

Aus dem Institut für Klinische Radiologie und Nuklearmedizin
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Stefan Schönberg)

Wertigkeit der MRT-Perfusionsanalyse für die minimalinvasive
Behandlung bei symptomatischen Uterusmyomen

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Jakob Richers

aus
Adenau
2019

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referentin: Prof. Dr. med. Maliha Sadick

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG	3
1.1 Uterusmyome	3
1.2 Therapieansätze.....	6
1.3 Magnetresonanztomographie (MRT).....	13
1.4 Ziele und Fragestellungen der Arbeit.....	18
2 MATERIAL UND METHODEN.....	19
2.1 Patientinnen	19
2.2 MRT-Diagnostik.....	20
2.3 Auswertung der MRT-Untersuchungen	22
2.4 Patientinnen-Fragebogen zur Wertigkeit der Uterusmyomembolisation	26
2.5 Datenauswertung	27
3 ERGEBNISSE	28
3.1 Fragebogenevaluation	28
3.2 Auswertung der MRT-Daten	33
3.3 Zusammenhang zwischen Fragebogen und MRT-Parametern	47
4 DISKUSSION	50

4.1	Behandelte und untersuchte Patientinnen	50
4.2	Patientinnenzufriedenheit mit der Behandlung	51
4.3	Myomassozierte Symptome vor und nach der Uterusmyomembolisation ..	53
4.4	Uterus- und Myomvolumina im Verlauf der Beobachtungen	59
4.5	UMMPerfusion: PF, MTT, VoD im Verlauf	62
4.6	Zusammenhang von Symptomatik, Volumina und Perfusionswerten	68
4.7	Stärken und Limitationen der Studie.....	69
4.8	Ausblick	70
5	ZUSAMMENFASSUNG	71
6	LITERATURVERZEICHNIS	73
7	ANHANG	83
8	LEBENS LAUF	88
9	DANKSAGUNG	89

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arteria
AIF	Arterial Input Function
ASL	Arterial Spin Labeling
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
DCE	Dynamic Contrast Enhanced
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
ETL	Echo Train Length
FU	Follow Up
FSFI	Female Sexual Function Index
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
HIFU	High Intensity Focused Ultrasound
ICD	International Classification of Diseases
IKRN	Institut für Klinische Radiologie und Nuklearmedizin
IRF	Impulse Response Function
KI	Konfidenzintervall
LASH	Laparoscopic Supracervical Hysterectomy
MRgFUS	Magnetresonanz-gesteuerter Fokussierter Ultraschall
MRT	Magnetresonanztomographie
MTT	Mean Transit Time
NRS	Numerische Rating-Skala
PCA	Patient-Controlled Analgesia
PF	Plasma Flow
PID	Pelvic Inflammatory Disease
Post	Postinterventionell
Prä	Präinterventionell
PVA	Polyvinylalkohol
ROI	Region Of Interest
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
TAGM	Trisacryl Gelatine Mikrosphären
TE	Echo Time
TI	Inversion Time

TR	Repetition Time
TSE	Turbo Spin-Echo
TSVD	Truncated Singular Value Decomposition
UAE	Uterusarterienembolisation
UMM	Universitätsmedizin Mannheim
UFE	Uterine Fibroid Embolization
VoD	Volume of Distribution

1 EINLEITUNG

1.1 Uterusmyome

Uterusmyome sind die häufigsten gutartigen Tumore der weiblichen Geschlechtsorgane.¹ Makroskopisch zeigen sich Myome als miteinander verflochtene glatte Muskelzellen, die einen rundlichen Tumor formen, der von einer Pseudokapsel aus komprimierten, gesunden Myometriumzellen umgeben wird.² Es wird davon ausgegangen, dass diese monoklonalen Tumore aus der Transformation einer einzelnen glatten Muskelzelle des Myometriums entstehen.³

Während analog zu dem von Rudolf Virchow im 19. Jahrhundert geprägten Terminus Uterus(leio)myom⁴ diese im angelsächsischen Sprachraum auch „uterine (leio)myoma“ genannt werden, dominiert in der englischsprachigen Literatur der Begriff „uterine fibroid“.

1.1.1 Epidemiologie

Zahlen zur Prävalenz der Uterusmyome unterscheiden sich in verschiedenen Studien durch unterschiedliche Erhebungsmethoden und Populationen deutlich und reichen von 4,5 - 68,6 %.⁵ Die genaue Feststellung der Prävalenz ist sehr schwer, da nur eine Minderheit der betroffenen Frauen Symptome zeigt. Bei Untersuchungen an 100 Hysterektomiepräparaten jeglicher Diagnose fanden sich jedoch in 77 % der Fälle Uterusmyome.⁶ Diese entstehen vor allem im reproduktiven Lebensabschnitt der Frau. Vor der Pubertät sind keine Myome beschrieben worden. Nach der Menopause nimmt die Aktivität der Myome und der mit ihnen assoziierten Beschwerden in der Regel ab.²

1.1.2 Risikofaktoren und protektive Faktoren

Es sind mehrere gesicherte Risikofaktoren für die Entstehung von Uterusmyomen bekannt. Zu diesen gehört das Lebensalter der betroffenen Patientin. So war in einer Studie die Myom-Prävalenz von 41 bis 60-jährigen Frauen ca. 10-fach erhöht im Vergleich zu 21 bis 30-jährigen.⁷ Ebenso gilt ein prämenopausaler Status gegenüber einem postmenopausalen Status als risikoerhöhender Faktor.^{1, 5} Die erhöhte Prävalenz unter afroamerikanischen Frauen^{1, 8} und eine familiäre Häufung^{1, 8, 9} von Uterusmyomen zeigen eine genetische Disposition der Erkrankung auf. Weitere Risikofaktoren sind Nulliparität, Übergewicht¹ und arterielle Hypertension.¹⁰ Außerdem

erscheinen auch bestimmte Ernährungsgewohnheiten, wie Sojamilch-Konsum, das Risiko für Uterusmyome zu erhöhen.¹¹ Aktuelle Studien sehen zusätzlich einen Vitamin-D-Mangel als Risikofaktor für die Entwicklung von Myomen an.¹²

Als protektiv gilt neben dem genannten postmenopausalen Status auch eine langjährige Therapie mit oralen Kontrazeptiva¹³ oder Depot-Medroxyprogesteron-Acetat.¹⁴ Eine Studie beschrieb eine verringerte Prävalenz bei langjährigen Raucherinnen.¹⁵ Ebenso erwies sich Multiparität, also zwei oder mehr Geburten, als ein schützender Faktor.⁹

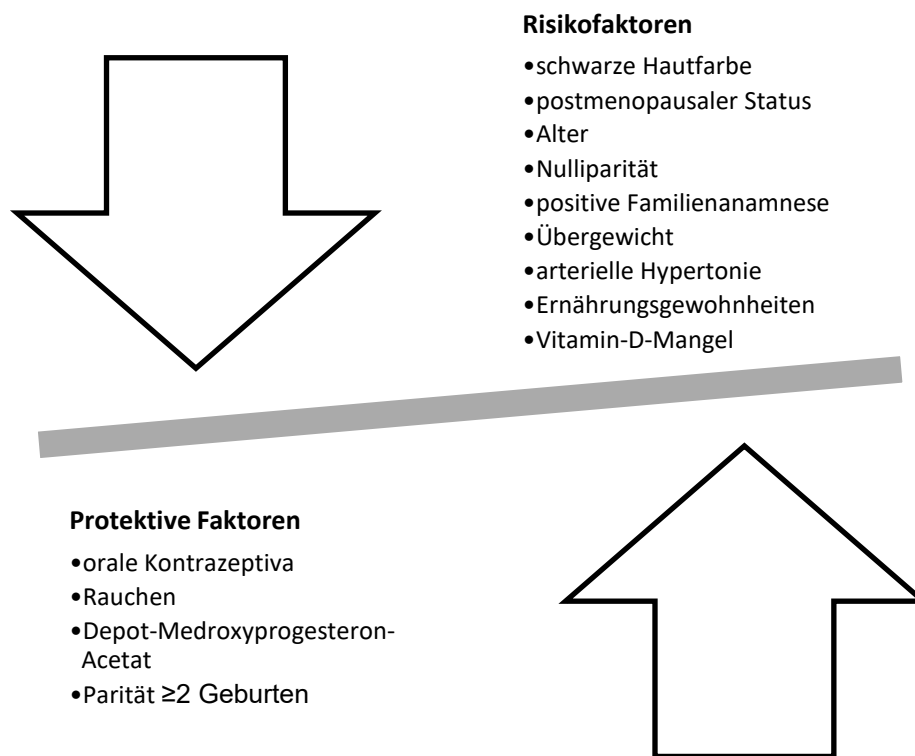


Abb. 1: Protektive Faktoren und Risikofaktoren für die Entwicklung von Uterusmyomen

1.1.3 Klinik

Nicht bei allen Frauen mit Uterusmyomen erzeugen diese Symptome. Manche Literaturangaben sehen den Anteil der symptomatischen Erkrankungen bei 20 bis 25 %, ¹⁶ andere Quellen beziffern diesen Anteil auf bis zu 50 %. ¹⁷ Die Ausprägung der Symptome wird bedingt durch die Anzahl, Lage und Größe der Tumore. ¹⁶ Die häufigsten Symptome sind prämenstruelle Schmerzen, Hypermenorrhö (die mit einer substitutionspflichtigen Eisenmangelanämie assoziiert sein kann), Dysmenorrhö und Fatigue. ^{5, 18, 19} Der genaue Zusammenhang zwischen den menstruationsbedingten Beschwerden und Uterusmyomen bleibt jedoch unklar. Andere häufig beobachtete

Symptome sind zyklusunabhängige Schmerzen, abdominelle Vorwölbungen mit Völlegefühl, Dyspareunie, Druckempfindungen im Unterbauch sowie Blasen- und Darmbeschwerden.⁵ Letztere können Schmerzen, Inkontinenz, Urinretention oder Obstipation bedingen.⁵ Die sexuelle Aktivität ist bei vielen Frauen mit Myomen beeinträchtigt. Dies ergibt sich vor allem durch Schmerzen im Zusammenhang mit dem Geschlechtsverkehr.^{20, 21} Darüber hinaus zeigten Ertunc et al. bei Beobachtungen an 80 Frauen mit Uterusmyomen geringere sexuelle Befriedigung als bei 75 gesunden Frauen.²⁰ Zahlreiche Publikationen sehen einen Zusammenhang zwischen Uterusmyomen und Infertilität sowie einer erhöhten Rate von Aborten. Ein kausaler Zusammenhang dieser Symptome mit der Erkrankung wird häufig angezweifelt und bleibt somit Teil des Diskurses.²²

1.1.4 Prognose

Dem alleinigen Vorhandensein von Uterusmyomen wird kein Krankheitswert beigemessen, da es sich um benigne Tumore handelt. Auch ohne Behandlung können Myome symptomlos persistieren oder aufgrund von mangelnder Blutversorgung degenerieren.²³ Bereits in der MRT-Bildgebung lassen sich diese degenerierten Myome zumeist von symptomatischen Myomen unterscheiden. Die differenzialdiagnostisch abzugrenzenden malignen Leiomyosarkome sind sehr selten. Die bildmorphologische Abgrenzung in MRT und Sonographie kann in einigen Fällen schwerfallen.²⁴ Die Möglichkeit einer malignen Entartung der Uterusmyome wird weiterhin diskutiert und erforscht. Sollte eine Entartungsmöglichkeit bestehen, wird diese aber als sehr unwahrscheinlich (<0,1 %) angesehen.²⁵

Somit wird bei asymptomatischen Patientinnen mit Uterusmyomen ohne Verdacht auf Malignität keine Therapie eingeleitet.¹ Eine regelmäßige gynäkologische Ultraschallkontrolle ist jedoch empfehlenswert.²⁶ Bei symptomatischen Uterusmyomen sollte bei Behandlungswunsch eine symptomorientierte Therapie begonnen werden. Die Anzahl der Therapiemöglichkeiten ist in den letzten Jahren rasant angestiegen. Die Entscheidung für eine Therapieoption sollte bedarfsorientiert und fallspezifisch individuell erfolgen. Aspekte, wie die Myomgröße und -wachstumsgeschwindigkeit, Kinderwunsch und der Wunsch nach Organerhalt sollten hierbei stets einfließen.²⁶

1.2 Therapieansätze

1.2.1 Medikamentöse Behandlungen

Aufgrund der schnellen Verfügbarkeit und nicht-vorhandener Invasivität wird gerade bei Frauen mit ausstehender Familienplanung häufig mit einer medikamentösen Behandlung begonnen.²⁷ Eine medikamentöse Behandlung kann auch zur Vorbereitung eines chirurgischen Eingriffs genutzt werden, um z. B. eine Anämie und das daraus folgende perioperative Risiko zu verringern²⁷ oder das postoperative Outcome zu verbessern.²⁸ In Deutschland sind zwei Medikamentengruppen zur Behandlung von Uterusmyomen etabliert: GnRH-Analoga und Selektive Progesteron-Rezeptor Modulatoren (SPRMs).²⁹

GnRH-Analoga führen zu einer Senkung der Sexualhormonspiegel und induzieren Amenorrhö. Dies führt meist zu einem Verschwinden der Menstruationsbeschwerden und zu einer Verringerung der Myomgröße.²⁶ Aufgrund der häufigen und schwerwiegenden klimakterischen Nebenwirkungen, wie Osteoporose und Depressionen, ist ihr Einsatz im Regelfall auf 3-4 Monate begrenzt.²⁷ Nach dem Absetzen verschwinden die erwünschten Effekte meist rasch (Rebound-Phänomen).²⁶ Der SPRM Ulipristalacetat führt durch Bindung an die Progesteronrezeptoren zu einer Reduktion der Zellproliferation und einer Induktion von Apoptose.²⁷ Dies bewirkt verringerte Regelblutungen bis hin zu einer Amenorrhö mit Drosselung der Menstruationsblutungsbeschwerden und einer Reduktion der Myomgröße. Klimakterische Nebenwirkungen bleiben größtenteils aus, jedoch können Hitzewallungen auftreten.²⁶ Ebenso wurde ein gehäuftes Auftreten histologischer Veränderungen des Endometriums beschrieben, welche nach derzeitiger Studienlage allerdings als benigne und reversibel eingestuft werden.³⁰⁻³² Die Effektivität der Behandlung wurde im Rahmen der Zulassungsstudien PEARL I und PEARL II bewiesen^{33, 34} und das Medikament Ulipristalacetat 2012 zur präoperativen Behandlung zugelassen. Die PEARL III- und PEARL IV-Studien aus den Jahren 2014 und 2015 zeigten, dass eine langfristig intermittierende Behandlung eine weitere Verbesserung der Hypermenorrhoe und zugleich eine Volumenreduktion der Myome bewirken kann, ohne maligne Uterusveränderungen hervorzurufen.^{30, 31} Nach vier 12-wöchigen Behandlungszyklen fand sich bei 73,5 % der Patientinnen eine Reduktion der Myomvolumina ≥ 25 % und eine Amenorrhö.³¹ Die Volumenreduktion hielt auch

nach der Behandlung an. In einer Untersuchung drei Monate nach Behandlungsende zeigte sich immer noch eine mediane Volumenreduktion von 58,8 %.³⁰

Nach einer neuen Risikobewertung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) im Jahre 2018 wurde die Indikation zur Behandlung mit Ulipristalacetat aufgrund von schweren Leberschädigungen erheblich eingeschränkt.

1.2.2 Ablative Verfahren

1.2.2.1 Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall (MRgFUS bzw. MR-HIFU)

Die magnetresonanz-gesteuerte Behandlung mit hochintensivem, fokussiertem Ultraschall (HIFU) stellt eine nichtinvasive Therapieoption dar. Aufgrund der technischen Voraussetzungen wird dieses Verfahren in Deutschland bislang nur von wenigen spezialisierten Zentren angeboten.²⁹ Bei der Behandlung wird, unter ständiger MRT-Kontrolle (teilweise auch Ultraschallkontrolle), mittels hochenergetischen Ultraschallwellen eine Erhitzung des Myomgewebes induziert. Diese führt zu Denaturierung und Koagulation im Behandlungsgebiet. Die erreichte Nekrose bewirkt eine Verkleinerung des Myomvolumens, die gemäß der Studie von Stewart et al. nach 6 Monaten im Mittel bei 13,5 % lag.³⁵ In der gleichen Studie zeigte sich eine deutliche Besserung der myombezogenen Beschwerden bei 71 % bzw. 51 % der Patientinnen zum Zeitpunkt 6 bzw. 12 Monate nach der Behandlung. Das Verfahren ist minimalinvasiv und kommt ohne Strahlenexposition während der Behandlung aus. Der Eingriff kann ambulant durchgeführt werden und die Patientinnen somit innerhalb von ein bis zwei Tagen ihre Arbeit wieder aufnehmen.²⁶ Dadurch stellt das Verfahren eine mögliche, volkswirtschaftlich kostengünstige Alternative zu den etablierten Behandlungsoptionen dar. Ein großer Myomdurchmesser (>10cm) und eine hohe Anzahl von Myomen (>5) wurden vom radiologisch-gynäkologischen Expertentreffen unter anderen als relative Kontraindikationen eingestuft.³⁷ Gleiches gilt für Narbengewebe (beispielsweise nach vorangegangenen Operationen oder Verletzungen) im Bereich des Schallfensters.³⁷

Mögliche Komplikationen sind Schmerzen, Brandwunden, subkutane oder muskuläre Ödeme, Nervenschädigung, Thrombose und Organverletzungen.^{35, 36, 38} Fallberichte belegen, dass Schwangerschaft und Geburt nach der HIFU-Behandlung möglich sind.³⁹ Die Studienlage ist hierzu jedoch noch nicht ausreichend, um eine eindeutige Empfehlung abzugeben.⁴⁰

1.2.2.2 Transzervikale Radiofrequenzablation

Bei diesem Verfahren werden Nadelelektroden in die Myome eingebracht, um durch Radiofrequenzen im Myomgewebe Hitze zu erzeugen. Diese induziert eine koagulative Nekrose der Tumorzellen.⁴¹ Dafür wird ein Ultraschallkopf mit integrierter Ablationselektrode transvaginal in den Uterus vorgeschoben.

Auch diese Behandlung benötigt eine konsequente Schmerztherapie. Eine Arbeitsfähigkeit nach Behandlung ist ca. 4 Tage nach dem Eingriff gegeben.⁴¹

In einer vom Hersteller Gynesonics (Redwood City, Kalifornien, USA) finanzierten Studie aus dem Jahre 2015 lag die Reduktion des Myomvolumens 12 Monate nach dem Eingriff durchschnittlich bei 66,6 %. Zudem gaben drei Monate nach der Behandlung 75,5 % der Patientinnen eine klinisch bedeutsame Reduktion der Menstruationsblutungen an.⁴¹ Da das Verfahren erst seit kurzem eingesetzt wird, liegen zum Abschluss noch keine unabhängigen Studien vor, die die transzervikale Radiofrequenzablation mit anderen Verfahren vergleichen.

1.2.3 Chirurgische Behandlungen

1.2.3.1 Hysterektomie

Die Hysterektomie ist eine kausale Therapie, die mit Entfernen der Gebärmutter alle Myome entfernt und ein erneutes Auftreten dieser verhindert. Der endgültige Charakter des Verfahrens bestimmt häufig, gerade nach Versagen anderer Therapien, die Indikation. Uterusmyome stellen gar die häufigste Indikation zur Hysterektomie in Deutschland und den USA dar.^{5, 42} Gerade bei unsicherem Ausschluss maligner Prozesse (s.o.) wird dieses Verfahren gehäuft empfohlen. Laparoskopische Verfahren, wie die laparoskopische suprazervikale Hysterektomie (LASH), zeigen das gleiche Outcome bei geringerer Hospitalisierungszeit und weniger postoperativen Beschwerden als offene Verfahren⁴³ und werden deshalb bevorzugt angewandt. Die Dauer des Krankenhausaufenthalts beträgt meist 2-5 Tage.²⁹ Durch die Hysterektomie wird eine deutliche Beschwerdebesserung und Erhöhung der Lebensqualität erreicht.^{44, 45}

Aufgrund der irreversiblen Entfernung der Gebärmutter sollte dieses Verfahren Frauen mit abgeschlossener Familienplanung vorbehalten sein. Jedoch scheuen auch viele Frauen ohne bestehenden Kinderwunsch diese Art der Behandlung. Der Verlust der Gebärmutter, die zum Teil als Ausdruck der Weiblichkeit angesehen wird, schreckt viele Patientinnen trotz Beschwerdesymptomatik ab. Ebenso besteht häufig die Angst

vor negativen Einflüssen auf die Sexualität. Die Datenlage hierzu erscheint teils widersprüchlich und bisherige Studien hatten oftmals wenig Aussagekraft.^{46, 47} Deshalb kann vielen Patientinnen diese Angst nicht vollständig genommen werden.

1.2.3.2 Myomektomie/Enukleation

Bei Patientinnen mit bestehendem Kinderwunsch oder Wunsch auf Organerhalt wird, bei Indikation zur Operation, die Exstirpation der Myome bei Belassung des Uterus bevorzugt. Wie bei der Hysterektomie haben sich dabei Vorteile der laparoskopischen gegenüber den offenen Verfahren gezeigt.²⁶ Die Dauer der Krankenhausbehandlung ist mit durchschnittlich 0-3 Tagen kürzer als bei einer Hysterektomie.²⁹ Da sich im verbleibenden Uterus neue Myome bilden können, besteht das Risiko für erneute Beschwerden und die Notwendigkeit eines erneuten Eingriffs. Die nach dem Eingriff erreichten Schwangerschaftsraten variieren in der Literatur und liegen zwischen 53,6–62,2 %.⁴⁸⁻⁵¹ Das Risiko einer Uterusruptur bei nachfolgender Schwangerschaft wird bei einer Wahrscheinlichkeit von <1 % als gering bewertet.^{52, 53}

1.2.4 Uterusarterienembolisation

Die Uterusarterienembolisation (UAE) zur Behandlung symptomatischer Myome, auch Uterusmyomembolisation oder Uterine Fibroid Embolisation (UFE) genannt, wurde erstmals 1995 von Ravina et al. beschrieben.⁵⁴ Das Prinzip der Embolisation wird in der Interventionellen Radiologie bereits seit den 1970er Jahren zur Devaskularisierung von benignen und malignen Tumoren, traumatischen Gefäßverletzungen, Gefäßanomalien und sogar bei postpartaler Hämorrhagie therapeutisch angewendet.⁵⁴

Die Anwendung der UAE beruht auf der Annahme, dass eine Infarzierung der Myome durch Okklusion der zuführenden Arterien zu Beschwerdelinderung und Involution der Myome führt. Somit handelt es sich um eine symptomorientierte Behandlung. Im Gegensatz zur herkömmlichen kathetergestützten Tumorembolisation wird nicht eine isolierte Versorgungsarterie aufgesucht und embolisiert. Vielmehr macht man sich die geringere Ischämietoleranz des Myomgewebes im Vergleich zum physiologischen Myometrium zunutze.² Dies führt zu einer Myomembolisation unter Erhalt der uterinen Perfusion. Auch wenn ein Uterusinfarkt dabei theoretisch möglich wäre, tritt dieser aufgrund der vielen Kollateralen im Bereich des Beckens in der Regel nicht ein.⁵⁵ Dies liegt unter anderem daran, dass die Mehrzahl der Embolisatpartikel sich in Gefäßen in

unmittelbarer Nähe der Myome ansammeln und seltener im physiologischen Uterusgewebe.⁵⁶

Die Gebärmutter und die im Myometrium sitzenden Uterusmyome werden im Regelfall durch die beidseitig vorhandene Arteria uterina, welche der Arteria iliaca interna entspringt, versorgt. Zusätzlicher Zufluss erfolgt gelegentlich als Normvariante über die Arteria ovarica in Form einer utero-ovariellen Anastomose. Andere Varianten der Gefäßversorgung, z.B. direkt aus der Arteria ovarica oder Arteria iliaca externa, sind möglich. Sollten diese unentdeckt bleiben, können sie das Outcome des Eingriffs negativ beeinflussen.⁵⁷ Mittels radiologischer Vordiagnostik, insbesondere durch ein prätherapeutisches Planungs-MRT, wird die Vaskularisation der Myome, die pelvine Gefäßanatomie, Normvarianten der Gefäße, aber vor allem auch Lage, Ausdehnung und Größe der Myome, beurteilt. Dies trägt entscheidend dazu bei, die Interventionsdauer zu verkürzen und intraprozedurale Komplikationen zu vermeiden. Die Patientin benötigt für diesen minimalinvasiven Eingriff in der Regel keine Analgosedierung oder Vollnarkose. Behandelnde Zentren wenden eine große Vielfalt von Schmerzbehandlung an. Das Spektrum umfasst neben der Einlage eines Periduralkatheters, die Versorgung mit einer PCA-Pumpe oder aber ein orales und intravenöses Schmerzprotokoll über 1 Woche. In jüngster Zeit haben sich Schmerzprotokolle, die gemeinsam von Schmerztherapeuten, Gynäkologen und interventionellen Radiologen entwickelt wurden, bewährt.

Die UFE läuft in der Regel in folgenden Schritten ab: Nach lokaler Betäubung im Bereich der Arteria femoralis communis und Inzision der beabsichtigten Punktionsstelle wird über eine 5 French Schleuse einseitig ein transfemorale Katheter in das arterielle System eingebracht. Im Regelfall ist eine beidseitige Embolisation über einen transarteriellen Zugang möglich und notwendig.² Nur in seltenen Fällen erfordert die Gefäßanatomie der Patientin eine bifemorale Punktion und beidseitige Einlage von Schleusen und Katheter. In digitaler Subtraktionsangiographie (DSA-) Technik wird zunächst eine Beckenarterienübersichtsangiographie mit Hochdruckinjektor mittels eines eingewechselten 4 French Pigtail-Katheters vorgenommen. Anschließend erfolgt die Sondierung der Arteria iliaca interna beidseits mit Hilfe eines Endlochkatheters. Erst dann wird in Koaxialtechnik die Arteria uterina beidseits mit einem Mikrokatheter sondiert. Die Katheterplatzierung erfolgt distal der arteriellen zervikovaginalen Gefäßabgänge, um eine Embolisatverschleppung in den vaginalen Gefäßplexus und mögliche Haut- und Schleimhautnekrosen zu verhindern.⁵⁸ Es

stehen eine Vielzahl von partikulären Embolisaten zur Verfügung. Eine Metaanalyse von 2014 zeigte, dass die Studienlage für einen Vergleich der non-sphärischen Polyvinylalkohole (PVA) (Contour PVA, Boston Scientific or PVA Cook Medical), sphärischen PVA (Contour SE, Boston Scientific), Acrylamido-PVA (Beadblock, Biocompatibles, Terumo), Trisacryl Gelatine Mikrosphären (TAGM) (Embospheres, Merit Medical Inc) und Polyzene-F Hydrogel Mikrosphären (Embozenes, CeloNova Biosciences) nicht ausreichte.⁵⁹ Jedoch zeigten sich Vorteile bei der Nutzung von TAGM im Vergleich zu non-sphärischen⁶⁰ und sphärischen PVA⁶¹. Nach der Embolisation wird der Katheter entfernt, die Punktionsstelle mit einem Gefäßclip verschlossen und die Leiste mit einem Druckverband versorgt, der in der Regel 6 Stunden belassen werden sollte. In dieser Zeit hat die Patientin Bettruhe und erhält eine Antikoagulation zur Thromboembolieprophylaxe.

Die Embolisatpartikel okkludieren die Endstrombahn der myomversorgenden Gefäße und führen zu einem Infarkt der Myome. Daraus resultieren Gewebsnekrosen, im frühen Stadium vor allem vom koagulativen Typ und im späten Stadium vor allem vom hyalinen Typ.⁵⁵ Vor allem die Koagulationsnekrose führt zur Größenreduktion der Myome.⁶² Wenige Tage bis Wochen nach der Embolisation können Zwischenblutungen auftreten, über die die Patientinnen dezidiert aufgeklärt werden müssen. Bei Behandlung im IKRN der UMM wird regelhaft bereits 1 Woche nach der UFE eine MRT-Verlaufskontrolle durchgeführt. Bereits hier kann schon eine totale Devaskularisation von Myomen bzw. verbliebene Restperfusion mit möglicher Rekanalisierungsfähigkeit beurteilt werden. Die MRT-Untersuchung ist eine wertvolle Modalität für das prä- und posttherapeutische Monitoring.⁵⁸

Wie alle minimalinvasiven Therapien kann auch die Uterusmyomembolisation mit verfahrensassozierten Risiken und Komplikationen behaftet sein. Patientinnen sind zum einen über den Eingriff, die Vorgehensweise bei der Behandlung sowie alternative Behandlungsverfahren aufzuklären. Ebenso müssen Risiken und Komplikationen in einem ausführlichen Gespräch erläutert werden. Zu den möglichen Nebenwirkungen zählt das Postembolisationssyndrom, das sich durch Schmerzen, Übelkeit, Fieber und Abgeschlagenheit manifestieren kann. Häufig beobachtet werden vaginaler Ausfluss und Blutungen, die durch abschiefernde Myome entstehen und gelegentlich mehrere Wochen bis einige Monate anhalten können. In manchen Fällen kann es auch zu einer Expulsion ganzer, abgestoßener Myome kommen. In ungefähr 7 % der Eingriffe

kommt es zu einer frühzeitigen Induktion der Menopause.⁶³ Dieser Effekt tritt zumeist bei Frauen über 45 Jahren auf.⁶⁴ Dem liegt möglicherweise eine Verschleppung des Embolisats in ovarielle Gefäße zugrunde.⁶⁴ Auch eine subklinische Schädigung der ovariellen Reserve erscheint möglich und bleibt Thema derzeitiger Forschung.

Eine UAE wird Frauen mit nicht abgeschlossener Familienplanung zumeist nicht als Behandlungsverfahren der ersten Wahl empfohlen. Obwohl erfolgreiche Schwangerschaften und Geburten nach Uterusmyomembolisation möglich sind, besteht neben dem oben genannten Risiko der ovariellen Schädigung auch die Möglichkeit der Schädigung des Myometriums.⁶⁵ Zudem zeigte eine Metaanalyse ein höheres Risiko für Fehlgeburten nach UAE.⁶⁶ Eine Uterusmyomembolisation kann jedoch, bei Infertilität aufgrund der Myome, eine erfolgreiche Schwangerschaft ermöglichen.⁶⁷

Fälle von Infektionen, Sepsis, Uterusnekrose oder gar Tod nach Uterusmyomembolisation sind sehr selten, aber möglich.⁶⁸

Ein unstrittiger Vorteil der UAE gegenüber den traditionellen chirurgischen Verfahren ist die zügige Mobilisation der Patientin und kürzere Verweildauer im Krankenhaus, welche durchschnittlich bei 1-3 Tagen liegt.^{29, 69} Häufig hängt diese vom postinterventionellen Verlauf und den Schmerzen nach Embolisation ab. Aus diesem Grunde werden Patientinnen oftmals präinterventionell mit einem patientenkontrollierten System (PCA) versorgt.⁷⁰

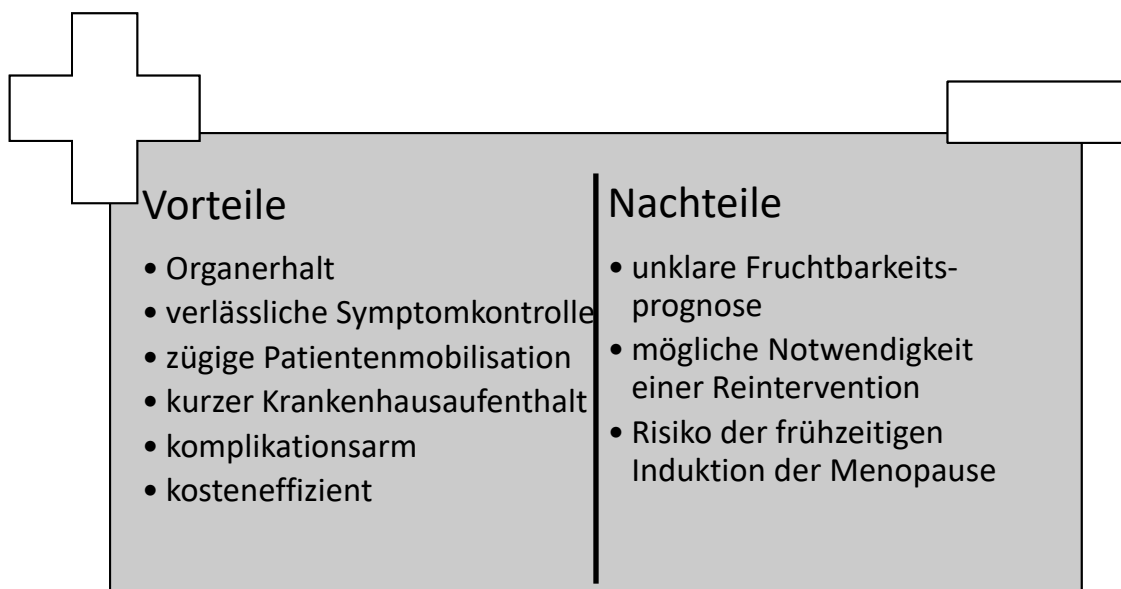


Abb. 2: Vor- und Nachteile der Uterusarterienembolisation bei symptomatischen Uterusmyomen

1.3 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Magnetresonanztomographie (MRT), auch Kernspintomographie genannt, ist ein Bildgebungsverfahren, das auf dem Kernspin der Wasserstoffatome beruht. Für die Beschreibung dieses physikalischen Phänomens erhielten Bloch und Mills Purcell 1952 den Nobelpreis für Physik.⁷¹ Erste MRT-Bilder gelangen in den 1970er Jahren. Seitdem hat sich das Verfahren als wichtige Diagnostik etabliert und erfreut sich besonderer Beliebtheit, da es gänzlich ohne Röntgenstrahlung auskommt.

Der Kernspin sorgt dafür, dass Wasserstoffatome ein magnetisches Moment besitzen, das entlang eines statischen Magnetfeldes ausgerichtet werden kann. Durch Hochfrequenzimpulse erfolgt eine Auslenkung der Spins in einem spezifischen Winkel. Die nachfolgende Rückkehr in die Ausgangslage lässt sich anhand zweier Zeitkonstanten (T1 und T2) beschreiben, anhand derer ein Bild errechnet werden kann. Durch wiederholte Anregung in spezifischen Zeitabständen lassen sich Bildserien erzeugen, die spezifische Gewebe besonders gut darstellen.⁷²

1.3.1 MR-Kontrastmittel und DCE-MRT

Bei der MRT werden Kontrastmittel genutzt, um eine Erhöhung des Kontrasts zu erreichen und/oder dynamische Bildinformationen zu erhalten. Dafür werden vor allem paramagnetische Substanzen genutzt. Diese haben aufgrund von ungepaarten Elektronen ein magnetisches Moment, das um ein Vielfaches stärker ist als jenes der Wasserstoffkerne. In der MRT wird, anders als bei Röntgenbildern, nicht das Kontrastmittel selbst dargestellt, sondern physikalische Veränderungen, die es durch Interaktion mit dem Gewebe bewirkt.⁷² Am wichtigsten für die klinische Bildgebung ist dabei die Verkürzung der T1- und T2-Relaxationszeiten der Protonen, die von Kontrastmittel umgeben werden. Dies führt in T1-gewichteten Bildern zu einer Signalintensivierung, die sich als Aufhellung im Bild darstellen lässt. Auf T2-gewichteten Bildern führt eine hohe Kontrastmittelkonzentration wiederum zu einer Signalabnahme.

Zumeist wird das stark paramagnetische Lanthanid Gadolinium genutzt. Um eine toxische Wirkung auf den Körper zu vermeiden, wird es nur in komplexierter Form verabreicht.⁷¹ Nach der intravenösen Applikation verteilen sich Gadolinium-III-Komplexe extrazellulär in den Gefäßen und im Interstitium. Je nach Fragestellung liegen zwischen Kontrastmittelgabe und Bildgebung unterschiedliche Zeitintervalle,

da, beispielsweise bei der Darstellung bestimmter Tumoren, eine extravaskuläre Anreicherung abgewartet werden muss.

Dank schneller Bildfolge können dynamische, kontrastmittelverstärkte (Dynamic Contrast Enhanced; DCE) MRT-Sequenzen zur vaskulären Bildgebung und zur Darstellung der Mikrozirkulation genutzt werden. Nach schneller intravenöser Gabe des extrazellulären Kontrastmittels gelingt bereits nach weniger als 30 Sekunden die Darstellung der arteriellen Gefäße, nach ca. 1 Minute die des Parenchyms und nach ca. 3 Minuten zeigt sich die beginnende Kontrastmittelverteilung im interstitiellen Raum.⁷²

1.3.2 MRT-Diagnostik von Uterusmyomen

Bei Uterusmyomen werden zur Bildgebung hauptsächlich Sonographie und MRT angewandt. Zwar ist die MRT mit höherem zeitlichen, finanziellen und maschinellen Aufwand vergesellschaftet, jedoch wird eine im Vergleich zum Ultraschall erhöhte Sensitivität beschrieben.⁷³ Zudem besitzt die MRT die Möglichkeit der genauen Darstellung der Gefäßanatomie. Dies ist ein wesentlicher Aspekt der Interventionsplanung in Hinblick auf Gefäßdurchgängigkeit, Normvarianten oder eine aberrante Versorgung von Myomen.

Nicht-degenerierte Uterusmyome stellen sich in der MRT charakteristisch dar. In der T2-Bildgebung zeigen sie zumeist eine homogene, verminderte Signalintensität im Vergleich zum umliegenden Myometrium (s. Abb. 3).²³ Manche Myome sind von einer Pseudokapsel mit hoher Signalintensität umgeben. Diese entsteht aufgrund von dilatierten Blut- und Lymphgefäßen und lokalem Ödem.⁷⁴ Bereits vor dem Eingriff können Myome jedoch degeneriert oder nekrotisch sein. Dabei ist die Darstellung je nach Degeneration unterschiedlich, jedoch zeigt sich zumeist eine hohe Signalintensität in T2-Wichtung.⁷⁵

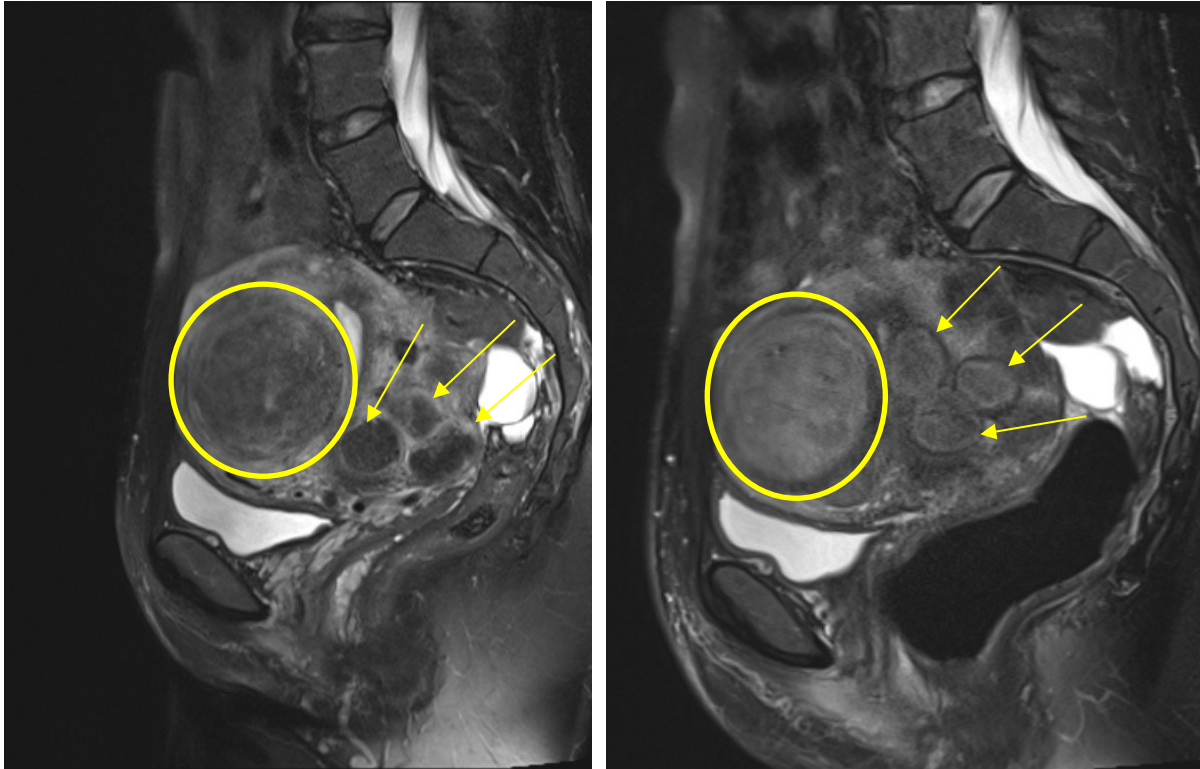


Abb. 3: Sagittale fettsaturierte T2 TSE MRT-Sequenz einer Patientin 10 Tage vor (links) und ein Tag nach Uterusmyomembolisation (rechts). Es zeigt sich ein großes Myom, das nach ventral gewachsen ist (Kreis), sowie mindestens drei weitere Myome im dorsalen Teil des Uterus (Pfeile). Nach dem Eingriff zeigen die Myome höhere Signalintensitäten. (Quelle: Institut für Klinische Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Mannheim)

In T1-gewichteten Bildern hingegen stellen sich die meisten Myome isointens zum umgebenen Myometrium dar.⁷⁶ Nach Kontrastmittelgabe grenzen sich gut vaskularisierte Myome in T1-Wichtung zumeist hyperintens von der Umgebung ab. Degenerierte oder nekrotische Myome zeigen sich in T1-Wichtung unspezifisch und können sich in verschiedensten Formen abbilden, z.B. heterogen und/oder hypointens.⁷⁶

Bereits einige Tage nach der Embolisation zeigen sich die vaskulären Veränderungen vor allem in T1-gewichteten Bildern nach Kontrastmittelgabe deutlich.⁷⁷ Bei vollständiger Infarzierung stellt sich das Myom als homogene, signalarme Zone, die kein Kontrastmittel aufnimmt (s. Abb. 4).⁷⁸ Bei incompletter Infarzierung können im Bereich des Myoms sowohl hypointense als auch hyperintense Regionen dargestellt werden.

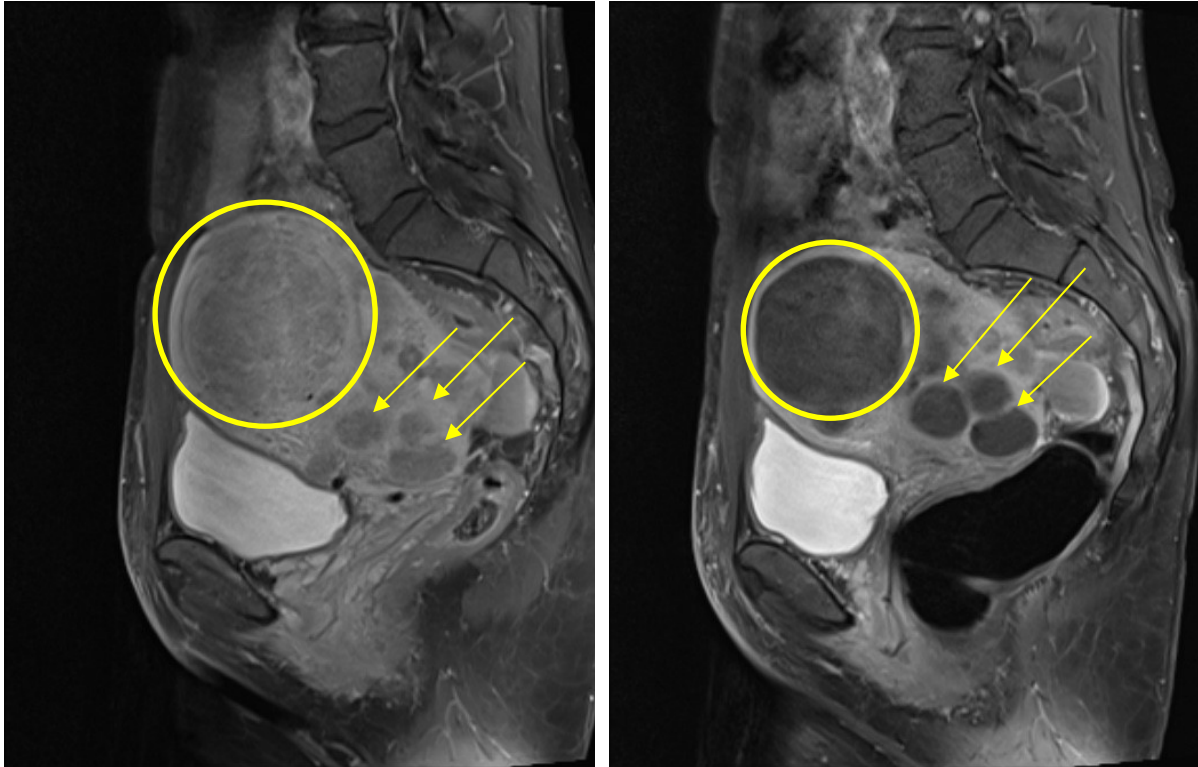


Abb. 4: Sagittale T1 TSE MRT-Sequenz nach Kontrastmittelgabe einer Patientin 10 Tage vor UAE (links) und 1 Tag nach UAE (rechts). Es zeigt sich ein großes Myom, das nach ventral gewachsen ist (Kreis), sowie mindestens drei Myome im dorsalen Teil des Uterus (Pfeile). Die in der Voraufnahme schwer abzugrenzenden Myome stellen sich nach erfolgreicher Embolisation hypointens dar und nehmen kein Kontrastmittel auf. (Quelle: Institut für Klinische Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Mannheim)

1.3.3 UMMPerfusion

Die Durchblutung eines Gewebes kann im DCE-MRT nicht direkt ermittelt werden. Die dargestellte Signalintensität steht jedoch mit der Perfusion in einem beschreibbaren Zusammenhang. Dazu werden die physikalischen und pharmakodynamischen Eigenschaften des Kontrastmittels sowie die Mechanismen der Mikrozirkulation in ein mathematisches Modell eingebracht.

UMMPerfusion ist ein 2012 veröffentlichtes Open Source Plug-in für die Software OsiriX (Pixmeo SARL, Bernex, Schweiz). Mit Hilfe dieser Software lassen sich quantitative Perfusionswerte aus dynamisch kontrastmittelgestützten T1-gewichteten MRT-Serien (DCE-MRT) errechnen. Dabei wurde die Integrierbarkeit in OsiriX und die Benutzeroberfläche bewusst gewählt, um eine einfache Benutzung im klinischen Alltag

zu ermöglichen. Das Tool kann sowohl nach Einsatz extravasierender wie intravasal verbleibender Kontrastmittel angewandt werden.⁷⁹

Der für diese Arbeit angewandte Modus des Tools „Fast Deconvolution“ basiert auf dem Modell „Truncated Singular Value Decomposition“ (TSVD) nach Oostergard et al.⁸⁰ Dabei wird für jedes Pixel die Residuenkurve des Kontrastmittels berechnet und in einer Funktion $C_T(t)$ dargestellt. Ebenso wird die Arterial Input Funktion (AIF) $C_A(t)$ erfasst. In dem Wissen über die Verteilung eines Tracers im menschlichen Blut wird mittels mathematischer Dekonvolution (dt. Entfaltung) die Impulsantwortfunktion (IRF) berechnet.⁸¹ Dieser Funktion können quantitative Parameter der Perfusion entnommen werden.

$$C_T(t) = C_A(t) * \text{IRF}$$

[* bezeichnet den Schritt der Dekonvolution]

Die von UMM-Perfusion berechneten Kenngrößen sind

- „Plasma Flow“ (PF) in ml/100ml/min: Das Plasmavolumen, das pro Minute 100 Milliliter Gewebe durchfließt.
- „Mean Transit Time“ (MTT) in Sekunden: Die durchschnittliche Zeit, die das Kontrastmittel benötigt, um von einem arteriellen Gefäß durch das Gewebe in ein venöses Gefäß überzutreten.
- „Volume of Distribution“ (VoD) in ml/100ml: Das durchschnittliche Volumen, in dem sich das Kontrastmittel verteilt, pro 100 Milliliter der Abbildung. Bei einem vollständig intravaskulär verbleibenden Kontrastmittel wäre dies gleichzusetzen mit dem Plasmavolumen in ml/100ml Gewebe.

Diese stehen im Zusammenhang:⁸²

$$\text{VoD} = \text{MTT} \times \text{PF}$$

1.4 Ziele und Fragestellungen der Arbeit

Im Rahmen der durchgeführten Studie wurde erstmals die Software UMMPerfusion genutzt, um die Perfusion von Uterusmyomen zu untersuchen. Das Kernziel dieser Arbeit ist die Evaluation der Machbarkeit und Aussagekraft einer Perfusionsanalyse dieses Krankheitsbildes.

Ebenfalls stellt diese Arbeit die erste standardisierte und aufbereitete Kontrolle der in der Universitätsmedizin Mannheim mit einer UAE behandelten Patientinnen dar. Der in dieser Arbeit ermittelte Symptomverlauf und die Zufriedenheit mit der Behandlung sind relevante Aspekte für die Etablierung und Anpassung des zukünftigen Behandlungsalgorithmus zur Behandlung von Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen an der Universitätsmedizin Mannheim.

Die konkreten Fragestellungen dieser Arbeit sind:

1. Sind die Patientinnen mit der UAE-Behandlung zufrieden und würden sie das Verfahren weiterempfehlen?
2. Wie stark waren myomassoziierte Symptome (Schmerzen, Blutungen etc.) bei den Patientinnen vor der Uterusmyomembolisation und haben sich diese nach der UAE verändert?
3. Wie groß waren die Uterusvolumina bzw. Myomvolumina vor der Behandlung, direkt nach der Behandlung und bei der Kontrolluntersuchung?
4. Wie groß sind die durch UMMPerfusion errechneten Perfusionswerte (PF, MTT, VoD) des physiologischen Uterusgewebes und der Myome zu den oben genannten drei Zeitpunkten? Zeigen diese konsistente Werte? Wie sicher ist das Verfahren in Hinblick auf selektive Devaskularisation von Uterusmyomen unter Erhalt der Uterusperfusion?
5. Gibt es eine Korrelation zwischen Veränderungen der Beschwerdesymptomatik und der Veränderung der oben genannten Volumina?
6. Gibt es eine Korrelation zwischen Veränderungen der Beschwerdesymptomatik und Veränderungen der Perfusionswerte des Uterus bzw. der Myome?

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patientinnen

Die Patientinnenakquisition erfolgte prospektiv. Im Zeitraum von Mai 2011 bis August 2016 wurden 18 Patientinnen aufgrund eines symptomatischen Uterus myomatosus durch eine Myomembolisation am Institut für Klinische Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Mannheim behandelt. Alle Patientinnen wurden in Kooperation mit der Frauenklinik der Universitätsmedizin Mannheim aufgenommen, über Therapieoptionen beraten und entschieden sich letztendlich für die minimalinvasive Therapie mittels Katheterembolisation. Alle Patientinnen erhielten eine Planungs-MRT in der Woche vor dem Eingriff sowie eine Kontroll-MRT in der Woche nach dem Eingriff. Zur Embolisation wurden gelatineimprägnierte Acryl-Polymer Mikrosphären eingesetzt (Embosphere®, Merit Medical Systems Inc., South Jordan, Utah, USA). Die Intervention verlief bei allen Patientinnen komplikationslos und gemäß Zeitplan. Die Patientinnenerhebung erfolgte bis August 2015 retrospektiv und nachfolgend bis zum Ende der Datenerhebung im Dezember 2016 prospektiv.

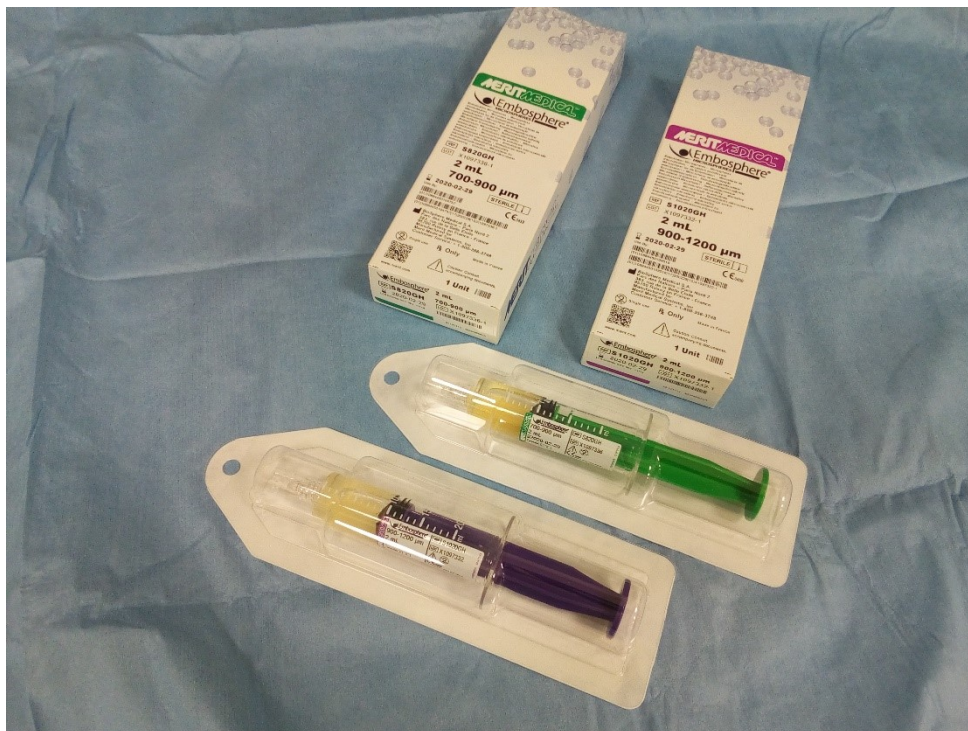


Abb. 5: Zur Embolisation genutzte Mikrosphären unterschiedlicher Partikeldurchmesser (Embosphere®, Merit Medical Systems Inc., South Jordan, Utah, USA)

Ausschlusskriterien für die Studie waren die gängigen Kontraindikationen der MRT-Untersuchung, der Verdacht auf eine Entartung der Myome oder chirurgische Nachbehandlung der Uterusmyome. Bei zwei (n=2) Patientinnen konnte keine standardisierte Follow Up-MRT durchgeführt werden, sodass lediglich die Antworten der Fragebögen in die Studiauswertung einfließen konnten.

Der Ethikantrag für die Durchführung der standardisierten Behandlung sowie die prä- und postinterventionelle MRT-Bildgebung wurden durch die medizinische Ethikkommission der Universität Heidelberg an der Universitätsmedizin Mannheim genehmigt.

2.2 MRT-Diagnostik

2.2.1 Untersuchung

Vor der Untersuchung wurden die gängigen Kontraindikationen für eine Kernspintomographie ausgeschlossen. Zu diesen gehören insbesondere Cochlea- oder Herzschrittmacherimplantate. Unmittelbar vor der Untersuchung wurden die Patientinnen zum Toilettengang aufgefordert, um die Blasenfüllung im Becken zu minimieren und dadurch die Beurteilbarkeit von Gebärmutter und Myomen zu optimieren. Bevorzugt wurden die Patientinnen mit dem Kopf zuerst in die MRT-Spule gefahren, bei Bedarf auch mit den Füßen voran. Die Untersuchung erfolgte stets in Rückenlage. Bei starker Beunruhigung oder Klaustrophobie wurde, eine halbe Stunde vor der MRT, Lorazepam (Tavor®) zur Anxiolyse verabreicht.

Alle Follow Up- und die Mehrzahl der präinterventionellen und postinterventionellen Untersuchungen wurden an einem 3T MRT-Gerät (MAGNETOM Skyra, Siemens Healthineers Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Einige wenige Untersuchungen mussten aus Kapazitätsgründen an einem 1,5 T MRT-Gerät (Magnetom Avanto, Siemens Healthineers Erlangen, Deutschland) durchgeführt werden. Dabei wurde jeder Patientin 0,1 ml/kg Körpergewicht Gadotersäure (DOTAREM®, Guerbet GmbH, Sulzbach, Deutschland) in einer Konzentration von 0,5 mmol/ml und nachfolgend 15-20 ml isotonische Kochsalzlösung intravenös als Kontrastmittel injiziert. Dabei wurde ein automatisches Injektionssystem (MEDRAD® Spectris Solaris EP, Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Deutschland) genutzt, um einen kontinuierlichen Fluss von 2 ml/s zu gewährleisten. Die gesamte MRT-Untersuchung dauerte ungefähr 45 Minuten.

2.2.2 Untersuchungsprotokoll

Tabelle 1: MRT-Protokoll der Sequenzen in Untersuchungsreihenfolge mit spezifischen Kenngrößen

Untersuchungssequenz	TR [ms]	TE [ms]	T1 [ms]	SD [mm]	Matrix	Akquisiti- onszeit [min]	Flipwinkel [°]	Zwischen- zeilen- abstand [mm]	Percent- Sampling [%]	ETL
1. T2-gewichtete coronare TIRM-Sequenz	3080	45	220	5	0\384\288\0	1,5	160	6	75	15
2. T2-gewichtete transversale TIRM-Sequenz	3500	45	220	5	384\0\0\185	1,5	160	6	70	15
3. Localizer-Sequenz	8	3,69	-	3	0\320\256\0	0,5	20	3,6	80	1
4. Coronare T2-gewichtete TSE-Sequenz	3310	104	-	4	384\0\0\400	2	160	4,8	90	25
5. Transversale T2-gewichtete TSE-Sequenz	4200	108	-	4	0\384\296\0	3	160	4,6	85	25
6. Sagittale T2-gewichtete fettsaturierte TSE-Sequenz	4360	106	-	4	384\0\0\400	3	160	5	90	25
7. Transversale T2-gewichtete fettsaturierte TSE-Sequenz	605	12	-	4	0\320\218\0	3	150	4,6	75	3
8. Zoomit_epi_50-1000 neu Sequenz	5900	82	-	4	228\0\0\58	4,5	90	4,8	75	59
9. Ep2d_diff_tra neu Sequenz	6700	98	-	4	196\0\0\144	5,5	90	4,8	100	71
10. Zeitaufgelöste kontrastmittelgestützte coronare TWIST_iso_cor Sequenz	2,7	0,98	-	1,6	0\256\256\0	3	21	0	100	0
11. Kontrastmittelverstärkte coronare T1-gewichtete fettsaturierte TSE-Sequenz	635	9,3	-	4	320\0\0\296	2	150	5,2	80	4
12. Kontrastmittelverstärkte transversale T1-gewichtete fettsaturierte TSE-Sequenz	605	12	-	4	0\320\218\0	3	150	4,8	75	3
13. Kontrastmittelverstärkte sagittale T1-gewichtete fettsaturierte TSE-Sequenz	807	9,3	-	4	320\0\0\296	2	150	4,6	80	4

2.3 Auswertung der MRT-Untersuchungen

Alle aufgenommenen MRT-Datensätze wurden von Ärztinnen und Ärzten in radiologischer Weiterbildung und einer erfahrenen radiologischen Fachärztin ausgewertet. Dabei wurde die Software OsiriX (Pixmeo SARL, Bernex, Schweiz) genutzt. Nach genauer Durchsicht wurden ein bis drei Uterusmyome ausgewählt, die dann mit M1, M2, und M3 benannt und markiert wurden (s. Abb. 6). Dabei wurden nur solche Myome ausgewählt, bei denen Größe und Abgrenzbarkeit eine isolierte Betrachtung und Vermessung ermöglichte. Entweder war dies bei einem Myom (n=1 Patientin), zwei Myomen (n=4 Patientinnen) oder mindestens drei Myomen (n=11 Patientinnen) möglich. Im letzten Fall wurden lediglich die drei größten Myome ausgewählt, um den Einfluss einzelner Patientinnen auf die Studie gering zu halten. Zur Orientierung wurden dabei die maximalen Quer- und Längsdurchmesser in der Transversalebene des gesamten Uterus und der Uterusmyome bestimmt.

Nachfolgend wurde zur genauen Größenbestimmung das Volumen des gesamten Uterus (inklusive aller Myome) und der ausgewählten Myome bestimmt. Dabei wurden in jeder zweiten bis dritten Schicht die zu messenden Körper umfahren und als Polygone eingezeichnet (s. Abb. 6). In den dazwischenliegenden Schichten konnte dies annäherungsweise durch die Software OsiriX übernommen werden. Die dabei errechneten Polygone wurden stets durch die auswertende Ärztin / den auswertenden Arzt kontrolliert und korrigiert. Darauffolgend errechnete die Software mit der bekannten Schichtdicke das Volumen.

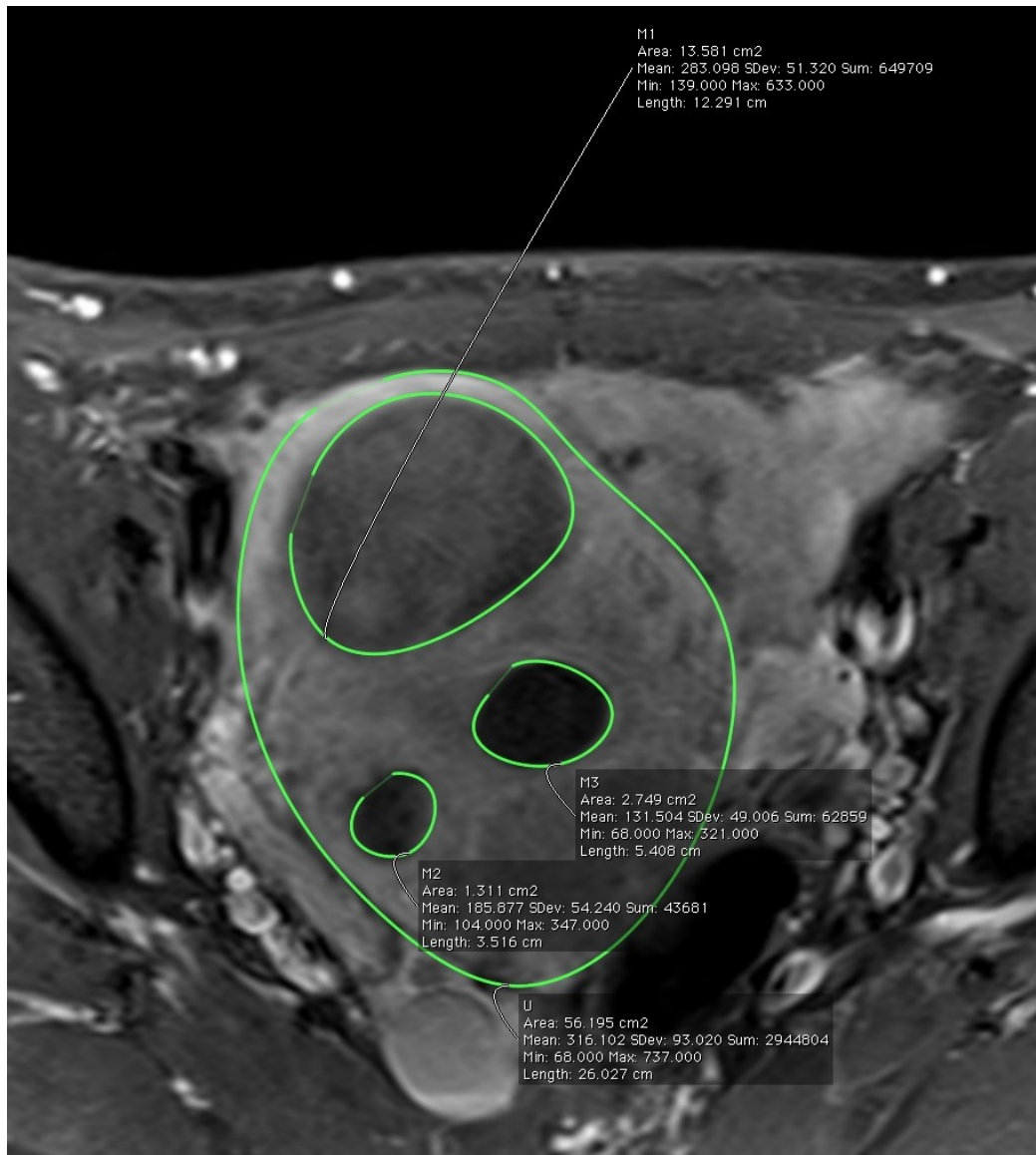


Abb. 6: Eingezeichnete Polygone zur Volumetrie des Gesamtuterus (U) und der drei Myome (M1, M2, M3) in postinterventioneller T1-gewichteter MRT-Bildgebung. Es ist zu erkennen, dass die Myome als Folge der stattgehabten Embolisation hypointens zum Uterusgewebe zur Darstellung kommen. (Quelle: Institut für Klinische Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Mannheim)

2.3.1 Perfusionsanalyse durch UMMPerfusion

Zur Ermittlung der Perfusionswerte von Gebärmutter und Myomen wurde die Fast Deconvolution Funktion des UMMPerfusion Plug-In für OsiriX genutzt. Hierzu wurde zunächst die arterielle Eingangsfunktion (AIF) definiert. Dabei wurde eine „Region of Interest“ (ROI) in eine zuführende Beckenarterie platziert (s. Abb. 7). Ausgewählt wurden hierfür die Arteria iliaca communis, die Arteria iliaca interna und die Arteria iliaca externa. Da bei den Patientinnen keine arteriellen Gefäßerkrankungen bekannt

waren und sich eine seitengleiche Kontrastierung der Beckenarterien zeigte, war von einer gleichen bzw. ähnlichen Signalintensitäts-Zeit-Kurve beider Iliacalarterien auszugehen. Deshalb konnte sowohl die rechte als auch die linke Iliacalarterie für die Messungen ausgewählt werden. Nach Definition der „Baseline“ auf den letzten Zeitpunkt vor Kontrastmitteleinstrom wurde die „Approximate Tracer Concentration“ auf die Einstellung „Signal-Enhancement“ gesetzt. Da die Hämatokritwerte nicht für alle Zeitpunkte und Patientinnen vorlagen, wurde bei allen Patientinnen ein Wert von 0,45 sowie der Regulationsparameter bei 0,15 angenommen.

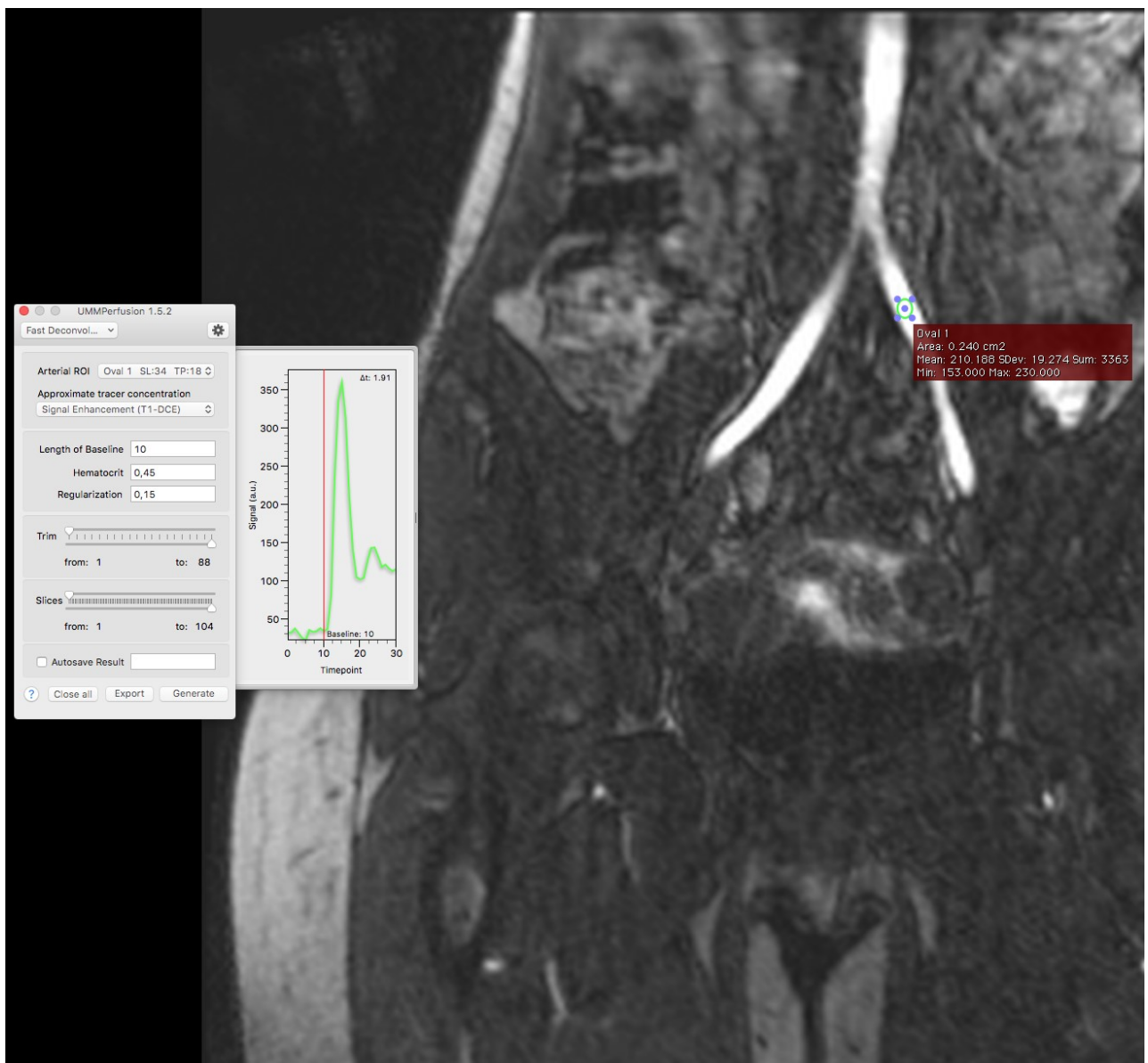


Abb. 7: Definition der Arterial Input Function (AIF) durch Setzen einer ROI im Bereich der Arteria iliaca communis links. Die Grafik im linken Teil der Abbildung zeigt die Signalintensität der gesetzten ROI. Zu Beginn der Messung, also vor der

Kontrastmittelgabe, ist die Signalintensität gering. Nach Kontrastmittelgabe steigt die Signalintensität schnell an (früharterielle Phase) um dann im weiteren Verlauf langsam abzufallen. (Quelle: Institut für Klinische Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Mannheim)

In den vom Plugin errechneten Bildserien wurden darauffolgend in den Bereichen der gekennzeichneten Myome sowie in einem Bereich des gesunden Uterusgewebes ROIs eingezeichnet und die für diesen Bereich errechneten Werte der drei Kenngrößen „Plasma Flow“ (ml/100ml/min), „Volume of Distribution“ (ml/100ml) und „Mean Transit Time“ (s) abgeleitet und notiert. (s. Abb. 8)

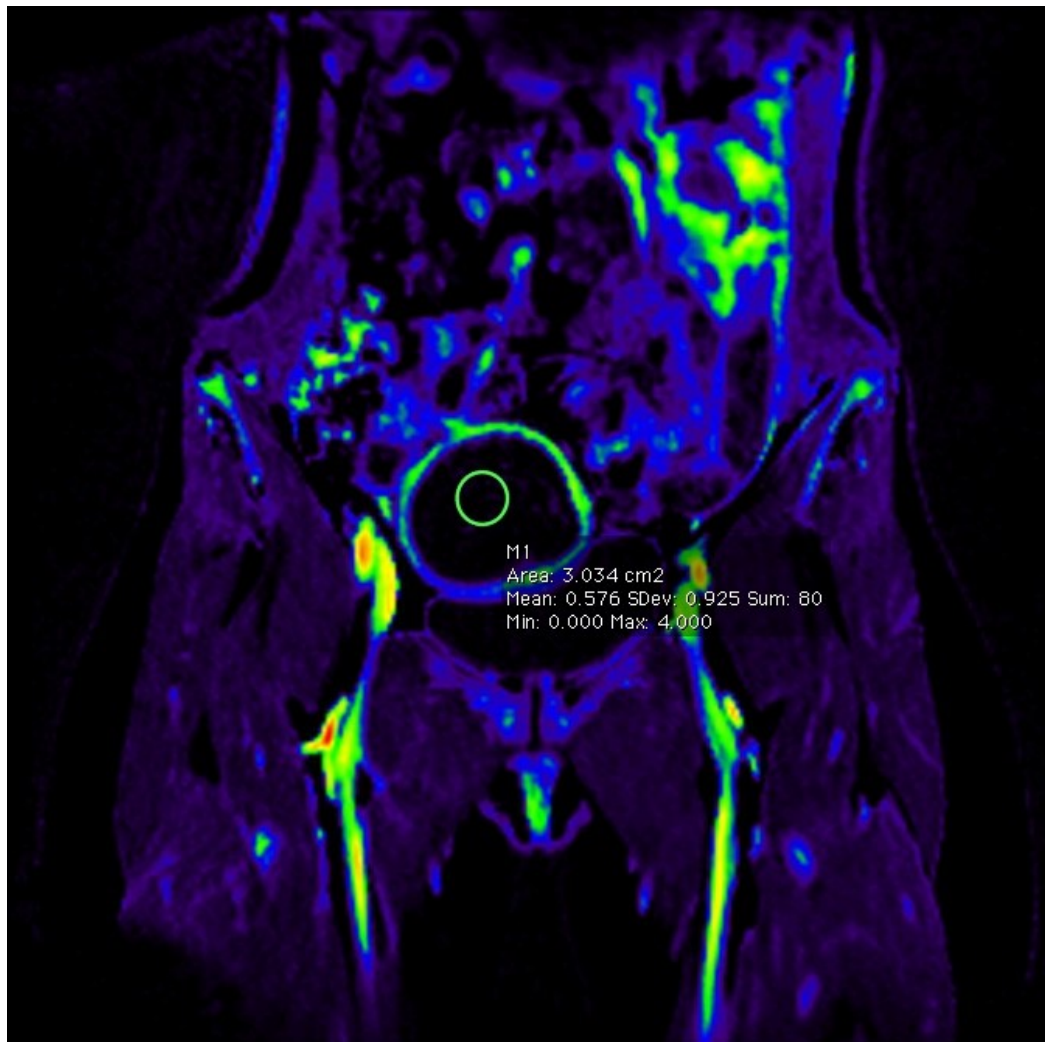


Abb. 8: Koronare Darstellung der von UMMPerfusion berechneten Bildserie für „Volume of Distribution“ (ml/100ml). Zu sehen sind außerdem die zum Myom 1 (M1) zugehörige ROI und die dafür berechneten Werte. (Quelle: Institut für Klinische Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Mannheim)

2.4 Patientinnen-Fragebogen zur Wertigkeit der Uterusmyomembolisation

Zur Erfassung der Lebensqualität, Symptomatik und der Zufriedenheit mit der Behandlung wurde ein standardisierter Fragebogen erstellt (s. Anhang). Dieser sollte im Verlauf nach der Uterusmyomembolisation beantwortet werden.

Die Fragen umfassten folgende Aspekte:

- Die Zufriedenheit mit dem Behandlungserfolg
- Die Weiterempfehlung der Behandlung an eine Freundin
- Die Notwendigkeit einer Weiterbehandlung der Uterusmyome und medizinischer Maßnahmen nach dem Eingriff (Medikamente, Operation, Embolisation, andere)
- Die Intensität der Menstruationsschmerzen vor und nach dem Eingriff
- Das Symptom des Druckgefühls im Unterbauch
- Die Stuhlgangfrequenz
- Die Pollakisurie, besonders in der Nacht
- Die Häufigkeit von Blasenentzündungen vor und nach dem Eingriff
- Die Dauer und Zyklus der Menstruation vor und nach Behandlung
- Die Stärke der Menstruationsblutungen vor und nach dem Eingriff
- Die Amenorrhoe vor und nach dem Eingriff
- Die Frequenz von unregelmäßigen Zyklusblutungen vor und nach dem Eingriff
- Das Vorliegen einer behandlungspflichtigen Eisenmangelanämie
- Die Dyspareunie und Schmerzen nach dem Geschlechtsverkehr vor und nach dem Eingriff, angelehnt an den Fragenkatalog des Female Sexual Function Index (FSFI)

Die Zufriedenheit des Behandlungserfolgs wurde auf einer numerischen Skala von 0 (vollkommen unzufrieden) bis 10 (vollkommen zufrieden) eingetragen. Die Schmerzen während der Menstruation wurden auf einer numerischen Skala markiert, die von 0 (kein Schmerz) bis 10 (stärkste vorstellbare Schmerzen) reichte. Die markierten Werte wurden dann auf ganze Zahlen gerundet. Alle weiteren Fragen waren durch ankreuzbare Textantworten zu beantworten.

Die Übergabe des Fragebogens erfolgt am Tag der MRT-Follow Up-Untersuchung. 17 Patientinnen beantworteten den Fragebogen vor Ort mit der Möglichkeit zur Nachfrage

bei unklarer Antwort, während eine Patientin den Fragebogen selbstständig und außerhalb der Klinik beantwortete.

2.5 Datenauswertung

Alle Antworten des Fragebogens und die erhobenen Kenngrößen der MRT-Auswertung wurden gemäß den Vorgaben des Datenschutzes anonymisiert, codiert und mit Excel 2016 (Microsoft, Redmond, USA) gespeichert. Dabei wurden alle analysierten Myome (ein bis drei pro Patientin) für die Berechnungen zu einer Gruppe zusammengefasst und als gleichwertige Einzelwerte betrachtet. Die Auswertung der Daten erfolgte durch die Abteilung für medizinische Statistik der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg mit der Datensoftware SAS Release 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, USA). Dabei wurden folgende statistische Verfahren genutzt: Die Veränderungen der Symptomatik wurden durch t-Tests für verbundene Stichproben analysiert. Bei der Analyse der Frage zu verstärkten Menstruationsblutungen wurde zusätzlich der McNemar's Test angewandt.

Zur Analyse der Messergebnisse der Volumina und Perfusionswerte von Uterusmyomen und Uterus wurden Varianzanalysen und die Methode der kleinsten Quadrate mit Anpassung nach Tukey-Kramer vorgenommen.

Bei der Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen gemessenen Werten für Volumen und Perfusion von Uterusmyomen und Uterus auf der einen und Antworten des Fragebogens auf der anderen Seite wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet.

Stets wurde ein p-Wert $<0,05$ als signifikant gewertet.

3 ERGEBNISSE

3.1 Fragebogenevaluation

3.1.1 Patientinnenkollektiv

Es wurden die beantworteten Fragebögen von 18 Frauen ausgewertet, die mit einer Uterusmyomembolisation behandelt wurden. Zum Zeitpunkt der Embolisation waren die Frauen $46,9 \pm 3,8$ [42-55] (Mittelwert \pm Standardabweichung; [Spannweite]) Jahre alt. Zwischen dem interventionellen Eingriff und der Beantwortung des Fragebogens lagen 449 ± 386 [99-1603] Tage, was ca. $14,8 \pm 12,7$ Monaten entspricht. Zum Zeitpunkt der Beantwortung des Fragebogens und der MRT Follow Up-Untersuchungen waren die Patientinnen im Mittel $48,1 \pm 4$ Jahre alt.

Tabelle 2: Alter zum Zeitpunkt der Embolisation, Zeit zwischen Intervention und Nachsorge und Anzahl der erfassten Myome des Kollektivs; [: aufgrund unvollständiger Bildgebung wurden lediglich die Fragebogenantworten gewertet]*

Pat.	Alter bei Embolisation (Jahre)	Zeit zwischen Intervention und Nachsorge (Tage)	Anzahl erfasster Myome
1	50	401	3
2	46	698	3
3	51	446	*
4	47	462	3
5	45	621	2
6	55	162	3
7	53	1603	3
8	44	161	2
9	45	301	*
10	43	1169	3
11	44	705	1
12	44	204	3
13	42	316	2
14	47	195	3
15	42	105	3
16	51	232	3
17	50	99	2
18	45	204	3

3.1.2 Zufriedenheit der Behandlung

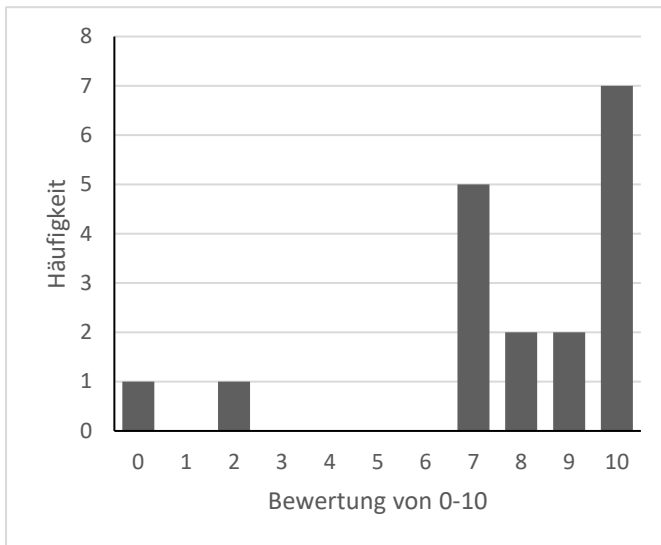


Abb. 9: Absolute Häufigkeit der Angaben zur Zufriedenheit mit der Behandlung (0-10)

Bei der subjektiven Zufriedenheit mit der Behandlung ergaben sich die in Abb. 9 dargestellten Werte. 16 Patientinnen (88,9 %) gaben Werte $\geq 7/10$ an. 14 Patientinnen (77,8 %) würden das Verfahren einer Freundin empfehlen, 3 (16,7 %) mit Einschränkung und eine Patientin würde keine Weiterempfehlung aussprechen (5,6 %).

11 Patientinnen (61,1 %) gaben an, sich nicht mehr in gynäkologischer Behandlung aufgrund von

symptomatischen Uterusmyomen zu befinden, während 7 Patientinnen (38,9 %) weiterhin eine gynäkologische Behandlung aus diesem Grund aufsuchten. Vor der MRT-Untersuchung konnten 9 Patientinnen (50 %) keine Angaben darüber machen, ob sich die bekannten Myome über die Zeit vergrößert hätten. Lediglich eine Patientin (5,6 %) bejahte und 8 Patientinnen (44,4 %) verneinten eine Größenprogression nach Diagnosestellung. Lediglich drei Patientinnen (16,7 %) berichteten nach der Embolisation weitere medizinische Behandlungen der Uterusmyome in Anspruch genommen zu haben. 15 (83,3 %) nahmen keine Zusatzbehandlungen in Anspruch. Die weiteren Maßnahmen beinhalteten medikamentöse Therapien und sonstige Heilbehandlungen, jedoch erfolgten keine chirurgischen Eingriffe oder erneute Katheterembolisationen.

3.1.3 Allgemeine Symptomatik

Die Stuhlgangfrequenz der Patientinnen lag median sowohl präinterventionell als auch postinterventionell zum Zeitpunkt der Befragung bei einem Mal Stuhlgang proTag und unterschied sich nicht signifikant ($p=0,3313$) voneinander. 10 Patientinnen (55,6 %) merkten an, dass bei ihnen eine behandlungspflichtige Eisenmangelanämie bestehe, während dies 8 Patientinnen (44,4 %) verneinten.

Bei 11 Patientinnen (61,1 %) lag, gemäß Fragebogenanalyse, vor der Myomembolisation eine Dyspareunie vor. Nach dem Eingriff und zum Zeitpunkt der Befragung war dies nur bei 8 Patientinnen (44 %) der Fall. Die genauen Antworten und ihre Häufigkeiten werden in Abb. 10 dargestellt. Darüber hinaus zeigte sich bei 6 Patientinnen (33,3 %) eine Verbesserung der Dyspareunie. Diese Unterschiede waren mit $p=0,028$ signifikant. Der für die Frage errechnete FSFI-Wert ergab eine Besserung von $3,56 \pm 1,5$ auf $3,89 \pm 1,56$.

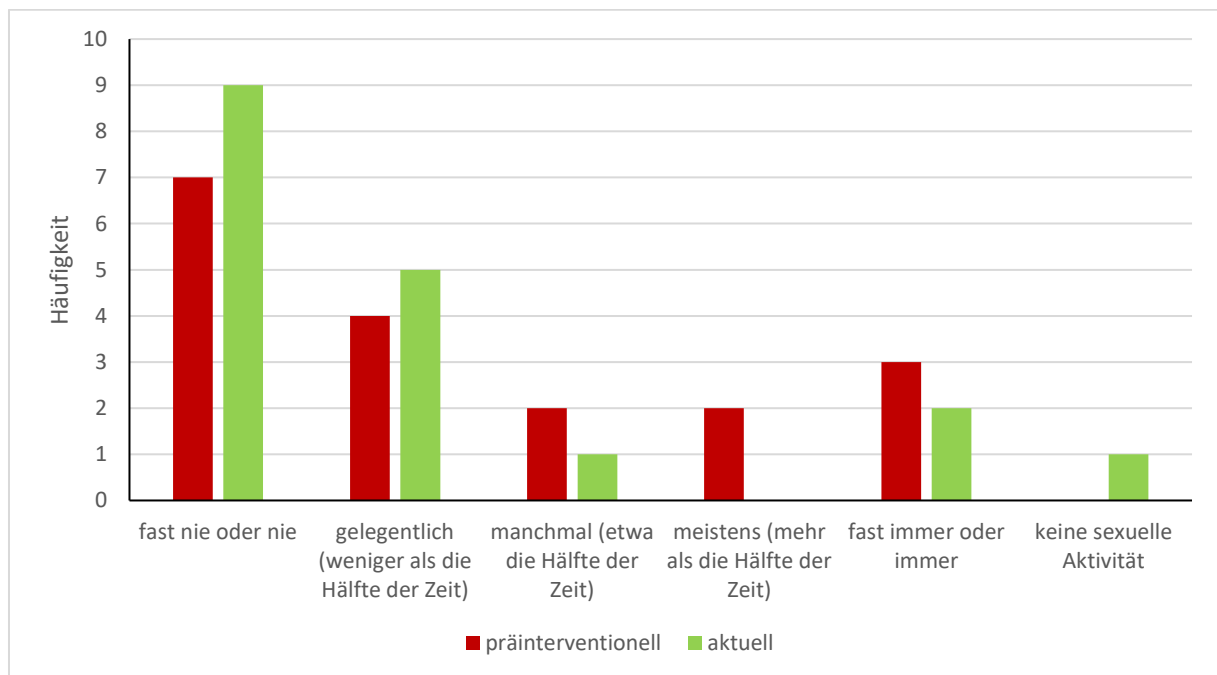


Abb. 10: Absolute Antworthäufigkeiten zur Frage nach Dyspareunie vor dem interventionellen Eingriff und zum Zeitpunkt der Befragung

8 Patientinnen (44,4 %) gaben an, vor der Uterusmyomembolisation Schmerzen nach dem Geschlechtsverkehr verspürt zu haben. Zum Zeitpunkt der Befragung gaben dies lediglich 4 (22,2 %) an. Die Antwortmöglichkeiten und Häufigkeiten werden in Abb. 11 dargestellt. Bei 5 Patientinnen (27,8 %) wurde eine Verbesserung der Schmerzen angegeben. Die unterschiedlichen Angaben zu den zwei Zeitpunkten zeigten mit $p=0,0486$ schwache Signifikanz. Nach FSFI errechnet, ergab sich diesbezüglich eine Besserung von $4,06 \pm 1,35$ auf $4,22 \pm 1,51$.

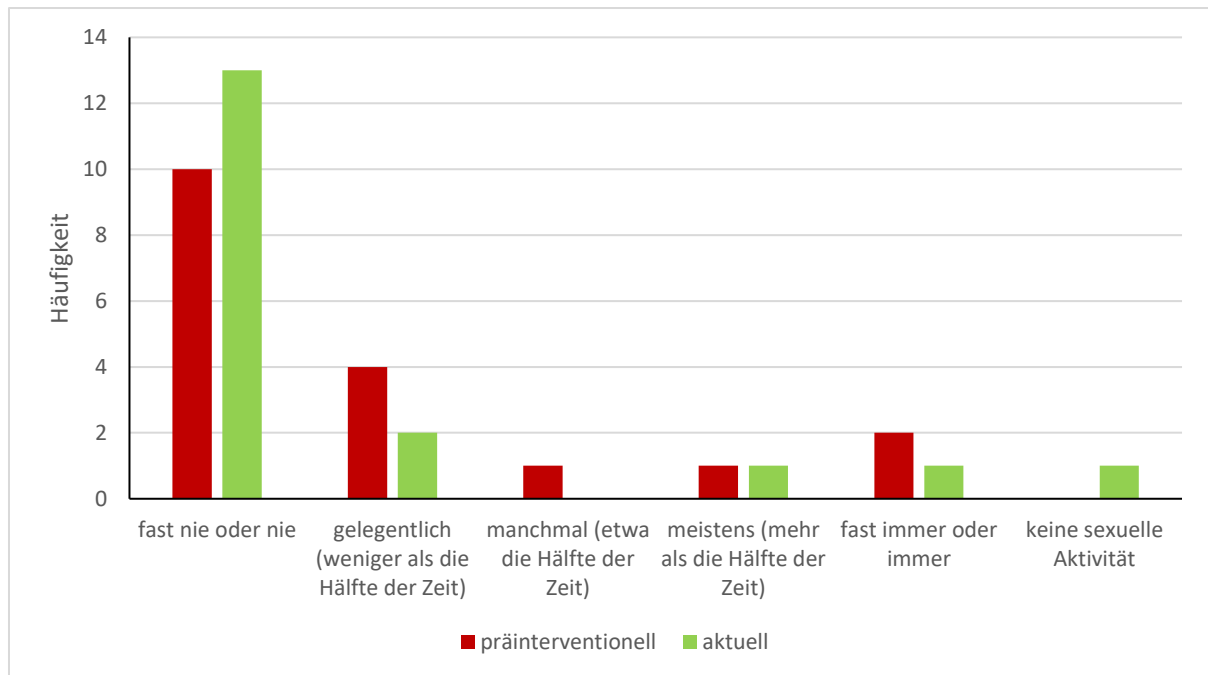


Abb. 11: Absolute Antworthäufigkeiten zur Frage nach Schmerzen nach dem Geschlechtsverkehr vor dem interventionellen Eingriff und zum Zeitpunkt der Befragung

3.1.4 Menstruationssymptomatik

14 Patientinnen (77,8 %) gaben an, weiterhin eine Regelblutung zu haben, während 4 Patientinnen (22,2 %) dies verneinten. 10 der 14 Patientinnen (71,4 %) beantworteten die Frage nach der durchschnittlichen Zyklusdauer mit 26-30 Tagen. Ebenfalls bezifferten 10 der 14 Patientinnen (71,4 %) die Dauer ihrer Menstruationsblutung mit 3-6 Tagen. Bei drei Patientinnen (16,7 %) lag die durchschnittliche Menstruationsdauer bei über sechs Tagen.

Vor der Behandlung gaben 16 Patientinnen (89 %) an, unter Schmerzen während der Menstruation, auch Dysmenorrhö genannt, zu leiden. Zum Zeitpunkt der Befragung war dies bei 12 Patientinnen (67 %) der Fall. Die angegebenen Schmerzintensitäten während der Menstruation auf der numerischen Rating Skala mit Werten von 0-10 ist in Abb. 12 dargestellt. Präinterventionell lagen die Intensitäten im Mittel bei $6,4 \pm 3$ [0-10] und postinterventionell bei $2,6 \pm 2,8$ [0-9,5]. Die Differenz der Schmerzintensitäten ($\text{Schmerz}_{\text{Präinterventionell}} - \text{Schmerz}_{\text{Aktuell}}$) lag im Mittel bei $3,8 \pm 3,6$ [-1-10] und zeigte sich mit $p=0,0003$ als signifikant. Bei 13 Patientinnen (72,2 %) wurde eine Schmerzverbesserung angegeben. Innerhalb der Patientinnen-Gruppe mit präinterventioneller Dysmenorrhö zeigte sich eine Besserung bei 81,3 % der Patientinnen.

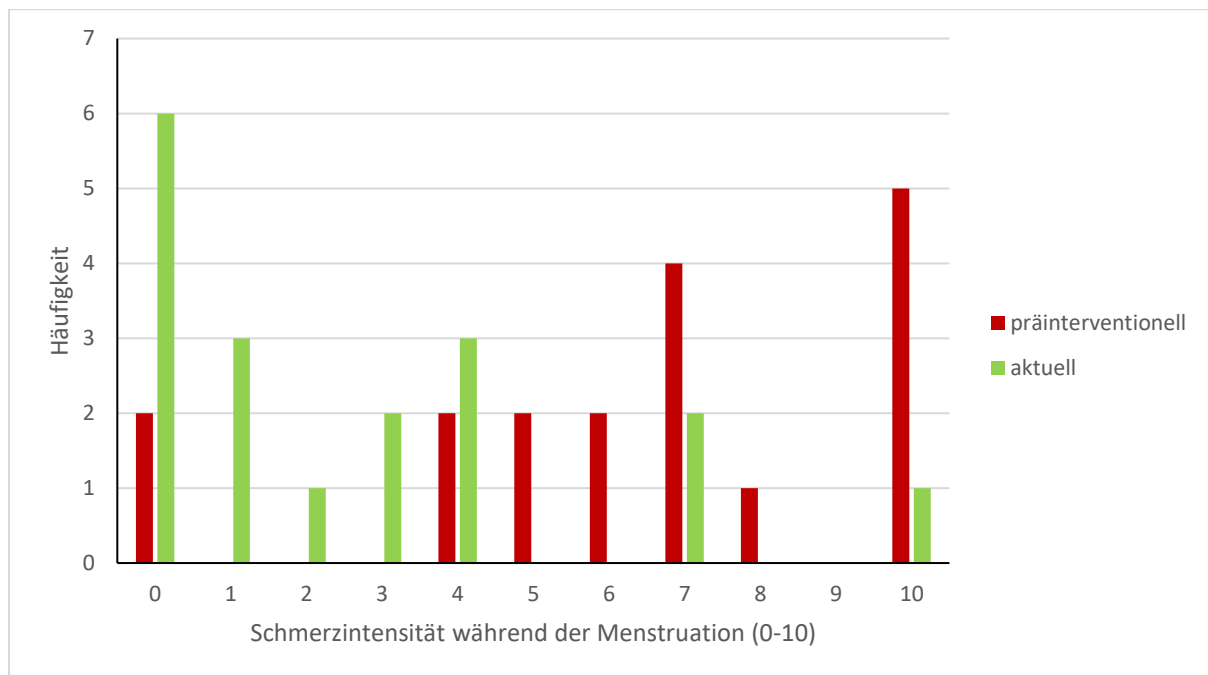


Abb. 12: Absolute Antworthäufigkeiten auf die Frage nach der Schmerzintensität während der Menstruation vor dem Eingriff und zum Zeitpunkt der Befragung. Es zeigt sich eine Abnahme der Schmerzintensität

Während 14 Patientinnen (77,8 %) darlegten, vor der Behandlung an verstärkten Menstruationsblutungen gelitten zu haben, gaben dies zum Zeitpunkt der Befragung lediglich 2 Patientinnen (11,8 %) an (Abb. 13). Dieser Unterschied war signifikant ($p=0,0009$). Somit wurde bei 78,6 % der Patientinnen, die präinterventionell an verstärkten Menstruationsblutungen litten, eine vollständige Kontrolle dieser Symptomatik erreicht.

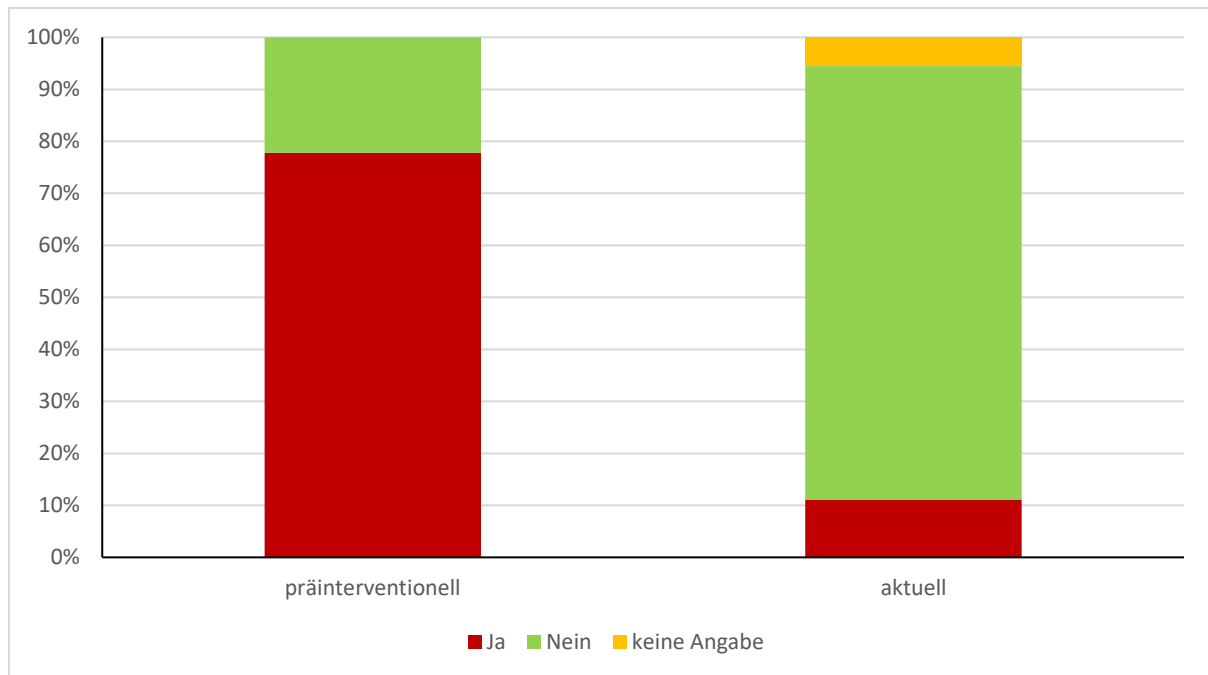


Abb. 13: Prozentuale Darstellung der Antworten auf die Frage nach verstärkten Menstruationsblutungen. Während vor der Embolisierung die Mehrheit der Patientinnen angab, an verstärkten Blutungen zu leiden (rot), verneinte dies nach dem Eingriff die Mehrheit der behandelten Patientinnen (grün)

3.2 Auswertung der MRT-Daten

3.2.1 Volumetrie der Gebärmutter

Die Berechnung des Volumens der Gebärmutter wurde bei 16 Patientinnen zu jeweils drei Untersuchungszeitpunkten vorgenommen: vor der Uterusmyomembolisation, ca. 1 Woche nach dem Eingriff und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (siehe dazu Abb. 14 mit den dargestellten Werten). Die Abnahme des Uterusvolumens zwischen der präinterventionellen Untersuchung und dem Follow Up lag im Mittel bei $261,9 \text{ ml} \pm 120,8 \text{ ml}$ [38,5-481 ml] und war mit $p < 0,0001$ signifikant. Die Abnahme des Volumens der Gebärmutter zwischen der Bildgebung nach dem Eingriff und der Follow Up- Untersuchung lag durchschnittlich bei $212,6 \text{ ml} \pm 143,9 \text{ ml}$ [16,2-509,7 ml]. Diese Veränderung war mit $p < 0,0001$ ebenfalls signifikant. Zwischen dem präinterventionellen und postinterventionellen Zustand verringerte sich das Uterusvolumen zwar im Mittel um $49,3 \text{ ml} \pm 95 \text{ ml}$ [-191,7- 191,5 ml]. Dies stellte sich jedoch als nicht signifikante Veränderung heraus ($p=0,2519$).

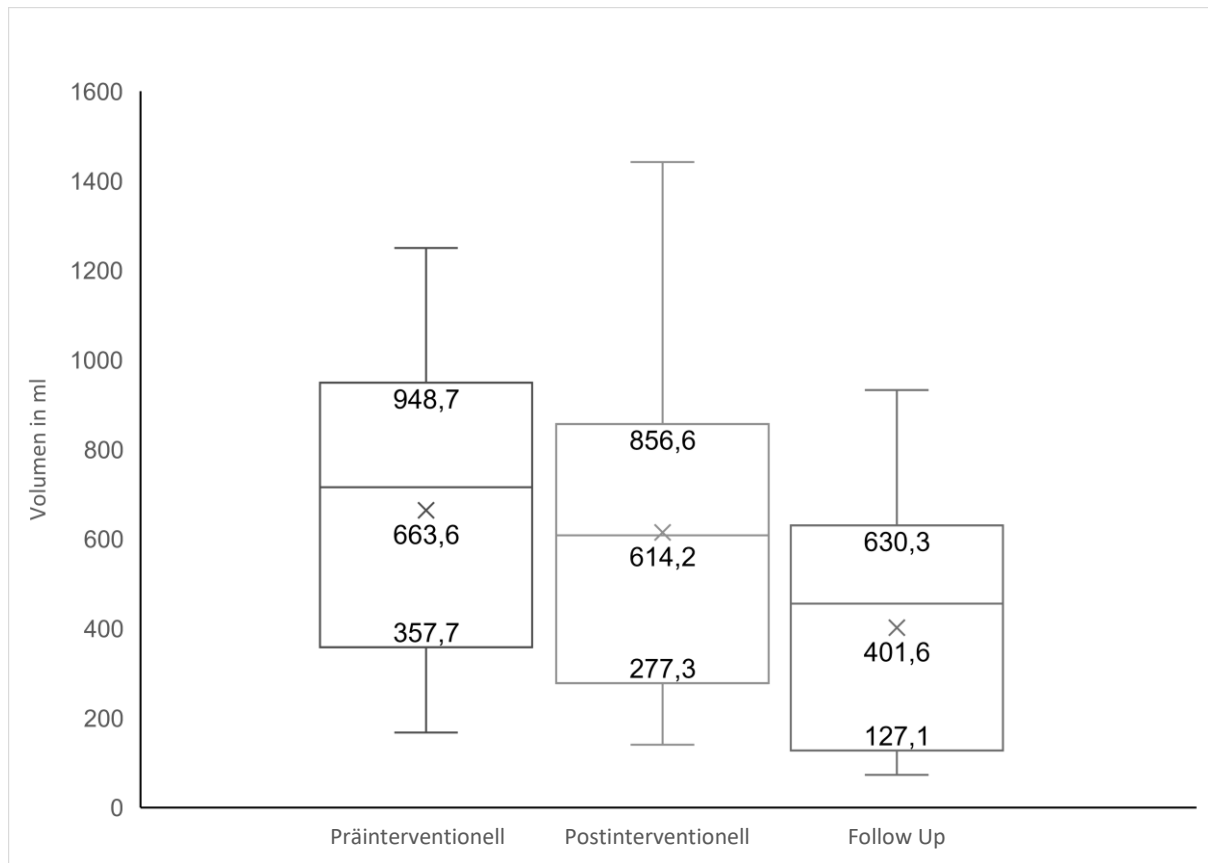


Abb. 14: Volumina der Gesamuteri (in Milliliter) zu den drei unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten (vor der UAE, wenige Tage nach UAE und bei der Nachuntersuchung). Die Box-Whisker-Plot Grafik zeigt den Bereich zwischen unterem und oberem Quartil (unterer bzw. oberer Wert) im Bereich des Kastens. Das Kreuz stellt den Mittelwert dar (mittiger Wert) und die Linie den Median. Es zeigt sich eine Abnahme des Mittelwerts über die Zeit.

Tabelle 3: Statistische Größen des Uterusvolumens zu den drei Zeitpunkten der Messung

Volumen des Gesamterus (ml)	Prä-interventionell	Post-interventionell	Follow Up-Untersuchung
Mittelwert	663,6	614,3	401,6
Median	715,4	607,8	455,3
SD	352,2	366,5	273,3
Minimum	167,2	139,8	72,9
Maximum	1250	1441,7	932
25. Perzentile	357,7	277,3	127,1
75. Perzentile	948,7	856,6	630,3

In Abb. 15 sind zudem die Mittelwerte und 95 %-Konfidenzintervalle der Uterusvolumina in Prozent des Ausgangswertes zum präinterventionellen Zeitpunkt angegeben. Das 95 %-Konfidenzintervall zum Zeitpunkt „postinterventionell“ reicht von 97,9 % bis 85,1 %. Jenes zum Zeitpunkt der Follow Up-Untersuchung reicht von 62,9 % bis 50,1 %.

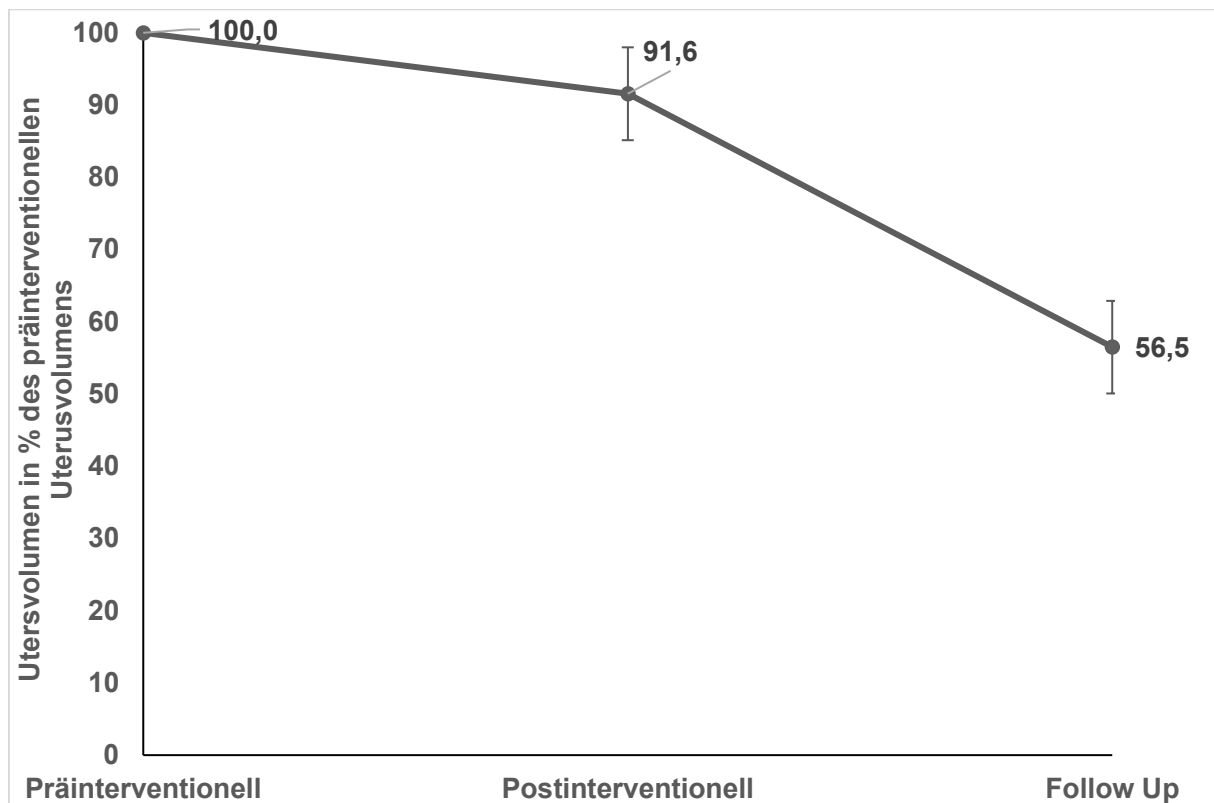


Abb. 15: Entwicklung der Uterusvolumina im Mittelwert (Wert in Prozent) mit 95 %-Konfidenzintervall

3.2.2 Volumetrie der Uterusmyome

Die Volumina der 42 untersuchten Uterusmyome zu den drei Untersuchungszeitpunkten sind in Abb. 16 wiedergegeben. Die Abnahme des Volumens vom präinterventionellen Zeitpunkt zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung betrug im Mittel 43,9 ml [95 %-Konfidenzintervall: 27,1-60,7 ml] und war mit $p < 0,0001$ statistisch signifikant. Ebenso war die Abnahme zwischen der postinterventionellen und der Follow Up-Untersuchung mit $p < 0,0001$ signifikant und lag im Mittel bei 50,9 ml [95 %-KI: 33,4-68,5 ml]. Im Vergleich zur präinterventionellen Bildgebung waren die Volumina bei der postinterventionellen Aufnahme nicht signifikant verändert ($p = 0,6$).

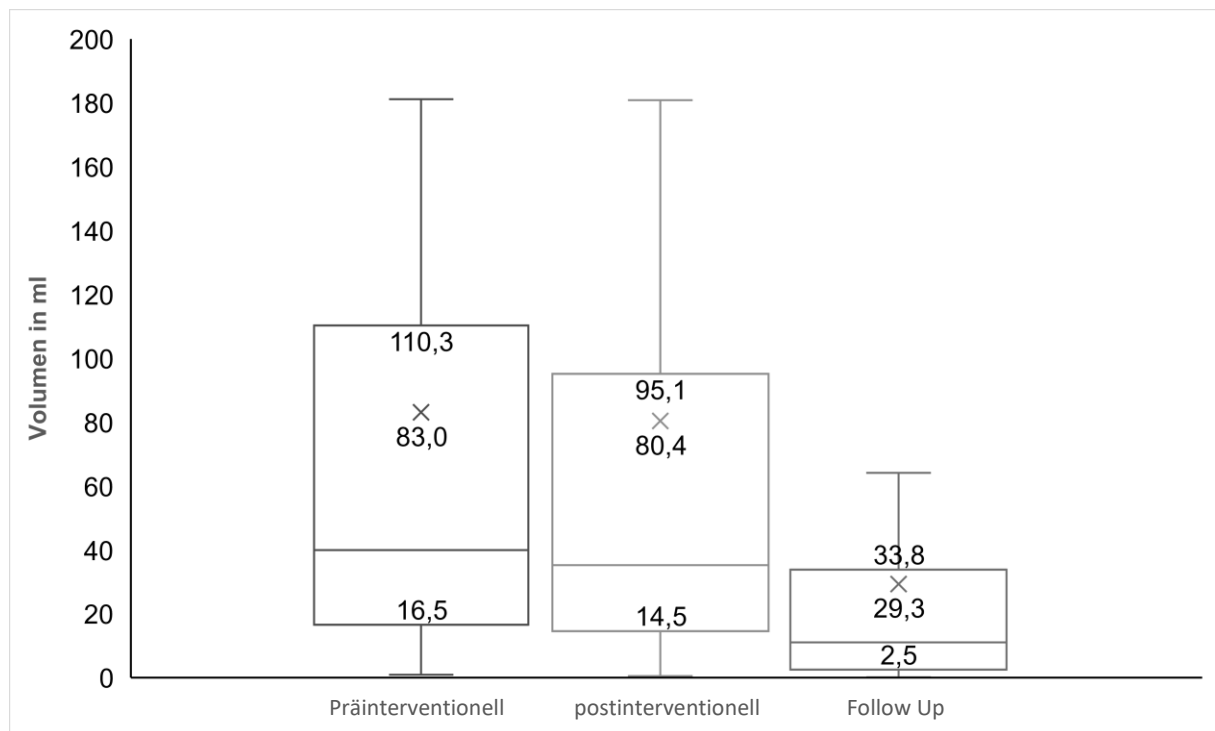


Abb. 16: Volumina der Uterusmyome (in Milliliter) zu den drei unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten (vor der UAE, kurze Zeit nach UAE und bei der Nachuntersuchung). Die Box-Whisker-Plot Grafik zeigt den Bereich zwischen unterem und oberem Quartil (unterer bzw. oberer Wert) im Bereich des Kastens. Das Kreuz stellt den Mittelwert dar (mittiger Wert) und die Linie den Median. Es zeigt sich eine Abnahme des Mittelwerts über die Zeit.

Tabelle 4: Statistische Größen des Myomvolumens zu den drei Messzeitpunkten

Myomvolumen (ml)	Prä-interventionell	Post-interventionell	Follow Up-Untersuchung
Mittelwert	83,1	80,4	29,3
Median	39,9	35,2	11
SD	126,1	121,1	46,2
Minimum	0,9	0,5	0,1
Maximum	634,2	624,1	210,1
25. Perzentile	16,5	14,5	2,5
75. Perzentile	110,3	95,1	33,8

Aufgrund der enormen Spannweite der Volumina (zum Zeitpunkt „Präinterventionell“ [0,9-634,2 ml]) wurde die Größe zusätzlich in Prozent des jeweiligen Ausgangswertes zum Zeitpunkt vor der Embolisation errechnet. In Abb. 17 sind die Mittelwerte der

relativen Myomvolumina und ihr 95 %-Konfidenzintervall angegeben. Das 95 %-Konfidenzintervall zum postinterventionellen Zeitpunkt reicht von 129,1-98,5 %. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung reicht es von 48,9-18,3 %.

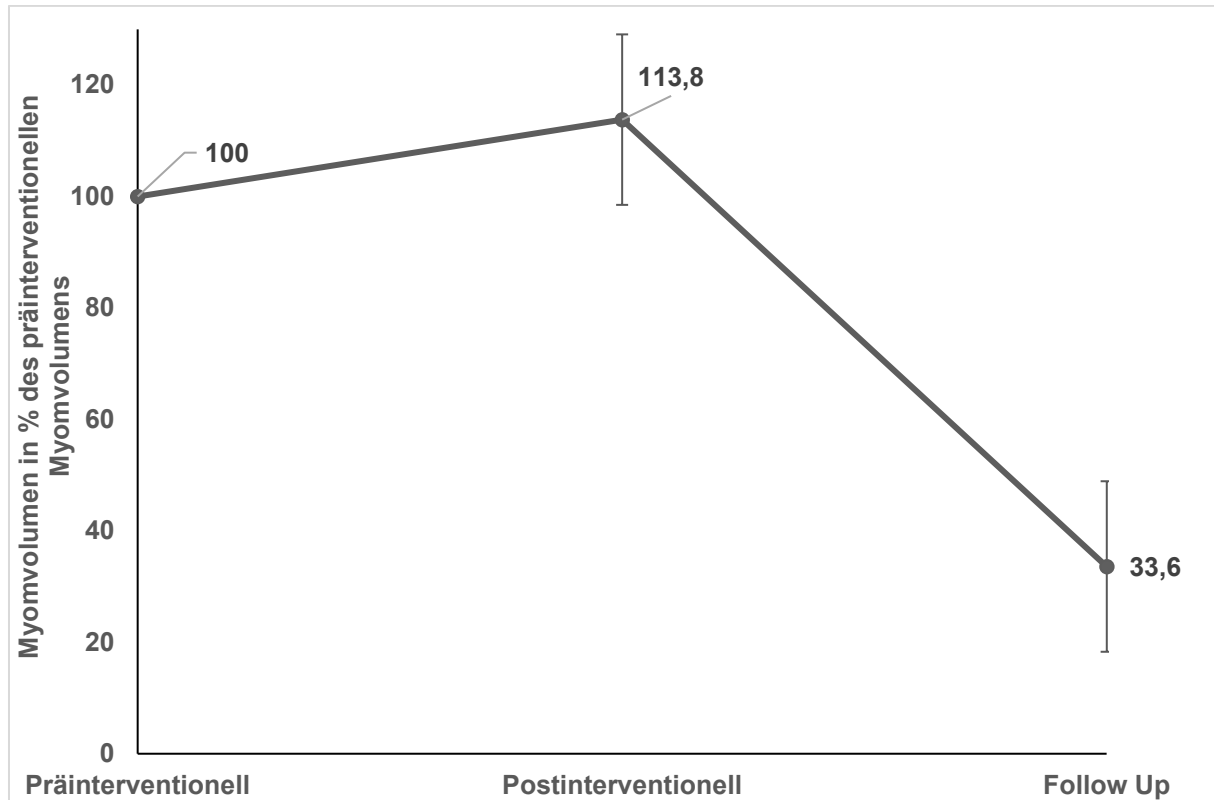


Abb. 17: Entwicklung der Myomvolumina im Mittelwert (Wert in Prozent) mit 95 %-Konfidenzintervall

3.2.3 Plasma Flow

Die von der Software UMMPerfusion errechneten Werte für den „Plasma Flow“ (PF) des physiologischen Uterusgewebes lagen im Mittel bei 62,8 ml/100ml/min präinterventionell, 44,1 ml/100ml/min postinterventionell und 51,8 ml/100ml/min bei der Nachuntersuchung. Dies stellte jedoch keinen signifikanten Unterschied dar ($p=0,4722$). Der Mittelwert des „Plasma Flow“ des Uterus über alle drei Zeitpunkte lag bei 49,5 ml/100ml/min \pm 27,7 ml/100ml/min. Das 95 %-Konfidenzintervall des Mittelwertes lag bei 40,6-58,5 ml/100ml/min und ist in Abb. 18 dargestellt.

Die Werte des „Plasma Flow“ der Myome sind in Tabelle 5 aufgeführt. Dabei zeigte sich eine signifikante Differenz der Werte vom präinterventionellen Zeitpunkt im Vergleich zu den beiden späteren Zeitpunkten ($p<0,0001$). Der Anstieg des

Plasmaflusses vom postinterventionellen Zeitpunkt zum Zeitpunkt der Follow Up-Untersuchung war mit $p=0,3336$ jedoch nicht statistisch signifikant.

Tabelle 5: Statistische Größen des „Plasma Flow“ der Myome zu den drei Untersuchungszeitpunkten

„Plasma Flow“ der Myome in ml/100ml/min	Prä- interventionell	Post- interventionell	Follow Up- Untersuchung
Mittelwert	64,4	12,7	19,9
SD	55,4	8,4	9,3
Minimum	6,9	2,1	9
Maximum	241,5	32,1	40

Abb. 18 zeigt den Mittelwert des „Plasma Flow“ der Myome zu den drei Zeitpunkten und das 95 %-Konfidenzintervall des Mittelwertes sowie den Mittelwert des „Plasma Flow“ des Uterus über alle drei Zeitpunkte hinweg und das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall. Die 95 %-Konfidenzintervalle des Plasmaflusses der Myome liegen präinterventionell bei 52,4-75,9 ml/100ml/min, postinterventionell bei 1-25,4ml/100ml/min und im Follow Up bei 8,8-31,7ml/100ml/min.

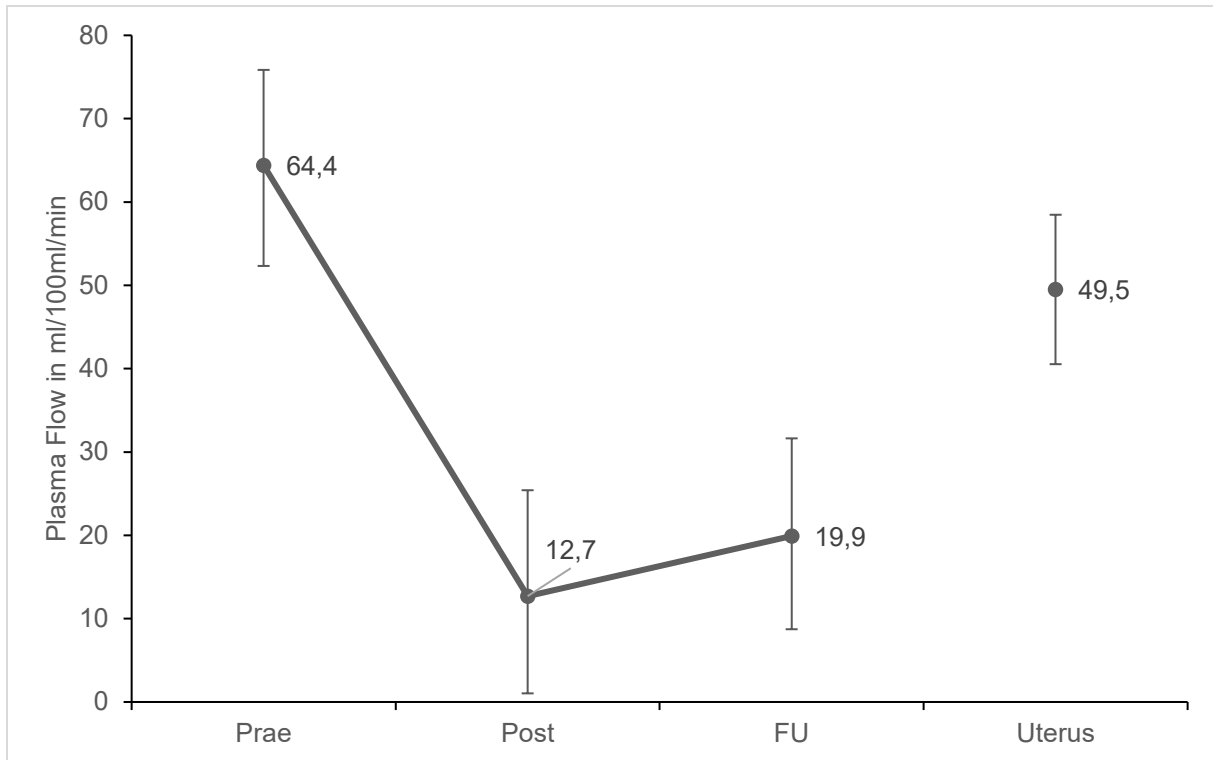


Abb. 18: Mittelwerte und 95 %-Konfidenzintervall des „Plasma Flow“ der Uterusmyome zu den drei Untersuchungszeitpunkten (Präinterventionell, Postinterventionell, Follow Up) und des gesunden Uterusgewebes über alle Zeitpunkte gemittelt; in Milliliter/100 Milliliter/Minute

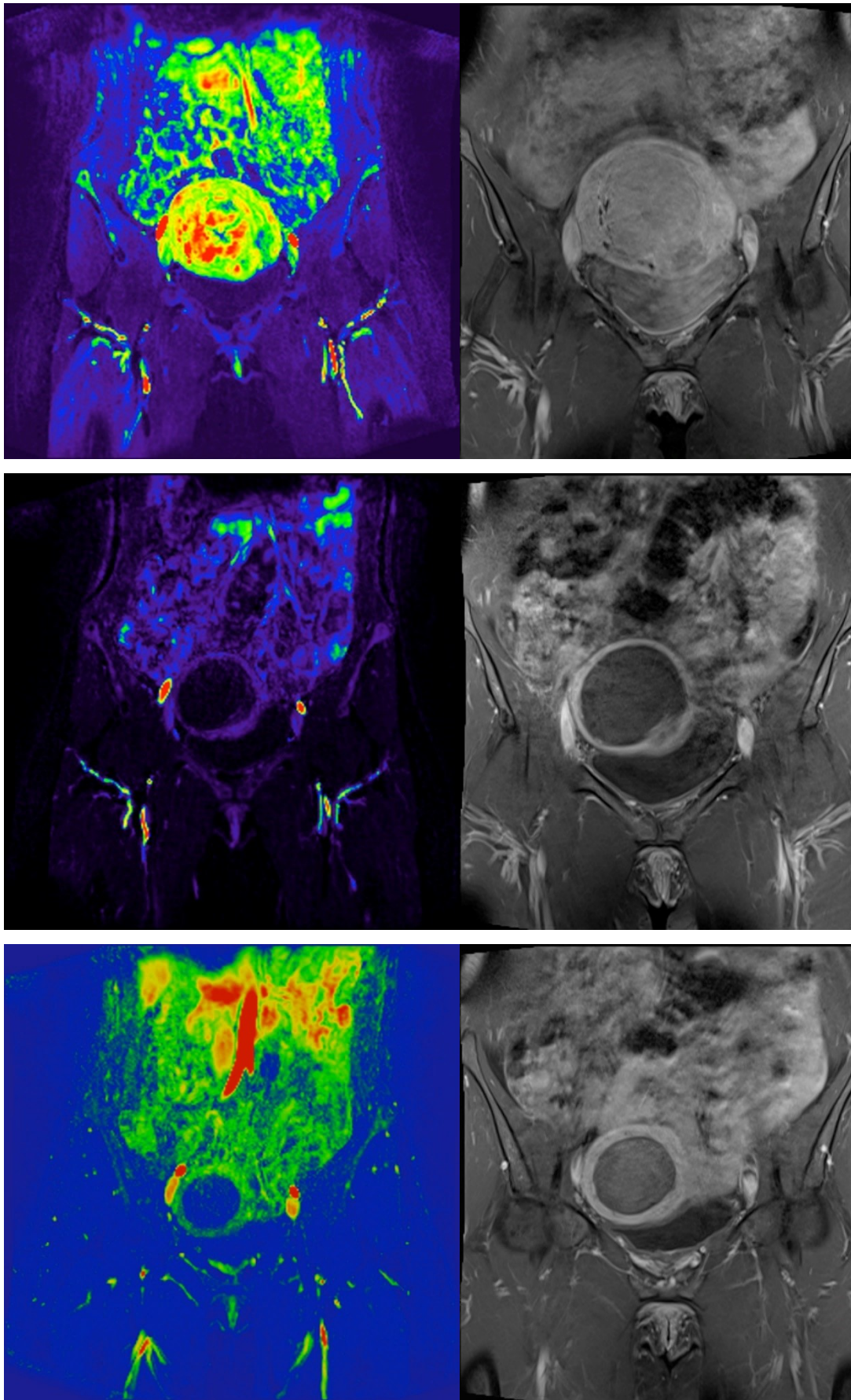


Abb. 19: Darstellung der von UMMPerfusion berechneten Bildserie für „Plasma Flow“ (links) und T1 gewichtete MRT-Bilder nach Kontrastmittelgabe in koronarer Ansicht

(rechts) zu den Zeitpunkten Präinterventionell (oben), Postinterventionell (Mitte) und Follow Up (unten). Zu sehen ist ein submuköses Myom, dessen Durchmesser und „Plasma Flow“ von der ersten zur letzten Bildgebung deutlich abnimmt. Auch das gesamte Uterusvolumen nimmt an Größe ab. (Quelle: Institut für Klinische Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Mannheim)

3.2.4 Mean Transit Time

Auch bei der berechneten „Mean Transit Time“ (MTT) zeigte sich beim gesunden Uterusgewebe kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Untersuchungszeitpunkten ($p=0,4221$). Im Mittel lagen die MTT-Werte präinterventionell bei 56,8 s, postinterventionell bei 51,6 s und bei der Nachsorgeuntersuchung bei 41,2 s. Über alle drei Zeitpunkte betrug der Mittelwert $49,4 \pm 15,6$ s. Das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall reichte von 44,4-54,5 s. Die Werte der „Mean Transit Time“ der Uterusmyome sind in Tabelle 6 dargestellt. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied vom präinterventionellen zum postinterventionellen Zeitpunkt ($p<0,0001$) und zum Zeitpunkt der Nachsorge ($p<0,0001$). Die Verlängerung der MTT bei der Follow Up-Untersuchung im Vergleich zur postinterventionellen Untersuchung war allerdings nicht signifikant ($p=0,4485$).

Tabelle 6: Statistische Größen der „Mean Transit Time“ der Myome zu den drei Untersuchungszeitpunkten

„Mean Transit Time“ der Myome in s	Prä-interventionell	Post-interventionell	Follow Up-Untersuchung
Mittelwert	54,1	6	10,6
SD	42,7	4,1	15,2
Minimum	9,1	0,9	1
Maximum	280,4	16,2	69

Abbildung 20 zeigt die 95 %-Konfidenzintervalle der Mittelwerte der „Mean Transit Time“ zu den drei Untersuchungszeitpunkten. Ebenfalls ist der oben beschriebene Durchschnitt der MTT des gesunden Uterusgewebes und sein 95 %-Konfidenzintervall dargestellt. Die 95 %-Konfidenzintervalle reichten präinterventionell von 44,9-63,1 s, postinterventionell von 0-16,1 s und im Follow Up von 2,2-19,9 s.

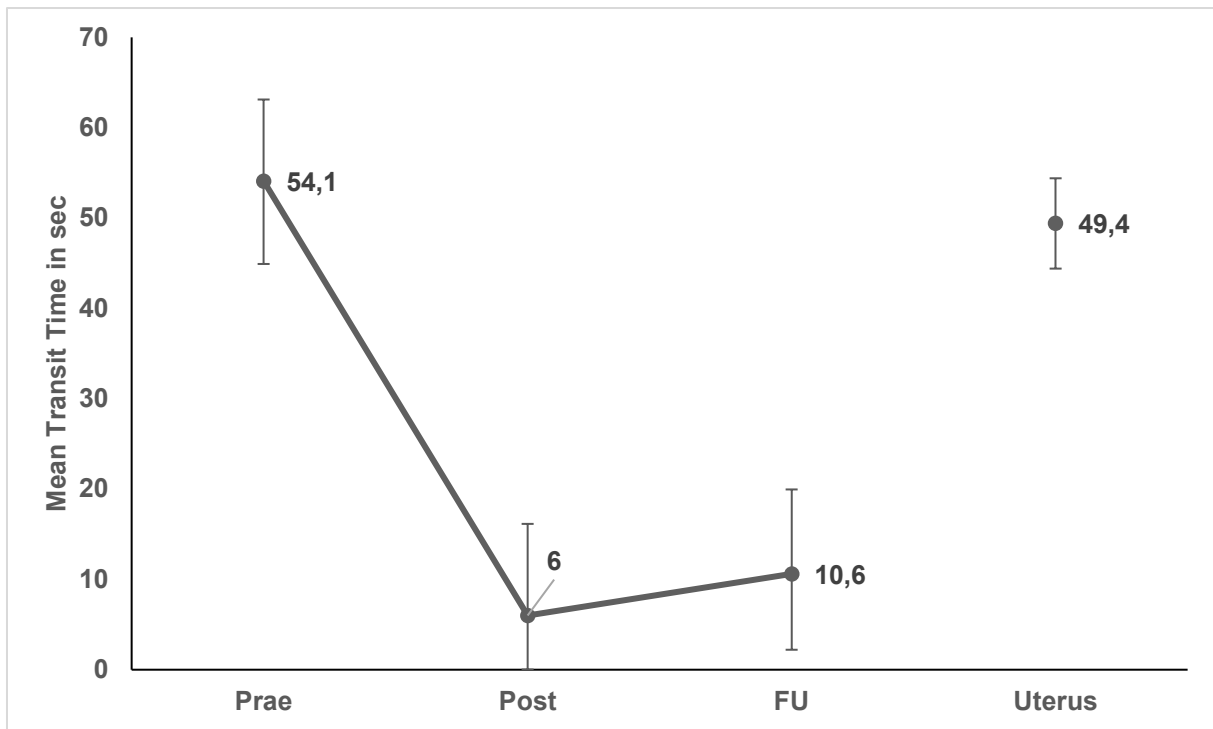


Abb. 20: Mittelwerte und 95 %-Konfidenzintervall der „Mean Transit Time“ in Sekunden der Uterusmyome zu den drei Untersuchungszeitpunkten (Präinterventionell, Postinterventionell, Follow Up) und des gesunden Uterusgewebes über alle Zeitpunkte gemittelt

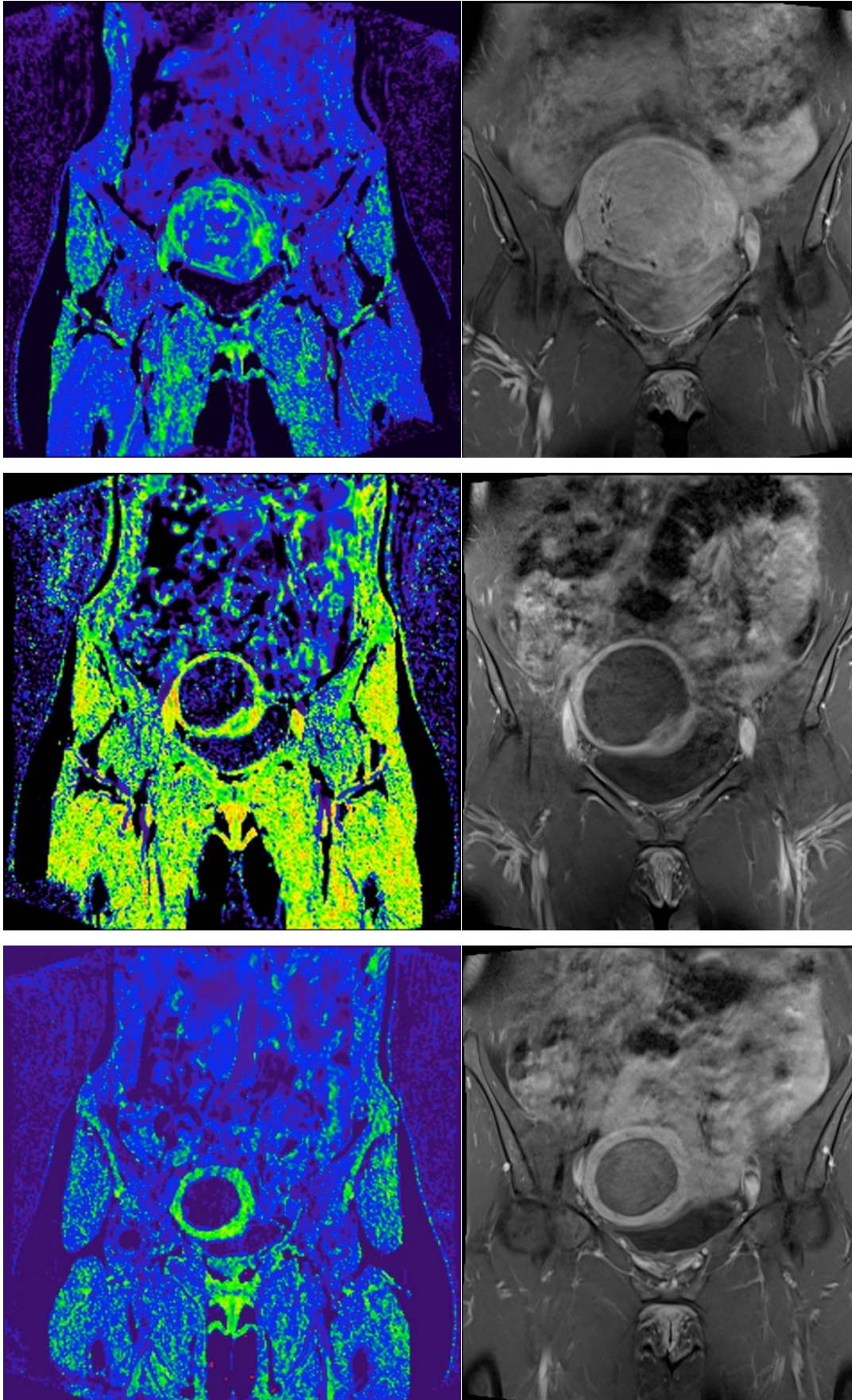


Abb. 21: Darstellung der von UMMPerfusion berechneten Bildserie der „Mean Transit Time“ (links) und T1 gewichtete MRT-Bilder nach Kontrastmittelgabe in koronarer

Ansicht (rechts) zu Zeitpunkten Präinterventionell (oben), Postinterventionell (Mitte) und Follow Up (unten). Man sieht ein submuköses Myom, das über die Zeit an Größe abnimmt. Die Bilder links zeigen eine Abnahme der MTT im Myomgewebe nach der interventionellen Behandlung. (Quelle: Institut für Klinische Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Mannheim)

3.2.5 Volume of Distribution

Die Mittelwerte des „Volume of Distribution“ (VoD) des physiologischen Uterusgewebes lagen präinterventionell bei 52,9 ml/100ml, postinterventionell bei 37,3 ml/100ml und im Follow Up bei 33,4 ml/100ml. Eine signifikante Unterscheidung dieser Werte konnte nicht gefunden werden ($p=0,0984$). Der daraufhin berechnete Mittelwert des VoD des Uterus zu allen Zeitpunkten ist in Abb. 22 dargestellt und lag bei 39,3 ml/100ml, das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall bei 30,9-47,7 ml/100ml.

Die Werte des „Volume of Distribution“ sind in Tabelle 7 aufgeführt. Der Unterschied vom präinterventionellen Zeitpunkt zu beiden Folgeuntersuchungen war statistisch signifikant ($p<0,0001$). Zwischen den VoD der postinterventionellen und Nachsorge-Bildgebung gab es allerdings keinen signifikanten Unterschied.

Tabelle 7: Statistische Größen des „Volume of Distribution“ der Myome zu den drei Untersuchungszeitpunkten

„Volume of Distribution“ der Myome in ml/100ml	Prä- interventionell	Post- interventionell	Follow Up- Untersuchung
Mittelwert	48,9	1,3	4,2
SD	35,9	1,2	7
Minimum	1,2	0,2	0,1
Maximum	145,8	5,2	28,1

Abbildung 22 zeigt die Mittelwerte und 95 %-Konfidenzintervalle im Verlauf sowie den Wert des Uterus über die drei Zeitpunkte hinweg zum Vergleich. Die Konfidenzintervalle der Myome umspannen präinterventionell 40,8-56,6 ml/100ml, postinterventionell 0-10,1 ml/100ml und in der Nachsorgeuntersuchung 0-12,1 ml/100ml.

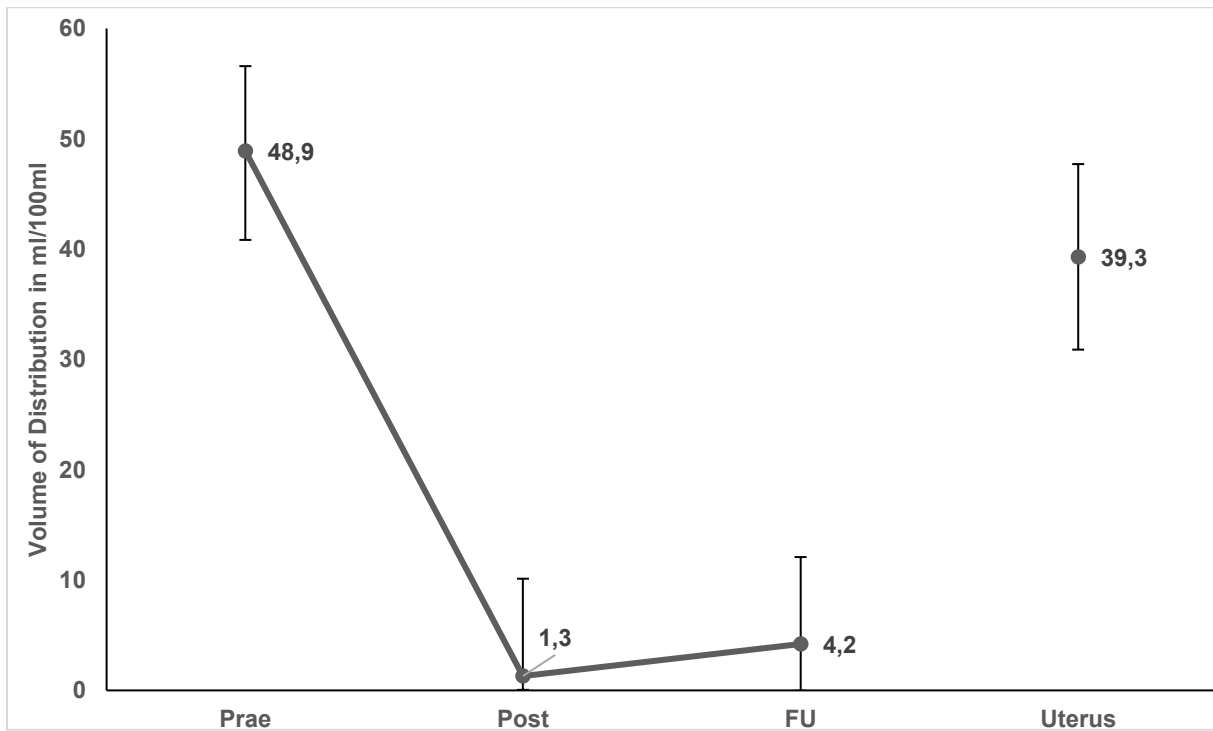


Abb. 22: Mittelwerte und 95 %-Konfidenzintervall des „Volume of Distribution“ in Milliliter/100 Milliliter der Uterusmyome zu den drei Untersuchungszeitpunkten (Präinterventionell, Postinterventionell, Follow Up) und des gesunden Uterusgewebes über alle Zeitpunkte gemittelt

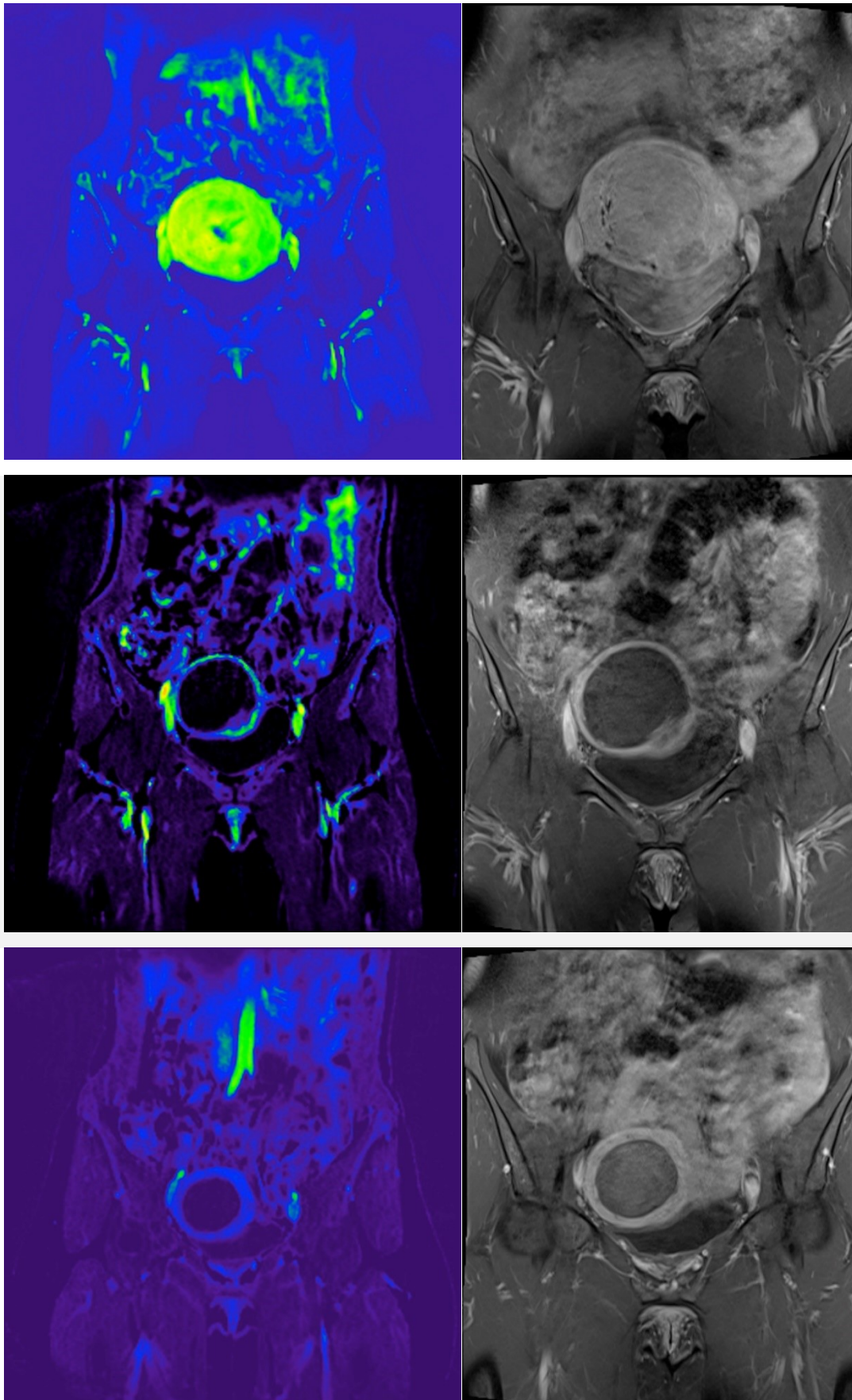


Abb. 23: Darstellung der von UMMPerfusion berechneten Bildserie des „Volume of Distribution“ (links) und T1 gewichtete koronare MRT-Bilder nach Kontrastmittelgabe

(rechts) zu den Zeitpunkten Präinterventionell (oben), Postinterventionell (Mitte) und Follow Up (unten). Es zeigt sich eine Abnahme des „Volume of Distribution“ und der Größe des Myomgewebes von der initialen bis zur abschließenden Bildgebung. (Quelle: Institut für Klinische Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Mannheim)

3.3 Zusammenhang zwischen Fragebogen und MRT-Parametern

3.3.1 Erfolg der Behandlung

Eine mittlere negative Korrelation bezüglich des subjektiven Erfolgs der Behandlung fand sich zwischen der Differenz der „Volume of Distribution“ vom präinterventionellen und postinterventionellen Zeitpunkt ($VoD_{Prä-Post} = VoD_{Präinterventionell} - VoD_{Postinterventionell}$), jedoch mit niedriger Signifikanz.

Tabelle 8: Korrelation des Behandlungserfolgs mit einem Perfusionswert als Spearman-Korrelationskoeffizient; p-Wert in Klammern

	VoD _{Prä-Post}
Subjektiver Erfolg der Behandlung	-0,59 (0,043)

Andere Werte zeigten keine Korrelation mit dem subjektiven Behandlungserfolg der Uterusmyomembolisation.

Tabelle 9: Korrelation des subjektiven Behandlungserfolgs mit Perfusionswerten; p-Wert des Spearman-Korrelationskoeffizient

Zusammenhang des subjektiven Erfolgs mit	p-Wert	Zusammenhang des subjektiven Erfolgs mit	p-Wert
Alter	0,6166	Zeitlicher Abstand zwischen Embolisation und Follow Up	0,2174
Uterusvolumen _{Prä-FU}	0,5281	Uterusvolumen _{Prä-Post}	0,7021
Uterusvolumen _{Post-FU}	0,4131	Myomvolumen _{Prä-FU}	0,9682
Myomvolumen _{Prä-Post}	0,9591	Myomvolumen _{Post-FU}	0,4301
Myomvolumen _{Prä}	0,3641	Myomvolumen _{Post}	0,4301
Myomvolumen _{FU}	0,1055	Myom-PF _{Prä}	0,2525
Myom-PF _{Post}	0,1147	Myom-PF _{FU}	0,5906
Myom-PF _{Prä-FU}	0,3834	Myom-PF _{Prä-Post}	0,3121
Myom-PF _{Post-FU}	0,4222	Myom-MTT _{Prä}	0,1630
Myom-MTT _{Post}	0,5800	Myom-MTT _{FU}	0,4981
Myom-MTT _{Prä-FU}	0,2190	Myom-MTT _{Prä-Post}	0,0792
Myom-MTT _{Post-FU}	0,7230	Myom-VoD _{Prä}	0,2034
Myom-VoD _{Post}	0,1365	Myom-VoD _{FU}	0,8597
Myom-VoD _{Prä-FU}	0,1974	Myom-VoD _{Post-FU}	0,8087

3.3.2 Schmerzen während der Menstruation

Zwischen der Differenz der Schmerzintensität während der Menstruation und zwei Perfusionswerten zeigte sich eine mittelstarke Korrelation zu zwei Zeitpunkten. Je höher die Werte der „Mean Transit Time“ und „Volume of Distribution“ zu den Zeitpunkten direkt nach der Embolisation und bei der Nachbetrachtung waren, desto größer war die im Fragebogen angegebene Differenz der Schmerzwerte vor und nach der Embolisation.

Tabelle 10: Korrelation der Schmerzintensitätsveränderung mit Perfusionswerten als Spearman-Korrelationskoeffizient; p-Wert in Klammern

	Myom MTT _{Post}	Myom VoD _{Post}	Myom MTT _{FU}	Myom VoD _{FU}
Differenz der Schmerzintensität	0,56849 (0,0426)	0,65559 (0,015)	0,58311 (0,0177)	0,58874 (0,0164)

Bei den restlichen Werten zeigte sich keine Korrelation mit der Differenz der Schmerzintensität.

Tabelle 11: Korrelation der Schmerzintensitätsveränderung mit Perfusionswerten; p-Wert des Spearman-Korrelationskoeffizient

Differenz der Schmerzintensität	p-Wert	Differenz der Schmerzintensität	p-Wert
Alter	0,7808	Zeitlicher Abstand zwischen Embolisation und Follow Up	0,1156
Uterusvolumen _{Prä-FU}	0,7638	Uterusvolumen _{Prä-Post}	0,2331
Uterusvolumen _{Post-FU}	0,2401	Myomvolumen _{Prä-FU}	0,9443
Myomvolumen _{Prä-Post}	0,9342	Myomvolumen _{Post-FU}	0,6600
Myomvolumen _{Prä}	0,7019	Myomvolumen _{Post}	0,5239
Myomvolumen _{FU}	0,2401	Myom-PF _{Prä}	0,4125
Myom-PF _{Post}	0,6495	Myom-PF _{FU}	0,7513
Myom-PF _{Prä-FU}	0,2052	Myom-PF _{Prä-Post}	0,3344
Myom-PF _{Post-FU}	0,6379	Myom-MTT _{Prä}	0,4558
Myom-MTT _{Prä-FU}	0,6069	Myom-MTT _{Prä-Post}	0,2058
Myom-MTT _{Post-FU}	0,8360	Myom-VoD _{Prä}	0,3773
Myom-VoD _{Prä-FU}	0,1945	Myom-VoD _{Prä-Post}	0,2593
Myom-VoD _{Post-FU}	0,5988		

4 DISKUSSION

4.1 Behandelte und untersuchte Patientinnen

Die in diese Studie eingeschlossenen Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Uterusarterienembolisation durchschnittlich $46,9 \pm 3,8$ Jahre alt. Somit lag das Alter der Patientinnen dieser Studie lediglich geringfügig über dem Durchschnitt anderer Studien. Bei der Embolisation lag das Durchschnittsalter der Patientinnen der Emmy-Studie von de Bruijn et al. bei $44,6 \pm 4,8$ Jahren.⁸³ Die Beobachtungen von Goodwin et al. an 2112 Patientinnen zeigten ein Durchschnittsalter von $43,49 \pm 5,69$ bei der Embolisation.⁶³

Die Behandlung erfolgte elektiv und symptomorientiert. Relevante Indikationen, die eine Behandlung mittels Uterusarterienembolisation rechtfertigten, waren u.a. Hypermenorrhoe mit/ohne substitutionspflichtigem Eisenmangel, Pollakisurie, Defäkationsprobleme, persistierender abdomineller Druck und Fremdkörpergefühl. Uterusmyome wachsen unter anderem durch den langfristigen Einfluss von Progesteron und Östrogenen.²⁷ Deshalb ist die Prävalenz symptomatischer Uterusmyome im prämenopausalen Alter am höchsten.²⁶ Nach der Menopause nehmen diese Symptome jedoch zumeist wieder ab. Es zeigt sich, dass die Hospitalisierungsraten bei Uterusmyomen im Alter von 40-49 Jahren am höchsten sind und darauf folgend wieder abnehmen.⁸⁴

Die Mehrheit der Frauen erleben das Klimakterium im Alter von 45 bis 55.⁸⁵ Nach einer Metaanalyse von Schoenaker et al. tritt die Menopause in Europa durchschnittlich im Alter von 49 bis 51 Jahren ein.⁸⁶ Das Durchschnittsalter der hier beobachteten Patientinnen lag bei 48,1 Jahren. Im Fragebogen gaben 77,8 % der Befragten an, weiterhin monatliche Regelblutungen zu haben. Die restlichen 22,2 Prozent schienen somit in der postmenopausalen Phase zu sein. Innerhalb dieser Patientinnengruppe betrug das mittlere Alter allerdings 51,5 Jahre und lag somit über dem oben genannten Durchschnittsalter der Menopause. Somit scheint es am Wahrscheinlichsten, dass der postmenopausale Status auf das natürliche Klimakterium zurückzuführen war. Eine Induktion der Menopause durch die Uterusarterienembolisation ist hingegen unwahrscheinlich.

Bei allen behandelten Frauen war die Familienplanung vor Behandlungsbeginn abgeschlossen. Frauen mit Kinderwunsch wurde nach aktueller Studienlage an der UMM keine Uterusmyomembolisation empfohlen (s. Abschnitt Komplikationen).

4.2 Patientinnenzufriedenheit mit der Behandlung

Bei Betrachtung der Antworten zur Patientinnenzufriedenheit wird deutlich, dass 88,9 % der behandelten Patientinnen sehr zufrieden waren, 11,1 % allerdings nicht. Dass 77,8 % der Frauen das Verfahren ohne Einschränkungen und weitere 16,7 % mit Einschränkungen weiterempfehlen würden, unterstreicht die hohe Rate an Zufriedenheit.

Eine Studie von Hamoda et al. erreichte ähnliche Werte in der Langzeitbetrachtung nach Uterusmyomembolisation. In jener Studie gaben 83,8 % der Frauen bei einer Befragung 2 bis 6 Jahre nach dem Eingriff und 77,5 % der Frauen bei einer Befragung 9 bis 14 Jahre nach dem Eingriff an, dass sie die Behandlung einer Freundin empfehlen würden.⁸⁷ In der von Dutton et al. publizierten HOPEFUL Studie zeigte sich bezüglich dieser Thematik ein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Hysterektomie und UAE. Während 86 % der mit UAE behandelten Patientinnen die Behandlung einer Freundin empfehlen würden, waren es bei den hysterektomierten Patientinnen nur 70 %.⁸⁸ Das von de Bruijn et al. veröffentlichte EMMY-Trial zeigte diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied, jedoch hohe Zufriedenheitsraten von 78 % bzw. 87 % bei UAE bzw. Hysterektomie.⁸³

Die beschriebenen Zufriedenheitswerte waren hoch und lagen auf einem ähnlichen Niveau mit den Erkenntnissen anderer Studien. Daraus lässt sich schließen, dass die Behandlung durch UAE an der Universitätsmedizin Mannheim diesbezüglich ähnliche Erfolge erzielt wie andere Zentren. Hamoda et al. zeigten jedoch, dass die Zufriedenheit mit dem Verfahren bei der langfristigen (9-14 Jahre nach Behandlung) etwas niedriger war als bei der mittelfristigen Betrachtung (2-6 Jahre nach Behandlung). Für die sinkende Zufriedenheit verantwortlich waren am wahrscheinlichsten ein unerfüllter Kinderwunsch (auch Frauen mit nicht abgeschlossener Familienplanung wurde eine Embolisation angeboten) und die Notwendigkeit eines Wiedereingriffs. Bei manchen Myomen wird durch die UAE nur eine partielle Infarzierung erreicht, sodass eine Rekanalisierung des unvollständig devaskularisierten Myoms möglich ist. Dies zeigt sich oftmals früh nach dem Eingriff.

In der EMMY-Study mit 10 Jahren Follow Up wurden 68 % der sekundären Hysterektomien bereits in den ersten zwei Jahren durchgeführt.⁸³ Ebenfalls können im Uterus auch nach Embolisation neue Myome entstehen, die für ein Wiederkehren der Symptomatik verantwortlich sein können. Allerdings ist dies vor allem prämenopausal zu erwarten, während in der Menopause die Myome zumeist schrumpfen.⁸⁹

Das analysierte Kollektiv bei Hamoda et al. beinhaltete deutlich jüngere Frauen (Mittelwert des Alters: $43 \pm 5,58$ Jahre) im Vergleich zu der Untersuchung an der UMM. Sogar Frauen mit bestehendem Kinderwunsch wurden dort mit UAE behandelt. Das Ausbleiben einer erfolgreichen Schwangerschaft mag zur langfristigen Unzufriedenheit mit der Behandlung beigetragen haben. Möglicherweise wurde nicht ausreichend über die geringe Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft nach UAE aufgeklärt. Bei 28,8 % der Patientinnen wurde eine chirurgische Folgebehandlung notwendig. An der UMM wird lediglich älteren Frauen und insbesondere Frauen mit abgeschlossenem Kinderwunsch, eine UAE angeboten, was sich konsekutiv auch im Durchschnittsalter der embolisierten Patientinnen bemerkbar macht. Die Zeit zwischen Durchführung der Embolisation und Eintritt der Menopause war somit kürzer als bei den Patientinnen von Hamoda et.al. Aufgrund des hormonabhängigen Wachstums der Myome ist davon auszugehen, dass die Dauer der postinterventionellen Hormonexposition einen starken Einfluss auf ein mögliches Rezidiv der Beschwerden hat. Somit ist trotz der lediglich mittelfristigen Befragung (durchschnittlich 14,8 Monate nach der UAE) nicht mit einem deutlichen Absinken der Zufriedenheit in unserem Patientinnenkollektiv zu rechnen.

Im Gegensatz zu dem chirurgischen Verfahren der Hysterektomie ist die minimalinvasive radiologische Behandlung durch UAE eine symptomorientierte Therapie, die nicht bei allen Patientinnen die erwünschte Beschwerdefreiheit einleitet. Somit benötigen manche Patientinnen eine weiterführende hormonelle, minimalinvasive oder chirurgische Behandlung. Gemäß Literatur ist die Notwendigkeit eines erneuten Eingriffs nach Hysterektomie oder Myomektomie deutlich geringer.^{69, 90, 91} Eine sekundäre Hysterektomie aufgrund von Behandlungsversagen nach UAE wurde in der oben genannten EMMY-Langzeitstudie in 28,4 % der Fälle durchgeführt.⁸³ Eine andere Studie zeigte in den drei Jahren nach UAE bei ca. 14,4 % der Patientinnen nachfolgende operative oder interventionelle Behandlungen.⁶³ Die

Reinterventionsraten im Vergleich zur HIFU-Behandlung (66,7 % bzw. 47 %) zeigten sich jedoch signifikant geringer nach UAE (12,2 % bzw. 7 %).^{92, 93}

Von den in dieser Arbeit betrachteten Patientinnen benötigte keine eine chirurgische Anschlussbehandlung. Dies ist teilweise auf den kurzen Beobachtungszeitraum, aber wahrscheinlich auch auf die hohe Qualität der Behandlung zurückzuführen.

4.3 Myomassoziierte Symptome vor und nach der Uterusmyomembolisation

Viele Studien haben die Wirksamkeit der Uterusarterienembolisation belegt. Eine 2013 veröffentlichte Langzeitstudie mit 380 Frauen und einem medianen Beobachtungszeitraum von 5,7 Jahren zeigte eine Kontrolle der myombedingten Symptome und eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität bei 75 % der Frauen nach UAE.⁹⁴ Eine andere Studie mit 2002 Patientinnen ermittelte durch Fragebögen eine enorme Verbesserung der Lebensqualität innerhalb von drei Jahren bei 85,3 % der Frauen.⁶³

Im Vergleich zu den anderen Verfahren zeigten sich keine deutlichen Unterschiede in der Fähigkeit der Symptomkontrolle. So ergab eine randomisierte Langzeitstudie 10 Jahre nach UAE bzw. Hysterektomie (EMMY-Trial) eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität ohne signifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsmethoden.⁸³ Eine Metaanalyse von Gupta et al. kam zum gleichen Ergebnis.⁹¹ Eine andere Studie an 1108 Patientinnen (HOPEFUL-Study) zeigte eine Beschwerdelinderung bei 80 % der Patientinnen nach UAE, jedoch bei 89 % der Patientinnen nach Hysterektomie.⁸⁸

Im Vergleich zur organerhaltenden Chirurgie zeigte eine Arbeit von Siskin et al. sechs Monate nach dem Eingriff eine Besserung der tumorbedingten Symptomatik bei 88,3 % Patientinnen nach UAE und bei 75,4 % der Frauen nach Myomektomie.⁹⁵ Auch in den Beobachtungen von Narayan et al. wurde durch UAE eine bessere Symptomkontrolle als durch Myomektomie erreicht.⁹⁶ Bei der Symptomkontrolle ist die Uterusmyomembolisation auch der Behandlung mit HIFU deutlich überlegen.^{92, 93}

4.3.1 Eisenmangelanämie

Die Befragung der Patientinnen ergab, dass bei 55,6 % der untersuchten Frauen eine Eisenmangelanämie bekannt war. Nach Herold et al. ist Anämie definiert als verminderte Hämoglobinkonzentration oder erniedrigten Hämatokrit unter die Norm (für Frauen: Hb<12 g/dl, Hämatokrit<38 %).⁹⁷ Wenn dem ein Mangel an Eisen-Ionen

zugrunde liegt, spricht man von einer Eisenmangelanämie. Diese ist am häufigsten zurückzuführen auf transvaginale Blutungen bei der Frau.⁹⁷ Bei Frauen mit symptomatischen Uterusmyomen treten überproportional häufig verstärkte Menstruationsblutungen auf. Diese können durch Eisenverluste zu einer Eisenmangelanämie führen. Eine epidemiologische Studie in Frankreich von Fernandez et al. beschrieb bei 8 % der 46.126 aufgrund von Uterusmyomen hospitalisierten Patientinnen eine Anämie.⁹⁸ Bei jener Arbeit wurden jedoch nur die in Computerdatenbanken gespeicherten ICD-Diagnosen ausgewertet. Laut Eisele et al. besteht bereits bei 5 bis 7 % aller gesunden und erkrankten deutschen Frauen im Alter von 45-54 eine Anämie.⁹⁹

Somit erscheint der in der Befragung dieser Arbeit erhobene Wert sehr hoch. Dies könnte unter anderem darauf zurückzuführen sein, dass eine direkte Patientinnenbefragung stattgefunden hat. Überinterpretation ärztlicher Aussagen oder fehlendes fachkundliches Verständnis der Begriffe könnten eine falsche Einschätzung der Patientinnen bedingen. Es ist wahrscheinlich, dass der Anteil bei Analyse der Krankenakten oder Laborwerte niedriger ausgefallen wäre. Die besonders schwere Symptomatik, die zur Notwendigkeit des Eingriffs geführt hat, könnte allerdings auch mit einer manifesten Eisenmangelanämie zusammengehangen haben.

4.3.2 Schmerzen in Zusammenhang mit Geschlechtsverkehr

Für viele Patientinnen stellen negative Auswirkungen auf ihre Sexualität und ein möglicher Verlust ihrer Weiblichkeit ein relevantes Hauptargument gegen eine Hysterektomie dar. Zwar beschrieb Thakar in einer Metastudie von 2015, dass die sexuelle Funktion nach Hysterektomie leicht gebessert bis gleichbleibend war¹⁰⁰, jedoch gehen viele Autoren von häufigen Störungen der sexuellen Funktion aus. Die Ursachen dafür liegen wahrscheinlich in einer intraoperativen Schädigung der sensiblen Nerven, Vernarbung oder Verkürzung der Vagina. So offenbarte eine tunesische Studie aus dem Jahre 2014 eine emotionale Gleichgültigkeit bezüglich Geschlechtsverkehr bei 38,6 % der 70 Patientinnen nach Hysterektomie.¹⁰¹

In einer Studie mit 150 Frauen, die aufgrund gutartiger Erkrankungen durch Hysterektomie behandelt wurden, zeigten Goktas et al. eine durchschnittliche Verschlechterung der FSFI-Komponente „Schmerz“ um 0,74 (von 6,77 auf 6,03).¹⁰² Dies veranschaulicht, dass in dem untersuchten Kollektiv zwar Geschlechtsverkehrsassoziierter Schmerz kein Leitsymptom war, dieser jedoch nach der Operation

vermehrt auftrat. Ein Vergleich der sexuellen Funktion nach Uterusembolisation und Hysterektomie im Rahmen der EMMY Studie erbrachte lediglich nach UAE eine signifikante Verbesserung des FSFI-Score nach Therapie.¹⁰³ Radosa et al. fanden zudem eine signifikante Verbesserung der sexuellen Funktion nach Myomektomie.¹⁰⁴ Somit wird deutlich, dass das traditionelle Verfahren der Hysterektomie im Bereich der Verbesserung der sexuellen Funktion den weniger invasiven Verfahren UAE und Myomektomie unterlegen ist.

Unsere Befragung ergab eine Verbesserung der Schmerzen während bzw. nach dem Geschlechtsverkehr bei 33,3 % bzw. 27,8 % der Patientinnen. Der FSFI-Score diesbezüglich besserte sich im Mittel um 0,33 (3,56→3,89) bzw. 0,16 (4,06→4,22). Über die Hälfte (55,6 %) der Patientinnen gab jedoch an, bereits vor der UAE kaum Schmerzen nach dem Geschlechtsverkehr gehabt zu haben. Auch Schmerzen während des Geschlechtsverkehrs waren für 38,9 % bereits präinterventionell nicht Teil des Beschwerdekompleses. Somit fallen die individuellen Verbesserungen im Gesamtkollektiv weniger deutlich auf.

Auch andere Untersuchungen, wie die von Kovacsik et al. publizierte EFUZEN-Studie und die Betrachtungen von Voogt et al., ergaben eine signifikante Verbesserung der Schmerzsymptomatik während und nach dem Geschlechtsverkehr durch die UAE-Behandlung.^{105, 106} Bei Kovacsik et al. stellte sich dies in einer durchschnittlichen Erhöhung des FSFI Scores für die Komponente Schmerz von 1,68 dar (vor der UAE: 3,29; danach: 4,94). Auch andere Bereiche der Sexualität (Lust, Befriedigung etc.) verbesserten sich nach der Uterusmyomembolisation, sodass bei 78,8 % der Patientinnen eine Verbesserung des Scores beobachtet wurde.¹⁰⁵ Da in der Patientinnenuntersuchung an der UMM ein modifizierter individualisierter Fragebogen eingesetzt wurde, wurden nicht alle Fragen und Parameter des FSFI abgefragt. Dies führte womöglich zu einer Verzerrung der Ergebnisse und erschwert den Vergleich.

Die in unseren Beobachtungen festgestellte signifikante Verbesserung der sexuellen Schmerzsymptomatik steht in Einklang mit anderen Forschungsergebnissen.^{105, 106} Jedoch fiel die Veränderung geringer aus als in anderen Studien. Dies lag unter anderem daran, dass bei den beobachteten Frauen diese Komponente des Beschwerdekompleses bereits vor der Behandlung wenig ausgeprägt war. Zudem sei gesagt, dass Frauen ohne sexuelle Aktivität, welche in der Kohorte dieser Studie registriert wurden, den FSFI-Score stark nach unten beeinflussen. Die sexuelle

Inaktivität war jedoch nicht zwingend auf die Symptomatik der Uterusmyome zurückzuführen.

Zusammenfassend stellt Dyspareunie und eine eingeschränkte sexuelle Funktion ein häufiges Beschwerdebild bei Uterusmyomen dar, welches durch UAE-Behandlung wirksam verbessert werden kann. Dies zeigte sich in unseren Beobachtungen weniger ausgeprägt als in anderen Erhebungen. Die zusätzliche Betrachtung anderer Komponenten der Sexualität hätte wahrscheinlich weitere Verbesserungen durch die UAE dargestellt.

4.3.3 Menstruationsbeschwerden: Dysmenorrhö und Hypermenorrhö

Die Ergebnisse unserer Studie zeigten bei 81,3 % (bzw. 72,2 %, s.o.) der Patientinnen eine Verbesserung der Dysmenorrhö. Die menstruationsbedingten Schmerzen wurden bereits vor dem Eingriff sehr unterschiedlich angegeben. Das lag neben der individuellen Ausprägung des Beschwerdekompleses auch an der subjektiven Schmerzwahrnehmung der Patientinnen.¹⁰⁷ Jedoch wurde deutlich, dass bei fast allen Patientinnen Dysmenorrhö Teil des Beschwerdekompleses und diese häufig stark ausgeprägt war. In unseren Beobachtungen dominierten höhere Schmerzintensitäten, was sich auch im Durchschnittswert von 6,4 niederschlägt.

Dysmenorrhö ist das häufigste gynäkologische Symptom bei Frauen aller Altersstufen.¹⁰⁸ Neben idiopathischem Auftreten kann es auch durch andere Erkrankungen hervorgerufen werden. Zu den häufigsten Ursachen der sekundären Dysmenorrhö zählen Endometriose, Adenomyosis uteri, pelvine Entzündungen (Pelvic Inflammatory Disease, PID) und Uterusmyome.¹⁰⁹

David et al. beschrieben, dass Dysmenorrhö zu den drei häufigsten Symptomen bei Uterusmyomen zählt.¹⁹ In jener 2016 veröffentlichten Studie wurde die Schmerzstärke zumeist als leicht (1-3 von 10) angegeben. Die Ausprägung der Dysmenorrhö bei Myomen scheint bei einem Durchmesser <5cm und submuköser Lage besonders stark zu sein.¹⁹ Ähnlich wie unsere Beobachtungen erfassten auch Salehi et al. und Pron et al. eine Verbesserung der Dysmenorrhö durch Uterusmyomembolisation bei 80,6 % bzw. 77 % der Patientinnen, die zuvor an dieser Symptomatik gelitten hatten.^{110, 111}

Die Hysterektomie ist ebenfalls eine potente Behandlung der dysmenorrhöischen Beschwerden. Menstruationsblutungen sind aufgrund des entnommenen Uterus nicht mehr möglich und auch die zyklusabhängigen Schmerzen werden wirksam kontrolliert. So beobachteten Berner et al., dass nach der Hysterektomie nur noch 7 bis 10 % der

Patientinnen unter zyklusabhängigen Schmerzen litten. Durchschnittlich wurden diese im Vergleich zum präoperativen Zustand um 5,8-6 (Numerische Ratingskala, 0-10) gesenkt.¹¹² Auch die Therapie mit HIFU oder Myomektomie kann dysmenorrhöische Beschwerden kontrollieren.^{26, 35}

Somit war auch in unseren Beobachtungen Dysmenorrhö eines der führenden Symptome, welches durch die Embolisationsbehandlung teilweise oder komplett kontrolliert werden konnte. Im Vergleich zu anderen Studien nach Uterusmyomembolisation konnten wir in unseren Beobachtungen ähnliche Verbesserungen der Dysmenorrhö registrieren. Die Schmerzverbesserung lag mit durchschnittlich 3,8 (NRS, 0-10) unter dem, was laut Literatur durch Hysterektomie erreicht werden kann.

Aufgrund der vollständigen Entnahme des Uterus ist die Hysterektomie dazu geeignet, dysmenorrhöische Beschwerden vollkommen zu verhindern. Jedoch kommen mögliche Einschränkungen der Lebensqualität durch Komplikationen wie Vaginalprolaps¹¹³ oder Narbenschmerzen¹¹⁴ hinzu.

Die Vorteile der UAE liegen jedoch gerade im Organerhalt und der minimalen Invasivität. Im Vergleich mit chirurgischen Therapiemöglichkeiten zeigten sich, bezüglich der Komplikationen, oftmals Vorteile bei der UAE. So trat bei einer prospektiven, multizentrischen Studie bei 42 % der Patientinnen nach Myomektomie mindestens eine Komplikation ein.⁹⁵ Nach Myomembolisation war dies nur bei 26 % der Patientinnen der Fall.⁹⁵ Im Vergleich zur Hysterektomie beobachteten Gupta et al. in ihren Beobachtungen keinen signifikanten Unterschied der Komplikationsrisiken beider Verfahren oder gar eine höhere Rate an Minor-Komplikationen bei UAE.⁹¹ Jedoch sahen mehrere Studien das Risiko behandlungsbedürftiger Major-Komplikationen, wie Wundinfektionen und transfusionspflichtiger Blutungen, bei UAE deutlich reduziert.^{90, 96} Zudem zeigte eine Beobachtung an 9581 Frauen mit Myomen ein erhöhtes Risiko für psychische Erkrankungen nach Hysterektomie im Vergleich zu Uterus-erhaltenden Methoden.¹¹⁵

77,8 % der beobachteten Frauen gaben an, vor der UAE-Behandlung an verstärkten Menstruationsblutungen gelitten zu haben. Bei weit über der Hälfte dieser Patientinnen (78,6 %) wurde durch die UAE eine vollständige Kontrolle dieses Symptoms erreicht.

Der Begriff Hypermenorrhö beschreibt, laut Pschyrembel, „verstärkte Menstruationsblutungen bei normalem Zyklus und normaler Menstruationsdauer“.¹¹⁶ Menorrhagie wiederum beschreibt eine „verlängerte und verstärkte Menstruationsblutung bei normalem Zyklus“.¹¹⁶ Laut dem Oxford Medical Dictionary beschreibt der englische Begriff „menorrhagia“ jedoch abnormal starke Menstruationsblutungen, die mit verlängerter Menstruationsdauer auftreten können, aber nicht müssen.¹¹⁷ Diese Unstimmigkeit der Terminologie ist von großer Bedeutung, da fast alle Vergleichsliteratur in englischer Sprache vorliegt. Da der englische Terminus „menorrhagia“ Hypermenorrhö beinhaltet, wurde auch Literatur zurate gezogen, die sich bei fehlender Differenzierung auf den Begriff „menorrhagia“ bezog.

Hypermenorrhö gilt neben Dysmenorrhö und prämenstruellen Schmerzen als das häufigste Symptom bei Uterusmyomen.¹⁹ Jedoch gibt es auch diverse andere Auslöser dieser Symptomatik, wie Endometriose, Endometritis oder Blutgerinnungsstörungen. 66,1 % der von Salehi et al. beobachteten Patientinnen mit Uterusmyomen litten vor Uterusmyomembolisation an Hypermenorrhö.¹¹⁰ In der multizentrischen Studie von Pron et al. waren es 80 %.¹¹⁸ Die hypermenorrhöischen Beschwerden verbesserten sich in 91,8 % bzw. 83 %.^{110, 111} Die in unserer Studie beobachteten 78,6 % lagen zwar unter jenen Werten, jedoch bezieht sich dieser Wert auf eine vollständige Symptomkontrolle. Wahrscheinlich läge der Wert bei Erfragung von Symptombesserung höher.

Zu diskutieren bleibt an dieser Stelle, warum bei manchen Patientinnen keine Verbesserung der Menstruationssymptomatik eintrat und eine Patientin gar eine Verschlechterung der Schmerzen angab. Möglicherweise ist das darauf zurückzuführen, dass die Beschwerdesymptomatik nicht in erster Linie durch die Uterusmyome verursacht wurde. Endometriose oder eine Hyperplasie der Endometriumschleimhaut können ebenfalls abdominelle Schmerzen, vergesellschaftet mit Hypermenorrhöen und Eisenmangel, hervorrufen.¹¹⁹ In diesen Fällen wären tatsächlich andere Therapien als die UAE zu diskutieren.

Andererseits gibt es bei praktisch jeder medizinischen Behandlung Patienten, bei denen die Behandlung nicht die erhoffte Wirkung erzielt, die sogenannten Therapieversager/Therapieversagerinnen. Scheurig-Münkler et al. kategorisierten Patientinnen mit gleichgebliebenen, zurückgekehrten oder verschlimmerten

Symptomen oder mit der Notwendigkeit einer radiologischen oder chirurgischen Reintervention als Therapieversagerinnen. Ihre Beobachtungen an 115 Patientinnen zeigten, dass die Therapie mit UAE bei Frauen mit alleiniger Blutungssymptomatik häufiger versagte als bei Frauen, die neben der Blutungssymptomatik auch Beschwerden durch die Tumormasse selbst (Druckgefühl, Verstopfung, etc.) angaben.¹²⁰ Zudem war eine inkomplette Infarzierung des Myoms in der MRT zwei bis drei Tage nach dem Eingriff mit einem erhöhten Risiko für Therapieversagen assoziiert.¹²⁰ Die inkomplette Infarzierung kann zum Beispiel durch irreguläre oder aberrante Blutversorgung der Myome oder inkomplette Okklusion der uterinen Gefäße entstehen. Ebenfalls kann eine Embolisation, die, beispielsweise bei zu früher Beendigung, nicht zu einer kompletten Devaskularisation des myometralen arteriellen Gefäßplexus führt, eine schnelle Rekanalisierung des Embolisationsgebietes begünstigen. In unseren Beobachtungen wurden drei von 18 Patientinnen (16,7 %) in Bezug auf Dysmenorrhö als Therapieversagerinnen eingeordnet. Scheurig-Münkler et al. beschrieben ein Therapieversagen bei 18 von 96 Patientinnen (19 %) im ca. siebenjährigen Follow Up. Auch andere Studien zeigen ähnlich hohe Reinterventionenraten aufgrund von Therapieversagen.^{63, 83} Somit zeigt sich in unserem Kollektiv eine mit anderen Studien vergleichbar hohe Rate an Therapieversagerinnen. Möglicherweise würde eine längere Nachbeobachtungszeit nach UAE die Rate an notwendig werdenden Reinterventionen erhöhen. Dieser Aspekt war in unserer Erhebung, bei relativ kurzer Nachbeobachtungszeit, nicht zu beantworten.

4.4 Uterus- und Myomvolumina im Verlauf der Beobachtungen

4.4.1 Das Uterusvolumen

Das durchschnittliche Volumen der gesamten Gebärmutter lag in der präinterventionellen Bildgebung bei 663,56 ml, postinterventionell bei 614,25 ml und in der Nachbeobachtung bei 401,63 ml. Prozentual gesehen bedeutet dies eine Verringerung um 43,5 % des Ausgangsvolumens.

Hauth et al. errechneten ein durchschnittliches Uterusvolumen gesunder Frauen zwischen 41 und 50 Jahren von 56,8 ml.¹²¹ Dieses Volumen wurde allerdings durch eine Schätzformel anhand der Werte von Höhe, Tiefe und Breite berechnet. Bei der am EMMY-Trial orientierten Analyse von Stoelinga et al. betrug das durchschnittliche Uterusvolumen der Frauen, die sich aufgrund von Uterusmyomen einer UAE oder Hysterektomie unterzogen, vor dem Eingriff durchschnittlich 576 ml.¹²² Munro et al.

zeigten mit einem durchschnittlichen Uterusvolumen von 556 ml vor medikamentöser Behandlung ähnliche Werte.¹²³ In einer Studie an Frauen mit Myomen bei regulärem Menstruationszyklus lag das durchschnittliche Uterusvolumen vor Einleitung der Therapie bei 365 ml.¹²⁴

Das Volumen der Gebärmutter ist beim Vorkommen von Leiomyomen häufig vergrößert. Die Volumenreduktion des Uterus nach Uterusmyomembolisation ist durch verschiedene Mechanismen bedingt und weiterhin Gegenstand aktueller Forschung. Neben der Myominvolution (s.u.) scheinen auch andere Vorgänge, wie eine oberflächliche Endometriumnekrose, eine Bedeutung zu haben.⁵⁵

In der Studie von Campbell et al. wurde durch UAE eine durchschnittliche Reduktion des Uterusvolumens um 32,3 % erreicht.¹²⁵ In anderen Studien lag die Volumenreduktion bei bis zu 40,7 %.¹²⁶ Zum Vergleich zeigten Wijesekera et al. eine Abnahme des Volumens der Gebärmutter um durchschnittlich 80,3 % nach Myomektomie.¹²⁷

Zusammenfassend wird deutlich, dass die Uterusvolumina dieses Kollektivs vor dem Eingriff, auch im Vergleich zu anderen Studien, besonders groß waren. Es wurde eine deutliche Volumenreduktion erreicht, die im Einklang mit anderen Studien zur UAE steht.

4.4.2 Die Myomvolumina

Das durchschnittliche Volumen, der bis zu drei ausgewählten Myome pro Patientin, betrug vor dem Eingriff 83,1 ml, nach dem Eingriff 80,4 ml und in der Nachkontrolle 29,3 ml. Die relative Volumenreduktion über den gesamten Zeitraum der Beobachtungen lag durchschnittlich bei 66,4 %.

Auch andere Studien erfassten im MRT die Volumenveränderungen der Uterusmyome. Anders als in unserer Studie wurde dabei zumeist nur ein dominantes Myom pro Patientin betrachtet. Die prozentuale Volumenreduktion nach UAE reichte von durchschnittlich 35 % bei Das et al.¹²⁸ bis zu 80,5 % bei Kim et al.¹²⁹ Die Myomvolumenreduktion durch eine Behandlung mit Ulipristalacetat reichte von 12 bis 72 %.^{30, 33} Nach HIFU-Behandlung zeigten sich Volumenreduktionsraten von 29 bis 45 %.^{130, 131}

Myome sind normalerweise von einem dichten Gefäßplexus umgeben¹³² und können bei intakter Blutversorgung stetig wachsen. Die bei der UAE erreichte Okklusion der myomversorgenden Gefäße führt zur koagulativer und hyaliner Nekrose der Myome.⁵⁵

Es verbleiben devaskularisierte, geschrumpfte Massen, die im MRT deutlich als signalarme Strukturen abgrenzbar sind. Diese verbleibenden Körper können bei manchen Patientinnen aufgrund ihres raumfordernden Charakters weiterhin Beschwerden verursachen.

Nicht vollständig embolisierte, verbleibende Myome können auch nach erfolgreicher UAE weiterwachsen. Eine der beobachteten Frauen zeigte bei deutlicher Symptomverbesserung und subjektiver Zufriedenheit im Nachsorge-MRT eine größenprogrediente, inhomogene Läsion in der Fossa obturatoria. Bei gleichzeitiger Größenabnahme und Devaskularisation aller anderen embolisierten Myome ergab sich bei diesem solitärem, progredienten Befund der Verdacht auf einen malignen Tumor im kleinen Becken (Abb. 24). Aufgrund dessen wurde der Patientin zu einer Hysterektomie geraten, die wenige Wochen später erfolgte und einen benignen Befund ergab (aberrante Versorgung eines Uterusmyoms über Äste der A. iliaca interna).

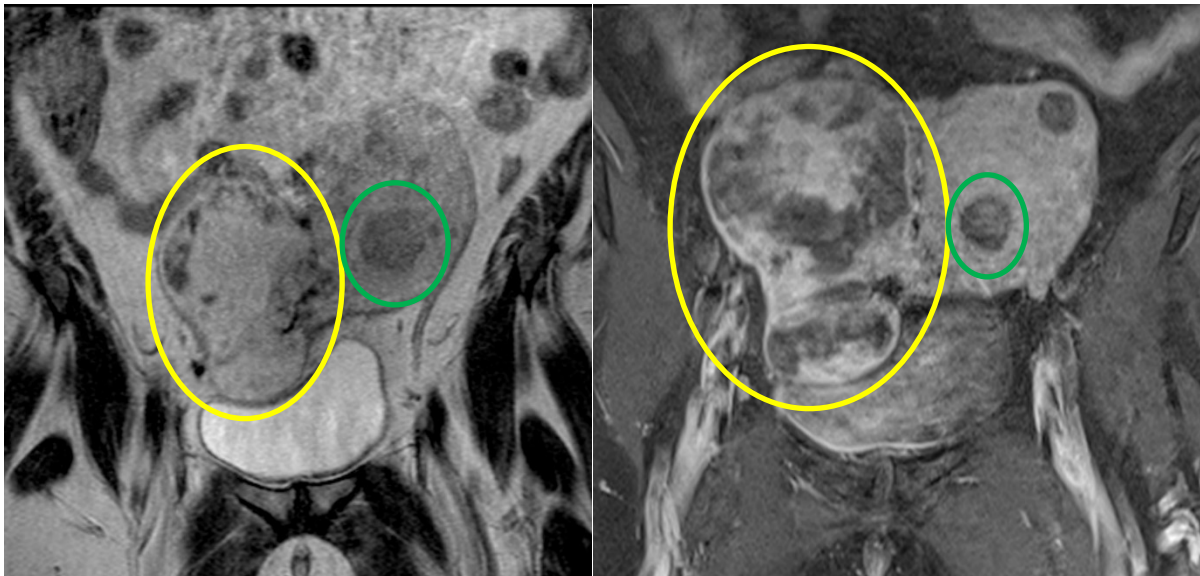


Abb. 24: Kontrastmittelgestützte, koronare, fett-saturierte, T1-gewichtete Turbo Spin Echo MRT-Bildgebung vor der Embolisation (links) und 8 Monate später (rechts). Deutlich sichtbar: ein devaskularisiertes, größenregredientes Myom (grün) und eine größenprogrediente, inhomogen kontrastmittelaufnehmende Raumforderung (gelb). (Quelle: Institut für Klinische Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Mannheim)

Zusammenfassend wird deutlich, dass unsere Untersuchungen, wie auch andere, eine deutliche Reduktion des Uterusvolumens und der Myomvolumina nach Uterusarterienembolisation ergaben. Natürlich ist die verbleibende, behandelte Gebärmutter größer als bei gesunden Frauen und bei Patientinnen nach Hysterektomie oder Myomektomie, da das gesamte Organ, inklusive infarzierter Myome, verbleibt. Die Größenreduktion von Uterus und Myomen zielt auf eine symptomorientierte Behandlung ab. Bei allen Patientinnen wurde eine Größenreduktion erreicht, wenn auch nicht immer eine Verbesserung der klinischen Symptomatik erhoben werden konnte. Dabei zeigte sich jedoch auch eine Schwäche dieser Erhebung. Bei zukünftigen Studien muss angestrebt werden, die klinischen Beschwerden und den FSFI in Form eines standardisierten Fragebogens mindestens einmal vor und nach dem Eingriff zu erfragen.

4.5 UMMPerfusion: PF, MTT, VoD im Verlauf

4.5.1 Der Plasma Flow

Der „Plasma Flow“ gibt an, wieviel Blutplasma pro Minute eine bestimmte Menge Gewebe durchfließt. Somit gibt dieser Wert Aufschluss über die Vaskularisation eines Gewebes. Während in der Literatur fast keine Arbeiten zur Perfusion bei Uterusmyomen zu finden sind, gibt es viele Forschungsarbeiten, die sich mit der MRT-Perfusionsbildgebung, beispielsweise von Karzinomen, beschäftigen.

Scherr et al. führten MRT-basierte Perfusionsanalysen an Prostatagewebe durch. Die MRT-Bilder wurden an Scannern mit 1,5 T Feldstärke akquiriert. Dabei lag der durchschnittliche Plasmafluss von malignem Prostatakarzinomgewebe bei 80,6 ml/100ml/min, während der Wert für benignes Prostatagewebe der peripheren Zone mit 27,7 ml/100ml/min angegeben wurde.¹³³ Der erhöhte „Plasma Flow“ im malignen Gewebe scheint dabei durch Vasodilatation und eine erhöhte Anzahl von Gefäßen, im Sinne einer Neoangiogenese, bedingt zu sein.¹³³ Eine ähnliche Thematik behandelten Sertdemir et al. in ihren dekonvolutionsbasierten DCE-MRT-Perfusionsanalysen.¹³⁴ In den bei 3T akquirierten Bildern zeigte sich bei Prostatakarzinomen ein mittlerer Plasmafluss von 35,1 ml/100ml/min. Bei benignem Prostatagewebe lag der Wert bei 29,5 ml/100ml/min und bei entzündetem Prostatitisgewebe bei 76,3 ml/100ml/min.¹³⁴ Die absoluten Perfusionswerte bei 3 T unterschieden sich deutlich von den bei 1,5 T erhobenen Messdaten.

Makkat et al. untersuchten die Perfusion von Brusttumoren bei 30 Frauen durch Dekonvolution von MRT-Bildserien. Anstatt des Plasmaflusses wurde in ihrer Studie der Blutfluss berechnet. Die beiden Werte sind über den Hämatokrit voneinander abhängig. Bei relativer Betrachtung von Geweben im gleichen Kollektiv sind Plasma- und Blutfluss gleichermaßen aussagekräftig. Der Blutfluss lag bei malignen Läsionen im Mittel bei 84 ml/100ml/min und bei benignen bei 23 ml/100ml/100min.¹³⁵ Die Streuung der Werte war bei malignen Läsionen deutlich größer als bei benignen Befunden. Bei den benignen Tumoren handelte es sich vor allem um Fibroadenome. Die Suche nach quantitativen Perfusionswerten aus dekonvolutionsbasierten MRT-Berechnungen zu Myomgewebe erbrachte kein Ergebnis. Jedoch führten Takahashi et al. Perfusionsanalysen an Myometrium mittels Arterial Spin Labeling (ASL) MRT durch. Unter den 14 untersuchten Frauen waren drei gesund, sieben hatten unbehandelte Uterusmyome und vier Frauen wurden aufgrund von Uterusmyomen mit GnRH-Analoga behandelt. Die ermittelten ASL-Indices zeigen die Perfusion des Myometriums im Vergleich zu quergestreiftem Muskelgewebe. Dabei zeigten sich signifikant höhere ASL-Indices in der Proliferationsphase als in der Sekretionsphase des Menstruationszyklus.¹³⁶ Anteile des Uterus, in denen Myome präsent waren, zeigten ASL-Indices, die durchschnittlich um das 4,9-fache höher waren als myomfreie Anteile des Uterus der gleichen Patientin.¹³⁶ Die GnRH-Behandlung führte zu einer mittleren Reduktion der ASL-Indices um 39 %.¹³⁶

Quantitative Werte der Myometriumsperfusion errechneten Thomassin-Naggara et al. an DCE-MRT-Bildern von 85 Frauen. Der errechnete Blutfluss lag bei postmenopausalen Frauen bei durchschnittlich 80,9 ml/min/100ml im inneren Drittel des Myometriums und 65,9 ml/min/100ml in den äußeren zwei Dritteln.¹³⁷ Bei prämenopausalen Frauen lagen die Werte bei 150,5 bzw. 136,3 ml/min/100ml.¹³⁷ Dabei waren die Werte in der Proliferationsphase signifikant höher als in der Sekretionsphase.

Der „Plasma Flow“ im gesunden Uterusgewebe lag in unseren Beobachtungen durchschnittlich bei 49,5 ml/100ml/min. Dass es keine signifikanten Unterschiede der Perfusion zwischen den drei Untersuchungszeiträumen gab, zeigt dabei, dass die Durchblutung des gesunden Uterusgewebes durch die Embolisation der Arterie keinen Schaden genommen hat. Die zum Zeitpunkt der Untersuchung vorliegende Menstruationsphase wurde nicht erfasst. Der ermittelte Wert lag damit höher als die oben erläuterten Vergleichswerte für benignes und malignes Prostatagewebe und

benignes Brustgewebe. Dies spricht für gute Durchblutung und eine hohe Anzahl an Blutgefäßen in der Gebärmutter. Bei unseren Beobachtungen lag der mittlere im Myom gemessene „Plasma Flow“ vor der Uterusarterienembolisation bei 64,4 ml/100/min. Entsprechend beobachteten Takahashi et al. eine deutlich höhere Durchblutung des Myomgewebes im Vergleich zum gesunden Uterusgewebe.¹³⁶ Es zeigt sich eine größere Streuung der Werte bei den Myomen als beim gesunden Uterusgewebe. Dies äußert sich u.a. durch die Standardabweichung: 27,7 ml/100ml/min beim gesunden Uterusgewebe vs. 55,4 ml/100ml/min beim Myomgewebe. Analog zu den Beobachtungen von Makkat et al. könnte dies auf eine erhöhte Variabilität der Blutversorgung von Myomen zurückzuführen sein.

In der Bildgebung nach UAE sank der mittlere „Plasma Flow“ deutlich auf 12,7 ml/100ml/min ab und blieb in der Nachsorgebildgebung bei ähnlichen Werten (durchschnittlich 19,9 ml/100ml/min). Diese Werte betragen weniger als ein Drittel der Ausgangswerte und weniger als die Hälfte des Vergleichswertes für gesundes Uterusgewebe. Auch im Vergleich mit den oben erläuterten Studien waren die nach der Embolisation erhobenen Plasmaflüsse niedriger als bei allen oben genannten Geweben. Dies verdeutlicht, dass die Myome durch den interventionellen Eingriff weitgehend devaskularisiert wurden.

4.5.2 Die Mean Transit Time

Die „Mean Transit Time“ beschreibt die Zeit, die Blutbestandteile benötigen um das Kapillarnetz eines bestimmten Gewebes zu durchqueren. Eine lange Verweildauer im Gewebe ermöglicht mehr Gasaustausch zwischen Gewebe und Erythrozyten als bei kürzerer Verweildauer. Wie beim „Plasma Flow“ finden sich in der gängigen Literatur keine Referenzwerte für die MTT bei Uterusmyomen. Jedoch beschrieben verschiedenste Studien die „Mean Transit Time“ anderer Gewebe.

Sertdemir et al. zeigten bei den oben beschriebenen Analysen an 3T-Bildserien Werte von 204,5 s im gesunden und 97,8 s im karzinomatösen Prostatagewebe.¹³⁴ Zurückzuführen ist dies wahrscheinlich auf den vermehrten vaskulären Raum und den erhöhten Blutfluss im karzinomatösem Prostatagewebe.¹³³ Bei den Perfusionsanalysen von Makkat et al. (s.o.) ergaben sich durchschnittliche Werte von 28 s in malignem und 47 s in benignem Brustgewebe.¹³⁵

Auch in der zerebralen Bildgebung wird die MTT genutzt, beispielsweise zur Einschätzung des zerebralen Blutflusses. Die „Mean Transit Time“ steigt an, wenn die

zerebrale Durchblutung abnimmt und sinkt nach Reperfusion wieder auf normale oder sehr niedrige Werte ab.¹³⁸ Jedoch zeigten sich auch Beispiele kürzerer MTT nach zerebraler Minderperfusion.¹³⁹

Bei den von uns betrachteten Patientinnen lag die MTT des gesunden Uterusgewebes durchschnittlich bei 49,4 s und unterschied sich nicht signifikant zwischen den Untersuchungszeitpunkten. Dies legt ebenfalls nahe, dass es zu keiner Veränderung des vaskulären Bettes oder der Blutversorgung des gesunden Uterusgewebes gekommen ist. Der von uns erhobene Wert lag auf einem ähnlichen Niveau wie die von Makkat et al. angegebene MTT von benignen Brustläsionen. Die Datenlage für die „Mean Transit Time“ von Prostatagewebe erscheint beim Vergleich der oben genannten Studien sehr heterogen und deshalb schlecht vergleichbar.

Zum Vergleich dient jedoch die MTT der unbehandelten Uterusmyome. Mit einem durchschnittlichen Wert von 54,1 s war diese ein wenig länger als bei gesundem Uterusgewebe. Alle oben genannten Studien an anderen Organen registrierten kürzere „Mean Transit Time“ in karzinomatösem Gewebe als im benignen Gewebe. Dabei ist davon auszugehen, dass die Karzinome stärker durchblutet werden als die benignen Gewebe. Eine starke Durchblutung erwarten wir auch bei Myomen im Vergleich zum gesunden Uterusgewebe. Die MTTs des Myomgewebes nach der interventionellen Behandlung lagen durchschnittlich bei 6 s postinterventionell und bei 10,6 s im Follow Up. Somit zeigten auch diese Werte einen Trend, der in Betrachtung der Studien anderer Gewebe nicht zu erwarten war. In den Studien an Prostata- oder Brustgewebe durchwanderten Blutkomponenten karzinomatöses Gewebe schneller als benignes. In unseren Beobachtungen zeigte sich der Trend, dass die Durchwanderungszeit im unbehandelten Myomgewebe länger ist als im gesunden Uterusgewebe. Nach Embolisation können die Blutkomponenten das infarzierte Myomgewebe anscheinend schneller durchqueren. Möglicherweise könnte dies durch den gesunkenen Sauerstoffbedarf des infarzierten Gewebes und eine geringere Anzahl an Kapillaren bedingt sein.

4.5.3 Das Volume of Distribution

Das „Volume of Distribution“ beschreibt das Volumen, in dem sich das Kontrastmittel verteilt, das sich durchschnittlich in einer definierten Menge Gewebe befindet. Da das in den MRT-Untersuchungen genutzte Kontrastmittel zwar extrazellulär, aber nicht

vollständig intravaskulär verbleibt, setzt sich dieses Volumen aus dem Blutplasma und den Anteilen des Gewebes zusammen, die Kontrastmittel aufnehmen.

Die erhobenen „Volume of Distribution“ in Brustläsionen bezifferten Makkat et al. auf 32 ml/100ml bei malignen und 17 ml/100ml bei benignen Tumoren.¹³⁵ Dies ließ sich wahrscheinlich auf die erhöhte Vaskularisierung des malignen Gewebes zurückführen.¹³⁵ Ein erhöhtes VoD war in ihren Beobachtungen zudem mit einem erhöhten Plasmafluss assoziiert. Andere Studien beschrieben hingegen zumeist das Blut- oder Plasmavolumen. Dieses stellt zwar einen Teil des „Volume of Distribution“ dar, ist aber nicht damit gleichzusetzen.

Das „Volume of Distribution“ des gesunden Uterusgewebes lag in unseren Beobachtungen durchschnittlich bei 39,3 ml/100ml und veränderte sich durch die Uterusarterienembolisation nicht signifikant. Somit lag es im Vergleich über den von Makkat et al. beschriebenen VoD von Brusttumoren, jedoch unter dem VoD der nicht behandelten Myome. Da das Blutvolumen einen großen Teil des VoD ausmacht, lässt sich die bessere Durchblutung der Myome als eine Komponente des vergrößerten „Volume of Distribution“ vermuten. Nach der UAE nahm das VoD deutlich ab. In der postinterventionellen Untersuchung betrug es im Mittel 1,3 ml/100ml. Bis zur Follow Up-Untersuchung stieg der Mittelwert gering auf 4,2 ml/100ml an. Zwar lässt sich dies teilweise durch die verringerte Durchblutung erklären, jedoch zeigt sich bei Myokardzellen nach Infarkt eine andere Entwicklung. Die geschädigten Zellmembranen und der durch Fibrose vergrößerte extrazelluläre Raum bewirken in diesem Gewebe eine Vergrößerung des Verteilungsvolumens.¹⁴⁰ Bei der Bildgebung infarzierter Bereiche des Herzmuskels macht man sich die Eigenschaften des Late Gadolinium Enhancement (dt. späte Gadolinium-Kontrastverstärkung) zunutze. Dies wird dadurch bedingt, dass das infarzierte Gewebe zwar langsamer gadoliniumhaltiges Kontrastmittel aufnimmt, jedoch auch langsamer wieder abgibt. Um dies darzustellen, erfolgt eine Bildgebung 10-30 Minuten nach Kontrastmittelgabe.¹⁴⁰ Die TWIST-Bildgebung unserer Beobachtungen stellt lediglich die ersten drei Minuten nach Kontrastmittelgabe dar. Diese Zeitspanne mag nicht ausgereicht haben, um eine ausreichende Kontrastmittelverteilung zur Berechnung des tatsächlichen „Volume of Distribution“ des infarzierten Myomgewebes zu ermöglichen.

Die in unseren Messungen erhobenen niedrigen Werte des VoD zeigen somit sehr wahrscheinlich die Verringerung des Blutvolumens im embolisierten Myomgewebe. Ob die von uns erhobenen Werte jedoch das wirkliche Verteilungsvolumen darstellen, ist

aufgrund einer möglicherweise erst später stattfindenden Kontrastmittelanreicherung fraglich.

4.5.4 Zusammenfassung UMMPerfusion

Die geringe Zahl der vergleichbaren Publikationen zeigt, dass die Errechnung quantitativer Perfusionswerte aus MRT-Bildserien wenig verbreitet ist. Bei Uterusmyomen ließ sich gar keine vergleichbare Arbeit finden. Auch die diesbezügliche Betrachtung anderer Organe, insbesondere im Hinblick auf benigne Raumforderungen, ist noch nicht ausreichend analysiert. Die unterschiedlichen Beobachtungen an Prostatagewebe werfen die Frage auf, wie belastbar die absolut errechneten Werte sind und ob sie einen Vergleich zwischen unterschiedlichen Berechnungsmethoden und Patient*innen ermöglichen. Gerade der Frage nach interindividueller und intermaschinellem Vergleichbarkeit sollte in Zukunft nachgegangen werden.

Die drei von UMMPerfusion berechneten Werte hängen durch die Formel $PF = VoD/MTT$ voneinander ab. Dies zeigte sich in den von uns erhobenen Werten zwar als Trend, jedoch nicht exakt. Das lag am ehesten an den multiplen Rundungsprozessen, die im Laufe der Dekonvolution angewandt werden. Die von uns erhobenen Werte lassen erkennen, dass die Werte für „Plasma Flow“, „Mean Transit Time“ und „Volume of Distribution“ von unbehandelten Myomen über denen von gesundem Uterusgewebe lagen. Nach der Behandlung durch UAE zeigten sich die Werte aller drei Größen deutlich verringert. Diese Werte lassen zwar einen Trend erkennen, es werden jedoch eindeutig weitere Studien an größeren Patientinnengruppen und mit anderer Vergleichssoftware benötigt. Gerade für die Werte der „Mean Transit Time“ und des „Volume of Distribution“ wäre dabei eine längere Untersuchungszeit sinnvoll und könnte darüber Aufschluss geben, ob sich die Beobachtungen an Uterusmyomen reproduzierbar von denen an Tumoren oder Infarktnarben anderer Gewebearten unterscheiden.

Die Entwicklung des „Plasma Flow“ würde sich durch eine Veränderung der Bildakquisition wahrscheinlich nicht verändern und zeigte bereits ein mit anderen Geweben vergleichbares Verhalten. Durch die deutliche Abnahme des Plasmaflusses im behandelten Uterusmyom wird deutlich, dass die gewünschte Drosselung der Blutzufuhr durch die UAE erreicht wurde. Da sich der „Plasma Flow“ im gesunden Uterusgewebe nach der Behandlung nicht signifikant veränderte, ist davon

auszugehen, dass die Durchblutung des gesunden Uterusgewebes durch die Embolisationsbehandlung nicht beeinträchtigt worden ist.

4.6 Zusammenhang von Symptomatik, Volumina und Perfusionswerten

Die Beobachtungen belegen, dass die Uterusarterienembolisation ein potentes Verfahren für die Behandlung symptomatischer Uterusmyome darstellt. Bei fast allen Frauen zeigte sich eine deutliche Verbesserung der Beschwerden. Ebenso ergab sich eine durchschnittliche Verringerung der Myomvolumina, des gesamten Uterusvolumens und der Blutversorgung der Myome. Diese Werte konnten durch MRT-Bilder quantitativ und objektiv erhoben werden. Die klinische Symptomatik hingegen lässt sich schwerer quantifizieren und ist durchaus subjektiv interindividuell unterschiedlich ausgeprägt. Zwar wurde die Zufriedenheit mit der Behandlung und die Dysmenorrhö mittels einer numerischen Rating Skala erhoben, jedoch handelt es sich dabei nur scheinbar um eine objektive Verhältnisskala. Zudem scheinen Patientinnen beim Behandlungserfolg ähnlich unterschiedliche Bewertungen abzugeben, wie sich auch Schmerzempfinden interindividuell deutlich unterscheiden kann.

Somit überrascht es nicht, dass sich kein quantifizierbarer Zusammenhang zwischen dem subjektiven Erfolg der Behandlung und den im MRT erhobenen Werten finden ließ. Der eine erhobene signifikante Korrelationskoeffizient erscheint aufgrund seiner Isolation als zufällig und sollte durch weitere Beobachtungen geprüft werden.

Bei Betrachtung der Dysmenorrhö zeigten sich mehrere statistisch signifikante Korrelationskoeffizienten. Diese legen nahe, dass ein hohes „Volume of Distribution“ und eine lange „Mean Transit Time“ in der postinterventionellen und Follow Up-Bildgebung mit einer großen Schmerzreduktion verbunden waren. Da sich dies in beiden postinterventionellen Bildgebungen konsistent darstellte, ist dieser Trend trotz der Limitierungen unserer Beobachtungen ernst zu nehmen und zukünftig weiter zu verfolgen. Ein hohes „Volume of Distribution“ findet sich beispielsweise auch bei Infarktarnen im Myokard.¹⁴⁰ Somit könnte auch in unseren Beobachtungen ein höheres „Volume of Distribution“ und eine längere „Mean Transit Time“ auf eine Fibrosierung des Gewebes nach erfolgreicher Embolisationsbehandlung hindeuten. Dies könnte für eine gute Schmerzlinderung sorgen. Dass eine inkomplette Infarzierung der Myome zu erhöhten Reinterventionsraten führt, zeigten Dueholm et al. bereits 2014.¹⁴¹ Interessant ist zudem, dass bei gleich hohem Anstieg der MTT und VoD der aus dem Quotienten errechnete Plasmafluss kaum verändert wird.

Dass die vielen anderen untersuchten Parameter (Volumina, „Plasma Flow“, etc.) nicht in einen quantifizierbaren Zusammenhang mit den Veränderungen der Symptomatik gesetzt werden konnten, kann mannigfaltige Gründe haben. Ein größeres Kollektiv und eine zeitlich nähere Befragung könnten sicherlich genaueren Aufschluss bringen. Jedoch ist bereits aus anderer Forschung bekannt, dass die Beschwerdesymptomatik häufig nicht unmittelbar aus den morphologischen Charakteristika hervorgeht. Lippman et al. zweifelten gar den Zusammenhang zwischen Dysmenorrhö und der Präsenz von Uterusmyomen an.¹⁴² David et al. zeigten hingegen einen Zusammenhang zwischen besonders kleinen Myomen und schwerer Dysmenorrhö.¹⁹ In unseren Beobachtungen hätten wir erwartet, dass die durch die Embolisation klein gewordenen Myome weniger Dysmenorrhö verursachen würden. Diese beiden Mechanismen könnten sich auch gegenseitig aufgehoben haben.

4.7 Stärken und Limitationen der Studie

Das Patientinnenkollektiv war mit lediglich 18 Frauen sehr klein gefasst. Es wurde angestrebt, alle Patientinnen, die seit 2011 an der Klinik mit einer UAE behandelt wurden, aufzunehmen. Da das Verfahren der UAE weiterhin nur als Therapiealternative angeboten wird, blieb die Anzahl der Patientinnen gering. Manche der behandelten Frauen konnten zudem nicht erreicht werden oder meldeten sich nicht auf die Einladung zur Studie zurück.

Ebenso limitierte die Beobachtungen, dass das MRT-Protokoll zu Beginn der Studie nicht standardisiert und somit auch qualitativ Schwankungen ausgesetzt war. Somit konnten bei vereinzelt Patientinnen die Perfusionswerte nicht zu allen Zeitpunkten berechnet werden, was die Stichproben verkleinerte. Durch die Beobachtungen dieser Studie erfolgte jedoch eine Optimierung des MRT-Protokolls, welches sich für den gegenwärtigen Diagnostik- und Therapie-Algorithmus von Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen bewährt und etabliert hat.

Ein weiterer Nachteil ergab sich daraus, dass die Frauen nur zu einem Zeitpunkt befragt wurden und dabei aus der Erinnerung Angaben zu früheren Einschränkungen machten. Der Follow Up-Zeitraum reichte dabei von drei Monaten bis zu vier Jahren. Somit lagen die erfragten Zeitpunkte unterschiedlich weit zurück, was durchaus die Antworten auf dem Fragebogen nachteilig beeinflusst haben mag. Zudem könnte sich die aktuelle Symptomatik einige Jahre nach der Behandlung wieder verändert haben, beispielsweise durch das erneute Auftreten von Myomen. Die Fragebögen enthielten

Fragen zu verschiedenen Komponenten des myombedingten Symptomkomplexes. Jedoch fiel der Vergleich zu anderen Studien leichter, wenn standardisierte Fragebögen, wie die häufig angewandten UFS-QOL und FSFI, genutzt worden wären.^{143, 144}

Eine Stärke dieser Studie liegt darin, dass alle Eingriffe von der gleichen behandelnden interventionellen Radiologin durchgeführt wurden. Somit gibt es keinen Interobserver Bias. Gleiches gilt auch für die Auswertung der kernspintomographischen Bilder.

Eine weitere Stärke dieser Studie stellt die kontinuierliche Nutzung der Kernspintomographie dar. Diese gibt als objektives Verfahren die Möglichkeit, die Größe, Ausdehnung und Lokalisation der Myome eindeutig zu bestimmen. Deshalb wird aktuell die MRT als die genaueste Bildgebung zur Detektion von Uterusmyomen angesehen.²³ Diese Studie zeigt, dass auch die Durchblutung messbar wird. MRT-Bildgebung bietet die Möglichkeit einer präziseren Darstellung von Uterusmyomen als bei der häufiger eingesetzten Sonographie.^{145, 146} Insbesondere bei der Entscheidung für oder gegen eine Uterusmyomembolisation wird die MRT benötigt, um zur korrekten Therapieentscheidung zu gelangen.¹⁴⁷

4.8 Ausblick

Es ist zu erwarten, dass sich die UAE auch in Deutschland weiter etablieren wird. Dieser Trend lässt sich in den Behandlungszahlen an der Universitätsmedizin Mannheim bereits ablesen. Diese Studie zeigt einerseits, dass eine Betrachtung des Uterus myomatosus durch das Tool UMMPerfusion auch klinisch machbar ist. Dieses kann von der Embolisation infarzierte Myome als solche identifizieren. Zukünftige Beobachtungen werden aber gebraucht, um die Aussagen der Perfusionsanalysen nutzen zu können. Eine Möglichkeit wäre es, die Entscheidung über die Notwendigkeit einer Reintervention auch von den durch UMMPerfusion berechneten Werten abhängig zu machen. Bis dahin bedarf es aber weiterer Beobachtungen, die ein größeres Kollektiv, einen längeren Beobachtungszeitraum und die Erfragung weiterer Symptome beinhalten sollten. Ebenfalls könnte die Unterscheidung benigner Myome und maligner Fibrosarkome in der Perfusionsanalyse in zukünftigen Studien beleuchtet werden.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Uterusmyome sind gutartige Tumore, die einen Großteil aller Frauen betreffen. Behandlungsbedürftig werden sie erst bei symptomatischen Beschwerden, welche bei einer Minderheit auftreten. Während die konventionelle Behandlung von Uterusmyomen in einem chirurgischen Eingriff besteht, haben sich in den letzten Jahrzehnten auch organerhaltende alternative Behandlungsmethoden etabliert. Die Uterusarterienembolisation (UAE) stellt ein sicheres, minimal-invasives Verfahren dar, das durch Infarzierung der Myome die Beschwerden kontrollieren kann.

Patientinnen, die im Zeitraum Mai 2011 bis August 2016 am Institut für Klinische Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Mannheim mit einer Uterusarterienembolisation behandelt wurden, wurden durchschnittlich 15 Monate nach dem Eingriff einer Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchung unterzogen und ihre Symptomatik mit einem standardisierten Fragebogen erfasst. Die Antworten von 18 und die MRT-Bildserien von 16 Patientinnen gingen in diese Studie ein. Gemeinsam mit der aktuellen Bildgebung wurden die präinterventionellen und postinterventionellen Bilder volumetrisch untersucht. Um die angestrebte Infarzierung der Uterusmyome quantitativ zu erfassen und diese im Zusammenhang mit dem Symptomverlauf zu analysieren, wurde das Plug-In UMMPerfusion genutzt. Dieses 2012 veröffentlichte Plug-In ermöglicht die Berechnung quantitativer Perfusionswerte mittels Dekonvolution von Dynamic Contrast Enhanced MRT-Bildern. Für diese Arbeit wurden die Perfusionswerte „Plasma Flow“ (PF), „Mean Transit Time“ (MTT) und „Volume of Distribution“ (VoD) von gesundem Uterusgewebe und von bis zu drei Myomen pro Patientin berechnet.

Die Myome zeigten nach der Behandlung signifikante Veränderungen der von UMMPerfusion errechneten Werte, während sich diese für das normale Uterusgewebe nicht signifikant änderten. Der „Plasma Flow“ des Uterusgewebes lag im Mittel bei 49,5 ml/100ml/min, während dieser im Myomgewebe von 64,4 ml/100ml/min präinterventionell auf 12,7 ml/100ml/min postinterventionell bzw. 19,9 ml/100ml/min in der Nachbeobachtung absank ($p < 0,001$). Die „Mean Transit Time“ zeigte den gleichen Trend im Uterus- (49,4 s) und im Myomgewebe (54,1 s vs. 6 s bzw. 10,6 s) ($p < 0,001$). Eine ähnliche Entwicklung fand sich beim „Volume of Distribution“ des Uterus- (39,3 ml/100ml) und des Myomgewebes (48,9 ml/100ml vs. 1,3 ml/100ml bzw.

4,2 ml/100ml) ($p < 0,001$). Somit ergaben diese Beobachtungen, dass durch die Uterusarterienembolisation eine Minimierung der Blutversorgung der Myome erreicht wurde, während diese im gesunden Uterusgewebe unverändert erhalten blieb.

Die Uterus- (663,6 ml vs. 614,2 ml vs. 401,6 ml) und die Myomvolumina (83 ml vs. 80,4 ml vs. 29,3 ml) waren bei der Follow Up-Untersuchung signifikant geringer als vor dem Eingriff ($p < 0,001$). Auch prozentual stellte sich diese Veränderung der Uterus- (100 % vs. 91,6 % vs. 56,5 %) und der Myomvolumina (100 % vs. 113,8 % vs. 33,8 %) deutlich dar. Diese Beobachtungen belegten morphologisch die Wirksamkeit der Behandlung. Übereinstimmend erbrachte die Fragebogenauswertung eine hohe Zufriedenheit der Patientinnen mit der Behandlung (bei 88,9 % $\geq 7/10$). Der Symptomverlauf zeigte eine deutliche Verbesserung der Dysmenorrhö ($p < 0,001$), der Hypermenorrhö ($p < 0,001$) und der Dyspareunie ($p = 0,028$).

Darüber hinaus ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Verbesserung der Dysmenorrhö und der MTT bzw. VOD der Myome in postinterventioneller ($p = 0,0426/p = 0,015$) und späterer Bildgebung ($p = 0,0177/p = 0,0164$) finden. Eine geringe signifikante, negative Korrelation fand sich zudem zwischen dem subjektiven Behandlungserfolg und der Differenz der „Volume of Distribution“ vom präinterventionellen und postinterventionellen Zeitpunkt ($p = 0,043$).

Eine Perfusionsanalyse nach Uterusmyomembolisation mit UMMPerfusion ist möglich und zeigt die Wirksamkeit der Behandlung. Auch die Reduzierung der Uterus- und Myomvolumina sowie die Besserung der Symptomatik unterstreichen die Wirksamkeit des Verfahrens. Die Beobachtungen der „Mean Transit Time“ und des „Volume of Distribution“ ergaben signifikante Trends, die in weiteren Studien an größeren Stichproben ebenso überprüft werden sollten wie die Zusammenhänge mit der Symptomkontrolle. Da wenig aktuelle, in Deutschland durchgeführte Studien zur Myomtherapie vorliegen, werden zudem prospektive, randomisierte Studien zum Vergleich der verschiedenen Therapiemöglichkeiten benötigt.

Die hohe Patientinnenzufriedenheit und die deutlichen Symptomverbesserungen stehen im Einklang mit vielzähligen Studien und zeigen die hohe Behandlungsqualität an der Universitätsmedizin Mannheim. Mit einer weiteren Etablierung der Uterusarterienembolisation ist zu rechnen.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Evans, P, Brunzell, S: Uterine fibroid tumors: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*, 75: 1503-8, 2007.
2. Kröncke, T: *Die Uterusarterienembolisation (UAE): Ein neues Verfahren zur Behandlung des symptomatischen Uterus myomatosus*. Med. Habilitation. Charité – Universitätsmedizin Berlin, 2006.
3. Moravek, MB, Bulun, SE: Endocrinology of uterine fibroids: steroid hormones, stem cells, and genetic contribution. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 27: 276-83, 2015.
4. David, M, Ebert, AD: Medizinischer Begriff und sein Erstbeschreiber. Rudolf Virchow (1821–1902) und die Entstehung des Begriffs „Myom“ vor 150 Jahren. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 73: 547-9, 2013.
5. Stewart, EA, Cookson, CL, Gandolfo, RA, Schulze-Rath, R: Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG*, 124: 1501-12, 2017.
6. Cramer, SF, Patel, A: The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol*, 94: 435-8, 1990.
7. Lurie, S, Piper, I, Woliovitch, I, Glezerman, M: Age-related prevalence of sonographically confirmed uterine myomas. *J Obstet Gynaecol*, 25: 42-4, 2005.
8. Templeman, C, Marshall, SF, Clarke, CA, Henderson, KD, Largent, J, Neuhausen, S, Reynolds, P, Ursin, G, Bernstein, L: Risk factors for surgically removed fibroids in a large cohort of teachers. *Fertil Steril*, 92: 1436-46, 2009.
9. Sato, F, Mori, M, Nishi, M, Kudo, R, Miyake, H: Familial aggregation of uterine myomas in Japanese women. *J Epidemiol*, 12: 249-53, 2002.
10. Takeda, T, Sakata, M, Isobe, A, Miyake, A, Nishimoto, F, Ota, Y, Kamiura, S, Kimura, T: Relationship between metabolic syndrome and uterine leiomyomas: a case-control study. *Gynecol Obstet Invest*, 66: 14-7, 2008.
11. Shen, Y, Xu, Q, Xu, J, Ren, ML, Cai, YL: Environmental exposure and risk of uterine leiomyoma: an epidemiologic survey. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 17: 3249-56, 2013.
12. Brakta, S, Diamond, JS, Al-Hendy, A, Diamond, MP, Halder, SK: Role of vitamin D in uterine fibroid biology. *Fertil Steril*, 104: 698-706, 2015.
13. Chiaffarino, F, Parazzini, F, La Vecchia, C, Marsico, S, Surace, M, Ricci, E: Use of oral contraceptives and uterine fibroids: results from a case-control study. *Br J Obstet Gynaecol*, 106: 857-60, 1999.
14. Bassaw, K, Gangar, K: Protective effect of depot-medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: a multicentre case-control study. *Br J Obstet Gynaecol*, 104: 758-9, 1997.
15. Samadi, AR, Lee, NC, Flanders, WD, Boring, JR, 3rd, Parris, EB: Risk factors for self-reported uterine fibroids: a case-control study. *Am J Public Health*, 86: 858-62, 1996.
16. Buttram, VC, Jr., Reiter, RC: Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril*, 36: 433-45, 1981.
17. Gupta, S, Jose, J, Manyonda, I: Clinical presentation of fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 22: 615-26, 2008.
18. Su, WH, Lee, WL, Cheng, MH, Yen, MS, Chao, KC, Wang, PH: Typical and atypical clinical presentation of uterine myomas. *J Chin Med Assoc*, 75: 487-93, 2012.
19. David, M, Pitz, CM, Mihaylova, A, Siedentopf, F: Myoma-associated pain frequency and intensity: a retrospective evaluation of 1548 myoma patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 199: 137-40, 2016.

20. Ertunc, D, Uzun, R, Tok, EC, Doruk, A, Dilek, S: The effect of myoma uteri and myomectomy on sexual function. *J Sex Med*, 6: 1032-8, 2009.
21. Moshesh, M, Olshan, AF, Saldana, T, Baird, D: Examining the relationship between uterine fibroids and dyspareunia among premenopausal women in the United States. *J Sex Med*, 11: 800-8, 2014.
22. Lumsden, MA, Wallace, EM: Clinical presentation of uterine fibroids. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*, 12: 177-95, 1998.
23. Murase, E, Siegelman, ES, Outwater, EK, Perez-Jaffe, LA, Tureck, RW: Uterine leiomyomas: histopathologic features, MR imaging findings, differential diagnosis, and treatment. *Radiographics*, 19: 1179-97, 1999.
24. Cui, RR, Wright, JD: Risk of Occult Uterine Sarcoma in Presumed Uterine Fibroids. *Clin Obstet Gynecol*, 59: 103-18, 2016.
25. Morton, CC: Warner-Lambert/Parke-Davis Award lecture. Many tumors and many genes: genetics of uterine leiomyomata. *Am J Pathol*, 153: 1015-20, 1998.
26. Perez-Lopez, FR, Ornat, L, Ceausu, I, Depypere, H, Erel, CT, Lambrinoudaki, I, Schenck-Gustafsson, K, Simoncini, T, Tremollieres, F, Rees, M, Emas: EMAS position statement: management of uterine fibroids. *Maturitas*, 79: 106-16, 2014.
27. Chabbert-Buffet, N, Esber, N, Bouchard, P: Fibroid growth and medical options for treatment. *Fertil Steril*, 102: 630-9, 2014.
28. Tan, YH, Lethaby, A: Pre-operative endometrial thinning agents before endometrial destruction for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*: CD010241, 2013.
29. Boosz, AS, Reimer, P, Matzko, M, Müller, A, Römer, T: Übersichtsarbeit: Konservative, operative und interventionelle Therapieoptionen uteriner Myome. The Conservative and Interventional Treatment of Fibroids. *Dtsch Arztebl Int*, 111: 877, 2014.
30. Donnez, J, Vazquez, F, Tomaszewski, J, Nouri, K, Bouchard, P, Fauser, BC, Barlow, DH, Palacios, S, Donnez, O, Bestel, E, Osterloh, I, Loumaye, E: Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril*, 101: 1565-73.e1-18, 2014.
31. Donnez, J, Donnez, O, Matule, D, Ahrendt, HJ, Hudecek, R, Zatik, J, Kasilovskiene, Z, Dumitrascu, MC, Fernandez, H, Barlow, DH, Bouchard, P, Fauser, BC, Bestel, E, Loumaye, E: Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril*, 105: 165-73.e4, 2016.
32. De Milliano, I, Van Hattum, D, Ket, JCF, Huirne, JAF, Hehenkamp, WJK: Endometrial changes during ulipristal acetate use: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 214: 56-64, 2017.
33. Donnez, J, Tatarchuk, TF, Bouchard, P, Puscasiu, L, Zakharenko, NF, Ivanova, T, Ugocsai, G, Mara, M, Jilla, MP, Bestel, E, Terrill, P, Osterloh, I, Loumaye, E, Group, PIS: Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med*, 366: 409-20, 2012.
34. Donnez, J, Tomaszewski, J, Vazquez, F, Bouchard, P, Lemieszczuk, B, Baro, F, Nouri, K, Selvaggi, L, Sadowski, K, Bestel, E, Terrill, P, Osterloh, I, Loumaye, E: Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med*, 366: 421-32, 2012.
35. Stewart, EA, Rabinovici, J, Tempany, CM, Inbar, Y, Regan, L, Gostout, B, Hesley, G, Kim, HS, Hengst, S, Gedroyc, WM: Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril*, 85: 22-9, 2006.
36. Hesley, GK, Gorny, KR, Woodrum, DA: MR-guided focused ultrasound for the treatment of uterine fibroids. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 36: 5-13, 2013.

37. David, M, Matzko, M: Magnetresonanzgeführter fokussierter Ultraschall * zur Myombehandlung – Ergebnisse des 3. radiologisch-gynäkologischen Expertentreffens. *RöFo*, 189: 515-8, 2017.
38. Stewart, EA, Gedroyc, WM, Tempany, CM, Quade, BJ, Inbar, Y, Ehrenstein, T, Shushan, A, Hindley, JT, Goldin, RD, David, M, Sklair, M, Rabinovici, J: Focused ultrasound treatment of uterine fibroid tumors: safety and feasibility of a noninvasive thermoablative technique. *Am J Obstet Gynecol*, 189: 48-54, 2003.
39. Bohlmann, MK, Hoellen, F, Hunold, P, David, M: High-Intensity Focused Ultrasound Ablation of Uterine Fibroids - Potential Impact on Fertility and Pregnancy Outcome. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 74: 139-45, 2014.
40. Kroncke, T, David, M: Magnetic resonance guided focused ultrasound for fibroid treatment--results of the second radiological gynecological expert meeting. *Rofo*, 187: 480-2, 2015.
41. Brolmann, H, Bongers, M, Garza-Leal, JG, Gupta, J, Veersema, S, Quartero, R, Toub, D: The FAST-EU trial: 12-month clinical outcomes of women after intrauterine sonography-guided transcervical radiofrequency ablation of uterine fibroids. *Gynecol Surg*, 13: 27-35, 2016.
42. Stang, A, Merrill, RM, Kuss, O: Prevalence-corrected hysterectomy rates by age and indication in Germany 2005-2006. *Arch Gynecol Obstet*, 286: 1193-200, 2012.
43. Bhave Chittawar, P, Franik, S, Pouwer, AW, Farquhar, C: Minimally invasive surgical techniques versus open myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*: CD004638, 2014.
44. Carlson, KJ, Miller, BA, Fowler, FJ, Jr.: The Maine Women's Health Study: I. Outcomes of hysterectomy. *Obstet Gynecol*, 83: 556-65, 1994.
45. Weber, AM, Walters, MD, Schover, LR, Church, JM, Piedmonte, MR: Functional outcomes and satisfaction after abdominal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol*, 181: 530-5, 1999.
46. Farrell, SA, Kieser, K: Sexuality after hysterectomy. *Obstet Gynecol*, 95: 1045-51, 2000.
47. Rodriguez, MC, Chedraui, P, Schwager, G, Hidalgo, L, Perez-Lopez, FR: Assessment of sexuality after hysterectomy using the Female Sexual Function Index. *J Obstet Gynaecol*, 32: 180-4, 2012.
48. Vercellini, P, Maddalena, S, De Giorgi, O, Aimi, G, Crosignani, PG: Abdominal myomectomy for infertility: a comprehensive review. *Hum Reprod*, 13: 873-9, 1998.
49. Sudik, R, Husch, K, Steller, J, Daume, E: Fertility and pregnancy outcome after myomectomy in sterility patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 65: 209-14, 1996.
50. Fagherazzi, S, Borgato, S, Bertin, M, Vitagliano, A, Tommasi, L, Conte, L: Pregnancy outcome after laparoscopic myomectomy. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 41: 375-9, 2014.
51. Seracchioli, R, Rossi, S, Govoni, F, Rossi, E, Venturoli, S, Bulletti, C, Flamigni, C: Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy. *Hum Reprod*, 15: 2663-8, 2000.
52. Paul, PG, Koshy, AK, Thomas, T: Pregnancy outcomes following laparoscopic myomectomy and single-layer myometrial closure. *Hum Reprod*, 21: 3278-81, 2006.

53. Gambacorti-Passerini, Z, Gimovsky, AC, Locatelli, A, Berghella, V: Trial of labor after myomectomy and uterine rupture: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 95: 724-34, 2016.
54. Ravina, JH, Herbreteau, D, Ciraru-Vigneron, N, Bouret, JM, Houdart, E, Aymard, A, Merland, JJ: Arterial embolisation to treat uterine myomata. *Lancet*, 346: 671-2, 1995.
55. McCluggage, WG, Ellis, PK, McClure, N, Walker, WJ, Jackson, PA, Manek, S: Pathologic features of uterine leiomyomas following uterine artery embolization. *Int J Gynecol Pathol*, 19: 342-7, 2000.
56. Weichert, W, Denkert, C, Gauruder-Burmester, A, Kurzeja, R, Hamm, B, Dietel, M, Kroencke, TJ: Uterine arterial embolization with tris-acryl gelatin microspheres: a histopathologic evaluation. *Am J Surg Pathol*, 29: 955-61, 2005.
57. Jones, K, Walker, WJ, Sutton, C: A case of failed fibroid embolisation due to an unusual vascular supply. *BJOG*, 110: 782-3, 2003.
58. Vogl, TJ: Uterusarterienembolisation (UAE). In: *Diagnostische und Interventionelle Radiologie*. 1. Auflage ed. edited by ZANGOS, S., MARQUART, F., Berlin, Heidelberg, Springer, 2011, pp 1086-9.
59. Das, R, Champaneria, R, Daniels, JP, Belli, AM: Comparison of embolic agents used in uterine artery embolisation: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 37: 1179-90, 2014.
60. Spies, JB, Allison, S, Flick, P, McCullough, M, Sterbis, K, Cramp, M, Bruno, J, Jha, R: Polyvinyl alcohol particles and tris-acryl gelatin microspheres for uterine artery embolization for leiomyomas: results of a randomized comparative study. *J Vasc Interv Radiol*, 15: 793-800, 2004.
61. Spies, JB, Allison, S, Flick, P, Cramp, M, Bruno, J, Jha, RC, Ascher, SA: 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*, 16: 1431-7, 2005.
62. Fogt, F, Hinds, N, Zimmerman, RL: Histologic features of uterine leiomyomata treated with microsphere embolization. *Obstet Gynecol*, 102: 600-2, 2003.
63. Goodwin, SC, Spies, JB, Worthington-Kirsch, R, Peterson, E, Pron, G, Li, S, Myers, ER, Fibroid Registry for Outcomes Data Registry Steering, C, Core Site, I: Uterine artery embolization for treatment of leiomyomata: long-term outcomes from the FIBROID Registry. *Obstet Gynecol*, 111: 22-33, 2008.
64. Kaump, GR, Spies, JB: The impact of uterine artery embolization on ovarian function. *J Vasc Interv Radiol*, 24: 459-67, 2013.
65. Berkane, N, Moutafoff-Borie, C: Impact of previous uterine artery embolization on fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 22: 242-7, 2010.
66. Homer, H, Saridogan, E: Uterine artery embolization for fibroids is associated with an increased risk of miscarriage. *Fertil Steril*, 94: 324-30, 2010.
67. Tropeano, G, Romano, D, Mascilini, F, Gaglione, R, Amoroso, S, Scambia, G: Is myomectomy always the best choice for infertile women with symptomatic uterine fibroids? *J Obstet Gynaecol Res*, 38: 733-6, 2012.
68. Parthipun, AA, Taylor, J, Manyonda, I, Belli, AM: Does size really matter? Analysis of the effect of large fibroids and uterine volumes on complication rates of uterine artery embolisation. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 33: 955-9, 2010.
69. Manyonda, IT, Bratby, M, Horst, JS, Banu, N, Gorti, M, Belli, AM: Uterine artery embolization versus myomectomy: impact on quality of life--results of the FUME (Fibroids of the Uterus: Myomectomy versus Embolization) Trial. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 35: 530-6, 2012.

70. Lampmann, LE, Lohle, PN, Smeets, A, Boekkooi, PF, Vervest, H, van Oirschot, CM, Bremer, RC: Pain management during uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 30: 809-11, 2007.
71. Edelman, RR: The history of MR imaging as seen through the pages of radiology. *Radiology*, 273: S181-200, 2014.
72. Weishaupt, D: *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*, Berlin; Heidelberg, Springer, 2006.
73. Dudiak, CM, Turner, DA, Patel, SK, Archie, JT, Silver, B, Norusis, M: Uterine leiomyomas in the infertile patient: preoperative localization with MR imaging versus US and hysterosalpingography. *Radiology*, 167: 627-30, 1988.
74. Mittl, RL, Jr., Yeh, IT, Kressel, HY: High-signal-intensity rim surrounding uterine leiomyomas on MR images: pathologic correlation. *Radiology*, 180: 81-3, 1991.
75. Han, SC, Kim, MD, Jung, DC, Lee, M, Lee, MS, Park, SI, Won, JY, Lee, DY, Lee, KH: Degeneration of leiomyoma in patients referred for uterine fibroid embolization: incidence, imaging features and clinical characteristics. *Yonsei Med J*, 54: 215-9, 2013.
76. 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*, 34: 705-16, 2011.
77. Katsumori, T, Nakajima, K, Tokuhira, M: Gadolinium-enhanced MR imaging in the evaluation of uterine fibroids treated with uterine artery embolization. *AJR Am J Roentgenol*, 177: 303-7, 2001.
78. Verma, SK, Gonsalves, CF, Baltarowich, OH, Mitchell, DG, Lev-Toaff, AS, Bergin, D: Spectrum of imaging findings on MRI and CT after uterine artery embolization. *Abdom Imaging*, 35: 118-28, 2010.
79. Zollner, FG, Weisser, G, Reich, M, Kaiser, S, Schoenberg, SO, Sourbron, SP, Schad, LR: UMMPerfusion: an open source software tool towards quantitative MRI perfusion analysis in clinical routine. *J Digit Imaging*, 26: 344-52, 2013.
80. Ostergaard, L, Weisskoff, RM, Chesler, DA, Gyldensted, C, Rosen, BR: High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: Mathematical approach and statistical analysis. *Magn Reson Med*, 36: 715-25, 1996.
81. Sourbron, S, Dujardin, M, Makkat, S, Luybaert, R: Pixel-by-pixel deconvolution of bolus-tracking data: optimization and implementation. *Physics in medicine and biology*, 52: 429-47, 2007.
82. Meier, P, Zierler, KL: On the theory of the indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume. *J Appl Physiol*, 6: 731-44, 1954.
83. de Bruijn, AM, Ankum, WM, Reekers, JA, Birnie, E, van der Kooij, SM, Volkers, NA, Hehenkamp, WJ: Uterine artery embolization vs hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 10-year outcomes from the randomized EMMY trial. *Am J Obstet Gynecol*, 215: 745.e1-.e12, 2016.
84. Whiteman, MK, Kuklina, E, Jamieson, DJ, Hillis, SD, Marchbanks, PA: Inpatient hospitalization for gynecologic disorders in the United States. *Am J Obstet Gynecol*, 202: 541 e1-6, 2010.
85. Teschner, A, Hinrichsen, MJ: Klimakterium. In: *Gynäkologie und Geburtshilfe - Duale Reihe*. 4., vollst. überarb. Aufl. ed. edited by WEYERSTAHL, T., STAUBER, M., Stuttgart u.a., Thieme, 2013, pp Online-Ressource.
86. Schoenaker, DA, Jackson, CA, Rowlands, JV, Mishra, GD: Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review

- and meta-analyses of studies across six continents. *Int J Epidemiol*, 43: 1542-62, 2014.
87. Hamoda, H, Pepas, L, Tasker, F, Reidy, J, Khalaf, Y: Intermediate and long-term outcomes following uterine artery fibroid embolization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 191: 33-8, 2015.
 88. Hirst, A, Dutton, S, Wu, O, Briggs, A, Edwards, C, Waldenmaier, L, Maresh, M, Nicholson, A, McPherson, K: 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*, 12: 1-248, iii, 2008.
 89. Cramer, SF, Marchetti, C, Freedman, J, Padela, A: Relationship of myoma cell size and menopausal status in small uterine leiomyomas. *Arch Pathol Lab Med*, 124: 1448-53, 2000.
 90. Martin, J, Bhanot, K, Athreya, S: Complications and reinterventions in uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids: a literature review and meta analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 36: 395-402, 2013.
 91. Gupta, JK, Sinha, A, Lumsden, MA, Hickey, M: Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*: CD005073, 2014.
 92. Ikink, ME, Nijenhuis, RJ, Verkooijen, HM, Voogt, MJ, Reuwer, PJ, Smeets, AJ, Lohle, PN, van den Bosch, MA: Volumetric MR-guided high-intensity focused ultrasound versus uterine artery embolisation for treatment of symptomatic uterine fibroids: comparison of symptom improvement and reintervention rates. *Eur Radiol*, 24: 2649-57, 2014.
 93. Froeling, V, Meckelburg, K, Schreiter, NF, Scheurig-Muenkler, C, Kamp, J, Maurer, MH, Beck, A, Hamm, B, Kroencke, TJ: Outcome of uterine artery embolization versus MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for uterine fibroids: long-term results. *Eur J Radiol*, 82: 2265-9, 2013.
 94. 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*, 24: 765-71, 2013.
 95. Siskin, GP, Shlansky-Goldberg, RD, Goodwin, SC, Sterling, K, Lipman, JC, Noshier, JL, Worthington-Kirsch, RL, Chambers, TP, Group, UAEvMS: 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*, 17: 1287-95, 2006.
 96. Narayan, A, Lee, AS, Kuo, GP, Powe, N, Kim, HS: Uterine artery embolization versus abdominal myomectomy: a long-term clinical outcome comparison. *J Vasc Interv Radiol*, 21: 1011-7, 2010.
 97. Herold, G: Anämie. In: *Innere Medizin*. Köln, Herold, Gerd, 2019, pp 32-3.
 98. Fernandez, H, Chabbert-Buffet, N, Koskas, M, Nazac, A: Epidemiological data for uterine fibroids in France in 2010-2012 in medical center--analysis from the French DRG-based information system (PMSI). *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 43: 616-28, 2014.
 99. Eisele, L, Durig, J, Broecker-Preuss, M, Duhrsen, U, Bokhof, B, Erbel, R, Moebus, S, Jockel, KH, Heinz Nixdorf Recall Study Investigative, G: Prevalence and incidence of anemia in the German Heinz Nixdorf Recall Study. *Ann Hematol*, 92: 731-7, 2013.
 100. Thakar, R: Is the Uterus a Sexual Organ? Sexual Function Following Hysterectomy. *Sex Med Rev*, 3: 264-78, 2015.

101. Gueye, M, Diouf, AA, Cisse, A, Coulbary, AS, Moreau, JC, Diouf, A: Consequences of hysterectomy at the national- hospital of Pikine in Dakar. *Tunis Med*, 92: 635-8, 2014.
102. Goktas, SB, Gun, I, Yildiz, T, Sakar, MN, Caglayan, S: The effect of total hysterectomy on sexual function and depression. *Pak J Med Sci*, 31: 700-5, 2015.
103. Hehenkamp, WJ, Volkers, NA, Bartholomeus, W, de Blok, S, Birnie, E, Reekers, JA, Ankum, WM: Sexuality and body image after uterine artery embolization and hysterectomy in the treatment of uterine fibroids: a randomized comparison. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 30: 866-75, 2007.
104. Radosa, JC, Radosa, CG, Mavrova, R, Wagenpfeil, S, Hamza, A, Joukhadar, R, Baum, S, Karsten, M, Juhasz-Boess, I, Solomayer, EF, Radosa, MP: Postoperative Quality of Life and Sexual Function in Premenopausal Women Undergoing Laparoscopic Myomectomy for Symptomatic Fibroids: A Prospective Observational Cohort Study. *PLoS One*, 11: e0166659, 2016.
105. Kovacsik, HV, Herbreteau, D, Bommart, S, Beregi, JP, Bartoli, JM, Sapoval, M, French Society of, I, cardiovascular Imaging research, g: Evaluation of Changes in Sexual Function Related to Uterine Fibroid Embolization (UFE): Results of the EFUZEN Study. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 40: 1169–75, 2017.
106. Voogt, MJ, De Vries, J, Fonteijn, W, Lohle, PN, Boekkooi, PF: Sexual functioning and psychological well-being after uterine artery embolization in women with symptomatic uterine fibroids. *Fertil Steril*, 92: 756-61, 2009.
107. Iacovides, S, Avidon, I, Baker, FC: What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. *Hum Reprod Update*, 21: 762-78, 2015.
108. Proctor, M, Farquhar, C: Diagnosis and management of dysmenorrhoea. *BMJ*, 332: 1134-8, 2006.
109. Osayande, AS, Mehulic, S: Diagnosis and initial management of dysmenorrhea. *Am Fam Physician*, 89: 341-6, 2014.
110. Salehi, M, Jalilian, N, Salehi, A, Ayazi, M: Clinical Efficacy and Complications of Uterine Artery Embolization in Symptomatic Uterine Fibroids. *Glob J Health Sci*, 8: 245-50, 2015.
111. Pron, G, Bennett, J, Common, A, Wall, J, Asch, M, Sniderman, K: The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Part 2. Uterine fibroid reduction and symptom relief after uterine artery embolization for fibroids. *Fertil Steril*, 79: 120-7, 2003.
112. Berner, E, Qvigstad, E, Myrvold, AK, Lieng, M: Pain reduction after total laparoscopic hysterectomy and laparoscopic supracervical hysterectomy among women with dysmenorrhoea: a randomised controlled trial. *BJOG*, 122: 1102-11, 2015.
113. Koroglu, N, Aslan Cetin, B, Akca, A, Turan, G, Temel Yuksel, I, Safak Yildirim, I, Yetkin Yildirim, G: A comparison of pelvic organ prolapse and sexual function after abdominal and laparoscopic hysterectomy. *Ginekol Pol*, 89: 553-7, 2018.
114. Beyaz, SG, Ozocak, H, Ergonenc, T, Palabyk, O, Tuna, AT, Kaya, B, Erkorkmaz, U, Akdemir, N: Chronic postsurgical pain and neuropathic symptoms after abdominal hysterectomy: A silent epidemic. *Medicine (Baltimore)*, 95: e4484, 2016.
115. Lee, HJ, Kim, SJ, Park, EC: Psychiatric outcomes after hysterectomy in women with uterine myoma: a population-based retrospective cohort study. *Arch Womens Ment Health*, 20: 487-94, 2017.
116. Pschyrembel, W: *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*, Berlin, De Gruyter, 2014.
117. Martin, EA, Aggarwal, R: *Concise medical dictionary*, Oxford [u.a.], Oxford Univ. Press, 2002.

118. Pron, G, Cohen, M, Soucie, J, Garvin, G, Vanderburgh, L, Bell, S: The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Part 1. Baseline patient characteristics, fibroid burden, and impact on life. *Fertil Steril*, 79: 112-9, 2003.
119. Mettler, L, Schmutzler, A: Endometriose. In: *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2., völlig neu bearbeitete Auflage ed. edited by DIEDRICH, K., HOLZGREVE, W., JONAT, W., SCHNEIDER, K.-T. M., SCHULTZE-MOSGAU, A., WEISS, J. M., Berlin, Heidelberg, Springer, 2007, pp 299-311.
120. 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*, 81: e727-31, 2012.
121. Hauth, EA, Jaeger, HJ, Libera, H, Lange, S, Forsting, M: MR imaging of the uterus and cervix in healthy women: determination of normal values. *Eur Radiol*, 17: 734-42, 2007.
122. Stoelinga, B, Huirne, J, Heymans, MW, Reekers, JA, Ankum, WM, Hehenkamp, WJ: The estimated volume of the fibroid uterus: a comparison of ultrasound and bimanual examination versus volume at MRI or hysterectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 184: 89-96, 2015.
123. Munro, KI, Thrippleton, MJ, Williams, AR, McKillop, G, Walker, J, Horne, AW, Newby, DE, Anderson, RA, Semple, SI, Marshall, I, Lewis, SC, Millar, RP, Bastin, ME, Critchley, HO: Quantitative serial MRI of the treated fibroid uterus. *PLoS One*, 9: e89809, 2014.
124. Puzigaca, Z, Prelevic, GM, Sretenovic, Z: Differential reduction in the volume of leiomyoma and uterus during buserelin treatment. *Gynecol Endocrinol*, 8: 39-43, 1994.
125. Campbell, J, Rajan, DK, Kachura, JR, Jaskolka, J, Beecroft, JR, Sniderman, KW, Simons, ME, Tan, KT: Efficacy of Ovarian Artery Embolization for Uterine Fibroids: Clinical and Magnetic Resonance Imaging Evaluations. *Can Assoc Radiol J*, 66: 164-70, 2015.
126. Choi, HJ, Jeon, GS, Kim, MD, Lee, JT, Yoon, JH: Is uterine artery embolization for patients with large myomas safe and effective? A retrospective comparative study in 323 patients. *J Vasc Interv Radiol*, 24: 772-8, 2013.
127. Wijesekera, NT, Mauri, G, Gupta, S, Belli, AM, Manyonda, IT: MR imaging evaluation of fibroid clearance following open myomectomy for massive/multiple symptomatic fibroids. *Arch Gynecol Obstet*, 286: 1165-71, 2012.
128. Das, R, Gonsalves, M, Vlahos, I, Manyonda, I, Belli, AM: MRI assessment of uterine artery patency and fibroid infarction rates 6 months after uterine artery embolization with nonspherical polyvinyl alcohol. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 36: 1280-7, 2013.
129. Kim, MD, Lee, HS, Lee, MH, Kim, HJ, Cho, JH, Cha, SH: Long-term results of symptomatic fibroids treated with uterine artery embolization: in conjunction with MR evaluation. *Eur J Radiol*, 73: 339-44, 2010.
130. Ruhnke, H, Eckey, T, Bohlmann, MK, Beldoch, MP, Neumann, A, Agic, A, Hagele, J, Diedrich, K, Barkhausen, J, Hunold, P: MR-guided HIFU treatment of symptomatic uterine fibroids using novel feedback-regulated volumetric ablation: effectiveness and clinical practice. *Rofo*, 185: 983-91, 2013.
131. Ikin, ME, Voogt, MJ, Verkooijen, HM, Lohle, PN, Schweitzer, KJ, Franx, A, Mali, WP, Bartels, LW, van den Bosch, MA: Mid-term clinical efficacy of a volumetric magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound technique for treatment of symptomatic uterine fibroids. *Eur Radiol*, 23: 3054-61, 2013.

132. Pelage, JP, Cazejust, J, Pluot, E, Le Dref, O, Laurent, A, Spies, JB, Chagnon, S, Lacombe, P: Uterine fibroid vascularization and clinical relevance to uterine fibroid embolization. *Radiographics*, 25 Suppl 1: 99-117, 2005.
133. Scherr, MK, Seitz, M, Muller-Lisse, UG, Ingrisich, M, Reiser, MF, Muller-Lisse, UL: MR-perfusion (MRP) and diffusion-weighted imaging (DWI) in prostate cancer: quantitative and model-based gadobenate dimeglumine MRP parameters in detection of prostate cancer. *Eur J Radiol*, 76: 359-66, 2010.
134. Sertdemir, M, Schoenberg, SO, Sourbron, S, Hausmann, D, Heinzlbecker, J, Michaely, HJ, Dinter, DJ, Weidner, AM: Interscanner comparison of dynamic contrast-enhanced MRI in prostate cancer: 1.5 versus 3 T MRI. *Invest Radiol*, 48: 92-7, 2013.
135. Makkat, S, Luybaert, R, Sourbron, S, Stadnik, T, De Mey, J: Quantification of perfusion and permeability in breast tumors with a deconvolution-based analysis of second-bolus T1-DCE data. *J Magn Reson Imaging*, 25: 1159-67, 2007.
136. Takahashi, N, Yoshino, O, Hiraike, O, Maeda, E, Nakamura, M, Hori, M, Harada, M, Koga, K, Saito, S, Fujii, T, Osuga, Y: The assessment of myometrium perfusion in patients with uterine fibroid by arterial spin labeling MRI. *Springerplus*, 5: 1907, 2016.
137. Thomassin-Naggara, I, Balvay, D, Cuenod, CA, Darai, E, Marsault, C, Bazot, M: Dynamic contrast-enhanced MR imaging to assess physiologic variations of myometrial perfusion. *Eur Radiol*, 20: 984-94, 2010.
138. Carrera, E, Jones, PS, Iglesias, S, Guadagno, JV, Warburton, EA, Fryer, TD, Aigbirhio, FI, Baron, JC: The vascular mean transit time: a surrogate for the penumbra flow threshold? *J Cereb Blood Flow Metab*, 31: 1027-35, 2011.
139. Doucet, C, Roncarolo, F, Tampieri, D, Del Pilar Cortes, M: Paradoxically Decreased Mean Transit Time in Patients Presenting With Acute Stroke. *J Comput Assist Tomogr*, 40: 409-12, 2016.
140. Doltra, A, Amundsen, BH, Gebker, R, Fleck, E, Kelle, S: Emerging concepts for myocardial late gadolinium enhancement MRI. *Curr Cardiol Rev*, 9: 185-90, 2013.
141. Dueholm, M, Langfeldt, S, Mafi, HM, Eriksen, G, Marinovskij, E: Re-intervention after uterine leiomyoma embolisation is related to incomplete infarction and presence of submucous leiomyomas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 178: 100-6, 2014.
142. Lippman, SA, Warner, M, Samuels, S, Olive, D, Vercellini, P, Eskenazi, B: Uterine fibroids and gynecologic pain symptoms in a population-based study. *Fertil Steril*, 80: 1488-94, 2003.
143. 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*, 99: 290-300, 2002.
144. Rosen, R, Brown, C, Heiman, J, Leiblum, S, Meston, C, Shabsigh, R, Ferguson, D, D'Agostino, R, Jr.: The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther*, 26: 191-208, 2000.
145. Malartic, C, Morel, O, Rivain, AL, Place, V, Le Dref, O, Dohan, A, Gayat, E, Barranger, E, Soyer, P: Evaluation of symptomatic uterine fibroids in candidates for uterine artery embolization: comparison between ultrasonographic and MR imaging findings in 68 consecutive patients. *Clin Imaging*, 37: 83-90, 2013.
146. Rajan, DK, Margau, R, Kroll, RR, Simons, ME, Tan, KT, Jaskolka, JD, Kachura, JR, Sniderman, KW, Beecroft, JR, Haider, M: Clinical utility of ultrasound versus

- magnetic resonance imaging for deciding to proceed with uterine artery embolization for presumed symptomatic fibroids. *Clin Radiol*, 66: 57-62, 2011.
147. Spielmann, AL, Keogh, C, Forster, BB, Martin, ML, Machan, LS: Comparison of MRI and sonography in the preliminary evaluation for fibroid embolization. *AJR Am J Roentgenol*, 187: 1499-504, 2006.

7 ANHANG

7.1 Publikationsliste

Die Ergebnisse der Arbeit wurden auch zur Erstellung dieser Publikation genutzt:

Sadick, M, Richers, J, Tuschy, B, Schad, LR, Schoenberg, SO, Zoellner, FG: Feasibility of quantitative MR-perfusion imaging to monitor treatment response after uterine artery embolization (UAE) in symptomatic uterus fibroids. *Magn Reson Imaging*. 2019 Feb 23;59:31-38. [Epub ahead of print]

7.2 Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: MRT-Protokoll der Sequenzen in Untersuchungsreihenfolge mit spezifischen Kenngrößen
- Tabelle 2: Alter zum Zeitpunkt der Embolisation, Zeit zwischen Intervention und Nachsorge und Anzahl der erfassten Myome
- Tabelle 3: Statistische Größen des Uterusvolumen zu den drei Zeitpunkten der Messung
- Tabelle 4: Statistische Größen des Myomvolumens zu den drei Messzeitpunkten
- Tabelle 5: Statistische Größen des „Plasma Flow“ der Myome zu den drei Untersuchungszeitpunkten
- Tabelle 6: Statistische Größen der „Mean Transit Time“ der Myome zu den drei Untersuchungszeitpunkten
- Tabelle 7: Statistische Größen des „Volume of Distribution“ der Myome zu den drei Untersuchungszeitpunkten
- Tabelle 8: Korrelation des Behandlungserfolgs mit einem Perfusionswert als Spearman-Korrelationskoeffizient; p-Wert in Klammern
- Tabelle 9: Korrelation des subjektiven Behandlungserfolgs mit Perfusionswerten; p-Wert des Spearman-Korrelationskoeffizienten
- Tabelle 10: Korrelation der Schmerzintensitätsveränderung mit Perfusionswerten als Spearman-Korrelationskoeffizient; p-Wert in Klammern
- Tabelle 11: Korrelation der Schmerzintensitätsveränderung mit Perfusionswerten; p-Wert des Spearman-Korrelationskoeffizient

7.3 Klinischer Fragebogen



Medizinische Fakultät Mannheim
der Universität Heidelberg
Universitätsklinikum Mannheim

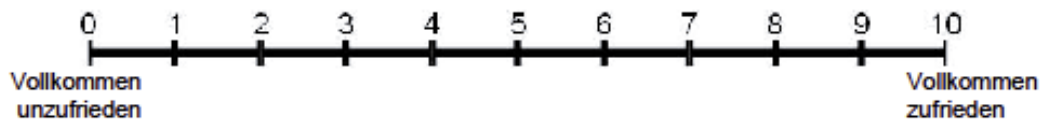


**Institut für Klinische Radiologie und Nuklearmedizin
Universitätsmedizin Mannheim
Direktor: Prof. Dr. med. Stefan Schönberg
Theodor-Kutzer-Ufer 1 – 3
68167 Mannheim**

Fragebogen zur Patientinnenzufriedenheit nach Uterusmyomembolisation

Studien ID Nr. _____

1. Wie zufrieden sind Sie mit dem Erfolg der Behandlung?



2. Würden Sie das Verfahren der Uterusmyomembolisation einer Freundin empfehlen?

- ja
 nein
 mit Einschränkungen → Welche? _____

3. Sind Sie weiterhin in gynäkologischer Behandlung aufgrund von Uterusmyomen?

- ja nein

4. Sind die Myome/Ist das Myom nach Abschluss der Behandlung wieder größer geworden?

- ja nein nicht bekannt

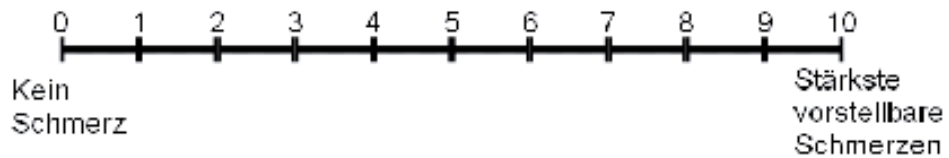
→ Wenn Ja: Wie wurde dies festgestellt?

- klinisch sonographisch sonstige Verfahren

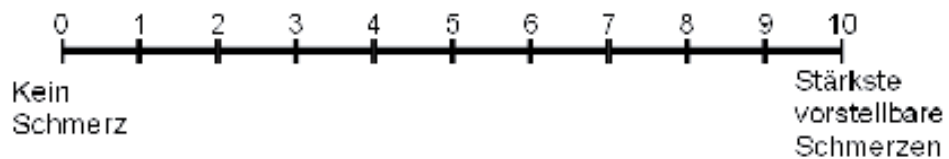
→ Welche? _____

5. Wie stark waren/sind Ihre Schmerzen während der Menstruation?

v o r der Behandlung



n a c h der Behandlung



6. Wie häufig verspüren Sie ein Druckgefühl im Unterbauch?

- täglich mehrmals pro Woche ca. 1mal pro Woche
 seltener als 1mal pro Woche

7. Wie häufig leiden Sie unter diesem Druckgefühl (Schmerz)?

- täglich mehrmals pro Woche ca. 1mal pro Woche
 seltener als 1mal pro Woche
 nur im Zusammenhang mit der Menstruation

8. Wie häufig hatten Sie durchschnittlich vor der Behandlung Stuhlgang?

- mehrmals täglich 1 Mal täglich jeden zweiten Tag seltener

9. Wie häufig hatten Sie durchschnittlich nach der Behandlung Stuhlgang?

- mehrmals täglich 1 Mal täglich jeden zweiten Tag seltener

10. Wie häufig müssen sie nachts zum Wasser lassen aufstehen?

- mehrmals pro Nacht 1 Mal pro Nacht jede zweite bis dritte Nacht
 seltener

11. Wie häufig hatten Sie in den letzten 12 Monaten vor der Behandlung eine Blasenentzündung?

- nie 1-2mal 3-5mal mehr als 5mal

22. Haben sie nach der Embolisation weitere Maßnahmen aufgrund der Myome in Anspruch genommen?

nein

ja

→ Welche?

Medikamente

chirurgische Operation

weitere Embolisation

Sonstige: _____

23. Wie oft hatten Sie unangenehme Empfindungen oder Schmerzen während des Geschlechtsverkehrs?

vor dem Eingriff

keine sexuelle Aktivität

fast immer oder immer

meistens (mehr als die Hälfte der Zeit)

manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)

gelegentlich (weniger als die Hälfte der Zeit)

fast nie oder nie

nach dem Eingriff

keine sexuelle Aktivität

fast immer oder immer

meistens (mehr als die Hälfte der Zeit)

manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)

gelegentlich (weniger als die Hälfte der Zeit)

fast nie oder nie

24. Wie oft hatten Sie unangenehme Empfindungen oder Schmerzen nach dem Geschlechtsverkehr?

vor dem Eingriff

keine sexuelle Aktivität

fast immer oder immer

meistens (mehr als die Hälfte der Zeit)

manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)

gelegentlich (weniger als die Hälfte der Zeit)

fast nie oder nie

nach dem Eingriff

keine sexuelle Aktivität

fast immer oder immer

meistens (mehr als die Hälfte der Zeit)

manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)

gelegentlich (weniger als die Hälfte der Zeit)

fast nie oder nie

8 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Richers, Jakob Max Fabian
Geburtsdatum: 25.05.1991
Geburtsort: Adenau
Familienstand: Ledig
Vater: Dr. Thomas Fues
Mutter: Hildegard Richers

SCHULISCHER WERDEGANG

2001 – 2010 Stiftisches Gymnasium Düren
25. Juni 2010 Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS2011/12 Beginn des Studiums der Humanmedizin
 an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität
 Heidelberg
13. September 2013 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)
6. April 2017 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)
2017- 2018 Fortführung des Studiums an der Charité –
 Universitätsmedizin Berlin
November 2018 Studienabschluss und Approbation als Arzt

9 DANKSAGUNG

Frau Prof. Dr. Maliha Sadick danke ich sehr für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, die kontinuierliche, verlässliche Betreuung und die engagierte Unterstützung. Herrn Prof. Dr. Ing. Frank Zöllner danke ich für die Unterstützung, die gute Zusammenarbeit und die Möglichkeit mit UMMPerfusion zu forschen.

Besonderen Dank widme ich meiner Familie für die kontinuierliche Unterstützung und insbesondere meinem Vater für die wiederholte Durchsicht meiner Arbeit.

Ebenfalls danke ich Frau Prof. Dr. Christel Weiß von der Abteilung für Medizinische Statistik, Biomathematik und Informationsverarbeitung der Medizinischen Fakultät Mannheim für ihre Hilfe bei der statistischen Analyse dieser Arbeit.