

**Charité Centrum 6 für Diagnostische  
und interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin**

Institut für Radiologie

Direktor: Prof. Dr. med. Bernd Hamm

HABILITATIONSSCHRIFT

**Die Uterusarterienembolisation (UAE): Ein neues Verfahren  
zur Behandlung des symptomatischen Uterus myomatosus**

Technische Durchführung, klinische Ergebnisse und peri-interventionelle Bildgebung

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach

**Diagnostische Radiologie**

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät der  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Herrn Dr. med. Thomas Kröncke

geboren am 19. April 1970 in Bremervörde

eingereicht im Dezember 2006

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

1. Gutachter: Prof. Dr. med. M. Heller

2. Gutachter: Prof. Dr. med. J. Lammer

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. EINLEITUNG.....</b>	<b>4</b>
1.1. Zielsetzung und Gegenstand der Habilitationsschrift .....	8
<b>2. UTERUS MYOMATOSUS .....</b>	<b>9</b>
2.1. Epidemiologie .....	9
2.2. Pathogenese .....	10
2.3. Histopathologie .....	11
2.4. Klinik .....	13
2.5. Bildgebung .....	14
2.6. Therapie .....	16
2.6.1. Medikamentöse und ablativ e Therapieverfahren.....	17
2.6.2. Operative Therapieverfahren.....	18
<b>3. TECHNIK DER UAE .....</b>	<b>20</b>
3.1. Grundlagen der Embolisation .....	20
3.2. Arterielle Anatomie des Uterus und angiographische Darstellung.....	21
3.3. Durchführung und Faktoren des technischen Erfolges.....	27
3.4. Embolisate und angiographischer Endpunkt .....	29
3.5. Untersuchungen zur Strahlenexposition .....	32
3.6. Nebenwirkungen und Komplikationen .....	33
3.7. Histopathologische Beobachtungen .....	34

<b>4.</b>	<b>KLINISCHE ERGEBNISSE DER UAE .....</b>	<b>37</b>
4.1.	Symptomkontrolle .....	38
4.2.	Lebensqualität.....	40
4.3.	Patientinnenzufriedenheit .....	42
4.4.	Folge- und Zweiteingriffe .....	43
4.5.	Ausgangsvariablen und klinischer Erfolg .....	44
<b>5.</b>	<b>MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE IN DER PRÄ- UND POSTTHERAPEUTISCHEN PHASE DER UAE .....</b>	<b>46</b>
5.1.	Magnetresonanztomographie vor Uterus erhaltender Therapie .....	46
5.2.	Magnetresonanztomographie vor UAE .....	50
5.3.	Kernspintomographisches Erscheinungsbild und Volumenentwicklung von Leiomyomen und Uterus nach UAE .....	53
5.4.	Stellenwert der kontrastmittelunterstützten Magnetresonanztomographie.....	58
<b>6.</b>	<b>NEUE ANSÄTZE UND PERSPEKTIVEN.....</b>	<b>62</b>
6.1.	MRT-gesteuerte Katheterembolisation.....	62
6.2.	Aktive Embolisate.....	64
<b>7.</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>66</b>
<b>8.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>76</b>
<b>9.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>80</b>
<b>10.</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>93</b>
<b>11.</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>94</b>
<b>12.</b>	<b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....</b>	<b>95</b>

## 1. EINLEITUNG

Leiomyome des Uterus sind die häufigsten gutartigen Tumore der Frau im reproduktiven Alter. Ihre Prävalenz wird in der Literatur mit 25% bis 50% angegeben, wobei in autoptischen Studien in bis zu 77% der Fälle Leiomyome festgestellt wurden (1-3). Bei einem Drittel der betroffenen Frauen werden Leiomyome klinisch in der Prämenopause apparent. Leiomyome verursachen Beschwerden im Zusammenhang mit der Menstruationsblutung (Menorrhagie, konsekutive Anämie, Dysmenorrhoe, perimenstruelles Völlegefühl) oder aber durch den raumfordernden Effekt der Myome (Harndrang, Konstipation, pelvine Schmerzen, Dyspareunie). Darüber hinaus stellen Leiomyome des Uterus eine Ursache für Infertilität dar und können zu Komplikationen während der Schwangerschaft und Entbindung führen (4, 5).

Die Tatsache, dass es sich bei Leiomyomen des Uterus um benigne Tumore handelt, verleitet dazu, den Einfluss auf Morbidität und Lebensqualität von betroffenen Frauen zu unterschätzen. Die durch myombedingte Beschwerden verbundene Einschränkung der Lebensqualität betroffener Frauen sowie der über krankheitsbedingte Fehltage messbare Verlust an wirtschaftlicher Produktivität sind hingegen erheblich (6). Die Häufigkeit von Leiomyomen und ihre sozio-ökonomischen als auch individuellen Folgen und Kosten stehen in scharfem Gegensatz zu den bisher nur unzureichenden Erkenntnissen zur Entstehung und Therapie von Leiomyomen (7). Fehlende Forschungsanstrengungen zur Epidemiologie, Pathogenese und Pathophysiologie der Leiomyome und die „Gutartigkeit“ der Erkrankung haben maßgeblich die Suche nach Alternativen zur chirurgischen Therapie in Form der Hysterektomie gehemmt (8). Nach wie vor ist die chirurgische Entfernung des Uterus die am weitesten verbreitete Therapie bei symptomatischen Uterusmyomen. In den westlichen Industrienationen ist der Uterus myomatosus die häufigste Indikation zur Gebärmutterentfernung mit allein 200.000 Hysterektomien jährlich in den U.S.A (9-11). Die Wahrscheinlichkeit einer Hysterektomie vor Erreichen des 55. Lebensjahres beträgt in Großbritannien 1 zu 5, wobei 90% der Gebärmutterentfernungen

bei Leiomyomen des Uterus vorgenommen werden (12, 13). Myomenukleation und hysteroskopische Myomresektion haben sich als Organ erhaltende operative Verfahren etabliert, werden im Vergleich zur Hysterektomie jedoch weit seltener und bei ausgewählten Patientinnen durchgeführt. Erst in jüngster Zeit – nicht zuletzt durch den zunehmend von Patientinnen geäußerten Wunsch nach nicht-operativen Gebärmutter erhaltenden Verfahren – sind Stratifizierung der Therapie und wissenschaftliche Evaluation alternativer Behandlungsformen in den Fokus der wissenschaftlichen Aufmerksamkeit auf diesem Gebiet gerückt (14-17).

Die transarterielle Embolisation von Uterusmyomen (Syn.: Uterusarterienembolisation (UAE) zur Myombehandlung, Myomembolisation, Uterine Fibroid Embolization (UFE)) ist eine neue minimal-invasive Gebärmutter erhaltende Therapie bei symptomatischem Uterus myomatosus, bei welchem über einen perkutanen transarteriellen Zugangsweg eine Unterbindung der Blutversorgung (Embolisation) von Leiomyomen durchgeführt wird (18). Historisch betrachtet, fußt diese Behandlungsform auf den seit Mitte der 70er Jahre publizierten Erfahrungen mit der röntgengesteuerten Katheterembolisation bei lebensbedrohlicher Blutung ex vaginae aufgrund von Tumoren des weiblichen Genitale, bei post-partaler Blutung oder pelvinem Trauma. Bereits 1972 beschrieben Margolies et al. die erfolgreiche Stillung einer arteriellen Blutung bei traumatischer Beckenfraktur mittels superselektiver Katheterisierung und Embolisation eines Seitenastes der Arteria iliaca interna. Es folgten Berichte über die erfolgreiche kathetergestützte Embolisation bei pelviner Tumor- und postpartaler Blutung durch Goldstein (1975), Athanasoulis (1976), Higgins (1977) und Brown (1979) (19-23). Die Sicherheit und Effektivität der kathetergestützten Embolisation für die genannten Indikationen wurde in den vergangenen 20 Jahren in zahlreichen Publikationen wiederholt belegt (24-26). Erfahrungen nach Embolisation postpartaler Blutungen zeigten zudem, dass nicht nur der Uterus erhalten werden kann, sondern auch Schwangerschaften möglich sind und erfolgreich ausgetragen werden können (26, 27).

Ravina und Kollegen berichteten erstmalig 1994 über die erfolgreiche Durchführung der UAE als prä-operative Embolisation bei symptomatischen Leiomyomen des Uterus mit dem Ziel der nachfolgenden blutarmen Resektion der Myomknoten (28). Nach beeindruckenden therapeutischen Erfolgen der zunächst in Analogie zur präoperativen Embolisation bei gut vaskularisierten Tumorentitäten nur als adjunktives Verfahren durchgeführten Uterusarterienembolisation wurden Sicherheit und Effektivität der UAE als alleinige Therapie symptomatischer Uterusmyome in einer Folgestudie überprüft (29). Hintergrund war, dass eine Reihe von Patientinnen der erstgenannten Studie über eine deutliche Besserung ihrer myombedingten Beschwerden berichtete und die geplante anschließende operative Myomentfernung ablehnten. Die 1995 im Lancet publizierten Studienergebnisse nach Embolisationsbehandlung von 16 Patientinnen und einem mittleren Beobachtungszeitraum von 20 Monaten belegten eine vollständige Rückbildung der myombedingten Beschwerden bei 11 Patientinnen und eine teilweise Besserung bei weiteren 3 Patientinnen, während nur zwei Patientinnen wegen Therapieversagens letztendlich operiert wurden (29).

Die Embolisation der Arteriae uterinae führt, pathophysiologisch betrachtet, zu einer Infarzierung der Leiomyome unter Erhalt der Durchblutung des Uterus (30, 31). Als Folge des Myominfarkts kommt es zur Koagulationsnekrose und im weiteren zur Hyalinisierung der Leiomyome (32, 33). Diese Umbauvorgänge führen zu einer Erweichung und Schrumpfung der Leiomyome mit Größenreduktion der Myomknoten. Eine Verbesserung blutungsbedingter Beschwerden und eine Verbesserung der Beschwerden durch die raumfordernde Wirkung der Leiomyome ist bei  $\geq 80\%$  der behandelten Frauen in größeren Fallserien und bei Verlaufsbeobachtungen über einen Zeitraum von 3 bis 60 Monaten wiederholt belegt worden (34-40).

Studien zur UAE versus Hysterektomie und Myomektomie in der Therapie des symptomatischen Uterus myomatosus belegen eine vergleichbare

Erfolgsquote im Hinblick auf Beschwerdeverbesserung und Patientinnenzufriedenheit bei niedrigerer Komplikationsrate und schnellerer Rekonvaleszenz nach UAE (41-44). Die Ergebnisse zweier randomisierter Studien bestätigen diese Ergebnisse (45, 46). Berichte zum Langzeiterfolg nach UAE sind bislang nur vereinzelt publiziert worden, zeigen jedoch, dass eine dauerhafte Symptomkontrolle bei zwei Dritteln der behandelten Frauen möglich ist (42, 47-49).

## 1.1. ZIELSETZUNG UND GEGENSTAND DER HABILITATIONSSCHRIFT

Im Jahre 2000 wurde die Uterusarterienembolisation zur Therapie des symptomatischen Uterus myomatosus an der Charité als einer der ersten Kliniken in Deutschland eingeführt. Seither wurden mehr als 500 Eingriffe am Campus Mitte durchgeführt, und das Verfahren wurde konsequent begleitend wissenschaftlich evaluiert. Schwerpunkte meiner wissenschaftlichen Tätigkeit sind beginnend mit der Überführung des Verfahrens in die klinische Routine durchgeführte Untersuchungen zu den klinischen und technischen Aspekten der UAE sowie Studien zur peri-interventionellen Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie. Sie stellen die Grundlage der vorliegenden Habilitationsschrift dar.

Mit der weiteren Verbreitung der UAE zur Therapie des symptomatischen Uterus myomatosus rückten neben Optimierungen in der Technik und einer Bestimmung der Limitationen der UAE eine differenziertere Betrachtung des Therapieerfolges, Ursachen technischen und klinischen Versagens und insbesondere Fragen zu den Prädiktoren des Langzeiterfolgs in den Vordergrund. Die vorliegende Habilitationsschrift widmet sich diesem Spektrum und fasst im Abschnitt „*Technik der UAE*“ eigene Publikationen zu der Strahlenexposition, der Komplikationsrate des Verfahrens, der Faktoren des technischen Erfolges und der Histopathologie von Leiomyomen nach Embolisation zusammen. Im Abschnitt „*klinische Ergebnisse der UAE bei symptomatischem Uterus myomatosus*“ werden die Ergebnisse der UAE anhand von eigenen Untersuchungen zu Beschwerdeentwicklung, Lebensqualität und Patientinnenzufriedenheit stratifiziert und bewertet. Das Kapitel „*Magnetresonanztomographie in der prä- und posttherapeutischen Phase*“ beinhaltet Arbeiten zum Stellenwert der Magnetresonanztomographie vor UAE und in der Nachsorge. Im letzten Kapitel „*Neue Ansätze und Perspektiven*“ werden abschließend sich abzeichnende neue technische Entwicklungen vorgestellt, die mögliche Fortentwicklungen der UAE darstellen.



## **2.0. UTERUS MYOMATOSUS**

### **2.1. EPIDEMIOLOGIE**

Leiomyome sind mit einer geschätzten Prävalenz von 25-50% die häufigsten gutartigen Tumore des Uterus (1-3). Nur ein Drittel der betroffenen prämenopausalen Frauen leidet jedoch unter myombedingten Beschwerden. Leiomyome verursachen Beschwerden im Zusammenhang mit der Menstruationsblutung (Menorrhagie, konsekutive Anämie, Dysmenorrhoe, perimenstruelles Völlegefühl) oder aber durch den raumfordernden Effekt der Myome (Harndrang, Konstipation, pelvine Schmerzen, Dyspareunie). Darüberhinaus stellen Leiomyome des Uterus eine Ursache für Infertilität dar. In den westlichen Industrienationen ist der Uterus myomatosus die häufigste Indikation zur Gebärmutterentfernung mit allein 200.000 Hysterektomien jährlich in den U.S.A (10, 11, 50).

Leiomyome des Uterus sind hormonabhängige Tumore der glatten Muskulatur der Gebärmutter. Ihr Auftreten verläuft parallel zum reproduktiven Lebensabschnitt der Frau. So werden Leiomyome des Uterus nicht vor der Pubertät beschrieben, und myomassozierte Beschwerden nehmen in ihrer Stärke ab oder verschwinden mit der Menopause ganz, wenn die Konzentration der ovariellen Hormone sinkt und der menstruelle Zyklus ausbleibt. In Folge einer Hormonersatztherapie können allerdings auch bei Frauen jenseits der sechsten Lebensdekade Beschwerden durch Myome verursacht werden (51). In der Schwangerschaft können Myomknoten durch hormonelle Stimuli erheblich an Größe zunehmen und spontan infarzieren (4, 52). Leiomyome des Uterus treten häufiger bei schwarzen als bei weißen Frauen oder Asiatinnen auf. Das relative Risiko für das Vorliegen von Leiomyomen ist bei einer schwarzen gegenüber einer weißen Frau um das 2-3-fache erhöht (53). Reproduktive Faktoren beeinflussen ebenfalls das Auftreten von Leiomyomen. Nullipara haben ein doppelt so hohes Risiko wie Frauen, die geboren haben, und multiple Schwangerschaften vermindern das Risiko der Entwicklung von Leiomyomen weiter (54-56). Weitere Faktoren,

die das relative Risiko der Myomentwicklung erhöhen (frühe Menarche und späte Menopause, Adipositas, Tamoxifen) oder vermindern (Nikotinabusus, verminderter Fleischkonsum), sind beschrieben worden (10, 57).

## **2.2. PATHOGENESE**

Die Pathogenese der Myomentstehung ist nur unzureichend bekannt. Sowohl genetische Prädisposition als auch Steroidhormone und Wachstumsfaktoren haben Einfluss auf die Entstehung und das Wachstum von Leiomyomen des Uterus. Zwei Elemente der Myomentstehung können differenziert werden: die Transformation von normalen in abnormale Myozyten und das durch Hormone und Wachstumsfaktoren beeinflusste Größenwachstum der Myomkeime (10, 50). Während wenig über die Faktoren, die die Myomentstehung initiieren, bekannt ist, ist unstrittig, dass Leiomyome charakteristische, aber vielfältige Veränderungen des Karyotyps aufweisen. Diese Veränderungen münden in einem ähnlichen Phänotyp, dessen weiteres Wachstum über klonale Expansion erfolgt (58, 59).

Östrogen und Progesteron agieren als Promotoren der Myomentwicklung, während Wachstumsfaktoren als Mediatoren oder Effektoren einer Hochregulation der Steroidexpression in Myomen angesehen werden (10, 60). Östrogenen wird eine wesentliche Bedeutung in der Entstehung der Leiomyome sowie in Bezug auf die lokal zu beobachtenden Effekte durch ein sogenanntes myombezogenes hyperöstrogenes Milieu beigemessen. Im Vergleich zum umgebenden Myometrium ist die Konversionsrate von Östradiol zu Östron in Leiomyomen signifikant erniedrigt. Darüber hinaus besteht eine gesteigerte Empfindlichkeit des Myomgewebes gegenüber Östradiol, ein erhöhter Östrogenrezeptorgehalt sowie eine erhöhte Aromataseaktivität, infolge der es zu einer gesteigerten Synthese von Östrogenen innerhalb von Myomen kommt (61-64). Traditionell ist den Östrogenen der größte Einfluss unter den Steroidhormonen eingeräumt worden. Eine alternative Hypothese betont den Einfluss des Progesterons, dessen höchste Werte während der Sekretionsphase des Uterus mit dem

Maximum der Mitoserate in Leiomyomen zusammen fällt (65, 66). Eine Vielzahl von parakrin und/oder autokrin ausgeschütteten Cytokinen und Wachstumsfaktoren fördern das Wachstum von Leiomyomen des Uterus. Hierzu zählen transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), insulinlike growth factors 1 und 2 (IGF-1/2), basic fibroblast growth factor (bFGF), platelet-derived growth factor (PDGF), und epidermal growth factor (EGF) (67). Vielfach wird die Expression dieser Faktoren von Steroidhormonen moduliert, sodass davon auszugehen ist, dass diese Faktoren die ultimativen Effektoren der Steroidhormon-Signaltransduktion sind (7).

### **2.3. HISTOPATHOLOGIE**

Leiomyome sind benigne Tumoren der glatten Muskulatur des Uterus, die sich zumeist im Corpus uteri entwickeln, jedoch auch in der Cervix oder in Einzelfällen im Halteapparat (z.B. Ligamentum latum) des Uterus anzutreffen sind. In seltenen Fällen können Leiomyome ganz den Kontakt zum Uterus verlieren („parasitäre Leiomyome“) und dann eine atypische Blutversorgung aufweisen (68-70). Leiomyome des Uterus kommen in etwa zwei Drittel der Fälle multipel vor, sind mehrheitlich gegenüber dem umgebenden Myometrium scharf abgegrenzt und weisen eine kugelige Gestalt auf. Durch das verdrängende Wachstum der Leiomyome entsteht häufig der Eindruck einer Kapsel, die letztlich jedoch als Pseudokapsel aus umgebendem komprimierten Myometrium zu verstehen ist und die chirurgische Ausschälung der Leiomyome ermöglicht. Makroskopisch zeigen Myome charakteristischerweise eine weißlich faserig-wirbelige Schnittfläche. Histologisch bestehen Leiomyome aus miteinander verflochtenen, teils wirbelförmig in Faszikeln angeordneten glatten Muskelzellen, welche in ein unterschiedlich stark ausgeprägtes kollagenfaseriges Stroma eingebettet sind. Die Mehrzahl der Leiomyome ist zellreicher als das umgebende Myometrium. Histologisch lassen sich diverse Subtypen identifizieren. Seltene Formen sind die diffuse Leiomyomatose des Uterus, die benigne metastasierende

Leiomyomatose, die peritoneale disseminierte und die intravenöse Leiomyomatose, wobei sich die letzten drei Erscheinungsformen durch eine Überschreitung der Organgrenzen auszeichnen (71-73). Die diffuse Leiomyomatose ist charakterisiert durch eine Vielzahl von kleinen, zum Teil konfluierenden Myomen, welche das Myometrium durchsetzen und zu einer symmetrischen Vergrößerung des Uterus führen (74, 75).

Zu dem variantenreichen Erscheinungsbild der Leiomyome in der Bildgebung tragen zusätzlich die häufig anzutreffenden degenerativen Veränderungen bei, welche als Folgeerscheinungen einer mit dem Größenwachstum nicht schritthaltenden Vaskularisation des Myomknotens angesehen werden. Typische Formen wie die bei mehr als 60% der Leiomyome anzutreffende hyaline Degeneration oder die hämorrhagische (rote), die myxoide und die mit 4% seltene zystische Degeneration lassen sich mittels MRT differenzieren. Die ebenfalls als typisch anzusehenden amorphen oder scholligen Verkalkungen treten in 3-8% der Leiomyome auf (76). Die Mehrzahl der histologisch nachweisbaren Subtypen der Leiomyome wie auch die genannten Degenerationsformen ist klinisch-therapeutisch ohne Bedeutung. Der hämorrhagische Myominfarkt während der Schwangerschaft ist hier eine Ausnahme (52). In der Abgrenzung zum Leiomyosarkom sind neben Mitoserate und Kernatypien auch der Nachweis von Einblutungen sowie koagulativer Nekroseherde als Hinweise auf Malignität identifiziert worden (77-80).

## 2.4. KLINIK

Leiomyome des Uterus treten klinisch selten bei Frauen unter dreißig Jahren, gehäuft jedoch in der vierten bis sechsten Lebensdekade einer Frau in Erscheinung. Beobachtet werden häufig eine Zunahme der Stärke der Regelblutung (Hypermenorrhoe) und eine Verlängerung der Menstruation (Menorrhagie). Zwischenblutungen oder azyklische Blutungen können bei submukösen/intracavitär gestielten Myomen auftreten, sind jedoch nicht charakteristisch für Leiomyome und bedürfen daher einer Abklärung des Endometriums. Starke Menstruationsblutungen bis hin zur Sturzblutung sind häufig mit einer Eisenmangelanämie und entsprechenden Folgewirkungen verbunden. Druckbeschwerden im Sinne eines perimenstruellen Völlegefühls, Harndrang und Verdauungsbeschwerden sind häufig genannte Beschwerden. Neben Regelschmerzen (Dysmenorrhoe) werden seltener auch unspezifische pelvine und in die Flanke oder in den Rücken ausstrahlende Schmerzen und Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie) genannt. Die genannten Symptome sind für sich genommen nicht für Leiomyome spezifisch und müssen daher in Zusammenschau mit der Anamnese, dem klinischen Untersuchungsbefund und den Befunden der Bildgebung gesehen werden.

Sowohl Lage als auch Größe der Leiomyome beeinflussen die Art der Beschwerden. So können bereits sehr kleine submukös gelegene Leiomyome erhebliche Störungen der Menstruationsblutung hervorrufen. Die Ulceration des Endometriums, welches submuköse Leiomyome bedeckt und durch diese komprimiert und ausgedünnt wird, als auch eine durch Leiomyome eingeschränkte Kontraktilität des Uterus und die Kongestion der Venen des Endometriums werden für die beobachteten Blutungsstörungen verantwortlich gemacht (2, 81). Intramurale Leiomyome sind gehäuft mit Blutungsstörungen und Dysmenorrhoen verbunden. Subserös gelegene

Leiomyome können erhebliche Ausmaße annehmen, ohne zwangsläufig Beschwerden hervorzurufen. Druckbeschwerden auf Darm und Blase, häufiges Wasserlassen im Sinne einer Pollakisurie oder eines vermehrten Harndrangs sowie ein allgemeines „Völlegefühl“ um die Tage der Menstruation herum, sind gehäuft bei subserösen Leiomyomen geäußerte Beschwerden.

## **2.5. BILDGEBUNG**

Leiomyome des Uterus sind bei entsprechender Größe als feste, gegenüber der Uteruswandung abgrenzbare, jedoch zur Umgebung verschiebliche Resistenzen tastbar. Der bimanuelle Palpationsbefund wird in der Regel durch einen *transvaginalen (TVUS)* oder aber bei stark vergrößertem Uterus transabdominellen *Ultraschall* ergänzt, da hiermit zugleich der übrige Uterus sowie insbesondere beim TVUS das Endometrium und die Ovarien beurteilbar sind. Der transvaginale Ultraschall stellt die primäre bildgebende Untersuchungsmodalität zur Diagnostik von Leiomyomen des Uterus dar. Sonographisch stellen sich Leiomyome gegenüber dem übrigen Uterus als scharf abgrenzbare, hypoechogene, rundliche Raumforderungen dar. Echofreie zystische Areale sowie degenerative Veränderungen mit heterogenem Echoverhalten sind jedoch nicht ungewöhnlich. Lokalisation der Leiomyome, ihre topographische Beziehung zur Umgebung und insbesondere zum Cavum uteri sind zumeist mit hinreichender Sicherheit möglich. Die Doppler-Sonographie ermöglicht darüber hinaus eine Darstellung der Vaskularisation mit den für Leiomyome charakteristischen Befunden eines zentralen Myomgefäßes oder eines randständigen Gefäßnetzes. Die *Hysterosonographie* mit Instillation von Flüssigkeit in das Cavum uteri erhöht die diagnostische Aussagekraft des transvaginalen Ultraschalls in der Detektion und Beurteilung der myometrialen Invasionsstiefe submuköser Leiomyome (82).

Die *Magnetresonanztomographie* ist die genaueste Untersuchungsmethode zur Diagnostik von Uterusmyomen (83). Mit ihr gelingt die überlagerungsfreie Darstellung des Uterus in multiplanarer Schichtführung. Der in der Magnetresonanztomographie erzielbare Weichteilkontrast ermöglicht nicht nur eine gute Abgrenzbarkeit der Leiomyome gegenüber dem angrenzenden Myometrium, der differentialdiagnostisch wichtigen Junktionalzone und dem Endometrium, sondern liefert auch Informationen über den geweblichen Aufbau sowie über sekundäre degenerative Veränderungen. Die Magnetresonanztomographie ist damit allen anderen bildgebenden Verfahren in der Charakterisierung von Myomen überlegen. Ihr Stellenwert liegt in Abklärung sonografisch unklarer Befunde, der Differentialdiagnostik und der Zuordnung einer pelvinen Läsion zum Uterus oder Ovar (84, 85). Zunehmend wird die MRT auch zur Einschätzung der Möglichkeit einer Uterus erhaltenden operativen oder interventionell-radiologischen Therapie herangezogen (86). So ist für die Indikationsstellung zur hysteroskopischen oder laparoskopischen Resektion die Kenntnis der Zahl, Größe und exakten Lage der Leiomyome, insbesondere ihrer Beziehung zum Cavum uteri und ihrer Tiefenausdehnung in der Uteruswandung, von Bedeutung (87, 88). In der Evaluation von Patientinnen zur Uterusarterienembolisation liefert die MRT darüber hinaus Informationen über die Größe der Einzelmyome, das Vorliegen gestielter oder parasitärer Leiomyome, die Art degenerativer Veränderungen sowie den Vaskularisationsgrad der Leiomyome und die Gefäßversorgung des Uterus.

Endoskopische Verfahren wie die *Laparoskopie* und *Hysteroskopie* haben ihren Stellenwert bei sonographisch unklarem Befund; die Hysteroskopie auch in Kombination mit der fraktionierten Abrasio bei Blutungsstörungen sowie bei ausgewählten Fragestellungen, zum Beispiel der Abklärung des Cavum uteri und der Tuben bei Sterilität und gleichzeitigem Vorliegen von Uterusmyomen. Zumeist werden Laparoskopie und Hysteroskopie jedoch bei bekanntem Uterus myomatosus weniger als diagnostische denn als therapeutische Verfahren zur Gebärmutter erhaltenden Resektion der Leiomyome genutzt.

## 2.6. THERAPIE

Eine Behandlungsindikation von Uterusmyomen ist bei Vorliegen myomassoziierter Beschwerden gegeben (14). Hingegen sollten asymptomatische Leiomyome beobachtet werden. Weder aus der Größe des Uterus noch der individuellen Leiomyome lässt sich unmittelbar eine Behandlungsindikation ableiten. Es konnte bislang nicht gezeigt werden, dass die Operation bei einem stark vergrößerten Uterus mit einer erhöhten Morbidität oder Mortalität verbunden wäre, sodass ein vorbeugendes Operieren gerechtfertigt ist. Traditionell ist ein rasches Größenwachstum eines Leiomyoms als Hinweis auf das Vorliegen von Malignität (Leiomyosarkom) gedeutet worden. In größeren Studien ließ sich diese Annahme jedoch nicht belegen (89, 90). In der Entscheidung über die Hysterektomie zum Ausschluss eines potentiellen Leiomyosarkoms (Prävalenz: 1:2000) muss das Mortalitätsrisiko des operativen Eingriffs (1.0-1.6:1000) kritisch abgewogen werden (14). Neuere Studien führen die transcervicale Nadelbiopsie in Kombination mit Enzymmarkern (LDH) und der Magnetresonanztomographie als Entscheidungshilfe an (80). Eine relative Indikation zur Behandlung asymptomatischer Leiomyome kann sich bei Frauen mit Kinderwunsch, rezidivierenden Fehlgeburten und gesicherter myombedingter Deformierung des Cavum uteri ergeben, da hier durch die Leiomyome die Plazentation behindert werden kann und der Schwangerschaftsverlauf mit zusätzlichen Risiken behaftet ist (5, 52, 91, 92).



### 2.6.1. MEDIKAMENTÖSE UND ABLATIVE BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN

Die medikamentöse Therapie ist in der Regel eine symptomatische, das heißt sie richtet sich gegen die in Zusammenhang mit Myomen auftretenden Blutungsstörungen (Hypermenorrhoe, Menorrhagie), gegen Dysmenorrhoe und Druckbeschwerden. Für den Einsatz oraler Antikonzeptiva in verschiedener hormoneller Zusammensetzung sowie für nicht-steroidale Antiphlogistika und Antifibrinolytika fehlt in Zusammenhang mit Leiomyomen der langfristige Wirksamkeitsnachweis (8, 93). Zudem fehlt der Nachweis einer Hemmung des Größenwachstums oder gar einer Größenreduktion der Leiomyome durch Einsatz dieser Medikamente. Dennoch kommen diese Therapeutika im klinischen Alltag im Sinne eines überbrückenden Behandlungsversuchs zum Einsatz, bevor eine definitive Therapie durchgeführt wird. Durch Gabe von GnRH-Analoga und dem hieraus resultierenden Östrogenmangel lassen sich sowohl myomassozierte Beschwerden als auch die Größe von Leiomyomen temporär reduzieren. Der maximale Effekt wird hierbei nach etwa drei Monaten erreicht. Nach Absetzen der GnRH-Analoga kommt es allerdings zu einem raschen erneuten Wachstum der Myome, sodass ihr Einsatz sich auf die prä-operative Gabe beschränkt (94). Die Gabe von GnRH ist ferner bei größeren Myomen zur Minimierung des Blutverlustes beziehungsweise zur Überbrückung bei blutungsbedingter Anämie sinnvoll. Nachteilig für die Myomenukleation ist die mit der Gabe von GnRH eintretende Erweichung der Leiomyome, welche sich dann schwerer aus ihrer Pseudokapsel herauslösen lassen.

Die Blutungsstärke der Menstruationsblutung lässt sich durch den Einsatz eines *Levonorgestrel-freisetzenden IUD* (Intrauterine Device) reduzieren (95, 96). Der Effekt dieser IUD beruht auf der lokalen Wirkung des kontinuierlich freigesetzten Progesterons, welches effektiv das Endometrium supprimiert. Es fehlen jedoch größere Studien zu Risiken und Nebenwirkungen sowie zur Dauerhaftigkeit des Verfahrens bei Patientinnen mit Uterus myomatosus. Bei

Vorliegen submuköser Leiomyome ist ein IUD mit einer erhöhten Versagerquote behaftet (96).

Die *Endometriumablation* als invasives und permantes Verfahren führt in 62%-79% der Fälle zu einer Besserung von Menorrhagien (97). Hierbei wird das Endometrium über einen hysteroskopischen Zugangsweg thermisch mittels Ballon- oder Rollerball-Methode oder durch Hochfrequenzstrom ablatiert. Im Falle multipler Uterusmyome mit Vergrößerung und Verformung des Cavum uteri ist von einer geringeren Erfolgsquote auszugehen, da nicht das gesamte Endometrium erreicht werden kann. Die Versagerquote einer Endometriumablation bei Blutungsbeschwerden und Vorliegen von Myomen ist dementsprechend deutlich erhöht (98).

### **2.6.2. OPERATIVE BEHANDLUNGSVERFAHREN**

Die Hysterektomie stellt die definitive Therapie bei symptomatischem Uterus myomatosus dar. Mortalität und Morbidität des Eingriffs sind sowohl bei abdominellem als auch vaginalem Vorgehen gering. Angesichts der Gutartigkeit der Erkrankung erscheint allerdings die Häufigkeit, mit der weltweit Gebärmutterentfernungen bei Uterus myomatosus vorgenommen werden, unverhältnismäßig hoch (99). Als Alternative zur Hysterektomie stehen unter Berücksichtigung von Lebensalter, Familienplanung und Wunsch der Patientin sowohl operative, ablative als auch interventionell-radiologische Gebärmutter erhaltende Verfahren zur Verfügung.

Je nach Sitz der Leiomyome können über einen hysteroskopischen oder laparoskopischen Zugangsweg oder per laparotomiam Leiomyome abgetragen beziehungsweise enukleiert werden. Die hysteroskopische Myomresektion eignet sich für die Abtragung submuköser Leiomyome, wobei nach Fernandez et al. die Grenzen des Verfahrens bei Myomen > 5 cm, mehr als 3 Myomen oder einem sehr großen Cavum uteri (Uterussondenlänge > 12 cm) erreicht sind (100). Darüber hinaus ist die Größe der intramuralen Komponente als Risikofaktor des Eingriffs (Uterusperforation bei geringer Restdicke des Myometriums) zu nennen (101). Die Notwendigkeit eines Zweiteingriffs wird mit 16-21% bei Verlaufsbeobachtungen von 4-9 Jahren

nach hysteroskopischer Myomentfernung angegeben (102, 103). Wird der hysteroskopische Eingriff mit einer Ablation des Endometriums kombiniert, so wird eine geringere Rate an Re-Eingriffen von 8% berichtet (104).

Über einen laparoskopischen Zugang erfolgt hingegen die Entfernung sichtbarer subseröser und intramuraler Leiomyome unter Rekonstruktion des Uterus. Das Vorgehen findet seine Grenzen bei sehr großen Leiomyomen beziehungsweise einem stark vergrößerten Uterus, da hier der Einsatz des Laparoscops und die Sicht eingeschränkt sind. Es können multiple Leiomyome in einer Sitzung enukleiert werden. Eine bei transmuralen Myomen notwendige Eröffnung des Cavum uteri wird als nachteilig angesehen, da es hier zu Synechien kommen kann. Adhäsionen treten nach laparoskopischer Myomenukleation in 33-54% der Fälle auf (105-107). Das Rezidivrisiko bei laparoskopischem Vorgehen liegt in Verlaufsbeobachtungen von bis zu 5 Jahren bei bis zu 50% (108, 109). Die Entfernung von Leiomyomen des Uterus per laparotomiam wird insbesondere bei einem oder mehreren großen Leiomyomen angewandt, welche dann über einen angepassten Bauchschnitt entfernt werden. Die perioperativen Risiken sind vergleichbar mit denen einer Hysterektomie, die Rate an Adhäsionen jedoch mit bis zu 90% höher (110, 111). Nach abdominaler Myomektomie ist in 10% der Fälle mit Rezidiven innerhalb von 5 Jahren (bis zu 27% nach 10 Jahren) nach Behandlung zu rechnen, wobei ein Drittel der Patientinnen mit Rezidiven letztlich einer Hysterektomie zugeführt wird (112, 113).

### **3. TECHNIK DER UAE**

#### **3.1. GRUNDLAGEN DER EMBOLISATION**

Der zielgerichtete Verschluss von Blutgefäßen (Embolisation) über einen perkutan in das Gefäßsystem eingebrachten flexiblen Katheter wurde erstmalig 1968 zur Therapie einer arterio-venösen Malformation von Dopman und Newton beschrieben. Rösch et al. berichteten 1972 über die Embolisation eines blutenden Gefäßes bei benignem Ulkusleiden (114). Als Verschlussstoff (Embolisat) wurde autologes geronnenes Blut benutzt. Ursprünglich als Ergänzung und Alternative zur operativen Stillung lebensbedrohlicher arterieller Blutungen gedacht, wurde die Technik des selektiven Gefäßverschlusses rasch auch für die Therapie anderer Pathologien entdeckt. So umfasst das Spektrum an Indikationen zur Katheterembolisation mittlerweile unter anderem die Behandlung angeborener und erworbener arterieller und venöser Gefäßveränderungen (AV-Malformation, Durafistel, Ösophagusvarizen, Varikozele, Pelvic Congestion Syndrome), iatrogen erzeugter Gefäßpathologien (arterio-venöse Fistel nach Biopsie, Blutung nach Biopsie, Endoleckagen nach endovaskulärer Aneurysmaausschaltung), die gezielte präoperative Tumorembolisation sowie bei inkurablem Tumorleiden die Embolisation in Kombination mit Chemotherapeutika oder mittels radioaktiver Mikrosphären.

Eine fortschreitende Miniaturisierung der Kathetersysteme ermöglicht es, unter Nutzung sogenannter Mikrokatheter, auch Blutgefäße von wenigen Millimetern Größe einer Embolisation zugänglich zu machen. Gleitbeschichtungen für Katheter und Führungsdrähte verbessern nicht nur die Steuerbarkeit der Kathetersysteme, sondern ermöglichen auch ein atraumatisches Vorgehen im Gefäßsystem. Von entscheidender Bedeutung für den therapeutischen Effekt der transarteriellen Katheterembolisation ist eine auf die Pathologie abgestimmte Wahl des Embolisats. Embolisatbeschaffenheit und beabsichtigte Verschlussebene sind entsprechend der Gefäßarchitektur und den Flussverhältnissen im Zielgebiet

zu wählen. Während flüssige Embolisate wie beispielsweise Alkohol oder N-Butyl-Histoacrylat entsprechend ihrer physikochemischen Eigenschaften und Verdünnung tief in das Gefäßbett eindringen und sich daher insbesondere zur kompletten Organausschaltung oder Behandlung von arterio-venösen Malformationen eignen, ermöglicht die flussgesteuerte Applikation partikulärer Substanzen einen Verschluss von Blutgefäßen eines definierten Diameters. Metallspiralen oder spezielle Gefäßokkluder können nach dem Durchmesser des zu verschließenden Blutgefäßes ausgewählt und sehr präzise abgesetzt werden, so daß ein punktgenauer Verschluss möglich ist. Neuere Therapiemöglichkeiten, welche über den rein mechanischen Verschluss von Gefäßen hinaus gehen, ergeben sich durch die Nutzung von Embolisaten als Träger für Medikamente und in Form aktiver Embolisate, welche ihre Wirkung hoch konzentriert erst im Zielgebiet bei minimaler systemischer Wirkung entfalten sollen.

### **3.2. ARTERIELLE ANATOMIE DES UTERUS UND ANGIOGRAPHISCHE DARSTELLUNG**

Der Uterus sowie die im Myometrium entstehenden Leiomyome des Uterus werden im Regelfall über die paarig angelegten und singularär aus der Arteria iliaca interna abgehenden Arteriae uterinae arteriell versorgt. Ein relevanter arterieller Zufluss zum Uterus kann häufiger direkt oder indirekt über Vermittlung einer utero-ovariellen Anastomose durch die Arteria ovarica beobachtet werden. In sehr seltenen Fällen erfolgt die Versorgung des Uterus sogar ausschließlich über die Arteriae ovaricae (115). Bei Agenesie oder unilateral hypoplastischer Arteria uterina übernimmt zumeist die ipsilaterale Arteria ovarica deren Funktion. Ein aberranter Abgang der A. uterina zusammen mit einer normalkalibrigen A. ovarica aus der Aorta abdominalis oder aber eine partielle Versorgung des Uterus über multiple Gefäße aus der Arteria iliaca interna bei Agenesie der Arteria uterina sind beschrieben worden (116). Sehr selten wird eine partielle Versorgung des Uterus über eine

erweiterte Arteria rotunda (117, 118) oder Gefäße mit direktem Abgang aus der Arteria iliaca externa beschrieben (119).

In 5-10% der Fälle werden fundusnahe Abschnitte des Uterus und dort lokalisierte Myomknoten mehrheitlich über eine oder beide Aa. ovaricae versorgt, welche dann adaptiv aufgrund des vermehrten Blutbedarfs bei Wachstum der Leiomyome in ihrem Kaliber stark zunehmen (120-124). Diese für die UAE zur Therapie von Leiomyomen bedeutsame „Kollateralversorgung“ wird gehäuft nach vorausgegangener pelviner Chirurgie, bei Pathologien der Tube oder des Ovars und bei großen Fundusmyomen gesehen (125). In einer eigenen Arbeit wurde bei 8/90 (9%) konsekutiv mittels Katheterangiographie untersuchten Patientinnen eine erweiterte Arteria ovarica festgestellt, welche in 5 Fällen direkt zur Versorgung von Myomknoten im Uterus beitrugen (126).

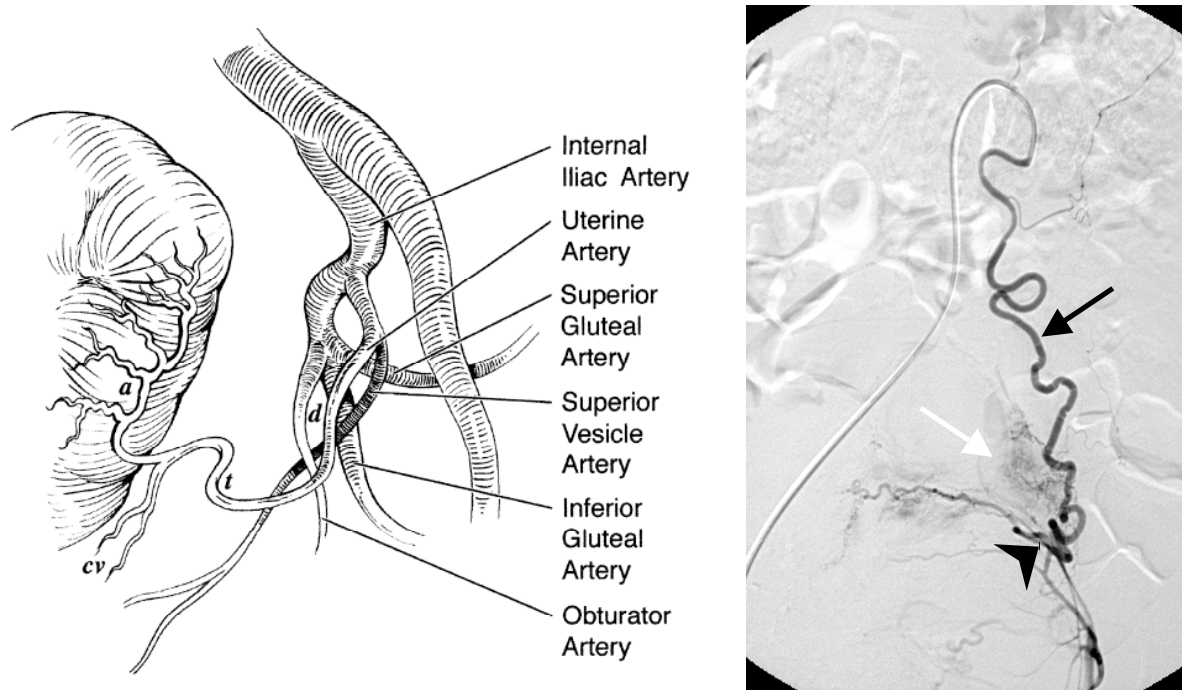
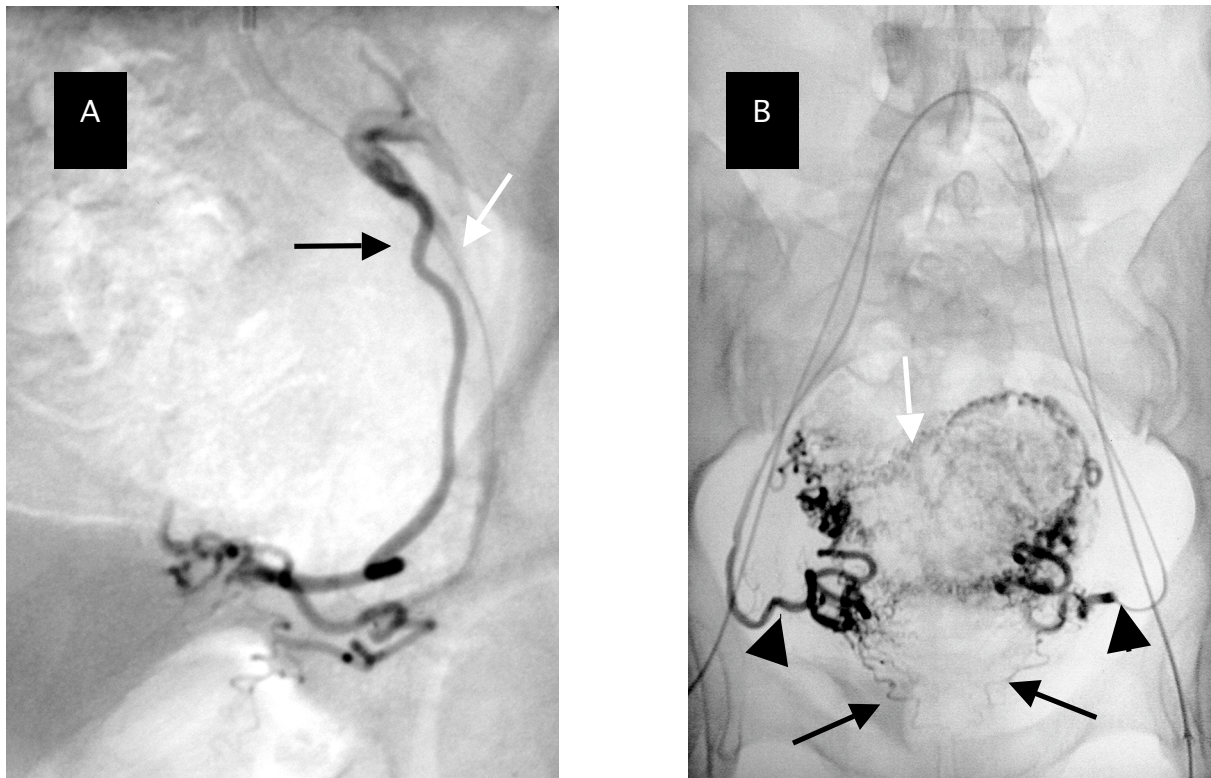


Abb. 1 Schematische Darstellung der Gefäßanatomie der A. iliaca interna und der Uterusversorgung sowie Beispiel für eine Variante der Uterusversorgung über die Arteria ovarica.

- A) Darstellung der Arteria iliaca interna inklusive der drei Gefäßabschnitte der Arteria uterina (d = *deszendierendes* Segment; t = *transverses* Segment; a = *aszendierendes* Segment; CV = *cervicovaginaler Ast*). Abbildung aus: Worthington-Kirsch, RL: II. Uterine fibroid embolization: technical aspects. *Tech Vasc Interv Radiol* 2002;5:17-34.
- B) Selektive Kontrastmittelinjektion in die Arteria ovarica sinistra (Digitale Subtraktionsangiographie, schwarzer Pfeil) mit Darstellung einer dilatierten A. ovarica, welche über die utero-ovarielle Anastomose (schwarzer Pfeilkopf) Teile des Uterus mitversorgt. Diskrete Anfärbung des linksseitigen Ovars (weißer Pfeil).

Eine genaue Kenntnis der variantenreichen Gefäßanatomie der inneren Beckenschlagader ist unerlässlich für eine zügige und sichere Katheterisierung der A. uterina. Die Aufzweigung der A. iliaca interna in ein anteriores und ein posteriores Gefäßbündel ist relativ konstant anzutreffen und findet sich in 77% von angiografisch durchgeführten Untersuchungen (121). Dubreuil-Chambardel fand auf der Basis anatomischer Untersuchungen in 64% einen direkten Abgang der A. uterina und weiterer viszeraler (A. vesicalis, A. vaginalis, A. rectalis media) und parietaler (A. obturatoria, A. glutealis inferior, A. pudenda interna) Gefäßäste aus dem anterioren Bündel (127). Typischerweise entspringt die A. uterina isoliert als erstes Gefäß aus dem anterioren Bündel der A. iliaca interna. Seltener findet sich ein gemeinsamer Stamm mit der A. vesicalis (0,6%), A. vaginalis (2,7%) oder A. pudenda interna, wie sich in eigenen angiographischen Untersuchungen bei 147 Angiographien der A. iliaca interna belegen ließ (128). In älteren anatomischen Arbeiten wird ein gemeinsamer Stamm von A. uterina und A. pudenda interna in 20% und ein gemeinsamer Stamm von A. uterina und A. vaginalis in 16% beschrieben (127). Pelage et al. fanden in 1% einen gemeinsamen Abgang von A. uterina und A. vesicalis (121).





**Abb. 2** Digitale Subtraktionsangiographie der arteriellen Versorgung des Uterus

- A)** Gemeinsamer Stamm der Arteria uterina (schwarzer Pfeil) und der Arteria vesicalis (weißer Pfeil).
- B)** Bilaterale (selektive) Kontrastmittelinjektion in die Arteriae uterinae über transfemorale bis in das horizontale Gefäßsegment der Arteriae uterinae (schwarze Pfeilspitzen) eingeführte Katheter. Sowohl die transversen anastomosierenden Arteriae arcuatae (weißer Pfeil) als auch die nach caudal ziehenden cervicovaginalen Äste (schwarze Pfeile) sind erkennbar.

Grundsätzlich sind drei Gefäßabschnitte der A. uterina zu unterscheiden: ein entlang der Beckenwand nach medial verlaufendes, deszendierendes Gefäßsegment, ein horizontal im Parametrium verlaufender Abschnitt sowie ein ascendierend entlang der seitlichen Begrenzung des Uterus verlaufendes (marginales) Segment (115). Der Übergangsbereich zwischen dem horizontalen Segment und dem ascendierenden Abschnitt der A. uterina in Höhe des Isthmus uteri ist charakteristischerweise stark gewunden. In diesem Gefäßabschnitt entspringt nach Mitteilungen von Dubreuil-Chambardel in 91% ein cervico-vaginaler Ast, welcher angiographisch jedoch nur in 53% der Fälle zur Darstellung kommt (121, 127). Des Weiteren gibt die A. uterina in Höhe ihrer Überkreuzungsstelle mit dem Ureter einen Ast zur Versorgung des distalen Ureterabschnitts ab (129, 130). Ein klassisches Marginalsegment der A. uterina (3. Abschnitt) fehlt in bis zu 3% der Fälle. Stattdessen teilt sich die Arteria uterina in mehrere Äste zur Versorgung des Uterus auf (115, 131). Intrauterin kommunizieren beide Arteriae uterinae über transverse Anastomosen der im Myometrium verlaufenden Arteriae arcuatae (121). Die spiralig gewundenen Arteriae arcuatae verlaufen zwischen dem äußeren und mittleren Drittel der Uteruswandung und geben transversal zur Uterusoberfläche (periphere Seitenäste) und nach innen verlaufende Äste (Radialäste) ab (132, 133). Die peripheren Endäste der Arteria uterina sind der Ramus tubarius und der Ramus ovaricus, welche mit der A. ovarica in Form einer Arkade variabel kommunizieren. Die Bedeutung der utero-ovariellen Anastomose im Rahmen der UAE liegt im Risiko einer Verschleppung von Embolus zum Ovar (Fehlembolisation), einer reduzierten Ovarperfusion nach UAE bei vorwiegender Versorgung des Ovars über die A. uterina, als auch der Möglichkeit einer indirekten oder direkten Versorgung von Leiomyomen über die Aa. ovaricae, wobei in letzterem Fall eine Embolisation von Leiomyomen über die Arteriae uterinae unvollständig bleibt.

### **3.3. DURCHFÜHRUNG UND FAKTOREN DES TECHNISCHEN ERFOLGES DER UAE**

Die UAE wird im Allgemeinen nach lokaler Betäubung in flacher Sedierung über einen transfemorale Zugangsweg durchgeführt. Ein Monitoring von Vitalparametern wie Elektrokardiogramm, Blutdruck und O<sub>2</sub>-Sättigung ist hilfreich, aber nicht zwingend erforderlich. Die Anlage eines Blasenkatheters ist vorteilhaft, da eine Füllung der Blase bei länger andauernder Intervention die Sicht auf die Zielgefäße erheblich einschränken kann. Die peri-interventionelle Gabe eines für urogenitale Eingriffe geeigneten Breitband-Antibiotikums wird von den meisten Zentren regelhaft durchgeführt, wobei derzeit keine gesicherten Daten den Wert dieser Prophylaxe bestätigen. Nach Einlage einer 4-French- oder 5-French-Schleuse erfolgt zunächst die Sondierung der kontralateralen A. uterina in cross-over Technik. Kontra- als auch ipsilaterale A. uterina sind über einen Zugangsweg erreichbar. Die technische Erfolgsrate, definiert als erfolgreiche bilaterale Katheterisierung der Arteria uterina, lag in einer eigenen Studie bei Betrachtung von 75 konsekutiv durchgeführten Eingriffen bei 97% (128). In seltenen Fällen machen stark elongierte Beckenachsen oder eine spitzwinklige Aortenbifurkation eine bilaterale Punktion erforderlich (134). Die bilaterale Punktion wird von einigen Autoren wegen der geringeren Strahlenexposition bei simultaner Injektion in beide Aa. uterinae und damit um die Hälfte reduzierter Anzahl von Serien favorisiert (135). Die Anfertigung einer Übersichtsangiographie erbringt nur in wenigen Fällen wegweisende diagnostische Informationen, ist aber mit einem deutlichen Plus an Strahlenexposition verbunden (126). Eine Vielzahl von endständigen diagnostischen Kathetern unterschiedlichster Konfiguration ist zur Sondierung der A. iliaca interna und nachfolgend der A. uterina geeignet. Problematisch kann beim unilaterale Zugangsweg die Katheterisierung der ipsilateralen A. iliaca interna - insbesondere bei sehr spitzwinkligem Abgang - sein. Hier kann über die Formung eines Waltman-Loop („hohe Schleife“) eine günstige Katheterkonfiguration erreicht werden (136, 137).

Neben speziell für die UAE entwickelten Kathetern wie dem Roberts-Uterine-Curve (RUC) Katheter finden weitere vorgeformte Katheter wie beispielsweise

der 4 French Rösch-Inferior-Mesenteric (RIM) Katheter Anwendung. Aufgrund seiner Hakenform ermöglicht der 4F RIM eine *sichere* und *zügige* Sondierung der kontra- wie ipsilateralen Arteria iliaca interna, ohne dass die Katheterkonfiguration hierzu verändert werden muss. Eine eigene Analyse von 364 pelvinen Embolisationen ergab eine Erfolgsquote von 88,5% in der Katheterisierung der Arteriae iliacae internae unter Verwendung des 4F RIM Katheters (138). Nur in 7,7 % war ein Katheterwechsel notwendig, um die A. iliaca interna zu katheterisieren. In weiteren 3,3% wurde ein bilateraler Zugangsweg notwendig. Nach Katheterisierung der A. iliaca interna wird ein Angiogramm in Road-Map-Technik durchgeführt. Die ipsilaterale, um 30–40 Grad gekippte Schrägprojektion, ermöglicht in der Regel eine Überlagerungsfreie Darstellung der Gefäßabgänge des anterioren Bündels. Andere Autoren favorisieren hingegen primär die kontralaterale Schrägprojektion (121). Hierbei kommt es jedoch ebenso wie in der p.a. Projektion oftmals zu Überlagerungen durch die A. obturatoria und A. pudenda interna. Die A. uterina ist an ihrem charakteristischen, u-förmigen Verlauf leicht zu identifizieren und kann unter Zuhilfenahme eines Gleitdrahtes direkt oder koaxial über einen Mikrokatheter katheterisiert werden. Die Verwendung von Mikrokathetern wird von einigen Autoren mit Verweis auf eine niedrigere Rate an Gefäßspasmen generell empfohlen und ist bei sehr schmalen Gefäßkalibern, rechtwinkligem Abgang der A. uterina und immer bei fortbestehendem Spasmus angezeigt (139). Eigene Erfahrungen zeigen, dass sich die Rate an flusslimitierenden Gefäßspasmen unter konsequenter Verwendung eines Mikrokatheters deutlich reduzieren lässt (138).

### **3.4. EMBOLISATE UND ANGIOGRAPHISCHER ENDPUNKT**

Ziel der UAE bei Uterusmyomen ist der komplette Infarkt des Myomgewebes unter Erhalt der Durchblutung des Uterus unabhängig von Zahl, Lage und Größe der Leiomyome. Der genaue Pathomechanismus und zeitliche Ablauf dieses mittels Embolisation der Arteriae uterinae induzierten ischämischen Infarkts ist bislang nur teilweise geklärt. Kernspintomographische Untersuchungen haben gezeigt, dass normales Myometrium und Myomknoten eine unterschiedliche Ischämietoleranz aufweisen: während sich im Verlauf von Tagen regelhaft eine komplette Re-Perfusion des Myometriums einstellt, kommt es zu einem Infarkt des Myomgewebes (30, 31). Im Gegensatz zur klassischen Tumorembolisation (z.B. bei gut differenziertem hepatozellulärem Karzinom vom nodulären Typ) findet sich bei einem singulären Myom wie auch bei multiplen Leiomyomen des Uterus in der Regel keine isolierte zuführende Arterie („Feeder“), welche selektiv aufgesucht und unter Schonung der übrigen Organdurchblutung embolisiert werden kann. Auch besteht keine duale Blutversorgung wie beispielsweise in der Leber, die es ermöglicht, bei vorwiegend arteriell versorgten Tumoren und Metastasen der Leber größere Anteile der arteriellen Organperfusion mittels Embolisation zu unterbinden, ohne dass es zur Organnekrose kommt. Da jedoch die Leiomyome die Hauptabnehmer des Blutflusses in der A. uterina sind, kommt es zum sogenannten „sink“ Effekt (engl., Abfluss), wobei die Myome ähnlich einem „Abfluss“ den Hauptstrom des Blutes abgreifen, und der peri-tumorale Gefäßplexus entsprechend mit Embolisat belegt wird. In Übereinstimmung mit diesen angiographischen Beobachtungen ließen sich in einer eigenen histologischen Studie Embolisatpartikel vornehmlich in der Peripherie der Leiomyome nachweisen (33). Neben der bereits erwähnten möglichen Kollateralversorgung über die Arteriae ovaricae trägt ein ausgedehntes Netzwerk arterieller Kollateralverbindungen zur Versorgung des Uterus bei, so dass komplette Organnekrosen nach UAE eine Rarität darstellen (140-142).

Als Embolisat zur Myomembolisation kommen partikuläre Substanzen zum Einsatz. Gut dokumentiert sind die Erfahrungen mit Teilchen aus Polyvinyl-Alkohol (PVA) sowie Gelatine-Schwamm (Gelfoam) (143, 144). Während

anfänglich Partikel der Größe 150 - 300 µm benutzt wurden, werden nach der aktuellen Literatur Partikel in einem Bereich zwischen 300 - 900 µm verwendet, welche bei gleicher Effektivität mit einem geringeren Risiko der Infarzierung des Uterus bzw. der Fehl-Embolisation der Ovarien behaftet zu sein scheinen (145). Die neuere Literatur verzeichnet darüber hinaus Berichte über den Einsatz von Trisacyl-Gelatine Mikrosphären (TGMS) oder Dextran-beschichteten Mikrosphären zur Myomembolisation (146-148).

TGMS sind größenstabil, führen unter Injektion nicht zu Verklumpung und in vivo zur Okklusion auf einer definierten Verschlussebene (149, 150). Theoretische Vorteile in der Verwendung dieser sphärischen Embolisate liegen daher in einer besseren Applizierbarkeit über Mikrokatheter und einer gezielteren Embolisation aufgrund der verlässlichen Kalibrierung dieser Partikel. Im Rahmen erster klinischer Anwendungen wurde zudem eine vom bisher propagierten angiographischen Endpunkt der UAE mit Stase des Blutflusses in der Arteria uterina abweichende sogenannte limitierte Embolisation bei Anwendung von TGMS propagiert (147). Eigene Untersuchungen unter Verwendung von TGMS einer Größe von 500-900 Mikrometern konnten eine gute Steuerbarkeit des Embolisats im Sinne eines angiographisch zuverlässig dokumentierbaren Endpunkts unter Verschluss des peritumoralen Gefäßplexus der Leiomyome bei Erhalt eines antegraden Restfluss in den Arteriae uterinae bestätigen (128). Katheterverschlüsse, wie sie bei Verwendung nicht-sphärischer PVA Partikel beschrieben worden sind, wurden unter Verwendung dieses Embolisats deutlich seltener beobachtet (151). Die Entwicklung und klinische Einführung sphärischer Embolisate auf PVA Basis (sPVA) erfolgte mit dem Ziel einer Verbesserung der Steuerbarkeit des bewährten konventionellen PVA, insbesondere bei Applikation über einen Mikrokatheter. Eigene Erfahrungen in Zusammenschau mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen deuten jedoch auf einen gegenüber TGMS bei gleicher Technik unterschiedlichen Embolisations-effekt hin (152). Unter Verwendung eines PVA basierten sphärischen Embolisats und einer Partikelgröße von 500-700 Mikrometern und einer „limitierten“ Embolisations-technik ließ sich mittels kontrastmittelunterstützter Magnetresonanztomographie eine komplette

Devaskularisation der Leiomyome in nur 47% der behandelten Patientinnen nachweisen. Unter Verwendung größerer Partikel mit einem Durchmesser von 700-900 Mikrometern und Embolisation bis zur Stase in der Arteria uterina ließ sich in eigenen Untersuchungen hingegen zeigen, dass auch mit sPVA eine vollständige Devaskularisation der Leiomyome in >80% zu erzielen ist.

Unter den drei genannten partikulären Substanzen bewirkt allein Gelfoam einen temporären Verschluss von Zielgefäßen. Hingegen wird mit (s)PVA-Partikeln und vermutlich auch mit TGMS eine Monate andauernde, teilweise als permanent anzusehende Okklusion erreicht (153). Die Verwendung von fasertragenden Spiralen ist aufgrund der Verschlussebene (proximale A. uterina) und des hierdurch verursachten permanenten Verschluss der A. uterina umstritten (37). Aus demselben Grunde kommen flüssige Embolisate (weit periphere Verschlussebene) nicht zum Einsatz.

### 3.5. UNTERSUCHUNGEN ZUR STRAHLENEXPOSITION

Im Gegensatz zu den offen operativen oder endoskopischen chirurgischen Verfahren in der Behandlung des symptomatischen Uterus myomatosus kann die UAE ohne Eröffnung einer Körperhöhle und Präparation des Organs über eine Sondierung (Katheterisierung) der arteriellen Gefäße des Uterus erfolgen. Die miniaturisierten Systeme zur Kathetereinführung (Katheterschleusen, Diagnostikkatheter, Führungsdrähte) erlauben ein atraumatisches Vorgehen unter lokaler Betäubung. Die pelvine Gefäßanatomie des Zielorgans muss nach Kathetereinführung mittels digitaler Subtraktionsangiographie oder in Road-Map-Technik selektiv dargestellt werden. Visualisierung und nachfolgende Sondierung der Arteriae uterinae unter Röntgendurchleuchtung und intraarterieller Applikation eines jodhaltigen Kontrastmittels sind mit einer Strahlenexposition für Patientin und Untersucher verbunden. Als Parameter der Strahlenexposition dienen die Durchleuchtungszeit (DL) des Eingriffs und das Flächendosisprodukt (FDP). Unter Zuhilfenahme eines Konversionskoeffizienten für die Untersuchungsregion kann mittels Monte-Carlo-Simulation eine näherungsweise Berechnung der effektiven Dosis in Millisievert (mSv) durchgeführt werden. Eigene Untersuchungen zur Strahlenexposition nach Analyse einer prospektiven Studie unter Einschluss von 75 konsekutiv durchgeführten UAE unter Verwendung einer nicht-gepulsten Angiographieanlage ergaben eine klar erfahrungsabhängige signifikante Abnahme der DL bis zum 35. Eingriff des Untersuchers (128). Nach dem 35. Eingriff war hingegen keine weitere Reduktion in der DL zu beobachten. Die mediane DL für den gesamten Eingriff betrug 13,3 Minuten.

Während die DL ein ungefähres zeitliches Maß für die bei der UAE durchzuführende Sondierung und Embolisation darstellt, liefert das FDP einen genaueren Anhalt für die tatsächliche Strahlenexposition während des Eingriffs. Die hierzu im Rahmen der eingangs erwähnten Studie durchgeführten Messungen ergaben ebenfalls ein erkennbar mit der Erfahrung des Untersuchers abnehmendes FDP. Nach 35 durchgeführten



Eingriffen betrug das FDP im Median  $8547\text{cGy}\cdot\text{cm}^2$  und entspricht damit in Annäherung einer effektiven Dosis von im Median 31,5 mSV. Die erhobenen Dosiswerte entsprechen damit denen einer Dünndarmkontrastdarstellung nach Sellink oder 2(-4) Computertomographien von Abdomen und Becken.

### **3.6. NEBENWIRKUNGEN UND KOMPLIKATIONEN**

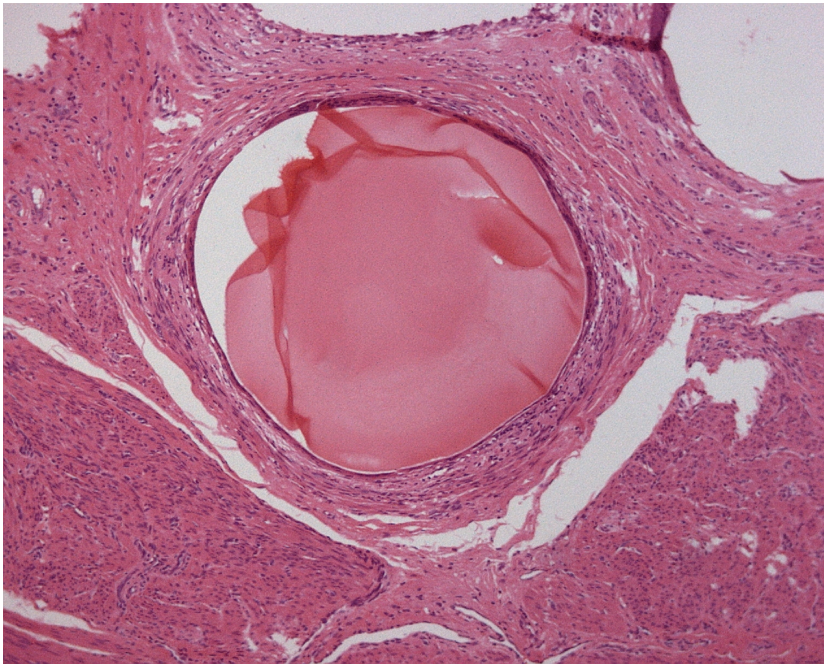
In einer Analyse der ersten 75 konsekutiv an unserer Klinik durchgeführten Embolisationsbehandlungen wurden peri-interventionelle Komplikationen bezüglich ihrer Schwere, Häufigkeit und therapeutischen Konsequenz analysiert (128). Zur Klassifikation der peri-interventionellen Komplikationen wurde eine modifizierte Form der von der Society of Interventional Radiology (SIR) publizierten Classification of Complications herangezogen: Minor-Komplikationen: A keine Therapie, keine Konsequenzen; B begleitende symptomatische Therapie, Beobachtung, keine Konsequenzen. Major-Komplikationen: C kausale Therapie notwendig, unplanmäßig erhöhter Behandlungsaufwand nach Therapie; D Intensivtherapie notwendig, therapeutischer Zweiteingriff; E bleibende Folgen nach dem Eingriff; F Tod. Es wurden 7 Minor-Komplikationen (Kategorie A und B) beobachtet, welche selbstlimitierend waren oder symptomatisch therapiert werden konnten. Hämatombildung und allergoide Reaktionen auf die Begleitmedikation standen hier im Vordergrund. Als Majorkomplikationen wurden insgesamt 4 Ereignisse gewertet, wobei es sich in drei Fällen eines Post-Embolisationssyndroms mit Übelkeit, Erbrechen, ausgeprägtem CrP-Anstieg, Leukozytose und prolongierter Analgetikapflichtigkeit um eine seltene, wenn auch typische Reaktion auf die Embolisation solider Tumore handelt. Bei einem weiteren Eingriff kam es zur Gefäßverletzung der A. uterina, welche abweichend vom angestrebtem Vorgehen eine Coil-Embolisation der A. uterina notwendig machte und daher als Klasse C Komplikation gemäß SIR-Klassifikation definiert wurde. Keine der durchgeführten Embolisationsbehandlungen musste wegen Komplikationen abgebrochen werden oder notfallmäßig operativ korrigiert werden. Operative oder

interventionell-radiologische Re-Eingriffe wegen Komplikationen fanden während des stationären Aufenthalts nicht statt; bleibende Schäden waren nicht zu verzeichnen. Zu den passageren Veränderungen im Verlaufszeitraum < 6 Monate nach UAE zählt die temporäre Amenorrhoe. Eine permanente Amenorrhoe wird in der Literatur mit 5-15% angegeben. In zwei eigenen Studien trat eine permanente Amenorrhoe bei 7/151 Patientinnen (5%) auf (154). Alle Patientinnen mit permanenter Amenorrhoe waren älter als 43 Jahre. Mit einem Abgang von submukösen Myomen bzw. intramuralen Myomen mit Kontakt zum Uteruscavum ist laut Literatur in 0,5-5% der Fälle zu rechnen (36, 38, 155). In Einzelfällen kann es zum Myomabgang mit wehenartigen Schmerzen und selten auch Superinfektion des Myoms bei offener Cervix uteri und Myom in statu nascendi kommen. Ein behandlungsbedürftiger Myomabgang ohne Zeichen einer Superinfektion fand sich bei 2/71 (3%) Patientinnen im eigenen Untersuchungskollektiv (154). Der mehrzeitige Abgang von Myomgewebe nach UAE, welcher im Rahmen der Menstruationsblutung vielfach unbemerkt bleibt, kann zur kompletten Elimination des Myoms unter Wiederherstellung eines unauffälligen Uteruscavums führen (156).

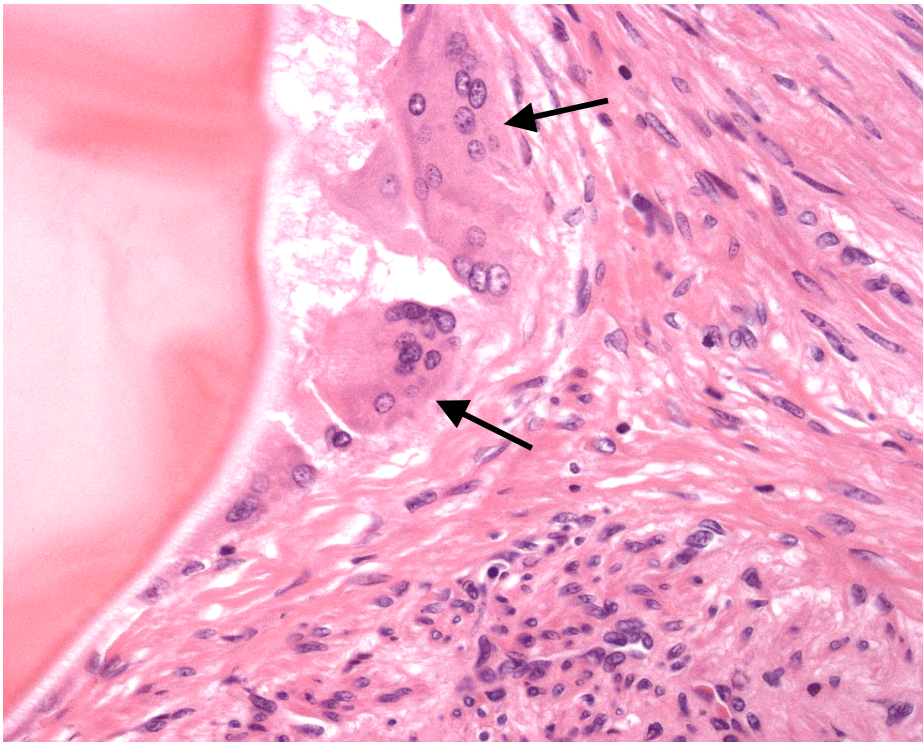
### **3.7. HISTOPATHOLOGISCHE BEOBACHTUNGEN**

Nach UAE lassen sich typische Veränderungen bei Leiomyomen des Uterus nachweisen. So kommt es in der Regel zu einer hyalinen Nekrose des Leiomyoms unter Auflösung der zellulären Struktur. Dieser Veränderungen sind jedoch in der Akutphase wenige Wochen nach UAE selten zu beobachten. Hier dominiert als histopathologische Veränderung die Koagulationsnekrose mit oder ohne inflammatorischer Komponente (31). Die Kenntnis über typische Veränderungen nach UAE im zeitlichen Verlauf und ihre Abgrenzung zu Veränderungen, wie sie beim Leiomyosarkom oder anderen malignen Tumoren des Uterus anzutreffen sind, ist insbesondere im Rahmen der histologischen Aufarbeitung des Uterus oder der Myomresektate bei Therapieversagen nach UAE von Bedeutung.

In einer eigenen Studie wurden 173 Patientinnen mit symptomatischem Uterus myomatosus mit und ohne Adenomyosis uteri unter Verwendung von Trisacryl-Gelatine Mikrosphären (TGMS) mittels UAE behandelt (39). 8 Patientinnen unterzogen sich bei primärem Therapieversagen nach UAE einem operativen Folgeeingriff (Hysterektomie N=5, Myomektomie N=3). In der histologischen Aufarbeitung der Operationspräparate konnte gezeigt werden, dass die verwendeten sphärischen Embolisationspartikel sowohl makroskopisch als auch in histologischen Routinefärbungen (Hämatoxylin-Eosin) nachweisbar sind (Abb. 3,4). Während die Partikel in den Plexusgefäßen der Leiomyome akkumulierten und nur ein geringer Anteil innerhalb der Leiomyome, im äußeren Myometrium, subendometrial oder im Cervixstroma nachzuweisen war, fand sich bei Präparaten mit dominierender Adenomyosis uteri eine zufällige Verteilung in der äußeren Hälfte des Myometriums. Die Analyse der Gewebereaktion auf TGMS zeigte keine wesentliche Reaktion bei  $\leq 10$  Wochen nach UAE extirpiertem Gewebe, während eine granulomatöse Fremdkörperreaktion unter Destruktion der Blutgefäße mit zunehmendem zeitlichen Abstand zur UAE nachgewiesen werden konnte. Leiomyome zeigten nach UAE eine Nekrose vom hyalinen oder coagulativen Typ. In die Leiomyome umgebenden Myometrium, Endometrium oder cervicalen Stroma wurden weder morphologische, noch inflammatorische Veränderungen oder Nekrosen als Indiz einer Schädigung durch die vorausgegangene UAE festgestellt.



**Abb. 3** Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Histologischer Schnitt in der Peripherie eines Leiomyoms. Ein Trisacryl-Gelatine-Mikrosphärenpartikel verschließt eine Arterie.



**Abb. 4** Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Histologischer Schnitt. Fremdkörperriesenzellen (schwarze Pfeile) angrenzend an ein TGMS-Partikel.

#### **4. KLINISCHE ERGEBNISSE DER UAE**

Myomassozierte Beschwerden lassen sich vereinfacht in Menstruationsstörungen (Hypermenorrhoe, Menorrhagie, Dysmenorrhoe) und Druckbeschwerden (Druck-/Völlegefühl, pelvine Schmerzen, Druck auf Blase oder Darm) einteilen. Das individuelle Beschwerdemuster einer Patientin lässt sich nur bedingt durch die Lage und Größe der Leiomyome erklären. So führen submuköse Leiomyome häufig schon bei geringer Größe zu einer Hypermenorrhoe. Subseröse Leiomyome sind aufgrund ihrer Lage in der äußeren Uteruswand gehäuft für Druckbeschwerden verantwortlich. Ein direkter Zusammenhang zwischen der Zahl, Größe und Lage von Myomen und dem Auftreten sowie der Intensität von Beschwerden besteht dennoch nicht. Dies spiegelt sich auch in klinisch-epidemiologischen Studien wieder, die belegen, dass zwei Drittel aller Frauen mit Leiomyomen des Uterus trotz eindeutiger struktureller Pathologie beschwerdefrei sind (93).

Allein die Hysterektomie kann als definitive Therapie des Uterus myomatosus gelten. Die Mehrzahl der betroffenen Frauen erwartet von einer Therapie hingegen weniger einen „kurativen“ Ansatz unter Entfernung des Organs, als eine dauerhafte Beschwerdefreiheit und Verbesserung der Lebensqualität (157). Der Erfolg einer uteruserhaltenden Therapie lässt sich folglich weder alleine anhand chirurgischer Kriterien (vollständige Entfernung aller Myome) noch an bildmorphologischen Kriterien (Größenregredienz unter medikamentöser oder interventionell-radiologischer Therapie) bemessen. Nicht zuletzt aus Patientinnensicht ist eine anhaltende Symptomkontrolle mit konsekutiver Verbesserung der Lebensqualität der Maßstab einer erfolgreichen Therapie bei dieser gutartigen Erkrankung.

#### **4.1. SYMPTOMKONTROLLE**

Um den Erfolg der Uterusarterienembolisation beim symptomatischen Uterus myomatosus zu untersuchen, wurde in einer Pilotstudie bei 80 Patientinnen vor UAE mittels eines standardisierten Fragebogens der Beschwerdestatus erfasst. Als Blutungsbeschwerden wurde eine verlängerte oder verstärkte Menstruationsblutung bei durch Ultraschall und Magnetresonanztomographie gesicherten Leiomyomen des Uterus unter Ausschluss anderer Ursachen uteriner Blutungsstörungen aufgefasst.

Druckbeschwerden in Form eines pelvinen Völle-/Spannungsgefühls oder häufigen Harndrangs wurden ebenfalls abgefragt. Die Änderung der Beschwerdesymptomatik wurde in Verlaufsbefragungen von drei Gruppen von therapierten Patientinnen 3-6, 7-12 und 13-25 Monate nach UAE dokumentiert (39). Bei Blutungsbeschwerden (Hypermenorrhoe, Menorrhagie) trat ein Erfolg im Sinne einer Verbesserung der Blutungsbeschwerden in 57-60% der Fälle in allen drei Verlaufsgruppen und eine völlige Beschwerdefreiheit bei weiteren 35-38% der Patientinnen ein. Der Anteil gebesserter und beschwerdefreier Patientinnen war zu allen drei Verlaufszeitpunkten ähnlich hoch (Abb. 5). Hieraus lässt sich schließen, dass die frühestens nach 3 Monaten beginnende Verkleinerung der Leiomyome nicht der entscheidende Faktor für die Besserung einer myomassozierten Hypermenorrhoe darstellt. Interessanterweise ließ sich für Patientinnen mit Miktionsbeschwerden (Harndrang) nachweisen, dass der prozentuale Anteil beschwerdefreier Frauen mit zeitlichem Abstand zur Embolisationsbehandlung zunimmt. Noch eindrücklicher ließ sich diese zeitabhängige Verbesserung für Patientinnen mit Völle-/Spannungsgefühl zeigen (Abb. 6).

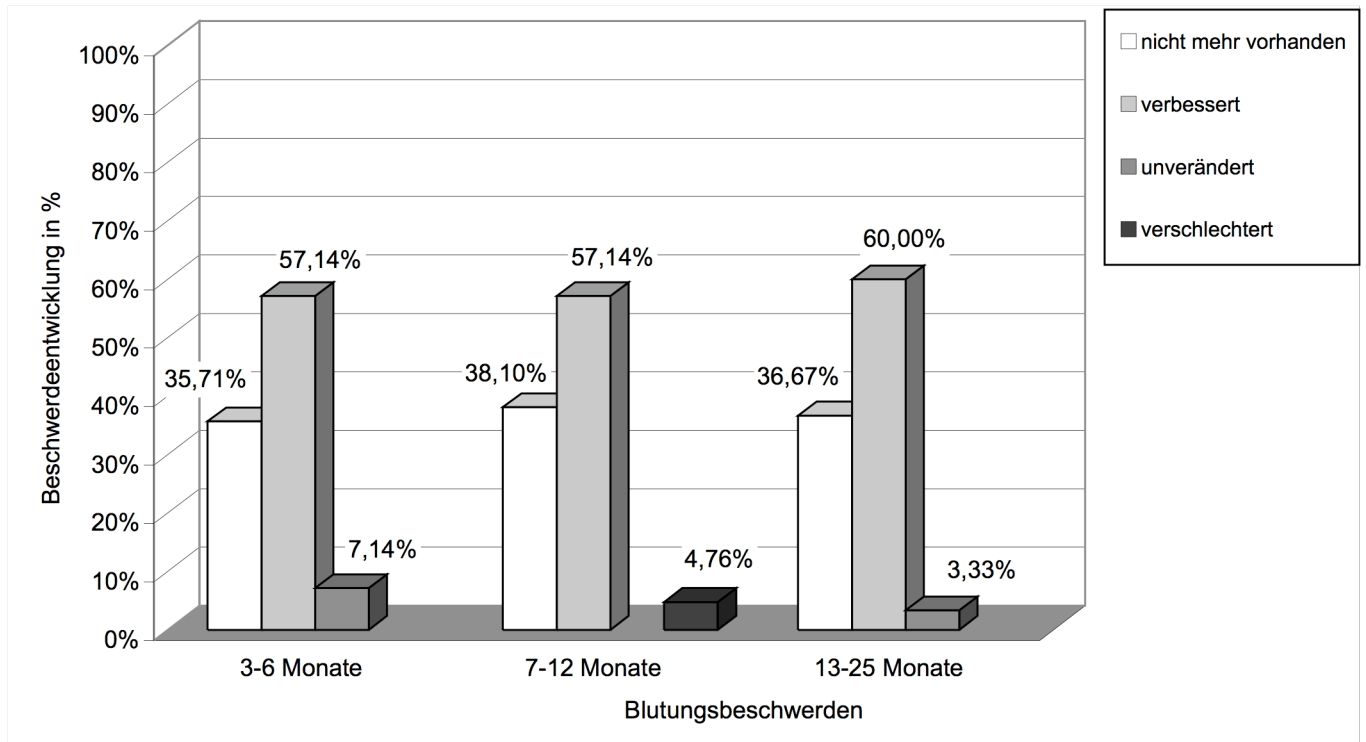


Abb. 5 Änderung der Blutungsbeschwerden nach UAE.

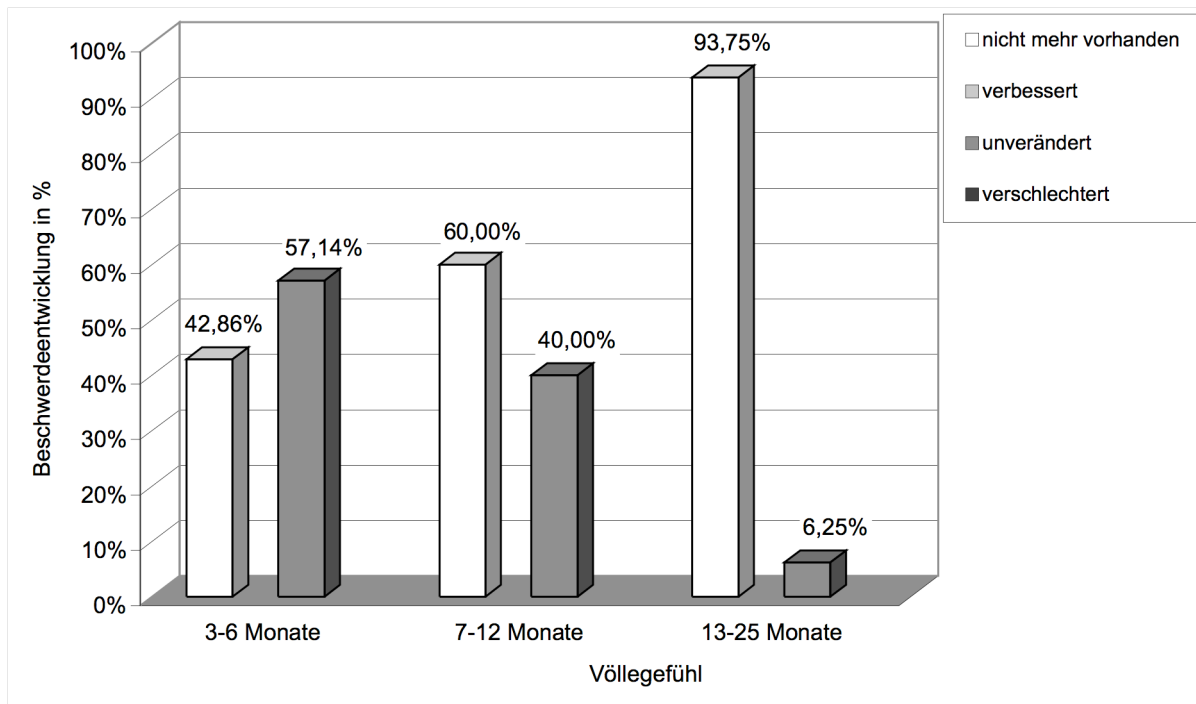


Abb. 6 Änderungen des Völle-/Spannungsgefühls in Prozent der Patientinnen. Analyse zu verschiedenen Kontrollzeitpunkten nach UAE

Zusammenfassend ließ sich eine signifikante Besserung myombedingter Beschwerden im kurzen und mittelfristigen Verlauf feststellen, die in einer Folgestudie unter Verwendung eines myomspezifischen Beschwerdefragebogens bestätigt werden konnte (154).

## **4.2. LEBENSQUALITÄT**

In Ergänzung zu den von unserer Arbeitsgruppe durchgeführten Untersuchungen zur Beschwerdeentwicklung nach UAE führten wir eine Studie an 82 Patientinnen mit kernspintomographisch gesichertem Uterus myomatosus unter Verwendung eines validierten Fragebogens zu Lebensqualität und myomspezifischer Beschwerdesymptomatik durch. Dieser von Spies et al. 2002 publizierte Fragebogen enthält acht Fragen zu Art und Stärke myombedingter Beschwerden sowie weitere 37 Fragen zur Lebensqualität, welche neben einem Beschwerdemaß („Symptom Severity Score“) auch eine Einschätzung der Lebensqualität („Health-related Quality of Life) in sechs Bereichen („Concern“, „Activities“, „Energy/Mood“, „Control“, „Self-Consciousness“, „Sexual Function“) ermöglichen.

Es konnte von uns gezeigt werden, dass es nach UAE zu einer signifikanten und dramatischen Verbesserung der Lebensqualität unter Rückbildung der Beschwerdesymptomatik kommt (154). Die Verbesserung der Lebensqualität umfasste alle 8 getesteten Bereiche der Lebensqualität. Dieser Therapieerfolg ist nachhaltig, wie ein Vergleich zwischen Kontrollgruppen mit einer frühen versus einer mittelfristigen Verlaufskontrolle nach UAE zeigte (Tab. 1).



	UFS-QOL Skala	N	vor UAE		nach UAE		Differenz Median (95% KI)	p-Wert Wilcoxon-Test
			Median (25.-75. Perzentile)	Median (25.-75. Perzentile)	Median (25.-75. Perzentile)	Median (25.-75. Perzentile)		
<b>kurzfristiger Verlauf</b>	Symptom severity	33	43,75 (26,56 - 53,13)	21,88 (6,25 - 29,69)	25,00 (15,63; 31,25)	<0,001		
	Concern	36	62,50 (41,25 - 88,75)	92,50 (71,25 - 100,00)	-10,00 (-30,00; 0,00)	<0,001		
	Activities	35	46,43 (35,71 - 78,57)	89,29 (67,86 - 100,00)	-17,86 (-35,71; -7,14)	<0,001		
	Energy/mood	37	60,71 (42,86 - 69,64)	82,14 (71,43 - 100,00)	-21,43 (-32,14; -7,14)	<0,001		
	Control	36	65,00 (50,00 - 75,00)	90,00 (76,25 - 100,00)	-20,00 (-30,00; -15,00)	<0,001		
	Self-consciousness	36	75,00 (52,08 - 91,67)	91,67 (77,08 - 100,00)	-8,33 (-25,00; 0,00)	<0,001		
	Sexual function	36	50,00 (37,50 - 84,38)	87,50 (62,50 - 100,00)	-12,50 (-25,00; 0,00)	<0,001		
	HRQL total	33	56,90 (45,26 - 75,86)	87,93 (74,14 - 97,84)	-17,24 (-33,62; -8,62)	<0,001		
<b>mittelfristiger Verlauf</b>	Symptom severity	31	43,75 (31,25 - 53,13)	9,38 (0,00 - 18,75)	28,13 (21,88; 37,50)	<0,001		
	Concern	31	70,00 (45,00 - 95,00)	100,00 (80,00 - 100,00)	-25,00 (-35,00; -5,00)	<0,001		
	Activities	31	60,71 (46,43 - 82,14)	100,00 (92,86 - 100,00)	-25,00 (-42,86; -17,86)	<0,001		
	Energy/mood	29	64,29 (42,86 - 82,14)	92,86 (85,71 - 100,00)	-21,43 (-39,29; -14,29)	<0,001		
	Control	32	62,50 (50,00 - 85,00)	92,50 (85,00 - 100,00)	-22,50 (-35,00; -15,00)	<0,001		
	Self-consciousness	32	79,17 (52,08 - 100,00)	100,00 (91,67 - 100,00)	-16,67 (-25,00; 0,00)	<0,001		
	Sexual function	32	50,00 (25,00 - 84,38)	100,00 (65,63 - 100,00)	-25,00 (-37,50; -12,50)	<0,001		
	HRQL total	28	66,81 (46,77 - 79,96)	96,12 (84,70 - 98,92)	-22,41 (-36,21; -17,24)	<0,001		

UFS-QOL = uterine fibroid symptom and quality of life questionnaire

HRQL = health-related quality of life

KI = Konfidenzintervall

**Tab.1 Änderungen von Beschwerdestärke und Lebensqualitätsparametern vor und nach UAE im kurz- und mittelfristigen zeitlichen Verlauf (Erhebung mittels validiertem UFS-QOL® Fragebogen)**

### 4.3. PATIENTINNENZUFRIEDENHEIT

Mit der Einführung einer neuen Therapie bestimmt neben der Erfolgsrate auch die Zufriedenheit der Patienten die Akzeptanz und Verbreitung eines Verfahrens. Im Rahmen unserer Pilotstudie führten wir eine zweiteilige Befragung von 70 Patientinnen durch (39).

Alle Patientinnen wurden nach ihrer Zufriedenheit mit den Ergebnissen der Behandlung befragt. Da den Angaben der Literatur zufolge der Effekt der UAE nach drei Monaten sicher beurteilt werden kann, wurden alle Patientinnen mit einem Abstand von mindestens drei Monaten zur Therapie befragt (158, 159). 98% (69/70) der befragten Frauen waren mit dem Behandlungsergebnis zufrieden. Der zweite Teil der Befragung zielte auf die Akzeptanz der Methode ab. So wurde gefragt, ob die Patientinnen die UAE weiterempfehlen würden, und die Gründe hierfür ermittelt. Die Ergebnisse dieser Befragung sind in Tabelle 2 dargestellt.

---

**69/70 (98%) der behandelten Patientinnen  
sind mit dem Behandlungsergebnis zufrieden  
und empfehlen diese Behandlungsmethode weiter**

---

<b>Angegebene Gründe für eine Weiterempfehlung:</b>	<b>Angaben in % (kumulativ); Mehrfachantworten möglich</b>
Organerhaltung	18/33 (52%)
Beschwerdebesserung	14/33 (42%)
Kleiner Eingriff, keine aufwendige OP	13/33 (39%)
Keine Vollnarkose	5/33 (15%)
Kurzer Krankenhausaufenthalt	5/33 (15%)
Rasche Rückkehr zur Arbeitsfähigkeit	5/33 (15%)

---

**Tab. 2** Prozentualer Anteil zufriedener Patientinnen nach UAE sowie Aufschlüsselung genannter Gründe der Weiterempfehlung der UAE

#### **4.4. FOLGE- UND ZWEITEINGRIFFE**

Eine organerhaltende Therapie des Uterus myomatosus sollte neben einer langfristigen Beschwerdefreiheit der Patientinnen auch eine geringe Rate an Folgeeingriffen aufweisen. Hierbei muss zwischen Eingriffen, die einen unmittelbaren kausalen Zusammenhang zur Therapie aufweisen (Komplikationen des Verfahrens), und Eingriffen, die bei Therapieversagen (fehlendem Therapieerfolg, nur temporäre Beschwerdeverbesserung, de novo Leiomyome) erfolgen, unterschieden werden.

In Abhängigkeit vom Nachbeobachtungszeitraum liegt die Rate an operativen Folgeeingriffen wegen Therapieversagen bei 2-6% im mittelfristigen Verlauf und bei 20% nach 5 Jahren (34, 37, 47). Analog zu den Erfahrungen aus der operativen Therapie des Uterus myomatosus ist im mittelfristigen Verlauf an eine insuffiziente Embolisation der Leiomyome (primäres Therapieversagen), hingegen im langfristigen Verlauf vermehrt mit Versagern infolge neu aufgetretener Leiomyome (sekundäres Therapieversagen) zu denken (160, 161).

In zwei eigenen Studien mit insgesamt über 160 Patientinnen mit einem Verlaufsbeobachtungszeitraum bis zu zwei Jahren lag die Quote an Folgeeingriffen aufgrund eines Therapieversagens bei zusammenfassend 6% (39, 154). Von den insgesamt 10 Patientinnen unterzogen sich vier einer Hysterektomie und weitere sechs einer Re-UAE. Rationale für eine erneute UAE war eine mittels kontrastmittelunterstütztem MRT belegte fehlende Infarzierung der Leiomyome in einer Verlaufskontrolle bei gleichzeitig fehlendem primärem Therapieerfolg oder nur temporärer Besserung der myomassozierten Beschwerden (162, 163).

#### 4.5. AUSGANGSVARIABLEN UND KLINISCHER ERFOLG

Der Erfolg einer uteruserhaltenden *operativen* Therapie ist unter anderem abhängig von der Zahl, Lage und Größe der Leiomyome. Die UAE als alternative Therapie muss also vor dem Erfahrungshorizont der operativen Verfahren gesehen werden. Die hysteroskopische Myomresektion eignet sich für die Abtragung submuköser Leiomyome, wobei nach Fernandez et al. die Grenzen des Verfahrens bei Myomen > 5 cm, mehr als 3 Myomen oder einem sehr großen Cavum uteri (Uterussondenlänge > 12 cm) erreicht sind (100). Die Notwendigkeit eines Zweiteingriffs wird mit 16-21% bei Verlaufsbeobachtungen von 4-9 Jahren nach hysteroskopischer Myomentfernung angegeben (102, 103). Über einen laparoskopischen Zugang erfolgt hingegen die Entfernung subseröser und intramuraler Leiomyome unter Rekonstruktion des Uterus. Das Vorgehen findet seine Grenzen bei sehr großen Leiomyomen bzw. einem stark vergrößerten Uterus, da hier der Einsatz des Laparoscops und die Sicht eingeschränkt sind. Das Rezidivrisiko bei laparoskopischem Vorgehen liegt bei bis zu 50% nach Verlaufsbeobachtungen von bis zu fünf Jahren (108, 109). Die Entfernung von Leiomyomen des Uterus per laparotomiam wird insbesondere bei einem oder mehreren großen Leiomyomen angewandt, welche dann über einen angepassten Bauchschnitt entfernt werden. Nach abdominaler Myomektomie ist in 10% der Fälle mit Rezidiven innerhalb von fünf Jahren (bis zu 27% nach 10 Jahren) nach Behandlung zu rechnen, wobei ein Drittel der Patientinnen mit Rezidiven letztlich einer Hysterektomie zugeführt werden (112, 113).

In der Literatur zur UAE finden sich hingegen keine eindeutigen Belege für eine Abhängigkeit des Behandlungserfolges von Lage, Zahl und Größe der Leiomyome beziehungsweise des Uterus. Um einen Zusammenhang zwischen dem Behandlungserfolg und der Zahl der Leiomyome, der Ausgangsgröße des Uterus sowie der Lage und Größe des größten Leiomyoms (Markermiom, dominantes Leiomyom) zu untersuchen, wurden 80 Patientinnen mittels Magnetresonanztomographie untersucht und Volumen des Uterus, Volumen und Lokalisation des dominanten Myomknoten sowie die Zahl der Myome anhand einer etablierten Klassifikation bestimmt. In der Analyse der klinischen Erfolgsrate konnten wir bei mittelfristiger Verlaufsbeobachtung zeigen, dass insbesondere Frauen mit multiplen Leiomyomen des Uterus von der UAE profitierten, während Patientinnen mit singulären Leiomyomen häufiger über negative Verläufe (fortbestehende Beschwerden, Beschwerdeverschlechterung) berichteten. Hingegen ließ sich keinerlei Zusammenhang zwischen der mittels Magnetresonanztomographie ermittelten Lokalisation des Markermioms und der Beschwerdeentwicklung nach UAE zeigen (39). Patientinnen mit submukösen, intramuralen und subserösen Leiomyomen profitierten gleichermaßen von der UAE. In einer Folgestudie unter Verwendung eines validierten Fragebogens zur Erfassung der Beschwerdestärke ließ sich darüber hinaus auch kein Zusammenhang zwischen der Ausgangsgröße des Markermioms und der Beschwerdeentwicklung nach UAE nachweisen (154).

## **5. MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE IN DER PRÄ- UND POSTTHERAPEUTISCHEN PHASE NACH UAE**

### **5.1. MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE VOR UTERUS ERHALTENDER THERAPIE**

In der Abklärung von Raumforderungen des Uterus ist die MRT dem kostengünstigeren und breit verfügbaren transvaginalen (TVUS), gegebenenfalls auch abdominalen Ultraschall nachgeordnet. Der Stellenwert der MRT liegt derzeit in Abklärung sonografisch unklarer Befunde wie beispielsweise der Differentialdiagnostik und Zuordnung einer pelvinen Raumforderung zum Uterus oder Ovar (84, 85). Die MRT erlaubt eine überlagerungsfreie Darstellung des Uterus in multiplanarer Schichtführung (Abb. 7). Neben der Zahl und Größe von Leiomyomen kann deren Lage innerhalb des Uterus (Cervix, Corpus, Fundus), der Uteruswandung (submukös, intramural, subserös) und die Beziehung der Myomknoten zu benachbarten Strukturen wie Bandapparat, Tube und Ovar genau bestimmt werden (87). Die MRT ist daher dem TVUS und der Hysterosonografie in der Beurteilung der exakten Zahl und Lage der Leiomyome im Sinne eines „fibroid mapping“ überlegen (83).

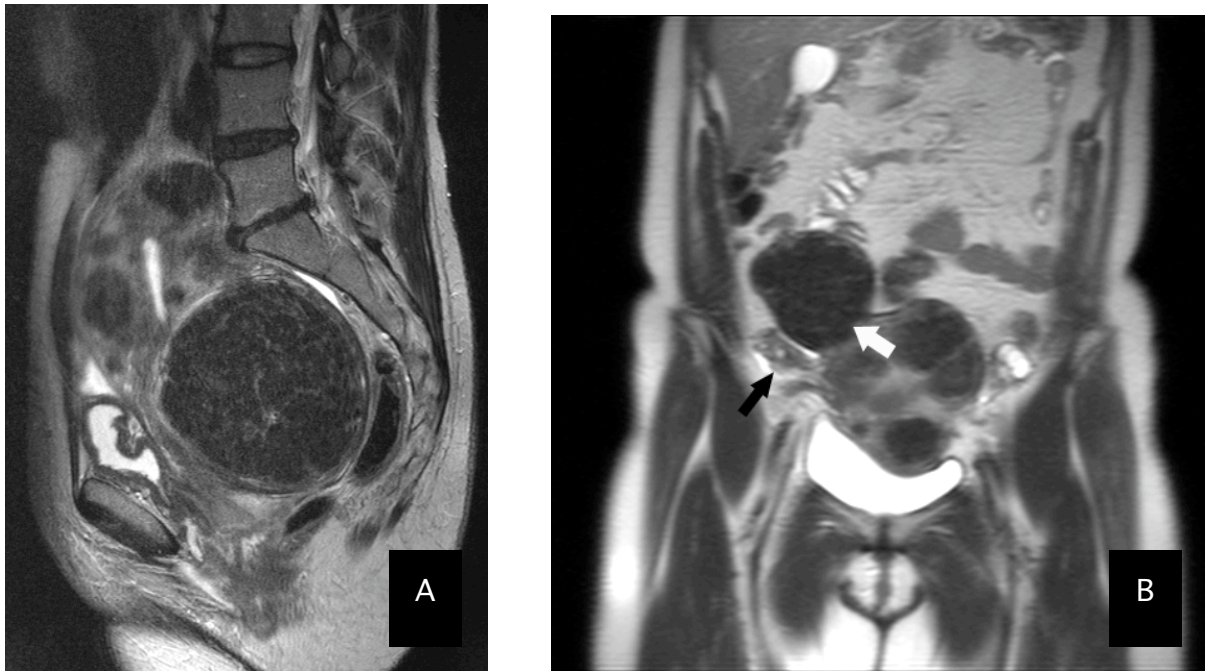


Abb. 7 T2-gewichtete kernspintomographische Aufnahmen eines Uterus myomatosus

- A) Multiple Leiomyome lassen sich eindeutig als hypointense rundliche Raumforderungen inklusive ihrer Beziehung zu den verschiedenen Wandschichten des Uterus abgrenzen.
- B) Gestieltes subseröses Leiomyom (weißer Pfeil), das aufgrund seiner Signalintensität und Verbindung zum Uterus eindeutig als solches zu identifizieren ist. Das Ovar (schwarzer Pfeil) ist gut abgrenzbar.

Die MRT ermöglicht somit eine gegenüber dem TVUS objektivere Einschätzung der Myomlast („fibroid burden“) ähnlich der Bestimmung der Tumorlast im Rahmen des Staging bei malignen Erkrankungen. Für einen Vergleich der Effektivität derzeit verfügbarer medikamentöser, operativer und interventionell-radiologischer Therapieoptionen ist die MRT daher als objektives untersucherunabhängiges Verfahren zur Beurteilung der Ausgangslage vor einer Uterus erhaltenden Therapie besonders geeignet (86, 164, 165).

In einer eigenen Auswertung eines Kollektivs von 60 Patientinnen mit Uterus myomatosus vor geplanter UAE fanden sich in nur 16% solitäre Leiomyome. Bei 47% der Patientinnen lagen 2-10 Leiomyome und bei 37% sogar mehr als 10 Myomknoten vor (166). Bei mehr als einem Drittel der Patientinnen lag also ein Befund vor, bei dem Effizienz und Rezidivrisiko einer organerhaltenden operativen Therapie kritisch gesehen werden müssen (109, 113, 167). Zunehmend wird daher die MRT auch zur Einschätzung der Möglichkeit einer uteruserhaltenden operativen oder interventionell-radiologischen Therapie bei Uterus myomatosus herangezogen (86, 168). Neben Diagnosesicherung und Sicherung einer Übereinstimmung von Beschwerdebild und Lage der Leiomyome bestimmt die Bildgebung bei einem Gebärmutter erhaltenden Vorgehen - im Gegensatz zur Hysterektomie - auch weitgehend die operative Strategie. Für die Indikationsstellung zur hysteroskopischen Resektion oder laparoskopischen Enukleation ist die Kenntnis der Zahl, Größe und exakten Lage der Leiomyome - insbesondere ihre Beziehung zum Cavum uteri und ihre Tiefenausdehnung in der Uteruswandung - von Bedeutung (88). Die Möglichkeit der hysteroskopischen Resektion eines submukösen Leiomyoms wird bestimmt durch dessen Größe und Beziehung zum Uteruscavum. Hier hat sich die Klassifikation nach Wamsteker zur Einschätzung der Resektabilität bewährt, welche zwischen rein intracavitären (Typ 0), <50% intramuralen (Typ I) und ≥50% intramuralen Leiomyomen (Typ II) unterscheidet (101). Während eine hysteroskopische Resektion bei den Typen 0 und I in der Regel gelingt, kann sie bei Typ-II Myomen technisch sehr schwierig oder unmöglich sein oder



auch ein mehrzeitiges Vorgehen erforderlich machen. Subseröse und auch intramurale Myome können laparoskopisch enukleiert werden. Allerdings kann eine Öffnung und nachfolgende Rekonstruktion des Cavum uteri mit dem Risiko einer Synechienbildung notwendig werden, wenn das Leiomyom transmural gelegen ist. Die MRT ist hier dem TVUS und der Hysterosonographie in der Einschätzung der Tiefenausdehnung eines submukösen Leiomyoms überlegen (82).

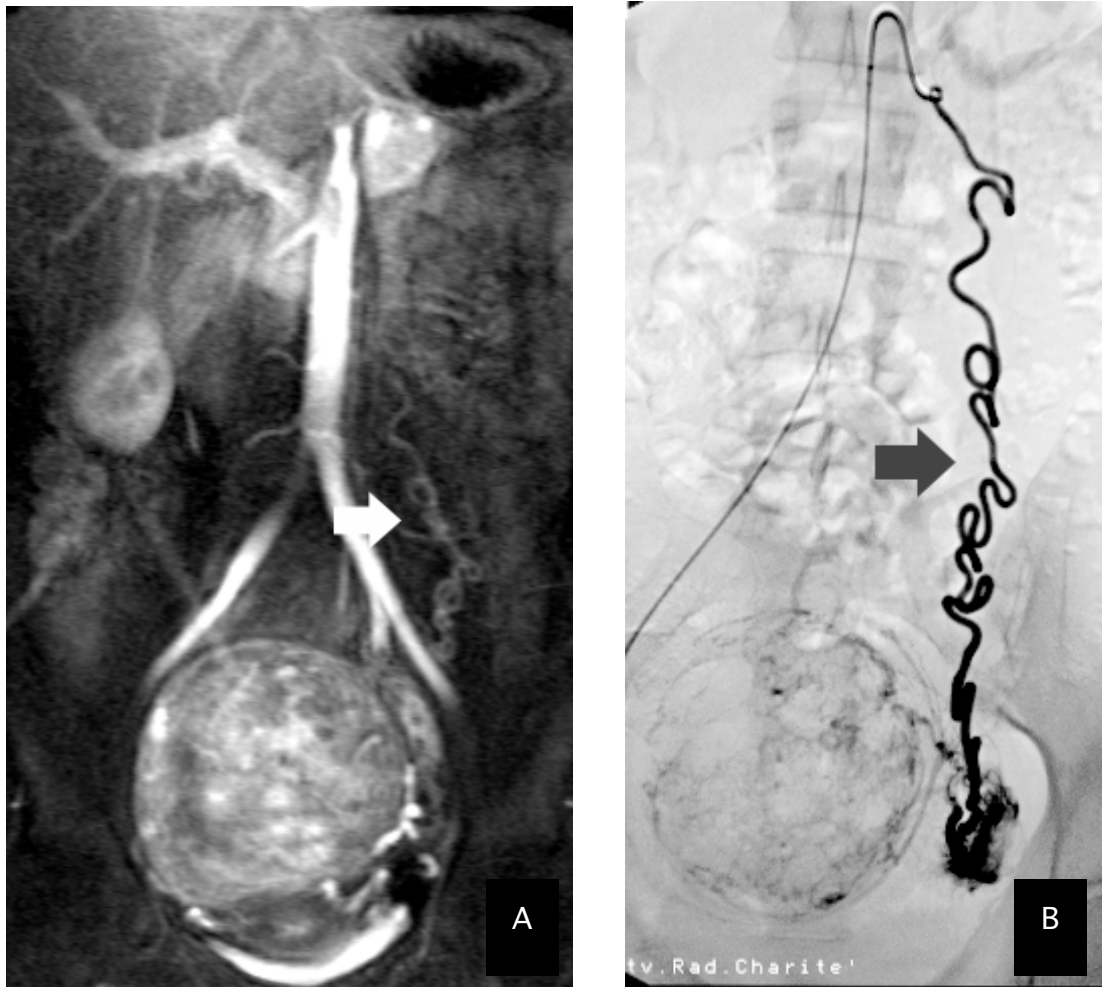
In der Evaluation von Patientinnen vor UAE liefert die MRT neben Lage, Zahl und Größe der Leiomyome anhand des Relaxationsverhaltens in der T1- und T2-Wichtung Informationen über die Gewebezusammensetzung, die Art degenerativer Veränderungen, den Vaskularisationsgrad der Leiomyome und die Gefäßversorgung des Uterus (166). Inwieweit diese Aspekte Einfluss auf den Therapieerfolg der UAE haben, ist Gegenstand der aktuellen Forschung (168). Es konnte gezeigt werden, dass insbesondere bei submukösen Leiomyomen und Myomknoten mit in der T2-Wichtung hyperintensem Signalverhalten mit einem deutlicheren Größenrückgang nach UAE zu rechnen ist (169, 170). Nach UAE können mehrheitlich submukös gelegene Leiomyome abschilfern oder komplett ausgestoßen werden (156, 171, 172). Bei gestielten subserösen Myomen ist eine Torquierung und Ablösung vom Uterus theoretisch möglich. Intraligamentäre und cervicale Leiomyome sprechen schlechter auf die UAE an, da oftmals bereits eine extrauterine (parasitäre) Blutversorgung vorliegt (173). Bis auf (auto-)infarzierte Leiomyome, welche erwartungsgemäß nicht auf die UAE ansprechen, sind sowohl hypo- als auch im Vergleich zum Myometrium hypervaskularisierte Leiomyome mittels UAE behandelbar. Bei einer Kollateralversorgung von Leiomyomen des Uterus über die A. ovarica ist je nach Typ der utero-ovariellen Anastomose mit einer erhöhten Rate an Therapieversagern zu rechnen, sofern nicht eine zusätzliche Embolisation dieser Kollateralen erfolgt (123).

## **5.2. MAGNETRESONANZANGIOGRAPHIE VOR UAE**

Der endovaskuläre Ansatz der UAE bedingt eine Kenntnis der abdominellen und pelvinen Gefäßanatomie und möglicher Varianten. Wenn auch für die Katheterisierung der A. uterina nicht generell eine prä-interventionelle Gefäßbildgebung erforderlich ist, so ist die Kenntnis von Varianten der Zugangsgefäße, der Gefäßversorgung des Uterus als auch von atypischen oder schwierigen Abgangskonfigurationen der A. uterina hilfreich. Hier bietet sich die zusammen mit der MR-Tomographie der Beckenorgane durchgeführte MR-Angiographie als nicht-invasive Gefäßbildgebung an. Die MR-Angiographie ist unter Verwendung intravenös zu applizierender gadoliniumhaltiger Kontrastmittel ein exzellentes Verfahren zur Darstellung der thorakalen, abdominellen und peripheren Gefäßanatomie (174, 175, 176).

In einer Vergleichsstudie zwischen invasiver Katheterangiographie und MR-Angiografie konnte durch unsere Arbeitsgruppe gezeigt werden, dass eine relevante Kollateralversorgung über die Arteria ovarica prä-interventionell mittels MR-Angiografie erkannt werden kann und folglich die mit einer zusätzlichen Strahlenexposition verbundene routinemäßige Durchführung einer Aortographie unterbleiben kann (126). Hierzu wurde bei 90 konsekutiven Patientinnen mit symptomatischem Uterus myomatosus vor geplanter UAE eine kontrastmittelunterstützte Magnetresonanzangiographie (MRA) durchgeführt. Neben der Häufigkeit, mit der mittels MRA eine Arteria ovarica detektiert werden konnte, wurden Gefäßkaliber und die Gesamtstrecke des verfolgbaren Gefäßverlaufs bestimmt und zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer kollateralen Versorgung von Leiomyomen des Uterus herangezogen (Abb. 8). Die Sensitivität und Spezifität der kontrastmittelunterstützten MRA in der Diagnostik einer relevanten Kollateralversorgung über eine erweiterte Arteria ovarica wurden mittels Vergleich zur invasiven Katheterangiographie nach UAE bestimmt. Es ließ sich belegen, dass anhand bildmorphologischer Kriterien eine Wahrscheinlichkeitsaussage (Kategorien: „sehr unwahrscheinlich“, „möglich“

und „sehr wahrscheinlich“) zur Kollateralversorgung möglich ist. Ein positiver Befund in der MRA (Kategorien: „möglich“ und „sehr wahrscheinlich“) hatte eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 77% in der korrekten Vorhersage einer Kollateralversorgung über die A. ovarica. Somit können anhand einer prä-interventionell durchgeführten kontrastmittelunterstützten MRA Patientinnen identifiziert werden, bei denen eine Kollateralversorgung mit hoher Wahrscheinlichkeit vorliegt und daher eine erweiterte Embolisationsbehandlung unter Einschluß der A. ovarica notwendig werden kann. Dies betraf im eigenen Untersuchungskollektiv 9% der Patientinnen. Im Umkehrschluss kann bei konsequentem Einsatz der MRA eine Aortographie nach UAE mit entsprechender zusätzlicher Strahlenexposition zur Detektion einer ovariellen Kollateralversorgung bei 91% der Patientinnen unterbleiben.

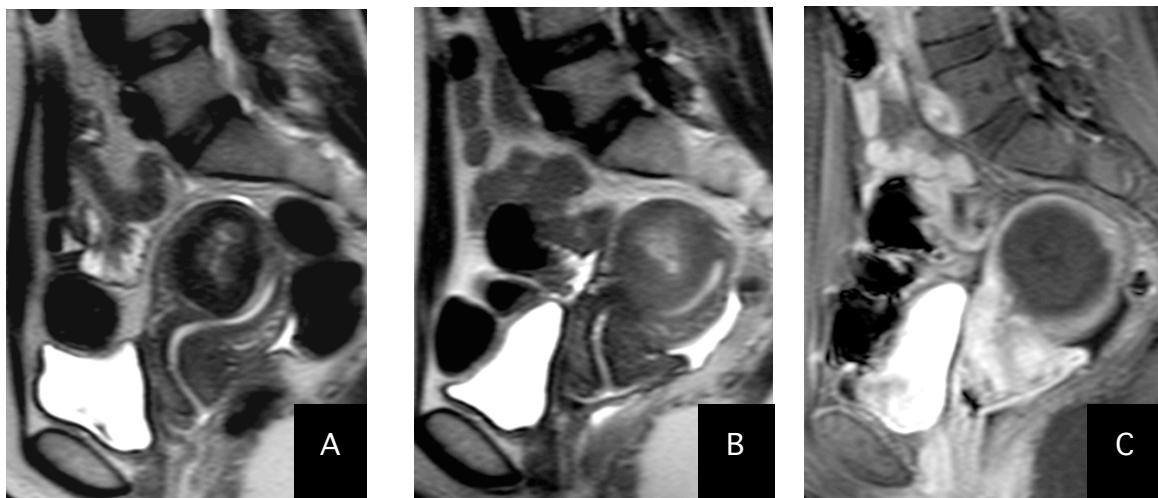


**Abb. 8 Relevante Kollateralversorgung eines großen Uterusmyoms über die Arteria ovarica sinistra**

- A) Maximum Intensitäts Projektion (MIP) eines vor UAE akquirierten MRA-Datensatzes. Neben dem großen Uterusmyom ist die pathologisch erweiterte linksseitige Arteria ovarica (weißer Pfeil) deutlich erkennbar.
- B) In der digitalen Subtraktionsangiografie (DSA) nach selektiver Sondierung der linksseitigen Arteria ovarica lässt sich eine Kollateralversorgung des Uterusmyoms anhand der kräftigen Anfärbung nach Kontrastmittelinjektion nachweisen.

### 5.3. KERNSPINTOMOGRAPHISCHES ERSCHEINUNGSBILD UND VOLUMENENTWICKLUNG VON LEIOMYOMEN UND UTERUS NACH UAE

Die Embolisation des peritumoralen Gefäßplexus führt zur Ischämie des Leiomyoms unter Erhalt der Durchblutung des umgebenden Myometriums. Typische kernspintomographische Befunde wurden anhand einer Analyse von 130 Patientinnen nach Myomembolisation herausgearbeitet (166). MR-tomographisch ist innerhalb weniger Stunden nach Embolisation ein Ödem des Myomgewebes in der T2-Wichtung nachweisbar. Insgesamt erscheint das Uterusgewebe geringgradig ödematös aufgelockert, so dass die Grenzzone zwischen Leiomyom und Myometrium unscharf erscheint. Kontrastmittelunterstützte Aufnahmen direkt nach Embolisation zeigen eine Reduktion der Durchblutung von Leiomyomen und umgebendem Uterusgewebe. Bereits 72h nach Embolisation kommt es jedoch zu einer kompletten Re-perfusion des Myo- und Endometriums (Abb. 9).

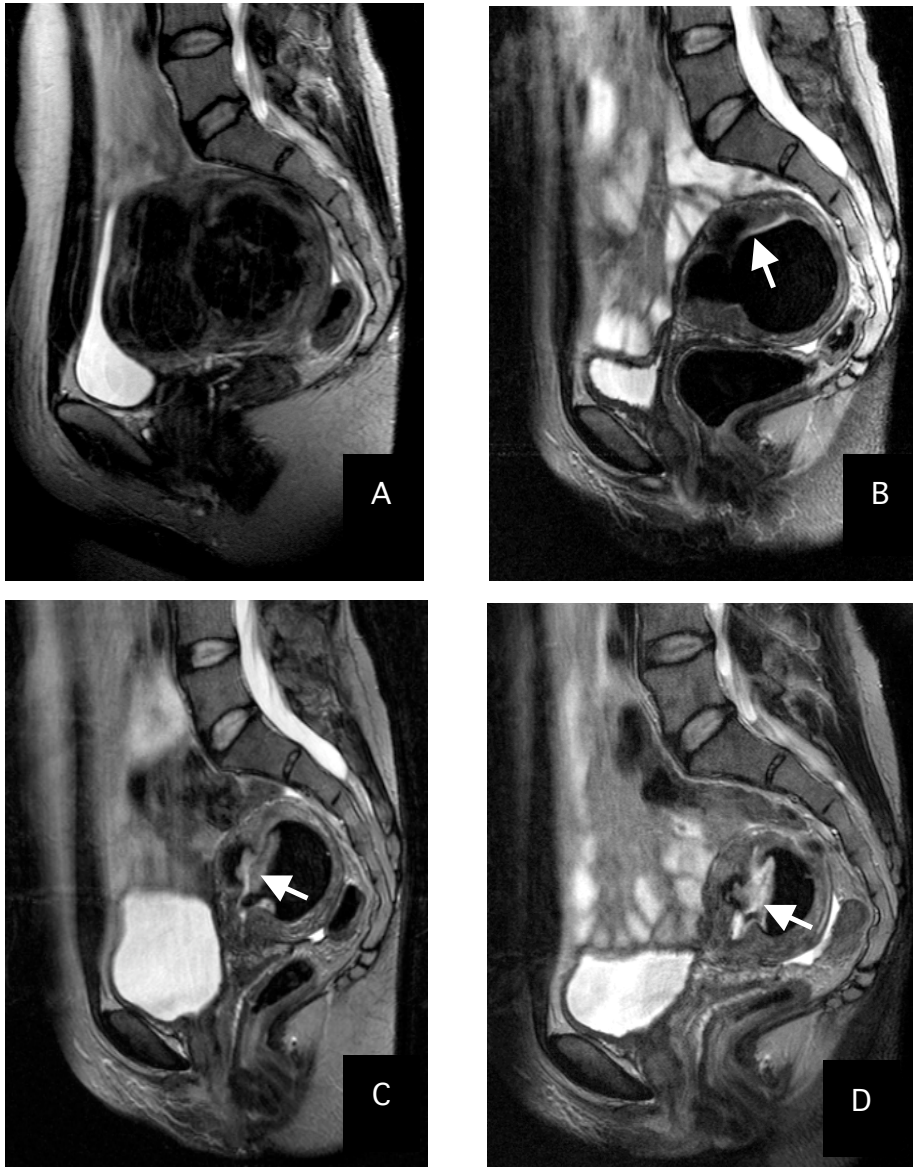


**Abb. 9 Kernspintomographische Aufnahmen eines Uterus myomatosus vor & nach UAE**

- A) Ausgangsbefund vor UAE. T2-gew. Aufnahme. Intramurales Vorderwandmyom mit mehrheitlich hypointensem Signalcharakter bei hyperintensem, degenerativ verändertem Zentrum.
- B) 72h nach UAE lässt sich ein Signalanstieg des Myomgewebes als Ausdruck eines Ödems nachweisen.
- C) Kontrastmittelunterstützte fettgesättigte T1-gewichtete Aufnahme 72 h nach UAE. Fehlende Kontrastierung des Myomknotens als Ausdruck der kompletten Infarzierung bei erhaltender Durchblutung des übrigen Uterus.

In Verlaufskontrollen drei Monate nach Embolisation ist eine Signalsteigerung auf nativen T1-gewichteten Aufnahmen bei homogen hypointensem Signalverhalten auf T2-gewichteten Aufnahmen sowie ein fehlendes Enhancement nach Kontrastmittelgabe zu verzeichnen. Das als "bag-of-blood" bezeichnete Erscheinungsbild in der T1-Wichtung entspricht einer hämorrhagischen (roten) Degeneration des Myomgewebes (169). Die randständig das gesamte Leiomyom homogen betreffende Signalsteigerung ist im weiteren Verlauf jedoch rückläufig und kann ganz verschwinden. Gelegentlich ist eine randständige Verkalkung der embolisierten Leiomyome auf T1-gewichteten Sequenzen als Folge dieser hämorrhagischen Infarzierung nachweisbar. Sofern eine Infarzierung durch die Embolisationsbehandlung erreicht werden konnte, zeigt das Myomgewebe T2-gewichtet ein homogen hypointenses Signalverhalten. Das Leiomyom selbst ist scharf von dem umgebenden Uterusgewebe abgrenzbar.

Nach frühestens zwei bis drei Monaten setzt ein Schrumpfungsprozeß ein, welcher in seinem Ausmaß unter anderem von der Lage der Myomknoten abhängig ist. Nach Studien von Jha und Spies zeigen submukös gelegene Myomknoten eine signifikant stärkere Größenminderung als intramural und subserös gelegene Myomknoten (169, 177). Auch die Durchblutung von Leiomyomen vor UAE beeinflusst die zu erwartende Größenminderung. So zeigen mittels kontrastmittelunterstütztem MRT als hypervaskularisiert klassifizierte Leiomyome eine statistisch signifikant größere Volumenreduktion nach UAE als hypovaskularisierte Leiomyome (169, 178). Im Verlauf von Monaten können gelegentlich zwei weitere Phänomene beobachtet werden. So ist bei intramural gelegenen Myomen nach erfolgreicher Embolisation eine Wanderungsbewegung Richtung Uteruscavum nachweisbar. Es kann dann im weiteren Verlauf ähnlich wie bei primär submukös gelegenen Leiomyomen zu einem randständigen Abschilfern der cavumnahen Anteile des Myoms kommen, welche sich in T1- und T2-Wichtung hyperintens demarkieren (Abb. 10).



**Abb. 10 Kernspintomographische Aufnahmen eines Uterus myomatosus vor & nach UAE**

- A) Ausgangsbefund vor UAE. T2-gewichtete Aufnahme. Es lassen sich drei intramurale Myomknoten abgrenzen.
- B) 3 Monate nach UAE lässt sich bei anamnestic deutlicher Beschwerdeverbesserung eine beginnende Abschilferung cavumnaher Myomanteile (weißer Pfeil) nachweisen.
- C) Erneute Verlaufskontrolle 9 Monate nach UAE. Fortschreitende Abschilferung der Myomknoten (weißer Pfeil) unter deutlichem Größenrückgang von Myomen und Uterus.
- D) Verlaufskontrolle 3 Jahre nach UAE. Nur noch residuale Myomanteile sind erkennbar.

Dieser Befund ist im Gegensatz zur Retention von infarzierten Myomanteilen oder dem in toto Ausstoß von Myomanteilen asymptomatisch und hat keine therapeutische Konsequenz. Die wiederholte Abschilferung von Myomanteilen kann bis zur völligen Wiederherstellung der normalen Uteruskonfiguration einschließlich des Cavum uteri führen (156, 171, 172). Ein Vergleich der Volumenentwicklung von Uterus und dominantem Leiomyom (größtes Leiomyom des Uterus) bei 78 Patientinnen im Verlauf von drei bis 25 Monaten nach UAE zeigte eine parallel verlaufende signifikante Volumenminderung (39). Es ließ sich eine mit zunehmendem Abstand zur UAE progrediente Volumenminderung mit einer Reduktion des Volumens des dominanten Myoms um maximal 73% und des Uterus um 48% nachweisen. In einer weiteren Arbeit wurde von unserer Arbeitsgruppe bei 82 Patientinnen die Beschwerdesymptomatik mittels eines validierten Fragebogens erfasst, anhand eines Bewertungssystems die Beschwerdestärke vor und nach dem Eingriff quantifiziert und mit der erreichten prozentualen Volumenänderung des Uterus nach UAE verglichen (Abb. 11). Es zeigte sich eine moderate Korrelation zwischen Volumenrückgang des Uterus und der Änderung im „symptom severity score“, sodass von einem direkten Zusammenhang auszugehen ist. Der klinische Erfolg ist jedoch nicht mit der bildmorphologisch feststellbaren Größenminderung gleichzusetzen (154).



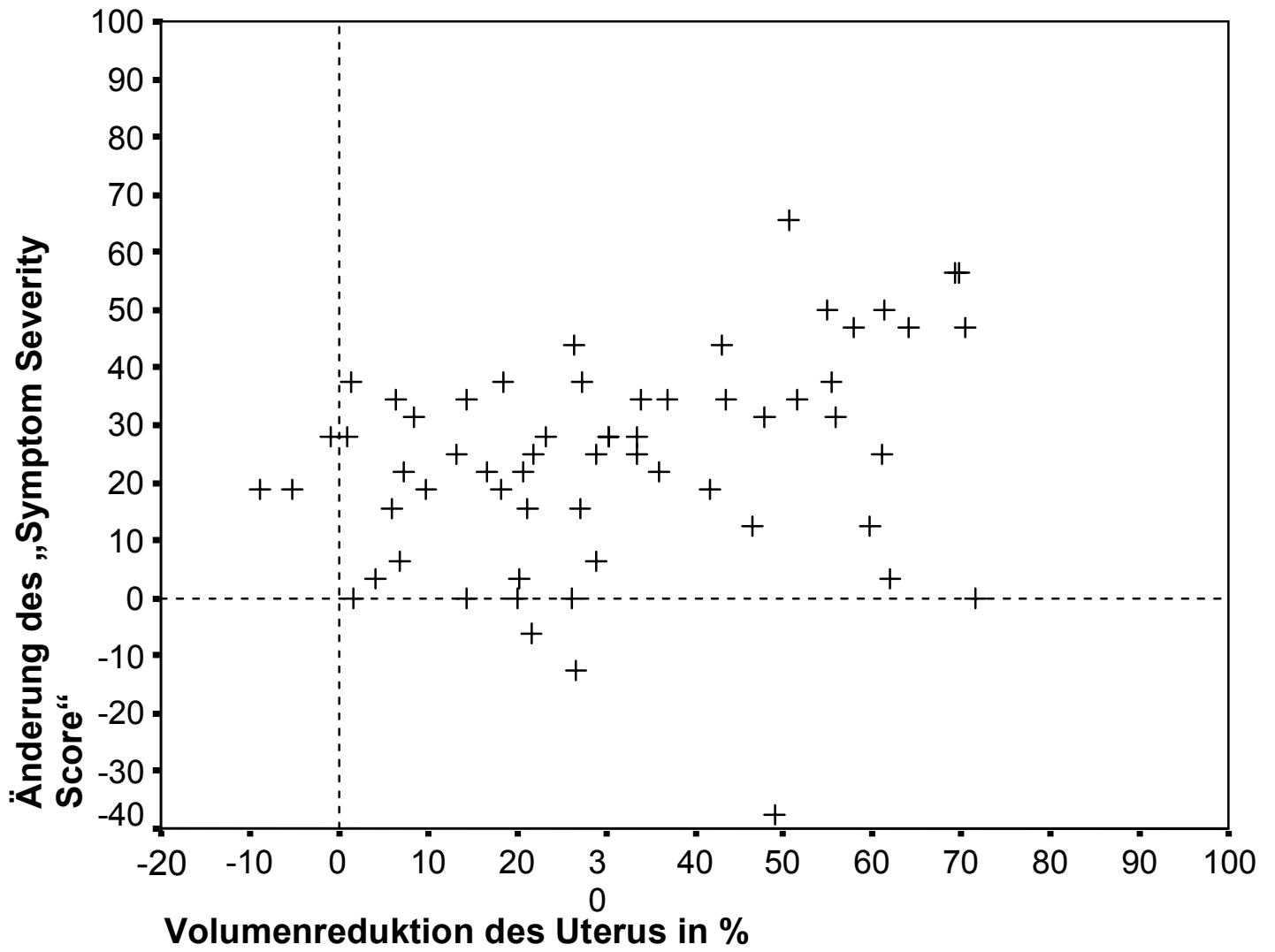


Abb. 11 Änderung myomassoziierter Beschwerden (symptom severity score) versus prozentualer Rückgang des Uterusvolumen nach UAE

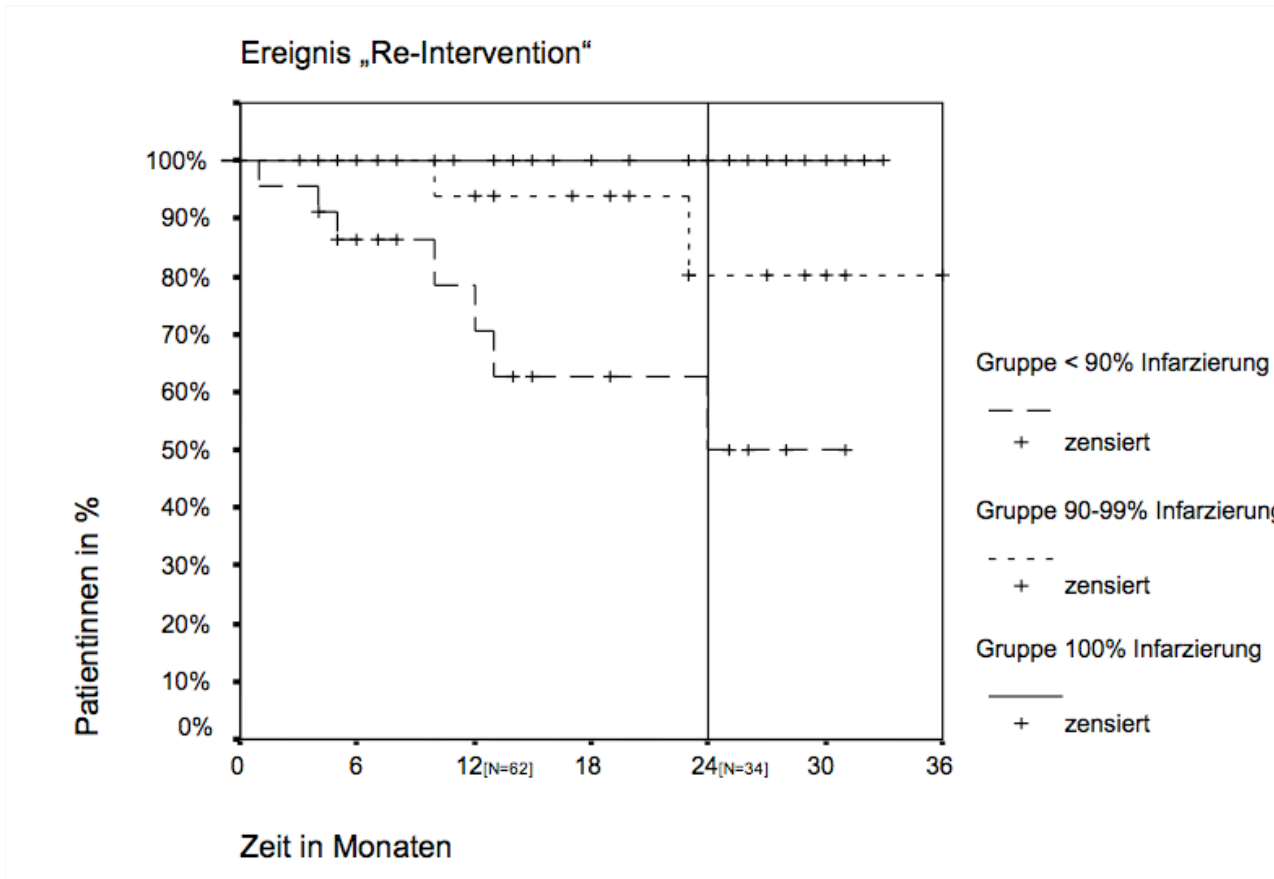
#### **5.4. STELLENWERT DER KONTRASTMITTELUNTERSTÜTZTEN MRT**

Der Einsatz eines intravenös applizierten gadoliniumhaltigen Kontrastmittels unter Anfertigung T1-gewichteter Aufnahmen ermöglicht eine Beurteilung der Vaskularisation von Leiomyomknoten. Die kontrastmittelunterstützte MRT ist besser als der angiographisch dokumentierbare Endpunkt geeignet, den *technischen* Erfolg der Embolisation zu dokumentieren, da eine komplette Devaskularisation der Leiomyome erfasst werden kann (179). Verschiedene Faktoren (Embolisat, Gefäßspasmus unter Katheterisierung, Kollateralversorgung) beeinflussen den erzielbaren Effekt der Embolisation (180). Das angiographische Bild beziehungsweise der dokumentierbare Endpunkt sind daher nur eine Momentaufnahme der Flussverhältnisse in der A. uterina und können keine hinreichend zuverlässige Aussage zur Durchblutung der einzelnen Leiomyomknoten liefern. Da die gemeinsame Endstrecke aller einflussnehmenden Faktoren die Durchblutung des Myoms und des übrigen Uterus ist, eignet sich die kontrastmittelunterstützte MRT zur Beurteilung des *technischen* Erfolges der UAE. Mit Einführung neuer Embolisate konnte in Zusammenarbeit mit anderen Zentren gezeigt werden, dass unter Verwendung sogenannter sphärischer Embolisate auf PVA Basis eine für diese Klasse von Embolisaten propagierte „limitierte Embolisation“ nicht zu der erwarteten Devaskularisation der therapierten Leiomyome führt (152). In gemeinsamen Studien mit J.P. Pelage (L'hôpital Laribosiere, Paris) und P. Lohle (St. Elisabeth Ziekenhuis, Niederlande) konnte unsere Arbeitsgruppe zeigen, dass für PVA-basierte sphärische Embolisate durch die Verwendung von Partikeln der Größe 700-900 Mikrometern bei aggressiverem angiographischen Endpunkt („near stasis“) eine deutliche Verbesserung der Infarzierungsrate erreicht werden kann. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund richtungsweisender Arbeiten, welche eine Abhängigkeit des Langzeiterfolges der UAE von der Infarzierung der Leiomyome belegen, von Bedeutung (163).

Um den Einfluss der Infarzierungsrate der Leiomyome nach UAE und der Häufigkeit von operativen Folgeeingriffen zu überprüfen, führten wir eine Studie an 115 Patientinnen durch (Kröncke et al., SIR 2006, late breaking abstract). Mittels kontrastmittelunterstütztem MRT wurde die Infarzierungsrate 72h nach UAE bestimmt und drei Gruppen („complete“: alle detektierbaren Leiomyome infarziert, „almost complete“: 90-99% des Myomgewebes der detektierbaren Leiomyome infarziert, „partial“: <90 % des Myomgewebes der detektierbaren Leiomyome infarziert) gebildet. In Verlaufsbeobachtungen bis 36 Monate nach UAE zeigte sich, dass in der Gruppe von Patientinnen mit kompletter Infarzierung aller Leiomyome in keinem Falle, in der Gruppe von Patientinnen mit inkompletter Infarzierung hingegen in Abhängigkeit vom Infarzierungsgrad gehäuft operative Folgetherapien notwendig wurden (Abb. 12).

Abb. 12

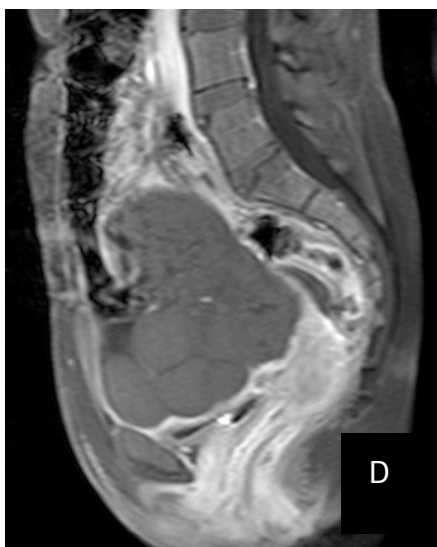
Kaplan-Meier Analyse zum Zusammenhang zwischen mittels kontrastmittelunterstützter MRT festgestellter Infarzierungsrate und Folgeeingriffen bis 36 Monate nach UAE





**Abb. 13**  
**T1-gewichtete fettgesättigte kontrastmittelunterstützte MRT**

- A) Aufnahme vor UAE. Großer Uterus myomatosus mit multiplen gut perfundierten Leiomyomen
- B) 72h nach UAE: Inkomplette Infarzierung mehrerer Myomknoten (schwarze Pfeile)
- C) Verlaufskontrolle 14 Monate nach UAE. Bei klinisch anhaltender Beschwerdeverbesserung zeigt sich eine Größenregredienz des Uterus. Mehrheitlich jedoch gut perfundierte Leiomyome. Einzelne Myome sind partiell infarziert (schwarzer Pfeil).
- D) Aufnahme 72h nach Re-UAE wegen erneuter Beschwerden. Kompletter Infarkt sämtlicher Myome.
- E) Verlaufskontrolle 6 Monate nach Re-UAE. Unverändert kompletter Infarkt der Myome bei deutlicher Größenregredienz des Uterus.



## **6. NEUE ANSÄTZE UND PERSPEKTIVEN**

Die transarterielle Embolisation ist eine klinisch etablierte Technik zur Behandlung benigner und maligner solider Tumore, deren Durchführung die Katheterisierung und den Verschluss tumorversorgender Gefäße unter Röntgendurchleuchtung beinhaltet. Katheterisierung und Embolisation sind unter Verwendung von Mikrokathetern und hochauflösender Angiographie sicher durchführbar. Hingegen ist die Beurteilung des Embolisationsergebnisses anhand angiographischer Kriterien nur bedingt möglich, da zwar der Verschluss Tumor tragender Gefäße dokumentiert werden kann, jedoch keine Aussage zur Verteilung eines Embolisats in der Zielregion oder zur Perfusion des Tumors post embolisationem und während des Eingriffs möglich ist. Die Erfolgskontrolle ist daher bislang einer zusätzlich durchzuführenden Schnittbildgebung mittels MRT oder CT vorbehalten.

### **6.1. MRT-GESTEUERTE KATHETEREMBOLISATION**

Weiterentwicklungen im Bereich der interventionellen Magnetresonanztomographie umfassen sowohl die Entwicklung von Echtzeitbildsequenzen zur Steuerung therapeutischer und diagnostischer Eingriffe unter MRT-Führung als auch die Entwicklung von Embolisationsmaterialien, die während und nach der Embolisation im MRT visualisiert werden können. Dies könnte zur Durchführung von Embolisationen unter MRT-Kontrolle in Analogie zu röntgengesteuerten Embolisation führen. Vorteile einer MRT-geführten Embolisation sind in der fehlenden Strahlenexposition des Eingriffs, der multiplanaren hochaufgelösten und überlagerungsfreien Darstellbarkeit des Zielorgans unter Einschluß der tumortragenden Region als auch deren Gefäßversorgung zu sehen. Darüber hinaus besteht während des Eingriffs die Möglichkeit, die Tumor- und Zielorganperfusion mittels Kontrastmittelapplikation zu überprüfen (181).

Fortschritte in der Gradienten-, Spulen- und Sequenztechnologie ermöglichen derzeit eine durchleuchtungsähnliche Bildgebung mit akzeptabler örtlicher

Auflösung, welche die Führung von diagnostischem und therapeutischem Instrumentarium im vaskulären System erlaubt (182). Unter Nutzung von Suszeptibilitätsartefakten können speziell für die MR-Umgebung entwickelte endovaskuläre Instrumente passiv oder aber aktiv verfolgt werden, etwa mittels implantierter Mikrospulen in Echtzeit unter Schichtnachführung der MRT-Bilder im Zielgebiet (183-187). Für die endovaskulären MRT-geführten Interventionen stehen - neben nativen Bright-Blood-Techniken - Kontrastmittel zur Verfügung, welche in Form der Blood-Pool Kontrastmittel eine anhaltende Gefäßdarstellung ermöglichen oder aber in Form der Gadolinium-haltigen Kontrastmittel auch als kurzzeitige Bolusinjektion zur kernspintomographischen Gefäßdarstellung genutzt werden können (182, 188, 189). Unlängst konnte im Tiermodell gezeigt werden, dass Organembolisationen unter MR-Echtzeitbildgebung und Verwendung von Mikrospiralen und Gadolinium-impregnierten Mikrosphären möglich sind (190, 191). Der Nutzen Signal verstärkender Embolisate ist als neuer Ansatz bislang nicht evaluiert worden. Mögliche Vorteile liegen in einer Visualisierung des Embolisats unter Echtzeitbildgebung während der Applikation und in der Möglichkeit, die Embolisatbelegung des Zielgebiets qualitativ wie quantitativ zu bestimmen. Auf Basis entsprechender Untersuchungen könnten diese Embolisate auch als Vektoren einer Therapie unter MRT-Kontrolle (Gentherapie, drug-eluting embolic agents) von Nutzen sein.

Insbesondere die transarterielle Chemoembolisation (TACE) und die Uterusarterienembolisation (UAE) bei Uterusmyomen sind mögliche Anwendungsgebiete einer MRT-geführten Embolisation. Für die UAE unter MRT-Kontrolle würde insbesondere die fehlende Strahlenexposition einen wichtigen Vorteil bieten, da es sich um jüngere Patientinnen mit einer benignen Erkrankung handelt. Sowohl TACE wie UAE ist gemeinsam, dass nicht der angiographisch sichtbare Embolisierungserfolg, sondern die Devaskularisation des Tumors maßgeblich den Erfolg der Therapie bestimmen, welcher mittels intra-prozeduralem MRT überprüft werden könnte (163, 166, 192-194). Eine unvollständige Embolisation und deren Ursachen (z.B. Kollateralen der

Tumorversorgung) können kernspintomographisch nachgewiesen werden (126). Eine Kenntnis hierüber bereits während des Eingriffs böte Chancen, sowohl die Effektivität der genannten Verfahren als auch deren Sicherheit zu erhöhen.

## 6.2. AKTIVE EMBOLISATE

Neuartige kernspintomographisch visualisierbare Embolisate könnten zudem einen Ansatz darstellen, die Verteilung eines Embolisats im Parenchym des Zielorgans beziehungsweise des Tumors zu verifizieren und zu quantifizieren; eine Voraussetzung, um die Sicherheit und Effektivität von als Vektoren fungierenden Embolisaten neuerer Generation (z.B. medikamentenbeladene Embolisate) zu untersuchen.



Abb. 14:

### T1-gewichtete kontrastmittelunterstützte MRT der Nieren im Tierversuch nach Embolisation mit eisenoxidhaltigen Mikrosphären.

Perfundierte rechte Nierenarterie (schwarzer Pfeilkopf) und rechtes Nierenparenchym (schwarzer Pfeil). Die linke Nierenarterie zeigt hingegen einen Signalverlust (weißer Pfeilkopf). Es lassen sich zentral und im inneren Drittel des Nierenparenchyms Suszeptibilitätsartefakte mit Signalauslöschungen nach Embolisation nachweisen (weißer Pfeil). Erhaltene Rest-Perfusion des Cortex.



Die kombinierte Applikation von partikulären Embolisaten und Chemotherapeutika wird seit den 80er Jahren zur Behandlung von malignen Tumoren der Leber in Form der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) angewandt (195). Bei inoperablem hepatozellulärem Karzinom konnte ein Überlebensvorteil gegenüber supportiver Therapie nachgewiesen werden (196, 197). Die kurze Kontaktzeit des Tumorgewebes mit dem applizierten Chemotherapeutikum wird als wesentlicher Nachteil dieses Vorgehens gesehen. Eine Weiterentwicklung stellt die Beladung von sphärischen Embolisaten mit einem Chemotherapeutikum dar (198, 199). Vorteile sind hier die zielgenauere Applikation des Chemotherapeutikums bei lokal hohen Wirkdosen und prolongierter Freisetzung (200). Ein weiterer Ansatz bei malignen Tumoren sind radioaktive Embolisate unter Einsatz des Betastrahlers Yttrium 90, der mittlerweile in die klinische Erprobung eingeführt wurde (201, 202).

Ein neuer Ansatz für die transarterielle Embolisation von Uterusmyomen ist die Beladung von Mikrosphären mit dem nicht-steroidalen Antiphlogistikum Ibuprofen (203, 204). Die Erfahrungen mit Embolisationen parenchymatöser Organe zeigen, dass es infolge des Gewebsuntergangs zu einer protrahierten inflammatorischen Antwort kommt, die in schweren Fällen zu einem so genannten Post-Embolisationssyndrom mit Fieber, Übelkeit und Erbrechen sowie abdominellen Schmerzen führt (205). Nach UAE kommt es regelhaft zu einer Inflammationskaskade, welche nach Abklingen der ischämischen Effekte dominiert und über mehrere Tage anhalten kann (206). Obwohl das Post-Embolisationssyndrom ein selbst-limitierendes Krankheitsbild ist, welches konservativ (symptomatisch) behandelt werden kann, ist es der bestimmende Faktor für eine verlängerte Hospitalisationszeit nach UAE (128). Die Unterdrückung dieser inflammatorischen Reaktion am Ort ihrer Entstehung würde somit das Nebenwirkungsprofil dieser minimal-invasiven Therapie verbessern.

## 7. DISKUSSION

Die Uterusarterienembolisation zur Behandlung des symptomatischen Uterus myomatosus baut auf die langjährigen Erfahrungen in der interventionell-radiologischen Therapie von traumatischen, malignombedingten und post-partalen Blutungskomplikationen auf. Die UAE bei Myomen unterscheidet sich jedoch bei näherer Betrachtung in einigen wesentlichen Punkten von den genannten Indikationen: Die Embolisation der Arteriae uterinae dient nicht einer temporären Reduktion der Durchblutung des Uterus beziehungsweise dem Verschluss einer Blutungsquelle im lebensbedrohlichen Notfall. Ziel der UAE ist der komplette Infarkt der Leiomyome unter Erhalt der Durchblutung des Uterus mit dem Effekt der dauerhaften Beschwerdekontrolle und Größenminderung der Leiomyome. Zudem werden höhere Ansprüche an Effektivität und Sicherheit des Verfahrens gestellt, da es elektiv und zur Therapie einer benignen Erkrankung eingesetzt wird.

### TECHNIK DER UAE

In der publizierten Literatur zur Technik der UAE bei Uterusmyomen nehmen daher sämtliche Faktoren des Eingriffs einen breiten Raum ein. Dazu gehören die Gefäßversorgung des Uterus einschließlich typischer Varianten, die Katheterwahl, das Embolisat und der angiographische Endpunkt, die Strahlenexposition und Komplikationen des Eingriffs. Die vorgestellten eigenen Arbeiten reflektieren diesen Querschnitt und ergänzen den publizierten Wissensstand.

In unserer *Pilotstudie zur technischen Erfolgsrate, peri-interventionellen Komplikationen und Strahlenexposition der UAE* konnten wir zeigen, dass die UAE ein sicheres und effektives Verfahren ist (128). Die technische Erfolgsquote von 97% sowie die ermittelten anatomischen und technischen Gründe für eine inkomplette Embolisation decken sich mit den publizierten Erfahrungen. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass die Durchführung der UAE unter Zuhilfenahme eines vorgeformten Katheters effektiv ist und eine Alternative zu den publizierten Techniken zur Katheterisierung der A. uterina

darstellt (138). Die konsequente Verwendung von Mikrokathetern führte nach unseren Erfahrungen zu einer deutlichen Reduktion von Gefäßspasmen der A. uterina, welche ein Faktor für eine insuffiziente Embolisation darstellen (180). Pelage et al. beobachteten bei 80 Eingriffen in 5% der Fälle einen Vasospasmus der A. uterina, der eine Katheterisierung der A. uterina unmöglich machte (34). In einer Studie an 58 Patientinnen von Brunereau et al. verhinderte ein Spasmus die Katheterisierung der A. uterina in 10% der Fälle (207). In beiden Studien wurden 5F-Katheter zur Sondierung verwendet. Partikuläre Substanzen sind nach dem heutigen Stand der Literatur das Embolisat der Wahl für die Myomembolisation. Die als Embolisat eingesetzten Trisacryl-Mikrosphären definierter Größe erwiesen sich in unserer Pilotstudie als sicher zu handhaben. Katheterverlegungen durch Verklumpung des Embolisats, wie sie für konventionelle PVA-Partikel gehäuft beschrieben werden, traten nicht auf (151). Idealerweise sollte die Verschlussenebene auf Höhe des peri-tumoralen Gefäßplexus der Leiomyome liegen, dessen Gefäßdiameter von Pelage et al. mit 500–1000µm angegeben wird (147). Eine zu proximale Embolisation erhöht theoretisch das Risiko einer fortbestehenden Perfusion der Leiomyome über Kollateralen, eine zu distale Embolisation das Risiko einer Infarzierung des Uterus.

In der von uns durchgeführten *histopathologischen Aufarbeitung von Hysterektomiepräparaten und Myomresektaten* konnten wir erstens kalibrierte TGMS vorwiegend in der Peripherie der Myome nachweisen, zweitens die in Tierversuchen belegte Präzision der Partikel in Bezug auf die Verschlussenebene bestätigen und drittens typische pathologische Befunde nach UAE herausarbeiten (33). Im Tierexperiment wurde nachgewiesen, dass die Größe konventioneller PVA-Partikel im Gegensatz zu TGMS nicht mit dem okkludierten Gefäßdiameter korreliert und zu ausgedehnteren Nekrosen unabhängig von der Verschlussenebene führt (208). In zwei randomisierten Vergleichsstudien zwischen TGMS und konventionellen PVA-Partikeln konnte jedoch in Bezug auf klinische Effektivität, Nebenwirkungsprofil und

Devaskularisation der Leiomyome kein Unterschied festgestellt werden (151, 209).

Ein weiterer Schwerpunkt unserer Pilotstudie lag in der *Bestimmung der mit der UAE verbundenen Strahlenexposition* für die Patientin. So war es unser Ziel, die wesentlichen Faktoren, welche die Strahlenexposition bestimmen, herauszuarbeiten. Übereinstimmend mit der Literatur entfiel ein Großteil der Strahlenexposition auf die durchleuchtungsgezielte Sondierung der Aa. uterinae als zeitaufwendigstem Faktor der Intervention (207, 210, 211). Katsumori et al. geben als durchschnittliche Durchleuchtungszeit (DL) des Eingriffs 16 Minuten (7–32 min) an (144). Eine ähnliche Bandbreite mit 6,4–45,8 Minuten Durchleuchtungszeit (Durchschnitt 14 min) fanden McLucas et al in ihrer Analyse von 163 erfolgreichen Eingriffen (38). Die Strahlenexposition während des Eingriffs ist entscheidend abhängig von der Erfahrung des Untersuchers. Die Ergebnisse des Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial belegen, dass die DL mit zunehmender Erfahrung des Untersuchers sinkt (212). So berichten Pron et al. über eine Reduktion der DL von durchschnittlich 21,3 Minuten auf 16,2 Minuten nach 20 konsekutiv durchgeführten Eingriffen. Dieser Effekt war unabhängig von der teilweise mehrjährigen Erfahrung der Untersucher auf dem Gebiet der peripheren Angiographie und Embolisation. Interessanterweise ergab sich in dieser Studie eine Reduktion der DL um bis zu 42% bei Untersuchern, die mehr als 40 Prozeduren durchgeführt hatten. Dies deckt sich mit den Ergebnissen unserer Pilotstudie, bei der sich die DL-Zeiten nach 35 durchgeführten Eingriffen stabilisierten und von im Median 18,8 Minuten auf 11,8 Minuten reduzierten (Reduktion: 37,2%). Aufgrund unterschiedlicher Messmethoden wird die tatsächliche Dosis für die Ovarien als gegenüber ionisierender Strahlung empfindlichstem Organ im Untersuchungsfeld unterschiedlich beurteilt (213, 214). Das FDP ist hingegen ein relativ zuverlässiger Meßwert zum Monitoring der mit einem interventionellen Eingriff einhergehenden Strahlenexposition und wird von den meisten Angiographieanlagen standardmäßig erfasst. Das FDP kann zur Abschätzung der effektiven Dosis herangezogen werden, sofern die

Strahlenqualität und Geometrie konstant gehalten werden. Das FDP lag in der ersten Hälfte unserer Pilotstudie (Patientin 1-35) im Median bei  $11431 \text{ cGy} \cdot \text{cm}^2$  und in der zweiten Hälfte der Studie bei  $8547 \text{ cGy} \cdot \text{cm}^2$  (Reduktion um 25.3%). Walker und Pelage geben in ihrer Analyse von 342 Fällen ein durchschnittliches FDP von  $7954 \text{ cGy} \cdot \text{cm}^2$  pro Eingriff an (37). Die effektive Dosis der transarteriellen Myomembolisation lag in unserer Pilotstudie bei im Median 31,5 mSv und entspricht damit der bei 1-2 Enteroklysmen oder 2-4 Computertomographien des Abdomen und Becken in Mehrschichtspiraltechnik (MSCT) zu erwartenden Dosis. Unsere Ergebnisse wurden von Vetter et al. bestätigt, welche eine geschätzte mittlere Dosis von 34 mSv errechneten, jedoch mittels dosissparender Maßnahmen (keine Schrägprojektionen, keine Serien) eine weitere Reduktion der effektiven Dosis auf unter 12 mSv aufzeigen konnten (215).

Ein weiteres Ergebnis unserer Pilotstudie betrifft die *peri-interventionelle Komplikationsrate des Verfahrens*. In Übereinstimmung mit den Berichten anderer Arbeitsgruppen, traten mehrheitlich nicht-behandlungsbedürftige Komplikationen auf. In unserem Kollektiv von 75 konsekutiven Patientinnen trat nur in einem Falle eine Komplikation auf, die ein Abweichen vom ursprünglichen Vorgehen erforderte. Vier von 11 beobachteten Komplikationen (Hämatom, Gefäßperforation) sind für angiographische Eingriffe seltene, jedoch typische Komplikationen (207, 212, 216). Ebenso ist das bei 3 Patientinnen beobachtete Post-Embolisationssyndrom ein bekanntes und konservativ beherrschbares Phänomen. Sowohl die Schwere der in dieser Studie beobachteten peri-interventionellen Komplikationen der Myomembolisation als auch die Rate (10,6%) an behandlungsbedürftigen Komplikationen ist niedriger als die der chirurgische Therapie von Leiomyomen des Uterus. Sawin et al. berichten in einer vergleichenden Studie zur perioperativen Morbidität der abdominalen Myomektomie versus Hysterektomie bei symptomatischem Uterus myomatosus über eine therapiebedürftige Infektion in 33% (Myomektomie) versus 25,9%

(Hysterektomie) der Fälle, eine Transfusionspflichtigkeit in 9,1% versus 12,8% der Fälle, einen ungeplanten chirurgischen Zweiteingriff in 4,5% versus 9,6% der Fälle und über lebensbedrohliche Ereignisse in 1,5% versus 1% der Fälle (110). Die UAE weist gegenüber der Hysterektomie sowie operativen Uterus erhaltenden Verfahren eine niedrigere Komplikationsrate auf, wie in Vergleichsstudien wiederholt gezeigt werden konnte (41, 217, 218).

## **KLINISCHE ERGEBNISSE DER UAE**

Die im Rahmen einer Pilotstudie zur Evaluation des Verfahrens erzielten eigenen Ergebnisse zur *klinischen Erfolgsrate* sind mit den publizierten Resultaten anderer Fallserien vergleichbar (39). Zusammenfassend ließ sich eine Verbesserung blutungsbedingter Beschwerden in 80 - 100% und eine Verbesserung der Beschwerden durch raumfordernde Wirkung der Leiomyome in 60 - 100% bei Verlaufsbeobachtungen in einem Zeitraum von 3 bis 60 Monaten belegen (29, 34-38, 144, 148, 207, 211, 219-225). Nach Myomembolisation war eine Größenreduktion des Uterus um durchschnittlich 38 - 56% und eine Größenregression des dominanten Myomknotens um durchschnittlich 36 - 78% bei Verlaufsbeobachtungen in einem Zeitraum von 2 - 24 Monaten zu verzeichnen. Bei weniger als 4% der Fälle kam es aufgrund eines Nicht-Ansprechens der Therapie zu gynäkologisch-operativen Folgeeingriffen (36, 223). Generell wird eine hohe *Patientinnenzufriedenheit* von 78 - 98% in der Literatur angegeben (36, 39, 144, 220). Diese hohe Akzeptanz läßt sich eindrucksvoll dadurch untermauern, dass 87 - 96 % der Patientinnen das Verfahren anderen betroffenen Frauen weiterempfehlen würden (35, 38, 144).

Seit 2000 wurde mehrfach sowohl in den USA als auch in Europa der Versuch unternommen, Sicherheit und Effektivität der UAE in randomisierten Studien im Vergleich zu den etablierten chirurgischen Therapieoptionen zu evaluieren. Die Mehrzahl dieser Versuche scheiterte aufgrund der Ablehnung von

Patientinnen, sich einer Randomisierung zu unterziehen. Bis dato sind die Ergebnisse zweier randomisierter kontrollierter Studien, die die UAE mit der Hysterektomie vergleichen, und eine weitere Studie zum Vergleich UAE versus Myomektomie in der Behandlung symptomatischer Uterusmyome publiziert worden (44-46, 226). Es handelt sich um relativ kleine Studienpopulationen mit einem begrenzten (max. 6 Monate) Nachbeobachtungszeitraum. In den drei randomisierten kontrollierten Studien ließ sich ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Länge des Krankenhausaufenthalts und der Zeit bis zur Wiederaufnahme von Verrichtungen des alltäglichen Lebens zugunsten der UAE belegen. Die Rate an Minor-Komplikationen war höher in der UAE Gruppe; es ließ sich jedoch kein Unterschied hinsichtlich der Zahl schwerer Komplikationen zwischen den Gruppen nachweisen. Für die UAE wurde eine höhere Rate an ungeplanten Krankenhausbesuchen und stationären Wiederaufnahmen beschrieben.

Wertvolle Ergebnisse erbrachten mehrere Vergleichsstudien, welche in kurz- und mittelfristigen Verlaufsbeobachtungen eine Gleichwertigkeit von UAE zur Hysterektomie oder Myomektomie in der Kontrolle myomassoziierter Beschwerden zeigen konnten (41, 43, 218). Laut den Ergebnissen einer Multicenter-Studie von Spies et al. resultieren sowohl UAE als auch Hysterektomie in einer deutlichen Besserung myombedingter Beschwerden (Menorrhagie, pelvine Schmerzsymptomatik, Druckbeschwerden) bei der Mehrheit der Patientinnen mit geringem Vorteil der Hysterektomie für Patientinnen mit pelvinen Schmerzen (43). Goodwin et al. verglichen die UAE mit der Myomektomie und konnten keinerlei Unterschied in Bezug auf die erreichte Verbesserung von Lebensqualität und Beschwerdestärke feststellen. Jedoch benötigten Patientinnen nach UAE einen kürzeren Krankenhausaufenthalt, hatten weniger Komplikationen während des stationären Aufenthalts, benötigten eine kürzere Genesungszeit und hatten kürzere berufliche Ausfallszeiten. Razavi et al. kamen in einer Vergleichsstudie zwischen abdomineller Myomektomie und UAE zu dem Ergebnis, dass die UAE eine weniger invasive und sicherere Methode als die abdominelle

Myomektomie sei, da sich ein signifikanter Unterschied in der Komplikationsrate (11% versus 25%) belegen ließ. Die UAE erwies sich bei Blutungsbeschwerden, die Myomektomie bei Druckbeschwerden als effektiver, während beide Therapien ähnlich effektiv in der Behandlung von myomassozierten Schmerzen waren. Die von unserer Gruppe publizierten Ergebnisse zur *Lebensqualität und Symptomkontrolle nach UAE* ist eine von zwei Studien, welche sich erstmals eines krankheitsspezifischen, validierten Fragebogens zur Beschwerdensymptomatik und Lebensqualität bei symptomatischen Myompatientinnen bedienen. Übereinstimmend konnte eine signifikante Besserung myomassoziierter Beschwerden bei deutlicher Verbesserung der Lebensqualität von mittels UAE behandelte Patientinnen nachgewiesen werden (154, 227). Mittlerweile liegen vier Studien mit Verlaufsbeobachtungen > 3 Jahre zur UAE vor (42, 47-49). Broder et al. berichteten nach einem retrospektiven Vergleich zwischen mittels UAE und Myomektomie behandelte Patientinnen von einer höheren Rate an invasiven Folgeeingriffen für Patientinnen nach UAE. Für mittels UAE und Myomektomie behandelte Patientinnen, welche keiner Re-Intervention bedurften, ließ sich eine ähnliche Erfolgsquote in der Kontrolle myomassoziierter Beschwerden belegen (42). In der bislang größten prospektiven Studie zur UAE konnten Spies et al. nachweisen, dass eine dauerhafte Symptomkontrolle bei 75% der Patientinnen fünf Jahre nach UAE zu erwarten ist (47). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Katsumori et al. und Walker et al. bei Verlaufsbeobachtungen von mehr als drei respektive 5-7 Jahren (48, 49)



## **MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE IN DER PRÄ- UND POSTTHERAPEUTISCHEN PHASE DER UAE**

Die Magnetresonanztomographie ist die genaueste Untersuchungsmethode zur Diagnostik von Uterusmyomen (83). Wichtige Differentialdiagnosen wie die Adenomyosis uteri können zuverlässig diagnostiziert werden (228). Die gegenüber dem Ultraschall deutlich höheren Kosten, die eingeschränkte Verfügbarkeit sowie die spezielle Beschränkungen (Kein Echtzeitverfahren, besondere Kontraindikationen, Klaustrophobie) sind die Limitationen des Verfahrens.

Derzeit stehen unterschiedliche Therapieoptionen bei Uterus myomatosus zur Verfügung. Für eine individualisierte Behandlung bestimmen neben dem Wunsch der Patientin, Familienplanung und Beschwerdesymptomatik auch die Lage, Zahl und Größe der Leiomyome das therapeutische Vorgehen. Wir konnten in unserer Analyse der *Magnetresonanztomographie vor UAE* bei 60 Patientinnen zeigen, dass in mehr als einem Drittel der Patientinnen mehr als 10 Myomknoten vorlagen, welche in der Literatur mit einer erhöhten Rate an Therapieversagern vergesellschaftet ist (109, 113). Für die UAE weisen die bislang veröffentlichten Langzeitergebnisse auf keine Korrelation zwischen der Zahl der mittels Kernspintomographie vor der Therapie festgestellten Leiomyome und einem Therapieversagen hin (47).

Die Durchführung einer Magnetresonanztomographie vor UAE zusätzlich zur nativen Abbildung des kleinen Beckens ermöglicht die Detektion einer relevanten Kollateralversorgung über die Arteriae ovaricae, welche in 5-8% der Fälle vorliegt. Dies ist insbesondere deshalb bedeutsam, da davon auszugehen ist, dass eine Embolisation der Arteriae uterinae ohne gleichzeitige Embolisation der A. ovarica bei nachgewiesener Kollateralversorgung mit einer höheren Versagerquote behaftet ist (122, 123, 229). Einige Autoren führen daher eine Aortographie vor und nach UAE durch, um während des Eingriffs mögliche Kollateralen behandeln zu können (122, 123). Dies führt zu einer zusätzlichen Strahlenexposition von 4,1 mSv bei einer effektiven Dosis von im Median 13 mSv unter konsequentem Einsatz einer

dosissparenden Technik (215). Andere Autoren warten hingegen ab und führen nur bei Therapieversagen eine Suche nach Kollateralen durch (230). Beide Vorgehensweisen haben aus unserer Sicht deutliche Nachteile, da sie entweder mit einer erhöhten Strahlenexposition ohne diagnostischen Zugewinn für die Mehrzahl der Patientinnen verbunden sind, oder aber einen Zweiteingriff notwendig machen. Wir konnten zeigen, dass mittels einer prä-interventionellen MRA eine Wahrscheinlichkeitsaussage bezüglich einer relevanten Kollateralversorgung möglich ist und die Durchführung einer zusätzlichen Serienangiographie in Kenntnis der MRA unterbleiben kann (126).

Die Magnetresonanztomographie nach UAE erfasst typische Veränderungen und erlaubt einen Rückschluss auf die geweblichen Veränderungen (Infarkt, hämorrhagische Transformation, Hyalinisierung) im zeitlichen Verlauf als auch morphologische Veränderungen (Größenrückgang, Verlagerung, Abschilferung, beginnender Ausstoß) und somit eine Einordnung des klinischen Verlaufs (166). Insbesondere beim komplizierten Verlauf mit Retention oder drohendem Abgang von Myomgewebe ermöglicht die MRT eine umfassende Darstellung (231). Inwieweit eine Änderung der Beschwerdesymptomatik mit der prozentualen Volumenreduktion von Uterus oder dominantem Leiomyom korreliert, wird kontrovers diskutiert (47, 218). Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass zumindest eine schwache Korrelation zwischen dem Volumenrückgang des Uterus und Beschwerderückgang besteht, wobei nicht gefolgert werden kann, dass die Stärke des Volumenrückgangs der maßgebliche Faktor der Beschwerdebesserung ist (154). Der konsequente *Einsatz der kontrastmittel-unterstützten Magnetresonanztomographie* in der Nachsorge ermöglichte es uns, den Zusammenhang zwischen Therapieversagen und Restperfusion von Leiomyomen nach UAE zu untermauern. Erste Hinweise, dass inkomplett devaskularisierte Leiomyome im Langzeitverlauf ein erneutes Wachstum mit der Folge eines Wiederauftretens von Beschwerden zeigen können, wurden 2004 von Pelage et al. publiziert (163). Wir konnten in Zusammenarbeit mit anderen Autoren belegen, dass neben anderen Faktoren die Beschaffenheit

und Größe des Embolisats bei identischer Technik einen Einfluss auf die Infarzierungsrate hat (152). Die bislang unpublizierten Ergebnisse einer prospektiven Verlaufsstudie (Abb. 12) weisen in Zusammenschau mit Einzelfallbeobachtungen von Chrisman et al. ferner daraufhin, dass die Infarzierungsrate nach UAE maßgeblich die Wahrscheinlichkeit einer Re-Intervention / eines Zweiteingriffs bestimmt (162).

## 8. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Habilitationsschrift setzt sich mit der technischen Durchführung, den klinischen Ergebnissen sowie dem Stellenwert der kernspintomographischen Bildgebung vor und nach einer Uterusarterienembolisation (UAE) bei symptomatischen Uterusmyomen wissenschaftlich auseinander. Es werden Studienergebnisse zusammengefasst, welche begleitend zur nunmehr sechsjährigen klinischen Anwendung der UAE bei mehr als 500 Patientinnen am Campus Mitte der Charité entstanden sind.

Zu den Studien zur **technischen Durchführung der UAE** gehören Untersuchungen zu anatomischen Varianten, Katheterisierungstechnik, Embolisaten und der Strahlenexposition des Eingriffs. Es konnte die Bedeutung der Arteria ovarica als eingriffsrelevante Kollateralverbindung zu Leiomyomen des Uterus sowie eine bildgebende Strategie zur non-invasiven Diagnostik mittels kontrastmittelunterstützter Magnetresonanztomographie (MRA) herausgearbeitet werden. Durch Einsatz der MRA ist eine deutliche Reduktion der mit dem Eingriff verbundenen Strahlenexposition möglich, da standardmäßige Zusatzserien entfallen bzw. nur bei positivem Befund in der MRA notwendig werden. So kann in 91% der Fälle bei konsequentem Einsatz der MRA eine diagnostische Übersichtsaortographie unterbleiben. In Ergänzung zu bekannten Techniken der Katheterisierung der inneren Beckenschlagader wurde eine simple Technik unter Verwendung eines vorgeformten Katheters vorgestellt. Die Analyse von 364 pelvinen Embolisationen ergab eine Erfolgsquote von 88,5% in der Katheterisierung der Arteria iliaca interna. In 7,7 % war ein Katheterwechsel notwendig, in weiteren 3,3% musste zusätzlich kontralateral punktiert werden. Der Untersuchungsablauf der UAE wurde in einer weiteren Studie systematisch untersucht. Art und Häufigkeit von anatomisch und technisch bedingten Schwierigkeiten wurden herausgearbeitet und die Strahlenexposition des Eingriffs als auch Nebenwirkungen und Komplikationen bestimmt, um

mögliche Ansatzpunkte zur Verbesserung der technischen Durchführung und Minimierung der Strahlenexposition zu ermitteln. Die technische Erfolgsrate der UAE betrug in unserer Pilotstudie (N = 75) 97% und wurde am stärksten durch die Erfahrung des Untersuchers und weniger durch anatomische Faktoren bestimmt. Der konsequente Einsatz von Mikrokathetern ist ein wesentlicher Faktor zur Vermeidung von arteriellen Spasmen, welche die Effektivität einer flussgesteuerten Embolisation limitieren können. Die Komplikationsrate des Verfahrens ist niedrig. Nur bei 4/75 (5%) der Patientinnen unserer Pilotstudie trat entsprechend der Klassifikation der Society of Interventional Radiology (SIR) eine behandlungsbedürftige Komplikation während des stationären Aufenthalts auf. Bei 3/4 der betroffenen Patientinnen handelte es sich um ein medikamentös beherrschbares Post-Embolisationssyndrom mit jedoch ungeplant verlängertem stationären Aufenthalt. In keinem Fall war ein interventionell-radiologischer oder chirurgischer Zweiteingriff notwendig. Mittlerweile stehen unterschiedliche Embolisate für die UAE zur Verfügung, deren Vor- und Nachteile noch nicht vollständig untersucht sind. Anhand histopathologischer Untersuchungen nach UAE mittels Trisacryl-Gelatine-Mikrosphären (TGMS) konnte gezeigt werden, dass es zu typischen Gewebsveränderungen kommt und in Übereinstimmung mit publizierten Tierversuchen ein selektiver Verschluss von Myomgefäßen in Abhängigkeit vom Partikelurchmesser (definierte Verschlussebene) erzielt werden kann.

Primäres Ziel der UAE ist die langfristige Beseitigung oder Linderung myomspezifischer Beschwerden. Für die Beurteilung der **klinischen Erfolgsrate** werden Änderungen in der Beschwerdesymptomatik als auch objektive Parameter wie die Größenänderung von Uterus und Leiomyomen nach Therapie herangezogen. In unserer klinischen Verlaufsstudie unter Einschluss von 80 konsekutiv mittels UAE unter Verwendung von TGMS therapierten Patientinnen konnten wir zeigen, dass es im Verlaufsbeobachtungszeitraum (3-25 Monate) zu einer signifikanten Besserung von Blutungsbeschwerden bei mehr als 57-60% kommt und eine völlige Beschwerdefreiheit bei weiteren 35-38% der Patientinnen nach UAE zu beobachten ist. Der therapeutische Effekt

bei Hyper- und Menorrhagien trat mehrheitlich schon drei Monate nach Therapie auf, während für myomassozierte Druckbeschwerden eine kontinuierliche Verbesserung mit zunehmendem Abstand zur UAE zu beobachten ist. So berichteten 43% der Patientinnen mit Blutungsbeschwerden über eine Beschwerdefreiheit nach 3-6 Monaten, während 94% der Patientinnen mit myombedingten Druckbeschwerden nach minimal 13 Monaten beschwerdefrei sind. Die Zufriedenheit mit den Ergebnissen des Eingriffs war mit 98% sehr hoch. In einer Folgestudie analysierten wir anhand eines validierten myomspezifischen Fragebogens (Uterine Fibroid Specific Symptom Severity and Quality of Life Questionnaire, UFSQoL®) Beschwerdestärke und Lebensqualität vor und nach UAE. Hierzu gaben 82 Patientinnen anhand des Fragebogens Auskunft. Zusätzlich wurde bei allen Patientinnen das Volumen des Uterus und des größten Leiomyoms vor UAE und bis zu 20 Monate nach UAE mittels Magnetresonanztomographie bestimmt. Es ließ sich eine signifikante Verminderung des Beschwerdescores ( $p < 0.001$ ) und eine ebenfalls signifikante Steigerung der Lebensqualität ( $p < 0.001$ ) belegen. Die Rate an Re-Eingriffen lag bei 8,5% im Verlaufszeitraum bis 20 Monate nach UAE. Rückgang der Beschwerden und Volumenminderung waren nicht streng korreliert, so dass eine Volumenbestimmung des Uterus nicht als objektiver Maßstab des Behandlungserfolgs nach UAE gelten kann.

Die **Magnetresonanztomographie** (MRT) erlaubt die untersucherunabhängige multiplanare Abbildung des Uterus. Die MRT verfügt darüber hinaus über eine hohe Ortsauflösung bei hohem Weichteilkontrast und ist daher hervorragend geeignet, die Ausgangslage vor UAE als auch den Verlauf bildgebend zu erfassen. In einer Arbeit zur Rolle der MRT für die Indikationsstellung, Therapieplanung vor und Verlaufsbeurteilung nach UAE haben wir typische Befundkonstellationen, Differentialdiagnosen und bildmorphologische Befunde erhoben. Da im Gegensatz zur den chirurgischen Therapieoptionen keine direkte Visualisierung der Myome durchgeführt und kein Gewebe entnommen wird, ist u. E. die MRT das bildgebende Verfahren der Wahl vor UAE, da sich Zahl, Größe und Lage der Myome in der Uteruswandung, ihre

Beziehung zum Cavum und die Dicke des umgebenden Myometrium beurteilen lässt. Auch gelingt es zuverlässig, die Differentialdiagnose einer Adenomyosis uteri zu stellen und mittels kontrastmittelunterstützter MRA die vaskuläre Anatomie des Uterus und Varianten der Gefäßversorgung darzustellen. Kein anderes Verfahren erlaubt zudem eine sicherere Aussage über die Durchblutung der Leiomyome nach Therapie. Die Untersuchung des Einflusses einer residuellen Durchblutung auf den langfristigen Therapieerfolg und die Analyse beeinflussender technischer Faktoren liegt im Fokus derzeitiger Studien.

Eine ideale Therapie des symptomatischen Uterus myomatosus eliminiert die hiermit verbundenen Beschwerden, verbessert die Lebensqualität und führt zu einer Größenreduktion der Myomknoten und damit des Uterus. Sie verhindert das Wiederauftreten von Myomen bei gleichzeitigem Organerhalt, erhält die Fertilität der Frau und ist mit geringer Nebenwirkungs- und Komplikationsrate behaftet. Die vorgestellten Arbeiten belegen, dass die UAE eine sichere und effektive Therapieoption bei symptomatischen Uterusmyomen darstellt, welche viele, wenn auch nicht alle dieser Vorgaben erfüllt.

## 9. LITERATURVERZEICHNIS

1. **Cramer SF, Patel A.** The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1990; 94:435-438.
2. **Buttram VC., Reiter RC.** Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril* 1981; 36:433-445.
3. **ACOG.** Uterine leiomyomata. ACOG technical bulletin Number 192--May 1994. *Int J Gynaecol Obstet* 1994; 46:73-82.
4. **Coronado GD, Marshall LM, Schwartz SM.** Complications in pregnancy, labor, and delivery with uterine leiomyomas: a population-based study. *Obstet Gynecol* 2000; 95:764-769.
5. **Pritts EA.** Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56:483-491.
6. **Cote I, Jacobs P, Cumming D.** Work loss associated with increased menstrual loss in the United States. *Obstet Gynecol* 2002; 100:683-687.
7. **Walker CL, Stewart EA.** Uterine fibroids: the elephant in the room. *Science* 2005; 308:1589-1592.
8. **Myers ER, Barber MD, Gustilo-Ashby T, Couchman G, Matchar DB, McCrory DC.** Management of uterine leiomyomata: what do we really know? *Obstet Gynecol* 2002; 100:8-17.
9. **Lepine LA, Hillis SD, Marchbanks PA, et al.** Hysterectomy surveillance--United States, 1980-1993. *MMWR CDC Surveill Summ* 1997; 46:1-15.
10. **Flake GP, Andersen J, Dixon D.** Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Environ Health Perspect* 2003; 111:1037-1054.
11. **Farquhar CM, Steiner CA.** Hysterectomy rates in the United States 1990-1997. *Obstet Gynecol* 2002; 99:229-234.
12. **Vessey MP, Villard-Mackintosh L, McPherson K, Coulter A, Yeates D.** The epidemiology of hysterectomy: findings in a large cohort study. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99:402-407.
13. **Edozien LC.** Hysterectomy for benign conditions. *BMJ* 2005; 330:1457-1458.
14. **ACOG.** ACOG practice bulletin. Surgical alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. Number 16, May 2000. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 73:285-293.
15. **ACOG.** ACOG Committee Opinion. Uterine artery embolization. *Obstet Gynecol* 2004; 103:403-404.
16. **Wallach EE, Vlahos NF.** Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management. *Obstet Gynecol* 2004; 104:393-406.
17. **Kröncke TJ, David M, Ricke J.** Uterusarterien-Embolisation zur Myombehandlung - Ergebnisse eines radiologisch-gynäkologischen Expertentreffens. *Frauenarzt* 2006; 47:412-4126.
18. **Kröncke TJ, Gauruder-Burmester A, Hamm B.** Transarterielle Embolisation von Uterusmyomen – Eine neue Therapieoption bei symptomatischem Uterus myomatosus. *Fortschr Röntgenstr* 2004; 174:1227-11235
19. **Margolies MN, Ring EJ, Waltman AC, Kerr WS, Jr., Baum S.** Arteriography in the management of hemorrhage from pelvic fractures. *N Engl J Med* 1972; 287:317-321.



20. **Goldstein HM, Medellin H, Ben-Menachem Y, Wallace S.** Transcatheter arterial embolization in the management of bleeding in the cancer patient. *Radiology* 1975; 115:603-608.
21. **Athanasoulis CA, Waltman AC, Barnes AB, Herbst AL.** Angiographic control of pelvic bleeding from treated carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1976; 4:144-150.
22. **Higgins CB, Bookstein JJ, Davis GB, Galloway DC, Barr JW.** Therapeutic embolization for intractable chronic bleeding. *Radiology* 1977; 122:473-478.
23. **Brown BJ, Heaston DK, Poulson AM, Gabert HA, Mineau DE, Miller FJ.** Uncontrollable postpartum bleeding: a new approach to hemostasis through angiographic arterial embolization. *Obstet Gynecol* 1979; 54:361-365.
24. **Yamashita Y, Harada M, Yamamoto H, et al.** Transcatheter arterial embolization of obstetric and gynaecological bleeding: efficacy and clinical outcome. *Br J Radiol* 1994; 67:530-534.
25. **Deux JF, Bazot M, Le Blanche AF, et al.** Is selective embolization of uterine arteries a safe alternative to hysterectomy in patients with postpartum hemorrhage? *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177:145-149.
26. **Ornan D, White R, Pollak J, Tal M.** Pelvic embolization for intractable postpartum hemorrhage: long-term follow-up and implications for fertility. *Obstet Gynecol* 2003; 102:904-910.
27. **Vogelzang RL, Nemcek AA, Jr., Skrtic Z, Gorrell J, Lurain JR.** Uterine arteriovenous malformations: primary treatment with therapeutic embolization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990; 69:617-619.
28. **Ravina JH, Merland JJ, Herbreteau D, Houdart E, Bouret JM, Madelenat P.** Embolisation pré-opératoire des fibromes utérins. *Presse Med* 1994; 23:1540.
29. **Ravina JH, Herbreteau D, Ciraru-Vigneron N, et al.** Arterial embolisation to treat uterine myomata. *Lancet* 1995; 346:671-672.
30. **Katsumori T, Nakajima K, Hanada Y.** MR imaging of a uterine myoma after embolization. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172:248-249.
31. **McCluggage WG, Ellis PK, McClure N, Walker WJ, Jackson PA, Manek S.** Pathologic features of uterine leiomyomas following uterine artery embolization. *Int J Gynecol Pathol* 2000; 19:342-347.
32. **Colgan TJ, Pron G, Mocarski EJ, Bennett JD, Asch MR, Common A.** Pathologic features of uteri and leiomyomas following uterine artery embolization for leiomyomas. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:167-177.
33. **Weichert W, Denkert C, Gauruder-Burmester A, et al.** Uterine arterial embolization with tris-acryl gelatin microspheres: a histopathologic evaluation. *Am J Surg Pathol* 2005; 29:955-961.
34. **Pelage JP, Le Dref O, Soyer P, et al.** Fibroid-related menorrhagia: treatment with superselective embolization of the uterine arteries and midterm follow-up. *Radiology* 2000; 215:428-431.
35. **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; 79:120-127.
36. **Spies JB, Ascher SA, Roth AR, Kim J, Levy EB, Gomez-Jorge J.** Uterine artery embolization for leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2001; 98:29-34.
37. **Walker WJ, Pelage JP.** Uterine artery embolisation for symptomatic fibroids: clinical results in 400 women with imaging follow up. *BJOG* 2002; 109:1262-1272.
38. **McLucas B, Adler L, Perrella R.** Uterine fibroid embolization: nonsurgical treatment for symptomatic fibroids. *J Am Coll Surg* 2001; 192:95-105.

39. **Kröncke TJ, Gauruder-Burmester A, Scheurig C, et al.** Transarterielle Embolisation bei Uterus myomatosus: klinische Erfolgsrate und kernspintomographische Ergebnisse. *Fortschr Röntgenstr* 2005; 177:89-98.
40. **Hutchins FL, Worthington-Kirsch R.** Embolotherapy for myoma-induced menorrhagia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27:397-405.
41. **Razavi MK, Hwang G, Jahed A, Modanloo S, Chen B.** Abdominal myomectomy versus uterine fibroid embolization in the treatment of symptomatic uterine leiomyomas. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180:1571-1575.
42. **Broder MS, Goodwin S, Chen G, et al.** Comparison of long-term outcomes of myomectomy and uterine artery embolization. *Obstet Gynecol* 2002; 100:864-868.
43. **Spies JB, Cooper JM, Worthington-Kirsch R, Lipman JC, Mills BB, Bennetati JF.** Outcome of Uterine Embolization and Hysterectomy for Leiomyomas: Results of a Multicenter Study. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59:819-820.
44. **Mara M, Fucikova Z, Maskova J, Kuzel D, Haakova L.** Uterine fibroid embolization versus myomectomy in women wishing to preserve fertility: Preliminary results of a randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005.
45. **Pinto I, Chimeno P, Romo A, et al.** Uterine fibroids: uterine artery embolization versus abdominal hysterectomy for treatment--a prospective, randomized, and controlled clinical trial. *Radiology* 2003; 226:425-431.
46. **Hehenkamp WJ, Volkers NA, Donderwinkel PF, et al.** Uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids (EMMY trial): peri- and postprocedural results from a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:1618-1629.
47. **Spies JB, Bruno J, Czeyda-Pommersheim F, Magee ST, Ascher SA, Jha RC.** Long-term outcome of uterine artery embolization of leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2005; 106:933-939.
48. **Katsumori T, Kasahara T, Akazawa K.** Long-term outcomes of uterine artery embolization using gelatin sponge particles alone for symptomatic fibroids. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186:848-854.
49. **Walker WJ, Barton-Smith P.** Long-term follow up of uterine artery embolisation--an effective alternative in the treatment of fibroids. *Bjog* 2006; 113:464-468.
50. **Schwartz SM.** Invited commentary: Studying the epidemiology of uterine leiomyomata--past, present, and future. *Am J Epidemiol* 2001; 153:27-29; discussion 30.
51. **Reed SD, Cushing-Haugen KL, Daling JR, Scholes D, Schwartz SM.** Postmenopausal estrogen and progestogen therapy and the risk of uterine leiomyomas. *Menopause* 2004; 11:214-222.
52. **Hasan F, Arumugam K, Sivanesaratnam V.** Uterine leiomyomata in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1991; 34:45-48.
53. **Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, et al.** Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol* 1997; 90:967-973.
54. **Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Cecchetti G, Fedele L.** Epidemiologic characteristics of women with uterine fibroids: a case-control study. *Obstet Gynecol* 1988; 72:853-857.
55. **Samadi AR, Lee NC, Flanders WD, Boring JR, Parris EB.** Risk factors for self-reported uterine fibroids: a case-control study. *Am J Public Health* 1996; 86:858-862.

56. **Ross RK, Pike MC, Vessey MP, Bull D, Yeates D, Casagrande JT.** Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293:359-362.
57. **Faerstein E, Szklo M, Rosenshein N.** Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study. I. African-American heritage, reproductive history, body size, and smoking. *Am J Epidemiol* 2001; 153:1-10.
58. **Townsend DE, Sparkes RS, Baluda MC, McClelland G.** Unicellular histogenesis of uterine leiomyomas as determined by electrophoresis by glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 107:1168-1173.
59. **Hashimoto K, Azuma C, Kamiura S, et al.** Clonal determination of uterine leiomyomas by analyzing differential inactivation of the X-chromosome-linked phosphoglycerokinase gene. *Gynecol Obstet Invest* 1995; 40:204-208.
60. **Friedman AJ, Rein MS, Pandian MR, Barbieri RL.** Fasting serum growth hormone and insulin-like growth factor-I and -II concentrations in women with leiomyomata uteri treated with leuprolide acetate or placebo. *Fertil Steril* 1990; 53:250-253.
61. **Lumsden MA, West CP, Hawkins RA, Bramley TA, Rumgay L, Baird DT.** The binding of steroids to myometrium and leiomyomata (fibroids) in women treated with the gonadotrophin-releasing hormone agonist Zoladex (ICI 118630). *J Endocrinol* 1989; 121:389-396.
62. **Sadan O, van Iddekinge B, van Gelderen CJ, et al.** Oestrogen and progesterone receptor concentrations in leiomyoma and normal myometrium. *Ann Clin Biochem* 1987; 24 ( Pt 3):263-267.
63. **Tamaya T, Fujimoto J, Okada H.** Comparison of cellular levels of steroid receptors in uterine leiomyoma and myometrium. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64:307-309.
64. **Shozu M, Murakami K, Inoue M.** Aromatase and leiomyoma of the uterus. *Semin Reprod Med* 2004; 22:51-60.
65. **Kawaguchi K, Fujii S, Konishi I, Nanbu Y, Nonogaki H, Mori T.** Mitotic activity in uterine leiomyomas during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:637-641.
66. **Rein MS, Barbieri RL, Friedman AJ.** Progesterone: a critical role in the pathogenesis of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:14-18.
67. **Sozen I, Arici A.** Interactions of cytokines, growth factors, and the extracellular matrix in the cellular biology of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 2002; 78:1-12.
68. **Lurie S, Gorbacz S, Caspi B, Borenstein R.** Parasitic leiomyoma: a case report. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1991; 18:7-8.
69. **Yeh HC, Kaplan M, Deligdisch L.** Parasitic and pedunculated leiomyomas: ultrasonographic features. *J Ultrasound Med* 1999; 18:789-794.
70. **Kebapci M, Aslan O, Kaya T, Yalcin OT, Ozalp S.** Pedunculated uterine leiomyoma associated with pseudo-Meigs' syndrome and elevated CA-125 level: CT features. *Eur Radiol* 2002; 12 Suppl 3:S127-129.
71. **Ueda H, Togashi K, Konishi I, et al.** Unusual appearances of uterine leiomyomas: MR imaging findings and their histopathologic backgrounds. *Radiographics* 1999; 19:S131-145.
72. **Robboy SJ, Bentley RC, Butnor K, Anderson MC.** Pathology and pathophysiology of uterine smooth-muscle tumors. *Environ Health Perspect* 2000; 108 Suppl 5:779-784.
73. **Suginami H, Kaura R, Ochi H, Matsuura S.** Intravenous leiomyomatosis with cardiac extension: successful surgical management and histopathologic study. *Obstet Gynecol* 1990; 76:527-529.

74. **Mulvany NJ, Ostor AG, Ross I.** Diffuse leiomyomatosis of the uterus. *Histopathology* 1995; 27:175-179.
75. **Robles-Frias A, Severin CE, Robles-Frias MJ, Garrido JL.** Diffuse uterine leiomyomatosis with ovarian and parametrial involvement. *Obstet Gynecol* 2001; 97:834-835.
76. **Casillas J, Joseph RC, Guerra JJ.** CT appearance of uterine leiomyomas. *Radiographics* 1990; 10:999-1007.
77. **Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR.** Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol* 1994; 18:535-558.
78. **Jones MW, Norris HJ.** Clinicopathologic study of 28 uterine leiomyosarcomas with metastasis. *Int J Gynecol Pathol* 1995; 14:243-249.
79. **Goto A, Takeuchi S, Sugimura K, Maruo T.** Usefulness of Gd-DTPA contrast-enhanced dynamic MRI and serum determination of LDH and its isozymes in the differential diagnosis of leiomyosarcoma from degenerated leiomyoma of the uterus. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12:354-361.
80. **Kawamura N, Ichimura T, Ito F, et al.** Transcervical needle biopsy for the differential diagnosis between uterine sarcoma and leiomyoma. *Cancer* 2002; 94:1713-1720.
81. **Farrer-Brown G, Beilby JO, Tarbit MH.** The microvasculature of the uterus. *J Pathol* 1971; 103:Pvi-vii.
82. **Dueholm M, Lundorf E, Olesen F.** Imaging techniques for evaluation of the uterine cavity and endometrium in premenopausal patients before minimally invasive surgery. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57:388-403.
83. **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; 186:409-415.
84. **Scoutt LM, McCarthy SM, Lange R, Bourque A, Schwartz PE.** MR evaluation of clinically suspected adnexal masses. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18:609-618.
85. **Weinreb JC, Barkoff ND, Megibow A, Demopoulos R.** The value of MR imaging in distinguishing leiomyomas from other solid pelvic masses when sonography is indeterminate. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 154:295-299.
86. **Dudiak CM, Turner DA, Patel SK, Archie JT, Silver B, Norusis M.** Uterine leiomyomas in the infertile patient: preoperative localization with MR imaging versus US and hysterosalpingography. *Radiology* 1988; 167:627-630.
87. **Dueholm M, Lundorf E, Sorensen JS, Ledertoug S, Olesen F, Laursen H.** Reproducibility of evaluation of the uterus by transvaginal sonography, hysterosonographic examination, hysteroscopy and magnetic resonance imaging. *Hum Reprod* 2002; 17:195-200.
88. **Hurst BS, Matthews ML, Marshburn PB.** Laparoscopic myomectomy for symptomatic uterine myomas. *Fertil Steril* 2005; 83:1-23.
89. **Leibsohn S, d'Ablaing G, Mishell DR, Schlaerth JB.** Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:968-974; discussion 974-966.
90. **Parker WH, Fu YS, Berek JS.** Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol* 1994; 83:414-418.
91. **Phelan JP.** Myomas and pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995; 22:801-805.
92. **Rice JP, Kay HH, Mahony BS.** The clinical significance of uterine leiomyomas in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:1212-1216.

93. **Stewart EA.** Uterine fibroids. *Lancet* 2001; 357:293-298.
94. **Ylikorkala O, Tiitinen A, Hulkko S, Kivinen S, Nummi S.** Decrease in symptoms, blood loss and uterine size with nafarelin acetate before abdominal hysterectomy: a placebo-controlled, double-blind study. *Hum Reprod* 1995; 10:1470-1474.
95. **Mercorio F, De Simone R, Di Spiezio Sardo A, et al.** The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of myoma-related menorrhagia. *Contraception* 2003; 67:277-280.
96. **Wildemeersch D, Schacht E.** The effect on menstrual blood loss in women with uterine fibroids of a novel "frameless" intrauterine levonorgestrel-releasing drug delivery system: a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 102:74-79.
97. **Soysal ME, Soysal SK, Vicdan K.** Thermal balloon ablation in myoma-induced menorrhagia under local anesthesia. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 51:128-133.
98. **Yin CS, Wei RY, Chao TC, Chan CC.** Hysteroscopic endometrial ablation without endometrial preparation. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 62:167-172.
99. **Broder MS, Kanouse DE, Mittman BS, Bernstein SJ.** The appropriateness of recommendations for hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2000; 95:199-205.
100. **Fernandez H, Sefrioui O, Virelizier C, Gervaise A, Gomel V, Frydman R.** Hysteroscopic resection of submucosal myomas in patients with infertility. *Hum Reprod* 2001; 16:1489-1492.
101. **Wamsteker K, Emanuel MH, de Kruif JH.** Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. *Obstet Gynecol* 1993; 82:736-740.
102. **Derman SG, Rehnstrom J, Neuwirth RS.** The long-term effectiveness of hysteroscopic treatment of menorrhagia and leiomyomas. *Obstet Gynecol* 1991; 77:591-594.
103. **Hart R, Molnar BG, Magos A.** Long term follow up of hysteroscopic myomectomy assessed by survival analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:700-705.
104. **Vercellini P, Maddalena S, De Giorgi O, Aimi G, Crosignani PG.** Abdominal myomectomy for infertility: a comprehensive review. *Hum Reprod* 1998; 13:873-879.
105. **Hasson HM, Rotman C, Rana N, Sistos F, Dmowski WP.** Laparoscopic myomectomy. *Obstet Gynecol* 1992; 80:884-888.
106. **Dubuisson JB, Fauconnier A, Chapron C, Kreiker G, Norgaard C.** Second look after laparoscopic myomectomy. *Hum Reprod* 1998; 13:2102-2106.
107. **Malzoni M, Rotond M, Perone C, et al.** Fertility after laparoscopic myomectomy of large uterine myomas: operative technique and preliminary results. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24:79-82.
108. **Nezhat FR, Roemisch M, Nezhat CH, Seidman DS, Nezhat CR.** Recurrence rate after laparoscopic myomectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1998; 5:237-240.
109. **Doridot V, Dubuisson JB, Chapron C, Fauconnier A, Babaki-Fard K.** Recurrence of leiomyomata after laparoscopic myomectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001; 8:495-500.
110. **Sawin SW, Pilevsky ND, Berlin JA, Barnhart KT.** Comparability of perioperative morbidity between abdominal myomectomy and hysterectomy for women with uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:1448-1455.
111. **Tulandi T, Murray C, Guralnick M.** Adhesion formation and reproductive outcome after myomectomy and second-look laparoscopy. *Obstet Gynecol* 1993; 82:213-215.

112. **Candiani GB, Fedele L, Parazzini F, Villa L.** Risk of recurrence after myomectomy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98:385-389.
113. **Fauconnier A, Chapron C, Babaki-Fard K, Dubuisson JB.** Recurrence of leiomyomata after myomectomy. *Hum Reprod Update* 2000; 6:595-602.
114. **Rosch J, Dotter CT, Brown MJ.** Selective arterial embolization. A new method for control of acute gastrointestinal bleeding. *Radiology* 1972; 102:303-306.
115. **Fernström I.** Arteriography of the uterine artery, 1955.
116. **Ambekar A, Vogelzang RL.** Aberrant uterine artery as a cause of uterine artery embolization treatment failure. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 74:59-60.
117. **Saraiya PV, Chang TC, Pelage JP, Spies JB.** Uterine artery replacement by the round ligament artery: an anatomic variant discovered during uterine artery embolization for leiomyomata. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13:939-941.
118. **Baldwin J.** The artery of the uterine round ligament. *Surg Gynecol Obstet* 1920; 31:57.
119. **Jones K, Walker WJ, Sutton C.** A case of failed fibroid embolisation due to an unusual vascular supply. *BJOG* 2003; 110:782-783.
120. **Karlsson S, Persson PH.** Angiography in uterine and adnexal tumors. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1980; 21:11-20.
121. **Pelage JP, Le Dref O, Soyer P, et al.** Arterial anatomy of the female genital tract: variations and relevance to transcatheter embolization of the uterus. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172:989-994.
122. **Binkert CA, Andrews RT, Kaufman JA.** Utility of nonselective abdominal aortography in demonstrating ovarian artery collaterals in patients undergoing uterine artery embolization for fibroids. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12:841-845.
123. **Razavi MK, Wolanske KA, Hwang GL, Sze DY, Kee ST, Dake MD.** Angiographic classification of ovarian artery-to-uterine artery anastomoses: initial observations in uterine fibroid embolization. *Radiology* 2002; 224:707-712.
124. **Matson M, Nicholson A, Belli AM.** Anastomoses of the ovarian and uterine arteries: a potential pitfall and cause of failure of uterine embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2000; 23:393-396.
125. **Pelage JP, Walker WJ, Le Dref O, Rymer R.** Ovarian Artery: Angiographic Appearance, Embolization and Relevance to Uterine Fibroid Embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2003; 26:2.
126. **Kroencke TJ, Scheurig C, Kluner C, Taupitz M, Schnorr J, Hamm B.** Uterine Fibroids: Contrast-enhanced MR Angiography to Predict Ovarian Artery Supply--Initial Experience. *Radiology* 2006; 241:181-189.
127. **Dubreuil-Chambardel L.** *Traité des variations du système artériel.* In: Cie Me, ed., 1925; 78.
128. **Kröncke TJ, Gauruder-Burmester A, Gronewold M, et al.** Technische Erfolgsrate, peri-interventionelle Komplikationen und Strahlenexposition der transarteriellen Embolisation bei Uterus myomatosus. *Fortschr Röntgenstr* 2004; 176:580-589.
129. **Nagel W.** Beiträge zur Anatomie der weiblichen Beckenorgane. *Arch f Gynäk* 1897; 53:557.
130. **Joachimovits R.** Varietäten der Anastomose zwischen Arteria ovarica und Arteria uterina. *Arch f Gynäk* 1931; 147:697.
131. **Redlich A.** Die Verwendung der X-Strahlen für das Studium des arteriellen Systems der inneren weiblichen Genitalien. *Arch Anat Physiol* 1909; 33:357.
132. **Holmgren B.** Some observations on the blood vessels of the uterus under normal conditions and in myoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1938; 18:192.

133. **Faulkner RL.** The blood vessels of the myomatous uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1944; 47:185.
134. **Worthington-Kirsch RL, Andrews RT, Siskin GP, et al.** II. Uterine fibroid embolization: technical aspects. *Tech Vasc Interv Radiol* 2002; 5:17-34.
135. **Nikolic B, Abbara S, Levy E, et al.** Influence of radiographic technique and equipment on absorbed ovarian dose associated with uterine artery embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2000; 11:1173-1178.
136. **Waltman AC, Courey WR, Athanasoulis C, Baum S.** Technique for left gastric artery catheterization. *Radiology* 1973; 109:732-734.
137. **Pelage JP, Soyer P, Le Dref O, et al.** Uterine arteries: bilateral catheterization with a single femoral approach and a single 5-F catheter--technical note. *Radiology* 1999; 210:573-575.
138. **Kroencke TJ, Kluner C, Hamm B, Gauruder-Burmester A.** Use of the 4F Rösch inferior mesenteric catheter in embolization procedures in the pelvis: A review of 300 cases - Technical Note. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30:268-72.
139. **Nicholson AA, Ettles DE.** Anatomic abnormalities at the origin of the uterine artery. A cause of failure and how to overcome it. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2001; 24:S141.
140. **Chait A, Moltz A, Nelson JH.** The collateral arterial circulation in the pelvis. An angiographic study. *AJR Am J Roentgenol* 1968; 102:392-400.
141. **Godfrey CD, Zbella EA.** Uterine necrosis after uterine artery embolization for leiomyoma. *Obstet Gynecol* 2001; 98:950-952.
142. **Torigian DA, Siegelman ES, Terhune KP, Butts SF, Blasco L, Shlansky-Goldberg RD.** MRI of uterine necrosis after uterine artery embolization for treatment of uterine leiomyomata. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184:555-559.
143. **Goodwin SC, McLucas B, Lee M, et al.** Uterine artery embolization for the treatment of uterine leiomyomata midterm results. *J Vasc Interv Radiol* 1999; 10:1159-1165.
144. **Katsumori T, Nakajima K, Mihara T, Tokuhiko M.** Uterine artery embolization using gelatin sponge particles alone for symptomatic uterine fibroids: midterm results. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178:135-139.
145. **Worthington-Kirsch R, Furedi G, Goodwin S, et al.** Polyvinyl alcohol particle size for uterine artery embolization. *Radiology* 2001; 218:605-606.
146. **Spies JB, Benenati JF, Worthington-Kirsch RL, Pelage JP.** Initial experience with use of tris-acryl gelatin microspheres for uterine artery embolization for leiomyomata. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12:1059-1063.
147. **Pelage JP, Le Dref O, Beregi JP, et al.** Limited Uterine Artery Embolization with Tris-acryl Gelatin Microspheres for Uterine Fibroids. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14:15-20.
148. **Lohle PN, Boekkooi FP, Smeets AJ, et al.** Limited uterine artery embolization for leiomyomas with tris-acryl gelatin microspheres: 1-year follow-up. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17:283-287.
149. **Derdeyn CP, Graves VB, Salamat MS, Rappe A.** Collagen-coated acrylic microspheres for embolotherapy: in vivo and in vitro characteristics. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997; 18:647-653.
150. **Bendszus M, Klein R, Burger R, Warmuth-Metz M, Hofmann E, Solymosi L.** Efficacy of trisacryl gelatin microspheres versus polyvinyl alcohol particles in the preoperative embolization of meningiomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21:255-261.
151. **Spies JB, Allison S, Flick P, et al.** Polyvinyl alcohol particles and tris-acryl gelatin microspheres for uterine artery embolization for leiomyomas: results of a randomized comparative study. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15:793-800.

152. **Golzarian J, Lang E, Hovsepian D, et al.** Higher rate of partial devascularization and clinical failure after uterine artery embolization for fibroids with spherical polyvinyl alcohol. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006; 29:1-3.
153. **Davidson GS, Terbrugge KG.** Histologic long-term follow-up after embolization with polyvinyl alcohol particles. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16:843-846.
154. **Scheurig C, Gauruder-Burmester A, Kluner C, et al.** Uterine artery embolization for symptomatic fibroids: short-term versus mid-term changes in disease-specific symptoms, quality of life and magnetic resonance imaging results. *Hum Reprod* 2006; 21:3270-7.
155. **Berkowitz RP, Hutchins FL, Worthington-Kirsch RL.** Vaginal expulsion of submucosal fibroids after uterine artery embolization. A report of three cases. *J Reprod Med* 1999; 44:373-376.
156. **Kroencke TJ, Gauruder-Burmester A, Enzweiler CN, Taupitz M, Hamm B.** Disintegration and stepwise expulsion of a large uterine leiomyoma with restoration of the uterine architecture after successful uterine fibroid embolization: Case report. *Hum Reprod* 2003; 18:863-865.
157. **Nevadunsky NS, Bachmann GA, Noshier J, Yu T.** Women's decision-making determinants in choosing uterine artery embolization for symptomatic fibroids. *J Reprod Med* 2001; 46:870-874.
158. **Lipman JC, Smith SJ, Spies JB, et al.** IV. Uterine fibroid embolization: follow-up. *Tech Vasc Interv Radiol* 2002; 5:44-55.
159. **Spies JB, Warren EH, Mathias SD, Walsh SM, Roth AR, Pentecost MJ.** Uterine fibroid embolization: measurement of health-related quality of life before and after therapy. *J Vasc Interv Radiol* 1999; 10:1293-1303.
160. **Marret H, Cottier JP, Alonso AM, Giraudeau B, Body G, Herbreteau D.** Predictive factors for fibroids recurrence after uterine artery embolisation. *BJOG* 2005; 112:461-465.
161. **Marret H, Alonso AM, Cottier JP, Tranquart F, Herbreteau D, Body G.** Leiomyoma recurrence after uterine artery embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14:1395-1399.
162. **Chrisman HB, West D, Corpuz B, et al.** Primary failure of uterine artery embolization: use of magnetic resonance imaging to select patients for repeated embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16:1143-1147.
163. **Pelage JP, Guaou NG, Jha RC, Ascher SM, Spies JB.** Uterine fibroid tumors: long-term MR imaging outcome after embolization. *Radiology* 2004; 230:803-809.
164. **Broekmans FJ, Heitbrink MA, Hompes PG, Schoute E, Falke T, Schoemaker J.** Quantitative MRI of uterine leiomyomas during triptorelin treatment: reproducibility of volume assessment and predictability of treatment response. *Magn Reson Imaging* 1996; 14:1127-1135.
165. **Goodwin SC, Bonilla SM, Sacks D, et al.** Reporting standards for uterine artery embolization for the treatment of uterine leiomyomata. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12:1011-1020.
166. **Kröncke TJ, Hamm B.** Stellenwert der Magnetresonanztomographie für Indikationsstellung, Interventionsplanung und Nachsorge bei transarterieller Embolisationsbehandlung des Uterus myomatosus. *Der Radiologe* 2003; 43:624-633.
167. **Gaetje R, Scharl A, Kaufmann M, Ahr A.** Management of abnormal uterine bleeding. *Zentralbl Gynakol* 2006; 128:196-201.
168. **Omary RA, Vasireddy S, Chrisman HB, et al.** The Effect of Pelvic MR Imaging on the Diagnosis and Treatment of Women with Presumed Symptomatic Uterine Fibroids. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13:1149-1153.



169. **Jha RC, Ascher SM, Imaoka I, Spies JB.** Symptomatic fibroleiomyomata: MR imaging of the uterus before and after uterine arterial embolization. *Radiology* 2000; 217:228-235.
170. **Burn PR, McCall JM, Chinn RJ, Vashisht A, Smith JR, Healy JC.** Uterine fibroleiomyoma: MR imaging appearances before and after embolization of uterine arteries. *Radiology* 2000; 214:729-734.
171. **Felemban A, Stein L, Tulandi T.** Uterine restoration after repeated expulsion of myomas after uterine artery embolization. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001; 8:442-444.
172. **Park HR, Kim MD, Kim NK, et al.** Uterine restoration after repeated sloughing of fibroids or vaginal expulsion following uterine artery embolization. *Eur Radiol* 2005; 15:1850-1854.
173. **Stringer NH, Grant T, Park J, Oldham L.** Ovarian failure after uterine artery embolization for treatment of myomas. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000; 7:395-400.
174. **Kroencke TJ, Taupitz M, Arnold R, Fritsche L, Hamm B.** Three-dimensional gadolinium-enhanced magnetic resonance venography in suspected thrombo-occlusive disease of the central chest veins. *Chest* 2001; 120:1570-1576.
175. **Giessing M, Kroencke TJ, Taupitz M, et al.** Gadolinium-enhanced three-dimensional magnetic resonance angiography versus conventional digital subtraction angiography: which modality is superior in evaluating living kidney donors? *Transplantation* 2003; 76:1000-1002.
176. **Kroencke TJ, Wasser MN, Pattynama PM, et al.** Gadobenate dimeglumine-enhanced MR angiography of the abdominal aorta and renal arteries. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179:1573-1582.
177. **Spies JB, Roth AR, Jha RC, et al.** Leiomyomata treated with uterine artery embolization: factors associated with successful symptom and imaging outcome. *Radiology* 2002; 222:45-52.
178. **Fleischer AC, Donnelly EF, Campbell MG, Mazer MJ, Grippo D, Lipsitz NL.** Three-dimensional color Doppler sonography before and after fibroid embolization. *J Ultrasound Med* 2000; 19:701-705.
179. **Katsumori T, Nakajima K, Tokuhira M.** Gadolinium-enhanced MR imaging in the evaluation of uterine fibroids treated with uterine artery embolization. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177:303-307.
180. **Spies JB.** Uterine artery embolization for fibroids: understanding the technical causes of failure. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14:11-14.
181. **Vorwerk D, Adam G.** Classical interventional radiology and interventional MRI: chances and future prospects. *Fortschr Röntgenstr* 1997; 167:216-218.
182. **Derakhshan JJ, Duerk JL.** Update to pulse sequences for interventional MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2005; 13:415-429.
183. **Adam G, Glowinski A, Neuerburg J, et al.** Catheter visualization in MR-tomography: initial experimental results with field-inhomogeneity catheters. *Fortschr Röntgenstr* 1997; 166:324-328.
184. **Elgort DR, Wong EY, Hillenbrand CM, Wacker FK, Lewin JS, Duerk JL.** Real-time catheter tracking and adaptive imaging. *J Magn Reson Imaging* 2003; 18:621-626.
185. **Quick HH, Kuehl H, Kaiser G, et al.** Interventional MRA using actively visualized catheters, TrueFISP, and real-time image fusion. *Magn Reson Med* 2003; 49:129-137.

186. **Omary RA, Green JD, Fang WS, Viohl I, Finn JP, Li D.** Use of internal coils for independent and direct MR imaging-guided endovascular device tracking. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14:247-254.
187. **Wacker FK, Elgort D, Hillenbrand CM, Duerk JL, Lewin JS.** The catheter-driven MRI scanner: a new approach to intravascular catheter tracking and imaging-parameter adjustment for interventional MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183:391-395.
188. **Schnorr J, Wagner S, Abramjuk C, et al.** Comparison of the iron oxide-based blood-pool contrast medium VSOP-C184 with gadopentetate dimeglumine for first-pass magnetic resonance angiography of the aorta and renal arteries in pigs. *Invest Radiol* 2004; 39:546-553.
189. **Wacker FK, Reither K, Ebert W, Wendt M, Lewin JS, Wolf KJ.** MR image-guided endovascular procedures with the ultrasmall superparamagnetic iron oxide SH U 555 C as an intravascular contrast agent: study in pigs. *Radiology* 2003; 226:459-464.
190. **Wilson MW, Fidelman N, Weber OM, et al.** Real-time MR properties of particulate embolic agents tested in a dynamic flow model. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14:1169-1175.
191. **Bucker A, Neuerburg JM, Adam G, Glowinski A, van Vaals JJ, Gunther RW.** MR-guided coil embolisation of renal arteries in an animal model. *Fortschr Röntgenstr* 2003; 175:271-274.
192. **Braga L, Guller U, Semelka RC.** Pre-, peri-, and posttreatment imaging of liver lesions. *Radiol Clin North Am* 2005; 43:915-927, viii.
193. **Pelage JP, Cazejust J, Pluot E, et al.** Uterine fibroid vascularization and clinical relevance to uterine fibroid embolization. *Radiographics* 2005; 25 Suppl 1:S99-117.
194. **Kroencke TJ, Lohle PN.** Re: primary failure of uterine artery embolization: use of magnetic resonance imaging to select patients for repeated embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17:181-182.
195. **Willmott N.** Chemoembolization in regional cancer chemotherapy: a rationale. *Cancer Treat Rev* 1987; 14:143-156.
196. **Llovet JM, Real MI, Montana X, et al.** Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359:1734-1739.
197. **Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al.** Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35:1164-1171.
198. **Hong K, Khwaja A, Liapi E, Torbenson MS, Georgiades CS, Geschwind JF.** New intra-arterial drug delivery system for the treatment of liver cancer: preclinical assessment in a rabbit model of liver cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12:2563-2567.
199. **Lewis AL, Gonzalez MV, Lloyd AW, et al.** DC bead: in vitro characterization of a drug-delivery device for transarterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17:335-342.
200. **Lewis AL, Taylor RR, Hall B, et al.** Pharmacokinetic and safety study of doxorubicin-eluting beads in a porcine model of hepatic arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17:1335-1343.
201. **Houle S, Yip TK, Shepherd FA, et al.** Hepatocellular carcinoma: pilot trial of treatment with Y-90 microspheres. *Radiology* 1989; 172:857-860.

202. **Popperl G, Helmberger T, Munzing W, Schmid R, Jacobs TF, Tatsch K.** Selective internal radiation therapy with SIR-Spheres in patients with nonresectable liver tumors. *Cancer Biother Radiopharm* 2005; 20:200-208.
203. **Borovac T, Pelage J, Kasselouri A, Progon P, Laurent A.** Ibuprofen-loaded microspheres: pharmacokinetics of Ibuprofen after sheep uterus embolisation. In: CIRSE. Rome, 2006; P86.
204. **Borovac T, Pelage JP, Kasselouri A, Prognon P, Guiffant G, Laurent A.** Release of ibuprofen from beads for embolization: In vitro and in vivo studies. *J Control Release* 2006; 115:266-274.
205. **Leung DA, Goin JE, Sickles C, Raskay BJ, Soulen MC.** Determinants of postembolization syndrome after hepatic chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12:321-326.
206. **Vorwerk D, Rosen T, Keller E, Gruber N, Lenz G.** Evolution of inflammatory parameters after fibroid embolization. *Fortschr Röntgenstr* 2003; 175:253-257.
207. **Brunereau L, Herbreteau D, Gallas S, et al.** Uterine artery embolization in the primary treatment of uterine leiomyomas: technical features and prospective follow-up with clinical and sonographic examinations in 58 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175:1267-1272.
208. **Pelage JP, Laurent A, Wassef M, et al.** Uterine artery embolization in sheep: comparison of acute effects with polyvinyl alcohol particles and calibrated microspheres. *Radiology* 2002; 224:436-445.
209. **Ryu RK, Omary RA, Sichlau MJ, et al.** Comparison of pain after uterine artery embolization using tris-acryl gelatin microspheres versus polyvinyl alcohol particles. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2003; 26:375-378.
210. **Goodwin SC, Walker WJ.** Uterine artery embolization for the treatment of uterine fibroids. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998; 10:315-320.
211. **Bradley EA, Reidy JF, Forman RG, Jarosz J, Braude PR.** Transcatheter uterine artery embolisation to treat large uterine fibroids. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:235-240.
212. **Pron G, Bennett J, Common A, et al.** Technical results and effects of operator experience on uterine artery embolization for fibroids: the ontario uterine fibroid embolization trial. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14:545-554.
213. **Nikolic B, Spies JB, Lundsten MJ, Abbara S.** Patient radiation dose associated with uterine artery embolization. *Radiology* 2000; 214:121-125.
214. **Andrews RT, Brown PH.** Uterine arterial embolization: factors influencing patient radiation exposure. *Radiology* 2000; 217:713-722.
215. **Vetter S, Schultz FW, Strecker EP, Zoetelief J.** Patient radiation exposure in uterine artery embolization of leiomyomata: calculation of organ doses and effective dose. *Eur Radiol* 2004; 14:842-848.
216. **Spies JB, Spector A, Roth AR, Baker CM, Mauro L, Murphy-Skrynarz K.** Complications after uterine artery embolization for leiomyomas. *Obstet Gynecol* 2002; 100:873-880.
217. **Spies JB, Cooper JM, Worthington-Kirsch R, Lipman JC, Mills BB, Benenati JF.** Outcome of uterine embolization and hysterectomy for leiomyomas: results of a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:22-31.
218. **Goodwin SC, Bradley LD, Lipman JC, et al.** Uterine artery embolization versus myomectomy: a multicenter comparative study. *Fertil Steril* 2006; 85:14-21.
219. **Goodwin SC, Vedantham S, McLucas B, Forno AE, Perrella R.** Preliminary experience with uterine artery embolization for uterine fibroids. *J Vasc Interv Radiol* 1997; 8:517-526.

220. **Worthington-Kirsch RL, Popky GL, Hutchins FL.** Uterine arterial embolization for the management of leiomyomas: quality-of-life assessment and clinical response. *Radiology* 1998; 208:625-629.
221. **Spies JB, Scialli AR, Jha RC, et al.** Initial results from uterine fibroid embolization for symptomatic leiomyomata. *J Vasc Interv Radiol* 1999; 10:1149-1157.
222. **Burn P, McCall J, Chinn R, Healy J.** Embolization of uterine fibroids. *Br J Radiol* 1999; 72:159-161.
223. **Hutchins FL, Worthington-Kirsch R, Berkowitz RP.** Selective uterine artery embolization as primary treatment for symptomatic leiomyomata uteri. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999; 6:279-284.
224. **Siskin GP, Stinken BF, Dowling K, Meo P, Ahn J, Dolen EG.** Outpatient uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids: experience in 49 patients. *J Vasc Interv Radiol* 2000; 11:305-311.
225. **Andersen PE, Lund N, Justesen P, Munk T, Elle B, Floridon C.** Uterine artery embolization of symptomatic uterine fibroids. Initial success and short-term results. *Acta Radiol* 2001; 42:234-238.
226. **Hehenkamp WJ, Volkers NA, Birnie E, Reekers JA, Ankum WM.** Pain and return to daily activities after uterine artery embolization and hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: results from the randomized EMMY trial. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006; 29:179-187.
227. **Spies JB, Myers ER, Worthington-Kirsch R, Mulgund J, Goodwin S, Mauro M.** The FIBROID Registry: symptom and quality-of-life status 1 year after therapy. *Obstet Gynecol* 2005; 106:1309-1318.
228. **Reinhold C, Tafazoli F, Mehio A, et al.** Uterine adenomyosis: endovaginal US and MR imaging features with histopathologic correlation. *Radiographics* 1999; 19 Spec No:S147-160.
229. **Pelage JP, Le Dref O, Jacob D, Rymer R.** Ovarian artery supply of uterine fibroid. *J Vasc Interv Radiol* 2000; 11:535.
230. **Barth MM, Spies JB.** Ovarian artery embolization supplementing uterine embolization for leiomyomata. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14:1177-1182.
231. **Kitamura Y, Ascher SM, Cooper C, et al.** Imaging manifestations of complications associated with uterine artery embolization. *Radiographics* 2005; 25 Suppl 1:S119-132.

## 10. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<b>Abkürzung</b>	<b>deutscher/englischer Begriff</b>
AVM	Arteriovenöse Malformation
bFGF	Basic Fibroblast Growth Factor
cGy*cm <sup>2</sup>	Centigray * cm <sup>2</sup>
CrP	C-reaktives Protein
DL	Durchleuchtungszeit
EGF	Epidermal Growth Factor
FDP	Flächensdosisprodukt
F	French
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
IUD	Intrauterine Device
LASH	Laparoskopisch Assistierte Suprazervikale Hysterektomie
MRA	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MSCT	Mehrschichtcomputertomographie
MSv	Millisievert
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PVA	Polyvinyl-Alkohol
RUC	Roberts Uterine Curve Catheter
RIM	Rösch Inferior Mesenteric Catheter
SIR	Society of Interventional Radiology
sPVA	Sphärisches Polyvinyl-Alkohol
TGF-β	Transforming Growth Factor β
TGMS	Trisacryl-Gelatine Mikrosphären
TVUS	Transvaginaler Ultraschall
UAE	Uterusarterienembolisation
UFS-QoL®	Uterine Fibroid Symptom Severity and Quality-of-Life Questionnaire
SIR	Society of Interventional Radiology

## **11. DANKSAGUNG**

An erster Stelle möchte ich meinem akademischen Lehrer, Herrn Prof. Dr. med. Bernd Hamm, danken, ohne dessen Unterstützung, Förderung und Diskussionsbereitschaft diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Weiterhin schulde ich Herrn Privatdozent Dr. med. Dipl. Phys. Matthias Taupitz Dank, dessen kontinuierliche Hilfe, wertvolle Anregungen und fundierte Kritik mein wissenschaftliches Arbeiten begleitet haben.

Meinen Ko-Autoren und Doktoranden, insbesondere Herrn Dr. med. Wilko Weichert, Frau Dr. med. Gauruder-Burmester, Herrn Privatdozent. Dr. med. Giessing, Herrn Christian Scheurig und Frau Elke Zimmermann, gebührt Dank für ihre engagierte Mitarbeit an den verschiedenen Projekten.

Bei den Mitarbeitern des Instituts für Radiologie möchte ich mich für die stete Unterstützung meiner Arbeit bedanken.

## EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

gemäß Habilitationsordnung der Medizinischen Fakultät der Charité

Hiermit erkläre ich, Dr. med Thomas Kröncke, daß

- keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind,
- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde bzw. welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte;
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....  
Datum

.....  
Unterschrift