

Aus dem
CharitéCentrum für Diagnostische und Interventionelle
Radiologie und Nuklearmedizin (CC06)
Klinik für Radiologie
Direktor: Prof. Dr. med. Bernd Hamm

Habilitationsschrift

Die Uterusarterienembolisation (UAE) in der Behandlung symptomatischer Gebärmuttermyome und der Adenomyosis uteri

-

Klinischer Langzeitverlauf und Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Christian Scheurig-Münkler
geb. Scheurig
geboren am 13.04.1980 in Berlin

Eingereicht: Oktober 2013
Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich
1. Gutachter: Prof. Dr. med. Michael Uder / Erlangen
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Thomas Helmberger / München

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1. Einleitung und Fragestellungen	6
2. Methoden	13
2.1 Die Uterusarterienembolisation	13
2.2 Die Ovararterienembolisation.....	15
2.3 Prä- und postinterventionelle Bildgebung	16
2.4 Klinische Verlaufskontrolle.....	20
2.5 Methoden der statistischen Auswertung.....	22
3. Eigene Arbeiten	24
3.1 Frühe Perfusionsänderungen von Myometrium und Leiomyomen nach Uterusarterienembolisation (Originalarbeit 1).....	24
3.2 Klinischer Langzeitverlauf nach Uterusarterienembolisation in der Behandlung symptomatischer Gebärmuttermyome (Originalarbeit 2)	33
3.3 Veränderungen der krankheitsspezifischen Lebensqualität im langfristigen Verlauf nach Uterusarterienembolisation in der Behandlung symptomatischer Gebärmuttermyome (Originalarbeit 3).....	42
3.4 Prädiktoren für ein klinisches Therapieversagen nach Uterusarterienembolisation in der Behandlung symptomatischer Gebärmuttermyome (Originalarbeit 4).....	51
3.5 Die unterstützende Ovararterienembolisation bei relevanter Kollateralversorgung symptomatischer Gebärmuttermyome (Originalarbeit 5)	58
3.6 Klinischer Langzeitverlauf nach Uterusarterienembolisation in der Behandlung der Adenomyosis uteri (Originalarbeit 6)	69
4. Diskussion	78
5. Zusammenfassung	93
6. Liste der in dieser Habilitation zusammengefassten Veröffentlichungen	95
7. Literaturverzeichnis	96
Danksagung	104
Erklärung	105

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
AMH	Anti-Müller Hormon
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa, zirka
cm	Zentimeter
d.h.	das heißt
EMMY	Embolization versus Hysterectomy (Studiename)
et al.	lat. et alii, deutsch: und andere
evtl.	eventuell
F	French, 1 F = 0,33 mm
FIBROID	Fibroid Registry for Outcomes Data (Studiename)
FOV	Field of View
FSE	Fast Spin Echo
g	Gramm
ggf.	gegebenenfalls
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
GRE	Gradienten Echo
i.v.	intravenös
IBM	International Business Machines (geschützter Firmeneigename)
k.A.	keine Angaben
KI	95 % Konfidenzintervall
LAVA	Liver Acquisition with Volume Acceleration
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
ml/s	Milliliter pro Sekunde
mm	Millimeter

mmol/kg	Millimol pro Kilogramm
MRS	Menopause Rating Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
NY	New York
OAE	Ovararterienembolisation
ov	overlap
pH	Maß für sauren oder basischen Charakter einer wässrigen Lösung, entspricht dem negativen dekadischen Logarithmus der Protonenkonzentration einer Lösung
PVA	Polyvinyl-Alkohol
Q	Quartile = 25. und 75. Perzentile
REST	Randomized Trial of Embolization versus Surgical Treatment of Fibroids
RIM	Rösch Inferior Mesenteric (Katheterkonfiguration)
RUC	Roberts Uterine Curve (Katheterkonfiguration)
SE	Standardfehler, aus dem Englischen standard error
SIM	Simmons (Katheterkonfiguration)
SIR	Society of Interventional Radiology
SOS-Omni	geschützter Eigenname einer Katheterkonfiguration vergleichbar dem Simmons
SPGR	Spoiled Gradient Recalled
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences (geschützter Softwarename)
syn.	synonym
T	Tesla
T1	Sequenzwichtung mit Betonung auf den Effekt der Längsrelaxation
T2	Sequenzwichtung mit Betonung auf den Effekt der Querrelaxation
TGM	Tris-acryl Gelatine Mikrosphären
TSE	Turbo Spin Echo

TVUS	transvaginaler Ultraschall
u.a.	unter anderem
UAE	Uterusarterienembolisation
UAO	Uterine Artery Occlusion, deutsch: Uterusarterienverschluss
UFS-QOL	Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life
USA	United States of America, Vereinigte Staaten von Amerika
usw.	und so weiter
v.a.	vor allem
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung und Fragestellungen

Leiomyome des Uterus und die Adenomyosis uteri stellen die häufigsten gutartigen Veränderungen an der Gebärmutter und weisen viele klinische Parallelen auf, weshalb die Differenzierung allein anhand der klinischen Untersuchung oft schwierig ist (1–6). Einleitend sollen beide Entitäten bzgl. Prävalenz, Ätiologie, Klinik, Diagnostik und Therapieoptionen kurz einander gegenübergestellt werden.

Leiomyome des Uterus (syn.: Myome, Gebärmuttermyome, Uterusmyome) sind mit einer Prävalenz von 50 bis 77 % die häufigsten gutartigen Tumore des weiblichen Genitale bei Frauen im gebärfähigen Alter. Symptomatisch wird eine solche uterine Leiomyomatose jedoch in nur gut 1/4 der Fälle und dies meist erst gegen Ende des vierten Lebensjahrzehnts (1,7,8). Die Ausprägung der Erkrankung ist dabei sehr variabel. So können die Leiomyome singularär oder multipel auftreten und in allen Wandschichten des Myometriums liegen – submukös, intramural oder subserös. Durch eine teilweise enorme Größenzunahme kann es zu einer vollständigen Entstellung der Gebärmutter mit kaum noch abgrenzbarem normalem Myometrium kommen, der diffusen Leiomyomatose (9,10). Das Verständnis der Pathophysiologie dieser gutartigen, von klonal vermehrten myometranen glatten Muskelzellen ausgehenden Tumore ist aktuell noch unvollständig und man muss davon ausgehen, dass eine Vielzahl relevanter Faktoren Einfluss auf Entstehung und Wachstum der Gebärmuttermyome nimmt (1,11). Bekannt ist die im Vergleich zum normalen Myometrium deutlich höhere Konzentration an Rezeptoren für Geschlechtshormone, wie Östrogen, und für zahlreiche Wachstumsfaktoren, u.a. für Bindegewebsvermehrung und Angiogenese. Die Abhängigkeit vom hormonellen Status der betroffenen Frauen erklärt auch, weshalb die Gebärmuttermyome mit dem Übergang in die Menopause in der Regel involutieren und sich die Beschwerden zurückbilden. Darüber hinaus wird aktuell neben neun verschiedenen pathologischen

Genexpressionen mit letztlich gleichem Phänotyp auch epigenetischen Faktoren sowie diversen Zytokinen und Chemokinen eine wichtige Rolle für die Entstehung und Unterhaltung der Erkrankung zugesprochen (11). Die Symptome der Betroffenen lassen sich vor allem in Blutungsbeschwerden und Druckbeschwerden unterteilen. Neben einer verstärkten (Hypermenorrhoe), verlängerten (Menorrhagie) und gelegentlich auch schmerzhaften (Dysmenorrhoe) Regelblutung werden auch ein unangenehmes Völlegefühl sowie Miktionsstörungen aufgrund einer tumorbedingt z.T. immensen Größenzunahme der Gebärmutter mit konsekutiver Verdrängung der benachbarten Beckenorgane beschrieben (12). Hinzu kommt häufig die Problematik der Infertilität betroffener Frauen, welche insbesondere durch submukös gelegene Leiomyome verursacht wird (13).

Bei der Adenomyosis uteri (syn.: Adenomyose) handelt es sich um eine der drei Erscheinungsformen der Endometriose, einer Erkrankung, bei der es zu einer heterotopen Absiedlung von Gewebeanteilen des basalen Endometriums kommt. Findet sich eine solche Absiedlung im benachbarten Myometrium, spricht man von der Endometriosis genitalis interna, bzw. der Adenomyosis uteri. Absiedlungen an übrigen Lokalisationen des inneren weiblichen Genitale werden als Endometriosis genitalis externa bezeichnet. Läsionen an sämtlichen sonstigen Lokalisationen, wie z.B. am Darm, an der Harnblase, etc., werden als Endometriosis extragenitalis subsumiert. Die Prävalenz schwankt in der Literatur zwischen 5 und 30 % aller Frauen im reproduktiven Alter und ist in Korrelation zum Ausmaß der Erkrankung in 50 bis 70 % der Fälle symptomatisch (4,14–16). Bzgl. der im Weiteren behandelten Adenomyosis uteri werden ein diffuser und ein fokaler Ausbreitungstyp unterschieden. Ersterer macht etwa 2/3 aller Fälle aus und ist durch eine eher gleichmäßige, breitbasige Infiltration basalen endometrialen Gewebes in das Myometrium sowie eine harmonische Vergrößerung der Gebärmutter gekennzeichnet. Beim fokalen Ausbreitungstyp finden sich nodulär abgrenzbare Läsionen innerhalb des Myometriums. Der Umfang der

Größenzunahme ist im Vergleich zum Uterus myomatosus gering. Zu dem Normalgewicht des Uterus von 210 bis 250 g kommen lediglich 30 bis 70 g hinzu (17). Ätiologisch liegt der Adenomyosis uteri die Infiltration von Zellen des basalen Endometriums in das Myometrium zugrunde, primär verursacht, so die aktuelle „Tissue-Injury and Repair“-Theorie, durch chronische Mikrotraumatisierungen infolge einer Hyperperistaltik des Myometriums (14,18). Unterhalten wird der Prozess durch einen lokalen Hyperöstrogenismus mit konsekutiven Veränderungen sowohl am Endometrium als auch an der inneren Schicht des Myometriums, der Archimetra, welche im Ultraschall als hypoechogener Saum und in der Magnetresonanztomographie als hypointense Junctionalzone in direkter Nachbarschaft zum Endometrium abzugrenzen ist. Der Hyperöstrogenismus bedingt hier eine deutliche zelluläre Hypertrophie und soll zudem die myometrane Peristaltik fördern, was wiederum die zugrundeliegende Mikrotraumatisierung begünstigt und damit in einen sich selbst erhaltenden Prozess mündet (4). Auch bei der Adenomyosis uteri wird zusätzlich ein entscheidender Einfluss von genetischen, immunologischen und Wachstumsfaktoren diskutiert (5). Die Leitsymptome der Erkrankung sind eine verlängerte (Menorrhagie) und v.a. schmerzhafte (Dysmenorrhoe) Regelblutung. Zudem finden sich azyklische Blutungen (Metrorrhagie), Schmerzen im gesamten Beckenbereich, Missempfindungen und Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie) sowie Infertilität. Das Problem der Infertilität, sowohl infolge von Leiomyomen als auch der Adenomyosis, gewinnt mit der zunehmenden Verlagerung der Reproduktion in eine spätere Lebensphase jenseits des 30. Lebensjahres zunehmende Bedeutung.

Durch die sich überschneidende klinische Symptomatik ist die Differenzierung der beiden Erkrankungen allein anhand von Anamnese und klinischer Untersuchung erschwert. Hinzu kommt, dass sich bei 35 bis 55 % der betroffenen Frauen mit Adenomyosis uteri auch Gebärmuttermyome nachweisen lassen (4,6). Bildgebend sind es v.a. der transvaginale

Ultraschall (TVUS) und die Magnetresonanztomographie (MRT), die eine genauere Unterscheidung und Diagnose erlauben, wobei insbesondere bei Fällen mit simultanem Vorliegen von Adenomyose und Leiomyomen die MRT bzgl. Sensitivität und Spezifität mit berichteten Größenordnungen von 78 bis 88 % bzw. 67 bis 93 % überlegen scheint (19–23). In solchen Fällen sinkt die sonst so hohe Sensitivität des TVUS für die Diagnose einer Adenomyose von 81 % auf nur noch 38 % (24).

Zur Behandlung von Leiomyomen des Uterus existieren mehrere Ansätze (1,11). Die medikamentöse Therapie fundiert v.a. auf der Behandlung mit GnRH-Analoga, die über eine hypophysäre Rezeptorblockade einen Hypogonadismus verursachen, welcher dem hormonellen Status der Menopause entspricht. Eine solche Therapie ist nicht dauerhaft durchführbar und führt nebst Nebenwirkungen, wie klimakterischer Beschwerden und Osteopenie, nach Absetzen der Medikation rasch zu einem erneuten Myomwachstum und einer Rückkehr der Beschwerden. Diese Behandlung dient daher oft nur der Vorbereitung einer operativen Therapie. Des Weiteren stehen zur symptomatischen Therapie orale Kontrazeptiva und die Behandlung mit einer lokal Progesteron-freisetzenden Hormonspirale zur Wahl. Hierdurch kann in einigen Fällen eine Verbesserung der Blutungsbeschwerden erreicht werden. Nicht selten wird jedoch die Indikation zur operativen Therapie, zumeist der Hysterektomie, gestellt. Dabei ist der Uterus myomatosus die häufigste Indikation zur Hysterektomie. Allein in Deutschland entfallen von den ca. 150.000 jährlich durchgeführten Hysterektomien gut 80% auf benigne Erkrankungen der weiblichen Genitalorgane und hier mit ca. 65.000 vornehmlich auf den symptomatischen Uterus myomatosus (25). Alternativ steht je nach Ausprägung der Erkrankung auch die organerhaltende Myomektomie zur Verfügung, welche hysteroskopisch oder laparoskopisch durchgeführt auch dem Anspruch vieler Betroffener auf minimale Invasivität zu entsprechen vermag (26).

Die medikamentöse Therapie der Adenomyosis uteri ähnelt der bei symptomatischen Gebärmuttermyomen und beruht vornehmlich auf der Progesteron-freisetzenden Hormonspirale und der Verwendung von GnRH-Analoga. Insbesondere bei vorliegender Dysmenorrhoe können ergänzend nicht-steroidale antiinflammatorische Medikamente verschrieben werden (4,27,28). Neben den etablierten medikamentösen Therapien wird aktuell die Verwendung von Tranexamsäure, einem Anti-Fibrinolytikum, für die Behandlung einer ausgeprägten Hypermenorrhoe auch als Langzeitbehandlung diskutiert (29–31). Ist die medikamentöse Behandlung nicht zielführend, wird mangels organerhaltender operativer Möglichkeiten häufig die Indikation zur Hysterektomie gestellt. Umschriebene Resektionen mit Uterusrekonstruktion sind in bestimmten Fällen und in Abhängigkeit von der Erfahrung des Operateurs möglich. Die Alternative einer Endometriumablation wird aufgrund der Behandlung nur der oberflächlichen Anteile des Endometriums und des in der Literatur unterschiedlich bewerteten Erfolgs kontrovers diskutiert (32). In Deutschland hat sie derzeit keinen Stellenwert (6).

In den letzten beiden Jahrzehnten haben interventionell-radiologische Techniken das Spektrum der Behandlungsoptionen beider Entitäten erweitert. Neben dem MRT-gesteuerten fokussierten Ultraschall, mit nachgewiesenen Erfolgen in der Behandlung von Gebärmuttermyomen sowie ersten positiven Studien zur Therapie der Adenomyose, ist es in erster Linie die Uterusarterienembolisation (syn.: Myomembolisation, UAE), die als minimal-invasive und organerhaltende Therapiealternative aufgrund ihrer hohen Effektivität weite Verbreitung fand.

Dabei ist die Embolisation der Arteriae uterinae bereits lange bekannt und wurde erstmals in den 1970er Jahren beschrieben. Sie wurde primär zur Stillung maligner Tumorblutungen, nicht stillbarer postpartaler, bzw. postabortaler Blutungen sowie posttraumatischer

Gefäßverletzungen eingesetzt (33–35). In der Folgezeit konnte sich die Methode für die genannten Indikationen zunehmend etablieren (36–38). Mit der Erstbeschreibung der Uterusarterienembolisation als Therapieoption für Patientinnen mit symptomatischen Gebärmuttermyomen im Jahre 1995 durch Ravina et al. und den ersten Berichten über ein gutes klinisches Ansprechen im kurzfristigen Verlauf bei gleichzeitig hoher technischer Erfolgs- und geringer peri-interventioneller Komplikationsrate stand nun eine minimal-invasive und organerhaltende Behandlungsalternative zur Verfügung (39–43). Im Jahre 2001 wurden erste positive Anwendererfahrungen auch in der Behandlung der Adenomyosis uteri mittels UAE veröffentlicht und in den Folgejahren weiter untersucht (23,44–46). Ziel der Behandlung ist die Unterbindung der Blutzufuhr zu den Myomen bzw. der Adenomyose auf dem Niveau der Läsion selbst. Über einen perkutanen, meist einseitigen transfemorale Zugang werden die Arteriae uterinae mittels Katheter sondiert. Anschließend werden hier kleinste Kunststoffpartikel injiziert, die dann mit dem fließenden Blut in die stark vaskularisierten Leiomyome bzw. in die Adenomyose einschwemmen. Dort okkludieren sie die versorgenden Gefäße, was zu einer Infarzierung und folglich einer Regression der Pathologie führt. Im Jahre 2000 wurde diese Therapie erstmals an der Charité, als einer der ersten Kliniken in Deutschland, durchgeführt und seither in klinischen Studien untersucht und bewertet.

Ziel der im Rahmen dieser Habilitationsschrift vorgestellten und zusammengefassten Veröffentlichungen war die Beantwortung folgender Fragestellungen:

- Welche unmittelbaren Veränderungen ergeben sich an Myometrium und Leiomyomen infolge der durch die Embolisationsbehandlung induzierten Ischämie? (Originalarbeit 1)

- Welchen klinischen Langzeiterfolg erzielt die UAE bei Patientinnen mit symptomatischen Gebärmuttermyomen bzgl. der bekannten Parameter Blutungs- und Druckbeschwerden sowie der krankheitsspezifischen Lebensqualität? (Originalarbeiten 2 und 3)
- Was sind mögliche Gründe für ein frühes oder spätes klinisches Therapieversagen und welchen Stellenwert hat der Grad der erreichten Infarzierung der vorliegenden Myomlast, also der Gesamtheit aller im Organ befindlichen Leiomyome? (Originalarbeiten 4 bis 5)
- Welche Rolle spielt die UAE in der Behandlung der Adenomyosis uteri, alleinig oder bei gleichzeitigem Vorliegen von Leiomyomen? (Originalarbeit 6)

2. Methoden

2.1 Die Uterusarterienembolisation

Nach Ausschluss der in Tabelle 1 aufgeführten absoluten und ggf. kritischer Diskussion relativer Kontraindikationen interdisziplinär sowie mit der Patientin erfolgt die UAE unter sterilen Kautelen in lokaler Anästhesie. Über einen transarteriellen Zugang unter Verwendung einer 4 F oder 5 F Schleuse, meist unilateral über die rechte Arteria femoralis communis, erfolgt zunächst die Sondierung der kontralateralen Arteria iliaca interna in Cross-over-Technik und hier im Weiteren der Arteria uterina als eines der ersten Gefäße des anterioren Bündels der Arteria iliaca interna. Die weitere superselektive Sondierung erfolgt in der Regel mit Hilfe eines Mikrokathetersystems zur Vermeidung einer groben Manipulation an der Gefäßwand und damit der Gefahr von flusslimitierenden Gefäßspasmen. In großkalibrigen Gefäßen kann eine tiefe Sondierung der Arteria uterina auch problemlos mittels 4 F oder 5 F Selektivkatheter (z.B. RIM, Cobra, RUC) gelingen. Die Katheterspitze wird jeweils im horizontalen Segment der Arteria uterina und wenn möglich distal größerer cervico-vaginaler Äste platziert. Hier erfolgt die flussgesteuerte Embolisation mit wahlweise Tris-acryl Gelatine Microsphären (TGM) oder Polyvinyl-Alkohol Partikeln (PVA) bis zu einem deutlich reduzierten Fluss im Hauptstamm der Arteria uterina und fehlender Anfärbung der Myomknoten. Anschließend erfolgt der Rückzug des Katheters auf die Gegenseite und hier in gleicher Weise auch die Embolisation der zweiten Arteria uterina. Nach Erreichen des angiographischen Endpunktes auf beiden Seiten, was als primärer technischer Erfolg der Behandlung definiert wird, werden Katheter und Schleuse entfernt und die Punktionsstelle mittels manueller Kompression und Druckverband versorgt. Die periinterventionelle Schmerztherapie erfolgte initial routinemäßig mittels Morphinperfusor und wurde später durch die kombinierte Gabe von Novaminsulfon und Piritramid ersetzt. Ergänzend kommen

direkt postinterventionell Kurzinfusionen mit Novaminsulfon, Paracetamol und Buscopan zum Einsatz. In den Folgetagen wird auf eine orale Bedarfsmedikation mit Ibuprofen umgestellt. Die Behandlung wurde an drei verschiedenen Angiographieanlagen entsprechend den Modernisierungsphasen unserer Abteilung durchgeführt (Siemens Multiskop, Philips Integris, Philips Allura). Während die erste Anlage noch nicht über eine gepulste Durchleuchtung verfügte, wurde bei den Folgegeräten immer eine Durchleuchtung mit einer Pulsrate von maximal 15 Bildern/Sekunde verwendet. Serienangiographien in DSA-Technik des Beckens erfolgten mit einer Bildfrequenz von 0,5-1 Bild/Sekunde, Übersichtsdarstellungen des Abdomens mit 2-3 Bildern/Sekunde. Auf diese Weise sowie durch konsequentes Einblenden des Untersuchungsfeldes und dem Verzicht auf unnötige Vergrößerungen wurde die Strahlenexposition auf ein Mindestmaß reduziert (47).

	Relative Kontraindikationen	Absolute Kontraindikationen
Technisch	<ul style="list-style-type: none"> • Vorbehandlung mit GnRH-Analoga in den letzten 3 Monaten (erhöhtes Risiko für Vasospasmen) 	-
Anatomisch	<ul style="list-style-type: none"> • Isolierte, submuköse Myome mit einem intramuralen Anteil von <50% und die einer hysteroskopischen Abtragung zugänglich sind • isolierte, subserös-gestielte Myome 	-
Klinisch	<ul style="list-style-type: none"> • dokumentierte allergische Reaktion auf jodhaltige Kontrastmittel • Patientin in der Postmenopause • Allergie auf Lokalanästhetika • latente Hyperthyreose • Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin >1,5 mg/dl) • liegendes Intrauterinpeessar • unvollständige Familienplanung • Immunsuppression 	<ul style="list-style-type: none"> • V.a. Malignität • Schwangerschaft • akuter genitaler Infekt • manifeste Hyperthyreose/aktive Thyreoiditis bei hyperthyreoter Stoffwechsellage oder laufende Radiojodtherapie

Tabelle 1: Relative und absolute Kontraindikationen der Uterusarterienembolisation gemäß der Empfehlung des 4. radiologisch-gynäkologischen Expertentreffens (48)

2.2 Die Ovararterienembolisation

In Einzelfällen wurden die Leiomyome der Gebärmutter nicht ausschließlich über die Arteriae uterinae, sondern zu einem relevanten Teil auch über eine oder beide Arteriae ovaricae versorgt. Eine solche, für den klinischen Erfolg der Therapie relevante Kollateralversorgung ist in der Regel bereits aus der präinterventionell durchgeführten MR-Angiographie zu vermuten. In diesen Fällen wurde zur Verifizierung im Anschluss an die beidseitige UAE eine Aortenübersicht über einen Pigtail- oder OmniFlush-Katheter mit maschineller Kontrastmittelinjektion angefertigt, in der die entsprechend elongierten und geweiteten Gefäße mit hoher Sicherheit dargestellt werden können. Zogen diese deutlich sichtbar bis ins Becken und bestand somit die Möglichkeit der relevanten Myomversorgung, wurden sie unter Verwendung verschiedener Selektivkatheter (z.B. SOS-Omni, Cobra, SIM1) sondiert und in gesamter Länge dargestellt. Eine Kollateralversorgung galt als relevant und therapiebedürftig, wenn in Zusammenschau der präinterventionellen MRT sowie der akquirierten Angiographien der Arteriae uterinae vor UAE von einer Versorgung von mindestens 10 % der Myomlast ausgegangen werden musste. Im diesem Falle erfolgte im Anschluss die superselektive Sondierung der entsprechenden Arteria ovarica mittels koaxial eingeführtem Mikrokatheter. Aufgrund des zumeist sehr stark gewundenen Verlaufs der Arteria ovarica und der Gefahr des Auslösens eines relevanten Spasmus bei tiefer Sondierung wurde lediglich eine sichere und stabile Katheterlage im proximalen bis mittleren Gefäßdrittel angestrebt. Von hier erfolgte die flussgesteuerte Partikelembolisation analog zur UAE bis zur annähernden Stase in der Arteria ovarica und Devaskularisation der zuvor darstellbaren Leiomyome.

2.3 Prä- und postinterventionelle Bildgebung

Prä- und zu verschiedenen Zeitpunkten postinterventionell erfolgte die Darstellung der uterinen Pathologie mittels Magnetresonanztomographie (MRT). Sämtliche Untersuchungen erfolgten dabei an modernen Geräten mit einer Feldstärke von 1,5 T (Siemens Magnetom Vision, Siemens Magnetom Symphony, General Electric Signa Twin Speed). Die Sequenzprotokolle der entsprechenden Geräte sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Das Untersuchungsfeld umfasste dabei das gesamte Becken, bei der MR-Angiographie auch das Abdomen ab etwa der Höhe der Nierenarterien. Das Gadolinium-haltige Kontrastmittel wurde mit einer Dosis von 0,2 mmol/kg Körpergewicht (Magnevist, Bayer-Schering) bzw. 0,1 mmol/kg Körpergewicht (Gadovist, Bayer-Schering) und per maschineller Injektion mit einer Flussrate von 2 ml/s verabreicht. Anhand der T2-gewichteten Sequenzen in drei Raumebenen erfolgten die primäre Diagnose der Uterusmyome bzw. der Adenomyose anhand typischer Merkmale sowie die exakte anatomische Zuordnung innerhalb des Uterus. Unterschieden wurde dabei die regionale Zuordnung nach Lage in Fundus, Corpus oder Cervix uteri sowie die zonale Lokalisation gemäß submukös, intramural oder subserös. Die Größenmessung der Myome erfolgte durch Bestimmung der Durchmesser in drei Ebenen in cm und die Multiplikation des Produktes der drei Messungen mit 0,5233 entsprechend der Volumenformel für Ellipsoide. Zudem wurde die Zahl der Leiomyome dokumentiert und in die Gruppen „singulär“, „2-5 Myome“ und „mehr als 5 Myome“ unterteilt. T1-gewichtete, fettgesättigte Sequenzen in mindestens zwei Raumebenen vor und nach intravenöser Kontrastmittelgabe dienten der Bestimmung des Ausmaßes der Vaskularisation der betrachteten Pathologie bzw. des Ausmaßes der Ischämie und folglich der Devaskularisation in den postinterventionellen Verlaufskontrollen. Die zusätzlich durchgeführte MR-Angiographie des Abdomens und Beckens diente der Diagnose kollateral myomversorgender Arteriae ovaricae bereits vor invasiver Therapie. So konnte auf die regelhafte Durchführung

einer Übersichtsangiographie des Abdomens zugunsten einer geringeren Strahlenexposition der Patientinnen verzichtet werden.

	Repetitionszeit (ms)	Echozeit (ms)	Flip Winkel	Matrix	FOV (mm)	Schichtdicke (mm)
Siemens Magnetom Vision or Symphony 1.5T						
transversale und sagittale T2-gewichtete TSE	3000-5000	100-115	180°	288-300 x 512	220-250 x 300-320	5
transversale und sagittale T1-gewichtete GRE mit Fettsättigung	182-187	4,1	90°	107-115 x 256	255 x 300	5
coronare dreidimensionale T1-gewichtete GRE (nach i.v.-Gabe von Magnevist)	2,99	1,22	20°	208-512	325 x 400	1,8
transversale und sagittale T1-gewichtete GRE mit Fettsättigung	182-187	4,1	90°	107-115 x 256	255 x 300	5
General Electric Signa Twin Speed 1.5T						
sagittale, coronare und transversale T2-gewichtete FSE	3750-6000	90	180°	352 x 352	300	5
transversale T1-gewichtete GRE mit Fettsättigung	185	4,2	90°	256 x 224	300	5
coronare dreidimensionale T1-gewichtete SPGR (nach i.v.-Gabe von Gadovist)	auto	min 48	45°	256 x 224	480	3 (ov: 1,5)
sagittale, coronare und transversale T1-gewichtete LAVA	k.A.	k.A.	12°	320 x 256	280	3 (ov: 1,5)
<i>FOV: Field of View; TSE: Turbo Spin Echo; GRE: Gradienten Echo; FSE: Fast Spin Echo; SPGR: Spoiled Gradient Recalled; i.v.: intravenös; LAVA: Liver Acquisition with Volume Acceleration; ov: overlap; k.A.: keine Angaben;</i>						

Tabelle 2: Verwendete MRT-Protokolle. Die MR-Angiographie wurde in den postinterventionellen Kontrollen nicht mehr regelhaft durchgeführt.

In den einzelnen, hier zusammengefassten Veröffentlichungen erfolgte eine an der jeweiligen Fragestellung orientierte Auswertung der MRT-Daten.

So wurden zum Teil mittels MRT zusätzlich die frühen morphologischen Veränderungen an Myometrium und Leiomyomen infolge der induzierten Ischämie ausgewertet. Im Rahmen einer prospektiven Auswertung erhielten 15 Patientinnen neben der präinterventionellen MRT

weitere Kontrollen innerhalb der ersten Stunde nach erfolgter UAE, 48-72 Stunden nach UAE sowie im kurzfristigen Verlauf. Zusätzlich zu den üblichen anatomischen Beschreibungen erfolgte die Bestimmung der Ischämie von Leiomyomen und Myometrium durch zwei erfahrene Untersucher im Konsensverfahren. Dabei erfolgte bzgl. der Perfusion der Leiomyome lediglich die Beschreibung einer vollständigen bzw. unvollständigen Ischämie, allerdings einzeln für jedes nachgewiesene Leiomyom. Die Ausdehnung der Ischämie des Myometriums wurde sowohl regional (Fundus, Corpus, Cervix) als auch zonal (Endometrium und inneres Myometrium/Junktionalzone, mittleres Myometrium, äußeres Myometrium) bestimmt. Die zonale Gliederung der uterinen Anatomie, wie sie in der MRT sichtbar ist und anhand derer die entsprechende Zuordnung der Ischämie erfolgte, wird in Abbildung 1 veranschaulicht (49).

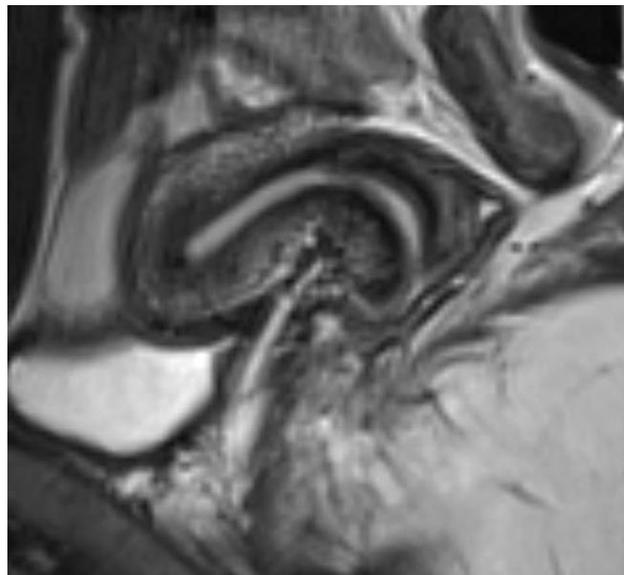


Abbildung 1: Normale zonale Gliederung des Uterus in der T2-Wichtung. Von innen nach außen lassen sich das stark hyperintense Endometrium, direkt benachbart die hypointense myometrische Junktionalzone und das breite intermediärintense Myometrium unterscheiden.

Zur Evaluation der Rolle der durch die Embolisationsbehandlung erreichten Infarzierung der Myomlast wurden 115 Patientinnen prospektiv eingeschlossen und erhielten eine zusätzliche MRT-Untersuchung 48-72 Stunden nach UAE. In dieser wurde das Ausmaß der Infarzierung der Myomlast durch zwei erfahrene Radiologen getrennt voneinander bestimmt. Dabei erfolgte eine Graduierung in 10 %-Schritten (100 %, 90-99 %, 80-89 %, usw.) für die Gesamtheit aller Myome. Anschließend wurden für die weitere klinische Beobachtung drei Gruppen gebildet und die Patientinnen entsprechend zugeordnet (Gruppe I: 100 % Infarzierung der Myomlast; Gruppe II: mit mindestens 90 % fast vollständige Infarzierung aller Myome; Gruppe III: mit 0-89 % nur unvollständige Infarzierung der Myome).

Die präinterventionelle MRT diente auch der Bestimmung der Ausdehnung der Adenomyosis uteri, erneut durch zwei unabhängige und erfahrene Radiologen. Unterschieden wurde dabei zunächst die fokale von der diffusen Adenomyose sowie die reine von der mit Myomen vergesellschafteten Adenomyose. Letztere wurde weiter unterteilt. Waren die Leiomyome größer als 5 cm und/oder wölbten die Oberfläche des Cavums um mehr als 2/3 vor, galt in diesen Fällen die uterine Leiomyomatose als dominant. Auch das Vorliegen von hauptsächlich Druckbeschwerden wurde in solchen Fällen als Hinweis auf eine dominante Leiomyomatose gewertet. Waren bei geringer Gesamtmyomlast die Myome kleiner als 5 cm und/oder hatten keinen relevanten Kontakt zum Cavum uteri, so galt die Adenomyose als dominantes Geschehen.

2.4 Klinische Verlaufskontrolle

Alle Patientinnen füllten vor Therapie selbständig einen klinischen Fragebogen aus, welcher aus zwei Teilen bestand. In einem ersten standardisierten Teil wurde das Vorhandensein und die Art von Blutungs- und Druckbeschwerden dokumentiert – genauer nach Länge, Intensität, Schmerzhaftigkeit und Regelmäßigkeit der Menstruationsblutung sowie nach Völlegefühl, Miktions- und Defäkationsbeschwerden. Zusätzlich wurden medikamentöse und chirurgische Vorbehandlungen sowie ein eventueller Kinderwunsch erfragt. Abschließend wurden die Patientinnen gebeten, ihr Beschwerdebild in eine der drei Kategorien „dominante Blutungsbeschwerden“, „dominante Druckbeschwerden“ oder „gleichwertige Blutungs- und Druckbeschwerden“ einzuordnen. Zu den Zeitpunkten der klinischen Verlaufskontrollen wurde in einem dazu passenden Fragebogen die Veränderung des Beschwerdebildes mit den Antwortmöglichkeiten „nicht mehr vorhanden“, „deutlich gebessert“, „leicht gebessert“, „unverändert“ und „verschlechtert“ erfasst. Außerdem wurde nach zwischenzeitlich notwendigen therapeutischen Maßnahmen, von medikamentös bis hin zu operativ, und einer Schwangerschaft gefragt.

Der zweite Teil bestand aus dem validierten und krankheitsspezifischen UFS-QOL (Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life)-Fragebogen, entwickelt von Spies et al., in einer offiziellen Übersetzung ins Deutsche (50). Die Verwendung des Fragebogens wurde durch die Autoren und die amerikanische Gesellschaft für Interventionelle Radiologie (SIR: Society of Interventional Radiology) als Rechteinhaber genehmigt. Die insgesamt 37 Fragen des Bogens ermitteln die Schwere der klinischen Symptomatik und v.a. deren Auswirkung auf alltägliche Lebenssituationen, wobei jeweils die Erfahrungen der letzten drei Monate in die Bewertung einfließen sollen. Die ersten 8 Fragen beleuchten die Symptomschwere, wobei die Patientinnen auf die Frage „Wie sehr hat Ihnen in den letzten 3 Monaten folgendes zu schaffen gemacht:“ auf einer 5-Punkte-Skala mit den Optionen „1 = überhaupt nicht“, „2 =

ein wenig“, „3 = mäßig“, „4 = ziemlich“ oder „5 = sehr“ antworten konnten. Zur Frage stehen beispielsweise „Starke Blutungen während Ihrer Periode?“, „Häufiges nächtliches Wasserlassen?“ oder einfach „Müdigkeit?“. Die darauffolgenden 29 Fragen behandeln verschiedene Alltagssituationen und erfragen, wie sehr diese durch die zuvor beschriebenen Beschwerden beeinträchtigt wurden. Auf die Frage „Wie oft haben die Beschwerden im Zusammenhang mit Ihren Gebärmuttermyomen ...?“ konnten die Patientinnen erneut auf einer 5-Punkte-Skala antworten, diesmal mit den Optionen „1 = nie“, „2 = selten“, „3 = manchmal“, „4 = oft“ und „5 = immer“. Die vervollständigten Fragen lauteten dann z.B. „...dazu geführt, dass Sie sich müde oder erschöpft gefühlt haben?“, „...Ihre Kontakte und Unternehmungen mit anderen Menschen (z.B. ins Kino, in ein Restaurant oder auf eine Party gehen) beeinträchtigt?“, oder „...Ihr sexuelles Verlangen gedämpft?“. Die 29 Fragen zur Lebensqualität ergeben einen Gesamtpunktwert für dieselbe (Gesamtlebensqualität), sind jedoch noch, für die Patientinnen nicht ersichtlich, in 6 Untergruppen zu verschiedenen Schwerpunkten geteilt – „Besorgnis“, „Aktivitäten“, Energie/Stimmung“, „Kontrolle“, „Selbstbewusstsein“ und „Sexualität“. Die Auswertung der Fragen erfolgte entsprechend der Anleitung der Autoren, wobei die erreichten Punkte für die Symptomschwere, die Gesamtlebensqualität sowie auch getrennt für die 6 Unterkategorien der Lebensqualität auf eine Skala von 0 bis 100 Punkte normalisiert werden. Für die Symptomschwere steht dabei ein niedriger Punktwert für eine geringere Symptomatik, bzgl. der Lebensqualität bedeutet ein höherer Punktwert mehr Lebensqualität und damit ein besseres klinisches Befinden. Der UFS-QOL-Fragebogen war zu jedem Zeitpunkt identisch.

Klinische Verlaufskontrollen mittels Fragebogen wurden nach 3, 6 und 12 Monaten sowie anschließend in jährlichen Abständen angestrebt und erfolgten postalisch, telefonisch, per Fax oder mittels verschlüsseltem Online-Fragebogen.

2.5 Methoden der statistischen Auswertung

Die allgemeine Präsentation der demographischen sowie der klinischen Daten erfolgte entsprechend ihrer nicht-parametrischen Verteilung mittels Median und Spannweite, bzw. der Quartile (Q = 25. und 75. Perzentile). Nominale Variablen wurden mit absoluter Zahl und dem entsprechenden Prozentsatz angegeben. Im Verlauf dokumentierte Differenzen der Uterus- und Myomvolumina sowie der Punktwerte des UFS-QOL-Fragebogens wurden jeweils mit Median und dazugehörigem 95 % Konfidenzintervall (KI) beschrieben. Auf ihre statistische Signifikanz wurden diese Differenzen mittels passender statistischer Tests entsprechend ihres Skalenniveaus, ihrer Verteilung und Verbundenheit untersucht. Zur Anwendung kamen dabei der Kruskal-Wallis-Test für multiple unverbundene metrische Stichproben, der Wilcoxon- und der Mann-Whitney-Test für jeweils zwei verbundene bzw. unverbundene metrische Stichproben und der Chi-Quadrat-Test für die Analyse der Verteilung nominaler Variablen. Das Ausmaß der Infarzierung der Myomlast wurde durch zwei Untersucher getrennt voneinander bestimmt. Die Interrater-Reliabilität bzw. Urteilerübereinstimmung wurde mittels Cohen's Kappa ermittelt. Bei entsprechend hoher Übereinstimmung ergibt sich ein signifikanter Wert für Kappa nahe 1, bei einer möglichen Verteilung zwischen 0 und 1.

Besondere statische Verfahren stellen die Kaplan-Meier- sowie die Cox-Regressionsanalyse dar. Sie sind geeignet, auch zensierte Daten, also wenn Patienten nicht die gleiche Beobachtungsdauer aufweisen, verlässlich auszuwerten und Ereigniswahrscheinlichkeiten für den gesamten Beobachtungszeitraum zu bestimmen. Das Patientenkollektiv kann dabei in Gänze betrachtet werden oder je nach Fragestellung in verschiedene klinische Beobachtungsgruppen unterteilt werden. Als Ereignis wurde im Rahmen der hier vorgestellten Arbeiten das klinische Therapieversagen mit ausbleibender Verbesserung oder

Rückkehr der klinischen Beschwerden bzw. bereits notwendiger Reintervention definiert. Im Rahmen der Cox-Regressionsanalyse konnte zudem der Einfluss verschiedener anatomischer, klinischer und technischer Variablen auf das gewählte Ereignis untersucht und quantifiziert werden. Neben der graphischen Ausgabe der Ergebnisse in entsprechenden Überlebenskurven sowohl für die Kaplan-Meier- als auch die Cox-Regressionsanalyse, wurden die gebildeten Gruppen im Rahmen ersterer mittels Log-Rang-Test miteinander verglichen. Für die Cox-Regressionsanalyse erfolgte zusätzlich die Angabe der Hazard Ratio mit 95 % Konfidenzintervall (KI) und zugehörigem P-Wert als Maß für die Stärke des Zusammenhangs bzw. des Einflusses auf das Ereignis. Zur Anwendung kamen diese statistischen Verfahren in den Originalarbeiten 2, 3, 4 und 6, wobei in Originalarbeit 3 das Kollektiv nicht weiter unterteilt wurde, wohingegen in Originalarbeit 2 und 4 eine vergleichende Betrachtung der Verläufe je nach Grad der erreichten Infarzierung der Myomlast erfolgte. Bzgl. der Kaplan-Meier-Analyse in Originalarbeit 6 wurde das Patientenkollektiv erstens in diejenigen mit reiner Adenomyose und diejenigen mit gleichzeitig vorliegenden Leiomyomen, und zweitens unter allen Frauen mit Adenomyose und gleichzeitiger Leiomyomatose in diejenigen mit Dominanz der Adenomyose bzw. diejenigen mit Dominanz der Leiomyomatose unterteilt. Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung des Statistikprogramms SPSS (Versionen 11.5 und 13: SPSS Corporation, Chicago, IL, USA; Version 19: IBM Corporation New York, NY, USA). Das Signifikanzniveau lag bei $P = 0,05$.

3. Eigene Arbeiten

3.1 Frühe Perfusionsänderungen von Myometrium und Leiomyomen nach Uterusarterienembolisation (Originalarbeit 1)

Zielsetzung dieser ersten hier vorgestellten Originalarbeit ist die Dokumentation der frühen Veränderungen in der Organ- und Myomperfusion, die infolge der transarteriellen Partikelembolisation auftreten, sowie deren Verlauf über einen kurzfristigen Beobachtungszeitraum. Hergeleitet wurde diese Fragestellung aus dem Streben nach einer möglichst zielgerichteten, auf die Myome beschränkten Embolisation unter Schonung des umgebenden Myometriums. Dies sollte mittels kalibrierter Embolisate entsprechender Größe und einem limitierten Embolisationsprotokoll erreicht werden (51,52). Hierbei wird nicht bis zur vollständigen Stase des Blutflusses in der Arteria uterina, sondern lediglich bis zur Devaskularisation der Myomlast embolisiert. Von einer möglichst gezielten Embolisation verspricht man sich einen schonenderen, weniger schmerzhaften Eingriff, wie dies in Fällen mit einseitiger UAE bei entsprechend nur einseitiger Myomversorgung eindrücklich zu beobachten ist (53). Diese Patientinnen haben peri- und postinterventionell deutlich geringere Schmerzen als diejenigen Frauen mit bilateraler Embolisation. Auf der anderen Seite zeigten Einzelberichte über Verläufe mit vollständigen Uterusnekrosen bzw. sehr protrahiert reversiblen Ischämien, wie wenig über den Verlauf der induzierten Ischämie der gesamten Gebärmutter nach UAE bekannt ist (54–56).

Zur Klärung dieser Frage wurden 15 Patientinnen prospektiv eingeschlossen und erhielten vor sowie innerhalb der ersten Stunde nach erfolgreicher bilateraler Uterusarterienembolisation eine kontrastmittelgestützte MRT. Weitere bildgebende Kontrollen erfolgten nach 48-72 Stunden sowie nach im Median 5 Monaten. Hierbei wurde jeweils die Infarzierung aller

Myome ab einer Größe von 1 cm sowie das Ausmaß der Ischämie von Endo- und Myometrium nach regionaler (Fundus, Corpus, Cervix) und zonaler (Endometrium sowie inneres, mittleres und äußeres Myometrium) Zuordnung bestimmt.

Eine vollständige Infarzierung der Myomlast wurde bei 10/15 Patientinnen erreicht. Bei den übrigen zeigten sich insgesamt 11 Leiomyome nach UAE noch partiell perfundiert. Tumorgewebe, welches unmittelbar nach UAE ischämisch war, erholte sich im weiteren Verlauf nicht wieder und blieb von der Perfusion ausgespart. Erhaltenes, also unmittelbar nach UAE weiter perfundiertes Myomgewebe zeigte keinen verzögerten ischämischen Effekt und blieb auch in den folgenden Kontrollen vital.

Anders verhielt es sich mit der Perfusion von Endo- und Myometrium. Unmittelbar nach UAE zeigte sich bei allen Patientinnen eine ausgeprägte Perfusionsrestriktion von Endometrium und dem subendometrialen inneren Myometrium, der Junktionalzone, in Fundus und Corpus uteri. Bei 13/15 Frauen war auch die breite mittlere Schicht des Myometriums betroffen. Lediglich die schmale subseröse äußere Schicht des Myometriums und die Cervix uteri blieben weitestgehend unberührt. Anders als bei den Myomen erholte sich diese Ischämie jedoch nahezu vollständig bereits bis zur Kontrolle nach 48-72 Stunden, in der nur noch 4/15 Patientinnen Perfusionsdefekte der inneren Zonen aufwiesen, bis schließlich zur Wiederherstellung einer völlig normalen myometranen Perfusion nach 5 Monaten.

Folglich führt auch die UAE unter Verwendung eines limitierten Embolisationsprotokolls und kalibrierter Partikel für eine auf die Tumorgefäße zielgerichtete Embolisation regelmäßig zu einer ausgedehnten, jedoch nur transienten Ischämie von Endo- und Myometrium. Die Ischämie erfolgreich devaskularisierter Myome hingegen ist von Dauer.

J Vasc Interv Radiol. 2010 Sep;21(9):1347-53.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2010.05.008>

Effect of uterine artery embolization on uterine and leiomyoma perfusion: evidence of transient myometrial ischemia on magnetic resonance imaging.

Scheurig-Muenkler C, Wagner M, Franiel T, Hamm B, Kroencke TJ.

PURPOSE:

To document immediate and short-term changes in uterine perfusion after uterine artery embolization (UAE).

MATERIALS AND METHODS:

Fifteen patients (median age, 42 years) underwent UAE with tris-acryl gelatin microspheres and a limited embolization protocol. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging was performed before therapy and 1 hour (immediate), 48-72 hours (subacute), and a median of 5 months (short-term follow-up) after UAE to determine uterine and leiomyoma perfusion. Leiomyomas with a minimum diameter of 10 mm were included. Changes in regional (ie, fundus/body/cervix), zonal (ie, endometrium/inner/middle and outer myometrial layer), and leiomyoma perfusion were documented.

RESULTS:

UAE was technically successful in all patients. Immediate contrast-enhanced MR imaging revealed ischemia of the uterine body and fundus. The endometrium and inner myometrial layer was involved in all 15 patients; the middle layer was also involved in 13. Ischemic defects were seen in the outer layer in one patient but never in the cervix. Subacute follow-up showed reperfusion of the myometrium in 73% of patients. Ischemic defects occurred in the endometrial and junctional zone in four patients and in the middle zone in one. Five-month follow-up showed perfusion of all uterine layers in all patients. Ten patients had complete infarction of all leiomyomas; five presented with 11 partially perfused leiomyomas.

CONCLUSIONS:

Limited bilateral UAE leads to transient uterine ischemia, particularly involving the endometrium and inner and middle zone of the myometrium of the uterine body and fundus. The cervix and subserosal layer are spared. Complete reperfusion of myometrial tissue is observed within 48-72 hours in most cases, whereas ischemic leiomyomas undergo irreversible infarction.

3.2 Klinischer Langzeitverlauf nach Uterusarterienembolisation in der Behandlung symptomatischer Gebärmuttermyome (Originalarbeit 2)

Für die endgültige Akzeptanz einer neuartigen Therapiealternative sowohl bei Patientinnen als auch überweisenden Kollegen anderer Fachdisziplinen ist neben dem rein technischen Erfolg selbstverständlich auch der klinische Nutzen der Behandlung von entscheidender Bedeutung. Dieser muss den Betroffenen eine langfristig zufriedenstellende Besserung ihrer Beschwerden gewährleisten oder diese sogar ganz beseitigen. Um dies zu untersuchen, wurden die prospektiv erhobenen klinischen Verlaufsdaten aller von Oktober 2000 bis Oktober 2007 mittels UAE behandelten Patientinnen ausgewertet und veröffentlicht.

Von den 380 konsekutiv eingeschlossenen Frauen lag von 304 Patientinnen (80 %) eine mindestens dreijährige Verlaufskontrolle zur Auswertung vor. Das mediane Verlaufsintervall betrug dabei 5,7 Jahre (Spannweite: 3,1-10,1 Jahre), das mediane Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Embolisation lag bei 44 Jahren (Spannweite: 33-64 Jahre). Während des Beobachtungszeitraums von bis zu 10 Jahren trat bei 54/304 Patientinnen ein klinisches Therapieversagen im Sinne von fortbestehenden oder nach nur kurzzeitiger Besserung zurückkehrenden Blutungs- und/oder Druckbeschwerden auf. Die übrigen 250 Patientinnen berichteten von einer anhaltenden deutlichen Besserung der Beschwerden bzw. einer Beschwerdefreiheit. Gemäß Kaplan-Meier-Analyse betrug das kumulative reinterventionsfreie Überleben zum Ende des Beobachtungszeitraums 76,7 %. Das bedeutet, dass gut 3/4 aller Patientinnen langfristig erfolgreich behandelt werden konnten. In einer ebenfalls durchgeführten Cox-Regressionsanalyse zur Bewertung möglicher einflussnehmender klinischer Faktoren auf den Verlauf konnte gezeigt werden, dass keiner der Faktoren Uterus- und Myomgröße, Myomlage und -zahl, oder die klinische Symptomatik entscheidend für den Erfolg der Therapie sind und daher keine entsprechende

Patientenselektion zulassen. Lediglich das Alter zeigte einen signifikanten Zusammenhang zum Verlauf. So hatten Frauen, die zum Zeitpunkt der Embolisation jünger als 40 Jahre waren ein doppelt so hohes Risiko für ein Therapieversagen wie Frauen über 45 Jahre ($P = 0,049$). Das kumulative reinterventionsfreie Überleben dieser beiden Altersgruppen lag zum Ende des Beobachtungszeitraums bei 68 % bzw. 85 %.

Unter den 54 Patientinnen mit klinischem Therapieversagen entschieden sich 46 für eine weiterführende Behandlung, überwiegend einer Hysterektomie. Neun Frauen unterzogen sich einer erneuten UAE. Als Ursache für einen ausbleibenden Erfolg der ersten Therapie wurde die unvollständige Infarzierung der Myomknoten ausgemacht, welche in einer zur Kontrolle durchgeführten kontrastmittelgestützten MRT sichtbar wurde. Neben der erneut durchgeführten bilateralen UAE erfolgte in zwei Fällen auch eine einseitige ergänzende Ovararterienembolisation (OAE) bei relevanter kollateraler Myomversorgung. Der Stellenwert des Ausmaßes der Myominfarzierung und die Rolle der ergänzenden OAE werden in den Originalarbeiten 4 und 5 im Detail behandelt. Alle neun Frauen berichteten nach der zweiten Embolisationsbehandlung über ein anhaltend positives Behandlungsergebnis nach im Median 5,3 Jahren (Spannweite: 4,3-7,8 Jahre).

Ein weiterer entscheidender Verlaufsparemeter nach einer Embolisation der Arteriae uterinae ist der Eintritt der Menopause und die Frage, ob dieser infolge der Therapie und einer möglicherweise begleitenden Ischämie der Adnexregion verfrüht auftritt. Von den 250 erfolgreich behandelten Patientinnen berichteten 57 über den Eintritt der Menopause in einem medianen Alter von 51 Jahren. Dies entspricht exakt dem mittleren Menopausenalter der Normalbevölkerung westlicher Industrienationen (57).

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

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

Clinical long-term outcome after uterine artery embolization: sustained symptom control and improvement of quality of life.

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

PURPOSE:

To evaluate long-term clinical efficacy of uterine artery embolization (UAE) for uterine fibroids with respect to symptom control and improvement in quality of life.

MATERIALS AND METHODS:

Between October 2000 and October 2007, 380 consecutive women underwent UAE. To determine long-term efficacy, the rate of reinterventions (ie, repeat UAE, hysterectomy, myomectomy) and the clinical response regarding symptoms related to bleeding and bulk were documented. Persistence, worsening, or recurrence of symptoms and reinterventions were classified as treatment failure (TF). The cumulative rate of freedom from TF was determined by Kaplan-Meier analysis. Cox regression was used to identify possible clinical or morphologic predictors of outcome. Secondary outcome measures were changes in disease-specific quality of life and onset of menopause.

RESULTS:

Follow-up was available for a median of 5.7 years (range, 3.1-10.1 y) after treatment in 304 of 380 (80%) patients. There were 54 TFs with subsequent reintervention in 46 women. Kaplan-Meier analysis revealed a cumulative TF rate of 23.3% after 10 years. Cox regression demonstrated a significantly higher likelihood of TF in patients <40 years old compared with patients >45 years old (hazard ratio, 2.28; $P = .049$). Women without TF showed sustained normalization of disease-specific quality of life ($P < .001$). Cessation of menstruation at a median age of 51 years was reported by 57 (22.8%) of 250 women.

CONCLUSIONS:

UAE leads to long-term control of fibroid-related symptoms and normalization of quality of life in approximately 75% of patients. Younger women seem to have a higher risk of TF than older women closer to menopause.

3.3 Veränderungen der krankheitsspezifischen Lebensqualität im langfristigen Verlauf nach Uterusarterienembolisation in der Behandlung symptomatischer Gebärmuttermyome (Originalarbeit 3)

Das Beschwerdebild, welches Gebärmuttermyome verursachen, lässt sich in der Regel anhand der klinischen Parameter Blutungs- und Druckbeschwerden gut umreißen. Jedoch sind das Ausmaß der Beeinträchtigung und auch die Wahrnehmung einer Besserung der Beschwerden individuell höchst unterschiedlich. Zudem mögen sich die Beschwerden zwar gebessert haben, jedoch können sie auch in gemilderter Form noch immer entscheidend in alltägliche Abläufe eingreifen und daher die Lebensqualität weiter beeinträchtigen. Um den therapeutischen Effekt der Behandlung symptomatischer Gebärmuttermyome mittels UAE auf die krankheitsspezifische Lebensqualität zu ermitteln, wurde die folgende Studie durchgeführt.

Zweiundachtzig konsekutiv behandelte Patientinnen wurden eingeschlossen und füllten vor UAE jeweils selbständig den UFS-QOL Fragebogen aus. Dies taten sie erneut nach einem medianen Verlaufszeitraum von 8 Monaten (Spannweite: 3-20 Monate) sowie nach 6,3 Jahren (Spannweite: 5-7,6 Jahre). Insgesamt erlebten 13 Frauen ein klinisches Therapieversagen, was einer kumulativen Rate von 14,6 % nach 70 Monaten entsprach. Die Auswertung der Lebensqualität und der verbundene Vergleich zu den Ausgangswerten vor UAE erfolgten nur für die Frauen, die kein Therapieversagen angaben.

Bereits im kurzfristigen Verlauf zeigte sich eine signifikante Verbesserung aller Subgruppen des UFS-QOL Fragebogens ($P < 0,001$). Dabei sank der mediane Wert für die Symptomschwere von 43,75 Punkten (Q: 28,13-53,13) auf 10,94 Punkte (Q: 6,25-25), während die Gesamtlebensqualität von 62,93 Punkten (Q: 44,83-78,45) auf 93,97 Punkte (Q:

83,62-99,14) anstieg. Die stärkste Steigerung zeigten dabei die Untergruppen zu „Aktivitäten“, „Kontrolle“ und „Sexualität“ mit einer Verbesserung um im Median 26,79 Punkte (KI: 17,86-39,28), bzw. 25 Punkte (KI: 15-30) und ebenfalls 25 Punkte (KI: 12,50-37,50). In der Fragenkategorie „Aktivitäten“ wird insbesondere der Einfluss der Krankheit auf physische und soziale Aktivitäten in alltäglichen Abläufen, aber auch beim Sport, auf Reisen usw. beurteilt. Die Fragen der Kategorie „Kontrolle“ zielen insbesondere auf den Verlust derselben über die eigene Gesundheit und die eigene Zukunft und Lebensplanung ab. Bei der Erhebung der „Sexualität“ wird v.a. das Vermeidungsverhalten bzgl. sexueller Handlungen aufgrund der krankheitsspezifischen Symptome angesprochen.

Im langfristigen Verlauf erreichen schließlich die Symptomschwere mit im Median 0 Punkten (Q: 0-10,94) den niedrigst möglichen, die Kategorien zur Lebensqualität mit durchweg 100 Punkten die höchst möglichen Punktwerte. Die Gesamtlebensqualität erreicht ebenfalls die obere Grenze der Skala von im Median 100 Punkten (Q: 96,12-100). Diese Verbesserung ist noch einmal signifikant zu den Werten im kurzfristigen Verlauf, für die Symptomschwere mit $P = 0,006$ und die Gesamtlebensqualität mit $P = 0,041$.

Damit konnte gezeigt werden, dass der therapeutische Effekt nicht nur effizient die bekannten Beschwerden rund um die Regelblutung und den raumfordernden Effekt der Myome im Becken behandelt, sondern damit auch zur Normalisierung der krankheitsspezifischen Lebensqualität beiträgt. Dieser Effekt ist dabei von langfristiger Dauer und stabilisiert sich über die Zeit zunehmend.

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

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

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

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

BACKGROUND:

To investigate the long-term changes in health-related quality of life (HRQOL) after uterine artery embolization (UAE) for symptomatic fibroids, we conducted a prospective cohort study.

METHODS:

Eighty-two women completed the validated uterine fibroid symptom and QOL (UFS-QOL) questionnaire before UAE. Short-term results after a median of 8 months (range: 3-20) have been published previously. Patients were asked to complete the questionnaire again after a median of 6.3 years (range: 5-7.6). Secondary outcome measures were the frequency of additional surgical or endovascular procedures due to treatment failure and the menstrual status.

RESULTS:

A total of 4/82 patients (5%) were lost to follow-up. Of the remaining 78 patients, 11 underwent surgery or repeat UAE (hysterectomy n = 6, myomectomy n = 1, UAE n = 4) at a median of 13 months (range: 5-70) after UAE. Two patients failed clinically but did not undergo a second intervention. The overall treatment failure rate 6 years after UAE was 17%. Clinical long-term follow-up regarding symptom control and quality of life was available in the remaining 65 patients. Symptom severity scores decreased from a median of 37.50 (quartile range, QR: 28.13-53.13) to 0.00 (QR: 0.00-10.94) ($P < 0.001$), whereas the HRQOL total score increased from a median of 64.66 (QR: 46.34-79.10) to 100.00 (QR: 96.12-100.00) ($P < 0.001$). Both scores also improved significantly compared with short-term results ($P = 0.006$ and $P = 0.041$). Permanent amenorrhea was observed in five patients at a median of 18 months (range: 10-46) after UAE and at a mean patient age of 50 years.

CONCLUSIONS:

UAE leads to durable relief of fibroid-related symptoms and sustained improvement in HRQOL. After 6 years, clinical failure can be expected in 17%, and most of these patients require secondary invasive treatment.

3.4 Prädiktoren für ein klinisches Therapieversagen nach Uterusarterien-embolisation in der Behandlung symptomatischer Gebärmuttermyome (Originalarbeit 4)

Der klinische kurz- wie langfristige Therapieerfolg konnte in zahlreichen Arbeiten eindrücklich demonstriert werden und trug zur Verbreitung der UAE als minimal invasive Behandlungsalternative zum operativen Vorgehen bei (58–60). Im Langzeitverlauf zeigte sich, dass ca. 25 % der behandelten Frauen keinen dauerhaften Erfolg der UAE erlebten. Daher gilt es zu klären, welche technischen, anatomischen und klinischen Faktoren Einfluss auf den Therapieerfolg nehmen und ob sich hieraus evtl. Parameter für eine verbesserte Patientenselektion bereits vor Therapie oder für eine gezielte Nachsorge ableiten lassen.

In einer hierzu angelegten prospektiven Studie wurden 115 konsekutiv behandelte Frauen anhand der erreichten Infarzierungsrate aller Leiomyome, bestimmt in 10 %-Schritten mittels kontrastmittelgestützter MRT 48-72 Stunden nach UAE, in drei verschiedene Gruppen unterteilt. Eine vollständige Infarzierung aller Myomanteile zeigte sich in 60 Fällen (Gruppe I), eine fast vollständige Infarzierung, also mit einer Devaskularisation zu mindestens 90 %, in weiteren 32 Fällen (Gruppe II). Bei den übrigen 23 Patientinnen konnte lediglich eine partielle Infarzierung von unter 90 % der gesamten Myomlast erreicht werden (Gruppe III), im Median entsprach dies 50-59 %. Nach einem medianen Verlaufszeitraum von 7,2 Jahren (Spannweite: 5,1-9,6 Jahren) konnten die klinischen Verlaufsdaten von 96 (83,5 %) Frauen erhoben werden (Gruppe I: 45/60; Gruppe II: 29/32; Gruppe III: 22/23). Neben der Infarzierung als Maß des technischen Erfolges der UAE wurden auch das Alter sowie anatomische Variablen (Uterusvolumen, Volumen und Lage des größten Myoms, Zahl der Myome) und klinische Symptome (Blutungsbeschwerden, Druckbeschwerden) in die Cox-Regressionsanalyse eingebunden.

Den mit Abstand stärksten Einfluss auf den Therapieerfolg zeigte dabei der Grad der erreichten Infarzierung der Myomlast. Während sich Gruppe I und II im Verlauf bzgl. ihres kumulativen reinterventionsfreien Überlebens, welches zum Ende des Beobachtungszeitraums bei 97 % bzw. 98 % lag, kaum unterschieden, lag dieses bei Patientinnen der Gruppe III bei nur 57 %. Dies unterschied sich signifikant zu den Gruppen I und II ($P < 0,001$). Dabei leitete sich ein 22,2-fach höheres Risiko für das Eintreten eines Therapieversagens für Patientinnen der Gruppe III gegenüber Patientinnen mit vollständiger Myominfarzierung in der Gruppe I ab. Darüber hinaus zeigte sich in dem untersuchten Kollektiv ein 5,1-fach höheres Risiko für Patientinnen mit reinen Blutungsbeschwerden gegenüber Patientinnen, die sowohl Blutungs- als auch Druckbeschwerden angaben. Die Kombination der nachteiligen Variablen „unvollständige Infarzierung (Gruppe III)“ und „reine Blutungsbeschwerden“ zeigte im Vergleich zur Kombination der positiven Variablen „vollständige Infarzierung (Gruppe I)“ und „gleichwertig Blutungs- und Druckbeschwerden“ ein 40,5-fach höheres Risiko für ein Therapieversagen. So benachteiligte Patientinnen erlebten nach bereits 4 Jahren zu 94 % ein Therapieversagen, wohingegen eine Infarzierung von mindestens 90 % der Myomlast bei ebenfalls Patientinnen mit reinen Blutungsbeschwerden in nur ca. 10 % zu einem klinischen Therapieversagen führte.

Alle übrigen untersuchten Parameter blieben in ihrem Einfluss auf den Therapieerfolg unbedeutend. Der Stellenwert der erreichten Infarzierungsrate für den klinischen Erfolg der Behandlung, insbesondere für Frauen mit dominanten Blutungsbeschwerden, konnte jedoch eindrücklich belegt werden. Dies sollte in der Interventionsplanung und in der Bewertung des technischen Erfolges Rücksicht finden.

Eur J Radiol. 2012 May;81(5):e727-31.

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

Treatment failure after uterine artery embolization: prospective cohort study with multifactorial analysis of possible predictors of long-term outcome.

Scheurig-Muenkler C, Koesters C, Grieser C, Hamm B, Kroencke TJ.

PURPOSE:

To evaluate the impact of baseline characteristics and residual leiomyoma perfusion after uterine artery embolization (UAE) on clinical long-term outcome.

MATERIALS AND METHODS:

One hundred fifteen patients underwent UAE. All patients were divided into three groups according to achieved infarction rate determined on contrast-enhanced magnetic resonance imaging within 48-72 h after UAE (I: 100%, n=60; II: 90-99%, n=32; and III: 0-89%, n=23). Treatment failure and subsequent re-interventions (surgery, repeat UAE) were assessed for each group and compared using Cox regression analysis (CRA) with respect to the following baseline variables: age, uterine and dominant fibroid volume, number of fibroids, location of largest fibroid, and clinical symptoms.

RESULTS:

Long-term follow-up was completed after a median of 7.2 years (range 5.1-9.6) with a response rate of 84%. CRA revealed that patients in group III had a 22.2-fold higher risk ($p<0.001$) of treatment failure than patients in group I, whereas groups I and II did not differ significantly ($p=0.578$). For patients with bleeding-related symptoms only, CRA showed a 5.1-fold higher risk ($p=0.025$) of treatment failure than for patients with equally dominant bleeding- and bulk-related symptoms. A 40.5-fold higher likelihood ($p<0.001$) of treatment failure was observed for patients in group III with bleeding-related symptoms only compared to those in group I with combined bleeding- and bulk-related symptoms.

CONCLUSION:

Incomplete fibroid infarction after UAE is strongly associated with the risk of experiencing treatment failure. Patients with bleeding-related complaints only face the highest likelihood of treatment failure if UAE results in less than 90% fibroid devascularization.

3.5 Die unterstützende Ovararterienembolisation bei relevanter Kollateralversorgung symptomatischer Gebärmuttermyome (Originalarbeit 5)

Entscheidend für den klinischen Erfolg der UAE ist eine möglichst vollständige Infarzierung der symptomatischen Myomlast. Technische Gründe können eine vollständige Embolisation und damit Devaskularisation der Leiomyome verhindern. So können flusslimitierende Spasmen der sondierten Arteria uterina zu einer Fehlinterpretation des angiographischen Endpunktes führen oder das Gefäß ist aufgrund eines ungünstigen Abganges nicht sondierbar. Darüber hinaus ist die relevante Versorgung der Myome über andere Gefäße möglich, weshalb trotz hinreichender Embolisation der Arteriae uterinae das Myomgewebe zumindest partiell am Leben erhalten wird. Die beiden wichtigste Gefäße, welche in der Lage sind, weite Teile der Gebärmutter und damit auch der Leiomyome zu versorgen, sind dabei die Arteriae ovaricae. Laut Literatur nehmen sie in 5 bis 21 % der Fälle relevant an der Versorgung des Uterus und damit potentiell auch an der der Leiomyome teil. Die Bewertung der technischen Machbarkeit und des mittelfristigen klinischen Erfolges einer ergänzenden Ovararterienembolisation (OAE) war Ziel der im Folgenden vorgestellten Studie.

Unter allen 545 Patientinnen, die zwischen Juli 2001 und Juni 2009 mittels UAE behandelt wurden, zeigte sich bei 18 (3,3 %) in der präinterventionellen MR-Angiographie mindestens eine elongierte und geweitete Arteria ovarica, welche möglicherweise den Uterus und die Leiomyome mit versorgte. Dies bestätigte sich bei 13 Patientinnen, deren technische und klinische Daten zur retrospektiven Auswertung kamen. Bei zehn Patientinnen erfolgte jeweils eine unilaterale OAE ergänzend zu einer bilateralen UAE, in drei Fällen als eigenständige Prozedur, in den übrigen sieben Fällen in gleicher Sitzung. Zwei Patientinnen fehlte einseitig die Anlage der Arteria uterina, weshalb nur unilateral embolisiert wurde. Zum Ausgleich zeigten sie jedoch je eine kräftige, die Gebärmutter versorgende Arteria ovarica, welche in

gleicher Sitzung behandelt wurde. Bei einer letzten Patientin war die Arteria uterina einseitig gar nicht angelegt und auf der Gegenseite hypoplastisch ohne relevante Versorgung der Myome. Dafür stellten sich beide Arteriae ovaricae deutlich geweitet dar und zeigten im Zuge der selektiven Angiographie die vollständige Versorgung von Gebärmutter und Myomlast. Hier erfolgte eine bilaterale OAE. Für die Embolisation konnten sowohl TGM als auch PVA-Partikel erfolgreich eingesetzt werden. In einem Fall gelang die tiefe Sondierung der Arteria ovarica bis über die Anastomose auf die Arteria uterina vom Typ II hinweg (61). Nach klassischer Partikelembolisation erfolgte ergänzend der Verschluss dieser Anastomose mittels Platzierung von Platinspiralen (Coils).

Eine postinterventionelle MRT lag bei 11/13 Patientinnen vor. Die technisch erfolgreiche Kombination von UAE und OAE führte dabei in sieben Fällen zu einer vollständigen und in den übrigen vier Fällen zu einer fast vollständigen, mindestens 90 prozentigen Infarzierung der Myomlast. Im medianen Verlauf von 16 Monaten (Spannweite: 4-37 Monate) zeigte sich in zehn Fällen eine klinisch zufriedenstellende Verbesserung oder Beschwerdefreiheit bei erhaltener Menses. Eine Patientin gab eine nur geringe Verbesserung an und die übrigen zwei waren zwar ebenfalls beschwerdefrei, zeigten jedoch nach jeweils unilateraler OAE eine permanente Amenorrhoe. Sie waren zum Zeitpunkt der Behandlung 47 und 48 Jahre alt und waren trotz der eingetretenen Amenorrhoe sehr zufrieden mit dem Behandlungsergebnis.

Die OAE ist im Lichte dieser Auswertung als sichere, ergänzende Methode zur Erreichung des wichtigen bildmorphologischen Endpunktes einer möglichst vollständigen Infarzierung der Myomlast zu werten. Entsprechend hoch ist der klinische Erfolg mit zufriedenstellender Beschwerdebesserung in über 90 % der Patientinnen im mittelfristigen Verlauf.

Ovarian artery embolization in patients with collateral supply to symptomatic uterine leiomyomata.

Scheurig-Muenkler C, Poellinger A, Wagner M, Hamm B, Kroencke TJ.

PURPOSE:

To evaluate the safety and outcome of ovarian artery embolization (OAE) in patients with collateral supply to symptomatic uterine leiomyomata.

MATERIALS AND METHODS:

Thirteen patients with relevant leiomyoma perfusion by way of enlarged ovarian arteries underwent additional OAE during the same (N = 10) or a second procedure (N = 3). Uterine artery embolization (UAE) was performed bilaterally in 10 and unilaterally in 2 patients with a single artery. One patient had no typical uterine arteries but bilaterally enlarged ovarian arteries, prompting bilateral OAE. OAE was accomplished with coil embolization in one and particle embolization in 12 patients. Symptoms before therapy and clinical outcome were assessed using a standardized questionnaire. Contrast-enhanced magnetic resonance (MR) imaging after embolization was available in 11 of 13 patients and was used to determine the percentage of fibroid infarction.

RESULTS:

UAE and OAE were technically successful in all patients. One patient experienced prolonged irritation at the puncture site. Median clinical follow-up time was 16 months (range 4-37). Ten of 13 patients showed improvement or complete resolution of clinical symptoms. One patient reported only slight improvement of her symptoms. These women presented with regular menses. Two patients (15%), 47 and 48 years, both with unilateral OAE, reported permanent amenorrhea directly after embolization. Their symptoms completely resolved. Seven patients showed complete and 4 showed >90% fibroid infarction after embolization therapy.

CONCLUSION:

OAE is technically safe and effective in patients with ovarian artery collateral supply to symptomatic uterine leiomyomata. The risk of permanent amenorrhea observed in this study is similar to the reported incidence after UAE.

3.6 Klinischer Langzeitverlauf nach Uterusarterienembolisation in der Behandlung der Adenomyosis uteri (Originalarbeit 6)

Die organerhaltende operative Therapie der Adenomyosis uteri, insbesondere ausgeprägter, diffuser Infiltrationsformen, ist nur in Einzelfällen möglich, weshalb der UAE in diesen Fällen eine besondere Bedeutung als sowohl minimal invasive als auch organerhaltende Behandlungsalternative zukommen könnte. Dabei gilt es auch, den Einfluss einer oft begleitenden uterinen Leiomyomatose auf das klinische Ergebnis zu untersuchen. Dies war Ziel der letzten hier vorgestellten Studie.

Retrospektiv wurden die Daten von 40 Patientinnen mit reiner Adenomyose oder kombinierter Adenomyose und uteriner Leiomyomatose ausgewertet. Unterteilt wurde dabei in die Gruppen „reine Adenomyose“ (N = 11), „dominante Adenomyose“ (N = 19) und „dominante Leiomyomatose“ (N = 9). Bei einer Patientin ließ sich keine der beiden Entitäten als klinisch oder bildmorphologisch dominant einstufen. Die demographischen Daten bzgl. Alter der Patientinnen und der klinischen Beschwerden unterschieden sich über die Gruppen nicht signifikant. Ersteres lag im Median bei 46 Jahren (Spannweite: 39-56 Jahre). Alle Patientinnen konnten technisch erfolgreich bilateral embolisiert werden und wurden nach im Median 40 Monaten (Spannweite: 5-102 Monate) klinisch verlaufskontrolliert. Dabei war die Behandlung in 29/40 Fällen erfolgreich und führte in den übrigen 11 Fällen zu keiner relevanten Verbesserung bzw. einer raschen Rückkehr der Beschwerden, so dass sich darunter 10 Frauen einer Hysterektomie unterzogen. Alle Fälle eines klinischen Therapieversagens traten unter den Patientinnen auf, die eine reine oder dominante Adenomyose zeigten. Unter den Frauen mit einer der Leiomyomatose untergeordneten Adenomyose wurde kein Therapieversagen dokumentiert. Die aufgrund der zensierten Verlaufsdaten herangezogene Kaplan-Meier-Analyse ergab für die drei Gruppen nach 6 Jahren ein kumulatives

reinterventionsfreies Überleben von 48 % (Standardfehler SE: 17) bei reiner Adenomyose, 58 % (SE:14) bei dominanter Adenomyose und 100 % bei Frauen mit Dominanz der Leiomyome. Aufgrund der geringen Patientenzahl waren die beobachteten Unterschiede jedoch nur näherungsweise signifikant ($P = 0,058$).

Die Lebensqualität aller Frauen ohne eingetretenes Therapieversagen, erhoben mit Hilfe des validierten UFS-QOL-Fragebogens, und damit klinisch erfolgreicher UAE normalisierte sich in allen drei Gruppen auf hohem Niveau ohne signifikante Unterschiede. Die Ergebnisse waren dabei mit denen der Patientinnen mit alleinigem Uterus myomatosus in Originalarbeit 3 vergleichbar.

Die UAE erweitert das Behandlungsspektrum der Adenomyosis uteri und bietet eine sichere Alternative zur sonst indizierten Hysterektomie. Der klinische Langzeiterfolg ist dabei bei reiner oder dominanter Adenomyose mit dem beim Uterus myomatosus nicht vergleichbar, dennoch profitiert langfristig etwa die Hälfte der Betroffenen bzgl. Klinik und Lebensqualität erheblich und umgeht damit ein längeres Leiden unter der Erkrankung bzw. eine Hysterektomie.

Cardiovasc Intervent Radiol. 2012 Jun;35(3):523-9.

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

Uterine artery embolization to treat uterine adenomyosis with or without uterine leiomyomata: results of symptom control and health-related quality of life 40 months after treatment.

Froeling V, Scheurig-Muenkler C, Hamm B, Kroencke TJ.

PURPOSE:

To evaluate the clinical outcome for uterine adenomyosis with or without uterine leiomyomata 40 months after uterine artery embolization (UAE).

METHODS:

Forty women aged 39-56 years (median 46 years) with symptomatic uterine adenomyosis and magnetic resonance imaging findings of uterine adenomyosis with or without combined uterine leiomyomata underwent UAE. Self-perceived changes in clinical symptoms were assessed, and residual symptom severity and health-related quality of life (HRQOL) after UAE were evaluated. Clinical failure was defined as no symptomatic improvement or second invasive therapy after UAE. Results were stratified by the extent of uterine adenomyosis at baseline magnetic resonance imaging.

RESULTS:

Patients were followed for a median of 40 months (range 5-102 months). UAE led to symptomatic control after UAE in 29 (72.5%) of 40 patients while 11 women underwent hysterectomy (n=10) or dilatation and curettage (n=1) for therapy failure. No significant difference between women with pure uterine adenomyosis and women with uterine adenomyosis combined with uterine leiomyomata was observed. Best results were shown for UAE in uterine adenomyosis with uterine leiomyomata predominance as opposed to predominant uterine adenomyosis with minor fibroid disease (clinical failure 0% vs. 31.5%, P=0.058). Throughout the study group, HRQOL score values increased and symptom severity scores decreased after UAE. Least improvement was noted for women with pure adenomyosis.

CONCLUSIONS:

UAE is clinically effective in the long term in most women with uterine adenomyosis.

Symptomatic control and HRQOL were highest in patients with combined disease of uterine adenomyosis but leiomyomata predominance.

4. Diskussion

Seit der ersten Beschreibung des erfolgreichen Einsatzes der UAE in der Behandlung des symptomatischen Uterus myomatosus im Jahre 1995 durch Ravina et al. konnte sich die Methode aufgrund des hohen technischen wie klinischen Erfolges bei gleichzeitiger minimaler Invasivität und niedriger Komplikationsrate als Therapiealternative zum chirurgischen Vorgehen etablieren (39). Zahlreiche Studien belegten das gute therapeutische Ansprechen der Beschwerden im kurz- bis langfristigen Verlauf, wobei dieses in ca. 3/4 aller Betroffenen von Dauer war (40–43,58,59,62,63). Vergleichende retrospektive sowie kontrollierte randomisierte Studien zwischen UAE und den etablierten chirurgischen Behandlungsoptionen, d.h. Hysterektomie und Myomektomie, sehen beide Optionen dabei auf Augenhöhe (64–70). Hauptkritikpunkt an der UAE, insbesondere gegenüber der definitiven Therapie der Erkrankung mittels Hysterektomie, ist die höhere Reinterventionsrate und die damit verbundenen Zusatzkosten, die in den 5-Jahres-Ergebnissen der REST (Randomized Trial of Embolization versus Surgical Treatment of Fibroids)-Studie den zu Beginn bestehenden Kostenvorteil der UAE gegenüber der Operation wieder ausglich (64). Einer vermuteten Kostenexplosion aufgrund einer nur temporären Behandlung stehen verschiedene Fakten entgegen. So konnten wir in Originalarbeit 2 anhand der Auswertung des Langzeitverlaufs des Gesamtkollektivs der in unserer Abteilung mittels UAE behandelten Frauen zeigen, dass es keineswegs zu einem linearen Anstieg der Fälle mit eintretendem Therapieversagen kommt. Vielmehr flachte die Kurve im Verlauf deutlich ab und verblieb, analog zu Daten anderer Langzeitstudien, bei ca. 25 % (60,71). Ein weiterer Anstieg ist dabei allein deshalb schon nicht zu erwarten, da die Mehrzahl der behandelten Frauen bereits in die Menopause übertritt und die Krankheit damit auf natürliche Weise terminiert. Durch die Literatur hinweg liegt das mittlere Patientinnenalter zum Zeitpunkt der UAE bei 43 Jahren, acht Jahre vor dem mittleren Menopausenalter in westlichen Industrienationen

(57,59,64,68,71–73). Mit einem mittleren reinterventionsfreien Überleben von 8,5 Jahren entsprechend der Auswertung in Originalarbeit 2 ist die UAE damit in der Lage, die Mehrzahl der betroffenen Frauen bei einer dokumentiert guten Lebensqualität und ohne große Operation in die Menopause zu überführen. Dies deckt sich auch mit der Beobachtung, dass jüngere Frauen, d.h. jünger als 40 Jahre, ein signifikant höheres Risiko für ein Therapieversagen aufweisen als Frauen, die älter als 45 Jahre sind, was sich mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen deckt (74,75). Erstere sind deutlich weiter von der Menopause entfernt und damit vermutlich empfänglicher für ein zwischenzeitlich wieder zunehmendes Myomwachstum aus unvollständig infarziertem Myomrestgewebe nach UAE oder auch für das Auftreten neuer Myome. Anders als bei Frauen in ihren späten Vierzigern ist auch davon auszugehen, dass die hormonelle Aktivität bei jüngeren Frauen noch deutlich höher ist, was einen entsprechenden Wachstumsreiz für Myomgewebe darstellt.

Ein weiterer Kritikpunkt an der Theorie der unangemessenen Kostensteigerung ist die bislang nicht hinreichend geprüfte Wahl der Zweittherapie. Ein klinisches Therapieversagen der UAE zieht noch immer in den meisten Fällen eine Hysterektomie nach sich. Gründe für das Versagen der Embolisationsbehandlung liegen u.a. in schwierigen anatomischen Verhältnissen, Gefäßspasmen mit Beeinträchtigung des zur Embolisation benötigten freien Blutflusses, einer kollateralen Blutversorgung oder einfach einer Missinterpretation des angiographischen Endpunktes (52,73,76,77). An neun Patientinnen konnten wir zeigen, dass eine erneute UAE, wo nötig auch mit Embolisation einer relevanten Kollaterale, über fünf Jahre hinaus zu positiven klinischen Ergebnissen in all diesen Patientinnen führte. Vergleichbare Ergebnisse präsentierten Yousefi et al. in einem Kollektiv aus 24 Patientinnen, die sich nach initialem Therapieversagen einer erneuten UAE unterzogen (73). Hier zeigten 90 % der zweitbehandelten Frauen nach erneuter UAE einen positiven klinischen Verlauf.

Neben der Kontrolle typischer klinischer und paraklinischer Variablen einer Erkrankung spielt die Bewertung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bzw. der Einfluss einer Behandlung auf diese eine entscheidende Rolle in der Bewertung einer Therapie. Mit dem UFS-QOL Fragebogen von Spies et al. steht seit 2002 ein validiertes Werkzeug zur Verfügung, mit dem eben diese Lebensqualität bei Frauen mit symptomatischen Gebärmuttermyomen krankheitsspezifisch erhoben werden kann (50). Gemäß den Autoren werden die Subgruppen „Besorgnis“ und „Kontrolle“ am stärksten von der Erkrankung beeinträchtigt. Hier schlagen sich vor allem Ängste und erlebte Unannehmlichkeiten bzgl. einer unvorhersehbaren und wechselnd starken Regelblutung nieder. In unserem Kollektiv waren es jedoch die Subgruppen „Aktivitäten“ und „Sexualität“, die vor UAE stärker betroffen waren als die übrigen Untergruppen des Fragebogens. Hier kommt zum Ausdruck, wie sehr alltägliche Unternehmungen und sexuelle Aktivitäten beeinflusst und folglich eingeschränkt werden. Bereits zum kurzfristigen Verlaufszeitpunkt kommt es zu einer vollständigen Normalisierung der Ergebnisse des Fragebogens mit signifikanten Verbesserungen jeder einzelnen Untergruppe. Im weiteren Verlauf werden diese dann nicht nur gehalten, es kommt vielmehr zu einer weiteren Verbesserung, erneut signifikant für die Gruppen „Besorgnis“, „Kontrolle“ und „Sexualität“. Die erneute Verbesserung scheint das wachsende Vertrauen in das erreichte Therapieergebnis widerzuspiegeln, welches zum kurzfristigen Verlaufszeitpunkt vermutlich noch nicht im selben Umfang erreicht werden konnte. Eine solch positive Beeinflussung der Lebensqualität konnte dabei in 83 % der behandelten Frauen erreicht werden.

Interessant ist zudem die deutliche positive Überreaktion in der Bewertung der Lebensqualität der Patientinnen infolge der Behandlung. Bereits im kurzfristigen Verlauf werden die Werte der gesunden Kontrollgruppe in der Validierungsstudie von Spies et al. übertroffen. Diese erreichen für die „Symptomschwere“ im Mittel 22,5 und für die Gesamtlebensqualität 86,4 Punkte, wohingegen das Kollektiv aus Originalarbeit 3 im kurzfristigen Verlauf schon Werte

von 10,94 bzw. 93,97 Punkten erreicht. Im langfristigen Verlauf wird dies noch deutlicher, da hier für die „Symptomschwere“ die niedrigst und die Lebensqualität die höchst möglichen Punktwerte erreicht wurden. Erklären lässt sich dies zum einen durch den oft langen Leidensweg der Patientinnen bis zur zufriedenstellenden Therapie der Erkrankung mittels UAE. Ein solcher Leidensweg ändert sehr wahrscheinlich die spätere Wahrnehmung und die Beurteilung der Lebensqualität im Vergleich zu Frauen, die dies nicht erlebt haben. Ein weiterer möglicher Grund für die überschießend positive Bewertung mag im Sinne einer Rechtfertigungszufriedenheit vorliegen. Die Mehrzahl der Frauen haben aktiv nach einer Alternative zu der ihnen angeratenen operativen Behandlung gesucht und wählten selbständig die Option der UAE. Womöglich werden infolge dessen erzielte Ergebnisse, die eigene Entscheidung rechtfertigend, so positiv wie möglich bewertet.

Vergleichbare Ergebnisse bzgl. der erreichten Lebensqualität erbrachte auch die Auswertung der Langzeitkontrolle des FIBROID Registers (Fibroid Registry for Outcomes Data) (63). Über drei Jahre wurden hier knapp 1300 Frauen beobachtet, wobei eine signifikant gestiegene und sich im Verlauf stetig verbessernde Lebensqualität dokumentiert wurde. Popovic et al. kontrollierten ein kleineres Kollektiv von 39 Frauen über einen Zeitraum von im Mittel 7 Jahren und dokumentierten eine vergleichbare Besserung der Lebensqualität (78). Sämtliche Daten wurden dabei jedoch retrospektiv erfasst und beide Studien hatten nur eine Antwortrate von knapp über 60 %. Der durch diese Arbeiten vorgestellte Verlauf konnte jedoch in Originalarbeit 3 im Rahmen einer prospektiv angelegten Studie mit einer Rücklaufquote von 95 % bestätigt werden.

Die langfristig zufriedenstellende Behandlung der symptomatischen Gebärmuttermyome ist das Ziel der UAE und kann, wie oben beschrieben, in der Mehrzahl der Fälle erreicht werden. Je nach Studie bleibt dieser Erfolg jedoch bis zu 25 % der Frauen vorenthalten. Es blieb zu klären, was die Gründe für ein fehlendes Ansprechen sind und wie Patientenselektion und

Embolisationstechnik Einfluss nehmen können. Allgemeiner Konsens bzgl. der Embolisationsbehandlung war seit jeher, dass die UAE zur Devaskularisation der zumeist kräftig perfundierten Leiomyome und konsekutiv zu deren Regression führen soll. Der unmittelbare wie längerfristige Verlauf der Ischämie und deren qualitative Bedeutung für den klinischen Erfolg blieben dabei lange unklar.

Der typische Schmerzverlauf nach UAE ähnelt dem nach laparoskopischem Verschluss der Arteriae uterinae (Uterine Artery Occlusion, UAO) und konnte durch Lichtinger et al. anhand einer Laktatazidose auch paraklinisch dokumentiert werden (79). Der pH-Abfall spiegelte dabei den postinterventionellen Schmerzverlauf wider und wurde als dem durch Ischämie induziertem Schmerz unter der Geburt vergleichbar beschrieben. Ruuskanen et al. konnten die postinterventionellen Schmerzen nach UAE analog mit dem Ausmaß der uterinen Ischämie, die sie mittels kontrastmittelverstärkter MRT 24 Stunden nach UAE erfassten, korrelieren (80). Burbank postulierte, dass die Uterusischämie einer der wichtigsten Effekte der UAO sei und infolge dessen die Myome, vergleichbar mit den Trophoblastenstrukturen unter der Geburt, absterben, wohingegen die Gebärmutter in der Lage ist, die Ischämie zu tolerieren (81).

Die UAE mit einem limitierten Embolisationsprotokoll mit noch erhaltenem Fluss im Hauptstamm der Arteria uterina und die Verwendung kalibrierter Partikel mit einheitlicherer Verschlussenebene sollte die uterine Ischämie reduzieren und die Devaskularisation nicht durch eine generelle Ausschaltung der Perfusion zur Gebärmutter, sondern durch eine gezielte Embolisation der Leiomyome erreichen (51,52). In Originalarbeit 1 dokumentierten wir den bildmorphologischen Verlauf nach UAE und dabei insbesondere die Ischämie von Myometrium und Leiomyomen. Hier zeigte sich, dass trotz Anwendung eines limitierten Embolisationsprotokolls und Verwendung kalibrierter Partikel unmittelbar nach UAE eine ausgedehnte uterine Ischämie regelhaft auftritt. Diese war dabei auf Corpus und Fundus konzentriert, was jedoch auch daran gelegen haben mag, dass im Zuge der UAE der

Mikrokatheter stets distal kräftiger cervico-vaginaler Äste positioniert wurde. Drei Tage nach UAE war die besagte Ischämie nahezu vollständig reversibel, wohingegen einmal infarziertes Myomgewebe avital blieb. Die Ergebnisse ähneln dabei denen von deSouza und Williams, die bei 11 Patientinnen ebenfalls eine kurzfristige, selbstlimitierte uterine Ischämie beschrieben (82). Sie wählten die vollständige Stase des Blutflusses im Hauptstamm der Arteria uterina unter Verwendung weniger stark kalibrierter PVA-Partikel als angiographischen Endpunkt. Nun könnte man meinen, dass infolge der nicht vermeidbaren Ischämie tatsächlich auch eine proximale Okklusion der Arteriae uterinae, sei es durch endovaskuläre Techniken oder UAO, zur uterinen Ischämie und damit gleichzeitig zu einer therapeutischen Minderperfusion der eingebetteten Leiomyome führt. In ihrem randomisierten Vergleich zwischen UAE und UAO zeigten Hald et al. jedoch mittel- und langfristig die Überlegenheit der Embolisation gegenüber der proximalen Okklusion (83,84). Die UAE führte zu einer signifikant höheren Infarzierungsrate und einer niedrigeren Rate an Therapieversagen. Die transiente Ischämie des Myometriums muss bei bilateraler UAE also als Nebeneffekt hingenommen werden, ist jedoch nicht der alleinige therapeutische Effekt, wie von Burbank vermutet. Erst der embolische Verschluss des peritumoralen Gefäßplexus der Leiomyome gewährleistet eine vollständige Infarzierung und Therapie derselben. Randomisierte Langzeitstudien belegten dabei den überlegenen therapeutischen Effekt der Embolisation mit Tris-acryl Gelatine Mikrosphären gegenüber der Verwendung von nicht-sphärischen PVA-Partikeln bzgl. Infarzierungsrate und Symptomkontrolle (85,86). Sphärische PVA-Partikel schnitten noch schlechter ab und konnten sich als Standardembolisat für die UAE nicht behaupten (87–90). Inwiefern sich die uterine Ischämie und die infolgedessen auftretenden Schmerzen zwischen unterschiedlichen Embolisationsprotokollen und Partikeln unterscheiden ist dabei nur unzureichend untersucht (91,92).

Wie bedeutend das Ausmaß der Ischämie der Leiomyome für den klinischen Verlauf ist, konnte in Originalarbeit 4 demonstriert werden. Eine Vielzahl von Studien bemühte sich, Prädiktoren für den klinischen Verlauf nach UAE zu identifizieren. Die Ergebnisse sind dabei jedoch oft widersprüchlich, oder lassen sich zumindest nicht ohne weiteres reproduzieren. Die Langzeitdaten des FIBROID-Registers zeigten ein besseres Therapieansprechen bei Frauen mit Hypermenorrhoe als dominierendes Symptom, bzw. ein schlechteres, je größer das dominante Leiomyom war (63). Letzteres deckt sich mit den Ergebnissen von Marret et al., die ein 1,3-fach höheres Risiko für ein Therapieversagen je 100 ml Größenzunahme des größten und folglich dominanten Myoms beschrieben (93). Auch die Zahl der Myome wurde als relevanter Faktor dokumentiert, wobei das Risiko mit jedem Myom mehr um das 1,7-fache stieg. Auch Spies et al. erfassten für ihre Langzeitkontrolle von 200 Patientinnen u.a. die Volumina des größten Myoms und zeigten, dass größere Myome, definiert als diejenigen mit einem Volumen oberhalb des Medians, mit einem schlechteren klinischen Behandlungsergebnis assoziiert waren (58). Eine möglichst große Volumenreduktion im Verlauf nach UAE ging hingegen mit einem signifikant besseren Ergebnis einher. Demgegenüber konnten Lohle et al., Gabriel-Cox et al. und Firouznia et al. keinen klinischen oder bildmorphologischen Prädiktor ausmachen (72,94,95). Größe und Zahl der Myome sowie die klinische Symptomatik spielten keine Rolle. In Originalarbeit 4 wurde neben den bekannten möglichen Prädiktoren auch die 48 bis 72 Stunden nach UAE erreichte Infarzierungsrate der Myomlast eingebunden. Im mittelfristigen Verlauf zeigte diese einen signifikanten Einfluss auf den Therapieerfolg. So berichten Katsumori et al. eine Rate an Therapieversagen von 40 % bei Frauen mit einer Infarzierung der Myomlast von unter 90 % gegenüber 9 % bei Frauen mit vollständiger Infarzierung (96). Die mittelfristigen Daten unseres eigenen Kollektivs wiesen nach 24 Monaten analog für die Patientinnen mit Vollinfarzierung keine und für diejenigen mit nur unvollständiger Infarzierung eine 50 prozentige Rate an Therapieversagen aus (97). Und auch langfristig ist es in erster Linie die

erreichte Infarzierungsrate der Myomlast, die den Erfolg bestimmt. So hatten Patientinnen mit einer Infarzierungsrate unter 90 % ein 22,2-fach höheres Risiko für ein Therapieversagen, was bereits nach 4 Jahren in einer kumulativen Rate für selbiges von 43 % gegenüber 3 % bei Vollinfarzierung mündet. Die Bedeutung einer möglichst vollständigen Infarzierung konnte dabei insbesondere für Frauen mit dominierenden Blutungsbeschwerden demonstriert werden. In dieser Untergruppe führte eine Infarzierung von unter 90 % bereits nach 4 Jahren in 94 % zu einem Therapieversagen, dagegen bei einer Infarzierung von mehr als 90 % in nur ca. 10 %. Andere Faktoren übten keinen relevanten Einfluss aus.

Eine entscheidende Kritik an der morphologischen Betrachtung der Erkrankung ist die studienübergreifende Beschränkung auf das vermeintlich klinisch dominante, weil größte Leiomyom. Dies ist aufgrund der großen Variabilität in der Ausprägung des Uterus myomatosus eine notwendige Vereinfachung, schmälert jedoch die Aussagekraft solcher Studien und erklärt auch die teilweise widersprüchlichen Ergebnisse bzgl. des Einflusses dieser Variablen auf den Erfolg. In einer Subgruppenanalyse von 79 Patientinnen mit singulärem, und damit eindeutig für die Symptomatik verantwortlichem Myom, zeigten sich die Parameter Uterusgröße sowie Leiomyomgröße und -lage mit Hazard Ratios von 1,00 und P-Werten $>0,6$ nicht signifikant, was die Bedeutung dieser Parameter endgültig in Frage stellt (98). Es bestand auch kein Zusammenhang zwischen Morphologie des singulären Myoms und der präsentierten Klinik. Dies deckt sich mit den Beobachtungen von Sulaiman et al., Bachmann et al. und Arleo et al., die ebenfalls keinen Zusammenhang von Lage oder Größe zur gebotenen Klinik belegen konnten (99–101). Hingegen war auch in diesem untersuchten Subkollektiv die erreichte Infarzierung als entscheidender Prädiktor identifizierbar.

Trotz technisch erfolgreicher UAE kann jedoch die vollständige Infarzierung ausbleiben, womit sich, wie beschrieben, das individuelle Risiko für ein Therapieversagen erhöht. Ein Grund dafür kann die kollaterale Versorgung der Gebärmutter und damit der Myomlast sein

(102). Dabei sind die wichtigsten Gefäße die Arteriae ovaricae, die über die Adnexe regelmäßig mit dem Stromgebiet der Arteriae uterinae anastomosieren (61). Die berichtete Häufigkeit einer relevanten Gebärmutter- und Myomversorgung über eine geweitete Arteria ovarica liegt in der Literatur zwischen 5 und 21 % (61,103,104). In dem von Yousefi et al. veröffentlichten Kollektiv mit 24 Patientinnen zur erneuten UAE bei Therapieversagen in der ersten Sitzung lag die Rate relevant versorgender Arteriae ovaricae mit 37 % nochmal höher und trug entscheidend zum Therapieversagen der ersten UAE bei (73). In Originalarbeit 5 wurde ein Kollektiv aus 13 Patientinnen retrospektiv ausgewertet, die infolge einer relevanten Kollateralversorgung über mindestens eine Arteria ovarica eine Embolisation derselben erhielten. Die OAE selbst stellte sich im Rahmen unserer Auswertung als technisch einfach und sicher durchführbar dar und deckte sich diesbezüglich mit den beschriebenen Erfahrungen aus der Literatur (73,103,105).

Die präinterventionelle Diagnostik solcher potentiell kollateral versorgender Arteriae ovaricae lässt sich zuverlässig und mit hoher Sensitivität und Spezifität mittels MR-Angiographie realisieren (106–108). Diese ist der Aortenübersichtsangiographie, mit einer Sensitivität von nur 18 %, als Screeningwerkzeug nicht nur diagnostisch überlegen, sondern spart auch erheblich an Strahlenexposition, da nur noch bei in der MR-Angiographie geäußertem Verdacht eine selektive Darstellung der Arteriae ovaricae zur Verifizierung einer relevanten Myomversorgung erfolgen muss. Binkert et al. beschreiben zudem, dass eine solche Aortenübersicht in lediglich 6 % eine therapeutische Konsequenz nach sich zog und damit 94 % der Frauen die zusätzliche Strahlenexposition hätte erspart werden können (109,110). Dabei trägt die Aortenübersicht mit einem Anteil von 21 % an der gesamten applizierten Dosis erheblich zur Gesamtstrahlenexposition bei (111).

Pelage et al. formulierte klinische und morphologische Risikofaktoren für das Vorliegen einer Kollateralversorgung: eine pelvine Voroperation, eine tubo-ovarielle Pathologie und große Leiomyome im Fundus uteri (103). Die Autoren empfehlen, bei Zutreffen einer dieser

Faktoren eine Aortenübersichtsangiographie zu ergänzen. Der prädiktive Wert dieser Faktoren ist jedoch unklar, da sich aus den Daten weder Sensitivität noch Spezifität ableiten lassen. In unserem Kollektiv wiesen nur sechs Patientinnen (46 %) je einen der beschriebenen Risikofaktoren auf.

Ein von Beginn an großer Diskussionspunkt war der Einfluss der Embolisationsbehandlung und mögliche nachteilige Effekte dieser auf die ovarielle Reserve. Razavi et al. klassifizierten erstmals drei verschiedene Typen von utero-ovariellen Anastomosen und diskutierten deren Bedeutung für eine erfolgreiche Embolisationsbehandlung und die Funktion der Ovarien (61). So münden beim Typ I Arteria uterina und Arteria ovarica im selben Stromgebiet, so dass die alleinige UAE zu einer hinreichenden Infarzierung der Leiomyome führen sollte. Beim Typ II versorgen beide Gefäße eigenständig Anteile der Gebärmutter, weshalb eine UAE im Falle einer relevanten Myomversorgung durch eine OAE ergänzt werden sollte. Beim Typ III kommt es zu einer primären Versorgung des Ovars über die Arteria uterina und infolge der Embolisationsbehandlung wird die Versorgung desselben, so die Autoren, potentiell gestört. Dies kann durch eine Verschleppung von Partikeln ins Ovar oder durch die akut geänderte Flussdynamik im Stromgebiet der Arteria uterina bedingt sein. In einer histopathologischen Aufarbeitung der Hysterektomiepräparate inklusive einseitiger Ovarektomie von acht Patientinnen nach UAE fanden sich bei Frauen mit bekannter utero-ovarieller Anastomose regelmäßig Partikel in der Tuba uterina und im Ovar (112). Es konnten jedoch keine Anzeichen für einen Parenchyminfarkt gefunden werden. Tropeano et al. und McLucas et al. untersuchten den Einfluss der UAE auf die ovarielle Reserve anhand klinischer und laborchemischer Parameter bei Frauen, die zum Zeitpunkt der Behandlung jünger als 40 Jahre waren (113–115). Hierbei zeigte sich weder kurz- noch langfristig ein nachteiliger Effekt. Gleiches berichten Ahmad et al. für 32 Frauen im Alter zwischen 26 und 45 Jahren (Mittelwert: 34 Jahre) (116). Dreißig der Frauen waren vor UAE prämenopausal und zeigten

postinterventionell weder klinisch noch laborchemisch anhand des FSH-Spiegels Anzeichen für eine Einschränkung der ovariellen Funktionsreserve. Die beiden perimenopausalen Frauen erfuhren eine transiente Amenorrhoe. In zwei weiteren Untersuchungen berichten Chrisman et al. und Spies et al., dass lediglich Patientinnen, die zum Zeitpunkt der UAE älter als 45 Jahre waren mit einer Häufigkeit von 43 bzw. 14 % klinisch eindeutig in die Wechseljahre kamen (117,118). Dies deckt sich auch mit den Beobachtungen weiterer klinischer Verlaufskontrollen nach UAE. So dokumentieren Katsumori et al. bei 211 Frauen 6 Jahre nach UAE eine permanente Amenorrhoe in 40,4 % aller Frauen, die zum Zeitpunkt der UAE bereits älter als 45 Jahre waren (119). Das heißt, dass sie nach 6 Jahren mindestens 51 Jahre alt und damit im mittleren Menopausenalter der Normalbevölkerung waren (57). Für alle Frauen unter 40 Jahren beobachteten die Autoren keinen Fall einer Amenorrhoe. Folglich ist für jüngere Patientinnen von keinem nachteiligen Effekt der UAE auszugehen. Bei älteren Frauen mag die akut veränderte Perfusion oder auch die Partikelverschleppung ins Ovar die ohnehin eingeschränkte ovarielle Reserve beeinträchtigen, der resultierende Übergang ins Klimakterium und damit das Eintreten der Menopause ist jedoch statistisch koinzident mit der natürlichen Wahrscheinlichkeit des Eintretens derselben. Unterstützt wird diese Theorie durch die Ergebnisse der EMMY (Embolization versus Hysterectomy)-Studie, eines randomisierten Vergleichs zwischen Hysterektomie und UAE (69,120). Dabei zeigten beide Therapien einen gleichwertig nachteiligen Effekt auf die ovarielle Reserve. Zudem konnte gezeigt werden, dass alle Frauen, die sich einer UAE unterzogen, unabhängig vom Alter einen signifikanten Abfall des Anti-Müller-Hormons (AMH), einem sensiblen Marker für die ovarielle Funktionsreserve, der stark mit der Follikelzahl korreliert, aufwiesen (121). Die Autoren vermuteten daher, dass dieser dokumentierte Effekt für die jüngeren Patientinnen zwar stumm, für die älteren jedoch hinreichender Anstoß für den Übergang in die Wechseljahre sein könnte. In Originalarbeit 2 der hier vorgestellten Veröffentlichungen mit 304 verlaufskontrollierten Patientinnen berichteten 22,8 % von ihrer Menopause und dies in einem

medianen Alter von 51 Jahren. Lediglich eine Patientin war mit 38 Jahren jünger als das typische Alter zwischen 40 und 58 Jahren, in dem die Menopause üblicherweise auftritt.

Der Einfluss einer zusätzlichen OAE auf die ovarielle Reserve ist aufgrund der deutlich geringeren Fallzahl ungleich schwieriger zu untersuchen. In der hier vorgestellten Originalarbeit 5 berichteten zwei Patientinnen im Alter von 47 und 48 Jahren vom Auftreten der Menopause, was 29 % der Frauen entsprach, die zum Zeitpunkt der UAE älter als 45 Jahre waren. Dieser Prozentsatz liegt in der Größenordnung des dokumentierten Auftretens der Menopause nach einfacher UAE in dieser Patientengruppe (60,119). Die zuverlässigsten Daten zu dieser Frage liefert bislang die vorgelegte Fall-Kontroll-Studie von Hu et al., in der 51 Patientinnen mit UAE und OAE 49 Kontrollpatientinnen mit alleiniger UAE gegenübergestellt wurden (122). Im Rahmen der klinischen Kontrolle wurde mittels validiertem Fragebogen die Menopause Rating Scale (MRS) erhoben, mit der zuverlässig klimakterische Beschwerden erfasst werden können (123). Sie berichten über einen signifikant niedrigeren MRS-Wert für die Patientinnen mit zusätzlicher OAE, was geringeren menopausalen Beschwerden entspricht. Zudem trat mit 15 Fällen die Menopause in gut doppelt so vielen Fällen nach alleiniger UAE wie nach begleitender OAE mit nur 7 Fällen auf. Alle Patientinnen mit bilateraler OAE (N = 6) berichteten über regelmäßige Menstruation ohne klimakterische Beschwerden. In Zusammenschau mit dieser Studie scheint die ergänzende OAE zu keinem nachteiligeren Effekt auf die ovarielle Funktionsreserve zu führen als dies die UAE womöglich allein tut. Daher sollte sie, wenn zur Erreichung einer hinreichenden Infarzierung der Leiomyome notwendig, auch ergänzend zur UAE durchgeführt werden.

Ein weiterer Grund für einen fehlenden klinischen Erfolg der UAE ist neben den erwähnten technischen und anatomischen Gründen natürlich auch eine koinzidente oder gänzlich fehlinterpretierte Pathologie. Die entscheidendste, klinisch schwer abzugrenzende

Differentialdiagnose ist dabei die Adenomyosis uteri. Diese kann isoliert auftreten, ist aber auch oft mit einer Leiomyomatose vergesellschaftet (4,5,18). In Ermangelung organerhaltender therapeutischer Alternativen untersuchten mehrere Arbeitsgruppen die Effektivität der UAE auch bei diesen Patientinnen. Popovic et al. fassten in einem aktuellen und umfassenden Übersichtsartikel sämtliche zwischen 1999 und 2010 zu diesem Thema erschienen Publikationen zusammen und präsentierten die Langzeitverläufe von 511 Patientinnen sinnvoll getrennt nach reiner Adenomyose und Adenomyose vergesellschaftet mit Gebärmuttermyomen (23). Dabei errechnete sich im langfristigen Verlauf nach im Median 40,6 Monaten für die reine Adenomyose und 34,2 Monaten für Patientinnen mit simultaner Adenomyose und Leiomyomatose ein klinischer Erfolg der UAE in 64,9 bzw. 82,4 %. Diese Daten sind mit unseren Ergebnissen, vorgestellt in Originalarbeit 6, weitestgehend vergleichbar. Gemäß der Kaplan-Meier-Analyse liegt hier das kumulative reinterventionsfreie Überleben nach drei Jahren für Patientinnen mit reiner Adenomyose bei 72 % gegenüber 85 % bei Frauen mit simultaner Adenomyose und Leiomyomatose. Nach sechs Jahren sind es dann jedoch nur noch 48 bzw. 72 %. Am besten sprachen diejenigen Frauen an, die eine bildmorphologisch dominierende Leiomyomatose aufwiesen. Hier kam es im Verlauf der Studie zu keinem Therapieversagen. Die einzige Langzeitstudie, die keinen signifikanten Unterschied im klinischen Verlauf zwischen reiner und mit Leiomyomen vergesellschafteter Adenomyose fand, ist die Arbeit von Smeets et al. (124). Dabei ist jedoch die Zahl der Frauen mit erfolgreicher Symptomkontrolle über das gesamte betrachtete Kollektiv bei vergleichbar langem Verlauf mit 29 von 40 (72,5 %) Patientinnen absolut identisch mit unseren vorgestellten Daten in Originalarbeit 6.

Aufgrund der sich sehr stark ähnelnden Klinik und der daraus zu folgernden vergleichbaren Beeinträchtigung der Lebensqualität kam der UFS-QOL-Fragebogen als ergänzendes Instrument der klinischen Verlaufsbeurteilung zur Anwendung. Analog zu den Ergebnissen bei reiner Leiomyomatose, siehe Originalarbeit 3, kommt es bei Patientinnen ohne

Therapieversagen zu einer vollständigen Normalisierung der erhobenen Symptomschwere sowie der Lebensqualität. Hier wurden keine Unterschiede zwischen reiner und mit Leiomyomen einhergehender Adenomyose gefunden. Die Ergebnisse der Lebensqualitätsauswertung decken sich mit denen von Smeets et al., die ebenfalls auf den UFS-QOL-Fragebogen zurückgriffen (124). Insgesamt bietet die UAE eine interessante Therapieoption für Patientinnen mit Adenomyosis uteri, das geringere Therapieansprechen insbesondere der reinen Adenomyose muss jedoch mit den betroffenen Frauen im Vorfeld kritisch besprochen werden.

Eine der wesentlichen Limitationen der hier vorgestellten Arbeiten liegt in der Patientenzahl einzelner Studien. Auch wenn das Gesamtkollektiv aller Auswertungen mehrere hundert Patientinnen umfasst, so ist doch insbesondere bei den Subgruppenanalysen die Zahl der Patientinnen aufgrund der Seltenheit bestimmter anatomischer Varianten, wie der kollateralen Versorgung der Myomlast über eine hypertrophierte Arteria ovarica (Originalarbeit 5), oder eines erhöhten technischen und organisatorischen Aufwandes, wie in der Beobachtung der postinterventionellen Ischämie von Myometrium und Leiomyomen (Originalarbeit 1), auf das mögliche bzw. notwendige Maß beschränkt worden. Die Daten wurden entsprechend ihrer Aussagefähigkeit statistisch angemessen ausgewertet und diskutiert. Gleiches gilt für die Auswertung der zensierten Daten infolge unterschiedlich langer Verlaufszeiträume der eingeschlossenen Patientinnen. Durch adäquate statistische Auswertung mittels Kaplan-Meier-Analyse und Cox-Regression ließen sich belastbare Langzeitdaten errechnen. Weitere Kritikpunkte finden sich in den fehlenden Langzeit-MRT-Kontrollen sowohl für Patientinnen mit Leiomyomen als auch mit Adenomyose. Eine solche bildgebende Kontrolle ist jedoch auch aufgrund der Zuweisung der Patientinnen aus dem gesamten Bundesgebiet schwer zu realisieren. Zudem hätte die zusätzliche Bildgebung sicher interessante Erkenntnisse über die Veränderung der Pathologie veranschaulicht, entscheidend für den Verlauf ist jedoch der

klinische Erfolg der Behandlung, der mit großer Sorgfalt nachkontrolliert wurde. Infolgedessen lagen die Antwortraten der Studien zum klinischen Langzeitverlauf und möglichen Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg der UAE bei symptomatischen Gebärmuttermyomen (Originalarbeiten 2 bis 4) bei 80 bis 95 % aller eingeschlossenen Patientinnen. Die Verwendung unterschiedlicher Embolisate erscheint bzgl. des Studiendesigns unsauber, ist jedoch v.a. dem ständigen Streben nach technischer Verbesserung der UAE geschuldet. Im Rahmen der hier vorgestellten Auswertungen zeigte sich kein relevanter Einfluss der Embolisate auf die jeweilige Fragestellung. Schließlich hätte über die formulierte Fragestellung hinaus insbesondere Originalarbeit 1 von einer Kontrollgruppe mit einem anderen Embolisationsprotokoll profitiert. Damit hätte geklärt werden können, ob protokollabhängig das Ausmaß der myometranen Infarzierung und damit eventuell auch der periinterventionellen Schmerzen variiert. Auch in Zusammenschau mit der aktuellen Literatur bleibt noch viel Raum für weitere Studien und kritische Diskussionen.

5. Zusammenfassung

Wie in Originalarbeit 1 an 15 Patientinnen prospektiv mittels kontrastmittelgestützter MRT demonstriert werden konnte, führt die bilaterale UAE regelhaft zu einer Ischämie sowohl der in die Gebärmutter eingebetteten Leiomyome als auch des Myometriums selbst. Dabei ist die Perfusionsrestriktion der Gebärmuttermuskulatur nur temporär und bildet sich innerhalb von 72 h nahezu vollständig zurück. Im Gegensatz dazu bleibt einmal ischämisches Myomgewebe avital und erholt sich nicht wieder, was entscheidend für den langfristigen Therapieerfolg ist.

Dieser wurde im Rahmen zweier prospektiv angelegter Kohortenstudien (Originalarbeiten 2 und 3) mit 380 bzw. 82 eingeschlossenen Patientinnen untersucht. Etwa 3/4 aller Betroffenen profitierte dabei dauerhaft von der Behandlung und berichtete eine zufriedenstellende Verbesserung bzw. Rückbildung ihrer Blutungs- und Druckbeschwerden. Das mittlere reinterventionsfreie Überleben lag bei 8,5 Jahren, womit die Mehrzahl der Betroffenen beschwerdefrei in die natürlich einsetzende Menopause überführt werden kann. Konsekutiv zeigten Frauen, die zum Zeitpunkt der UAE <40 Jahre waren, ein gut doppelt so hohes Risiko für ein Therapieversagen wie Frauen >45 Jahre ($P = 0,049$). Ein verfrühtes Auftreten der Menopause konnte dabei nicht beobachtet werden. Die krankheitsspezifische Lebensqualität erfolgreich behandelter Frauen normalisierte sich bereits im kurzfristigen Verlauf ($P < 0,001$) und besserte sich noch einmal langfristig ($P = 0,041$), womit der therapeutische Nutzen auch über die Kontrolle der typischen Beschwerden hinaus demonstriert werden konnte.

Dennoch profitieren langfristig ca. 1/4 der behandelten Frauen nicht von der Therapie und erleben eine Rückkehr der Beschwerden. In Originalarbeit 4 wurden potentielle Einflussfaktoren auf den klinischen Erfolg an 115 Patientinnen prospektiv untersucht, wobei die Rate der erreichten Myominfarzierung als der einzig relevante und dabei sehr zuverlässige

Prädiktor für das therapeutische Ansprechen identifiziert wurde. So unterlagen Patientinnen, bei denen nur eine Infarzierung von <90 % der Myomlast erreicht werden konnte, einem 22,2-fach ($P < 0,001$) höheren Risiko für ein Therapieversagen als Frauen mit vollständiger Infarzierung. Langfristig bedeutete dies eine kumulative Reinterventionsrate von 43 % gegenüber 2 %. Besonders abhängig von einer hohen Infarzierungsrate schienen Frauen mit dominierenden Blutungsbeschwerden. Unter diesen lag das analoge Risiko 40,5-fach höher und die Reinterventionsrate erreichte bereits nach 4 Jahren 94 % gegenüber 13 % ($P < 0,001$).

Um eine möglichst vollständige Infarzierung zu erreichen, genügt in seltenen Fällen die alleinige UAE nicht, da über geweitete Arteriae ovaricae eine relevante Myomversorgung vorliegen kann. Originalarbeit 5 zeigt retrospektiv an 13 Frauen, dass eine ergänzende OAE technisch einfach zu realisieren ist und effektiv zur Infarzierung der Myomlast und damit einhergehend der klinischen Symptomkontrolle beiträgt. Eine zufriedenstellende Beschwerdebesserung berichteten anschließend 92 % der Patientinnen. Ein erhöhtes Risiko für eine verfrühte permanente Amenorrhoe konnte dabei nicht beobachtet werden.

Die UAE kann, wie in Originalarbeit 6 an 40 Patientinnen retrospektiv demonstriert, auch bei der Adenomyosis uteri erfolgreich eingesetzt werden. Dabei ist das klinische Ansprechen bei alleiniger Adenomyose jedoch schlechter als bei kombinierter Adenomyose und Leiomyomatose. Nach 6 Jahren liegt das kumulative reinterventionsfreie Überleben für Frauen mit reiner Adenomyose bei 48 %, bei begleitender, aber der Adenomyose untergeordneter Leiomyomatose bei vergleichbaren 58 %. Frauen mit dominierender Leiomyomatose erlebten kein Therapieversagen. Erfolgreich behandelte Frauen zeigten eine Normalisierung ihrer Lebensqualität. In Ermangelung alternativer organerhaltender Behandlungsoptionen sollten Patientinnen trotz des im Vergleich zum Uterus myomatosus schlechteren Langzeiterfolgs bzgl. der Möglichkeit einer UAE beraten werden.

6. Liste der in dieser Habilitation zusammengefassten

Veröffentlichungen

1. **Scheurig-Muenkler C**, Wagner M, Franiel T, Hamm B, Kroencke TJ
Effect of uterine artery embolization on uterine and leiomyoma perfusion: evidence of transient myometrial ischemia on magnetic resonance imaging.
J Vasc Interv Radiol. 2010 Sep; 21(9):1347-53.
2. **Scheurig-Muenkler C**, Koesters C, Powerski MJ, Grieser C, Froeling V, Kroencke TJ
Clinical Long-term Outcome after Uterine Artery Embolization: Sustained Symptom Control and Improvement of Quality of Life.
J Vasc Interv Radiol. 2013 Jun; 24(6):765-71.
3. **Scheurig-Muenkler C**, Lembcke A, Froeling V, Maurer M, Hamm B, Kroencke TJ
Uterine artery embolization for symptomatic fibroids: long-term changes in disease specific symptoms and quality of life.
Hum Reprod. 2011 Aug; 26(8):2036-42.
4. **Scheurig-Muenkler C**, Koesters C, Grieser C, Hamm B, Kroencke TJ
Treatment Failure after Uterine Artery Embolization: Prospective Cohort Study with Multifactorial Analysis of Possible Predictors of Long-term Outcome.
Eur J Radiol. 2012 May; 81(5):e727-31
5. **Scheurig-Muenkler C**, Poellinger A, Wagner M, Hamm B, Kroencke TJ
Ovarian Artery Embolization in Patients with Collateral Supply to Symptomatic Uterine Leiomyomata..
Cardiovasc Intervent Radiol. 2011 Dec; 34(6):1199-207.
6. Fröling V, **Scheurig-Muenkler C**, Hamm B, Kroencke TJ
Uterine artery embolization to treat uterine adenomyosis with or without uterine leiomyomata: results of symptom control and health-related quality of life 40 months after treatment.
Cardiovasc Intervent Radiol. 2012 Jun; 35(3):523-9.

7. Literaturverzeichnis

1. Stewart EA. Uterine fibroids. *Lancet*. 2001;357(9252):293–8.
2. Walker CL, Stewart EA. Uterine fibroids: the elephant in the room. *Science*. 2005;308(5728):1589–92.
3. Matalliotakis IM, Kourtis AI, Panidis DK. Adenomyosis. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2003;30(1):63–82.
4. Cockerham AZ. Adenomyosis: a challenge in clinical gynecology. *J Midwifery Womens Health*. 2012;57(3):212–20.
5. Benagiano G, Habiba M, Brosens I. The pathophysiology of uterine adenomyosis: an update. *Fertil. Steril*. 2012;98(3):572–9.
6. David M, Ebert A. Uterus myomatosus und Adenomyosis uteri. *ÄP Gynäkologie*. 2012;(1).
7. Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am. J. Clin. Pathol.* 1990;94(4):435–8.
8. Buttram VC Jr. Uterine leiomyomata - aetiology, symptomatology and management. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1986;225:275–96.
9. Scheurig C, Islam T, Zimmermann E, Hamm B, Kroencke TJ. Uterine artery embolization in patients with symptomatic diffuse leiomyomatosis of the uterus. *J Vasc Interv Radiol*. 2008;19(2 Pt 1):279–84.
10. Koh J, Kim MD, Jung DC, Lee M, Lee MS, Won JY, et al. Uterine artery embolization (UAE) for diffuse leiomyomatosis of the uterus: clinical and imaging results. *Eur J Radiol*. 2012;81(10):2726–9.
11. Islam MS, Protic O, Giannubilo SR, Toti P, Tranquilli AL, Petraglia F, et al. Uterine leiomyoma: available medical treatments and new possible therapeutic options. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98(3):921–34.
12. Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaeffers M, Geppert K. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. *BMC Womens Health*. 2012;12:6.
13. Olive DL, Pritts EA. Fibroids and reproduction. *Semin. Reprod. Med.* 2010;28(3):218–27.
14. Halis G, Mechsner S, Ebert AD. The diagnosis and treatment of deep infiltrating endometriosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(25):446–455.
15. Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis. *Hum. Reprod. Update*. 1998;4(4):312–22.
16. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Daguati R, Abbiati A, Fedele L. Adenomyosis: epidemiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006;20(4):465–77.
17. Peric H, Fraser IS. The symptomatology of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006;20(4):547–55.

18. Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2009;280(4):529–38.
19. Ascher SM, Jha RC, Reinhold C. Benign myometrial conditions: leiomyomas and adenomyosis. *Top Magn Reson Imaging.* 2003;14(4):281–304.
20. Ascher SM, Arnold LL, Patt RH, Schrufer JJ, Bagley AS, Semelka RC, et al. Adenomyosis: prospective comparison of MR imaging and transvaginal sonography. *Radiology.* 1994;190(3):803–6.
21. Bazot M, Cortez A, Darai E, Rouger J, Chopier J, Antoine JM, et al. Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: correlation with histopathology. *Hum. Reprod.* 2001;16(11):2427–33.
22. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Sørensen JS, Ledertoug S, Olesen F. Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography for the diagnosis of adenomyosis. *Fertil. Steril.* 2001;76(3):588–94.
23. Popovic M, Puchner S, Berzaczy D, Lammer J, Bucek RA. Uterine artery embolization for the treatment of adenomyosis: a review. *J Vasc Interv Radiol.* 2011;22(7):901–909.
24. Bazot M, Darai E, Rouger J, Detchev R, Cortez A, Uzan S. Limitations of transvaginal sonography for the diagnosis of adenomyosis, with histopathological correlation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20(6):605–11.
25. Stang A, Merrill RM, Kuss O. Nationwide rates of conversion from laparoscopic or vaginal hysterectomy to open abdominal hysterectomy in Germany. *Eur. J. Epidemiol.* 2011;26(2):125–33.
26. Falcone T, Parker WH. Surgical management of leiomyomas for fertility or uterine preservation. *Obstet Gynecol.* 2013;121(4):856–68.
27. Levgur M. Therapeutic options for adenomyosis: a review. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2007;276(1):1–15.
28. Fedele L, Bianchi S, Frontino G. Hormonal treatments for adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008;22(2):333–9.
29. Lethaby A, Duckitt K, Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD000400.
30. Lukes AS, Moore KA, Muse KN, Gersten JK, Hecht BR, Edlund M, et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2010;116(4):865–75.
31. Muse K, Lukes AS, Gersten J, Waldbaum A, Mabey RG, Trott E. Long-term evaluation of safety and health-related quality of life in women with heavy menstrual bleeding treated with oral tranexamic acid. *Womens Health (Lond Engl).* 2011;7(6):699–707.
32. McCausland V, McCausland A. The response of adenomyosis to endometrial ablation/resection. *Hum. Reprod. Update.* 1998;4(4):350–9.
33. 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(7):317–21.
34. Athanasoulis CA, Waltman AC, Barnes AB, Herbst AL. Angiographic control of pelvic bleeding from treated carcinoma of the cervix. *Gynecol. Oncol.* 1976;4(2):144–50.

35. Brown BJ, Heaston DK, Poulson AM, Gabert HA, Mineau DE, Miller FJ Jr. Uncontrollable postpartum bleeding: a new approach to hemostasis through angiographic arterial embolization. *Obstet Gynecol.* 1979;54(3):361–5.
36. Hausegger KA, Schreyer H, Bodhal H. [Pelvic artery embolization in gynecological bleeding]. *Rofo.* 2002;174(7):809–18.
37. Banovac F, Lin R, Shah D, White A, Pelage J-P, Spies J. Angiographic and interventional options in obstetric and gynecologic emergencies. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2007;34(3):599–616.
38. Niola R, Pinto A, Sparano A, Ignarra R, Romano L, Maglione F. Arterial bleeding in pelvic trauma: priorities in angiographic embolization. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2012;41(3):93–101.
39. Ravina JH, Herbreteau D, Ciraru-Vigneron N, Bouret JM, Houdart E, Aymard A, et al. Arterial embolisation to treat uterine myomata. *Lancet.* 1995;346(8976):671–2.
40. Pelage JP, Le Dref O, Soyer P, Kardache M, Dahan H, Abitbol M, et al. Fibroid-related menorrhagia: treatment with superselective embolization of the uterine arteries and midterm follow-up. *Radiology.* 2000;215(2):428–31.
41. Spies JB, Ascher SA, Roth AR, Kim J, Levy EB, Gomez-Jorge J. Uterine artery embolization for leiomyomata. *Obstet Gynecol.* 2001;98(1):29–34.
42. Walker WJ, Pelage JP. Uterine artery embolisation for symptomatic fibroids: clinical results in 400 women with imaging follow up. *BJOG.* 2002;109(11):1262–72.
43. Pron G, Bennett J, Common A, Wall J, Asch M, Sniderman K, et al. The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Part 2. Uterine fibroid reduction and symptom relief after uterine artery embolization for fibroids. *Fertil. Steril.* 2003;79(1):120–7.
44. Siskin GP, Tublin ME, Stainken BF, Dowling K, Dolen EG. Uterine artery embolization for the treatment of adenomyosis: clinical response and evaluation with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;177(2):297–302.
45. Bratby MJ, Walker WJ. Uterine artery embolisation for symptomatic adenomyosis - mid-term results. *Eur J Radiol.* 2009;70(1):128–32.
46. Kim MD, Kim S, Kim NK, Lee MH, Ahn EH, Kim HJ, et al. Long-term results of uterine artery embolization for symptomatic adenomyosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(1):176–81.
47. Tse G, Spies JB. Radiation exposure and uterine artery embolization: current risks and risk reduction. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2010;13(3):148–53.
48. Kröncke T, David M. [Uterine artery embolization (UAE) for fibroid treatment: results of the 4th Radiological Gynecological Expert Meeting]. *Rofo.* 2013;185(5):461–3.
49. Brosens JJ, Barker FG, De Souza NM. Myometrial zonal differentiation and uterine junctional zone hyperplasia in the non-pregnant uterus. *Hum. Reprod. Update.* 1998;4(5):496–502.
50. Spies JB, Coyne K, Guaou Guaou N, Boyle D, Skyrnarz-Murphy K, Gonzalves SM. The UFS-QOL, a new disease-specific symptom and health-related quality of life questionnaire for leiomyomata. *Obstet Gynecol.* 2002;99(2):290–300.
51. Pelage J-P, Laurent A, Wassef M, Bonneau M, Germain D, Rymer R, et al. Uterine artery embolization in sheep: comparison of acute effects with polyvinyl alcohol particles and calibrated microspheres. *Radiology.* 2002;224(2):436–45.

52. Pelage J-P, Le Dref O, Beregi J-P, Nonent M, Robert Y, Cosson M, et al. Limited uterine artery embolization with tris-acryl gelatin microspheres for uterine fibroids. *J Vasc Interv Radiol*. 2003;14(1):15–20.
53. Stall L, Lee J, McCullough M, Nsrouli-Maktabi H, Spies JB. Effectiveness of elective unilateral uterine artery embolization: a case-control study. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22(5):716–22.
54. 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(2):555–9.
55. Godfrey CD, Zbella EA. Uterine necrosis after uterine artery embolization for leiomyoma. *Obstet Gynecol*. 2001;98(5 Pt 2):950–2.
56. Siddiqi AJ, Chrisman HB, Vogelzang RL, Ryu RK, Nikolaidis P, Corpuz B, et al. MR imaging evidence of reversal of uterine ischemia after uterine artery embolization for leiomyomata. *J Vasc Interv Radiol*. 2006;17(9):1535–8.
57. Nelson HD. Menopause. *Lancet*. 2008;371(9614):760–70.
58. 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(5 Pt 1):933–9.
59. Freed MM, Spies JB. Uterine artery embolization for fibroids: a review of current outcomes. *Semin. Reprod. Med*. 2010;28(3):235–41.
60. Poulsen B, Munk T, Ravn P. Long-term follow up after uterine artery embolization for symptomatic uterine leiomyomas. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2011;90(11):1281–3.
61. 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(3):707–12.
62. Goodwin SC, McLucas B, Lee M, Chen G, Perrella R, Vedantham S, et al. Uterine artery embolization for the treatment of uterine leiomyomata midterm results. *J Vasc Interv Radiol*. 1999;10(9):1159–65.
63. Goodwin SC, Spies JB, Worthington-Kirsch R, Peterson E, Pron G, Li S, et al. Uterine artery embolization for treatment of leiomyomata: long-term outcomes from the FIBROID Registry. *Obstet Gynecol*. 2008;111(1):22–33.
64. Moss JG, Cooper KG, Khaund A, Murray LS, Murray GD, Wu O, et al. Randomised comparison of uterine artery embolisation (UAE) with surgical treatment in patients with symptomatic uterine fibroids (REST trial): 5-year results. *BJOG*. 2011;118(8):936–44.
65. Broder MS, Goodwin S, Chen G, Tang LJ, Costantino MM, Nguyen MH, et al. Comparison of long-term outcomes of myomectomy and uterine artery embolization. *Obstet Gynecol*. 2002;100(5 Pt 1):864–8.
66. Pinto I, Chimeno P, Romo A, Paúl L, Haya J, De la Cal MA, et al. Uterine fibroids: uterine artery embolization versus abdominal hysterectomy for treatment - a prospective, randomized, and controlled clinical trial. *Radiology*. 2003;226(2):425–31.
67. Siskin GP, Shlansky-Goldberg RD, Goodwin SC, Sterling K, Lipman JC, Noshier JL, et al. A prospective multicenter comparative study between myomectomy and uterine artery

- embolization with polyvinyl alcohol microspheres: long-term clinical outcomes in patients with symptomatic uterine fibroids. *J Vasc Interv Radiol.* 2006;17(8):1287–95.
68. Hirst A, Dutton S, Wu O, Briggs A, Edwards C, Waldenmaier L, et al. A multi-centre retrospective cohort study comparing the efficacy, safety and cost-effectiveness of hysterectomy and uterine artery embolisation for the treatment of symptomatic uterine fibroids. The HOPEFUL study. *Health Technol Assess.* 2008;12(5):1–248.
 69. Van der Kooij SM, Hehenkamp WJK, Volkers NA, Birnie E, Ankum WM, Reekers JA. Uterine artery embolization vs hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 5-year outcome from the randomized EMMY trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010;203(2):105.e1–13.
 70. Spies JB, Bradley LD, Guido R, Maxwell GL, Levine BA, Coyne K. Outcomes from leiomyoma therapies: comparison with normal controls. *Obstet Gynecol.* 2010;116(3):641–52.
 71. 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(3):848–54.
 72. Lohle PNM, Voogt MJ, De Vries J, Smeets AJ, Vervest HAM, Lampmann LEH, et al. Long-term outcome of uterine artery embolization for symptomatic uterine leiomyomas. *J Vasc Interv Radiol.* 2008;19(3):319–26.
 73. Yousefi S, Czeyda-Pommersheim F, White AM, Banovac F, Hahn WY, Spies JB. Repeat uterine artery embolization: indications and technical findings. *J Vasc Interv Radiol.* 2006;17(12):1923–9.
 74. Park AJ, Bohrer JC, Bradley LD, Diwadkar GB, Moon E, Newman JS, et al. Incidence and risk factors for surgical intervention after uterine artery embolization. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008;199(6):671.e1–6.
 75. Tropeano G, Di Stasi C, Amoroso S, Vizzielli G, Mascilini F, Scambia G. Incidence and risk factors for clinical failure of uterine leiomyoma embolization. *Obstet Gynecol.* 2012;120(2 Pt 1):269–76.
 76. McLucas B. Repeat uterine artery embolization following technical failure. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2009;18(2):78–81.
 77. Worthington-Kirsch RL, Andrews RT, Siskin GP, Shlansky-Goldberg R, Lipman JC, Goodwin SC, et al. II. Uterine fibroid embolization: technical aspects. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2002;5(1):17–34.
 78. Popovic M, Berzaczy D, Puchner S, Zadina A, Lammer J, Bucek RA. Long-term quality of life assessment among patients undergoing uterine fibroid embolization. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193(1):267–71.
 79. Lichtinger M, Burbank F, Hallson L, Herbert S, Uyeno J, Jones M. The time course of myometrial ischemia and reperfusion after laparoscopic uterine artery occlusion--theoretical implications. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2003;10(4):554–563.
 80. Ruuskanen A, Sipola P, Hippeläinen M, Wüstefeld M, Manninen H. Pain after uterine fibroid embolisation is associated with the severity of myometrial ischaemia on magnetic resonance imaging. *Eur Radiol.* 2009;19(12):2977–85.
 81. Burbank F. Childbirth and myoma treatment by uterine artery occlusion: do they share a common biology? *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2004;11(2):138–52.

82. deSouza NM, Williams AD. Uterine arterial embolization for leiomyomas: perfusion and volume changes at MR imaging and relation to clinical outcome. *Radiology*. 2002;222(2):367–74.
83. Hald K, Kløw N-E, Qvigstad E, Istre O. Laparoscopic occlusion compared with embolization of uterine vessels: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007;109(1):20–7.
84. Hald K, Noreng HJ, Istre O, Kløw N-E. Uterine artery embolization versus laparoscopic occlusion of uterine arteries for leiomyomas: long-term results of a randomized comparative trial. *J Vasc Interv Radiol*. 2009;20(10):1303–1310.
85. Siskin GP, Beck A, Schuster M, Mandato K, Englander M, Herr A. Leiomyoma infarction after uterine artery embolization: a prospective randomized study comparing tris-acryl gelatin microspheres versus polyvinyl alcohol microspheres. *J Vasc Interv Radiol*. 2008;19(1):58–65.
86. Yu SCH, Lok I, Ho SSY, Tong MMB, Hui JWY. Comparison of clinical outcomes of tris-acryl microspheres versus polyvinyl alcohol microspheres for uterine artery embolization for leiomyomas: results of a randomized trial. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22(9):1229–35.
87. Abramowitz SD, Israel GM, McCarthy SM, Pollak JS, White RI Jr, Tal MG. Comparison of four embolic materials at uterine artery embolization by using postprocedural MR imaging enhancement. *Radiology*. 2009;250(2):482–7.
88. Spies JB, Allison S, Flick P, Cramp M, Bruno J, Jha RC, et al. Spherical polyvinyl alcohol versus tris-acryl gelatin microspheres for uterine artery embolization for leiomyomas: results of a limited randomized comparative study. *J Vasc Interv Radiol*. 2005;16(11):1431–7.
89. Kroencke TJ, Scheurig C, Lampmann LEH, Boekkooi PF, Kissner L, Kluner C, et al. Acrylamido polyvinyl alcohol microspheres for uterine artery embolization: 12-month clinical and MR imaging results. *J Vasc Interv Radiol*. 2008;19(1):47–57.
90. Galvez JA, McCarthy S, Weinreb J, Zelterman D, White RI, Pollak J, et al. Comparison of MRI outcomes of uterine artery embolization for uterine leiomyoma using tris-acryl gelatin microspheres, polyvinyl alcohol spheres, and polyvinyl alcohol particles. *J Comput Assist Tomogr*. 2008;32(3):356–61.
91. Spies JB, Allison S, Flick P, McCullough M, Sterbis K, Cramp M, 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(8):793–800.
92. Ryu RK, Omary RA, Sichlau MJ, Siddiqi A, Chrisman HB, Nemcek AA Jr, et al. Comparison of pain after uterine artery embolization using tris-acryl gelatin microspheres versus polyvinyl alcohol particles. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2003;26(4):375–8.
93. Marret H, Cottier JP, Alonso AM, Giraudeau B, Body G, Herbreteau D. Predictive factors for fibroids recurrence after uterine artery embolisation. *BJOG*. 2005;112(4):461–5.
94. Gabriel-Cox K, Jacobson GF, Armstrong MA, Hung Y-Y, Learman LA. Predictors of hysterectomy after uterine artery embolization for leiomyoma. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2007;196(6):588.e1–6.
95. Firouznia K, Ghanaati H, Sanaati M, Jalali AH, Shakiba M. Uterine artery embolization in 101 cases of uterine fibroids: do size, location, and number of fibroids affect therapeutic success and complications? *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008;31(3):521–6.

96. Katsumori T, Kasahara T, Kin Y, Nozaki T. Infarction of uterine fibroids after embolization: relationship between postprocedural enhanced MRI findings and long-term clinical outcomes. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008;31(1):66–72.
97. Kroencke TJ, Scheurig C, Poellinger A, Gronewold M, Hamm B. Uterine artery embolization for leiomyomas: percentage of infarction predicts clinical outcome. *Radiology*. 2010;255(3):834–41.
98. Koesters C, Powerski MJ, Froeling V, Kroencke TJ, Scheurig-Muenkler C. Uterine artery embolization in single symptomatic leiomyoma: do anatomical imaging criteria predict clinical presentation and long-term outcome? *Acta Radiol* 2013 [Epub ahead of print]
99. Sulaiman S, Khaund A, McMillan N, Moss J, Lumsden MA. Uterine fibroids - do size and location determine menstrual blood loss? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2004;115(1):85–9.
100. Bachmann GA, Bahouth LA, Amalraj P, Mhamunkar V, Hoes K, Ananth CV. Uterine fibroids: Correlations of anemia and pain to fibroid location and uterine weight. *J Reprod Med*. 2011;56(11-12):463–6.
101. Arleo EK, Masheb RM, Pollak J, McCarthy S, Tal MG. Fibroid volume, location and symptoms in women undergoing uterine artery embolization: does size or position matter? *Int J Fertil Womens Med*. 2007;52(2-3):111–20.
102. Pelage J-P, Cazejust J, Pluot E, Le Dref O, Laurent A, Spies JB, et al. Uterine fibroid vascularization and clinical relevance to uterine fibroid embolization. *Radiographics*. 2005;25 Suppl 1:S99–117.
103. 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(3):227–33.
104. Abbara S, Nikolic B, Pelage J-P, Banovac F, Spies JB. Frequency and extent of uterine perfusion via ovarian arteries observed during uterine artery embolization for leiomyomas. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188(6):1558–63.
105. Barth MM, Spies JB. Ovarian artery embolization supplementing uterine embolization for leiomyomata. *J Vasc Interv Radiol*. 2003;14(9 Pt 1):1177–82.
106. 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(1):181–9.
107. Mori K, Saida T, Shibuya Y, Takahashi N, Shiigai M, Osada K, et al. Unenhanced MR angiography of uterine and ovarian arteries after uterine artery embolization: differences between patients with incomplete and complete fibroid infarction. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012;35(3):515–22.
108. Kirby JM, Burrows D, Haider E, Maizlin Z, Midia M. Utility of MRI before and after uterine fibroid embolization: why to do it and what to look for. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011;34(4):705–16.
109. White AM, Banovac F, Yousefi S, Slack RS, Spies JB. Uterine fibroid embolization: the utility of aortography in detecting ovarian artery collateral supply. *Radiology*. 2007;244(1):291–8.
110. 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(7):841–5.

111. White AM, Banovac F, Spies JB. Patient radiation exposure during uterine fibroid embolization and the dose attributable to aortography. *J Vasc Interv Radiol.* 2007;18(4):573–6.
112. Kim HS, Thonse VR, Judson K, Vang R. Utero-ovarian anastomosis: histopathologic correlation after uterine artery embolization with or without ovarian artery embolization. *J Vasc Interv Radiol.* 2007;18(1 Pt 1):31–9.
113. Tropeano G, Di Stasi C, Litwicka K, Romano D, Draisci G, Mancuso S. Uterine artery embolization for fibroids does not have adverse effects on ovarian reserve in regularly cycling women younger than 40 years. *Fertil. Steril.* 2004;81(4):1055–61.
114. Tropeano G, Di Stasi C, Amoroso S, Gualano MR, Bonomo L, Scambia G. Long-term effects of uterine fibroid embolization on ovarian reserve: a prospective cohort study. *Fertil. Steril.* 2010;94(6):2296–300.
115. McLucas B, Danzer H, Wambach C, Lee C. Ovarian reserve following uterine artery embolization in women of reproductive age: a preliminary report. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2013;22(1):45–9.
116. Ahmad A, Qadan L, Hassan N, Najarian K. Uterine artery embolization treatment of uterine fibroids: effect on ovarian function in younger women. *J Vasc Interv Radiol.* 2002;13(10):1017–20.
117. Chrisman HB, Saker MB, Ryu RK, Nemcek AA Jr, Gerbie MV, Milad MP, et al. The impact of uterine fibroid embolization on resumption of menses and ovarian function. *J Vasc Interv Radiol.* 2000;11(6):699–703.
118. Spies JB, Roth AR, Gonsalves SM, Murphy-Skrzyniarz KM. Ovarian function after uterine artery embolization for leiomyomata: assessment with use of serum follicle stimulating hormone assay. *J Vasc Interv Radiol.* 2001;12(4):437–42.
119. Katsumori T, Kasahara T, Tsuchida Y, Nozaki T. Amenorrhea and resumption of menstruation after uterine artery embolization for fibroids. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;103(3):217–21.
120. Hehenkamp WJK, Volkers NA, Broekmans FJM, De Jong FH, Themmen APN, Birnie E, et al. Loss of ovarian reserve after uterine artery embolization: a randomized comparison with hysterectomy. *Hum. Reprod.* 2007;22(7):1996–2005.
121. Pastor CL, Vanderhoof VH, Lim LC-L, Calis KA, Premkumar A, Guerrero NT, et al. Pilot study investigating the age-related decline in ovarian function of regularly menstruating normal women. *Fertil. Steril.* 2005;84(5):1462–9.
122. Hu NN, Kaw D, McCullough MF, Nsouli-Maktabi H, Spies JB. Menopause and menopausal symptoms after ovarian artery embolization: a comparison with uterine artery embolization controls. *J Vasc Interv Radiol.* 2011;22(5):710–715.e1.
123. Hauser GA, Huber IC, Keller PJ, Lauritzen C, Schneider HP. [Evaluation of climacteric symptoms (Menopause Rating Scale)]. *Zentralbl Gynakol.* 1994;116(1):16–23.
124. Smeets AJ, Nijenhuis RJ, Boekkooi PF, Vervest HAM, Van Rooij WJ, Lohle PNM. Long-term follow-up of uterine artery embolization for symptomatic adenomyosis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012;35(4):815–9.

Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. med. Bernd Hamm, der mir als Direktor der Klinik für Radiologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin neben einer vielseitigen und spannenden klinischen Ausbildung auch die Möglichkeit gab, mich der Beantwortung wissenschaftlicher Fragestellungen und Probleme zu widmen, in deren Folge diese Habilitationsschrift entstand.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Kröncke danke ich von ganzem Herzen für die langjährige enge Zusammenarbeit an unterschiedlichen klinischen und wissenschaftlichen Projekten, den professionellen wie freundschaftlichen Gedankenaustausch und die stete Förderung meiner wissenschaftlichen Arbeit. Seine Sorgfalt und Hingabe für unser Fach sowie unsere Patientinnen und Patienten waren immer beispielhaft.

Des Weiteren danke ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern unserer Klinik, die an der Studienorganisation und –durchführung beteiligt waren und ohne deren Einsatz dies nicht möglich gewesen wäre. Hervorzuheben ist hier die exzellente Betreuung und das unermüdliche Engagement von Frau Steffi Gerlach.

Zu guter Letzt danke ich meiner Frau für ihre Unterstützung, ihr Verständnis und den erfahrenen Rückhalt während der Entstehung der Publikationen und schließlich dieser Habilitationsschrift.

Erklärung

§4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

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

Berlin, den 30.10.2013

Dr. med. Christian Scheurig-Münkler