mittelfristig	16	(33,3%)	18	(36,0%)
langfristig	36	(75,0%)	12	(24,0%)
	Median	(25.-75.P.)	Median	(25.-75.P.)
Alter vor Therapie [Jahre]	42,8	(39,4-46,9)	36,1	(32,9-38,6)
SS-Punktwert	46,9	(37,5-59,4)	45,3	(28,9-56,3)
HRQL-Punktwert	57,8	(45,7-76,7)	64,7	(51,1-77,6)
Uterusvolumen [cm ³]	350,3	(182,8-492,9)	229,6	(149,3-374,8)
Volumen dominantes Myom [cm ³]	173,6	(46,0-264,0)	57,7	(37,9-136,2)
Myomgesamtvolumen [cm ³]	176,3	(47,0-264,5)	67,4	(40,5-138,1)

[1] Eine Patientin beantwortete prä-interventionell < 50% der Fragen zur Erfassung der SS

[2] Es wurden nur Patientinnen ohne Re-Intervention im Verlauf berücksichtigt

2.2. Ausgewertetes Datenmaterial

2.2.1. Bildmaterial

Prä-interventionell wurde zum Ausschluss der in Abschnitt 1.2.3 und Abschnitt 1.3.3 genannten Kontraindikationen gegen die geplante Therapie eine Kontrastmittel-gestützte MRT-Aufnahme des kleinen Beckens benötigt. Bei nicht vorhandenen externen MRT-Aufnahmen wurden nach Standardprotokoll in einem 1.5 Tesla MRT-System (Signa, General Electric Medical Systems, Milwaukee Wisconsin USA and Magnetom Symphony, Siemens Medical Systems, Erlangen Deutschland) Aufnahmen des kleinen Beckens angefertigt. Neben T1- und T2-gewichteten Aufnahmen in drei orthogonalen Ebenen (axial, sagittal, koronar) wurde eine fettgesättigte axiale und sagittale T1-gewichtete Aufnahme nach intravenöser Gabe eines Gadolinium-haltigen Kontrastmittels akquiriert. Direkt post-interventionell nach MRgFU wurde eine weitere Kontrastmittel-gestützte T1-gewichtete Aufnahme des kleinen Beckens angefertigt. Anhand des nicht-perfundierten Volumens (NPV) im Myomgewebe wurde der technische Therapieerfolg dokumentiert. Nach UAE war keine Bildgebung zur Ermittlung des Therapieerfolges erforderlich, da die bilaterale Embolisation mit definiertem Endpunkt als technischer Erfolg gilt [47].

2.2.2. Uterine Fibroid Symptom and Health-Related Quality of Life (UFS-QOL)-Fragebogen

Der Uterine Fibroid Symptom and Health-Related Quality of Life (UFS-QOL)-Fragebogen ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen und ein nützliches Werkzeug um den Erfolg unter Therapie zu ermitteln [48]. Der UFS-QOL-Fragebogen wurde an einem Kollektiv myombetroffener und gesunder Frauen validiert. Der Fragebogen umfasst 37 Fragen mit acht Fragen zur Symptomschwere (SS) sowie 29 Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQL) mit den sechs Unterkategorien Besorgnis, Aktivität, Tatkraft und Stimmung, Kontrollgefühl, Selbstbewusstsein und Sexualität (siehe Anhang) [15, 48]. Der UFS-QOL-Fragebogen galt als regelrecht ausgefüllt, wenn mehr als 50% der Fragen jeder Unterkategorie beantwortet wurden. In der vorliegenden Studie wurde der Fragebogen zur Beurteilung von Symptomschwere und gesundheitsbezogener Lebensqualität vor und nach Therapie genutzt. Die Fragen beziehen sich jeweils auf die letzten drei vergangenen Monate. Die Auswertung des UFS-QOL-Fragebogens erfolgte analog zu der bereits erwähnten Arbeit von Spies et al. anhand eines Punktesystems

[15]. Für die Antwortmöglichkeiten bei den acht Fragen zur Symptomschwere und den 29 Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die Punkte wie in Tabelle 2.2 aufgeführt vergeben. Anhand der Symptomschwere ist die Unterscheidung zwischen Frauen mit symptomatischen Myomen (Punktwert ca. 40 Punkte) und gesunden Frauen (Punktwert ca. 20 Punkte) möglich [36].

Tabelle 2.2.: Punkteverteilung bei den Antwortmöglichkeiten des UFS-QOL-Fragebogens zur Erhebung der Symptomschwere (SS) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQL)

Antwortmöglichkeit SS	Antwortmöglichkeit HRQL	vergebene Punkte
überhaupt nicht	nie	1
ein wenig	selten	2
mäßig	manchmal	3
ziemlich	oft	4
sehr	immer	5

Hohe Punktwerte bei den Antworten zur Symptomschwere bedeuten einen großen Leidensdruck, wohingegen hohe Punktwerte bei den Antworten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine bessere Lebensqualität anzeigen. Anschließend wurden analog zu Spies et al. die Punkte der einzelnen Fragen summiert und in eine 0-100 Punktskala transformiert, um sowohl der SS, den einzelnen Unterkategorien der HRQL und der HRQL Punktwerte zuordnen zu können [15]. Beantwortete eine Patientin eine Frage nicht, wurde diese aus den Mittelwerten der beantworteten Fragen der zugehörigen Unterkategorie berechnet, jedoch nur, wenn die Patientin 50% oder mehr der Fragen der betroffenen Unterkategorie beantwortet hatte. Konnte der transformierte Punktwert einer Unterkategorie der HRQL nicht berechnet werden, da die Patientin weniger als 50% der Fragen der entsprechenden Unterkategorie beantwortet hatte, so konnte diese Unterkategorie nicht in die Auswertung mit eingehen. Auch die HRQL konnte in diesen Fällen nicht zur Auswertung herangezogen werden. Mit nicht-beantworteten Fragen zur Symptomschwere wurde ebenso verfahren. Dieses Vorgehen erfolgte ebenfalls analog zur Publikation von Spies et al. aus dem Jahr 2002 [15].

2.2.2.1 Berechnung des transformierten Punktwertes für die Symptomschwere

Durch die in Tabelle 2.2 dargestellte Punkteverteilung für die fünf Antwortmöglichkeiten bei den acht Fragen zur Symptomschwere war es maximal möglich 40 Punkte zu erreichen, mindestens jedoch acht Punkte. Daraus resultierte eine mögliche Spanne von 32 Punkten. Der transformierten Punktwert berechnet sich wie folgt:

$$\text{transformierter Punktwert} = \frac{(\text{erreichter Punktwert} - \text{Minimalwert})}{\text{mögliche Punktwertspanne}} \times 100$$

Beim transformierten Punktwert spiegeln kleine Werte (Minimalwert: 0 Punkte) eine geringe Symptomschwere und hohe Werte (Maximalwert: 100 Punkte) eine starke Symptomschwere wieder. Anhand des berechneten transformierten Punktwertes wurden die Patientinnen in drei Gruppen eingeteilt: leichte Beschwerden (0-33,3 Punkte), mittelstarke Beschwerden (33,4-66,6 Punkte) und starke Beschwerden (66,7-100 Punkte).

2.2.2.2 Berechnung des transformierten Punktwertes für die gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei den 29 Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren mindestens 29 Punkten und maximal 145 Punkte zu erreichen. Die Verteilung der Punkte für die jeweiligen Antwortmöglichkeiten ist in Tabelle 2.3 dargestellt. Die Tabelle 2.3 zeigt ebenfalls die zu den Unterkategorien der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gehörenden Fragennummern des UFS-QOL-Fragebogens und die entsprechenden minimal und maximal zu erreichenden Punktwerte. Hohe Punktwerte spiegeln eine hohe gesundheitsbezogene Lebensqualität wider.

Tabelle 2.3.: Punkteverteilung bei den 29 Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQL) entsprechend der sechs Unterkategorien mit zugehörigen Fragennummern

Unterkategorie	dazugehörige Fragen	Punktwert	Punktwert	Spanne
		Min.	Max.	
Besorgnis	9, 15, 22, 28, 32	5	25	20
Aktivität	10, 11, 13, 19, 20, 27, 29	7	35	28
Tatkraft, Stimmung	12, 17, 23, 24, 25, 31, 35	7	35	28
Kontrollgefühl	14, 16, 26, 30, 34	5	25	20
Befangenheit	18, 21, 33	3	15	12
sexuelle Aktivität	36, 37	2	10	8
HRQL	9-37	29	145	116

Der transformierten Punktwert für die gesundheitsbezogene Lebensqualität und deren Unterkategorien berechnet sich wie folgt:

$$\text{transformierter Punktwert} = \frac{(\text{Maximalwert} - \text{erreichter Punktwert})}{\text{mögliche Punktwertspanne}} \times 100$$

2.3. Durchführung der Interventionen

2.3.1. Uterusarterienembolisation

Die UAE wurde unter Nutzung eines monoplanen Angiographiesystems (Allura Xper FD 20C und Integra 600 Systems, Philips Medical Systems Europe, Amsterdam Niederlande) durchgeführt. Der Eingriff erfolgte in lokaler Betäubung der Inguinalregion. Nach Punktion der *A. femoralis communis* und Einlage einer Katheterschleuse folgte die Darstellung der *A. iliaca interna* und ihrer Äste. Zuerst wurde die kontralaterale *A. iliaca interna* unter gepulster Röntgendurchleuchtung in cross-over-Technik sondiert, indem über einen Selektivkatheter (4- oder 5-French Cobra-oder Hook-Katheter) ein Mikrokatheter (Renegade Hi-Flo, Boston Scientific Ratingen) unter Road-map-Technik bis in die *A. uterina* vorgeführt wurde. Die *A. uterina* wurde anschließend behutsam sondiert, um einen Spasmus der Gefäßwand zu verhindern [9, 20, 49]. Abbildung 2.2 zeigt eine schematische Darstellung der UAE.

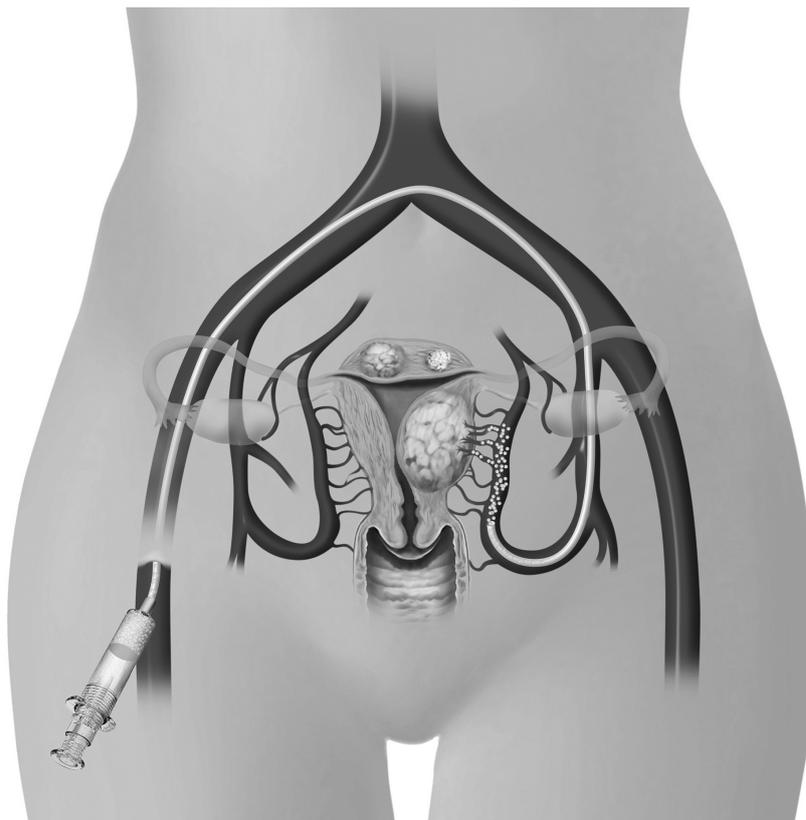


Abbildung 2.2.: Durchführung UAE: Nach transarterieller Punktion der *A. femoralis* wird ein Katheter unter Röntgendurchleuchtung bis in die *A. uterina* vorgeführt. Embolisationspartikel in Suspension mit Röntgenkontrastmittel werden injiziert bis sich der Kontrastmitteleinstrom in der *A. uterina* sichtbar verlangsamt. Das Vorgehen wird für die Gegenseite in identischer Weise durchgeführt. [Grafik: Corinna Naujok, Zentrale Mediendiensteleistungen, Charité Universitätsmedizin Berlin]

Für eine sichere und schnelle Katheterisierung der *A. uterina* ist die Kenntnis der sehr variablen Gefäßanatomie der *A. iliaca interna* ausschlaggebend. Die *A. iliaca interna* zweigt sich in ein anteriores und posteriores Bündel auf. Die zu katheterisierende *A. uterina* entspringt häufig als erster Ast dem anterioren Bündel der *A. iliaca interna*. Der Verlauf der *A. uterina* lässt sich in drei Abschnitte gliedern: Pars descendens (entlang der Beckenwand), Pars horizontalis (im Parametrium) und Pars ascendens (entlang der seitlichen Uterusbegrenzung). Um die zerviko-vaginalen Äste vor einer ungewollten Embolisation zu schützen, wird der Katheter bis in das horizontale Segment der *A. uterina* geführt, distal der Abgänge der zerviko-vaginalen Äste [9].

Vor Beginn der Embolisation wurde zur Kontrolle der korrekten Katheterlage und zur Dokumentation des Ausgangsbefundes eine Angiographie der *A. uterina* durchgeführt. Sie diente gleichzeitig der Dokumentation prominenter zerviko-vaginaler Äste oder utero-ovarieller Anastomosen. Eine selektive Sondierung einzelner Myomgefäße war nicht erforderlich [9]. Die Okklusion beider *Aa. uterinae* erfolgte durch die flussgesteuerte und fraktionierte Applikation eines partikulären Embolisats in Suspension mit Röntgenkontrastmittel [Imeron[®] 300, Bayer Health Care Pharmaceuticals, Berlin, Deutschland]. Die Gabe von Embolisat und Kontrastmittel wurde fortgeführt, bis sich der Kontrastmitteleinstrom in der *A. uterina* sichtbar verlangsamte. Zum Einsatz kamen entweder Trisacryl-Mikrosphären [Embosphere[®] 500-700 µm und 700-900 µm, Biosphere Medical, Paris, Frankreich] oder sphärische Embolisate auf PVA-Basis [BeadBlock[®] 500-700 µm und 700-900 µm, Biocompatibles, Farnham, Großbritannien und Contour-SE[®] 355-700 µm, Boston Scientific, Ratingen, Deutschland]. Während der Embolisation wurde auf den freien antegraden Abfluss des Embolisats über die *A. uterina* geachtet. Ein Reflux von Embolisat in den deszendierenden Abschnitt der *A. uterina*, in zerviko-vaginale Äste oder ein Abstrom über Anastomosen zu den Adnexen sollte vermieden werden [9]. Angiographischer Endpunkt einer technisch erfolgreichen UAE war die unter Kontrastmittelinjektion erkennbare Verlangsamung des Blutflusses bis hin zur Stase in den horizontalen Segmenten der *Aa. uterinae* sowie die sichtbare Okklusion des myomversorgenden Gefäßplexus. In beiden *Aa. uterinae* wurde ein schwacher antegrader Fluss erhalten. Es erfolgte eine Kontrolle des angiographischen Endpunktes nach fünf Minuten und bei unzureichender Flussverlangsamung die weitere Injektion von Embolisationspartikeln. Das Embolisatsergebnis wird durch eine abschließende Kontrollangiographie dokumen-

tiert [9]. Im Durchschnitt werden für den Eingriff 60 bis 90 Minuten benötigt [50]. Die Blasenkatheterisierung ist sinnvoll, da eine voluminöse Blase die Sicht unter Durchleuchtung einschränken kann. Eine prophylaktische Breitbandantibiose wird regelhaft durchgeführt, auch wenn deren Nutzen nicht eindeutig belegt ist [9, 20, 49]. Die Patientinnen wurden peri- und post-interventionell mit einem Infusionsprotokoll von Opioid, Novalminsulfat, Paracetamol und Ibuprofen oral geführt. Nach einem minimal 24 stündigen stationären Aufenthalt konnten die Patientinnen entlassen werden. Die Therapie wurde durch einen interventionellen Radiologen mit langjähriger Erfahrung im Umgang mit der Embolisationstechnik durchgeführt.

2.3.2. Magnetresonanz-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie

Zur MRgFU wurde das ExAblate-2000-System der Firma InSightec (Haifa, Israel) an einen 1.5-Tesla-Magnetresonanztomographen (Signa, General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wi.) gekoppelt. Es kann ein Ultraschallstrahl einer Frequenz von 1 MHz bis 1,5 MHz generiert werden. Einzelne Myome können gezielt behandelt werden, ohne das umgebende Gewebe zu schädigen [13, 37, 38, 39]. Die Intervention erfolgte unter leichter Analgosedierung. Die Blasenkatheterisierung diente zur Stabilisierung der Uteruslage während des gesamten Interventionszeitraums. Die Patientin wurde in Bauchlage auf dem Behandlungstisch gelagert. Zwischen Patientin und Behandlungsvorrichtung befand sich ein Gelpad im Wasserbad mit entgastem Wasser zur luftlosen Kopplung. Ein enthaartes Ultraschalleinstrahlungsfeld ist für die luftlose Kopplung von wesentlicher Bedeutung, um eine Kopplung der Haut mit der Ultraschallquelle zu sichern. Prä-interventionell wurden T2-gewichtete Fastspinechorequenz-Sequenzen zur Therapieplanung akquiriert. Anhand dieser MRT-Aufnahmen erfolgte die Festlegung des therapeutischen Zielvolumens und die Aufteilung desselben in Einzelsonifikationen. Jede Einzelsonifikation zielte auf eine $0,5 \text{ cm}^3$ große bohnenförmige Region. Hat eine zu therapierende Patientin multiple Uterusmyome, werden nur die mittels MRgFU zu erreichenden Myome behandelt [37]. Vor der ersten therapeutischen Ultraschallapplikation wurde mit Hilfe eines Testdurchlaufs mit geringer Energie (typischerweise zwischen 10 Watt bis 50 Watt) die Fokusposition und die daraus resultierende Temperaturverteilung im Zielgebiet kontrolliert. Mit dieser geringen Energiedosis wird noch kein Gewebeschaden verursacht [38, 41]. In Abbildung 2.3 wird die MRgFU schematisch dargestellt.

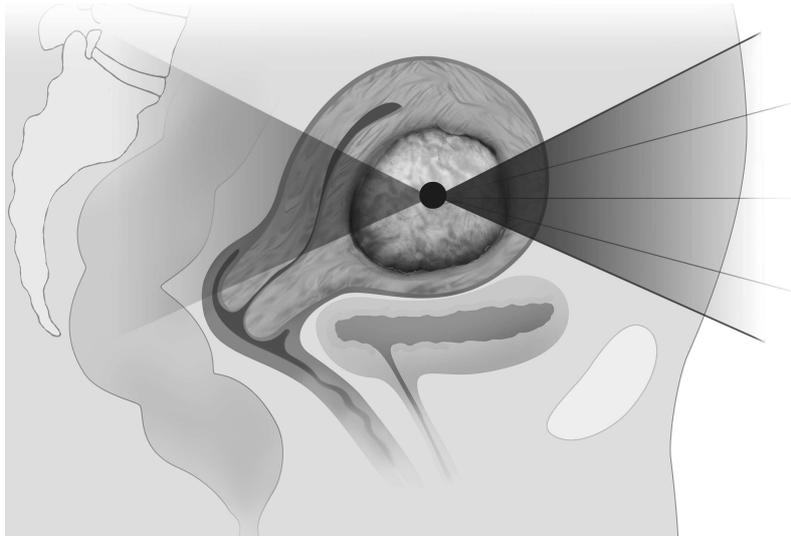


Abbildung 2.3.: Durchführung MRgFU: Durch die Bündelung der Ultraschallwellen in einem kleinen Fokuspunkt wird das Gewebe auf über 80°C erhitzt und zerstört (Thermoablation). Das umgebende Gewebe wird weder erhitzt noch geschädigt. [Grafik: Corinna Naujok, Zentrale Mediendienstleistungen, Charité Universitätsmedizin Berlin]

Anschließend begann die eigentliche Behandlung. Das MRgFU-System übernahm die Steuerung des MRT zur Koordination zwischen MR-Pulssequenz und Behandlungsimpuls. Vor und während jeder Sonifikation wurde eine Fast-spoiled-Gradientenechosequenz (FSPGR) akquiriert. Diese Aufnahmen wurden voneinander subtrahiert um die Fokustemperatur im Myom zu errechnen und die Echtzeittherapiekontrolle zu gewährleisten, da anhand dieser MRT-Bilder das räumliche Ausmaß des behandelten Gewebes geprüft wurde. Basierend auf dem sofortigen Feedback durch die MRT-Bildgebung konnte nach jeder Sonifikation eine Anpassung der Behandlungsparameter erfolgen [36, 38]. Eine Einzelsonifikation durfte 30 Sekunden nicht überschreiten. Es folgte eine 50- bis 90-sekündige Abkühlungsphase, da durch den hochfokussierten Ultraschall im Zielgewebe Temperaturen von bis zu 90°C erreicht werden können [41]. Die Therapie wurde beendet, wenn das Zielvolumen durch die Einzelsonifikationen behandelt oder die von der FDA vorgegebene maximale Therapiezeit von 180 Minuten erreicht worden war. Alle Zeitvorgaben wurden streng eingehalten. Die typische Behandlungszeit betrug zwei bis drei Stunden und ist abhängig von der Größe des behandelten Myoms, der Compliance der Patientin und der Gerätetechnologie [37, 38, 41]. Im Anschluss an die Behandlung wurde ein Kontrastmittel-verstärktes MRT des Beckens durchgeführt. Die induzierte Myominfarzierung zeigte sich als fehlende Kontrastmittelaufnahme des Myomgewebes und bestätigte den technischen Therapieerfolg. Die ambulanten Patientinnen konnten eine Stunde nach Beendigung der Therapie entlassen werden.

2.4. Statistische Analyse

Alle Patientinnen, die den im Abschnitt 2.1 dargestellten Einschlusskriterien gerecht wurden, konnten in der Analyse des Therapieerfolges berücksichtigt werden. Die anatomischen und demographischen Daten wurden mit Median sowie 25. und 75. Perzentile angegeben. Um das Therapieansprechen im zeitlichem Zusammenhang zu beurteilen, wurde das Studienkollektiv, wie in Absatz 2.1 geschildert, in eine kurz-, mittel- und langfristige Verlaufsgruppe gegliedert. Die transformierten prä- und post-interventionellen Punktwerte für die Symptomschwere und die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden ebenfalls mit Median und 25. und 75. Perzentile angegeben. Veränderungen bezüglich der Symptomschwere und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von prä- zu post-interventionell wurden jeweils für den kurz-, mittel- und langfristigen Verlauf mit Hilfe des Wilcoxon-Tests für gepaarte Stichproben untersucht. Um den Therapieerfolg nach MRgFU und UAE zu vergleichen, wurde der Mann-Whitney U-Test für ungepaarte Stichproben genutzt. Die Auswertung erfolgte jeweils für den kurz-, mittel- und langfristigen Verlauf. Mittels Exaktem Test nach Fisher wurde die Rate an Re-Interventionen zwischen den beiden Therapieformen auf Signifikanz untersucht. Statistische Signifikanz wurde bei $p < 0,05$ akzeptiert. Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe des SPSS Software Packets (SPSS 18.0.0.; SPSS Corporation, Chicago, USA).

3. Ergebnisse

3.1. Primärer und Sekundärer Studienendpunkt

Wie in Kapitel 2.1 beschrieben, definierten wir die Re-Intervention als primären Endpunkt der Studie. Insgesamt wurde bei 29 der 98 Patientinnen (UAE: $n=5/48$; MRgFU: $n=24/50$) eine Re-Intervention durchgeführt. Diese 29 Patientinnen wurden in der Auswertung der UFS-QOL-Fragebögen bezüglich der SS und der HRQL nicht berücksichtigt. Als sekundäre Studienendpunkte definierten wir die Änderungen von SS und HRQL nach UAE und MRgFU. Das Patientenkollektiv wurde, in Abhängigkeit davon zu welchen Zeitpunkten post-interventionell eine erneute Beantwortung des UFS-QOL-Fragebogens erfolgte, in eine kurz-, mittel- und langfristige Verlaufsgruppe unterteilt. Die jeweilige Patientin konnte dabei in einer, in zwei oder in allen drei Verlaufsgruppen berücksichtigt werden.

3.2. Therapieansprechen nach UAE

Alle mittels UAE ($n=48$) therapierten Patientinnen wurden technisch erfolgreich embolisiert. Post-interventionelle Komplikationen traten bei keiner Patientin auf. Fünf Patientinnen mit symptomatischem *Uterus myomatosus* unterzogen sich nach UAE einer weiteren Therapie. Diese fünf Patientinnen wurden in der Auswertung der UFS-QOL-Fragebögen nicht berücksichtigt. Die 43 Patientinnen ohne Re-Intervention wurden in die kurz-, mittel- und langfristige Verlaufsgruppe unterteilt. Die Subgruppe mit kurzfristigem Verlauf umfasste 20 Patientinnen nach UAE und die Subgruppe mit mittelfristigem Verlauf 16 Patientinnen. Der Untergruppe mit langfristigem Verlauf konnten 36 Patientinnen mit erfolgter UAE zugeordnet werden. Das klinische Therapieansprechen nach Intervention wurde anhand der prä- und post-interventionell ausgefüllten UFS-QOL-Fragebögen analysiert. In Tabelle 3.1 sind die berechneten transformierten Punktwerte vor und nach Intervention jeweils getrennt für die Verlaufsgruppen (kurz-, mittel- und langfristig) mit Medianen sowie 25. und 75. Perzentile dargestellt. Es wurde für jede Kategorie mit Hilfe des Wilcoxon-Tests für gepaarte Stichproben geprüft, ob ein signifikanter Unterschied zwischen prä- und post-interventionellem Punktwert bestand.

Tabelle 3.1.: Veränderungen der Punktwerte der Kategorien des UFS-QOL-Fragebogens von prä- zu post-interventionell für die kurzfristige (20 Patientinnen), mittelfristige (16 Patientinnen) und langfristige (36 Patientinnen) Verlaufgruppe nach UAE

UFS-QOL-Kategorie	n ¹	prä-UAE		post-UAE		p-Wert ²
		Median	(25.-75.P)	Median	(25.-75.P)	
Kurzfristige Verlaufgruppe						
SS	18 ³	50,0	(43,8-59,4)	14,1	(9,4-24,2)	0,001
HRQL	18 ⁴	60,3	(50,0-81,7)	91,8	(83,0-98,9)	< 0,001
Besorgnis	19	70,0	(42,5-90,0)	95,0	(90,0-100,0)	0,002
Aktivität	19	57,1	(33,9-87,5)	92,9	(82,1-100,0)	0,001
Tatkraft / Stimmung	19	64,3	(51,8-82,1)	92,9	(82,1-100,0)	< 0,001
Kontrollgefühl	19	65,0	(50,0-80,0)	95,0	(70,0-100,0)	0,002
Selbstbewusstsein	19	66,7	(41,7-91,7)	100,0	(70,8-100,0)	0,005
Sexualität	18	50,0	(31,3-87,5)	100,0	(65,6-100,0)	0,004
Mittelfristige Verlaufgruppe						
SS	16	46,9	(32,8-59,4)	21,9	(5,5-32,0)	0,003
HRQL	16	62,9	(52,8-81,3)	92,7	(84,9-97,8)	0,003
Besorgnis	16	75,0	(46,3-90,0)	93,3	(75,0-100,0)	0,041
Aktivität	16	62,5	(34,8-86,6)	96,4	(87,5-100,0)	0,002
Tatkraft / Stimmung	16	62,5	(49,1-78,6)	89,3	(78,6-100,0)	0,004
Kontrollgefühl	16	62,5	(47,5-85,0)	95,0	(88,8-100,0)	0,006
Selbstbewusstsein	16	79,2	(64,6-93,8)	91,7	(91,7-100,0)	0,008
Sexualität	16	50,0	(37,5-75,0)	93,8	(75,0-100,0)	0,014
Langfristige Verlaufgruppe						
SS	36	50,0	(39,8-63,3)	6,3	(2,3-25,0)	< 0,001
HRQL	35 ⁵	57,8	(46,1-73,7)	100,0	(91,8-100,0)	< 0,001
Besorgnis	36	62,5	(30,0-85,0)	100,0	(98,8-100,0)	< 0,001
Aktivität	36	53,6	(28,6-79,5)	100,0	(99,1-100,0)	< 0,001
Tatkraft / Stimmung	36	60,7	(44,6-75,9)	100,0	(78,6-100,0)	< 0,001
Kontrollgefühl	36	62,5	(48,8-80,0)	100,0	(90,0-100,0)	< 0,001
Selbstbewusstsein	36	75,0	(56,3-93,8)	100,0	(91,7-100,0)	< 0,001
Sexualität	35	50,0	(37,5-75,0)	100,0	(93,8-100,0)	< 0,001

[1] n = Anzahl der untersuchten Patientinnen

[2] Signifikanzprüfung mit Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben

[3] Zwei Patientinnen beantworteten < 50% der Fragen zur Erfassung der SS

[4] Zwei Patientinnen beantworteten die Fragen zur Erfassung der HRQL unvollständig

[5] Eine Patientin beantwortete die Fragen zur Erfassung der HRQL unvollständig

3.2.1. Symptomschwere

Wie in Tabelle 3.1 erkenntlich, wurde nach UAE eine signifikante Verbesserung der Symptomschwere im kurz-, mittel- und langfristigen Verlaufsintervall beobachtet ($p=0,001$; $p=0,003$; $p<0,001$). Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu bedenken, dass höhere Punktwerte bei der Symptomschwere auf stärkere Beschwerden hinweisen. Die Boxplots in Abbildung 3.1 zeigen die Veränderungen der Symptomschwere vor und nach Therapie für alle Verlaufsgruppen.

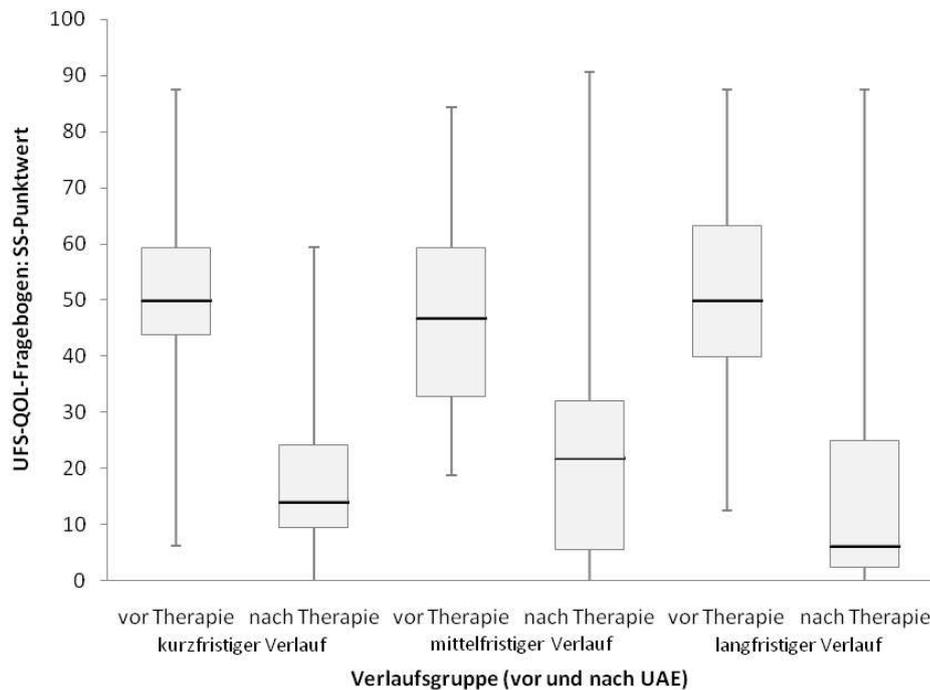


Abbildung 3.1.: Veränderung der Symptomschwere vor und nach UAE für alle Verlaufsgruppen, dargestellt als Boxplots

3.2.2. Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Ebenso wie die Symptomschwere verbesserte sich auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität, inklusive aller Untergruppen, signifikant in allen drei Verlaufsgruppen ($p<0,001$; $p=0,003$; $p<0,001$). Hohe Punktwerte bei der HRQL deuten auf eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität hin. Die Veränderung von prä- zu post-interventionell werden in den Boxplots in Abbildung 3.2 für alle drei Verlaufsgruppen dargestellt.

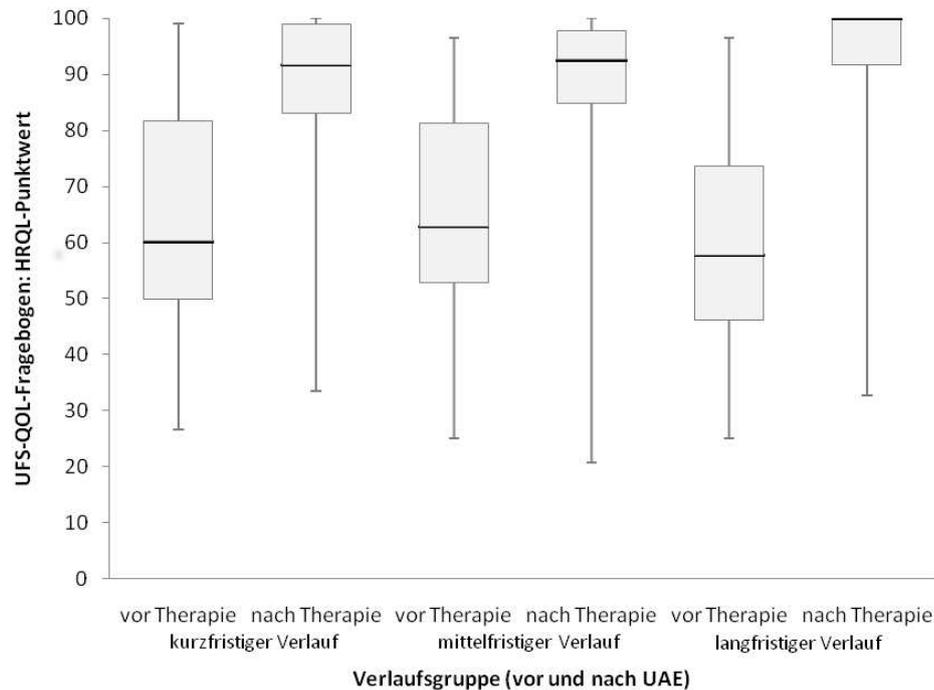


Abbildung 3.2.: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor und nach UAE für alle Verlaufsgruppen, dargestellt als Boxplot.

3.3. Therapieansprechen nach MRgFU

Bei allen Patientinnen ($n=50$) wurde die MRgFU technisch erfolgreich durchgeführt. 24 der 50 Patientinnen unterzogen sich während des kurz-, mittel- oder langfristigen Beobachtungszeitraums einer Re-Intervention zur Behandlung persistierender oder neu aufgetretener Beschwerden. Diese Patientinnen wurden in der Auswertung der UFS-QOL-Fragebögen nicht berücksichtigt. Bei der MRgFU galt eine weitere MRgFU-Sitzung nur dann als Re-Intervention, wenn diese in einem zeitlichen Abstand von mehr als 12 Wochen zur ersten Intervention stattfand. 22 der 50 Patientinnen unterzogen sich im Rahmen der ersten Therapie einer einzigen MRgFU-Sitzung. Bei 23 der Patientinnen bestand die Therapie aus zwei MRgFU-Sitzungen und bei vier Patientinnen aus drei MRgFU-Sitzungen. Bei einer Patientin wurden vier MRgFU-Sitzungen innerhalb von 12 Wochen nach der ersten MRgFU-Sitzung durchgeführt. Wie auch bei den Patientinnen nach UAE, konnten die Patientinnen nach MRgFU in Abhängigkeit der post-interventionellen erneuten Beantwortung des UFS-QOL-Fragebogens einer, zwei oder allen drei Verlaufsgruppen zugeordnet werden. 26 Patientinnen bildeten die Untergruppe des kurzfristigen Verlaufs und 18 Patientinnen die Untergruppe des mittelfristigen Verlaufs. Die langfristige Untergruppe wurde von 12 Frauen gebildet. Keine der

behandelten Frauen fiel mit post-interventionellen Komplikationen auf. In Tabelle 3.2 werden die Punktwerte vor und nach MRgFU jeweils getrennt für die Verlaufsgruppen (kurz-, mittel- und langfristig) mittels Mediane sowie 25. und 75. Perzentile dargestellt. Es wurde geprüft, ob signifikante Unterschiede hinsichtlich der Symptomschwere und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von prä- zu post-interventionell bestehen. Der mittels Wilcoxon-Tests für gepaarte Stichproben berechnete p -Wert kann abgelesen werden.

3.3.1. Symptomschwere

Wie in Tabelle 3.2 erkenntlich, wurde durch die Therapie eine signifikante Verbesserung der Symptomschwere in der kurz- und langfristigen Verlaufsgruppe erreicht ($p=0,003$ und $p=0,008$). Im mittelfristigen Beobachtungszeitraum verbesserte sich die Symptomschwere nicht signifikant ($p=0,109$). Die Boxplots in Abbildung 3.3 zeigen die Veränderung der Symptomschwere vor und nach Therapie für die kurz-, mittel- und langfristige Verlaufsgruppe.

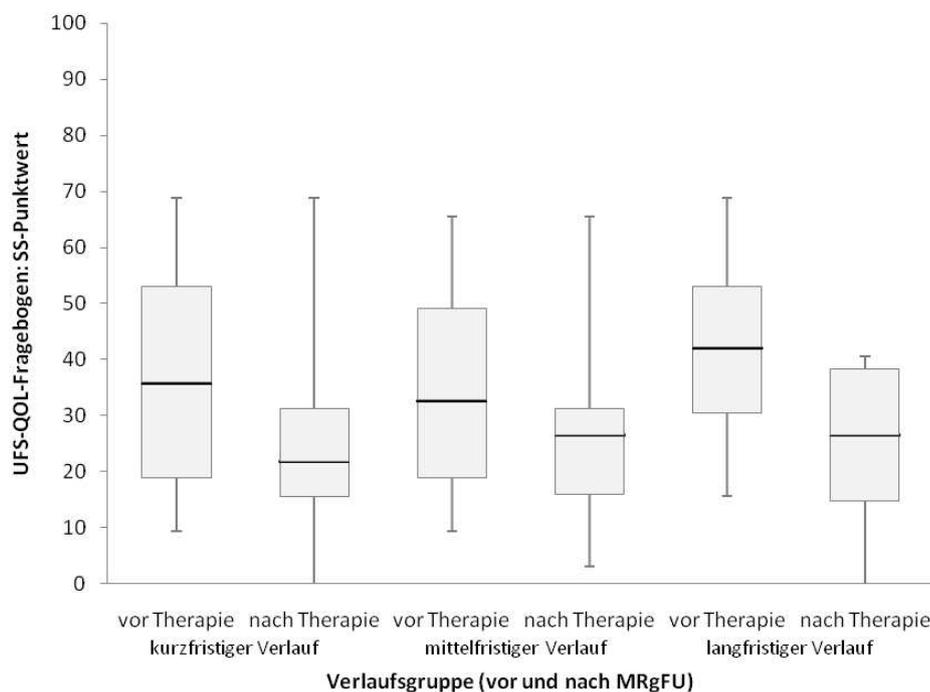


Abbildung 3.3.: Veränderung der Symptomschwere vor und nach MRgFU für alle Verlaufsgruppen, dargestellt als Boxplots.

Tabelle 3.2.: Veränderungen der Punktwerte der Kategorien des UFS-QOL-Fragebogens von prä- zu post-interventionell für die kurzfristige (26 Patientinnen), mittelfristige (18 Patientinnen) und langfristige (12 Patientinnen) Verlaufsguppe nach MRgFU

UFS-QOL-Kategorie	n ¹	prä-MRgFU		post-MRgFU		p-Wert ²
		Median	(25.-75.P)	Median	(25.-75.P)	
Kurzfristige Verlaufsguppe						
SS	26	35,9	(18,8-53,1)	21,9	(15,6-31,3)	0,003
HRQL	26	67,7	(51,3-79,7)	80,2	(66,4-91,6)	< 0,001
Besorgnis	26	80,0	(60,0-100,0)	90,0	(65,0-100,0)	0,264
Aktivität	26	66,1	(50,0-88,4)	85,7	(67,9-99,1)	0,001
Tatkraft / Stimmung	26	60,7	(42,9-75,0)	71,4	(58,9-91,7)	< 0,001
Kontrollgefühl	26	55,0	(42,5-70,0)	75,0	(61,3-85,0)	< 0,001
Selbstbewusstsein	26	75,0	(60,4-100,0)	87,5	(75,0-100,0)	0,009
Sexualität	26	68,8	(50,0-87,5)	81,3	(62,5-100,0)	0,072
Mittelfristige Verlaufsguppe						
SS	18	32,8	(18,8-49,2)	26,6	(15,9-31,3)	0,109
HRQL	18	68,6	(51,3-79,7)	83,6	(72,2-89,4)	< 0,001
Besorgnis	18	80,0	(60,0-100,0)	85,0	(76,3-98,8)	0,074
Aktivität	18	64,3	(50,0-88,4)	92,9	(85,7-95,5)	0,001
Tatkraft / Stimmung	18	62,5	(44,6-75,0)	78,6	(66,1-88,4)	0,007
Kontrollgefühl	18	55,0	(42,5-75,0)	85,0	(71,3-90,0)	< 0,001
Selbstbewusstsein	18	79,2	(66,7-100,0)	91,7	(83,3-100,0)	0,012
Sexualität	18	56,3	(50,0-87,5)	75,0	(65,7-100,0)	0,104
Langfristige Verlaufsguppe						
SS	12	42,2	(30,5-53,1)	26,6	(14,8-38,3)	0,008
HRQL	11 ³	66,4	(54,3-71,6)	87,9	(83,2-97,4)	0,006
Besorgnis	12	75,0	(60,0-96,3)	95,0	(90,0-100,0)	0,009
Aktivität	12	58,9	(50,0-84,8)	94,6	(79,5-100,0)	0,013
Tatkraft / Stimmung	12	55,4	(42,0-64,3)	89,3	(70,5-97,3)	0,015
Kontrollgefühl	12	52,5	(47,5-61,3)	90,0	(81,3-100,0)	0,003
Selbstbewusstsein	12	75,0	(72,9-93,8)	100,0	(83,3-100,0)	0,019
Sexualität	11 ³	62,5	(50,0-81,3)	87,5	(50,0-100,0)	0,526

[1] n = Anzahl der untersuchten Patientinnen

[2] Signifikanzprüfung mit Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben

[3] Eine Patientin beantworteten die Fragen zur Erfassung der HRQL unvollständig

3.3.2. Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbesserte sich in allen drei Verlaufsguppen signifikant ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p = 0,006$). Die Veränderung von prä- zu post-interventionell werden in den Boxplots in Abbildung 3.4 dargestellt. Folgende Unterkategorien der HRQL

verbesserten sich in allen Verläufen signifikant: Aktivität ($p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,013$), Tatkraft / Stimmung ($p<0,001$; $p=0,007$; $p=0,015$), Kontrollgefühl ($p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,003$) und Selbstbewusstsein ($p=0,009$; $p=0,012$; $p=0,019$). Die Unterkategorie Besorgnis verbesserte sich ausschließlich im langfristigen Verlauf signifikant ($p=0,009$). Die Unterkategorie Sexualität verbesserte sich in keinem der drei Verlaufsgruppen signifikant.

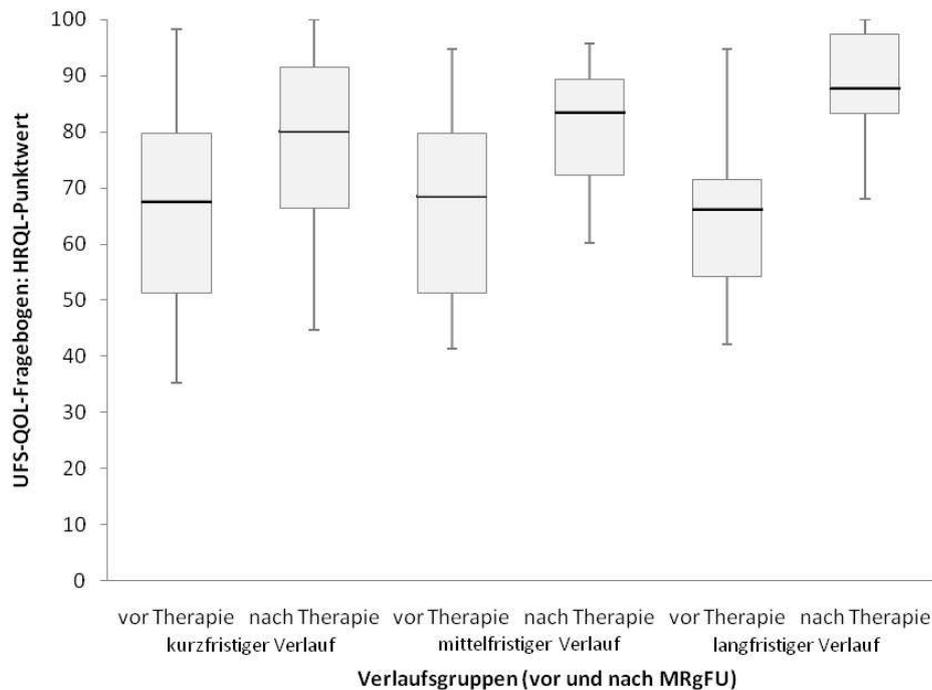


Abbildung 3.4.: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor und nach MRgFU für alle Verlaufsgruppen, dargestellt als Boxplots.

3.3.3. Nicht-Perfundiertes Volumen (NPV)

Bei fünf der 50 Patientinnen konnten die post-interventionellen MRT-Aufnahmen bezüglich des nicht-perfundierten Volumens (NPV) des Myomgewebes nicht ausgewertet werden. Drei dieser Patientinnen unterzogen sich nach MRgFU einer Re-Intervention. Das NPV lag unmittelbar post-interventionell im Median bei $31,3 \text{ cm}^3$ (25.-75.Perzentile: $11,2\text{-}47,6 \text{ cm}^3$). Wurde das Patientenkollektiv unter Ausschluss von Patientinnen mit Re-Intervention ($n=24$) untersucht, so liegt der Median des NPV bei $34,3 \text{ cm}^3$ (25.-75.Perzentile: $12,4\text{-}45,5 \text{ cm}^3$). Wurden nur die Patientinnen mit Re-Intervention ($n=21$) berücksichtigt, lag der Median bei $25,3 \text{ cm}^3$ (25.-75.Perzentile: $9,2\text{-}73,6 \text{ cm}^3$). Es besteht kein signifikanter Unterschied bezüglich des NPV zwischen Patienten mit und ohne Therapieversagen nach MRgFU ($p=0,847$).

3.4. Vergleich des Therapieansprechens nach UAE und MRgFU

Nach Auswertung des Therapieansprechens nach UAE und MRgFU folgte im Anschluss der Vergleich beider Therapieformen. Wie schon mehrfach erwähnt, werden in der Auswertung Patientinnen mit Re-Intervention nicht berücksichtigt. Vor Auswertung der Fragebögen wurden die erhobenen anatomischen und demographischen Daten auf prä-interventionell bestehende Unterschiede zwischen den untersuchten Patientinnengruppen geprüft.

3.4.1. Re-Intervention

Hinsichtlich der Re-Intervention (primärer Studienendpunkt) stellte ich fest, dass insgesamt 29,6% der Patientinnen des betrachteten Patientenkollektivs ($n=29/98$) eine Re-Intervention nach technisch erfolgreicher Ersttherapie benötigten. Dies betraf 10,4% der Patientinnen nach UAE ($n=5/48$) und 48% der Patientinnen nach MRgFU ($n=24/50$). Nach MRgFU benötigten insgesamt signifikant mehr Patientinnen eine Re-Intervention als nach UAE ($p>0,001$). Die fünf Patientinnen, die nach UAE eine Re-Intervention benötigten, unterzogen sich einer Myomektomie ($n=2$), einer Hysterektomie ($n=1$) oder einer Endometriumablation ($n=1$). Zwei der Re-Interventionen fanden im mittelfristigen (40%) und drei im langfristigen (60%) Beobachtungszeitraum nach UAE statt. Keine der Patientinnen unterzog sich im kurzfristigen Verlauf nach UAE einer weiteren invasiven Therapie. Die Patientinnen, die nach MRgFU eine Re-Intervention benötigten ($n=24$), unterzogen sich einer Hysterektomie ($n=8$), einer erneuten MRgFU ($n=7$), einer Myomenukleation ($n=7$) oder einer UAE ($n=2$). Zehn der Re-Interventionen (42%) fanden bereits im kurzfristigen Beobachtungszeitraum statt und fünf weitere im mittelfristigen Verlauf (21%). Neun Re-Interventionen fanden im langfristigen Verlauf statt (27%).

3.4.2. Kurzfristige Verlaufsgruppe

Das Studienkollektiv der kurzfristigen Verlaufsgruppe (2,5-7,5 Monate) umfasste 46 Patientinnen. Im kurzfristigen Verlauf unterzog sich keine der Patientinnen nach UAE einer Re-Intervention. Nach MRgFU unterzogen sich im kurzfristigen Beobachtungszeitraum signifikant mehr Patientinnen ($n=10/50$; 20%) einer Re-Intervention ($p=0,001$). Tabelle 3.3 gibt einen Überblick über die erhobenen prä-interventionellen Daten.

Tabelle 3.3.: Anatomische und demographische Daten der 46 Patientinnen der kurzfristigen Verlaufsgruppe vor UAE (20 Patientinnen) und MRgFU (26 Patientinnen)

	n ¹	prä-UAE		prä-MRgFU		p-Wert ²
		Median	(25.-75.P)	Median	(25.-75.P)	
Alter [Jahre]	46	42,8	(39,4-47,4)	35,7	(33,0-38,7)	< 0,001
Verlaufsintervall [Monate]	46	4,73	(3,7-5,9)	6,1	(5,6-6,2)	0,028
SS-Punktwert	44 ³	50,0	(43,8-59,4)	35,9	(18,8-53,1)	0,075
HRQL-Punktwert	44 ⁴	60,3	(50,0-81,7)	67,7	(51,3-79,7)	0,711
Uterusvolumen [cm ³]	46	327,0	(180,7-603,2)	223,7	(141,2-379,5)	0,176
Myomlast [cm ³]	46	176,3	(70,2-287,9)	62,2	(39,8-116,2)	0,007

[1] n = Anzahl der untersuchten Patientinnen

[2] Signifikanzprüfung mit Mann-Whitney-U-Test für ungepaarte Stichproben

[3] Zwei Patientinnen (UAE) beantworteten die Fragen zur Erfassung der SS unvollständig

[4] Zwei Patientinnen (UAE) beantworteten die Fragen zur Erfassung der HRQL unvollständig

3.4.1.1 Symptomschwere

Nach erfolgter Therapie ist im kurzfristigen Verlauf kein signifikanter Unterschied bezüglich der Symptomschwere zwischen UAE- und MRgFU-Gruppe feststellbar ($p=0,058$). Die Punktwerte sind in Tabelle 3.4 dargestellt.

Tabelle 3.4.: Vergleich der 46 Patientinnen nach UAE (20 Patientinnen) und MRgFU (26 Patientinnen) hinsichtlich SS, HRQL sowie der Unterkategorien der HRQL im kurzfristigen Verlauf

UFS-QOL-Kategorie	n ¹	post-UAE		post-MRgFU		p-Wert ²
		Median	(25.-75.P)	Median	(25.-75.P)	
SS	44 ³	14,1	(9,4-24,2)	21,9	(15,6-31,3)	0,058
HRQL	44 ⁴	91,8	(83,0-98,9)	80,2	(66,4-91,6)	0,040
Besorgnis	45	95,0	(90,0-100,0)	90,0	(65,0-100,0)	0,134
Aktivität	45	92,9	(82,1-100,0)	85,7	(67,9-99,1)	0,202
Tatkraft / Stimmung	45	92,9	(82,1-100,0)	71,4	(58,9-92,0)	0,030
Kontrollgefühl	45	95,0	(70,0-100,0)	75,0	(61,3-85,0)	0,032
Selbstbewusstsein	45	100,0	(70,8-100,0)	87,5	(75,0-100,0)	0,535
Sexualität	44	100,0	(65,6-100,0)	81,3	(62,5-100,0)	0,248

[1] n = Anzahl der untersuchten Patientinnen

[2] Signifikanzprüfung mit Mann-Whitney-U-Test für ungepaarte Stichproben

[3] Zwei Patientinnen (UAE) beantworteten die Fragen zur Erfassung der SS unvollständig

[4] Zwei Patientinnen (UAE) beantworteten die Fragen zur Erfassung der HRQL unvollständig

3.4.1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wurde ein signifikanter Unterschied zwischen UAE- und MRgFU-Patientenkollektiv hinsichtlich der post-interventionellen HRQL während der kurzfristigen Verlaufsbeobachtung zu Gunsten der UAE festgestellt ($p=0,040$). Die Unterkategorien *Tatkraft / Stimmung* und *Kontrollgefühl* zeigten ebenfalls ein signifikant unterschiedliches post-interventionelles Ergebnis. Neben den Boxplots der post-interventionellen SS-Punktwerte zeigt Abbildung 3.5 auch die Boxplots der post-interventionellen HRQL-Punktwerte nach UAE und MRgFU.

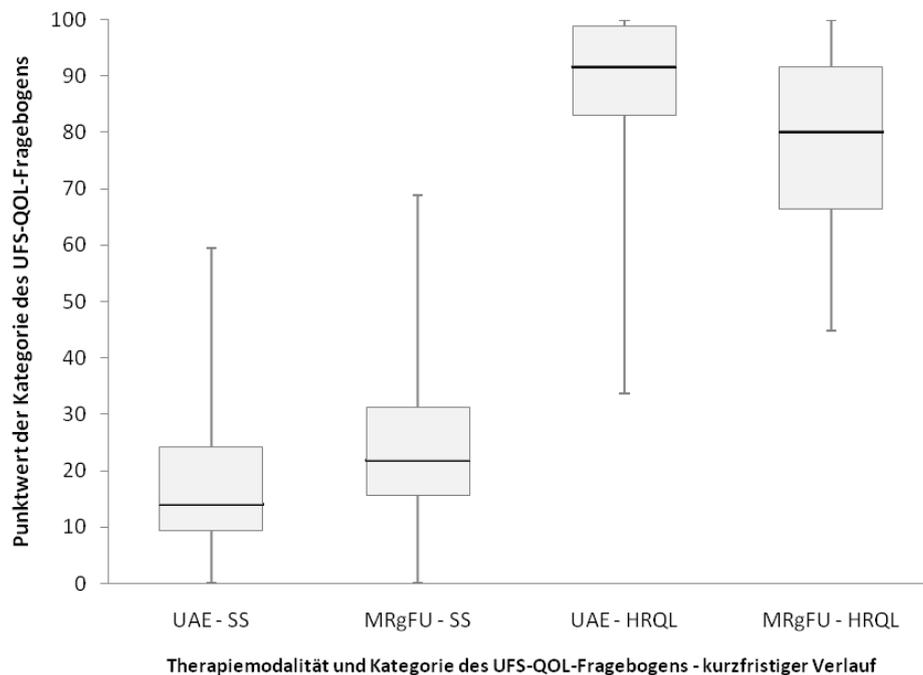


Abbildung 3.5.: SS- und HRQL-Punktwerte des Patientenkollektivs mit kurzfristigem Verlauf nach UAE und MRgFU, dargestellt als Boxplot

3.4.3. Mittelfristige Verlaufsgruppe

Der mittelfristigen Verlaufsgruppe (7,6-24 Monate) wurden 34 Patientinnen zugeordnet. Während des mittelfristigen Beobachtungszeitraumes unterzogen sich zwei der 48 UAE-Patientinnen (4,2%) und fünf der 50 MRgFU-Patientinnen (10%) einer Re-Intervention. Bezüglich der Rate an Re-Interventionen im mittelfristigen Verlauf besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapieformen ($p=0,436$). In Tabelle 3.5 sind die erhobenen anatomischen und demographischen Daten dargestellt.

Tabelle 3.5.: Anatomische und demographische Daten der 34 Patientinnen der mittelfristigen Verlaufsgruppe vor UAE (16 Patientinnen) und MRgFU (18 Patientinnen)

	n ¹	prä-UAE		prä-MRgFU		p-Wert ²
		Median	(25.-75.P)	Median	(25.-75.P)	
Alter [Jahre]	34	40,8	(38,9-44,5)	36,7	(32,3-38,7)	< 0,001
Verlaufsintervall [Monate]	34	14,9	(12,8-19,3)	12,3	(12,1-12,6)	0,023
SS-Punktwert	34	46,9	(32,8-59,4)	32,8	(18,8-49,2)	0,090
HRQL-Punktwert	34	62,9	(52,8-81,3)	68,6	(51,3-79,7)	0,931
Uterusvolumen [cm ³]	34	288,7	(174,7-597,0)	223,7	(131,0-384,0)	0,352
Myomlast [cm ³]	34	103,0	(27,2-275,4)	54,3	(39,8-124,7)	0,370

[1] n = Anzahl der untersuchten Patientinnen

[2] Signifikanzprüfung mit Mann-Whitney-U-Test für ungepaarte Stichproben

3.4.2.1 Symptomschwere

Bezüglich der Symptomschwere konnte kein signifikant unterschiedliches Therapieergebnis nach MRgFU und UAE während des mittelfristigen Beobachtungszeitraumes festgestellt werden ($p=0,436$). Abbildung 3.6 zeigt die Boxplots der post-interventionellen SS- und HRQL-Punktwerte der mittelfristigen Verlaufsgruppe nach UAE und MRgFU. Alle Ergebnisse finden sich in Tabelle 3.6.

Tabelle 3.6.: Vergleich der 34 Patientinnen nach UAE (16 Patientinnen) und MRgFU (18 Patientinnen) hinsichtlich SS, HRQL sowie der Unterkategorien der HRQL im mittelfristigen Verlauf

UFS-QOL-Kategorie	n ¹	post-UAE		post-MRgFU		p-Wert ²
		Median	(25.-75.P)	Median	(25.-75.P)	
SS	34	21,9	(5,4-43,0)	26,6	(15,9-31,3)	0,436
HRQL	34	92,7	(84,9-97,8)	83,6	(72,2-89,4)	0,045
Besorgnis	34	93,3	(75,0-100,0)	85,0	(76,3-98,8)	0,548
Aktivität	34	96,4	(87,5-100,0)	92,9	(85,7-95,5)	0,389
Tatkraft / Stimmung	34	89,3	(78,6-100,0)	78,6	(66,1-88,4)	0,077
Kontrollgefühl	34	95,0	(88,8-100,0)	85,0	(71,3-90,0)	0,018
Selbstbewusstsein	34	91,7	(91,7-100,0)	91,7	(83,3-100,0)	0,513
Sexualität	34	93,8	(75,0-100,0)	75,0	(65,6-100,0)	0,424

[1] n = Anzahl der untersuchten Patientinnen

[2] Signifikanzprüfung mit Mann-Whitney-U-Test für ungepaarte Stichproben

3.4.2.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde nach UAE ein signifikant besseres Therapieresultat ($p=0,045$) ermittelt. Nur für die Unterkategorie Kontrollgefühl wurde ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapieformen festgestellt ($p=0,018$).

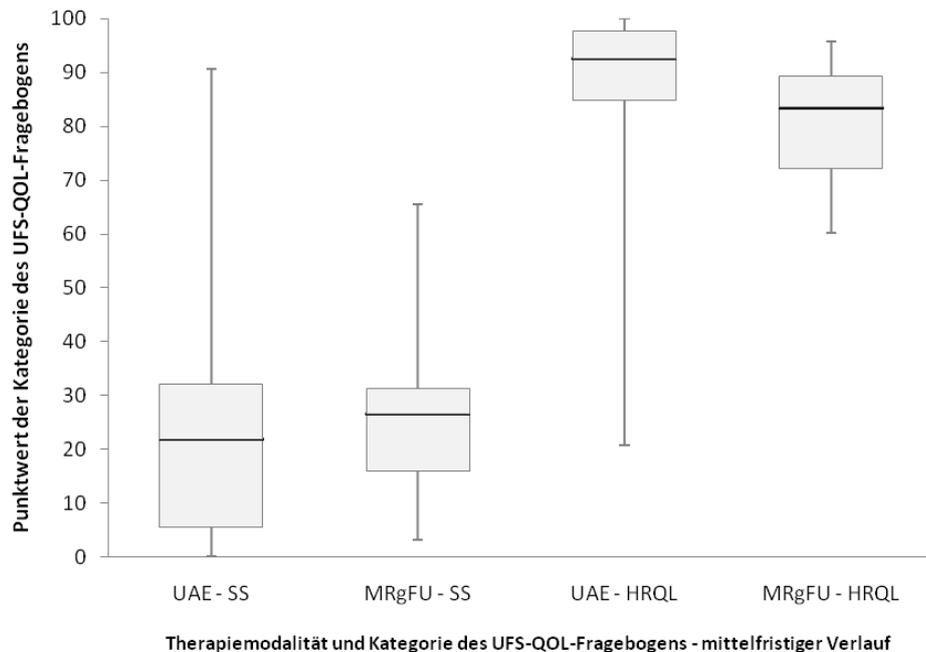


Abbildung 3.6.: SS- und HRQL-Punktwerte des Patientenkollektivs mit mittelfristigem Verlauf nach UAE und MRgFU, dargestellt als Boxplot

3.4.4. Langfristige Verlaufsgruppe

48 Patientinnen bildeten die langfristige Verlaufsgruppe mit einem Beobachtungszeitraum von über 24 Monaten. Die erhobenen anatomischen und demographischen Daten sind in Tabelle 3.7 dargestellt. In der langfristigen Verlaufsgruppe unterzogen sich drei der 48 Patientinnen nach UAE (6,3%) und neun der 50 Patientinnen nach MRgFU (18%) einer weiteren Therapie. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapieformen hinsichtlich der Rate an Re-Interventionen ($p=0,122$).

Tabelle 3.7.: Anatomische und demographische Daten der 48 Patientinnen der langfristigen Verlaufsgruppe vor UAE (36 Patientinnen) und MRgFU (12 Patientinnen)

	n ¹	prä-UAE		prä-MRgFU		p-Wert ²
		Median	(25.-75.P)	Median	(25.-75.P)	
Alter [Jahre]	48	43,7	(39,5-47,1)	36,3	(32,5-39,4)	< 0,001
Verlaufsintervall [Monate]	48	61,9	(46,8-81,3)	60,7	(48,4-67,3)	0,306
SS-Punktwert	48	50,0	(39,8-63,3)	42,8	(30,5-53,1)	0,219
HRQL-Punktwert	46 ³	57,8	(46,1-73,7)	66,4	(54,3-71,6)	0,303
Uterusvolumen [cm ³]	48	350,3	(189,4-489,8)	205,2	(105,5-233,0)	0,016
Myomlast [cm ³]	48	168,3	(43,0-262,6)	46,0	(19,8-71,2)	0,012

[1] n = Anzahl der untersuchten Patientinnen

[2] Signifikanzprüfung mit Mann-Whitney-U-Test für ungepaarte Stichproben

[3] Zwei Patientinnen (UAE) beantworteten die Fragen zur Erfassung der HRQL unvollständig

3.4.3.1 Symptomschwere

Nach technisch erfolgreicher Therapie wurde im langfristigen Verlauf ein signifikanter Unterschied bezüglich der Symptomschwere zwischen den beiden Therapieformen, zugunsten der UAE, festgestellt ($p=0,019$). Alle Ergebnisse finden sich in Tabelle 3.8 wieder. Die Boxplots der post-interventionellen SS- und HRQL-Punktwerte der langfristigen Verlaufsgruppe nach UAE und MRgFU finden sich in Abbildung 3.7.

Tabelle 3.8.: Vergleich der 48 Patientinnen nach UAE (36 Patientinnen) und MRgFU (12 Patientinnen) hinsichtlich SS, HRQL sowie der Unterkategorien der HRQL im langfristigen Verlauf

UFS-QOL-Kategorie	n ¹	post-UAE		post-MRgFU		p-Wert ²
		Median	(25.-75.P)	Median	(25.-75.P)	
SS	48	6,3	(2,3-25,0)	26,6	(14,8-38,3)	0,019
HRQL	46 ³	100,0	(91,8-100,0)	87,9	(83,2-97,4)	0,049
Besorgnis	48	100,0	(98,8-100,0)	95,0	(90,0-100,0)	0,121
Aktivität	48	100,0	(99,1-100,0)	94,6	(79,5-100,0)	0,068
Tatkraft / Stimmung	48	100,0	(78,6-100,0)	89,3	(70,5-97,3)	0,070
Kontrollgefühl	48	100,0	(90,0-100,0)	90,0	(81,3-100,0)	0,074
Selbstbewusstsein	48	100,0	(91,7-100,0)	100,0	(83,3-100,0)	0,774
Sexualität	46 ³	100,0	(93,8-100,0)	87,5	(50,0-100,0)	0,056

[1] n = Anzahl der untersuchten Patientinnen

[2] Signifikanzprüfung mit Mann-Whitney-U-Test für ungepaarte Stichproben

[3] Je eine Patientin (UAE, MRgFU) beantwortete die Fragen zur Erfassung der HRQL unvollständig

3.4.3.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Ebenso wie bei der Symptomschwere konnte auch bezüglich des HRQL nach UAE im langfristigen Verlauf ein knapp signifikant besseres Ergebnis ermittelt werden als nach MRgFU ($p=0,049$). Für keine der Unterkategorien der HRQL konnte für sich genommen ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapieformen festgestellt werden.

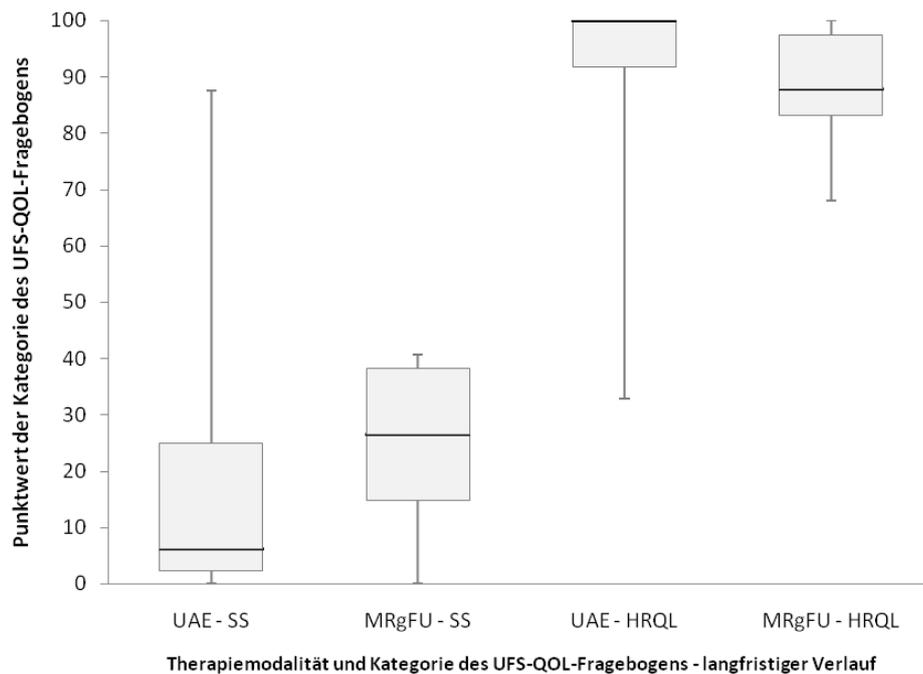


Abbildung 3.7.: SS- und HRQL-Punktwerte des Patientenkollektivs mit langfristigem Verlauf nach UAE und MRgFU, dargestellt als Boxplot.

3.5. Schwangerschaften

Da ein bestehender Kinderwunsch eine relative Kontraindikation für eine UAE darstellt, hatten Patientinnen vor UAE ihre Familienplanung zum Therapiezeitpunkt bereits abgeschlossen. Es wurden keine Schwangerschaften im post-interventionellen Untersuchungszeitraum beobachtet. Für die MRgFU stellt ein bestehender Kinderwunsch keine Kontraindikation dar. Im gesamten Beobachtungszeitraum nach MRgFU konnten zehn Schwangerschaften verzeichnet werden, sieben davon wurden erfolgreich ausgetragen (70%). Drei der zehn Schwangerschaften ereigneten sich im kurzfristigen, fünf im mittelfristigen und zwei weitere im langfristigen Verlauf nach Therapie. Drei der Schwangerschaften endeten mit einem Abort bzw. einer Frühgeburt.

4. Diskussion

Ich habe im Rahmen der vorliegenden Arbeit das Therapieansprechen nach Magnetresonanzen-gesteuerter hochfokussierter Ultraschalltherapie (MRgFU) und Uterusarterienembolisation (UAE) bei Patientinnen mit symptomatischem *Uterus myomatosus* verglichen. Hierfür unter-suchte ich die Rate an Re-Interventionen (primärer Studienendpunkt). Insgesamt unterzogen sich 29,6% des untersuchten Patientenkollektivs ($n=29/98$) einer Re-Intervention. Von diesen 29 Patientinnen unterzogen sich fünf Patientinnen einer UAE und 24 Patientinnen einer MRgFU als Ersttherapie. Im kurzfristigen Verlauf (2,5-7,5 Monate nach Ersttherapie) un-terzogen sich signifikant weniger Patientinnen nach UAE einer Re-Intervention als nach MRgFU. Für die mittelfristige und langfristige Verlaufsgruppe stellte ich hinsichtlich der Re-Interventionsrate keinen signifikanten Unterschied zwischen UAE und MRgFU fest. Außerdem verglich ich die Verbesserung von Symptomschwere (SS) und gesundheitsbezogener Lebens-qualität (HRQL) nach UAE und MRgFU (sekundärer Studienendpunkt). Hierfür bediente ich mich des von Spies et al. validierten UFS-QOL-Fragebogens [15]. Bei der Untersuchung von Symptomschwere und gesundheitsbezogener Lebensqualität wurden Patientinnen, die sich einer Re-Intervention unterzogen hatten nicht berücksichtigt. Hinsichtlich der Symptom-schwere stellte ich für die langfristige Verlaufsbeobachtung einen signifikanten Unterschied zwischen UAE und MRgFU, zugunsten der UAE, fest. Patientinnen nach UAE zeigten post-interventionell in allen drei Verlaufsgruppen die signifikant bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität als Patientinnen nach MRgFU.

Es wurde auf die post-interventionelle Erhebung anatomischer und demographischer Daten wie Uterusvolumen und Myomlast verzichtet. Das Ausmaß der Beschwerdeverbesserung bei der individuellen Patientin lässt sich nach Literaturlage weder mit der post-interventionell ermittelten Uterus- noch Myomgrößenreduktion mit Sicherheit erfassen. Scheurig et al. publizierten 2006, dass kein Zusammenhang zwischen der post-interventionell beobachteten Größenreduktion von Uterus und Myom und dem klinischen Erfolg bestehe [46].

4.1. Uterusarterienembolisation

Fünf der 48 Patientinnen unterzogen sich nach UAE einer Re-Intervention (10,4%). Während im kurzfristigen Verlauf (bis 7,5 Monate post-interventionell) keine der Patientinnen nach UAE eine Re-Intervention benötigte, unterzogen sich im mittelfristigen Verlauf 4,2% der Patientinnen (n=2/48) einer weiteren interventionellen Therapie. Im langfristigen Beobachtungszeitraum unterzogen sich zusätzlich 6,3% der Patientinnen (n=3/48) einer Re-Intervention. Unsere ermittelten Re-Interventionsraten ähneln denen anderer Studien (Vgl. Tabelle 4.1).

Tabelle 4.1.: Re-Interventionsrate nach UAE im Vergleich mit der Literatur

Studie von	n ¹	kurzfristiger Verlauf Rate	Monate	mittelfristiger Verlauf Rate	Monate	langfristiger Verlauf Rate	Monate
eigene Studie	48	0,0%	(0-7,5)	4,2%	(0-24)	10,4%	(> 24)
McLucas 2001 [51]	167	3,5%	(0-6)				
Spies 2001 [52] ²	200			10,5%	(0-12)		
Spies 2005 [53] ²	200					20,0%	(> 24)
Spies 2005 [54]	2112	3,6%	(0-6)	5,9%	(6-12)		

[1] n=Anzahl der Patientinnen nach UAE im jeweiligen Studienkollektiv

[2] Spies et al. untersuchten 2001 und 2005 das gleiche Patientenkollektiv zu verschiedenen Verlaufszeitpunkten [52, 53]

Ebenso verhält es sich mit den von Spies et al. im Rahmen der „Fibroid Registry for Outcomes Data (FIBROID)“ - Studie gewonnenen Daten. Dies ist das mit Abstand größte untersuchte Patientenkollektiv in der Literatur. Nach sowohl sechs als auch 12 Monaten erreichte das Patientenkollektiv einen SS-Punktwert von im Median 15,6 Punkten. Der HRQL-Punktwert lag nach sechs und 12 Monaten im Median bei 94,0 Punkten [54]. Der von mir ermittelte SS-Punktwert lag bei der kurzfristigen Verlaufsgruppe im Median bei 14,1 Punkten und bei der mittelfristigen Verlaufsgruppe im Median bei 21,9 Punkten. Der von mir berechnete HRQL-Punktwert lag bei der kurzfristigen Verlaufsgruppe im Median bei 91,8 Punkten und bei der mittelfristigen Verlaufsgruppe im Median bei 92,7 Punkten. Die von uns ermittelten Punktwerte ähneln demnach den von Spies et al. im Rahmen der FIBROID-Studie publizierten Daten. Prä-interventionell wurde beim Patientenkollektiv der FIBROID-Studie ein SS-Wert von im Median 59,0 Punkten und ein HRQL-Wert von im Median 46,0 Punkten erfasst. Wir ermittelten bei den von uns untersuchten Patientinnen prä-interventionell einen niedrigeren SS-Wert von im Median 46,9 Punkten und einen höheren HRQL-Wert von im Median 57,8 Punkten. Die von Spies et al. genutzte Kontrollgruppe zur Validierung des

UFS-QOL-Fragebogens wurde von gesunden Frauen gebildet. Diese Kontrollgruppe hatte im Median einen SS-Punktwert von 22,5 Punkten und einen HRQL-Punktwert von 86,4 Punkten [15]. Demnach erreichen die von uns untersuchten Patientinnen nach UAE ähnliche SS- und HRQL-Punktwerte wie das von Spies et al. untersuchte gesunde Patientenkollektiv [15].

4.2. Magnetresonanz-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie

Nach initialer MRgFU unterzogen sich 24 der 48 Patientinnen einer Re-Intervention (48%). 20% der Patientinnen (n=10/50) benötigten innerhalb des kurzfristigen Beobachtungszeitraumes eine Re-Intervention. Im mittelfristigen Verlaufszeitraum unterzogen sich zusätzlich 10% der Patientinnen (n=5/50) einer weiteren Intervention. Im langfristigen Verlauf erfolgte bei weiteren 18% der Patientinnen (n=9/50) eine Re-Intervention. Es zeigt sich zum Teil ein deutlicher Unterschied zwischen unseren erhobenen Daten und denen in der Literatur (Vgl. Tabelle 4.2).

Tabelle 4.2.: Re-Interventionsrate nach MRgFU im Vergleich mit der Literatur

Studie von	n ¹	kurzfristiger Verlauf		mittelfristiger Verlauf		langfristiger Verlauf	
		Rate	Monate	Rate	Monate	Rate	Monate
eigene Studie	50	20,0%	(0-7,5)	30,0%	(0-24)	48,0%	(> 24)
Stewart 2006 [36] ²	109			28,0%	(0-12)		
Taran 2009 [55] ²	109	4,0%	(0-6)				
Kim 2011 [42]	40					31,0%	(> 24)

[1] n=Anzahl der Patientinnen nach MRgFU im untersuchten Studienkollektiv

[2] Stewart et al. (2006) untersuchte das gleiche Patientenkollektiv wie Taran et al. 2009 zu verschiedenen Verlaufszeitpunkten [36, 55]

Wir definierten, dass MRgFU-Sitzungen, die innerhalb von zwölf Wochen nach der ersten MRgFU-Sitzung stattfanden, als eine Intervention gelten und nicht als Re-Intervention gewertet werden. Nach Vorgabe der FDA-Zulassung werden zwei Interventionen im Abstand von 14 Tagen als eine Therapiesitzung gewertet [45]. Diese Definition war an der Klinik für Strahlenheilkunde, Charité Virchow-Klinikum aus logistischen Gründen nicht anwendbar, da hier die MRgFU nur an einem Werktag pro Woche durchgeführt wird. In den bereits publizierten Studien finden sich diesbezüglich abweichende Definition oder keine Angaben. Im Rahmen der FDA-Zulassung untersuchten Stewart et al. das Patientenkollektiv einer früheren Studie aus

dem Jahr 2006 erneut nach einem Zeitraum von drei Jahren zur Sicherung der langfristigen Symptomkontrolle [36, 45]. Zu eben diesem Patientenkollektiv publizierten Taran et al. 2009 die kurzfristigen Verlaufsdaten [55]. Stewart et al. publizierten in ihrer Arbeit von 2007 zu den Langzeitergebnissen nach MRgFU, dass eine zusätzliche Myomtherapien als Myomektomie, Hysterektomie, UAE, hormonelle Behandlungen sowie eine weitere MRgFU-Sitzung nach mehr als sechs Monaten definiert sei [45]. Dies erklärt hinreichend den auffälligen Unterschied zwischen unserer hohen Re-Interventionsrate, insbesondere im kurzfristigen Verlauf, und den scheinbar niedrigen Re-Interventionsraten in der Literatur [36, 45, 55]. Durch unsere hohe Re-Interventionsrate im kurzfristigen Verlauf erklärt sich auch unsere ermittelte hohe Re-Interventionsrate im gesamten Beobachtungszeitraum.

Stewart et al. ermittelten sechs Monate nach Therapie einen SS-Punktwert von im Durchschnitt 37,3 Punkten. 12 Monate nach Therapie liegt der SS-Punktwert ihres untersuchten Patientenkollektivs im Durchschnitt bei 38,8 Punkten [36]. Die von mir ermittelten SS-Punktwerte lagen im kurzfristigen Verlauf im Median bei 21,9 Punkten und im mittelfristigen Verlauf im Median bei 26,6 Punkten. Demnach wiesen die von uns untersuchten Patientinnen post-interventionell im kurz- und mittelfristigen Verlauf eine deutlich geringere Symptomschwere auf als das von Stewart et al. untersuchte Patientenkollektiv [36]. Diese Feststellung steht nicht im Widerspruch zur höheren Rate an Re-Interventionen, da in unserer Studie Patientinnen mit einer Re-Intervention im Verlauf nicht in der Auswertung der UFS-QOL-Fragebögen berücksichtigt wurden. Beim Vergleich der prä-interventionellen SS- und HRQL-Punktwerte fällt auf, dass das von Stewart et al. untersuchte Patientenkollektiv eine deutlich ausgeprägtere Symptomschwere aufweist als das von uns untersuchte Patientenkollektiv. Im Durchschnitt lag der SS-Wert bei dem von Stewart et al. untersuchten Kollektiv im Durchschnitt bei 61,7 Punkten [36]. Im Median lag der prä-interventionelle SS-Punktwert unseres Patientenkollektivs mit initialer MRgFU bei nur 45,3 Punkten (25. bis 75. Perzentile: 28,9 bis 56,3 Punkte). Eine mögliche Ursache ist darin zu finden, dass Stewart et al. als Einschlusskriterium für ihre Studie einen prä-interventionellen SS-Punktwert von >41 Punkten definierten. Des Weiteren besteht ein deutlicher Unterschied hinsichtlich der prä-interventionellen Uterusgröße und Myomlast zwischen den von uns untersuchten Patientinnen und dem von Stewart et al. untersuchten Patientenkollektiv [36]. Stewart et al. ermittelten ein Uterusvolumen von im Durchschnitt 595 cm^3 und eine Myomlast von

284,7 cm³. Dem gegenüber stehen die verhältnismäßig kleine Uterus- und Myomvolumina von 229,6 cm³ bzw. 67,4 cm³ unseres Patientenkollektivs [36]. Dies ist eine Erklärung für die auffälligen Unterschiede der prä- und post-interventionellen SS-Punktwerte. Ähnlich wie bei der Arbeit von Stewart et al. zeigten die von Kim et al. untersuchten Patientinnen prä-interventionell ausgeprägtere Beschwerden als die von uns untersuchten Frauen [42]. Beim Vergleich mit der bereits erwähnten, von Spies et al. untersuchten gesunden Kontrollgruppe ist ersichtlich, dass die von mir ermittelten post-interventionellen SS- und HRQL-Punktwerte nach MRgFU nur leicht unter denen der gesunden Kontrollgruppe liegen [15].

Bei unserer retrospektiven Analyse wurde außerdem das nicht perfundierte Volumen (NPV) des Myomgewebes direkt post-interventionell nach MRgFU untersucht. Dazu nutzte ich die post-interventionell angefertigten MRT-Aufnahmen vom Interventionstag und ermittelte unter Nutzung der gestreckten Ellipsoid-Formel das nicht perfundierte Volumen des Myomgewebes. Hatte sich eine Patientin mehreren MRgFU-Sitzungen innerhalb von zwölf Wochen unterzogen, untersuchte ich jeweils die post-interventionellen MRT-Aufnahmen der letzte MRgFU-Sitzung. Bei fünf der 50 MRgFU-Patientinnen konnte aufgrund mangelhafter Bildqualität der post-interventionellen MRT-Aufnahmen keine Aussage bezüglich des NPV getroffen werden. Für die 45 Patientinnen mit auswertbaren post-interventionellen MRT-Aufnahmen ermittelte ich ein NPV von im Median 31,3 cm³ (25.-75.Perzentile: 11,2-47,6 cm³). Die Myomlast lag prä-interventionell beim untersuchten Patientenkollektiv im Median bei 67,4 cm³ (Spannweite: 3,2-530,2 cm³). Es wurden demnach prozentual im Median 43,9% (25.-75.Perzentile: 29,7-67,7) des gesamten Myomvolumens nach MRgFU nicht mehr perfundiert. Stewart et al. publizierten, dass weniger als 10% des gesamten Myomvolumens einer Patientin behandelt worden sei [36]. Dieser Wert steht im deutlichen Gegensatz zu dem von mir ermittelten NPV von im Median 43,9%. Dabei ist zu bedenken, dass das behandelte Myomvolumen nicht mit dem post-interventionell ermitteltem NPV gleichzusetzen ist. Hindley et al. publizierten 2004 die ersten Ergebnisse zu dem ebenfalls von Stewart et al. zu einem späteren Zeitpunkt untersuchten Patientenkollektiv [56]. In dieser Arbeit wurde betont, dass das post-interventionelle NPV größer ausfällt als es von dem thermal behandelten Myomvolumen anzunehmen sei. In der Arbeit von Hindley et al. wurde ein NPV von 25% bei singulären und von 29% bei multiplen Myomen erfasst [56]. Außerdem ist bei der Interpretation dieser Werte zu beachten, dass das von uns untersuchte Patientenkollektiv prä-interventionell eine deutlich geringe

Myomlast aufwies. Die Therapiezeit ist durch die Vorschriften der FDA von 2004 auf 180 Minuten begrenzt. Es ist offensichtlich, dass in der gleichen Therapiezeit die weitaus größere Myomlast des von Stewart et al. und Hindley et al. untersuchten Patientenkollektivs nicht so umfangreich behandelt werden konnte wie es bei unserem Patientenkollektiv der Fall war. Kim et al. erfassten bei ihrem Patientenkollektiv ein NPV von 108,1 cm³ unmittelbar post-interventionell [42]. Bei einer prä-interventionellen Myomlast von 336,9 cm³ entspricht dies 32,1%. Demnach ähneln sowohl das von Hindley et al. als auch das Kim et al. ermittelte prozentuale NPV grob dem unsrigen [42, 56].

Mit Wirkung zum 30. April 2004 wurden die Vorschriften der FDA gelockert und seit dem ist die Ablation von 50% der vorhandenen Myome zulässig [45]. Ausgenommen von dieser Neuregelung sind submuköse Myome. Für diese ist weiterhin nur eine Ablation von 33% des Ausgangsvolumens zulässig. Außerdem wurde das maximal zu therapierende Volumen auf 150 cm³ pro Uterusmyom erhöht. Die zulässige Therapiezeit wurde von 120 Minuten auf 180 Minuten erhöht. Die einmalig einzuhaltenden Abstände zum Endometrium (1,5 cm) und zur subserösen Oberfläche (0,5 cm) wurden verworfen. Innerhalb von 14 Tagen dürfen zwei Behandlungen durchgeführt werden [45]. In unserem untersuchten Patientenkollektiv wurden nur drei der 50 Patientinnen mit initialer MRgFU vor dem 30. April 2004 therapiert. Demnach wurden 94% der Patientinnen (n=47/50) nach den gelockerten FDA-Bestimmungen therapiert. Die limitierte Behandlung könnte auch für die hohe Zahl an Re-Interventionen mit verantwortlich sein. Stewart et al. formulierten, dass eine weitere Lockerung der FDA-Vorschriften zu besseren Behandlungsergebnissen führen könne, da trotz der gelockerten Vorschriften aus dem Jahr 2004 die eingeschränkte Ablation von nur 50% des vorhandenen Myomvolumens der teilweise enormen Myomlast nicht gerecht werde [45]. Es wurde ein Zusammenhang zwischen dem direkt post-interventionell ermitteltem NPV und der Reduktion der Symptomschwere sowie der Wahrscheinlichkeit einer Re-Intervention erfasst [45]. Die Arbeitsgruppe um Stewart unterteilten das untersuchte Studienkollektiv in eine Gruppe mit einem NPV $\leq 20\%$ und eine mit einem NPV $> 20\%$. Die Gruppe mit einem post-interventionellen NPV $> 20\%$ zeigte eine signifikant bessere Reduktion der Symptomschwere ab Verlaufskontrolle nach drei Monaten bis hin zur Verlaufskontrolle nach 24 Monaten [45].

4.3. Vergleich von UAE und MRgFU

Das Patientenkollektiv wurde je Therapieform in drei Gruppen mit kurz-, mittel- und langfristigem Verlauf gegliedert. Die jeweils miteinander verglichenen Patientengruppen unterschieden sich weder in der kurz-, mittel- noch in der langfristigen Verlaufsgruppe signifikant hinsichtlich der prä-interventionellen SS- und HRQL-Punktwerte. Nur in der langfristigen Verlaufsgruppe war das prä-interventionelle Uterusvolumen bei Patientinnen vor UAE signifikant größer als bei Patientinnen mit initialer MRgFU. Die prä-interventionell ermittelte Myomlast war bei Patientinnen vor UAE im kurz- und langfristigen Verlauf signifikant größer. Patientinnen vor UAE waren in allen drei Verlaufsgruppen signifikant älter als Patientinnen vor MRgFU.

Für den primären Studienendpunkt, die Re-Intervention, konnte ausschließlich für den kurzfristige Beobachtungszeitraum ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiemodalitäten, zugunsten der UAE, festgestellt werden. In der Literatur wird von manchen Autoren ein frühes von einem späten Therapieversagen unterschieden [57]. Unter dem frühen Therapieversagen versteht man das Nicht-Ansprechen auf die Intervention, aufgrund von technischem Versagen der Therapie und durch methodisches Versagen der Therapie (Symptompersistenz nach Therapie für mehr als sechs Monate). Unter dem späten Therapieversagen wird das Wiederauftreten oder das fortschreitende Wachstum von bereits bestehenden Myom verstanden [57]. Die Notwendigkeit einer Re-Intervention im kurzfristigen Beobachtungszeitraum kann als frühes Therapieversagen gewertet werden. Der Anstieg der Re-Interventionsrate vom mittel- zum langfristigen Verlauf kann als spätes Therapieversagen gewertet werden. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass sich UAE und MRgFU insbesondere bezüglich des frühen Therapieversagens signifikant unterscheiden, zugunsten der UAE. Für den mittel- und langfristigen Verlauf wurde kein signifikanter Unterschied zwischen UAE und MRgFU ermittelt. Beide Therapieformen können das Wiederauftreten von Uterusmyomen nicht verhindern. Die UAE und MRgFU wurden bis dato noch keinem direkten Vergleich hinsichtlich der Art und Rate von Komplikationen und unerwünschten Wirkungen unterzogen.

Der hier dargestellte Vergleich des Therapieansprechens nach UAE und MRgFU unterliegt einigen Limitationen. Die wohl größte Limitation stellt die hier angewandte retrospektive Auswertung eines nicht-randomisierten Patientenkollektivs mit relativ kleiner Fallzahl je Verlaufsgruppe dar. 2011 publizierten Bouwsma et al. das Studiendesign ihrer prospekti-

ven, randomisierten Studie (FIRSTT-Trial) zum Vergleich von UAE und MRgFU [23]. Die Studie befindet sich zur Zeit in der Phase der Patientenrekrutierung. Eine Intention des Studiendesigns ist es, den Studieneinschluss von afro-amerikanischen Frauen zu fördern. Allerdings werden Frauen mit einem Uterus größer als in der 20. Schwangerschaftswoche und mit mehr als sechs Myomen >3 cm nicht berücksichtigt [23]. Eine weitere Limitation unserer Studie stellen die bestehenden Unterschiede zwischen den miteinander verglichenen Patientenkollektiven dar. Patientinnen vor MRgFU sind in allen drei Verlaufsgruppen signifikant jünger als die Patientinnen vor UAE. Eine mögliche Ursache ist, dass im Gegensatz zur UAE ein bestehender Kinderwunsch für die MRgFU keine Kontraindikation darstellt. Daher interessieren sich insbesondere jüngere Frauen mit nicht abgeschlossener Familienplanung für die MRgFU. Demnach kann es möglich sein, dass insbesondere bei Patientinnen nach UAE während der langfristigen Verlaufsbeobachtung ein Rezidiv durch die Menopause verhindert wird. Nach initialer MRgFU wurde das Patientenkollektiv zu verschiedenen Zeitpunkten erneut um die Beantwortung des UFS-QOL-Fragebogens gebeten. Demnach wurden die selben Patientinnen bei der Auswertung der kurz-, mittel- und langfristigen Verlaufsgruppe berücksichtigt. Nach UAE kam es häufiger vor, dass die jeweilige Patientin entweder nur an der kurzfristigen oder der mittelfristigen oder der langfristigen erneuten Beantwortung des UFS-QOL-Fragebogens teilgenommen hatte. Es nahmen mehr Patientinnen an der erneuten Beantwortung des UFS-QOL-Fragebogens im langfristigen Verlaufszeitraum (> 24 Monate) als im kurzfristigen Beobachtungszeitraum (2,5-7,5 Monate) teil. Abgesehen von sieben Patientinnen ohne Re-Intervention nach UAE ($n=43/48$) nahmen alle Patientinnen ($n=36$) an der erneuten Beantwortung des UFS-QOL-Fragebogens im langfristigen Verlauf teil ($n=36/43$; 83,7%). Im Gegensatz dazu nahmen nur 12 der Patientinnen ohne Re-Intervention nach MRgFU ($n=26/50$) an der erneuten Beantwortung des UFS-QOL-Fragebogens im langfristigen Verlauf teil ($n=12/26$; 46,2%).

Des Weiteren findet sich eine Diskrepanz hinsichtlich der therapierten Myomlast. Diese ist bei den Patientinnen vor UAE im kurz- und langfristigen Verlauf signifikant größer als bei den Patientinnen vor MRgFU. Ebenso ist bei Frauen vor UAE das prä-interventionelle Uterusvolumen im langfristigen Verlauf signifikant größer als vor MRgFU. Scheurig et al. formulierten 2006, dass basierend auf ihren Daten kein negativer Einfluss von Größe, Sitz oder Anzahl der Myome auf Verbesserung der Symptomschwere und der gesundheitsbezogenen

Lebensqualität festzustellen sei [46]. Analog dazu konnte bei den Patientinnen nach UAE in unserer Studie keine höhere Rate an Re-Interventionen festgestellt werden. Kröncke et al. zeigten, dass insbesondere Frauen mit multiplen Leiomyomen von einer UAE profitieren, da die Devaskularisation einzelner Myome schon eine Verbesserung der Symptome bewirken kann [31]. Bei Patientinnen mit singulären Myomen kam es nach UAE häufiger zu fortbestehenden Beschwerden oder gar Beschwerdeverschlechterung [31]. Diese Feststellung könnte für die Interpretation unserer Ergebnisse von Interesse sein: ein Einschlusskriterium in unsere Studie forderte die technische Durchführbarkeit sowohl von UAE als auch MRgFU. Dies schloss vor allem Patientinnen mit multiplen Uterusmyomen (>5) aus, da diese eine bestehende relative Kontraindikation für die MRgFU darstellen. Demnach wurden insbesondere die Patientinnen ausgeschlossen, für die die UAE als besonders wirksam gilt. Bei immerhin 60,4% der Patientinnen vor UAE (n=29/48) lag ein singuläres Myom vor. Vergleicht man diese Zahlen mit den Ergebnissen einer Studie von Kröncke et al. aus dem Jahr 2005 wird der Unterschied deutlich: bei der Auswertung ihres Patientenkollektivs (n=80) vor geplanter UAE zeigten nur 30% der Patientinnen solitäre Leiomyome und 35% der Patientinnen mehr als fünf Myomknoten [31].

Eindeutiger Vorteil der MRgFU gegenüber der UAE ist der Verzicht auf ionisierende Strahlung. Die UAE ist nur unter Durchleuchtung möglich und ist zwangsläufig mit einer Strahlenexposition verbunden. Kröncke et al. publizierten 2004 die Ergebnisse zur Strahlenexposition während der UAE bei den ersten 75 therapierten Patientinnen seit der Einführung des Verfahrens an der Charité [50]. Die Durchleuchtungszeit pro Eingriff betrug im Median 13,3 Minuten und die effektive Dosis im Median 31,5 mSV. Dies entspricht der zwei- bis vierfachen Dosis eines CT-Abdomens in Mehrschichtspiralentechnik. Es wurde eine signifikante Reduktion der Durchleuchtungszeit nach 35 durchgeführten Uterusarterienembolisationen beobachtet. Die UAE sollte daher nur von erfahrenen und gut ausgebildeten interventionellen Radiologen durchgeführt werden [50]. Andrews et al. beobachteten eine Reduktion der Durchleuchtungszeit von 27,0 Minuten auf 14,8 Minuten nach diversen Bemühungen zur Dosisreduktion [58]. Die Gonaden zählen zu den strahlensensibelsten Organen, unabhängig vom Alter und der Fertilität. Die Wahrscheinlichkeit einer malignen Veränderungen erhöht sich proportional mit der Strahlenbelastung [50, 59]. Durch den Einsatz von MRT-gestützten Verfahren entfällt sowohl für die Patientin als auch für den durchführenden Radiologen die Strahlenexposition.

Ein Vorteil der MRgFU ist die kontinuierliche Bildgebung nicht nur von Myom und Uterus, sondern auch von anderen umliegenden Strukturen wie Organen und neuralen Strukturen. Insbesondere das sog. „*Thermal Mapping*“ stellt eine besondere Funktion der MRgFU dar. Sie ermöglicht die intra-interventionelle Adjustierung der Therapieparameter. In der Regel können die Patienten nach MRgFU noch am Interventionstag nach Hause entlassen werden und erfordern keine minimal 24-stündige stationäre Überwachung wie Patientinnen nach UAE. Patientinnen nach MRgFU können im Durchschnitt nach einem Tag wieder ihren normalen Aktivitäten nachgehen. Die Rekonvaleszenz nimmt nach UAE acht bis 14 Tage in Anspruch [36, 52, 60]. Dank der kurzen Erholungsphase fallen insbesondere nach MRgFU nur geringe zusätzliche indirekte Krankheitskosten an.

Im Vergleich zur UAE wird die Indikation zur MRgFU viel restriktiver gestellt. Wenn auch nur an einem kleinen Patientenkollektiv demonstriert, so spiegelt unsere Studie die Gegebenheiten gut wieder: alle (n=57) mittels MRgFU behandelten Patienten mit prä-interventionell beantwortetem UFS-QOL-Fragebogen hätten sich auch einer UAE unterziehen können. Im Gegensatz dazu war nur bei 64 Patientinnen der 309 Patientinnen nach UAE mit prä-interventionell ausgefülltem UFS-QOL-Fragebogen die MRgFU technisch durchführbar. Dies entspricht nur 20,7%. Behera et al. publizierten 2010 eine Studie zur Verfügbarkeit der MRgFU [61]. 80 Patientinnen waren klinisch geeignet für die MRgFU. Davon hatten 23 Patientinnen noch kein MRT erhalten, bzw. diese Untersuchung abgelehnt. Von den 57 Patientinnen mit erfolgter MRT-Untersuchung wurden 30 Patientinnen von der MRgFU ausgeschlossen aufgrund der bereits in Kapitel 1.3.3 genannten Kontraindikationen gegen MRgFU. Damit war die MRgFU für 52,6% der Patientinnen (n=30/57) nicht verfügbar. In einem vorherigen Schritt wurden außerdem weitere 12 Patientinnen aufgrund eines Uterusvolumens über der entsprechenden 26. Schwangerschaftswoche, zu zahlreicher, zu großer oder zu kleiner Myome ausgeschlossen [61]. Bei der MRgFU werden ausschließlich ausgesuchte Myome mit einer Mindestgröße von einem Zentimeter im Durchmesser behandelt. Im Gegensatz dazu wird bei der UAE die gesamte Myomlast einschließlich des gesunden Uterusgewebes therapiert, da die Gefäßokklusion nicht super-selektiv ist. Im Gegensatz zur MRgFU sind mehrere Sitzungen nicht nötig.

Nach UAE kann zum Teil ein Postembolisationssyndrom mit Temperaturerhöhung, Schmerzen und Anstieg der Serum-Entzündungsparameter beobachtet werden. Die „ Society of Interven-

tional Radiology (SIR) Standards of Practice Committee“ formulierte in ihren Richtlinien für die UAE von 2010, dass das Postembolisationssyndrom nur im Falle eines verlängerten Krankenhausaufenthaltes oder der ungeplanten medikamentösen Therapie als Komplikation betrachtet werden sollte [35]. Komplikationen treten während der UAE äußerst selten auf. Bei weniger als 0,5% der Frauen tritt eine Gefäßverletzung, wie zum Beispiel eine Perforation oder Dissektion auf [9, 14]. Eine Fehlembolisation, zum Beispiel von Blase, Labien oder Zervix kann bei weniger als 0,1% aller therapierter Patientinnen beobachtet werden [20, 34]. Weitaus seltenere und schwerwiegendere Komplikationen sind Uterusinfarkt, Uteruswanddefekte und vesikouterine Fisteln. Die Adhäsion infarzierter Myome mit dem Darm kann zur Ausbildung eines Ileus führen. In sehr seltenen Fällen kann als Komplikation eine Spätinfektion und bei unzureichender Therapie eine Sepsis auftreten. Dies kann Folge eines Ausstoßes von Myomgewebe (in toto) oder Abgang von abgeschilferten Myomgewebe sein. Zu den schwerwiegendsten und möglicherweise letalen Komplikationen der Embolisation zählen die Lungenarterienembolie, mit einer Häufigkeit von 0,1% [50]. Als mögliche Ursache kommt die transiente Hyperkoagulabilität direkt nach dem Eingriff in Betracht. Aus diesem Grund sollten die Risikofaktoren der Patientinnen abgeschätzt werden und gegebenenfalls Antithrombotika zum Einsatz kommen [20].

Bei der MRgFU können Schäden infolge der Gewebeerhitzung durch die fokussierten Ultraschallwellen entstehen. Dazu zählt zum Beispiel die Schädigung von gesundem Uterusgewebe oder Gewebeanteilen, die im Strahlengang der Ultraschallwellen liegen, wie z.B. Blase oder Darm [37]. Theoretisch sind auch größere Verletzungen wie z.B. eine Organperforation mit der Folge einer Peritonitis denkbar. Weithin ist auch eine permanente Schädigung von Nerven möglich. Weitere seltene unerwünschte Nebenwirkungen sind Blutungen, Fieber und Infektionen von Teilen der Gebärmutter. Zu den etwas häufigeren ungewollten Wirkungen der MRgFU zählen Hautrötungen und kleine Hautverbrennungen. Das Auftreten von höhergradigen Verbrennungen und daraus resultierend das Auftreten von Narben ist selten [37, 22]. Auch die tiefe Venenthrombose nach MRgFU zählt zu den sehr seltenen Komplikationen [37].

4.4. Vergleich mit anderen Therapieformen

Beim Vergleich der Re-Interventionsrate nach UAE und MRgFU in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv mit denen anderer Therapieformen werden große Unterschiede deutlich. Die Re-Interventionsraten nach Myomektomie variieren in Abhängigkeit vom gewählten Zugangsweg. Die ACOG verweist auf eine Studie von Malone et al. aus dem Jahr 1969 zur Myomektomie per Laparotomie [6]. Die Arbeitsgruppe untersuchte 125 Patientinnen über einen Zeitraum von mindestens fünf Jahren und erkannte eine Abhängigkeit der Re-Interventionsrate von der Myomanzahl. 11% der Patientinnen mit singulärem Myom unterzogen sich nach initialer Myomektomie einer erneuten invasiven Therapie. Im Gegensatz dazu stand eine Re-Interventionsrate von 26% bei Patientinnen mit multiplen Myomen [6]. Demnach profitieren insbesondere betroffene Frauen mit multiplen Myomen von der geringeren Re-Interventionsrate nach UAE. Mara et al. publizierten 2007 die mittelfristigen Ergebnisse ihrer randomisierten Studie zum Vergleich von UAE mit der Myomektomie [62]. Die Verlaufsbeobachtung erstreckte sich in etwa über zwei Jahre. Der post-interventionelle Krankenhausaufenthalt und die Erholungsphase waren nach UAE signifikant kürzer als nach Myomektomie. Mara et al. stellten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der frühen und späten Komplikationsrate sowie der Beschwerdeverbesserung zwischen den beiden Verfahren fest. Nach UAE unterzogen sich signifikant mehr Patientinnen einer erneuten Therapie als nach Myomektomie (3,2% nach Myomektomie zu 32,8% nach UAE) [62]. Die Myomektomie scheint hinsichtlich der Re-Interventionsrate auch der MRgFU überlegen zu sein. Meines Wissens nach gibt es aktuell keine Studie, die diese Therapiemodalitäten vergleicht.

Es ist zu bedenken, dass nach Hysterektomie keine Re-Interventionen notwendig werden, da die Möglichkeit eines frühen oder späten Therapieversagens nicht besteht. Beim Vergleich von UAE und MRgFU mit der Hysterektomie sind andere Parameter von Bedeutung, wie zum Beispiel die Beschwerdekontrolle, die Komplikationsrate, die Dauer des Krankenhausaufenthaltes und die Rekonvaleszenzzeit. 2005 veröffentlichte eine niederländische Arbeitsgruppe die peri- und post-interventionellen Ergebnisse ihrer sog. „EMMY-Studie“ (**E**mbolization vs **H**ystere**ctomy**) [63]. 156 Patientinnen unterzogen sich randomisiert einer UAE oder einer Hysterektomie und wurden bis sechs Wochen nach Therapie beobachtet. Peri-interventionell wurde kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Minor- und Major-Komplikationen zwischen UAE und Hysterektomie festgestellt. Patientinnen nach UAE verzeichneten einen

signifikant geringeren Blutverlust sowie einen kürzeren Krankenhausaufenthalt nach erfolgter Therapie. Innerhalb der ersten sechs Wochen nach Therapie kam es bei Patientinnen nach UAE zu signifikant häufigeren Wiedervorstellungen und stationären Wiederaufnahmen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass ein Großteil der Wiederaufnahmen nach UAE zu einem Zeitpunkt stattfanden, zu dem sich Patientinnen nach Hysterektomie immer noch im Krankenhaus befanden [63]. 2007 veröffentlichten Volkers et al. die Ergebnisse der EMMY-Studie nach einem Beobachtungszeitraum von zwei Jahren [64]. Zum Zeitpunkt dieser Verlaufskontrolle hatten sich 23,5% der Patientinnen nach UAE einer Re-Intervention unterzogen. Außerdem wurden zwei hysteroskopische Entfernung von nekrotischem Myomgewebe notwendig. Nach Hysterektomie wurden bei fünf Patientinnen sechs weitere Eingriffe notwendig, u.a. bei vesikovaginaler Fistel und bei persistierenden abdominellen Schmerzen [64]. Drei Jahre später publizierten Van der Kooij et al. die Studienergebnisse nach einem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren [65]. Bis zu diesem Zeitpunkt hatten sich weitere vier Patientinnen nach UAE einer Hysterektomie unterzogen. Somit lag die Re-Interventionsrate bei 28,4% fünf Jahre nach UAE. Bei drei weiteren Patientinnen nach Hysterektomie wurden Eingriffe zur Therapie von Inkontinenz und Schmerzen notwendig. Insgesamt ergibt sich eine Re-Interventionsrate von 10,7% fünf Jahre nach Hysterektomie. Die Arbeitsgruppe stellte keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach UAE und Hysterektomie fest [65]. Eine weitere randomisierte Studie zum Vergleich von UAE mit operativen Therapieformen ist die sog. „REST-Studie“ (**R**andomized Comparision of Uterine Artery **E**mbolization with **S**urgical **T**reatment) [66]. 149 Patientinnen wurden randomisiert der UAE oder der operativen Therapie (Hysterektomie oder Myomektomie) zugeordnet und über einen Verlauf von fünf Jahren regelmäßig kontrolliert. Drei Patientinnen konnten nicht erfolgreich embolisiert werden. 32% der Patientinnen nach UAE und 4% der Patientinnen nach operativer Therapie unterzogen sich einer weiteren Intervention innerhalb von fünf Jahren nach Ersttherapie. Hinsichtlich des primären Studienendpunktes, der Lebensqualität, wurde post-interventionell kein Unterschied zwischen der UAE und den operativen Therapieverfahren ermittelt. Innerhalb des 5-jährigen Beobachtungszeitraums berichteten 45,2% der Patientinnen nach UAE und 27,5% der Patientinnen nach operativer Therapie von Minor-Komplikationen. Bezüglich der Anzahl der unerwünschten Wirkungen zeigte sich nach UAE und operativer Therapie kein signifikanter Unterschied [66].

Die Rate an klinisch bedeutsamen Komplikationen innerhalb von sechs Monaten nach Ersttherapie ist nach MRgFU geringer als nach Hysterektomie [55]. Taran et al. zeigten anhand einer nicht-randomisierten Studie außerdem, dass nach MRgFU die Rekonvaleszenzzeit signifikant kürzer ist als nach Hysterektomie. Innerhalb der Verlaufsbeobachtung von sechs Monaten unterzogen sich 4% der Patientinnen nach MRgFU einer Re-Intervention [55].

4.5. Kinderwunsch

Myome können zu Komplikationen während Schwangerschaft und Entbindung führen. Coronado et al. ermittelten anhand einer retrospektiv durchgeführten Studie, dass Frauen mit Leiomyomen doppelt so häufig wie Frauen ohne Leiomyome von Komplikationen während der Schwangerschaft und Geburt betroffen seien [67]. Außerdem seien Kinder von Müttern mit Leiomyomen häufiger mit einem APGAR-Wert von < 7 , niedrigem Geburtsgewicht und Malformationen aufgefallen als Kinder von Müttern ohne Myome [67]. Zu den Komplikationen zählen unter anderem Frühgeburtlichkeit und postpartale Blutungen [12]. Die Lokalisation des Myom zur Plazenta scheint von größerer Bedeutung zu sein als dessen Volumen [12]. Bei Frauen mit bestehendem Kinderwunsch ist aktuell die Myomektomie die Therapie der ersten Wahl, da die ovarielle Funktion nicht beeinträchtigt wird. Mara et al. veröffentlichten 2008 eine randomisiert durchgeführte Studie zur Rate an Schwangerschaften nach UAE und Myomektomie [62]. Ihre Ergebnisse deuten auf eine höhere Rate an Schwangerschaften und Geburten und weniger Aborte nach Myomektomie innerhalb der ersten zwei Jahre nach Intervention hin. In der Studie konnte bisher gezeigt werden, dass 50% der Frauen mit Kinderwunsch innerhalb von zwei Jahren nach UAE schwanger wurden. Bei den Frauen nach Myomektomie lag die Rate bei 78% [62]. Die Langzeitbeobachtung ist derzeit noch nicht abgeschlossen. Bei der Myomektomie als Therapie der Wahl bei Frauen mit Kinderwunsch sollte jedoch berücksichtigt werden, dass laparotomisch oder laparoskopisch durchgeführte Eingriffe zur Ausbildung von periadnexalen Adhäsionen führen können, die wiederum die Fertilität negativ beeinflussen können [68]. Außerdem kann es bei der Eröffnung des Cavum uteri zur Ausbildung von Synechien und Verklebungen der Tube kommen. Die MRgFU ist eine Therapiealternative für Frauen mit behandlungsbedürftigen Uterusmyomen und bestehendem Kinderwunsch. Die MRgFU scheint die ovarielle Reserve der Frau nicht zu beeinflussen. Eckey et al. publizierten in ihrer Arbeit von 2011, dass die Abortrate nach MRgFU in etwa der von

untherapierter Myomträgerinnen entspricht. Eine Schwangerschaft nach MRgFU zählt zu den Risikoschwangerschaften und bedarf einer engmaschigen gynäkologischen Kontrolle. In den ersten drei Monaten nach MRgFU wird eine Kontrazeption empfohlen. In der Literatur hat es eine beachtliche Diskussion über die möglichen Auswirkungen der UAE auf die ovarielle Reserve insbesondere junger Frauen gegeben. Hehenkamp et al. publizierten 2007, dass die ovarielle Reserve bei allen Frauen nach UAE und Hysterektomie negativ beeinflusst sei [69]. Insbesondere bei älteren Frauen kann nach UAE das Klimakterium einsetzen. Wahrscheinlich ist die ungewollte, „non-target“ Embolisation utero-ovarialer Kollateralen dafür verantwortlich. Der vollständige Verlust der ovariellen Funktion scheint altersabhängig zu sein und kann transient oder permanent auftreten. Bei Frauen jünger als 45 Jahre liegt die Inzidenz einer verfrüht auftretenden Menopause nach UAE bei 1% bis 3% [34, 59]. Mit einer Häufigkeit von 2% bis 15% stellt die permanenten Amenorrhö bei Frauen älter als 45 Jahre die häufigste unerwünschte Wirkung nach UAE dar [9, 34, 59]. Die transiente Amenorrhö tritt mit einer Häufigkeit von 5% bis 10% auf [59]. Allerdings kann es auch bei der Hysterektomie zur Beeinträchtigung der Ovarialfunktion und damit zum Einsetzen des Klimakteriums kommen [23, 65, 69]. Ein bestehender Kinderwunsch gilt daher als Kontraindikation für die UAE. Die UAE wird demnach aktuell nur bei Frauen mit bestehendem Kinderwunsch eingesetzt, wenn diese sich keiner operativen Therapie unterziehen wollen, eine OP nicht möglich ist oder das Operationsrisiko zu hoch ist. Bisher wurden nur vereinzelt Studien über die Rate an erfolgreich ausgetragenen Schwangerschaften nach UAE publiziert [20]. Aktuell ist die Studienlage zur Fertilität nach UAE unzureichend. Bei den von uns untersuchten Frauen mit initialer UAE wurde bei keiner der Patientinnen eine Schwangerschaft beobachtet. Alle partizipierenden Frauen hatten zudem mit der Familienplanung prä-interventionell abgeschlossen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Patientinnen vor UAE signifikant älter waren als Patientinnen vor MRgFU. Zusammenfassend muss also festgestellt werden, dass die Datenlage unzureichend ist, um die UAE als Therapie für Frauen mit Kinderwunsch zu empfehlen. Falls eine Myomektomie nicht durchführbar ist, könnte die UAE Therapie der zweiten Wahl sein. Es ist jedoch essentiell, die Patientin umfassend zu beraten, auf die möglichen Risiken einer UAE für die Fertilität und die potenziellen Risiken bei Schwangerschaft und Geburt nach UAE hinzuweisen. Zusätzliche Forschung und Langzeitstudien zur Schwangerschafts- und Geburtenrate sind erforderlich, um künftig Schlussfolgerungen bezüglich des Einflusses der UAE auf die Fertilität zu ziehen.

4.6. Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit habe ich das Therapieansprechen nach Uterusarterienembolisation (UAE) und Magnetresonananz-gesteuerter hochfokussierter Ultraschalltherapie (MRgFU) bei Patientinnen mit symptomatischem *Uterus myomatosus* verglichen. Ziel in der Behandlung benigner Leiomyome des Uterus ist die anhaltende Kontrolle der Symptomschwere und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ich untersuchte das Therapieansprechen unter Zuhilfenahme des für dieses Krankheitsbild validierten Uterine Fibroid Symptom and Health-Related Quality of Life (UFS-QOL) - Fragebogens. Als primären Endpunkt der Studie definierten wir die Re-Intervention im Beobachtungszeitraum. Sekundäre Studienendpunkte waren die post-interventionelle Änderung der Symptomschwere (SS) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQL). Ich untersuchte die Rate an Re-Interventionen, die Symptomschwere und die gesundheitsbezogene Lebensqualität auf signifikante Unterschiede zwischen den zwei Therapiemodalitäten. Meines Wissens nach gibt es aktuell keine Studie die das Therapieansprechen nach UAE und MRgFU vergleicht. Patientinnen nach UAE benötigten im kurzfristigen Verlauf (bis 7,5 Monate) nach Therapie signifikant seltener eine Re-Intervention als Patientinnen nach MRgFU (primärer Studienendpunkt). Bei Patientinnen nach UAE steht unsere ermittelte Re-Interventionsrate im Einklang mit der gängigen Literatur. Aufgrund von methodischen Unterschieden weicht die von uns erfasste Rate an Re-Interventionen bei Patientinnen nach MRgFU stark von den bereits publizierten Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen ab. Für beide Therapieformen wurde jeweils eine signifikante Verbesserung der Symptomschwere (SS) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQL) in allen drei Verlaufsgruppen verzeichnet (sekundärer Studienendpunkt), mit Ausnahme der nicht signifikanten Verbesserung der Symptomschwere nach MRgFU im mittelfristigen Verlauf. Die UAE zeigte sich jedoch bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in allen drei Verlaufsgruppen überlegen. Klarer Vorteil der UAE gegenüber der MRgFU ist die mögliche Behandlung der gesamten Myomlast der Patientin. Ein Großteil der betroffenen Patientinnen kann von der UAE profitieren, da die Indikation weniger restriktiv gestellt wird als bei der MRgFU. Die MRgFU hingegen kann ambulant und nicht-invasiv durchgeführt werden. Weder die Patientin noch der behandelnde Radiologe sind während der MRgFU einer Strahlenexposition ausgesetzt. Die MRgFU wird bei Patientinnen mit bestehendem Kinderwunsch durchgeführt, wohingegen die UAE nur als Ultima ratio bei nicht abgeschlossener Familienplanung gilt. Die Therapiemöglichkeiten bei der Diagnose symptomatischer *Uterus*

myomatosus haben sich insbesondere im Bereich der organerhaltenden Verfahren erweitert. Sowohl die UAE als auch die MRgFU konnten sich in den letzten Jahren in Deutschland als sichere und effektive Therapie etablieren. Dennoch sind weitere Untersuchungen notwendig, um den Stellenwert der Therapie im Behandlungsspektrum zu bewerten und sichere Aussagen insbesondere zu den langfristigen Therapieresultaten und Einfluss auf die Fertilität treffen zu können.

Literaturverzeichnis

- [1] Stewart E. Uterine fibroids. *Lancet*. 2001;357(9252):293–8.
- [2] Blake R. Leiomyomata uteri: hormonal and molecular determinants of growth. *J Natl Med Assoc*. 2007;99(10):1170–84.
- [3] Robboy S, Bentley R, Butnor K, Anderson M. Pathology and pathophysiology of uterine smooth-muscle tumors. *Environ Health Perspect*. 2000;108 Suppl 5:779–84.
- [4] Buttram V, Reiter R. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril*. 1981;36(4):433–45.
- [5] Baird DD, Dunson D, Hill M, Cousins D, Schectman J. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(1):100–7.
- [6] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. *Obstet Gynecol*. 2008;112:387–400.
- [7] Stovall D. Clinical symptomatology of uterine leiomyomas. *Clin Obstet Gynecol*. 2001;44(2):364–71.
- [8] Guarnaccia M, Rein M. Traditional surgical approaches to uterine fibroids: abdominal myomectomy and hysterectomy. *Clin Obstet Gynecol*. 2001;44(2):385–400.
- [9] Kröncke T, Gauruder-Burmester A, Hamm B. Uterine fibroid embolization - a new therapeutic option for symptomatic leiomyomata of the uterus. *Rofo*. 2002;174(10):1227–35.
- [10] Parker W. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertility and Sterility*. 2007;87(4):725–36.
- [11] Marshall L, Spiegelman D, Barbieri R, Goldman M, Manson J, Colditz G, et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol*. 1997;90(6):967–73.
- [12] Vollenhoven B, Lawrence A, Healy K D. Uterine fibroids: a clinical review. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990;97(4):285–98.

- [13] Walker C, Stewart E. Uterine Fibroids: The Elephant in the Room. *Science*. 2005;308:1589–92.
- [14] Worthington-Kirsch R, Siskin G. Uterine Artery Embolization for Symptomatic Myomata. *J Intensive Care Med*. 2004;19(1):13–21.
- [15] Spies J, Coyne KC, Guaou N, Boyle D, Skyrnarz-Murphy K, Gonzalves S. The UFS-QOL, a New Disease-Specific Symptom and Health-Related Quality of Life Questionnaire for Leiomyomata. *Obstet Gynecol*. 2002;99(2):290–300.
- [16] Lupattelli T, Basile A, Garaci F, Simonetti G. Percutaneous uterine artery embolization for the treatment of symptomatic fibroids: current status. *Eur J Radiol*. 2005;54(1):136–47.
- [17] Hucke J, Campo R, Bruyne FD, Freikha A. Hysteroscopic resection of submucous myoma. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1992;52(4):214–8.
- [18] Levy B. Uterine Artery Embolization to Treat Uterine Adenomyosis with or without Uterine Leiomyomata: Results of Symptom Control and Health-Related Quality of Life 40 Months after Treatment. *Acta Obstetrica et Gynecologica*. 2008;87:812–23.
- [19] Bajekal N, Li T. Fibroids, infertility and pregnancy wastage. *Hum Reprod Update*. 2000;6(6):614–20.
- [20] Freed M, Spies JB. Uterine Artery Embolization for Fibroids: A Review of Current Outcomes. *Semin Reprod Med*. 2010;28:235–41.
- [21] Kröncke T, Hamm B. Role of magnetic resonance imaging (MRI) in establishing the indication for, planning, and following up uterine artery embolization (UAE) for treating symptomatic leiomyomas of the uterus. *Radiologe*. 2003;43(8):624–33.
- [22] Eckey T, Neumann A, Bohlmann M, Barkhausen J, Hunold P. Non-invasive thermoablation of symptomatic uterine fibroids with magnetic resonance-guided high-energy ultrasound. *Radiologe*. 2011;51(7):610–9.
- [23] Bouwsma E, Hesley G, Woodrum D, Weaver A, Leppert P, Peterson L, et al. Comparing focused ultrasound and uterine artery embolization for uterine fibroids - rationale and design of the Fibroid Interventions: Reducing Symptoms Today and Tomorrow (FIRSTT) trial. *Fertil Steril*. 2011;96(3):704–10.
- [24] Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung; 2007. Available from: http://www.bqs-outcome.de/2007/ergebnisse/leistungsbereiche/gyn/buaw/ubasis/0023_

- UBasis_Hysterektomie_bei_benigner_Erkran.html [Stand:16.02.2013;14:34].
- [25] Rabe T, Ahrendt H, Albring C, Bitzer J, Bouchard P, Cirkel U, et al. Ulipristal Acetate in Patients with Symptomatic Uterine Leiomyoma and Menorrhagia. *J Reproduktionsmed Endokrinol.* 2012;9(2):3–23.
- [26] Ravina J, Herbreteau D, Ciraru-Vigneron N, Bouret J, Houdart E, Aymard A, et al. Arterial embolisation to treat uterine myomata. *Lancet.* 1995;346(8976):671–2.
- [27] deSouza N, Williams A. Uterine arterial embolization for leiomyomas: perfusion and volume changes at MR imaging and relation to clinical outcome. *Radiology.* 2002;222(2):367–74.
- [28] Spies J, Roth A, Jha R, Gomez-Jorge J, Levy E, Chang T, et al. Leiomyomata treated with uterine artery embolization: factors associated with successful symptom and imaging outcome. *Radiology.* 2002;222(1):45–52.
- [29] Kröncke T. Uterine myoma embolization in Germany: unknown, unused, unwanted? *Fortschr Röntgenstr.* 2010;182:563–4.
- [30] Radeleff B, Satz S, Eiers M, Fechtner K, Hakim A, Rimbach S, et al. Clinical 3-year follow-up of uterine fibroid embolization. *Rofo.* 2007;179(6):593–600.
- [31] Kröncke T, Gauruder-Burmester A, Scheurig C, Gronewold M, Klüner C, Fischer T, et al. Transarterial embolization for uterine fibroids: clinical success rate and results of magnetic resonance imaging. *Rofo.* 2005;177(1):89–98.
- [32] Kröncke T. Uterine artery embolisation - state of the art. *Radiologie up2date.* 2012;12(03):251–63.
- [33] Worthington-Kirsch R, Fueredi G, Goodwin S, Machan L, Niedzwiecki G, Reidy J, et al. Polyvinyl alcohol particle size for uterine artery embolization. *Radiology.* 2001;218(2):605–6.
- [34] Kröncke T, David M. Uterine artery embolization (UAE) for myoma treatment—results of the 3rd radiologic gynecologic expert meeting. *Rofo.* 2010;182(7):615–7.
- [35] Stokes L, Wallace M, Godwin R, Kundu S, JF JC. Quality improvement guidelines for uterine artery embolization for symptomatic leiomyomas. *J Vasc Interv Radiol.* 2010;21(8):1153–63.
- [36] Stewart E, Rabinovici J, Tempany C, Inbar Y, Gastout LRB, Hesley G, et al. Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine firoids. *Fertil Steril.*

- 2006;85(1):22–9.
- [37] Hilli MA, Stewart E. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery. *Semin Reprod Med.* 2010;28(3):242–9.
- [38] Stewart E, Gedroye W, Tempany C, Quade B, Inbar Y, Ehrenstein T, et al. Focused ultrasound treatment of uterine fibroid tumors: Safety and feasibility of a noninvasive thermoablative technique. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(1):48–54.
- [39] Kennedy J, Haar GT, Cranston D. High intensity focused ultrasound: surgery of the future? *Br J Radiol.* 2003;76(909):590–9.
- [40] ter Haar G. Therapeutic ultrasound. *Eur J Ultrasound.* 1999;9(1):3–9.
- [41] Hengst S, Ehrenstein T, Herzog H, Beck A, Utz-Billing I, David M, et al. Magnetic resonance tomography guided focussed ultrasound surgery (MRgFUS) in tumor therapy—a new noninvasive therapy option. *Radiologe.* 2004;44:339–46.
- [42] Kim H, Baik J, Pham L, Jacobs M. MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for symptomatic uterine leiomyomata: long-term outcomes. *Acad Radiol.* 2011;18(8):970–6.
- [43] Tempany C, Stewart E, McDannold N, Quade B, Jolesz F, Hynynen K. MR Imaging-guided Focused Ultrasound Surgery of Uterine Leiomyomas: A Feasibility Study. *Radiology.* 2003;226:897–905.
- [44] Tempany C. From the RSNA refresher courses: Image-guided thermal therapy of uterine fibroids. *Radiographics.* 2007;27(6):1819–26.
- [45] Stewart E, Gostout B, Rabinovici J, Kim H, Regan L, Tempany C. Sustained Relief of Leiomyoma Symptoms by Using Focused Ultrasound Surgery. *Obstet Gynecol.* 2007;111(3):775–6.
- [46] Scheurig C, Gauruder-Burmester A, Kluner C, Kurzeja R, Lembcke A, Zimmermann E, et al. Uterine artery embolization for symptomatic fibroids: short-term versus mid-term changes in disease-specific symptoms, quality of life and magnetic resonance imaging results. *Hum Reprod.* 2006;21(12):3270–7.
- [47] Scheurig-Muenkler C, Lembcke A, Froeling V, Maurer M, Hamm B, Kroencke T. Uterine artery embolization for symptomatic fibroids: long-term changes in disease-specific symptoms and quality of life. *Hum Reprod.* 2011;26(8):2036–42.
- [48] Harding G, Coyne K, Thompson C, Spies J. The responsiveness of the uterine fibroid

- symptom and health-related quality of life questionnaire (UFS-QOL). *Health Qual Life Outcomes*. 2008;12:6:99.
- [49] Froeling V, Scheurig-Muenkler C, Hamm B, Kroencke T. Uterine Artery Embolization to Treat Uterine Adenomyosis with or without Uterine Leiomyomata: Results of Symptom Control and Health-Related Quality of Life 40 Months after Treatment. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011;35(3):523–9.
- [50] Kröncke T, Gauruder-Burmester A, Gronewold M, Lembcke A, Fischer T, Puls R, et al. Technical Success Rate, Peri-interventional Complications and Radiation Exposure of the Transarterial Embolization for Leiomyomas of the Uterus. *Rofo*. 2004;176(4):580–9.
- [51] McLucas B, Adler L, Perrella R. Uterine fibroid embolization: nonsurgical treatment for symptomatic fibroids. *J Am Coll Surg*. 2001;192(1):95–105.
- [52] Spies J, Ascher S, , Roth A, Kim J, Gomez-Jorge ELJ. Uterine artery embolization for leiomyomata. *Obstet Gynecol*. 2001;98(1):29–34.
- [53] Spies J, Bruno J, Czeyda-Pommersheim F, Magee S, Ascher S, Jha R. Long-term outcome of uterine artery embolization of leiomyomata. *Obstet Gynecol*. 2005;106(5 Pt 1):933–9.
- [54] Spies J, Myers E, Worthington-Kirsch R, Mulgund J, Goodwin S, Mauro M. The FIBROID Registry: symptom and quality-of-life status 1 year after therapy. *Obstet Gynecol*. 2005;106(6):1309–18.
- [55] Taran F, Tempany C, Regan L, Inbar Y, Revel A, Stewart E. Magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) compared with abdominal hysterectomy for treatment of uterine leiomyomas. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;34(5):572–8.
- [56] Hindley J, Gedroyc W, Regan L, Stewart E, Tempany C, Hynyen K, et al. MRI guidance of focused ultrasound therapy of uterine fibroids: early results. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183(6):1713–9.
- [57] Marret H, Alonso A, Cottier J, Tranquart F, Herbreteau D, Body G. Leiomyoma recurrence after uterine artery embolization. *J Vasc Interv Radiol* . 2003;14(11):1395–9.
- [58] Andrews R, Brown P. Uterine arterial embolization: factors influencing patient radiation exposure. *Radiology*. 2000;217(3):713–22.
- [59] Spies J, Sacks D. Credentials for Uterine Artery Embolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2009;15(2 Pt 1):111–3.

- [60] Hutchins F, Worthington-Kirsch R, Berkowitz R. Selective uterine artery embolization as primary treatment for symptomatic leiomyomata uteri. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1999;6(3):279–84.
- [61] Behera M, Leong M, Johnson L, Brown K H. Eligibility and accessibility of magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) for the treatment of uterine leiomyomas. *Fertil Steril.* 2010;94(5):1864–8.
- [62] Mara M, Maskova J, Fucikova Z, Kuzel D, Belsan T, Sosna O. Midterm clinical and first reproductive results of a randomized controlled trial comparing uterine fibroid embolization and myomectomy. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2008;31(1):73–85.
- [63] Hehenkamp W, Volkers N, Donderwinkel P, de Blok S, Birnie E, Ankum W, et al. Uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids (EMMY trial): peri- and postprocedural results from a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(5):1618–29.
- [64] Volkers N, Hehenkamp W, Birnie E, Ankum W, Reekers J. Uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 2 years' outcome from the randomized EMMY trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(6):519.e1–11.
- [65] van der Kooij S, Hehenkamp W, Volkers N, Birnie E, Ankum W, Reekers J. Uterine artery embolization vs hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 5-year outcome from the randomized EMMY trial. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2010;203(2):105.e1–13.
- [66] Moss J, Cooper K, Khaund A, Murray L, Murray G, Wu O, et al. Randomised comparison of uterine artery embolisation (UAE) with surgical treatment in patients with symptomatic uterine fibroids (REST trial): 5-year results. *BJOG.* 2011;118(8):936–44.
- [67] Coronado G, Marshall L, Schwartz S. Complications in pregnancy, labor, and delivery with uterine leiomyomas: a population-based study. *Obstet Gynecol.* 2000;95(5):764–9.
- [68] Tulandi T, Salamah K. Fertility and uterine artery embolization. *Obstet Gynecol.* 2010;115(4):857–60.
- [69] Hehenkamp W, Volkers N, Broekmans F, de Jong F, Themmen A, Birnie E, et al. Loss of ovarian reserve after uterine artery embolization: a randomized comparison with hysterectomy. *Hum Reprod.* 2007;22(7):1996–2005.

A. Anhang

Tabelle A.1.: UFS-QOL - Fragen zur Symptomschwere (SS)

Wie sehr hat Ihnen in den letzten drei Monaten folgendes zu schaffen gemacht...

	überhaupt nicht	wenig	mäßig	ziemlich	sehr
1. Starke Blutungen während Ihrer Periode?	<input type="checkbox"/>				
2. Abgang von Blutgerinnseln während Ihrer Periode?	<input type="checkbox"/>				
3. Schwankungen in der Dauer Ihrer Monatsblutung?	<input type="checkbox"/>				
4. Unregelmäßigkeiten in Ihrem Monatszyklus?	<input type="checkbox"/>				
5. Spannungs- oder Druckgefühl in der Beckengegend?	<input type="checkbox"/>				
6. Häufiges Wasserlassen tagsüber?	<input type="checkbox"/>				
7. Häufiges nächtliches Wasserlassen?	<input type="checkbox"/>				
8. Müdigkeit?	<input type="checkbox"/>				

Tabelle A.2.: UFS-QOL - Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQL)
Wie oft in den letzten drei Monaten haben die Beschwerden im Zusammenhang mit Ihren Gebärmuttermyomen...

	nie	selten	manchmal	oft	immer
9. dazu geführt, dass Sie sich Sorgen gemacht haben, weil der Beginn oder die Dauer Ihrer Monatsblutung nicht vorhersehbar waren?	<input type="checkbox"/>				
10. dazu geführt, dass Sie sich Sorgen gemacht haben, wenn Sie unterwegs sein wollten?	<input type="checkbox"/>				
11. Sie körperlich in dem, was Sie tun konnten (z.B. Sport, spazieren gehen, ...) beeinträchtigt?	<input type="checkbox"/>				
12. dazu geführt, dass Sie sich müde oder erschöpft gefühlt haben?	<input type="checkbox"/>				
13. dazu geführt, dass Sie weniger Zeit mit Sport oder anderen körperlichen Aktivitäten verbracht haben?	<input type="checkbox"/>				
14. dazu geführt, dass Sie das Gefühl hatten, Ihr Leben nicht im Griff zu haben?	<input type="checkbox"/>				
15. dazu geführt, dass Sie sich Sorgen darüber gemacht haben, dass Sie Ihre Unterwäsche beschmutzen könnten?	<input type="checkbox"/>				

Fortsetzung nächste Seite

Wie oft in den letzten drei Monaten haben die Beschwerden im Zusammenhang mit Ihren Gebärmuttermyomen...

	nie	selten	manchmal	oft	immer
16. dazu geführt, dass Sie das Gefühl hatten, weniger leistungsfähig zu sein?	<input type="checkbox"/>				
17. dazu geführt, dass Sie sich tagsüber schläfrig gefühlt haben?	<input type="checkbox"/>				
18. dazu geführt, dass es Ihnen unangenehm war, dass man Ihnen die Gewichtszunahme ansehen könnte?	<input type="checkbox"/>				
19. dazu geführt, dass es Ihnen schwer fiel, das zu tun, was Sie normalerweise tun?	<input type="checkbox"/>				
20. Ihre Kontakte und Unternehmungen mit anderen Menschen (z.B. ins Kino, in ein Restaurant oder auf eine Party gehen) beeinträchtigt?	<input type="checkbox"/>				
21. dazu geführt, dass Ihnen Größe und Aussehen Ihres Bauches peinlich waren?	<input type="checkbox"/>				
22. dazu geführt, dass Sie sich Sorgen darüber gemacht haben, dass Sie die Bettwäsche beschmutzen könnten?	<input type="checkbox"/>				
23. dazu geführt, dass Sie traurig, mutlos oder ohne Hoffnung waren?	<input type="checkbox"/>				

Fortsetzung nächste Seite

Wie oft in den letzten drei Monaten haben die Beschwerden im Zusammenhang mit Ihren Gebärmuttermyomen...

	nie	selten	manchmal	oft	immer
24. dazu geführt, dass Sie niedergeschlagen waren?	<input type="checkbox"/>				
25. dazu geführt, dass Sie sich völlig erschöpft fühlten?	<input type="checkbox"/>				
26. dazu geführt, dass Sie sich Sorgen über Ihre Gesundheit gemacht haben?	<input type="checkbox"/>				
27. dazu geführt, dass Sie sorgfältiger geplant haben, was Sie tun wollen?	<input type="checkbox"/>				
28. dazu geführt, dass es Ihnen lästig war, immer Ersatzbinden, Tampons oder Kleidung zum Wechseln bei sich zu haben, um „Missgeschicke“ zu vermeiden?	<input type="checkbox"/>				
29. dazu geführt, dass Sie in peinliche Situationen gerieten?	<input type="checkbox"/>				
30. dazu geführt, dass Sie sich Sorgen über Ihre Zukunft gemacht haben?	<input type="checkbox"/>				
31. dazu geführt, dass Sie gereizt waren?	<input type="checkbox"/>				
32. dazu geführt, dass Sie sich Sorgen darüber gemacht haben, dass Sie Ihre Oberbekleidung beschmutzen könnten?	<input type="checkbox"/>				

Fortsetzung nächste Seite

Wie oft in den letzten drei Monaten haben die Beschwerden im Zusammenhang mit Ihren Gebärmuttermyomen...

	nie	selten	manchmal	oft	immer
33. einen Einfluss darauf gehabt haben, wie weit die Kleidung war, die Sie während Ihrer Monatsblutung trugen?	<input type="checkbox"/>				
34. Ihnen das Gefühl gegeben, dass Sie Ihre Gesundheit nicht im Griff haben?	<input type="checkbox"/>				
35. dazu geführt, dass Sie sich schwach fühlten als würde Energie aus Ihrem Körper gezogen?	<input type="checkbox"/>				
36. Ihr sexuelles Verlangen gedämpft?	<input type="checkbox"/>				
37. dazu geführt, dass Sie sexuelle Betätigung vermieden haben?	<input type="checkbox"/>				

Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt Frau Dr. med. V. Fröling für die ausgezeichnete, sorgfältige und stetige Betreuung und Unterstützung meiner wissenschaftlichen Arbeit.

Großer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. T.J. Kröncke für die Überlassung des Themas, die kontinuierliche Unterstützung und Betreuung meiner Arbeit, sowie die zur Verfügung gestellten Daten.

Dem Direktor der Klinik für Strahlenheilkunde und Ärztlichen Leiter des Charité-Centrums 6 für Radiologie, Nuklearmedizin und Medizinische Physik, Herrn Prof. Dr. med. B. Hamm, danke ich für die Aufnahme und Möglichkeit zur wissenschaftlichen Arbeit in seiner Klinik.

Zu Dank bin ich auch Herrn Dr. med. Ch. Scheurig-Münkler und Herrn Dr. med. NF. Schreiter verpflichtet, die bei Fragen zur statistischen Auswertung hilfreiche Anregungen gaben.

Auch möchte ich mich bei Herrn Dr. med. A. Beck und den Kolleginnen und Kollegen seiner Arbeitsgruppe für die Zusammenarbeit bedanken.

Frau S. Gerlach und Frau D. Busch danke ich für Ihre freundliche Unterstützung.

Großer Dank gilt Herrn B. Brodersen und Herrn Dr. med. S. Heidemann für die Anregungen und Hilfestellungen zur technischen Umsetzung der vorliegenden Arbeit.

Mein herzlicher Dank gebührt meinen Eltern für den Rückhalt und die Unterstützung während des Studiums und der Doktorarbeit.

Lebenslauf

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

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Katrin Meckelburg, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Vergleich des Therapieansprechens nach Magnetresonanz-gesteuerter hochfokussierter Ultraschalltherapie (MRgFU) und Uterusarterienembolisation (UAE) bei Patientinnen mit symptomatischem Uterus myomatosus.“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den 25.03.2013

Katrin Meckelburg

Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Katrin Meckelburg hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Froeling V, Meckelburg K, Scheurig-Muenkler C, et al. Mid-term Results after Uterine Artery Embolization versus MR-guided High-intensity Focused Ultrasound Treatment for symptomatic Uterine Fibroids. Cardiovasc Intervent Radiol (zur Veröffentlichung angenommen)

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung, Datenverwaltung, Konsistenzprüfung, statistische Auswertung, Manuskripterstellung (Material- und Methodenteil)

Publikation 2: Froeling V, Meckelburg K, Scheurig-Muenkler C, et al. Outcome of Uterine Artery Embolization versus MR-guided High-intensity Focused Ultrasound Treatment for Uterine Fibroids: Long-term Results. Eur Radiol (in Begutachtung)

Die Arbeit wurde auf dem Annual Meeting der Radiological Society of North America (RSNA) Trainee Research Prize-Resident (2012) ausgezeichnet.

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung, Datenverwaltung, Konsistenzprüfung, statistische Auswertung, Manuskripterstellung (Material- und Methodenteil)

Berlin, den 25.03.2013

Katrin Meckelburg