

Aus dem
CharitéCentrum 6 für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin
Klinik für Strahlenheilkunde
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Bernd Hamm

Habilitationsschrift

Minimal-invasive radiologische Behandlungsmethoden benigner Uteruserkrankungen – Stellenwert und Therapieerfolg

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. V. Schreiter
geborene Fröling
geboren in Trostberg**

Eingereicht: Juni 2015

Dekan: Professor Dr. med. Axel Radlach Pries

1. Gutachter/in: Professor Dr. med. U. Teichgräber

2. Gutachter/in: Professor Dr. med. J. Ricke

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	3
1. EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG	5
1.1 Benigne Uteruserkrankungen	5
1.1.1 Uterusmyome	5
1.1.2 Adenomyosis uteri.....	7
1.2 Minimal-invasive radiologische Behandlungsmethoden benigner Uteruserkrankungen.....	8
1.2.1 Magnetresonanzgestützte fokussierte Ultraschallchirurgie	9
1.2.2 Uterine Arterienembolisation.....	12
1.3 Evaluation von Stellenwert und Therapieerfolg minimal-invasiver radiologischer Behandlungsmethoden	14
1.3.1 Reintervention	15
1.3.2 „Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life“-Fragebogen.....	15
1.3.3 MRT-Kriterien	16
1.4 Zielsetzung.....	17
2. EIGENE ARBEITEN	18
2.1 Uterusmyome.....	18
2.1.1 Technische Durchführbarkeit der MRgFUS (Originalarbeit 1)	18
2.1.2 Klinisches Langzeitansprechen nach uteriner Arterienembolisation: Nachhaltige Symptomkontrolle und Verbesserung der Lebensqualität (Originalarbeit 2)	26
2.1.3 Uterine Arterienembolisation symptomatischer Fibrome: Langzeitveränderungen in krankheitsspezifischen Symptomen und Lebensqualität (Originalarbeit 3).....	35
2.2 Adenomyosis uteri.....	44
2.2.1 Uterine Arterienembolisation zur Behandlung der Adenomyosis uteri mit oder ohne uterine Leiomyomata: Ergebnisse zur Symptomkontrolle und gesundheitsbezogener Lebensqualität 40 Monate nach Behandlung (Originalarbeit 4)	44
2.2.2 Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der klinischen Beschwerdestärke nach Uterusarterienembolisation bei symptomatischer Adenomyosis uteri, evaluiert mittels standardisierten Fragebogens (Originalarbeit 5).....	53
2.3 Therapieerfolg nach MRgFUS und UAE.....	61
2.3.1 Mittelfristige Ergebnisse nach uteriner Arterienembolisation versus MRgFUS zur Behandlung symptomatischer Uterusfibrome (Originalarbeit 6)	61
2.3.2 Therapieansprechen nach uteriner Arterienembolisation versus MRgFUS uteriner Fibrome: Langzeitergebnisse (Originalarbeit 7).....	69
3. DISKUSSION	76
4. ZUSAMMENFASSUNG	89
5. LITERATURVERZEICHNIS	93

6. LISTE DER IN DIESER SCHRIFT ZUSAMMENGEFASSTEN PUBLIKATIONEN...	102
7. DANKSAGUNG	104
8. ERKLÄRUNG.....	105

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

bzw. = beziehungsweise

cm = Zentimeter

entspr. = entsprechend

et al. = et alteri

etc. = et cetera

FEMME = Fibroids with either Embolisation or Myomectomy to Measure the Effect on quality of life (Eigenname einer Studie)

FIRSTT = Fibroids Intervention Reducing Symptoms Today and Tomorrow (Eigenname einer Studie)

ggf. = gegebenenfalls

GnRH = Gonadotropin-Releasing-Hormone

HRQL = Health-Related Quality of Life

i.= im

JZ = Junktionalzone

KM = Kontrastmittel

KI = Konfidenzintervall

MRgFUS = Magnetresonanzgestützte fokussierte Ultraschallchirurgie

mm = Millimeter

MRT = Magnetresonanztomographie

μ = micro

NPV = Non Perfused Volume

P = P-Wert

PD = Privatdozent

SS = Symptom Severity

T = Tesla

T1 = MRT-Pulssequenz (Längsrelaxation)

T2 = MRT-Pulssequenz (Querrelaxation)

TIAR = Tissue Injury And Repair

u.a. = unter anderem

UAE = Uterine Arterienembolisation

UFE = Uterine Fibroid Embolization

UFS-QoL = Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life

USA = United States of America

U.S. FDA = United States Food and Drug Administration

Vgl. = Vergleich

Wi = Wisconsin

z.B. = zum Beispiel

% = Prozent

< = kleiner als/unter

> = größer als/über

1. EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

1.1 Benigne Uteruserkrankungen

Zu den benignen Uteruserkrankungen, die minimal-invasiven radiologischen Behandlungsmethoden zugeführt werden können, zählen die Uterusmyome und die Adenomyosis uteri. Diese beiden Krankheitsbilder und ihre radiologischen Behandlungsmöglichkeiten sollen einleitend erläutert werden.

1.1.1 Uterusmyome

Uterusmyome sind die häufigsten gutartigen Tumore des Reproduktionstraktes der Frau mit einer kumulativen Inzidenz von bis zu 70% bei weißen bzw. über 80% bei afroamerikanischen Frauen im Alter von unter 50 Jahren (1).

Uterusmyome sind benigne, hormonabhängige Tumore, bestehend aus glatten Muskelzellen, kollagener Matrix und angiogenetischen Wachstumsfaktoren (2-5).

Initiierende Faktoren, die myometriale zu leiomyometrialen Zellen transformieren, sind bis heute nicht abschließend definiert. Eine genetische Prädisposition wird aufgrund von spezifischen Genmutationen, z.B. in der Fumarathydratase, HMGA 2, HMGA 1, CYP1A 1, CYPA 13 und MORF, vermutet (6). Mäkinen und Koautoren führten eine genetische Analyse an Uterusmyomen durch und zeigten eine vermehrte Mutation und 70%ige Expression der Untereinheit 12 des Mediator Komplexes (MED12), dessen aberrante Funktion laut den Autoren zur Tumorgenese beiträgt (7). Trotz dieser Erkenntnisse ist die Ätiologie von Uterusmyomen nicht final geklärt.

Gemäß ihrer Lokalisation im Uterus lassen sich subseröse, submuköse und intramurale Uterusmyome unterscheiden. Als „gestielte Uterusmyome“ werden submuköse oder subseröse Lagevarianten bezeichnet, die über eine Gewebebrücke mit der Uteruswand in Kontakt stehen (8). Die Beschreibung der Lokalisation der Uterusmyome sollte im Rahmen einer bildgebenden Diagnostik vor Therapieentscheidung erfolgen, denn sie kann das Therapiemanagement beeinflussen. Uterusmyome haben ein knotiges Wachstum und lassen sich scharf gegen das Umgebungsgewebe abgrenzen (9). In der MRT erscheinen sie

dementsprechend als glatt abgrenzbare, knotige T2-gewichtete hypointense Raumforderungen. Gemäß ihrer Signalintensität lassen sich Uterusmyome v.a. in der T2-gewichteten Sequenz in Relation zu der Signalintensität des Myometriums und der Muskelschicht klassifizieren, mit der Option präinterventionell bildmorphologische Aussagen bezüglich des zu erwartenden Therapieansprechens nach radiologischer Behandlung in Aussicht zu stellen (10).

3/4 der Patientinnen mit Uterusmyomen sind asymptomatisch. Wenn Uterusmyome symptomatisch sind, dann vor allem im Alter zwischen 35 und 40 Jahren (11). Die häufigsten Beschwerden sind - abhängig von Größe, Lage und Anzahl der vorhandenen Uterusmyome - verstärkte, verlängerte und schmerzhafte Regelblutung, Druckbeschwerden und Schmerzen im kleinen Becken. Darüber hinaus kann eine reproduktive Dysfunktion vorhanden sein. Metaanalysen aus dem Jahr 2001 und 2009 bestätigten eine reduzierte Fertilität bei submukösen und intramuralen Uterusmyomen, vor allem bei intrakavitärer Lokalisation (12, 13).

Es existieren unterschiedliche Behandlungsmethoden von Uterusmyomen, deren Indikation unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik, eines bestehenden Kinderwunsches, Wunsches nach Uteruserhalt, Vorlieben der Patientin und unter Berücksichtigung bestehender Kontraindikationen und Kenntnisse zu Therapiealternativen und Erfolgchancen gegeneinander abgewogen werden müssen (14). Bis heute sind circa 65% der jährlich in Deutschland durchgeführten Hysterektomien auf symptomatische Uterusmyome zurückzuführen. In den USA sind es bis zu 60% (15). In den letzten Jahren führte vor allem ein Bewusstseinswandel der Patientinnen, der nicht zuletzt auf psychologische Gründe zurückzuführen ist, zu einem Paradigmenwechsel im Therapiemanagement symptomatischer Uterusmyome hin zu minimal-invasiveren Behandlungsmethoden. Dadurch gewannen uteruserhaltende operative Behandlungsverfahren wie die Myomektomie, die Myolyse, die Ligatur der Arteria uterinae, die Endometriumablation wie auch die radiologischen minimal-invasiven Behandlungsoptionen deutlich an Bedeutung. Dezierte Erläuterungen zu den minimal-invasiven radiologischen Behandlungsmethoden folgen in Kapitel 1.2.

1.1.2 Adenomyosis uteri

Die Prävalenz der Adenomyosis uteri variiert von 12-58% je nach Standort bzw. zwischen 10-88% je nach diagnostizierendem Pathologen (16). Jedoch lassen sich die epidemiologischen Zahlen zur Adenomyosis uteri bis heute nicht abschließend festlegen (17).

Das Krankheitsbild der Adenomyosis uteri wird nach Bird et al. als benigne Invasion von Endometrium in das Myometrium mit konsekutiver Vergrößerung des Uterus definiert (18). Das Erklärungsmodell nach Leyendecker beschreibt die Pathophysiologie der Adenomyosis uteri anhand von Mikrotraumen der embryologisch angelegten, unterschiedlichen Gewebegrenzen des Uterus im Rahmen der Menarche. Einsetzende „tissue injury and repair (TIAR)“- Mechanismen führen parakrin-östrogeninduziert zur vermehrten und ungerichteten Uterusperistaltik mit konsekutiver Infiltration von basalem Endometrium in das Myometrium des Uterus. Dies resultiert in der Verschleppung von Basalzellen in das Myometrium sowie einer Destruktion und Verbreiterung der uterinen Übergangsschicht zwischen Endo- und Myometrium, der sogenannten „Junktionalzone“ (JZ) (19).

Für die Diagnostik der Adenomyosis uteri mittels MRT lassen sich daraus die Diagnosekriterien für eine Adenomyosis uteri ableiten: Verbreiterung der Junktionalzone > 12 mm und/oder das Vorliegen von hyperintensiven Signalanhebungen der myometrialen Uteruszone in den T2-gewichteten MRT-Sequenzen. Aufgrund ihrer Pathologie lässt sich die Adenomyosis uteri im Vgl. zu den Uterusmyomen schlechter abgrenzen und hat einen infiltrativen bis diffusen Charakter, der für die MRT-Diagnostik als zusätzliches Diagnosekriterium zu betrachten ist. Man unterscheidet ein fokales bzw. noduläres Befallsmuster (auch „Adenomyom“ genannt) von einem diffusen Befallsmuster der Adenomyosis uteri. Entsprechende schematische Darstellung findet sich in der Originalarbeit 4 (Abbildung 1). Darüber hinaus kann die Adenomyosis uteri nach ihrer Infiltrationstiefe eingeteilt werden; diese Einteilung korreliert jedoch selten mit der klinischen Symptomatik (20, 21).

Die Adenomyosis uteri wird klinisch vor allem durch verstärkte, verlängerte und schmerzhafte Zyklusblutung apparent. Eine klinische Abgrenzung zu symptomatischen Uterusmyomen ist schwierig bis unmöglich, zumal in bis zu 35-55% bzw. 80% eine Koexistenz beider Krankheitsbilder besteht (22, 23). Für Patientinnen mit Adenomyosis uteri wird – je nach Literaturangabe - eine Subfertilität oder Infertilität beschrieben. Hierfür werden unterschiedliche Erklärungsmodelle gegeben. Aufgrund der oben genannten Destruktion der JZ im Rahmen der Adenomyosis uteri werden die Uterusperistaltik, die endometriale Funktion und die Empfängnis verändert sowie die Wahrscheinlichkeit der erfolgreichen Embryonenimplantation reduziert. Hier sei beispielhaft eine Studie an Frauen mit In-vitro-Fertilisation genannt, die diese These stützt: Maubon und Koautoren zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der JZ-Breite und dem Implantationsversagen bei In-vitro-Fertilisation (95,8%, bei einer maximalen JZ > 10 mm vs. 37,5% Implantationsversagen im Normalkollektiv) ($P < 0,001$) (24). Darüber hinaus wird der Einfluss von intrauterinen freien Radikalen und weiteren diversen Implantationsfaktoren auf die Fertilität von Patientinnen mit Adenomyosis uteri diskutiert (25).

Als definitive Therapie der Adenomyosis uteri galt lange Zeit die Hysterektomie (26). Doch auch bei Patientinnen mit Adenomyosis uteri hat sich vor allem aufgrund einer Bewusstseinsänderung der Patientinnen das Therapieregime vermehrt zu minimal-invasiven Therapieoptionen entwickelt. Im Zusammenhang mit Kapitel 1.2 werden die radiologischen Behandlungsoptionen der Adenomyosis uteri näher beleuchtet.

1.2 Minimal-invasive radiologische Behandlungsmethoden benigner Uteruserkrankungen

Die magnetresonanzgestützte fokussierte Ultraschallchirurgie (MRgFUS) und die uterine Arterienembolisation (UAE) sind minimal-invasive radiologische Behandlungsmethoden, die zur Behandlung eben erläuteter benigner Uteruserkrankungen genutzt werden können. Weiterführend sollen diese beiden radiologischen Behandlungsmethoden vorgestellt werden.

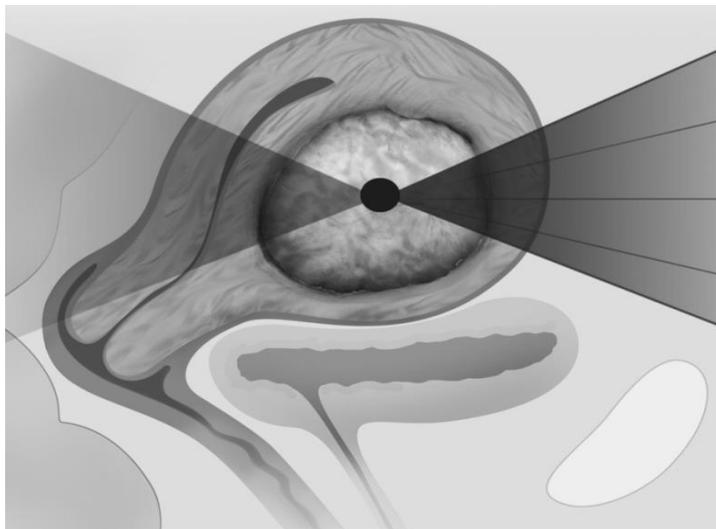
1.2.1 Magnetresonanzgestützte fokussierte Ultraschallchirurgie

Das Wirkprinzip der magnetresonanzgestützten fokussierten Ultraschallchirurgie (MRgFUS) basiert auf der homogenen Erzeugung von Temperaturen zwischen 60-85 Grad Celsius in einem Fokuspunkt über eine Dauer von 16-30 Sekunden, was zu einer Denaturierung der Proteine im angesteuerten Zielgewebe führt (27). Dieses Erkenntnis leitet sich aus der Formel von Sapareto und Dewey zur Äquivalenzzeit t_{43} ab (28).

Für eine gezielte MRgFUS des Zielgewebes wird die Behandlung in einzelnen, kleinen Volumenschritten (= Sonifikation, Syn: Sonikation) durchgeführt, wobei multiple, einzelne Fokuspunkte (Abbildung 1) sonifiziert werden. Hierfür bedarf es einer genauen Planung vor und einer Überwachung während der Therapie sowie einer unmittelbaren Überprüfung des Ergebnisses nach der Therapie. Hierfür kann eine Echtzeittherapiekontrolle mittels Ultraschall oder MRT durchgeführt werden. Wir nutzen die qualitativ hochwertigere MRT unter Einsatz der folgenden Sequenzen: T2-gewichtete Sequenzen in 3 Ebenen für die Therapieplanung und Bestimmung des zu sonifizierenden Zielvolumens vor Therapiebeginn, subtrahierte thermosensitive Phasendifferenzsequenzen zur Echtzeitüberwachung der Fokustemperatur während der MRgFUS und T1-gewichtete Sequenzen nach Kontrastmittelgabe (KM) zur Einschätzung des Therapieerfolges anhand der fehlenden Kontrastmittelaufnahme des behandelten, nicht perfundierten Volumen (= non perfused volume = NPV) im Uterusmyom nach Therapie (29). Zwischen den Sonifikationen sind Kühlungsphasen von 50-90 Sekunden einzuhalten (30).

Abbildung 1: Visualisierung eines Fokuspunktes in einem intramuralen Uterusmyom. Für eine suffiziente MRgFUS werden multiple Fokuspunkte im Zielgewebe aneinandergereiht. Ihre Summation ergibt das Zielvolumen.

Mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. med. T. J. Kröncke und K. Meckelburg. Gleiche Darstellung publiziert in der Dissertation von Frau K. Meckelburg „Vergleich des Therapieansprechens nach Magnetresonanz-gesteuerter hochfokussierter Ultraschalltherapie (MRgFU) und Uterusarterienembolisation (UAE) bei Patientinnen mit symptomatischem Uterus myomatosus“. [Graphik: Corinna Naujok, Zentrale Mediendienstleistungen, Charité Universitätsmedizin Berlin]



Vor der Durchführung einer MRgFUS müssen Patientinnen mit hierfür bestehenden Kontraindikationen identifiziert und von der Behandlung exkludiert werden. Tabelle 1 fasst die aktuelle Expertenmeinung zu den absoluten und relativen Kontraindikationen der MRgFUS zusammen (Tabelle 1).

Tabelle 1: Absolute und relative Kontraindikationen für eine MRgFUS gemäß Experten-Konsensus aus dem Jahr 2013 (14) .

Absolute Kontraindikation	Relative Kontraindikation
Malignomverdacht	> 5 Uterusmyome
Bestehende Schwangerschaft	Uterusmyom > 10 cm Durchmesser
Akuter Entzündungsprozess	Eingeschränktes Ultraschallfenster (subkutane Narben, Organe im Ultraschallfenster)
Absolute MRT-Kontraindikationen	Subserös-gestieltes Uterusmyom Lage z.B. Distanz Uterusmyom zum Os sacrum < 2 cm
	Relative MRT-Kontraindikationen

Die in Tabelle 1 aufgeführten Kontraindikationen der MRgFUS gehen auf ein 13-köpfiges Expertentreffen bestehend aus Radiologen und Gynäkologen zurück und gelten aktuell als Empfehlungen für den deutschsprachigen Behandlungsraum (14). Diese Empfehlungen gelten jedoch nicht für alle Länder. So schließt die USA gemäß U.S. FDA-Zulassung z.B. auch Patientinnen mit einer ausgeprägten Adenomyosis uteri oder einer Uterusgröße über der 24. Gestationswoche sowie Patientinnen mit bestehendem Kinderwunsch von der MRgFUS aus. Auch der oben genannte Expertenconsens für den deutschsprachigen Behandlungsraum spricht aufgrund fehlender Datenlage keine Empfehlung zur MRgFUS von Uterusmyomen bei bestehendem Kinderwunsch aus (14).

Die MRgFUS erfolgt in Bauchlage. Prinzipiell stehen für die Durchführung der Therapie zwei Systeme zur Verfügung: das Philips-Sonavelle-System (Vantaa, Finnland) und das ExAblate2000-System der Firma Insightec (Haifa, Israel). Letzteres wurde an unserem Institut verwendet. Es ist mit einem 1,5 T MRT (Signa, General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wi) gekoppelt. Hierbei ist die Behandlungseinheit, bestehend aus einem 83 x 34 x 11 cm messenden Becken mit entgastem Wasser und integriertem Ultraschallapplikator, in den konventionellen MRT-Tisch integriert (27). Da es sich bei der MRgFUS um ein ambulantes

Therapieverfahren handelt, kann die Patientin nach einer zweistündigen postinterventionellen Überwachungszeit die Klinik verlassen.

Das Behandlungsprotokoll zur MRgFUS von Uterusmyomen unterliegt einem steten Wandel und ist abhängig von der Zeit, dem Standort und der Erfahrung des behandelnden Radiologen. In dieser Habilitationsschrift veröffentlichte Studien zur MRgFUS orientierten sich bezüglich des Behandlungsprotokolls an den durch die U.S. FDA zugelassenen Bestimmungen, die an institutsinterne Logistika angepasst wurden.

Die entsprechenden Behandlungsprotokolle werden in Originalarbeit 6 wiedergegeben (31). Die institutsintern bedingte Protokollmodifikation definierte eine binnen 12 Wochen nach Erstbehandlung wiederholte MRgFUS als eine Behandlungseinheit. Dies steht im Gegensatz zu den U.S. FDA-Zulassungen, die lediglich eine zweiwöchige Wiederholungsfrist nach Erstbehandlung zur Definition einer Behandlungseinheit einräumen. Diese Frist wurde ausgeweitet, da an unserem Institut die MRgFUS nur einmal wöchentlich angeboten wird.

Für das Krankheitsbild der Adenomyosis uteri funktioniert die MRgFUS prinzipiell nach derselben oben beschriebenen Technik. An unserem Institut haben wir keine Erfahrungen mit der MRgFUS bei Adenomyosis uteri gemacht. Dies ist u.a. auf die Tatsache zurückzuführen, dass die extensive Adenomyosis uteri gemäß U.S. FDA-Zulassung eine Kontraindikation zur MRgFUS darstellt.

1.2.2 Uterine Arterienembolisation

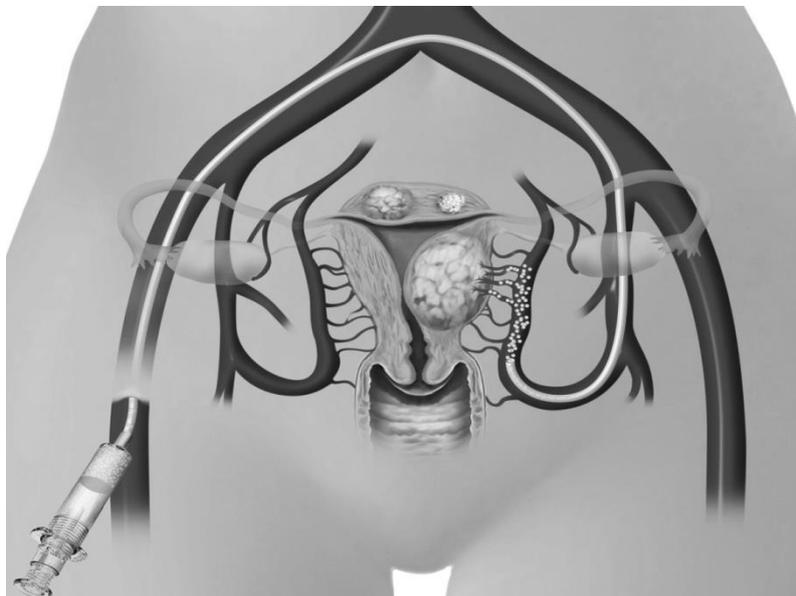
Die technische Durchführung der uterinen Arterienembolisation (UAE) erfolgt nach demselben Prinzip für symptomatische Uterusmyome und Adenomyosis uteri jeweils mit dem Ziel der Symptombeseitigung. Da die UAE ursprünglich für die Behandlung von symptomatischen Uterusmyomen indiziert war, sollen die technische Durchführung und das Wirkprinzip der UAE im Folgenden für dieses Krankheitsbild beschrieben werden.

Die UAE wird auch als „Uterine Fibroid Embolisation“ (UFE) bezeichnet, eine Begrifflichkeit, die vor allem im amerikanischen Sprachgebrauch Verwendung findet.

Im Rahmen der Vorbereitungen zur UAE wird die Patientin an einen Morphinperfusor angeschlossen, der während und bis zu 12 h nach UAE als Schmerzmedikation dient. Über einen perkutanen transarteriellen Zugangsweg in der Arteria femoralis communis wird koaxial über einen Selektivkatheter (4- oder 5-French-Schleuse) ein Mikrokatheter unter Röntgendurchleuchtung via Arteria femoralis communis in die kontralaterale Arteria iliaca interna vorgeführt, um die Arteria uterina superselektiv zu sondieren. Die Katheterspitze wird in der Pars horizontalis der Arteria uterina oder, falls möglich, weiter distal in den cervico-vaginalen Gefäßästen platziert (Abbildung 2).

Abbildung 2: Darstellung der UAE von Uterusmyomen.

Mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. med. T. J. Kröncke und K. Meckelburg. Gleiche Darstellung publiziert in der Dissertation von Frau K. Meckelburg „Vergleich des Therapieansprechens nach Magnetresonanz-gesteuerter hochfokussierter Ultraschalltherapie (MRgFU) und Uterusarterienembolisation (UAE) bei Patientinnen mit symptomatischem Uterus myomatosus“. [Graphik: Corinna Naujok, Zentrale Mediendienstleistungen, Charité Universitätsmedizin Berlin]



Sobald der Katheter richtig lokalisiert ist erfolgt die Embolisation. Als Embolisat kommen in Röntgenkontrastmittel suspendierte Mikropartikel aus Kunststoff zum Einsatz. An unserem Institut verwenden wir Embolisationsmaterial, das größer als 300-900 µm (z.B. Polyvenyl-Alkohol Partikel oder Tris-acryl-Gelatine-Mikrosphären)

ist. Die Embolisation wird beendet, sobald in der Arteria uterina eine Blutflussstase und eine fehlende Kontrastmittelaufnahme in den Uterusmyomen beobachtet wird. Anschließend wird der Mikrokatheter in die Arteria uterina der Gegenseite platziert, um die Prozedur für diese Seite zu wiederholen. Zumeist ist eine beidseitige Behandlung nötig, da die Uterusmyome in 95% der Fälle über die Arteriae uterinae von beiden Seiten versorgt werden. Das Gewebe der Uterusmyome ist im Vgl. zum Gewebe des gesunden Uterus vermehrt vaskularisiert. Bei Blutflussreduktion durch das Embolisat kommt es zur Ischämie und Koagulationsnekrose der Myome. Das Uterusgewebe selbst erholt sich von der temporär reduzierten Blutzufuhr im Rahmen der UAE meist schnell.

Bevor eine UAE von Uterusmyomen durchgeführt werden kann, müssen die absoluten und relativen Kontraindikationen ausgeschlossen werden. Hierfür wird auf die aktuellen Empfehlungen des 4. radiologisch-gynäkologischen Expertentreffens verwiesen (32). Patientinnen mit Kinderwunsch werden laut dieser Empfehlungen die UAE als „Ultima Ratio“ nahegelegt.

Für die Behandlung der Adenomyosis uteri ist die UAE ebenfalls etabliert und wird nach oben beschriebener Technik durchgeführt.

1.3 Evaluation von Stellenwert und Therapieerfolg minimal-invasiver radiologischer Behandlungsmethoden

In den meisten hier vorgestellten Originalarbeiten wird der Therapieerfolg nach minimal-invasiver radiologischer Behandlung von benignen Uteruserkrankungen evaluiert. In der Literatur wird dieser Therapieerfolg oftmals sehr heterogen definiert, was einen Vergleich und einen Ergebnistransfer in den klinischen Alltag erschwert. Deshalb wurde in den hier zusammengefassten Originalarbeiten großer Wert darauf gelegt, den klinischen Therapieerfolg so objektiv und nachvollziehbar wie möglich zu definieren.

1.3.1 Reintervention

Die Notwendigkeit einer Reintervention bzw. sekundären Intervention nach erfolgter minimal-invasiver Therapie aufgrund wiederkehrender oder persistierender Beschwerden wurde für die meisten Originalarbeiten als primärer Studienendpunkt zur Definition des Therapieversagens gewählt. Diese Definition wurde gewählt, da davon auszugehen ist, dass der Leidensdruck durch wiederkehrende oder persistierende Symptome objektiv und in Schwere gegeben sein muss, bevor sich die Patientin einer erneuten Therapie unterzieht. Deshalb kann dieser Studienendpunkt als ein valides, objektives und vergleichbares Kriterium zur Evaluation des klinischen Therapieerfolges bzw. –misserfolges angesehen werden.

1.3.2 „Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life“-Fragebogen

Eine weitere Definition des klinischen Therapieerfolges nach minimal-invasiver Behandlung betrachtet den Einfluss der Therapie auf Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität, die mittels standardisierten Fragebogens erhoben werden können. Spies et al. kreierte und validierte im Jahr 2002 den krankheitsspezifischen „Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life“ (UFS-QoL)-Fragebogen für Patientinnen mit Uterusmyomen (33). Der Fragebogen besteht aus acht Fragen zu Art und Schwere der Symptome und 29 Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Letztere werden in die sechs Untergruppen „Besorgnis“, „Aktivität“, „Energie“, „Kontrolle“, „Selbstvertrauen“ und „Sexualfunktion“ gegliedert und evaluieren die Situation in den zurückliegenden drei Monaten (33). Originalarbeit 5 beinhaltet einen Auszug aus dem UFS-QoL (34). Falls eine Frage zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht beantwortet wurde, erfolgte die Exklusion der entsprechenden Untergruppe von der Gesamtauswertung. Alle verbleibenden Untergruppen werden für die Evaluation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität addiert.

Die Fragen zu Symptomen und gesundheitsbezogener Lebensqualität werden mit einer entsprechenden 5-Punkte-Likert-Skala beantwortet. Die addierten Punktwerte werden zu einer Skala, bestehend aus 0-100 Punkten, referenziert, wobei für die Skala der Symptome ein Punktwert von 0 und für die Skala der

gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Punktwert von 100 den Maximalwert darstellen. Der Maximalwert wird jeweils als gesunder Zustand interpretiert (33). Ein Beispiel: Wird für die Symptome ein Punktwert von 0 erreicht, verursachen die Uterusmyome der Patientin keine Beschwerden. Wird für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Punktwert von 100 erreicht, besteht für die Patientin durch die Uterusmyome keine Einschränkung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die standardisierte Erhebung von klinischen Parametern mittels UFS-QoL-Fragebogens vor Therapie erfolgte in der Klinik während der Vorstellung der Patientinnen zur Therapie. Die Reevaluation nach Therapie erfolgte postalisch oder per Telefoninterview in definierten Zeitabständen.

1.3.3 MRT-Kriterien

Als weitere objektive Erfassung des Therapieerfolges radiologischer minimal-invasiver Behandlungsmethoden gilt die Beurteilung des NPV nach Therapie. Hierfür wird postinterventionell in T1-gewichteten Sequenzen nach KM Gabe mithilfe der Ellipsoidformel (Länge x Breite x Höhe x 0,5233) das behandlungsbedingte NPV berechnet. Dies gilt als signifikant mit dem klinischen Therapieansprechen korrelierender bildgebender Parameter sowohl für die MRgFUS als auch für die UAE und sollte dementsprechend möglichst maximal ausfallen (35, 36). Im Rahmen der MRgFUS wird das NPV durch T1-gewichtete Post-KM-Sequenzen nach Beendigung der Therapie meist automatisch erfasst. Für die UAE bedeutet die Erfassung des postinterventionellen NPV eine Zweitvorstellung der Patientin zur MRT, die aufgrund logistischer Gründe meist nicht realisierbar war, sodass bei lückenhafter Datenlage das NPV nicht als valider Parameter für das Therapieansprechen nach MRgFUS und UAE nutzbar war.

Als weiterer relevanter MRT-Parameter für die Beurteilung des Therapieerfolges wird zum Teil die postinterventionelle Volumenreduktion des Zielgewebes angesehen. Ihre klinische Relevanz wurde jedoch in entsprechenden Studien unterschiedlich bewertet (37-39). Entsprechend diente dieser MRT-Parameter nicht als Definition für das Therapieansprechen in den hier vorgestellten Originalarbeiten.

1.4 Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Habilitationsschrift besteht darin, den Stellenwert und den Therapieerfolg minimal-invasiver radiologischer Methoden zur Behandlung benigner Uteruserkrankungen zu evaluieren und miteinander zu vergleichen. Konkret lassen sich folgende Zielsetzungen formulieren:

- Die technische Durchführbarkeit und den daraus ableitbaren Stellenwert der MRgFUS symptomatischer Uterusmyome an bildmorphologischen MRT-Kriterien zu evaluieren und mit der technischen Durchführbarkeit der UAE zu vergleichen.
- Die Therapieerfolge symptomatischer Uterusmyome und Adenomyosis uteri nach uteriner Arterienembolisation objektiv zu evaluieren und klinische sowie bildmorphologische prädiktive Faktoren für das Therapieansprechen herauszuarbeiten.
- Den Therapieerfolg und Stellenwert von MRgFUS und UAE für die Behandlung symptomatischer Uterusmyome im mittelfristigen und langfristigen Verlaufsintervall miteinander zu vergleichen.

2. EIGENE ARBEITEN

2.1 Uterusmyome

2.1.1 Technische Durchführbarkeit der MRgFUS (Originalarbeit 1)

Technical Eligibility for Treatment of Magnetic Resonance-guided
Focused Ultrasound Surgery

*Fröling V, Kröncke TJ, Schreiter NF, Scheurig-Muenkler C, Collettini F, Hamm B,
Beck A.*

Cardiovasc Intervent Radiol. 2014 Apr; 37 (2): 445-50

Die MRgFUS und die UAE stellen effektive und sichere minimal-invasive Behandlungsmöglichkeiten von Frauen mit symptomatischen Uterusmyomen dar (40-47). Jedoch sind nicht beide Behandlungsmethoden für alle Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen äquivalent indiziert. Unsere klinische Erfahrung ließ eine eingeschränkte Indikation für die MRgFUS vermuten. An einer kleinen Kohorte wurde diese Einschätzung in der Literatur bereits beschrieben (48). Ziel dieser Arbeit ist es, den klinischen Eindruck numerisch zu objektivieren und die Ergebnisse durch eine große Kohortenzahl zu validieren.

Die technische Durchführbarkeit der MRgFUS wurde anhand von MRT-Untersuchungen an 783 prämenopausalen Frauen mit symptomatischen Uterusmyomen (Durchschnittsalter: 44,2 Jahre), die zwischen 2001 und 2012 für eine UAE an unserem Institut vorstellig wurden, evaluiert. Der primäre Studienendpunkt war als technische Durchführbarkeit der MRgFUS definiert, wobei keine Hilfstechniken zur Ausweitung der technischen Durchführbarkeit der MRgFUS berücksichtigt wurden. Der zweite Studienendpunkt definierte die häufigsten magnetresonanztomographischen Ausschlusskriterien für die technische Durchführung einer MRgFUS. Diese Ergebnisse wurden mit denen der UAE in Beziehung gesetzt.

Die präinterventionellen MRT-Kriterien, die unter Berücksichtigung absoluter und relativer Ausschlusskriterien gemäß U.S. FDA die MRgFUS als technisch undurchführbar definierten waren die Folgenden: Interposition von Darm/Fremdmaterial im geplanten Ultraschallfenster, mehr als 5 Uterusmyome, zu geringe Distanz zwischen Uterusmyom und Os sacrum (< 2 cm), entspr. Myomgröße/-form (Myomdiameter > 10 cm, Uterusgröße > 24 . Gestationswoche, pedunkuliertes subseröses Uterusmyom mit einem Stieldiameter $< 50\%$), ausgeprägte koexistierende Adenomyosis uteri und extensive Hautnarben im vorgesehenen Behandlungsfeld.

Gemäß den MRT-Kriterien eigneten sich nur 38,9% der Patientinnen aus technischer Sicht für eine MRgFUS. Die Ausschlusskriterien für eine MgFUS im Folgenden in ihrer Häufigkeit absteigend aufgelistet, waren: Darminterposition im vorgesehenen Ultraschallfenster (60,4%), mehr als 5 Uterusmyome (47,3%), reduzierte Distanz zwischen Uterusmyom und Os sacrum (25,3%) (Lokalisation des Uterusmyoms), Myomgröße/-form (16,1%) und ausgeprägte koexistierende Adenomyosis uteri (4,2%). Im Vergleich hierzu war die UAE in 0,8% der vorstelligen Myompatientinnen aufgrund folgender MRT morphologischer Gründe nicht technisch durchführbar: komplett autoinfranziertes Uterusmyom, Myomform (großes subseröses pedunkuliertes Myom) oder aberrante Gefäßversorgung. Der Vergleich der technischen Durchführbarkeit von UAE und MRgFUS symptomatischer Uterusmyome resultierte in einer signifikant reduzierten technischen Durchführbarkeit der MRgFUS im Vergleich zur UAE ($P < 0,001$).

Mit vorliegender Studie konnte an einer großen Kohorte gezeigt werden, dass nach gängigen MRT-Kriterien die MRgFUS signifikant seltener zur Behandlung sympatomatischer Uterusmyome technisch durchführbar ist als die UAE. Da meist Darminterposition im geplanten Ultraschallfenster der Grund für die nicht durchführbare MRgFUS ist, sollten Hilfstechniken eingesetzt werden, um diese Therapielimitation zu reduzieren und die Indikation zur MRgFUS zu erweitern (49).

Technical Eligibility for Treatment of Magnetic Resonance-guided
Focused Ultrasound Surgery

*Fröling V, Kröncke TJ, Schreiter NF, Scheurig-Muenkler C, Collettini F, Hamm B,
Beck A.*

Cardiovasc Intervent Radiol. 2014 Apr; 37 (2): 445-50

<http://dx.doi.org/10.1007/s00270-013-0678-z>

Technical Eligibility for Treatment of Magnetic Resonance-guided
Focused Ultrasound Surgery

*Fröling V, Kröncke TJ, Schreiter NF, Scheurig-Muenkler C, Collettini F, Hamm B,
Beck A.*

Cardiovasc Intervent Radiol. 2014 Apr; 37 (2): 445-50

<http://dx.doi.org/10.1007/s00270-013-0678-z>

Technical Eligibility for Treatment of Magnetic Resonance-guided
Focused Ultrasound Surgery

*Fröling V, Kröncke TJ, Schreiter NF, Scheurig-Muenkler C, Collettini F, Hamm B,
Beck A.*

Cardiovasc Intervent Radiol. 2014 Apr; 37 (2): 445-50

<http://dx.doi.org/10.1007/s00270-013-0678-z>

Technical Eligibility for Treatment of Magnetic Resonance-guided
Focused Ultrasound Surgery

*Fröling V, Kröncke TJ, Schreiter NF, Scheurig-Muenkler C, Collettini F, Hamm B,
Beck A.*

Cardiovasc Intervent Radiol. 2014 Apr; 37 (2): 445-50

<http://dx.doi.org/10.1007/s00270-013-0678-z>

Technical Eligibility for Treatment of Magnetic Resonance-guided
Focused Ultrasound Surgery

*Fröling V, Kröncke TJ, Schreiter NF, Scheurig-Muenkler C, Collettini F, Hamm B,
Beck A.*

Cardiovasc Intervent Radiol. 2014 Apr; 37 (2): 445-50

<http://dx.doi.org/10.1007/s00270-013-0678-z>

Technical Eligibility for Treatment of Magnetic Resonance-guided
Focused Ultrasound Surgery

*Fröling V, Kröncke TJ, Schreiter NF, Scheurig-Muenkler C, Collettini F, Hamm B,
Beck A.*

Cardiovasc Intervent Radiol. 2014 Apr; 37 (2): 445-50

<http://dx.doi.org/10.1007/s00270-013-0678-z>

2.1.2 Klinisches Langzeitansprechen nach uteriner Arterienembolisation:
Nachhaltige Symptomkontrolle und Verbesserung der Lebensqualität
(Originalarbeit 2)

Clinical Long-term Outcome after Uterine Artery Embolization: Sustained
Symptom Control and Improvement of Quality of Life

Scheurig-Muenkler C, Koesters C, Powerski MJ, Grieser C, Froeling V, Kroencke TJ.
J Vasc Interv Radiol. 2013 Jun; 24 (6): 765-71.

Ziel dieser Studie ist die Evaluation des Langzeittherapieansprechens symptomatischer Uterusmyome auf die UAE und die Evaluation möglicher prädiktiver Faktoren für das Therapieansprechen, wie z.B. Uterusvolumen, Größe und Lage des dominierenden Uterusmyoms, klinische Symptome, verwendete Embolisationspartikel und Alter der Patientinnen.

Eine retrospektive Analyse unserer Datenbank erlaubte den Einschluss von 380 Patientinnen (Durchschnittsalter: 44 Jahre). Nach Ausschluss derer, die sich keinen klinischen Verlaufskontrollen unterzogen hatten, konnten 304 Patientinnen in die Analyse eingeschlossen werden. Das durchschnittliche klinische Kontrollintervall betrug 5,7 Jahre (Spannweite: 3,1-10,1 Jahre). In diesem Kontrollintervall unterzogen sich 46 Frauen aufgrund eines Therapieversagens einer Reintervention. Reinterventionsbedürftige Patientinnen wurden von der weiteren Studiauswertung exkludiert. 82,2% der Patientinnen zeigten nach UAE eine anhaltende Besserung der Symptome und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. eine Beschwerdefreiheit. Interpoliert in die Zukunft bis 10 Jahre nach UAE mittels Kaplan-Meier-Analyse, ergibt sich daraus eine kumulative Rate von 76,7% an Patientinnen ohne postinterventionelles Therapieversagen nach UAE. Die Evaluation prädiktiver Faktoren auf das Therapieansprechen nach UAE mittels Cox-Regressionsanalyse zeigte ein signifikant schlechteres Therapieansprechen mit einem doppelt so hohen Risiko für ein Therapieversagen bei einem Alter der Patientinnen unter 40 Jahren ($P = 0,049$) verglichen mit einem Alter über 45 Jahren.

Mit dieser Studie konnte gezeigt werden, dass symptomatische Uterusmyome nach UAE ein sehr gutes langfristiges Therapieansprechen haben. Ein Alter unter 40 Jahren zum Zeitpunkt der UAE muss als prädiktiver Faktor für ein schlechteres Therapieansprechen gewertet werden (50).

Clinical Long-term Outcome after Uterine Artery Embolization: Sustained Symptom Control and Improvement of Quality of Life

Scheurig-Muenkler C, Koesters C, Powerski MJ, Grieser C, Froeling V, Kroencke TJ.

J Vasc Interv Radiol. 2013 Jun; 24 (6): 765-71.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2013.02.018>

Clinical Long-term Outcome after Uterine Artery Embolization: Sustained Symptom Control and Improvement of Quality of Life

Scheurig-Muenkler C, Koesters C, Powerski MJ, Grieser C, Froeling V, Kroencke TJ.

J Vasc Interv Radiol. 2013 Jun; 24 (6): 765-71.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2013.02.018>

Clinical Long-term Outcome after Uterine Artery Embolization: Sustained Symptom Control and Improvement of Quality of Life

Scheurig-Muenkler C, Koesters C, Powerski MJ, Grieser C, Froeling V, Kroencke TJ.

J Vasc Interv Radiol. 2013 Jun; 24 (6): 765-71.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2013.02.018>

Clinical Long-term Outcome after Uterine Artery Embolization: Sustained Symptom Control and Improvement of Quality of Life

Scheurig-Muenkler C, Koesters C, Powerski MJ, Grieser C, Froeling V, Kroencke TJ.

J Vasc Interv Radiol. 2013 Jun; 24 (6): 765-71.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2013.02.018>

Clinical Long-term Outcome after Uterine Artery Embolization: Sustained Symptom Control and Improvement of Quality of Life

Scheurig-Muenkler C, Koesters C, Powerski MJ, Grieser C, Froeling V, Kroencke TJ.

J Vasc Interv Radiol. 2013 Jun; 24 (6): 765-71.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2013.02.018>

Clinical Long-term Outcome after Uterine Artery Embolization: Sustained Symptom Control and Improvement of Quality of Life

Scheurig-Muenkler C, Koesters C, Powerski MJ, Grieser C, Froeling V, Kroencke TJ.

J Vasc Interv Radiol. 2013 Jun; 24 (6): 765-71.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2013.02.018>

Clinical Long-term Outcome after Uterine Artery Embolization: Sustained Symptom Control and Improvement of Quality of Life

Scheurig-Muenkler C, Koesters C, Powerski MJ, Grieser C, Froeling V, Kroencke TJ.

J Vasc Interv Radiol. 2013 Jun; 24 (6): 765-71.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2013.02.018>

2.1.3 Uterine Arterienembolisation symptomatischer Fibrome:
Langzeitveränderungen in krankheitsspezifischen Symptomen und Lebensqualität
(Originalarbeit 3)

Uterine artery embolization for symptomatic fibroids: long-term changes in disease-specific symptoms and quality of life

Scheurig-Muenkler C, Lembcke A, Froeling V, Maurer M, Hamm B, Kroencke TJ.
Hum Reprod. 2011 Aug; 26(8): 2036-42.

Der UFS-QoL-Fragebogen wurde für die objektive Erfassung von klinischen Symptomen und gesundheitsbezogener Lebensqualität von Patientinnen mit Uterusmyomen kreiert und validiert (33). Diese Longitudinalstudie wurde designt, um die klinische Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patientinnen mit Uterusmyomen mittels UFS-QoL-Fragebogen vor und zu zwei Zeitpunkten nach UAE zu evaluieren.

82 Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen wurden in diese Langzeitstudie eingeschlossen. Der UFS-QoL-Fragebogen wurde vor und durchschnittlich 8 Monate (Spannweite: 3-20 Monate) und 6,3 Jahre (Spannweite: 5-7,6 Jahre) nach UAE ausgefüllt. Patientinnen, die sich aufgrund wiederkehrender oder persistierender Beschwerden einer zweiten Intervention unterzogen, wurden von der Auswertung der UFS-QoL-Fragebögen ausgeschlossen und getrennt betrachtet.

Im kurzfristigen Verlauf (durchschnittlich nach 8 Monaten) konnte eine signifikante Linderung der Symptombeschwerden und eine signifikante Besserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ($P < 0,001$) gezeigt werden. Für den langfristigen Verlauf (durchschnittlich 6,3 Jahre) zeigte sich im Vgl. zur kurzfristigen Verlaufskontrolle eine erneute signifikante Linderung der Symptombeschwerden ($P = 0,006$) und eine signifikante Besserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ($P = 0,041$). 17% der Patientinnen hatten in den 6 Jahren des Verlaufsintervalls ein Therapieversagen.

Mithilfe des UFS-QoL-Fragebogens konnte objektiv eine signifikant langfristige Besserung der klinischen Symptome und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen nach UAE gezeigt werden. Zudem zeigte sich für die Patientinnen mit Therapieansprechen nach UAE mit zunehmendem Abstand zum Therapiezeitpunkt eine weitere Steigerung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Besonders der krankheitsassoziierte Kontrollverlust bessert sich im langfristigen Verlauf (51).

Uterine artery embolization for symptomatic fibroids: long-term changes in disease-specific symptoms and quality of life

Scheurig-Muenkler C, Lembcke A, Froeling V, Maurer M, Hamm B, Kroencke TJ.

Hum Reprod. 2011 Aug; 26(8): 2036-42.

<http://dx.doi.org/10.1093/humrep/der170>

Uterine artery embolization for symptomatic fibroids: long-term changes in disease-specific symptoms and quality of life

Scheurig-Muenkler C, Lembcke A, Froeling V, Maurer M, Hamm B, Kroencke TJ.

Hum Reprod. 2011 Aug; 26(8): 2036-42.

<http://dx.doi.org/10.1093/humrep/der170>

Uterine artery embolization for symptomatic fibroids: long-term changes in disease-specific symptoms and quality of life

Scheurig-Muenkler C, Lembcke A, Froeling V, Maurer M, Hamm B, Kroencke TJ.

Hum Reprod. 2011 Aug; 26(8): 2036-42.

<http://dx.doi.org/10.1093/humrep/der170>

Uterine artery embolization for symptomatic fibroids: long-term changes in disease-specific symptoms and quality of life

Scheurig-Muenkler C, Lembcke A, Froeling V, Maurer M, Hamm B, Kroencke TJ.

Hum Reprod. 2011 Aug; 26(8): 2036-42.

<http://dx.doi.org/10.1093/humrep/der170>

Uterine artery embolization for symptomatic fibroids: long-term changes in disease-specific symptoms and quality of life

Scheurig-Muenkler C, Lembcke A, Froeling V, Maurer M, Hamm B, Kroencke TJ.

Hum Reprod. 2011 Aug; 26(8): 2036-42.

<http://dx.doi.org/10.1093/humrep/der170>

Uterine artery embolization for symptomatic fibroids: long-term changes in disease-specific symptoms and quality of life

Scheurig-Muenkler C, Lembcke A, Froeling V, Maurer M, Hamm B, Kroencke TJ.

Hum Reprod. 2011 Aug; 26(8): 2036-42.

<http://dx.doi.org/10.1093/humrep/der170>

Uterine artery embolization for symptomatic fibroids: long-term changes in disease-specific symptoms and quality of life

Scheurig-Muenkler C, Lembcke A, Froeling V, Maurer M, Hamm B, Kroencke TJ.

Hum Reprod. 2011 Aug; 26(8): 2036-42.

<http://dx.doi.org/10.1093/humrep/der170>

2.2 Adenomyosis uteri

2.2.1 Uterine Arterienembolisation zur Behandlung der Adenomyosis uteri mit oder ohne uterinen Leiomyomata: Ergebnisse zur Symptomkontrolle und gesundheitsbezogener Lebensqualität 40 Monate nach Behandlung (Originalarbeit 4)

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

Froeling V, Meckelburg K, Scheurig-Muenkler C, Schreiter NF, Kamp J, Maurer MH, Beck A, Hamm B, Kroencke TJ.

Cardiovasc Intervent Radiol. 2013 Dec; 36(6): 1508-13.

Als Ziel der vorliegenden Studie wird die Evaluation des langfristigen Therapieansprechens der Adenomyosis uteri auf die UAE, stratifiziert nach MRT morphologischen Erscheinungsformen derselben, definiert.

40 Frauen (Durchschnittsalter: 46 Jahre) mit symptomatischer Adenomyosis uteri und entsprechender MRT-Diagnose wurden in die vorliegende Studie eingeschlossen. Nach MRT-Kriterien wurde die Adenomyosis uteri in folgende Erscheinungsformen eingeteilt: Infiltrationstiefe (oberflächlich, tief); Befallsmuster (fokal, diffus); Komorbidität „pur“ und/oder „mit Uterusmyomen kombinierte Adenomyosis uteri“. Bei Myomkoexistenz erfolgte eine weitere Einteilung in „prädominante Adenomyosis uteri mit koexistenten Uterusmyomen“ (Myome < 5 cm und/oder weniger als 2/3 der Uteruscavumoberfläche einnehmend, ohne Druckbeschwerden) und „prädominante Uterusmyome mit koexistenter Adenomyosis uteri“ (Myome > 5 cm und/oder mehr als 2/3 der Uteruscavumoberfläche einnehmend, dominierende Druckbeschwerden). Hierfür wurde neben den MRT-Kriterien auch die klinische Symptomatik der Adenomyosis uteri berücksichtigt.

Der primäre Studienendpunkt war definiert als Therapieversagen nach UAE. Dies implizierte eine Reintervention oder persistierende und/oder neu auftretende klinische Symptome bei reduzierter gesundheitsbezogener Lebensqualität. Der zweite Studienendpunkt korrelierte die Ergebnisse des primären Endpunktes mit den MRT-morphologischen Erscheinungsformen der Adenomyosis uteri.

72,5% der Patientinnen mit Adenomyosis uteri zeigten ein langfristiges Therapieansprechen nach UAE. Die Stratifizierung nach „pure Adenomyosis uteri“ (n=11), „prädominante Adenomyosis uteri mit koexistenten Uterusmyomen“ (n=19) und „prädominante Uterusmyome mit koexistenter Adenomyosis uteri“ (n=9) ergab folgende Ergebnisse: Patientinnen mit „prädominanten Uterusmyomen und koexistenter Adenomyosis uteri“ zeigten das beste Therapieansprechen nach UAE. Patientinnen mit „purer Adenomyosis uteri“ dagegen zeigten das schlechteste Therapieansprechen nach UAE. Die Gruppenunterschiede zeigten näherungsweise Signifikanz für ein besseres Therapieansprechen von koinzidentell prädominierenden Uterusmyomen ($P = 0,058$). Das Befallsmuster und die Infiltrationstiefe der Adenomyosis uteri hatten keinen Einfluss auf das Therapieansprechen.

In dieser Studie konnten wir zeigen, dass die UAE für die meisten Patientinnen mit Adenomyosis uteri eine suffiziente Langzeittherapie darstellt. Patientinnen mit prädominanten Uterusmyomen und koexistenter Adenomyosis uteri zeigten das beste Therapieansprechen nach UAE. Weitere magnetresonanztomographische Erscheinungsformen der Adenomyosis uteri hatten keinen Einfluss auf das Therapieansprechen (52).

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

Froeling V, Meckelburg K, Scheurig-Muenkler C, Schreiter NF, Kamp J, Maurer MH, Beck A, Hamm B, Kroencke TJ.

Cardiovasc Intervent Radiol. 2013 Dec; 36(6): 1508-13.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00270-011-0254-3>

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

Froeling V, Meckelburg K, Scheurig-Muenkler C, Schreiter NF, Kamp J, Maurer MH, Beck A, Hamm B, Kroencke TJ.

Cardiovasc Intervent Radiol. 2013 Dec; 36(6): 1508-13.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00270-011-0254-3>

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

Froeling V, Meckelburg K, Scheurig-Muenkler C, Schreiter NF, Kamp J, Maurer MH, Beck A, Hamm B, Kroencke TJ.

Cardiovasc Intervent Radiol. 2013 Dec; 36(6): 1508-13.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00270-011-0254-3>

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

Froeling V, Meckelburg K, Scheurig-Muenkler C, Schreiter NF, Kamp J, Maurer MH, Beck A, Hamm B, Kroencke TJ.

Cardiovasc Intervent Radiol. 2013 Dec; 36(6): 1508-13.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00270-011-0254-3>

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

Froeling V, Meckelburg K, Scheurig-Muenkler C, Schreiter NF, Kamp J, Maurer MH, Beck A, Hamm B, Kroencke TJ.

Cardiovasc Intervent Radiol. 2013 Dec; 36(6): 1508-13.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00270-011-0254-3>

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

Froeling V, Meckelburg K, Scheurig-Muenkler C, Schreiter NF, Kamp J, Maurer MH, Beck A, Hamm B, Kroencke TJ.

Cardiovasc Intervent Radiol. 2013 Dec; 36(6): 1508-13.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00270-011-0254-3>

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

Froeling V, Meckelburg K, Scheurig-Muenkler C, Schreiter NF, Kamp J, Maurer MH, Beck A, Hamm B, Kroencke TJ.

Cardiovasc Intervent Radiol. 2013 Dec; 36(6): 1508-13.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00270-011-0254-3>

2.2.2 Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der klinischen Beschwerdestärke nach Uterusarterienembolisation bei symptomatischer Adenomyosis uteri, evaluiert mittels standardisierten Fragebogens (Originalarbeit 5)

Change in Health-Related Quality of Life and Change in Clinical Symptoms after Uterine Artery Embolization in Patients with Symptomatic Adenomyosis Uteri – Evaluation Using a Standardized Questionnaire

Froeling V, Scheurig-Muenkler C, Steffen IG, Schreiter NF, Kröncke TJ.

Rofo. 2012 Jan;1 84(1): 48-52.

Der Therapieerfolg der UAE bei symptomatischer Adenomyosis uteri wird bis heute kontrovers diskutiert (53-57). Für die Beurteilung des Therapieerfolges der UAE bei symptomatischer Adenomyosis uteri besteht im Gegensatz zu den Uterusmyomen ein Mangel an objektiver Erhebung von klinischer Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität. Der für Uterusmyome validierte UFS-QoL-Fragebogen lässt sich aufgrund der verwandten klinischen Beschwerden beider Krankheitsbilder unserer Meinung nach für die Adenomyosis uteri ohne krankheitsspezifische Reevaluation übertragen. Ziel vorliegender Arbeit ist die objektive Erhebung des Therapieerfolges der UAE bei symptomatischer Adenomyosis uteri mittels standardisierten UFS-QoL-Fragebogens im Rahmen einer Längsschnittstudie.

17 Patientinnen (Durchschnittsalter 47,1 Jahre) mit purer oder mit Uterusmyomen kombinierter Adenomyosis uteri wurden eingeschlossen. Die Diagnosestellung erfolgte anhand der MRT und des klinischen Beschwerdebildes. Alle Patientinnen füllten vor und nach UAE (durchschnittliches Kontrollintervall: 46 Monate) den UFS-QoL-Fragebogen aus. Patientinnen, die sich aufgrund wiederkehrender und/oder persistierender Beschwerden bei Adenomyosis uteri einer zweiten Intervention unterziehen mussten, wurden von der Auswertung der UFS-QoL-Fragebögen ausgeschlossen und gesondert betrachtet.

Die Korrelation der vor und nach UAE ausgefüllten UFS-QoL-Fragebögen zeigte einen Therapieerfolg bei 70,6% (12/17:95%-KI:44,0-88,6%) der Patientinnen mit signifikanter Steigerung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und signifikanter Reduktion der klinischen Beschwerden (P = 0,002). Dennoch lag die Misserfolgsrate nach UAE der Adenomyosis uteri bei 29,4% (5/17:95% KI: 11,4-56,0%).

In dieser Studie konnte die klinische Ansprechrate der Adenomyosis uteri auf die UAE mittels des UFS-QoL-Fragebogens objektiv evaluiert werden. Wir kamen zu dem Ergebnis, dass die UAE bei symptomatischer Adenomyosis uteri für 2/3 der Patientinnen einen objektiven Therapieerfolg bringt (34).

Change in Health-Related Quality of Life and Change in Clinical Symptoms after Uterine Artery Embolization in Patients with Symptomatic Adenomyosis Uteri – Evaluation Using a Standardized Questionnaire

Froeling V, Scheurig-Muenkler C, Steffen IG, Schreiter NF, Kröncke TJ.

Rof. 2012 Jan;1 84(1): 48-52.

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1281829>

Change in Health-Related Quality of Life and Change in Clinical Symptoms after Uterine Artery Embolization in Patients with Symptomatic Adenomyosis Uteri – Evaluation Using a Standardized Questionnaire

Froeling V, Scheurig-Muenkler C, Steffen IG, Schreiter NF, Kröncke TJ.

Rofo. 2012 Jan;1 84(1): 48-52.

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1281829>

Change in Health-Related Quality of Life and Change in Clinical Symptoms after Uterine Artery Embolization in Patients with Symptomatic Adenomyosis Uteri – Evaluation Using a Standardized Questionnaire

Froeling V, Scheurig-Muenkler C, Steffen IG, Schreiter NF, Kröncke TJ.

Rof. 2012 Jan;1 84(1): 48-52.

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1281829>

Change in Health-Related Quality of Life and Change in Clinical Symptoms after Uterine Artery Embolization in Patients with Symptomatic Adenomyosis Uteri – Evaluation Using a Standardized Questionnaire

Froeling V, Scheurig-Muenkler C, Steffen IG, Schreiter NF, Kröncke TJ.

Rof. 2012 Jan;1 84(1): 48-52.

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1281829>

Change in Health-Related Quality of Life and Change in Clinical Symptoms after Uterine Artery Embolization in Patients with Symptomatic Adenomyosis Uteri – Evaluation Using a Standardized Questionnaire

Froeling V, Scheurig-Muenkler C, Steffen IG, Schreiter NF, Kröncke TJ.

Rofo. 2012 Jan;1 84(1): 48-52.

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1281829>

Change in Health-Related Quality of Life and Change in Clinical Symptoms after Uterine Artery Embolization in Patients with Symptomatic Adenomyosis Uteri – Evaluation Using a Standardized Questionnaire

Froeling V, Scheurig-Muenkler C, Steffen IG, Schreiter NF, Kröncke TJ.

Rof. 2012 Jan;1 84(1): 48-52.

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1281829>

2.3 Therapieerfolg nach MRgFUS und UAE

2.3.1 Mittelfristige Ergebnisse nach uteriner Arterienembolisation versus MRgFUS zur Behandlung symptomatischer Uterusfibrome (Originalarbeit 6)

Midterm Results after Uterine Artery Embolization Versus MR-Guided High-Intensity Focused Ultrasound Treatment for Symptomatic Uterine Fibroids

Froeling V, Meckelburg K, Scheurig-Muenkler C, Schreiter NF, Kamp J, Maurer MH, Beck A, Hamm B, Kroencke TJ.

Cardiovasc Intervent Radiol. 2013 Dec; 36(6): 1508-13

Die kurz- und mittelfristigen Therapieansprechraten symptomatischer Uterusmyome auf MRgFUS (47, 58-60) und UAE (43, 44, 61, 62) wurden in mehreren Studien im Rahmen von Einzelbetrachtungen der entsprechenden Behandlungsmethode als vielversprechend gewertet. Eine das mittelfristige Therapieansprechen beider Verfahren vergleichende Studie existierte bis dato nicht, weshalb folgende Studie mit der Definition unten stehender Studienendpunkte durchgeführt wurde.

Der primäre Studienendpunkt war definiert als Rate der notwendigen Reinterventionen. Als Reintervention wurden alle Interventionen gewertet, die nötig waren um persistierende und/oder wiederkehrende Beschwerden nach MRgFUS und UAE zu lindern. Der sekundäre Studienendpunkt war definiert als Punktwertdifferenz von klinischen Symptomen und gesundheitsbezogener Lebensqualität, die mittels standardisierten Fragebogens evaluiert wurde. Für die Evaluation des zweiten Studienendpunktes wurde der UFS-QoL-Fragebogen vor MRgFUS bzw. UAE und im mittelfristigen Verlauf (durchschnittlich 13,3 Monate) nach Therapie evaluiert.

366 Patientinnen, die wegen symptomatischer Uterusmyome an unserem Institut zwischen 2002 und 2009 eine MRgFUS oder UAE erhielten und ihre Beschwerden vor Therapie mittels UFS-QoL-Fragebogens evaluieren ließen, wurden eingeschlossen. Hiervon konnten 80 in die Vergleichsstudie der mittelfristigen Therapieansprechraten nach MRgFUS und UAE inkludiert werden. Die Patientinnen

wurden vor Therapiebeginn bzgl. ihrer demographischen Daten (z.B. Symptombeschwerden, Anzahl der Uterusmyome etc.) gruppenbasiert korreliert.

Die klinischen Symptome und die gesundheitsbezogene Lebensqualität besserten sich im mittelfristigen Verlauf signifikant nach MRgFUS (Symptome: $P = 0,002$, gesundheitsbezogene Lebensqualität: $P < 0,001$) und UAE (Symptome: $P < 0,001$, Lebensqualität: $P < 0,001$). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach UAE war im mittelfristigen Zeitintervall signifikant besser als nach MRgFUS ($P = 0,032$). Die Reinterventionsrate lag nach MRgFUS mit 30% signifikant höher als nach UAE (6,7%) ($P = 0,002$). 9 von 50 Frauen mit symptomatischen Uterusmyomen, die sich einer MRgFUS unterzogen, wurden nach der Behandlung schwanger, wovon 7 erfolgreich und komplikationslos ein Kind gebären.

Mit dieser Studie konnten wir zeigen, dass nach MRgFUS und UAE eine Verbesserung der klinischen Symptome eintritt. Im Vgl. zur MRgFUS ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach UAE signifikant besser und eine Reintervention ist signifikant seltener nötig (31).

Midterm Results after Uterine Artery Embolization Versus MR-Guided High-Intensity Focused Ultrasound Treatment for Symptomatic Uterine Fibroids

Froeling V, Meckelburg K, Scheurig-Muenkler C, Schreiter NF, Kamp J, Maurer MH, Beck A, Hamm B, Kroencke TJ.

Cardiovasc Intervent Radiol. 2013 Dec; 36(6): 1508-13

<http://dx.doi.org/10.1007/s00270-013-0582-6>

Midterm Results after Uterine Artery Embolization Versus MR-Guided High-Intensity Focused Ultrasound Treatment for Symptomatic Uterine Fibroids

Froeling V, Meckelburg K, Scheurig-Muenkler C, Schreiter NF, Kamp J, Maurer MH, Beck A, Hamm B, Kroencke TJ.

Cardiovasc Intervent Radiol. 2013 Dec; 36(6): 1508-13

<http://dx.doi.org/10.1007/s00270-013-0582-6>

Midterm Results after Uterine Artery Embolization Versus MR-Guided High-Intensity Focused Ultrasound Treatment for Symptomatic Uterine Fibroids

Froeling V, Meckelburg K, Scheurig-Muenkler C, Schreiter NF, Kamp J, Maurer MH, Beck A, Hamm B, Kroencke TJ.

Cardiovasc Intervent Radiol. 2013 Dec; 36(6): 1508-13

<http://dx.doi.org/10.1007/s00270-013-0582-6>

Midterm Results after Uterine Artery Embolization Versus MR-Guided High-Intensity Focused Ultrasound Treatment for Symptomatic Uterine Fibroids

Froeling V, Meckelburg K, Scheurig-Muenkler C, Schreiter NF, Kamp J, Maurer MH, Beck A, Hamm B, Kroencke TJ.

Cardiovasc Intervent Radiol. 2013 Dec; 36(6): 1508-13

<http://dx.doi.org/10.1007/s00270-013-0582-6>

Midterm Results after Uterine Artery Embolization Versus MR-Guided High-Intensity Focused Ultrasound Treatment for Symptomatic Uterine Fibroids

Froeling V, Meckelburg K, Scheurig-Muenkler C, Schreiter NF, Kamp J, Maurer MH, Beck A, Hamm B, Kroencke TJ.

Cardiovasc Intervent Radiol. 2013 Dec; 36(6): 1508-13

<http://dx.doi.org/10.1007/s00270-013-0582-6>

Midterm Results after Uterine Artery Embolization Versus MR-Guided High-Intensity Focused Ultrasound Treatment for Symptomatic Uterine Fibroids

Froeling V, Meckelburg K, Scheurig-Muenkler C, Schreiter NF, Kamp J, Maurer MH, Beck A, Hamm B, Kroencke TJ.

Cardiovasc Intervent Radiol. 2013 Dec; 36(6): 1508-13

<http://dx.doi.org/10.1007/s00270-013-0582-6>

2.3.2 Therapieansprechen nach uteriner Arterienembolisation versus MRgFUS uteriner Fibrome: Langzeitergebnisse (Originalarbeit 7)

Outcome of uterine artery embolization versus MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for uterine fibroids: Long-term results

Froeling V, Meckelburg K, Schreiter NF, Scheurig-Muenkler C, Kamp J, Maurer MH, Beck A, Hamm B, Kroencke TJ.

Eur J Radiol. 2013 Dec; 82 (12): 2265-9.

Sowohl für die MRgFUS als auch für die UAE wird in der Literatur die Sicherheit und Effektivität für die Behandlung symptomatischer Uterusmyome beschrieben (51, 59, 63-65). Direkte Vergleichsstudien zur Langzeittherapieansprechrates symptomatischer Uterusmyome nach MRgFUS und nach UAE existierten bis dato nicht. Deshalb wurde vorliegende Studie mit den folgenden Endpunkten designt.

Der erste Studienendpunkt definierte die Rate der nötigen Reinterventionen bei persistierenden oder wiederkehrenden Beschwerden symptomatischer Uterusmyome nach UAE und MRgFUS. Der zweite Studienendpunkt evaluierte die Punktwertunterschiede der klinischen Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor und nach minimal-invasiver Therapie mittels UFS-QoL-Fragebogens.

Nach Anwendung der Ausschlusskriterien (wie z.B. MRT-Kontraindikationen oder komplett autoinfarzierte Myome bzw. zusätzliche MRgFUS-spezifische Ausschlusskriterien wie Darminterposition im geplanten Ultraschallfenster und UAE-spezifische Ausschlusskriterien wie unkorrigierbare Koagulopathie) wurden 77 Patientinnen (Durchschnittsalter: 39,3 Jahre) in die Studie eingeschlossen. Alle inkludierten Patientinnen wären sowohl einer MRgFUS als auch einer UAE aus technischer Sicht zuführbar gewesen. Vor und im langfristigen Verlauf (durchschnittlich 60,7 - 61,9 Monate) nach Therapie wurden klinische Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität beschreibende Punktwerte mittels UFS-QoL-Fragebogen evaluiert. Die Reinterventionsraten wurden erhoben.

Die Symptome und die gesundheitsbezogene Lebensqualität besserten sich im langfristigen Verlauf signifikant nach MRgFUS (Symptome: $P = 0,008$, gesundheitsbezogene Lebensqualität: $P < 0,006$) und nach UAE (Symptome: $P < 0,001$; gesundheitsbezogene Lebensqualität: $P < 0,001$). Die Symptome und die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbesserten sich nach UAE im Vgl. zur MRgFUS langfristig signifikant (Symptome: $P = 0,019$; gesundheitsbezogene Lebensqualität: $P = 0,049$). Die Reinterventionsrate nach UAE (12,2 %) war im langfristigen Verlauf im Vgl. zur MRgFUS (66,7%) signifikant geringer ($P < 0,001$).

Mit folgender Vergleichsstudie konnten wir zeigen, dass die langfristige Therapieansprechratesymptomatischer Uterusmyome nach UAE signifikant besser ist als nach MRgFUS. Die Reintervention nach UAE ist signifikant niedriger als nach MRgFUS. Als zusätzliches Studienergebnis konnte eine Schwangerschaftsrate von 25% mit erfolgreicher Geburt bei 70% der Schwangerschaften nach MRgFUS evaluiert werden (66).

Outcome of uterine artery embolization versus MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for uterine fibroids: Long-term results

Froeling V, Meckelburg K, Schreiter NF, Scheurig-Muenkler C, Kamp J, Maurer MH, Beck A, Hamm B, Kroencke TJ.

Eur J Radiol. 2013 Dec; 82 (12): 2265-9.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.08.045>

Outcome of uterine artery embolization versus MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for uterine fibroids: Long-term results

Froeling V, Meckelburg K, Schreiter NF, Scheurig-Muenkler C, Kamp J, Maurer MH, Beck A, Hamm B, Kroencke TJ.

Eur J Radiol. 2013 Dec; 82 (12): 2265-9.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.08.045>

Outcome of uterine artery embolization versus MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for uterine fibroids: Long-term results

Froeling V, Meckelburg K, Schreiter NF, Scheurig-Muenkler C, Kamp J, Maurer MH, Beck A, Hamm B, Kroencke TJ.

Eur J Radiol. 2013 Dec; 82 (12): 2265-9.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.08.045>

Outcome of uterine artery embolization versus MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for uterine fibroids: Long-term results

Froeling V, Meckelburg K, Schreiter NF, Scheurig-Muenkler C, Kamp J, Maurer MH, Beck A, Hamm B, Kroencke TJ.

Eur J Radiol. 2013 Dec; 82 (12): 2265-9.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.08.045>

Outcome of uterine artery embolization versus MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for uterine fibroids: Long-term results

Froeling V, Meckelburg K, Schreiter NF, Scheurig-Muenkler C, Kamp J, Maurer MH, Beck A, Hamm B, Kroencke TJ.

Eur J Radiol. 2013 Dec; 82 (12): 2265-9.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.08.045>

3. DISKUSSION

Im Rahmen der Diskussion sollen die in dieser Habilitationsschrift inkludierten Originalarbeiten in den Kontext der aktuellen Literatur gestellt, ihr translationaler Erkenntnisgewinn herausgearbeitet sowie aktueller Stellenwert und Therapieerfolg minimal-invasiver radiologischer Methoden zur Behandlung benigner Uteruserkrankungen dargestellt werden.

Für die Behandlung symptomatischer Uterusmyome finden sich in der Literatur multiple Studien, die ein erfolgreiches Therapieansprechen nach UAE und MRgFUS dokumentieren. Dementsprechend werden diese Behandlungsmethoden für das Therapiemanagement symptomatischer Uterusmyome als positiv bewertet und nehmen einen hohen Stellenwert im klinischen Alltag ein. Das erfolgreiche Therapieansprechen symptomatischer Uterusmyome nach MRgFUS dokumentierten u.a. Hesley, Stewart, Gorney, Hindley, Fennessy und entsprechende Koautoren (45-47, 58-60, 67). Für das erfolgreiche Therapieansprechen symptomatischer Uterusmyome nach UAE seien beispielhaft die Arbeiten von Spies, Lohle, Goodwin, Pelage und Koautoren genannt (43, 61, 64, 65, 68, 69). Auch das Therapieansprechen der Adenomyosis uteri nach UAE – eingeschränkt auch nach MRgFUS - findet in der Literatur positive Bewertung (57, 70-74).

Dennoch lässt sich aus der kumulativen Literatursicht eine Inäquivalenz für den Stellenwert und das Therapieansprechen benigner Uteruserkrankungen auf die verschiedenen minimal-invasiven radiologischen Behandlungsmethoden vermuten. Ziel der vorliegenden Habilitationsschrift ist eine Neubewertung von Therapieerfolg und Stellenwert minimal-invasiver radiologischer Methoden zur Behandlung von Uterusmyomen und Adenomyosis uteri unter Einbezug der hier vorgestellten Studienergebnisse zur objektiven Evaluation des Therapieerfolges (Originalarbeit 3 und 5), zur Evaluation prädiktiver Faktoren für das Therapieansprechen (Originalarbeit 2 und 4) sowie der vergleichenden Betrachtung von Indikation (Originalarbeit 1) und Therapieansprechen nach MRgFUS und UAE an klinisch korrelierten Patientenkollektiven (Originalarbeit 6, 7).

Objektive Evaluation des Therapieerfolges

Die objektive Evaluation des Therapieansprechens nach minimal-invasiver radiologischer Therapie ist obligat und Grundvoraussetzung für eine gute Vergleichbarkeit von Studienergebnissen, deren Translation in den klinischen Alltag und richtige Einschätzung und Beurteilung. Deshalb wurde für die meisten Originalarbeiten dieser Habilitationsschrift die Notwendigkeit einer Reintervention aufgrund wiederkehrender oder persistierender Beschwerden als objektives Therapieversagen und dementsprechend als primärer Studienendpunkt definiert, denn für die Durchführung einer Reintervention kann für die entsprechende Symptomatik ein objektiv bestehender hoher Leidensdruck der Betroffenen angenommen werden. Eine weitere Möglichkeit, den Therapieerfolg bzw. das Therapieversagen minimal-invasiver radiologischer Behandlungsmethoden objektiv zu erfassen, bietet der UFS-QoL-Fragebogen, der im Jahr 2002 von Spies et al. spezifisch für das Krankheitsbild der Uterusmyome kreiert und validiert wurde (33). Bei Anwendung dieses Fragebogens erhält man eine objektive Aussage zu den klinischen Symptomen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen, die in standardisierten Punktwerten ausgedrückt werden. Diese Punktwerte lassen sich leicht mit denen anderer Studien vergleichen und erleichtern somit die Einordnung der entsprechenden Ergebnisse.

In Originalarbeit 3 stand die objektive Evaluation des Therapieansprechens nach UAE mittels validierten UFS-QoL-Fragebogens im Rahmen einer Längsschnittstudie im Fokus. Hierbei wurden die klinischen Symptome und die gesundheitsbezogene Lebensqualität vor UAE sowie zu zwei Zeitpunkten (kurzfristig und langfristig) nach UAE evaluiert. Neben dem kurzfristigen (durchschnittlich 8 Monate) signifikanten ($P < 0,001$) Ansprechen der Symptombeschwerden und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte für den langfristigen Verlauf (durchschnittlich 6,3 Jahre) sowohl für die Symptombeschwerden ($P = 0,006$) als auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität ($P = 0,041$) eine weitere signifikante Steigerung gezeigt werden (51). Besonders der krankheitsassoziierte Kontrollverlust der Patientinnen besserte sich im langfristigen Verlauf. Insgesamt kam es bei 17% der Patientinnen innerhalb des 6-jährigen Kontrollintervalls zu einem Therapieversagen nach UAE (51). Diese langfristigen Therapieergebnisse nach UAE ähneln Angaben aus der Literatur (75) und sind dennoch explizit hervorzuheben, da der klinischen Symptombesserung

nach UAE vor allem im Vergleich zur operativen Alternative insuffizienteres langfristiges Therapieansprechen mit notwendigen Reinterventionsraten bei bis zu 1/3 der Patientinnen vorgeworfen wird (76). Eine explizit zunehmende Beschwerdebesserung zwischen kurz- und langfristigem Verlaufsintervall zeigte sich in Originalarbeit 3 für den krankheitsassoziierten Kontrollverlust der Patientinnen ($P = 0,004$) (51). Dieses sekundäre Studienergebnis wird an dieser Stelle hervorgehoben, da gemäß Spies et al. der Kontrollverlust ein sehr häufiges und schwerwiegendes Symptom bei Uterusmyomen ist, deren Besserung somit als sehr relevant für die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Betroffenen einzustufen ist (33, 51).

Die Symptomatik der Adenomyosis uteri und der Uterusmyome ist, wie in der Einleitung bereits ausgeführt, sehr ähnlich. Zudem liegt – je nach Literaturangabe – in 35-55% bzw. bis zu 80% eine Koexistenz beider Erkrankungen vor (22, 23). Eingedenk dieser Kenntnisse kann die Übertragung des UFS-QoL-Fragebogens ohne erneute krankheitsspezifische Reevaluation auf die Adenomyosis uteri vertreten werden. In Originalarbeit 5 wurde dies getan, und der UFS-QoL kam erstmals für die Evaluation des langfristigen Therapieansprechens nach UAE der Adenomyosis uteri zum Einsatz. Hierbei konnte objektiv eine signifikante ($P = 0,002$) Besserung der krankheitsbedingten Symptome und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei 70,6% der Patientinnen im langfristigen Verlauf (durchschnittlich 3,8 Jahre) eruiert werden (34). In der Literatur finden sich Langzeittherapieansprechraten der Adenomyosis uteri nach UAE von 57,4% bei einem durchschnittlichen Verlaufsintervall von 4,9 Jahren (53). Und trotzdem sind die Ergebnisse aus Originalarbeit 5 aufgrund ihrer Objektivität hervorzuheben. Neben dieser Objektivität ergibt sich durch den Einsatz des UFS-QoL-Fragebogens eine erleichterte Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen Studienergebnissen. In der Literatur wird die UAE der Adenomyosis uteri als suffiziente Behandlungsmethode bewertet, wegweisend ist hier die Übersichtsarbeit von Popovic und Koautoren. Diese Übersichtsarbeit inkludiert 15 Studien zur Evaluation des Therapieansprechens der Adenomyosis uteri nach UAE und kommt zu dem Ergebnis einer suffizienten Besserung von Adenomyosis uteri assoziierten Symptomen im kurz- bis langfristigen Verlauf nach UAE (70). Dennoch scheint die Therapieansprechraten der Adenomyosis uteri im Vergleich zu der von Uterusmyomen geringer auszufallen. Beispielhaft sei hier die Prozentzahl aus Originalarbeit 2 mit 82,2% Therapieansprechraten

symptomatischer Uterusmyome auf die UAE versus 70,6% Therapieansprechen der Adenomyosis uteri nach UAE im langfristigen Verlaufsintervall in Originalarbeit 5 zu nennen (34, 50).

Entsprechend sind weiterführende Studien, die den Stellenwert und Therapieerfolg der UAE zur Behandlung von Uterusmyomen und Adenomyosis uteri objektiv evaluieren und miteinander vergleichen, erstrebenswert, um die vermuteten Diskrepanzen des Therapieansprechens dieser beiden Krankheitsbilder objektiv zu belegen und entsprechend valide Therapieempfehlungen den betroffenen Patientinnen geben zu können.

Mittlerweile finden sich weitere Publikationen in der Literatur, die den UFS-QoL-Fragebogen für eine objektive Bewertung des Therapieansprechens der Adenomyosis uteri nach UAE einsetzen. Zu nennen sei hier Nijenhuis und Koautoren, die das Ansprechen therapieresistenter Adenomyosis uteri auf die UAE mittels UFS-QoL-Fragebogens evaluierten (77). Eine vergleichende Beurteilung des Therapieerfolges der UAE von Uterusmyomen und Adenomyosis uteri ist jedoch auch in dieser Studie nicht inkludiert.

Eine objektive Evaluation des Therapieansprechens der Adenomyosis uteri auf die MRgFUS erfolgte in vorliegenden Originalarbeiten nicht, würde jedoch auch von dem Einsatz des UFS-QoL-Fragebogens zur Objektivierung der Studienergebnisse profitieren. Entsprechende bis dato publizierte Studien, die das Therapieansprechen der Adenomyosis uteri auf die MRgFUS evaluieren kommen vornehmlich aus dem asiatischen Raum, inkludieren teils nur geringe Patientinnenzahlen und fokussieren sich vor allem auf die Behandlung fokaler Befallsformen der Adenomyosis uteri (71-74). Somit ist die aktuell bestehende Studienlage nicht ausreichend, um die MRgFUS für die Behandlung der Adenomyosis uteri abschließend beurteilen zu können. Ein Grund für die zahlenmäßig geringe Studienlage zu diesem Thema im amerikanischen und deutschsprachigen Behandlungsraum ist die Tatsache, dass die Adenomyosis uteri in den westlichen Industriestaaten eine umstrittene Indikation zur MRgFUS darstellt bzw. in den USA bei ausgeprägter Prävalenz gemäß U.S. FDA-Zulassung aktuell sogar als MRgFUS Kontraindikation gesehen wird (14). Auch an unserem Institut können wir entsprechend auf keine Empirik zur MRgFUS bei Adenomyosis uteri zurückgreifen.

Prädiktive Faktoren für das Therapieansprechen

Beurteilt man den Erfolg der minimal-invasiven radiologischen Therapien zur Behandlung benigner Uteruserkrankungen, kann dies aus Sicht der technischen Durchführung oder aus Sicht des klinischen Ansprechens der Patientinnen auf die Therapie geschehen. Hierbei sollten stets therapiebeeinflussende Faktoren - sogenannte „prädiktive Faktoren“ - mit in Betracht gezogen werden. Eine Evaluation prädiktiver Parameter für das Therapieansprechen nach UAE wurde in Originalarbeit 2 für symptomatische Uterusmyome und in Originalarbeit 4 für die Adenomyosis uteri durchgeführt. Hierbei zeigte sich in Originalarbeit 2 bei der Analyse an 304 von 380 Patientinnen ein Therapieansprechen auf die UAE von 82,2% im langfristigen (durchschnittlich 5,7 Jahren) Kontrollintervall (50). Die ebenfalls in Originalarbeit 2 durchgeführte Evaluation prädiktiver Faktoren auf das Therapieansprechen von Uterusmyomen auf die UAE zeigte, dass ein Patientinnenalter unter 40 Jahren im Vergleich zu einem Patientinnenalter über 45 Jahren mit einem signifikant schlechteren Therapieansprechen nach UAE vergesellschaftet ist ($P = 0,049$) (50). Diese Erkenntnis wurde bereits in der Literatur publiziert. So zeigten Park und Koautoren, dass ein junges Patientinnenalter als signifikanter Risikofaktor ($P < 0,003$) für die Notwendigkeit einer operativen Intervention nach UAE angesehen werden kann (78). Tropeano evaluierte ein signifikant höheres Risiko für ein Therapieversagen nach UAE ($P = 0,023$) für Frauen mit einem Alter < 40 Jahren (79).

Es ist davon auszugehen, dass das schlechtere Therapieansprechen jüngerer Patientinnen mit einem längeren Zeitintervall bis zum Eintreten der Menopause, die im Durchschnittsalter von 51 Jahren eintritt (80), und mit entsprechend höheren Östrogenwerten assoziiert ist (50). Weitere Einflussfaktoren auf das Therapieansprechen symptomatischer Uterusmyome nach UAE, wie Uterusvolumen, Größe und Lage des dominierenden Uterusmyoms, klinische Symptome und verwendete Embolisationspartikel, ließen sich in Originalarbeit 2 nicht eruieren (50). Letztere Ergebnisse sind teils konform (81) mit der Literatur, teils jedoch auch kontrovers: Gemäß Tropeano und Koautoren z.B. korreliert eine submuköse Lokalisation der Uterusmyome mit einer erhöhten postinterventionellen Komplikationsrate nach UAE (82). Gemäß Marret und Koautoren korreliert die Größe und die Anzahl der Uterusmyome mit der Therapieansprechrate nach UAE: Größere

bzw. multiple Uterusmyome zeigen hierbei ein schlechteres Therapieansprechen nach UAE (83).

Auch wenn in vorliegenden Originalarbeiten keine Evaluation prädiktiver Faktoren für das Therapieansprechen von Uterusmyomen auf die MRgFUS evaluiert wurden, sollen diese ergänzend anhand der Literatur im Folgenden genannt werden. Herauszustellen sind hier prädiktive Faktoren für das Therapieansprechen von Uterusmyomen auf die MRgFUS, wie die Lage und Beschaffenheit der Uterusmyome gezeigt von Mindjuk und Koautoren, die eine reduzierte Ansprechrate nach MRgFUS bei enger Lagebeziehung zwischen Uterusmyom und Os sacrum (< 3 cm) sowie septierten Uterusmyomen evaluierten (36). Des Weiteren ist die Korrelation der MRT-morphologischen Signalintensität von Uterusmyomen und dem Therapieansprechen nach MRgFUS zu nennen. Hierbei eruierten die soeben genannten Autoren eine Korrelation von hypointens imponierenden Uterusmyomen in der T1-gewichteten MRT Sequenz nach Kontrastmittelgabe mit einem besseren Therapieansprechen nach MRgFUS (36). Gemäß kumulativer Literatursicht sprechen in T2-gewichteten MRT Sequenzen hypointens imponierende Uterusmyome ebenfalls deutlich besser auf die MRgFUS an (84, 85).

Als bedeutendster prädiktiver Faktor des Therapieansprechens beider minimal-invasiver radiologischer Behandlungsverfahren kann das nicht perfundierte Volumen nach Intervention genannt werden. Dieser Zusammenhang wurde bereits in zahlreichen Studien sowohl für die postinterventionell nicht perfundierten Volumina nach MRgFUS (36, 46, 60, 86-88) als auch für die Infarzierungsrate nach UAE (35, 89) belegt und sollte für die spätere Beurteilung der Ergebnisse aus Originalarbeit 6 und 7 im Hinterkopf behalten werden.

Prädiktive Faktoren für das Therapieansprechen der Adenomyosis uteri auf die UAE wurden in Originalarbeit 4 evaluiert. Neben der Evaluation des langfristigen (durchschnittlich 3,3 Jahre) Therapieansprechens von 72,5% der Patientinnen mit Adenomyosis uteri nach UAE wurden die unterschiedlichen MRT-morphologischen Erscheinungsformen der Adenomyosis uteri mit ihrem Therapieansprechen nach UAE korreliert. Gemäß unseren Studienergebnissen scheinen diese keinen Einfluss auf das Therapieansprechen der Adenomyosis uteri auf die UAE zu haben. Explizit wurden die folgenden MR-Morphologien auf möglichen prädiktiven Einfluss evaluiert: das Befallsmuster (fokal, diffus) und die Infiltrationstiefe (oberflächlich, tief) der

Adenomyosis uteri (52). Diese Studienergebnisse sind teils divergent zu der Literatur. So zeigten Nijenhuis und Koautoren sowie Smeets und Koautoren z.B. einen Zusammenhang zwischen der Infiltrationstiefe und einer schlechteren Therapieansprechrates nach UAE (77, 90). Ohne Signifikanz jedoch mit deutlicher Tendenz zeigte sich in Originalarbeit 4 ein Zusammenhang zwischen Komorbiditäten und Therapieansprechen: Adenomyosis uteri, kombiniert mit prädominanten Uterusmyomen, zeigt eine Tendenz zum besseren Therapieansprechen nach UAE ($P = 0,058$) als Patientinnen mit prädominanter Adenomyosis uteri. Für eine größere Patientenkohorte hätte diese Tendenz möglicherweise Signifikanz gezeigt (52). Hier sei die Limitation des kleinen Patientinnenkollektivs in Originalarbeit 4 erwähnt. Für die MRgFUS der Adenomyosis uteri erfolgte in den vorliegenden Originalarbeiten keine Evaluation prädiktiver Faktoren, da, wie bereits oben erwähnt, aufgrund der zurückhaltenden Indikation keine Studien zur MRgFUS bei Adenomyosis uteri an unserem Institut durchgeführt werden.

Limitationen

Ein Schwerpunkt der vorliegenden Habilitationsschrift ist die vergleichende Betrachtung des Stellenwertes und Therapieansprechens symptomatischer Uterusmyome nach MRgFUS und UAE. Bevor entsprechende Ergebnisse aus Originalarbeit 1, 6 und 7 vorgestellt werden, sollen die Limitationen der Originalarbeiten aufgeführt werden, um die im Anschluss diskutierten Ergebnisse richtig bewerten zu können.

Die Patientinnen, die sich zur Behandlung symptomatischer Uterusmyome einer UAE oder einer MRgFUS unterzogen, wurden retrospektiv bezüglich ihrer mittels UFS-QoL-Fragebogens präinterventionell vorliegenden klinischen Symptome und gesundheitsbezogenen Lebensqualität korreliert. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied der präinterventionellen Symptome, weder für Originalarbeit 6 ($P = 0,313$) und Originalarbeit 7 ($P = 0,390$) noch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität in Originalarbeit 6 ($P = 0,921$) und Originalarbeit 7 ($P = 0,345$) (31, 66). Jedoch gilt es als Erfahrungswert, dass die Patientinnen, die sich für eine MRgFUS ihrer symptomatischen Uterusmyome entscheiden, wesentlich jünger sind als die Patientinnen, die sich für eine UAE entscheiden. Dies zeigte sich auch in

Originalarbeit 6 und 7. Dadurch kam ein Altersunterschied der beiden Vergleichsgruppen mit signifikant jüngeren MRgFUS-Patientinnen im Vergleich zu den UAE-Patientinnen zustande ($P < 0,001$) (31, 66). Wie bereits oben im Rahmen von Originalarbeit 2 diskutiert, hat das Patientinnenalter zum Zeitpunkt der Behandlung signifikanten Einfluss auf das Therapieansprechen minimal-invasiver radiologischer Behandlungsmethoden (50). Dieser Verzerrungsfaktor wird durch einen zweiten, nicht korrelierenden Parameter der Vergleichskollektive etwas relativiert: durch das signifikant größere Myomvolumen der Patientinnen, die sich einer UAE unterzogen ($P = 0,013$; Originalarbeit 6 und $P = 0,005$; Originalarbeit 7) (31, 66). Dieser unkorrelierte Parameter könnte das Therapieansprechen nach UAE zum Negativen verschieben, im Sinne eines schlechteren Therapieansprechens nach UAE. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns ließen sich diese nicht korrelierenden Parameter weder ausgleichen noch reduzieren und bleiben als Limitationen zu berücksichtigen. Eine weitere mögliche Ergebnisverzerrung liegt in den methodenbedingten technischen Unterschieden zwischen MRgFUS und UAE per se. Mittels UAE werden alle Uterusmyome therapiert und es wird somit automatisch ein größeres postinterventionelles nicht-perfundiertes Volumen erreicht. Im Rahmen der MRgFUS werden mittels Koagulationsnekrose ausgewählte Uterusmyome behandelt. Hierbei werden zum Beispiel Uterusmyome < 1 cm und > 10 cm im Durchmesser von der MRgFUS exkludiert. So wurde in Originalarbeit 6 lediglich ein medianes NPV von 41,2% und in Originalarbeit 7 ein medianes NPV von 36,4% des Gesamtvolumens der Uterusmyome erreicht (31, 66). Der Zusammenhang zwischen behandeltem Volumen und Therapieerfolg gilt sowohl für die MRgFUS als auch die UAE als erwiesen (35, 36, 46, 60, 86, 87, 89). Entsprechend finden sich Empfehlungen in der Literatur zum Beispiel für die MRgFUS, für die ein maximales postinterventionelles NPV angestrebt werden sollte (46, 60, 86, 88).

Prospektiv designte Studien wie die „FIRSTT-Trail“-Studie versuchen oben genannte Limitationen der Vergleichsstudien zum Therapieansprechen nach MRgFUS und UAE zu umgehen, um objektivere Ergebnisse zu erzielen (91).

Als eine weitere Limitation von Originalarbeit 6 und 7 ist die Definition der Kontrollintervalle nach durchgeführter minimal-invasiver radiologischer Therapie zu sehen. Diese Limitation gilt auch für die Originalarbeiten 2 bis 5. Die Einteilung in kurz-, mittel- und langfristige Kontrollintervalle nach minimal-invasiver Therapie wird uneinheitlich gehandhabt. Wir haben in Zusammenschau mit der Literatur folgende

Klassifikation vorgenommen, die in allen Originalarbeiten Berücksichtigung fand: Als kurzfristiges Verlaufsintervall wurden Kontrollen bis 12 Monate, als mittelfristige Verlaufsintervalle Kontrollen von 12 bis 36 Monaten bzw. 3 Jahren und als langfristige Verlaufsintervalle von über 36 Monate bzw. 3 Jahren nach minimal-invasiver radiologischer Therapie definiert (44, 47, 57, 58, 62, 64).

Trotz vorhandener Limitationen bieten Originalarbeit 6 und 7 erstmalig vergleichende Ergebnisse zum Therapieansprechen symptomatischer Uterusmyome nach MRgFUS und UAE, stratifiziert nach der Länge der Kontrollintervalle und korreliert nach Patientinnengruppen. Somit sind diese Studienergebnisse als innovativ und wegweisend einzustufen. Darüber hinaus scheinen die oben genannten möglichen Verzerrungsfaktoren, wie unkorreliertes Patientinnenalter zum Zeitpunkt der UAE und signifikant unterschiedliches Myomvolumen, die Studienergebnisse von Originalarbeit 6 und 7 nicht sehr tiefgreifend zu beeinflussen, denn bei separater Betrachtung der Therapieansprechraten symptomatischer Uterusmyome auf die UAE korrelieren sowohl die mittelfristigen Ergebnisse aus Originalarbeit 6 als auch die langfristigen Ergebnisse aus Originalarbeit 7 relativ gut mit Studienergebnissen anderer Arbeitsgruppen in der Literatur:

So wurde in Originalarbeit 6 eine Reinterventionsrate von 6,7% im mittelfristigen Verlauf nach UAE eruiert (31). Vergleichen wir dieses Ergebnis mit anderen Arbeitsgruppen wie Scheurig et al. mit einer Reinterventionsrate von 8,5% bis 20 Monate nach Therapie und Spies et al. mit einer Reinterventionsrate von 3,6% und einer Hysterektomierate von 2,9% im 6-monatigen sowie einer zusätzlichen Reinterventionsrate von 5,6% im bis zu einjährigen Verlauf nach Therapie, so sind diese Ergebnisse relativ konform (61, 62).

Das langfristige Therapieansprechen (durchschnittlich 5,2 Jahre) symptomatischer Uterusmyome nach UAE, evaluiert in Originalarbeit 7, korrelierte mit einer Reinterventionsrate von 12,2% ebenfalls gut mit den Angaben anderer Arbeitsgruppen (66). Namentlich zu nennen seien hier die Studien von Katsumori et al. mit einer kumulativen Symptomkontrollrate von 89,5% bis 5 Jahre nach UAE, Scheurig et al. mit einer Therapieversagerrate von 17% durchschnittlich 6,3 Jahre nach UAE, Spies et al. mit einer Therapieversagerrate von 20% bis 5 Jahre nach

UAE und Walker et al. mit einer Symptombesserung bei 80% der Patientinnen bis 7 Jahre nach UAE (51, 64, 92, 93).

Der separate Vergleich der Therapieansprechraten nach MRgFUS aus Originalarbeit 6 und 7 mit anderen Arbeitsgruppen korreliert dagegen weniger gut. So konnte die mittelfristige (durchschnittlich 13,3 Monate) Reinterventionsrate von 30% aus Originalarbeit 6 mit Angaben aus der Literatur von Reinterventionsraten zwischen 14 und 21,6% bis 24 Monate nach MRgFUS weniger gut in Übereinstimmung gebracht werden (84, 94). Auch die langfristigen Therapieansprechraten nach MRgFUS mit 66,7% in Originalarbeit 7 finden in der Literatur keine Korrelation (66). In erster Linie neigt man dazu, dies auf das unterschiedliche NPV nach MRgFUS zurückzuführen und als Indiz für die Wichtigkeit eines maximal progressiven Behandlungsprotokolls der MRgFUS zu deuten.

Mittlerweile wurde eine weitere Vergleichsstudie für das Therapieansprechen symptomatischer Uterusmyome nach UAE und MRgFUS publiziert (95). Im Gegensatz zu den in Originalarbeit 6 und 7 gewählten MRgFUS-Behandlungsprotokollen kam bei dieser Arbeit die volumetrische MRgFUS-Technik zum Einsatz. Obwohl die Anwendung dieser MRgFUS-Technik auf größere postinterventionelle Behandlungsvolumina abzielt, fiel das Ergebnis dieser Vergleichsstudie im Sinne der aus Originalarbeit 6 und 7 bekannten Resultate aus: Trotz signifikanter Symptombesserung nach beiden minimal-invasiven radiologischen Behandlungsmethoden resultiert die MRgFUS in einer höheren Reinterventionsrate im Vergleich zur UAE (95). Erklärend muss hier ausgeführt werden, dass trotz Anwendung der volumetrischen MRgFUS das unmittelbar postinterventionell erreichte NPV der Uterusmyome in der Arbeitsgruppe von Ikin und Koautoren dem NPV aus Originalarbeit 6 und 7 weitestgehend entsprach (31, 66, 95).

Aktueller Stellenwert und Therapieerfolg der MRgFUS im Vergleich zur UAE

Die Beurteilung des Stellenwertes der verschiedenen minimal-invasiven Therapien benigner Uteruserkrankungen erfolgt unter Berücksichtigung ihrer Indikationsgegebenheiten sowie in Abhängigkeit von ihren Therapieansprechraten.

Vergleicht man den Stellenwert von MRgFUS und UAE für die Behandlung symptomatischer Uterusmyome, ist zunächst die diskrepante Indikation zur MRgFUS

im Vergleich zur UAE auffällig. Wie in Originalarbeit 1 an 783 Patientinnen gezeigt, ist dies zurückzuführen auf die signifikant seltener gegebene technische Durchführbarkeit der MRgFUS gegenüber der UAE für die Behandlung symptomatischer Uterusmyome ($P < 0,001$). Gründe hierfür sind gemäß der sekundären Studienendpunkte aus Originalarbeit 1 multipel und divers. Am häufigsten ist gemäß Originalarbeit 1 die Interposition von Darm im vorgesehenen Ultraschallfenster (60,4%) als Limitation zu nennen (49). Um diese zu reduzieren, kann, wie bei Zhang und Koautoren gezeigt, die MRgFUS symptomatischer Uterusmyome trotz Darmgasinterposition erfolgreich durchgeführt werden, indem präinterventionell eine spezielle Diät und periinterventionell ein entgaster Wasserbalon zum Einsatz kommen (96). Neben Empfehlungen zu Hilfstechniken für die Durchführung der MRgFUS finden sich in der Literatur auch Empfehlungen zur Verbesserung des Therapieansprechens nach MRgFUS. Diese beziehen sich vor allem auf präinterventionell durchgeführte medikamentöse Anwendungen, die neben einem verbesserten Therapieansprechen auch eine Indikationsausweitung der MRgFUS in Aussicht stellen. Hier sei der Einsatz von GnRH Agonisten zur Steigerung der thermoablativen Wirkung der MRgFUS beispielhaft zu nennen (97).

Die vergleichende Beurteilung des Therapieansprechens symptomatischer Uterusmyome nach MRgFUS und UAE zeigte sowohl für den mittelfristigen als auch den langfristigen Verlauf ein signifikant schlechteres Therapieansprechen nach MRgFUS: Originalarbeit 6 vergleicht hierbei das mittelfristige (durchschnittlich 13,3 Monate) Therapieansprechen nach MRgFUS und UAE an 80 klinisch korrelierten Patientinnen. Hierbei zeigte sich nach UAE eine signifikant ($P = 0,002$) geringere Reinterventionensrate von 6,7% im Vergleich zur MRgFUS (30%) (31). Auch für das langfristige Kontrollintervall (durchschnittlich 60,7-61,9 Monate), evaluiert an 77 Patientinnen, zeigte sich die Reinterventionensrate nach UAE mit 12,2% signifikant geringer als nach MRgFUS mit 66,7% ($P < 0,001$) (66). Trotz limitiertem Therapieerfolg scheint die MRgFUS ihren Stellenwert im Therapiemanagement symptomatischer Uterusmyome für Patientinnen mit Kinderwunsch zu etablieren. Bei Betrachtung der sekundären Studienendpunkte von Originalarbeit 6 und 7 lässt sich diese Vermutung erhärten: Gemäß Originalarbeit 6 wurden 9 der 50 Frauen, die sich einer MRgFUS unterzogen, schwanger, wovon 7 Frauen nach MRgFUS komplikationslos ein Kind gebären. Gemäß Originalarbeit 7 wurden 25% der Frauen

nach MRgFUS schwanger, wovon im Rahmen von 70% der Schwangerschaften erfolgreich ein Kind geboren wurde (31, 66).

Setzt man diese Studienergebnisse in Korrelation mit der Literatur, lässt sich bekräftigen, dass eine Behandlung von Uterusmyomen mittels MRgFUS anscheinend kein erhöhtes Risiko für die Geburt eines Kindes bzw. einen Abort darstellt (98). Dennoch fehlen hierzu valide Daten und es gilt bis heute, dass die MRgFUS für Patientinnen mit Kinderwunsch gemäß U.S. FDA-Zulassung eine Kontraindikation darstellt und nach aktueller Expertenmeinung für den deutschsprachigen Behandlungsraum keine ausreichende Datenlage vorhanden ist, um eine abschließende Empfehlung zur MRgFUS bei Kinderwunsch formulieren zu können (14).

Auch für die UAE wird die postinterventionelle Schwangerschaft in der Literatur kontrovers diskutiert. Es finden sich Studienergebnisse, die eine Einschränkung der ovariellen Reserve nach UAE beschreiben, vereinzelte Fälle von Uterusrupturen während der Schwangerschaft (99) sowie erhöhte Abort- und Frühgeburtenraten nach UAE (100, 101). Aber es finden sich auch Studienergebnisse von erfolgreich ausgetragenen Schwangerschaften nach UAE symptomatischer Uterusmyome (102-104). Die Empfehlung zur UAE bei Kinderwunsch wird, ähnlich wie für die MRgFUS, nach Expertenmeinung für den deutschsprachigen Raum restriktiv gehandelt (32). Lediglich als „Ultima Ratio“ wird die UAE als Therapieoption für entsprechende Patientinnen aufgeführt (32). Nicht zu vernachlässigen ist die Tatsache, dass es während der UAE zu einer gewissen Strahlenexposition des Beckenbereichs der Patientin kommt, die trotz Berücksichtigung des maximal empfohlenen Flächendosisproduktes unbekanntem Einfluss auf die Fertilität der Patientin haben könnte (105).

Die prospektiv designte, randomisierte „FEMME study“ wird nach Finalisierung hoffentlich Aufschluss geben über den Einfluss der UAE auf das Anti-Müller-Hormon und die ovarielle Reserve sowie die assoziierten Geburtenraten nach UAE. Diese zur Beantwortung ausstehenden Fragen werden im Rahmen der „FEMME study“ dezidiert betrachtet und in den vergleichenden Kontext zur Therapiealternative Myomektomie gestellt werden (106).

Weitere Studien zum Einfluss der MRgFUS auf Schwangerschaft, Geburt und Abort, ähnlich der für die UAE designten „FEMME study“ wären aufschlussreich und

könnten bzgl. der noch ausstehenden Expertenempfehlungen zur MRgFUS von Uterusmyomen bei bestehendem Kinderwunsch Aufschluss geben.

4. ZUSAMMENFASSUNG

Für die Behandlung von Uterusmyomen und Adenomyosis uteri haben sich die minimal-invasiven radiologischen Verfahren magnetresonanzgestützte fokussierte Ultraschallchirurgie (MRgFUS) und uterine Arterienembolisation (UAE) in den letzten Jahren zunehmend als erfolgreiche Therapiealternativen zu operativen und medikamentösen Behandlungen etabliert. Die in der vorliegenden Habilitationsschrift inkludierten Originalarbeiten zielen darauf ab, den Therapieerfolg und Stellenwert von MRgFUS und UAE zur Behandlung benigner Uteruserkrankungen objektiv zu evaluieren und miteinander zu vergleichen.

Bei der Behandlung symptomatischer Uterusmyome mit MRgFUS und UAE zeigt sich eine deutliche Divergenz bezüglich des Therapieerfolges und des Stellenwertes dieser beiden minimal-invasiven radiologischen Behandlungsoptionen. Aus den Originalarbeiten 1, 6 und 7 lässt sich ableiten, dass der Therapieerfolg und der Stellenwert der MRgFUS bei der Behandlung von Uterusmyomen im Vergleich zur UAE als geringer einzustufen ist. Originalarbeit 1 belegt dies durch die Evaluation der technischen Durchführbarkeit von MRgFUS und UAE an 783 Patientinnen, die zur minimal-invasiven Behandlung symptomatischer Uterusmyome in unserer Klinik für Radiologie vorstellig wurden. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die MRgFUS lediglich bei 38,9% der zur Therapie vorstelligen Patientinnen technisch durchführbar gewesen wäre. Für die UAE hingegen ergab sich bei 99,2% der vorstelligen Patientinnen die technische Durchführbarkeit, was signifikant häufiger der Fall war ($P < 0,001$) (49). Dieses Ergebnis zeigt nicht nur die limitierte Indikation sondern auch den eingeschränkten Stellenwert der MRgFUS für die Behandlung symptomatischer Uterusmyome und sollte durch den Einsatz von therapievorbereitenden und periinterventionellen Hilfstechniken erweitert werden. Hierbei werden vor allem Maßnahmen zur Reduktion der Darmgasinterposition im geplanten Ultraschallfenster eine entscheidende Rolle spielen, denn dies ist gemäß Originalarbeit 1 mit 60,4% die häufigste Limitation für die technische Durchführung einer MRgFUS symptomatischer Uterusmyome (49).

Vergleicht man das Therapieansprechen von Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen nach MRgFUS und UAE, finden sich weitere Ergebnisse, die den

Stellenwert der MRgFUS für die Behandlung symptomatischer Uterusmyome limitieren. Der in Originalarbeit 6 durchgeführte Vergleich an 80 klinisch korrelierten Patientinnen zeigte eine signifikant ($P = 0,002$) geringere Reinterventionsrate nach UAE (6,7%) als nach MRgFUS (30%) für das mittelfristige Kontrollintervall (durchschnittlich 13,3 Monate) (31). Auch für das langfristige Kontrollintervall (durchschnittlich 5,2 Jahre), evaluiert an 77 Patientinnen in Originalarbeit 7, zeigte sich die Reinterventionsrate nach UAE mit 12,2% signifikant geringer als nach MRgFUS mit 66,7% ($P < 0,001$) (66). Solch eine vergleichende Betrachtung des Therapieansprechens symptomatischer Uterusmyome nach MRgFUS und UAE anhand klinisch korrelierter Patientenkollektive wurde in Originalarbeit 6 und 7 erstmals durchgeführt; eine Tatsache, die die Relevanz dieser Studienergebnisse unterstreicht.

Trotz dieser soeben aufgeführten Ergebnisse muss für die richtige Interpretation des Stellenwertes der MRgFUS auf zukünftige und neue Indikationsbereiche dieser Therapieoption für Patientinnen mit Uterusmyomen und bestehendem Kinderwunsch verwiesen werden. Für diese Patientinnen scheint sich die MRgFUS, trotz geltender Kontraindikation der U.S. FDA und nicht gegebener Empfehlung durch Expertengremien für den deutschsprachigen Behandlungsraum (14), zu einer inoffiziellen Überbrückungstherapie bis zur Kindesgeburt zu etablieren. Hier ist auf die sekundären Studienresultate aus den Originalarbeiten 6 und 7 zu verweisen. In Originalarbeit 6 konnte bei 9 der 50 Patientinnen, die sich einer MRgFUS unterzogen hatten, eine Schwangerschaft nach Therapie evaluiert werden, wovon 7 Patientinnen erfolgreich und komplikationslos ein Kind gebären (31). In Originalarbeit 7 konnte für den Vergleich des langfristigen Ansprechens nach minimal-invasiver radiologischer Therapie bei 25% der Patientinnen nach MRgFUS symptomatischer Uterusmyome eine Schwangerschaft evaluiert werden, wovon in 70% der Schwangerschaften erfolgreich und komplikationslos ein Kind geboren wurde (66). Dies stützt die Theorie, dass sich die MRgFUS als inoffizielle Überbrückungstherapie für Patientinnen mit Uterusmyomen und bestehendem Kinderwunsch zu etablieren beginnt und bleibt für die Beurteilung des zukünftigen Stellenwertes dieser Therapieform zu beachten. Wobei hier einschränkend angemerkt werden muss, dass mit den entsprechend nötigen objektiven Studienergebnissen aufgrund gegebener Kontraindikationen und aufgrund des Patientenkollektivs sicherlich nicht zeitnah

gerechnet werden kann, sodass in nächster Zukunft keine offizielle Indikationsempfehlung der MRgFUS zur Behandlung symptomatischer Uterusmyome bei Patientinnen mit Kinderwunsch erwartet werden sollte.

Neben der vergleichenden Betrachtung von Therapieerfolg und Stellenwert minimal-invasiver radiologischer Methoden zur Behandlung benigner Uteruserkrankungen inkludiert vorliegende Habilitationsschrift Originalarbeiten zur Evaluation prädiktiver Faktoren des Therapieerfolges der UAE von Uterusmyomen und Adenomyosis uteri (Originalarbeit 2 und 4). In einer retrospektiven Studie an 304 Patientinnen mit Uterusmyomen konnte gezeigt werden, dass das Therapieansprechen nach UAE bei 82,2% der Patientinnen im langfristigen Verlauf (durchschnittlich 5,7 Jahre) erfolgreich ist. Die in dieser Arbeit inkludierte Evaluation prädiktiver Faktoren für das Therapieansprechen nach UAE zeigte ein doppelt so häufiges Therapieversagen bei Patientinnen mit einem Alter < 40 Jahren im Vergleich zu einem Patientinnenalter > 45 Jahren ($P = 0,049$) (Originalarbeit 2) (50). Für das Therapieansprechen der Adenomyosis uteri auf die UAE im durchschnittlichen Kontrollintervall von 3,3 Jahren konnte bei 72,5% von 40 Patientinnen in Originalarbeit 4 ein Therapieansprechen gezeigt werden. Bei der Evaluation prädiktiver bildmorphologischer MRT-Kriterien für das Therapieansprechen der Adenomyosis uteri nach UAE zeigte sich eine deutliche Tendenz ($P = 0,058$) zu einem erfolgreicherem Ansprechen der Adenomyosis uteri mit koinzidentell, prädominierenden Uterusmyomen im Vergleich zu Patientinnen mit prädominanter Adenomyosis uteri (52).

Die objektive Beurteilung des Therapieerfolges minimal-invasiver radiologischer Behandlungsmethoden benigner Uteruserkrankungen stellt eine Herausforderung dar, ist jedoch Voraussetzung für die richtige Bewertung der Studienergebnisse und die valide Translation derselben in den klinischen Alltag. Für die Beurteilung des Therapieansprechens von Uterusmyomen kann der spezifisch für dieses Krankheitsbild validierte UFS-QoL-Fragebogen benutzt werden. Dieser ermöglicht eine objektive Erhebung der krankheitsspezifischen Symptome und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In Originalarbeit 3 kam der UFS-QoL-Fragebogen zur Evaluation des Therapieansprechens symptomatischer Uterusmyome in einem longitudinalen Studiendesign zum Einsatz. Hierbei konnte im kurzfristigen Verlauf (durchschnittlich 8 Monate) eine signifikante Besserung der

Symptombeschwerden und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ($P < 0,001$) nach UAE gezeigt werden. Im Vergleich zur kurzfristigen Verlaufskontrolle zeigte sich im langfristigen Verlauf (durchschnittlich 6,3 Jahre) nach UAE erneut eine signifikante Besserung der Symptombeschwerden ($P = 0,006$) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ($P = 0,041$). Besonders der krankheitsassoziierte Kontrollverlust der Patientinnen besserte sich im langfristigen Verlauf. Insgesamt kam es lediglich bei 17% der Patientinnen innerhalb des 6-jährigen Kontrollintervalls zu einem Therapieversagen nach UAE (51).

Für das Krankheitsbild der Adenomyosis uteri kam der UFS-QoL-Fragebogen zur objektiven Evaluation des langfristigen Therapieansprechens erstmals in Originalarbeit 5 zum Einsatz. Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden mittels UFS-QoL-Fragebogen vor und im Durchschnitt 3,8 Jahre nach UAE evaluiert und zeigten bei 70,6% der Patientinnen eine signifikante Besserung ($P = 0,002$). Die genauere Betrachtung der 29,4% Therapieversagerinnen zeigte, dass ein Therapieversagen der Adenomyosis uteri nach UAE sich mit durchschnittlich 6,7 Monaten nach Therapie relativ frühzeitig klinisch manifestiert (34).

Es kann konkludiert werden, dass die UAE im Vergleich zur MRgFUS die suffizientere minimal-invasive Therapieoption zur Behandlung symptomatischer Uterusmyome ist. Dennoch erscheint die MRgFUS für die Behandlung von Patientinnen mit bestehendem Kinderwunsch und Uterusmyomen eine interessante Therapiealternative zu sein. Für die Behandlung der Adenomyosis uteri ist die UAE eine minimal-invasive Therapieoption; für die MRgFUS hingegen muss der Stellenwert und Therapieerfolg für die Indikation der Adenomyosis uteri erst noch valide evaluiert werden.

5. LITERATURVERZEICHNIS

1. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003;188(1):100-7.
2. Perez-Lopez FR, Ornat L, Ceausu I, Depypere H, Erel CT, Lambrinoudaki I, et al. EMAS position statement: management of uterine fibroids. *Maturitas*. 2014;79(1):106-16.
3. Flake GP, Moore AB, Sutton D, Kissling GE, Horton J, Wicker B, et al. The natural history of uterine leiomyomas: light and electron microscopic studies of fibroid phases, interstitial ischemia, inanis, and reclamation. *Obstetrics and gynecology international*. 2013;2013:528376.
4. Tal R, Segars JH. The role of angiogenic factors in fibroid pathogenesis: potential implications for future therapy. *Human reproduction update*. 2014;20(2):194-216.
5. Nikitenko LL, Cross T, Campo L, Turley H, Leek R, Manek S, et al. Expression of terminally glycosylated calcitonin receptor-like receptor in uterine leiomyoma: endothelial phenotype and association with microvascular density. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2006;12(19):5648-58.
6. Catherino WH, Parrott E, Segars J. Proceedings from the National Institute of Child Health and Human Development conference on the Uterine Fibroid Research Update Workshop. *Fertility and sterility*. 2011;95(1):9-12.
7. Mäkinen N, Mehine M, Tolvanen J, Kaasinen E, Li Y, Lehtonen HJ, et al. MED12, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas. *Science*. 2011;334(6053):252-5.
8. Stewart EA. Uterine fibroids. *Lancet*. 2001;357(9252):293-8.
9. Blake RE. Leiomyomata uteri: hormonal and molecular determinants of growth. *Journal of the National Medical Association*. 2007;99(10):1170-84.
10. Lenard ZM, McDannold NJ, Fennessy FM, Stewart EA, Jolesz FA, Hynynen K, et al. Uterine leiomyomas: MR imaging-guided focused ultrasound surgery--imaging predictors of success. *Radiology*. 2008;249(1):187-94.
11. Guarnaccia MM, Rein MS. Traditional surgical approaches to uterine fibroids: abdominal myomectomy and hysterectomy. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2001;44(2):385-400.
12. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertility and sterility*. 2009;91(4):1215-23.

13. Pritts EA. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. *Obstetrical & gynecological survey*. 2001;56(8):483-91.
14. Beck A, David M, Kroncke T. [Magnetic resonance guided focused ultrasound for fibroid treatment - results of the first radiological gynecological expert meeting]. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2013;185(5):464-6.
15. Broder MS, Kanouse DE, Mittman BS, Bernstein SJ. The appropriateness of recommendations for hysterectomy. *Obstetrics and gynecology*. 2000;95(2):199-205.
16. Vercellini P, Vigano P, Somigliana E, Daguati R, Abbiati A, Fedele L. Adenomyosis: epidemiological factors. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2006;20(4):465-77.
17. Taran FA, Stewart EA, Brucker S. Adenomyosis: Epidemiology, Risk Factors, Clinical Phenotype and Surgical and Interventional Alternatives to Hysterectomy. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2013;73(9):924-31.
18. Bird CC, McElin TW, Manalo-Estrella P. The elusive adenomyosis of the uterus--revisited. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1972;112(5):583-93.
19. Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2009;280(4):529-38.
20. Sammour A, Pirwany I, Usbutun A, Arseneau J, Tulandi T. Correlations between extent and spread of adenomyosis and clinical symptoms. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2002;54(4):213-6.
21. Levгур M, Abadi MA, Tucker A. Adenomyosis: symptoms, histology, and pregnancy terminations. *Obstetrics and gynecology*. 2000;95(5):688-91.
22. Peric H, Fraser IS. The symptomatology of adenomyosis. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2006;20(4):547-55.
23. Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis. *Human reproduction update*. 1998;4(4):312-22.
24. Maubon A, Fauray A, Kapella M, Pouquet M, Piver P. Uterine junctional zone at magnetic resonance imaging: a predictor of in vitro fertilization implantation failure. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2010;36(3):611-8.
25. Campo S, Campo V, Benagiano G. Adenomyosis and infertility. *Reproductive biomedicine online*. 2012;24(1):35-46.
26. Wood C. Adenomyosis: difficult to diagnose, and difficult to treat. *Diagnostic and therapeutic endoscopy*. 2001;7(2):89-95.
27. Hengst SA, 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]. *Der Radiologe*. 2004;44(4):339-46.
28. Sapareto SA, Dewey WC. Thermal dose determination in cancer therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1984;10(6):787-800.
29. Kuroda K, Mulkern RV, Oshio K, Panych LP, Nakai T, Moriya T, et al. Temperature mapping using the water proton chemical shift: self-referenced method with echo-planar spectroscopic imaging. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2000;43(2):220-5.
30. McDannold NJ, Jolesz FA, Hynynen KH. Determination of the optimal delay between sonications during focused ultrasound surgery in rabbits by using MR imaging to monitor thermal buildup in vivo. *Radiology*. 1999;211(2):419-26.
31. Froeling V, Meckelburg K, Scheurig-Muenkler C, Schreiter NF, Kamp J, Maurer MH, et al. Midterm results after uterine artery embolization versus MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for symptomatic uterine fibroids. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2013;36(6):1508-13.
32. Kröncke T, David M. [Uterine artery embolization (UAE) for fibroid treatment: results of the 4th Radiological Gynecological Expert Meeting]. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2013;185(5):461-3.
33. Spies JB, Coyne K, Guaou Guaou N, Boyle D, Skyrnarz-Murphy K, Gonzalves SM. The UFS-QOL, a new disease-specific symptom and health-related quality of life questionnaire for leiomyomata. *Obstetrics and gynecology*. 2002;99(2):290-300.
34. Froeling V, Scheurig-Muenkler C, Steffen IG, Schreiter NF, Kroncke TJ. [Change in health-related quality of life and change in clinical symptoms after uterine artery embolization in patients with symptomatic adenomyosis uteri - evaluation using a standardized questionnaire]. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2012;184(1):48-52.
35. Kroencke TJ, Scheurig C, Poellinger A, Gronewold M, Hamm B. Uterine artery embolization for leiomyomas: percentage of infarction predicts clinical outcome. *Radiology*. 2010;255(3):834-41.
36. Mindjuk I, Trumm CG, Herzog P, Stahl R, Matzko M. MRI predictors of clinical success in MR-guided focused ultrasound (MRgFUS) treatments of uterine fibroids: results from a single centre. *European radiology*. 2015;25(5):1317-28.
37. Kröncke TJ, Gauruder-Burmester A, Scheurig C, Gronewold M, Kluner C, Fischer T, et al. [Transarterial embolization for uterine fibroids: clinical success rate and results of magnetic resonance imaging]. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2005;177(1):89-98.
38. Spies JB, Roth AR, Jha RC, Gomez-Jorge J, Levy EB, Chang TC, et al. Leiomyomata treated with uterine artery embolization: factors associated with successful symptom and imaging outcome. *Radiology*. 2002;222(1):45-52.

39. Pron G, Bennett J, Common A, Wall J, Asch M, Sniderman K, et al. The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Part 2. Uterine fibroid reduction and symptom relief after uterine artery embolization for fibroids. *Fertility and sterility*. 2003;79(1):120-7.
40. Scheurig-Muenkler C, Wagner M, Franiel T, Hamm B, Kroencke TJ. Effect of uterine artery embolization on uterine and leiomyoma perfusion: evidence of transient myometrial ischemia on magnetic resonance imaging. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2010;21(9):1347-53.
41. Vo NJ, Andrews RT. Uterine artery embolization: a safe and effective, minimally invasive, uterine-sparing treatment option for symptomatic fibroids. *Seminars in interventional radiology*. 2008;25(3):252-60.
42. Ravina JH, Herbreteau D, Ciraru-Vigneron N, Bouret JM, Houdart E, Aymard A, et al. Arterial embolisation to treat uterine myomata. *Lancet*. 1995;346(8976):671-2.
43. Spies JB, Ascher SA, Roth AR, Kim J, Levy EB, Gomez-Jorge J. Uterine artery embolization for leiomyomata. *Obstetrics and gynecology*. 2001;98(1):29-34.
44. Worthington-Kirsch R, Spies JB, Myers ER, Mulgund J, Mauro M, Pron G, et al. The Fibroid Registry for outcomes data (FIBROID) for uterine embolization: short-term outcomes. *Obstetrics and gynecology*. 2005;106(1):52-9.
45. Hesley GK, Felmler JP, Gebhart JB, Dunagan KT, Gorny KR, Kesler JB, et al. Noninvasive treatment of uterine fibroids: early Mayo Clinic experience with magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound. *Mayo Clinic proceedings*. 2006;81(7):936-42.
46. Stewart EA, Gostout B, Rabinovici J, Kim HS, Regan L, Tempany CM. Sustained relief of leiomyoma symptoms by using focused ultrasound surgery. *Obstetrics and gynecology*. 2007;110(2 Pt 1):279-87.
47. Hindley J, Gedroyc WM, Regan L, Stewart E, Tempany C, Hynyen K, et al. MRI guidance of focused ultrasound therapy of uterine fibroids: early results. *AJR American journal of roentgenology*. 2004;183(6):1713-9.
48. Behera MA, Leong M, Johnson L, Brown H. Eligibility and accessibility of magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) for the treatment of uterine leiomyomas. *Fertility and sterility*. 2010;94(5):1864-8.
49. Fröling V, Kroncke TJ, Schreiter NF, Scheurig-Muenkler C, Colletini F, Hamm B, et al. Technical eligibility for treatment of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2014;37(2):445-50.
50. Scheurig-Muenkler C, Koesters C, Powerski MJ, Grieser C, Froeling V, Kroencke TJ. Clinical long-term outcome after uterine artery embolization: sustained symptom control and improvement of quality of life. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2013;24(6):765-71.

51. Scheurig-Muenkler C, Lembcke A, Froeling V, Maurer M, Hamm B, Kroencke TJ. Uterine artery embolization for symptomatic fibroids: long-term changes in disease-specific symptoms and quality of life. *Human reproduction*. 2011;26(8):2036-42.
52. Froeling V, Scheurig-Muenkler C, Hamm B, Kroencke TJ. 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. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2012;35(3):523-9.
53. Kim MD, Kim S, Kim NK, Lee MH, Ahn EH, Kim HJ, et al. Long-term results of uterine artery embolization for symptomatic adenomyosis. *AJR American journal of roentgenology*. 2007;188(1):176-81.
54. Kim MD, Won JW, Lee DY, Ahn CS. Uterine artery embolization for adenomyosis without fibroids. *Clinical radiology*. 2004;59(6):520-6.
55. Kitamura Y, Allison SJ, Jha RC, Spies JB, Flick PA, Ascher SM. MRI of adenomyosis: changes with uterine artery embolization. *AJR American journal of roentgenology*. 2006;186(3):855-64.
56. Siskin GP, Tublin ME, Stainken BF, Dowling K, Dolen EG. Uterine artery embolization for the treatment of adenomyosis: clinical response and evaluation with MR imaging. *AJR American journal of roentgenology*. 2001;177(2):297-302.
57. Bratby MJ, Walker WJ. Uterine artery embolisation for symptomatic adenomyosis--mid-term results. *European journal of radiology*. 2009;70(1):128-32.
58. Stewart EA, Rabinovici J, Tempany CM, Inbar Y, Regan L, Gostout B, et al. Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids. *Fertility and sterility*. 2006;85(1):22-9.
59. Gorny KR, Woodrum DA, Brown DL, Henrichsen TL, Weaver AL, Amrami KK, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound of uterine leiomyomas: review of a 12-month outcome of 130 clinical patients. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2011;22(6):857-64.
60. Fennessy FM, Tempany CM, McDannold NJ, So MJ, Hesley G, Gostout B, et al. Uterine leiomyomas: MR imaging-guided focused ultrasound surgery--results of different treatment protocols. *Radiology*. 2007;243(3):885-93.
61. Spies JB, Myers ER, Worthington-Kirsch R, Mulgund J, Goodwin S, Mauro M, et al. The FIBROID Registry: symptom and quality-of-life status 1 year after therapy. *Obstetrics and gynecology*. 2005;106(6):1309-18.
62. 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. *Human reproduction*. 2006;21(12):3270-7.

63. van der Kooij SM, Hehenkamp WJ, Volkers NA, Birnie E, Ankum WM, Reekers JA. Uterine artery embolization vs hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 5-year outcome from the randomized EMMY trial. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;203(2):105 e1-13.
64. Spies JB, Bruno J, Czeyda-Pommersheim F, Magee ST, Ascher SA, Jha RC. Long-term outcome of uterine artery embolization of leiomyomata. *Obstetrics and gynecology*. 2005;106(5 Pt 1):933-9.
65. Lohle PN, Voogt MJ, De Vries J, Smeets AJ, Vervest HA, Lampmann LE, et al. Long-term outcome of uterine artery embolization for symptomatic uterine leiomyomas. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2008;19(3):319-26.
66. Froeling V, Meckelburg K, Schreiter NF, Scheurig-Muenkler C, Kamp J, Maurer MH, et al. Outcome of uterine artery embolization versus MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for uterine fibroids: long-term results. *European journal of radiology*. 2013;82(12):2265-9.
67. Fennessy FM, Tempany CM. MRI-guided focused ultrasound surgery of uterine leiomyomas. *Academic radiology*. 2005;12(9):1158-66.
68. Pelage JP, Le Dref O, Soyer P, Kardache M, Dahan H, Abitbol M, et al. Fibroid-related menorrhagia: treatment with superselective embolization of the uterine arteries and midterm follow-up. *Radiology*. 2000;215(2):428-31.
69. Goodwin SC, Spies JB, Worthington-Kirsch R, Peterson E, Pron G, Li S, et al. Uterine artery embolization for treatment of leiomyomata: long-term outcomes from the FIBROID Registry. *Obstetrics and gynecology*. 2008;111(1):22-33.
70. Popovic M, Puchner S, Berzaczy D, Lammer J, Bucek RA. Uterine artery embolization for the treatment of adenomyosis: a review. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2011;22(7):901-9; quiz 9.
71. Zhou M, Chen JY, Tang LD, Chen WZ, Wang ZB. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation for adenomyosis: the clinical experience of a single center. *Fertility and sterility*. 2011;95(3):900-5.
72. Fan TY, Zhang L, Chen W, Liu Y, He M, Huang X, et al. Feasibility of MRI-guided high intensity focused ultrasound treatment for adenomyosis. *European journal of radiology*. 2012;81(11):3624-30.
73. Fukunishi H, Funaki K, Sawada K, Yamaguchi K, Maeda T, Kaji Y. Early results of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery of adenomyosis: analysis of 20 cases. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2008;15(5):571-9.
74. Dong X, Yang Z. High-intensity focused ultrasound ablation of uterine localized adenomyosis. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2010;22(4):326-30.

75. Poulsen B, Munk T, Ravn P. Long-term follow up after uterine artery embolization for symptomatic uterine leiomyomas. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2011;90(11):1281-3.
76. Moss JG, Cooper KG, Khaund A, Murray LS, Murray GD, 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 : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2011;118(8):936-44.
77. Nijenhuis RJ, Smeets AJ, Morpurgo M, Boekkooi PF, Reuwer PJ, Smink M, et al. Uterine Artery Embolisation for Symptomatic Adenomyosis with Polyzyne F-Coated Hydrogel Microspheres: Three-Year Clinical Follow-Up Using UFS-QoL Questionnaire. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2015;38(1):65-71.
78. Park AJ, Bohrer JC, Bradley LD, Diwadkar GB, Moon E, Newman JS, et al. Incidence and risk factors for surgical intervention after uterine artery embolization. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;199(6):671 e1-6.
79. Tropeano G, Di Stasi C, Amoroso S, Vizzielli G, Mascilini F, Scambia G. Incidence and risk factors for clinical failure of uterine leiomyoma embolization. *Obstetrics and gynecology*. 2012;120(2 Pt 1):269-76.
80. Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The menopause. *Lancet*. 1999;353(9152):571-80.
81. Firouznia K, Ghanaati H, Sanaati M, Jalali AH, Shakiba M. Uterine artery embolization in 101 cases of uterine fibroids: do size, location, and number of fibroids affect therapeutic success and complications? *Cardiovascular and interventional radiology*. 2008;31(3):521-6.
82. Tropeano G, Amoroso S, Di Stasi C, Di Bidino R, Monterisi A, Petrillo M, et al. Incidence and predictive factors for complications after uterine leiomyoma embolization. *Human reproduction*. 2014;29(9):1918-24.
83. Marret H, Cottier JP, Alonso AM, Giraudeau B, Body G, Herbreteau D. Predictive factors for fibroids recurrence after uterine artery embolisation. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2005;112(4):461-5.
84. Funaki K, Fukunishi H, Funaki T, Kawakami C. Mid-term outcome of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine myomas: from six to twelve months after volume reduction. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2007;14(5):616-21.
85. Funaki K, Fukunishi H, Funaki T, Sawada K, Kaji Y, Maruo T. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine fibroids: relationship between the therapeutic effects and signal intensity of preexisting T2-weighted magnetic resonance images. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007;196(2):184 e1-6.

86. LeBlang SD, Hocter K, Steinberg FL. Leiomyoma shrinkage after MRI-guided focused ultrasound treatment: report of 80 patients. *AJR American journal of roentgenology*. 2010;194(1):274-80.
87. Okada A, Morita Y, Fukunishi H, Takeichi K, Murakami T. Non-invasive magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment of uterine fibroids in a large Japanese population: impact of the learning curve on patient outcome. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2009;34(5):579-83.
88. Morita Y, Ito N, Hikida H, Takeuchi S, Nakamura K, Ohashi H. Non-invasive magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound treatment for uterine fibroids - early experience. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2008;139(2):199-203.
89. Dueholm M, Langfeldt S, Mafi HM, Eriksen G, Marinovskij E. Re-intervention after uterine leiomyoma embolisation is related to incomplete infarction and presence of submucous leiomyomas. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2014;178:100-6.
90. Smeets AJ, Nijenhuis RJ, Boekkooi PF, Vervest HA, van Rooij WJ, Lohle PN. Long-term follow-up of uterine artery embolization for symptomatic adenomyosis. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2012;35(4):815-9.
91. Bouwsma EV, Hesley GK, Woodrum DA, Weaver AL, Leppert PC, Peterson LG, 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. *Fertility and sterility*. 2011;96(3):704-10.
92. Katsumori T, Kasahara T, Akazawa K. Long-term outcomes of uterine artery embolization using gelatin sponge particles alone for symptomatic fibroids. *AJR American journal of roentgenology*. 2006;186(3):848-54.
93. Walker WJ, Barton-Smith P. Long-term follow up of uterine artery embolisation--an effective alternative in the treatment of fibroids. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2006;113(4):464-8.
94. Funaki K, Fukunishi H, Sawada K. Clinical outcomes of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine myomas: 24-month follow-up. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2009;34(5):584-9.
95. Ikink ME, Nijenhuis RJ, Verkooijen HM, Voogt MJ, Reuwer PJ, Smeets AJ, et al. Volumetric MR-guided high-intensity focused ultrasound versus uterine artery embolisation for treatment of symptomatic uterine fibroids: comparison of symptom improvement and reintervention rates. *European radiology*. 2014;24(10):2649-57.
96. Zhang L, Chen WZ, Liu YJ, Hu X, Zhou K, Chen L, et al. Feasibility of magnetic resonance imaging-guided high intensity focused ultrasound therapy for ablating uterine fibroids in patients with bowel lies anterior to uterus. *European journal of radiology*. 2010;73(2):396-403.

97. Smart OC, Hindley JT, Regan L, Gedroyc WM. Magnetic resonance guided focused ultrasound surgery of uterine fibroids--the tissue effects of GnRH agonist pre-treatment. *European journal of radiology*. 2006;59(2):163-7.
98. Bohlmann MK, Hoellen F, Hunold P, David M. High-Intensity Focused Ultrasound Ablation of Uterine Fibroids - Potential Impact on Fertility and Pregnancy Outcome. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2014;74(2):139-45.
99. Yeaton-Massey A, Loring M, Chetty S, Druzin M. Uterine rupture after uterine artery embolization for symptomatic leiomyomas. *Obstetrics and gynecology*. 2014;123(2 Pt 2 Suppl 2):418-20.
100. Holub Z, Mara M, Kuzel D, Jabor A, Maskova J, Eim J. Pregnancy outcomes after uterine artery occlusion: prospective multicentric study. *Fertility and sterility*. 2008;90(5):1886-91.
101. Goldberg J, Pereira L, Berghella V, Diamond J, Darai E, Seiner P, et al. Pregnancy outcomes after treatment for fibromyomata: uterine artery embolization versus laparoscopic myomectomy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004;191(1):18-21.
102. Pisco JM, Duarte M, Bilhim T, Cirurgiao F, Oliveira AG. Pregnancy after uterine fibroid embolization. *Fertility and sterility*. 2011;95(3):1121 e5-8.
103. Kim MD, Kim NK, Kim HJ, Lee MH. Pregnancy following uterine artery embolization with polyvinyl alcohol particles for patients with uterine fibroid or adenomyosis. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2005;28(5):611-5.
104. Pron G, Mocarski E, Bennett J, Vilos G, Common A, Vanderburgh L, et al. Pregnancy after uterine artery embolization for leiomyomata: the Ontario multicenter trial. *Obstetrics and gynecology*. 2005;105(1):67-76.
105. Scheurig-Muenkler C, Powerski MJ, Mueller JC, Kroencke TJ. Radiation Exposure During Uterine Artery Embolization: Effective Measures to Minimize Dose to the Patient. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2015;38(3):613-22.
106. McPherson K, Manyonda I, Lumsden MA, Belli AM, Moss J, Wu O, et al. A randomised trial of treating fibroids with either embolisation or myomectomy to measure the effect on quality of life among women wishing to avoid hysterectomy (the FEMME study): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2014;15:468.

6. LISTE DER IN DIESER SCHRIFT ZUSAMMENGEFASSTEN PUBLIKATIONEN

Fröling V, Kröncke TJ, Schreiter NF, Scheurig-Muenkler C, Colletini F, Hamm B, Beck A. „Technical Eligibility for Treatment of Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound Surgery.” *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014 Apr; 37 (2): 445-50.

Scheurig-Muenkler C, Lembcke A, **Froeling V**, Maurer M, Hamm B, Kroencke TJ. „Uterine artery embolization for symptomatic fibroids: long-term changes in disease-specific symptoms and quality of life.” *Hum Reprod*. 2011 Aug; 26 (8): 2036-42.

Scheurig-Muenkler C, Koesters C, Powerski MJ, Grieser C, **Froeling V**, Kroencke TJ. “Clinical long-term outcome after uterine artery embolization: sustained symptom control and improvement of quality of life.” *J Vasc Interv Radiol*. 2013 Jun; 24 (6): 765-71.

Froeling V, Scheurig-Muenkler C, Hamm B, Kroencke TJ. „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*. 2012 Jun; 35 (3): 523-9.

Froeling V, Scheurig-Muenkler C, Steffen IG, Schreiter NF, Kröncke TJ. „Change in health-related quality of life and change in clinical symptoms after uterine artery embolization in patients with symptomatic adenomyosis uteri - evaluation using a standardized questionnaire”. *Rofo*. 2012 Jan; 184 (1): 48-52

Froeling V, Meckelburg K, Scheurig-Muenkler C, Schreiter NF, Kamp J, Maurer MH, Beck A, Hamm B, Kroencke TJ. „Midterm results after uterine artery embolization versus MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for symptomatic uterine fibroids.” *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013 Dec; 36 (6): 1508-13

Froeling V, Meckelburg K, Schreiter NF, Scheurig-Muenkler C, Kamp J, Maurer MH, Beck A, Hamm B, Kroencke TJ. „Outcome of uterine artery embolization versus MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for uterine fibroids: long-term results.” Eur J Radiol. 2013 Dec; 82 (12): 2265-9.

7. DANKSAGUNG

Mein herzlichster Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Bernd Hamm, Direktor der Klinik für Radiologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin, der mich stets in vollem Umfang in meiner klinischen und wissenschaftlichen Laufbahn höchst engagiert unterstützte.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Thomas Kröncke, der als mein Mentor sowohl für meine wissenschaftliche als auch klinische Weiterbildung und Förderung eine große Bereicherung dargestellt hat und mir durch seine gewissenhafte und engagierte Arbeit in Forschung, Lehre und Klinik immer ein Vorbild sein wird. Herrn PD Dr. med. Lopez-Hänninen gilt mein ganz besonderer Dank, da er mich für die Radiologie begeisterte, mich zu dieser Berufswahl ermutigte und mir bis heute in beruflicher und privater Hinsicht ein großes Vorbild ist.

Weiterer Dank geht an meine Kolleginnen und Kollegen der Klinik für Radiologie und der Klinik für Gynäkologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin.

Mein persönlicher Dank geht an meinen Mann für seine Stetigkeit und Kraft.

8. ERKLÄRUNG

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Datum

Unterschrift