

Aus der Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie und Onkologie
Direktor: Prof. Dr. med. Uwe Wagner
des Fachbereichs Medizin der Philipps- Universität Marburg

**Ergebnisse und prädiktive Faktoren bei der Behandlung von
Uterusmyomen mittels Magnetresonanztomographie- gesteuerten
fokussierten Ultraschall**

Inaugural- Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps- Universität Marburg
vorgelegt von

Mona Wilms (geb. Bockholt) aus Koblenz

Marburg, 2023

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps- Universität Marburg am:
17.3.23

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekanin: Prof. Dr. Hilfiker-Kleiner

Referent: Prof. Dr. Hadji

1. Korreferent: Prof. Dr. Wagner

Inhalt

Inhalt.....	1
1. Einleitung	4
1.1 Uterus myomatosus	4
1.1.1 Allgemeine Einleitung.....	4
1.1.2 Ätiologie des Uterus myomatosus.....	6
1.1.2.1 Myomentstehung und mikroskopische und makroskopische Erscheinung.....	6
1.1.2.2 Einteilungen von Myomen und deren Charakteristika.....	9
1.1.2.3 Einflussfaktoren auf die Tumorentstehung.....	11
1.1.3 Klinische Symptomatik und Folgeerscheinungen bei Uterus myomatosus	16
1.1.3.1 Fertilität und Schwangerschaft bei Uterus myomatosus	18
1.1.4 Diagnostik des Uterus myomatosus	20
1.1.5 Therapie des Uterus myomatosus.....	21
1.1.5.1 Konservative Therapie.....	22
1.1.5.2 Chirurgische Therapien: invasiv und minimal invasiv.....	29
1.1.5.3 Interventionelle Verfahren.....	34
1.1.5.4 Andere Myomreduktionsverfahren	37
1.1.6 Adenomyosis uteri.....	38
1.1.7 Uterine Sarkome	40
1.2 Magnetresonanztomographie- gesteuerte Thermoablation mit hochintensivierten fokussiertem Ultraschall	41
1.2.1 Einführung.....	41
1.2.2 Prinzip der Methode	42
1.2.3 Physikalisch- technischer Hintergrund.....	43
1.2.4 Aufbau der Untersuchungseinheit	48
1.2.5 Indikationsstellung, Therapieeignung und Untersuchungen vor Therapie.....	51
1.2.6 Durchführung der MRgFUS- Therapie	56
1.2.7 Nachsorgeuntersuchungen.....	60
1.2.8 Vor- und Nachteile der Therapie	61
1.2.9 Ziel des Verfahrens.....	64
2. Material und Methoden	65
2.1 Statistische Methoden und Datenerhebung	65
2.2 Beschreibung des Patientenkollektivs	67
2.3 Beschreibung der zur Therapieindikation führenden Beschwerdesymptomatik.....	67
2.4 Beschreibung der Symptomerhebung.....	68

2.5. Beschreibung der Myomcharakteristika.....	71
2.5.1. Myomanzahl insgesamt.....	71
2.5.2 Anzahl der behandelten Myome.....	71
2.5.3 Prätherapeutisches Myomvolumen.....	72
2.5.4 Distanz der Therapiequelle (gemessen von der Bauchhaut aus) zur ventralen und dorsalen Begrenzung des Zielvolumens.....	73
2.5.5 Myomlagen im Uterus.....	74
2.5.6 Signalstärke des Myomes im MRT.....	75
2.5.7 Inhomogenitäten oder Septierungen bei hypointensen Myomen.....	75
2.6 Beschreibung der Erhebungsparameter für die Vorselektion.....	75
2.6.1 Einzelne Erhebungsparameter.....	77
2.7 Beschreibung des Therapieablaufes.....	78
2.8 Nachsorgemaßnahmen.....	80
2.9 Beschreibung von Nebenwirkungen und Komplikationen.....	81
2.10 Beschreibung von Auswertungsparametern.....	82
2.11 Vorbehandlung mit Ulipristalacetat.....	84
3. Ergebnisse.....	84
3.1 Suche nach prädiktiven Parametern für primären Erfolg.....	84
3.1.1 Parameter mit statistisch gesicherten Zusammenhang zum Therapieerfolg.....	84
3.1.2 Parameter, die keinen statistischen Zusammenhang zum Therapieerfolg zeigten	99
3.2 Ergebnisse aus weiteren Datenvergleichen (Mittelwertanalysen/ prozentuale Verteilungen).....	105
3.2.1 Fragestellungen mit Darstellung eines Zusammenhanges.....	105
3.2.2 Fragestellungen ohne Darstellung eines Zusammenhanges.....	107
3.3 Vergleiche einiger Daten über die behandelten Jahre 2012- 2017.....	109
3.4 Ergebnisse über die Fälle mit einer Ulipristalacetat- Vorbehandlung.....	112
3.5 Ergebnisse über die Behandlung einer Adenomyosis uteri.....	112
3.6 Fälle mit Notwendigkeit zur weiteren Therapie.....	113
3.7 Einzelne Fallberichte.....	114
4. Diskussion.....	119
4.1 Kriterien für die Patientenselektion.....	119
4.1.1 Bewertung von Signalstärke und Inhomogenität (inklusive Septierungen).....	120
4.1.2 Bewertung des prätherapeutisches Myomvolumens.....	122
4.1.3 Bewertung von Parametern des Erhebungsbogens.....	122
4.1.4 Bewertung der Myomlage.....	124
4.1.5 Relevanz des Schallweges.....	126
4.1.6 Bewertung der Therapiedauer.....	127
4.1.7 Bewertung der Sonifikationsdichte.....	128

4.1.8 Bewertung des Patientenalters.....	128
4.2 Durchführbarkeit der Methode	129
4.2.1 Präinterventionelle Maßnahmen zur Optimierung der Myomlage im Schallfenster	129
4.2.2 Bewertung von Patientenmerkmalen, die die Durchführbarkeit erschweren können	131
4.3 Bewertung der Therapieeffizienz	132
4.3.1 Komplette Myomentfernung	132
4.3.2 Bewertung des NPV und der NPV- Ratio	133
4.4 Posttherapeutischer Verlauf.....	136
4.4.1 Symptome nach erfolgter Therapie mit MRgFUS	136
4.4.2 Rückgang der Beschwerden im Verlauf.....	137
4.4.3 Unerwünschte Ereignisse und Komplikationen	138
4.5 Bewertung des Langzeitverlaufes.....	139
4.5.1 Ergebnisse für den Langzeiterfolg.....	139
4.5.2 Reinterventionenrate nach MRgFUS- Therapie	140
4.6 Bewertung der Methode	143
4.6.1 Limitationen des Verfahrens	143
4.6.2 Vorteile der Methode.....	144
4.6.3 Nachteile und Herausforderungen der Methode.....	145
4.6.4 Vergleich mit anderen Behandlungsmethoden.....	147
4.7 Schwangerschaft und MRgFUS	148
4.8 Adenomyosis uteri und MRgFUS	152
4.9 Malignität bei Uterustumoren und MRgFUS	153
4.10 Ausblick über Weiterentwicklungen und Möglichkeiten.....	154
4.10.1 Weiterentwicklungen für verbesserte Durchführbarkeit der Methode.....	154
4.10.2 Technische Weiterentwicklungen mit Möglichkeit der verbesserten Vordiagnostik	156
4.10.3 Möglichkeiten der verbesserten Therapie.....	158
4.11. Schlussfolgerung	158
5. Zusammenfassung	159
5.1 Abstract.....	161
6. Literaturverzeichnis	164
7 Anhang	173
7.1 Fragebogen	173
7.2 Abkürzungsverzeichnis	177
7.3 Abbildungsverzeichnis	179
7.4 Tabellenüberblick.....	180

7.5. Danksagung	181
7.6 Ehrenwörtliche Erklärung.....	182

1. Einleitung

Das Ziel dieser Doktorarbeit ist es anhand von Ergebnissen, die während der Therapie von Uterusmyomen mit MRgFUS in Bottrop von 2012- 2017 zu erheben waren, Erkenntnisse über die Effektivität, das geeignete Patientengut, die Durchführbarkeit der Methode sowie über mögliche prädiktive Faktoren zu gewinnen.

In dieser Arbeit wird ein seit 2004 zugelassenes Verfahren, die magnetresonanzgesteuerte fokussierte Ultraschallbehandlung von Uterusmyomen, betrachtet. Es erfolgte eine retrospektive Datenauswertung der in diesem Zeitraum behandelten 339 Frauen

Zur Interpretation des Verfahrens und der Ergebnisse wird im Folgenden auf die Erkrankung als auch auf das Verfahren des MRgFUS und die Anwendungsbedingungen eingegangen.

1.1 Uterus myomatosus

1.1.1 Allgemeine Einleitung

Der Uterus myomatosus ist eine gutartige Tumorerkrankung des Myometriums. Die Ursprungszelle des Myomes ist die glatte Muskelzelle. Daher wird auch der Begriff der Leiomyome (aus dem Griechischen für leíos = „glatt“ und mys = „Muskel“) verwendet. Myome können auch aus quergestreifter Muskulatur entstehen, dann werden sie als Rhabdomyome bezeichnet. Sie können z.B. aus Herz- oder Skelettmuskulatur entstammen.

Leiomyome findet man auch außerhalb des Uterus, z.B. im Magen oder in der Niere. Im Uterus sind sie sehr häufig, die Prävalenz liegt bei 90%. Im gebärfähigen Alter treten sie bei 25-77% der Frauen auf. Bis zur Menopause steigt die Anzahl an nachweisbaren Myomen sowie deren Größe an, um anschließend wieder abzufallen. [14] [18]

Ein Häufigkeitsgipfel liegt jenseits des 40. Lebensjahrzehnts. Die Inzidenz wird bei über 45 Jahren mit 60% angegeben. [42] In über der Hälfte der Fälle (61%) werden Einzelmyome nachgewiesen, die in 40% eine Größe von über 2 cm im Diameter haben.

[107]

Tabelle 1: Tabellarische Übersicht über die Verteilung von Myomen nach Alter (aus [103], N= 2270):

Alter in Jahren	Häufigkeit in %
≤ 35	21%
36- 40	41%
41- 45	56%
46- 50	63%
51-55	56%
>55	29%

Endgültig ist die Genese der Myomentstehung nicht geklärt. Es werden Risikofaktoren benannt, die zur Myomentstehung beitragen und im Nachfolgenden genauer behandelt werden. Dazu gehören zum Beispiel höheres Alter, die ethnische Herkunft (Afroamerikaner), frühes Menarchenalter, familiäre Prädisposition, Übergewicht, polyzystisches Ovariensyndrom, Diabetes mellitus Typ 2, arterielle Hypertonie und Nullipara. [42]

Da Myome oft symptomlos bis symptomarm sind und sehr selten entarten (Entartungsrisiko 0,2- 1,3%) [42] sind sie prinzipiell nicht behandlungsbedürftig. Da es sich um einen gutartigen Tumor handelt ist die Prognose sehr gut. Üblicherweise kommt es zu Schrumpfungsprozessen nach der Menopause, da das Myomwachstum Östrogen- und Progesteron gesteuert ist. [42] Bei allen Myomen sind regelmäßige Kontrollen erforderlich. Zeigt sich das Myom von seinem Wachstumsverhalten als stationär im Verlauf, so reichen weitere sonografische Kontrollen aus. Im Falle schnell wachsender Myome muss an das Risiko eines Sarkoms gedacht werden. Dieses tritt vorwiegend postmenopausal auf, ist allerdings selten. Die höchste Inzidenz liegt zwischen dem 45. und 49. Lebensjahr. [72]

Beschwerden treten bei Leiomyomen in etwa 25% aller Fälle auf. Je nach Schweregrad und Beeinträchtigung der Lebensqualität ergibt sich daraus die Behandlungsindikation. [33]

Goldstandard ist aktuell der chirurgische Eingriff, dessen Ausmaß (Myomektomie bis Hysterektomie) sich nach Myomgröße, Lage und Anzahl der Myome richtet. Aufgrund gesellschaftlicher Wandlungen hinsichtlich der Familienplanung, des geänderten beruflichen und sozialen Gestaltungskonzeptes von Familien bzw. Frauen sowie durch die Möglichkeit nichtinvasiver alternativer Behandlungsmöglichkeiten hat sich die Sicht auf die Myomtherapie patientenseitig geändert. Hier spielen neben den rein medizinischen Gesichtspunkten auch emotionale und fertilitätserhaltende Beweggründe eine immer größere Rolle, so dass die MRgFUS- Therapie auch im Rahmen eines zunehmend individualisierten Myomtherapiekonzeptes gesehen werden muss.

1.1.2 Ätiologie des Uterus myomatosus

1.1.2.1 Myomentstehung und mikroskopische und makroskopische Erscheinung

Letztlich ist die genaue Ätiologie der Myomentstehung unbekannt. [42] Ausgangspunkt eines Myoms kann jede beliebige glatte Muskelzelle sein. Durch multifaktorielle, noch nicht im Einzelnen geklärte Faktoren kann aus einer physiologischen Muskelzelle eine entartete, proliferierende Muskelzelle entstehen. Unter Hormoneinfluß entstehen immer weitere entartete Zellen (klonale Expansion). [90]

Im Gegensatz zum normalen Myometrium scheinen genetische Veränderungen mit verstärkter Expression von Genen, die Entzündungs- und Fibrosierungsprozesse in Gang setzen, die Myomentstehung über glatte Myoblasten und Fibroblasten zu verursachen. [34]

Mikroskopisch erscheinen die zentral liegenden Kerne der Myomzellen spindel- oder stabförmig, im Querschnitt sind sie rund. Die Myomzellen liegen häufig gebündelt und in rechtwinkliger Anordnung vor. In der HE- Färbung sind sie eosinophil. Die hypertrophierten Muskelfasern zeigen eine wirbelförmige Anordnung. Der Interzellularraum kann mit verschiedenen Gewebearten versehen sein, so dass je nach der Beteiligung von Bindegewebe, Gefäßen, Drüsen oder Fett eine Unterscheidung in Fibroleiomyome, Angiomyome, Adenoleiomyome oder Lipomyome möglich ist. [1] Die Zellkerne der umliegenden Bindegewebszellen zeigen eine periphere Zellkernanordnung. Die Gefäße verlaufen unregelmäßig. [110]

Je nach Zellformation können verschiedene histologische Subklassen unterschieden werden. Man unterscheidet Myome mit klassischer, hyperzellulärer und degenerativer Gewebestruktur. [108]

Die klassischen Myome bestehen aus glatten Muskelzellen und Bindegewebe. Bei der hyperzellulären Subklasse ist die Dichte an glatten Muskelzellen gesteigert mit dadurch bedingter Verminderung der Bindegewebsanteile. Häufig sind solche Myome hypervaskularisiert. Die Fibrosierung ist mit Nachweis vermehrter TypI- und III-Kollagenbildung als eigener Tumorexpressionsprozess beschrieben. [113] Die degenerative Form entsteht bei sehr raschem Wachstum des Myoms in Phasen des Östrogenanstieges, wie in der Schwangerschaft, mit daraus resultierender Unterversorgung mit Blutgefäßen. Dabei können sich auch kalzifizierte Anteile und Nekroseareale ausbilden.

Im folgenden Überblick werden die histologischen Subklassifikationen und deren Erscheinungsbilder im MRT sowie deren tumorbiologische und therapeutischen Besonderheiten dargestellt:

Tabelle 2: Myomcharakteristika der histologischen Subklassifikationen [108]

Subklassifikation	T1- gewichtet	T2- gewichtet	KM- Enhancement	Besonderheiten
Klassisch	Isointens	Hypointens	Homogen	
Hyperzellulär		Hyperintens	Variabel	oft geringere Volumen- und Symptomreduktion nach MRgFUS, höhere Reinterventionsrate, oft hypervaskularisiert, verminderter Temperaturanstieges (Heat- sink- Phänomen)
Degenerativ		Heterogen	Ausgelöschte Bezirke	Hohe Erscheinungsvariabilität, Nekrosezonen
Kalzifizierend (zu degenerativ gehörend)				Nicht mit Ultraschall zu durchdringen, nicht geeignet für eine MRgFUS- Therapie

Anmerkung: Die Signalstärke (hypo-/iso-/hyperintens) bezieht sich auf den Vergleich des Myomegewebes zum Myometrium

Makroskopisch liegen die Myome in kugeliger Form in verschiedenen Lagen bezogen auf Serosa, Myometrium und Endometrium vor. Gestielte Formen finden sich an Serosa oder Mukosa. Myome können unregelmäßige Formen ausbilden und erhebliche Größen erreichen. Myome liegen häufig einzeln vor. Multiple Myome können auch in größerer Anzahl auftreten.

In der Regel ist ein Myom an der Schnittfläche grauweiß, wenn Fett oder Gefäße überwiegen, kann die Färbung gelblich oder rötlich werden. [1]

Die Gewebefestigkeit wird von den vorherrschenden Gewebestrukturen bestimmt (sekundäre Myomveränderungen). Sie kann bei entsprechenden Kalzifikationen oder Hyalinisierungen von derb bis sehr hart reichen. Nekrosen, Pseudozysten und Erweichungen (ischämisch, hämorrhagisch, Ödem-, Schleim-, Eiterbildungen) verändern die Struktur dann entsprechend in eine weiche Konsistenz. [1] Man spricht hier von hydrophischer, myxoider oder muzinöser Degeneration. [110]

Myome können in bildgebenen Verfahren je nach Intensität des Signals verglichen mit Referenzstrukturen (z.B. Myometrium, Skelettmuskulatur) als hyper-, iso- oder hypointens beschrieben werden. Es können stark vaskularisierte oder ischämische Areale imponieren. Diese Myomcharakteristika spielen für die Therapie des Myomes eine Rolle. Wenn die Signalintensitäten innerhalb eines Myomes stark variabel ist, wird dies als Inhomogenität bezeichnet. Vorhandene Bindegewebszüge werden als Septierungen beschrieben.

Eine Infektion des Myoms durch bakterielle Besiedlung aus dem Cavum uteri oder dem Darm oder seltener durch Lymph- und Blutgefäßen können vorkommen. [1]

Trotz eigentlich fehlender Kapsel wird bei operativen Eingriffen von Myomenukleation gesprochen, da Muskulatur und peripheres Gewebe kapselartig angeordnet sind. In der Regel liegen die Myome im Corpus uteri. Cervixmyome sind sehr selten (8%). [42] Da Myome oligo- oder asymptomatisch sein können, gibt es Berichte von ausgedehnten Größen und Gewichten.

1.1.2.2 Einteilungen von Myomen und deren Charakteristika

a) Myomlage nach anatomischen Strukturen

Je nach Lage erfolgt eine Einteilung in intramurale, transmurale, submuköse, subseröse oder intraligamentäre Myome und in deren Mischformen. Die Mischformen werden mit 42,8% am häufigsten angegeben, gefolgt von der intramuralen Lage mit 37,1%, der submukösen Lage mit 21,8% und der subserösen Lage mit 10%. Die intraligamentären Myome sind mit 0,9% die seltensten Myomlagen. Intramurale Myome bezeichnen ein Wachstum innerhalb des Myometriums, welches nicht die gesamte myometriale Schicht ausfüllt. Es erfolgt keine Beteiligung oder Infiltration der Mukosa oder Serosa.

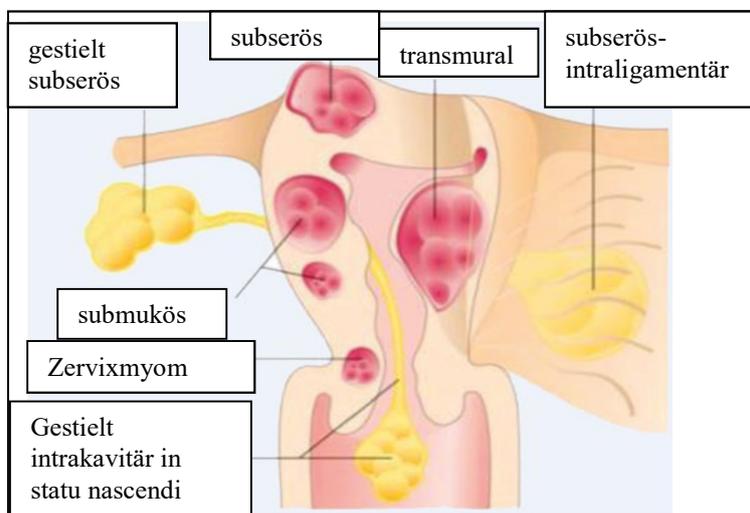
Möglicherweise ist dies das Anfangsstadium aller Myome. Transmurale Myome sind eine Sonderform eines intramuralen Myoms mit Wachstum über die gesamte Breite des Myometriums, angrenzend an das Endometrium und die Serosa.

Subseröse Myome zeigen ein Wachstum vom Myometrium zur Serosawand mit Vorwölbung derselben. Hier können auch gestielte Formen vorkommen.

Submuköse Myome wachsen vom Myometrium in Richtung Endometrium bis unter die Mukosaschicht. Auch hier sind gestielte Formen möglich, die ins Cavum uteri hineinragen. Diese werden als intrakavitär beschrieben. Sehr selten treten intraligamentäre Myome auf, die von den Uterusrandbereichen nach extraperitoneal zwischen die Plicae latae wachsen.

Weniger als die Hälfte sind aber lagebezogenen Mischformen. Die häufigsten Arten sind intramural-submukös mit 22,4% und intramural-subserös mit 4,1%. [1]

Abbildung 1: Uterus myomatosus, schematische Darstellung der Lokalisation transmuraler, subseröser, submuköser und intraligamentär gelegener Myome.



Aus [30]

b) Myomlage nach FIGO- Klassifikation

Eine weitere Einteilung der Myomlage erfolgt über die FIGO- Klassifikation.

Diese detailliertere Einteilung wurde für Studienzwecke entwickelt. Die Beziehung des Myomes zu Serosa und Endometrium fließt mit ein. Die Einteilung ist wichtig für die Prognose und Therapieempfehlung sowie für die Nachbehandlung. Sowohl für posttherapeutische Kontrollen als auch für die Beratung bei Kinderwunschpatientinnen ist eine detaillierte Lageeinteilung hilfreich.

Tabelle 3: Einteilung der Myomlage nach FIGO- Klassifikation

Klassifikation von Myomen	Definition
SM- submukös	0: gestielt ins Cavum uteri reichend 1: < 50% intramural 2: ≥ 50% intramural
O – Other (Sonstige)	3: 100% intramural mit Kontakt zum Endometrium 4: intramural 5: subserös ≥ 50% intramural 6: subserös <50% intramural 7: subserös, gestielt 8: Sonstige (z. B. ohne Beziehung zum Myometrium, intraligamentär, zervikal)
Hybridmyome (Kontakt zu Endometrium und Serosa)	Beschreibung mit 2 Ziffern: erste Ziffer: Beziehung zum Endometrium, zweite Ziffer: Beziehung zur Serosa z. B.: 2-5: subserös und submukös, jeweils weniger als die Hälfte des Durchmessers ragt ins Cavum uteri, respektive in die Peritonealhöhle

c) Myomeinteilung nach MRT- Charakteristika

Für die MRgFUS- Therapie ist eine Klassifikation von Funaki interessant, welche die im MRT gesehene Signalstärke (T2-Wichtung) berücksichtigt. Daraus resultiert eine Einschätzung nach der Therapierbarkeit der Myome aufgrund ihres Signalverhaltens.

Funaki et al. hat 2007 folgende Typen unterschieden [37]:

- Typ I: Hypointens im Vergleich zur Skelettmuskulatur
- Typ II: Hyperintens im Vergleich zur Skelettmuskulatur,
hypointens im Vergleich zum Myometrium
- Typ III: Iso- oder hyperintens im Vergleich zum Myometrium

In vielen Publikationen, so wie auch in dem Datensatz für dieses Kollektiv, wurden Myome nicht nach Funaki- Typen, sondern rein nach ihrer MRT-T2-gewichteten Darstellung bezogen auf das Myometrium, in hypointense, isointense und hyperintense Myome unterteilt.

1.1.2.3 Einflussfaktoren auf die Tumorentstehung

a) Allgemeine Risikofaktoren

Ohne die Ursache der Myomentstehung letztlich geklärt zu haben, sind einige prädisponierende Faktoren bzw. Risikofaktoren beobachtet worden, die mit einem vermehrten Auftreten von Myomen vergesellschaftet sind.

Folgende Parameter erhöhen das Risiko für das Auftreten von Uterusmyomen [34]:

- Nullipara
- Frühe Menarche
- Spätes reproduktives Alter
- Adipositas
- Afroamerikanische Ethnie
- Xenoöstrogene

Auf die einzelnen Parameter wird im Folgenden eingegangen:

- Nullipara: Es gibt Hinweise, dass regelmäßig durchlaufende ovulatorische Zyklen, eine frühe Schwangerschaft vor dem 40. Lebensjahr und das Fehlen einer Infertilität das Myomrisiko minimieren. Bei einer Fünftipara sinkt das Myomrisiko beispielsweise um 25%. [100]
- Frühe Menarche: Man nimmt an, dass eine frühe Menarche vor dem 10. Lebensjahr mit entsprechend verlängerter Zeit der Myometriumzellteilung das Risiko für Myome steigert. In diesem Zusammenhang wird auch eine späte Menopause als Risikofaktor angesehen. [107]

- Spätes reproduktives Alter: Uterusmyome werden im späten reproduktiven Alter häufiger gesehen. Ob es hier zu einem Neuauftreten von Myomen oder lediglich durch Wachstum und Beschwerdezunahme zu einer häufigeren Entdeckung bereits bestehender Myome kommt, ist nicht geklärt. Hormonelle Veränderungen in der Perimenopause und die kumulative Wirkung von Östrogenen und Progesteronen über Jahrzehnte werden als Gründe vermutet.

- Adipositas: Bezüglich des Gewichtes fand sich eine Risikosteigerung um 21% für jede über das Idealgewicht bestehende Zunahme um 10kg Gewicht. Hochgradige Adipositas scheint eine vermehrte Bildung von Östrogenvorstufen aus Nebennieren- Androgenen hervorzurufen sowie eine erhöhte Anzahl an freien, ungebundenen Östrogenen (durch verminderte Bildung von Hormonbindungsfaktoren). [34]

- Ethnie: Bei afroamerikanischen Frauen besteht eine höhere Prävalenz und ein höheres Risiko für Myome. Zusätzlich ist das Risiko für größere und multiple Myome erhöht. Häufig treten Myome bei dieser ethnischen Gruppe im früheren Lebensalter auf und sind häufiger symptomatisch. Diese Prävalenz war in anderen Ethnien (Kaukasier, Asiaten, Spanier) nicht zu finden [34]

- Xenoöstrogene: Bei einigen Myompatientinnen wurden Xenoöstrogene gefunden. Z. B. scheinen Pestizide eine östrogenartige Wirkung entfalten zu können (z.B. bei Dichlor-diphenyltrichlorethan (DDT) und dessen Metaboliten). Anscheinend haben sie einen Einfluss auf die Dichte und die Affinität von Progesteronrezeptoren, wodurch sie proliferationsanregend für Myomzellen wirken können. [34]

Einige Faktoren können noch nicht abschließend beurteilt werden. Zum Beispiel scheinen diätetische Maßnahmen, wie der hohe Konsum von grünem Gemüse, obst- und Vitamin A- reiche Ernährung eher protektiv zu wirken. Ein signifikanter Effekt zwischen Kalorien- und Fettaufnahme und Myomentwicklung konnte nicht nachgewiesen werden. Zur Myomentstehung scheint der Konsum von rotem Fleisch beitragen zu können. Ein Vitamin D- Mangel wird ebenfalls als Risikofaktor diskutiert, da Vitamin D die Zellproliferation reguliert, die Angiogenese hemmt und die Apoptose befördert. Auch Sojamilchkonsum wurde als negativer Faktor berichtet. [107]

Möglicherweise kann ein erhöhter diastolischer Blutdruck durch Schädigung glatter Muskelzellen des uterinen Gewebes die Myominzidenz fördern. Alkoholkonsum, vor allem durch Bier, scheint das Myomrisiko zu erhöhen. Kaffeekonsum und Rauchverhalten scheinen dagegen nicht relevant zu sein. [100]

b) Spezielle Einflüsse auf die Tumorgenese:

Die genauen Ursachen der Myomentstehung sind weiterhin unklar. Verschiedene Beobachtungen und Hypothesen haben in der Vergangenheit versucht einen Erklärungsansatz für die Myomentstehung zu finden. Wahrscheinlich ist die Entwicklung eines Myoms ein multifaktorielles Geschehen.

Eine Monoklonalität ist nach der Lyon- Hypothese (nur eines der beiden X- Chromosome ist aktiviert) und nach Allel- und Isoenzymuntersuchungen als sicher zu beschreiben. [34]

Als Auslösefaktoren einer Tumorentstehung im Myometrium können folgende Faktoren benannt werden:

- Östrogen und Progesteron als Promotor (sowie erhöhte Aromatase- und Hydroxysteroid- Dehydrogenase- Aktivität)
- Erhöhte Östrogen- /Progesteronrezeptordichte
- Genetische Faktoren
- Familiäre Prädisposition
- Ethnische Prädisposition
- Reparaturmechanismen nach Verletzung
- Einfluss von Wachstumsfaktoren und Zytokinen
- Fraglicher Einfluss von Infektionen

Der Einfluss von Hormonen auf Myome:

Der Einfluss von Östrogenen auf das Myomwachstum wurde vermutet, nachdem menarchenabhängig unterschiedliche Wachstumstendenzen von Myomen beobachtet werden konnten. Ein Wachstum von Myomen ergab sich im reproduktiven Alter sowie teilweise bei Schwangerschaft, nach der Menarche zeigten sich Schrumpfungstendenzen. Eine Neubildung von Myomen vor der Menarche und nach der Menopause findet nicht statt. [1]

Die Hormonabhängigkeit konnte bei Adipositas mit erhöhten Östrogenspiegeln durch Östrogenbildung im Fettgewebe bestätigt werden. Dies ging mit einer erhöhten mitogenen Aktivität im Myomgewebe einher, wie bereits oben beschrieben.

Die Rezeptordichte für Östrogen und Progesteron ist im Myomgewebe im Vergleich mit dem umliegenden myometrialen Gewebe deutlich erhöht. Es ist eine erhöhte Aromatase- und Hydroxysteroid- Dehydrogenase- Aktivität nachweisbar, die mit einer vermehrten Mitoserate im Myomgewebe einhergeht. Die mitotische Aktivität von Myomzellen scheint hormonell beeinflussbar zu sein. [34]

Für das Progesteron ließ sich ein direkter mitogener Effekt auf das Myomgewebe zeigen. Durch Progesteronantagonisten konnte eine Regression von Myomgewebe erzeugt werden.

Östrogen und Progesteron beeinflussen lokale Faktoren wie den growth factor und apoptosis related factor. [90]

Progesteron kann beispielsweise die Apoptose des Myomgewebes und das Wachstumsverhalten durch verminderte Expression von TNF α und vermehrte Expression von Bcl-2- Protein beeinflussen. [100] In der 2. Zyklushälfte zeigte sich unter hohen Progesteronserumspiegeln ein stärkeres Myomwachstum mit erhöhter Expression des Proliferationsmarkers KI 67 in Myomzellen in der Lutealphase. [107] Wird der Hormonspiegel durch die langfristige Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva supprimiert und der Hormonspiegel relativ konstant gehalten, konnte eine Reduktion des relativen Risikos für ein Myomwachstum um 50% erreicht werden. [107]

Allerdings scheint der Einfluss von Hormonen nicht eine strenge Korrelation zur Myomgröße zu haben. Die Abhängigkeit von lokalen Faktoren wie Rezeptordichte und -konzentration scheint ebenfalls eine Rolle zu spielen. Beispielsweise gilt bei einer Schwangerschaft die 'Drittel'- Regel: Jeweils ein Drittel der Myome nimmt an Größe zu, ein Drittel nimmt ab, ein Drittel bleibt gleich. Der Einfluss der Hormone auf die Größe des Myoms kann demnach unterschiedlich sein. [90]

Genetische Faktoren:

Nach der zytogenetischen Aufarbeitung von Myomen fanden sich Chromosomenabnormalitäten (Punktmutationen, kleine Abnormalitäten, epigenetische Varianten), so dass genetische Einflussfaktoren zu vermuten sind.

Dies scheint aber nur bei der Hälfte der Myome eine Rolle zu spielen, denn es zeigen sich auch normale zytogenetische Muster. [34]

Es fanden sich Treibermutationen an Genen DNA- bindender Proteine. Die häufigsten Mutationen betreffen den Mediator Subkomplex 12 (MED 12, Vorkommen 60%) und das High Mobility Group Protein A 2 (HMGA 2, Vorkommen 10-15%). Diese genetischen Mutationen kommen streng alternativ vor und unterscheiden sich phänotypisch in Anzahl und Größe der Myome (MED 12 eher multiple kleinere Myome, HMGA 2 eher solitäre Myome). [104]

Familiäre Prädisposition:

Mehrere Studien zeigten, dass sowohl das Risiko Myome zu entwickeln, als auch die Inzidenz höher waren, wenn erstgradige Verwandte Myome hatten. Treten wiederholt Myome bei sehr jungen Frauen auf, so ist eine genetische Ursache mit familiärer Prädisposition zu vermuten. Eine spezifische Therapie für diesen Patientinnenkreis gibt es jedoch nicht. [107]

Ethnische Prädisposition:

Das Auftreten von Myomen scheint auch mit ethnischen Faktoren vergesellschaftet zu sein, wie oben bereits beschrieben.

Reparaturmechanismen nach Verletzung:

Möglicherweise begünstigen Veränderungen wie Dysmenorrhoe und Ischämien bei Menstruation die Myomentstehung. Es kommt zur Ausschüttung von Vasokonstriktoren, Prostaglandinen und Vasopressin. Es folgt eine Änderung des Phänotypes der Muskelzellen in Analogie zu Gefäßmuskelzellen von einem kontraktilem in einen proliferativ- synthetischen Phänotyp mit vermehrter Fibroblastenaktivierung. Myomzellen zeigen sowohl eine erhöhte Proliferationsrate als auch eine erhöhte Syntheserate extrazellulärer Matrix. [34]

Einfluss von Wachstumsfaktoren und Zytokinen:

Die Überexprimierung sowohl der Rezeptoren als auch der Wachstumsfaktoren selbst scheinen bei der Tumorgenese eine Rolle zu spielen.

Hierbei hat man vor allem folgende Faktoren als Einfluß nehmend erkannt:

Transforming growth factor (TGF)- β , basic fibroblast growth factor (bFGF), epidermal growth factor (EGF), platelet-derived growth factor (PDGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), insulin-like growth factor (IGF).

Diese Wachstumsfaktoren bilden die Grundlage für Prozesse wie Angiogenese, Proliferation, Wachstumsstimulation und Überleben der Myomzellen. [34]

Sexualhormone haben Einfluss auf die Aktivität von Zytokinen. Hierzu zählen die Interleukine (1,6,11,13,15), das Interferon γ , der Tumornekrosefaktor α , der Granulozyten- Makrophagen- Kolonie- stimulierender Faktor (GM- CSF) und das Erythropoietin.

Außerdem wird TGF- β als wichtigstes profibrotische Zytokin in Myomzellen hochexprimiert. Man nimmt an, dass durch zyklusabhängige Schwankungen der Sexualsteroidkonzentrationen inflammatorische Prozesse in Gang gesetzt werden, die letztlich zum Wachstum von Myomen führen können. [34]

Einfluss von Infektionen:

Fraglich bei der Entstehung von Myomen ist eine Infektion mit HPV I oder II, CMV, Chlamydien oder EBV. Ob Infektionen des Urogenitaltraktes tatsächlich Einfluss auf die Myomentstehung haben, muss noch geklärt werden. [109]

1.1.3 Klinische Symptomatik und Folgeerscheinungen bei Uterus myomatosus

Nur etwa 1/4 der Myome zeigen Symptome. Symptomatisch werden können Myome in Form von Menorrhagien, Dysmenorrhoe, Anämie, Druckgefühlen und Unterbauchschmerzen, Miktionsbeschwerden, Obstipation, Rücken- oder Beinschmerzen, Dyspareunie, Infertilität und dem Auftreten von Fehlgeburten. [10] Blutungsbeschwerden sind die häufigste genannte Symptomatik bei mehr als der Hälfte der symptomatischen Myome. Myome verursachen unterschiedliche Blutungsstörungen, so dass von Hypermenorrhoe, Metrorrhagie, Menorrhagie, und Dysmenorrhoe berichtet wird.

Eine Hypermenorrhoe kommt auch bei Patientinnen ohne Myome vor, liegt hier aber mit etwa 37% niedriger als bei Patientinnen mit Myomen (etwa 60%). Die Stärke der Blutung wird selbst bei Hypermenorrhoeen von Patientinnen nicht immer als solche wahrgenommen und benannt. [107]

Als Ursache für die Blutungsstörungen wird eine Vielzahl an Gründen angenommen. Wahrscheinlich führen die Erweiterung und Deformierung des Uteruscavums, eine gesteigerte und erhöhte Uteruskontraktilität, eine Endometriumstörungen und eine Sekretion vasoaktiver Substanzen zu Veränderungen des menstrualen Blutungsverhaltens.

Die Störungen am Endometrium können durch Atrophie, Venenerweiterung in Myomnähe, durch einen gestörten Blutfluss oder eine endometriale Entzündungsreaktionen bedingt sein. Möglicherweise spielt darüber hinaus eine gestörte Blutungsstillung, Endometriumverletzungen oder vasokonstringierende Veränderungen mit Kontraktionsstörungen eine Rolle. Die Nähe des Myoms zum Endometrium ist relevant für die Ausprägung der Blutungsstörungen. Submuköse und intramural cavumnahe Myome führen daher eher zu Blutungen als cavumferne intramurale oder subseröse Myome. [107]

Die Differentialdiagnosen und die Abklärung zwischen funktionellen und organischen Ursachen können zum Beispiel nach der PALM-COEIN- Klassifikation für Blutungsstörungen nach Monroe erhoben werden. [107] Dies ist eine Klassifikation, die die häufigsten Ursachen abnormaler uteriner Blutungen nach zwei Komponenten (PALM= Polyp, Adenomyosis uteri, Leiomyom, Malignom oder Hyperplasie und COEIN= Koagulopathie, Ovulationsstörungen, Endometriopathologien, iatrogene Ursachen und nichtklassifizierbare Ursachen) abfragt.

Im Verlauf können Folgeerscheinungen bei anhaltenden Blutungsstörungen auftreten, wie z. B. eine sekundäre Anämie. Daraus resultierend können Symptome wie eine Fatigue, eine unzureichende Belastbarkeit, Dyspnoe und Tachykardien auftreten und bedeutsame Einschränkungen darstellen. Die Bestimmung von Hämoglobin, Hämatokrit, Ferritin und Transferrinsättigung sollte daher erfolgen. Die Mortalität ist durch Myome jedoch nicht erhöht. [107]

Je nach Schwere und Beeinträchtigung der Lebensqualität besteht eine Indikation zur Therapie. Eine Symptomatik besteht eher bei Patientinnen mit multiplen und großen Myomen. Das Alter ist davon unabhängig. [107] Die Beschwerden können lageabhängig auftreten. Durch Verdrängung von Nachbarstrukturen können ein Fremdkörpergefühl, Dyspareunie, Pollakisurie und Obstipationsbeschwerden (Hinterwandmyome) ausgelöst werden. In ausgedehnten Fällen kann dies bis zum Ileus, zur Hydronephrose durch Ureterkompression (intraligamentäre Myome) und zum Harnverhalt (Vorderwandmyome) führen.

Es kann in seltenen Fällen auch zu akuten Schmerzen kommen. Beispielsweise bei akuter Minderdurchblutung und Degeneration eines Myoms im Rahmen einer Schwangerschaft. Ferner kann es durch eine Torsion gestielter Myome sowie bei Prolaps eines submukösen Myoms in den Cervikalkanal mit Dilatation desselben zu akuten Schmerzereignissen und sofortiger Therapienotwendigkeit kommen. [100] Submuköse, intrakavitäre und große intramurale Myome können eine endometriale Dysfunktion mit Infertilität und Blutung auslösen. Bei entsprechender Größe können Myome aller Lokalisationen verschiedenste Symptome erzeugen. [108]

Ein validierter Fragebogen zur Erfassung der Symptomatik bei Uterusmyomen ist der uterine fibroid symptoms and quality of life questionnaire (UFSQOL), der auch bei dem vorliegenden Patientenkollektiv Anwendung fand. Dies ist ein dreigeteilter, 37 Fragen beinhaltender Fragebogen. Es werden Punkte von 1-5 pro Frage je nach Schweregrad der Symptomatik bzw. Beeinträchtigung vergeben. Der erste, etwas myomspezifischere Frageteil, wird häufig herausgenommen und als SSS, Symptom Severity Score, ausgewertet. Die Beantwortung der Fragen bezieht sich auf die letzten 3 Monate. Der Fragebogen findet sich im Anhang.

1.1.3.1 Fertilität und Schwangerschaft bei Uterus myomatosus

Ein Uterus myomatosus geht nicht zwangsläufig mit einer Infertilität einher. Allerdings kann die Fertilität durch Behinderungen der Nidation, Obstruktion der Tuben oder Transportstörungen der Gameten durch Tubenmotilitätsstörungen, eine Einengung oder Verlagerung des Cavum uteri, eine chronische inflammatorische Reaktion am Endometrium, eine gestörte Endometriumdurchblutung oder Veränderungen der uterinen Kontraktilität beeinträchtigt sein [89].

Wegen gesellschaftlicher Veränderungen wird der Kinderwunsch heutzutage häufig erst nach dem 30. Lebensjahr verwirklicht. In diesem Alter steigt die Myominzidenz. Daher ist die Frage nach der Bedeutung von Myomen für Fertilität und Schwangerschaft gestiegen.

Die Lage der Myome ist hierbei von Bedeutung. Subseröse Myome scheinen die Fertilität nicht zu beeinträchtigen. Intramurale und submuköse Myome scheinen jedoch einen negativen Einfluss auf Implantation und klinische Schwangerschaftsrate zu haben. Dabei ist dieser Einfluss bei submukösen Myomen höher als bei intramuralen Myomen. [98]

Bei submukösen Myomen ist die Abortinzidenz erhöht und die Fertilität beeinträchtigt. Nach Resektion von submukösen Myomen bei Kinderwunsch ließ sich nach Therapie eine reduzierte Abortrate mit signifikant gesteigerter Lebendgeburtrate nachweisen.

[107] Bei intramuralen Myomen kommt es in Bezug auf die klinische Schwangerschaftsrate und die Lebendgeburtrate auf die Größe des Myoms an. So reduzieren sich diese Parameter bei einer Größe von mehr als 3 cm. [107]

Die Fehlgeburtenrate scheint von der Anzahl der Myome ebenfalls beeinflussbar zu sein. Bei multiplen Myomen war die Fehlgeburtenrate deutlich höher (24%) als bei Schwangerschaften mit nur einem Myom (8%) wie Benson et al. 2001 zeigte. [6]

Nach Myomenukleation zeigte sich eine erhöhte Schwangerschaftsrate (42%). Eine Empfehlung zur prophylaktischen Myomenukleation bei gewünschter Schwangerschaft hat sich daraus jedoch nicht ergeben.

Wenn sich eine Frau mit Myom einer In vitro-Fertilisation unterzieht, scheint die Konzeptionsrate nur bei submukösen Myomen erniedrigt, wie bei Donnez and Jadoul 2002 beschrieben wurde. [28]

Das Wachstumsverhalten von Myomen während einer Schwangerschaft ist nicht vorhersehbar. Trotz der höheren Östrogenspiegel wachsen die meisten Myome (etwa 30%) nicht. Ein Größenregress und eine Myomvolumenreduktion postpartal wurden beschrieben, möglicherweise aufgrund von myometrialer Ischämien. [104]

Anscheinend hängen diese Prozesse sehr davon ab, welche Stoffwechselwege je nach genetischer Ausgangslage im Myom beschränkt werden und in welchem Umfang Wachstumsfaktoren im Serum vorliegen. [66] [19]

Die Sectiorate ist bei Uterus myomatosus erhöht. Hier werden weniger myombedingte Geburtskanalverlegungen angeschuldigt, als die gestörten Kontraktionsabläufe des Myometriums (Wehenschwäche, Atonie, Subinvolutio uteri). Als Folge werden Hämorrhagien, Plazenta- (v.a. bei direkter Myomlage unter der Plazenta) und Uterusrupturen beschrieben [56]. Im Wochenbett kann es zu vermehrten atonischen Nachblutungen und Involutionsstörungen kommen. Das Risiko einer Hysterektomie ist aufgrund möglicher sehr starker Nachblutungen nach Sectio bei Myompatientinnen erhöht. [104]

1.1.4 Diagnostik des Uterus myomatosus

Zunächst erfolgt die Anamnese und körperliche Untersuchung der Patientin, um bei möglichem Vorliegen eines Uterus myomatosus myomspezifische Beschwerden und Folgeerscheinungen abzuklären.

In der Regel können nur sehr große Myome bimanuell getastet werden. Die Basisuntersuchung ist daher der transvaginale und gegebenenfalls abdominelle Ultraschall. Solange nicht Verkalkungen, Erweichungen oder Zysten vorliegen, ist das Myom in der Regel echoarm und gut abgrenzbar.

Wenn eine Therapie erforderlich ist, ist es häufig sinnvoll weitere Parameter, wie die genaue Uteruslage, die Nähe zu Nachbarstrukturen und Gewebeverhalten zu erheben. Hierfür bietet sich die Durchführung eines MRT des Abdomens an. Mittels KM-verstärkter T1- und T2- gewichteter Sequenzen kann neben Lage und Größe auch eine Aussage über Kontrastmittelaufnahme und Signalverhalten getroffen werden. Außerdem können anderer Pathologien wie eine Adenomyosis uteri, urethrale Divertikel und Ovarialpathologien gesichtet werden.

Das MRT ist ein benutzerunabhängiges bildgebendes Verfahren und kann Myome besser subtypisieren. Es erfolgt die Beurteilung der genauen Größe und Anzahl der Myome. Sicher abgrenzbar sind Leiomyosarkome von Leiomyomen nicht. Ein mögliches Malignitätskriterium kann vorliegen bei Tumoren mit inhomogener Struktur und kaum definierbaren und schlecht abgrenzbaren Randbereichen. Kommt eine operative Therapie bei suspekten Befunden in Frage wird häufig zunächst eine Hysteroskopie und Laparoskopie durchgeführt.

1.1.5 Therapie des Uterus myomatosus

Eine Behandlung ist nur bei etwa 25% der Myompatientinnen aufgrund entsprechender Symptomatik notwendig. Weiterhin Goldstandard der Myombehandlung ist die chirurgische Myomentfernung organerhaltend oder organentfernend. Neben der chirurgischen Therapie sind konservative und interventionelle Verfahren weitere Therapieoptionen.

Konservative Therapiemöglichkeiten finden sich in vielfältiger medikamentöser Form sowie als Intrauterinspirale. Die beiden wichtigsten interventionellen Verfahren sind die Uterusarterienembolisation (UAE) und das MR- gesteuerte fokussierte Ultraschallverfahren (MRgFUS).

Ferner gibt es Formen der thermischen oder kälteinduzierten Myolyse und Ablationstechniken per Laser an Gefäßen, Gewebe oder Nerven sowie Radiofrequenzablationsverfahren. Die Therapiestrategie wird zunehmend auch durch den Patientinnenwunsch beeinflusst.

Bei jungen Patientinnen, familiärer Prädisposition oder ethnischen Risikofaktoren spielen auch mögliche Präventionsmaßnahmen eine wichtige Rolle. Bisher gibt es hierfür keine evidenzbasierten Daten. Allerdings gibt es einige Ansätze mit Medroxyprogesteronacetat (Depot- MPA). Auch kombinierte orale Kontrazeptiva scheinen das relative Risiko für die Myomentwicklung insbesondere in der Langzeittherapie (länger als 3 Jahre) verringern zu können. Des Weiteren wurden Grüntee- Extrakte in einer placebokontrollierten Studie untersucht mit dem Ergebnis der Wachstumshemmung.

Andererseits haben nach Liu et al. 2013 verschiedene Phytotherapien keinen signifikanten Effekt auf Myome und deren Symptome gehabt. Jacoby et al. hat 2014 verschiedene komplementäre oder alternative Methoden, wie Sport, Diät, Akupunktur und die Einnahme verschiedener Kräuter bei Myompatientinnen angewendet und fand temporäre Effekte der Symptomlinderung während der Behandlung ohne direkte Effekte auf das Myom. [107]

1.1.5.1 Konservative Therapie

Symptomlose oder -arme Myome können ohne weitere Therapie mittels Ultraschall beobachtet werden. Bei aggressivem Verhalten mit entsprechend raschem Wachstum sollten Uterustumore auch bei Symptomlosigkeit abgeklärt werden.

Bei unauffälligem Verhalten ist nur dann frühzeitig eine Therapie in Betracht zu ziehen, wenn sich aufgrund der Lage oder der Größe Probleme ankündigen, die im Verlauf zu erheblichen Beeinträchtigungen führen könnten.

Bei geplanter Schwangerschaft oder Kinderwunsch sollten die Möglichkeiten einer Größenkontrolle frühzeitig mit der Patientin diskutiert werden.

Ein Uteruserhalt kann auch trotz abgeschlossener Familienplanung aus persönlichen Gründen erwünscht sein.

Medikamentöse Therapie:

Folgende Medikamentengruppen kommen für die Myomtherapie infrage:

- Antifibrinolytika (Tranexamsäure)
- Orale Kontrazeptiva
- Gestagene
- Levonorgestrel- Intrauterinspirale
- Aromataseinhibitoren
- GnRH- Analoga
- Progesteronrezeptormodulatoren

Antifibrinolytika, orale Kontrazeptiva, Gestagene

Die ersten drei Substanzklassen (Antifibrinolytika, orale Kontrazeptiva und Gestagene) sind als Kurz- und Langzeittherapie einsetzbar. Sie bewirken keine Volumenreduktion des Myoms, regulieren aber die Blutungsstörungen.

Antifibrinolytika wie Tranexamsäure werden eher bei idiopathischen Blutungsstörungen eingesetzt und haben bei Blutungsstörungen durch Myome häufig einen geringen Effekt, so dass sie eher als symptomatischer Therapieversuch eingesetzt werden. [107]

Orale Kontrazeptiva haben möglicherweise in der Langzeittherapie einen präventiven Effekt bezüglich der Myomentstehung. Eine direkte Wirkung auf das Myom oder das Myomwachstum besteht nicht. Sie können in vielen Fällen die Blutungsstörungen regulieren.

Bei submuköser Myomlage scheint der therapeutische Effekt gering zu sein. [107]
Gestagene sind wenig effektiv und können wegen ihres proliferativen Effektes auf das Myom in der Langzeittherapie nur temporär eingesetzt werden. Sie werden zyklisch gegeben (15.- 24. Zyklustag) oder höher dosiert kontinuierlich. Gestagene können beeinträchtigende Nebenwirkungen machen (Durchbruchblutungen, Gewichtszunahme, Wasserretention, Akne, Libidoverlust) und ungünstige Einflüsse auf den Stoffwechsel haben (atherogenes Potential mit ansteigenden LDL, sinkenden HDL und verminderter Glukosetoleranz mit steigender Insulinresistenz). [47]

Intrauterinspirale

Die Intrauterinspirale mit Levonorgestrel ist nur bei regelrechtem Cavum uteri und hauptsächlich bei Blutungsstörungen einsetzbar. Submuköse und das Cavum uteri deformierende intramurale Myome sind eine relative Kontraindikation für die Anwendung einer Intrauterinspirale. Darunter steigen die Expulsionsrate sowie die Blutungsanomalien. Da sie nur für die idiopathische Hypermenorrhoe zugelassen ist, ist die Therapie myombedingter Blutungsstörungen als Therapieversuch möglich. Die Nebenwirkungen sind gering. [107]

Aromataseinhibitoren

Aromataseinhibitoren wie Letrozol werden wegen geringer Symptomreduktion nicht mehr häufig eingesetzt. Sie können jedoch zu einer Reduktion des Myomvolumens führen. [10]

GnRH- Analoga

Die GnRH - Analoga sowie der selektive Progesteronrezeptormodulator (zugelassen seit 2012) bewirken beide sowohl eine Regulation der Blutungsstörungen als auch eine Myomvolumenreduktion. Die GnRH- Analoga sind bei der Myomvolumenreduktion besonders effektiv (bis zur 44% Reduktion des Myomvolumens, PEARL II- Studie), aber auch die Progesteronrezeptormodulatoren ergaben eine Reduktion des Myomvolumens nach einer 12 wöchigen Therapie von 21%.

Die GnRH- Analoga bewirken als hypothalamische Hormone (Derivate des hypothalamischen Hormons LHRH, 40-200fach potenter [34]) eine Reduktion der Gonadotropinrezeptoren im Hypothalamus und erzeugen damit einen der Menopause ähnlichen erniedrigten Östrogenspiegel.

Aufgrund der damit verbundenen Nebenwirkungen werden sie kaum eingesetzt. Präparate dieser Medikamentengruppe sind z.B. Buserelin oder Leuprorelin. Die Wirkung tritt nach wenigen Tagen ein nach Downregulation des hypothalamischen-hypophysären Systems. Zuvor tritt eine initiale kurze Gonadotropinstimulation und Östradiolerhöhung (flare-up) auf (Matta, Shaw et al. 1989). Zur Umgehung der Peptidasenaktivität im Gastrointestinaltrakt werden die Hormone subkutan oder intramuskulär appliziert.

Vorteile der Behandlung sind die rasch einsetzende Wirkung und die Effektivität auf die Myomproliferation. Sie eignen sich vor allem für die Therapie der sekundären Anämie durch die erzeugte Amenorrhoe mit schnellem Hämoglobinanstieg. [107]

Somit können sie gut präoperativ oder präinterventionell eingesetzt werden. Eine Vorbehandlung empfiehlt sich vor allem bei großen Myomen mit tief in das Myometrium reichender Ausdehnung. Durch eine präoperative Vorbehandlung wird der intraoperative Blutverlust reduziert. Die Operationszeit wird im Vergleich zu nicht vorbehandelten Patientinnen jedoch nicht verkürzt. [2] Allerdings wird eine erschwerte Präparation der Myomkapsel nach Vorbehandlung mit GnRH- Analoga diskutiert. [107] GnRH- Agonisten können neben der Volumenverkleinerung eine Gefäßminderung erzeugen und somit auch größere Myome dem MRg FUS zugänglich machen. Möglicherweise kann die Reduktion der Gefäße jedoch die Kontrastmittelaufnahme, die Energiedeposition, das nicht perfundierte Volumen und die Nekrosebildung erschweren [33].

Nachteile sind der begrenzte Therapiezeitraum von maximal 6 Monaten. Die Verwendung des Medikamentes ist durch die durch die Hypoöstrogenämie bedingten schweren Nebenwirkungen eingeschränkt. Es kann zu Osteoporose, Depressionen und Stimmungsschwankungen, Libidoverlust, Vaginitis, klimakterischen Beschwerden und vasomotorischen Effekten wie starken Hitzewallungen kommen. Trotz Myomvolumenreduktion ist operativ keine erleichterte Resektion der Myome oder eine Verkürzung der Operationszeit dokumentiert worden.

Da es nach Absetzen der Therapie zu einem sofortigen Proliferationsschub kommt, sind die Myome etwa nach 6 Monaten wieder auf ihr Ausgangsniveau angewachsen. Es wird sogar über einen überschießenden Östrogenanstieg mit initialer Symptomverstärkung berichtet. Hier wird ein bis zu 4facher Anstieg des Östrogenspiegels innerhalb von 12 Stunden beschrieben und als sogenannter „flare-up“- Effekt, also aufflackernder Effekt bezeichnet. Es kommt zur Erholung des Regelkreislaufes nach Absetzen der Therapie mit einem bis zu 10- 50fach erhöhten Anstieg von FSH und LH. [15]

Sollte es nach präoperativer Therapie nicht zu einer Operation kommen, ist aufgrund des Nebenwirkungsprofils keine Weiterführung der GnRH- Therapie möglich. Dann müssen kostenintensive, sog. Add- back- Therapien, mit z.B. Tibolon oder Raloxifen gegeben werden. Diese können auch zur Abschwächung der Nebenwirkungen zusätzlich zu den GnRH- Analoga eingesetzt werden. Allerdings sind für Tibolon kardiovaskuläre Nebenwirkungen zu beachten.

GnRH- Antagonisten

Neben den GnRH- Analoga können auch Antagonisten eingesetzt werden, die eine Blockade des Rezeptors erwirken und wegen des fehlenden passageren Östradiolanstieges eine raschere Wirkung erzeugen. Mit Cetrorelix konnte eine signifikante Volumenreduktion innerhalb von 2-4 Wochen erreicht werden. (Felberbaum, Germer et al. 1998).

Selektive Progesteronrezeptormodulatoren (SPRM).

Wegen der proliferationsfördernden Wirkung von Progesteron wurde Mifepriston als erster Progesteronantagonist erforscht. Aufgrund von relevanten Nebenwirkungen (pathologische Endometriumveränderungen und Lebertoxizität) wurde Mifepriston nicht zugelassen und ein Präparat mit antagonistischen und geringen agonistischen Wirkungen und geringeren Nebenwirkungsprofil entwickelt.

Daraus ist die Gruppe der selektiven Progesteronrezeptormodulatoren (SPRM) entstanden. Dies sind steroidale Moleküle, die vermehrt über Progesteronrezeptoren an die Korepressoren des Progesteron Response Elementes binden und damit die Transkription der DNA zum Teil unterdrücken.

Die Wirkung entfaltet sich durch Senkung des Progesteronserumspiegels und damit Hemmung der direkten mitogenen Eigenschaften des Progesterons. Außerdem verhindert es Konzentrationsschwankungen des Progesterons (z.B. prämenstruell), die durch Anregung inflammatorischer Prozesse möglicherweise ebenfalls zur Myomentstehung oder zum Myomwachstum beitragen. [2]

Der Progesteronrezeptormodulator Ulipristalacetat ist ein selektiver Progesteron-Rezeptor Modulator mit Wirkung auf das Endometrium. Er wurde in zwölfwöchigen Therapieintervallen mit zweimonatiger Pause gegeben. Ulipristalacetat hat einen Effekt auf das Myom durch Inhibition der Proliferation (messbar an Reduktion von KI 67), durch Induktion einer Apoptose und Reduktion extrazellulärer Matrix (erhöhte Expression von Metalloproteinasen). Außerdem inhibierte es die Ovulation mit Entstehung einer Amenorrhoe, dabei bleibt der Östradiolspiegel im mittleren folliculären Bereich. [107]

Es wurde ein schneller Effekt auf die Blutung in den PEARL- Studien (bei 90% der Frauen sistieren die Blutungen innerhalb der ersten 7 Tage) [85], erhoben, der aber nach Absetzen nicht persistiert. Ein Hb- Anstieg war darunter zu verzeichnen. Es gelang innerhalb von 3 Monaten eine Uterusmyomenvolumenreduktion von 40% zu erreichen. Es resultiert eine Amenorrhoe und Anovulation. Nach Absetzen setzt der normale Menstruationszyklus häufig nach einem Monat wieder ein (bei 95% der Patientinnen). [90]

Nach Absetzen hält die Wirkung der Volumenreduktion, die wie oben beschrieben, geringer ausfiel als bei den GnRH- Analogon, über 6 Monate an. Es konnte auch zur Überbrückungstherapie bei perimenopausalen Patientinnen angewendet werden.

Ulipristalacetat wird auch in der Notfallkontrazeption eingesetzt, hier aber in sehr viel höherer Dosierung (30mg vs. 5- 10 mg je nach Schweregrad der Symptomatik). [90]

Das Präparat war seit 2012 für eine 3monatige Therapiedauer sowie seit 2015 für eine Langzeitintervalltherapie (nach PEARL III und IV) zugelassen. Der Therapieeffekt konnte durch Gestagene oder hormonelle Kontrazeptiva abgeschwächt werden, so dass diese Substanzen nicht kombiniert werden sollten. Nonresponder, bei denen es nicht zu einer Uterusvolumenreduktion von mehr als 25% trotz Amenorrhoe kommt, kamen in 5% der Fälle vor. [107]

An Nebenwirkungen wurden Leberwertveränderungen, Kopfschmerzen und Hitzewallungen beschrieben. Hitzewallungen waren im Vergleich mit GnRH- Analogon deutlich milder und häufig schwächte sich der Nebenwirkungseffekt im Verlauf der Zeit ab. Eine beschriebene Prolaktinerhöhung trat nur kurzzeitig ohne klinische Symptomatik auf. [2]

Die Therapie wurde bis 2018 präoperativ oder präinterventionell eingesetzt. Wenn eine vorgesehen operative oder interventionelle Therapie nicht stattfand, konnte Ulipristalacetat auch langfristig gegeben werden.

Die Behandlung wurde bevorzugt eingesetzt bei großen Myomen, multiplen Myomen, ungünstig lokalisierten Myomen, bei Kinderwunschpatientinnen und bei sekundärer Anämie.

Aufgrund des Auftretens mehrerer Fälle von schweren Leberschädigungen, in denen es in 4 Fällen bei der Anwendung von Ulipristalacetat 5mg zu Leberversagen mit Notwendigkeit einer Lebertransplantation kam, wurde im Juli 2018 ein europäisches Risikobewertungsverfahren nach EU- Kommissionentscheidung durchgeführt.

Daraufhin erfolgten Indikationseinschränkungen sowie Vorgaben zur Überwachung der Leberfunktion und Maßnahmen zur Risikominimierung. Eine neue Kontraindikation wurde ausgesprochen, so dass Frauen mit bestehenden Leberfunktionsstörungen Ulipristalacetat nicht mehr erhalten sollten. Die Überwachung der Leberfunktion sollte wie folgt erfolgen: Bestimmung der Transaminasen (ALT/ AST bzw. GPT/GOT) sowie des Bilirubin vor Behandlungsbeginn, 4, 8 und 12 Wochen nach Behandlungsbeginn sowie 2 - 4 Wochen nach Abschluss der Behandlung mit Ulipristalacetat 5 mg. Eine Behandlung mit Ulipristalacetat durfte nicht begonnen werden, wenn die Transaminasen GOT/AST oder GPT/ALT den oberen Normwert um mehr als das Zweifache überschritten (isoliert oder in Kombination mit Bilirubin). Eine Behandlung musste abgebrochen werden, wenn die GOT/AST oder GPT/ALT den oberen Normwert um mehr als das Dreifache überschritt. [40]

Unter diesen Vorkehrungen durfte Ulipristalacetat zunächst wieder angewendet werden, bis es im Februar 2020 aufgrund eines weiteren Falles einer akuten Hepatitis mit anschließenden Leberversagens und Lebertransplantation zu einer erneuten Risikobewertung durch die europäische Arzneimittelbehörde (EMA) kam. Insgesamt kam es damit in fünf Fällen zu schweren Leberversagen mit nachfolgender Lebertransplantation bei insgesamt 900.000 Patientinnen, die seit 2012 mit diesem Arzneimittel behandelt wurden.

Nach Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) ruhte die Zulassung für ulipristalacetathaltige Arzneimittel zur Anwendung symptomatischer Uterusmyome seit März 2020. Während des Verfahrens sollte die Einnahme nicht weitergeführt werden. [5]

Die Zulassung wurde vorübergehend für die gesamte EU ausgesetzt. Im November 2020 beurteilte das Gutachten des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA die Situation so, dass ein Nutzen von Ulipristalacetat bei Frauen ohne Behandlungsalternative die Risiken der Anwendung überwiegt. Somit wurde eine Empfehlung für prämenopausale Patientinnen ausgesprochen, die nicht operiert werden können oder bei denen eine chirurgische Maßnahme oder eine Uterusarterienembolisation keinen Erfolg gebracht hatten. Das Risiko einer Leberschädigung unter Ulipristalacetat 5 mg wurde bestätigt. [4]

Die Anwendung wurde wieder zugelassen für die oben genannte Indikation unter der Einschränkung, dass nur mit der Behandlung von Uterusmyomen vertraute Ärzte diese Behandlung durchführen sollten. Es müssen vor Einleitung der Therapie alle Behandlungsoptionen besprochen werden und die Patientinnen sollen über das Risiko eines Leberversagens und einer damit verbundenen möglichen Lebertransplantation aufgeklärt werden. [41]

Eine bekannte histologisch nachweisbare Veränderung unter Ulipristalacetat ist die Verdickung des Endometriumepithels, die als PAEC (Progesteron-receptor- modulator Associated Endometrial Changes) bezeichnet wurde. Hierbei handelt es sich nicht um eine endometriale Hyperplasie. Die PAEC ist eine zystische Erweiterung im glandulären Epithel durch eine geringe mitogene Aktivität endometrialer Drüsen. Dadurch kommt es zur Ödembildung des Stromas mit Kompaktierung. Diese Veränderungen werden in 60% der untersuchten Fälle beschrieben. Die Veränderungen waren nach Behandlungsende reversibel und bildeten sich nach Therapieende innerhalb von 3-6 Monaten zurück. Persistierende Veränderungen sollten daher nach 3 Monate abgeklärt werden. [90]

Dafür wird ein sonografisch gestützter Gestagentest mit Kontrollsonografie empfohlen. Je nach Verlauf kann dann eine Hysteroskopie mit Abrasio erwogen werden. [107]

1.1.5.2 Chirurgische Therapien: invasiv und minimal invasiv

Das Myom ist der häufigste Grund für eine Hysterektomie (38,7% aller Hysterektomien) [47]. Bei Patientinnen mit abgeschlossener Familienplanung ist die Hysterektomie weiterhin der Standard der chirurgischen Intervention. Die Anzahl an durchgeführten Hysterektomien hat jedoch im Zeitraum 2012 bis 2016 um 21% abgenommen. [107] Organerhaltende endoskopische Techniken nehmen an Bedeutung zu. Myomektomien können bis zu einer bestimmten Myomgröße eine organerhaltende Alternative sein. Myomektomien werden laparoskopisch, hysteroskopisch oder über einen abdominellen Zugang durchgeführt.

Es gibt folgende Operationsverfahren zur Myomtherapie:

1. Hysterektomieverfahren

Invasiv:

- Offene abdominale Hysterektomie (AH)
- vaginale Hysterektomie (VH)

Minimal invasiv:

- laparoskopische suprazervikale Hysterektomie (LASH, subtotale HE)
- laparoskopisch-assistierte vaginale Hysterektomie (LAVH)
- totale laparoskopische Hysterektomie (TLH)

Abdominale Hysterektomie:

Die abdominale Hysterektomie kann total oder subtotal (Zervixstumpf) erfolgen. Die Methode wird nur bei spezifischen Indikationen (z.B. Malignomen) durchgeführt. Es erfolgt die totale Uterusentfernung über eine Laparotomie (in der Regel Unterbauchquerschnitt). Bezogen auf die Myomgröße gibt es kaum Limitationen. Bei der totalen abdominalen Hysterektomie erfolgt das Absetzen des Uterus von der Scheidenwand, bei der subtotalen Hysterektomie erfolgt ein suprazervikales Absetzen vom Uterus mit Erhalt eines Zervixstumpfes.

Die subtotale Form wird nur bei schwierigen Operationssitus durchgeführt.

Die abdominale Hysterektomie hat die höchste Rate an Komplikationen verglichen mit den anderen Hysterektomieverfahren. Die Patientinnen haben die längste Hospitalisations- und Rekonvaleszenzzeit. [57]

Vaginale Hysterektomie

Bei der vaginalen Hysterektomie wird der Uterus komplett über einen vaginalen Zugang entfernt. Das Verfahren ist in Spinalanästhesie möglich. Limitationen sind hier die Uterusgröße, die Uterusmobilisierung und die Weite der Vagina. Der vaginale Zugangsweg sollte nur bei relativ kleinen (faustgroßen) Myomen ohne Adnexpathologien erfolgen.

Nach Sectio cesarea oder Voreingriffen des kleinen Beckens besteht ein erhöhtes Risiko der Harnblasenverletzung durch mögliche Adhäsionen.

Wegen der schlechteren abdominalen Übersicht ist dieses Verfahren bei Malignitätsverdacht nicht zu empfehlen.

Die Operationszeit ist bei der vaginalen Hysterektomie im Vergleich zu anderen Hysterektomieverfahren am kürzesten und auch Rekonvaleszenzzeit ist kurz. Von allen Hysterektomieverfahren ist der Blutverlust bei diesem Verfahren jedoch am höchsten und es besteht eine nur eingeschränkte Beurteilbarkeit von Eileitern und Eierstöcken. [57]

Laparoskopische Hysterektomie:

Alle laparoskopischen Hysterektomieverfahren sind minimal- invasive Verfahren. Sie haben die geringsten Komplikationsraten. Die Laparoskopie erfolgt in der Regel in Vollnarkose.

Man unterscheidet folgende Formen:

- LAVH- laparoskopisch assistierte vaginale Hysterektomie
- LASH- laparoskopisch assistierte suprazervikale Hysterektomie
- TLH- totale laparoskopische Hysterektomie

LAVH:

Bei diesem kombinierten Verfahren wird vor der vaginalen Hysterektomie eine Laparoskopie vorgenommen. Dieser Wechsel der Zugangswege ist mit einem hohen Zeit- und Materialaufwand verbunden. Die laparoskopische Technik dient dazu, Operationsschritte, die von der Vagina schwierig oder nicht durchführbar sind zu übernehmen bzw. einen günstigeren Zugangsweg zu nutzen. Je nach laparoskopischen Aufwand werden LAVH- Verfahren von I-V eingeteilt. Es ist eine Kombination mit anderen operativen Maßnahmen, z.B. bei Descensus- oder Inkontinenzproblemen möglich. [57] [88]

LASH:

Es erfolgt bei der suprazervikalen Hysterektomie eine Uteruskorpulentfernung. Der Uterushals, die Ovarien und Tuben bleiben erhalten. Der Zervixstumpf wird belassen, um mögliche Folgeerscheinungen, wie Beckenbodeninsuffizienz, Verkürzung der Scheide, Verschlechterung der Sexualfunktion oder Harninkontinenz zu vermeiden. Diese möglichen Vorteile wurden bisher in Studien nicht belegt. Eine Krebsvorsorge mit Zervixabstrichen ist weiterhin nötig, auch postoperative zyklische Blutungen können auftreten. Ein Zervixstumpfkarzinomrisiko wird mit 0,1- 0,2% angegeben. [57]

TLH:

Der Uterus wird hier komplett laparoskopisch entfernt. Es erfolgt ein Scheidenstumpfverschluß. Das Scheidenstumpfkarzinomrisiko wird mit 0,17% angegeben. Der Blutverlust ist gering, die Hospitalisationsdauer kurz. [57] [88] Bei abgeschlossener Familienplanung ist die Hysterektomie als Verfahren mit Organverlust das beste Verfahren zur garantierten Beschwerdefreiheit und ohne Rezidivgefahr.

Wenn man die Hysterektomieverfahren miteinander vergleicht, ist die abdominelle Hysterektomie bezogen auf die Hospitalisationszeit (2-5 Tage), die Analgesiedauer und die Narbengröße den laparoskopischen Techniken unterlegen. [10]

Im Rahmen der chirurgischen Verfahren sind Komplikationen wie Verletzungen benachbarter Strukturen (Darm, Blase, Ureter), der Blutverlust und eine postoperative Thromboembolieeigung zu berücksichtigen. Es können Langzeitprobleme, wie die Beckenbodeninsuffizienz mit Veränderung des vesikourethralen Winkels und daraus folgender Stressinkontinenz (16,5% nach einem Jahr) auftreten. Weiterhin kann es zu Descensusproblemen und einer Beeinträchtigung des Sexuallebens kommen. [110]

Im Rahmen der Hysterektomie erfolgt die Ligatur des Ramus ascendens der A. uterina, so dass die Durchblutung nur über die A. ovarica gewährleistet bleibt. Hier muss über die Möglichkeit einer verfrühten Ovarialinkompetenz aufgeklärt werden. Nach Uterusverlust können emotionale und psychologische Probleme vorkommen. 8% der Hysterektomiepatientinnen leiden nach der Operation an Symptomen wie Angst und Depression. [110]

Große Myome müssen offen geborgen werden. Ein Morcellement bei größeren Myomen, um sie laparoskopisch bergen zu können, ist in den USA eine untersagte Technik geworden. Der Grund wird in dem Risiko einer Zelldissemination durch dieses Verfahren, insbesondere bei bösartigen Tumoren begründet.

In Deutschland wird die Indikation zum Morcellement zurückhaltend gestellt mit entsprechender Aufklärung der Patientin und vorheriger Risikoeinschätzung. [33]

2. Myomektomieverfahren

Eine Myomektomie kann auf laparoskopischen, hysteroskopischen Zugangsweg oder mittels Laparotomie erfolgen.

Die Anwendung der laparoskopischen oder hysteroskopischen Technik ist abhängig von der Lage und der Größe des Myoms. Subseröse, intra- oder transmuralen Myome werden in der Regel laparoskopisch, die submukösen oder intrakavitären Myome hysteroskopisch angegangen. [33]

Laparoskopische Techniken weisen im Gegensatz zur hysteroskopischen Technik einen geringeren Blutverlust bei verlängerter Therapiezeit auf. Allerdings muss nach laparoskopischer Myomentfernung das Myometrium wieder verschlossen werden. Es wird zwischen hysteroskopischer Myomresektion und laparoskopischer Enukleation (mit elektrischer Schlinge, Koagulationszange) unterschieden. [33]

Eine Spontangeburt ist nach diesen Eingriffen prinzipiell möglich. [105] [81] [63] [49] Entscheidend ist, ob es zu einer Cavumeröffnung kommt oder nicht.

Die Gefahr der Uterusruptur unter Geburt kann durch die Nahttechnik mit stärkerem Material und optimalen Verschluss der Naht nach Laparotomie oder Myomektomie minimiert werden.

Auch sollten bei Kinderwunsch größere Koagulationszonen vermieden werden, um Nekrosebildungen und damit Komplikationen in der Schwangerschaft zu vermeiden. [107]

Die Uterusrupturrate in der Schwangerschaft liegt bei etwa 0,002%, bei transmuralen Myomen ist sie mit 0,1% etwas erhöht. [21]

Nach laparoskopischer Myomektomie werden komplikationslose Geburten bei 69% der Fälle beschrieben. [104]

Die Wartezeit bis zu einer empfohlenen Konzeption nach dem chirurgischen Eingriff richtet sich nach der begleitenden Eröffnung des Cavums. Fand diese statt, so sollte eine Konzeption erst nach 6 monatiger Wartezeit versucht werden. Ohne Cavumeröffnung ist eine frühere Konzeption schon nach 3 Monaten möglich. Nach hysteroskopischer Operation submuköser Myome wird ebenfalls eine Wartezeit von 3 Monaten ausgesprochen. [104]

Es zeigt sich nach Myomektomie eine gesteigerte Schwangerschaftsrate von 27,2 auf 43,3%. [98] [23] Auch die Abortrate sinkt nach hysteroskopischer Myomresektion von 61,6% auf 26,3%, die Lebengeburtensrate steigt von 3,8% auf 63,2%. [107]

Dabei ist die Lage der Myome von Bedeutung. Bei submukösen Myomen ist eine Myomektomie mit einer gesteigerten Schwangerschaftsrate vergesellschaftet, bei intramuralen Myomen ist die Evidenz nicht ausreichend. [11]

Bei Kinderwunsch ist zu beachten, dass Komplikationen wie Hämorrhagie, Wechsel zur Hysterektomie, Uterusruptur und abnorme Plazenten nach diesen chirurgischen Eingriff beschrieben werden.

Die Myomentfernung mittels Laparotomie wird vor allem bei Vorhandensein eines oder mehrerer sehr großer Myome vorgenommen („Kartoffelsackuterus“). Dabei sind die Risiken ähnlich wie bei einer Hysterektomie. [110] Vorteil dieses Zuganges ist die Möglichkeit der palpatorischen Erfassung aller Myome und Abtasten des gesamten Uterus. [107]

Adhäsionen entstehen nach Laparotomien im Gegensatz zu Laparoskopien bei Myomektomie in weit höherer Anzahl (90% versus 36%). [104]

Eine Myomektomie hat ihre Grenzen in der Myomgröße, wenn diese mehr als 5 cm im Durchmesser beträgt, in der Myomanzahl, bei mehr als 3 Myomen und wenn die Uterussondenlänge weniger als 12 cm beträgt. Die minimal invasiven Techniken weisen im Gegensatz zu den invasiven Verfahren eine geringere Reinterventionsrate (von 1,8-10,7%) mit postoperativ verbesserter Lebensqualität auf. [91]

1.1.5.3 Interventionelle Verfahren

Embolisation der Uterusarterien (UAE):

Hier wird unter Durchleuchtung über einen Femoraliskatheter in beide Uterusarterien ein Embolisat in die Arterie uterina eingebracht, welches das Myomgewebe ischämisch schädigt und damit zur Myomschrumpfung durch Hyalinisierung führen soll. Es wird ein partikuläres Embolisat verwendet aus ca. 350-900 µm großen Polyvinylpartikeln (PVA) oder aus Gelatinemikrosphären. [110] [109] Das umgebende Myometrium kann sich relativ rasch durch Kollateralgefäße von der Ischämiezeit erholen. Die Therapiezeit ist kurz (60- 90 Minuten), eine Lokalanästhesie häufig ausreichend.

In der Regel wird diese Behandlung von interventionell tätigen Radiologen durchgeführt. Das Verfahren gibt es seit 1989. Seit 2000 steht es als perkutane Katheterembolisation in Deutschland zur Verfügung. [18]

Es können alle Myomlagen behandelt werden. Einzel- und Mehrfachtherapien sind möglich. Auch gestielte Myome können behandelt werden. Insbesondere Zervixmyome profitieren von diesem Verfahren, da das Operationsrisiko technisch bedingt erhöht ist. [107] Bevorzugt wird das Verfahren bei starken Blutungen und Misserfolg bisheriger Therapien eingesetzt. Problematisch sind lediglich gering durchblutete Myome. [89] Postinterventionell ist eine Schmerztherapie notwendig, die in der Regel einen 1-2 tägigen stationären Aufenthalt erforderlich macht.

Folgebeschwerden können Schmerzen im Beckenbereich, insbesondere in den ersten 12 Stunden sein, sowie Unterleibskoliken, vaginaler Ausfluss und Allgemeinsymptome wie Fieber, Abgeschlagenheit und Übelkeit. Eine transiente Amenorrhoe tritt bei 5-10% der Fälle auf, eine permanente Amenorrhoe ist bei Patientinnen unter 45 Jahren ausgesprochen selten, bei über 45 Jahren wird sie mit 7-14% angegeben. [107]

Die komplette Rekonvaleszenzzeit wird mit 8- 14 Tagen beschrieben [78].

Durch die Gefäßintervention können komplikativ Hämatome, Thrombosen oder Pseudoaneurysmen auftreten. Eine Verletzung der Arteria uterina oder Kontrastmittelreaktionen sind sehr selten.

Berichtet wurde über einen Todesfall durch Sepsis (Vashisht, Studd et al. 1999).

Die Patientinnen sollten über das geringe Risiko eines Postembolisationssyndroms aufgeklärt werden, welches in den ersten 30 Tagen nach Therapie auftreten kann. Dieses geht mit grippeähnlicher Symptomatik (Fieber, Übelkeit, Schmerzen) in bis zu 10% der Fälle einher. [107] Auch kann es zu Folgeerscheinungen kommen, die ein operatives Vorgehen bis zur Hysterektomie (1- 1,5%) notwendig machen.

Eine Myomausstößung kann in 10% der Fälle eine nachfolgende operative Versorgung notwendig machen. Die Häufung von Major komplikationen wird mit 1-4% beschrieben, das Gesamtversagen und die Rückfallrate werden mit 20% in 5 Jahren angegeben. [12] Die am Anfang der Therapie gesehenen Komplikationen mit Uterus- oder Labiennekrosen treten in aktuellen Publikationen nur noch in etwa 0,1% der Fälle auf. [107] Eine follow up- Studie zeigte, dass durch dieses Verfahren 2/3 der Uterusmyome adäquat behandelt werden konnten und innerhalb der beobachteten 20 Jahre keine therapeutische Hysterektomie notwendig wurde. [107] Vergleicht man die UAE mit anderen medikamentösen oder chirurgischen Verfahren, so ist die Reinterventionsrate und Erfolgsrate etwa gleich. Ein Vorteil der UAE ist die rasche Regenerationszeit und die geringe Hospitalisationsrate. Die UAE hat ihre Limitationen bei Schwangerschaftswunsch wegen des Risikos der verminderten Ovarialreserve (Ovarialinsuffizienz bis zu 5% [107]), höherer Inzidenz von Plazentastörungen, Fehlgeburt, Sectio, und postpartaler Hämorrhagien. [56] Durch die Ovarialinsuffizienz kann es zur vorzeitigen Menopause kommen. [107] Postinterventionell können Myomnekrosen oder Entzündungen zu Cavumveränderungen und Adhäsionen führen. [104]

MRgFUS:

Das MRgFUS wird im Folgenden genauer beschrieben, so dass hier nur der Vollständigkeit halber eine kurze Einführung erfolgt.

Dieses nichtinvasive Verfahren ist ein abdominelles MRT- gesteuertes Ablationsverfahren, welches über einen Transducer bei zuvor optimal gelagerter Patientin einen hochintensivierten Ultraschallstrahl in ein Zielgewebe (Myom) einbringt. Mit diesem focussierten Ultraschallstrahl werden Temperaturen von 50- 90°C erreicht, die einen thermischen Schaden und damit eine Koagulationsnekrose erzeugen. Dieses Verfahren ist einem selektionierten Patientengut vorbehalten. Die Therapie ist ambulant durchführbar und organerhaltend. Die Therapiedauer schwankt zwischen 2-4 Stunden je nach Lage, Größe oder Anzahl der zu behandelnden Myome.

Auch nach MRgFUS- Interventionen ist die Schwangerschaftsrate und Fehlgeburtsrate von 26% vergleichbar mit der, die Frauen ohne Myome haben. Eine Empfehlung zur Schwangerschaft nach MRgFUS- Behandlung kann aufgrund fehlender prospektiver Daten jedoch nicht gegeben werden. [76] [31] Als Nebenwirkungen sind Hautverbrennungen, abdominelle Schmerzen und Blutungen zu nennen. Schwerwiegende Komplikationen können Plexus sacralis- oder Darmverletzungen sein.

Tabelle 4: Vergleich der Therapien [42]

Therapie	Hysterektomie	Myomektomie	UAE	MRgFUS
Hospitalisationsdauer	1 - 5 Tage	0 - 3 Tage	0 - 1 Tag	0 Tage
Rekonvaleszenzdauer	7-56 Tage	1- 44 Tage	3 - 10 Tage	1 Tag
Behandlungszeit	1,5 - 3 Stunden	1 - 3 Stunden	0,5 - 1,5 Stunden	1,5 - 4 Stunden
Vorteil	Langfristige Symptomkontrolle ohne Rezidivgefahr.	Nur Myomentfernung, Fertilität bleibt erhalten.	Uteruserhalt, kurzer Krankenhausaufenthalt, auch ambulant möglich, geringe Rezidivrate	Ambulante Behandlung, schwere Komplikationen selten, normale Aktivitäten am Folgetag möglich, Fertilitätsershalt
Nachteile/ Risiken	Verlust der Fertilität, mögliches früheres Einsetzen der Menopause, Libidoverlust, Risiken: Blutungen, Infektionen, Adhäsionen, Blasen- und Darmverletzungen.	Erneutes Myomwachstum oder Neubildung möglich, mögliche Reintervention bei erneuter Symptomatik v.a. bei jüngeren Patientinnen mit multiplen Myomen, Risiken: Blutungen, Adhäsionen, Infektionen	Geringes Risiko für ein früheres Einsetzen der Menopause oder Schädigung der Ovarialgefäße Risiken: Blutung, Uterusinfektion, Blutkoagelbildung, Ovarial- und Uterusverletzung, dann Notwendigkeit der Hysterektomie.	Nicht für alle Myomtypen anwendbar, Wiederauftreten von Myomen möglich, Risiken: abdominelle Schmerzen, Krämpfe, Rücken- oder Beinschmerzen, Urogenitaltraktinfektionen, Hautverbrennungen, Nervenschäden, vaginaler Ausfluss
Fertilität	Keine	Schwangerschaft möglich, evtl. Sectio notwendig	Unvorhersehbarer Effekt auf die Fertilität.	Fertilität erhalten

1.1.5.4 Andere Myomreduktionsverfahren

Für die Myomtherapie stehen noch zwei weitere thermische, ultraschallgeführte Radiofrequenzablationsverfahren (RFA- Verfahren) zur Verfügung (VizAblate- und ACESSA- System). Eine MRT- geführte RFA ist inkompatibel, daher wird diese sonografisch oder CT- gesteuert durchgeführt. [33] Bei der CT- Variante erfolgt kein Temperaturmonitoring. Die Verfahren werden seit 2005 angewendet.

Das VizAblate- Verfahren wird transcervikal durchgeführt (mittels intrauteriner Ultraschallsonde), das ACESSA- Verfahren nutzt für die Ultraschallsonde den laparoskopischen Zugang zum Myom.

Der Vorteil wird in der sehr guten Anlotung des Myomgewebes gesehen. Bei dem VizAblate- System ist die Sonde im intrauterinen Ultraschallgerät integriert mit angebrachten Elektroden zur Radiofrequenzablation. Das Myom wird mit dem Introducer (Dorn) fixiert und die Elektroden in das Gewebe eingebracht. Die Handhabung ist einfach. Das Myomgewebe ist besser abgrenzbar, thermische Schäden von Nachbarstrukturen wie Darm oder Blase besser vermeidbar und die Behandlungsdauer mit etwa 30 Minuten sehr kurz [39].

Bei dem Verfahren mit dem ACESSA- System erfolgt die Thermoablation des Myoms mittels Laparoskopie, welches eine bessere dreidimensionale Myomankopplung ermöglicht. Es wurde postinterventionell über eine geringe Reinterventionrate (bei allerdings kurzer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten), eine verbesserte Lebensqualität und eine Symptomreduktion mit Blutungskontrolle berichtet. [16] Majorkomplikationen werden nicht beschrieben, es kann zu Blutungen bis 8 Wochen postinterventionell kommen

Weniger übliche Verfahren sind Myolysen mit Laserablationen und Kryotherapien. Seit 1989 werden Laserablationen über Laparoskope oder Endoskope verwendet, seit 1999 ist dies auch perkutan möglich. Unter thermischen Monitoring werden hier mittels niedrigenergetischen Lasern Photokoagulationen im Myom erzeugt. Die Gewebeeindringtiefe wird durch einen Laser mit einer Wellenlänge von 1,064 nm ermöglicht. Laparoskopische oder hysteroskopische Laserablationen haben eine Myomvolumenreduktion von 50- 70% erreichen können. [33]

Seit 2000 ist die laparoskopische oder hysteroskopische Kryotherapie mittels Argongas in einem Temperaturbereich von – 20 bis – 50 °C einsetzbar. Das Verfahren nutzt die kälteinduzierte Ischämiebildung durch Blutstase und thrombotische Veränderungen, die einen Gewebsuntergang induzieren. Eine Myomvolumenreduktion von 31- 80% kann mittels Kryotherapie erreicht werden. [33]

Beschrieben werden ferner Verfahren, wie die Myolyse mit Hitze (LITT – laserinduzierte interstitielle Thermotheorie (Law and Regan 2000)), die laparoskopische Uterusarterienokklusion (LBCUV – laparoscopic bipolar coagulation of uterine vessel (Yen, Liu et al. 2001)) und die temporäre transvaginale Uterusarterienokklusion.[42] Außerdem werden laparoskopische Nervenablationen durchgeführt (LUNA - laparoscopic uterine nerve ablation). [110] [21]

Die Myolyse kann thermisch mit Nd YAG- Lasern oder bipolaren Nadeln durchgeführt werden. Häufig erfolgt im Vorfeld einer Myolyse eine dreimonatige GnRH- Analoga- Therapie. Die Anwendung erfolgt nur bei abgeschlossener Familienplanung. Es ist eine Alternative für Patientinnen mit dem Wunsch nach organerhaltender Therapie.

Die Wahl der Behandlung hängt von dem Wunsch nach Uteruserhalt, einem Kinderwunsch, der Symptomschwere und den Tumorcharakteristika ab.

1.1.6 Adenomyosis uteri

Die Adenomyosis uteri ist als eine Manifestationsform der Endometriose nach den Uterusmyomen die häufigste, gutartige Erkrankung prämenopausaler Frauen. Es sind wenige Fälle von prä- und postmenarchealen (< 3%) Endometriosen bekannt. Es wird eine geschätzte Prävalenz von 5-15% angegeben. [47] Die Endometrioseherde können sich, vom Cavum uteri ausgehend, auf das Myometrium beschränken oder sich im inneren weiblichen Genitale und darüber hinaus ausbreiten. Extragenitale Manifestation können sich im Appendix, Darm, der Harnblase, der Harnleiter, der Vagina, der Lunge, der Leber, des Nabels und anderer seltener Lokalisationen manifestieren. Entsprechend erfolgt eine Unterteilung in Endometriosis genitalis interna (entspricht der Adenomyosis uteri), in Endometriosis genitalis externa (inneres weibliches Genitale) und in die Endometriosis extragenitalis. Es wird auch die Einteilung in peritoneale Endometriose, ovariale Endometriose und tief-infiltrierende Endometriose verwendet. Man nimmt an, dass die extragenitalen Formen durch Verschleppung von Endometriumzellen bei der retrograden Menstruation über die offenen Eileiter in die Bauchhöhle entstehen (Transplantationstheorie).

Obwohl man bei allen Frauen von retrograder Menstruation ausgeht, erkranken nicht alle an einer Endometriose. Hier geht man von durch Mikrotraumen ausgelöste Reperaturmechanismen aus, die über eine östrogeninduzierte Hyperperistaltik eine Desquamation und Dislokation des Endometriumgewebes bewirken („Tissue-Injury and Repair“ (TIAR)-Konzept). [47]

Die Adenomyosis uteri entwickelt sich aus Zellen der Basalis des Endometriums und wächst in das Myometrium infiltrierend. Es kommt zum Wachstum und Invasion ektopen endometrialen Gewebes (Drüsen und Stroma) in das Myometrium und zu einer Hyperplasie der glatten Muskelzellen. Die Versorgung des Gewebes erfolgt aufgrund einer Neuro- und Angiogenese. Die Zellen exprimieren Östrogen- und Progesteronrezeptoren und sprechen damit auf endokrine Therapien an. Es ist eine chronische Erkrankung.

Die Folgen sind eine Vergrößerung des Uterus, eine reaktive Hyperplasie und eine Hypertrophie des benachbarten Myometriums. Symptomatisch wird eine Adenomyosis uteri durch eine Menorrhagie, Dysmenorrhoe, Miktionsbeschwerden oder Beckendruck. Die Differenzierung zu Myomen ist schwierig, da die Symptome ähnlich sind. In der Sonografie zeigen sich heterogene, echoarme Myometriumstrukturen mit schlecht definierbaren Rändern. Im MRT ist die Adenomyosis uteri besser differenzierbar. Hier zeigt sich eine fokale oder diffuse Verdickung der Junktionalzone (> 12 mm). Das Myometrium imponiert als hypointense Masse mit hyperintensiven Foki in der T1- und T2- Gewichtung. Im CT können außerdem multiple zystische schmale Bereiche identifiziert werden. [120]

Die Therapieindikation richtet sich sehr nach den individuellen biologischen Verhalten, der Symptomatik, des Leidensdruckes der Patientin und einer möglichen Infertilität bzw. einem Kinderwunsch.

Die Standardtherapie liegt in der laparoskopischen Hysterektomie. Frauen die uteruserhaltend therapiert werden wollen, können eine temporäre Hormontherapie, eine endometriale Ablationstherapie oder eine UAE erhalten. Die Ablationstherapie ist nur möglich, wenn die Myometriuminvansion nicht zu tief geht. Unter UAE sind differierende Ergebnisse beschrieben worden.

Die Ergebnisse nach MRgFUS zeigen eine geringere Uterusvolumenverkleinerung bei insgesamt guter Therapierbarkeit. [97]

1.1.7 Uterine Sarkome

Die Sarkome sind eine heterogene Gruppe an seltenen Uterustumoren, die je nach Entität eine sehr unterschiedliche Prognose aufweisen können. Sie entstehen aus der Uterusmuskulatur oder aus dem uterinen Bindegewebe und sind mesenchymalen oder gemischt epithelial- mesenchymalen Ursprungs. Die Inzidenz bei Kaukasiern liegt bei 1,5/ 100.000 Einwohnern, bei Frauen mit afroamerikanischem Hintergrund ist die Inzidenz doppelt so hoch. (3/ 100.000 Einwohner). [22]

Man unterscheidet die am häufigsten vorkommenden Leiomyosarkome (1-2% aller uterinen Malignome, 60- 70% der uterinen Sarkome) von den endometrialen Stromasarkomen (low grade, high grade) und den uterinen Sarkomen (jeweils 10% der uterinen Sarkome). Weitere Sarkome, die sehr selten vorkommen sind Adenosarkome, Rhabdomyosarkome und die maligne Variante des perivaskulären Epitheloidzelltumors (PECome- perivascular epitheloid cell tumor) [22].

Der Grund, warum die Sarkome hier Erwähnung finden sollten, ist dass sie sich hinsichtlich der Symptomatik (Blutungen, Unterleibsschmerzen, Druckgefühl im Becken) nicht wesentlich von den Uterusmyomen unterscheiden. Die differentialdiagnostische Überlegung ist insbesondere bei postmenopausalen Frauen (mittleres Erkrankungsalter 50- 70 Jahre) angezeigt, wenn Risikofaktoren und abdominelle Veränderungen zusammentreffen, die das Vorhandensein eines Sarkoms wahrscheinlicher machen. Zu den Risikofaktoren gehören, wie oben erwähnt, die Ethnie, ein niedriger Östrogenspiegel in der Postmenopause, eine Behandlung mit Tamoxifen oder vorherige Bestrahlungstherapien des kleinen Beckens. Veränderungen wie ein ungewöhnlich rasches Uteruswachstum, pathologische Umgebungsreaktionen des Uterus, pathologische vaginale Blutungen (2/3 der Fälle) oder gravierende Veränderungen wie ein Hämatoperitoneum gelten als suspekt.

Schwierig ist, dass es zwar eine Abschätzung des `schnell wachsenden Uterus` als Größenzunahme um 6 Schwangerschaftswochen innerhalb eines Jahres gibt, aber letztlich eine valide Definition für ein schnelles Wachstum bisher noch nicht vereinbart wurde. Es gibt keine Parameter, die eine sichere Differenzierung zwischen Sarkom und Myom zulassen. [72]

Die Diagnose wird oft erst spät, bei Sekundärererscheinungen durch Metastasen oder als Zufallsbefund bei Hysterektomiepräparaten, gestellt. [22] Das Problem ist, dass selbst bei Eingriffen wie Hysteroskopie oder Abrasio die Diagnose nicht immer gestellt werden kann und es anders als bei Karzinomen des Uterus hier auch falsch negative histologische Ergebnisse gibt. Aufgrund dieses Risikos wurde das Morcelllement in den USA durch die FDA verboten. 2014 wurde eine Empfehlung der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA für ein generelles Abraten von der Benutzung von Morcellatoren bei Leiomyomen ausgesprochen. Die Versprengung unbekanntes Tumorgewebes wird als zu großes Risiko angesehen. [33] In Deutschland wird dieses Verfahren ebenfalls sehr zurückhaltend eingesetzt. Falls es angewendet wird, erfolgt eine entsprechende Risikoaufklärung. Bei dem geringsten Verdacht auf Malignität ist dieses Verfahren aufgrund der möglichen Tumoraussaat obsolet.

Aufgrund der frühen hämatogenen Metastasierungsrate ist die Prognose von Leiomyosarkomen, high grade endometrialen Stromasarkomen und undifferenzierten Stromasarkomen ungünstig. Tendenziell günstiger ist die Prognose von low grade endometrialen Stromasarkomen. Je nach Entität ist die Therapie in erster Linie die totale Hysterektomie mit oder ohne Adnexektomie. Adjuvante Therapien werden nach dem Einzelfall diskutiert, hier gibt es keine einheitlichen Empfehlungen.

1.2 Magnetresonanztomographie- gesteuerte Thermoablation mit hochintensivierten fokussiertem Ultraschall

1.2.1 Einführung

Die Ultraschalleffekte auf Gewebe wurden schon 1920 von Wood und Loomis beschrieben. Diese Erkenntnisse wurden bei der Entwicklung des fokussierten Ultraschalles umgesetzt und in den 40er Jahren des 20. Jahrhunderts bei bestimmten Erkrankungen bereits angewendet. [33] Dabei handelte es sich beispielsweise um hyperkinetische Erkrankungen wie den Morbus Parkinson, urologische Erkrankungen wie die benigne Prostatahyperplasie, um oberflächliche Blasentumoren sowie um Glaukomerkrankungen. 1990 hat Hynynen et al ein MRT-gesteuertes fokussiertes Ultraschallsystem eingeführt, welches in den 2000er Jahren weiterentwickelt wurde und als ExAblate 2000 System von der Firma Insightec auf den Markt gebracht wurde. [33] 2002 wurde es von der EU zugelassen und erhielt die Kennzeichnung CE (Conformité-européenne) [42].

2004 erfolgte die Zulassung durch die FDA zur Myomtherapie, allerdings anfänglich unter restriktiven Behandlungsvorgaben (z.B. begrenztes Myomvolumen oder Therapiezeit). Im April 2009 wurden diese durch den Nachweis besserer Therapieerfolge unter liberaleren Protokollen aufgehoben. Das ExAblate System wurde fortlaufend weiterentwickelt, so dass das ExAblate 2100- System auf den Markt kam. 2004 etablierte Philips Healthcare (Andover, MA, USA) das System Sonalleve MR-HIFU in Europa. MR- HIFU- Systeme für die Behandlung von Uterusmyomen, wie ExAblate 2000/ 2100 und Sonalleve werden in den USA, in Canada, Südamerika, Europa, Russland, Asien (Indien, China, Japan, Korea) und Australien genutzt. Ein weiteres ultraschallgestütztes System, das chinesische System „JC“ (Haifu, Chongching, China), wurde von der FDA nicht anerkannt. Dieses findet vorwiegend in Asien (China, Korea), Südamerika, Russland und Teilen Europas Anwendung. [111]

Die Anwendungsgebiete des MRgFUS erstrecken sich neben den oben genannten Erkrankungen auch auf die palliative Behandlung von Knochenmetastasen, dem Fibroadenomen der Brust, dem Mammakarzinom sowie auf die Behandlung von Gehirntumoren und Lebererkrankungen. [33] Dass die Behandlung mit MRgFUS sicher und effektiv ist wurde bereits vielfach dokumentiert. Insgesamt 17 Studien belegen dies mit Daten, wie eine Review von Clark et al. zeigt. [17] Die Therapie mit hochintensivierten Ultraschall zur Thermoablation von Myomen wird in Deutschland nur in wenigen Zentren angeboten (z.B. Berlin, Bottrop, Dachau, Frankfurt, Leipzig, Lübeck, München, Neuwied, Stuttgart, Witten). Es gibt keine flächendeckende Therapie.

1.2.2 Prinzip der Methode

Die Abkürzung MRgFUS steht für magnetresonanzgeführter fokussierter Ultraschall. Im klinischen Sprachgebrauch findet man auch die Abkürzung HIFU als Synonym. Dies steht für hochintensivierten fokussierten Ultraschall.

Ziel dieses nichtinvasiven Verfahrens ist es, transkutan mit fokussierten hochenergetischen Ultraschallwellen eine thermische Koagulationsnekrose im Zielgewebe zu erzeugen. Es kommt zu einer Denaturierung des Myomgewebes, man spricht von Thermoablation. Der hohe Anteil extrazellulärer Matrix im Myomgewebe macht dieses geeignet für die Behandlung mit thermischer Energie.

Als Erfolgskontrolle dient die nach Behandlung im MRT zu sehende fehlende Kontrastmittelaufnahme in dem behandelten Myomgebiet. Dieses Gebiet wird als NPV (nicht perfundiertes Volumen) bezeichnet. Das NPV gibt das Gebiet der erzielten Koagulationsnekrose im Myomgewebe an. Das Nekroseareal wird anschließend resorbiert, schrumpft und führt in diesem Gebiet zum Funktionsverlust des Myoms.

1.2.3 Physikalisch- technischer Hintergrund

Für die Thermoablation mit fokussierten Ultraschallwellen wird der inverse piezoelektrische Effekt genutzt, der durch Wechselspannung und dadurch erzeugte Schwingungen im Ultraschallkopf Druckwellen generiert, die bei Absorption im Gewebe Wärme freisetzen. Diesen Effekt nutzt man beim MRgFUS zur thermischen Behandlung des Myomgewebes aus. [46]

Der piezoelektrische Effekt wird als invers bezeichnet, da nicht Druck in Spannung, sondern Spannung in Druck (-wellen) umgewandelt wird. Die Wechselspannung verformt die Piezokristalle in entsprechender Frequenz und erzeugt eine Oszillation und damit mechanische Schwingungen. Diese mechanischen Schwingungen führen mittels Wellenbildung zur Wärmeerzeugung im Gewebe. Der piezoelektrische Effekt beschreibt normalerweise die durch Druck auf den Piezokristall und dessen Verformung erzeugte Spannung. Durch Anlegen von Wechselspannung wird der Effekt umgekehrt. [46] Verschiedene Faktoren beeinflussen die Wirksamkeit der Schallwellen und damit deren Wärmeerzeugung und Effektivität im Zielgewebe. Zu diesen Faktoren zählt die Schallwellenfrequenz, der Absorptionsgrad, sowie die Dichte und Kompressionsfähigkeit des zu durchdringenden Gewebes. Zum Beispiel zeigt sich eine hohe Absorption in Knochen und eine niedrige Absorption in Wasser oder stark wasserhaltigen Geweben.

Die Fokussierung der Schallwellen ist notwendig, damit die nutzbare Wärme nicht durch Gewebekühlungsmechanismen, wie Diffusion und Wärmeabtransport über Gefäße, abgefangen wird. Zusätzlich werden die Ultraschallstrahlen in eine optimale gewebsspezifische Schwingung versetzt (Frequenzen von 1- 1,35 MHz). [109] Verglichen mit diagnostischen Ultraschall (2 und 15 MHz) sind die Frequenzen niedrig bei allerdings hoher Intensität. [111]

Die dadurch erreichte Wärmeerzeugung kann lokale Gewebemechanismen umgehen. Es wird ein Temperaturanstieg von 50- 80°C erzeugt. Damit kann eine Gewebsnekrose durch Denaturierung der Proteine und Enzymschädigungen bewirkt werden nach nur kurzer Einwirkungsdauer. Durch die Fokussierung erreicht man hohe Energiedichten im Zentrum (bis zu $1\text{kW}/\text{cm}^3 = I_{\text{TA}} = \text{time averaged intensity}$) bei Vermeidung einer thermischen Schädigung des umliegenden Gewebes. [109] [111] Bei fehlender Fokussierung (diagnostischer Ultraschall) kommt man nur auf Intensitäten zwischen 0,004 und 7,5 W/cm² (ISPTA = spatial peak temporal average intensity). [111] Pro Sonifikation werden Energien von 1000- 7000 Joule appliziert. [30][82] Die erzeugten Druckamplituden liegen beim HIFU doppelt so hoch (10 MPa) als beim diagnostischen Ultraschall (bis 5,5 MPa, z.B. beim Doppler- Mode). [111]

Die Einheit von Ultraschallkopf mit Schallwandler (piezoelektrische Einheit) wird als Transducer bezeichnet. Der Schallkopf ist zur Fokussierung konkav aufgebaut. Diagnostische Schallköpfe haben eine Struktur, die parallele oder divergierende Strahlen aussenden. [111] Die Einzelbestrahlungen mittels fokussiertem Ultraschall in bestimmten Segmenten unter MRT- Kontrolle nennt man Sonifikation. Dabei ist die Größe und räumliche Ausrichtung der einzelnen Fokuspunkte variabel. Ein Zielpunkt kann millimetergenau ausgerichtet werden durch die Bündelung der Ultraschallstrahlen. Die Fokussierung wird mittels elektrischer Phasenverschiebung erzeugt.

Das MRT dient während der Therapie zur räumlichen und zeitlichen Orientierung, sowie zur Thermodosimetrie.

Die Thermodosimetrie nutzt Erkenntnisse aus Berechnungen zur thermischen Gewebszerstörung. Hier ist 1988 von Sapareto und Dewey ein kumulatives Temperatur-Zeit- Modell (Arrhenius- Modell) mit Definierung einer Schwellenzeit in Abhängigkeit zur Temperatur bis zum Einsetzen des Zelltodes ermittelt worden. Ab 43°C werden destruktive molekulare Mechanismen aktiviert, die zur Enzymhemmung, Denaturierung und zu Zellmembran- und Endothelschädigung führen. Aus diesen Erkenntnissen ergab sich eine Formel zur thermalen Dosisberechnung, welche die Referenztemperatur, das Zeitintervall und die Durchschnittstemperatur sowie die Gesamtdauer von Sonifikation und Kühlung berücksichtigt. Dies bildete zusammen mit dem nachfolgenden Modell die Grundlage für die Kenntnisse des notwendigen Temperaturanstieges, der Temperaturdauer und der mathematischen Überlegungen zur Dosimetrie während der thermischen Behandlung mit Ultraschall. [110]

Ein weiteres Modell, das Schalter- Modell von Graham und Chen et al zeigte 1999, dass die Gewebszerstörung nicht linear temperaturabhängig ist. Dieses Erkenntnis ist für die Thermotherapie bedeutsam ist. Daraus ergab sich ein Dosimetriekontrollparameter, der einen Temperaturschwellenwert für spezifische Gewebe angibt. Z.B. ergaben sich ex vivo Ergebnisse für eine sichtbare Gewebskoagulation für Nieren- oder Lebergewebe bei einem Temperaturschwellenwert T_c von 54 ± 2 °C. In vivo werden die Werte aufgrund differierender Perfusionseffekte als höher eingeschätzt. Es wird angenommen, dass eine Gewebskoagulation bei 60°C erreicht werden kann. Ein irreversibler Gewebeschaden konnte in der Leber nach 10s bei 53°C ausgelöst werden. Bei der HIFU- Therapie geht man von einem irreversiblen Gewebsschaden bei einer T_c von 54°C nach 20 s aus. [110]

Aus diesen Modellen heraus entwickelte sich ein Temperaturmonitoring, welches Signale des MRT nutzt. Die Änderung der Protonenresonanzfrequenz ist bei MRT-Bildern proportional abhängig von der Temperatur. Die Protonenresonanzfrequenz und die Feldwirkung sowie deren Wechselwirkungen (sinkt die Feldwirkung sinkt die Frequenz) sinken bzw. schwächen sich mit Erwärmung ab und können somit eine Mitteilung über die Temperaturentwicklung geben. Die Phasenbilder, die vor, während und nach Temperaturerhöhung (20s Sonifikationszeitraum) gemacht werden, werden voneinander subtrahiert. Die aus der Subtraktion erstellten Phasendifferenzbilder sind proportional zur temperaturabhängigen Verschiebung der Protonenresonanzfrequenz. Aus dieser Protonenresonanzfrequenzmethode resultieren Temperaturkarten, die dem Therapeuten während der Behandlung in Echtzeit zur Verfügung stehen. Hierdurch können Erhitzungen von sensiblen Strukturen wie Plexus sacralis und Bauchdecke registriert werden. [109]

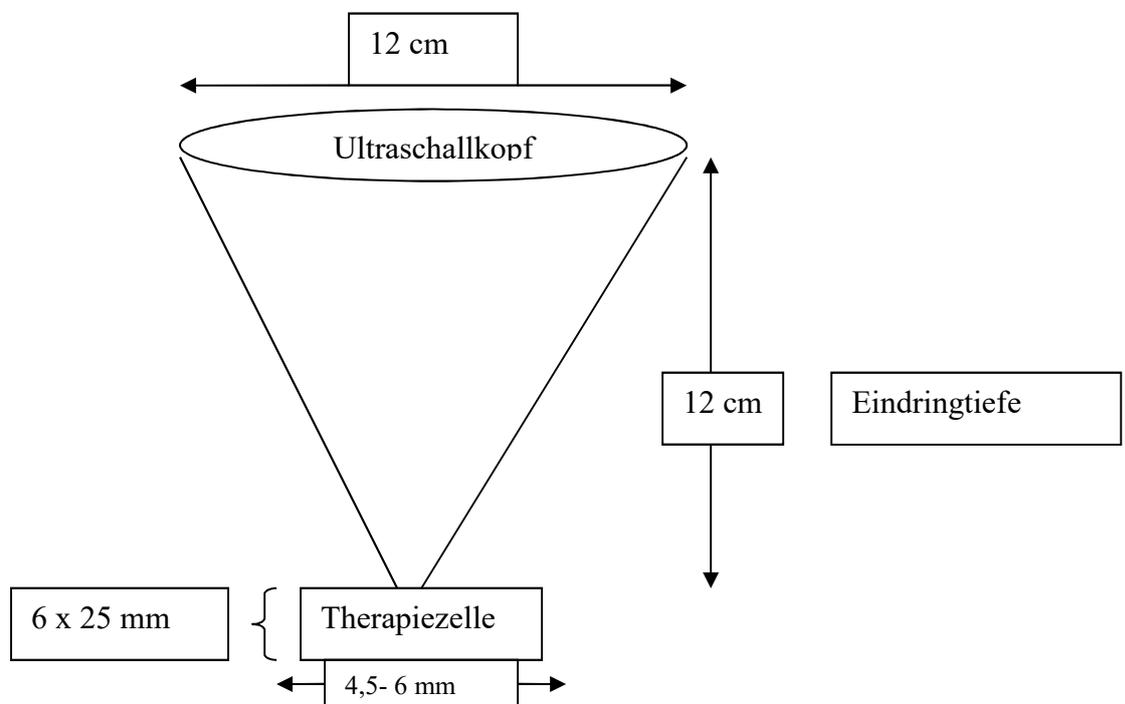
Therapiezellen entstehen durch mehrphasische Radiofrequenzsignale, die steuerbar sind durch die Amplitude und Frequenz der Einzelsegmente. Wie unten schematisch dargestellt können die Einzelsegmente bezogen auf Durchmesser und Volumen variabel eingestellt werden, ebenso die Eindringtiefe des Fokus.

Der konkave Ultraschallkopf beinhaltet 208 Elemente mit integrierten Piezokristallen. [74] Der Durchmesser beträgt 12 cm. Je nach Frequenz liegt die maximale Therapietiefe bei 12 cm. [109] Die laterale Position, der Winkel und der Standort des Transducer können mechanisch gesteuert werden. Es können hohe Energiekonzentrationen in einem sehr kleinen ellipsoiden Fokus angewendet werden.

Es besteht die Möglichkeit der ellipsoiden Planung des Strahlenganges durch Veränderung der Strahlenlänge um 8 mm und der Fächerung um den Hauptstrahl um 3 mm. Die Punkt- zu Punkt Bestrahlungen erfolgen mit Veränderungen des Hauptstrahles um das gesamte Myomvolumen zu bedecken. Damit kann eine Schonung des umgebenden Gewebes und der Strukturen auf dem Weg zwischen Schallquelle und Zielregion erfolgen. Die mittlere Sonifikationszeit beträgt 10- 30 s die Kühlzeit 45- 120 s. [108]

Die Therapiezone kann einen Durchmesser bis 6 mm haben, ein Einzelimpuls erzeugt ein Volumen bis 6 x 25 mm, also insgesamt 150 mm². Mittels Punkt- für Punkt- Sonifikationen kann man verschieden lange fokussierte Ultraschallfelder durch Phasenverschiebungen der Einzelimpulse generieren. Dazu nutzt der Bediener neben dem Radiofrequenzsystem ein Benutzerinterface und ein Lokalisationssystem. [6]

Abbildung 2: Darstellung der Größenverhältnisse von Transducer, Therapiezone und Nahfeld [112] [109]



Die Abgabe des Einzelimpulses hängt von der Temperaturerhöhung in einem gewissen Zeitintervall ab, mit dem sicher eine Nekrose erreicht werden kann (Minimum 50°C). Die Zeit zur Nekrosebildung ist umso kürzer, je höher die erreichte Temperatur ist (bei 60°C z.B. 0,1s). Nach Erreichen der Temperatur und nach Nekrosebildung erfolgt die Kühlungsphase. Die Behandlungsdauer hängt von der Myomgröße, der Myomstruktur und der Vaskularisation und den damit verbundenen Effekten der Diffusion und Absorption zusammen. [33]

Die oben erwähnte Thermometrie wird während der gesamten Therapie durchgeführt. Das Temperaturmonitoring sowohl des Ziel- als auch des Nebengewebes erfolgt durch Phasenkarten, die molekulare Veränderungen mittels Vibration während der Hitzephase detektierten. Diese Phasenkarten werden an die thermische Karte im Monitor übersetzt und eine Temperaturgraphik erstellt. Dies erfolgt innerhalb bestimmter Zeitintervalle kontinuierlich und bewertet den Behandlungsverlauf. [108]

Ein Problem, welches noch Erwähnung finden sollte ist das Auftreten von Kavitationen. Als Kavitation wird eine Gasblasenbildung in Flüssigkeiten genannt. Durch den hochintensivierten Ultraschall können durch Wechselwirkungen mit gelösten Gasen Bläschen implodieren und sowohl mechanische als auch thermische Effekte auslösen. Die hohe Schwingungsamplitude kann durch den Unterdruck im Gewebe eine Blasenbildung von gelöstem Gas befördern. Die Blasen können sich im Schallfeld weiter bewegen und wie oben beschrieben zersprengen. Kavitationen können therapeutisch genutzt werden (erweitertes Ablationsvolumen) aber auch komplikativ auftreten. [109]

Huber und Debus et al. zeigten bereits 1994, dass transiente Kavitationen zu Zellwandschäden führen können, da diese Gasblasen mit hohem Druck zerreißen können. Gerade an Blutgefäßen kann dies Probleme wie Hämorrhagien oder Spasmen verursachen (Hynynen und Chung et al. 1996). Debus und Spoo et al. haben 1999 bei HIFU- Anwendungen die Entstehung von Radikalen in diesem Zusammenhang beschrieben. Neben transienten können auch stabile Kavitationen bei Ultraschallanwendungen entstehen. Um diesem bekannten Problem vorzugreifen, wurde das Risiko bereits bei der Entwicklung des ExAblate 2000 Systems berücksichtigt. So wurden die Sonifikationsparameter so angepasst, dass sie möglichst unter dem Schwellenwert liegen, bei dem Kavitationen entstehen.

Es wurde ein Echtzeit- Kavitationsdetektor integriert, der die Entstehung von Kavitationen frühzeitig anzeigt und über eine entsprechende Warnung einen Behandlungsabbruch ermöglicht. [110]

In den bisherigen Publikationen ist dieses Phänomen daher nicht mehr als Problem beschrieben worden.

1.2.4 Aufbau der Untersuchungseinheit

Das ExAblate 2100 System der Firma Insightec, welches in dem vorliegenden Patientenkollektiv genutzt wurde, besteht aus einem Patiententisch, der Behandlungskonsole und dem elektrischen Zubehör. Das System ist kompatibel mit MR- Scannern mit Feldstärken von 1,5 oder 3 Tesla von GE (General Electric, Milwaukee). Letztlich spielt die Feldstärke des Scanners keine relevante Rolle. Es kann durch die Erhöhung der Scannerfeldstärke lediglich die Messung und Erfassung der Bildqualität und des Therapieablaufes optimiert werden. [32]

Patiententisch

Der Patiententisch beinhaltet die Leistungsmodule, die Transducer- und Kühlungselemente aktivieren (auch die Kühlung für das Wasserbad) und die Behandlungsstation. Die Behandlungsstation beinhaltet den Motor und den Transducer eingebettet in ein schalldurchlässiges Flüssigkeitsbad. Der Transducer ist ein Impulsgenerator des fokussierten Ultraschalls, der mittels Schwenkvorrichtung positioniert und über die Behandlungskonsole elektronisch gesteuert wird. Der Impulsgenerator erzeugt den Radiofrequenzimpuls, dieser wird verstärkt und mittels eines Radiofrequenz-Intensitätsmessgerätes aufgezeichnet. Der Transducer kann in 4 Richtungen bewegt und über Winkeleinstellungen gekippt werden. [32]

Behandlungskonsole (Workstation, Steuereinheit)

Die Behandlungskonsole ist ein Computer mit installierter ExAblate Software. Damit kontrolliert der Behandler das System über eine Graphiksoftware. Somit erfolgt über die Behandlungskonsole die Planung, Kontrolle und Überwachung des gesamten Therapieablaufes.

Die Behandlungskonsole leitet Anforderungen und Kommandos an den Control Personal Computer (CPC, siehe Zubehör) weiter. Zusätzlich gibt es einen Notfallknopf, der die Sonifikation im Bedarfsfall direkt stoppen kann. [32]

Zubehör

Das Zubehör beinhaltet Elektronik und Verstärker für die Energieleistung sowie den Control Personal Computer. Dieser kontrolliert die Transducerbewegungen (mittels Schwenkvorrichtung, Positionierer), das Schallfenster, die Energieabgabe und die Kühlung des Wasserbades.

Der Ultraschallkopf der Transducereinheit ist konkav aufgebaut und in einer Geleinheit eingebettet. Dies soll Kontakt mit Luft vermeiden, damit es nicht zur Absorption der Druckwellen kommt. Die konkave Form ermöglicht die Bündelung der Ultraschallstrahlen und ermöglicht die Fokussierung. Der Kopf besteht aus sphärisch angeordneten 208 Einzelementen und ist vertikal beweglich mit einer Bewegungserkennung. [32]

Beim ExAblate 2100 wurden Frequenzen von 0,95- 1,35 MHz eingesetzt.

Technisch wurde das Thermoablationsverfahren von ExAblate 2000 weiter entwickelt. Das ExAblate System 2100 erneuerte einige wichtige im Folgenden erläuterte Details. [117] Der Transducer ist näher an die Bauchhaut der Patientin anzunähern. Somit verringert sich der Abstand zwischen Schallkopf und Fokus (Myomzielgewebe).

Dadurch lassen sich in kürzerer Zeit höhere Energiedichten erzeugen, das Nahfeld wird kürzer. Die Maximalenergie der Sonifikationen wurde auf 7200 J erhöht. Die Distanz von Ultraschallkopf zum Fokus konnte von 17 cm auf 11,5 cm reduziert werden.

Abbildung 3: Distanz von Ultraschallkopf zum Fokus bei ExAblate 2000

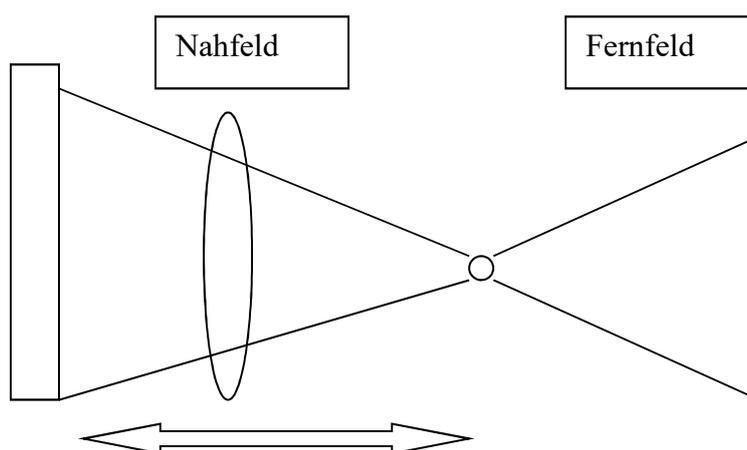
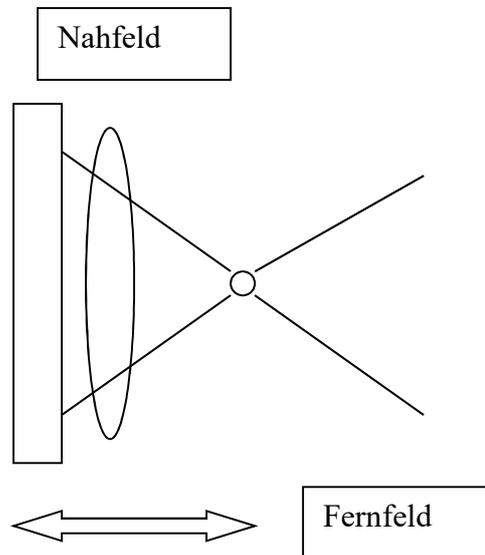


Abbildung 4: Distanz von Ultraschallkopf zum Fokus bei ExAblate 2100



Die Darstellung beschreibt die technische Neuerung des ExAblate- Systems. Das UF-V2- System beschreibt die update- Version des ExAblate, mit dem eine Transducerelevation erfolgen kann. Damit wird der Haut- Transducer- Abstand minimiert. Eingezeichnete Risikostrukturen werden vom System erkannt und Einzelelemente, die durch diese Risikostrukturen durchschallen würden, abgeschaltet. Patientenbewegungen, die eine Veränderung der Strahlenausrichtung notwendig machen würden, werden registriert. Damit kann ungewollter thermischer Schaden reduziert werden. Die Energiedichte an der Bauchhaut und den Sakralnerven wurde reduziert. Der Sonifikationspunkt wurde vergrößert, von zuvor 45 mm großen Einzelpunkten auf bis zu 70 mm große Felder. Somit kann in kürzerer Zeit mehr Volumen behandelt werden. Die MRT- Bildgebung ermöglicht zudem die Herstellung eines dreidimensionalen Behandlungsplanes. Vorteile des ExAblate 2100 Systems sind, dass damit Energielevels und Sonifikationspunkte optimiert werden können. Bei Patientenbewegungen kann der ursprüngliche Behandlungsplan direkt auf die neuen T2gewichteten Planungsbilder übertragen werden. [117]

Die Temperaturkarten werden über die anatomischen Bilder gelegt. Dieses bietet eine quantitative Rückmeldung als Grafik über Zeit, Temperatur und thermischer Dosierung sowie eine qualitative Rückmeldung mittels Farbgrafik. Temperaturmessungen können mittels MRT mit einer Genauigkeit von ± 2 °C erfolgen [42].

Mit dem ExAblate 2100 gibt es im Vergleich zum Vorgängersystem eine Änderung in der Verwendung von Padgrößen. Die vorherigen Größen lagen bei 45 mm, nun können dünnere Pads von 25 mm angewendet werden, was ebenfalls die Distanz zwischen Schallkopf und Zielvolumen verringert. [117]

1.2.5 Indikationsstellung, Therapieeignung und Untersuchungen vor Therapie

a) Indikationsstellung

Bei Vorliegen eines symptomatischen Uterus myomatosus wird nach Konsultation eines gynäkologischen Facharztes die Indikation zur Therapie gestellt. Hinsichtlich der Therapieindikation werden Beschwerden berücksichtigt, die dem Myom zuzuordnen sind und es erfolgt die differentialdiagnostische Abgrenzung von anderen Erkrankungen, die die Beschwerden ebenfalls erklären könnten. Je nach Beschwerdemuster (Blutungsintensität, Zyklusdauer, Zwischenblutungen, Endometriumbeschaffenheiten) muss die Eignung zur nichtinvasiven Therapie versus fraktionierter Abrasio oder Hysterektomie geprüft werden.

Wenn eine MRgFUS- Therapie in Frage kommt, wird eine MRT- Untersuchung mit Kontrastmittel durchgeführt zur Darstellung der Signalintensität, Größe, Anzahl und Lokalisation der Myome.

Die Eignung zur MRgFUS- Therapie ergibt sich aus der Myomlage, des Myomvolumens und der Struktur des Myoms.

Die Sicherheit des Therapiezuganges und der Patientenwunsch wird berücksichtigt und eine Aufklärung über Therapiealternativen gegeben. Die Durchführung der MRgFUS- Therapie wird bei entsprechender Indikation erläutert. Die Patientin muss darüber aufgeklärt werden, dass bei einer Entscheidung für ein nicht invasives Verfahren die histologische Aufarbeitung des vermuteten Myoms unterbleibt. Die Erfolgchancen werden nach den erhobenen Parametern mit der Patientin besprochen, ebenso Nebenwirkungen, Komplikationen und Grenzen der Therapie. Die Indikationsstellung richtet sich nach dem Alter und dem gewünschten Ausmaß der Invasivität des Eingriffes. [20]

Ferner sind die nachfolgenden Kontraindikationen für eine MRgFUS- Therapie zu prüfen, wie sie im Konsens des 4. gynäkologisch- radiologischen Expertentreffen 2019 benannt wurden [68]:

Kontraindikationen:

Absolut:

- Hinweise für Malignität
- Schwangerschaft
- Akuter entzündlicher Prozess
- Subserös gestielte Myome
- Bei Kinderwunsch submuköse Myome Typ I, 0
- Kein ausreichendes Schallfenster (z.B. Darminterponat)

Relativ:

- submukös Typ I,0, ohne Kinderwunsch
- mehr als 5 Myome
- Durchmesser über 10 cm
- Große Narben im Schallfenster
- Nähe Os sacrum
- Generelle Kontraindikationen zu MRT- Kontrastmittel
- Patientinnen in der Postmenopause

Relative und absolute Kontraindikationen für MRT, z.B. MRT- nichtkompatible metallische Implantate.

Ferner werden in anderen Publikationen folgende Kontraindikationen genannt:

Unfähigkeit zur Bauchlage über 3 Stunden Dauer, instabile medikamentenabhängige Erkrankungen, Koagulopathien, bestehende orale Antikoagulation [108].

Gestielte subseröse Myome werden zur Behandlung ausgeschlossen, wegen der Gefahr der Torsion und der Freisetzung des Myomgewebes in die Peritonealhöhle. Allerdings haben Therapieversuche gezeigt, dass es für diese Befürchtung bisher keinen Anhalt gibt. [108]

b) Therapieeignung

Verschiedene Kriterien sowohl patientinnenseitig als auch von der Myomgröße und Myombeschaffenheit sowie von der anatomischen Lage im MRT machen Patientinnen mehr oder weniger geeignet für die Therapie mit MRgFUS.

Optimale Voraussetzungen für die Therapie sind möglichst einzelne Myome, die an der Vorderwand des Uterus liegen und in Bauchlage ohne Blasenfüllung sich bereits nach vorne zur Bauchhaut neigen. Auch mehrere zusammenhängende Myome können als Konglomerattumor therapeutisch angegangen werden. Entscheidend ist die Lage zur Hinterwand und zum Plexus sacralis als Risikostruktur. Die Volumengröße ist ebenfalls eine wichtige prätherapeutische Größe, da ein erfolversprechendes NPV in tolerabler Behandlungszeit erreicht werden soll. Auch multiple Myome sind behandelbar. Die Entscheidung kann so getroffen werden, dass man sich entweder nach dem dominanten Myom oder dem Myom mit der günstigsten Lage richtet und die anderen Myome unbehandelt belässt.

Die Bauchfettdicke bzw. der Grad der Adipositas spielt für den Sonifikationsweg und das Erreichen eines effektiven Brennpunktes im sonifizierten Bereich eine Rolle.

Bauchfettdicken über 15mm können Schwierigkeiten in der effektiven Schalldurchdringung bedeuten.

Liegt das Myom nahe des Os sacrum, besteht die Gefahr der Schädigung des Plexus sacralis. Es kann zu motorischen Ausfällen der Muskulatur des hinteren Oberschenkels, des Unterschenkels und des Fußes kommen, sowie der Gluteal- und ischiocruralen Muskulatur. Da der Plexus sacralis auch die sensible Versorgung des oben genannten Beinbereiches sowie der Anahaut sicherstellt, sind entsprechende Nervenläsionen mit erheblichen Beeinträchtigungen vergesellschaftet. Ferner ist die Schalllaufstrecke sehr lang mit möglicher Minderung der Energieleistung oder nicht ausreichender Dosisapplikation. [111]

Eine plexusnahe Sonifikation muss kritisch geprüft werden und kann zum Ausschlusskriterium für die Therapie werden.

Wenn Darmschlingen dem Myom vorgelagert sind, kann durch Lagerung oder Blasenfüllung die Ankopplung des Myoms an die Bauchwand verbessert werden. Die Darmschlingen müssen nach MRT- Kontrolle sicher aus dem Behandlungsfeld ausgelagert sein, sonst bilden Darmschlingen, die vorgelagert bleiben ein Kriterium, mit dem die Therapie nicht durchführbar ist. Bei Schädigung von Darmschlingen durch die Sonifikation kann es bis zur thermisch bedingten Perforation kommen.

Zeigt sich das Myom in den MRT- Bildern heterogen, so kann es sich hier um Anteile eines zystischen, verkalkten oder narbigen Gewebes handeln. Alle diese Faktoren erschweren die homogene Sonifikation mit Erreichen einer Nekrose. Die Kontrastmittelgabe zeigt die Perfusionsmerkmale durch verschiedene Signalstärken. Der Therapieerfolg korreliert mit der Signalintensität der Myome, wie in vielen Studien nachgewiesen wurde. Hyperintense (‘weiße’ Myome in T2- Wichtung) sind vergesellschaftet mit Zellularität, Ödem, Hypervaskularisierung, zystischer oder myxoider Degeneration. Hypointense Myome (‘schwarze’ Myome in T2- Wichtung) haben eine hohe Dichte glatter Muskelzellen mit hyaliner Degeneration. Dies scheint eine bessere therapeutische Voraussetzung zu sein. [79]

Eine Hyperintensität des Myoms spricht für eine gute Perfusion des Gewebes. Je besser das Gewebe perfundiert wird, desto schlechter ist die Temperaturentwicklung im Gewebe. Bei hypervaskularisierten Myomen wird die thermische Energie durch den zunehmenden Blutfluss schneller absorbiert und kommt damit geringer beim zu behandelnden Zielvolumen an. GnRH- Agonisten können die Gefäßversorgung vermindern. [15]

Narbengewebe kann sich thermisch aufladen, insbesondere ab einer Dicke von über 3mm. Narbenpflaster können zur Vermeidung einer thermischen Schädigung in diesen Fällen angewendet werden. [42]

c) Untersuchungen vor Therapie

Um den Patientinnen zu dieser Therapie zu raten, müssen sie über alle Alternativen eingehend aufgeklärt werden. Kommen nur uteruserhaltende Therapien wegen Kinderwunsch in Frage, so ist die MRgFUS-Therapie nur in Einzelfälle eine Therapieoption. Bei angestrebten Schwangerschaften nach Therapie, muss auf die verzögerte Konzeption hingewiesen werden. Es wird geraten zwischen Therapie und Konzeption einen Zeitraum von 6 Monaten einzuhalten. Publierte Daten dazu gibt es jedoch nicht.

Regelmäßige Kontrolluntersuchungen, insbesondere mit Cervixabstrich (nicht älter als 12 Monate) zum Ausschluss eines Cervixkarzinoms bzw. dessen Vorstufen, sollten im Vorfeld erfolgen. [68] Neben der gynäkologischen Untersuchung wird in der Regel ein vaginaler und/ oder abdominaler Ultraschall durchgeführt. Problematische Voraussetzungen für die Therapie sind das Vorhandensein großer, ausgedehnter Narben, Voroperationen oder bekannte Adhäsionen sowie eine Adipositas. Dies kann möglicherweise den Sonifikationsablauf behindern.

Akute Infektionen, abdominale Hautschäden, oder andere therapeutisch ungünstige Erkrankungen (chronisch entzündliche Darmerkrankung, kürzlich durchgemachter Nucleus pulposus Prolaps, Harnwegsinfektionen, Urethrostrikturen usw.) sollten abgeklärt und vor Therapie ausgeschlossen werden. [21]

Neben der Aufklärung über den Ablauf der Therapie muss insbesondere auf das Risiko einer thermischen Verletzung der Bauchwand und Haut, einer Darmverletzung mit ggfs. notwendiger Operation, einer Blutung oder Infektion der Gebärmutter mit ggfs. konsekutiv notwendiger Hysterektomie und auf Nervenschädigungen im Bereich des Plexus lumbosacralis hingewiesen.

Das Uterusmyom sollte Beschwerden machen, die diesem sicher zuzuordnen sind. Hat sich die Patientin für die MRgFUS- Therapie entschieden, wird ein PlanungsmRT in Bauchlage mit Kontrastmittel angefertigt. Beurteilt werden sollen Größe, Lage, Anzahl, Signalintensität in T2- Gewichtung, Postkontrastmittel- Enhancement der Myome, Narbenlage (falls vorhanden), eine Adenomyosis uteri, Uterusanomalien oder Pathologien im kleinen Becken. [42]

1.2.6 Durchführung der MRgFUS- Therapie

Nach Sichtung des MRT- Vorbefundes und Einschätzung der Therapiefähigkeiten nach Selektionskriterien und weiteren Myomeigenschaften wird die Indikation zur Therapie gestellt.

Aufgrund der mitunter langen Behandlungszeit kann zur Prophylaxe einer tiefen Beinvenenthrombose das Anlegen von Kompressionsstrümpfen erfolgen.

Intrauterine Spiralen müssen vor Therapie beseitigt werden (Vorbeugen von lokaler Hitzeentwicklung). Der Zeitpunkt der HIFU- Therapie hinsichtlich des Zyklustages spielt nach bisherigen Erkenntnissen keine Rolle, so dass zu jedem Zeitpunkt therapiert werden kann. [9]

Da Verbrennungen der Haut durch Luftansammlungen an feinen Härchen verursacht werden können (Tempany, Stewart et al. 2003) wird eine Rasur der Bauchhaut und des oberen Schambereiches durchgeführt. Durch diese Maßnahmen kommt es zu einer erheblichen Verminderung dieser Nebenwirkungen. Ferner wird die Bauchhaut mit Alkohol gesäubert, damit auch Lotionen oder Puder nicht Verbrennungen verursachen können.

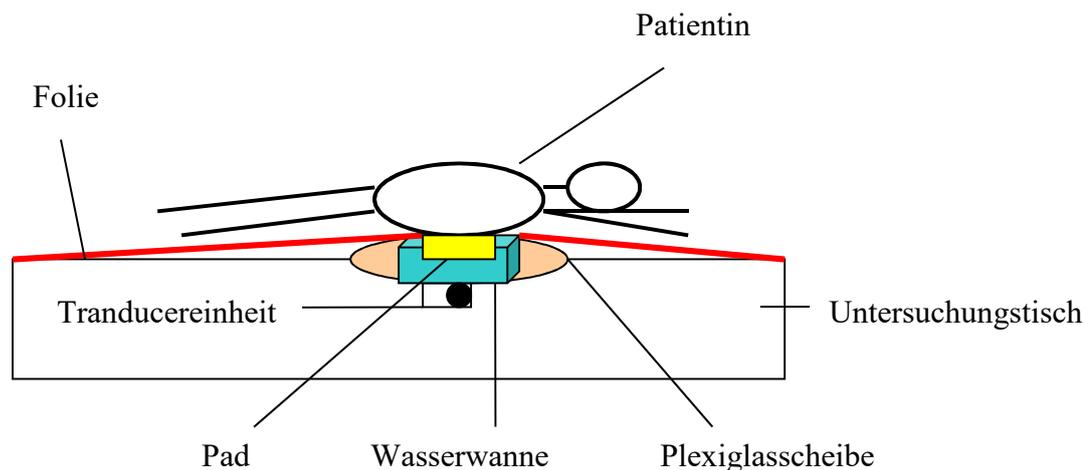
Die entkleidete Patientin wird nach Rasur und Säuberung der Bauchhaut auf der Untersuchungsfläche in Bauchlage gelagert und der Uterus so in Position gebracht, dass das Myom möglichst genau über dem Transducer (Plexiglasscheibe) zu liegen kommt. Es erfolgt eine Blasenkatheteranlage.

Ein Lokalisationsscan kann die Uteruslage und mögliche zwischengelagerte Darmschlingen erkennen und angeben. Falls erforderlich, werden bestimmte Techniken verwendet, um gefährdete Strukturen aus dem Sonifikationsfeld heraus zu bewegen. Z. B. kann eine Blasenfüllung über den liegenden Blasenkatheter mittels Kochsalzlösung erfolgen oder eine rektale Ultraschallgelapplikation. Diese Maßnahmen können auch erweitert werden mittels sogenannter BRB- Techniken. (BRB steht für bladder, rectum, bladder) Dieses beinhaltet eine Füllung von Blase und Rektum und anschließende Leerung der Blase, wenn Darm oder andere Strukturen im Zielweg des HIFU- Strahlenganges liegen. [90] Die Rektumfüllungen ermöglichen auch die Verlagerung des Uterus nach anterior, um den Haut- Zielgewebe- Abstand auf 12 cm Distanz zu halten. [6]

Die Bauchhaut muss in direktem Kontakt auf dem Untersuchungstisch liegen.

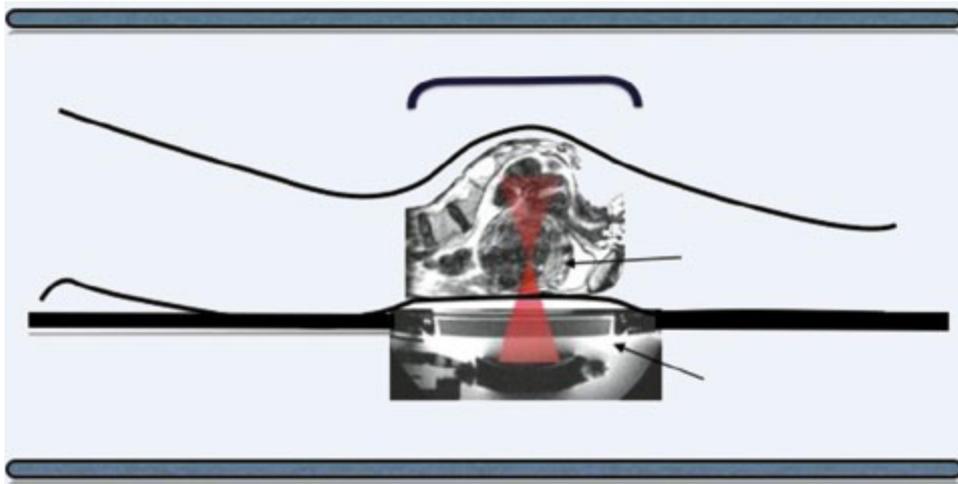
Lufteinschlüsse, Falten oder Blasenbildungen sollten zur Vermeidung von thermischen Schäden beseitigt werden. Um die Ankopplung des Schallkopfes während der Therapie zu optimieren wird ein Gelpad zwischen Plexiglasscheibe und Bauchwand in eine Wasserwanne gelegt. Die Patientin liegt auf einer Folie, die über dem Untersuchungstisch liegt. Die Plexiglaswanne ist ausgespart, die Folie enthält dort eine Öffnung. Die Folie wird mit dem Abdichtungsring auf der Wasserwanne verklebt. Das Abdomen drückt sich in das Pad, welches in der Wasserwanne mit entgastem Wasser liegt. Dieser Wasserbehälter ist im Untersuchungstisch integriert, darunter liegt direkt unter dem Plexiglas der Transducer mit Positionierungseinheit. Das Pad ist in verschiedenen Größen (25 und 45 mm) zu nutzen. Es dient der störungsfreien Schallwellenübertragung zwischen Transducer und Zielgebiet. Sollte es während der Untersuchung zu Schmerzereignissen kommen oder die Patientin Lageprobleme haben, kann die Behandlung durch die Patientin (elektrisch zu betätigender Signalknopf, der ausgehändigt wird) kurzzeitig beendet werden. Es muss sichergestellt werden, dass die Patientin diesen Signalknopf jederzeit bedienen kann.

Abbildung 5: Lagerung der Patientin und Angabe der Therapieelemente



Folgende Abbildung veranschaulicht die Ultraschallapplikation von außen in das Zielgebiet bei liegender Patientin:

Abbildung 6: Sonifikation des Myoms bei gelagerter Patientin



aus [30]

Bei Patientinnen, die aufgrund abdomineller Operationen, insbesondere nach Sectio cesarea, eine Bauchwandnarbe haben, kann auch ein Narbenpflaster eingesetzt werden. Die Pflaster bestehen aus einem Polyethylenfilm gemischt mit Luftblasen. [42] Dies dient dazu, die Hitzeentwicklung im Narbengewebe durch die Sonifikation durch Absorption zu minimieren.

Die Behandlungsplanung basiert auf einem dreidimensionalen Plan, der die sagittalen, axialen und coronalen Schichten des MRT- Bildes (T2 gewichtet) nutzt. Das Lokalisationssystem verifiziert zunächst die Uterusposition und das Vorhandensein des Myoms. Der Behandler kennzeichnet das prätherapeutische Myomvolumen, welches sich nach dem sicher zu erreichenden Zielgewebe richtet. Bildmarken werden um den Uterus gesetzt, um Patientenbewegungen zu detektieren.

Sensible Organe und Strukturen sowie das Haut- Gelpad- Interface werden markiert. Das System berechnet automatisch einen Plan, der die individuellen Charakteristika berücksichtigt. Durch die Schallfensteranpassung kann die Transmission von Ultraschallstrahlen durch sensible Strukturen wie Plexusnerven, Knochen, Darm und Blase reguliert werden. Es erfolgt die Optimierung von Form, Größe und Winkel der Sonifikationspunkte auch mittels Transducerausrichtung, damit das Zielgebiet optimal erfasst wird (sogenanntes „Targeting“). [111]

Vor Beginn der Therapie erfolgt eine kurze niedrigenergetische Testsonifikation, um Systemfehler auszuschließen.

Die therapeutischen Sonifikationen, die dann erfolgen, erreichen Temperaturen bis etwa 85°C. Alle 3,4s werden die Energieabgaben kontrolliert, um eine sichere und ausreichende Energiedeposition zu erreichen. Zwischen den Sonifikationen müssen Kühlungszeiten für die Haut eingehalten werden. Jede Sonifikation dauert 20- 30s mit einer Kühlungszeit von 80- 100 s. Eine 3- stündige Therapie beinhaltet etwa 90-100 Sonifikationen. [6]

Die Sonifikationspunkte werden so gelegt, dass möglichst die gesamte Myomfläche, die therapeutisch erreicht werden soll, flächig abgedeckt wird. Es können, wie vorgegeben, mehrere Myome behandelt werden, soweit die Erreichbarkeit gewährleistet ist. Das System schaltet selbst Schallkopfelemente aus, wenn sensible Strukturen im Behandlungsfeld liegen. Bei Notwendigkeit der Behandlung plexusnahen Myomgewebes oder bei Narbengewebe kann die Sonifikation in ihrer Größe und Energiedichte angepasst und Temperaturspitzen vermieden werden. Bei suboptimalen Temperaturen können die Sonifikationsparameter optimiert werden (Energieerhöhung, Strahlenkorrektur) und die Sonifikation wiederholt werden. Eine blau markierte Zone zeigt die behandelten Gebiete an. [6]

Mögliche Begleiterscheinungen, die keiner Unterbrechung bedürfen sind milde Wärmeentwicklung, vorübergehende Schmerzen und kurze Uteruskrämpfe. Unterbrochen wird die Therapie bei akuten heftigen oder bleibenden Schmerzen, neurologischen Beschwerden und Hautverbrennungen. Eine ständige Patientinnenbefragung sollte erfolgen, um ungewöhnliche Symptome frühzeitig zu erkennen.

Nebenwirkungen der Therapie im Bereich des Nahfeldes sind Hautverbrennungen durch schlechte Schallankopplung zwischen Haut und Pad, Bauchwand- oder Muskulaturödeme. Nebenwirkungen im Fernfeld können Knochen- und Nervenläsionen sein, so dass ein Mindestabstand von 4 cm zu Knochen gefordert wird. [42]

Das Behandlungsergebnis wird postinterventionell im Rahmen eines T1- gewichteten MRTs (mit Gadolinium- Kontrastmittel) dargestellt. Hier wird das nicht perfundierte Volumen (NPV) ausgemessen und berechnet, woraus sich im Verhältnis zum prätherapeutischen Volumen die NPV- Ratio ergibt. Dies ist die erste Maßnahme zur Beurteilung des Therapieerfolges direkt postinterventionell.

Anschließend erfolgt eine kurze postinterventionelle Überwachungszeit mit Abfrage von Schmerzen, Unwohlsein, Sensibilitätsstörungen oder anderer Symptomatik. Alle Aspekte des Behandlungsablaufes werden dokumentiert. Nichtsteroidale Antirheumatika können den Patientinnen für die postinterventionelle Schmerztherapie angeboten werden. Nach wenigen Tagen (in der Regel 2-3 Tagen) erfolgte eine telefonische Kontaktaufnahme mit den Patientinnen zur Erfragung des Weiteren posttherapeutischen Symptomverlaufes.

Eine Kontrolle fand nach frühestens 6 Monaten statt mit einer Reevaluation der Beschwerden mittels Fragebogen (UFS- QoL) sowie der Bestimmung des Nekroseareals im Verlauf mittels MRT.

1.2.7 Nachsorgeuntersuchungen

Alle behandelten Patientinnen sollten in fachärztlicher, gynäkologischer Nachsorge bleiben. Die Zentren, die MRgFUS anbieten sorgen in der Regel für eigene Nachsorgeuntersuchungen in Intervallen von 6- 12 Monaten mit MRT- Bildgebung. Das Behandlungsergebnis wird posttherapeutisch in der T1gewichteten Sequenz anhand der Kontrastmittelaufnahme verfolgt. Das nicht kontrastmittelaufnehmende Gewebegebiet des Myoms wird als NPV (nonperfused volume) bezeichnet. Die NPV-Ratio beschreibt das Verhältnis zwischen nicht kontrastmittelaufnehmenden Myomvolumen posttherapeutisch und dem prätherapeutisch ermittelten Zielvolumen. Das NPV ist ein Parameter der Effektivität und korreliert mit der Symptomlinderung, der Volumenreduktion und der Erzeugung einer Nekrose.

Erneute Fragebogenausgaben ermöglichen die Untermauerung des Ergebnisses mit subjektiven Kriterien der Symptomreduktion, des Weiteren werden spezifische Beschwerden, wie Schmerzen, Druckgefühl und Blutungsqualität und -frequenz abgefragt.

Bei ungewöhnlichen Verläufen, nicht zufrieden stellender Symptomkontrolle oder Zweifeln an der Benignität des Befundes sind weitere Abklärungen durch gynäkologische Fachärzte posttherapeutisch empfehlenswert. Gegebenenfalls ist eine weitergehende Diagnostik und histologische Sicherung einzuleiten.

1.2.8 Vor- und Nachteile der Therapie

a) Vorteile des Verfahrens

Das MRg- FUS ist eine sichere, nichtinvasive, organerhaltende Therapie, die eine Alternative zu den invasiven Therapieformen und der Embolisation bietet. Es ist eine Therapie von relativ kurzer Dauer, ambulant durchführbar, in der Regel ohne Krankenhausaufenthalt. Die Rekonvaleszenzzeit ist kurz, in der Regel können die Patientinnen bereits nach 24 Stunden wieder ihre normalen Alltagsaktivitäten wahrnehmen und wieder ihre Arbeit aufnehmen.

Durch Anwendung von Ultraschall und MRT besteht keine Strahlenbelastung. Es werden häufig nur geringe Mengen von Analgetika benötigt. Die bisher in der Literatur zu findenden Komplikationen sind in der Regel nicht als schwerwiegend einzustufen. Im Vergleich zu chirurgischen Interventionen sind die interventionellen Verfahren (MRgFUS und Uterusarterienembolisation) mit einer niedrigeren Morbidität vergesellschaftet. Es besteht ein geringeres Risiko an Blutungen und Infektionen. Eine Vollnarkose ist nicht erforderlich. Es lassen sich kürzere Erholungszeiten nachweisen verglichen mit chirurgischen Interventionen. [85] Wegen des fehlenden chirurgischen Eingriffes ist die Sexualität nicht gestört. Das Risiko einer Ovarialinsuffizienz besteht nicht. [107]

Die Patientenzufriedenheit ist hoch. Die Beschwerdefreiheit wird nach 1 Jahr mit 88% angegeben [7]. Bei 70- 80% der Frauen reduziert das MRgFUS die klinische Symptomatik. In der Mehrzahl der Fälle ist eine Verbesserung der Lebensqualität postinterventionell erhebbbar. [38]

Die Methode ist je nach Myomgröße und Lage gut durchführbar. Die Übereinstimmung zwischen optimalen Behandlungsvolumen und NPV ist häufig hoch (meist über 90%). Die Reinterventionsrate nach MRgFUS ist mit 11 % nach 1 Jahr [7] gut. Nach einer MRgFUS- Therapie ist eine Schwangerschaft möglich. Es werden bisher keine erhöhten Abortraten oder Plazentastörungen nach Therapie mit MRgFUS angegeben. [10] Zum Zeitpunkt der Zulassung zu MRgFUS waren Kinderwunsch- Patientinnen ausgeschlossen.

Eine MRgFUS- Therapie wird bei Schwangerschaftswunsch nicht empfohlen.

Einzelberichte zeigten jedoch (Clark et al [62]), dass eine Schwangerschaft nach MRgFUS- Therapie möglich ist. Rabinovici et al publizierte die umfangreichste Studie mit allerdings nur 54 Schwangerschaften bei 51 Patientinnen, die 8 Monate nach Therapie schwanger wurden. 93% erreichten den errechneten Geburtstermin und die Sektiorate war geringer als nach UAE. Es gab keine untergewichtigen Neugeborenen oder Fehlgeburten. Dies wurde bei UAE in geringer Häufung gesehen.

Patientinnen, die nach einer MRgFUS- Therapie schwanger werden, sollten darüber aufgeklärt werden, dass eine Schwangerschaft mit normaler vaginaler Geburt möglich ist. Die Fälle sollten aber engmaschiger überwacht werden. Eine peripartale Hämorrhagie, wie sie nach UAE signifikant häufiger auftritt, wird nach HIFU- Therapie nicht gesehen. [2]

Weiterhin scheint nach Kosteneffektivitätspunkten die MRgFUS- Therapie nach einigen Autoren (Publikationen von O'Sullivan, Fischer, Fennessy) mindestens gleichrangig, wenn nicht kosteneffektiver zu sein als eine Hysterektomie oder die UAE. [62]

b) Nachteile des Verfahrens

Obwohl die Methode nichtinvasiv ist, gibt es doch, auch wenn nur in geringer Zahl, relevante Komplikationen. Dazu zählen in erster Linie Nervenschädigungen oder Nervenschmerzen, die durch thermische Schädigung des Plexus sacralis bedingt sein können. Passagere, aber auch persistierende Parästhesien können auftreten. Von bleibenden Schäden wird selten berichtet. In unserem Kollektiv mit 339 Patientinnen trat dies einmal auf, in einer weiteren Studie mit 280 Patientinnen war ebenfalls ein Fall über eine persistierende Neuropathie genannt, so dass das Risiko wahrscheinlich unter 1% liegt und stark von der Myomlage abhängig ist. [102] Eine weitere, gravierende Komplikation ist die thermisch bedingte Darmperforation. Diese wird als extrem selten dokumentiert. Andere Nebenwirkungen sind abdominelle Schmerzen, Dysurie, postinterventionell verstärkte und unregelmäßige Blutungen, Hämaturie und vaginale Irritationen. Auch Übelkeit und Verbrennungen 1. Grades werden berichtet. Es kann zu Entzündungen des Unterhautfettgewebes und der Abdominal-Muskulatur kommen. Tiefe Beinvenenthrombosen werden sehr selten gesehen. [20]

Je nach Behandlungsdauer kann die mehrstündige Bauchlage als sehr unangenehm empfunden werden.

Bei adipösen Pat. ist die Eindringtiefe der Ultraschallwellen und die Größe der MRT-Röhre möglicherweise ein Hinderungsgrund für die Therapie. In der Regel ist ein Gewicht über 115 kg ein Ausschlusskriterium [17]. Patientinnen mit MR-

Kontraindikationen (z.B. ferromagnetische Implantate, Schrittmacher, metallische Fremdkörper) oder Klaustrophobie können dieser Therapie nicht zugeführt werden.

Nach Behandlung des Uterusmyoms können sich nekrotische Myomanteile lösen und ausgestoßen werden. Dies kann mitunter ein unangenehmer, schmerzhafter Prozess sein. Wenn nekrotisches Material im Cavum uteri verbleibt (Myoma in statu nascendi) kann es erforderlich werden, das es vaginal abgetragen oder im Rahmen einer Hysteroskopie geborgen werden muss.

Auch wenn die Methode nicht invasiv ist, werden Erholungszeiten von wenigen Tagen bis zu einer Woche mit postinterventionellen Schmerzen im Unterbauch beschrieben.

[20] Verstärkte oder unregelmäßige Blutungen können noch bis 3 Monate nach Therapie auftreten. [7]

Wesentlicher Nachteil ist, dass es nicht zu einer vollständigen Myombeseitigung kommt. Das ExAblate System erlaubt eine Myombehandlung nur im Abstand von 12 cm von der Haut. Demnach kann nicht immer das komplette Myomvolumen angegangen werden. Auch Myome mit Nähe zum Os sacrum können nicht behandelt werden, wenn die Distanz geringer als 4 cm beträgt. Letztlich ist die Nähe zu jeglichen Knochenstrukturen ein Problem. Die Feldenergie kann zur indirekten Knochenerwärmung und sekundärer Nervenreizung mit entsprechenden Schmerzreizen führen, die eine Therapieunterbrechung notwendig machen.

Es besteht das Risiko einer reversiblen oder permanenten Nervenschädigung. [42]

Stark kalzifizierte Myome sind ebenfalls nicht gut behandelbar. Narben, die nicht durch Angulation des Strahles oder Pflaster ausgeschaltet werden können, bedingen mitunter eine Nicht- Therapiebarkeit. [42] Auch Tattoos können ein Risiko für

Hautverbrennungen sein. [6] Somit gibt es symptomatische Uterusmyome, die nicht oder nicht vollständig behandelbar sind. Gerade bei multiplen Myomen kann die Therapie des einen, gut erreichbaren Myoms die Symptomatik der nicht behandelten Myome möglicherweise nicht mindern. Folge kann eine nicht ausreichende und nicht dauerhafte Symptomfreiheit sein. Das resultiert in einer hohen Reinterventionrate insbesondere nach 3-5 Jahren (bis über 50%). [102]

Ferner kann die Therapie nicht flächendeckend angeboten werden. Der Aufwand der Vorstellung ist zuweilen für die Patientinnen recht groß. Es gibt wenig spezialisierte Einrichtungen. Bei Einführung der Therapie waren die Selektionskriterien für geeignete Patientinnen hinsichtlich des Uterusvolumens und der Behandlungsprotokolle enger gefasst. Obwohl sich dies mit zunehmender Erfahrung mit der Therapie geändert hat, bleibt die MRgFUS- Therapie ein Verfahren für ein ausgewähltes Patientengut und damit keine für alle Myompatientinnen geeignete Therapie. Der Prozentsatz an geeigneten Patientinnen wird mit nur 10% angegeben. [107] Als Nachteil ist auch die fehlende histologische Aufarbeitung des Myoms, wie sie sich bei allen nichtinvasiven Therapieverfahren ergibt, zu nennen.

Abschließend fehlen zudem Langzeitergebnisse nach durchgeführter MRgFUS- Behandlung bezogen auf die Auswirkungen einer durch die Therapie induzierten Nekrose, der möglichen Auslösung von immunologischen Reaktionen, der Anstoßung von ungewollten Stoffwechselprozessen oder der Co- Karzinogenese.

Die HIFU- Behandlung zählt häufig nicht zu den Regelleistungen gesetzlicher Krankenkassen. [8]

1.2.9 Ziel des Verfahrens

Durch die MRgFUS- Therapie lässt sich eine Myomverkleinerung mit in der Regel guter Symptomkontrolle erreichen. Die Symptomkontrolle ist Hauptziel der Behandlung. Beckenschmerzen und abdominelles Druckgefühl sind rasch regredient durch die Volumenabnahme. Menorrhagien sind in der Regel nach 3 Menstruationszyklen gebessert oder sistieren. [6]

Eine vollständige Myombeseitigung kann nicht erreicht werden. Nicht alle Myome können behandelt werden. Erfolgreich ist die Therapie im Kontext der Eignung der Patientin und des Patientenwunsches im Sinne einer nebenwirkungsarmen, effektiven Therapie zur bestmöglichen Symptomkontrolle bei Organerhalt.

2. Material und Methoden

2.1 Statistische Methoden und Datenerhebung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS von IBM in der Version 24.0.

Die statistische Datenanalyse wurde unter Mithilfe von Dr. Olaf Hars, Humanbiologe und Statistiker aus Berlin, durchgeführt.

Als Grundlage aller statistischen Tests diene eine zweiseitige Testannahme (zwei Stichproben aus der gleichen Population). Für die Trennschärfefunktionen der Tests wurde ein Mindestsignifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ und eine Power (Trennschärfe, Teststärke) von 0,8 festgelegt.

Es kamen folgende Testverfahren zum Einsatz:

t- Test, Kolmogorov- Smirnov- Test, Kruskal- Wallis- Test, Wilcoxon- Test, χ^2 - Test, Korrelation nach Spearman, ROC- Analyse

Der Kolmogorov- Smirnov- Test diene der Bestimmung der Werteverteilung nach einem Zufallsstichprobentest, der angab, ob die Werte normal verteilt sind oder nicht. Darauf beruhend wurde der t- Test zur Berechnung von Mittelwertunterschieden bei hinreichend normal verteilten Daten verwendet und der Kruskal- Wallis- Test, wenn keine Normalverteilung vorlag. Lagen für die Mittelwertanalysen gepaarte Stichproben vor, also zwei Messwerte pro Patientin, z.B. vor und nach Therapie, so wurde der Wilcoxon- Test angewendet. Sollten Verteilungsunterschiede in bestimmten Gruppen überprüft werden, wurde der χ^2 - Test eingesetzt.

Um vorherzusagen wie gut ein Parameter geeignet ist, um ein dichotomes Kriterium zu erreichen, wurde die ROC- Analyse (ROC = Receiver Operating Characteristic) durchgeführt. Hierbei erfolgt die Bestimmung des Optimalwertes eines Parameters (z.B. Distanz Bauchhaut zur Myomwand). Das Erfolgskriterium lässt sich dichotom aufteilen in Sensitivität und Spezifität in Bezug auf diesen Parameter. Durch die ROC- Kurve kann dies veranschaulicht werden, indem der optimale Schwellenwert und die Qualität des Parameters (Fläche unterhalb der ROC- Kurve) abgelesen werden können.

Nach der ROC- Analyse wurde zur Beschreibung von Schwellenwertdifferenzierungen der Youden- Index berechnet. Dieser kann zwischen 0 und 1 liegen und beschreibt Gruppenunterschiede mit einem Schwellenwert. Je höher der Wert des Schwellenwertes ist, desto geeigneter ist er um Gruppenunterschiede zu beschreiben.

Um den Zusammenhang zwischen zwei Variablen zu berechnen erfolgte die Korrelation nach Spearman (oder Spearman- Rho) mit Berechnung des Rangkorrelationskoeffizienten.

In der statistischen Datenanalyse wird der Begriff der standardisierten Residuen aufgegriffen. Dies bezeichnet den Quotienten zwischen Rohresiduen und Standardfehler und gibt eine Auskunft über die größte Differenz zwischen erwarteten und tatsächlichen Ergebnissen. Das heißt, hier werden Parameter mit den größten Auffälligkeiten herausgestellt.

Neben der ROC- Kurve wurde zur visuellen Darstellung der Ergebnisse der Scatter- Plot (Streudiagramm, Punktwolke) sowie der Box- and- Whiskers- Plot (Kastengrafik) verwendet.

Der Scatter- Plot gibt eine Auskunft über die Abhängigkeit und Streuung zweier Variablen zueinander. Der Box- and- Whiskers- Plot veranschaulicht verschiedene Punkte eines Parameters graphisch. Dies beinhaltet die oberen und unteren Extremwerte, die oberen und unteren Quartilen sowie den Medianwert.

Die Stärke eines Zusammenhanges zweier Variablen wird mit der Odd's- Ratio (OR) angegeben. Das Konfidenzintervall beschreibt den Bereich in Prozent, in der der ermittelte Wert erwartet wird. Liegt bei einem Parameter dieses Intervall weit auseinander, so ist die klinische Einschätzbarkeit für die Relevanz des Parameters gering.

Jeder Patientin wurde vor Behandlung mit MRgFUS eine Datenschutzerklärung vorgelegt, die unterschrieben wurde. Die Patientin wurde über die Art, den Umfang und den Zweck der Verarbeitung von personenbezogenen Daten im Rahmen der Erbringung dieser Daten für spätere anonymisierte Auswertungen und der damit verbundenen Veröffentlichung im Rahmen von Publikationen, Dissertationen und anderweitiger wissenschaftlicher Veröffentlichungen inklusive Onlineangeboten aufgeklärt.

Hinsichtlich verwendeter Begrifflichkeiten wurde auf die Definitionen im Art. 4 der Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) hingewiesen.

2.2 Beschreibung des Patientenkollektivs

In der Zeit von November 2012 bis Oktober 2017 wurden im FUS-Zentrum Bottrop insgesamt 339 Patientinnen behandelt. Sechs Patientinnen erhielten eine zweite FUS-Therapie. Diese sechs Patientinnen wurden in vielen Analysen herausgelassen. Es kann nicht sicher beurteilt werden, in wie weit eine zweite MRgFUS- Behandlung den Therapieerfolg beeinträchtigt. Dreizehn Patientinnen erhielten die Ultraschallbehandlung nicht wegen Uterusmyomen sondern wegen einer Adenomyosis uteri. Drei von diesen Patientinnen hatten neben der Adenomyosis uteri auch Myome, die mitbehandelt wurden. Diese Fälle wurden in die folgende Analyse bei gleicher Therapiegestaltung und ähnlichem Ansprechen zunächst zusammen mit den behandelten Myomen analysiert.

Die Patientinnen waren bei Therapie im Mittel 41,8 Jahre alt (Median 42,7 Jahre, Spannweite 22,5 bis 60,1 Jahre).

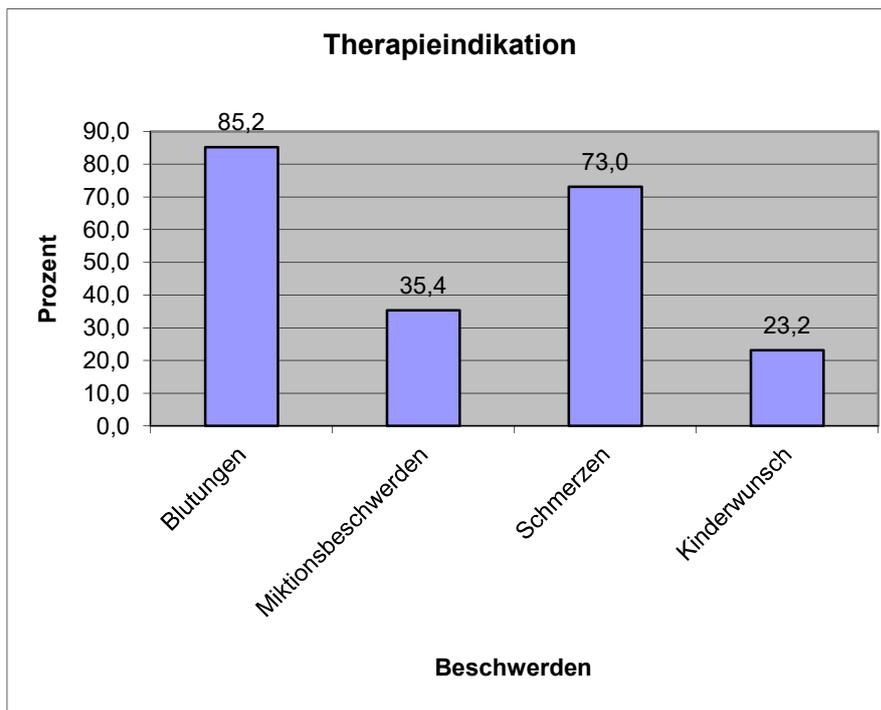
Teilt man die Patientinnen in 4 Altersgruppen von unter 35 Jahre, 35 bis 40,9 Jahre, 41 bis 45,9 Jahre und ≥ 46 Jahre ein, so lagen in diesem Kollektiv die meisten Patientinnen mit 103 Fällen im Alter über 46 Jahre. Die Fallzahl sank mit abnehmenden Alter, so dass in der Gruppe von 41 bis 45,9 Jahre 98 Patientinnen, in der Gruppe von 35 bis 40,9 Jahre 77 Patientinnen und unter 35 Jahren 61 Patientinnen dokumentiert wurden.

2.3 Beschreibung der zur Therapieindikation führenden Beschwerdesymptomatik

Die Patientinnen wurden in der Regel bei entsprechender Symptomatik nach Konsultation ihres Gynäkologen in der Praxis Borad vorstellig. Bei einigen Patientinnen erfolgte eine Vorstellung in der Gynäkologie des kooperierenden Krankenhauses. Hier betreute der gynäkologische Chefarzt PD Dr. Kolberg aus dem Marienhospital die Patientinnen und nahm die Voruntersuchung vor.

Als zur Behandlung führende Beschwerden wurden in 294 Fällen (85,2%) Blutungen, in 122 Fällen (35,4%) Miktionsbeschwerden, in 252 Fällen (73,0%) Schmerzen und in 80 Fällen (23,2%) ein Kinderwunsch angegeben (siehe folgende Tabelle). Mehrfachnennungen waren möglich. Die Symptomatik Blutungsstörungen war führend.

Abbildung 7: Säulendiagramm über führende Beschwerdesymptomatik



2.4 Beschreibung der Symptomerhebung

Alle Patientinnen erhielten vor der Therapie und im Rahmen der Kontrolluntersuchung nach mindestens 6 Monaten einen Symptomfragebogen. Es wurde der UFSQOL (Uterine fibroid symptom and health-related quality of life questionnaire) verwendet (siehe Anhang). Dieser beinhaltet 37 Fragen, denen je nach Schweregrad der geschilderten Symptomatik ein Wert von eins bis fünf zugeordnet werden kann. Für die Auswertung wurden die Punkte zusammengezählt.

Nach dem Symptomfragebogen wurden Beschwerdeklassen von 0-5 eingeteilt.

0 bedeutete kein auswertbarer Fragebogen, 1 bedeutete eine Punktespanne von 37 bis 70, 2 von 71 bis 100, 3 von 101 bis 130, 4 von 131 bis 160 und 5 von über 160 Punkten. Die niedrigste Punktzahl, die erreicht werden konnte, lag bei 37, die höchste bei 185 Punkten

Dabei ergab sich folgende tabellarisch dargestellte Punkteverteilung:

Tabelle 5: Überblick der Punktwerte vor und nach Therapie im Fragebogen

Beschwerden Fragebogen	N	Mittelwert	Median	Standard-Abweichung	Minimum	Maximum
Vor Therapie	228	105,5	106,5	28,8	41,0	180,0
Nach Therapie	228	76,7	68,0	31,7	37,0	170,0
Differenz vor zu nach Therapie	228	-28,8	-27,0	30,8	-122,0	67,0

Die Verteilung der Beschwerdeklassen vor und nach Therapie zeigen folgende Abbildungen:

Abbildung 8: Säulendiagramm über die zahlenmäßige Verteilung der Fälle nach Beschwerdeklassen vor Therapie

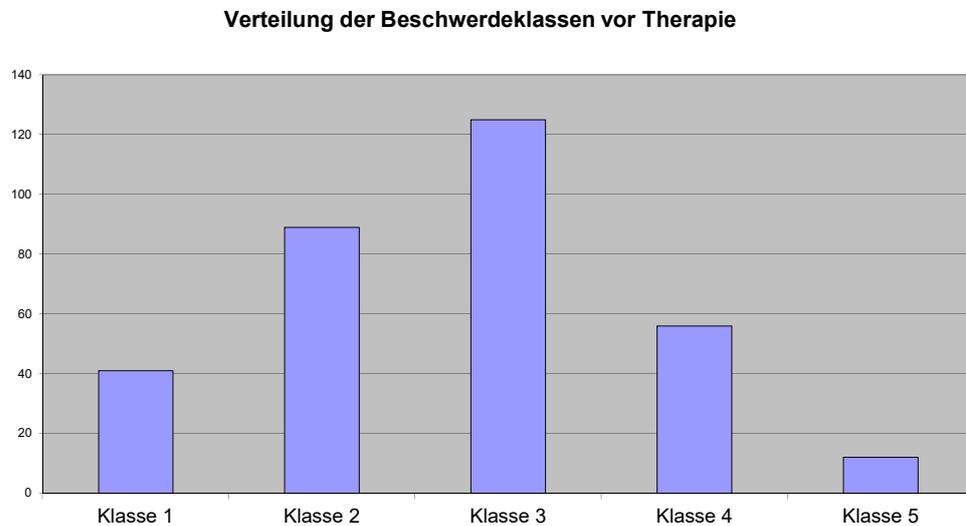
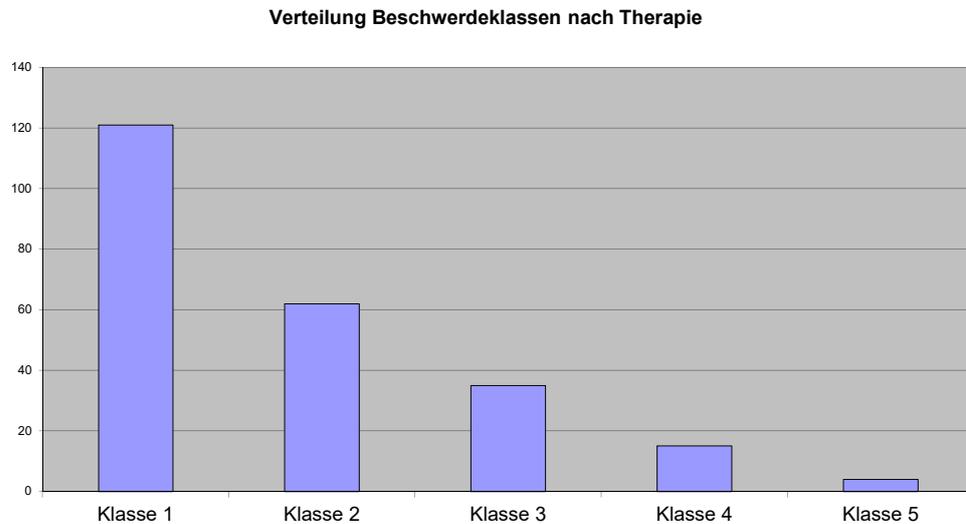


Abbildung 9: Säulendiagramm über die zahlenmäßige Verteilung der Fälle nach Beschwerdeklassen nach Therapie



Die Beschwerdeklassen 1 und 2 liegen unter dem Wert von 100, der als Grenzwert für höhere Beschwerdesymptomatik gelten kann. Man sieht hier in den Säulendiagrammen, dass vor Therapie die größte Patientinnengruppe bei über 100 Punkten lag in Klasse 3, nach Therapie lagen die meisten Patientinnen in den Gruppen der Klassen 1 und 2 mit einem Beschwerdeindex unter 100 Punkten.

Jede Patientin wurde bezogen auf ihre Myomerkkrankung hinsichtlich verschiedener Kriterien beurteilt. Nach gynäkologischer Voruntersuchung erfolgte eine MRT-Untersuchung nativ und mit Gadoliniumgabe zur Erhebung der Myomlage, -charakteristika und anatomischer Strukturen. Anschließend wurde anhand eines Erhebungsbogens mit Punktevergabe beurteilt, ob eine FUS-Therapie bei der Patientin infrage kam.

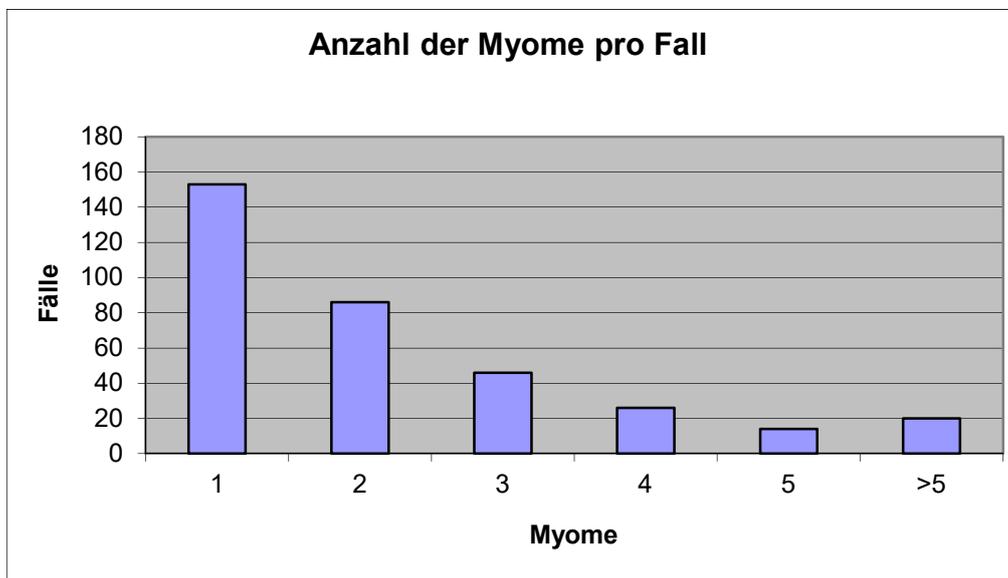
Die Punkte wurden errechnet nach einem Erhebungsbogen, der von der Firma Insightec für Benutzer zur Verfügung gestellt wurde. Jeder erreichte Punkt zeigte ein potentielles Negativkriterium an. Es waren bis zu 5 Punkte erhebbar. Bei den meisten Patientinnen lagen ein oder zwei dieser Parameter vor. Optimale Patienteneigenschaften sollten bei 0-1 Punkt liegen.

2.5. Beschreibung der Myomcharakteristika

2.5.1. Myomanzahl insgesamt

Bei den behandelten Patientinnen lagen unterschiedliche Ausgangsbedingungen bezogen auf die Myomanzahl vor. Es fanden sich in 153 von 345 Fällen ein Myom, in 86 Fällen zwei Myome. In 20 Fällen lagen mehr als 5 Myome vor, darunter 7 Fälle mit mindestens 10 Myomen. Die folgende Graphik gibt die Anzahl der Myome pro Behandlungsfall wider.

Abbildung 10: Verteilung der Fälle in Bezug auf die Myomanzahl



2.5.2 Anzahl der behandelten Myome

Es wurden insgesamt 475 Myome mittels MRgFUS behandelt.

Bei den meisten Fällen (215 Fällen) wurde nur ein Myom behandelt, auch wenn mehrere Myome registriert wurden. Insgesamt wurden bis zu 7 Myome bei einer Patientin behandelt.

Wenn nur eines von mehreren Myomen behandelt wurde, so wurde in der Regel das dominante Myom, welches die günstigste Lage hatte, behandelt. Myome mit Nähe zu Risikostrukturen wurden in der Regel nicht behandelt.

Tabelle 6: Anzahl der behandelten Myome mit Fallzahl und Gesamtanzahl der registrierten Myome in dieser Gruppe

Behandelte Myome	Anzahl der Fälle	Gesamtanzahl der dokumentierten Myome
1	215	332
2	84	253
3	34	149
4	9	53
≥ 5	3	20

2.5.3 Prätherapeutisches Myomvolumen

Zur Bestimmung der Gesamtgröße der pro Behandlungsfall therapierten Myome wurde das Volumen der Myome im MRT gemessen und entsprechend aufsummiert. Dabei ergaben sich sehr unterschiedlich Volumina. Das Durchschnittsvolumen betrug je Fall 81ml. Es gab eine Tendenz zu geringeren Volumina bei einem Median von 54ml. Die Spannweite lag zwischen 1ml und 426ml.

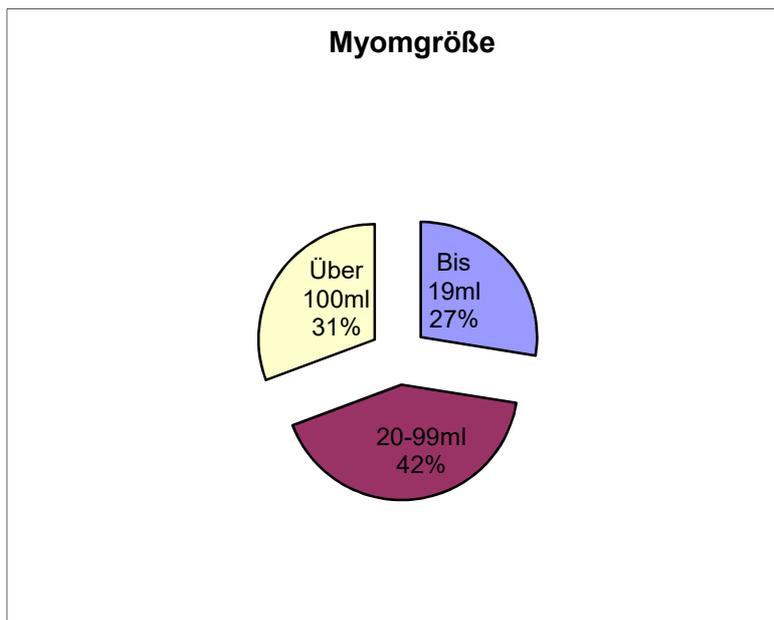
Zur Auswertung wurden die Myomvolumina in drei Klassen vergleichbarer Stärke eingeteilt.

Die Einteilung erfolgte, um den Therapieeffekt bei kleinen (bis 19 ml Volumen), mittleren

(20-99 ml Volumen) und größeren Myomen (≥ 100 ml Volumen) getrennt voneinander, aber in vergleichbaren Gruppenstärken, miteinander vergleichen zu können.

Die recht grobe Einteilung in kleine, mittlere und große Volumina begründet sich durch Messunsicherheiten, die gerade bei kleinen Volumina keine weitere Aufteilung sinnvoll erscheinen ließen.

Abbildung 11: Aufteilung der Myomvolumina in die entsprechenden Größenklassen



2.5.4 Distanz der Therapiequelle (gemessen von der Bauchhaut aus) zur ventralen und dorsalen Begrenzung des Zielvolumens

Es erfolgte die Distanzmessung in mm von der ventralen Bauchhaut bis zum Zielvolumen nach den prätherapeutischen MRTs. Als Zielregion wurde die ventrale und dorsale Begrenzung des Myomes bestimmt. Es wurde bis zur ventralen und dorsalen Myomwand gemessen, wie sie sich in der Sagittalaufnahme des MRTs darstellte. Lagen mehrere Myome vor, so ergab sich die ventrale Myomwand aus dem Schallweg von der Bauchwand bis zur ventralen Begrenzung des am weitesten ventral gelegenen Myomes. Die hintere Myomwand zeigte die Begrenzung des am weitesten dorsal gelegenen Myomes an. Damit wurden mehrere Myome als eine zu therapierende Läsion erfasst. Hiermit sollte eine Aussage über die Länge des Schallweges getroffen werden.

Die Distanzen zur Vorder- bzw. Hinterwand des Myoms bzw. der Myome wurden im Verhältnis zur vorderen Bauchhaut ausgemessen und die Ergebnisse in folgender Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 7: Distanz von der ventralen Bauchhaut zur Myomvorder- und -hinterwand

Distanz Bauchhaut zur Myomwand in mm	N	Mittel- wert	Median	Standard- abweichung	Minimum	Maximum
ventral	338	38,0	36,0	15,0	12,0	91,0
dorsal	338	84,0	82,0	19,4	42,0	144,0

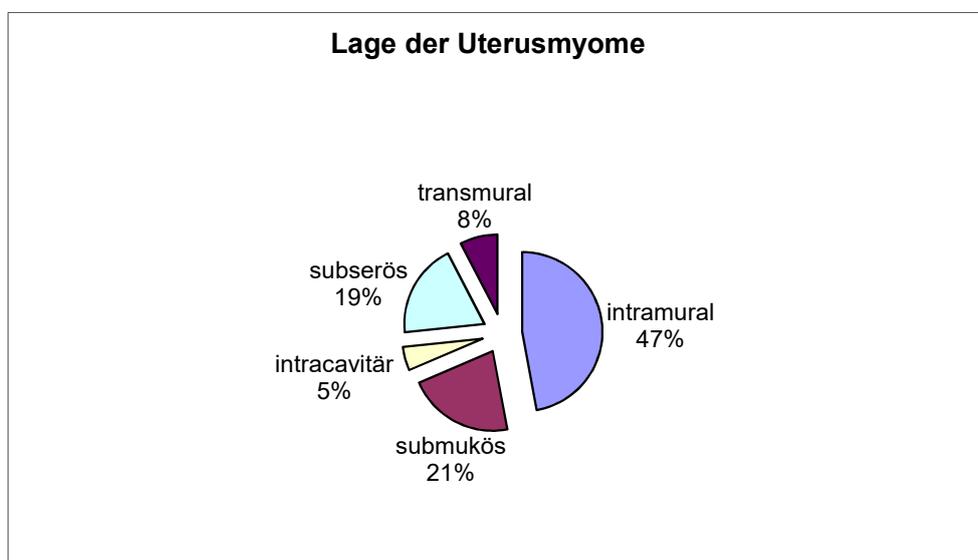
2.5.5 Myomlagen im Uterus

Beurteilt wurde nach Sichtung des MRT die Lage der Myome im Uterus. Folgende Myomlagen wurden im Beurteilungsverfahren differenziert: Submukös, subserös, intramural, transmural und intrakavitär.

Die Gesamtanzahl der Myome in allen 345 Behandlungsfällen betrug 807, davon konnten 541 Myome (ca. 67%) behandelt werden.

Insgesamt wurde die Lage bei 807 Myomen in 380 Fälle als intramural gewertet, bei 173 als submukös, bei 38 als intrakavitär, bei 154 als subserös und bei 61 als transmural.

Abbildung 12: Prozentuale Verteilung der Myomlagen im Uterus



2.5.6 Signalstärke des Myomes im MRT

Die Signalstärke wird nach der Darstellung des Myomes in der kernspintomographischen T2-Wichtung beschrieben. Die Mehrzahl der behandelten Fälle waren hypointense Myome (297 Fälle = 87,6%). Iso- (31 Fälle = 9,1%) und hyperintense (11 Fälle = 3,2%) Myome waren vergleichsweise gering vertreten.

2.5.7 Inhomogenitäten oder Septierungen bei hypointensen Myomen

Ergänzend wurde die Subgruppe der hypointensen Myome noch weiter differenziert, ob hier Inhomogenitäten oder Septierungen in der T2-gewichteten MRT-Ausspielung zu erkennen waren. So stellten sich in 207 Fällen die Myome homogen hypointens dar, während in 96 Fällen Septierungen oder Inhomogenitäten zu erkennen waren.

2.6 Beschreibung der Erhebungsparameter für die Vorselektion

Für die Sichtung und Beurteilung der Patienten wurde ein von der Firma Insightec entworfener Erhebungsbogen verwendet, der 9 prädiktive Parameter für den klinischen Erfolg vorgab. Die Patientinnen wurden je nach Punktevergabe für die Eignung zur Therapie eingeschätzt.

Tabelle 8: Erhebungsbogen der Firma Insightec

Prädiktive Parameter für den klinischen Erfolg	Punktevergabe
Myomanzahl > 2	1
Subkutane Fettschicht > 15 mm	1
Nähe zum Os sacrum	2
Vorgelagertes Darminterponat	1
Heterogen/ isointens in T2-Wichtung	1
Hyperintens in T2-Wichtung	2
Volumen 500 – 1000 ml	1
Volumen > 1000 ml	2
Signifikante Narbe im Schalleintrittsbereich	1

Tabelle 9: Auswertungsvorgabe der Firma Insightec:

Punktezahl	Beurteilung
0-1	Optimale Verhältnisse
2-3	Suboptimale Verhältnisse, eingeschränkte Ergebnisprognose, alternative Therapie erwägen
≥ 4	In der Regel nicht geeignete Fälle

Im Beurteilungsverfahren dieses Kollektives wurden Punkte von 0-5 vergeben. Bei den 339 Fällen lag der Punktwert im Mittel bei $1,6 \pm 1,2$ (Median 2,0). Die Minimal- und Maximalpunktwerte von 0 und 5 wurden erreicht.

Hiernach ergab sich in der vorliegenden Studie die folgende Verteilung:

Abbildung 13: Verteilung der Punktwerte nach dem Erhebungsbogen

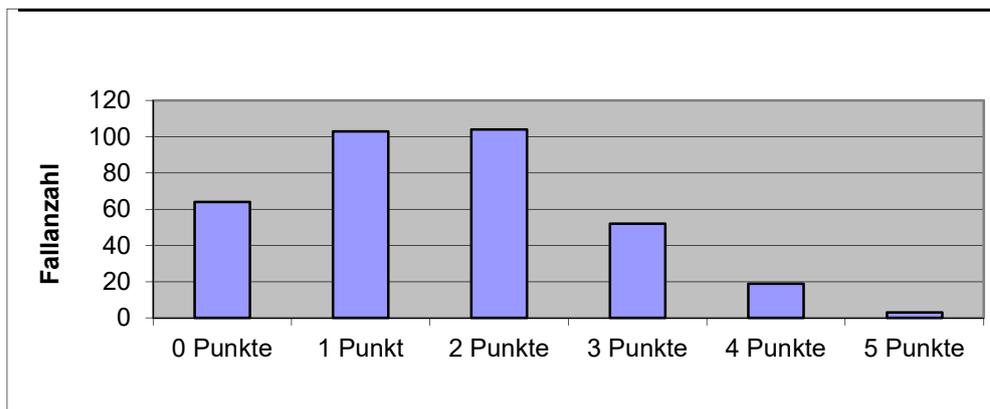


Tabelle 10: Aufteilung der der Patientinnen nach Punktevergabe im Ergebnisprozess

Erhebungspunkte	N	%
0	62	18,3
1	102	30,1
2	102	30,1
3	51	15,0
4	19	5,6
5	3	0,9
Total	339	100,0

Die meisten Patientinnen, die behandelt wurden lagen im optimalen bis suboptimalen Bereich. Nur insgesamt 6,5%, das waren 22 Patientinnen, wurden mit einem höheren Punktwert der Behandlung zugeführt. Ein optimales Patientengut ohne jegliche negative Prädiktoren fand sich nur in 18,3% der Fälle.

2.6.1 Einzelne Erhebungsparameter

a) Dicke der Fettschicht

Die Dicke der Fettschicht war einer der Erhebungspunkt, der mit > 15 mm angegeben wurde. Die Dicke der Fettschicht wurde für jeden Fall erfasst. Die Messwerte lagen zwischen 3 und 51 mm. Der Mittelwert lag bei 16,2 mm, der Median bei 15 mm, die Standardabweichung bei $\pm 8,3$ mm.

b) Erhebungsparameter Narbe

Bei den 345 behandelten Fällen lagen bei 53 Fällen Narben vor. Am häufigsten kamen diese in der Myomgrößen- Klasse 3 vor, die allerdings auch die größte Gruppe mit insgesamt 263 Fällen darstellt.

Bei Patientinnen mit Narben konnte ein Narbenpflaster verwandt werden, welches bei 34 Fällen zum Einsatz kam.

c) Erhebungsparameter Darminterponat

Von allen dokumentierten Fällen lag bei 75 Fällen ein Darminterponat vor. Es wurden Fälle behandelt, bei denen das Darminterponat im Vorfeld als mobilisierbar erschien und entsprechende Maßnahmen zur Beseitigung des Darminterponates (Pad/ Lagerung/ Blasenfüllung) ergriffen wurden.

Im Rahmen dieser Maßnahmen erhielten 48,5% der Fälle eine Rektum- und 11,5% der Fälle eine Blasenfüllung.

Padgrößen lagen in einer Stärke von 25 und 45 mm vor. 278 (82,2%) Patientinnen wurden mit dem 25 mm dicken Pad gelagert, 17,8 % (60 Fälle) erhielten das 45 mm dicke Pad.

d) Erhebungsparameter Nähe zum Os sacrum

In 20,6% der behandelten Fälle (70 Patientinnen) wurde eine Nähe des Myoms zum Os sacrum beschrieben. Die meisten Fälle wurden ohne Nähe zu dieser Risikostruktur behandelt

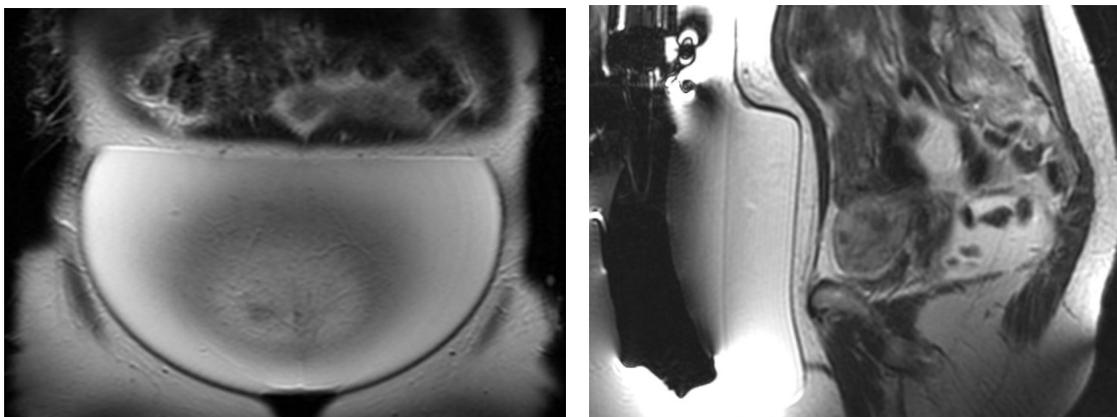
2.7 Beschreibung des Therapieablaufes

Bei entsprechender Indikation, erfolgter Risikoaufklärung und Therapieeinwilligung erhielt die Patientin einen Behandlungstermin. Die Patientinnen sollten 2 Stunden vor Behandlungsbeginn keine Nahrung mehr zu sich nehmen. Ein Harnröhrenkatheter wurde gelegt, um das Blasenvolumen zu kontrollieren und mit entleerter Harnblase behandeln zu können. Jede Patientin erhielt einen peripheren Venenverweilkatheter. Zur Analgesie und Hemmung der Darmmotilität wurde bei Fehlen von Kontraindikationen 40 mg (2 Ampullen) Buthylscopolamin intravenös appliziert.

Es erfolgte die Bauchlagerung der Patientin auf dem MRT-Tisch mit integrierter FUS-Einheit. Es wurde das ExAblate System 2100 UF- V2 (UF= uterine fibroids, V2= Version 2) angewendet. Die Schallkopplung erfolgte durch ein Wasserbad, in das der Unterbauch platziert wurde. Zwischen Ultraschallquelle und dem Unterbauch der Patientin lag ein Gelkissen. Bei Notwendigkeit der Verdrängung von Darmanteilen konnte ein dickeres Gelkissen oder eine temporäre Auffüllung der Harnblase vor der Therapie erfolgen. Der Uterus konnte außerdem nach ventral verlagert werden mittels zusätzlicher Auffüllung des Rektums mit Ultraschallgel unter Verwendung eines Darmrohrs.

Der nachfolgende Fall veranschaulicht den Gebrauch eines stärkeren Gelpads. Dieses ist nach kranial abgeschnitten worden, da diese Bereiche für die Sonifikation nicht gebraucht wurden und der Darm so leichter verdrängt werden konnte.

Abbildung 14: Beispiel für eine Verdrängung von Darmanteilen im Schallfenster mittels Nutzung eines 45 mm- Pads



Bei Operationsnarben der Haut im Schallfenster konnten diese durch ein Schaumstoffpflaster abgeklebt werden.

Mittels MRT- Kontrolle wurde die Position des Uterus sowie die Lage und Erreichbarkeit des Myoms im Schallfenster beurteilt.

Anschließend wurden T2-gewichtete MRT- Scans (4mm dicke Schichten) in drei Ebenen aufgenommen und in die FUS- Steuerungseinheit implementiert. Das Myom wurde als Zielstruktur, der Darm, das Schambein und das Os sacrum als Risikostrukturen gekennzeichnet. Zusätzlich wurde das Hautniveau markiert. Computergesteuert wurden Sonifikationspositionen vorgeschlagen, die manuell verändert werden konnten. Computergesteuert wurde durch die vorgeschlagenen Schallenergie errechnet, inwieweit die jeweiligen Sonifikationen gefahrlos appliziert werden konnten. Insbesondere wurde die Energiedichte am Os sacrum kalkuliert.

Bei jeder Sonifikation wurde MRT-gesteuert die Temperaturveränderung gemessen. Gewebe, das ausreichend lange erwärmt wurde, wurde computergesteuert als ausreichend sonifiziert dargestellt. Diese Areale wurden aufsummiert und zur Kontrolle des Therapiefortschritts als sonifiziertes Volumen angegeben.

Die Analgesie und Sedierung der Patientin erfolgte während der Behandlung mit Pethidin und Diazepam. Beides wurde bei liegenden Venenverweilkatheter intravenös appliziert. Die Initialdosis lag bei 25 mg Pethidin (1/2 Ampulle) sowie 5 mg Diazepam (1/2 Ampulle). Je nach Bedarf konnte eine erneute Gabe fraktioniert erfolgen. Es wurde zur Überwachung eine Pulsoxymetrie angelegt. Während der gesamten Therapie war die Patientin bei Bewusstsein und konnte die jeweilige Sonifikation bei entsprechenden Beschwerden mittels eines Notfallschalters unterbrechen. Insbesondere wurden die Patientinnen zuvor angewiesen, bei starker Erwärmung im Bereich der Haut und bei Schmerzen im Rücken mit ischialgieformiger Ausstrahlung in die Beine den Behandlungsvorgang abzubrechen.

Jede Sonifikation dauerte ca. 30 Sekunden. Anschließend musste der Schallkopf zunächst abkühlen und in die nächste Schallposition fahren. Hierdurch konnte ca. alle zwei Minuten eine Sonifikation erfolgen. Die Therapiedauer betrug im Mittel 2 Stunden und 39 Minuten. Die längste Therapiedauer lag bei 7 Stunden und 18 Minuten, die kürzeste Behandlungszeit bei 1 Stunde. Mit zunehmender Myomgröße verlängerte sich auch die Therapiezeit. In der Myomklasse 1 lag die Therapiedauer im Mittel bei 2 Stunden und erhöhte sich in den Klassen 2 und 3 auf 2 Stunden und 31 Minuten und auf 3 Stunden und 35 Minuten.

Nach Abschluss der Behandlung erfolgte ein T1-gewichteter MRT-Scan mit KM-Gabe. Hier wurde als primärer Therapieerfolg die entstandene Kontrastmittelaussparung ausgemessen und als nicht-perfundiertes Volumen protokolliert.

Normalerweise konnten die Patientinnen nach kurzer Ruhezeit weitgehend beschwerdefrei entlassen werden. In seltenen Fällen kam es zu vagotonen, vegetativen Dysregulationen, die symptomatisch behandelt wurden.

2.8 Nachsorgemaßnahmen

Zur regulären Nachsorge wurden alle behandelten Patientinnen ca. 6 Monate nach der Therapie angeschrieben und einbestellt. Alle Patientinnen wurden gebeten erneut den standardisierten Beschwerdefragebogen auszufüllen. Zudem wurde Ihnen eine MRT-Untersuchung angeboten. In einzelnen Fällen war es auch möglich, heimatnah an einem anderen radiologischen Institut durchgeführte MRT-Scans auszuwerten. Anhand der Kernspintomographie konnten das aktuelle Myomvolumen bestimmt und vorhandene postinterventionelle Nekrosen ausgemessen werden. Reinterventionen wurden nicht systematisch erfasst. Wenn diese berichtet wurden, wurden sie in die Dokumentation aufgenommen. Daher kann in diesem Patientenkollektiv nur über 16 Reinterventionen berichtet werden.

Aufgrund des heterogenen Patientenkollektives mit z.T. großer Distanz zum Behandlungsort konnte die Nachsorge nicht bei allen Patientinnen durchgeführt werden. Eine Kontrolluntersuchung mit MRT, Fragebogen und klinischer Untersuchung unterliefen in diesem Patientenkollektiv nur etwas mehr als die Hälfte der Patientinnen (55%).

In Fällen mit anhaltenden postinterventionellen Beschwerden wurden MRT-Kontrollen in kürzerem zeitlichem Abstand veranlasst. Einige Patientinnen fanden sich auch erst nach einem größeren Zeitraum zur Kontrolle ein. In manchen Fällen lagen mehrere MRT-Untersuchungen im Verlauf vor. Für die Auswertung wurde dann jeweils das letzte MRT verwandt. Insgesamt konnten von den 345 behandelten Fällen in 188 Fällen eine MRT-Kontrolle ausgewertet werden. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug 1,7 Jahre (Median 1,5 Jahre, Spannweite 2 Wochen bis 5,3 Jahre).

In diesem Nachsorgezeitraum konnten 4 Schwangerschaften dokumentiert werden.

2.9 Beschreibung von Nebenwirkungen und Komplikationen

Im Rahmen der 345 Fälle, die einer MRgFUS Therapie unterzogen wurden, ergaben sich 15 Berichte über Nebenwirkungen und Komplikationen (4,34%). Eine davon war fraglich therapieassoziiert.

Folgende Ereignisse wurden dokumentiert:

- Thermale Schäden an Haut oder Muskulatur (6 von 15 Fällen)
- Postinterventionelle Blutungen (3 von 15 Fällen, eine schwerwiegend)
- Schäden am Plexus lumbosacralis mit Beinparese (1 von 15 Fällen)
- Rektaler thermischer Schaden (1 von 15 Fällen)
- Douglas Abszess (1 von 15 Fällen, a.e. ausgehend von einem Tuboovarialabszess rechts, fraglich therapieassoziiert)
- Dünndarmperforation (1 von 15 Fällen)
- Abdominelle Infektion (1 von 15 Fällen)
- Vasovagale Bradykardie (1 von 15 Fällen)

Die thermalen Schäden an Muskulatur und Haut waren nicht schwerwiegend und sistierten alle spontan. Die schwerwiegende Blutung nach MRgFUS- Therapie hielt 3 Monate an und führte zu einer chirurgischen Versorgung mittels Hysterektomie. Eine Blutung nach Therapie musste stationär konservativ versorgt werden. Eine weitere Patientin mit anhaltenden Blutungsbeschwerden nach 2wöchiger Arbeitsunfähigkeit musste im Verlauf organerhaltend operiert werden. Der thermische Schaden am Plexus lumbosacralis mündete in einer irreversiblen Nervenverletzung mit bleibender Beinheberschwäche. Der thermische Schaden am Rektum fiel mit rektalen Blutungen auf, die konservativ beherrschbar waren. Der Douglas- Abszess wurde operativ saniert. Die Dünndarmperforation trat nach Entlassung nach Hause am zweiten postinterventionellen Tag auf. Die Patientin wurde notfallmäßig in der Uniklinik Münster vorstellig und dort operiert. Eine nicht weiter benannte abdominelle Infektion trat nach 5 Tagen nach MRgFUS- Therapie auf und wurde antibiotisch behandelt. Postinterventionell trat bei einer Patientin eine vasovagale Bradykardie mit einer Herzfrequenz von 30/min auf. Nach einmaliger Gabe von Atropin (0,5 mg) und weiteren konservativen Maßnahmen traten keine weiteren Herzrhythmusstörungen auf. Die Patientin wurde nach entsprechender Überwachungszeit im kooperierenden Krankenhaus internistisch vorstellig.

2.10 Beschreibung von Auswertungsparametern

Zur Beschreibung des Therapieerfolgs in der Bildgebung wurden zwei Parameter eingeführt:

Der primäre und sekundäre Therapieerfolg.

Der primäre Therapieerfolg wurde direkt nach Abschluss der FUS- Therapie mittels eines MRT in T1-Wichtung mit Kontrastmittel bestimmt. Die Kontrastmittelaussparung wurde als nicht perfundiertes Volumen (NPV) bezeichnet.

Um eine bessere Vergleichbarkeit im Verlauf (Kontrolluntersuchung), insbesondere bezogen auf das Myomvolumen, zu ermöglichen wurde der Parameter des primären Therapieerfolges eingeführt.

Dieser ergibt sich wie folgt:

Primärer Therapieerfolg = $(\text{Myomvolumen} - \text{NPV}) / \text{Myomvolumen}$

Der Mittelwert des primären Therapieerfolges lag bei 0,38, der Median bei 0,37. Beste Therapieergebnisse lagen bei 0, schlechte Ergebnisse konnten maximal bei 1,0 liegen. In diesem Kollektiv lag der Minimalwert bei 0, der Maximalwert bei 0,97 bei einer Standardabweichung von $\pm 0,27$.

Für die statistische Analyse erfolgte eine Klassifizierung in 6 Therapieerfolgsgruppen nach folgenden Werten für den primären Erfolg (in Klammern der Fallanteil in Prozent):

Klasse 1: 0 (16,2%)

Klasse 2: $>0 - \leq 0,2$ (13,3%)

Klasse 3: $>0,2 - \leq 0,4$ (23,3%)

Klasse 4: $>0,4 - \leq 0,6$ (25,4%)

Klasse 5: $> 0,6 - \leq 0,8$ (15%)

Klasse 6: $>0,8$ (6,8%)

Bezogen auf die Therapieklassen ergaben sich folgende primäre Therapieerfolgswerte:

Tabelle 11: Primärer Erfolg der verschiedenen Therapieerfolgsklassen

	Therapieerfolg in Klassen					
	0	>0- ≤ 0,2	>0,2- ≤0,4	>0,4- ≤0,6	>0,6- ≤0,8	>0,8
N	55	45	79	86	51	23
Mittelwert	0	0,12	0,30	0,49	0,69	0,89
Median	0	0,13	0,31	0,50	0,69	0,89
Standard- abweichung	0	0,06	0,06	0,05	0,06	0,05
Minimum	0	0,01	0,20	0,40	0,60	0,80
Maximum	0	0,20	0,40	0,60	0,78	0,97

Wenn man einen optimalen Therapieerfolg definieren will, so findet man in der Literatur eine NPV- Ratio von $\geq 80\%$. Dies würde einem primären Erfolg von 0,2 entsprechen. 29,5% aller Patientinnen wiesen einen primären Erfolg von $< 0,2$ auf.

Entsprechend wurde ein sekundärer Therapieerfolg definiert als Ergebnis der Auswertung des MRT in der Kontrolle. Hier wurde das gesamte Myomvolumen in der Kontrolle abzüglich avitaler Anteile - entsprechend den Kontrastmittelaussparungen in der T1-Wichtung - ins Verhältnis gesetzt zu dem anfänglichen Myomvolumen:

$$\text{Sekundärer Erfolg} = (\text{sekundäres Volumen- Nekrose}) / \text{primäres Volumen}$$

Dieser Parameter sollte eine bessere Vergleichbarkeit zu dem primären Therapieerfolg bieten, da ein NPV in der Kontrolle nicht mehr nachweisbar ist, aber der Bezug auf das Ausgangsvolumen des Myomes vor Therapie bei beiden Parametern berücksichtigt werden sollte.

Beim sekundären Therapieerfolg lagen die Werte zwischen 0 und 69,5, mit einem Ausreißer von 269. In der Kontrolle von 188 Patientinnen hatten 136 Patientinnen einen Wert ≤ 1 , nur 51 Patientinnen lagen >1 .

Die Werte besserten sich mit der Länge der Nachbeobachtungszeit. Je länger der Abstand von der Therapie, desto geringer waren die Werte. Je geringer der Wert vom sekundären Erfolg, desto besser ist der Langzeitnutzen der Therapie im Sinne einer Myomvolumenreduktion über die Zeit zu werten.

Bei Werten von 0 ergibt sich unabhängig von der Ausgangsgröße des Myoms vor Therapie kein Nachweis eines Myomvolumens mehr im Verlauf. Das heißt, es ist entweder zu einer vollständigen Ablation oder einer Vollständigen Rückbildung des Myoms zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung gekommen.

2.11 Vorbehandlung mit Ulipristalacetat

39 Patientinnen wurden in diesem Kollektiv mit Ulipristalacetat vorbehandelt. Das prätherapeutische Myomvolumen dieser Fälle war mehr als doppelt so groß im Vergleich zu den unbehandelten Fällen (149 ml vs. 68 ml). Leider gab es keine systematische Erfassung der Behandlungsdauer der Vortherapie mit Ulipristalacetat.

3. Ergebnisse

3.1 Suche nach prädiktiven Parametern für primären Erfolg

Die folgenden Parameter werden hinsichtlich ihrer Abhängigkeit zum Therapieerfolg ausgewertet. Die Parameter wurden nach ihrer Bedeutung während der Therapieplanung und Durchführung ausgewählt.

3.1.1 Parameter mit statistisch gesicherten Zusammenhang zum Therapieerfolg

Folgende Parameter ergaben signifikante Zusammenhänge zum Therapieerfolg:

1. Beschwerderückgang nach Therapie
2. Myomgröße in Klassen
3. Signalintensität des Myoms in T2- gewichteten MRT- Schichten
4. Distanz Bauchhaut zur ventralen bzw. dorsalen Wand des Myoms
5. Myomlage in Bezug auf das Os sacrum
6. Subseröse Myomlage
7. Punktwert im präinterventionellen Erhebungsbogen
8. Sonifikationsdichte
9. Sonifiziertes Volumen und NPV

1. Beschwerderückgang nach Therapie

Es konnten nicht alle Patientinnen nachkontrolliert werden. Die folgenden Ergebnisse beziehen sich nur auf kontrollierte Patientinnen, die einen 2. Fragebogen ausgefüllt haben. Dies war bei 288 Patientinnen der Fall.

Vor den vergleichenden statistischen Auswertungen wurde mittels Kruskal- Wallis- Test zunächst das Vorhandensein gleicher Ausgangsbedingungen für die unterschiedlichen Therapieerfolgsgruppen überprüft. Hinsichtlich ihrer Beschwerdelast unterschieden sich die einzelnen Therapieerfolgsgruppen nicht signifikant ($tv= 4,3$, $p= 0,494$).

Mittels paarweisen Mittelwertvergleich nach dem Wilcoxon- Test konnte gezeigt werden, dass es zu einer signifikanten Reduktion der Beschwerdepunkte im Fragebogen im Vergleich vor und nach Therapie von $- 28,8 \pm 30,8$ Punkten kam ($tv= 10,8$; $p \leq 0,001$).

Tabelle 12: Ergebnisse der Auswertungen der Fragebögen vor und nach Therapie

Beschwerden Fragebogen	Fallzahl	Mittelwert	Median	Standard- abweichung	Minimum	Maximum
Vor Therapie	228	105,5	106,5	28,8	41,0	180,0
Nach Therapie	228	76,7	68,0	31,7	37,0	170,0
Differenz vor zu nach Therapie	228	-28,8	-27,0	30,8	-122,0	67,0

Man kann die Ergebnisse des Beschwerdefragebogens in 3 Gruppen einteilen, je nach Besserung der Beschwerden. Kam es zu einer Reduktion der Beschwerden um -10 Punkte und mehr, wurde dies als deutliche Beschwerdeminderung gewertet.

Schwankungen um -10 bis + 10 Punkte wurden als unverändert gewertet, also ohne relevante Beschwerdeänderung. Eine Zunahme von mehr als 10 Punkten wurde als Beschwerdezunahme interpretiert.

Es stellte sich nach dieser Einteilung die Frage, ob sich die Beschwerdeänderungen in den 3 Gruppen auch im primären Therapieerfolg widerspiegeln.

Folgende Abbildung soll zeigen, dass die Varianz des primären Therapieerfolges in allen 3 Gruppen hoch ist. Allerdings stellt sich im Vergleich dar, dass der Therapieerfolg in Gruppe 1 mit dem besten subjektiven Beschwerdeerfolg auch am günstigsten war im Vergleich zu Gruppe 2 und 3 (siehe roter Balken):

Abbildung 15: Box und Whiskers Plot für den Zusammenhang zwischen primärem Therapieerfolg und den drei Beschwerdeänderungsgruppen

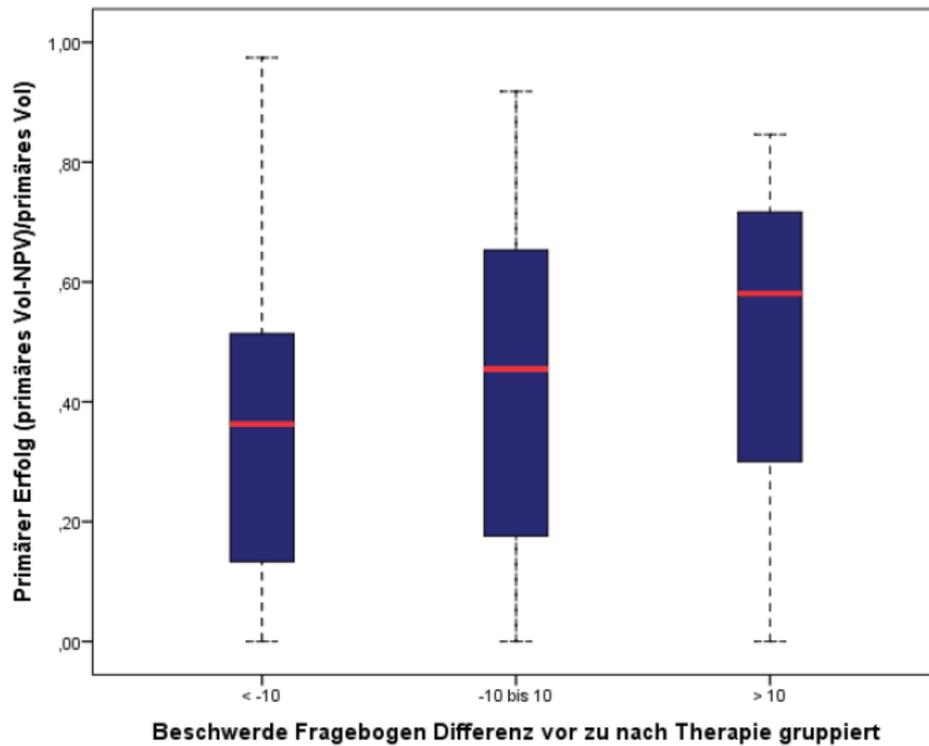


Tabelle 12: Übersicht über den Grad des primären Therapieerfolges nach Beschwerdegruppen

Beschwerdegruppen	nach	Ausmaß der Punkteänderung im Fragebogen	Fallzahl	Primärer Erfolg		
				Mittelwert	Median	Standardabweichung
< - 10			166	0,35	0,36	0,25
-10 bis 10			44	0,43	0,45	0,28
>10			18	0,51	0,58	0,26
Total			228	0,38	0,38	0,26

Die Tabelle zeigt anschaulich, dass der Therapieerfolg und die Beschwerdegruppen miteinander korrelieren. Diese Korrelation war statistisch signifikant mit einem $p \leq 0,001$, $tv = 0,234$. Ebenfalls zeigte sich bei allen 3 Gruppen ein signifikanter Mittelwertunterschied im Kruskal- Wallis- Test ($p = 0,006$, $tv = 16,4$).

Signifikant war außerdem der Zusammenhang zwischen dem Grad des Therapieerfolges und der subjektiven Beschwerdeverbesserung. Mit anderen Worten, die Beschwerdeverbesserung, die subjektiven Schwankungen unterliegen kann, konnte durch das Ausmaß des Therapieerfolges (je mehr Beschwerderückgang, desto besser der Therapieerfolg) objektiv untermauert werden.

2. Myomgröße in Klassen

Es war anzunehmen, dass größere Myomvolumina schlechter behandelbar sind. Zum einen limitiert die Therapiedauer die Behandlungsmöglichkeit, zum anderen kann bei größeren Myomen keine so hohe Sonifikationsdichte erreicht werden, wenn das Volumen eine entsprechende dreidimensionale Tiefe besitzt. Dies sollte statistisch geprüft werden.

Folgende Tabelle zeigt, dass der Prozentsatz einer kompletten Volumenreduktion mit einem optimalen primären Therapieerfolg = 0 mit 54,5% mit Abstand bei kleinen Myomvolumina am höchsten ist.

Dieser Therapieerfolg lässt sich bei größeren Myomvolumina schon ab einem Volumen von mehr als 20 ml nur noch bei einem Viertel der Myome erreichen. Steigt das Myomvolumen über 100 ml, ist nur noch in 18,2% der Fälle eine komplette Myomvolumenreduktion zu verzeichnen.

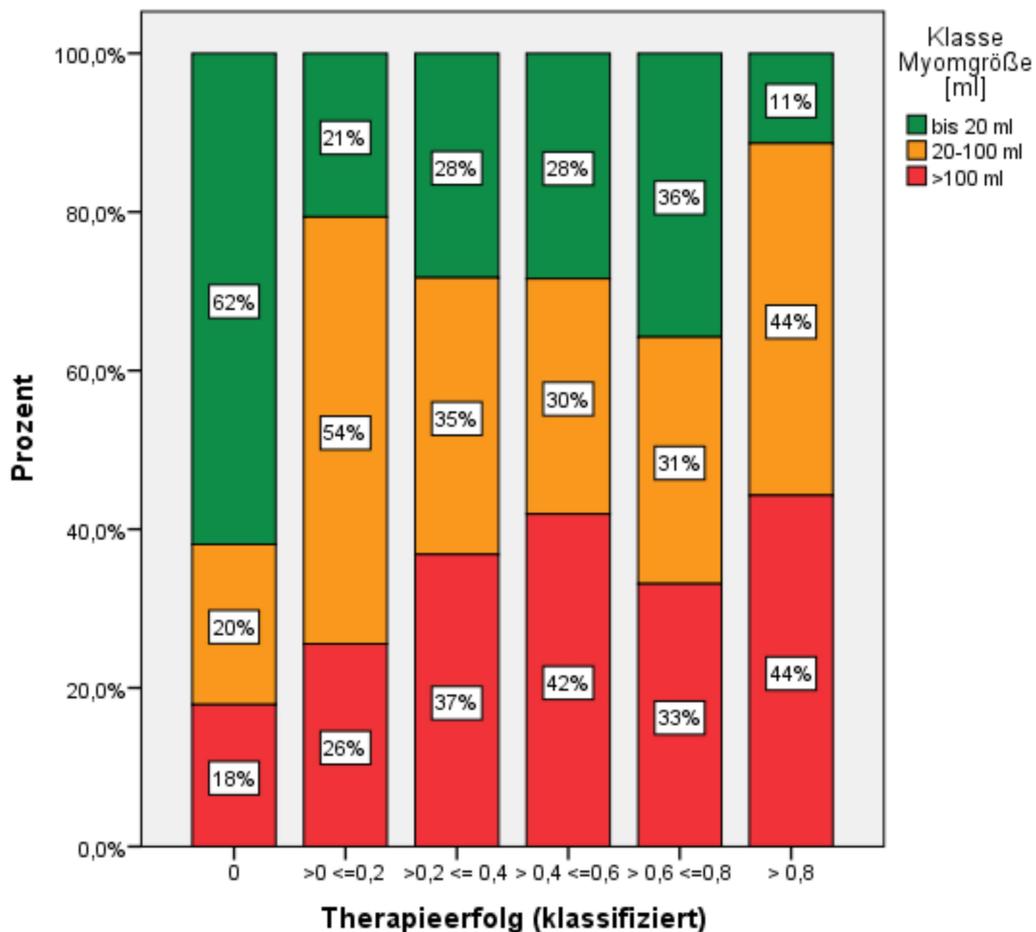
Tabelle 13: Übersicht über die primären Therapieerfolge nach Myomgrößen in ml

Therapieerfolgsklasse	Myomvolumen		
	bis 20 ml	20-100 ml	>100 ml
0	54,5%	27,3%	18,2%
>0 bis ≤ 0,2	15,6%	62,2%	22,2%
>0,2 bis ≤ 0,4	22,8%	43,0%	34,2%
>0,4 bis ≤ 0,6	23,3%	37,2%	39,5%
>0,6 bis ≤ 0,8	29,4%	39,2%	31,4%
>0,8	8,7%	52,2%	39,1%

Damit lässt sich die Vermutung erhärten, dass der Therapieerfolg vom Myomvolumen abhängig ist. Schlechte Therapieergebnisse mit einem primären Erfolg von über 0,8 ließen sich in der Gruppe der kleinen Myome nur in 8,7% nachweisen, in der Gruppe mit Myomen von 20- 100 ml lagen 52,2% bei einem Therapieerfolg von über 0,8, bei Myomvolumina von über 100 ml waren dies 39,1%. Die Unterschiede waren signifikant nach dem Chi²- Test ($\chi^2 = 36,6$; $p \leq 0,001$), vor allem nach den standardisierten Residuen in den hervorgehobenen Zellen (fettgedruckte Angaben).

Die Abbildung unten zeigt noch einmal die Tendenz der abnehmenden Anzahl der Fälle in Richtung schlechter Therapieerfolg für Gruppe 1 (< 20 ml Myomvolumen). Im Vergleich zu Gruppe 1 und 2 (20 ml- 100 ml) kann man bei Gruppe 3 (> 100 ml) die Tendenz in Richtung schlechteren Therapieerfolg ablesen.

Abbildung 16: Verteilung der Myomgrößenklassen auf die Therapieerfolgsklassen



Wenn man guten Therapieerfolg mit $\geq 80\%$ NPV- Ratio definiert, also einem primären Erfolg von $\leq 0,2$, dann ergibt sich nach den Klassen der Myomgrößen ebenfalls ein signifikanter Unterschied, wie in folgender Tabelle gezeigt werden kann.

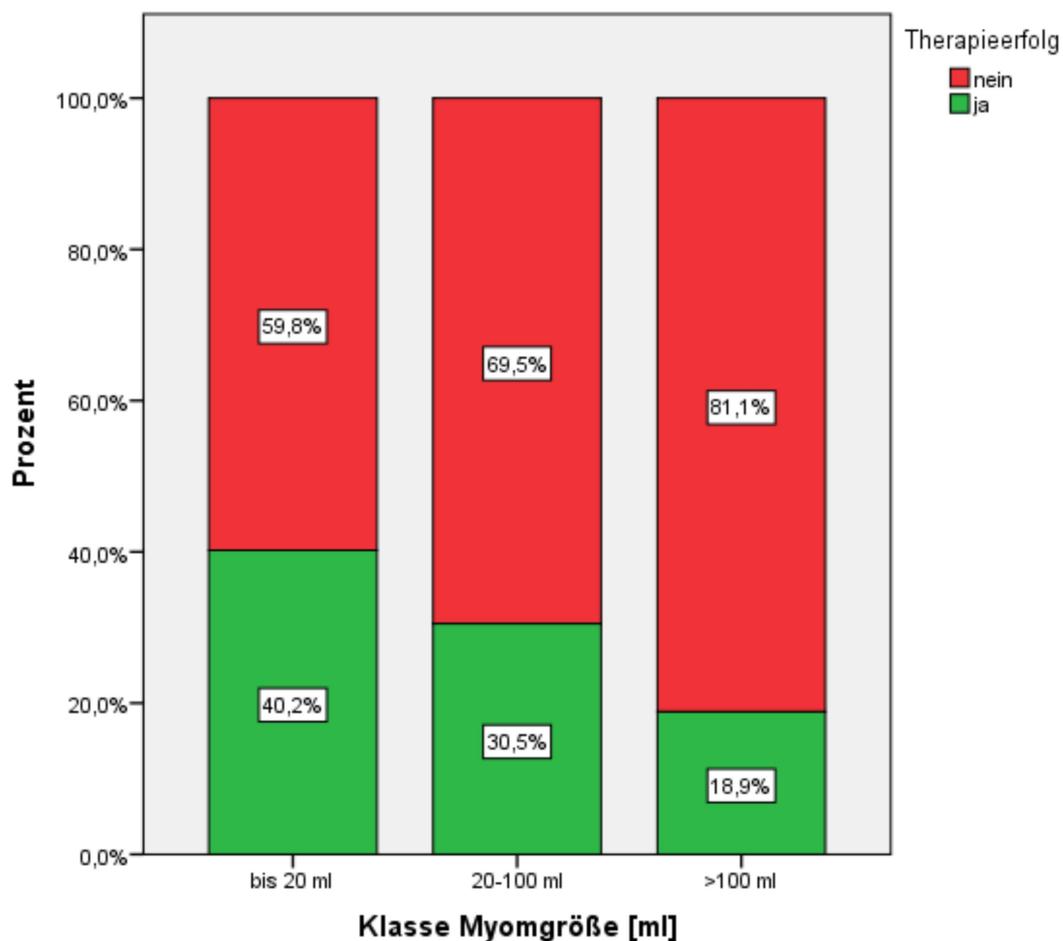
Tabelle 14: Verteilung des optimalen Therapieerfolges auf die Myomgrößenklassen

Therapieerfolg	Myomgrößenklasse		
	Bis 20 ml	>20 ml bis 100 ml	> 100 ml
Ja	40,2%	30,5%	18,9%
Nein	59,8%	69,5%	81,1%

Der so definierte Therapieerfolg ergibt sich bei 40,2% der Patientinnen mit einer Myomgröße unter 20 ml. Der Unterschied zwischen den Gruppen 1 und 3 ist nach dem Chi²- Test signifikant (siehe fettgedruckte Angaben). Das heißt, der optimale Therapieerfolg (NPV- Ratio $\geq 80\%$) ist signifikant höher, wenn die Myomgröße unter 20 ml liegt und signifikant niedriger, wenn die Myomgröße über 100 ml liegt. Für Myome in der mittleren Volumenklasse fanden sich keine signifikanten Unterschiede für den optimalen Therapieerfolg.

Folgendes Säulendiagramm veranschaulicht dieses noch einmal.

Abbildung 17: Optimaler Therapieerfolg bei den verschiedenen Myomgrößenklassen



Inwieweit der Zeitfaktor bei der Myomgröße eine Rolle spielt, zeigen die Therapiedauern in Abhängigkeit von der Myomklasse. Es ergab sich ein Mittelwert von 1 Stunde 48 Minuten für die Myomgrößenklasse 1, ein Mittelwert von 2 Stunden 30 Minuten für die Klasse 2 und ein Mittelwert von 3 Stunden 36 Minuten für die Klasse 3. Die Therapiezeit ist also bei Myomen über 100 ml doppelt so lang wie bei Myomen unter 20 ml.

3. Signalintensität des Myoms in T2- gewichteten MRT- Schichten

In bisherigen Veröffentlichungen wurde bereits mehrfach beschrieben, dass die Signalintensität bedeutsame Auswirkungen auf die Behandelbarkeit des Myoms mittels MRgFUS hat. Daher wurde statistisch untersucht, ob dies in diesem Patientinnenkollektiv ebenfalls zutrifft.

In der Auswertung der Signalintensitäten nach Therapieerfolgsgruppen waren die hypointensen Myome in allen Gruppierungen am meisten vertreten, weil sie in größter Fallzahl vorlagen. Insgesamt lagen nur 11 hyperintense Myome, die behandelt wurden, vor.

Viele Zellen sind in der statistischen Analyse daher nur gering oder nicht besetzt. Dies erschwert die Vergleichbarkeit. Dennoch konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Therapieerfolg und Signalintensität errechnet werden (nach Spearman- Rho; $r=0,239$; $p \leq 0,001$; $N= 339$). Je schlechter das Therapieergebnis ausfiel, desto eher fiel eine hyperintense Signalintensität auf. Bei einem Therapieerfolg von $> 0,8$ lagen 13% hyperintense Myome vor.

Tabelle 15: Prozentuale Verteilung der Therapieerfolgsklassen auf die verschiedenen Signalintensitätsgruppen

Therapieerfolgsklassen	Signalintensitäten des Myomes in T2- gewichteten Sequenzen		
	Hypointens (Fallzahl)	Isointens (Fallzahl)	Hyperintens (Fallzahl)
0	98% (54)	1,8% (1)	0% (0)
>0 bis $\leq 0,2$	93,3%(42)	4,4%(2)	2,2%(1)
>0,2 bis $\leq 0,4$	87,3%(69)	11,4%(9)	1,3%(1)
>0,4 bis $\leq 0,6$	89,5%(77)	9,3%(8)	1,2%(1)
>0,6 bis $\leq 0,8$	86,3%(44)	3,9%(2)	9,8%(5)
>0,8	47,8%(11)	39,1%(9)	13%(3)

Vergleicht man die hypointensen Myome mit den iso- und hyperintensen Myomen (siehe Tabelle 15), so zeigt sich deutlich, dass ein Therapieerfolg, gemessen an einem primären Erfolg $< 0,2$ bei hypointensen Myomen in 32,3% möglich war, während dies bei Fehlen der Signalstärke hypointens bei nur 9,5% der Fälle vorlag.

Die OddRatio lag bei 4,5 (1,6- 13,0 CI), also die Wahrscheinlichkeit einen guten Therapieerfolg zu erreichen, liegt bei hypointensen Myomen um das mehr als 4fache höher als bei anderen Signalstärken.

Tabelle 16: Vorhandensein eines optimalen Therapieerfolges bei hypointensen und nicht hypointensen Myomen

Signalintensität	Therapieerfolg			
	Ja	Fallzahl	Nein	Fallzahl
Hypointens	32,3%	96	67,7%	201
Nicht hypointens	9,5%	4	90,5%	38

Anzumerken ist jedoch, dass das angegebene Konfidenzintervall (CI) groß ist. Dies ist am ehesten der sehr kleinen Vergleichsgruppe geschuldet.

Bezogen auf die Signalintensität war es noch interessant zu untersuchen, ob große Myome der Klasse 3 häufiger ungünstige Signalstärken mit einem schlechteren Therapieerfolg aufweisen. Dies konnte in diesem Kollektiv bejaht werden. In der Myomgrößenklasse 3 lagen mehr hyperintense Myome (9%) und weniger hypointense Myome (80%) vor als in den anderen Myomgrößenklassen (jeweils 1% hyperintense Myome und 88% (Klasse 2) bzw. 96% (Klasse 1) hypointense Myome). Die restlichen Prozentzahlen waren auf isointense Myome verteilt. Die Myomgrößenklasse 3 wies außerdem mehr Myome mit Inhomogenitäten und Septierungen auf. (Klasse 1: 5%, Klasse 2: 35%, Klasse 3: 60%).

Dies hatte direkte Auswirkungen auf den Therapieerfolg, so dass es bei allen Myomgrößenklassen um eine Reduktion der NPV- Ratio um 8% kam, wenn die Myome Septierungen und Inhomogenitäten aufwiesen.

Tabelle 17: NPV- Ratio in Prozent bei Myomen mit oder ohne Inhomogenitäten und Septierungen

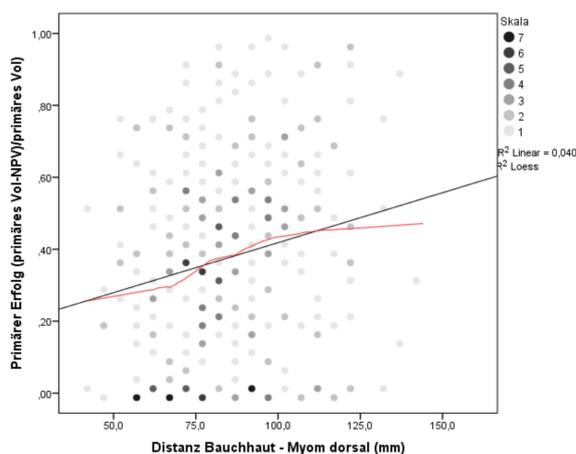
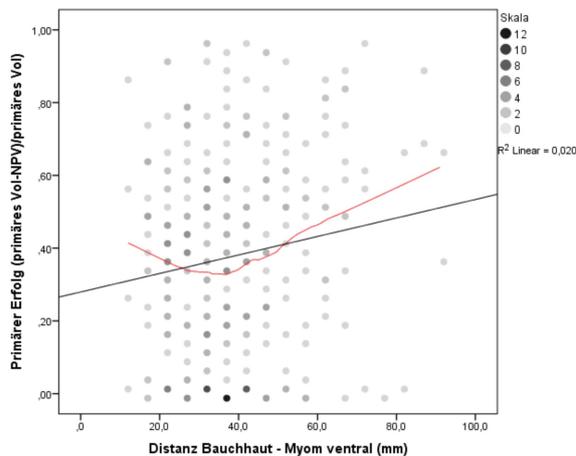
	NPV- Ratio (Mittelwert)
ohne Inhomogenitäten/ Septierungen	65%
mit Inhomogenitäten/ Septierungen	57%

4. Distanz Bauchhaut zur ventralen bzw. dorsalen Wand des Myoms

Es sollte statistisch erhoben werden, ob der gemessene Schallweg eine Auswirkung auf das Therapieergebnis hat. Dahinter stand die Überlegung, ob bei längerem Schallweg eine geeignete Energieleistung erreicht werden kann. Daher wurde die Distanz von der ventralen Bauchhaut zum Zielgebiet gemessen und dies in Abhängigkeit zum Therapieerfolg gesetzt, um festzustellen, ob dieser Parameter ein signifikanter prädiktiver Wert sein kann.

Es ergab sich aus der Korrelation nach Spearman- Rho ein signifikanter Zusammenhang zwischen guten Therapieergebnis und der Distanz von der Bauchhaut zur dorsalen Myomwand ($r= 0,21$; $p \leq 0,001$). Das heißt, es steht zu vermuten, dass je geringer die Distanz, desto eher ist ein besseres Therapieergebnis zu erwarten. Für die ventrale Distanz ergab sich dieser positive Zusammenhang in der Korrelationsanalyse nicht bzw. nur marginal signifikant ($r= 0,10$; $p= 0,061$).

Abbildung 18: Scatterplot mit Regressionsgerade und partialer Anpassungslinie (rot) nach Loess (Standardanteil 50%) zwischen primären Therapieerfolg und Distanz Bauchhaut zur ventralen und dorsalen Myomwand



Die Mittelwertunterschiede (Kruskal- Wallis- Test) ergaben sowohl für die Distanz zur ventralen als auch zur dorsalen Myomwand signifikante Unterschiede. Diese fielen für die dorsale Distanz stärker aus. (ventral: tv= 12,8; p= 0,024, dorsal tv= 18,6; p= 0,002).

Die folgende Tabelle veranschaulicht dies gut.

Dabei ist die Tendenz zu schlechteren Therapieergebnissen bei höheren Distanzwerten zwischen Bauchhaut und ventraler Myomwand nicht so deutlich erkennbar wie bei der Zunahme der Distanzwerte zur dorsalen Myomwand:

76 mm betrug die Distanz Bauchhaut zur dorsalen Myomwand im Median bei einem Therapieerfolg von 0.

95 mm betrug die Distanz Bauchhaut zur dorsalen Myomwand im Median bei einem Therapieerfolg von > 0,8.

Tabelle 18: Distanzen zwischen Bauchhaut und ventraler oder dorsaler Myomwand und deren Verteilung auf die Therapieerfolgsklassen

Therapieerfolgsklassen	Distanz Bauchhaut- Myomwand			
	Ventral (in mm)		Dorsal (in mm)	
	Mittelwert	Median	Mittelwert	Median
0	38,7	37,0	79,3	76,0
>0 bis ≤ 0,2	34,2	31,0	84,2	79,5
>0,2 bis ≤ 0,4	36,3	36,0	82,4	80,0
>0,4 bis ≤ 0,6	36,5	34,5	85,8	85,0
>0,6 bis ≤ 0,8	41,7	38,0	87,4	88,0
>0,8	47,2	46,0	98,1	95,0

Wenn man einen guten Therapieerfolg mit einem primären Erfolg von weniger oder gleich 0,4 erreichen will (NPV- Ratio $\geq 60\%$), so scheinen Distanzen ventral bis 36 mm und dorsal bis 85 mm ein geeignetes Maß zu sein. Es scheint sich zu ergeben, dass je höher der primäre Therapieerfolg sein soll, desto geringer sollte der Abstand zwischen Schallquelle und Zielvolumen betragen. Dies sind keine statistisch gesicherten Tendenzen.

5. Myomlage in Bezug auf das Os sacrum

Die Nähe zum Os sacrum erschwert eine MRgFUS Therapie. Die Gefahr der Plexus sacralis- Schädigung durch die thermische Energie sowie die Schäden am Knochen macht eine Vermeidung hoher Energiedichten in der Nähe dieser Risikostrukturen unumgänglich. Dies könnte in einer geringeren Sonifikationsdichte der sacrumnahen Myomgebiete bzw. in einer nicht vollständigen Behandlung des Myoms münden. Diese Problematik vorausgesetzt ergab sich die Frage, ob Myome mit einer Nähe zum Os sacrum auch in der statistischen Auswertung signifikant schlechtere Therapieergebnisse erbringen.

Es ergab sich sowohl in der Verteilung für alle Therapieerfolgsgruppen ($\chi^2=17,2$; $p=0,004$) als auch in der Verteilung nach dem Chi²- Test für den Therapieerfolg $<0,2$ ($\chi^2=8,01$; $p=0,005$) ein signifikanter Verteilungsunterschied. Danach stellt die Nähe zum Os sacrum einen Parameter dar, der den Therapieerfolg zu minimieren scheint.

Tabelle 19: Therapieerfolgsklassen und die Verteilung von Myomen mit oder ohne Nähe zum Os sacrum

Therapieerfolgsklassen	Nähe zum Os sacrum	
	Ja	Nein
0	5,5%	94,5%
>0 bis $\leq 0,2$	17,8%	82,2%
>0,2 bis $\leq 0,4$	17,7%	82,3%
>0,4 bis $\leq 0,6$	31,4%	68,6%
>0,6 bis $\leq 0,8$	19,6%	80,4%
>0,8	34,8%	65,2%

Die Odd- Ratio ergibt mit 2.2 (CI 1,2-4,1) eine doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit für einen Therapieerfolg, wenn das Myom keine Nähe zum Os sacrum aufweist.

6. Subseröse Myomlage und Therapieerfolg

Statistisch konnte weder für die Verteilungsunterschiede noch für die Korrelation der submukösen und intramuralen Lage ein Zusammenhang zum Therapieerfolg gezeigt werden.

Nach der Mittelwertanalyse aller Myomlagen ergeben sich folgende Werte:

Tabelle 20: Myomvolumen und primärer Erfolg nach Myomlagen

Myomlage	Fälle	Primärer Erfolg	Prätherapeutisches Myomvolumen	
			Mittelwert	Median
Intramural	76	0,36	79,13	69,00
Submukös	52	0,38	44,55	27,50
Intrakavitär	13	0,28	19,50	8,00
Subserös	16	0,53	55,94	25,50
Transmural	43	0,48	139,21	124,00
Mischformen	128	0,34	66,27	38,60

Dabei schwanken die Werte für primären Erfolg zwischen 0,28 und 0,38 für alle Myomlagen mit Ausnahme der subserösen und transmuralen Myomlage. Für die transmuralen Myome liegt das schlechtere Therapieergebnis am ehesten in der Myomgröße, die sich mit einem Mittelwert von 124 ml deutlich von den anderen Myomlagen unterscheidet. Damit sind transmurale Myome mindestens doppelt so groß im Vergleich zu anderen Myomlagen. Die subseröse Lage zeigt ebenfalls einen schlechten Therapieerfolg auf. Die Myomgröße ist vergleichbar gering. Daher wurde überprüft, ob die Lage an sich ein therapeutisches Problem darstellt.

In der statistischen Auswertung konnte dies bestätigt werden. Es zeigten sich bei einem optimalen Therapieerfolg $< 0,2$ mittels Chi²- Test signifikante Verteilungsunterschiede zwischen dem Therapieerfolg bei subseröser Myomlage und Myomen anderen Lokalisationen ($\chi^2=4,36$; $p= 0,037$, siehe Tabelle 21). Lag eine rein subseröse Myomlage vor, war ein optimaler Therapieerfolg in 6,3% der Fälle zu verzeichnen. Bei anderer Lage betrug dieser 30,7%. Die Korrelationsanalyse zwischen subseröser Myomlage und Therapieerfolg war nach Spearman signifikant ($r =0,126$; $p= 0,020$).

Tabelle 21: Verteilung der Anteile mit optimalen Therapieerfolg (< 0,2) in Prozent in Bezug auf die Myomlage

Lage	Therapieerfolg > 0,2		Therapieerfolg < 0,2		Total	
	N	%	N	%	N	%
Alle Lagen außer subserös oder Mischformen mit subseröser Lage	224	69,3	99	30,7	323	100
Nur subseröse Lage	15	93,8	1	6,3	16	100
Total	239	100	100	100	339	100

7. Punktwert im präinterventionellen Erhebungsbogen

Präinterventionell wurde mit einem Erhebungsbogen ein Punktwert für bestimmte behandlungsrelevante Parameter erhoben. Es waren bis zu 5 Punkte erhebbar. Bei den meisten Patientinnen mit je 30% lag der Punktwert bei eins oder zwei. Optimale Patienteneigenschaften sollten bei 0-1 Punkt liegen. Es ergab sich die Frage inwieweit der Erhebungsbogen geeignet war, eine Vorhersage für guten Therapieerfolg zu treffen.

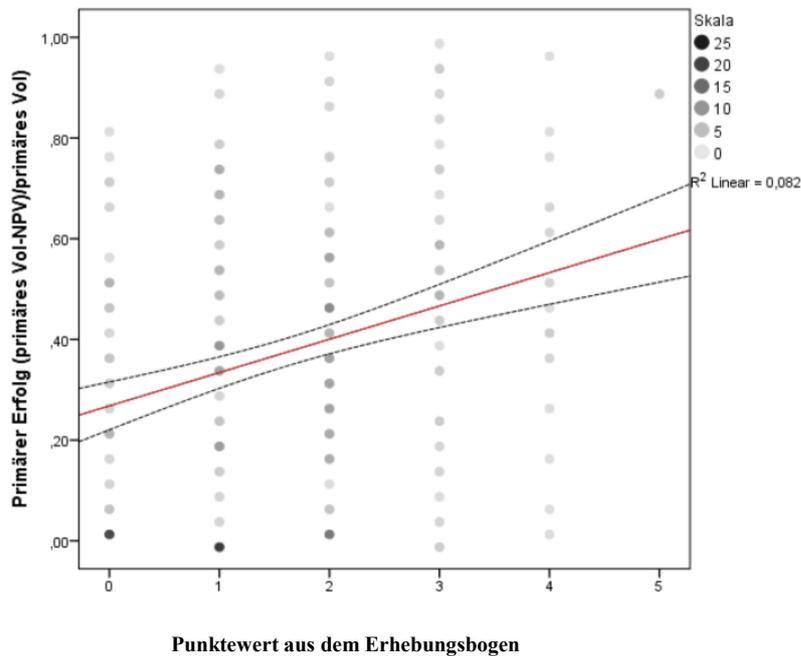
Tabelle 22: Prozentuale Verteilung des optimalen Therapieerfolges nach Höhe der Punktwerte im Erhebungsbogen

Punkte Erhebungsbogen	Therapieerfolg	
	Ja (Fallzahl)	Nein (Fallzahl)
0	43,5%(27)	56,5%(35)
1	33,3%(34)	66,7%(68)
2	26,5%(27)	73,5%(75)
3	17,6%(9)	82,4%(42)
4	15,8%(3)	84,2%(16)
5	0%(0)	100%(3)

Hier sollte die Abhängigkeit des Punktwertes aus dem Erhebungsbogen zu einem optimalen Therapieergebnis (Therapieerfolg mit NPV- Ratio $\geq 80\%$) erhoben werden. Dabei ergibt sich nach dem χ^2 - Test ein signifikanter Verteilungsunterschied zwischen den verschiedenen Gruppen mit aufsteigenden Punktwerten von 0 bis 5 ($\chi^2=13,4$; $p= 0,019$). Insbesondere die markierten Felder mit standardisierten Residuen >2 machen dies deutlich. Bei solchen, die einen optimalen Therapieerfolg aufweisen, wird deutlich, dass Patientinnen mit geringen Punktwerten (0 und 1) fast die Hälfte der Patientinnen ausmacht, die einen optimalen Therapieerfolg zeigten. In der Kategorie mit 5 Punkten war keine Patientin mit einem Therapieerfolg von unter 0,2 zu verzeichnen. Je höher der Punktwert, desto eher ließ sich ein schlechterer Therapieerfolg vorhersagen. Interessant ist auch, dass 1/3 der Patientinnen mit einem Therapieerfolg unter 0,2 einen Punktwert von 0 hat. Nimmt man Patientinnen mit einem Punktwert von 1 hinzu, so sind 61% der Fälle mit einem Therapieerfolg von unter 0,2 zu registrieren. Das ergibt eine Odd- Ratio für einen optimalen Therapieerfolg von OR 1,5 (CI 1,1-1,9). Hier zeigt sich, dass der erhobene Punktwert ein Selektionsinstrument zu sein scheint, um geeignete Behandlungsparameter zu benennen. Es ist anzunehmen, dass je geringer der erhobene Punktwert ausfällt, desto eher ist mit einem günstigen Therapieergebnis zu rechnen. Dies konnte mit der Korrelation nach Spearman- Rho bestätigt werden, die einen signifikant positiven Zusammenhang zwischen Therapieerfolg und niedrigen Punktwert im Erhebungsbogen zeigte. ($r=0,266$; $p\leq 0,001$)

In den weiteren Auswertungen ergab sich jedoch, dass dieser Zusammenhang nicht für jeden Einzelparameter des Erhebungsbogens statistisch nachweisbar war.

Abbildung 19: Korrelation zwischen erhobenen Punktwert und primären Therapieerfolg



..... Vertrauensintervall um den Mittelwert

8. Sonifikationsdichte

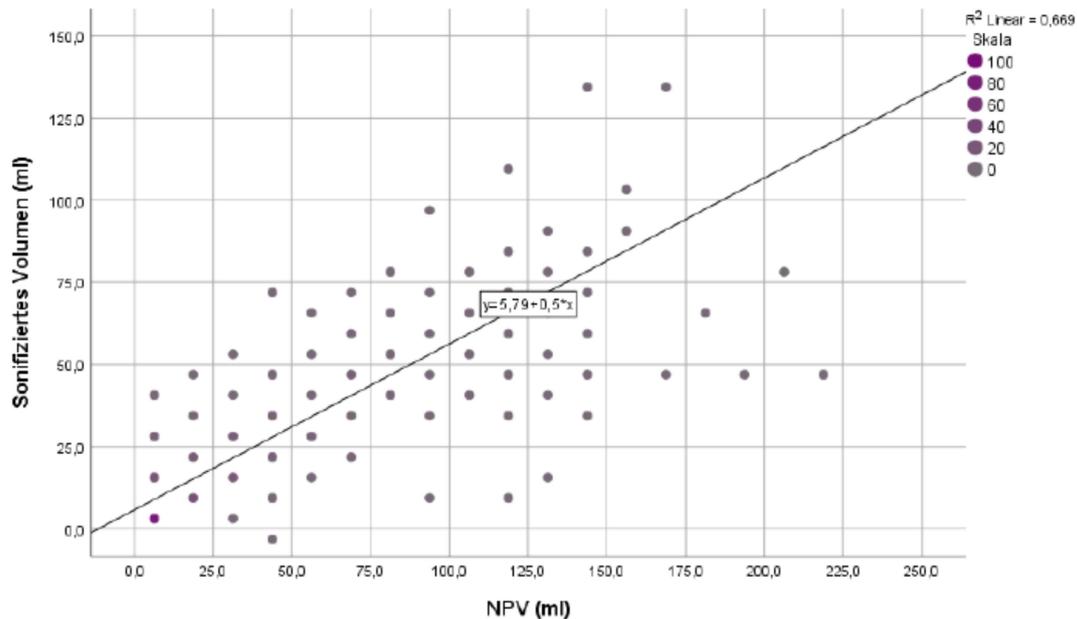
Je dichter ein Myom mit einzelnen Sonifikationspunkten belegt wird, desto größer ist die thermische Energie, die dem Tumolvolumen zugeführt wird. Es wurde vermutet, dass dies in einen besseren Therapieerfolg mit höheren Erfolgsraten münden kann.

Diese Vermutung konnte statistisch belegt werden. Die Korrelation nach Spearman war hochsignifikant, wenn man die Sonifikationsdichte mit dem Therapieerfolg korreliert. Hier zeigte sich ein Ergebnis mit einem $r = -0,281$ und einem $p \leq 0,001$.

9. Sonifiziertes Volumen und NPV

Um eine Korrelation zwischen der computererrechneten Basis und dem bildmorphologischen Ergebnis zu erheben, war die Betrachtung zwischen sonifizierten Volumen und dem NPV eine weitere statistisch zu ergründende Fragestellung. Bei der Berechnung wurden 10 Ausreißer mit einem sonifizierten Volumen über 91 ml herausgenommen. Die Korrelation nach Spearman ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem zuvor computerberechneten Ergebnis und dem postinterventionell nachweisbaren NPV ($r = 0,850$, $p = \leq 0,001$). Dies ist ein wichtiges Kriterium für die Verlässlichkeit der computergestützten Vorgaben.

Abbildung 20: Scatter- Plot für NPV und sonifiziertes Volumen mit linearer Regressionsgeraden



3.1.2 Parameter, die keinen statistischen Zusammenhang zum Therapieerfolg zeigten

Folgende Parameter ergaben keine signifikanten Zusammenhänge zum Therapieerfolg:

1. Alter der Patientinnen
2. Dicke der subkutanen Fettschicht
3. Vorhandensein oder Fehlen einer Narbe
4. Anwendung einer Rektumfüllung
5. Anwendung einer Blasenfüllung
6. Nutzung verschiedener Pad- Größen
7. Anzahl der Myome
8. Posttherapeutische Beschwerden und Therapieerfolg

1. Alter der Patientinnen

Aus verschiedenen Studien ergab sich die Fragestellung wie sich das Alter auf den Behandlungserfolg auswirkte. Es wurden bessere Therapieerfolge im Alter als auch vermehrt hyperintense Myome bei jungen Patientinnen (Machtinger et al.) beschrieben. Andere Studien konnten keinen Zusammenhang zum Alter sehen (Mindjuk et al.). Daher war die Fragestellung interessant, wie sich der Zusammenhang zwischen Alter und Therapieerfolg in unserem Kollektiv verhält.

Nach der statistischen Analyse ergaben sich weder signifikante Verteilungsunterschiede in Bezug auf das Alter und den Therapieerfolg nach dem Chi²- Test ($\chi^2= 12,73$; $p= 0,623$) noch konnte nach der Korrelation nach Spearman ein signifikanter Zusammenhang ($r= -0,035$; $p= 0,516$, $N= 339$) zwischen Alter und Therapieerfolg aufgezeigt werden.

2. Dicke der subkutanen Fettschicht

Neben dem Parameter `Distanz von der Schallquelle zum Zielgebiet` stellte sich die Frage, ob der Parameter `Fettschicht` durch Absorption von Energie ebenfalls einen Einfluss auf den Therapieerfolg hat. Demnach müssten Patientinnen mit größerer Dicke der Fettschicht einen geringeren primären Erfolg aufweisen. In der Korrelationsanalyse nach Spearman gelang dieser Nachweis jedoch nicht. Es ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden Parametern ($r= 0,063$; $p=0,250$).

Tabelle 23: Verteilung der Werte für die Dicke der subkutanen Fettschicht auf die Therapieerfolgsklassen

Therapieerfolgsklassen	Dicke der subkutanen Fettschicht in mm		
	Mittelwert	Median	Fallzahl
0	15,3	14,0	55
>0 bis ≤ 0,2	14,2	12,0	45
>0,2 bis ≤0,4	16,8	15,0	79
>0,4 bis ≤ 0,6	16,0	14,0	86
>0,6 bis ≤0,8	16,2	15,0	51
>0,8	20,6	18,0	23

Die Fettschicht variierte unabhängig von der Therapieerfolgsgruppe zwischen den Individuen stark. Es konnte demnach nicht aufgezeigt werden, dass die subkutane Fettschicht den Therapieerfolg beeinflusst. Nach klinischer Einschätzung kann dies durchaus Relevanz haben, wie im Diskussionsteil erläutert wird.

Mindjuk et al. beschrieb, dass alle Patientinnen bis zu einer subkutanen Fettschicht von 24 mm gut behandelbar waren. Daher fand eine statistische Auswertung statt, ob dieser Wert als Trennwert für guten Therapieerfolg in Frage kommt. Berücksichtigt wurden ferner die Größe der Myome, das Alter, das prätherapeutische Myomvolumen und das Beschwerdeausmaß. Diese Parameter waren in beiden Vergleichsgruppen mit einer subkutanen Fettschicht von über oder unter 24 mm nicht signifikant unterschiedlich.

Somit konnte von ähnlichen Ausgangsbedingungen in den beiden Vergleichsgruppen ausgegangen werden. Trotz dieser Ausgangslage fand sich allenfalls ein marginaler Trend, aber kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Der Trend wies lediglich einen um 10 % besseren optimalen Therapieerfolg (also NPV-Ratio über 80%) für dünnere Fettschichten unter 24mm auf. Es ergab sich ein besserer Mittelwert für den primären Therapieerfolg bei dünnerer subkutaner Fettschicht, der jedoch nicht signifikant war. Der primäre Therapieerfolg betrug bei einer Fettdicke unter 24 mm im Mittelwert 0,36. Es ergaben sich bei 31,2% der Patientinnen ein optimaler Therapieerfolg ($< 0,2$). Der primäre Therapieerfolg bei Patientinnen mit einer subkutanen Fettschicht von über 24 mm betrug 0,47. Ein optimaler Therapieerfolg lag bei 21,7% der Patientinnen vor ($p= 0,074$). Der Beschwerdefragebogen sank in der Gruppe unter 24 mm deutlicher (um 40 Punkte) als in der Gruppe über 24 mm (25,5 Punkte). Im t- Test waren diese Gruppenunterschiede nicht signifikant.

3. Vorhandensein oder Fehlen einer Narbe

Bei Vorliegen einer Narbe und Nutzung eines Narbenpflasters kann der Schall vollständig absorbiert werden. Die Einstrahldauer und die Energieleistung werden begrenzt, um thermische Schäden am Narbengewebe zu vermeiden. Daher ergab sich die Frage, ob Patientinnen mit Narben aufgrund der Absorption bzw. niedrigeren Energieleistung schlechtere Therapieergebnisse aufzeigen.

Der χ^2 - Test zeigt hier keine signifikanten Verteilungsunterschiede ($\chi^2= 7,17$; $p=0,208$).

Allerdings lag der Prozentsatz an Patientinnen mit Narbe in der Therapieerfolgsklasse von $>0,8$ bei 26% und in der Therapieerfolgsklasse von 0 bei 9,1%. In der Gesamtverteilung war dies jedoch nicht signifikant. Bei Patientinnen ohne Narbe war diese Tendenz in umgekehrter Richtung zu erkennen (Therapieklasse 0 = 90,9%; Therapieklasse $> 0,8= 73,9$).

Hier lässt sich also allenfalls eine Tendenz ablesen, dass das Vorhandensein einer Narbe ein mögliches Hindernis für guten Therapieerfolg sein kann.

Für einen optimalen Therapieerfolg unter 0,2 ergibt sich keine Signifikanz im χ^2 - Test hinsichtlich der Verteilung dieses Parameters.

Tabelle 24: Optimaler Therapieerfolg bei Fehlen oder Vorliegen einer Narbe

Vorhandensein einer Narbe	Therapieerfolg			
	nein		ja	
	Fallzahl	%	Fallzahl	%
nein	201	84,1	87	87
ja	38	15,9	13	13,0

4. Anwendung einer Rektumfüllung

Die Rektumfüllung kann eine Maßnahme zur Verbesserung des Schallfensters und zur Optimierung der Myomlage sein. Inwieweit diese Maßnahme Einfluss auf den Therapieerfolg haben könnte, sollte untersucht werden. Es wurden sowohl die Ergebnisse hinsichtlich optimalen Therapieerfolges $<0,2$ als auch in Therapieklassen aufgeteilt mittels χ^2 - Test ausgewertet. Dabei ergab sich für den optimalen Therapieerfolg $< 0,2$ folgende Werte: $\chi^2= 0,71$; $p=0,401$. Die Ergebnisse für die Therapieerfolgsklassen waren wie folgt: $\chi^2= 4,56$; $p=0,471$. Beide statistischen Auswertungen erbrachten keinen signifikanten Verteilungsunterschied hinsichtlich des Therapieerfolges bei Patientinnen mit oder ohne Rektumfüllung.

Betrachtet man die Verteilung auf die Therapieerfolgsklassen nach Häufigkeit in Prozent, so ergibt sich, dass Patientinnen mit Rektumfüllung eher (statistisch nicht signifikante) schlechtere Ergebnisse erzielten.

Tabelle 25: Prozentuale Verteilung der Fälle mit und ohne Rektumfüllung auf die Therapieerfolgsklassen

Therapieerfolgsklassen	Therapie mit Rektumfüllung	
	Ja	Nein
0	41,8%	58,2%
>0 bis $\leq 0,2$	48,9%	51,1%
$>0,2$ bis $\leq 0,4$	47,4%	52,6%
$>0,4$ bis $\leq 0,6$	45,3%	54,7%
$>0,6$ bis $\leq 0,8$	60,8%	39,2%
$>0,8$	52,2%	47,8%

5. Anwendung einer Blasenfüllung

Ebenso wurde die Maßnahme Blasenfüllung hinsichtlich ihrer Relevanz auf das Behandlungsergebnis ausgewertet. Die Ergebnisse gleichen den Fällen mit Rektumfüllung.

Es konnte weder bei dem optimalen Therapieerfolg noch bei den Therapieerfolgsklassen ein signifikanter Verteilungsunterschied nach dem Chi²- Test gesehen werden (für Therapieerfolg < 0,2: $\chi^2 = 1,71$; $p = 0,191$; für Therapieerfolgsklassen: $\chi^2 = 7,68$; $p = 0,175$).

Lediglich die Verteilung der prozentualen Angaben scheinen eine Tendenz zu zeigen, dass die Blasenfüllung eher negative Auswirkungen auf den Therapieerfolg hat. Hier ist die geringe Anzahl an Patientinnen mit Blasenfüllung zu beachten (lediglich 42 Fälle mit Blasenfüllung).

Tabelle 26: Prozentuale Verteilung der Fälle mit und ohne Blasenfüllung auf die Therapieerfolgsklassen

Therapieerfolgsklassen	Therapie mit Blasenfüllung	
	Ja (Fallzahl)	Nein (Fallzahl)
0	7,3%(4)	92,7%(51)
>0 bis ≤ 0,2	8,9%(4)	91,1%(41)
>0,2 bis ≤ 0,4	10,1%(8)	89,9%(71)
>0,4 bis ≤ 0,6	9,3%(8)	90,7%(78)
>0,6 bis ≤ 0,8	21,6%(11)	78,4%(40)
>0,8	17,4%(4)	82,6%(19)

6. Nutzung verschiedener Pad- Größen

Die Pads sollten lediglich die Auflage der Bauchhaut auf den Patiententisch und damit die Schallankopplung verbessern. Welche Größe dafür verwendet wurde, hing von der Lagerung, der Größe und des Gewichtes der Patienten und der optimalen Weichteilverteilung ab.

Verwendet wurden Pads mit Stärken von 25 mm oder 45 mm.

Letztlich war das Vorhandensein eines größeren Pads kein Hindernis für die Behandlung. Es sollte jedoch der Frage nachgegangen werden, ob ein dickeres Pad eventuell den Schallweg verlängert und durch die geringere Energiedeposition ein Therapienachteil entsteht.

Auch hier ließ sich nach dem Chi²- Test kein signifikanter Verteilungsunterschied nachweisen (für Therapieerfolg < 0,2: $\chi^2 = 1,91$; $p = 0,166$). Es wurde hier der Therapieerfolg unter 0,2 bei den verschiedenen Padgrößen ausgewertet. Ein Unterschied im Therapieerfolg nach Nutzung verschiedener Padgrößen kann hier nicht herausgestellt werden.

Tabelle 27: Prozentuale Verteilung der Nutzung verschiedener Padgrößen auf das Vorhandensein oder Fehlen eines optimalen Therapieerfolges

Therapieerfolg (< 0,2)	Padgrößen	
	25 mm (Fallzahl)	45 mm (Fallzahl)
Nein	72,3%(201)	63,3%(38)
Ja	27,7%(77)	36,7%(22)

7. Anzahl der Myome

Im Erhebungsbogen wird eine Myomanzahl von mehr als 2 Myomen als negativer Faktor für das Auswahlverfahren geeigneter Parameter für die MRgFUS- Therapie genannt.

Die Mehrzahl der Patientinnen in diesem Kollektiv (215 Fälle) hatten nur ein Myom, welches behandelt wurde. 84 Fälle wiesen 2 Myome auf, 46 Patientinnen hatten mehr als zwei Myome. Da hier ein Ungleichgewicht von 299 zu 46 Patientinnen (mehr als 2 Myome) vorlag, ist eine Mittelwertanalyse mit Vorsicht zu bewerten. Dennoch ergab sich kein Hinweis, dass die reine Anzahl der Myome deutliche Unterschiede im primären Therapieerfolg oder in der Beschwerdesymptomatik verursacht, da die Werte sehr nah aneinander lagen. Fälle mit mehr als 2 Myomen hatten einen primären Therapieerfolg im Mittel von 0,37 und eine Beschwerdeklasse von 2,72 vor und 1,37 nach Therapie, demnach einen Beschwerderückgang um fast 50 %. Fälle mit weniger als 2 Myomen zeigten einen ähnlichen Therapieerfolg mit 0,36 und eine Beschwerdeklasse vor und nach Therapie von 2,63 und 1,28 mit einem Beschwerderückgang von 51 %.

In der Korrelation nach Spearman bestätigt sich diese, aus den Mittelwerten erhobene Vermutung. Es hat sich weder für die Gesamtmyomanzahl noch für die zu behandelnden Myome eine Signifikanz ergeben. Die Myomanzahl an sich hat anscheinend keinen Einfluss auf den Therapieerfolg. (Gesamtanzahl der Myome: $r = -0,048$, $p = 0,377$; Anzahl der behandelten Myome: $r = -0,058$, $p = 0,290$)

8. Posttherapeutische Beschwerden und Therapieerfolg

Da das Ziel der Therapie eine Myomnekrose war, die mit Umgebungsreaktionen einhergehen kann, stellte sich die Frage, ob postinterventionelle Beschwerden, wie Schmerzen und Blutungen, Ausdruck eines Therapieerfolges sein können.

Wird ein primärer Therapieerfolg von 0,2 zugrunde gelegt, so ergibt sich im Chi²-Test kein Verteilungsunterschied (für Schmerzen nach FUS: $\chi^2 = 0,02$, $p = 0,882$; für Blutungen nach FUS: $\chi^2 = 1,41$, $p = 0,235$). Auch in der Korrelation nach Spearman waren die Signifikanzen für den primären Therapieerfolg mit oder ohne postinterventionelle Beschwerden nicht signifikant unterschiedlich (für Schmerzen nach FUS: $r = -0,05$; $p = 0,353$; für Blutungen nach FUS: $r = -0,6$; $p = 0,307$).

3.2 Ergebnisse aus weiteren Datenvergleichen (Mittelwertanalysen/ prozentuale Verteilungen)

Aus der Vielzahl der erhobenen Daten ergaben sich weitere Fragestellungen, die im Folgenden betrachtet werden sollen.

3.2.1 Fragestellungen mit Darstellung eines Zusammenhanges

Folgende Fragestellungen wurden geprüft und ergaben einen Zusammenhang:

- 1) Besteht ein Zusammenhang zwischen Myomlage und posttherapeutischen Blutungen?
- 2) Hängt der Therapieerfolg von der Sonifikationsdichte ab?
- 3) Hat die Therapiedauer einen Einfluss auf das Therapieergebnis?

1) Zusammenhang zwischen Myomlage und postinterventionellen Blutungen

Die Myomlage hatte keine Relevanz bezüglich postinterventioneller Blutungen. Bei nicht intrakavitärer Myomlage war der Prozentsatz an Fällen mit und ohne postinterventionellen Blutungen etwa gleich. So berichteten beispielsweise 35% aller Fälle mit intramural behandelten Myomen über Blutungen, 38% beschrieben keine posttherapeutischen Blutungen.

Davon wich die intrakavitäre Myomlage ab. Hier berichteten 19% der Fälle über Blutungen postinterventionell und in 4% wurden bei dieser Myomlage keine Blutungen postinterventionell beschrieben. Insgesamt ergibt sich daraus kein Zusammenhang zwischen Myomlage und Blutungsneigung postinterventionell.

2) Zusammenhang zwischen Sonifikationsdichte und primären Erfolg

Die Sonifikationsdichte wurde errechnet aus der Sonifikationsanzahl und dem prätherapeutischen Volumen. Der Minimalwert lag bei 0,1, der Maximalwert lag bei 12 Sonifikationen/ml. Bei niedriger Sonifikationsdichte (0,1- 4 Sonifikationen/ml) lag der Mittelwert des primären Erfolges zwischen 0,35 und 0,5. Nahm die Sonifikationsdichte zu auf 4-12 Sonifikationen/ml, dann lag der Mittelwert für den primären Erfolg mit 0,13- 0,23 im optimalen Bereich. Eine hohe Sonifikationdichte ist daher erstrebenswert.

3) Zusammenhang zwischen Therapiedauer und primären Erfolg

Die Therapiedauer ist ein begrenzender Faktor für die MRgFUS- Behandlung. Die Frage ist, ob die Therapiedauer per se den Therapieerfolg beeinflusst. Wenn man, wie in unten gezeigter Tabelle die Therapiedauer von unter 2 bis über 4 Stunden aufteilt, so zeigt sich eine deutliche Verschlechterung des Mittelwertes für den primären Erfolg in Richtung längerer Therapiedauer.

Tabelle 28: Mittelwerte des primären Erfolges nach der Therapiedauer

Therapiedauer	Primärer Erfolg	
	Mittelwert	Median
≥ 4h	0,43	0,44
≥ 3h- 3,8	0,41	0,42
≥ 2h- 2,8h	0,38	0,35
< 2h	0,30	0,25

Inwieweit die reine Therapiedauer oder nur die Myomgröße eine Rolle spielt, ist natürlich zu hinterfragen. Dass die Therapiedauer ein wichtiger Faktor für diese Art der Behandlung ist, scheint damit weiter untermauert zu sein.

3.2.2 Fragestellungen ohne Darstellung eines Zusammenhanges

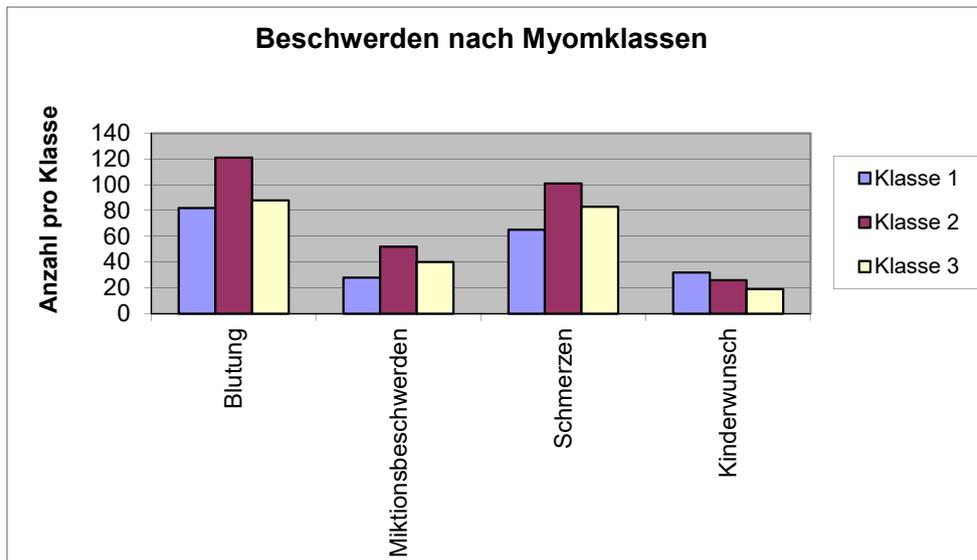
Folgende Fragestellungen wurden geprüft und ergaben keinen deutlichen Zusammenhang:

- 1) Besteht ein Zusammenhang zwischen Myomgröße und Beschwerden?
- 2) Führt eine dickere Fettschicht durch die Energiedeposition subkutan zu mehr Schmerzen posttherapeutisch?
- 3) Lag ein Unterschied im Therapieerfolg vor bei kontrollierten oder nicht kontrollierten Patientinnen?
- 4) Ist das Vorliegen einer hohen Symptomatikklasse ein eigener Risikofaktor für Therapieerfolg?

1) Zusammenhang zwischen Myomgröße und Beschwerden

In der folgenden Abbildung wurden die geschilderten prätherapeutischen Beschwerden nach der Verteilung auf die Myomklassen und damit nach Myomgröße aufgetragen. Daraus ergab sich nicht, dass die größten Myome in Klasse 3 in den Beschwerden führend waren. In allen 3 myomassoziierten Beschwerdenennungen (Blutungen, Miktionsbeschwerden, Schmerzen) war die Klasse 2 am stärksten vertreten. Diese Gruppe bildet mit 144 Patientinnen zwar auch die zahlenmäßig größte Gruppe, aber die Differenzen zu den anderen Gruppen waren nicht so stark. Das Bild blieb übrigens auch dann in dieser Weise bestehen, wenn man die prozentuale Aufteilung der Beschwerdenennungen nach den Angaben in den 3 Myomklassen verglich. Dabei spielte die Gruppenstärke eine geringere Rolle, da sich die Beschwerdenennungen pro Klasse mit 207, 231 und 230 Nennungen noch weiter annäherten. Die Myomgröße an sich scheint demnach keinen wesentlichen Einfluss auf das Ausmaß der Beschwerden zu haben.

Abbildung 22: Verteilung der prätherapeutisch geäußerten Beschwerden nach Myomklassen



2) Zusammenhang zwischen Dicke der subkutanen Fettschicht und postinterventionellen Schmerzen

Die Energiedeposition subkutan kann zu thermischen Schäden, Hautverbrennungen und Schmerzen führen. Die Schmerzsymptomatik posttherapeutisch ist nicht explizit hinsichtlich Schmerzen der Bauchhaut erstellt worden. Es wurden alle mit der Therapie einhergehenden Schmerzen zusammengefasst. Dennoch könnte eine dickere Fettschicht ein Risiko für posttherapeutische Schmerzen darstellen. Vergleicht man Patientinnen mit und ohne Schmerzangaben, so ist der Mittelwert der gemessenen Fettschicht aber vergleichbar. Patientinnen mit posttherapeutischer Schmerzangabe hatten einen Mittelwert der subkutanen Fettschicht von 16,8 mm. Bei Patientinnen ohne Schmerzen posttherapeutisch lag dieser bei 15,3 mm. Demnach lag kein wesentlicher Unterschied vor, so dass eher kein Zusammenhang zwischen subkutaner Fettdicke und posttherapeutischen Schmerzen anzunehmen ist.

3) Zusammenhang zwischen Vorstellung zur Kontrolle und Therapieerfolg

Es stellt sich die Frage, ob diejenigen Patientinnen eher zur Kontrolle erschienen sind, die noch einen Leidensdruck hatten bzw. symptomatisch waren und demnach möglicherweise einen schlechteren primären Erfolg aufwiesen. Nach der Mittelwertanalyse zeigten die Patientinnen die keine Kontrolle hatten aber einen etwa gleichen Wert für den primären Erfolg wie Patientinnen die zur Kontrolle erschienen waren (Mittelwert primärer Therapieerfolg bei Patientinnen mit (0,38) und ohne (0,37) Kontrolle). Daraus kann keine Aussage hinsichtlich der Motivation zur Kontrollvorstellung und dem Therapieerfolg abgelesen werden.

4) Zusammenhang zwischen präinterventioneller Symptomatik und Therapieerfolg

Möglicherweise können hohe Beschwerdeklassen präinterventionell der Ausdruck eines komplexen Befundes des Myoms sein. Dies könnte eine schwierigere Therapiefähigkeit verursachen. In der Mittelwertanalyse der Beschwerdeklassen mit geringerer Symptomatik

(Klasse 0-2, Fallzahl 152) und höherer Symptomatik (Klasse 3-5, Fallzahl 193) lagen jedoch keine Unterschiede des primären Erfolges vor (primärer Erfolg Klasse 0-2: 0,38, primärer Erfolg Klasse 3-5: 0,37). Der Schweregrad der Symptomatik vor Therapie scheint kein eigener Risikofaktor für den Therapieerfolg zu sein.

3.3 Vergleiche einiger Daten über die behandelten Jahre 2012- 2017

Weder in der Anzahl von Komplikationen und unerwünschten Ereignissen noch bezüglich der Mittelwerte der Erhebungspunkte lagen bedeutsame Unterschiede in den Jahren vor. Die erhobenen komplikativen Fälle lagen zwischen 0-5 Fällen pro Jahr. Die Komplikationen wurden nicht in Major- oder Minorkomplikationen aufgeteilt. Der Punktwert im Erhebungsbogen schwankte zwischen 1,43 und 2,00 und lag dabei in dem Bereich optimal bis suboptimal. Der Mittelwert des primären Erfolges hatte eine Spannweite von 0,28 bis 0,51, wobei diese Zahlen sich von Jahr zu Jahr änderten und keine Tendenz von schlechteren zu besseren Werten im Sinne einer linearen Erfolgskurve zeigten.

Tabelle 29: Darstellung des Verlaufes über die Behandlungsjahre

Jahr	Fälle	Primärer Erfolg		Punktwert im Erhebungsbogen		Komplikationen
		Mittelwert	Median	Mittelwert	Median	
2012	2	0,49	0,49	2,00	2,00	0
2013	121	0,36	0,37	1,60	1,50	3
2014	124	0,40	0,38	1,77	2,00	5
2015	54	0,28	0,25	1,43	1,00	2
2016	32	0,51	0,51	1,53	1,00	1
2017	12	0,31	0,26	1,50	1,50	2

Vergleicht man die Mittelwerte bezogen auf Nekrose und vitales Restmyomvolumen über die Jahre der Nachsorge, so fällt auf, dass das Nekrosevolumen im Verlauf resorbiert wird und abnimmt, wie man dies erwarten würde. Das vitale Restmyomvolumen scheint mit den Nachsorgejahren zu zunehmen. Dies ist nicht direkt mit Wachstum des Myoms im Verlaufe der Jahre in Zusammenhang zu bringen, allerdings ist die Tatsache, dass die prätherapeutischen Myomvolumina in der ersten Nachsorgeperiode von 0-0,6 Jahren mit 98,61 ml (Mittelwert) höher lagen als in der letzten Nachsorgeperiode mit ≥ 3 Jahren mit 85,22 ml (Mittelwert), interessant. Es ist erstaunlich, dass es kurz nach der Therapie im Mittel deutlich geringere Myomvolumina gibt, als nach über 3 Jahren. Die vitalen Myomreste sind nach 3 Jahren doppelt so groß wie nach unter 6 Monaten. Gründe hierfür können neben einem erneuten Myomwachstum auch in primär schlechteren Therapieergebnissen für die letzte Nachsorgeperiode liegen. Vergleicht man jedoch auch hier die erste mit der letzten Periode so ähneln sich die Mittelwerte des primären Erfolges von 0,45 (0- 0,6 Jahre) versus 0,41 (≥ 3 Jahre) doch so stark, dass dies nicht als Grund für das größere Restmyomvolumen gesehen werden kann.

Tabelle 30: Parameter zum Myomverhalten und der Beschwerdeänderung im Verlauf der Nachsorge

Zeitspanne in Jahren	Fallzahl	Nekrose in ml	Restgröße Myom vital in ml	Beschwerdeklasse	
				Vor Therapie	Nach
0-0,6	38	20,07	32,22	2,34	1,03
0,7-1,0	26	17,04	38,23	2,48	1,19
1,1-1,9	55	14,94	45,85	2,63	1,32
2,0- 2,9	41	12,4	51,69	2,69	1,43
≥ 3,0	24	6,7	60,5	2,64	1,2

Bezogen auf das Myomwachstum könnte man die Hypothese aufstellen, dass der primäre und sekundäre Therapieerfolg miteinander korrelieren müssten um stabile Verhältnisse über die Zeit zu beschreiben. Da sich beide Erfolgsparameter auf das prätherapeutische Myomvolumen beziehen gelingt eine Aussage zu dem Restmyomvolumen, welches beim primären Therapieerfolg abzüglich des NPV und beim sekundären Therapieerfolg abzüglich der Nekrose möglichst klein sein sollte, wenn eine Myomvolumenreduktion gelingt. Da der Rangkorrelationskoeffizient jedoch nahe 0 war ($r = -0,166$) konnte keine Korrelation zwischen primären und sekundären Therapieerfolg angenommen werden. Dies entspricht keinen stabilen Verhältnissen bezogen auf das Myomvolumen im zeitlichen Verlauf. Schaut man sich die Zahlen genauer an, so zeigen 96 von 188 kontrollierten Myomen ein Wachstumsverhalten welches gebessert oder idem zum direkt postinterventionellen Myomvolumen war. Allerdings zeigen 92 von 188 Myomen ein teils deutliches Wachstum, dies sind 48% der Fälle. Von diesen wiederum ergab sich bei 46 Myomen sogar ein deutliches Wachstum über das 10 fache des Ausgangsvolumens. Das bedeutet dass es zum Teil schon deutliche Wachstumstendenzen in diesem kurzen Kontrollzeitraum gibt.

3.4 Ergebnisse über die Fälle mit einer Ulipristalacetat- Vorbehandlung

Der Mittelwert des primären Erfolges lag bei den Fällen mit Vorbehandlung mit Ulipristalacetat höher als in der Vergleichsgruppe. Allerdings war das prätherapeutische Myomvolumen in dieser Gruppe mehr als doppelt so groß im Vergleich zu den Patientinnen ohne Ulipristalacetatvorbehandlung in diesem Kollektiv.

Mehr als die Hälfte (59%, 23 Fälle) wiesen Septierungen und Inhomogenitäten auf. 7 Fälle waren nicht hypointens, davon 3 Fälle (7,7%) hyperintens. Demnach war die hyperintense Signalverteilung in der mit Ulipristalacetat behandelten Gruppe mehr als doppelt so hoch, wie in der unbehandelten Vergleichsgruppe (8 Fälle von 306 = 2,6%).

In der Gruppe mit Ulipristalacetat vorbehandelten Patientinnen gab es folgende Aufteilung auf die Myomklassen: Ein Fall konnte der Klasse 1 zugeordnet werden, 13 Fälle der Klasse 2, die meisten Fälle wurden der Klasse 3 zugeordnet (26 Fälle). Vergleicht man nun die 26 Fälle der Klasse 3 mit dem primären Erfolg der unbehandelten Fälle in Klasse 3 (81 Fälle) so ergibt sich für die Ulipristalacetat- Gruppe ein Mittelwert für den primären Erfolg von 0,46 und für die unbehandelte Gruppe von 0,42. Ohne nun höhere statistische Analysen angewandt zu haben und unter Berücksichtigung des Fallzahlunterschiedes, scheint es für gleich große Myome einen ähnlichen Therapieerfolg zu geben, ungeachtet der Tatsache, ob eine Vorbehandlung mit Ulipristalacetat erfolgte oder nicht.

Die Einschätzung ist erschwert, da bei den meisten Myomen der behandelten Fälle ungünstigere Voraussetzungen bezogen auf die Signalintensität, Inhomogenitäten und Septierungen vorlagen und die Vergleichsgruppe in ihrer Anzahl viel größer war.

3.5 Ergebnisse über die Behandlung einer Adenomyosis uteri

Es wurden nur 13 Fälle mit Adenomyosis uteri behandelt, davon lag bei 10 Fällen eine reine Adenomyosis uteri vor, in 3 Fällen wurden Myome mitbehandelt. Auch wenn der Vergleich mit den reinen Myomgruppen angesichts der Fallzahl erschwert ist, kann man dennoch einige Anmerkungen machen.

Der primäre Erfolg lag bei Patientinnen mit einer Adenomyosis uteri mit 0,40 nicht wesentlich schlechter als der Mittelwert in der Vergleichsgruppe mit reiner Myombehandlung von 0,37.

Die Beschwerden unterschieden sich zwischen Patientinnen mit und ohne Adenomyosis uteri. So gaben Patientinnen mit einer Adenomyosis uteri mehr Blutungen (92%) und Miktionsbeschwerden (46%) an als Patientinnen ohne eine Adenomyosis uteri (Blutungen 85%, Miktionsbeschwerden 35%). Dahingegen war der Anteil von Patientinnen mit einer Adenomyosis uteri, die Schmerzen als Symptomangaben mit 53% deutlich geringer als bei reinen Myompatientinnen. Jene gaben in 74% der Fälle Schmerzen an. Bei Patientinnen mit einer Adenomyosis uteri gab es keine Angaben über Kinderwunsch, wohingegen bei 24% der reinen Myompatientinnen dies angegeben wurde. Die Beschwerdekategorie lag mit 2,85 höher als bei reinen Myompatientinnen mit 2,53. Der Mittelwert nach Therapie sank aber deutlicher ab auf 0,92 im Vergleich mit reinen Myompatientinnen, wo dieser Wert bei 1,26 lag.

3.6 Fälle mit Notwendigkeit zur weiteren Therapie

In dieser retrospektiven Studie wurden die Reinterventionsraten nicht vollständig dokumentiert. Somit können nur Schlüsse aus den wenigen Daten erhoben werden, bei denen Nachfolgetherapien dokumentiert wurden. Dies ist bei lediglich 16 Fällen der Fall, so dass diese Zahl nicht repräsentativ für das Patientenkollektiv und die Gesamtreinterventionsrate stehen kann. Dennoch konnten die 16 Fälle auf ihre Besonderheiten untersucht werden, die eventuell das Risiko für eine Folgetherapie erhöht haben. Der primäre Erfolg der Fälle mit Reintervention lag bei 0,32 und damit nicht über dem Wert der gesamten Vergleichsgruppe mit 0,38.

Die prätherapeutische Myomgröße lag mit 68,84 ml ebenfalls nicht über dem Durchschnittsvolumen von 81 ml. Die Anzahl der Myome lag mit knapp 2 Myomen pro Fall und 1,64 behandelten Myomen ebenfalls nicht in einem hohen Ausgangsbereich. Die Beschwerdekategorie vor Therapie lag mit 3,06 höher als im Gesamtkollektiv mit 2,54, ebenso wie die postinterventionelle Beschwerdekategorie mit 2,19 über dem Durchschnitt von 1,25 lag. Somit waren diese Fälle symptomatischer vor und nach Therapie als die Fälle, bei denen keine Reintervention dokumentiert wurde. Allerdings gab es keinen Unterschied bei der Nennung bestimmter Symptome. So war die Verteilung bezüglich Blutungen, Schmerzen und Miktionsbeschwerden ähnlich gelagert, wie bei Fällen ohne Reintervention (z.B. Angabe über Symptom Schmerzen 81% in der Reinterventionsgruppe versus 85% im Vergleichskollektiv ohne dokumentierte Reintervention).

Bezüglich der Lage in den 16 Fällen mit Reintervention lagen die behandelten 27 Myome hauptsächlich intramural, transmural oder submukös (23 Myome). Nur 3 lagen subserös und ein Myom intrakavitär. Somit war die Myomlage nicht überwiegend in einer schwierigen Ausgangslage. Die Signalstärke war in 14 Fällen hypointens, nur jeweils ein Myom war hyper- bzw. isointens. 4 Fälle wiesen Septierungen und Inhomogenitäten auf. 6 zeigten im MRT Darminterponate. 4 Fälle wiesen eine Nähe zum Os sacrum auf. Die Erhebungspunkte lagen bei 1,8. Die Patientinnen waren im Durchschnitt 41,8 Jahre alt.

Aus diesen Ergebnissen kann kein Risikoprofil benannt werden, welches vorab eine Reintervention als mögliches Risiko beschreiben könnte. Außer dass die Symptomatik stärker ausgeprägt war, konnten keine weiteren Risikofaktoren in diesem kleinen Kollektiv ausgemacht werden.

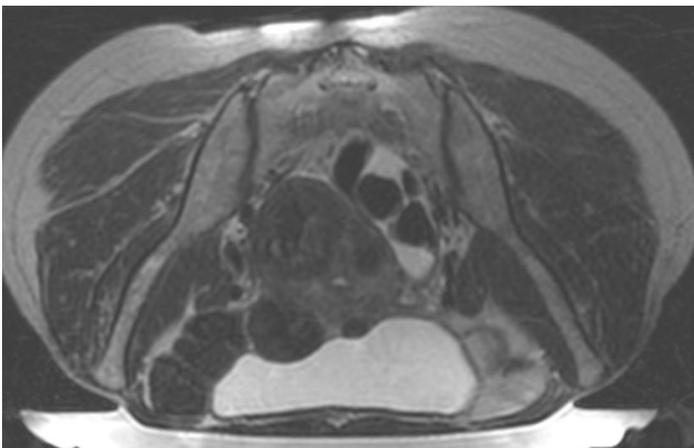
3.7 Einzelne Fallberichte

1. Fallbericht: Komplikation der MRgFUS- Therapie mit irreversibler Nervenläsion durch thermische Schädigung des Plexus sacralis

Berichtet wird über eine 48- jährige Patientin, die 2013 behandelt wurde. Die Therapieindikation wurde aufgrund von Schmerzen und Blutungen gestellt. Im MRT des Abdomens zeigten sich 4 Myome mit hypointenser Signalstärke und Inhomogenitäten mit einem Gesamtvolumen von 101 ml. Zwei Myome wurden behandelt mit einem Volumen von insgesamt 93 ml (41 Sonifikationen, maximale Temperatur 87°C, NPV 26 %).

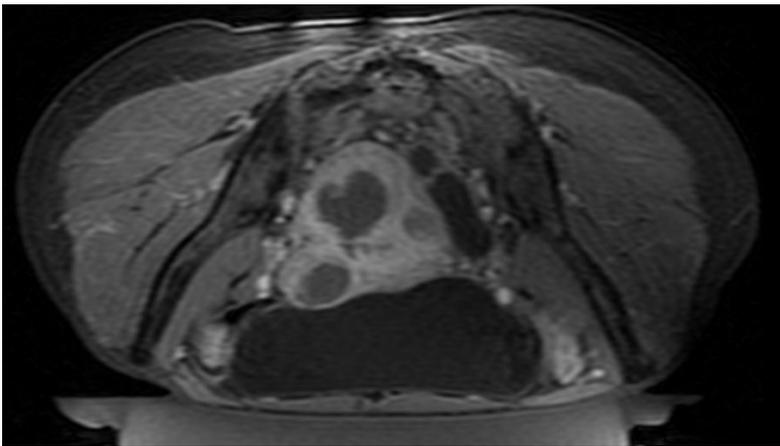
Wie in der Abbildung zu sehen, erfolgte die Therapie mit Blasenfüllung, um den Darm aus dem Schallfenster nach kranial zu verlagern. Die Sonifikationen wurden transvesikal durchgeführt.

Abbildung 23: Darstellung der T2- gewichteten MRT- Bilder der Myome vor Therapie



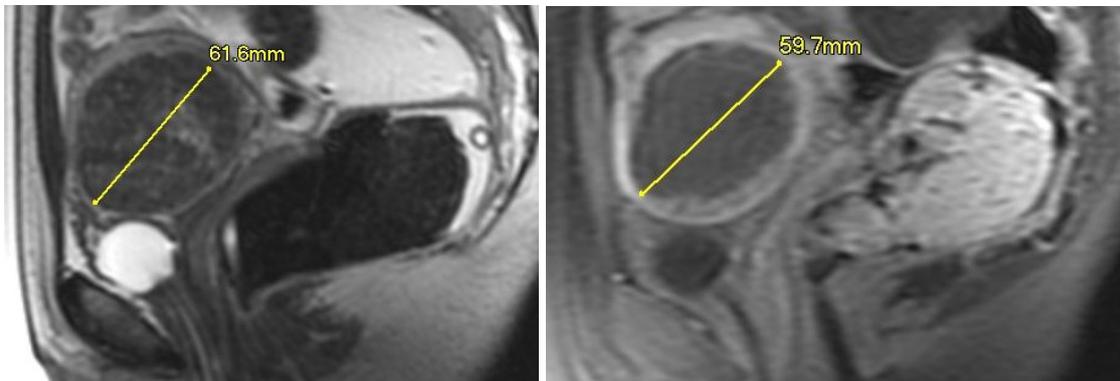
Die Therapiedauer betrug 2 Stunden. Der primäre Therapieerfolg war mit 0,74 nicht zufrieden stellend. Durch die Anwendung der Blasenfüllung konnte zwar eine Darmreposition erreicht werden, nachteilig war allerdings, dass der Uterus nach präsakral verdrängt wurde. In diesem Fall kam es zu einem thermischen Schaden des Plexus sacralis mit irreversibler Nervenläsion und Beinheberschwäche rechts.

Abbildung 24: Darstellung der T1-gewichteten MRT- Bilder der therapierten Myome mit Kontrastmittelgabe nach Therapie



2. Fallbericht: Gutes Ansprechen mit hoher NPV- Ratio bei hypointensen Myom
Im folgenden Fall zeigt sich ein gutes Ansprechen der MRgFUS-Behandlung bei einem T2-gewichteten hypointens erscheinenden 81ml großen Myom trotz Inhomogenitäten. Es wurde eine NPV-Ratio von 81% erreicht.

Abbildungen 25: Darstellung der T2-gewichteten MRT- Bilder vor Therapie (a) und Darstellung der T1- gewichteten MRT- Bilder mit Kontrastmittel nach MRgFUS- Therapie mit großer Nekrose (b)

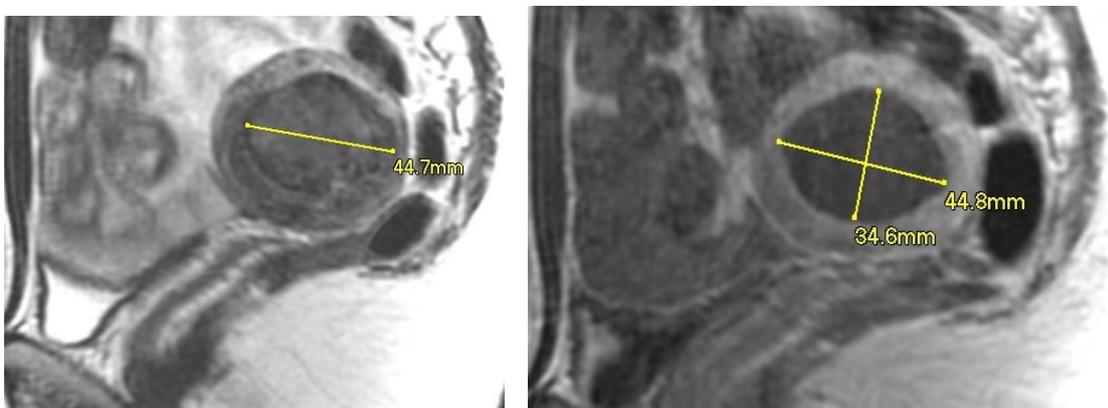


(a)

(b)

Die Patientin erschien nach einem halben Jahr zur Nachuntersuchung. Dabei ließ sich eine deutliche Resorption der erzeugten Nekrose nachweisen. Insgesamt konnte eine Volumenreduktion von 44% erreicht werden.

Abbildungen 26: Darstellung der T2-gewichteten MRT- Bilder (a) und Darstellung der T1- gewichteten MRT- Bilder mit Kontrastmittel (b) in der Kontrolle nach einem halben Jahr



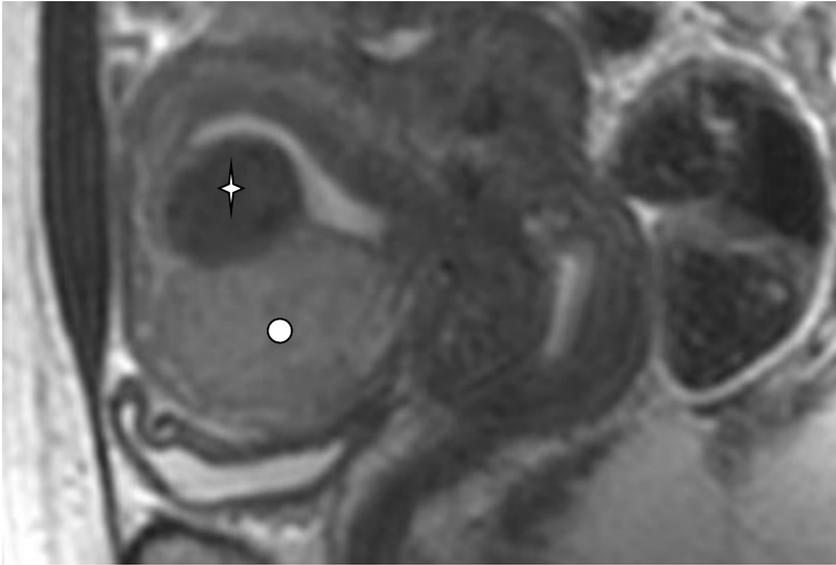
(a)

(b)

Fallbericht 3: Unterschiedliches Ansprechen hyperintenser und hypointenser Myome bei einer Patientin

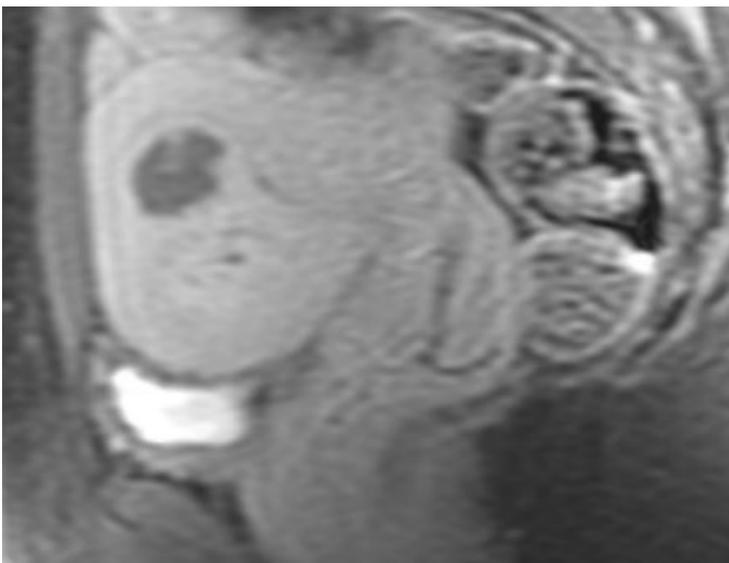
Aufgrund unterschiedlicher Perfusionsverhältnisse und unterschiedlicher Elastizitätsmodule sprechen hyperintense Myome häufig deutlich schlechter auf die Therapie an als hypointense Myome. Der folgende Fall soll dies veranschaulichen.

Abbildung 27: Darstellung der T2-gewichteten MRT- Bilder vor Therapie mit einem hypointensen (cranial, ✦) und einem hyperintensense Myom (caudal, ○).



Die nächste Abbildung zeigt die postinterventionelle T1-gewichtete MRT- Sequenz mit Kontrastmittel. Im hypointense Myom lässt sich eine deutliche zentrale Nekrose nachweisen. Das hyperintense Myom hat hingegen kaum auf die Therapie angesprochen.

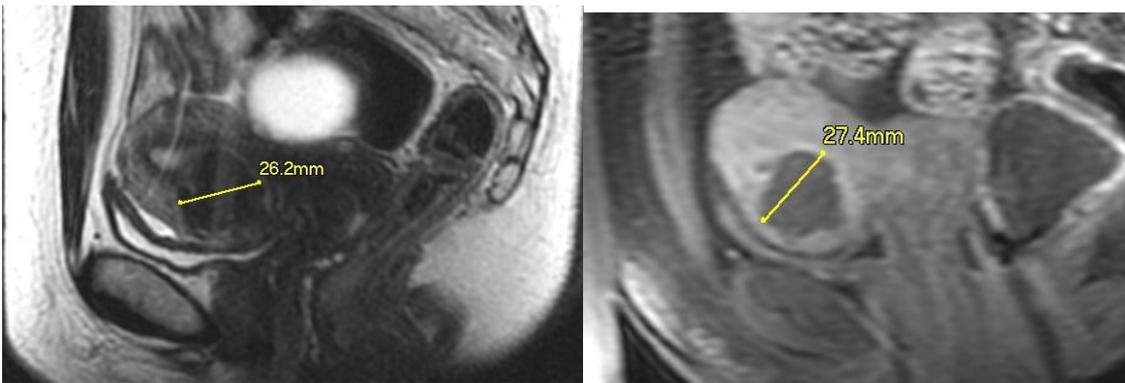
Abbildung 28: Darstellung der T1- gewichteten MRT- Bilder beider Myome mit Kontrastmittel nach MRgFUS- Therapie



Fallbericht 4: Myom mit initial gutem Ansprechen und deutlichen Myomwachstum im Langzeitverlauf über 4 Jahre

In den folgenden Bildern ist das Problem des temporären Therapieerfolges einer MRgFUS- Therapie dokumentiert worden. Das 11 ml große Myom hat initial einen guten Erfolg gezeigt mit einer NPV- Ratio über 80%. Nach 1,2 Jahren ließ sich sogar eine Schrumpfungstendenz beobachten. In der Kontrolluntersuchung nach 4,4 Jahren ergab sich jedoch ein massives Wachstum des Myoms auf 119ml. Hier wird deutlich, dass die MRgFUS- Therapie bezogen auf das Myomwachstum in manchen Fällen keine dauerhafte Kontrolle erreichen kann.

Abbildungen 29: Darstellung eines T2-gewichteten MRT- Bildes vor Therapie (a) und Darstellung eines T1- gewichteten MRT- Bildes mit Kontrastmittel nach MRgFUS- Therapie (b) mit Nekrosebildung



(a)

(b)

Abbildung 30: Darstellung eines T1- gewichteten MRT- Bildes mit Kontrastmittel in der Kontrolle nach 1,2 Jahren

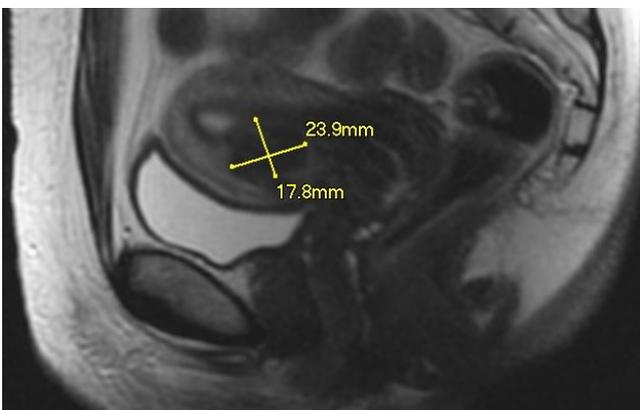
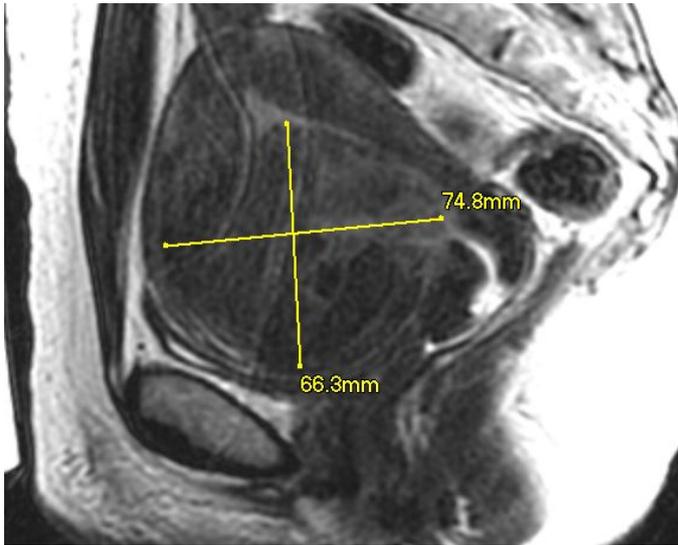


Abbildung 31: Darstellung eines T1- gewichteten MRT- Bildes mit Kontrastmittel in der Kontrolle nach 4,4 Jahren



4. Diskussion

4.1 Kriterien für die Patientenselektion

Das wichtigste Kriterium für eine erfolgreiche Myomtherapie mittels MRgFUS bleibt die Selektion eines geeigneten Patientengutes. Daher soll zunächst auf die in diesem Patientenkollektiv erhobenen Ergebnisse im Vergleich mit veröffentlichten Publikationen eingegangen werden, um zu sehen, ob die Ergebnisse vergleichbar sind und damit eine Aussagekraft für zukünftige Entscheidungen zur Patientenselektion und Therapierbarkeit haben. Außerdem erfolgt eine Bewertung der Therapie und ihrer Parameter.

Einen schlechteren primären Therapieerfolg zeigten Myome mit hyperintenser Signalstärke, mit Septierungen und Inhomogenitäten, einer Größe über 100 ml und einer hohen Wertung im präinterventionellen Erhebungsbogen. Bei der Myomlage waren solche Myome ungünstiger zu behandeln, die subserös lagen, eine Nähe zum Os sacrum aufwiesen und einen langen Schallweg (Distanz zwischen ventraler Bauchhaut und ventraler oder dorsaler Myomwand) aufwiesen. Bei langer Therapiedauer und geringer Sonifikationsdichte ergaben sich ebenfalls schlechtere Therapieerfolgsergebnisse. Das Patientenalter spielte in diesem Kollektiv keine Rolle, andere Veröffentlichungen konnten hier Unterschiede feststellen.

Im Folgenden soll auf die einzelnen Parameter, soweit Veröffentlichungen dazu vorliegen, eingegangen werden.

4.1.1 Bewertung von Signalstärke und Inhomogenität (inklusive Septierungen)

Die Abhängigkeit von Signalstärke und Therapieerfolg ist bereits mehrfach durch andere Studien, schon 2007 durch Funaki et al. [104] bestätigt worden und ist letztlich eine gesicherte, wenn auch nicht vollständig verstandene, Entscheidungsgrundlage für eine MRgFUS- Therapie. Man findet sowohl bei Funaki et al. 2007 und 2009 [38] als auch bei Machtinger et al., Zhao et al. [17], Mindjuk et al. [85] und 2017 bei Keserci et al. [19] den Hinweis, dass hypointense Myome einen deutlich besseren Therapieerfolg aufweisen als iso- oder hyperintense Myome. Dies deckt sich mit den Ergebnissen dieses Kollektives, die einen signifikanten Zusammenhang zwischen Signalintensität und Therapieerfolg zeigten zugunsten hypointenser Myome. Es ergab sich eine 4fach höhere Wahrscheinlichkeit (Odds Ratio 4,5) einen guten Therapieerfolges zu erreichen, wenn eine hypointense Signalstärke vorlag. Allerdings muss hier beachtet werden, dass die Vergleichbarkeit der Gruppen aufgrund der sehr geringen Anzahl nicht hypointenser Myome eingeschränkt ist. Außerdem war das Konfidenzintervall mit 1,6- 13,0 sehr groß, so dass die klinische Relevanz des Parameters in unserem Kollektiv nur eingeschränkt gewertet werden kann.

Peregrino et al. beschrieb, dass die Nekroserate und die Myomvolumenreduktion bei hypointensen Myomen deutlich erfolgreicher ist. [104] Funaki et al. konnte 2009 darüber hinaus eine höhere Reinterventionsrate bei hyperintensen Myomen nachweisen. [38]

Wie erwähnt wies Funaki et al. bereits 2007 auf die Bedeutung der Signalstärke bezogen auf die Myomvolumenreduktion hin. In einer über 24 Monate angelegten Observationsstudie zeigte er, dass eine Volumenreduktion bei Typ I-Myomen besser zu erreichen war als bei Typ III- Myomen (hyperintense Myome). Auch der Verlauf bei Typ III- Myomen fiel ungünstiger aus. Funaki Typ I- und II- Myome konnten eine Volumenreduktionen nach 6 Monaten von 36,5% und nach 14 Monaten von 39,5% erreichen. Dahingegen zeigten Funaki Typ III- Myome keine signifikanten Abnahmen nach 6 Monaten (9,1%) und auch nur eine sehr geringe, schrittweise Volumenreduktion bis zum Beobachtungsende von 24 Monaten. [104]

2009 konnte Funaki et al. diese Beobachtung wiederholen mit sehr viel geringeren Myomvolumenreduktionen bei hyperintensen (Typ III) Myomen als bei hypo- oder isointensen Myomen (Typ I, II). Hinzu kam, dass es bei diesem Myomtyp (III) gleichzeitig zu einer höheren Reinterventionsrate von 21,6% im Vergleich zu nicht hyperintensen Myomen von 14% kam. [38]

Auch Machtinger et al zeigte, dass hypointense Myome im Vergleich zu hyperintensiven Myomen einen besseren Therapieerfolg haben. [17]. Dies bestätigte auch Zhao et al. Hier lag die NPV Ratio von hyperintensiven Myomen mit 67,6%, vor allem, wenn sie nicht homogen waren (55,8%), deutlich niedriger als bei hypointensen Myomen (NPV- Ratio 86,3%). [17]

Auch die Studie von Keserci et al. von 2017 mit 74 Patientinnen zeigte einen deutlichen Unterschied in der NPV- Ratio zwischen hypointensen Myomen und iso-/hyperintensiven Myomen (NPV- Ratio von $95,3 \pm 6,3\%$ versus $63,8 \pm 11\%$). [64]

2015 stellt Mindjuk et al. dar, dass Signalstärken mit der NPV- Ratio korrelieren und hypointense Myome die höchste NPV- Ratio zeigten. Hypointense Myome lagen mit 91,3% vor isointensen Myomen mit 85%, gefolgt von hyperintensiven Myomen mit 81,9%. [85]

Dies entspricht unserer Erhebung in der hypointense Myome einen primären Erfolg von 0,35 versus 0,53 bei isointensen Myomen und 0,67 bei hyperintensiven Myomen aufwiesen.

Ebenso zeigten septierte Myome in der Studie von Mindjuk schlechtere Ergebnisse, als Myome ohne diese Inhomogenitäten (NPV- Ratio von septierten Myomen 80,7% versus 92,9% bei nicht septierten Myomen [85]). Inhomogenitäten und Septierungen scheinen den Therapieerfolg zu reduzieren. Dieser Zusammenhang lässt sich auch in anderen Studien nachweisen. [11][17] In unserem Kollektiv fiel der Mittelwert der NPV- Ratio um 8% geringer aus bei Vorliegen dieser Myomcharakteristika, womit diese Aussagen bestätigt werden können.

Yeo et al. hat 2017 eine weitere Strukturauffälligkeit bei Myomen beschrieben. Es fiel ein bei einige Myomen ein peripherer kontrastmittelaufnehmender Saum am Myomrand auf. Dieser stellt sich hyperintens dar und kann möglicherweise mit einer höheren Dichte oder Erweiterung von Venen oder Lymphgefäßen sowie mit einer Ödembildung erklärt werden. Auch diese Sonderform inhomogener Myome sprach schlechter auf die Therapie an. [124] [111]

Als Erklärung für dieses unterschiedliche Verhalten gab Bohlmann et al. an, dass hyperintense und heterogene Myome einen schlechteren Therapieerfolg aufweisen, weil diese hyperzellulär sind mit erhöhter Proliferationsaktivität. Damit gelingt eine inadäquate Hitzeerzeugung, mit Zunahme des Wachstums in schlecht abladierten Gebieten. Die höhere Energieverwendung kann Hautverbrennung oder Schmerzen wahrscheinlicher machen.

Ferner zeigen hyperintense Myome wegen der höheren Durchblutung und dem damit bedingten Abtransport von Wärme schlechtere Langzeitergebnisse. [7]

Lenard et al. erkannte 2008 eine höhere Schrumpfungstendenz im Verlauf bei hypointensen Myomen. [74]

Warum hypointense Myome eine bessere Nekroserate und eine bessere Volumenreduktion erreichen ist nicht ganz geklärt. Es scheint mit dem Tumolvolumen und der Myomdurchblutung, intramuraler Komponenten, der Läsionsdichte und tumorspezifischer Hormonexpression zusammen zu hängen. [104]

4.1.2 Bewertung des prätherapeutisches Myomvolumens

Das Behandlungsvolumen in unserem Kollektiv lag im Mittel bei 76,68 ml. Im Vergleich lag der Mittelwert des behandelten Myomvolumens in einer Studie von Mindjuk et al. bei 91,8 ml [85]. Eine Studie von Trumm et al 2013 zeigte die besten Ergebnisse bei Myomen von bis zu 50 ml [117]. Den besten Therapieerfolg ergab bei unserem Kollektiv ein Myomvolumen von bis zu 20 ml, welches in mehr als der Hälfte der Fälle komplett abladiert werden konnte. Außerdem war in 40% ein optimaler Therapieerfolg (primärer Erfolg $>0,2$) erreichbar.

Auch wenn es keine Größenlimitation gibt, sind Myome von mehr als 500 ml schlecht behandelbar. [6]

Der Schweregrad der Beschwerden scheint unabhängig von der Myomgröße zu sein. Am ehesten kann man bei einem Myomvolumen von mehr als 100 ml von einer ungünstigen Ausgangslage ausgegangen werden. Bei dieser Größe erreicht man in der Regel eine geringere Sonifikationsdichte bei längerer Therapiedauer. Ein primärer Erfolg von $> 0,8$ lag in 44% in dieser Größenklasse in dem hier untersuchten Kollektiv vor. Es besteht die Möglichkeit eines größeren posttherapeutischen Restvolumens, welches im Verlauf zu einem erneuten Wachstum mit Wiederauftreten von Symptomen münden kann.

4.1.3 Bewertung von Parametern des Erhebungsbogens

Die von Insightec zusammengestellten Parameter für die Vorselektion von Patientinnen hatten sich in der therapeutischen Aussage insgesamt bewährt. Betrachtet man die Einzelpunkte, so konnten sich die Parameter für Dicke der subkutanen Fettschicht, Vorhandensein einer Narbe, Darminterponat im Schallfenster und Anzahl der Myome statistisch nicht als therapielevant darstellen.

Für die anderen Parameter (Nähe zum Os sacrum, T2- Wichtung mit Heterogenitäten, iso- oder hyperintenser Signalstärke, Myomvolumen von über 500- 1000ml und über 1000 ml) konnte eine statistische Therapierelevanz gezeigt werden.

Hinsichtlich des Myomvolumens erscheint es jedoch sinnvoll, dass eine feinere Einstufung erfolgen sollte wenn man das Myomvolumen als Negativkriterium einsetzen möchte (z.B. Myomvolumen 100 - 150 ml und über 150 ml). Es sollte beachtet werden, dass die Kriterien, bei denen keine statistische Signifikanz im Therapieerfolg nachgewiesen werden konnten, für die therapeutische Durchführbarkeit dennoch relevant sein können. Nach den hier vorliegenden Ergebnissen könnte der Erhebungsbogen modifiziert werden und zum einen Kriterien für einen guten Therapieerfolg benannt werden und zum anderen Kriterien für eine optimale Durchführbarkeit der MRgFUS- Therapie zusammengefasst werden.

Anzumerken ist, dass bei der Myomgröße entgegen unseren Ergebnissen und den Ergebnissen von Trumm et al. die optimale Myomgröße von unter 50 ml nicht in den Erhebungsbogen eingegangen ist. Dies liegt daran, dass die durchschnittliche Myomgröße in unserem Kollektiv und beispielsweise in dem von Mindjuk et al. im Bereich zwischen 50- 100 ml liegt. Es wäre demnach nicht zielführend, dass durchschnittliche Myomvolumen bereits als negativen Selektionsparameter zu klassifizieren, da dann die Mehrzahl der Patientinnen ungünstig beurteilt würden. Außerdem ist zu diskutieren ob das Auftreten von Symptomen und damit die Therapieindikation erst ab einer gewissen Myomgröße besteht.

Ein Vorschlag für einen Erhebungsbogen für den Therapieerfolg könnte wie folgt lauten:

Tabelle 31: Erhebungsbogen für Therapieerfolg

Parameter	Punktwert
Myomgröße 100- 150 ml	1
Myomgröße > 150 ml	2
Nähe Os sacrum	1
Heterogenität in T2	1
Hyperintensität in T2	1
Subseröse Myomlage	1
Distanz zur dorsalen Myomwand > 90 mm	1

0 Punkte: kein eingeschränkter Therapieerfolg, gutes Ergebnis zu erwarten

1-2 Punkte: Therapieerfolg eingeschränkt

3-5 Punkte: Therapieerfolg mäßig

5-6 Punkte: Wahrscheinlichkeit für schlechten Therapieerfolg

7 Punkte: hohe Wahrscheinlichkeit für schlechten Therapieerfolg

Ein Vorschlag für einen Erhebungsbogen zur Therapiedurchführbarkeit könnte sein:

Tabelle 32: Erhebungsbogen zur Therapiedurchführbarkeit

Parameter	Punktewert
Darminterponat	1
Dicke der Fettschicht > 20 mm	1
Narbe	1
Rektum- /Blasenfüllung notwendig	1
Tattoo im Schallfenster	1
Multiple Myome >2	1

0 Punkte: Durchführbarkeit nicht erschwert

1-2 Punkte: Durchführbarkeit leichtgradig erschwert

3-4 Punkte: Durchführbarkeit mäßiggradig erschwert

5-6 Punkte: Durchführbarkeit höhergradig erschwert

4.1.4 Bewertung der Myomlage

Dass die Myomlage vor allem bei Myomen in der Nähe zum Os sacrum eine Rolle spielt, wird von Mindjuk et al. bestätigt. Auch hier war die NPV- Ratio ebenso wie in unserem Kollektiv bei Myomen ohne Nähe zum Os sacrum mit 91,7% deutlich besser als bei Myomen mit Nähe zum Os sacrum mit 81,4%. Grund hierfür ist zum einen, dass Myome möglicherweise nicht vollständig behandelt werden können, um Risikostrukturen nicht zu gefährden. Damit ist die Sonifikationsdichte verringert und die Gefahr von vitalen Restmyomvolumen groß. Zum anderen können Sonifikationen in Plexusnähe zu Schmerzen und Therapieabbruch führen.

Mindjuk et al. fand bei allen Myomen mit subseröser Komponente eine schlechtere NPV- Ratio, dies war in diesem Kollektiv ebenfalls nachweisbar.

Dahingegen fand sich in unserem Kollektiv bei submukösen Myomen keine relevante Therapieerfolgsreduktion. Dies bestätigte sich in einer Studie von Sridhar et al., in der submuköse Myome sicher behandelt wurden mit einer Volumenreduktion von 90,1 % in 24 Monaten. [112]

Gestielte Myome, die in unserer Studie nicht behandelt wurden, werden in der Therapiefähigkeit kontrovers diskutiert.

In der 4. radiologisch- gynäkologischen Expertenkonferenz von 2019 wurden gestielte subseröse Myome als absolute Kontraindikation zur Behandlung mit MRgFUS angesehen. Eine kleine Studie von Park et al. hat 2012 an nur 9 Patientinnen gezeigt, dass auch gestielte Myome mit MRgFUS ohne schwerwiegende Komplikationen und guter NPV- Ratio von 67% im Mittel behandelbar sind. [17] Das abdominelle Druckgefühl konnten bei 8 von 9 Pat. durch die Therapie gemindert werden. [56]

Gestielte subseröse Myome wurden, wie schon erwähnt, ausgeschlossen, wegen der Gefahr der Torsion und der Freiwerdung des Myomgewebes in die Peritonealhöhle. Bisherige Therapieversuche zeigten, dass es für diese Befürchtung wohl keinen Anhalt gibt.

Definitive Sicherheit in der Behandlung gestielter submuköser oder intrakavitärer Myome gibt es nicht. Bei intrakavitären Myomen > 3 cm stand zu befürchten, dass es zu einem Myomabgang kommt, der wegen der Größe nicht hysteroskopisch geborgen werden kann. Ein Einzelfallbericht bei einem 2,5 cm großen intrakavitären Myom zeigte diesbezüglich keine Schwierigkeiten oder Langzeitfolgen. [108]

Eine Studie von Brown et al. mit 179 Patientinnen und einem Behandlungszeitraum von 5 Jahren (2005- 2010), ergab bei nur 11 Patientinnen ein gestieltes Myom. 2 von diesen 11 Patientinnen hatten Komplikationen, die aber nicht mit der gestielten Lage des Myoms in Verbindung standen (z.B. passagere Plexusschmerzen kontralateral des behandelten Myoms). 3 Patientinnen, die in der Folge eine Behandlung mittels Myomektomie oder Hysterektomie hatten, zeigten keine Adhäsionen oder andere durch das gestielte Myom verursachte Komplikationen. Diese Studie resümierte daraus, dass es keine Evidenz (bei nur geringer Fallzahl) für spezifische Komplikationen bei gestielten Myomen gibt und dass sich somit keine Kontraindikation ergibt, dass ein gestieltes subseröses Myom mittels MRgFUS behandelt werden kann. [13]

4.1.5 Relevanz des Schallweges

Die Distanz zwischen Schallquelle (ventrale Bauchhaut) und Myomvorderwand oder Myomhinterwand scheint eine Rolle zu spielen bei der Effektivität der Energiedeposition. Optimale Schallwegdistanzen können möglicherweise in Zukunft in die Patientenselektion mit einfließen. Hier muss zwischen optimalen Therapieerfolg (in diesem Kollektiv bei Distanzen zur ventralen Myomwand von 20 mm, zur dorsalen Myomwand von 50 mm) und Therapieerfolgen bis zu einem primären Erfolg unter 0,6 (Distanzen ventrale Myomwand bis 36 mm, dorsale Myomwand bis 85mm) unterschieden werden. In diesem Kollektiv muss jedoch beachtet werden, dass der Schallweg bei unterschiedlichen Behandlungsformen gemessen wurde. Das heißt, wenn solitäre Myome vorlagen, wurde der Schallweg von der Bauchhaut bis zur ventralen Myomwand bzw. dorsalen Myomwand dieses einen Myomes gemessen. Wenn multiple Myome vorlagen wurde der Schallweg von der Bauchhaut bis zur ventralen Myomwand des am weitesten ventral gelegenen Myomes gemessen. Die dorsale Myomwand bezog sich aber auf das am weitesten dorsal gelegene Myom, welches behandelt wurde. Die Vergleichbarkeit längerer und kürzerer Distanzen kann in der Betrachtung solitärer gegenüber multipler Myome die behandelt wurden, nur eingeschränkt beurteilt werden und die Aussagekraft des erhobenen Parameters für größere Distanzen ist damit bei multiplen Myomen zu hinterfragen. Solange solitäre Myome miteinander verglichen werden, kann eine Aussagekraft dieses Parameters bestehen. Bei multiplen Myomen müsste jedes Myom einzeln betrachtet werden und der Therapieerfolg für die einzelnen Myome herangezogen werden, um eine vergleichbare Aussage treffen zu können. Bei der Datenerhebung dieses Kollektives wurden multiple Myome sowohl bezogen auf den Schallweg als auch hinsichtlich des Therapieerfolges als eine behandelte Myommasse betrachtet. Daraus resultiert eine eingeschränkte Wertung bezogen auf die Daten von multiplen Myomen, die hier mit einfließen, auch wenn multiple Myome in geringerer Anzahl behandelt wurden im Vergleich zu solitären Myomen. Die Ergebnisse sind keine statistisch gesicherten Zusammenhänge, sondern lediglich Tendenzen.

Die Festlegung auf einen effektiven Distanzbereich benötigt weitere Datenerhebungen aus größeren Studien, um die Relevanz des Parameters einordnen zu können. Wenn sich der Parameter als aussagekräftig erweisen würde, könnte er als weiterer Faktor in der Vorselektion für einen guten Therapieerfolg eingebunden werden.

4.1.6 Bewertung der Therapiedauer

In diesem Kollektiv lag die Therapiedauer im Durchschnitt bei 2 Stunden und 39 Minuten.

Bei Mindjuk et al. wurde eine Therapiedauer von 3 Stunden und 59 Minuten \pm 1 Stunde 03 Minuten beschrieben. [85]

Funaki et al. gab 2009 eine durchschnittliche Therapiedauer von 2 Stunden und 50 Minuten \pm 1 Stunde 36 Minuten an. [38]

Desai et al. wertete eine retrospektive Studie von 50 Patientinnen 2012 aus. Hier lag die Therapiedauer bei 2 Stunden und 42 Minuten im Mittel. [24]

Demnach ist eine Therapiedauer im Durchschnitt von 2 ½ bis 3 Stunden zu erwarten.

Die Therapiedauer bleibt in vielerlei Hinsicht ein Problem für die Behandlung mit MRgFUS. Im Vergleich mit alternativen Verfahren, insbesondere der UAE ist die Behandlungszeit lang. Dies birgt beispielsweise das sehr seltene Risiko von tiefen Beinvenenthrombosen. Der Diskomfort bei langer Liegedauer kann zu einem Therapieabbruch führen, bevor das gesamte Myom sonifiziert wurde. Die Belastung durch die permanente Erwärmung der Haut und der Muskulatur sowie die Durchführung in Bauchlage limitieren die Dauer der Behandlung patientenseitig ebenfalls.

Schlechtere Therapieergebnisse sind bei langer Therapiedauer mit der Myomgröße assoziiert. Da große Myome aufgrund der oben genannten Gründe möglicherweise nicht komplett sonifiziert werden können oder die Therapiedauer aufgrund eines schwierigen Schallfensters oder einer kritischen Myomlage durch eine vorsichtige Sonifikationsstrategie zustande kommt, können dies Gründe sein, die den Therapieerfolg minimieren.

Die Therapiedauer per se wird kein Grund für einen schlechten Therapieerfolg sein, sondern die der verlängerten Behandlungszeit zugrunde liegende Ausgangssituation.

Für die Therapiedauer ist neben anatomischen Gegebenheiten wie dem Vorliegen von Darmschlingen, der Uterusflexion oder einer Nähe zum Os sacrum entscheidend, ob mit geeigneten Lagerungsmaßnahmen oder mit einer entsprechenden präinterventionellen Therapieplanung in adäquaten zeitlichen, personellen und technischen Aufwand die Therapie durchführbar erscheint. Darauf müssen sich Therapeuten und Patientinnen einigen. In Einzelfällen kann dies bei komplexen Fällen dennoch sinnvoll sein.

4.1.7 Bewertung der Sonifikationsdichte

In Dachau (Studie von Mindjuk et al) lag die durchschnittliche Sonifikationsanzahl pro Patientin im Mittel bei 71,1. In dem vorliegenden Kollektiv lag der Mittelwert der Sonifikationsanzahl bei 53. Die Erfolgsraten bei Mindjuk et al. waren hervorragend. Auch zeigte sich in dieser Studie die Sonifikationsdichte, also die Anzahl der Sonifikationen pro prätherapeutisches Volumen als geeignetes Maß, um einen hohen Therapieerfolg zu erzielen. Dabei spielen alle Faktoren, die bereits oben genannt wurden eine Rolle, ob die Sonifikationen in dichter Anzahl gesetzt werden können. Hier müssen auch Faktoren wie Nekrosezonen, Septierungen und Perfusionsinhomogenitäten berücksichtigt werden, damit die Sonifikationen in gleicher Energiedichte über das Gesamtvolumen applizierbar sind.

Demnach ist die Sonifikationsdichte nicht ein Prädiktor für guten Therapieerfolg per se, sondern ebenso wie die Therapiedauer ein Parameter, der nur in Vorhandensein einer optimalen Ausgangslage die erwünschte Effektivität erzeugt.

4.1.8 Bewertung des Patientenalters

Statistisch nicht signifikant zeigte sich in diesem Kollektiv die Abhängigkeit des primären Erfolges vom Patientenalter. Auch die Studie von Mindjuk et al. zeigte, dass das Patientenalter nicht mit dem klinischen Erfolg oder der zusätzlichen Behandlungsnotwendigkeit zusammenhängt. Die NPV- Ratio war hier der dominante Faktor für den klinischen Erfolg, unabhängig vom Patientenalter.

Allerdings ergab sich bei Machtinger et al., dass im Langzeitvergleich ältere Patientinnen erfolgreicher behandelt wurden als jüngere Patientinnen (46 vs. 43 Jahre). Er begründete dies damit, dass jünger Patientinnen (<40) eine höhere Rate an hyperintensiven Myomen (59%) hatten, verglichen mit älteren Patientinnen. [17]

Dies lag in unserem Patientenkollektiv nicht vor. Hier hatten ältere Patientinnen eine höhere Rate an iso- (8 vs. 3) und hyperintensen Myomen (28 vs. 14) als jüngere Patientinnen, bei allerdings höherer Fallzahl an älteren Patientinnen (225 vs. 119). Es bleibt daher zu diskutieren, ob das Alter einer Patientin eine Rolle spielt. Es scheint so, dass die Myomcharakteristika einen höheren Stellenwert besitzen. Man kann nur spekulieren, dass jüngere Frauen möglicherweise besser perfundierte Myome besitzen. Allerdings kann man sich genauso gut vorstellen, dass ältere Patientinnen, bei denen Myome schon länger bestehen, eher degenerativ veränderte Myome haben. So ist eine Aussage zur Relevanz des Patientenalters aktuell noch nicht endgültig zu beurteilen.

4.2 Durchführbarkeit der Methode

4.2.1 Präinterventionelle Maßnahmen zur Optimierung der Myomlage im Schallfenster

Wie auch in der Studie von Mindjuk et al. [85] beschrieben, zeigte sich auch in diesem Patientinnenkollektiv eine niedrigere NPV- Ratio bei Blasenfüllung als ohne diese Maßnahme. Sowohl in Dachau als auch in unserem Kollektiv war die Anzahl von Patientinnen, die transvesikal sonifiziert wurden gering. Bei Mindjuk et al. ergab sich eine NPV- Ratio von 77% bei transvesikaler Sonifikation vs. 89% ohne Blasenfüllung. Vergleichbar ist dies mit unseren Ergebnissen des geringeren primären Erfolges (0,40 bei transvesikaler Sonifikation vs. 0,36 ohne Blasenfüllung).

Möglicherweise führt die Blasenfüllung zu einer Vergrößerung der Distanz zwischen Schallkopf und Zielgewebe und vermindert damit eine optimale Energiedeposition. Durch diese Maßnahme kann zwar ein optimaleres Schallfenster erzeugt werden, die Erreichung aller Myomgebiete ist aber nicht immer möglich.

In unserem Kollektiv ergaben bei etwa gleichen Patientenzahlen die Fälle mit und ohne Rektumfüllung schlechtere primäre Erfolgsraten für Patientinnen ohne Rektumfüllung. Statistisch ist dies lediglich als Trend zu sehen. Dennoch sollte man zur Gesamtoptimierung der Therapiedurchführung solche Maßnahmen im Vorfeld kritisch beurteilen und dies möglicherweise in die Patientenselektion einbeziehen oder die Patienten über mögliche Erfolgsminderungen informieren.

Die Darmrepositionsmaßnahmen ergaben keine Änderung des Therapieerfolges in unserem Kollektiv, dies wurde in der Studie von Mindjuk et al bestätigt.

Ein Problem der Behandlung kann neben Hindernissen im Strahlengang, wie Darm oder Blase auch die Flexion des Uterus sein. Auch wenn Darmanteile direkt vor dem Uterus zu liegen kommen oder im Randgebiet des Strahlenganges erscheinen, ist die Reposition erschwert. Neben der Technik der sogenannten BRB Methode, bei der das Rektum und die Blase gefüllt werden und die Blase wieder entleert wird, um eine Reposition von Darmschlingen und eine Optimierung der Uteruslage zu gewährleisten, berichtet Jeong et al. 2017 über die modifizierten BRB- Techniken. Bei ante- oder retroflektierten Uterus können Maßnahmen zur Uterusflexion ergriffen werden. Dabei kann durch Nutzung eines Uteruselevators der Uterus angehoben werden und damit eine verbesserte, anteflektierte Position erreicht werden. Ebenso zählt die Cervixnaht mit Fadenaustritt zum Herunterzug des Uterus zu den modifizierten BRB- Techniken, um auch hier eine Änderung der Uterusposition zu erzielen. Es ist auch die Anwendung beider Maßnahmen möglich, wie bei Jeong et al. beschrieben. Allerdings ist eine Analgesie mit Fentanyl und Keromin notwendig und nach 60 Minuten die Anlage eines Epiduralkatheter. Anschließend wird eine Analgesie mit Fentanyl und Bupivacaine durchgeführt. [90]

Angewendet wurden diese Maßnahmen bei Myomen mit einer Distanz von über 12 cm zur Bauchhaut oder bei luftgefüllten Hindernissen im Strahlengang. Die Distanz zur Bauchhaut konnte durch Nutzung von Uteruselevatoren reduziert werden. Die Intensität der hochintensiven fokussierten Ultraschalltherapie war signifikant niedriger in der Gruppe der anteflektierten Uteri (105, 37 W) als in der Gruppe ohne anteflektierten Uterus (118, 71 W). Bei Herunterzug des Uterus resultierte daraus eine geringere HIFU-Intensität als bei der Gruppe ohne Herunterzug. Die Behandlungszeit für Patientinnen mit Herunterzug war kürzer, die NPV- Ratio höher (nicht signifikant), die Symptomschwereskala (symptom severity scale, SSS) nach 3 Monaten geringer als bei der Vergleichsgruppe. [90]

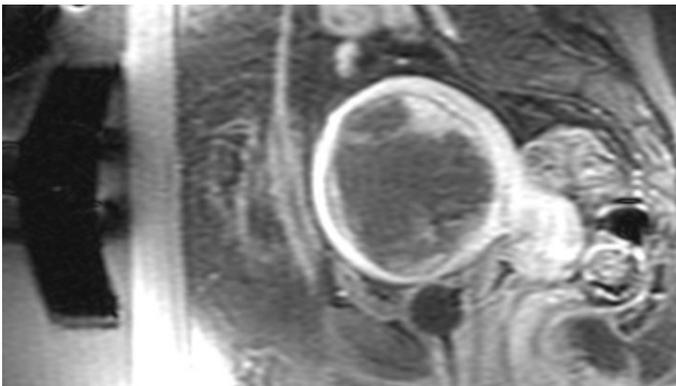
Auch wenn die HIFU Intensität niedrig war, wurde immer noch eine suffiziente Behandlungstemperatur erreicht. Es scheint eine Methode zu sein, um schwierige Myomlagen zu behandeln. Es sollten prospektive Studien angeschlossen werden, um die Abhängigkeit von Variablen wie Alter, Krankengeschichte, Myomtypen und Myomgrößen zu untersuchen. [90]

4.2.2 Bewertung von Patientenmerkmalen, die die Durchführbarkeit erschweren können

Patientenmerkmale, wie Dicke der subkutanen Fettschicht, Narben und Myomanzahl können die Durchführbarkeit der Behandlung erschweren, ohne dass damit Therapieeinbußen resultieren müssen. Das Vorhandensein eines Narbenpflasters konnte jedoch nicht in den computergestützten Behandlungsplan aufgenommen werden. Daher hatte ein solches Vorgehen den Nachteil, dass der in den Körper eindringende Schall unberechnet abgeschwächt wurde, und das Myom unter Umständen im Zielbereich nicht suffizient behandelt werden konnte.

Bezogen auf die Dicke der subkutanen Fettschicht sollte angemerkt werden, dass sich nach subjektiver Einschätzung der Untersucher eine schlechte Energiedeposition im Myom bei großer Fettschicht ergab, auch wenn dies statistisch nicht als Signifikanz nachweisbar war. Adipöse Bauchhaut kann, wie im unten dargestellten Fall, auch anderweitig Schwierigkeiten verursachen. Zwar wurde in folgenden Fall ein gutes Therapieansprechen erreicht, aber im postinterventionellen T1-gewichteten Bild mit Kontrastmittel zeigt sich eine deutliche thermische Läsion der Bauchwand. Dies sind Risikofaktoren, über die Patientinnen aufgeklärt werden sollten.

Abbildung 21: Darstellung eines T1- gewichteten MRT- Bildes mit Kontrastmittel postinterventionell mit thermischen Bauchwandschaden



Patientinnen müssen auf die Risiken einer etwaigen thermischen Belastung, einer längeren Therapiedauer und der Nichtbehandelbarkeit aller Myome hingewiesen werden.

4.3 Bewertung der Therapieeffizienz

4.3.1 Komplette Myomentfernung

Eine komplette Verdrängung der Myome nach MRT- follow- up gelang bei Mindjuk et al. in 21% der Fälle. Hier konnte kein Myomgewebe nach Therapie mehr nachgewiesen werden.

In diesem Kollektiv gelang dies bei 56 Fällen von 345, das sind 16,2 %.

Für das Ausmaß der Myomabnahme scheint eine randnahe Sonifikation bedeutsam zu sein. [7]

In der Publikation von Bohlmann et al. 2014 zeigte sich eine mittlere Volumenabnahme von 10- 15% (in 6 und 12 Monaten) bis 32% (nach 3 Jahren).

In diesem Kollektiv war die Volumenabnahme in der Kontrolle (Zeitraum 1 Monat bis 5,3 Jahre) mit 23% zu erheben (Myomvolumen prätherapeutisch im Mittel 80,5 ml, posttherapeutisch 61,4 ml).

Die Volumenabnahme scheint zeitabhängig fortzuschreiten. Gizzo et al. zeigte 2014, dass bei Ablationserfolgen von mehr als 80%, sich eine deutlichere Myomvolumenreduktion im Verlauf nach 3 und nach 12 Monaten ergab (Myomvolumenreduktion von 50% auf 60% nach 3 Monaten und von 30% auf 40% nach 12 Monaten). [43]

Abhängig vom Myomtyp hatten bei Mindjuk et al. 57% der Patientinnen mit intrakavitären Myomkomponenten und 29% mit submucosalen Myomkomponenten eine komplette Myomverdrängung aufzuweisen. Keine komplette Verdrängung wurde bei Patientinnen mit fehlenden intrakavitären oder submucosalen Komponenten gesehen.

Die komplette Myomverdrängung in Abhängigkeit vom Myomtyp konnte in dieser Studie so nicht bestätigt werden. In diesem Kollektiv lag der komplette Rückgang des Myoms am häufigsten beim rein submukösen Myom vor (19,6%), gefolgt vom gemischt intramural/ submukösen Myomtyp (17,9%). Darauf folgte der rein intramurale Myomtyp (16%). In absteigender Reihenfolge gelang die komplette Myomreduktion bei folgenden reinen Myomtypen: intrakavitär, transmural, subserös. Bei den übrigen 14 Fällen lagen gemischte Typen vor.

Fälle, bei denen eine komplette Myomreduktion gelang, hatten sowohl bei den Auswertungen in Dachau (Mindjuk et al.), als auch in unserem Kollektiv ein etwas geringeres Myomvolumen (Dachau: 64 vs. 97 cm³, Bottrop: 38,74ml vs. 76,68 ml) und waren häufiger symptomatisch als der Durchschnitt (Dachau: SSS 52 Punkte vs. 44 Punkte, Bottrop: Beschwerdekategorie 2,71 vs. 2,54). Die Symptomatik und Myomgröße bleibt damit auch bei der kompletten Myombeseitigung der entscheidende Therapieerfolgsparameter.

4.3.2 Bewertung des NPV und der NPV- Ratio

Internationale Studien weisen eine mediane NPV- Ratio von 36% nach 6 Monaten und 39%- 54% nach 12 Monaten auf. Es gibt eine Korrelation zwischen NPV- Ratio und Symptomergebnis, die Symptombefreiung ist länger bei einer NPV- Ratio von über 50- 60% [6].

In einem Review von 2017 ergeben sich bei weniger als der Hälfte der 19 untersuchten Studien ein NPV- Ratio von mehr als 50% (9 Studien). [104]

Die mediane NPV- Ratio lag in dieser Studie bei 63%, bei einem Mittelwert von 62%. Das reine NPV ist ein schwierig zu beurteilender Wert, wenn das prätherapeutische Myomvolumen nicht mit einbezogen wird. Die Milliliterangabe muss im Verhältnis mit dem Ausgangsmyomvolumen gestellt werden, um das Ausmaß des thermisch induzierten Schadens im Vergleich zu anderen Fällen beurteilen zu können. Die NPV- Ratio gibt dieses Verhältnis in Prozent zum Ausgangsvolumen an.

Tabelle 33: Übersicht über einige Studien und der angegebenen Werte für die NPV-Ratio

Autor	Jahr	NPV- Ratio in %	Fallzahl
Hindley [61]	2004	25,00	109
Rabinovic [106]	2007	31,00	35
Stewart [114]	2007	20,90	359
Morita [87]	2008	60,00	48
Lenard [73]	2008	16,30	66
Funaki [38]	2009	67,00	91
LeBlang [70]	2010	55,00	80
Kim [66]	2011	32,10	40
Gorny [45]	2011	45,40	130
Kim [65]	2011	32,00	40
Kim [66]	2012	64,20	27
Dobrotwir [27]	2012	67,00	74
Wang [122]	2012	80,00	78
Park [93]	2012	66,90	9
Desai [24]	2012	88,00	50
Ikink [58]	2013	40,00	46
Quinn SD [101]	2013	54,92	34
Liang SN [76]	2013	62,86	21
Fan R [31]	2013	62,00	80
Mindjuk [85]	2014	88,70	252
Himbadindu Y [52]	2014	70,00	32
Park [94]	2014	62,70	79
Tung SL [118]	2016	52,70	40
Ichikawa [57]	2019	48,00	11
Li [75]	2020	81,9%	381
Yu [127]	2021	58,9%	2179
Gong [44]	2022	87,5%	1352
Huang [55]	2022	82,7%	30

Interessanterweise ist bis zum Jahr 2012 die Höhe der NPV- Ratio häufig noch recht gering, in der Regel unter 60%. Mit den Jahren 2012 bis 2022 steigt die Erfolgsrate größtenteils auf Werte über 60% und erreicht sogar in einigen Veröffentlichungen sehr gute Ergebnisse mit über 80%.

Gründe dafür sind wahrscheinlich die bessere technische Ausstattung (z.B. Entwicklung des ExAblate 2100 Systems, Modifikationen in der Sonifikationsgröße, der Energiedeposition und Schallwegverbesserungen), sowie das zunehmende Bewusstsein über Risikofaktoren und Faktoren für bessere Therapieergebnisse. Die Lernkurve, liberalere Behandlungsprotokolle sowie gute Abstimmung in Zentren werden weitere Gründe für den Therapieerfolg sein.

Mindjuk et al. beschreibt schlechtere Ergebnisse für die NPV- Ratio bei Septierungen und Heterogenitäten. Schlechtere Ergebnisse werden auch bei dominanten Kontrastmittelanreicherungen, großen Abstand von Myom zur Haut, geringer Distanz zum Os sacrum (< 3 cm) und bei subseröser Komponente beschrieben. [85]

Gizzo et al. beschrieb 2014, dass eine höhere NPV- Ratio mit einer besseren Volumenreduktion des Myoms sowie einem höheren Symptomrückgang vergesellschaftet ist. [43]

Morita et al. zeigte ebenfalls in 2008, dass es eine signifikante Korrelation zwischen Zunahme der NPV- Ratio und der Myomvolumenreduktion nach Behandlung gibt. [87]

Die NPV- Ratio ist damit, vergleichbar mit dem primären Erfolg in dieser Studie, der dominierende Faktor in der Beurteilbarkeit der Therapieeffizienz. Wichtig ist hierbei, dass dieser Wert auch mit dem Symptomrückgang korreliert, da die Myomvolumenreduktion nicht erklärtes Ziel der Behandlung ist. Die Symptombefreiheit bzw. signifikante Symptomreduktion wird als Behandlungsziel definiert. Hier ist die Korrelation mit einem direkt postinterventionell messbaren Ergebnis im Sinne der NPV- Ratio, dass mit der Symptomeffizienz zusammen hängt ein hilfreicher Erfolgsparameter für den Therapeuten.

In der Studie aus Dachau lag die durchschnittliche NPV- Ratio bei 88,7%. In diesem Kollektiv lag sie bei 63%. Insgesamt hatten in Dachau 202 Patienten (80,2%) eine NPV- Ratio über 80%. Verglichen mit den vorliegenden Fällen gelang dies bei 123 Patientinnen (36%). [85]

Eine NPV- Ratio größer als 80% zeigt im Verlauf eine bessere Myomvolumenreduktion als eine NPV- Ratio < 80%. [6]

Um eine klinische Erfolgsrate von 80% und mehr zu erreichen, muss eine NPV- Ratio von mehr als 80% angestrebt werden. In der Dachauer Studie wurde diese NPV- Ratio als Schwellenwert für einen Behandlungserfolg definiert. Auch in dieser Studie wurde ein optimales Therapieergebnis mit einem primären Therapieerfolg von 0,2 (entspricht einer NPV- Ratio von 80%) definiert. Diesen Schwellenwert erreichen etwas mehr als ein Drittel der Patientinnen (36%, 123 Fälle). Setzt man diesen Wert als Richtwert ein, so erreicht man damit die besten Erfolge für die Myomvolumenreduktion, die Symptombefreiheit und für den Langzeiterfolg. Dann sind die Patientenselektionskriterien jedoch eng zu stellen. Damit würde die MRgFUS- Therapie in dieser Studie nur einem Drittel der Patientinnen zu Verfügung stehen. Da der Beschwerderückgang jedoch über alle Therapieerfolgsgruppen vorhanden war und vergleichbar gut, wäre es nicht adäquat, den restlichen Patientinnen trotz suboptimaler Voraussetzungen die Therapie zu vorzuenthalten. Wenn Patientin und Therapeut in einem Individualkonzept die MRgFUS- Therapie als geeignetes Therapieinstrument bewertet, muss die Patientin über die Prognose und über etwaige Reinterventionsmaßnahmen aufgeklärt werden. Dann kann eine MRgFUS- Therapie mit einem Ergebnis von mehr als 0,2 im primären Erfolg bzw. eine NPV- Ratio von weniger als 80% vertreten werden. Das Patientenkollektiv dieser Studie war sehr heterogen und zeigte dennoch einen guten Beschwerderückgang über alle Gruppen.

4.4 Posttherapeutischer Verlauf

4.4.1 Symptome nach erfolgter Therapie mit MRgFUS

Mindjuk et al. beschrieb eine Häufung von posttherapeutischen Ödemen bei Messung einer dickeren subkutanen Fettschicht. In diesem Kollektiv gaben Patientinnen, die eine erhöhte subkutane Fettschicht hatten (im Mittel 16,8 mm) nicht mehr posttherapeutische Schmerzen an, als Fälle mit geringerer Fettschicht (im Mittel 15,3 mm). Eine adipöse Patientin zeigte nach Therapie einen thermischen Schaden der Bauchhaut, wie unter 2.7 beschrieben.

Nachweislich hatte die Dicke der subkutanen Fettschicht keinen Einfluss auf das Therapieergebnis. Es sollte aber ein Parameter sein, der bei der Nachsorge und der Aufklärung der Patientin eine Rolle spielen sollte als möglicher Risikofaktor für postinterventionelle Symptome.

Auch konnte in diesem Kollektiv kein Zusammenhang zwischen Myomgröße und dem Risiko vermehrter postinterventioneller Schmerzen gesehen werden. Insgesamt zeigten postinterventionelle Beschwerden, egal ob Blutungen oder Schmerzen, keinen Zusammenhang zum Therapieerfolg.

4.4.2 Rückgang der Beschwerden im Verlauf

Die Beschwerderegredienz wird in vielen Studien mit einer Abnahme des Scores (UFSQOL) um 10 oder mehr Punkte definiert. [85] Dies wurde auch für die Untersuchung dieses Kollektiv angewendet. Dabei ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des Therapieerfolges und der subjektiven Beschwerdeverbesserung. Je größer der Beschwerderückgang mittels Punktwert im Beschwerdefragebogen gemessen werden konnte, desto besser war der Therapieerfolg. Frühere Ergebnisse zeigten einen solchen signifikanten Symptomverlauf bei 51- 91% der Patientinnen nach 12 Monats-follow- up. [110] [71] [59]

In der Studie von Mindjuk et al. gab es eine Beschwerderegredienz bei 93% Patienten. Vergleicht man weitere Veröffentlichungen so wird eine Reduktion des SSS (Symptom Severity Score) von 21- 73% angegeben. [48] [65]

Stewart et al. konnte 2007 einen signifikanten Symptomrückgang bei 359 untersuchten Patientinnen zeigen. Je höher das NPV, desto größer war der Symptomrückgang. Nach 24 Monaten hatten Patientinnen mit größerem NPV durchschnittlich 6 Punkte Symptomrückgang mehr. [114]

Fallberichte zeigen, dass es nicht unbedingt eine Korrelation zwischen Größe des abliierten Volumens und des klinischen Therapieerfolges und der Symptomlinderung geben muss. [42]

Eine Studie von Park et al. 2012 zeigte auf, dass die Symptomlinderung trotz einer guten Myomvolumenreduktion von 89% nur gering war. [104] Es gibt also Hinweise für guten Symptomrückgang bei geringer Volumenreduktion und umgekehrt. Hier müssen auch Placeboeffekte und andere Faktoren, die auf die Beschwerden Einfluss haben können (Veränderung der Hormonrezeptordichte, Hormonveränderungen im Alter, Schrumpfungstendenzen nach Therapie im Verlauf) diskutiert werden.

2016 wurde eine Studie von Jacoby et al. veröffentlicht, die lediglich 20 Patientinnen in eine randomisierte placebokontrollierte Studie einbrachten.

Dabei unterliefen 13 Patientinnen ein MRgFUS und 7 erhielten Placebo. 4 Wochen nach der Behandlung kam es in der MRgFUS- Gruppe im UFS- QOL zu einer 10-Punkte Regredienz und in der Placebogruppe zu einer 9- Punkte Regredienz im Fragebogen. Nach 12 Wochen differierten die Punktwerte besser (31- Punkte-Regredienz nach MRgFUS versus 13 Punkte nach Placebo). Allerdings lag die Myomvolumenreduktion nach MRgFUS bei 18%, ohne Volumenreduktion in der Placebogruppe. [59]

Hiernach lässt sich ableiten, dass einige Verbesserungen der myomspezifischen Symptome, insbesondere kurzfristig, auch mit Placeboeffekten erklärt werden können. Langfristig ist eine Symptomreduktion nach MRgFUS- Therapie jedoch nachweisbar.

4.4.3 Unerwünschte Ereignisse und Komplikationen

Ein Problem bei Myomen mit intrakavitärer oder submuköser Komponente ist, dass Myomanteile abgehen können und dass abdominelle Schmerzen, Blutungen oder Sekundärinfektionen auftreten können. Darüber müssen Patientinnen aufgeklärt werden. In einer Studie von Wang et al. 2012 wurden bei 58% der behandelten Fälle mit submukösen Myomen vaginale Nekroseabgänge von Myomgewebe nach 3 Monaten beschrieben [6].

In der Regel sind abdominelle und lumbale Schmerzen mit milder Analgesie gut beherrschbar. Es gibt zwei Fallberichte, in denen abdominelle Schmerzen aufgrund von Kontrastmittelakkumulation in die Muskulatur und subkutaner Haut entstanden. Ein Fall einer Venenthrombose mit längerem Krankenhausaufenthalt wurde ebenfalls berichtet.

Es wurden auch 2 Fallberichte mit Endometriosis nach MRgFUS beschrieben, die eine Hysterektomie erforderlich machten. [104]

Insgesamt sind die Raten von unerwünschten Ereignissen und Komplikationen auch in großen Fallzahlen gering. Allerdings gab es in diesem Kollektiv zwei schwere Komplikationen (irreversibler Plexusschaden und Darmperforation), die eine besondere Sorgfalt in Aufklärung und Durchführung dieser Therapie weiterhin erforderlich machen. Auch muss beachtet werden, dass das Endometrium einer thermischen Schädigung ausgesetzt wird und damit eine funktionelle Uterusschädigung zu diskutieren ist, insbesondere, wenn die Patientinnen jung sind.

4.5 Bewertung des Langzeitverlaufes

4.5.1 Ergebnisse für den Langzeiterfolg

Es ist wichtig, aus den Langzeit-follow-up Ergebnissen weitere Kriterien für eine wissenschaftliche und technische Fortentwicklung der MRgFUS- Behandlung zu ziehen. Aspekte sind hierbei die Erstellung eines geeigneten Erhebungsbogens für die Vorselektion, ein flächendeckendes Angebot für diese Therapiealternative und die Zusammenarbeit in interdisziplinären Zentren. Auf technischer Seite kann die Einbringung erweiterter Darstellungen von Myomcharakteristika (Elastografie, Texturanalyse) sowie die Weiterentwicklung der MRgFUS- Systeme (Optimierung der Gestaltung der Therapiezone, subkutane Temperaturmessung, weitere Optimierungen der Schallausrichtung) die Behandlungssicherheit und -effektivität verbessern. Schwierig erscheint im Kontext der Forderung nach randomisierten Studien in Zukunft, dass Patientinnen, die sich für Alternativbehandlungen wie einer MRgFUS- Therapie entschieden haben, möglicherweise einer chirurgischen Maßnahmen nicht offen gegenüber stehen. In den Vorgesprächen mit MRgFUS- Patientinnen sind die Erwartungen häufig hoch (Organerhalt, ambulante Therapie, schnelle Rekonvaleszenz). Ob sich Patientinnen, die für eine MRgFUS- Therapie in Frage kommen, sich im Rahmen einer Studie ohne weiteres der Zuteilung zu einem alternativen Therapieregime unterziehen, ist fraglich. Dennoch sollten weitere vergleichende Studien erfolgen, um den Stellenwert der MRgFUS- Therapie in den Behandlungsalgorithmus besser einfügen zu können.

Ein positiver Aspekt der MRgFUS- Therapie ist deren relativ risikofreie Wiederholbarkeit. Nach etwa 3 bis 4 Monaten kann mit einem Großteil des Erfolges bezüglich Symptomlinderung gerechnet werden. Je nach klinischem Verlauf kann nach der 6- monatigen Nachsorge eine Reevaluation erfolgen, um Patientinnen, die möglicherweise von einer 2. FUS- Therapie profitieren, zu ermitteln. Dies könnte zur Verbesserung von Langzeiterfolgen und zu geringeren Reinterventionsraten beitragen. In dieser Studie ließ sich eine Reduktion des Myomvolumens, der Nekrosezone und ein auch über die Jahre anhaltender Beschwerderückgang nachvollziehen. Daher sollten Patientinnen, die nach MRgFUS- Behandlung in diesen Parametern nicht zufriedenstellend beurteilt werden in der Nachsorge frühzeitig über eine erneute Behandlung aufgeklärt werden, um den Langzeiterfolg zu verbessern.

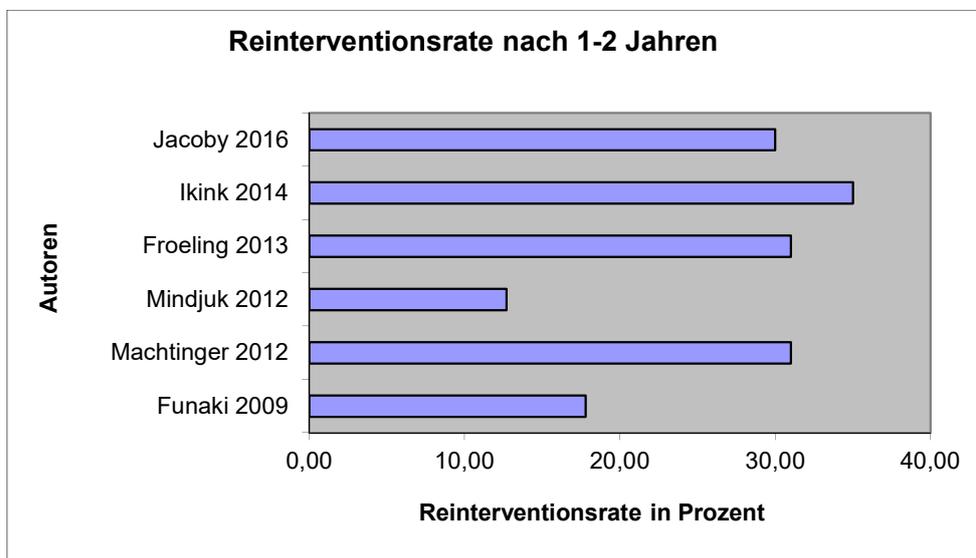
Ein Augenmerk ist die Blutungskontrolle nach MRgFUS. Hier ergab eine chinesische Studie von Fan et al. 2013 an nur 23 Pat., dass es im 12 Monats- follow up zu einer signifikanten Zunahme des Hämoglobins gekommen war, bei signifikanter Beschwerderegradienz.(Hb vor Therapie 87g/l, Hb nach Therapie 112g/l, $p < 0.01$) [31] Die Anämiebehandlung könnte daher in die Entscheidung für oder gegen eine MRgFUS- Therapie einfließen.

Es wird diskutiert, ob die Induktion einer Nekrose im Myom zu Anregung von Entzündungsreaktionen und damit zu unerwünschten immunologischen Prozessen bis hin zur Kokarzinogenese führen kann. Es gibt diesbezüglich bisher keine Hinweise. Es bleibt aber ein relevanter Faktor, der in Langzeitbeobachtungen zu berücksichtigen bleibt. [2]

4.5.2 Reinterventionsrate nach MRgFUS- Therapie

Zu den Reinterventionsraten kann aus diesem Kollektiv wenig gesagt werden, da es dazu keine systematische Erhebung gab. Aus den Ergebnissen anderer Studien kann dies aber beurteilt werden.

Abbildung 32: Ergebnisse der Reinterventionsraten nach 1- 2 Jahren aus verschiedenen Studien



Aufgrund von unterschiedlicher Patientenselektion, bestimmten Therapieprotokollen und der technischen Voraussetzungen und damit heterogenen Werten für die NPV-Ratio sind die Reinterventionsraten schwankend.

In diesen kürzeren Beobachtungszeiträumen bis zu 2 Jahren finden sich Reinterventionsraten zwischen 12,7% (Mindjuk et al.) und 35% (Ikink et al.). Gründe für diese Unterschiede liegen in folgenden Erkenntnissen: Sowohl Mindjuk et al. als auch Stewart et al. zeigten eine Abhängigkeit zwischen Reinterventionsrate und Therapieerfolg, gemessen an der NPV- Ratio. Die Reinterventionsrate sinkt mit der Zunahme der NPV- Ratio. (OR 0.67 pro 10% NPV- Zunahme, 95% CI 0.53- 0.83). [85] [103] Dies bestätigte eine Studie von Quinn et al. in der die Reinterventionsrate im 5 Jahres- follow- up mit 58,64% auf 50% sank, wenn das NPV größer als 50% war. [102] Noch eindrücklicher beschreibt dies Machtinger et al. Bei einer NPV- Ratio von 10-20% lag die Reinterventionsrate bei 45%. Gelingt eine NPV- Ratio über 45%, so sinkt die Reinterventionsrate auf 15%. [79] Gorny et al. und Machtinger et al. beschrieben, dass neben der NPV- Ratio Patientencharakteristika wie höheres Alter und Myomcharakteristika wie hypointense, homogene Signalintensitäten mit einer geringeren sekundären Behandlungsnotwendigkeit einher gingen. [69] [79] Der Unterschied im Alter kann möglicherweise mit der postmenopausalen Myomvolumenreduktion begründet werden. [6] Machtinger et al. klassifizierte den Reinterventionsbedarf nach Risikofaktoren, wie Iso-, Hyperintensität und Heterogenität. Je nach Anzahl dieser Risikofaktoren unterschieden sich die Reinterventionsraten deutlich. Bei einem Risikofaktor 0 lag sie bei 16%, bei einem Risikofaktor von 1 bei 21% und bei 2 Risikofaktoren bei 57%. Die Gesamt-Reinterventionsrate lag bei 31% in einem follow up- Intervall von 6-53 Monaten Hier wird noch einmal der Therapieerfolg in Abhängigkeit zu Myomeigenschaften deutlich. [79] Weitere Faktoren waren die Therapieprotokolle und die damit geringeren NPV- Ratio- Ergebnisse. So therapierte Stewart et al. 2007 mit einem restriktiven Protokoll und technisch nicht so ausgereiften Systemen. Hier lag das NPV bei nur 3% über 70%, 63,5% der Patientinnen hatten ein NPV von weniger als 30%. Daraus resultierte eine Reinterventionsrate nach 2 Jahren von 50% [103] Auch in der Studie von Jacoby et al. von 2016 mit einer Reinterventionsrate von 30% nach 2 Jahren muss darauf hingewiesen werden, dass die Myomvolumenreduktion um 18% nicht im üblichen Durchschnitt anderer Studien liegt, sondern geringer.

Die Reinterventionsraten scheinen auch mit dem Zeitintervall zu zunehmen. Sowohl bei Gorny et al. als auch bei Froeling et al. konnte diese Beobachtung bestätigt werden. Der Anstieg war im ersten Jahr deutlich geringer als in den Folgejahren, wie folgende Daten zeigen:

- Gorny et al.: Reinterventionsrate nach 12 Monaten: 4%, nach 24 Monaten: 13%, nach 36 Monaten: 19%, nach 48 Monaten: 23%. [6]
- Froeling et al. 2013: Reinterventionsraten bis 30% nach 24 Monaten und 31 % nach 30 Monaten

Es gibt einige Vergleichswerte zwischen UAE und MRgFUS bezüglich der Reinterventionsraten. Hier waren die Raten nach UAE bei Ikink, Froeling und Kim et al. besser als nach MRgFUS. Die Daten stammen von 2011- 2014. Die Reinterventionsraten für UAE und MRgFUS sind dabei sehr unterschiedlich. Nach UAE werden Raten zwischen 12 und 25% beschrieben. Nach MRgFUS zwischen 31 und 67%. [58] [35] [65] Damit ergab sich bei Ikink et al., dass MRgFUS Patientinnen ein um 7,1- fach erhöhtes Risiko für Reinterventionen nach 12 Monaten hatten im Vergleich mit Patientinnen, die mit UAE behandelt wurden. [58]

Das heißt die Langzeiteffekte bei MRgFUS sind schlechter als bei UAE. [6]

Anzumerken ist hierbei, dass die Patientinnen mit FDA Richtlinien behandelt wurden, die nur eine limitierte Ablation von 50% oder ein Myomvolumen von maximal 150 ml erlaubten. Kim et al. behandelte mit dem ExAblate 2000- System [112] [65]

Die nächste Tabelle stellt dies noch einmal dar. Diese von Professor Römer im Buch „medikamentöse Myomtherapie“ zu findenden Daten zeigen für MRgFUS- Behandlungen deutlich schlechtere Ergebnisse als für alle anderen Therapieformen. Mit einer entsprechenden Vorselektion, wie bei Mindjuk et al. beschrieben können solch hohen Reinterventionsraten möglicherweise vermieden werden.

Tabelle 34: Myomtherapien und Reinterventionsrate in Prozent nach 5 Jahren [107]

Studie (Fallzahl)	Myomenukleation	Endometriumphablation	UAE	MRgFUS
Davis 2018 (35631)	19%	33%	24%	-
Sandberg 2018 (17789)	12,2%	-	14,4%	53,9%

Andere Autoren beschreiben in längeren Zeitintervallen nach 5 Jahren Reinterventionsraten nach Myomektomie von 4- 23%, je nach Publikation. Nach UAE gibt es Raten zwischen 28- 34%. Nach 4 Jahren beschreibt Gorny et al. eine Reinterventionsrate nach MRgFUS von 23%, nach 5 Jahren wurde im St. Mary Krankenhaus in London noch eine Reinterventionsrate von 50% angegeben, unter Therapie mit dem ExAblate 2000 System. [100]

Es bleibt zu hoffen, dass die Reinterventionsraten nach technischer Weiterentwicklung des MRgFUS nicht in diesem Bereich bleiben. Ansonsten lässt sich eine zeitliche Kopplung zu höheren Reinterventionsraten vermuten, die möglicherweise durch Revaskularisation, Wachstum des vitalen Restmyomvolumens und durch Rezidive erklärt werden kann. Ein reproduzierbarer Reinterventionsbedarf von 50% im Langzeitverlauf wäre ein großer Nachteil dieser Therapie und wäre doppelt so hoch im Vergleich zu den Alternativmethoden. Dann ist auch die Kosteneffektivität erneut zu diskutieren.

4.6 Bewertung der Methode

4.6.1 Limitationen des Verfahrens

Bei einer sorgfältigen Selektion der Patientinnen kommen nur wenige Patientinnen für die Behandlung mit MRgFUS in Frage. Behera et al fand 2010 in nur 16% von 169 symptomatischen Uteruspatientinnen die Kriterien für ein MRgFUS erfüllt [17]. Allerdings muss hier beachtet werden, dass Hauptgründe für den Ausschluss der Behandlung finanzielle Gründe und der Wunsch nach Fertilitätserhalt waren. Ferner wurden als Ausschlusskriterien zu große Myomvolumina und eine intrakavitäre Lage beschrieben.

Auch wenn die Finanzierung in Deutschland von der Krankenkasse weitestgehend getragen wird und der Fertilitätserhalt mittlerweile kein Ausschlusskriterium mehr darstellt, ist die Begrenzung auf geeignete Voraussetzungen zur Therapie eine wichtige Limitation des Verfahrens.

Bestätigung fanden diese Zahlen auch bei Fröling et al. 2013, der bei prämenopausalen Patientinnen mit symptomatischen Myomen in 99,2% die Indikation für eine UAE gegeben sah, aber nur bei 38% die Kriterien für eine erfolgreiche MRgFUS- Therapie. Hier lag das Hauptausschlusskriterium bei der Detektion von Darminterponaten. Auf der anderen Seite sieht man, dass sich von 2010 bis 2013 die Anzahl der Patientinnen, die für eine MRgFUS- Therapie in Frage kamen erhöhten (von 16% auf 38%), so dass sicherlich auch die therapeutische Erfahrung und Fortentwicklung der technischen Möglichkeiten eine Rolle spielt. [17]

Die derzeitige Standardmethode zur Behandlung eines symptomatischen Uterus myomatosis ist die chirurgische Intervention.

Wenn sich alternative Verfahren gegen die chirurgischen Verfahren als Standardverfahren durchsetzen sollen, muss man erwarten, dass sie hinsichtlich der Symptomlinderung oder -freiheit vergleichbare Ergebnisse erzielen. Bei multiplen Myomen ist nicht sicher welches Myom für die Hauptbeschwerden verantwortlich ist. Hier sind dem MRgFUS Grenzen gesetzt. Dies trifft bei einer Myomektomie, wenn nicht alle Myome entfernt werden können, allerdings in gleicher Art und Weise zu.

4.6.2 Vorteile der Methode

Zusammenfassend sollten noch einmal die Vorteile einer Therapie mit MRgFUS beleuchtet werden. Die Therapie kann ambulant ohne Hospitalisation mit geringer Komplikationsrate durchgeführt werden. Es besteht aufgrund der Nutzung des MRT keinerlei Strahlenexposition. Die Rückkehr zur normalen Alltagaktivität ist innerhalb eines Tages möglich. Die Sedierungsnotwendigkeit ist gering, eine Kommunikation zwischen Therapeut und Patientin jederzeit möglich. Ein gutes Sicherheitsprofil ist bewiesen. Die Therapie ist auch geeignet für anämische Patientinnen und chirurgische Risikopatientinnen. Das MRgFUS ist effektiv, nicht invasiv und fertilitätserhaltend. Die Behandlung hat bisher keinen negativen Einfluss auf die Ovarialfunktion gezeigt.

Eine Studie hat 2014 gezeigt, dass die Ovarialfunktion gemessen am Anti- Müller-Hormonspiegel tatsächlich vor und 6 Monate nach Therapie sich nicht signifikant ändert. Lee et al. beschrieb, dass die Spiegel im Mittel bei $2,11 \pm 2,66 \mu\text{g/l}$ vor und $1,84 \pm 2,57 \mu\text{g/l}$ nach Therapie lagen und somit keine signifikanten Unterschiede zeigten. Dies gilt neben den Uterusmyomen auch für in dieser Studie behandelten Patientinnen mit einer Adenomyosis uteri. Insgesamt wurden 97 Patientinnen untersucht. [58]

Ein großer Vorteil in der Behandlung mit MRgFUS liegt in der geringen Komplikationsrate, wie unten stehende Tabelle zeigt. Dabei ist ein Mittelwert aus verschiedenen Studien (je nach Therapieform 5-16 Studien) heran gezogen worden. Hier ist die Komplikationsrate von MRgFUS sehr niedrig und vergleichbar mit den operativen Maßnahmen. Die UAE zeigt hier deutlich höhere Komplikationsraten.

Tabelle 35: Komplikationsraten der verschiedenen Myomtherapien [107]

Myomtherapie	Myomektomie	UAE	MRgFUS	Hysterektomie
Komplikationsrate (Fallzahl)	7,9% (3479)	16,8% (1154)	6% (298)	4,1% (439)

4.6.3 Nachteile und Herausforderungen der Methode

Die Behandlung ist aufgrund ihrer Dauer ein Kostenproblem. Da es einen relativen Mangel an vergleichenden Daten gibt, kann dies ein Hindernis sein, um die Anwendung von MRgFUS weiter zu verbreiten. Dies mag einen Einfluss auf die Entscheidung der Krankenkassen haben, dieses Verfahren anzuerkennen und eine Kostenübernahme dieses potentiell kostenintensiven Verfahrens flächendeckend anzubieten. Die limitierte Verfügbarkeit wird in vielen Fällen die therapeutische Anwendung bei geeigneten Patientinnen verhindern. [6]

Aktuell ist es so, dass die Behandlung mit MRgFUS nicht bei jeder gesetzlichen Krankenkasse im Leistungskatalog enthalten ist. Zum Teil können Krankenkassen durch Anträge Einzelfallentscheidungen zur Kostenübernahme führen. Es ist aber nicht sicher, ob die Kosten in der gesamten Höhe übernommen werden. Die privaten Krankenkassen übernehmen die Kosten teilweise, in einigen Fällen auch ganz. Die Kostenaufstellung und die Auseinandersetzung mit den Krankenkassen ist sicherlich ein Hindernis für die Weiterverbreitung und auch patientenseitige Annahme des Verfahrens. Die Therapiekosten betragen 4100- 4200 Euro (Dr. Matzko, Dachau).

Ein Nachteil ist, dass das Myomgewebe nach Behandlung in situ verbleibt und nicht wie bei einem operativen Eingriff entfernt wird. Ähnlich wie bei der UAE können damit Komplikationen wie Infektionen des nekrotisch gewordenen Gewebes auftreten.

Außerdem kann es nach MRgFUS zu einem Myomabgang über die Cervix kommen. In einer Studie von Jeong et al. 2016 fand dies bei 6 von 157 behandelten Patientinnen statt. Diese mussten anschließend mit einer hysteroskopischen Myomektomie behandelt werden. [60]

Eine Studie von Kim 2017 beleuchtet bei 117 Patientinnen mit submukösen Myomen nach MRgFUS zu messenden Endometriumschäden. Hier wurden verschiedene Läsionsstärken gesehen (kontinuierliches unbeschädigtes Endometrium, punktuelle Läsionen und Läsionen bis zu einer Diskontinuität von über 1cm Dicke). Bei weniger als der Hälfte der Patientinnen fand man überhaupt endometriale Läsionen. 37 Myome zeigten Schäden, die nachbeobachtet wurden. Erfreulicherweise verbesserten sich 30 davon im 3- bis 12- monatigen follow up und zeigten eine endometriale Spontanheilung. Dennoch bleibt hier zu vermerken, dass endometriale Schäden gerade im Zusammenhang mit Kinderwunsch kritisch zu sehen sind und selbst nach Rückgang der Läsionen die funktionellen Veränderungen des Endometriums nicht geklärt sind. Langzeitfolgen der endometrialen Strukturveränderungen müssten noch intensiver untersucht werden. [2] Das Einhalten eines 1 cm großen Sicherheitsabstandes bei der Behandlung von submukösen Myomen sollte daher beachtet werden.

In einem Fallbericht von Geraci et al. 2017 zeigte ein unbehandeltes, kleines Myom, welches im Nahfeld lag, nach der Behandlung keine Perfusion.

Hier wurde die Hypothese geäußert, dass es entweder zur Schädigung myomversorgender Gefäße beider Myome (des behandelten und nicht behandelten Myoms) gekommen ist oder dass es zu einem passageren Vasospasmus der Gefäße des nicht behandelten Myoms kam. Dies ist wahrscheinlicher, da in der MRT Kontrolle im follow up eine normale Perfusion des nicht behandelten Myoms zu sehen war. Dieser Effekt sollte beachtet werden, falls es in den Kontrolluntersuchungen zu Irritationen kommt, welches der Myome behandelt wurde. [42]

Der kritischste Punkt der Behandlung sind die thermischen Schäden, die, insbesondere wenn sie persistieren (in unserer Studie gab es einen Fall einer persistierenden Peroneusschädigung), zu erheblichen Beeinträchtigungen führen.

Dies ist insbesondere auf dem Hintergrund der prognostisch günstigen und gutartigen Erkrankung zu sehen.

4.6.4 Vergleich mit anderen Behandlungsmethoden

In einer Publikation hat Ikin et al. 2014 gezeigt, dass eine SSS- Reduktion sowohl bei UAE als auch bei MRgFUS für beide Gruppen signifikant ist. Es zeigte sich jedoch, dass UAE eine bessere Symptomreduktion als MRgFUS aufwies. Wie schon erwähnt ergab sich auch eine bessere Reinterventionsrate bei allerdings restriktiveren Behandlungsprotokoll für die MRgFUS- Therapie. [58]

Tan et al. hat in einem multidisziplinären Zentrum die verschiedenen Behandlungsmethoden verglichen. Dabei scheint die MRgFUS- Therapie insbesondere für Patientinnen mit Fertilitätserhalt, bei kleinen, nicht hyperintensiven und nicht gestielten oder nicht degenerativen Myomen geeignet zu sein. Auch multiple Myome bis zu einer Anzahl von 5 können gut behandelt werden. Einzelne dominante Myome kleiner als 10 cm sind ebenfalls gut geeignet. [116]

Bei dem Wunsch des Fertilitätserhaltes kommt auch die Myomektomie in Frage. Diese ist vor allem geeignet bei kleineren (< 4 cm) Myomen mit intrakavitärer Lage oder gestielten Myomen. Signifikante Komorbiditäten sollten vor dem chirurgischen Eingriff ausgeschlossen werden.

Für sehr große Myome ohne Wunsch des Fertilitätserhaltes kommt als nichtinvasive Methode die UAE in Frage, für Therapieversager der nichtinvasiven Methoden die Hysterektomie.

Basierend auf der aktuellen Evidenz ist der ideale Patient für eine MRgFUS- Therapie älter, mit geringer Anzahl und geringem Volumen von Myomen, in der T2-Wichtung hypointens und homogen kontrastmittelaufnehmend und mit uneingeschränktem Weg von der Haut zum Myom. [6]

Banard et al. zeigte in einer prospektiven randomisierten kontrollierten Studie, die MRgFUS mit UAE verglich, dass Frauen eine längere Rekonvaleszenzzeit und mehr Medikamentenbedarf hatten nach UAE [6]

Eine andere Studie, die 2018 von Mohr- Sasson et al. veröffentlicht wurde, verglich 154 Patientinnen (Behandlungszeitraum (1/2012- 1/2017)) mit laparoskopischer Myomektomie (64 Fälle) mit Patientinnen, die sich einer MRgFUS- Therapie unterzogen (68 Fälle).

Dabei stellte sich heraus, dass sowohl die Reinterventionsrate, als auch der Symptomverlauf und die Lebensqualität in beiden Gruppen vergleichbar waren. Die Patientengruppen waren unterschiedlich. Die Myomektomie- Patientinnen waren jünger und hatten multiplere Myome. Die Reinterventionsrate unterschied sich nicht signifikant, auch wenn sie nach einem follow up von etwa 3 Jahren nach Myomektomie mit 7,8% geringer ausfiel als nach MRgFUS mit 13,2%. [86]

Bei der Vergleichsmethode ist zu beachten, dass der Patientenwunsch mehr zu nichtinvasiven Therapien führt. In einem 2019 herausgegebenen Buch von Prof. Römer wurde das Vorgehen für ein operatives Vorgehen bei Myomen arztseitig auf 85%, patientenseitig auf 5% eingeschätzt.

Die standardisierten Methoden sind flächendeckend verfügbar. Die Alternativmethoden nicht. Die Myomtherapie wird, wie in anderen Fachgebieten auch, zunehmend ein Gebiet der Interdisziplinarität und des individuellen Patientenkonzeptes, in dem jedes Behandlungsangebot nach seinen Vor- und Nachteilen Anwendung finden sollte.

4.7 Schwangerschaft und MRgFUS

Die Fertilität nach MRgFUS- Behandlung ist nicht klinisch evaluiert in randomisierten, kontrollierten Studien. [6] Die Expertenmeinung des 4. Radiologischen-gynäkologischen Expertentreffens zur Beurteilung von MRgFUS in Deutschland kam wegen mangelnder Evidenz zu der Einschätzung, dass eine MRgFUS Therapie weiterhin vor gewünschter Schwangerschaft nicht anzuraten sei.

Es existieren bisher wenige Fallberichte (u.a. Rabinovici et al, Qin, Hanstede) von erfolgreichen Schwangerschaften nach MRgFUS. Die durchschnittliche Konzeptionsdauer nach MRgFUS betrug 8 Monate. Rabinovici et al. beschrieb 54 Fälle von Schwangerschaft nach MRgFUS von 51 Patientinnen, bei denen in 41% eine Geburt zum errechneten Termin mit 64% vaginaler Entbindung möglich war. Die Fehlgeburtenrate in dieser Patientenfallzahl lag bei 26% (14 Fälle). 13% der Schwangerschaften wurden elektiv beendet. Die Fallzahl ist aber zu gering um seltene aber bedeutsame Ereignisse wie Uterusruptur oder Plazentaabstoßung ausreichend zu beschreiben. [17] Ebenso kann keine Aussage über etwaige endometriale thermische Schädigungen nach MRgFUS gemacht werden, da diese Therapieoption bisher bewusst nach abgeschlossener Familienplanung eingesetzt wurde und Kinderwunschpatientinnen daher nicht ausreichend beurteilt werden können.

Vergleicht man die Ergebnisse mit geringer Fallzahl mit den in der Literatur zu findenden Angaben über Geburten- und Abortenrate nach Myomektomie (48%, 23%) und nach UAE (19%, 64%) , so unterscheiden sich die Ergebnisse mit 41% Geburten- und 26% Abortrate nach MRgFUS nicht erheblich voneinander.[6]

Angesichts dieser Daten wurde versucht, die neue Generation des ExAblate 2100 Systems mit der Zulassung für Kinderwunschpatientinnen bei der FDA zu beantragen. Dies wurde aber mit dem Hinweis auf die fehlende Datenlage mit randomisierten, kontrollierten Studien nicht zugelassen. In den USA besteht auch für die neue Generation nur eine Zulassung für Patientinnen mit beendeter Familienplanung. Auch wenn Myome nur in seltenen Fällen der alleinige Grund für eine Infertilität darstellen, gibt es in einem Review von Clark et al. einen Einzelfallreport über eine infertile Patientin, die nach fehlgeschlagener Insemination sich einer MRgFUS Therapie eines submukösen, intramuralen Myoms unterzog und danach unkompliziert schwanger wurde. Die Konzeptionsdauer betrug 3 Monate. Die Patientin entband vaginal zeitgerecht.

Auch gelang eine in- vitro- Fertilisation nach MRgFUS mit erfolgreicher Schwangerschaft.

Die MRgFUS- Behandlung konnte also in diesen Fällen Myome reduzieren mit Erhalt der endometrialen Architektur wodurch für die Patientinnen die Möglichkeit bestand schwanger zu werden. [17] Da dies Einzelfallberichte sind kann daraus keine allgemeingültige Aussage getroffen werden. Insgesamt liegen nur limitierte Daten vor und der zeitliche Abstand einer idealen In vitro Fertilisation nach MRgFUS ist nicht bekannt.

Es gibt eine interessante Publikation von Bohlmann et al aus dem Jahre 2014, die sich intensiver mit Fertilität und Schwangerschaft im Rahmen von MRgFUS auseinandersetzt.

Letztlich sind keine schwerwiegenden Komplikationen im Rahmen von Schwangerschaften nach einer MRgFUS- Therapie beschrieben worden. Möglich sind aber eine Reihe von denkbaren Folgen der MRgFUS- Therapie. Es wird beispielsweise die Tatsache diskutiert, dass die MRgFUS- Behandlung kleinste Gefäße schädigt. Bei submukösen Myomen, die endometriumnah ablatiert werden, kann dadurch die Architektur und Funktionalität des Endometriums gestört werden. Fruehauf et al. hat 2008 beschrieben, dass es zu morphologischen Veränderungen des Endometriums kommt, wenn dieses direkt sonifiziert wird.

Ferner können Narbenbildungen oder Umbauprozesse, die durch die Nekrosebildung im Myomgewebe entstehen zu einer Gewebsveränderung des Uterus führen, welches möglicherweise Einfluss auf die Kontraktilität hat oder auch zu nicht wehenstabilen Gewebezonen führen kann. Auch die durch Beseitigung oder Verkleinerung des Myoms ausgelöste Uteruslageveränderungen könnte möglicherweise negative Folgen auf eine Schwangerschaft oder den Geburtsvorgang haben. Ebenso sind Adhäsionsbildungen im Cavum uteri denkbar, wenn Myomgewebe abgeht, wie nach MRgFUS- Therapien beschrieben. Analog dazu gibt es Berichte nach UAE- Therapien. Dies kann ein Risikofaktor für uterine Sterilität sein. [7]

Darüber hinaus wäre durch eine unbeabsichtigte Sonifikation eine Tuben- oder Ovarienstörung denkbar. Eine chinesische Arbeitsgruppe zeigte dies im Rahmen eines hormonpositiven Mammakarzinoms mit einer gezielten Ovarienablation mittels MRgFUS. Es resultierte ein gewünschter permanenter Funktionsverlust des Ovars. Da es aber während der MRgFUS- Therapie eine dauerhafte MRT- Kontrolle gibt, scheint eine unbeabsichtigte Sonifikation von Ovarien sehr unwahrscheinlich.

Im Gegensatz zur Myomembolisation liegen aufgrund der MRT- geführten Technik keine Strahlenbelastungen gegenüber den Keimdrüsen und somit keine Mutagenität des Eingriffes vor.

Inwieweit den Patientinnen daher nach MRgFUS- Therapie zu einem schwangerschaftsfreien Intervall zu raten ist, bis Umbauprozesse abgeschlossen sind, kann nicht beantwortet werden.

Es gibt Einzelfallberichte, in denen nach kurzen Zeiten zwischen Konzeption und MRgFUS Schwangerschaften erfolgreich ausgetragen werden. In Deutschland wird nach Expertenmeinung (4. Radiologisches- gynäkologisches Expertentreffen) zu einem mindestens 6 monatigen konzeptionsfreien Intervall nach MRgFUS geraten.

Bezüglich der Komplikationen, wie Abort, Sectio und Frühgeburt zeigen sich folgende Verhältnisse:

Tabelle 36: Überblick über die Abort-, Sectio- und Frühgeburtenraten bei unterschiedlichen Risikofaktoren

	Nach MRgFUS	Myompatientinnen unbehandelt	Deutsches IVF- Register	Normalbevölkerung
Fallzahlen	101	1121	13841	
Abortanzahl	18	185	2564	
Abortrate	17,8%	16,5%	18,52%	10- 15% ¹
Sectorate	33,3%	48,5%	25,9%	31,8% ²
Frühgeburtenrate	5,9%	16%	9,1%	8,6% ³

¹ Hosang B. Abort- Verlaufsformen. Geburtshilfe Frauenheilkd 2013; 73(3): 213- 217

² Statistisches Bundesamt (2014). Krankenhausstatistik- Grunddaten, Entbindungen in Krankenhäusern

³ IQTIG: Qualitätsreport 2016. [https:// www.iqtig.org/ downloads/ ergebnisse/ qualitaetsreport/ IQTIG_Qualitaetsreport-2016.pdf](https://www.iqtig.org/downloads/ergebnisse/qualitaetsreport/IQTIG_Qualitaetsreport-2016.pdf) (Stand 18.11.2019).

Demnach kann bezüglich der Abortrate und Sectorate in etwa ein Vergleich mit der Gesamtbevölkerung gezogen werden, die Werte lagen nur gering darüber, bei der Frühgeburtenrate sogar darunter. Die Werte sind vergleichbar mit unbehandelten und IVF- Patientinnen.

Es wird diskutiert, dass die erhöhte Sektiorate nach MRgFUS- Therapie dem Wunsch der Schwangeren und möglicherweise des behandelnden Arztes nach einem sicheren Geburtsablauf zugeschrieben wird. Eine erhöhte Blutungsneigung nach MRgFUS- Therapie postpartal wird nicht beschrieben. Im Gegensatz zur UAE, wo durch Plazentationsstörungen signifikant vermehrte peripartale Hämorrhagien beschrieben wurden, fand sich dies nach MRgFUS- Therapie in den Publikationen nicht.

Die Datenlage ist nicht ausreichend, um langfristige Aussagen zu Fertilitätsauswirkungen nach MRgFUS- Therapie abzugeben. Es gibt bisher aber noch keine gesicherten Hinweise auf eine Fertilitätsstörung nach MRgFUS- Therapie. [7] Letztlich bleibt bei Kinderwunsch und Notwendigkeit einer Myomtherapie zu empfehlen, dass nur Patientinnen mit strikter Ablehnung chirurgischer Eingriffe oder bei solchen Patientinnen, bei denen die chirurgische Intervention ein Risiko darstellt einer MRgFUS- Therapie alternativ zugeführt werden können. Bisher liegen keine Daten vor, die eine Ablösung der operativen Myomentfernung als Methode der Wahl bei Kinderwunsch durch die MRgFUS Therapie aufzeigen würden. [7]

In einem MRgFUS- Zentrum des St. Mary- Hospitals in England haben bis 2013 59 Frauen nach MRgFUS- Therapie gesunde Kinder zur Welt gebracht. Dabei konnten 38 Schwangerschaften vaginal entbunden werden, 21 wurden durch Sectio beendet. Die Fehlgeburtenrate von 20% entsprach der üblichen Rate der Normalbevölkerung. Es gab keine Berichte über Uterusrupturen, frühzeitigen Abgang, Plazentarupturen, abnorme Plazentaentwicklung oder fetale Entwicklungsverzögerung. Das Durchschnittsgewicht war mit 3,3 kg im Normbereich. Im Vergleich dazu fanden sich bei UAE in Studien mit höhere Frühgeburtenraten und ein niedrigeres Geburtsgewicht. [100]

Es gibt einen Fallbericht von Lozinski et al. 2019, der darüber berichtet, dass eine 37jährige Patientin mit MRgFUS behandelt wurde und sich im Nachhinein herausstellte, dass sie zum Zeitpunkt der Therapie bereits 10 ± 3 Tage post conceptionem war. Sie gebar ein gesundes Kind ohne Komplikationen. Die Auswirkungen der MRgFUS- Behandlung auf den Fetus sind nicht untersucht und ein negativer Schwangerschaftstest vor Therapie in jedem Fall anzuraten. [77]

Eine retrospektive Studie aus Polen von Lozinski et al. 2019 zeigte, dass von 276 Patienten, die von 4/2015- 5/2018 behandelt wurden, 20 Patientinnen schwanger wurden (7,25%). Bei allen Patientinnen, die schwanger wurden, wurde eine Symptomlinderung bei 80% der Fälle erreicht. Die anderen gaben keine Änderung an. Von den schwangeren Patientinnen erhielten 63,64% (=11 Pat.) eine Sectio. Diese Studie gab keine erhöhte Spontanabortrate oder Schwangerschaftskomplikationen an. Diese Autoren sehen daher einen Ansatz, dass die für sie ungerechtfertigte Kontraindikation für Frauen mit Myomen, die schwanger werden wollen und sich einer MRgFUS- Therapie unterziehen wollen, wegfallen soll. Angesichts der geringen Fallzahl an Schwangeren in dieser Studie bleibt dies aber weiterhin ein offener Diskussionspunkt.

4.8 Adenomyosis uteri und MRgFUS

Die FDA hat keine Zulassung für die Behandlung der Adenomyosis uteri mit MRgFUS gegeben. Außerhalb der USA fand MRgFUS auch Anwendung bei dieser Form und hat eine Effektivität in der Behandlung gezeigt. [108]

Yoon et al. beschrieb 2008, dass eine Adenomyosis uteri schwieriger zu behandeln sei. [90]

Polina et al. beschrieb 2012 zwei Fallberichte, in denen Patientinnen mit einer Adenomyosis uteri behandelt wurden (bei einem Fall zusätzlich zu einem Myom). Interessanterweise war im 6 Monats- follow- up die Symptomkontrolle bezüglich Blutungen, gemessen in einer 10 Punkteskala von 10 bzw. 8 Punkten auf Null zurückgegangen. Somit bestand eine komplette Symptomfreiheit nach MRgFUS- Therapie. Der SSS ist von 45 auf 25 und von 50 auf 24 Punkte in einem halben Jahr zurückgegangen. Außerdem war interessant, dass die NPV- Ratio mit 44% bzw. 63,8% (erster Wert von einer Patientin mit einer reinen Adenomyosis uteri- Behandlung) deutlich niedriger lag als bei der Myombehandlung mit 85,7%. Auch wenn dies Einzelfallberichte sind, zeigt es, dass möglicherweise Myome besser behandelbar sind, aber der Erfolg der Symptomkontrolle auch bei Patientinnen mit einer Adenomyosis uteri grundsätzlich möglich ist. [98] Dieses Ergebnis lässt sich aus diesem Patientinnenkollektiv bestätigen, in dem der Rückgang der Beschwerdesymptomatik, bei jedoch nur marginal schlechteren primären Erfolg, deutlich besser war. Die Behandlung von Patientinnen mit einer Adenomyosis uteri bezogen auf die Symptomkontrolle erscheint daher möglich. Da die MRgFUS- Therapie als Ziel insbesondere die Symptomkontrolle beinhaltet, ist die Reduktion der Beschwerdekategorie nach Therapie als günstiges Zeichen zu sehen, dass auch Patientinnen mit Adenomyosis uteri von dieser Therapie profitieren.

4.9 Malignität bei Uterustumoren und MRgFUS

Schon 2008 wies Yoon et al. darauf hin, dass das Risiko einer Malignität eine Rolle spielen sollte. [90] Daran anknüpfend muss gesagt sein, dass eine sichere Diagnostik mittels MRT zur Unterscheidung maligner von benignen Befunde nicht möglich ist. Es gibt lediglich Kriterien, die einen Malignitätsverdacht nahe legen, wie fehlende Abgrenzung vom Endometrium zum Myometrium sowie rasches Wachstum im Verlauf. Der Befund eines Uterussarkoms ist selten. Jedoch kann auch ein maligner Tumor wie ein benignes Uterusmyom imponieren und muss nicht die Wachstumstendenzen zeigen, die es als bösartig einstufen würde. Daher muss besondere Vorsicht in der Nachsorge erfolgen, um Veränderungen frühzeitig zu erkennen. Außerdem wären Verlaufskontrollen vor Therapie zu erwägen.

Jedes Myom, welches nicht symptomkontrolliert ist, ein schlechtes Ansprechen zeigt oder nach Therapie ungewöhnliche Pathologien oder Wachstumstendenzen zeigt, sollte engmaschig kontrolliert und gegebenenfalls histologisch gesichert werden bzw. chirurgisch abgeklärt werden.

4.10 Ausblick über Weiterentwicklungen und Möglichkeiten

4.10.1 Weiterentwicklungen für verbesserte Durchführbarkeit der Methode

Folgende Weiterentwicklungen zur verbesserten Durchführbarkeit sind berichtet worden und sollen im Folgenden erläutert werden:

- Vorbehandlung mit Myomvolumen- reduzierenden Substanzen
- Behandlung mit Oxytocin oder Oxytocinagonisten während MRgFUS- Therapie
- Mobile FUS- Einheiten
- Behandlung komplexer Fälle

Zur Verbesserung der Effektivität der Behandlung und um einen größeren Patientenkreis mit höherem Myomvolumen zu rekrutieren ist die Frage der Vorbehandlung mit myomreduzierenden Substanzen zu stellen. Eine Vorbehandlung mit GnRH- Analoga oder selektiven Progesteron- Rezeptor- Modulatoren kann eine Reduktion von Flüssigkeit und Blutgefäßen und eine Gewebssensibilisierung gegenüber thermischer Energie erzeugen. Es gibt Publikationen, die eine Einmalgabe von GnRH- Analoga vor Therapie geprüft haben mit gutem Erfolg. Die Einzeldosis kann vor MRgFUS- Behandlung die Therapie möglicherweise effizienter machen, ohne die Nebenwirkungen multipler Gaben zu beinhalten. [94]

In diesem Kollektiv ergaben sich für Myome, die mit Ulipristalacetat vorbehandelt wurden keine schlechteren Ausgangsbedingungen bezüglich der Signalintensität, wie möglicherweise durch die Verbesserung der Perfusion durch dieses Präparat zu erwarten gewesen wäre. Die Patientinnen, die mit Ulipristalacetat vorbehandelt wurden zeigten nur wegen der größeren Myomvolumina schlechtere Therapieergebnisse. Da die Myomgröße eine bedeutende Rolle für den Therapieerfolg spielt, kann eine Vorbehandlung bei einem Myomvolumen über 100 ml erwogen werden.

Um die Effektivität der MRgFUS- Therapie zu erhöhen haben zwei Studien, die 2014 und 2022 publiziert worden den Einsatz von Oxytocin bzw. dem Oxytocinagonisten Carbetocin während der Behandlung mit MRgFUS bei Adenomyosis uteri bzw. der Uterusmyombehandlung untersucht.

Die Studien haben 68 bzw. 30 Patientinnen während der Sonifikationen mit diesen Medikamenten behandelt, um durch die Uteruskontraktionen den Blutfluss bei Adenomyosis uteri bzw. im Uterusmyom zu senken. Dadurch gelingt es den Temperaturanstieg während der Sonifikation zu verbessern. Die NPV -Ratio war mit 80,7% und 91% nach Behandlung angegeben. Es wurde eine verbesserte Energieeffizienz mit reduzierter Sonifikationszeit beschrieben.

Selbstverständlich sind multiple Einflussfaktoren für ein solches Ergebnis zu beachten und die Fallzahlen waren klein. Dennoch sollten medikamentös unterstützende Maßnahmen in weiteren Studien untersucht werden, um die Effektivität weiter zu verbessern. [3][128]

Interessant ist auch ein Bericht, dass die MRgFUS- Therapie auf Grundlage einer Ultraschall- gesteuerten Einheit mobil zum Einsatz kommen kann. Fruehauf et al. berichten 2008 von der Möglichkeit eine ultraschallgestützte Einheit mobil zu verwenden mit geringer Therapiedauer (≤ 45 Min. pro Patient) und fehlenden unerwünschten Nebenwirkungen. Die Behandlungstiefe wurde mit 10 cm angegeben, 12 Pat. wurden behandelt. Anschließend erfolgte eine abdominelle Hysterektomie, die die erfolgreiche Koagulationsnekrose in dem behandelten Gebiet aufzeigte. Sicherlich ist mit der ultraschallgestützten Variante die Therapieüberwachung nicht so optimal möglich wie mit einer MRT- gesteuerten Einheit. Die Verfügbarkeit und Nutzung der Therapieoption kann damit aber gesteigert werden. [36]

Machtinger et al. hat in einem Fallbericht einer 48 jährigen Patientin mit multiplen abdominellen Voroperationen, multiplen Narben und Ileostoma dargelegt, dass mittels MRgFUS- Therapie eine Alternativmethode dieser stark symptomatischen Patientin möglich war. Hier wurde ein individualisiertes Therapiekonzept bei Ablehnen eines weiteren chirurgischen abdominellen Eingriffes vorgenommen. Dabei waren die sorgfältige präoperative Planung sowie die Maßnahmen zur Sicherung des Ultraschallfensters mit entsprechenden Lagerungstechniken eine Herausforderungen in diesem Sonderfall. Z.B. wurde eine besondere 24Stunden- Diät, eine exzentrische Lagerung, eine Hautverschiebung zur Narbenbeseitigung und eine Stomabeutelverlagerung durchgeführt. Es kam postinterventionell zu einer deutlichen Besserung des SSS von 93,8 auf 50 Punkten. Probleme bei der weiteren Stomaverwendung oder Narbenprobleme wurden nicht beklagt. [80]

4.10.2 Technische Weiterentwicklungen mit Möglichkeit der verbesserten Vordiagnostik

Möglicherweise kann die Weiterentwicklung der technischen Methoden zu einer Verbesserung der Nebenwirkungen führen. Die Thermometrie im ExAblate 2100 ist auf wasserhaltiges Gewebe wie Muskel, Myometrium und Myom ausgerichtet. Um die Hitzeentwicklung im subkutanen Fett zu minimieren wurden Versuche mit T2 gewichteten Temperaturmessverfahren an Tieren und Menschen durchgeführt, die in Aussicht stellen, dass zukünftig auch eine Messung der Temperatur im Fettgewebe möglich ist. Damit hätte man noch ein weiteres Kontrollelement zur Vermeidung von thermischen Nebenwirkungen. [92]

In einer Publikation von 2017 haben Hocquet et al. Texturberechnungen des Myomgewebes durchgeführt. Dabei ergaben einige Parameter einen signifikanten Zusammenhang mit dem Therapieerfolg, wie z.B. Signalstärke, Asymmetrie, Myomwölbung, Gleichförmigkeit, Winkel des Myoms, Maß der Entropie, durchschnittliche Entropie. Solche Berechnungsparameter erwiesen sich als bessere Prädiktoren als die Unterscheidung der Funaki- Typen. Möglicherweise können solche Berechnungsfunktionen in Zukunft die Selektion der Patientinnen weiter verbessern. [54]

2016 wurde von Kim et al. dargestellt, dass insbesondere submuköse intrakavitär gelegene Myome, die in der T2- Wichtung hypointens zur Darstellung kommen andere Merkmale zeigen, wenn ein zusätzliches Untersuchungsprotokoll berücksichtigt wird. Hier wurde eine kontrastmittelverstärkte, zeitlich hoch aufgelöste, fettgesättigte T1- gewichtete Sequenz mit automatischer Erstellung von Signalintensitäts- Zeit- Kurven durchgeführt. Dabei ergaben sich höhere maximale relative Anreicherungen bei intrakavitärer Lage als bei extrakavitärer Lage. Die T2- Wichtung konnte diese Perfusionsverhältnisse so nicht darstellen, die Myome waren in der Regel hypointens. Das höhere Anreicherungsverhalten bei additiver Kontrastmittelgabe könnte demnach bei intrakavitären Myomen die höhere Perfusion und damit die möglicherweise schlechtere Behandelbarkeit darstellen und wird daher als additive Untersuchungsmethode empfohlen. [123]

Es gibt eine Methode der ultraschallgestützten oder MRT- basierenden Elastografie des Myomgewebes. In einer MRT- gestützten Studie, die retrospektiv erfolgte, zeigte Ichikawa et al. 2019, dass durch Scherwellen bestimmte Steifheitswerte (Elastizitätskoeffizient) ermittelt werden können. Je nachdem wie das Myomgewebe durchblutet ist bzw. in wie weit Degenerationsveränderungen vorliegen, kann der Steifheitsgrad abnehmen.

Ein optimales Myomgewebe hat eine hohe Dichte aus Bindegewebe in einer homogenen Form. Es wurden für Myome mit gutem Therapieerfolg besonders hohe Steifheitswerte gemessen (8,3 kPa vs. 6,1 kPa bei fehlender Myomvolumenreduktion). Damit kann auch die Steifheitsmessung ein möglicher prädiktiver Faktor für Therapieerfolg sein.

Interessanterweise war die Symptomreduktion unabhängig von den Steifheitswerten. Also die Symptomreduktion war nicht besser, je höher der Steifheitswert lag. Es gab aber eine Reduktion der Steifigkeit, die zu Symptomrückgang führte unabhängig von einer Volumenreduktion des Myoms. Die Autoren der Studie diskutieren, ob die MRgFUS- Therapie auch durch Dekompression der Blase oder des Endometriums durch Verminderung der Dichte des Myomgewebes einen Effekt erzielen kann. Somit wäre die Elastografie eine Möglichkeit einen Therapieerfolg unabhängig vom Myomvolumen oder der NPV- Ratio zu belegen. [57]

Der Punkt der Elastografie als prädiktiver Faktor für Therapieerfolg ist auch hinsichtlich einer anderen Perspektive für MRgFUS interessant. Man könnte die verschiedenen Steifigkeitswerte für Myome zu einem individualisierten Therapiekonzept erweitern. Wenn möglicherweise die Schallwellenfrequenz (wenn die Resonanzfrequenz spezifisch ist) und die Energieleistung (dies betrifft allerdings alle Gewebe) an den Steifheitsgrad angepasst bzw. optimiert werden könnten. Die Frage wäre, ob damit eventuell der Therapieerfolg bei hyperintensiven und isointensiven Myomen verbessert werden könnte, wenn geeignete myomspezifische Frequenzen gewählt würden. Dies wäre eine mögliche interessante technische Fortentwicklung. [57]

4.10.3 Möglichkeiten der verbesserten Therapie

Voogt et al stellte einen Fallbericht von 3 Fällen mit 2 hohen NPV- Ratio-Ergebnissen von über 80% vor (3. Fall 68%), die eine erhöhte Effektivität des MRgFUS durch gezielte Gefäßablation versucht hat.

Quinn et al. verglich die Ergebnisse des ExAblate 2000 mit dem ExAblate 2100 System.

Die NPV- Ratio ist insbesondere bei hyperintensiven Myomen mit dem ExAblate 2100 System verbessert (43,2% vs. 36,33 %, $p= 0.005$) Die Gesamt NPV- Ratio ist geringer zugunsten des neuen System verbessert (NPV- Ratio bei ExAblate 2000: 50,49% vs. NPV- Ratio bei ExAblate 2100: 54,92%) [101]

Der Vergleich zwischen dem ExAblate 2000 und dem ExAblate 2100 System zeigte schon durch den technischen Fortschritt erzielte Verbesserungen des Behandlungsergebnisses. Es ist eine weitere Generation des ExAblate als ExAblate One (CE- Zulassung auch für Adenomyosis uteri, nicht FDA- Zulassung) und ExAblate OR seit 2010 auf dem Markt. Dieses soll nach Angaben der Firma Insightec (Presse Portal 9/ 2010) Verbesserungen durch die Ausschaltung einzelner Transducerelemente, Workflow- und Planungstoolverbesserungen enthalten. Es soll wohl in ersten Untersuchungen verkürzte Behandlungszeiten und verbesserte Ablationsergebnisse erbracht haben. Weitere technische Neuerungen können möglicherweise die Therapie für einen größeren Patientinnenkreis erschließen.

4.11. Schlussfolgerung

Aufgrund der genannten Komplexität der Entscheidung bei der Diagnose Uterus myomatosis sollten möglichst alle Fälle in einer interdisziplinären Fallbesprechung diskutiert werden, um anhand des Alters der Patientin (Menopausenstatus), des individuellen Patientenwunsches (Organ-, Fertilitätserhalt), der Beschwerdesymptomatik, der Myomlage und – charakteristika sowie der verfügbaren Behandlungsangebote und Ressourcen das für die Patientin beste Therapieregime ausarbeiten zu können. Hierbei spielen auch Vorerkrankungen, die Notwendigkeit zur histologischen Aufarbeitung sowie Risiken und Kontraindikationen bezogen auf die Therapiewahl eine Rolle. Eine ausführliche Beratung der Patientin hinsichtlich des Rezidiv- und Reinterventionsrisikos sowie der mit der Therapie verbundenen Folgen (Hospitalisationszeit, Rekonvaleszenzzeit, Komplikationen) werden weitere wichtige Faktoren zur Therapiefindung sein.

Aufgrund der aktuellen Studienlage kann bereits auf Daten zur Beratung von Patientinnen zurückgegriffen werden, so dass zusammen mit der zunehmenden Erfahrung von Myomzentren in Zukunft effektivere Selektionen von Patientinnen für geeignete Therapieverfahren mit entsprechender Rücksicht auf Kosteneffizienz und Symptomarmut erfolgen können. Die Therapie des Uterus myomatosus wird ein zunehmend individualisiertes Therapiekonzept sein.

5. Zusammenfassung

Das MRgFUS ist eine sichere und effektive Methode zur Behandlung des Uterus myomatosus. Nach einer MRgFUS- Behandlung zeigt sich eine adäquate Symptomlinderung mit geringen Nebenwirkungen und Komplikationen. Damit hat es seinen Stellenwert in der Therapie der Behandlung symptomatischer Uterusmyome. Durch innovativere Behandlungskonzepte und technische Verbesserungen wird die Therapie einem immer größeren Patientenkreis zugänglich. Dennoch ist die richtige Selektion geeigneter Patienten zum Erreichen eines Therapieerfolges die wichtigste Voraussetzung zur Therapie. [33]

Diese Studie konnte gewisse signifikante Zusammenhänge zwischen Therapieerfolg und Behandlungsparametern nachweisen. So war die Therapie effektiv bezüglich des Beschwerderückganges, der Punktwert im Erhebungsbogen zeigte eine Korrelation zum Therapieerfolg.

Wie schon in anderen Studien beschrieben, ergaben sich bessere Therapieerfolge hinsichtlich geringer Myomgröße und hypointenser Signalintensität. Die Distanz zur Schallquelle wurde bisher nicht als signifikanter Parameter beschrieben. In dieser Studie war die Länge des Schallweges, insbesondere zur dorsalen Myomwand ein Kriterium für besseren Therapieerfolg, der bei einer Länge von weniger als 80 mm ideal war.

Das Os sacrum scheint eine bedeutsame Rolle in der Therapie zu spielen.

Sowohl als eigenständiger Risikofaktor bezogen auf thermische Schäden des Plexus sacralis und Knochen, als auch für die Vorsicht der thermischen Belastung von Myomen in dieser Lage, was zu einem signifikant schlechteren Therapieerfolg führt. Eine erwartete hohe Korrelation ergab sich aus der applizierten Sonifikationsdichte und der Übereinstimmung zwischen dem computererrechneten sonifizierten Volumen und dem NPV.

Keine Signifikanz ergaben in dieser Studie die Korrelation zwischen Patientenalter und Therapieerfolg. Auch die im Erhebungsbogen aufgeführte Anzahl der Myome größer 2 als auch die Dicke der subkutanen Fettschicht konnten nicht als signifikante Parameter für guten Therapieerfolg nachgewiesen werden. Diese beiden Punkte müssten bei der Vorselektion neu überdacht werden und gegebenenfalls zugunsten anderer Parameter ersetzt werden. Das Vorhandensein einer Narbe hatte ebenfalls keinen Einfluss auf den Therapieerfolg, was den Kreis voroperierter Patientinnen nicht von der Therapie ausschließen sollte. Maßnahmen wie Rektum- oder Blasenfüllung sowie die Anwendung verschiedener Padgrößen können je nach Fall angewendet werden, ohne signifikante Therapieunterschiede zu befürchten.

Von den wenigen dokumentierten Fällen mit Sekundärtherapie konnten keine Risikofaktoren erhoben werden, die per se mit einem schlechten Outcome vergesellschaftet sind. Die Symptomatik, wie auch von dem Expertenmeeting 2019 so gesehen, ist führend und scheint sowohl die Indikation zur Myomtherapie als auch die Sekundäreingriffe dominant zu beherrschen.

Eine Adenomyosis uteri scheint gut behandelbar zu sein. Auch Myome mit Vortherapien (hier Ulipristalacetat) scheinen keinen deutlich schlechteren Therapieerfolg zu zeigen, wie Myome gleicher Größe.

In dieser Studie scheint es sich zu bestätigen, dass die Nekrose sich im Verlauf der Jahre abbaut und möglicherweise das Wachstum des vitalen Restmyomvolumens über die Zeit ein Risikofaktor darstellt. In dieser Hinsicht sind engmaschige Kontrollen und gegebenenfalls eine zweite MRgFUS- Behandlung zur Verbesserung des Langzeiterfolges zu beachten.

Bezogen auf die Myomlage ließen sich hier rein beschreibend die Ergebnisse für mehr Blutungen bei intrakavitärer Myomlage und schlechteren Therapieerfolg bei subseröser Myomlage feststellen.

Die Therapiedauer, die von der Myomgröße, Myomlage und optimalen Darstellung eines Schallfensters abhängt, stellt einen bedeutsamen Therapieerfolgparameter dar. Hier liegt die Abhängigkeit zur Myomgröße und der dadurch längeren Ablationszeit als Grund für die Therapiedauer und den Therapieerfolg am nächsten.

Ein Ziel für die Zukunft sollte anhand der Ergebnisse aus Studien sein, Parameter, die direkt mit dem Therapieerfolg korrelieren in einen praktisch umsetzbaren Erhebungsbogen zur Vorselektion zusammen zu fassen, um Patienten und Therapeuten eine Vorhersagemöglichkeit für die Auswahl dieser oder Alternativtherapien zu ermöglichen. Hier spielen ebenfalls Parameter für die Durchführbarkeit eine Rolle, die möglicherweise keinen direkten Effekt auf den Therapieerfolg haben, aber dennoch Mitberücksichtigung in der Therapieauswahl finden sollten. Der hier verwandte Erhebungsbogen mischte beide Auswahlkriterien. So lagen nur 3 Parameter vor (Nähe zum Os sacrum, Signalstärke hyperintens, Heterogenitäten), die statistisch in unserer Studie tatsächlich einen Zusammenhang mit dem Therapieerfolg hatten. Die anderen Parameter waren entweder zu grob gewählt (Myomgröße über 500 ml) oder betrafen Kriterien für die Durchführbarkeit (Narbe oder Darminterponate im Schallfenster). Anhand verbesserter und differenzierterer Selektionsbögen sollte es in Zukunft besser gelingen ein Individualkonzept zur Behandlung von Uterusmyomen zu erstellen. Daher scheint nach dieser Studie eine Neuevaluation der Selektionskriterien eines der wichtigsten Schlussfolgerungen für die Anwendung dieser Methode zu sein.

5.1 Abstract

MRgFUS is a noninvasive, effective and relatively safe method for the treatment of uterine fibroids leading to symptom relief with rare side effects and complications. Due to technical improvements, MRgFUS is part of national and international treatment guidelines and is becoming accessible to an increasing number of patients.

Nevertheless, the ideal selection of suitable patients is key to achieve maximal therapeutic efficacy.

This study was able to demonstrate certain significant correlations between treatment effectivity. Hence, the therapy was effective with regard to the reduction of symptoms. The score in the survey questionnaire showed a correlation with the treatment effect. As already described before, treatment effectivity increased if the uterine fibroid was small in size and based on the hypointense signal intensity. The distance to the ultrasound source has not been previously described as a significant parameter. In our study, we could demonstrate that the distance of the acoustic path, especially to the dorsal wall of the uterine fibroid was a criterion for a higher therapeutic success, with best results at a length of less than 80 mm.

The distance of the fibroid to the os sacrum also seems to play a significant role in treatment effectivity. Herby we found, that distance is an independent risk factor related to thermal damage of the sacral plexus and bone, and caution of thermal loading of fibroids in this location, leading to significantly inferior therapeutic efficacy. As expected, a high correlation existed between the applied sonification density and the link between the computer-calculated sonified volume and the NPV.

In our study, there was no significant correlation between patient age and therapy efficacy. Neither were the number of fibroids (greater than 2) and the thickness of the subcutaneous fat layer, which are known to be significant parameters for good therapeutic efficacy as confirmed in this study. Therefore, the two parameters should be included in the preselection process. The presence of a scar also had no influence on the efficacy of treatment, not excluding the group of pre-operated patients from therapy. Measures such as rectal or bladder filling, as well as the use of different pad sizes can be applied depending on the individual case without significant treatment outcome.

Of the few documented cases in need of a secondary treatment, no risk factors were identified that are per se associated with a poor outcome. Symptomatology, as also seen by the 2019 expert meeting is leading and seems to dominate both the indication for uterine fibroid therapy and secondary interventions. Adenomyosis uteri appears to be effectively treatable with MRgFUS. Even fibroids with prior endocrine treatments (ulipristalacetate) do not have a significantly reduced therapeutic outcome.

This study supports that the necrosis degrades over the years and that the growth of the vital residual fibroid volume over time poses a risk factor. In this regard, close monitoring and, if necessary, a second MRgFUS treatment should be considered to improve long-term efficacy. With regard to the location of the uterine fibroid, only descriptive results were found with more bleeding in the case of intracavitary fibroid location and reduced therapeutic s efficacy in the case of subserosal fibroid location. The duration of therapy, which highly depends on the size and location of the uterine fibroid and the optimal presentation of a sonic window, is a significant parameter for the efficacy of the MRgFUS treatment.

One goal for the future, based on the results of further studies should be to summarize parameters that correlate directly with the efficacy of treatment in a survey for preselection, in order to provide patients and therapists with a predictive option for an improved selection of this or alternative therapies.

Parameters for feasibility also play a role, which may not have a direct effect on the efficacy of the treatment, but should nevertheless be taken into account in the treatment selection. The questionnaire used in our study mixed both selection criteria. Thus, only 3 parameters (proximity to the os sacrum, signal strength hyperintensity, heterogeneities) actually had a statistical association with therapy efficacy in our study. The other parameters were either too inaccurate (uterine fibroid size above 500 ml) or related to feasibility criteria (scar or intestinal interposition in the sonic window). Based on improved and more differentiated questionnaires, it should be possible to create a better individual concept for the treatment of uterine fibroids. Therefore, a re-evaluation of the selection criteria for MRgFUS seems to be one of the most important conclusions of this study.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Abd Algadir ARA. Uterusmyome: Ätiologische Theorien und Rezeptorverhalten. Dissertation der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle- Wittenberg, 2003.
- [2] Albrecht A, Egarter C, Giuliani A. Uterus myomatosus und Frauengesundheit- Konsensuspapier und Drug Statement. *J Gynäkol Endokrinol* 2012; 22(4): 36-41.
- [3] Anneveldt KJ.,van 't Oever HJ., Verpalen IM. Increased MR-guided high intensity focused ultrasound (MR-HIFU) sonication efficiency of uterine fibroids after carbetocin administration. *Eur J Radiol Open*, 2022; 9: 100413.
- [4] Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), Gutachten zur Anwendung von 5 mg ulipristalacetathaltigen Arzneimitteln (Esmya® und Generika), [online] 2020.
URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/s-z/ulipristalacetat.html (Stand 05.05.2022).
- [5] Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA), Empfehlung zur Einnahme von 5 mg Ulipristalacetat (Esmya® und Generika) zur Behandlung von Uterusmyomen [online] 2020.
URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/s-z/ulipristalacetat.html (Stand 05.05.2022).
- [6] Benson CB, Chow JS, Chang LW. Outcome of pregnancies in women with uterine leiomyomas identified by sonography in first trimester. *J Clin Ultrasound* 2001; 29: 261-4
- [7] Bohlmann MK, Hoellen F, Hunold P et al. High-intensity focused ultrasound ablation of uterine fibroids - potential impact on fertility and pregnancy outcome. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2014; 74(2): 139-145.
- [8] Eckey T, Neumann A, Bohlmann MK. Nichtinvasive Thermoablation symptomatischer Uterusmyome mit MR-gesteuertem hochenergetischem Ultraschall. *Der Radiologe*, 2011; 51(7): 610–619
- [9] Bohlmann MK, Hunold P, Rabe T. Neue diagnostische und therapeutische Optionen bei Patientinnen mit Myomen- Hochintensivierter Ultraschall. *J Reproduktionsmed Endokrinol*, 2013; 10: 5-6
- [10] Boosz AS, Reimer P, Matzko M. Konservative, operative und interventionelle Therapieoptionen uteriner Myome. *Dtsch Arztebl*, 2014; 51-52: 877- 883.
- [11] Bouwsma E, Gorny K, Hesley G et al. Magnetic resonance- guided focused ultrasound surgery for leiomyoma- associated infertility. *Fertility and Sterility*, 2011; 96(1): 9-12.
- [12] Bouwsma EVA, Hesley G, Woodrum DA. Comparing focused ultrasound and uterine artery embolization for uterine fibroids- rationale and design of the fibroid interventions: reducing symptoms today and tomorrow (FIRSTT) Trial. *Fertil Steril*, 2011; 96(3): 704-710.
- [13] Brown DL, Hesley GK, Gorny KR et al. Safety of MR-guided focused ultrasound treatment of pedunculated subserosal uterine leiomyomas. *Journal of Therapeutic Ultrasound*, 2013; 1: 19

- [14] Buttram VC Jr, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology and management. *Fertil Steril*, 1981; 36: 433- 445.
- [15] Chavez N, Stewart E. Medical treatment of uterine fibroids. *Clin Obstet Gynecol*, 2001; 44(2): 372-84
- [16] Chudnoff SG, Berman JM, Levine DJ et al. Outpatient procedure for the treatment and relief of symptomatic uterine myomas. *Obstet Gynecol*, 2013; 121(5): 1075–1082.
- [17] Clark NA, Mumford SL, Segars JH. Reproductive impact of MRI-guided focused ultrasound surgery for fibroids: a systematic review of the evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2014; 26(3): 151-61.
- [18] Cramer SF, Patel A. The Frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol*, 1990; 94: 435- 438.
- [19] David M, Adams L, Stupin JH. Natural size development of myomata- ultrasound observational study of 55 premenopausal patients. *Geburth Frauenheilk*, 2014; 74: 75-80
- [20] David M, Matzko M. MR-guided focused ultrasound in fibroid treatment – results of the 3rd radiological-gynecological expert meeting. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2017; 77(6): 686-688.
- [21] David M, Warschenwske G, Hengst S. Die uteruserhaltende Myombehandlung. *Frauenarzt*, 2003; 44: 11
- [22] Denschlag W, Beckmann MW. SK2- Leitlinie Uterine Sarkome. *Bay Ärzteblatt*, 2017; 9: 400- 405.
- [23] Desai P, Patel P. Fibroids, infertility and laparoscopic myomectomy. *J Gynecol Endosc Surg*, 2011; 2: 36–42.
- [24] Desai SB, Patil AA, Nikam R et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment for uterine fibroids: first study in indian women. *J Clin Imaging Sci*, 2012; 2: 74.
- [25] Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Leitlinienprogramm- Indikation und Methodik der Hysterektomie bei benignen Erkrankungen. S3- Leitlinie. [online]
URL: https://www.dggg.de/fileadmin/data/Presse/Pressemitteilungen/2015/Patientinnen_mit_Blutungsstoerungen_und_gutartigen_Gebaermuttererkrankungen_Mehr_Lebensqualitaet_dank_individualisierter_leitliniengerechter_Therapie/015-0701_S3_Indikation_und_Methodik_der_Hysterektomie_2015-08.pdfAWMF online. (Stand 02.06.2022)
- [26] Diedrich K, Holzgreve W, Jonat W et al (2000). *Gynäkologie und Geburtshilfe* (2. Auflage). Springer- Verlag.
- [27] Dobrotwir A, Pun E. Clinical 24 month Experience of the first MRgFUS unit for treatment of uterine fibroids in Australia. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2012; 56(4): 409-16.
- [28] Donnez J, Jadoul J. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Human Reproduction*, 2002; 17 (6): 1424–1430.
- [29] Duc NM, Keserci B. Review of influential clinical factors in reducing the risk of unsuccessful MRI-guided HIFU treatment outcome of uterine fibroids. *Diagn Interv Radiol*, 2018 Sep; 24(5): 283–291.
- [30] Eckey T, Neumann A, Bohlmann MK. Nichtinvasive Thermoablation symptomatischer Uterusmyome mit MR-gesteuertem hochenergetischem Ultraschall. *Der Radiologe*, 2011; 51(7): 610–619.
- [31] Fan R, Zhu L, Gong X et al. Prospective study on magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for symptomatic uterine fibroid: short- term follow up. *Zhonghua F Chan Ke Za Zhi*, 2013; 48 (3): 183-7.

- [32] Firma Insightec. ExAblate 1.5 and 3.OT model 2000, 2100 (cradle type 1.0, 1.1), 2100 Vi (cradle type1.01, 1.11) information for prescribers. System software version 6.2 [online] 2012. URL: <https://fda.report/PMA/P110039/11/P110039C.pdf>, (Stand 02.06.2022).
- [33] Fischer K, McDannold NJ, Rempsey C M. Potential of minimally invasive procedures in the treatment of uterine fibroids: a focus on magnetic resonance- guided focused ultrasound therapy. *Int J Womens Health*, 2015; 7: 901-912.
- [34] Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Environ Health Perspect*, 2003; 111(8): 1037-54.
- [35] Froeling V, Meckelburg K, Schreiter NF. Outcome of uterine artery embolization versus MR- guided high intensity focused ultrasound treatment for uterine fibroids: long- term results. *Eur J Radiol*, 2013 ; 82(12): 2265-9.
- [36] Fruehauf JH, Back W, Eiermann A et al. High- intensity focused ultrasound for the target destruction of uterine tissues: experiences from a pilot study using a mobile HIFU unit. *Arch Gynecol Obstet*, 2008; 277(2): 143-50.
- [37] Funaki K, Fukunishi H, Funaki T et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine fibroids: relationship between the therapeutic effects and signal intensity of preexisting T2-weighted magnetic resonance images. *A Journal Obst Gynecol*, 2007; 196 (2): 184-189.
- [38] Funaki K, Sawada K. Clinical Outcome of Magnetic resonance- guided focused ultrasound surgery for uterine myomas: 24-month follow up. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009; 34(5): 584-9.
- [39] Garza-Leal JG, Toub D, Hernández León I et al. Transcervical, intrauterine ultrasound-guided radiofrequency ablation of uterine fibroids with the VizAblate system: safety, tolerability and ablation results in a closed abdomen setting. *Gynecol Surg*, 2011; 8(3): 327–334.
- [40] GEDEON Richter Pharma GmbH, Einschränkungen bzgl. der Anwendung von Ulipristalacetat, Esmya® 5 mg Tabletten und wichtige neue Warnhinweise bzgl. schwerer Leberschäden sowie Empfehlungen zur Überwachung der Leberfunktion, Roter Hand Brief, [online] 2018, URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/s-z/ulipristalacetat.html, (05.06.2021).
- [41] GEDEON Richter Pharma GmbH, Ulipristalacetat 5 mg Tabletten: Indikationseinschränkung beider Behandlung von Gebärmuttermyomen aufgrund von Bedenken hinsichtlich schwerer Leberschädigungen, Roter Hand Brief, [online] 2021, URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/s-z/ulipristalacetat.html, (Stand 06.05.2021).
- [42] Geraci L, Napoli A, Catalano C. Magnetic resonance imaging- guided focused ultrasound surgery for the treatment of symptomatic uterine fibroids. *Case Rep Radiol*, 2017; 2017: 2520989.
- [43] Gizzo S, Saccardi C, Patrelli TS. Magnetic resonance-guided focused ultrasound myomectomy: safety, efficacy, subsequent fertility and quality-of-life improvements, a systematic review. *Reprod Sci*, 2014; 21(4): 465-76.
- [44] Gong X., Zhang X., Liu D. Physician experience in technical success of achieving NPVR \geq 80% of high-intensity focused ultrasound ablation for uterine fibroids: a multicenter study. *Front Med Technol*, 2022; 3:790956.
- [45] Gorny KR, Bijan J B, Weaver AL. Clinical predictors of successful magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) for uterine leiomyoma. *Journal of Therapeutic Ultrasound* 2013; 1:15.

- [46] Grimsehl E (1968). Physik II (1. Auflage). Ernst Klett Verlag.
- [47] Halis G, Mechsner S, Ebert AD. Diagnose und Therapie der tief-infiltrierenden Endometriose. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(25): 446-55.
- [48] Han NL, Ong CL. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) of uterine fibroids in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*, 2014; 43(11): 550-8.
- [49] Hensley ML, Blessing JA, Mannel R et al. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a gynecologic oncology group phase II trial. *Gynecol Oncol*, 2008; 109: 329–334.
- [50] Hensley ML, Ishill N, Soslow R et al. Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I-IV high grade uterine leiomyosarcoma: results of a prospective study. *Gynecol Oncol*, 2009; 112: 563–567.
- [51] Hesley GK, Gorny KR, Woodrum DA. MR-guided focused ultrasound for the treatment of uterine fibroids. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013; 36(1): 5-13.
- [52] Himabindu Y, Sriharibabu M, Nyapathy V et al. Early evaluation of magnetic resonance imaging guided focused ultrasound sonication in the treatment of uterine fibroids. *Indian J Med Res*, 2014; 136 (2): 267- 72.
- [53] Hindley J, Gedroyc WM, Regan L et al. MRI guidance of focused ultrasound therapy of uterine fibroids: early results. *Am J Roentgenol*, 2004; 183: 1713–1719.
- [54] Hocquet A, Denis de Senneville B, Frulio N. Magnetic resonance texture parameters are associated with ablation efficiency in MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment of uterine fibroids. *Int J Hyperthermia*. 2017; 33(2): 142-149.
- [55] Huang Y, Zhou S, Wang J. Efficacy and safety of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) ablation in the management of abnormal uterine bleeding due to uterine leiomyoma or adenomyosis. *Am J Transl Res*, 2022; 14(1): 656–663.
- [56] Hyun P, Sang-Wook Y, Kyoung-Ah K. Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound treatment of pedunculated subserosal uterine fibroids: a preliminary report. *J Vasc Interv Radiol*, 2012; 23: 12: 1589–1593.
- [57] Ichikawa S, Motosugi U, Omori M. MR-guided focused ultrasound for uterine fibroids: a preliminary study of relationship between the treatment outcomes and factors of MR images including elastography. *Magn Reson Med Sci*, 2019; 18(1): 82-87.
- [58] Ikin ME, Nijenhuis RJ, Verkooijen HM. 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*. 2014; 24(10): 2649-57.
- [59] Jacoby VL, Kohi MP, Poder L. PROMISE trial: a pilot, randomized, placebo-controlled trial of magnetic resonance guided focused ultrasound for uterine fibroids. *Fertil Steril*, 2016 ; 105(3): 773-780.
- [60] Jeong JH, Hong GP, Kim YR. Expulsion of fibroids to the endometrial cavity after magnetic resonance imaging-guided high intensity focused ultrasound surgery (MRgFUS) treatment of intramural uterine fibroids. *J Menopausal Med*, 2016; 22(3): 139-145.
- [61] Jeong J-H, Hong K-P, Kim Y-R. Usefulness of modified BRB techniques in treatment to ablate uterine fibroids with magnetic resonance image-guided high-intensity focused ultrasound. *Obstet Gynecol Sci*, 2017; 60(1): 92-99.

- [62] Kamp JEK, David M, Schwurig- Muenkler D et al. A clinical outcome of magnetic- resonance- guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) in the treatment of symptomatic uterine fibroids. *Rofo*, 2013; 185(2): 136-43.
- [63] Kapp DS, Shin JY, Chan JK. Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. *Cancer* 2008; 112: 820–830.
- [64] Keserci B, Duc NM. The role of T1 perfusion- based classification in magnetic resonance- guided high- intensity focused ultrasound ablation of uterine fibroids. *Eur Radiol*, 2017; 27(12): 5299-5308.
- [65] Kim HS, Baik JH, Pham LD. MR- guided high focused ultrasound treatment for symptomatic uterine leiomyomata:long- term outcomes. *Acad Radiol*,2011; 18(8): 970-976.
- [66] Kim YS, Kim TJ, Lim HK. Preservation of the endometrial enhancement after magnetic resonance imaging- guided high- intensity focused ultrasound ablation of submucosal uterine fibroids. *Eur Radiol*, 2017; 27(9): 3956-3965.
- [67] Kong CY, Meng L, Omer ZB. MRI-guided focused ultrasound surgery for uterine fibroid treatment: a cost-effectiveness analysis. *AJR Am J Roentgenol*, 2014; 203(2): 361-71.
- [68] Kröncke T, David M. MR- guided focused ultrasound in fibroid treatment- results of the 4th radiological- gynecological expert meeting. *Fortschr Röntgenstr* 2019; 79(07): 693-696.
- [69] Gorny KR, Borah BJ, Brown DL. Incidence of additional treatments in women treated with MR-guided focused ultrasound for symptomatic uterine fibroids: review of 138 patients with an average follow-up of 2.8 years. *J Vasc Interv Radiol*, 2014; 25(10): 1506–1512.
- [70] LeBlang SC, Hoctor K, Steinberg FL. Leiomyoma shrinkage after MR- guided focused ultrasound treatment: report of 80 patients. *AJR* 2010; 194: 274-280.
- [71] Lee JS, Hong GY, Lee KH. Changes in anti- müllerian hormone levels as a biomarker for ovarian reserve after ultrasound- guided high- intensity focused ultrasound treatment of adenomyosis and uterine fibroid. *BJOG* 2017; 124 (3):18-22.
- [72] Denschlag D, Ackermann S, Battista MJ. Uterine Sarkome. Leitlinie der DGGG und OEGGG (S2k Level). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2019; 79(10): 1043-1060.
- [73] Lénárd Z, McDannold NJ, Fennessy FM et al. MRI predicts outcomes for uS-guided fibroid surgery. *Radiol* 2008; 249(1): 187-94.
- [74] Lénárd ZM, McDannold NJ, Fennessy FM. Uterine leiomyomas: MR imaging–guided focused ultrasound surgery—imaging predictors of success. *Radiol*, 2008; 249(1): 187–194.
- [75] Li W, Jiang Z, Deng X. Long-term follow-up outcome and reintervention analysis of ultrasound-guided high intensity focused ultrasound treatment for uterine fibroids. *Int J Hyperthermia* 2020; 37(1): 1046-1051.
- [76] Liang SN, Su HY, Zhao Y. MRI- guided focused ultrasound surgery of uterine fibroids: evaluation of one- year outcome. *J Interv Radiol* 2013; 22(3): 2013.
- [77] Łoziński T, Filipowska J, Ludwin A. The Outcome of Magnetic resonance-guided high-intensity ultrasound for clinically symptomatic submucosal uterine fibroid performed accidentally in very early pregnancy: a case report. *Int J Hyperthermia*, 2019; 36(1): 975-979.

- [78] Machtinger R, Fennessy F M, Stewart E A, Missmer S A. MR-guided focused ultrasound (MRgFUS) is effective for the distinct pattern of uterine fibroid seen in African- American women: data from phase III/ IV, non- randomized, multicenter clinical trials. *J Ther Ultrasound*. 2013 Dec; 2(1):23
- [79] Machtinger R, Inbar Y, Cohen-Eylon S et al. MR-guided focus ultrasound (MRgFUS) for symptomatic uterine fibroids: predictors of treatment success. *Hum Reprod*, 2012; 27(12): 3425–3431.
- [80] Machtinger R, Tempany CMC, Roddy AK. Successful MRI- guided focused ultrasound uterine fibroid treatment despite an ostomy and significant abdominal wall scarring. *ISRN Obstet Gynecol*, 2011; 96: 1-4.
- [81] Maconochie N, Doyle P, Prior S. Risk factors for first trimester miscarriage; results from a UK-population-based case- control study. *BJOG*, 2007;114: 170–186.
- [82] Masciocchi C, Arrigoni F, Ferrari F. Uterine fibroid therapy using interventional radiology Mini-invasive treatments: current perspective. *Med Oncol*, 2017; 34(4): 52.
- [83] Mashiach R, Inbar Y, Rabinovici J. Outcome of magnetic resonance-guided focused Ultrasound surgery (MRgFUS) for FIGO class 1 fibroids. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2018; 221: 119-122.
- [84] Mecke H, Wallas F, Brocker A. Pelviscopic myomas enucleation: technique, limits, complications. *Geburth Frauenheilkd* 1995; 55: 374-9.
- [85] Mindjuk I, Trumm CG, Herzog P. MRI predictors of clinical success in MR-guided focusedultrasound (MRgFUS) treatments of uterine fibroids: results from a single centre. *Eur Radiol*, 2015; 25(5): 1317-28.
- [86] Mohr- Sasson A, Machtinger R, Mashiach R et al. Long- term outcome of MR- guided focused ultrasound treatment and laparoscopic myomectomy for symptomatic uterine fibroid tumors. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219: 375.
- [87] Morita Y, Ito N, Hikida H et al. Non-invasive magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound treatment for uterine fibroids - early experience. *Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2008;139(2): 199-203.
- [88] Müller A, Thiel FC, Renner SP. Hysterektomie - ein Vergleich verschiedener Operationsverfahren. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(20): 353-9.
- [89] Neuwirth R, Moritz J. Leiomyomas of the uterus [online] 2008. URL: <https://www.glowm.com/section-view/heading/Leiomyomas%20of%20the%20Uterus/item/7#> (Stand 05.06.2022).
- [90] Nouri K. SPRMs und Myoma uteri – Neue Überlegungen und Therapieansätze. *Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe*, 2013; 31 (2): 10-14.
- [91] Olga B Ioffe, Richard J Zaino and Georg L Mutter, et al. Endometrial changes from short-time therapy with CDB-4124, a selective progesterone receptor modulator. *Mod Pathol*, 2009; 22: 450-459.
- [92] Ozhinsky E, Kohi MP, Ghanouni P et al. T2-based temperature monitoring in abdominal fat during MR-guided focused ultrasound treatment of patients with uterine fibroids. *J Ther Ultrasound*, 2015 ; 1(3): 15.

- [93] Park H, Yoon SW, Sokolov A. Scaled signal intensity of uterine fibroids based on T2- weighted MR images: a potential objective method to determine the suitability for magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery of uterine fibroids. *Eur Radiol*, 2015; 25(12): 3455-8.
- [94] Park H, Yoon SW. Efficacy of single-dose gonadotropin-releasing hormone agonist administration prior to magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for symptomatic uterine fibroids. *Radiol Med*. 2017; 122(8): 611-616.
- [95] Peddada SD et al. Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008; 105: 19887-92.
- [96] Peregrino PFM, de Lorenzo Messina M, dos Santos Simoes R. Review of magnetic resonance- guided focused ultrasound in the treatment of uterine fibroids. *Clinics (Sao Paulo)*, 2017; 72(10): 637-641.
- [97] Polina L, Nyapathy V, Mishra A et al. Noninvasive treatment of focal adenomyosis with MR-guided focused ultrasound in two patients. *Indian J Radiol Imaging*. 2012; 22(2): 93-7.
- [98] Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril*. 2009;91: 1215–1223.
- [99] Prütz F, Knopf H, von der Lippe E. Prävalenz von Hysterektomien bei Frauen im Alter von 18 bis 79 Jahren. *Bundesgesundheitsblatt*, 2013; 5-6: 716-722.
- [100] Quinn S, Zaher S, Regan L et al, Magnetic resonance- guided focused ultrasound for uterine fibroids [online] 2013. URL: <https://www.glown.com/section-view/heading/Magnetic%20Resonance-guided%20Focused%20Ultrasound%20for%20Uterine%20Fibroids/item/531#.Ypx-4v1Bw2w> (Stand 05.06.2022).
- [101] Quinn SD, Vedelago J, Regan L et al. Safety and treatment volumes achieved following new developments of the magnetic resonance-guided focused ultrasound system in the treatment of uterine fibroids: a cohort study. *Journal of Therapeutic Ultrasound*, 2013; 1:20.
- [102] Quinn SD, Vedelago J, Gedroyc W et al. Safety and five-year re-intervention following magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) for uterine fibroids. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014;182: 247-51.
- [103] Rabe T, Sanger N, Ebert AD. Die Anwendung von selektiven Progesteron-Rezeptor-Modulatoren (SPRMs) zur medikamentösen Behandlung von Uterusmyomen: Ulipristalacetat im Fokus. *J of Reprod Med and Endocrinol* 2017;14 (3):113-122.
- [104] Rabe T. Leiomyoma and infertility- new diagnostic and therapeutical options. *J of Reprod Med and Endocrinol* 2017; 14(4): 158-170.
- [105] Rabinovici J, David M, Fukunishi H et al. Pregnancy outcome after magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for conservative treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril*, 2010; 93: 199–209.
- [106] Rabinovici J, Inbar Y, Revels A et al. Clinical improvement and shrinkage of uterine fibroids after thermal ablation by magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 771 – 777.
- [107] Romer T, Ebert AD (2019). *Medikamentöse Myomtherapie* (1. Auflage). De Gruyter.

- [108] Rueff LE, Rman SS. Clinical an technical aspects of MR- guided high intensity focused ultrasound for treatment of symptomatic uterine fibroids. *Semin Intervent Radiol.* 2013; 30 (4): 347-353.
- [109] Ruhnke H. MR-gesteuerte HIFU- (high-intensity focused ultrasound) Ablation zur nicht-invasiven Therapie von symptomatischen Uterusmyomen mit einem neuartigen, integrierten MR-System: Klinische Anwendung, Effektivität und Sicherheit. Dissertation Universität Duisburg-Essen, Duisburg- Essen 2012.
- [110] Schuster L. Die Behandlung von Uterusmyomen mit magnetresonanztomographisch gesteuertem fokussiertem Ultraschall. Eine Untersuchung zu Durchführbarkeit und Verträglichkeit. Dissertation Universität Berlin, Berlin 2008.
- [111] Siedek F, Yeo SY, Heijman E. Magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound (MR-HIFU): technical background and overview of current clinical applications (part 1). *Fortschr Röntgenstr* 2019; 191(06): 522-530.
- [112] Sridhar D, Kohl M. P. Updates on MR- guided focused ultrasound for symptomatic uterine fibroids. *Semin Intervent Radiol.* 2018; 35(1): 17-22.

- [113] Stewart EA, Friedman AJ, Peck K. Relative overexpression of collagen type I and collagen type III messenger ribonucleic acids by uterine leiomyomas during the proliferative phase of the menstrual cycle. *J Clin Endocrin Metabol*, 1994; 3 (1): 900- 906.
- [114] Stewart EA, Gostout B, Rabinovici J. Sustained relief of leiomyoma symptoms by using focused ultrasound surgery. *Obstret gynecol*, 2007; 110(2): 279-287.
- [115] Stewart EA. Clinical practice. Uterine fibroids. *N Engl J Med*, 2015; 23; 372(17): 1646-55.
- [116] Tan N, McClure TD, Tarnay C, Johnson MT. Women seeking second opinion for symptomatic uterine leiomyoma: role of comprehensive fibroid center. *Journal of Therapeutic Ultrasound*, 2014; 2: 3.
- [117] Trumm CG, Stahl R, Clevert DA, Herzog P. Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound treatment of symptomatic uterine fibroids: impact of technology advancement on ablation volumes in 115 patients. *Invest Radiol*, 2013; 48(6): 359-65.
- [118] Tung SL, Chou TY, Tseng HS, Lee CM. A retrospective study of magnetic resonance-guided focused ultrasound ablation for uterine myoma in Taiwan. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2016; 55(5): 646-649.
- [119] Vilos GA, Allaire C, Laberge PY. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015; 37(2): 157-178.
- [120] Vinay Nyapathy, Laveena Polina. MRgFUS treatment of uterine fibroid in a nulliparous woman with acute retention of urine. *J Radiol Case Rep*, 2012; 6(2): 1–8.
- [121] Voogt MJ, Trillaud H, Kim YS. Volumetric feedback ablation of uterine fibroids using magnetic resonance-guided high intensity focused ultrasound therapy. *Eur Radiol*, 2012; 22(2): 411-7.
- [122] Wang W, Wang Y, Wang T et al. Safety and efficacy of US-guided high-intensity focused ultrasound for treatment of submucosal fibroids. *Eur Radiol*. 2012; 22: 2553–2558.
- [123] Wunderlich P. Korrelieren T2- Signal und MR- Perfusion bei Uterusmyomen. *Radiol* 2016; 278: 925–935.
- [124] Yeo SY, Kim YS, Lim HK. Uterine fibroids: Influence of `T2- Rim sign` on immediate therapeutic responses to magnetic resonance imaging- guided high- intensity focused ultrasound ablation. *Eur J Radiol*. 2017; 97:21- 30.
- [125] Yoon SW, Cha SH, Ji YG et al. Magnetic resonance imaging- guided focused ultrasound surgery for symptomatic uterine fibroids: estimation of treatment efficacy using thermal dose calculation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013; 169 (2): 304-308.
- [126] Yoon SW, Seong SJ, Jung SG. Mitigation of abdominal scars during MR- guided focused ultrasound treatment of uterine leiomyomas with the use of an energy- blocking scar patch. *J Vasc Interv Radiol*. 2011; 22 (12): 1747-50.
- [127] Yu L, Zhu S, Zhang H et al. The efficacy and safety of MRgHIFU and US-HIFU in treating uterine fibroids with volume <300 cm³: A metanalysis. *Int. J. Hyperth*, 2021; 38: 1126–1132.
- [128] Zhang X, Zou M, Zhang C et al. Effects of oxytocin on high intensity focused ultrasound (HIFU) ablation of adenomyosis: a prospective study. *Eur J Radiol*, 2014; 83(9):1607-11.

7 Anhang

7.1 Fragebogen

Patienten ID:

**FRAGEBOGEN ZU BESCHWERDEN BEI GEBÄRMUTTERMYOMEN UND
GESUNDHEITSBEZOGENER LEBENSQUALITÄT
(German version of the UFS-QOL)**

Unten sind einige Beschwerden aufgeführt, die bei Frauen mit Gebärmuttermyomen auftreten können. Betrachten Sie bitte alle diese Beschwerden im Zusammenhang mit Ihren Gebärmuttermyomen oder Ihrer Monatsblutung. In diesen Fragen geht es darum, wie sehr Ihnen diese Beschwerden in den letzten drei Monaten zu schaffen gemacht haben.

Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Bitte achten Sie darauf, dass Sie bei jeder Frage die Antwort ankreuzen (*), die am meisten auf Sie zutrifft. Wenn eine Frage nicht auf Sie zutrifft, kreuzen Sie bitte als Antwort "überhaupt nicht" an.

Wie sehr hat Ihnen in den letzten drei Monaten folgendes zu schaffen gemacht:	Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
1. Starke Blutungen während Ihrer Periode?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
2. Abgang von Blutgerinnseln während Ihrer Periode?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
3. Schwankungen in der Dauer Ihrer Monatsblutung?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
4. Unregelmäßigkeiten in Ihrem Monatszyklus?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
5. Spannungs- oder Druckgefühl in der Beckengegend?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
6. Häufiges Wasserlassen tagsüber?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
7. Häufiges nächtliches Wasserlassen?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
8. Müdigkeit?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

In den folgenden Fragen geht es um die Auswirkungen der Myombeschwerden auf Ihr Leben und um Ihre Gefühle und Ihre Erfahrungen damit. Bitte beziehen Sie jede Frage auf die Erfahrungen, die Sie in den letzten drei Monaten mit Ihren Gebärmuttermyomen gemacht haben.

Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Bitte achten Sie darauf, dass Sie bei jeder Frage die Antwort ankreuzen (*), die am meisten auf Sie zutrifft. Wenn eine Frage nicht auf Sie zutrifft, kreuzen Sie bitte als Antwort "nie" an.

Wie oft in den letzten drei Monaten haben die Beschwerden im Zusammenhang mit Ihren Gebärmuttermyomen...	Nie	Selten	Manchmal	Oft	Immer
9. dazu geführt, dass Sie sich Sorgen gemacht haben, weil der Beginn oder die Dauer Ihrer Monatsblutung nicht vorhersehbar waren?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
10. dazu geführt, dass Sie sich Sorgen gemacht haben, wenn Sie unterwegs sein wollten?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
11. Sie körperlich in dem, was Sie tun konnten, (z.B. Sport, spazieren gehen,...) beeinträchtigt?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
12. dazu geführt, dass Sie sich müde oder erschöpft gefühlt haben?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
13. dazu geführt, dass Sie weniger Zeit mit Sport oder anderen körperlichen Aktivitäten verbracht haben?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
14. dazu geführt, dass Sie das Gefühl hatten, Ihr Leben nicht im Griff zu haben?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
15. dazu geführt, dass Sie sich Sorgen darüber gemacht haben, dass Sie Ihre Unterwäsche beschmutzen könnten?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
16. dazu geführt, dass Sie das Gefühl hatten, weniger leistungsfähig zu sein?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
17. dazu geführt, dass Sie sich tagsüber schläfrig gefühlt haben?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Wie oft in den letzten drei Monaten haben die Beschwerden im Zusammenhang mit Ihren Gebärmuttermyomen...	Nie	Selten	Manchmal	Oft	Immer
18. dazu geführt, dass es Ihnen unangenehm war, dass man Ihnen die Gewichtszunahme ansehen könnte?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
19. dazu geführt, dass es Ihnen schwer fiel, das zu tun, was Sie normalerweise tun?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
20. Ihre Kontakte und Unternehmungen mit anderen Menschen (z.B. ins Kino, in ein Restaurant oder auf eine Party gehen) beeinträchtigt?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
21. dazu geführt, dass Ihnen Größe und Aussehen Ihres Bauches peinlich waren?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
22. dazu geführt, dass Sie sich Sorgen darüber gemacht haben, dass Sie die Bettwäsche beschmutzen könnten?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
23. dazu geführt, dass Sie traurig, mutlos oder ohne Hoffnung waren?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
24. dazu geführt, dass Sie niedergeschlagen waren?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
25. dazu geführt, dass Sie sich völlig erschöpft fühlten?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
26. dazu geführt, dass Sie sich Sorgen über Ihre Gesundheit gemacht haben?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
27. dazu geführt, dass Sie sorgfältiger geplant haben, was Sie tun wollten?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
28. dazu geführt, dass es Ihnen lästig war, immer Ersatzbinden, Tampons oder Kleidung zum Wechseln bei sich zu haben, um „Missgeschicke“ zu vermeiden?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
29. dazu geführt, dass Sie in peinliche Situationen gerieten?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Wie oft in den letzten drei Monaten haben die Beschwerden im Zusammenhang mit Ihren Gebärmuttermyomen...	Nie	Selten	Manchmal	Oft	Immer
30. dazu geführt, dass Sie sich Sorgen über Ihre Zukunft gemacht haben?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
31. dazu geführt, dass Sie gereizt waren?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
32. dazu geführt, dass Sie sich Sorgen darüber gemacht haben, dass Sie Ihre Oberbekleidung beschmutzen könnten?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
33. einen Einfluß darauf gehabt, wie weit die Kleidung war, die Sie während Ihrer Monatsblutung trugen?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
34. Ihnen das Gefühl gegeben, dass Sie Ihre Gesundheit nicht im Griff haben?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
35. dazu geführt, dass Sie sich schwach fühlten, als würde Energie aus Ihrem Körper gezogen?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
36. Ihr sexuelles Verlangen gedämpft?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
37. dazu geführt, dass Sie sexuelle Betätigung vermieden haben?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
38. nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein? z.B. wegen Eisenmangel oder Schmerzen?					

.....

7.2 Abkürzungsverzeichnis

AH	abdominale Hysterektomie
A. ovarica	Arteria ovarica
Bcl-2- Protein	B-cell lymphoma-2- Protein
bFGF	basic fibroblast growth factor
BRB	bladder, rectum, bladder
bzw	beziehungsweise
ca	circa
χ^2	Chi-Quadrat Wert
CE	Confomité- europénne
CI	Konfidenzintervall
CMV	Cytomegalievirus
CPC	Control Personal Computer
CT	Computertomographie
CT USA	Connecticut, USA
DDT	Dichlordiphenyltrichlorethan
Diff.	Differenz
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBV	Epstein-Barr-Virus
EGF	epidermal growth factor
et al.	et alia, lateinisch für und Andere
EU	Europäische Union
FB	Fragebogen
FDA	Food and Drug Administration
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde)
FSH	follikel stimulierendes Hormon
FUS	fokussierter Ultraschall
GE	General Electric
GM- CSF	Granulozyten- Makrophagen- Kolonie- stimulierender Faktor
GnRH	Gonadotropin- releasing- Hormon
Hb	Hämoglobin
HE	Hysterektomie
HE- Färbung	Hämatoxylin- Eosin- Färbung
HIFU	hochintensivierter fokussierter Ultraschall
Hj.	Halbjahr
HPV	Humane Papillomaviren
IGF	insulin-like growth factor
KM	Kontrastmittel
LASH	laparoskopische suprazervikale Hysterektomie
LAVH	laparoskopisch-assistierte vaginale Hysterektomie
LBCUV	laparoscopic bipolar coagulation of uterine vessel
LH	luteinisierendes Hormon
LHRH	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
LITT	laserinduzierte interstitielle Thermotherapie
LUNA	laparoscopic uterine nerve ablation
MA	Massachusetts
Mean	Arithmetischer Mittelwert
Med	Median
Min / Max	kleinster und größter Wert in der betrachteten Variable
MPA	Medroxyprogesteronacetat
MRgFUS	Magnetresonanztomographie- gesteuerter Ultraschall
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Number
Nd- YAG	Neodym-dotierter- Yttrium-Aluminium-Granat –Kristall
NPV	nicht perfundiertes Volumen
OP	Operation
p- Wert	probability- Wert, Signifikanzwert

PAEC	Progesteron-receptor- modulator Associated Endometrial Changes
PALM- COIN- Klassifikation	Polyp, Adenomyosis, Leiomyom, Malignität, Hyperplasie- Coagulopathie, Ovulationsstörung, Endometrium, iatrogen, nicht klassifiziert
PEARL	PGL4001´s (Ulipristalacetat) Efficacy Assessment in Reduction of symptoms due to uterine Leiomyomata
PECome	perivascular epitheloid cell tumor
PD	Privatdozent
PDGF	platelet-derived growth factor
PVA	Polyvinylpartikeln
r	Korrelationskoeffizient
RFA	Radiofrequenzablationsverfahren
ROC	Receiver Operating Characteristic
SD	Standardabweichung
SPRM	Selektive Progesteronrezeptormodulatoren
SSS	Symptom Severity Score
Std. Abw.	Standardabweichung des arithmetischen Mittelwerts
Tc	Temperaturschwellenwert
TIAR	Tissue-Injury and Repair
TLH	totale laparoskopische Hysterektomie
TGF	transforming growth factor
TNF α	Tumornekrosefaktor alpha
T- Wichtung	T= Zeit, hier die Relaxationszeit von Geweben in Kontrastmitteldarstellungen im MRT
tv	test-value (statistischer Testwert des jeweiligen Testes, z.B. Z-Wert, F-Wert)
UAE	Uterusarterienembolisation
UFSQOL	Uterine Fibroid Symptom Health-Related Quality of Life Questionnaire
UF-V3	Uterine Fibroid Version 3
USA	United States of America
VEGF	vascular endothelial growth factor
VH	vaginale Hysterektomie
vs	versus
z. B.	zum Beispiel

7.3 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Uterus myomatosus, schematische Darstellung der Lokalisation intramuraler, subseröser, submuköser und intraligamentär gelegener Myome
- Abbildung 2: Darstellung der Größenverhältnisse von Transducer, Therapiezone und Nahfeld
- Abbildung 3: Distanz von Ultraschallkopf zum Fokus bei ExAblate 2000
- Abbildung 4: Distanz von Ultraschallkopf zum Fokus bei ExAblate 2100
- Abbildung 5: Lagerung der Patientin und Angabe der Therapieelemente
- Abbildung 6: Sonifikation des Myoms bei gelagerter Patientin
- Abbildung 7: Säulendiagramm über führende Beschwerdesymptomatik
- Abbildung 8: Säulendiagramm über die zahlenmäßige Verteilung der Patientinnen auf Beschwerdeklassen vor Therapie
- Abbildung 9: Säulendiagramm über die zahlenmäßige Verteilung der Patientinnen auf Beschwerdeklassen nach Therapie
- Abbildung 10: Verteilung der Fälle in Bezug auf die Myomanzahl
- Abbildung 11: Aufteilung der Myomvolumina in die entsprechenden Größenklassen
- Abbildung 12: Prozentuale Verteilung der Myomlagen im Uterus
- Abbildung 13: Verteilung der Punktwerte nach dem Erhebungsbogen
- Abbildung 14: Beispiel für eine Verdrängung von Darmanteilen im Schallfenster mittels Nutzung eines 45 mm- Pads
- Abbildung 15: Box und Whiskers Plot für den Zusammenhang zwischen primärem Therapieerfolg und den drei Beschwerdeänderungsgruppen
- Abbildung 16: Verteilung der Myomgrößenklassen auf die Therapieerfolgsklassen
- Abbildung 17: Optimaler Therapieerfolg bei den verschiedenen Myomgrößenklassen
- Abbildung 18: Scatterplot mit Regressionsgerade und partialer Anpassungskurve (rot) nach Loess (50%) zwischen primärem Therapieerfolg und Distanz zur ventralen (links) und dorsalen (rechts) Myomwand
- Abbildung 19: Korrelation zwischen erhobenem Punktwert und primärem Therapieerfolg
- Abbildung 20: Scatter- Plot für NPV und sonifiziertes Volumen mit linearer Regressionsgeraden
- Abbildung 21: Darstellung eines T1- gewichteten MRT- Bildes mit Kontrastmittel postinterventionell mit thermischem Bauchwandschaden
- Abbildung 22: Verteilung der prätherapeutisch geäußerten Beschwerden nach Myomklassen
- Abbildung 23: Darstellung der T2- gewichteten MRT- Bilder der Myome vor Therapie
- Abbildung 24: Darstellung der T1-gewichteten MRT- Bilder der therapierten Myome mit Kontrastmittel nach Therapie
- Abbildungen 25: Darstellung der T2-gewichteten MRT- Bilder vor Therapie (a) und Darstellung der T1- gewichteten MRT- Bilder mit Kontrastmittel nach MRgFUS- Therapie mit großer Nekrose (b)
- Abbildungen 26: Darstellung der T2-gewichteten MRT- Bilder (a) und Darstellung der T1- gewichteten MRT- Bilder mit Kontrastmittel (b) in der Kontrolle nach einem halben Jahr
- Abbildung 27: Darstellung der T2-gewichteten MRT- Bilder vor Therapie mit einem hypointensen (cranial) und einem hyperintensen Myom (caudal).
- Abbildung 28: Darstellung der T1- gewichteten MRT- Bilder beider Myome mit Kontrastmittel nach MRgFUS- Therapie
- Abbildungen 29: Darstellung eines T2-gewichteten MRT- Bildes vor Therapie (a) und Darstellung eines T1- gewichteten MRT- Bildes mit Kontrastmittel nach MRgFUS- Therapie (b) mit Nekrosebildung
- Abbildung 30: Darstellung eines T1- gewichteten MRT- Bildes mit Kontrastmittel in der Kontrolle nach 1,2 Jahren
- Abbildung 31: Darstellung eines T1- gewichteten MRT- Bildes mit Kontrastmittel in der Kontrolle nach 4,4 Jahren
- Abbildung 32: Ergebnisse der Reinterventionsraten nach 1- 2 Jahren aus verschiedenen Studien

7.4 Tabellenüberblick

- Tabelle 1: Tabellarische Übersicht über die Verteilung von Myomen nach Alter
Tabelle 2: Myomcharakteristika der histologischen Subklassifikationen
Tabelle 3: Einteilung der Myomlage nach FIGO- Klassifikation
Tabelle 4: Übersicht mit Vergleich der Therapien
Tabelle 5: Überblick der Punktwerte vor und nach Therapie im Fragebogen
Tabelle 6: Anzahl der behandelten Myome mit Fallzahl und Gesamtanzahl der registrierten Myome in dieser Gruppe
Tabelle 7: Distanz von der ventraler Bauchhaut zur Myomvorder- und -hinterwand
Tabelle 8: Erhebungsbogen der Firma Insightec
Tabelle 9: Auswertungsvorgabe der Firma Insightec
Tabelle 10: Aufteilung der der Patientinnen nach Punktevergabe im Erhebungsprozess
Tabelle 11: Primärer Erfolg der verschiedenen Therapieerfolgsklassen
Tabelle 12: Ergebnisse der Auswertungen der Fragebögen vor und nach Therapie
Tabelle 13: Übersicht über die primären Therapieerfolge nach Myomgrößen in ml
Tabelle 14: Verteilung des optimalen Therapieerfolges auf die Myomgrößenklassen
Tabelle 15: Prozentuale Verteilung der Therapieerfolgsklassen auf die verschiedenen Signalintensitätsgruppen
Tabelle 16: Vorhandensein eines optimalen Therapieerfolges bei hypointensen und nicht hypointensen Myomen
Tabelle 17: NPV- Ratio in Prozent bei Myomen mit oder ohne Inhomogenitäten und Septierungen
Tabelle 18: Distanzen zwischen Bauchhaut und ventraler oder dorsaler Myomwand und deren Verteilung auf die Therapieerfolgsklassen
Tabelle 19: Therapieerfolgsklassen und die Verteilung von Myomen mit oder ohne Nähe zum Os sacrum
Tabelle 20: Myomvolumen und primärer Erfolg nach Myomlagen
Tabelle 21: Verteilung der Anteile mit optimalen Therapieerfolg ($< 0,2$) in Prozent in Bezug auf die Myomlage
Tabelle 22: Prozentuale Verteilung des optimalen Therapieerfolges nach Höhe der Punktwerte im Erhebungsbogen
Tabelle 23: Verteilung der Werte für die Dicke der subkutanen Fettschicht auf die Therapieerfolgsklassen
Tabelle 24: Optimaler Therapieerfolg bei Fehlen oder Vorliegen einer Narbe
Tabelle 25: Prozentuale Verteilung der Fälle mit und ohne Rektumfüllung auf die Therapieerfolgsklassen
Tabelle 26: Prozentuale Verteilung der Fälle mit und ohne Blasenfüllung auf die Therapieerfolgsklassen
Tabelle 27: Prozentuale Verteilung der Nutzung verschiedener Padgrößen auf das Vorhandensein oder Fehlen eines optimalen Therapieerfolges
Tabelle 28: Mittelwerte des primären Erfolges nach der Therapiedauer
Tabelle 29: Darstellung des Verlaufes über die Behandlungsjahre
Tabelle 30: Parameter zum Myomverhalten und der Beschwerdeänderung im Verlauf der Nachsorge
Tabelle 31: Erhebungsbogen für Therapieerfolg
Tabelle 32: Erhebungsbogen zur Therapiedurchführbarkeit
Tabelle 33: Übersicht über einige Studien und der angegebenen Werte für die NPV- Ratio
Tabelle 34: Myomtherapien und Reinterventionsrate in Prozent nach 5 Jahren
Tabelle 35: Komplikationsraten der verschiedenen Myomtherapien
Tabelle 36: Überblick über die Abor-, Sectio- und Frühgeburtenraten bei unterschiedlichen Risikofaktoren

7.5. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung und Bearbeitung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Hadji für die ständige motivierende Unterstützung bei der Durchführung und Umsetzung der gesamten Arbeit. Außerdem möchte ich mich bei Herrn PD Dr. Kolberg für die Diskussionen im Vorfeld sowie die finanzielle Unterstützung bedanken. Auch möchte ich Herrn Hars meinen Dank aussprechen, der in regem Austausch für die statistischen Auswertungen zuständig war.

Außerdem geht mein Dank meinem Ehemann für seinen guten Rat, die Anregungen und produktiven Gesprächen, mit denen er den Prozess der Doktorarbeit begleitet hat.

Nicht zuletzt muss ich Herrn Dr. Lövey Danke sagen für die Nutzung der

Patientendaten.

Meinen Eltern und Geschwistern danke ich für ihre Geduld, Ermutigungen und Zusprüche während der Arbeit an dieser Dissertation.

7.6 Ehrenwörtliche Erklärung

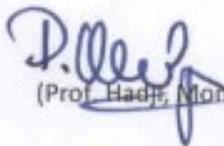
„ Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Ergebnisse und prädiktive Faktoren zur Behandlung von Uterusmyomen mittels magnetresonanz- gesteuerten, fokussierten Ultraschall“ unter Leitung von Professor Hadji mit Unterstützung durch Dr. Hars ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Ich versichere, dass ich sämtliche wörtlichen oder sinngemäßen Übernahmen und Zitate kenntlich gemacht habe.

Mit dem Einsatz von Software zur Erkennung von Plagiaten bin ich einverstanden.

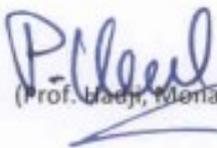
Vorliegende Arbeit wurde in keinen Publikationsorganen veröffentlicht.“

Rheinberg, 2022,


(Prof. Hadji, Mona Wilms)

„Die Hinweise zur Erkennung von Plagiaten habe ich zur Kenntnis genommen.“

Rheinberg, 2022


(Prof. Hadji, Mona Wilms)