

Aus dem der Klinik für Gynäkologie, Campus Virchow Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Zum Zusammenhang zwischen
Myomgröße, -lage und -zahl mit Beschwerden.
Eine retrospektive Analyse bei 3279 Frauen unter besonderer
Berücksichtigung von Patientinnen mit einem
Myomdurchmesser ≥ 10 cm

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Frederike Klein

aus Bonn

Datum der Promotion: 04.06.2021

Vorwort

Teile der Ergebnisse wurden von mir bereits im Rahmen eines Posters auf dem wissenschaftlichen Kongress der DGGG (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe) präsentiert. Näheres dazu findet sich unter dem Punkt Anteilserklärung auf Seite 58.

Inhaltsverzeichnis

1.	Tabellenverzeichnis	5
2.	Abbildungsverzeichnis.....	7
3.	Zusammenfassung	8
4.	Abstract	10
5.	Einleitung.....	12
5.1.	Was sind Myome?	12
5.2.	Inzidenz, Prävalenz und Einflussfaktoren	13
5.2.1.	Einfluss des Alters der Frauen auf das Vorkommen der Myome	14
5.2.2.	Einfluss einer Schwangerschaft der Frauen auf das Vorkommen der Myome....	15
5.2.3.	Andere Einflussfaktoren	16
5.3.	Typische von Myomen verursachte Symptomatik und ihre Auswirkung auf die Lebensqualität der Patientinnen.....	17
5.3.1.	Einfluss der Myome auf die verschiedenen Symptomkategorien	18
5.4.	Wissen der Patientinnen und Auswirkungen auf die Symptome	20
5.5.	Aktuelle Therapieansätze.....	21
5.6.	Zusammenfassung der Fragestellungen.....	21
6.	Methodik und Patientinnenkollektiv	22
6.1.	Erhebung des Patientinnenkollektivs	22
6.2.	Myomsprechstunde.....	22
6.3.	Statistische Auswertung.....	23
7.	Ergebnisse.....	26
7.1.	Patientinnen und Myomanzahl, -größe, und -lage	26
7.2.	Häufigkeiten der verschiedenen Beschwerdeangaben	27
7.3.	Korrelationen von sonographisch bestimmter Anzahl, Größe und Lage der Myome mit den subjektiven Beschwerden	28
7.3.1.	Korrelation der sonographisch bestimmten Anzahl mit Beschwerdeangaben.....	28
7.3.2.	Korrelation der sonographisch bestimmten Größe mit den Beschwerdeangaben	29
7.3.3.	Vergleich der Myomgröße < oder ≥ 10 cm und den subjektiv angegebenen Beschwerden	33
7.3.4.	Korrelation der sonographisch bestimmten Lage der Myome mit den subjektiven Beschwerden	35

7.4.	Einschätzung der Myome durch die Patientinnen und Korrelation mit der Symptomstärke	36
7.4.1.	Wissen der Patientinnen über die Anzahl und Größe ihrer Myome	36
7.4.2.	Korrelation der von den Patientinnen vermuteten Größe der Myome und den Beschwerden	37
7.5.	Korrelation der Patienteneigenschaften mit der Größe der Myome	39
7.5.1.	Korrelation Alter und Größe der Myome ≥ 10 cm.....	39
7.5.2.	Korrelation einer bisherigen Schwangerschaft mit der Anzahl an Myomen ≥ 10 cm	42
7.6.	Zusammenhänge zwischen den Symptomen Hypermenorrhoe, Dysmenorrhoe und Dyspareunie	42
8.	Diskussion	43
8.1.	Vergleich der Ergebnisse dieser Untersuchung mit anderen Studien	43
8.1.1.	Vergleich der sonografisch ermittelten Myomparameter mit den subjektiv angegebenen Beschwerden der Patientinnen.	43
8.1.2.	Alter der Patientinnen und Auswirkungen auf die Myome	46
8.1.3.	Bisherige Schwangerschaften der Patientinnen und Auswirkungen auf die Myome	47
8.1.4.	Vorwissen der Patientinnen zu ihren Myomen und Auswirkungen auf die Symptome.....	48
8.2.	Stärken und Limitationen dieser Dissertation	49
9.	Schlussfolgerungen und Ausblick	51
10.	Literaturverzeichnis	52
11.	Eidesstattliche Versicherung	56
12.	Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	57
13.	Lebenslauf	58
14.	Danksagung	59

1. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Häufigkeiten der Myomanzahlen	27
Tabelle 2: Häufigkeiten der Myomgröße	27
Tabelle 3: Häufigkeiten der Myomlagen	27
Tabelle 4: Korrelation der Anzahl der Myome in der Sonografie mit der von den Patientinnen angegebenen Stärke der Schmerzen während der Regelblutung ($p=0,066$)	29
Tabelle 5: Korrelation der Anzahl der Myome in der Sonografie mit der von den Patientinnen angegebenen Blutungsstärke ($p=0,131$)	29
Tabelle 6: Korrelation der Größe der Myome in der Sonografie mit der von Patientinnen angegebenen Stärke der Schmerzen während der Regelblutung ($p<0,001$)	30
Tabelle 7: Korrelation der Größe der Myome in der Sonografie mit der von den Patientinnen angegebenen Dysmenorrhoe ($p<0,001$)	31
Tabelle 8: Korrelation der Größe der Myome in der Sonografie mit der von den Patientinnen angegebenen Stärke des Druckgefühls auf die Blase ($p=0,738$)	31
Tabelle 9: Korrelation der Größe der Myome in der Sonografie mit der von den Patientinnen angegebenen Druck auf die Blase ($p<0,001$)	32
Tabelle 10: Korrelation der Größe der Myome in der Sonografie mit der von den Patientinnen Schmerzen während dem Geschlechtsverkehr ($p=0,840$)	32
Tabelle 11: Korrelation der Myomgröße ≥ 10 cm und < 10 cm in der Sonografie und der von den Patientinnen angegebenen Stärke des Druckgefühls auf die Blase ($p=0,003$)	34
Tabelle 12: Korrelation der Myomgröße ≥ 10 cm und < 10 cm in der Sonografie und der von den Patientinnen angegebenen Stärke des Druckgefühls im Unterbauch ($p<0,001$)	34
Tabelle 13: Korrelation der Myomgröße ≥ 10 cm und < 10 cm in der Sonografie und der von den Patientinnen angegebenen Stärke der Schmerzen während des Geschlechtsverkehrs ($p=0,015$)	34
Tabelle 14: Korrelation der submukösen Lage der Myome in der Sonografie mit den von den Patientinnen angegebenen Stärke der Schmerzen während der Regelblutung ($p<0,001$)	35
Tabelle 15: Korrelation der submukösen Lage der Myome mit der von den Patientinnen angegebenen Blutungsstärke ($p<0,001$)	35
Tabelle 16: Korrelation der Lage der Myome in der Sonografie und der von den Patientinnen angegebenen Stärke des Druckgefühls auf die Blase $p>0,005$	36
Tabelle 17: Vergleich der Patientinnenangabe zur Myomgröße mit der sonographisch erhobenen Myomgröße	37

Tabelle 18: Vergleich der Patientinnenangabe zur Myomanzahl mit der sonographisch erhobenen Myomanzahl	37
Tabelle 19: Korrelation der subjektiv vermuteten Größe der Myome mit der von den Patientinnen angegebenen Stärke des Druckgefühls im Unterbauch ($p < 0,001$)	38
Tabelle 20: Korrelation der subjektiv vermuteten Größe der Myome mit der von den Patientinnen angegebenen Stärke des Druckgefühls auf die Blase ($p < 0,001$)	38
Tabelle 21: Korrelation der subjektiv vermuteten Größe der Myome mit der von den Patienten angegebenen Stärke des Druckgefühls auf die Blase ($p = 0,206$)	39
Tabelle 22: Zusammenhang zwischen den Symptomkategorien Hypermenorrhoe, Dysmenorrhoe und Dyspareunie	42

2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Häufigkeiten der von den Patientinnen angegeben Beschwerdestärken in Prozent pro Kategorie schwach (1-3), mittel (4-7) oder stark (8-10).	28
Abbildung 2:	Alter der Patientinnen mit einem sonografisch ermittelten Myom < 10 cm	40
Abbildung 3:	Alter der Patientinnen mit einem sonografisch ermittelten Myom ≥ 10 cm	40
Abbildung 4:	Vergleich der erwarteten und beobachteten Alter der Patientinnen mit einem sonografisch ermittelten Myom < 10 cm	41
Abbildung 5:	Vergleich der erwarteten und beobachteten Alter der Patientinnen mit einem sonografisch ermittelten Myom ≥ 10 cm	41

3. Zusammenfassung

Ziel:

Hauptfrage:

Sind bestimmte myombedingte Beschwerden mit den Myomparametern Anzahl, Größe oder Lage der Myome verbunden?

Nebenfragen:

Welche myomassoziierten Beschwerden treten in welcher Häufigkeit auf, insbesondere die schwere Symptomausprägung (Skalenwerte 8-10)?

Welche myomassoziierten Beschwerden treten in welcher Häufigkeit bei Frauen mit Myomen ≥ 10 gegenüber Myomen von < 10 cm Myomdurchmesser auf?

Kennen die Myompatientinnen ihren Myombefund?

Wie viele Frauen nahmen größere/mehr Myome an, als sonographisch nachweisbar; Hat diese Annahme einen Einfluss auf die Beschwerden?

Methodik:

Grundlage der Untersuchung sind die Fragebögen von 3279 Myom-Patientinnen einer Myom-Sprechstunde an der Berliner Charité. Auf diesen ordneten die Frauen ihre Beschwerdestärke auf acht Likert-Skalen (0-10) ein und machten Angaben zu ihrer Myomgröße und -anzahl. Diese Angaben wurden mit den zugehörigen transvaginalen Sonografiebefunden korreliert und statistisch ausgewertet.

Ergebnisse:

Am häufigsten wurden die Symptome Hypermenorrhoe (89,6%) und Dysmenorrhoe angegeben (72,3 %).

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Größe der Myome und den Beschwerden Dysmenorrhoe ($p < 0,001$) und Druck auf die Blase ($p < 0,001$), nicht aber mit den Symptomen Dyspareunie ($p = 0,738$) und Hypermenorrhoe ($p = 0,840$) gefunden werden. Beim Vergleich der Myome ≥ 10 cm gegenüber < 10 cm zeigte sich ein

Unterschied in Häufigkeit der Angabe der Symptome Druck auf die Blase ($p=0,003$), Druck im Unterbauch ($p<0,001$) und Dyspareunie ($p=0,015$). Patientinnen mit Myomen ≥ 10 cm waren durchschnittlich älter, als Patientinnen mit Myomen < 10 cm. Zwischen der Parität und der Größe der Myome gab es keine Korrelation ($p=0,452$).

Die Patientinnen waren besser über ihre Myomanzahl als über die Myomgröße informiert. Auch konnte gezeigt werden, dass Frauen, die ihr Myom größer einschätzen, signifikant häufiger Druck im Unterbauch ($p<0,001$), Druck auf die Blase ($p<0,001$), aber nicht Dyspareunie ($p=0,206$) angaben. Zwischen den Symptomen Hypermenorrhoe, Dysmenorrhoe und Dyspareunie gab es moderate paarweise Korrelationen.

Schlussfolgerungen:

Da die Symptome Druck auf den Unterbauch und Druck auf die Blase signifikant öfter bei großen Myomen auftreten, könnten vor allem Patientinnen mit diesen Beschwerden von einer (operativen) Therapie ihrer Myome profitieren. Gleichzeitig zeigten sich aber auch hier weitere Einflussfaktoren, sodass hier eine weitere prospektive Analyse notwendig ist.

4. Abstract

Aim:

The primary aim of this work was to analyze whether there are any correlations existing between the number, size or location of the leiomyomas and the women's symptoms.

In addition, the following questions were examined:

How differs the frequency of myoma-related symptoms of women with myomas ≥ 10 cm compared to women with myomas < 10 cm?

What is the frequency and intensity of the myoma-related symptoms?

How much do the patients know about their myomas?

How many women believe their myomas to be more/bigger than it was confirmed by sonography? And does this presumption affect their symptoms in any way?

Methods:

This study is a retrospective analysis of patient's data collected from January 2009 until December 2016 who visited the myoma clinic at the Charité in Berlin. The patients were asked about the size and number of their myomas as well as the symptoms induced by the myomas on a 0-10 Likert scale questionnaire. Afterwards these data were compared with the number, size and location of the myomas determined by a transvaginal and abdominal ultrasound exam.

Results:

The two most frequent symptoms were hypermenorrhea (89,6 %) and dysmenorrhea (72,3 %).

There was a significant correlation between the size of the myomas and dysmenorrhea ($p < 0.001$) and bladder pressure ($p < 0.001$), but not dyspareunia ($p = 0.738$) or hypermenorrhea (0.840). Comparing myomas ≥ 10 cm to myomas < 10 cm there was a significant difference in the frequency of reported bladder pressure ($p = 0.003$), lower abdominal pressure ($p < 0.001$) and dyspareunia (0.015) between the two size classes.

The average age of patients with myomas ≥ 10 cm was significantly older than the age of patients with myomas under 10 cm. There was no correlation between parity and the probability of having myomas ≥ 10 cm.

The patients knew more about the number of their myomas than about their size. Patients who assumed large myomas reported significantly more lower abdominal pressure ($p < 0.001$), bladder pressure ($p < 0.001$), but not dyspareunia ($p = 0.206$).

There was a significant pairwise correlation between the symptoms hypermenorrhea, dysmenorrhea and dyspareunia.

Conclusion:

Concluding that the two symptoms abdominal pressure and bladder pressure increased significantly with the size of the myomas, patients with these symptoms could benefit from (operative) therapies in particular. However, there might be other influencing factors so further prospective studies are necessary.

5. Einleitung

5.1. Was sind Myome?

Myome sind gutartige Tumoren des weiblichen Genitaltraktes. Sie bestehen hauptsächlich aus glatten Muskelzellen und enthalten unterschiedliche Mengen an fibrösem Gewebe. Wenn die Myome wachsen, komprimieren sie die umliegenden Strukturen (das Myometrium und das Bindegewebe). Dadurch kommt es zur Ausbildung einer Art Pseudokapsel, die reich an Kollagen, Neurofasern und Blutgefäßen ist. Zeitweise wird die Oberfläche der Pseudokapsel durch Verbindungen aus Kollagen und Blutgefäßen unterbrochen, die das Myom im Myometrium verankern. Das führt zu einer glatten Abgrenzung zwischen der Pseudokapsel und dem Myom und zwischen der Pseudokapsel und dem Myometrium (1). Die Myome entstehen durch eine Transformation der glatten Muskelzellen/ bzw. der konnektiven Fibroblasten aus der Muskelschicht des Uterus und einer Veränderung der extrazellulären Matrix (EZM). Es handelt sich um monoklonale Tumoren, die Progesteron- und Östrogen-abhängig sind und vorrangig bei Frauen im reproduktiven Alter vorkommen (2). Die genaue Genese bzw. Ursache für das Entstehen eines Myoms ist nicht bekannt, aber es gibt verschiedene Faktoren und Modulatoren, die in Betracht gezogen werden. Mit 50-85 % ist das MED12-Gen das häufigste mutierte Gen bei Myomen und wird deshalb als Ursache vermutet, allerdings konnte auch hier noch kein eindeutiger Ursache-Wirkungs-Mechanismus gezeigt werden (3). Es gibt einige weitere genetische oder epigenetische Faktoren, bei denen eine Veränderung in Myomen gefunden wurde. Dennoch ist dieser Teil noch nicht endgültig verstanden. Dies liegt auch an der Heterogenität der Myome, d.h. an der großen Variabilität von genetischen Faktoren, Umweltfaktoren, Größe, Anzahl, Wachstumsrate, Beeinflussung durch Hormone und vielen weiteren Einflüssen, die die Myome so unterschiedlich beeinflussen.

Der Uterus kann histologisch in verschiedene Schichten eingeteilt werden. Von außen nach innen unterscheidet man das Perimetrium (Tunica serosa), das Myometrium (Muskelschicht aus glatter Muskulatur) und das Endometrium (Nidations Schleimhaut). Die Einteilung der Position der Myome erfolgte in dieser Untersuchung nach ihrer Lokalisation

in den Schichten des Uterus und ihrer Ausdehnungsrichtung. Dabei werden unterschieden:

- Submuköse Myome wachsen von dem Myometrium in das Endometrium hinein.
- Intramurale Myome befinden sich ausschließlich im Myometrium.
- Subseröse Myome ragen vom Myometrium in die Serosa hinein.
- Transmurale Myome betreffen alle Schichten des Uterus.

Auch üblich ist die Einteilung in die FIGO Klassifikation, bei der Myome je nach Lage in die Klassen I-VIII eingeteilt werden (4). Zusätzlich kann die Lokalisation nach anatomischen Lagebezeichnungen unterteilt werden. Hierbei ergeben sich die Bezeichnungen Hinterwand, Vorderwand, Seitenwand, intraligamentär und zervikal.

5.2. Inzidenz, Prävalenz und Einflussfaktoren

Uterusmyome sind die häufigsten Tumore des weiblichen Genitaltrakts. Die genaue Prävalenz in der Gesamtbevölkerung ist schwer zu schätzen. Das liegt daran, dass vermutlich 70-75 % der Frauen mit Myom keine Beschwerden haben und somit oft nur durch Zufall im Rahmen anderer Untersuchungen die Diagnose gestellt bekommen (5).

Die Daten zur Prävalenz in internationalen Untersuchungen schwanken zwischen 20% aller Frauen bis zu über 80 % der Frauen im gebärfähigen Alter. Die meisten Studien stammen aus den USA. So wurden in einer Studie von Baird et al. 1346 Frauen zufällig aus einem Urban Health Plan ausgewählt. Von diesen hatten 35 % eine bekannte Myom-Diagnose. Bei den anderen Frauen konnte in 51 % der Fälle ein Myom bei der Sonografie-Untersuchung gefunden werden. Insgesamt wurden im Alter von 50 Jahren eine kumulative Inzidenz von fast 70 % bei kaukasischen Frauen und über 80 % bei afroamerikanischen Frauen festgestellt (6). In einer deutschen Studie von 2015, in der 2296 Frauen aus sieben verschiedenen ambulanten Gynäkologie-Praxen sonografisch untersucht wurden, gab es eine durchschnittliche Prävalenz von 41,6 % (7). Hingegen war in einer schwedischen Studie von Borgfeldt und Andolf die Prävalenz mit 5,4 % im Alter zwischen 25-40 Jahren deutlich niedriger (8).

Wiederum deutlich höher ist die Prävalenz bei einer Untersuchung von Cramer und Patel, bei der 100 Hysterektomie Präparate histologisch untersucht wurden. Hierbei fand man in 77 Uteri Myome und in 84 % auch multiple, also mehr als ein Myom (9).

Die großen Schwankungen der Zahlen zur Inzidenz je nach Studienart zeigen, dass die Inzidenz von Myomen neben der ethnischen Zugehörigkeit von einer ganzen Reihe Faktoren wie Alter, Parität und Umwelteinflüssen beeinflusst werden.

Zudem muss beachtet werden, dass Studien, die nur Frauen mit bekannter Myom-Diagnose einschließen, vermutlich das wahre Vorkommen der Myome unterschätzen, während histologische Studien an Hysterektomie-Präparaten die Inzidenz eher zu hoch einschätzen, da sie vorrangig symptomatische Frauen betrachten, bei denen nicht-operative Therapien vermutlich nicht gewirkt haben.

5.2.1. Einfluss des Alters der Frauen auf das Vorkommen der Myome

Die Prävalenz der Myome ist abhängig vom Alter der Patientinnen. Myome entstehen nach der Menarche und sind nach der Menopause rückläufig (10). Auch steigt die Wahrscheinlichkeit ein Myom zu haben mit dem Lebensalter an. Im höheren Alter ist dies dann wieder rückläufig. Auch wenn sich die genauen Prozentzahlen je nach Studienpopulation, Land, Methodik und anderen Faktoren unterscheiden, ist dieser Trend in den Studien eindeutig (7-13). In der Studie von Ahrendt et al. von 2015 stieg die Prävalenz von 21,3 % bei Frauen zwischen 30 und 35 Jahren auf 62,8 % im Alter zwischen 46 und 50 Jahren an. Danach nahm die Prävalenz wieder ab (56,1 % zwischen 51 und 55 Jahren und 29,4 % bei einem Alter über 55 Jahren (7)).

In einer amerikanischen Studie, in der Frauen zwischen 35 und 49 Jahren zufällig ausgewählt wurden, zeigt sich, dass die kumulative Inzidenz mit dem Alter anstieg. Allerdings ist dieser Anstieg im höheren Alter weniger stark (6).

In einer Studie von 2018 von Bray et al. konnte eine nonlineare Assoziation zwischen steigendem Alter der Frauen und der Größe und Anzahl der Myome gezeigt werden (11).

Im Gegensatz dazu beschrieben Cramer und Patel in ihrer Studie, in der Hysterektomie-Präparate histologisch untersucht wurden, dass nach der Menopause Myome zwar nicht seltener vorkommen, aber die Anzahl und die Größe signifikant geringer sind (9). Zusätzlich konnte in einigen Studien ein Zusammenhang zwischen jungem Alter bei der Menarche und einem erhöhten Vorkommen von Myomen gezeigt werden (6, 11-14). Dies kann damit erklärt werden, dass diese Tumoren hormonsensitiv ist und jedes weitere Jahr mit hormonellen Zyklen ein zusätzliches Risiko für die Entstehung der Myome darstellt

(15). In der Studie von Ahrendt et al. mit Patientinnen aus gynäkologischen Praxen in Deutschland konnte hier wiederum kein Zusammenhang gezeigt werden (7).

5.2.2. Einfluss einer Schwangerschaft der Frauen auf das Vorkommen der Myome

Während der Schwangerschaft haben Myome eine besondere klinische Relevanz. Viele Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch kommen in die Sprechstunde zur Abklärung der Myome als mögliche Ursachen. Unter anderem stellt sich die Frage, inwieweit eine oder mehrere Schwangerschaften das Wachstum oder das Vorhandensein eines Myoms beeinflussen. Oder ob von der anderen Perspektive aus betrachtet ein Myom einen negativen Effekt auf die Schwangerschaft hat. Die Daten zu diesen Zusammenhängen sind nicht übereinstimmend und dieses Thema ist schwer zu untersuchen, da es neben Myomen noch sehr viele andere Einflussfaktoren auf die Entstehung oder den Verlauf einer Schwangerschaft gibt.

Verschiedene Studien zeigten, dass Frauen, die noch kein Kind geboren haben, ein erhöhtes Risiko für das Vorhandensein eines Myoms haben und dass Frauen, die bereits ein Kind geboren haben somit ein erniedrigtes Risiko für ein Myom aufweisen (16). Auch sank das Risiko unter anderem in den Untersuchungen von Chen et al. und Parrazini mit der steigenden Anzahl der Schwangerschaften (17, 18). In der Untersuchung von Ahrendt et al. hatten Frauen, die nullipara waren signifikant mehr Myome als Frauen, die bereits mindestens einmal schwanger waren. Allerdings stieg die Anzahl der Myome zuerst mit der Anzahl der Schwangerschaften und nahm dann aber bei weiterem Anstieg der Schwangerschaften wieder ab (7).

Der potenziell protektive Effekt von Schwangerschaften wurde von Laughlin et al. 2010 untersucht, indem 171 schwangeren Frauen mit einem bekannten Myom systematisch gescreent wurden. Hierbei wurde bei 36 % ein Verschwinden des Myoms nach 3-6 Monaten beobachtet, während sich bei den restlichen Frauen das Myom verkleinerte (19). In einer ähnlich konzipierten Studie beobachtete Parker kein Wachsen der Myome in 69 %, und bei den restlichen 31 % nahm die Größe der Myome meist vor dem 3. Schwangerschaftsmonat zu, aber nach der Entbindung war diese Entwicklung dann wieder rückläufig (20).

Wenn die Zeit, die seit der letzten Entbindung vergangen ist, kurz ist, geht dies auch mit einem erniedrigten Risiko für das Vorhandensein eines Myoms einher (13, 21). So scheint

ein hohes Alter bei der ersten Geburt das Risiko zu senken (13, 21, 22). Das Stillen des Kindes zeigte bei der Nurses´ Health Study 2 (NSH 2) eine Erniedrigung des Risikos (21), aber in einer anderen Studie von Laughlin et al. konnte keine Auswirkung auf das Vorhandensein der Myome gezeigt werden (23).

5.2.3. Andere Einflussfaktoren

Neben den genannten Faktoren ethnische Herkunft, Alter und Schwangerschaft gibt es noch eine ganze Reihe weiterer Faktoren, die in dieser Untersuchung allerdings nicht untersucht wurden. Dennoch sollte man sie bei der Betrachtung der Ergebnisse immer als mögliche Einflussfaktoren im Hinterkopf haben.

Wise und Laughlin-Tommaso betrachteten in einem Review von 2016 verschiedene Faktoren, die das Risiko auf das Vorhandensein eines Myoms möglicherweise beeinflussen und hier kurz genannt werden (16). So scheint ein hoher BMI zumindest in den meisten Studien zu einem höheren Myomrisiko zu führen, was mit erniedrigtem Level von Sexualhormon-bindenden Globulin und damit erhöhter Bioverfügbarkeit von Östrogen erklärt wird. Allerdings muss hier auch bedacht werden, dass eine Ultraschalluntersuchung bei übergewichtigen Frauen weniger sensitiv ist. Zwischen Rauchen und dem Risiko ein Myom zu bekommen, gab es in einigen früheren Studien zwar eine inverse Assoziation. Dies konnte aber in aktuellen Studien nicht gezeigt werden. Auch gibt es Studien, die eine positive Assoziation von Alkohol, Kaffee bzw. Koffein zeigen konnten. Weiterhin zeigte das Essen von Früchten und Gemüse einen protektiven Effekt auf das Vorhandensein von Myomen. Auch wenn in vitro eine Assoziation zwischen IGF-1 und dem Myomrisiko gezeigt werden konnte, hatten erhöhte Plasma Level keinen Einfluss. Diabetes scheint protektiv auf das Entstehen der Myome zu wirken, was mit einer schlechteren Vaskularisierung erklärt wurde. Der Zusammenhang zwischen der Einnahme oraler Kontrazeptiva und Myomen wurde zwar sehr genau untersucht, es waren aber keine klaren Muster erkennbar. Postmenopausale Hormonsubstitution erhöhte das Risiko eines Myoms in den meisten Studien.

5.3. Typische von Myomen verursachte Symptomatik und ihre Auswirkung auf die Lebensqualität der Patientinnen

Einige der Myome bleiben asymptomatisch und werden deshalb oft nicht entdeckt oder sind reine Zufallsbefunde im Rahmen anderer Untersuchungen. Die nicht symptomatischen Myome benötigen in der Regel auch keine Therapie.

Jedoch haben 20-50 % der Frauen mit Myomen Beschwerden. Zu diesen Beschwerden gehören üblicherweise die Symptome Dysmenorrhoe, Hypermenorrhoe, also eine verstärkte Regelblutung, verringerte Speicherkapazität der Harnblase und ein damit verbundenes Druckgefühl auf der Blase, Dyspareunie und Schmerzen im Unterbauch. Häufig präsentieren sich die Patientinnen auch mit mehreren dieser Beschwerden (22).

Und auch wenn Myome wie oben beschrieben gutartig sind, haben sie durch die oben beschriebene hohe Prävalenz in der Bevölkerung eine große Bedeutung im klinischen Alltag der Gynäkologie. Auch sind diese Beschwerden mit einem erhöhten Gebrauch des Gesundheitssystems verbunden. Die Gesamtkosten aufgrund von Myomektomien und Hysterektomien in den USA beliefen sich im Jahr 2000 auf 2,1 Milliarden Dollar, wobei die jährlichen Kosten einer Patientin im Durchschnitt 4.624 \$ ausmachten. Auch in Deutschland gab es 2011 75.641 stationäre Fälle aufgrund von Myomen (24) und es konnte gezeigt werden, dass die durch Myome verursachten Beschwerden zu einem Arbeitsausfall führen können (25).

Neben dieser finanziellen und gesundheitspolitischen Bedeutung hat ein Myom einen großen Einfluss auf das Krankheitsgefühl und somit die Lebensqualität der betroffenen Frauen. Es gibt mehrere Studien zur Untersuchung dieser Lebensqualität, in der der negative Einfluss dieser Krankheit deutlich wird.

In einer Studie mit 1287 französischen Patientinnen gaben die 302 Frauen, die ein symptomatisches Myom hatten, in 64 % einen moderaten bis sehr hohen Einfluss der Myome auf ihre Lebensqualität an. Deutlich beeinflusst waren die Bereiche Sorge, Energie und Selbstbewusstsein. Die Symptome, die bei den Betroffenen großen Dysstress auslösten waren Hypermenorrhoe, Erschöpfungsgefühl und Druck im Unterbauch. Auch das sexuelle Verlangen der Patientinnen wurde in 41 % als reduziert angegeben. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass das allgemeine Wohlbefinden deutlich durch die Myome eingeschränkt wurde und das soziale, emotionale und

professionelle Leben der Frauen mit symptomatischen Myomen negativ beeinflusst wurde (26).

Der Einfluss auf das Arbeitsleben der Frauen konnte auch in einer Studie von Borah et al. gezeigt werden, in der Frauen mit symptomatischen Myomen befragt wurden. Hier gab fast ein Drittel der arbeitstätigen Frauen mit symptomatischem Myom an, wegen ihres Myoms schon einmal nicht zur Arbeit gegangen zu sein. 24 % glauben, dass das Myom sie davon abhält, ihr eigentliches Karrierepotenzial zu erreichen (27).

Die große Beeinträchtigung der Lebensqualität und die reduzierte Produktivität im Arbeitsleben konnte auch in einer Untersuchung von Downes et al. bestätigt werden, in der Frauen aus 5 verschiedenen Ländern befragt wurden (25).

5.3.1. Einfluss der Myome auf die verschiedenen Symptomkategorien

Patientinnen mit gleichen pathologischen Befunden können unterschiedliche Beschwerden und Beschwerdeintensitäten berichten. Ob das Vorhandensein eines Myoms zu bestimmten Beschwerden führt, wurde in einigen Studien untersucht.

Hypermenorrhoe

In einer Studie von Wegienka et al. wurden Frauen zwischen 35 und 49 Jahren untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass Frauen mit Myomen deutlich häufiger unter starker Blutung leiden als Frauen ohne Myom (28). Auch in einer Internet-basierten Studie mit über 21.000 Frauen gaben Frauen, die ein Myom haben, signifikant häufiger an, starke, verlängerte oder irreguläre Blutungen zu haben (29). Im Gegensatz dazu fand eine Untersuchung unter italienischen Frauen keine Korrelation zwischen dem Vorhandensein eines Myoms und einer verstärkte Menstruationsblutung (30).

Schmerzen

Unterbauchschmerzen sind ein relativ häufiges Symptom bei Frauen mit Myomen. Allerdings ist der Unterschied zwischen Frauen ohne und mit Myom relativ gering (31). In einer Studie bei der zufällig ausgewählte Frauen untersucht wurden, zeigten sich in der Gruppe der Frauen mit Myom mehr Schmerzen in den Kategorien moderate oder schwere nicht zyklische Unterbauchschmerzen, aber keine höhere Inzidenz von moderater bis schwerer Dysmenorrhoe (32).

Dyspareunie

Auch zeigte sich in der oben genannten Studien von Lippman et al. und Zimmerman et al. eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Angeben einer moderaten oder schweren Dyspareunie, wenn die Frau ein Myom hat (29, 33). Ein signifikanter Zusammenhang konnte auch in weiteren Studien gezeigt werden (34, 35). Eine Studie hingegen konnte diesen Zusammenhang nicht bestätigen, wobei außer der unterschiedlichen Stichprobenzusammensetzung keine Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse gefunden werden konnte (36).

Einfluss auf die Harnblase

Es besteht ein Zusammenhang zwischen den Symptomen Inkontinenz, erhöhtem Miktionsdrang oder erhöhter Miktionsfrequenz bzw. erhöhtem Druckgefühl auf die Urinblase und dem Vorhandensein eines Myoms (29, 35). Zusätzlich konnten Pron et al. eine Reduktion der Beschwerden Harndrang und Miktionsfrequenz nach erfolgter Behandlung der Myome mittels UAE (Uterusarterienembolisation) zeigen (37).

Parameter

Deutlich weniger Studien betrachten systematisch die verschiedenen Myomparameter wie Größe, Anzahl und Lage der Myome. In manchen Studien wurden auch Myomparameter und die Beschwerden untersucht und es konnten teilweise Zusammenhänge gezeigt werden

Zu nennen ist hier eine Studie von Foth et al., in der Frauen aus sieben deutschen gynäkologischen Praxen untersucht wurden und zu ihren Beschwerden befragt wurden. Es zeigt sich, dass die Anzahl der Myome den größten Einfluss auf das Vorhandensein der Symptome hatte, gefolgt von der Größe. Weiterhin wurde beobachtet, dass das Symptom Hypermenorrhoe sowohl mit der Größe als auch mit der Anzahl der Myome korreliert, nicht aber mit der Lage. Auch auf die Symptome Dysmenorrhoe und Unterbauchschmerzen stiegen mit steigender Anzahl der Myome an (38).

Oft gaben die Frauen in der Untersuchung von Foth et al. mehrere Symptome an, wobei die Symptome Hypermenorrhoe und Dysmenorrhoe am häufigsten vorkamen (21, 38). In unserer Untersuchung soll hier auch nochmal der Zusammenhang zwischen diesen

Symptomen (bzw. zusätzlich auch noch dem Symptom Dyspareunie) untersucht werden, um zu sehen ob sich diese Beschwerden gegenseitig bedingen.

Es gibt aber erstaunlich wenig Studien, die die Zusammenhänge zwischen den einzelnen Eigenschaften der Myome und den Symptomen systematisch untersuchen. Dies könnte helfen zu verstehen, warum Myome bei manchen Frauen Beschwerden verursachen und bei anderen nicht.

In dieser Untersuchung soll untersucht werden, ob es einen Zusammenhang zwischen Myomparametern wie der Anzahl, Größe und Lage und den Beschwerden der Patientinnen gibt. Dieses Wissen und damit eine bessere Einschätzungsfähigkeit, ob die von der Patientin berichteten Beschwerden mit dem Sonografiebefund übereinstimmen, ist für den klinischen Alltag von großer Bedeutung. Denn detailliertes Wissen über die Frequenz einzelner Symptome, deren Kombination und die Beziehung zu der Größe, Anzahl und Lage ermöglicht es die passende Therapie aus den vielen Optionen zu wählen.

5.4. Wissen der Patientinnen und Auswirkungen auf die Symptome

Auch im Arbeitsalltag eines Gynäkologen spielen subjektive Beschwerden, die durch somatische Befunde nicht erklärbar sind, eine große Rolle. Aus diesem Grund soll hier das Vorwissen der Patientinnen in dieser Untersuchung abgefragt werden. Es gibt Studien, die zeigen, dass Frauen mit dem gleichen Myombefund sehr unterschiedliche Beschwerdebilder zeigen können. Ursachen für diese Diskrepanzen können sehr unterschiedlich sein und beinhalten möglicherweise die Vorkenntnisse oder Fehleinschätzungen der Patientinnen zu ihren Myomen. Da eben von dieser Einschätzung der Patientinnen die Lebensqualität der Betroffenen maßgeblich abhängt, ist die Erhebung dieser ein wichtiger Teil, um sich ein Gesamtbild der Ursachen der Symptome zu machen. Ob dieses Wissen über das Krankheitsbild der Myome eine Auswirkung auf die Therapieentscheidung hat, wurde auch in einer prospektiven Studie mit 300 Frauen getestet. Zwar entschieden sich die Frauen, die besser informiert worden waren, nicht für eine andere Behandlungsoption, allerdings waren sie zufriedener mit ihrer Entscheidung und die Entscheidung entsprach eher ihren persönlichen Vorlieben (39).

Auch unsere Arbeitsgruppe konnte in einer Untersuchung zeigen, dass die von den Patientinnen vermuteten Größe und Anzahl der Myome eine Auswirkung auf die Symptome Druck auf die Blase und Druckgefühl im Unterbauch haben (40).

5.5. Aktuelle Therapieansätze

Nicht die hohe Prävalenz, sondern die bestehenden Symptome erfordern eine ausreichende Behandlung. Laut einer amerikanischen Studie gibt es durchschnittlich eine 3,6-jährige Dauer zwischen dem Auftreten der Symptome und Beginn der Therapie (27).

Es gibt sowohl konservative als auch operative Therapiemöglichkeiten. Um aus dieser Vielzahl an Therapieoptionen die individuell passende auszuwählen, müssen viele Faktoren beachtet werden. Außerdem bedarf es guter und genauer Kenntnisse über die Ursachen dieser Beschwerden. Zwar sind die typischen Beschwerden, die durch Myome verursacht werden, schon lange bekannt. Genaue Untersuchungen zur Häufigkeit einzelner Symptome, der Kombination dieser und der Zusammenhang mit anamnestischen Daten, Anzahl, Größe und Lage der Myome besteht aber nur in einem eingeschränkten Maße.

5.6. Zusammenfassung der Fragestellungen

Zusammenfassend sollte also folgende Hauptfragestellung beantwortet werden:

- Sind bestimmte myombedingte Beschwerden mit den Myomparametern Anzahl, Größe, Volumen oder Lage der Myome verbunden?

Weiterhin sollen folgende Nebenfragen betrachtet werden:

- Welche myomassoziierten Beschwerden treten in welcher Häufigkeit auf, insbesondere die schwere Symptomausprägung (Skalenwerte 8-10)?
- Welche myomassoziierten Beschwerden treten in welcher Häufigkeit bei Frauen mit Myomen ≥ 10 gegenüber Myomen von < 10 cm Myomdurchmesser auf?
- Kennen die Myompatientinnen ihren Myombefund (Größe, Zahl)?
- Wie viele Frauen nahmen größere/mehr Myome an als sonographisch nachweisbar; Hat diese Annahme einen Einfluss auf die Beschwerden?

6. Methodik und Patientinnenkollektiv

6.1. Erhebung des Patientinnenkollektivs

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patientinnen, die sich im Zeitraum von Februar 2009 bis Dezember 2016 erstmals in der Myomsprechstunde der Charité, Campus Virchow-Klinikum (CVK) vorstellten. Aus der Auswertung ausgeschlossen wurden alle Patientinnen, deren Akten in Hinblick auf Ultraschallbefunde oder Fragebögen unvollständig waren, die nachweislich kein Myom hatten oder den sonografischen Verdacht auf eine Adenomyosis uteri ohne vorhandene Myome. Die Akten sämtlicher verbleibender Patientinnen wurden von einer Gruppe von Studentinnen gemeinsam mit der Autorin im Rahmen medizinischer Hausarbeiten und dieser Untersuchung gesichtet und die unten benannten Daten in eine Datenbank eingepflegt. Die statistische Auswertung erfolgte im Rahmen der aktuellen Arbeit mit Unterstützung durch Professor Wernecke (Sostana GmbH) mit dem SPSS-Programm (Version 24.0).

6.2. Myomsprechstunde

Die Abläufe in der Myomsprechstunde sind jeweils einheitlich, indem die Patientinnen nach der Anmeldung einen Fragebogen ausfüllten. Anschließend wurde die Patientin in den Untersuchungsraum gebeten und nochmals zu ihren Beschwerden befragt, bevor sie mithilfe eines transvaginalen oder transabdominellen Ultraschalls untersucht wurden. Anschließend wurden das weitere Vorgehen und die Therapieempfehlung besprochen.

Ultraschallbefund

Die Patientinnen erhielt eine transvaginale und/oder eine transabdominale Ultraschalluntersuchung. Den Untersuchungsbefund erhob stets der gleiche Untersucher (M. D.) mittels des gleichen Ultraschallgerätes (Combison 420 Ultrasound, Kretztechnik, Österreich). Der Untersuchungsbefund wurde dann mit den Informationen zu Anzahl, Lage und Größe beschrieben und in eine Uterusskizze eingezeichnet

Fragebogen

Der Routinefragebogen wurde den Patientinnen im CVK vor der Myomsprechstunde ausgeteilt und setzt sich aus zwei Abschnitten zusammen. Insgesamt wurden 50 Variablen mit einbezogen.

Der erste Teil des Fragebogens bestand aus allgemeinen Fragen zu Geburtsdatum, bisherigen Schwangerschaften, Fehlgeburten, Schwangerschaftsabbrüchen, Anzahl der geborenen Kinder, Kinderwunsch und der bisherigen Dauer, diesen umzusetzen; Unterleibsoperationen und Einnahme von Hormonpräparaten, vorhandenen Allergien, Vorerkrankungen wie Nieren- oder Schilddrüsenerkrankungen und regelmäßiger Medikamenteneinnahme.

Im zweiten Fall sollten spezielle gynäkologische Fragen beantwortet werden:

- zur Regelmäßigkeit und der Dauer der Regelblutung, dem Auftreten von Zwischenblutungen oder dem bereits erfolgten Einsetzen der Menopause,
- ob und seit wann Myome bekannt sind, welche Größe und Lage diese nach den Informationen der Patientinnen haben.

Anschließend wird der Grad der myombedingten Beschwerden mit Hilfe einer 11er-Likert-Skala, bei der 0-keinen Beschwerden und 10 -maximalen Beschwerden entspricht, durch die Patientinnen eingestuft. Hier wurden folgende Beschwerdequalitäten erfragt:

- Blutungsstärke, Schmerzen vor der Regelblutung, Schmerzen während der Regelblutung, Schmerzen beim Geschlechtsverkehr, Rückenschmerzen bzw. Schmerzen, die in die Beine ziehen, Druck auf die Blase, Druckgefühl bzw. Fremdkörpergefühl im Unterleib, Blähungen bzw. Verstopfung

Anschließend konnten die Patienten andere Beschwerden, die sie auf die Myome zurückführen, als Freitext einfügen.

6.3. Statistische Auswertung

Um den Vergleich der Beschwerden übersichtlicher zu gestalten wurden die Beschwerden in 4 Symptomkategorien zusammengefasst: 0 als keine, 1-3 als leichte, 4-7 als mittlere und 8-10 als starke Beschwerden.

Die Größe der Myome wurde in 3 Dimensionen beschrieben: Länge, Breite und Höhe der Myome. Für die Einteilung der Myomgröße wurde jeweils nur die größte Dimension betrachtet. Anschließend wurden die Myome in Gruppen eingeteilt: Myome < 2 cm waren Kategorie 1, zwischen 2 und < 5 cm Kategorie 2, von 5 cm bis < 8 cm Kategorie 3 und von 8 bis < 10 cm Kategorie 4. Myome ab einer Größe von 10 cm wurden Kategorie 5 zugeteilt. Eine zusätzliche Kategorie stellten myomatös durchsetzten Uteri dar, welche keiner Größenkategorie zugeordnet werden konnte.

Auch die Myomanzahl wurde in Gruppen eingeteilt. 1 Myom wurde als Kategorie 1 definiert, 2-3 Myome waren Kategorie 2, ab einer Zahl von mehr als 3 Myomen oder bei dem Befund myomatös durchgesetzter Uterus galten sie als Kategorie 3.

Patientinnen mit einem Alter über 53 Jahre wurden bei der Auswertung des Symptoms Hypermenorrhoe nicht betrachtet, da dies dem mittleren Menopausenalter entspricht (41).

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe von SPSS-Programm 24.0. Die Daten wurden durch ihre Häufigkeiten, Mittelwerte und Mediane beschrieben. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert < 0,05 festgelegt.

Um die Assoziation von zwei kategorialen Variablen zu untersuchen wurde der Pearson Chi-Quadrat-Test verwendet. Außerdem wurden sowohl die Anzahl bzw. Größe der Myome, als auch die von den Patientinnen angegebenen Beschwerden als kontinuierlich steigend angesehen, weswegen diese Parameter mithilfe der Linear-by-linear Association analysiert wurde. Parameter, die nicht kontinuierlich anstiegen (z.B. liegt eine Schwangerschaft vor oder nicht), wurden im Anschluss an den Chi-Quadrat-Test mittels der Likelihood ratio analysiert.

Für die statistische Auswertung des Einflusses der Myomgröße auf die Beschwerden der Patientinnen, wurden die Patientinnen in zwei Gruppen eingeteilt (Myomen ≥ 10 cm oder < 10 cm), wobei die Patientinnen mit myomatös durchgesetztem Uterus nicht gewertet wurden.

Für den Zusammenhang zwischen dem Alter der Patientinnen und der Anzahl der Myome ≥ 10 cm wurde der Mann-Whitney U Test und der Wilcoxon Test verwendet

Zur Untersuchung ob bestimmte Beschwerdekategorien häufig zusammen auftreten, wurde zuerst der Kolmogorov-Smirnov Test verwendet und, falls sie sich als nicht

normalverteilt herausstellten, wurde eine Korrelation mittels nicht-parametrischer Korrelation nach Spearman verwendet.

7. Ergebnisse

7.1. Patientinnen und Myomanzahl, -größe, und -lage

Die Rücklaufquote der Fragebögen lag bei nahezu 100 %. Bei 578 Patientinnen waren die Unterlagen unvollständig und es mussten wenige Patientinnen auf Grund der o.g. Ausschlusskriterien von der Auswertung ausgeschlossen werden, somit konnten ca. 83,5 %, das sind 3.279 Patientinnen, in die Analyse einbezogen werden. Das Alter der antwortenden Patientinnen lag zwischen 18 und 85 Jahren (Median 43 Jahre). 140 Frauen waren über 53 Jahre, was dem mittleren Menopausenalter in Deutschland entspricht. 53,1 % der Patientinnen waren mindestens ein- oder mehrmals schwanger. 44,5 % der Patientinnen hatten keine Kinder geboren. 2,4 % der Patienten machten keine eindeutige Aussage über vorherige Schwangerschaften. 36,1 % der Frauen gaben einen bestehenden Kinderwunsch an.

Bei 51,9 % der Patientinnen konnte mithilfe der gynäkologischen Ultraschalluntersuchung ein Myom, bei 29,8 % zwei oder drei Myome und bei 18,4 % mehrere bzw. ein Uterus myomatosus festgestellt werden (s. Tabelle 1).

Patientinnen, bei denen sonographisch kein Myom festgestellt wurde oder eine Adenomyosis uteri bzw. ein Adenomyom diagnostiziert wurde, wurden aus der Untersuchung ausgeschlossen.

Am häufigsten wurden Myome mit einer Größe zwischen 2 und 5 cm gefunden (42,9 %). Seltener waren Myome unter 2 cm (6,2 %), 5-8 cm (30,1 %), 8-10 cm (9,3 %) oder über 10 cm (6,8 %) (s. Tabelle 2).

Die meisten Myome lagen intramural (42,5 %), seltener waren subseröse (14,8 %) oder submuköse Myome (9,8 %). 10,8 % der Patientinnen hatten einen myomatös durchsetzten Uterus (S. Tabelle 3).

Tabelle 1: Häufigkeiten der Myomanzahlen

Anzahl	% (N)
1	51,9 (1633)
2-3	29,8 (937)
Mehrere oder myomatös	18,4 (578)
Fehlende Angabe	(349)

Tabelle 2: Häufigkeiten der Myomgröße

Größe in cm	% (N)
< 2	6,2 (184)
2- < 5	42,9 (1283)
5- < 8	30,1 (900)
8- < 10	9,3 (277)
≥ 10	6,8 (204)
Myomatös	4,7 (140)
Fehlende Angabe	(509)

Tabelle 3: Häufigkeiten der Myomlagen

Lage	% (N)
Submukös	13,2 (344)
Subserös	19,9 (518)
Intramural	56,9 (1485)
Myomatös durchsetzt	10,0 (262)
Fehlende Angabe	(888)

7.2. Häufigkeiten der verschiedenen Beschwerdeangaben

Die von den Patientinnen selbst angegebenen Beschwerden stellten sich wie folgt dar: Über ein durch das Myom veränderte Regelblutung berichteten insgesamt 89,6 % der Patientinnen, 41,6 % über mittlere (Skalenwerte von 4-7) und 40,5 % über starke Blutungen (Skalenwerte 8-10). 72,3 % der Patientinnen klagten über Schmerzen während der Regelblutung, wobei 28,8 % mittlere Schmerzen und 18,4 % starke Schmerzen angaben. Prämenstruelle Beschwerden wurden von 71,7 % der Patientinnen angegeben, hier hatten 34,7 % mittlere Beschwerden und 9,9 % starke Beschwerden. Jeweils rund 60 % der Patientinnen gaben folgende Beschwerden an: Rückenschmerzen (59,8 %), Druck auf die Blase (63,7 %), Druckgefühl im Unterbauch (59,1 %) und Obstipation (61,8 %). Jeweils etwa 9 % (zwischen 8,7 % und 9,8 %) berichteten starke Beschwerden in diesen Kategorien (Skalenwerte 8-10). Seltener wurden Beschwerden

in der Kategorie Schmerzen während dem Geschlechtsverkehr (Dyspareunie) angegeben (47,2 %) und auch starke Beschwerden (Skalenwerte 8-10) kamen hier seltener vor (3,8 %) (s. Abbildung 1).

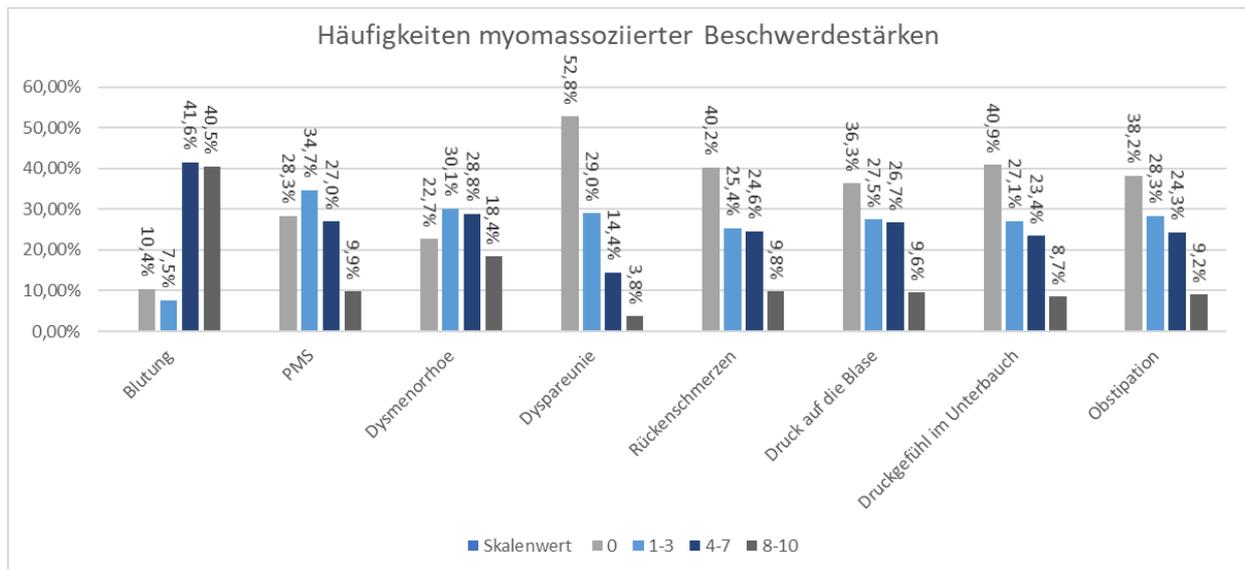


Abbildung 1: Häufigkeiten der von den Patientinnen angegebenen Beschwerdestärken in Prozent pro Kategorie schwach (1-3), mittel (4-7) oder stark (8-10)

7.3. Korrelationen von sonographisch bestimmter Anzahl, Größe und Lage der Myome mit den subjektiven Beschwerden

7.3.1. Korrelation der sonographisch bestimmten Anzahl mit Beschwerdeangaben

Zwischen der sonographisch bestimmten Anzahl der Myome und der Häufigkeit der von den Patientinnen selbst angegebenen Beschwerde Dysmenorrhoe zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,066$) (s. Tabelle 4). Auch die Beschwerde Hypermenorrhoe wurde nicht signifikant häufiger genannt ($p=0,131$) (s. Tabelle 5). Bei dem Symptom Hypermenorrhoe wurden Patientinnen, die älter als 53 Jahre sind nicht mit betrachtet.

Tabelle 4: Korrelation der Anzahl der Myome in der Sonografie mit der von den Patientinnen angegebenen Stärke der Schmerzen während der Regelblutung ($p=0,066$)

Anzahl Myome	Keine Dysmenorrhoe	Leichte Dysmenorrhoe	Mittlere Dysmenorrhoe	Starke Dysmenorrhoe	Total
	% (N)	% (N)	% (N)	% (N)	N
1	21,4 (329)	30,3 (456)	30,7 (472)	17,5 (269)	1535
2-3	23,2 (205)	29,3 (258)	26,2 (231)	21,3 (188)	882
Mehrere und myomatös	25,6 (140)	31,1 (170)	27,8 (152)	15,4 (84)	546
Total	22,7 (674)	30,1 (893)	28,9 (855)	18,3 (541)	2963

Tabelle 5: Korrelation der Anzahl der Myome in der Sonografie mit der von den Patientinnen angegebenen Blutungsstärke ($p=0,131$)

Anzahl Myome	Keine Hypermenorrhoe	Leichte Hypermenorrhoe	Mittlere Hypermenorrhoe	Starke Hypermenorrhoe	Total
	% (N)	% (N)	% (N)	% (N)	N
1	9,7 (147)	6,8 (103)	43,1 (657)	40,4 (616)	1523
2-3	11,7 (102)	8,0 (70)	39,2 (343)	41,1 (359)	874
Mehrere und myomatös	11,0 (60)	9,3 (50)	40,6 (221)	39,3 (214)	545
Total	10,5 (309)	7,6 (223)	41,5 (1221)	40,4 (1189)	2942

7.3.2. Korrelation der sonographisch bestimmten Größe mit den Beschwerdeangaben

Zwischen der sonographisch bestimmten Größe der Myome und der von den Patientinnen angegebenen Beschwerden Dysmenorrhoe zeigt sich eine signifikante Korrelation ($p<0,001$). Patientinnen mit einem Myom unter 2 cm klagten in 79,1 % über Beschwerden, wobei 24,7 % über starke Beschwerden (Skalenwerte 8-10) und 22,4 % über schwache Schmerzen (Skalenwerte 1-3) klagten. Patientinnen mit einem Myom von ≥ 10 cm klagten in 73,8 % über Schmerzen. 10,7 % berichteten von starken, und 39,0 % von schwachen Schmerzen (Skalenwerte von 1-3) (S. Tabelle 7). Somit verursachen kleine Myome signifikant öfter Dysmenorrhoeen.

Eine weitere Korrelation zeigte sich zwischen der Größe der Myome und dem Druck auf die Blase ($p<0,001$). Patientinnen mit einem Myom < 2 cm gaben in 49,4 % der Fälle Beschwerden an, wobei 5,7 % starken Druck (Skalenwerte 8-10) und 22,4 % leichten Druck auf die Blase (Skalenwerte 1-3) angaben. Bei Myomen ≥ 10 cm gaben 73,7 % der Patientinnen vermehrten Blasendruck an, wobei 12,1 % unter starken Druck und 28,9 % unter leichtem Druck litten (S: Tabelle 9). Hier schienen also größere Myome signifikant mehr Kompression auf die Harnblase auszuüben.

Keinen Signifikanten Zusammenhang gab es zwischen der sonographisch ermittelten Größe der Myome und den Beschwerden Hypermenorrhoe ($p=0,738$) und Dyspareunie ($p=0,840$) (S. Tabelle 8 und 10). Bei dem Symptom Hypermenorrhoe wurden Patientinnen mit einem Alter über 53 Jahren nicht mit betrachtet.

Tabelle 6: Korrelation der Größe der Myome in der Sonografie mit der von Patientinnen angegebenen Stärke der Schmerzen während der Regelblutung ($p<0,001$)

Symptome	Signifikant ($p<0,05$)	P-Wert
Dysmenorrhoe	Ja	<0,001
Hypermenorrhoe	Nein	0,738
Dyspareunie	Nein	0,840
Druck auf die Blase	Ja	<0,001

Tabelle 7: Korrelation der Größe der Myome in der Sonografie mit der von den Patientinnen angegebenen Dysmenorrhoe ($p < 0,001$)

Dysmenorrhoe	Größe der Myome (Sonografie)					
Skalenwert	< 2 cm	2- < 5 cm	5- < 8 cm	8- < 10 cm	≥ 10 cm	Myomatös durchsetzt
	% (N)	% (N)	% (N)	% (N)	% (N)	% (N)
0	20,7 (36/174)	20,3 (246/1210)	24,4 (206/844)	22,2 (59/266)	26,2 (49/187)	25,0 (33/132)
1-3	22,4 (39/174)	27,3 (330/1210)	32,3 (273/844)	36,1 (96/266)	39,0 (73/187)	30,3 (40/132)
4-7	32,2 (56/174)	30,0 (363/1210)	28,1 (237/844)	27,4 (73/266)	24,1 (45/187)	25,0 (33/132)
8-10	24,7 (43/174)	22,4 (271/1210)	15,2 (128/844)	14,3 (38/266)	10,7 (20/187)	19,7 (26/132)

Tabelle 8: Korrelation der Größe der Myome in der Sonografie mit der von den Patientinnen angegebenen Stärke des Druckgefühls auf die Blase ($p = 0,738$)

Hypermenorrhoe	Größe der Myome (Sonografie)					
Skalenwert	< 2 cm	2- < 5 cm	5- < 8 cm	8- < 10 cm	≥ 10 cm	Myomatös durchsetzt
	% (N)	% (N)	% (N)	% (N)	% (N)	% (N)
0	11,4 (20/175)	9,9 (118/1196)	12,0 (101/841)	10,9 (29/265)	8,2 (15/182)	7,6 (10/132)
1-3	7,4 (13/175)	7,4 (88/1196)	6,5 (55/841)	9,8 (26/265)	6,6 (12/182)	7,6 (10/132)
4-7	41,1 (72/175)	39,5 (473/1196)	45,2 (380/841)	39,2 (104/265)	48,4 (88/182)	34,1 (45/132)
8-10	40,0 (70/175)	43,2 (517/1196)	36,3 (305/841)	40,0 (106/265)	36,8 (67/182)	50,8 (67/132)

Tabelle 9: Korrelation der Größe der Myome in der Sonografie mit der von den Patientinnen angegebenen Druck auf die Blase ($p < 0,001$)

Druck auf Blase	Größe der Myome (Sonografie)					
Skalenwert	< 2 cm	2- < 5 cm	5- < 8 cm	8- < 10 cm	≥ 10 cm	Myomatös durchsetzt
	% (N)	% (N)	% (N)	% (N)	% (N)	% (N)
0	50,6 (88/174)	43,2 (523/1212)	31,2 (264/845)	28,2 (75/266)	26,3 (50/190)	31,1 (42/135)
1-3	22,4 (39/174)	24,3 (295/1212)	27,7 (234/845)	30,5 (81/266)	28,9 (55/190)	29,6 (40/135)
4-7	21,3 (37/174)	23,5 (285/1212)	30,2 (255/845)	30,1 (80/266)	32,6 (62/190)	29,6 (40/135)
8-10	5,7 (10/174)	9,0 (109/1212)	10,9 (92/845)	11,3 (30/266)	12,1 (23/190)	9,6 (13/135)

Tabelle 10: Korrelation der Größe der Myome in der Sonografie mit der von den Patientinnen Schmerzen während dem Geschlechtsverkehr ($p = 0,840$)

Dyspareunie	Größe der Myome (Sonografie)					
Skalenwert	< 2 cm	2- < 5 cm	5- < 8 cm	8- < 10 cm	≥ 10 cm	Myomatös durchsetzt
	% (N)	% (N)	% (N)	% (N)	% (N)	% (N)
0	55,3 (94/170)	52,9 (626/1183)	52,2 (430/823)	52,1 (136/261)	61,0 (111/182)	45,0 (58/129)
1-3	30,6 (52/170)	28,9 (342/1183)	28,6 (235/823)	28,0 (73/261)	29,6 (52/182)	35,7 (46/129)
4-7	8,8 (15/170)	15,0 (178/1183)	15,2 (125/823)	17,2 (45/261)	06,6 (12/182)	14,0 (18/129)
8-10	5,3 (9/170)	3,12 (37/1183)	4,1 (33/823)	2,7 (7/261)	3,8 (7/182)	5,4 (7/129)

7.3.3. Vergleich der Myomgröße < oder \geq 10 cm und den subjektiv angegebenen Beschwerden

Wenn man bei dem Vergleich der Myomgröße und den Beschwerden die Myome in die zwei Kategorien < und \geq 10 cm einteilt ergeben sich signifikante Zusammenhänge bei den Beschwerden Druck auf die Blase ($p=0,003$), Druck im Unterbauch ($p<0,001$) und Dyspareunie ($p=0,015$)

Bei genauerer Betrachtung zeigt sich dann zwischen einer Myomgröße \geq 10 cm und dem Symptom Druckgefühl auf die Blase ein signifikanter Zusammenhang. Patientinnen mit Myomen unter 10 cm gaben in 26,0 % leichten und in 9,7 % schweren Druck auf die Blase an. Insgesamt klagten 62 % dieser Patientinnen über Druck auf die Blase. Hingegen gaben Patientinnen mit Myomen \geq 10 cm in 73,7 % Beschwerden an, davon stufen sie 12,1 % als schwer ein und in 28,9 % als leicht (S. Tabelle 11).

Weiterhin ist Zusammenhang zwischen einer Myomgröße \geq 10 cm und der Beschwerde „Druckgefühl im Unterbauch“ signifikant ($p<0,001$). Patientinnen mit Myomen unter 10 cm gaben in 57,3 % Druck-, oder Fremdkörpergefühl im Unterbauch an, wobei 8,6 % schwere Beschwerden angaben und 25,8 % leichte Beschwerden hatten. Bei den Patientinnen mit Myomen \geq 10 cm klagten 71,8 % über das Druckgefühl im Unterbauch, wobei es bei 12,2 % stark war und bei 25,5 % leicht (s. Tabelle 12).

Auch gibt es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Größe \geq 10 cm und den Schmerzen während dem Geschlechtsverkehr. So gaben 47,2 % der Frauen, die ein Myom unter 10 cm hatten an, Schmerzen beim Geschlechtsverkehr zu haben. Von diesen hatten 3,5 % starke Schmerzen und 28,8 % gaben leichte Schmerzen an. Von den Frauen mit Myom \geq 10 cm hatten 39% Dyspareunie, davon 3,8 % starke und 28,4 % leichte Schmerzen (s. Tabelle 13).

Tabelle 11: Korrelation der Myomgröße ≥ 10 cm und < 10 cm in der Sonografie und der von den Patientinnen angegebenen Stärke des Druckgefühls auf die Blase ($p=0,003$)

Druck auf die Blase	Größe der Myome			
	<10cm		≥ 10 cm	
	%	(N)	%	(N)
0	38,0	(950/2497)	26,3	(50/190)
1-3	26,0	(649/2497)	28,9	(55/190)
4-7	26,3	(657/2497)	32,6	(62/190)
8-10	09,7	(241/2497)	12,1	(23/190)

Tabelle 12: Korrelation der Myomgröße ≥ 10 cm und < 10 cm in der Sonografie und der von den Patientinnen angegebenen Stärke des Druckgefühls im Unterbauch ($p<0,001$)

Druck im Unterbauch	Größe der Myome			
	<10cm		≥ 10 cm	
	%	(N)	%	(N)
0	42,7	(1067/2500)	28,2	(53/188)
1-3	25,8	(645/2500)	25,5	(48/188)
4-7	23	(574/2500)	34,0	(64/188)
8-10	8,6	(214/2500)	12,2	(23/188)

Tabelle 13: Korrelation der Myomgröße ≥ 10 cm und < 10 cm in der Sonografie und der von den Patientinnen angegebenen Stärke der Schmerzen während des Geschlechtsverkehrs ($p=0,015$)

Dyspareunie	Größe der Myome			
	< 10 cm		≥ 10 cm	
	%	(N)	%	(N)
0	52,8	(1286/2437)	61,0	(111/182)
1-3	28,8	(702/2437)	28,6	(52/182)
4-7	14,9	(263/2437)	6,6	(12/182)
8-10	3,5	(86/2437)	3,8	(7/182)

7.3.4. Korrelation der sonographisch bestimmten Lage der Myome mit den subjektiven Beschwerden

Zwischen der submukösen Lage und starken Schmerzen während der Regelblutung konnte ein signifikanter Zusammenhang gefunden werden ($p < 0,001$). So hatten Patientinnen, deren Myom submukös lag in 32,2 % starke Dysmenorrhoe und bei Patientinnen mit andere Myomlagen (intramural, subserös, myomatös durchsetzt) wurden in 16,8 % starke Beschwerden angegeben (s. Tabelle 13).

Hingegen hatte die submuköse Lage der Myome einen signifikanten Einfluss auf die verstärkte Regelblutung ($p < 0,001$). Hierbei wurden Patientinnen mit einem Alter über 53 ausgeschlossen.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer subserösen Lage und starkem Blasendruck konnte nicht beobachtet werden ($p > 0,05$) (s. Tabelle 16).

Tabelle 14: Korrelation der submukösen Lage der Myome in der Sonografie mit den von den Patientinnen angegebenen Stärke der Schmerzen während der Regelblutung ($p < 0,001$)

Dysmenorrhoe	Lage der Myome (Sonografie)	
	Submukös	Intramural, subserös, myomatös durchsetzt
	% (N)	% (N)
Keine/leichte/mittlere Schmerzen	67,8 (219/323)	83,2 (1779/2138)
Starke Schmerzen	32,2 (104/323)	16,8 (360/2138)

Tabelle 15: Korrelation der submukösen Lage der Myome mit der von den Patientinnen angegebenen Blutungsstärke ($p < 0,001$)

Hypermenorrhoe	Lage der Myome (Sonografie)	
	Submukös	Intramural, subserös, myomatös durchsetzt
	% (N)	% (N)
Keine/leichte/mittlere Blutung	38,5 (130/338)	63,1 (1446/2295)
Starke Blutung	61,5 (208/338)	36,9 (849/2295)

Tabelle 16: Korrelation der Lage der Myome in der Sonografie und der von den Patientinnen angegebenen Stärke des Druckgefühls auf die Blase $p>0,05$

Druck auf die Blase	Lage der Myome (Sonografie)	
	Subserös	Intramural, submukös, myomatös durchsetzt
	% (N)	% (N)
Keiner/leichter/mittlerer Druck	91,3 (441/483)	89,9 (1780/1980)
Starker Druck	8,7 (42/483)	10,1 (200/1980)

7.4. Einschätzung der Myome durch die Patientinnen und Korrelation mit der Symptomstärke

7.4.1. Wissen der Patientinnen über die Anzahl und Größe ihrer Myome

Von den 3279 Patientinnen haben 1040 eine Angabe zu der Größe ihrer Myome gemacht. Das entspricht 31,7 %. Von diesen haben 58,6 % ihre Myomgröße so genau einschätzen können, dass sie in die gleiche Kategorie wie bei der sonographischen Untersuchung fielen.

63 % der Patientinnen, die ein Myom < 2 cm hatten, schätzten ihr Myom größer ein und 37 % richtig. Patientinnen mit Myomen zwischen ≥ 2 cm und < 5 cm schätzten ihr Myom nur noch in 30 % zu groß ein und in 66,3 % richtig. Von den Patientinnen, die ein Myom zwischen 5 und < 8 cm hatten, konnten 58 % ihr Myom richtig einschätzen. 13,2 % dachten es wäre kleiner und 28,7 % nahmen an es wäre größer. Ähnlich ist es bei Patientinnen, bei denen im Ultraschall Myome zwischen 8- < 10 cm gefunden wurden. Hier lagen 47,7 % der Patientinnen richtig und 24,5 % schätzten ihr Myom kleiner ein, während 28,8 % annahmen ihr Myom wäre größer. Bei Frauen, deren Myom ≥ 10 cm groß ist, konnten 82,2 % ihr Myom richtig einschätzen und nur 17,7 % gingen von einem kleineren Myom aus (s. Tabelle 17).

Tabelle 17: Vergleich der Patientinnenangabe zur Myomgröße mit der sonographisch erhobenen Myomgröße

Größe US in cm	Zu klein		Richtig		Zu groß	
	%	(N)	%	(N)	%	(N)
< 2	0,0	(0/46)	37,0	(17/46)	63,0	(29/46)
2- < 5	3,0	(13/430)	66,3	(285/430)	30,7	(132/430)
5- < 8	13,2	(50/379)	58,0	(220/379)	28,7	(109/379)
8- < 10	24,5	(26/106)	47,2	(50/106)	28,3	(30/106)
> 10	17,7	(14/79)	82,2	(65/79)	0,0	(0/79)

Die von den Patientinnen angegebene Anzahl der Myome und die Anzahl, die durch den sonographischen Befund erhoben wurde, unterschieden sich signifikant ($p < 0,001$).

69,5 % ($n=2297$) machten eine Angabe zu ihrer Myomanzahl. Von diesen haben 67,7 % ihre Myomanzahl richtig eingeschätzt. Bei den Patientinnen, bei denen in der Sonografie nur ein Myom diagnostiziert wurde, wussten dies sogar 81,7 %. Bei Patientinnen mit zwei oder drei Myomen lagen 59,5 % der Patientinnen richtig, hingegen dachten 13,4 %, dass sie nur ein Myom haben und 30,3 % dachten sie haben mehr als 3 Myome. Patientinnen mit mehr als drei Myomen oder myomatös durchsetztem Uterus konnten das in 57,4 % richtig angeben (S. Tabelle 18).

Tabelle 18: Vergleich der Patientinnenangabe zur Myomanzahl mit der sonographisch erhobenen Myomanzahl

Myomanzahl (Selbstangabe)	Myomanzahl Sonografie					
	1		2-3		Mehrere	
	%	(N)	%	(N)	%	(N)
1	81,7	(1035/1267)	24,7	(170/687)	12,2	(42/343)
2 und 3	13,4	(170/1267)	59,5	(409/687)	30,3	(104/343)
Mehrere und myomatös	4,9	(62/1267)	15,7	(108/687)	57,4	(197/343)

7.4.2. Korrelation der von den Patientinnen vermuteten Größe der Myome und den Beschwerden

Zwischen der von den Patientinnen vermuteten Größe der Myome und dem Druck-, bzw. Fremdkörpergefühl im Unterbauch gab es eine signifikante Korrelation ($p < 0,001$). 46,9 % der Patientinnen, die ein Myom < 2 cm annahmen gaben an ein Druckgefühl im

Unterbauch zu spüren. Bei denen, die annahmen, dass sie ein Myom ≥ 10 cm haben waren es 71,3 % (s. Tabelle 19).

Auch zwischen der subjektiv vermuteten Größe der Myome und dem Symptom Druck auf die Blase gab es einen signifikanten Zusammenhang ($p < 0,001$). So gaben 46,9 % der Patientinnen, die annahmen ein Myom < 2 cm zu haben an, vermehrten Druck auf die Blase zu spüren, davon gaben 3,1 % starke Beschwerden an. Bei den Patientinnen, die annahmen ihr Myom sei ≥ 10 cm groß, hatten 75,3 % ein vermehrtes Druckgefühl auf die Blase und 12,4 % gaben an, ein starkes Druckgefühl zu empfinden (s. Tabelle 20).

Zwischen der subjektiv vermuteten Größe der Myome und den Schmerzen beim Geschlechtsverkehr gab es keine signifikante Korrelation ($p = 0,206$).

Tabelle 19: Korrelation der subjektiv vermuteten Größe der Myome mit der von den Patientinnen angegebenen Stärke des Druckgefühls im Unterbauch ($p < 0,001$)

Druckgefühl im Unterbauch	Größe der Myome (Selbsteinschätzung)										
	Skalenwert	< 2 cm		2 - < 5 cm		5 - < 8 cm		8 - < 10 cm		≥ 10 cm	
		%	(N)	%	(N)	%	(N)	%	(N)	%	(N)
0	53,1	(17/32)	48,8	(182/373)	31,2	(117/375)	27,4	(43/157)	28,7	(43/150)	
1-3	25	(8/32)	23,6	(88/373)	28,8	(108/375)	23,6	(37/157)	29,3	(44/150)	
4-7	12,5	(4/32)	19,3	(72/373)	30,9	(116/375)	36,3	(57/157)	30,7	(46/150)	
8-10	9,4	(3/32)	8,3	(31/373)	9,1	(34/375)	12,7	(20/157)	11,3	(17/150)	

Tabelle 20: Korrelation der subjektiv vermuteten Größe der Myome mit der von den Patientinnen angegebenen Stärke des Druckgefühls auf die Blase ($p < 0,001$)

Druck auf die Blase	Größe der Myome (Selbsteinschätzung)										
	Skalenwert	< 2 cm		2 - < 5 cm		5 - < 8 cm		8 - < 10 cm		≥ 10 cm	
		%	(N)	%	(N)	%	(N)	%	(N)	%	(N)
0	53,1	(17/32)	39,9	(149/373)	27,4	(102/372)	25,6	(40/156)	24,8	(38/153)	
1-3	28,1	(9/32)	26,8	(100/373)	25,8	(96/372)	23,7	(37/156)	28,8	(44/153)	
4-7	15,6	(5/32)	25,7	(96/373)	34,9	(130/372)	38,5	(60/156)	34,0	(52/153)	
8-10	3,1	(1/32)	7,5	(28/373)	11,8	(44/372)	12,2	(19/156)	12,4	(19/153)	

Tabelle 21: Korrelation der subjektiv vermuteten Größe der Myome mit der von den Patienten angegebenen Stärke der Dyspareunie ($p=0,206$)

Dyspareunie	Größe der Myome (Selbsteinschätzung)									
	< 2 cm		2 - < 5cm		5 - < 8cm		8 - < 10 cm		≥ 10 cm	
	%	(N)	%	(N)	%	(N)	%	(N)	%	(N)
0	50,0	(16/32)	46,8	(174/372)	50,7	(190/375)	46,2	(72/156)	53,9	(83/154)
1-3	28,1	(9/32)	33,1	(123/372)	27,7	(104/375)	38,5	(60/156)	30,5	(47/154)
4-7	21,9	(7/32)	15,9	(59/372)	17,3	(65/375)	12,2	(19/156)	11,0	(17/154)
8-10	0,0	(0/32)	4,3	(16/372)	4,3	(16/375)	3,2	(5/156)	4,5	(7/154)

7.5. Korrelation der Patienteneigenschaften mit der Größe der Myome

7.5.1. Korrelation Alter und Größe der Myome ≥ 10 cm

Es gibt einen signifikanten Zusammenhang eines höheren Alters der Patientinnen und der Anzahl der Myome ≥ 10 cm (s. Abbildungen 2, 3). So sind Patientinnen, die ein Myom < 10 cm haben im Durchschnitt 41,94 Jahre alt (s. Abbildung 2) und Patientinnen mit einem Myom ≥ 10 cm durchschnittlich 43,3 Jahre alt (s. Abbildung 3). Das Alter der Patientinnen war nicht normalverteilt, deshalb wurde der Mann-Whitney U und Wilcoxon Test angewendet.

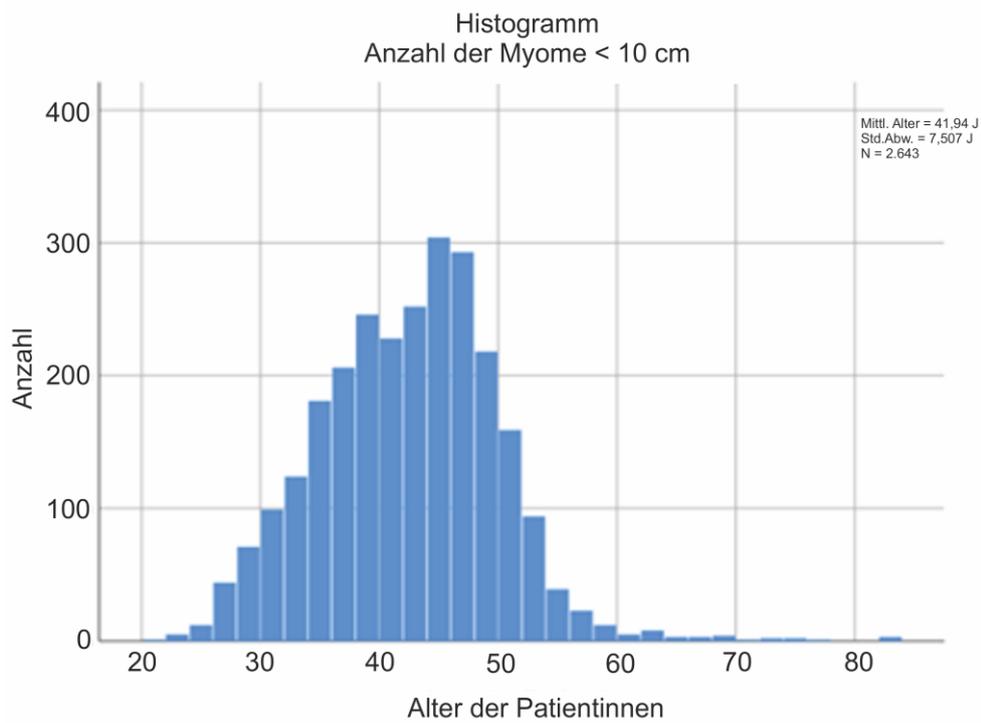


Abbildung 2: Alter der Patientinnen mit einem sonografisch ermittelten Myom < 10 cm

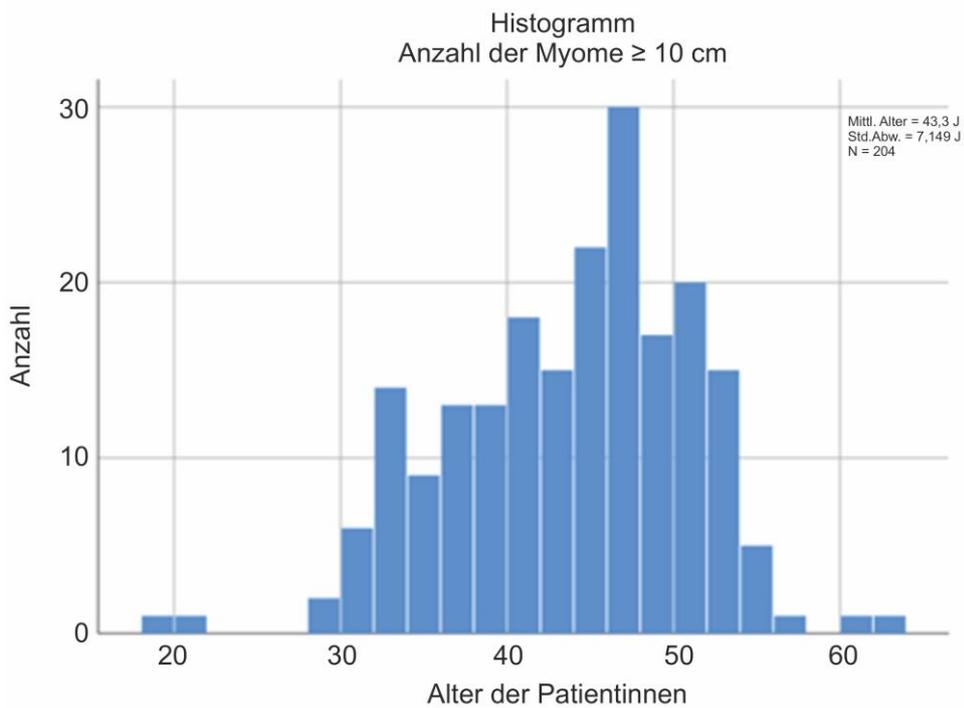


Abbildung 3: Alter der Patientinnen mit einem sonografisch ermittelten Myom ≥ 10 cm

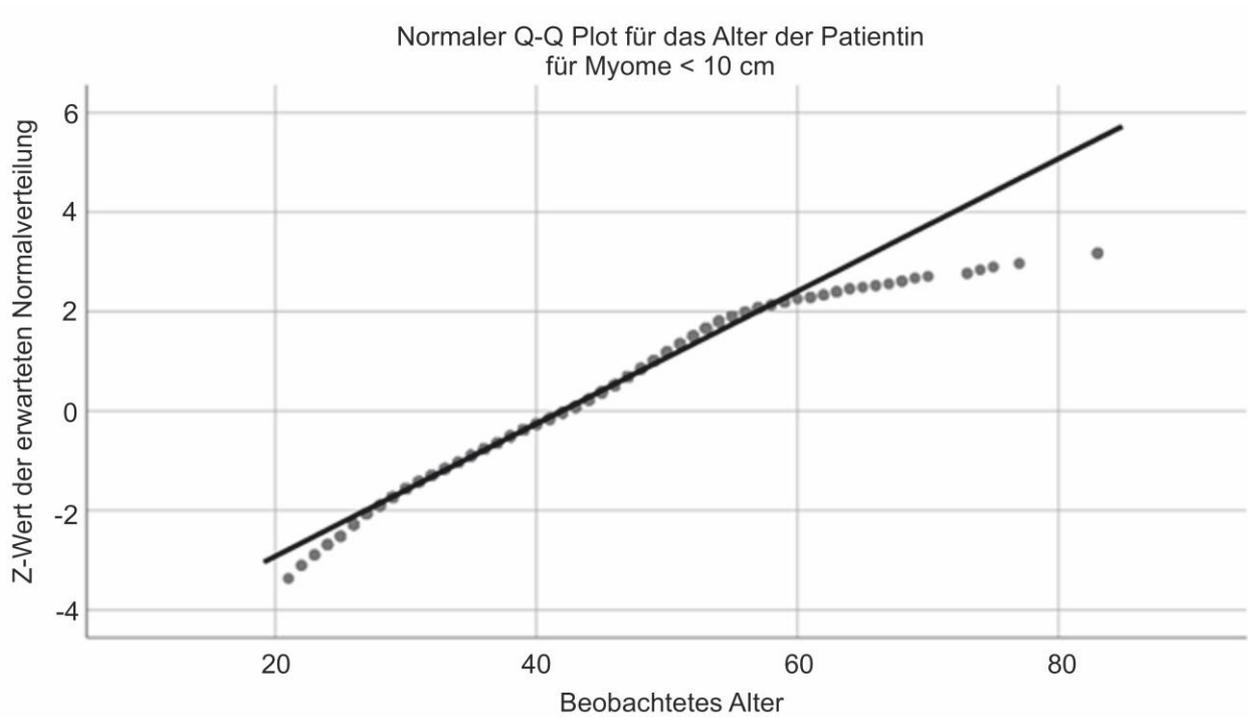


Abbildung 4: Vergleich der erwarteten und beobachteten Alter der Patientinnen mit einem sonografisch ermittelten Myom < 10 cm

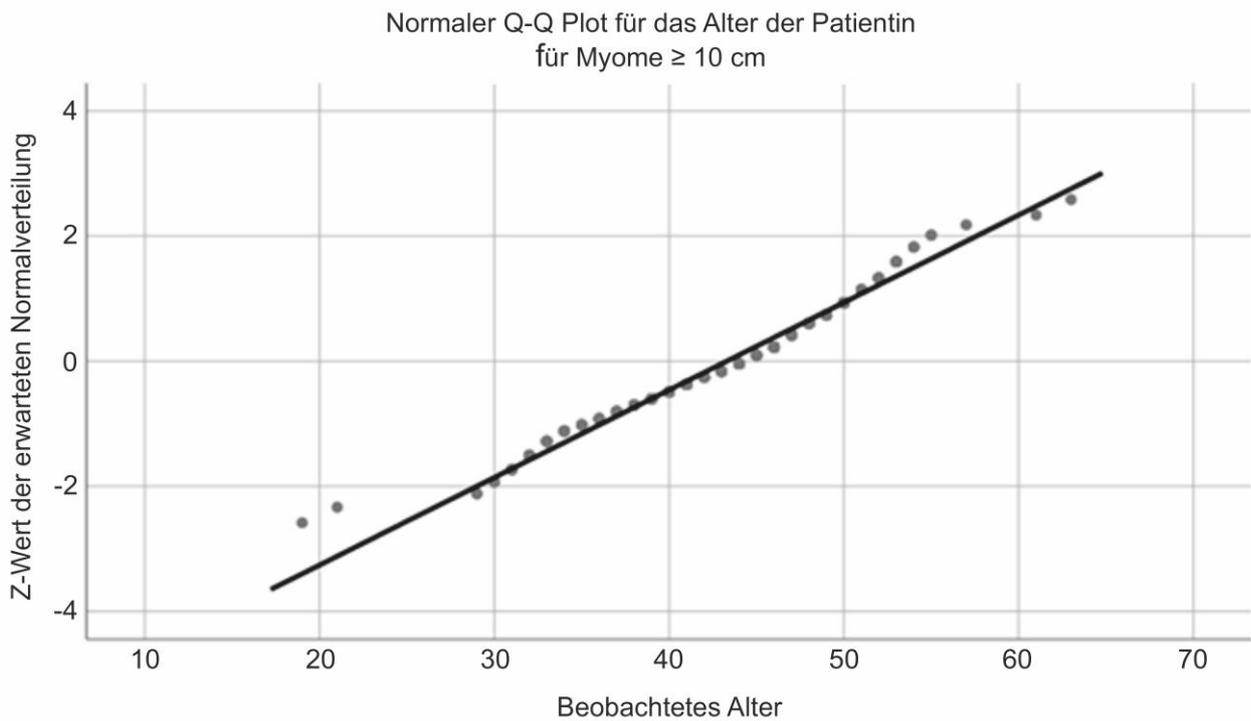


Abbildung 5: Vergleich der erwarteten und beobachteten Alter der Patientinnen mit einem sonografisch ermittelten Myom ≥ 10 cm

7.5.2. Korrelation einer bisherigen Schwangerschaft mit der Anzahl an Myomen ≥ 10 cm

Eine vorhergehende Schwangerschaft steht in keinem signifikanten Zusammenhang mit der Anzahl von Myomen ≥ 10 cm und < 10 cm ($p=0,452$).

7.6. Zusammenhänge zwischen den Symptomen Hypermenorrhoe, Dysmenorrhoe und Dyspareunie

Viele Patientinnen berichteten von mehr als einem der Schmerzsymptome Dysmenorrhoe, Hypermenorrhoe oder Dyspareunie. Es wurde deswegen untersucht, ob ein statistischer Zusammenhang zwischen diesen Beschwerden zu erkennen war. Es wurde hierfür die nichtparametrische Korrelation nach Spearman verwendet. Mithilfe eines Spearman-Grafen wurde untersucht, ob die Häufigkeit der Angabe von Schmerzen einer Regelblutung höher ist, wenn die Frau bereits Hypermenorrhoe oder Dyspareunie als Beschwerde angab. Dieses Risiko war dann tatsächlich auch signifikant erhöht. Von der anderen Seite aus betrachtet war das Risiko ebenfalls erhöht, d.h. eine Frau, die unter Hypermenorrhoe leidet, leidet statistisch auch häufiger unter Dyspareunie und Dysmenorrhoe. Auch das Angeben von Dyspareunie führt zu einer häufigeren Angabe von Dysmenorrhoe und Hypermenorrhoe. Hierbei zeigte sich, dass alle drei Variablen signifikant zusammenhängen (s. Tabelle 22).

Tabelle 22: Zusammenhang zwischen den Symptomkategorien Hypermenorrhoe, Dysmenorrhoe und Dyspareunie

Symptom	Hypermenorrhoe		Dyspareunie		Dysmenorrhoe	
	Sign.lev*	(Coef**)	Sign.lev*	(Coef**)	Sign.lev*	(Coef**)
Hypermenorrhoe		(1)	0,00	(0,161)	0,00	(0,486)
Dyspareunie	0,00	(0,161)		(1)	0,00	(0,310)
Dysmenorrhoe	0,00	(0,486)	0,00	(0,310)		(1)

8. Diskussion

8.1. Vergleich der Ergebnisse dieser Untersuchung mit anderen Studien

8.1.1. Vergleich der sonografisch ermittelten Myomparameter mit den subjektiv angegebenen Beschwerden der Patientinnen.

Häufigkeit der Symptome

Über ein durch das Myom veränderte Regelblutung berichteten 89,6 % der Patientinnen. 72,3 % der Patientinnen klagten über Schmerzen während der Regelblutung. Auch bei der Studie von Foth et al. waren diese beiden Beschwerden die häufigsten, allerdings waren die Prozentzahlen etwas geringer 74,9 % der symptomatischen Patientinnen gaben Hypermenorrhoe an und 51,9 % Dysmenorrhoe. Auch in einer weiteren Studie gab etwas niedrigerer Werte an (42), die auf einer Internet-Umfrage basierende Studie von Zimmermann et al. berichteten von deutlich niedrigere Prozentzahlen dieser Symptome (29). Ein Grund darin könnte in dem selektionierten Patientenkollektiv dieser Untersuchung liegen.

Hypermenorrhoe

In dieser Untersuchung zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl und der Größe der Myome und der angegebenen Regelblutungsstärke der Patientinnen. Hingegen hatte eine submuköse Lage der Myome einen signifikanten Einfluss auf eine vermehrte starke Regelblutung. Zwar zeigten andere Studien auch einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer submukösen oder intramuralen Lage der Myome (43), allerdings im Gegensatz zu dieser Studie gab es auch eine Studie, die ein Assoziation mit Multiplen Myomen beschreibt (44). Eine italienische Studie beobachtete keinen Zusammenhang zwischen diesen drei Parametern (30). Auch eine Studie von zufällig ausgewählten Frauen in Washington DC zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit der Anzahl oder submukösen Lage der Myome, aber es bestand ein signifikanter Zusammenhang mit der Größe der Myome (28).

Gründe für diese Differenzen können zum Teil in der unterschiedlichen Ermittlung der Patientenkollektive liegen, zum anderen ist die Angabe einer verstärkten Regelblutung eine sehr subjektive Einschätzung der Patientin und nur sehr aufwändig zu objektivieren. Teilweise wurde die Anzahl an Binden oder Tampons als Messmittel genutzt, teilweise, so wie in dieser Untersuchung, sollten die Patientinnen das Symptom an einer Skala oder durch Beschreibung ihrer Blutung selbst einschätzen. Weiterhin wurden die Frauen über 53 hier von der Auswertung ausgeschlossen. In anderen Studien wurden teilweise nur Frauen, die angaben in der Menopause zu seien, betrachtet.

Dysmenorrhoe

Wir konnten einen Zusammenhang zwischen einer kleinen Größe und Dysmenorrhoe, aber nicht zwischen der Anzahl der Myome und der Angabe Dysmenorrhoe finden. Eine submuköse Lage hatte zudem einen Einfluss auf eine häufigere Angabe einer starken Dysmenorrhoe.

Foth et al. beobachteten einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Myome und der Angabe von Schmerzen während der Regelblutung. Hingegen hatte hier die Größe nur eine schwache Korrelation (38). Lippman et al. beschreiben auch keinen Zusammenhang mit der Größe der Myome, sondern nur mit einer intramuralen oder fundalen Lage der Myome und moderaten bis starken Schmerzen der Frauen (33).

Allerdings handelt es sich bei dieser Studie um eine Untersuchung von Frauen, die nicht im Rahmen einer ärztlichen Behandlung rekrutiert wurden.

Auch bei Foth et al. handelt es sich zwar um Patientinnen, die in einer gynäkologischen Praxis gesammelt wurden. Allerdings kam nur ein Teil der Patientinnen wegen Beschwerden in die Praxis.

Dyspareunie

Bei der Untersuchung der Größe zeigte sich, dass die steigende Größe allgemein keinen Einfluss auf die Häufigkeit der Angabe von Dyspareunie hat. Ein Vergleich der Myome mit einer Größe ≥ 10 cm verglichen mit denen < 10 cm zeigte dann aber signifikant weniger oft Schmerzen bei den Myomen ≥ 10 cm.

Auch Ferrero et al. zeigten keinen Zusammenhang zwischen der Größe und der Lage der Myome und der Prävalenz der Schmerzen. Es wurden allerdings ein Zusammenhang

zwischen einer fundalen und anterioren Lage und einer erhöhten Intensität der Beschwerden beobachtet (36). Auch eine andere frühere Studie fand einen Zusammenhang mit einer fundalen Lage. Hier wurden ansonsten auch keine Zusammenhänge zwischen der Größe und Anzahl der Myome und den Schmerzen beim Geschlechtsverkehr beobachtet (34).

Eine mögliche Problematik bei unserer Studie kann sein, dass nicht unterschieden wurde, ob die Patientinnen sexuell aktiv sind. Das kann zu einer erhöhten Angabe des Skalawertes 0 bei der Beschwerde Schmerzen während dem Geschlechtsverkehr führen. Bei den anderen beschriebenen Studien wurden jeweils nur Patientinnen inkludiert, die angaben sexuell aktiv zu sein.

Druckgefühl im Unterbauch

Wir konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Häufigkeit der Angabe Druck- oder Fremdkörpergefühl im Unterbauch und einer Myomgröße ≥ 10 cm beobachten. Hingegen beobachtete die Studie von Foth et al. aus den deutschen gynäkologischen Praxen vor allem einen Einfluss der Anzahl der Myome auf das Symptom nicht-zyklische Unterbauchschmerzen (38).

Druck auf die Blase

Wir konnten eine signifikante Korrelation zwischen der steigenden Größe und dem erhöhten Druck auf die Harnblase, aber nicht mit einer subserösen Lage der Myome beobachten.

Auch Ekin et al. konnten eine erhöhte Frequenz an Inkontinenz bei Frauen mit größeren Myomen feststellen (35). Eine andere Studie untersuchte, wie sich die Symptome der Patientinnen nach einer Uterusarterienembolisation (UAE) und damit einer Verkleinerung oder einem Verschwinden der Myome durchschnittlich verändert haben. Es konnte gezeigt werden, dass die Symptome erhöhte Miktionsfrequenz und -drang sich bei 53 % der Frauen stark gebessert haben. Bei weiteren 15 % gab es eine moderate Besserung dieser Symptome und in 18 % eine leichte Verbesserung. Nur 14 % berichteten über keine Besserung oder eine Verschlechterung der Symptome (37). Auch dies deutet darauf hin, dass das Volumen bzw. die Größe der Myome für die Kompressionssymptome der Harnblase verantwortlich sind.

Interessant ist, dass ein Zusammenhang zwischen den Symptomen Dysmenorrhoe, Hypermenorrhoe und Dyspareunie gezeigt werden konnte. Auch eine andere Studie konnte zeigen, dass die Kombination aus Hypermenorrhoe und Dysmenorrhoe die häufigste Konstellation ist (38). Eine mögliche Ursache, warum eine Hypermenorrhoe zu einer Dysmenorrhoe führt, ist, dass die Schmerzen mit der Passage von Blutkoageln verbunden sind, und dies bei starken Regelblutungen öfter vorkommt.

8.1.2. Alter der Patientinnen und Auswirkungen auf die Myome

Es gibt einen signifikanten Zusammenhang eines höheren Alters der Patientinnen und mehr Myomen ≥ 10 cm. So sind Patientinnen, die ein Myom < 10 cm haben im Durchschnitt signifikant älter.

Auch Ahrendt et al. sehen diesen Zusammenhang zwischen steigendem Alter und steigender Größe der Myome. Hierbei steigt die Anzahl der Myome über 3 cm mit steigendem Alter an. Im Alter unter 39 Jahren lag es bei 9,57 % und im Alter von 45 bei 25,38 % bzw. im Alter von 50 bei 25,18 % an und sinkt dann wieder im Alter von über 55 Jahren auf 13,86 % (7).

Übereinstimmend finden auch Bray et al. 2018 eine non-lineare Assoziation zwischen dem Patientinnenalter und der Größe bzw. auch dem Volumen der Myome. Das Risiko war auch hier am höchsten kurz vor der Menopause und verringerte sich dann mit höherem Alter wieder (11).

Auch eine Untersuchung von Baird et al. aus dem Jahr 2003 beschreibt, dass Myome, die bereits über einen längeren Zeitraum bestehen, im Durchschnitt größer sind als neu entdeckte Myome (6).

Myome entstehen ab der Menarche und das Wachstum steigert sich bis zur Menopause. Dies zeigt, dass die Pathogenese von Myomen mit Steroidhormonen zusammenhängt und auch einen Einfluss auf die Anzahl und Größe der Myome hat. Eine mögliche Erklärung ist die kumulative Östrogen- und Progesteronexposition der Frauen. Mit steigendem Alter steigt sowohl die Zeit, in der diese Hormone wirken als auch die Zeit, die zur Entstehung der Myome benötigt wird. Nach der Menopause nehmen die Östrogen- und Progesteronspiegel wieder ab und damit auch das Wachstum der Myome bzw. deren Entstehen.

Andere Erklärungen bietet der Zusammenhang des Myomwachstums und molekularen Markern, wie dem MED 12 Gene, bei dem eine somatische Mutation eine Rolle zu spielen scheint (3).

Außerdem wurden Zusammenhänge mit den Tyrosin-Kinase Rezeptoren in den Myomen gefunden (45). Zusätzlich geht man davon aus, dass die Dysregulation der extrazellulären Matrix einen Faktor für das Wachstum der Myome darstellt. Es wird vermutet, dass es altersabhängige Veränderungen in der Angiogenese oder der Produktion der extrazellulären Matrix gibt (46, 47).

8.1.3. Bisherige Schwangerschaften der Patientinnen und Auswirkungen auf die Myome

Myome haben während der Schwangerschaft eine noch größere Relevanz. Die Studienlage über den Effekt einer Schwangerschaft auf das Myomwachstum oder den Einfluss eines Myoms auf die Schwangerschaft sind nicht übereinstimmend. Klar ist jedoch, dass der Effekt der Myome auf eine Schwangerschaft nur schwer vorhersehbar ist.

In unserer Untersuchung wurde kein Zusammenhang zwischen einer bisherigen Schwangerschaft und der Anzahl an Myomen ≥ 10 oder < 10 cm gefunden.

Hingegen wird eine inverse Assoziation in einigen Studien beschrieben (s. Einleitung). Als Ursachen der protektiven Funktion der Schwangerschaft werden die hohen Level an β -HCG und Progesteron während der ersten Schwangerschaftsmonate diskutiert. Das Wachstum der Myome in der Spätschwangerschaft wird mit dem Einfluss der Plazenta-Steroidhormone erklärt. Wenn die Myome dabei sehr schnell wachsen, kann es durch insuffiziente Blutversorgung zu einer Degeneration der Myome kommen (48). Ein weiterer möglicher Mechanismus ist, dass bei der postpartalen Umformung eine Apoptose und somit Ischämie der Myome induziert wird (19, 49). Baird betrachtete diese inverse Assoziation als ein Artefakt durch einen umgekehrten Kausalzusammenhang. Das bedeutet, dass Myome zu Infertilität führen und es somit scheint, dass Frauen, die bisher nicht schwanger waren ein höheres Risiko haben, Myome zu bekommen (50).

Auch Ahrendt et al. zeigten, dass Frauen, die bisher noch nicht schwanger waren, signifikant mehr Myome haben. Zusätzlich wurde beobachtet, dass die Myomanzahl initial ab der 2. Schwangerschaft ansteigt und dann aber ab der 3. wieder fällt (7).

Unsere Untersuchungsergebnisse bestätigte eine Studie von Marino et al. (2004), die keinen signifikanten Zusammenhang zwischen bisherigen Schwangerschaften und Myomen zeigt (30).

Es gibt andererseits Studien, die einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer durchlebten Schwangerschaft und der Wahrscheinlichkeit, an uterinen Myomen zu erkranken sehen. So zeigte sich in verschiedenen Studien, dass eine Frau, die noch nicht schwanger war, signifikant weniger wahrscheinlich ein Myom hat (16, 51).

Diese unterschiedlichen Ergebnisse unterstreichen das Problem, das Fertilität und Schwangerschaften ein sehr komplexes Thema sind und es hier vermutlich mehrere Einflussfaktoren gibt. In dieser Untersuchung wurden ausschließlich Myome ≥ 10 cm und < 10 cm verglichen, und nicht die reine Anzahl oder die prinzipielle Zunahme der Größe betrachtet. Zusätzlich beeinflusst das Alter der Patientinnen auch die Tatsache, ob eine Patientin schon ein- oder mehrmals schwanger war. Deswegen sollte in nachfolgenden Untersuchungen eine mögliche Beeinflussung dieser beiden Faktoren mit untersucht werden. Eine univariante Analyse ist bei diesem komplexen Thema nicht ausreichend.

8.1.4. Vorwissen der Patientinnen zu ihren Myomen und Auswirkungen auf die Symptome

Patientinnen sind deutlich besser zu der Anzahl ihrer Myome informiert als zu deren Größe. Eine mögliche Ursache ist, dass die Aufnahmefähigkeit auf wenige Merkmale des Myoms begrenzt ist und die Anzahl der Myome für wichtiger gehalten wird. Zusätzlich kamen auch Frauen in die Sprechstunde, deren Muttersprache nicht Deutsch ist. Hier könnte somit auch die Sprachbarriere eine Rolle gespielt haben.

Der Wissenstand schwankt mit der Anzahl und der Größe der Myome. Am besten über ihr Myom informiert waren Patientinnen mit nur einem Myom. Wenn die Myomanzahl auf über 3 Myome ansteigt, kann nur noch etwas mehr als die Hälfte der Patientinnen dies richtig angeben. Möglicherweise ist der Fakt, dass sie ein Myom haben für die Patientinnen wichtiger, als die genauen Details des Befundes. Weiterhin kann es auch sein, dass die Patientinnen unzureichend von dem vorher untersuchenden Arzt aufgeklärt wurden oder dieser bei über 3 Myomen ein andere Myomanzahl angegeben hat. Da gezeigt werden konnte, dass eine Ultraschalluntersuchung bei einer höheren Anzahl Myome ungenauer wird, wäre auch das eine mögliche Ursache für die Diskrepanzen (52).

Über die Größe der Myome wurde nur in 29,7 % überhaupt eine Angabe gemacht. Wenn eine Angabe gemacht wurde, fiel die Übereinstimmung mit der tatsächlichen Myomgröße gering aus. Auffällig ist, dass die Myome meist zu groß geschätzt wurden. Auch hier zeigten sich eine unterschiedliche Genauigkeit der Informiertheit der Patientinnen je nach Größe der Myome. Eine Ursache könnte in einer falschen Größenvorstellung der weiblichen Geschlechtsorgane liegen. Möglicherweise stellen sich viele dieser Frauen ihren Uterus deutlich größer vor als er ist. Zusätzlich kann natürlich, wie bei der Anzahl der Myome, eine fehlende oder unzureichende Aufklärung oder die Sprachbarriere zu diesen Fehlannahmen führen. Diese Einschätzung hat dann einen Einfluss auf die Beschwerden. So wurden die Symptome Druck auf den Unterbauch und Druck auf die Blase signifikant häufiger angegeben.

Man muss sich also die Frage stellen, wie stark sich die Wahl der Therapie auf die Angabe der Symptome der Frauen stützen darf. Natürlich sind die Myome ein wichtiger Teil dieser Entscheidung, da es sich bei Myomen um einen gutartigen Tumor handelt, bei dem somit ohne Symptom und ohne Therapiewunsch der Frauen somit selten interveniert werden muss. Allerdings stellt sich die Frage, ob die Beschwerden allein genommen verlässlich genug sind, um als einziger Therapieindikator zu dienen. Nach Meinung der Autorin sollte stets geklärt werden, ob die Patientin ausreichend aufgeklärt ist und ob die Beschwerden mit dem sonografischen Befund in Übereinstimmung zu bringen sind.

8.2. Stärken und Limitationen dieser Dissertation

Eine Besonderheit und Stärke dieser Untersuchung ist die Stichprobengröße (n=3279) und die systematische Zusammenführung der Beschwerden und Sonografiebefunde.

Die Patientinnen wurden mit transvaginalem Ultraschall untersucht. Diese Untersuchungsmethoden zeigte in mehreren Studien eine hohe Genauigkeit (52-54).

In einer Studie von Dueholm et al. zeigte sich einem mit dem MRT vergleichbare Genauigkeit bei einer Sensitivität von 99 % und einer Spezifität von 91 %. Nur bei über 4 Myomen oder sehr großem Volumen der Myome (< 375 ml) war der transvaginale Ultraschall dem MRT unterlegen (52).

Zusätzlich ist die Sensitivität von Ultraschall sehr vom Untersucher abhängig. Da in dieser Untersuchung alle Patienten von dem gleichen Untersucher sonografiert wurden, verstärkt sich die Vergleichbarkeit der Ergebnisse.

Daneben gibt es aber auch einige Limitationen bei dieser Untersuchung. Zum einen ist es eine retrospektive Datenerhebung, die nicht an die Aussagekraft einer prospektiven Herangehensweise herankommt.

Weiterhin wurden hier nur Patientinnen mit Myomen untersucht. Es gibt keine gesunde Vergleichsstichprobe. Die Übertragbarkeit auf die gesamte Bevölkerung ist somit nur sehr eingeschränkt möglich. Theoretisch ist es somit auch möglich, dass die Beschwerden teilweise oder auch komplett von anderen Faktoren und nicht von den Myomen verursacht werden oder beeinflusst werden.

Außerdem gilt es zu beachten, dass die Patientinnen in einer Spezialsprechstunde untersucht wurden. In diese Sprechstunde kommen auch einige Patientinnen mit Überweisung von primären Versorgern. Es handelt sich dabei auch innerhalb der Myompatientinnen um ein spezielles Kollektiv. Einige Frauen kommen wegen der starken Symptome und/oder vorangegangener erfolgloser Therapieversuchen. Weiterhin ist hierdurch eine Selektion aufgrund anderer soziodemographischer Gründe möglich.

9. Schlussfolgerungen und Ausblick

Es stellt sich die Frage, ob und wie Patientinnen über ihren Befund aufgeklärt werden. Weitere Untersuchungen, ob die Beschwerden der Frauen sich allein durch die ausreichende Aufklärung über die Gutartigkeit der Tumoren und deren Größe/Anzahl mildern lassen, sind zum Beispiel in Form einer Längsschnittuntersuchung nötig.

Untersuchende sollten prüfen, ob die myomassoziierten Beschwerden durch den sonografischen Befund erklärbar sind. Im Falle von größeren Diskrepanzen kann nach Ausschluss anderer Beschwerdeursachen erwogen werden, allein durch gründliche Aufklärung über die Benignität und überschätzte tatsächliche Größe und Anzahl der Myome eine Reduktion des Leidensdrucks zu erzielen, bevor als Ultima ratio die operative Therapie erfolgt.

Neben dieser möglicherweise großen psychogenen Komponente der subjektiven Beschwerden zeigt diese Datenerhebung weitere klinisch wichtige Zusammenhänge, nämlich dass Beschwerdeart und -ausprägung teilweise mit bestimmten Myomparametern korrelieren. Da die Symptome Druck im Unterbauch und Druck auf die Blase signifikant mit der Größe der Myome zunehmen, könnten vor allem Patientinnen mit diesen Beschwerden von einer (operativen) Therapie ihrer Myome profitieren. Allerdings konnte eben auch ein Zusammenhang zwischen einer kleineren Myomgröße und mehr Schmerzen gezeigt werden, sodass auch Patientinnen mit kleinen Myomen ernst genommen werden müssen und möglicherweise viel von einer Myomentfernung profitieren können.

Benötigt werden deshalb prospektive, interventionelle Studien zur Untersuchung, ob die Therapie der Myome die Beschwerden nachhaltig bessern und ob die bessere Aufklärung der Patientinnen zu dem Therapieerfolg beiträgt.

10. Literaturverzeichnis

1. Sparic R, Mirkovic L, Malvasi A, Tinelli A. Epidemiology of Uterine Myomas: A Review. *Int J Fertil Steril*. 2016;9(4):424-35.
2. Stewart EA. Uterine fibroids. *Lancet*. 2001;357(9252):293-8.
3. Makinen N, Heinonen HR, Moore S, Tomlinson IP, van der Spuy ZM, Aaltonen LA. MED12 exon 2 mutations are common in uterine leiomyomas from South African patients. *Oncotarget*. 2011;2(12):966-9.
4. Munro MG, Critchley HO, Fraser IS. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil Steril*. 2011;95(7):2204-8, 8.e1-3.
5. Boosz AS, Reimer P, Matzko M, Römer T, Müller A. Konservative, operative und interventionelle Therapieoptionen uteriner Myome. *Dtsch Arztebl International*. 2014;111(51-52):877-83.
6. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(1):100-7.
7. Ahrendt HJ, Tylkoski H, Rabe T, Szczes A, Friedrich C, Roehl FW, Kitay A, Roemer T, Foth D. Prevalence of uterine myomas in women in Germany: data of an epidemiological study. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(6):1243-53.
8. Borgfeldt C, Andolf E. Transvaginal ultrasonographic findings in the uterus and the endometrium: low prevalence of leiomyoma in a random sample of women age 25-40 years. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000;79(3):202-7.
9. Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol*. 1990;94(4):435-8.
10. Khan AT, Shehmar M, Gupta JK. Uterine fibroids: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2014;6:95-114.
11. Bray MJ, Torstenson ES, Jones SH, Edwards TL, Velez Edwards DR. Evaluating risk factors for differences in fibroid size and number using a large electronic health record population. *Maturitas*. 2018;114:9-13.
12. Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008;22(4):571-88.
13. Wise LA, Palmer JR, Harlow BL, Spiegelman D, Stewart EA, Adams-Campbell LL, Rosenberg L. Reproductive factors, hormonal contraception, and risk of uterine leiomyomata in African-American women: a prospective study. *Am J Epidemiol*. 2004;159(2):113-23.
14. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Chatenoud L, Ricci E, Guarnerio P. Reproductive factors and risk of uterine fibroids. *Epidemiology*. 1996;7(4):440-2.
15. Velez Edwards DR, Baird DD, Hartmann KE. Association of age at menarche with increasing number of fibroids in a cohort of women who underwent standardized ultrasound assessment. *Am J Epidemiol*. 2013;178(3):426-33.
16. Wise LA, Laughlin-Tommaso SK. Epidemiology of Uterine Fibroids: From Menarche to Menopause. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(1):2-24.

17. Chen CR, Buck GM, Courey NG, Perez KM, Wactawski-Wende J. Risk factors for uterine fibroids among women undergoing tubal sterilization. *Am J Epidemiol.* 2001;153(1):20-6.
18. Parazzini F. Risk factors for clinically diagnosed uterine fibroids in women around menopause. *Maturitas.* 2006;55(2):174-9.
19. Laughlin SK, Herring AH, Savitz DA, Olshan AF, Fielding JR, Hartmann KE, Baird DD. Pregnancy-related fibroid reduction. *Fertil Steril.* 2010;94(6):2421-3.
20. WH P. Fibroids, fertility and pregnancy. <http://www.fibroidsecondopinion.com/fibroids-and-pregnancy/2013> accessed Dec 12 2018.
21. Terry KL, De Vivo I, Hankinson SE, Missmer SA. Reproductive characteristics and risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril.* 2010;94(7):2703-7.
22. Templeman C, Marshall SF, Clarke CA, Henderson KD, Largent J, Neuhausen S, Reynolds P, Ursin G, Bernstein L. Risk factors for surgically removed fibroids in a large cohort of teachers. *Fertil Steril.* 2009;92(4):1436-46.
23. Laughlin SK, Hartmann KE, Baird DD. Postpartum factors and natural fibroid regression. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(6):496.e1-6.
24. Prütz F. Hysterektomie. https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsK/2014_1_hysterektomie.pdf?__blob=publicationFile2014 accessed Mar 06 2019.
25. Downes E, Sikirica V, Gilabert-Estelles J, Bolge SC, Dodd SL, Maroulis C, Subramanian D. The burden of uterine fibroids in five European countries. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2010;152(1):96-102.
26. Hervé F, Katty A, Isabelle Q, Céline S. Impact of uterine fibroids on quality of life: a national cross-sectional survey. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2018;229:32-7.
27. Borah BJ, Nicholson WK, Bradley L, Stewart EA. The impact of uterine leiomyomas: a national survey of affected women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2013;209(4):319.e1-.e20.
28. Wegienka G, Baird DD, Hertz-Picciotto I, Harlow SD, Steege JF, Hill MC, Schectman JM, Hartmann KE. Self-reported heavy bleeding associated with uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol.* 2003;101(3):431-7.
29. Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaeffers M, Geppert K. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. *BMC Womens Health.* 2012;12:6.
30. Marino JL, Eskenazi B, Warner M, Samuels S, Vercellini P, Gavoni N, Olive D. Uterine leiomyoma and menstrual cycle characteristics in a population-based cohort study. *Hum Reprod.* 2004;19(10):2350-5.
31. Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril.* 2007;87(4):725-36.
32. Lippman SA, Warner M, Samuels S, Olive D, Vercellini P, Eskenazi B. Uterine fibroids and gynecologic pain symptoms in a population-based study. *Fertil Steril.* 2003;80(6):1488-94.
33. Lippman SA, Warner M, Samuels S, Olive D, Vercellini P, Eskenazi B. Uterine fibroids and gynecologic pain symptoms in a population-based study. *Fertility and Sterility.* 2003;80(6):1488-94.

34. Moshesh M, Olshan AF, Saldana T, Baird D. Examining the Relationship Between Uterine Fibroids and Dyspareunia Among Premenopausal Women in the United States. *The Journal of Sexual Medicine*. 2014;11(3):800-8.
35. Ekin M, Cengiz H, Ozturk E, Kaya C, Yasar L, Savan K. Genitourinary symptoms and their effects on quality of life in women with uterine myomas. *Int Urogynecol J*. 2014;25(6):807-10.
36. Ferrero S, Abbamonte LH, Giordano M, Parisi M, Ragni N, Remorgida V. Uterine myomas, dyspareunia, and sexual function. *Fertility and Sterility*. 2006;86(5):1504-10.
37. Pron G, Bennett J, Common A, Wall J, Asch M, Sniderman K. The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Part 2. Uterine fibroid reduction and symptom relief after uterine artery embolization for fibroids. *Fertil Steril*. 2003;79(1):120-7.
38. Foth D, Rohl FW, Friedrich C, Tylkoski H, Rabe T, Romer T, Kitay A, Ahrendt HJ. Symptoms of uterine myomas: data of an epidemiological study in Germany. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(2):415-26.
39. Solberg LI, Asche SE, Sepucha K, Thygeson NM, Madden JE, Morrissey L, Kraemer KK, Anderson LH. Informed choice assistance for women making uterine fibroid treatment decisions: a practical clinical trial. *Med Decis Making*. 2010;30(4):444-52.
40. Stupin JH, Rothmann K, Kentenich H, Utz-Billing I, David M. Korrelation von sonografischem Untersuchungsbefund mit Informiertheit und Symptom-Selbsteinschätzung bei Frauen mit Uterus myomatosus. *Ultraschall in Med*. 2011;32(S 02):E86-E91.
41. Dratva J, Gomez Real F, Schindler C, Ackermann-Liebrich U, Gerbase MW, Probst-Hensch NM, Svanes, Omenaas ER, Neukirch F, Wjst M, Morabia A, Jarvis D, Leynaert B, Zemp E. Is age at menopause increasing across Europe? Results on age at menopause and determinants from two population-based studies. *Menopause*. 2009;16(2):385-94.
42. Okolo SO, Gentry CC, Perrett CW, Maclean AB. Familial prevalence of uterine fibroids is associated with distinct clinical and molecular features. *Hum Reprod*. 2005;20(8):2321-4.
43. Clevenger-Hoeft M, Syrop CH, Stovall DW, Van Voorhis BJ. Sonohysterography in premenopausal women with and without abnormal bleeding. *Obstet Gynecol*. 1999;94(4):516-20.
44. Fonseca-Moutinho JA, Barbosa LS, Torres DG, Nunes SM. Abnormal uterine bleeding as a presenting symptom is related to multiple uterine leiomyoma: an ultrasound-based study. *Int J Womens Health*. 2013;5:689-94.
45. Yin P, Lin Z, Reierstad S, Wu J, Ishikawa H, Marsh EE, Innes J, Cheng Y, Pearson K, Coon JS, Kim JJ, Chakravarti D, Bulun SE. Transcription factor KLF11 integrates progesterone receptor signaling and proliferation in uterine leiomyoma cells. *Cancer Res*. 2010;70(4):1722-30.
46. Wei JJ, Chiriboga L, Mittal K. Expression profile of the tumorigenic factors associated with tumor size and sex steroid hormone status in uterine leiomyomata. *Fertil Steril*. 2005;84(2):474-84.
47. Lobel MK, Somasundaram P, Morton CC. The genetic heterogeneity of uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2006;33(1):13-39.
48. WH P. Fibroids, fertility and pregnancy. <http://www.fibroidsecondopinion.com/fibroids-and-pregnancy/> 2013 [

49. Laughlin SK, Schroeder JC, Baird DD. New directions in the epidemiology of uterine fibroids. *Semin Reprod Med.* 2010;28(3):204-17.
50. Baird DD. Invited commentary: uterine leiomyomata-we know so little but could learn so much. *Am J Epidemiol.* 2004;159(2):124-6.
51. Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, Barbieri RL, Stampfer MJ, Hunter DJ. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril.* 1998;70(3):432-9.
52. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F. Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping, and measurement of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(3):409-15.
53. Farquhar C, Ekeroma A, Furness S, Arroll B. A systematic review of transvaginal ultrasonography, sonohysterography and hysteroscopy for the investigation of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82(6):493-504.
54. Griffin KW, Ellis MR, Wilder L, DeArmond L. Clinical inquiries. What is the appropriate diagnostic evaluation of fibroids? *J Fam Pract.* 2005;54(5):458, 60, 62.

11. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Frederike Klein, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Zum Zusammenhang zwischen Myomgröße, -lage und -zahl mit Beschwerden. „Eine retrospektive Analyse bei 3279 Frauen unter besonderer Berücksichtigung von Patientinnen mit einem Myomdurchmesser ≥ 10 cm“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Datum

Unterschrift

12. Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Frederike Klein hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Frederike Klein, Dr. Robert Armbrust, Professor Mathias David, Zum Zusammenhang zwischen Myomgröße (≥ 10 cm“ cm im Vergleich zu < 10 cm) und Beschwerden: Eine retrospektive Analyse bei 3.498 Patientinnen, Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 2018

Beitrag im Einzelnen:

Erstellung eines Abstracts und Posters für die Posterausstellung des DGGG Kongresses (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe) 2018 in Berlin.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

13. Lebenslauf

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

14. Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Professor Matthias David für die Überlassung des Themas und die hervorragende und zuverlässige Betreuung während der Fertigstellung dieser Arbeit.

Außerdem danke ich Professor Klaus Wernecke für die freundliche und kompetente Unterstützung bezüglich der statistischen Auswertung.

Ein großes Dankeschön geht auch an meinem Freund Torsten Henze, der die Arbeit Probe gelesen hat und eine große Hilfe darin war, mich beim Verfassen der Arbeit parallel zur stressigen Endphase meines Studiums in Sachen Motivation zu unterstützen.

Auch geht ein Dankeschön nach Norwegen zu Alexander Fiedler, der mir in zahlreichen Skype-Konferenzen geholfen hat, die statistischen Tests, die zum Einsatz kommenden statistischen Tests umfassend zu verstehen.

Das letzte große Dank geht an meinen Vater Dr. rer. nat. Andreas Klein, der mir ein professionelleres Arbeiten mit Word ermöglicht und zahlreiche Tipps zu optischen Verbesserungen der Graphen und Tabellen eingebracht hat.

Ohne diese Personen wäre die Arbeit in dieser Weise nicht möglich gewesen.