

Aus dem Institut Radiologie und der Klinik für Strahlenheilkunde
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Langzeitergebnisse nach Uterusarterienembolisation bei Patientinnen
mit symptomatischen Leiomyomen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Clemens Johannes Kösters

aus Aachen

Datum der Promotion: 30.05.2015

Inhaltsverzeichnis	2
Abstrakt	3
Einführung	7
Material und Methoden	9
Ergebnisse	13
Diskussion	16
Literaturverzeichnis	22
Eidesstattliche Versicherung	25
Druckexemplare der Publikationen	26
1. Treatment failure after uterine artery embolization: prospective cohort study with multifactorial analysis of possible predictors of long-term outcome. Eur J Radiol. 2012 May;81(5):e727-31.	26
2. Clinical long-term outcome after uterine artery embolization: sustained symptom control and improvement of quality of life. J Vasc Interv Radiol. 2013 Jun;24(6):765-71.	33
3. Uterine artery embolization in single symptomatic leiomyoma: do anatomical imaging criteria predict clinical presentation and long-term outcome? Acta Radiol. 2013 Aug;13(4):7-21.	40
Lebenslauf	47
Komplette Publikationsliste	48
Danksagung	49

Abstrakt

Ziel der Arbeit: Die Uterusarterienembolisation (UAE) ist eine Therapieoption für Patientinnen mit symptomatischen Leiomyomen des Uterus. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den klinischen Langzeitergebnissen in Bezug auf Symptomkontrolle und Lebensqualität bei Patientinnen nach UAE sowie mit möglichen Faktoren, die Therapieerfolg oder -versagen beeinflussen können.

Material und Methoden: 380 Patientinnen wurden von 10/2000 bis 10/2007 behandelt und in die Auswertung einbezogen. Mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens wurden Folgeeingriffe, Leiomyombeschwerden (Blutungs- und Druckbeschwerden) und Lebensqualität abgefragt. Folgeeingriffe, eine Verschlechterung der Symptomatik oder der Lebensqualität wurden als Therapieversagen gewertet. Mittels Kaplan-Meier-Analyse wurde die durchschnittliche ereignisfreie Zeit (Endpunkt: Therapieversagen) analysiert. Um festzustellen, ob klinische und anatomische Kriterien einen Erfolg oder Misserfolg beeinflussen, wurde eine Cox-Regressions-Analyse genutzt. Bei einer Subgruppe (n=115) wurde 48 – 72 Stunden nach UAE eine kontrastmittelunterstützte Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt und ein Zusammenhang zwischen Infarzierung des Leiomyomgewebes und klinischem Erfolg geprüft. Um einen Zusammenhang zwischen Beschwerden und anatomischen Ausgangsdaten treffen zu können, wurde eine Subgruppe (n=91) mit singulären Leiomyomen untersucht.

Ergebnisse: Von 304 der 380 Patientinnen (80 %) erhielten wir verwertbare Antworten. Die Verlaufskontrolle erstreckte sich im Median über 5,7 Jahre (Spannweite: 3,1 – 10,1 Jahren) nach UAE. Die Kaplan-Meier-Analyse zeigte nach 10 Jahren ein Therapieversagen bei 23,3 % der behandelten Patientinnen. Patientinnen unter 40 Jahren weisen ein signifikant höheres Risiko für ein Therapieversagen im Verlaufszeitraum auf (Hazard Ratio: 2,28, p=0,049). Patientinnen nach UAE ohne Therapieversagen wiesen im Langzeitverlauf vergleichbare Werte der Lebensqualität zu dem eines nicht erkrankten Kollektivs auf (p<0,001). Patientinnen mit einer Infarzierung der Leiomyome unter 89 % hatten ein 22,2-fach erhöhtes Risiko (p<0,001) für ein Therapieversagen gegenüber der Gruppe mit 90 – 99% und 100 % Infarzierung. Bei

Patientinnen mit reinen Blutungsbeschwerden und einer Infarzierung unter 89 % ist ein 40,5-fach höheres Risiko eines Therapieversagens im Vergleich zu einer Gruppe mit Blutungs- und Druckbeschwerden oder einer Infarzierung über 90 % zu verzeichnen. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den anatomischen Ausgangsdaten und Leiomyombeschwerden gezeigt werden.

Schlussfolgerungen: Die UAE zur Behandlung symptomatischer Uterusmyome zeigt im Langzeitverlauf bei etwa 75 % der Patientinnen eine anhaltende Besserung der Leiomyombeschwerden und verschafft behandelten Patientinnen eine Lebensqualität, die der nicht betroffenen Frauen vergleichbar ist. Es besteht keine Korrelation zwischen anatomischen Faktoren und Leiomyombeschwerden. Patientinnen < 40 Jahren mit reinen Blutungsstörungen haben ein höheres Risiko für ein Therapieversagen. Ein prognostischer Faktor für einen Langzeiterfolg ohne Re-Intervention ist die Infarzierung des Myomgewebes zu über 90 %.

Purpose: Uterine artery embolisation (UAE) is a therapeutic option for patients with symptomatic leiomyomata fibroids of the uterus. The study presented here, evaluates the clinical long-term results of this procedure with regard to symptom control and quality-of-life of as well as factors that may influence therapeutic success or failure.

Material and Methods: Between 10/2000 and 10/2007 380 patients were treated and included in this analysis. Using an standardized questionnaire data on re-interventions, fibroid-related symptoms (bleeding and pressure symptoms) and quality-of-life were collected. Re-interventions, worsening of fibroid-related symptoms or quality-of-life were defined as a failure of therapy. Using a Kaplan-Meier-Analysis the event-free survival (endpoint: therapy failure) was calculated. A cox regression analysis was carried out to determine if clinical or anatomical factors influence clinical outcome. A subgroup of patients (n=115) underwent contrast-enhanced MRI to investigate the relationship between infarction of fibroids and clinical outcome. Another subgroup of patients (n=91) with single fibroids were analyzed to determine if anatomical factors relate to the type of symptoms.

Results: 304 of 380 patients (80 %) returned information that could be analyzed. Median follow-up was 5,7 years (range: 3,1 – 10,1 years). Kaplan-Meier-Analysis showed that ten years after UAE up to 23,3 % of women reported failure of therapy. Cox-regression analysis demonstrated that patients under the age of forty have a significant higher risk of clinical failure (Hazard Ratio: 2,28, p=0,049). Patients with a positive long-term result after UAE reported similar Quality-of-life compared to a group of patients without fibroids (p<0,001). Patients with an infarction rate of leiomyoma below 89 % had a 22,2-fold higher risk for therapy failure than women with a 90-99 % or 100 % infarction rate (p<0,001). The combination bleeding symptoms and an infarction rate of less than 89% was associated with a 40,5-fold increased risk for therapy failure as compared to a group of women with pressure and bleeding symptoms or an infarction rate >90%. No correlation between anatomical variables and fibroid-related symptoms could be found.

Conclusion: UAE for symptomatic fibroids leads to long-term symptom control in 75 %

of women and is associated with an improvement in quality-of-life comparable to women without disease. No correlation between anatomical factors and clinical symptoms was found. Women under age of 40 and bleeding symptoms are a higher risk for clinical failure after UAE. An infarction rate of > 90% of leiomyoma tissue after UAE is a strong positive predictor for clinical success.

Einführung

Im Jahre 2012 wurden in Deutschland 103 323 Frauen hysterektomiert, wobei 71 317 (69,0%) Operationen aufgrund von Leiomyomen des Uterus durchgeführt wurden [1]. Leiomyome sind benigne, mesenchymale Tumoren und gehören zu den häufigsten Tumoren der Frau. Bis zu 30 % der Frauen im reproduktionsfähigen Alter sind betroffen, wobei ein Drittel Beschwerden äußert. Ätiologie und Pathogenese von Leiomyomen ist nicht abschließend geklärt, gesichert ist jedoch eine wichtige Rolle der Sexualhormone Östrogen und Progesteron bei Entstehung und Wachstum. Leiomyome des Uterus können singular oder multipel auftreten und erhebliche Ausmaße erreichen. Letzteres Erscheinungsmuster kann bis zur Deformation der anatomischen Struktur des Uterus und einer diffuse Durchsetzung des Uterus im Sinne einer diffusen Leiomyomatose führen. Beschwerden infolge eines Uterus myomatosus werden in Blutungsstörungen, Druckbeschwerden und Infertilität eingeteilt.

Derzeit ist die Hysterektomie, bei der entweder der gesamte Uterus inklusive der Cervix uteri oder nur der Corpus des Uterus entfernt werden, die am häufigsten durchgeführte Therapie beim symptomatischen Uterus myomatosus. Für viele Patientinnen stellt dies einen großen Einschnitt aufgrund seiner Invasivität, möglicher Folgeprobleme (Beckenbodeninsuffizienz, Harninkontinenz) sowie dem mit der Operation einhergehenden Organverlust (Unfruchtbarkeit, Verlust eines Teils des Weiblichkeit) dar. Da es sich beim Krankheitsbild des Uterus myomatosus um eine gutartige Erkrankung handelt, die nicht zwingend eine Entfernung der Gebärmutter erfordert, existieren weitere Gebärmutter erhaltende Behandlungsmöglichkeiten, die in den vergangenen Jahren nicht zuletzt auch wegen des Wunsches von betroffenen Patientinnen an Bedeutung gewonnen haben.

Die konservative Therapie schließt hormonelle Behandlungsformen ein, die das Wachstum der Leiomyome oder deren Wirkung auf die Menstruationsstärke oder assoziierte Regelbeschwerden positiv beeinflussen können. Stellt sich kein Erfolg ein, wird meistens ein invasiver chirurgischer Eingriff mittels hysteroskopischer Resektion, Myomektomie oder Hysterektomie durchgeführt. Ein neues nicht-invasives Verfahren ist der magnetresonanzgesteuerte fokussierte Ultraschall (MrgFUS) bei der mit Hilfe von gebündeltem Ultraschall und einer Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie

(MRT) Leiomyome gezielt erhitzt und damit ablativ angegangen werden. Dieser Eingriff wird jedoch weltweit erst in wenigen Kliniken durchgeführt. Das weitaus verbreitetere minimal-invasives Verfahren ist die katheterbasierte Uterusarterienembolisation (UAE), welche sich im vergangenen Jahrzehnt als Therapiemethode für symptomatische Leiomyome etabliert hat [2]. Die erste wissenschaftliche Erwähnung fand die UAE zur Behandlung von symptomatischen Leiomyomen im Jahre 1995 in Frankreich durch eine Arbeitsgruppe um den Gynäkologen Ravina.

An der Charité wird die UAE seit 2000 durchgeführt. Kernstück der hier vorgelegten Dissertation sind drei Publikationen, die sich mit den klinischen Langzeitergebnissen nach UAE sowie prädiktiven Faktoren für den Behandlungserfolg oder -misserfolg auseinandersetzen. Bei einem Patientenkollektiv von 380 Patienten, die bis zu 9,6 Jahre nach dem Eingriff untersucht wurden, ist mit einem Fragebogen überprüft worden, ob es zu einer anhaltenden Verbesserung von Beschwerdesymptomatik und Lebensqualität gekommen ist. In einer weiteren Arbeit untersuchten wir an einer Subgruppe von 115 Patientinnen Faktoren, die eine erfolgreiche UAE vorhersagen können. Dazu wurden klinische Beschwerden der Patientinnen und die morphologischen Ausgangsdaten, wie z. B. die Anzahl, Größe und Lage der Leiomyome und die Größe des Uterus vor und nach dem Eingriff ausgewertet. Die letzte Arbeit beschäftigt sich mit einem Patientenkollektiv von 91 Patientinnen, die bei singulärem symptomatischem Leiomyom des Uterus embolisiert wurden. Die Analyse dieses Untersuchungskollektivs erfolgte unter der Annahme, daß idealerweise nur bei singulären Leiomyomen des Uterus eine verlässliche Aussage über den Zusammenhang von klinischen Beschwerden und morphologischen Ausgangsdaten getroffen werden kann.

Material und Methoden

Patientenkollektiv

Von Oktober 2000 bis Oktober 2007 wurden 380 Frauen mit symptomatischen Leiomyomen des Uterus mittels UAE behandelt. Im Median waren die Patientinnen 44 Jahre alt (Quartile: 41 – 47; Gesamtspannweite: 33 – 64). Die klinischen Hauptsymptome waren Blutungs- und Druckbeschwerden. Alle Patientinnen wurden vorher von einem Gynäkologen und einem interventionellen Radiologen untersucht und aufgeklärt. Ausschlusskriterien für die UAE waren ein bestehender Kinderwunsch, Verdacht auf malignen Urogenitaltumor, Vorliegen einer Adenomyosis uteri, bestehende Infektionen des Urogenitaltraktes, Vorliegen von Kontraindikationen für eine invasive Angiographie und eine Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) -Therapie innerhalb der letzten drei Monate vor UAE [3]. Die UAE wurde nach intensiver Aufklärung der Patientinnen über die Therapiealternativen indiziert und die schriftliche Einwilligung eingeholt. Es wurde zudem das schriftliche Einverständnis der Patientinnen zu einer freiwilligen Teilnahme an Nachsorgeuntersuchungen und Befragungen eingeholt. Eine Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) wurde regelhaft vor einer UAE durchgeführt, um die Intervention zu planen sowie Kontraindikationen und andere strukturelle Ursachen für die Symptomatik auszuschließen. Bei einer Untergruppe von 115 Patientinnen wurde ein post-interventionelles MRT 48 - 72 Stunden nach UAE durchgeführt, um Daten über den Infarzierungsgrad zu erhalten.

Bei der lokalen Ethikkommission wurde die Zustimmung zur prospektiven Datenerhebung eingeholt. Bei den Autoren des Uterine Fibroid Symptom Severity and Quality-of-Life Fragebogens, welcher ein valides Instrument zur Beurteilung von Symptomschwere und Lebensqualität bei Vorliegen eines symptomatischen Uterus myomatosus darstellt, als auch bei der Society of Interventional Radiology (SIR) wurde eine Erlaubnis zur Verwendung der deutschsprachigen Version des UFS-QoL eingeholt. Die Patientinnen füllten den UFS-QoL vor dem Eingriff- und zu unterschiedlichen zeitlichen Abständen nach dem Eingriff aus. Die Befragung erfolgte postalisch, telefonisch, per Fax und E-Mail oder durch eine Online-Befragung, die mit Seriennummern pseudonymisiert wurde.

Uterusarterienembolisation

Die UAE wird unter Lokalanästhesie und periinterventioneller Schmerztherapie mit programmierter i.v. Gabe von Novamlinsulfat, Paracetamol und titrierter Pethidin-Gabe durchgeführt. Da es nach der Therapie zum Postembolisations-Syndrom (starke regelähnliche Schmerzen, Krämpfe, Übelkeit, Emesis und Fieber) kommen kann, wird am ersten postembolischen Tag die bedarfsgerechte Schmerztherapie weiter aufrechterhalten und um ein orales nicht-steroidales Antirheumatikum ergänzt. Über einen rechts retrograd gelegten arteriellen 4 oder 5 French Zugang wurde ein endständiger Diagnostikkatheter (4 F Rösch Inferior Mesenteric Katheter, Fa. Cordis) eingeführt. Im Cross-over-Verfahren wurde superselektiv mittels koaxial geführtem Mikrokatheter unter Durchleuchtung die linke Arteria uterina aufgesucht und durch Kontrastmittelgabe (Handinjektion) dargestellt. Sofern ein kräftiger cervico-vaginaler Ast identifiziert wurde, erfolgte die anschließende flussgesteuerten Embolisation distal dieses Abgangs. Nach erfolgreicher Embolisation der linken Seite wurde die kontralaterale Seite in identischer Weise behandelt. Genutzt wurden 500 – 900 µm durchmessende Trisacryl Gelatin Mikrosphären (Embosphere®, Biosphere Medical, Paris, Frankreich) oder 500 – 1000 µm durchmessende Polyvinyl-Alkohol Partikel (BeadBlock®, Biocompatibles, Farnham, UK Contour®, Boston Scientific, Natick, MA, USA).

MRT Bildgebung

Bei allen Patientinnen wurde eine Kerspintomographie des Beckens mit einem 1,5 Tesla Magneten (Magnetom Vision® oder Magnetom Symphony®; Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland) vor der UAE und bei einer Untergruppe (n= 115) zwischen 48 – 72 Stunden nach dem Eingriff durchgeführt. Um Darmbewegungsartefakte zu minimieren, wurde den Patientinnen 20 mg Butylscopolamin intramuskulär verabreicht. Die MRT wurde mithilfe einer Körperoberflächenspule unter Verwendung von T2-gewichteten Sequenzen sowie T1-gewichteten Sequenzen vor und nach Gabe eines paramagnetischen Kontrastmittels durchgeführt.

Die T2 gewichteten Bilder wurden genutzt um die Anzahl der Leiomyome und die Lage des größten Leiomyoms zu bestimmen. Dieses sogenannte dominante Leiomyom ist

wahrscheinlich für die klinischen Beschwerden der Patientin verantwortlich. Erst mit einem Mindestdurchmesser von 1 cm wurden Leiomyome in die Statistik aufgenommen, kleinere wurden nicht gewertet. Das Volumen des Uterus und des größten Leiomyoms wurden anhand der Volumenformel eines Ellipsoids berechnet. Zwei erfahrene Radiologen beurteilten nach der UAE das Kontrastmittelenhancement der Leiomyome anhand der fettgesättigten T1 gewichteten Sequenzen. Der Infarzierungsgrad des Leiomyomgewebes nach UAE wurde anhand einer Skala in 10 % Schritten von 0 % (keine Infarzierung) bis 100 % (kompletter Infarkt des Leiomyomgewebes) klassifiziert. Weiterführend wurden die Patientinnen in drei Gruppen eingeteilt, Gruppe I (100 % Infarzierung), Gruppe II (90 – 99 % Infarzierung) und Gruppe III (0 – 89 % Infarzierung).

Befragungsbogen

Für die Erhebung der klinischen Daten vor UAE wurde ein selbst entworfener, nicht validierter Fragebogen sowie ab Juli 2002 auch der UFS-QOL von Spies et al. herangezogen. Nach einem medianen Verlaufszeitraum von 5.7 Jahren (Spannweite: 3.1 - 10.1 Jahre) nach UAE wurden den Patientinnen erneut der UFS-QOL Fragebogen vorgelegt und Symptomschwere wie auch Lebensqualität abgefragt. Der nicht validierte Fragebogen erfragt kategorisch („vorhanden“ bzw. „nicht vorhanden“) typische klinische Symptome ab, die im Zusammenhang mit den Leiomyomen stehen. In den Verlaufsbefragungen UAE wurde ein klinisches Ansprechen angenommen, wenn die Patientin mit Bezug auf diese Beschwerden, diese als „verbessert“ und „nicht mehr vorhanden“ angab. Als negatives klinisches Outcome (Therapieversagen, TV) wurden die Angaben „unverändert“ und „verschlechtert gewertet“.

Ergänzend wurde das individuelle Therapieansprechen mittels des validierten UFS-QOL Fragebogen erfasst, welcher sich mit dem Einfluss der Leiomyombeschwerden auf das alltägliche Leben befasst und dabei jeweils die letzten drei Monate vor der Befragung abfragt. Acht Fragen gehen auf die Art und Stärke der Beschwerden ein und werden zum „Symptom Severity Score“ (SSS), der die Symptomschwere beurteilt, zusammengefasst, während die anderen 29 Fragen eine Einschätzung der Lebensqualität (Health related Quality-of-Life Score, HRQOL total Score) erfragen. Die Auswertung erfolgte gemäß den Anweisungen der Autoren. Der Wertebereich liegt

zwischen 0 – 100; in Bezug auf den SSS zeigen niedrigere Werte und beim HRQOL höhere Werte ein Therapieansprechen an.

Menopause

Regelmäßigkeit und Datum der letzten Menstruation wurde im Fragebogen erfragt, um den Zeitpunkt der Menopause festzuhalten.

Therapieversager

Eine Patientin wurde als Therapieversager gewertet, wenn sich die klinischen Symptome nicht verändert oder nicht verbessert haben, wenn der UFS-QOL Fragebogen bezüglich SSS oder HRQOL eine Verschlechterung zeigten oder es zu einer Re-Intervention (wie z. B. Hysterektomie, Myomektomie, erneute UAE) kam, die auf die erneute Leiomyombeschwerden zurückzuführen war.

Statistische Analyse

Entsprechend ihrer nicht-parametrischen Verteilung wurden Median und Spannweite bzw. Quartile, 25. und 75. Perzentile für das Alter der Patientinnen sowie die Volumina von Uterus und größtem Leiomyom vor UAE ermittelt. Die Häufigkeit der nominalen Variablen, wie klinische Symptome, Größe, Anzahl und Lage des größten Leiomyoms, wurden in ihrer absoluten Anzahl und in Prozent festgehalten. Mittels Kaplan-Meier Analyse wurden das Therapieversagen und die durchschnittliche reinterventionsfreie Zeit errechnet. Die Cox-Regressionsanalyse wurde genutzt, um mögliche prädiktive Faktoren für das Therapieversagen zu finden. Die folgenden Variablen wurden dazu genutzt: Das Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der UAE unterteilt in drei Gruppen (<40, 40 - 45 und >45 Jahre), Ausgangsvolumen des Uterus, Ausgangsvolumen des größten Leiomyoms, Leiomyomanzahl in drei Gruppen eingeteilt (singulär, 2 - 5 und >5 Leiomyome), Lage des dominanten Leiomyoms (subserös, intramural oder submukös, klinische Symptome vor Therapie (Blutungsbeschwerden, Druckbeschwerden und Blutungs- und Druckbeschwerden), Embolisat. Die Werte (Scores) des UFS-QOL Fragebogens vor und nach Embolisation wurden mit Median und Quartile dargestellt. Um Signifikanz festzustellen, wurde der Wilcoxon Test für verbundene Stichproben genutzt. Eine statistische Signifikanz wurde bei $p < 0,05$ akzeptiert. Die statistische

Analyse wurde mit Hilfe der Software von SPSS (SPSS 19.0, IBM Corporation, NY, USA) durchgeführt.

Ergebnisse

Klinische Langzeitkontrolle des Gesamtkollektivs

In den 10 Jahren fielen 74 von den 380 Patientinnen (19.5%) aus der Befragung heraus, da diese an den Befragungen nicht mehr teilnehmen wollten oder der Befragung nicht mehr zugänglich gemacht werden konnten. Zwei Patientinnen wurden im Nachhinein aus der Befragung genommen, da eine Patientin verstarb und eine Weitere wegen eines Endometriumkarzinoms sechs Jahre nach der UAE im Alter von 51 hysterektomiert wurde. Somit haben wir in der klinischen Langzeitkontrolle eine Verlaufskontrolle mit einem Median von 5,7 Jahren (Spannweite: 3,1 – 10,1) im Gesamtkollektiv und eine Beteiligungsrate von 304 (80 %) Patientinnen.

Bei 296/304 (97,4%) der Patienten war eine bilaterale Embolisation erfolgreich. Eine unilaterale UAE aufgrund anatomischer oder technischer Gründe erfolgte bei sieben Patientinnen.

Ein Therapieversagen (TV) wurde bei 54 Patientinnen festgestellt. Von diesen unterzogen sich 46 einem erneuten Eingriff, welche bei 33/54 Patientinnen durch eine Hysterektomie, bei 4/54 Patientinnen durch Myomektomie und bei 9/54 Patientinnen durch eine erneute UAE durchgeführt wurde. Die Re-UAE wurde in einem Median von 1,3 Jahren (Quartile: 0,9 – 3,3) nach primärer UAE durchgeführt die zu einer langfristigen Symptomkontrolle (Beobachtungszeitraum nach Re-UAE im Median: 5.3 Jahre) bei allen neun Patientinnen führte. Bei den verbleibenden 8/54 Patientinnen verbesserten sich die Leiomyombeschwerden in Beobachtungszeitraum (Median: 65 Monate, Spannweite: 10 - 92) nicht. Diese 8 Patientinnen unterzogen sich jedoch keiner Re-Intervention.

Die Erfolgsrate der UAE ohne Therapieversagen oder Re-Intervention nach Kaplan-Meier Analyse lag nach 10 Jahren bei 76,7% (Standardabweichung: 3,4%) und die durchschnittliche interventionsfreie Zeit lag im Gesamtbeobachtungszeitraum bei 8,5 Jahren (95% Konfidenzintervall: 8,2 – 8,9).

250 von 380 Patientinnen gaben eine anhaltende Verbesserung ihrer Leiomyombeschwerden nach UAE an. Die Resultate des UFS-QoL zeigen eine signifikante Verbesserung von Beschwerden und Lebensqualität und werden in Tabelle 3 der zweiten Veröffentlichung dargestellt.

Die nominalen Variablen, wie Leiomyombeschwerden, Größe, Anzahl und Lage des größten Leiomyoms wurden in Tabelle 1, der zweiten Veröffentlichung festgehalten. Mit Hilfe der Cox-Regressionsanalyse konnte keine relevante Aussage zur Vorhersage eines Therapieversagens im Zusammenhang mit den nominalen Variablen getroffen werden; nur das Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der UAE zeigen einen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit eines Therapieversagens. Patientinnen mit einem Alter unter 40 Jahren zum Zeitpunkt der UAE im Vergleich zu Patientinnen über 45 Jahre zeigten zweimal so häufig Therapieversagen ($P=0,049$).

Infarzierungsgruppen

Bei den 115 Patientinnen mit postinterventionellen Infarzierungsdaten wurden 96 Patientinnen (Antwortrate von 84 %) in einem Median von 7,2 Jahren (Spannweite: 5,1 – 9,6 Jahre) verlaufskontrolliert. Es wurden Cox-Regressionsanalysen der drei Infarzierungsgruppen bei Patientinnen mit Blutungs- und Druckbeschwerden und bei Patientinnen mit reinen Blutungsbeschwerden durchgeführt. Gruppe I (vollständige Infarzierung) und Gruppe II (fast vollständige Infarzierung) zeigten keinen signifikanten Unterschied ($p=0,583$), und zeigten bei Blutungs- und Druckbeschwerden einen Re-Interventionsfreien Verlauf von circa 97 %. Patientinnen die der Gruppe III (Teilinfarzierung) angehören, hatten dagegen ein 22,2fach höheres Risiko (95% Konfidenzintervall: 5 – 98,3; $p<0,001$) ein Therapieversagen zu erleiden im Vergleich zu der Gruppe I. Patientinnen mit alleinigen Blutungsbeschwerden haben in Gruppe I und II einen Verlauf ohne Therapieversagen von 90 % und in Gruppe III von nur 6 %. Somit haben sie ein fünffach höheres Risiko eines TV gegenüber Patientinnen mit Blutungs- und Druckbeschwerden. Wenn man Gruppe III mit reinen Blutungsbeschwerden und Gruppe I mit Blutungs- und Druckbeschwerden gegenüberstellt, hat Gruppe III sogar ein 40,5 fach höheres Risiko (5,2 – 316,7; $p<0,001$) ein Therapieversagen zu erleiden.

Subgruppe bei Patientinnen mit einer erneuten UAE

Von den 46 Patientinnen die sich für einen erneuten Eingriff entschieden, wählten neun erneut die UAE. Wobei acht UAE in den ersten 13 Monaten und eine 29 Monaten nach dem ersten Eingriff durchgeführt wurden. Bei den frühen Re-Interventionen wurde bei

zwei Patientinnen eine ungenügende Infarzierung der Leiomyome und bei einer Patientin eine hypertrophierte Arteria ovaria als Ursache des ersten Therapieversagens gefunden. Nach der zweiten UAE mit einer medianen Verlaufskontrolle von 5,3 Jahre verbesserte sich der Symptom Severity Score von einem medianen Wert von mit 25,00 (Quartile: 21,88 - 59,38) auf 0,00 (Quartile: 0,00 – 21,10) und der HRQOL total Score von einem medianen Wert von 74.14 (QR: 57.11-84.84) auf 100.00 (QR: 94.40-100.00) ($p=0.050$).

Menopause

Von den 250 Patientinnen ohne Therapieversagen berichteten 57 (22,8 %) während der Studie über das Einsetzen der Menopause. Vier konnten den Beginn der Menopause nicht näher beschreiben, die restlichen 53 hatten ihre letzte Menstruation im medianen Alter von 51 Jahren (Quartile: 48 – 53; Spannweite: 38 – 66) und im Median 43 Monate (Range: 0 – 108) nach UAE. Frühes Einsetzen im ersten Jahr nach UAE trat bei neun (3,6 %) Frauen auf. Acht dieser Patientinnen kamen mit einem Alter von 38, 40, 45, 46, 48 und drei mit 49 Jahren in die Menopause. Sechs von 250 (2,4 %) der Patientinnen berichteten über den Beginn des Klimakteriums mit einem medianen Alter von 52,5 Jahre (Range: 47 – 57).

Patienten mit singulären Leiomyom

Die morphologische Charakterisierung symptomatischer Leiomyome erfolgte über deren Lage und Größe. Die größten symptomatischen Leiomyome lagen intramural im Median mit 188 ml (Quartile: 67 – 305 ml), gegenüber 95 ml (Quartile: 23 - 425 ml) subserös und 62 ml (Quartile: 21 – 144 ml) submukös. Dabei unterschied sich die Größe der intramural und submukös gelegenen Leiomyome signifikant ($p=0.003$). Subserös versus submukös sowie intramural versus subserös gelegene Leiomyome unterschieden sich nicht bezüglich ihrer Größe (p -Werte 0.497, bzw. 0.275). In der vergleichenden Auswertung zwischen den morphologischen Leiomyomkriterien und der gebotenen klinischen Symptomatik vor UAE, zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Größe des Leiomyoms und der Klinik ($p=0.117$).

Diskussion

Die UAE hat sich für Frauen mit symptomatischen Leiomyomen seit den späten neunziger Jahren als effektive, minimal-invasive sowie risikoarme Alternative zur Hysterektomie und anderen operativen Methoden erwiesen [4,5,6]. Als Nachteil zeigt sich jedoch eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit für Re-Interventionen aufgrund fehlender Symptomkontrolle bei bis zu einem Viertel der Patientinnen 3-5 Jahre nach UAE [7,8]. Im Fokus unserer Studien standen Häufigkeit und Ursache von Re-Interventionen sowie die langfristige Entwicklung von Beschwerdesymptomatik und Lebensqualität nach UAE. Anhand unserer Analyse konnten wir publizierte Langzeitdaten bestätigen und präzisieren. Unsere Studiendaten zeigen, dass die kumulative Rate an Therapieversagen nicht linear über einen längeren Beobachtungszeitraum ansteigt, sondern dass ein Therapieversagen innerhalb der ersten 4 Jahre und im Median 1.3 Jahre nach UAE auftritt und danach höchst selten ist. Hierbei deckt sich die in unserer Langzeitstudie dokumentierte Rate an Therapieversagen von 23% mit den Aussagen aus anderen Studien. So berichten Spies et al. über eine Rezidivquote von 20% nach 5 Jahren [9].

Neben der Untersuchung von Beschwerdesymptomatik und Lebensqualität nach UAE unseres Gesamtkollektives über einen Zeitraum bis zu 10 Jahren, konnten Gründe für Therapieversagen konkretisiert werden. Auch der umstrittene Einfluss von Größe und Lokalisation des Leiomyoms auf die klinische Präsentation (Art der Beschwerdesymptomatik) sowie auf den Langzeiterfolg des Verfahrens wurde anhand der Untersuchung einer Untergruppe von Frauen mit singulärem Leiomyom geklärt. Unsere Studien zeigen, dass ein Therapieversagen (TV) meist durch eine insuffiziente Infiltration der Leiomyome nach UAE verursacht wird, und dieses TV zum größten Teil in den ersten vier Jahren nach UAE auftritt. Hierbei kann jedoch eine erneute UAE nach primärem TV erfolgreich sein, wie eigene Ergebnisse der Re-UAE bei neun Patientinnen zeigten als auch andere Studien bestätigen [10].

Die Analyse von Ausgangsvariablen ergab, dass weder anatomische Faktoren wie Zahl oder Größe der Leiomyome noch die Art der Beschwerden zum Zeitpunkt der UAE einen Einfluß auf Erfolg oder Versagen der Therapie hatten. Unsere Ergebnisse

stimmen hier nicht mit den Ergebnissen von Spies et al. überein, die eine höhere Versagerquote bei größeren Leiomyomen beschrieben haben [9].

Dies mag an dem größeren Volumina von Uterus (717ml versus 367 ml) und dominantem Leiomyom (240 ml versus 96 ml) in der Studie von Spies et al. liegen.

Hingegen fanden wir einen Zusammenhang zwischen dem Lebensalter zum Zeitpunkt der UAE und der Wahrscheinlichkeit eines TV, der sich mit den publizierten Ergebnissen von Park et al. und Tropeano et al. deckt [11, 12].

Die in unserer Langzeitstudie an 380 Patientinnen erhobenen Werte zu Lebensqualität und Symptomschwere nach UAE zeigen eindrücklich, dass bei erfolgreicher Therapie mittels UAE eine langfristige Symptomkontrolle und gravierende Verbesserung der Lebensqualität erreichbar ist. Die mit Hilfe des UFS-QoL erhobenen Werte wie mittlerer Symptom Severity Score (3.13; Quartile: 0.00–15.63) und Gesamtlebensqualität (100.00 ; Quartile: 95.69–100) fallen im Vergleich zu anderen Studie besser aus. So weisen die Daten aus dem FIBROID-Registry (Beobachtungszeitraum: 3 Jahre) einen mittleren Symptom Severity Score von 16.54 und eine Wert für die Gesamtlebensqualität von 86.4 auf [6]. Gründe sind möglicherweise, dass in unserer Studie konsequent alle als Therapieversager klassifizierten Fälle von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen wurden und insgesamt ein längerer Beobachtungszeitraum vorlag.

Nachteil unserer Studie mit 380 Patientinnen ist die Rückmelderate von 80%, welche aber im Vergleich zu anderen Studien im Durchschnitt liegt. Eine Einschränkung ist die große zeitliche Variation der Beobachtungsphasen (3 - 10 Jahre), welche wir jedoch mit der Anwendung adäquater statistischer Methoden berücksichtigt haben. Die verfügbaren klinischen Informationen sind für Analysen auch dahingehend eingeschränkt, dass unsere Patientinnen nur mit einem Fragebogen und nicht auch durch Wiedervorstellungen oder erneute bildgebende Verfahren beobachtet wurden.

Um nun die Gründe für das TV bei immerhin noch einem Viertel der Patientinnen zu ermitteln, führten wir eine multifaktorielle Analyse möglicher Prädiktoren eines TV bei 115 Patientinnen, welche eine postinterventionelle MRT zur Überprüfung des Grades der Devaskularisation der Leiomyome erhalten hatten, durch.

Unsere Untersuchungen von 3 und bis zu 9,6 Jahren zeigten, dass die erreichte Infarzierungsrate das klinische Ergebnis vorhersagt und eng verbunden ist mit der Notwendigkeit für Re-Interventionen. Es konnte im Gegensatz hierzu kein morphologisch-anatomischer oder demographischer Parameter außer dem Lebensalter der Patientin zum Zeitpunkt der Therapie gefunden werden, der Einfluss auf die Wirksamkeit der UAE zeigt. Auch frühere Studien unterstreichen die Wichtigkeit der kompletten Infarzierung, da eine unilaterale UAE in der Mehrheit der Fälle zu einem TV führten [13].

Unsere Ergebnisse zeigen, dass Patientinnen mit kombinierten Beschwerden (Blutungs- und Druckbeschwerden) besser auf die Behandlung ansprechen als Patientinnen mit reinen Blutungsbeschwerden. Dies liegt eventuell daran, dass bereits bei einer partiellen Infarzierung die Drucksymptomatik gelindert wird, wohingegen bei Frauen mit reinen Blutungsbeschwerden bei unzureichender Infarzierung die Blutungssymptomatik durch das residuelle Leiomyomgewebe wieder auftritt, bzw. erhalten bleibt. Somit haben Patientinnen mit reinen Blutungsbeschwerden das höchste Risiko eines TV sofern eine Infarzierungsrate von $< 90\%$ vorliegt.

Durch das Untersuchen der morphologischen Parameter unserer Studienpopulation haben wir herausgefunden, dass ein größeres Volumen des dominanten Leiomyoms zu Studienbeginn mit einem signifikant besserem Ergebnis korreliert. Da jedoch bei diesen großen Leiomyomen in dreiviertel der Fälle zu Beginn ein multiples Leiomyomleiden vorlag, ist es wahrscheinlich, dass die klinischen Symptome nicht allein von dem dominanten Leiomyom verursacht werden.

Zur Verifizierung dieser These wurde eine Subgruppe von 91 Patientinnen mit singulären Leiomyomleiden untersucht, um zu ermitteln, ob Leiomyomgröße und auch Leiomyomlokalisierung das klinische Ergebnis beeinflussen.

Die Leiomyomgröße in unserer Studie variiert in Abhängigkeit von der Lage, so sind intramurale Leiomyome mit einem Median von 189 ml signifikant größer als submuköse mit einem Median von 32 ml. Auch wenn kein signifikanter Unterschied zu dem Vorkommen an anderen Lokalisationen besteht, ist es interessant zu sehen, dass 12 von 14 (86%) Patientinnen mit eher kleinen singulären submukösen Leiomyomen beeinträchtigende Druckbeschwerden als auch Blutungsbeschwerden aufweisen. Nach

Ruuskanen et al. sollten diese Frauen überwiegend Blutungsbeschwerden aufweisen [14]. Eine Theorie könnte sein, dass die konstante Erweiterung der Uterus-Höhle durch das Wachstum eines submukösen Leiomyoms als Beckendruck sogar bei kleineren Leiomyomen wahrgenommen wird.

In der Subgruppe mit vorhandenen Bilddaten nach UAE (N=38) zeigt sich zunächst ohne Einschluss der Bilddaten kein signifikanter Einfluss einer der eingeschlossenen klinischen oder morphologischen Variablen mehr. Auch das Alter spielt hier keine Rolle, was an der geringen Größe des Kollektivs liegen kann. Der Einfluss der Infarzierungsrate der Leiomyome nach UAE auf das klinische Outcome scheint jedoch so groß zu sein, dass selbst in dieser kleinen Studiengruppe anhand der Infarzierung ein signifikant unterschiedlicher klinischer Verlauf vorhergesagt werden kann. So sind 20 von 22 Patientinnen mit komplett devaskularisierten (infarzierten) Leiomyomen nach acht Jahren weiterhin beschwerdefrei, wohingegen alle sechs Patientinnen mit einer Infarzierungsrate des Leiomyoms von < 90 % ein TV hatten ($p < 0.001$). Dieser starke Zusammenhang konnte auch in den Studien anderer Arbeitsgruppen gezeigt werden. Katsumori et al. konnte dies anhand der Bilddaten von 221 Patientinnen und einer vergleichbaren Gruppierung der Patientinnen nach der erreichten Infarzierung direkt nachweisen. Nach fünf Jahren lag die kumulative Rate der Symptomkontrolle für Frauen mit kompletter Devaskularisation bei 93%, aber nur bei 60% für Frauen mit einer Leiomyominfarzierungsrate von weniger als 90% [13]. In der Auswertung der Daten von 562 Frauen auf der Suche nach Prädiktoren für Hysterektomie nach UAE fanden Gabriel-Cox et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Notwendigkeit einer Re-Intervention und einer ungeplanten unilateralen UAE. Hier lag die Hysterektomierate bei 39,2%, wohingegen sie nach technisch erfolgreicher bilateraler UAE nur 18,5% erreichte [15]. Dies weist indirekt auf eine unvollständige Infarzierung als wahrscheinlichste Ursache des Therapieversagens hin.

Eine Einschränkung unserer Studie zu singulären Leiomyomen ist die geringe Größe der Untersuchungsgruppe, insbesondere wenn diese wieder in Subgruppen bezüglich klinischer oder morphologischer Parameter unterteilt wird. Weiterhin liegen uns nur die morphologischen Daten von Frauen mit symptomatischen Leiomyomen vor. Für eine genauere Beurteilung des Einflusses von Morphologie auf die Symptome wäre auch eine große Kontrollgruppe von Frauen mit asymptomatischen Leiomyomen nötig. Eine

Rekrutierung einer solchen Kontrollgruppe ist jedoch kaum zu realisieren. Das fehlende Vorhandensein von post UAE-Infarzierungsdaten von bildgebenden Verfahren bei der Hälfte der Patientinnen in der Studie zu Patientinnen mit singulären Leiomyomen schränkt die Analyse ein. Dennoch lässt sich sagen, dass obwohl eine bildgebende Infarzierungskontrolle bei nur 38 Patientinnen vorhanden war, die Auswirkung der Leiomyominfarzierungsrate auf das klinische Outcome hoch signifikant ist und somit stärker als jegliche morphologischen und klinischen Parameter ist.

Zusammenfassend zeigt sich ein nachhaltiger klinischer Effekt der UAE bei dreiviertel der Patientinnen 10 Jahre nach der Behandlung, wobei jüngere Frauen erwartungsgemäß ein höheres Risiko für ein Versagen der Therapie haben als Frauen über 45 Jahre. Die Lebensqualität der betroffenen Frauen normalisiert sich nach UAE. Es zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Morphologie und klinischer Symptomatik. Jedoch scheinen submuköse Leiomyome bereits früher symptomatisch zu werden und haben ein geringeres Volumen. Obwohl sie signifikant kleiner sind als intramurale Leiomyome, erzeugen submuköse Leiomyome ebenso Druckbeschwerden. Die demographischen, morphologischen oder klinischen Parameter können das Outcome nach UAE nicht sicher vorhersagen. Als einziger sicherer Faktor kann eine 100% Leiomyominfarzierung genannt werden.

Literaturverzeichnis

1. Sektorenübergreifende Qualität im Gesundheitswesen, Arbeitsgruppe Gynäkologie, Bundesauswertung 2012, 15/1 - Gynäkologische Operationen. (Accessed March 13, 2014, at https://www.sqg.de/downloads/Bundesauswertungen/2012/bu_Gesamt_15N1-GYN-OP_2012.pdf)
2. Goodwin SC, Spies JB. Uterine fibroid embolization. *N Engl J Med* 2009;361:690-7
3. Kröncke T, David M. Uterusarterienembolisation (UAE) zur Myombehandlung Ergebnisse des 4. radiologisch-gynäkologischen Expertentreffens. *Rofo*. 2013 May; 185(5): 461-463
4. Spies et al. Complications after uterine artery embolization for leiomyomas. *Obstet Gynecol*. 2002 Nov; 100:873-80,
5. Edwards RD et al. Uterine-artery embolization versus surgery for symptomatic uterine fibroids. *N Engl J Med* 2007 Jan 25;356:360-70.
6. Goodwin SC et al. Uterine artery embolization for treatment of leiomyomata: long-term outcomes from the FIBROID Registry. *Obstet Gynecol*. 2008;111:22-33
7. Spies et al. Uterine artery embolization for leiomyomata. *Obstet Gynecol*. 2001 Jul;98(1):29-34,
8. Van der Kooij SM et al. Uterine artery embolization vs hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 5-year outcome from randomized EMMY trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:105.e1-13.
9. Spies et al. Long-term outcome of uterine artery embolization of leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2005;106:933–9
10. Yousefi S et al. Repeat uterine artery embolization: indications and technical findings. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17:1923–1929
11. Park AJ, Bohrer JC, Bradley LD, et al. Incidence and risk factors for surgical intervention after uterine artery embolization. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:671.e1–671.e6.
12. Tropeano G, Di Stasi C, Amoroso S, Vizzielli G, Mascilini F, Scambia G. Incidence and risk factors for clinical failure of uterine leiomyoma embolization. *Obstet Gynecol* 2012; 120:269–276

13. Katsumori T, Kasahara T, Kin Y, Nozaki T. Infarction of uterine fibroids after embolization: relationship between postprocedural enhanced MRI findings and long-term clinical outcomes. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008 Jan-Feb;31(1):66-72.
14. Ruuskanen AJ, Hippeläinen MI, Sipola P, Manninen HI. Association between magnetic resonance imaging findings of uterine leiomyomas and symptoms demanding treatment. *Eur J Radiol*. 2012 Aug;81(8):1957-64.
15. Gabriel-Cox K, Jacobson GF, Armstrong MA, Hung YY, Learman LA. Predictors of hysterectomy after uterine artery embolization for leiomyoma. *Am J ObstetGynecol*. 2007 Jun;196(6):588.e1-6

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Clemens Kösters, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Langzeitergebnisse nach Uterusarterienembolisation bei Patientinnen mit symptomatischen Leiomyomen 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 den ausgewählten Publikationen 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

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Clemens Kösters hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Scheurig-Muenkler C, Koesters C, Grieser C, Hamm B, Kroencke TJ. Treatment failure after uterine artery embolization: prospective cohort study with multifactorial analysis of possible predictors of long-term outcome. Eur J Radiol. 2012 May;81(5):e727-31. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.01.031. Epub 2012 Feb 29.

Beitrag im Einzelnen:

Studiendesign	0
Literaturrecherche	0
Datenaquisition	70%
Datenprozessierung	30%
Statistische Auswertung	0
Manuskripterstellung	0

Publikation 2: Scheurig-Muenkler C, Koesters C, Powerski MJ, Grieser C, Froeling V, Kroencke TJ. Clinical long-term outcome after uterine artery embolization: sustained symptom control and improvement of quality of life. J Vasc Interv Radiol. 2013 Jun;24(6):765-71. doi: 10.1016/j.jvir.2013.02.018. Epub 2013 Apr 10.

Beitrag im Einzelnen:

Studiendesign	0
Literaturrecherche	0
Datenaquisition	70%
Datenprozessierung	10%
Statistische Auswertung	20%
Manuskripterstellung	0

Publikation 3: Koesters C, Powerski MJ, Froeling V, Kroencke TJ, Scheurig-Muenkler C. Uterine artery embolization in single symptomatic leiomyoma: do anatomical imaging criteria predict clinical presentation and long-term outcome? Acta Radiol. 2013 Aug 13.

Beitrag im Einzelnen:

Studiendesign	20%
Literaturrecherche	40%
Datenaquisition	60%
Datenprozessierung	20%
Statistische Auswertung	0
Manuskripterstellung	60%

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.01.031>

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

<http://dx.doi.org/10.1177/0284185113497943>

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

Komplette Publikationsliste

1. Scheurig-Muenkler C, Koesters C, Grieser C, Hamm B, Kroencke TJ. Treatment failure after uterine artery embolization: prospective cohort study with multifactorial analysis of possible predictors of long-term outcome. *Eur J Radiol.* 2012 May;81(5):e727-31. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.01.031. Epub 2012 Feb 29.
2. Scheurig-Muenkler C, Koesters C, Powerski MJ, Grieser C, Froeling V, Kroencke TJ. Clinical long-term outcome after uterine artery embolization: sustained symptom control and improvement of quality of life. *J Vasc Interv Radiol.* 2013 Jun;24(6):765-71. doi: 10.1016/j.jvir.2013.02.018. Epub 2013 Apr 10.
3. Koesters C, Powerski MJ, Froeling V, Kroencke TJ, Scheurig-Muenkler C. Uterine artery embolization in single symptomatic leiomyoma: do anatomical imaging criteria predict clinical presentation and long-term outcome? *Acta Radiol.* 2013 Aug 13.

Danksagung

Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Thomas Kröncke und meinem Betreuer Dr. med. Christian Scheurig-Münkler, die mit Geduld, Ansporn, Rat und Tat mich bei meiner Dissertation forderten.

Außerdem danke ich meinen Eltern, Frau Dr. med. Gertraud Kösters und Herrn Dr. med. Christoph Kösters, die mich während des Studiums und der Dissertation fachlich und finanziell förderten und für mich stets Vorbilder waren.

Für das viele Korrekturlesen und den gedanklichen Austausch danke ich meinen Brüdern Tobias und Matthias sowie meiner Schwägerin Julia.

Besonderer Dank gilt meiner Freundin Eva Niggemeyer, die mich immer und in allen Lebenslagen unterstützt.