

3 Methodik

3.1 Studienübersicht

Die in dieser Arbeit erhobenen Daten entstanden in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Charité, Campus Mitte, der Humboldt-Universität zu Berlin. Die Untersuchungen erstreckten sich über einen Zeitraum von 2 Jahren (2001 - 2002) und umfassten 50 Patientinnen, bei denen unter Berücksichtigung der Indikationen und Kontraindikationen eine transarterielle Myomembolisation erfolgte (Tabelle 2). Im diagnostischen Vorfeld wurden eine ausführliche Anamnese, die gynäkologische Untersuchung und Vaginalsonographie, ein aktueller Cervixabstrich, der Ausschluss einer Schwangerschaft und Genitalinfektion sowie die Abklärung von Nieren- oder Schilddrüsenerkrankungen und von Gerinnungsstörungen durchgeführt. Eine MRT erfolgte zum Abgleich des gynäkologischen Befundes und zur Bestätigung der Indikation. Das Absetzen einer hormonellen Therapie 3 Monate vor geplanter Embolisation war ebenso notwendig wie, bei Vorhandensein eines liegenden Intrauterinpessars, die Entfernung desselben. Im Rahmen der ausführlichen mündlichen und schriftlichen Aufklärung der Patientinnen durch die Gynäkologin und der Mithilfe des interventionell tätigen Radiologen, mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff, wurden der Ablauf, mögliche Nebenwirkungen und Komplikationen mit deren Behandlungsmöglichkeiten sowie weitere Therapieoptionen (hormonelle Therapie, Myomenukleation, Hysterektomie) erläutert. Die Therapien wurden stets von den gleichen Behandlern (Gynäkologin/ Radiologe) durchgeführt.

Von den 50 Patientinnen aus dem gesamtdeutschen Einzugsgebiet stellten sich 28 zu den geplanten Nachuntersuchungen vor. Im Folgenden werden die erhobenen Daten der 28 Patientinnen dargestellt, welche in diese Arbeit einbezogen wurden. Die reduzierte Anzahl der nachuntersuchten Frauen resultiert daraus, dass eine nochmalige Vorstellung zur Nachuntersuchung von den fehlenden 22 Frauen abgelehnt wurde.

Tabelle 2: Übersicht über absolute und relative Indikationen und Kontraindikationen der Myomembolisation

	Indikationen	Kontraindikationen
absolute	<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatische Myome (submukös, intramural, subserös) mit breitem Kontakt zur Gebärmutterwand, Einzelmyom max. 10 x 10 cm groß • Rezidivierende Myome nach anderen organerhaltenden Eingriffen oder nach GnRH-Therapie • Mittels Bildgebung (US, MRT) dokumentierter myomatöser Uterus mit klinischer Symptomatik 	<ul style="list-style-type: none"> • Asymptomatische Myome, Myomknoten größer als 10 x 10 cm, intraligamentäre Myomknoten • Gestielte subseröse Myome (sofern Stielbasis kleiner als 50 % des Myomdurchmessers beträgt) • Koexistente Malignome des Uterus, abklärungsbedürftiger Uterus- oder Adnexbefund • Schwangerschaft • Intrauterinpeppar, Infektionen im urogenitalen Bereich
relative	<ul style="list-style-type: none"> • Kinderwunschpatientinnen, bei denen Alternativmethoden nicht möglich bzw. erfolglos waren • Wachstumsstabile Myome in der Menopause und Postmenopause • Vorliegen einer Adenomyosis uteri 	<ul style="list-style-type: none"> • Schnell wachsende Myome (Verdacht auf maligne Entartung) • Gestielte submuköse Myome (alternativ ist Hysteroskopie möglich) • Patientinnen mit dem alleinigen Symptom Rückenschmerzen • Bekannte Allergie gegen Kontrastmittel, Lokalanästhetika • Gerinnungsstörungen, Hyperthyreote Stoffwechsellaage, Niereninsuffizienz

3.2 Untersuchungskollektiv

3.2.1 Altersverteilung

Das Durchschnittsalter der Patientinnen betrug zum Zeitpunkt der Untersuchung 43,4 Jahre. Die jüngste der Frauen war 34 Jahre alt, die älteste 52 Jahre alt.

3.2.2 Beschwerdedauer

Im Durchschnitt wurde eine Beschwerdedauer im Untersuchungskollektiv von 3 Jahren angegeben. Die Dauer der Beschwerden variierte zwischen 1 Jahr und 10 Jahren.

3.2.3 Symptome

Folgende von den untersuchten Frauen angegebene, durch Myome verursachte Beschwerden, waren ausschlaggebend für die Indikationsstellung zur transarteriellen Embolisation von Uterusmyomen:

- Blutungsstörungen (Regeltempostörungen und Hypermenorrhoe)
- Unterbauchschmerzen im Zusammenhang mit der Menstruation oder außerhalb der Regelblutung
- Druck- und Verdrängungserscheinungen mit möglichen Miktionsstörungen mit und ohne Harninkontinenz
- Defäkationsstörungen
- Dyspareunie

Des Weiteren wurden die Patientinnen nach Fluor vaginales und Genitalinfektionen befragt und untersucht. Zur klinischen Beurteilung einer abnehmenden Ovarialfunktion erfolgte die Befragung nach klimakterischen Beschwerden. Die Art der jeweiligen Symptome wurde sowohl vor der Embolisation als auch 3 Monate danach beurteilt und dokumentiert. Mit einem zusätzlichen Bewertungsbogen, den jede Patientin ebenfalls unmittelbar vor und 3 Monate nach

der Embolisation ausgefüllt zurückgab, konnte mit Hilfe eines Score von 1 - 10 Punkten (1 = sehr schlecht, 2 = überwiegend sehr schlecht, 3 = schlecht, 4 = überwiegend schlecht, 5 = überwiegend gut, 6 = gut, 7 = überwiegend sehr gut, 8 = sehr gut, 9 = überwiegend ausgezeichnet, 10 = ausgezeichnet) die Lebensqualität eruiert werden.

3.2.4 Laborparameter

Um einen möglichen Einfluss der Myomembolisation, insbesondere in Hinsicht auf Anämie und reaktiv entzündliche Prozesse sowie endokrinologische Veränderungen mit speziellem Augenmerk auf die Ovarialfunktion zu evaluieren, erfolgte im Patientinnenkollektiv durch intravenöse Blutentnahme die Bestimmung der Laborparameter am Tag vor dem Eingriff, am 3. postoperativen Tag sowie 3 Monate nach Embolisation. Auf die Abnahmezeiten der Hormone wird in der Diskussion nochmals näher eingegangen.

Weiterhin dienten die laborchemischen Werte zur Feststellung bzw. zum Ausschluss möglicher Erkrankungen der Niere, Schilddrüse, Gerinnungsstörungen sowie akuter Infektionen, bei deren Nachweis eine Myomembolisation kontraindiziert gewesen wäre.

Folgende Parameter wurden ausgewertet (Referenzwerte Charité 2001 / 2002):

- Hämoglobin (Hb): 12,0 - 15,7 g/dl
- Hämatokrit (Hk): 0,35 - 0,47 l/l
- Leukozyten (Lc): 4,5 - 11,0 /nl
- C-reaktives Protein (CRP): bis 0,8 mg/dl
- Estradiol: Follikelphase: 95,0 - 580,0 pmol/l
Mittelzyklisch: 253,0 - 1336,0 pmol/l
Lutealphase: 187,0 - 804,0 pmol/l
Postmenopausal: 0 - 17,21 pmol/l
- Follikelstimulierendes Hormon (FSH): Follikelphase: 11,4 - 15,0 IU/l
Mittelzyklisch: 5,1 - 34,2 IU/l
Lutealphase: 1,1 - 8,4 IU/l
Postmenopausal: 27,6 - 132,9 IU/l

- Luteinisierendes Hormon (LH): Follikelphase: 0,8 - 9,8 IU/l
Mittelzyklisch: 17,5 - 49,0 IU/l
Lutealphase: 0,6 - 10,8 IU/l
Postmenopausal: 30,0 - 72,6 IU/l
- Testosteron: ovarieller Zyklus: 0,38 - 2,88 nmol/l
Postmenopausal: 0,28 - 2,12 nmol/l
- Progesteron: Follikelphase: 0,6 - 6,7 nmol/l
Lutealphase: 7,3 - 82,4 nmol/l
Postmenopausal: 0 - 3,8 nmol/l
- Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEA-S): 0,95 - 11,67 µmol/l
- Prolaktin: 3 - 19 µg/l

3.3 Radiologische Untersuchungsmethoden

3.3.1 Sonographie

Zur Bestimmung der Größe des Uterus, Lage, Anzahl, Größe und Morphologie der Myome und zur Beurteilung der Ovarien kam ein Ultraschallgerät vom Typ Cheetah 2003 (Firma B & K Medical, Medizinische Geräte GmbH) mit einem Vaginalsektorscanner (endovaginaler End-fire-Schallwandler Typ 8561, Firma B & K Medical, Medizinische Geräte GmbH, 5 MHz, Bildebene Sektor 160°) zur Anwendung. Die Vaginalsonographie erfolgte in Steinschnittlage im Anschluss an die gynäkologische Untersuchung.

Hauptaugenmerk der Untersuchungen war die Darstellung des Uterus und der Ovarien im Median-Sagittalschnitt. Für die sonographische Beurteilung wurde im Patientinnenkollektiv ein Tag vor sowie drei Monate nach Embolisation folgende Morphometrie beschrieben: Uteruslänge in mm, Uterusbreite in mm, rechtes und linkes Ovar mit Länge und Breite in mm, Myomanzahl (1 - > 5), Morphologie des größten Myoms (1 = echodicht/inhomogen, 2 = echoarm/inhomogen, 3 = echodicht/inhomogen und verkalkt, 4 = echodicht/homogen) sowie Länge und Breite des größten Myoms in mm.

Die Untersuchungen erfolgten jeweils durch ein und dieselbe Person, welche Erfahrungen in der Vaginalsonographie besaß.

3.3.2 MRT

Zur Konsolidierung der sonographischen und klinischen Befunde (definitive Festlegung der bildgebenden Indikation und Kontraindikation) sowie zur besseren anatomischen Übersicht erfolgte vor der geplanten angiographischen Intervention die kernspintomographische Untersuchung im Institut für Röntgendiagnostik der Charité. Diese Untersuchungen wurden ebenfalls von ein und demselben Untersucher durchgeführt. Die Aufnahmen erfolgten in Rückenlage an einem 1,5-Tesla-Ganzkörperkernspintomographen (Magnetom Vision®, Symphony® oder Sonata®, Firma Siemens AG, Erlangen) unter Nutzung einer Körperoberflächenspule nach Gabe von 20 mg Butylscopolamin.

Folgende technische Parameter kamen dabei zur Anwendung:

- Eine atemangehaltene T2-gewichtete Sequenz (Half-Fourier Single Shot Turbo Spinecho (HAS-TE))
- Field of View (FoV) 250 x 300 mm
- Bildmatrix 115 x 256
- Schichtdicke (SL) 7 mm
- Akquisitionszeit (TA) 21 s in 3 Ebenen
- Time to Repeat (TR) ∞
- Time to Echo (TE) 65 ms
- Eine für die 3 Ganzkörperkernspintomographen vergleichbare T2-gewichtete Turbo-Spinecho- Sequenz (T2-TSE, TR 3000 – 5000 ms, TE 100 – 115 ms) in sagittaler und axialer Schichtführung
- zusätzlich eine T1-gewichtete, fettgesättigte Gradientenecho-Sequenz (Fast Low Angle Shot, FLASH, TR 182 – 187 ms, TE 4,1 ms, Anregungswinkel (FA) 90 Grad, FOV 255 x 300 mm, Bildmatrix 107 – 115 x 256, SL 5 mm, TA 21 – 24 s) zur retrospektiven Auswertung bei Patientinnen mit erneutem Eingriff wegen Komplikationen bzw. unbefriedigendem Behandlungsergebnis

Sowohl Aufnahmen ohne Kontrastmittel (nativ) als auch mit Kontrastmittel wurden präoperativ und 3 Monate nach dem Eingriff bei jeder Patientin angefertigt. Die Auswertung der MRT-Bilder erfolgte durch die Gynäkologin und den Radiologen mit Gegenüberstellung der Gesamtbefunde. Die Festlegung des Therapieprocedures erfolgte in der anschließenden Diskussion beider Fachbereiche gemeinsam und jeweils mit den gleichen Personen, welche auch die Untersuchungen durchgeführt hatten.

Zur Beurteilung morphometrischer Veränderungen mittels MRT vor und 3 Monate nach Embolisation dienten die hier aufgeführten Kriterien: Uteruslänge in mm, Uterusbreite in mm, Myomanzahl 1 - >5, Lage der Myome, größtes Myom in Länge und Breite in mm.

3.4 Technische Durchführung der Embolisation und periinterventionelle Betreuung

3.4.1 Technik der Embolisation

Im Institut für Röntgendiagnostik der Charité wurde dieser minimal-invasive Eingriff durch den mit der Methode vertrauten interventionellen Radiologen unter angiographischer Kontrolle durchgeführt. Bei den Patientinnen wurde in Lokalanästhesie ein zirka 5 mm großer Hautschnitt im rechten Leistenbereich gesetzt. Mit einer Kanüle erfolgte die Punktion der Femoralarterie, über die mittels Röntgendurchleuchtung der Radiologe einen Katheter unter Verwendung eines hydrophilen Führungsdrahtes jeweils in die den Uterus versorgenden Arterien vorschieben konnte. Ein nichtionisches jodhaltiges Kontrastmittel wurde zur Darstellung dieser Gefäße injiziert. Die Embolisation erfolgte durch langsames Einschwemmen von Trisacryl-Mikrosphären (Embosphere®, 300 – 500 µm, 500 – 700 µm, 700 – 900 µm, Firma Biosphere Medical, Paris), die gegenüber den Polyvinyl-Alkohol-Partikeln den Vorteil einer kontrollierten Embolisation mit Verschluss auf definierter Ebene bieten (70) und in Einzelfällen mit Polyvinyl-Alkohol-Partikeln (PVA, Contour®, 500 – 700 µm, 700 – 1000 µm, Firma Boston Scientific, Ratingen), wenn die Katheterspitze am Übergang vom deszendierenden zum horizontalen Anteil der Uterusarterien gelegt war. Durch Fließen der Partikel in die Endarterien des Myoms und deren Verbleib darin, wurde das zuführende Gefäß innerhalb einiger Minuten langsam blockiert.

Der Eingriff war mit Auslösen der Myomperfusion unter Erhalt eines schwachen antegraden Flusses in der Arteria uterina abgeschlossen. Diese Prozedur wurde auf der Gegenseite in gleicher Weise durchgeführt. Nach der Embolisation erfolgte das Zurückziehen des Katheters und anschließender Verschluss der Punktionsstelle mittels Druckverband. Die Dauer des Eingriffes betrug zwischen 50 und 80 Minuten.

3.4.2 Periinterventionelle Betreuung

Die stationäre Aufnahme der Frauen erfolgte, in dieser Studie organisatorisch bedingt, am Tag vor der geplanten Myomembolisation, da das Einzugsgebiet der Patientinnen den gesamtdeutschen Raum erfasste. Neben intravenöser Abnahme der Paraklinik, gynäkologischer Untersuchung und Vaginalsonographie durch ein und dieselbe Person, wurde durch den Radiologen die MRT angefertigt. Am Tag des Eingriffes, an dem die Patientinnen nüchtern sein mussten, wurde nach Legen eines venösen Zugangs, eines Blasenkatheters und der Applikation einer Einmalantibiose (Ciprobay 200 mg intravenös), eine halbe Stunde vor der Embolisation ein Schmerztropf intravenös (1000 ml Tomaejonin mit 2 g Novalminsulfon, 100 mg Dolantin und 20 mg Paspertin) verabreicht. Unmittelbar vor dem Eingriff erhielten die Frauen noch 50 mg Dolantin intravenös und nach der Embolisation einen weiteren Schmerztropf sowie 100 mg Diclophenac Suppositorien rektal und zusätzlich bei Bedarf Dipidolor intravenös bzw. Tramal intravenös sowie Antiemetika. Nach Einhaltung einer Bettruhe für mindestens 6 Stunden und Low-dose-Heparinisierung zur Thromboseprophylaxe bis zur Entlassung erfolgten am ersten postoperativen Tag die Fortführung der schmerztherapeutischen Maßnahmen sowie die Entfernung des Blasenkatheters. Am dritten postoperativen Tag wurde eine erneute Blutentnahme mit Bestimmung von Paraklinik und Hormonen durchgeführt. Die Frauen erhielten weiter täglich Diclophenac Suppositorien rektal gegen Schmerzen und zur Entzündungshemmung. Mit einem zweiten Bewertungsbogen, den jede Patientin unmittelbar nach der Behandlung ausfüllte, konnte mit Hilfe eines Scores von 1 bis 10 (1 = minimal bis 10 = maximal) der periinterventionelle Schmerz eruiert werden. Am Entlassungstag erfolgte die klinische, vaginalsonographische und radiologische Abschlussuntersuchung, ebenso ein ausführliches Gespräch mit den Patientinnen und eine schriftliche Empfehlung an die weiterbehandelnden Gynäkologen zur Nachuntersuchung ein und vier Wochen nach dem Eingriff bzw. sofortiger Vorstellung bei Beschwerden.

Nach 3 Monaten erhielten die Patientinnen eine anamnestische, klinische und bildgebende (Vaginalsonographie und MRT) Kontrolle durch die Gynäkologin und den Radiologen, welche bereits die Untersuchungen und den Eingriff durchgeführt hatten.

3.5 Statistische Bearbeitung der Ergebnisse

Die Betreuung der statistischen Auswertung erfolgte durch Mitarbeiter der Professor Wegscheider Biometrie und Statistik GmbH. Die Daten wurden mit Excel erfasst und anschließend in statistische Auswertungsprogramme transferiert. Folgende Verfahren kamen dabei zur Anwendung:

Zur Darstellung der 3-Monats-Veränderungen wurden Vierfeldertafeln (Kreuztabellen) eingesetzt (Tabellen 3-11). Die Beurteilung dieser Veränderungen erfolgte mittels McNemar Tests, mit denen geprüft wird, ob es gleich viele Wechsler in eine höhere Kategorie wie Wechsler in eine niedrigere Kategorie gibt. Überwiegt eine Richtung, spricht das für eine Zunahme bzw. Abnahme des Merkmals unter Embolisation. Diese Tests werden grundsätzlich zweiseitig durchgeführt, da von vornherein keine Hypothesen über die Veränderungsrichtung definiert waren. Zur Beschreibung der stetigen Variablen dienten Histogramme (Abbildungen 1-13, 20-26) sowie Tabellen mit Stichprobenkennzahlen (Tabellen 12-15). Im Einzelnen enthalten die Tabellen folgende Maßzahlen:

N	Stichprobenumfang
MEAN (AVG)	arithmetisches Mittel
STD (SD)	Standardabweichung
MIN	Minimum
Q 25	25 % - Quantil
MED	Median
Q 75	75 % - Quantil
MAX	Maximum

Für einige Parameter wurden dabei semilogarithmische Darstellungen verwendet (Abbildungen 6-9, 11-12) und entsprechend in den Tabellen das geometrische Mittel (GEO MEAN) und die rücktransformierte logarithmische Standardabweichung als Faktor (GEO SD) angegeben. Durch

das Fehlen der Follow-up Werte einiger Patientinnen wurden zur Beurteilung der Selektionseffekte diese Werte als eigenständige Stichprobe (bezeichnet als „kein FU“) in die Verlaufsgrafiken aufgenommen.

Zum Vergleich der Messmethoden in Kapitel 4.2.3 kamen Bland-Altman-Plots (Abbildungen 14-19) zur Anwendung. Diese beinhalten eine Darstellung zum Vergleich verschiedener Bestimmungsverfahren (MRT- und Sono-Myom-Länge, MRT- und Sono-Myom-Breite, MRT- und Sono-Myomanzahl) für denselben Gegenstand (Myom) und ermöglichen in deren Analyse eine symmetrische Betrachtung beider Verfahren. Eine alleinige Regressionsrechnung der einen Messmethode versus die andere hätte Vaginalsonographie und MRT ungleich behandelt. Die Plots dienen dazu, ein Verhältnis zwischen den Differenzen und den Mittelwerten aufzudecken, alle systematischen Tendenzen sichtbar zu machen und mögliche Ausreißer zu erkennen. Dabei ist die Fläche der Punkte jeweils proportional zu ihrer Vielfachheit.

Verbundene Stichproben stetiger Variablen wurden grundsätzlich mit dem entsprechenden T-Test auf Veränderungen geprüft. Angaben über die statistische Signifikanz der Unterschiede der analysierten Werte erfolgten mit der Irrtumswahrscheinlichkeit p . Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % gilt für signifikante Unterschiede somit $p < 0,05$.