

Aus dem  
Department für Frauengesundheit Tübingen  
Universitäts-Frauenklinik

Universitäts-Frauenklinik

**Retrospektive Datenerhebung bei Patientinnen nach  
hysteroskopischer und laparoskopischer  
Myomentfernung mit Kinderwunsch**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
Schneider, Konrad

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler  
1. Berichterstatter: Professor Dr. B. Krämer  
2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Zdichavsky

Tag der Disputation: 10.06.2025

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Allgemeine Einleitung	1
1.1.1	Einteilung der Myomlage	1
1.1.2	Grundlagen des Myomwachstums	3
1.1.3	Risikofaktoren für Myomwachstum	4
1.1.4	Protektive Faktoren für Myomwachstum	5
1.1.5	Genetik	6
1.2	Diagnostik	7
1.2.1	Ultraschall	7
1.2.2	MRT	9
1.2.3	Hysteroskopie	11
1.3	Symptome	13
1.3.1	Zyklus- und Blutungsstörungen:	13
1.3.2	Schwangerschaft:	14
1.4	Therapie	18
1.4.1	Grundlagen der Therapie	18
1.4.2	Medikamentöse Therapie	20
1.4.3	Operative Therapie:	23
2	Material und Methoden	39
2.1	Vorbereitung zur Datengewinnung	39
2.2	Datengewinnung	41
2.3	Zielsetzung und Fragestellung: Einfluss der Myomektomie auf die Schwangerschaftsrate	44
2.4	Statistische Auswertung	44
2.4.1	Kreuztabellen	45
2.4.2	Signifikanztests	45
2.4.3	Angabe der Effektstärke	47
3	Ergebnisse	48
3.1	Altersverteilung	48
3.1.1	Altersverteilung insgesamt	48
3.1.2	Altersverteilung nach Eingriffsart	48

3.2	Eingriffsarten.....	50
3.2.1	Allgemeine Verteilung der Eingriffsarten.....	50
3.2.2	Bei welchen Eingriffsarten waren die Frauen bereits aufgrund von Myomen voroperiert.....	51
3.2.3	Verteilung der Eingriffsarten nach Jahren.....	53
3.2.4	Unterschiede der Eingriffsarten bei Frauen mit Schwangerschaftswunsch .....	54
3.2.5	Myomlage allgemein .....	56
3.2.6	Myomlage im Vergleich der Zugangswege .....	58
3.3	Zyklus nach OP.....	60
3.3.1	Menstruationsbeschwerden zum Zeitpunkt der Befragung .....	60
3.3.2	Menstruationsbeschwerden zum Zeitpunkt der Befragung unter dem Gesichtspunkt einer hysteroskopischen Behandlung.....	61
3.4	Status zu bisherigen Schwangerschaften .....	62
3.4.1	Schwangerschaften vor Operation.....	62
3.4.2	Geburten vor Operation .....	63
3.4.3	Anzahl der erfolglosen Schwangerschaften bei Patientinnen die noch nie ein Kind geboren haben .....	64
3.4.4	Abortrate hinsichtlich der Myomlage .....	66
3.4.5	Erfolgte Geburten vor Operationen in Bezug auf Eingriffsart .....	68
3.5	Schwangerschaften und Geburt nach dem Eingriff.....	70
3.5.1	Altersverteilung .....	70
3.5.2	Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Schwangerschaft .....	71
3.5.3	Einfluss der Lage des enukleierten Myoms auf die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft.....	72
3.5.4	Einfluss des Gewichtes der enukleierten Myome auf die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft.....	73
3.5.5	Auswirkung einer HSK auf die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft .....	74
3.5.6	Erfolg einer IVF im Anschluss an die Operation.....	75
3.5.7	Erfolg einer spontanen Schwangerschaft im Anschluss an die Operation.....	77
3.5.8	Geburtsmodus .....	79
3.5.9	Geburtsmodus unter dem Gesichtspunkt der Myomlage .....	80

3.5.10	Begründung für Sectio .....	81
3.6	Folgeeingriffe .....	82
3.7	Zusammenfassung signifikanter Ergebnisse.....	84
4	Diskussion _____	85
4.1	Altersverteilung .....	85
4.2	Anteil voroperierter Patientinnen.....	86
4.3	Verteilung der Eingriffsarten nach Jahren .....	87
4.4	Unterschiede der Eingriffsarten bei Frauen mit Kinderwunsch .....	88
4.5	Submuköse Myome .....	88
4.6	Schwangerschaft und Geburt.....	90
4.6.1	Schwangerschaftsraten allgemein .....	90
4.6.2	IVF-Patientinnen .....	91
4.6.3	Spontane Schwangerschaft .....	92
4.7	Myomlokalisierung und Fertilität.....	93
4.7.1	Einfluss der Myomlokalisierung.....	93
4.7.2	Einfluss des Myomgewichts.....	95
4.8	Geburtsmodus .....	97
4.8.1	Empfehlung zur Sectio .....	97
4.9	Hysteroskopische Operationen .....	99
4.9.1	Altersvergleich und Kinderwunsch .....	99
4.9.2	Wahl des Operationsverfahrens.....	99
4.9.3	Vergleich von Abortraten .....	99
5.	Zusammenfassung _____	101
6	Erklärung zum Eigenanteil _____	105
7	Literaturverzeichnis: _____	106

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Klassifikation der Myome.....	2
Abbildung 2 Typ 1 Myom, Myomsprechstunde Universitätsfrauenklinik Tübingen .....	8
Abbildung 3 MRT-Bild Typ 7 Myom Hinterwand, Myomsprechstunde Frauenklinik Tübingen .....	10
Abbildung 4: Symptome von Uterusmyomen, modifizierte Darstellung nach Zimmermann, 2012 .....	13
Abbildung 5 HSK Bild Typ 2 Myom OP Universitätsfrauenklinik Tübingen.....	26
Abbildung 6 HSK Bild nach Myomresektion OP Universitätsfrauenklinik Tübingen .....	27
Abbildung 7 LSK Bild Typ 2-5 Myom OP Universitätsfrauenklinik Tübingen ....	34
Abbildung 8 LSK Bild nach Myomenukleation OP Universitätsfrauenklinik Tübingen .....	34
Abbildung 9: Altersverteilung insgesamt, N=1931 .....	48
Abbildung 10: Boxplot Alter zum Zeitpunkt der OP gruppiert nach Eingriffsart	49
Abbildung 11: prozentuale Verteilung des Zugangsweges im gesamten Kollektiv, N=1993 .....	53
Abbildung 12: Patientinnen mit/ohne Kinderwunsch in Prozent nach Zugangsweg, N= 442, fehlende Angaben bei 1554 Datensätzen .....	55
Abbildung 13: intraoperative Einschätzung der Myomlage in Prozent, N=181656	
Abbildung 14: Einschätzung der Myomlage in Prozent, gruppiert, N=1816.....	59
Abbildung 15: regelmäßiger Zyklus nach Myomentfernung, Prozent, N=451... 60	
Abbildung 16: postoperativ regelmäßiger Zyklus in Prozent, gruppiert nach mit/ohne HSK, N=398.....	61
Abbildung 17: Gravida vor OP, N= 1931 .....	62
Abbildung 18: Para vor OP, N=1931 .....	63
Abbildung 19 Eingriffsart hinsichtlich Gravidität bei Nullipara.....	65
Abbildung 20: präoperative Abortrate hinsichtlich Myomlage, N=907 .....	67
Abbildung 21: Ist präoperativ bereits eine Lebendgeburt erfolgt? Gruppiert nach Zugangsweg, N=1636 .....	69

Abbildung 22: Altersverteilung der Patientinnen mit postoperativer Lebendgeburt, N=172.....	70
Abbildung 23 postoperative Schwangerschaft.....	71
Abbildung 24: postoperative Schwangerschaftsrate, gruppiert nach Myomlage, N=219.....	72
Abbildung 25: postoperative Schwangerschaftsrate, gruppiert nach Myomgewicht, N=145.....	73
Abbildung 26: Auswirkung einer HSK auf postoperative Schwangerschaftswahrscheinlichkeit, N=232 .....	74
Abbildung 27: postoperative Schwangerschaftsrate nach IVF, gruppiert nach Alter, N=55 .....	76
Abbildung 28: IVF-Patientinnen: postoperative Lebendgeburt, Gruppiert nach Alter, N=55 .....	76
Abbildung 29: Non-IVF-Patientin: postoperative Schwangerschaftsrate, Gruppiert nach Alter, N=177.....	78
Abbildung 30: Non-IVF-Patientin: Lebendgeburt, Gruppiert nach Alter, N=177.....	78
Abbildung 31: Sectiorate in Prozent, N=147.....	79
Abbildung 32: prozentuale Sectiorate gruppiert nach Myomlage, N=138.....	80
Abbildung 33: Begründung der Sectioindikation in Prozent, N=123 .....	81
Abbildung 34: Häufigkeit von Folgeeingriffen, Gruppiert nach Kinderwunsch, N=442.....	82
Abbildung 35: Häufigkeit von Folgeeingriffen, gruppiert nach Myomgewicht N=145.....	83
Abbildung 36: War eine erneute Myomoperation notwendig? Gruppiert nach Alter, N=359 .....	83

Tabelle 1: FIGO-Klassifikation von Myomen.....	2
Tabelle 2: Alter zum Zeitpunkt der OP.....	49
Tabelle 3: Verteilung Eingriffsarten.....	50
Tabelle 4: Häufigkeit Voroperation.....	51
Tabelle 5: Häufigkeit Voroperation nach Eingriffsart.....	51
Tabelle 6: Gravida vor OP.....	62
Tabelle 7: Partus vor Operation.....	63
Tabelle 8: Eingriffsart hinsichtlich Gravidität bei Nullipara.....	65
Tabelle 9: präoperative Lebendgeburt rate hinsichtlich Eingriffsart.....	69
Tabelle 10: IVF-Patientinnen: postoperative Schwangerschaft gruppiert nach Alter.....	75
Tabelle 11: Non-IVF: postoperative Schwangerschaftsrate gruppiert nach Alter.....	77
Tabelle 12: Geburtsmodus.....	79

## Abkürzungsverzeichnis

BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
FIGO	<i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i>
GnRH	<i>Gonadotropin Releasing Hormone</i>
HMGA2	<i>High-mobility group AT-hook 2</i>
HSK	<i>Hysteroskopie</i>
IGF	<i>Insulin-like growth factor</i>
IUD	<i>Intrauterin device</i>
IVF	<i>in vitro Fertilisation</i>
KOK	<i>kombinierte orale Kontrazeptiva</i>
LSK	<i>Laparoskopie</i>
MED12	<i>Mediator complex subunit 12, Mediator of RNA polymerase II transcription, subunit 12 homolog</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
PLAG1	<i>Pleomorphic adenoma gene 1</i>
RFA	<i>Radiofrequenzablation</i>
UPA	<i>Ulipristalacetat</i>
WIF1	<i>Wnt inhibitory factor 1</i>

# 1 Einleitung

## 1.1 Allgemeine Einleitung

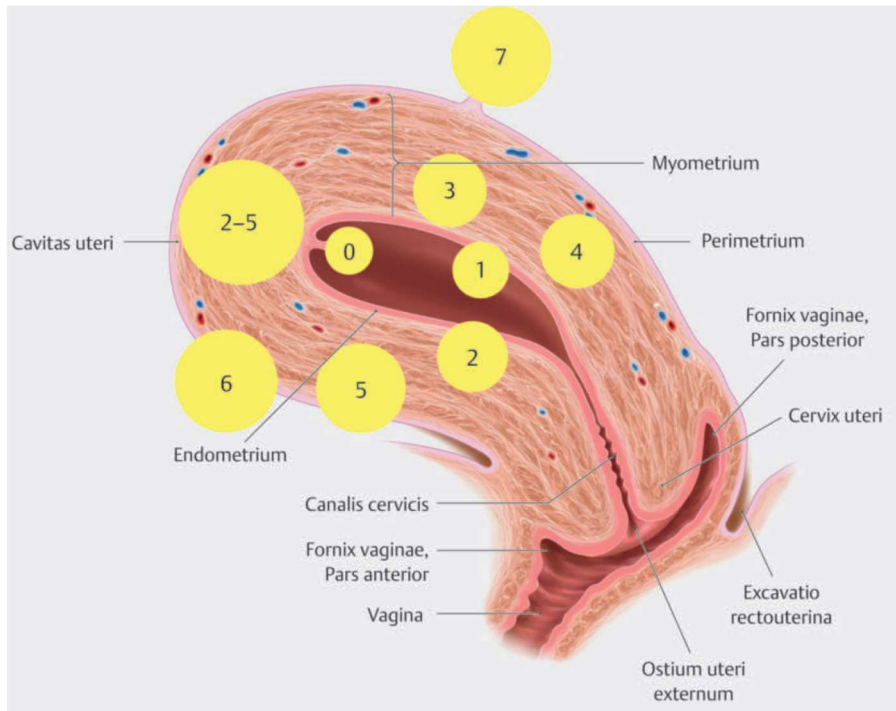
Uterusmyome sind der häufigste Tumor im Becken und der häufigste benigne Tumor der Frau (Sohn et al., 2018, Ahrendt et al., 2016, McWilliams and Chennathukuzhi, 2017). In Deutschland liegt die Prävalenz bei 8 % und steigt im Alter deutlich an (Zimmermann et al., 2012). Betrachtet man ausschließlich Frauen im reproduktionsfähigen Alter, liegt die Inzidenz bei 40 % (Baranov et al., 2019). In anderen westlichen Ländern liegt die Inzidenz für Frauen mit heller Hautfarbe über 50 Jahren bei 70 % und für Frauen mit dunkler Hautfarbe bei bis zu 80 % (Baird et al., 2003). Ist eine Frau von Uterusmyomen betroffen, wirkt sich das direkt auf die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Schwangerschaft aus. Das Ausmaß hängt vor allem von der Lokalisation und der Größe der Myome ab (Jayakrishnan et al., 2013, Pritts et al., 2009a).

Die operative Entfernung von Myomen stellt einen bedeutenden Eingriff bei Frauen mit Kinderwunsch dar, da Myome die Fruchtbarkeit beeinträchtigen können. Insbesondere die Lage und Größe der Myome spielen eine zentrale Rolle für den Einfluss auf die Konzeption und die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Schwangerschaft. In dieser Arbeit wird untersucht, wie sich die operative Myomentfernung auf die Schwangerschaftsrate auswirkt, wobei insbesondere die Unterschiede zwischen den operativen Verfahren im Vordergrund stehen.

### 1.1.1 Einteilung der Myomlage

Die Lage von Myomen kann man in submukös, intramural, subserös, intrazervikal sowie gestielt einteilen (Ahrendt et al., 2016, McWilliams and Chennathukuzhi, 2017, Khan et al., 2014).

Eine weitere Möglichkeit der Einteilung ist die *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique-Klassifikation* (FIGO) von 0-8:



(Neis et al., 2020) publiziert in Frauenheilkunde up2date 14(06):579 – 595,

Anmerkung: Jede weitere Nutzung durch Dritte bedarf einer eigenen Lizenzgenehmigung

Abbildung 1: Klassifikation der Myome

**Tabelle 1: FIGO-Klassifikation von Myomen**

<u>Lage</u>	<u>Spezifizierung</u>	<u>Nummer in Grafik</u>
submukös	Gestielt	0
	<50% Eindringtiefe ins Myometrium	1
	>50% Eindringtiefe ins Myometrium	2
intramural	100 % intramural mit Kontakt zum Endometrium	3
	intramural	4
	suberös mit >50 % intramural	5
subserös	subserös mit <50 % intramural	6
	subserös gestielt	7
Andere	Zervikal, parametran, etc.	Nicht dargestellt

(modifiziert nach Munro et al., 2011)

Dabei ist der Vorteil dieser Einteilung, dass man im klinischen Alltag eine Mehrzahl von Myomlokalisationen einfach beschreiben kann. So bedeutet die Klassifikation 0-2 dass es Myome gibt, die submukös liegen mit einem Anteil von >50% außerhalb des Myometriums in Richtung Cavum uteri. Gleichzeitig gib es aber auch komplett intramural liegende Myome ohne Kontakt zum Endometrium (Typ 4). Alle Zwischenstufen sind in dieser Angabe ebenfalls enthalten. Als Typ 2-5 Myome werden solche bezeichnet, die durch die gesamte Uteruswand, vom Endometrium bis zur Serosa, hindurchreichen. Im klinischen Alltag ist dies eine praktikable Nomenklatur (Munro et al., 2011).

### **1.1.2 Grundlagen des Myomwachstums**

- **Östrogenrezeptoren in Myomen:**

Myome weisen eine erhöhte Expression von Östrogenrezeptoren auf, insbesondere den Isoformen  $\alpha$  und  $\beta$ . Diese Rezeptoren ermöglichen eine direkte Reaktion gegenüber Östrogen, was zu einer verstärkten zellulären Proliferation und Differenzierung führt.

- **Östrogenstimulation:**

Das Wachstum von Myomen korreliert positiv mit der Östrogenstimulation, wobei Östrogen als Schlüsselregulator der zellulären Proliferation agiert. Die Bindung von Östrogen an seine Rezeptoren initiiert intrazelluläre Signalkaskaden, welche die Transkription von Genen fördern, die für das Zellwachstum essenziell sind. (Borahay et al., 2017)

- **Progesteronwirkung:**

Die Rolle des Progesterons in der Myomentwicklung manifestiert sich durch seine Förderung der Angiogenese im Myometrium. Progesteron induziert die Bildung neuer Blutgefäße, wodurch die ausreichende Versorgung der Myome mit Nährstoffen und Sauerstoff gewährleistet wird, was wiederum ihr Wachstum unterstützt. (Ali et al., 2023) Ebenso scheint Progesteron die Expression von Östrogenrezeptoren zu modellieren. Hierbei geht eine höhere Progesteron-Konzentration mit einer erhöhten Östrogen-Rezeptor-Konzentration einher. (Reis et al., 2016)

### **1.1.3 Risikofaktoren für Myomwachstum**

- **Frühe Menarche:**

Generell zählt eine frühe Menarche zu den förderlichen Faktoren für die Entstehung von Myomen (Khan et al., 2014). Das Einsetzen der Menstruation vor dem 13. Lebensjahr definiert eine frühe Menarche und ist mit einem relativen Risiko  $>1$  verbunden (D'Aloisio et al., 2010). Präpubertär sind Myome selten, da ohne das Steroidhormon Östrogen ein essentieller Wachstumsreiz fehlt (McWilliams and Chennathukuzhi, 2017).

- **Schwangerschaft und Geburt als Risikofaktor:**

Während der Schwangerschaft kommt es zu einem drastischen Anstieg des Östrogen- und Progesteronspiegels, was mit einem beschleunigten Myomwachstum einhergeht. Postpartal und während der Stillzeit, wenn die Hormonspiegel wieder abnehmen, zeigen Myome eine Tendenz zur Regression, vermutlich aufgrund eines Rückgangs der hormonellen Stimulierung. (Benaglia et al., 2014)

- **Alter als Risikofaktor:**

Die Wachstumsgeschwindigkeit von Myomen korreliert mit dem Alter der Patientin. Bei nicht-schwangeren Frauen beträgt der durchschnittliche Volumenzuwachs über 6 Monate 9% (Stewart, 2015). Unter kaukasischen Frauen zeigt sich, dass Frauen unter 35 Jahren ein schnelleres Wachstum aufweisen als Frauen über 35 Jahren. Dieser Effekt konnte bei afroamerikanischen Patientinnen nicht nachgewiesen werden (Donnez and Dolmans, 2016, L. M. Marshall, 1996).

- **Lebensstil als Risikofaktor:**

Alkoholkonsum fördert das Myomwachstum, während Koffein keinen nachweisbaren Einfluss hat. (Wise et al., 2004) Überraschenderweise wirkt Rauchen protektiv, was auf das Nikotin als Aromatasehemmer zurückgeführt werden könnte (Ciavattini et al., 2013). Frühere Studien deuten darauf hin, dass Sport das Myomrisiko reduzieren könnte, während der Body-Mass-Index (BMI)

keinen erkennbaren Einfluss hat. Hierbei wird die verminderte Östrogen-Produktion im Fettgewebe als eine mögliche Ursache angesehen (Wyshak et al., 1986, Ahrendt et al., 2016).

- **Vitamin-D-Haushalt:**

Eine verminderte Verfügbarkeit von Vitamin D steht im Zusammenhang mit Myomen und ergänzt sich mit der erhöhten Inzidenz bei Afroamerikanerinnen, die aufgrund vermehrter Hautpigmente weniger Vitamin-D-Vorstufen synthetisieren (Ciebiera et al., 2018).

#### **1.1.4 *Protektive Faktoren für Myomwachstum***

- **Schwangerschaft und Geburt als Schutzfaktoren:**

Schwangerschaft und Geburt gelten nicht nur als Risikofaktoren, sondern auch als schützende Faktoren. Diskutiert wird ein Mechanismus, der auf gezielte Apoptose bei der Uterusreformierung nach der Geburt sowie mögliche Ischämie während der Geburt zurückgeht (Khan et al., 2014). Insgesamt weisen Patientinnen, die mindestens ein Kind geboren haben, eine Odds Ratio von 0,6 für das Auftreten von Myomen auf (Parazzini et al., 1988).

- **Menopause:**

Der Eintritt in die Menopause reduziert das Risiko für neu aufgetretene Myome erheblich. Die Odds Ratio für neu diagnostizierte Myome beträgt ein Jahr nach der letzten Menstruation 0,1 (Parazzini et al., 1988).

- **Hormonelle Kontrazeption:**

Die Verwendung hormoneller Kontrazeptiva scheint laut den Ergebnissen von Kwas et al. die Wahrscheinlichkeit, an Myomen zu erkranken, zu verringern. Die von ihnen ermittelte Odds Ratio von 0,4 deutet darauf hin, dass die Anwendung hormoneller Kontrazeptiva mit einem signifikant niedrigeren Risiko für die Entwicklung von Myomen in Verbindung steht (Kwas et al., 2021).

### **1.1.5 Genetik**

Uterusmyome bestehen aus monoklonalen Zellen der glatten Muskulatur, den sogenannten Myofibroblasten, die übermäßig viel extrazelluläre Matrix freisetzen (Cao et al., 2019, Parker, 2007). Die extrazelluläre Matrix enthält hauptsächlich Kollagen Typ I und III, was auch bei der Keloidbildung eine Rolle spielt (Parker, 2007). Interessanterweise ist die Prävalenz von Keloidbildung und Myomen bei dunkelhäutigen Frauen höher (Ciavattini et al., 2013). Sowohl Keloid- als auch Myomgewebe zeigen eine Unterexpression von Dermatopontin (Catherino et al., 2004). Die Stammzellen für Myome können in allen Uterusschichten liegen und beeinflussen die Lage des Myoms (Ciavattini et al., 2013). Das Wachstum wird durch Steroide wie Östrogen beeinflusst (Ciavattini et al., 2013). Zurzeit werden zwei Wege zur Myomentstehung diskutiert:

1. Der genetische Weg durch Überexpression von Mediator complex subunit 12 (MED12). MED12 der durch Reize wie Entzündungen im Myometrium stimuliert wird. Dies führt zur Proliferation von Myoblasten, die wiederum Extrazellulärmatrix produzieren. Das Ergebnis sind mehrere mittelgroße Myomknoten. (Baranov et al., 2019, Cao et al., 2019, Ciebiera et al., 2018, Bulun, 2013).
2. Der epigenetische Weg durch Hypomethylierung des High-mobility group AT-hook 2-Gens, was zur Aktivierung des Proto-Onkogens Pleiomorphic Adenoma Gene 1 führt. Dies induziert wiederum Wnt Inhibitory Factor 1, einen Inhibitor des Wnt/ $\beta$ -catenin-Pathways. Das Ergebnis sind größere solitäre Myomknoten (Baranov et al., 2019, Cao et al., 2019, Bulun, 2013).

Da diese beiden Mechanismen bei bis zu 90 % aller Myome nachgewiesen wurden, könnte man daraus schließen, dass Myome möglicherweise durch die Anwendung von IGF-Inhibitoren behandelt werden können. Allerdings liegen derzeit noch keine klinischen Studien zu diesem Thema vor. (Baranov et al., 2019, Cao et al., 2019)

## **1.2 Diagnostik**

### **1.2.1 Ultraschall**

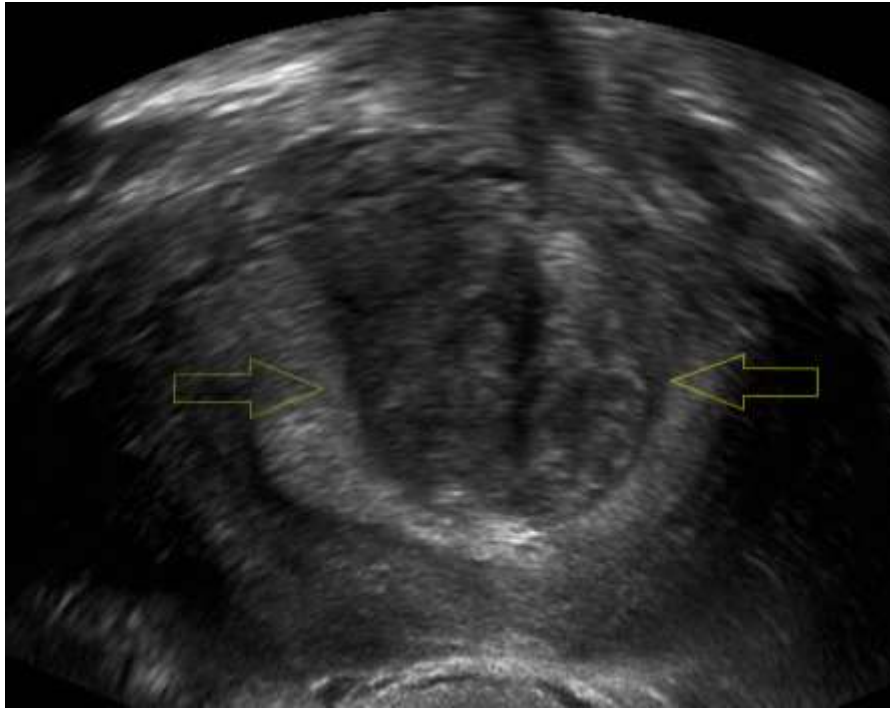
Der transvaginale Graustufen-Ultraschall bildet die Grundlage für die Myomdiagnostik (Khan et al., 2014, De La Cruz and Buchanan, 2017, Munro et al., 2011). Sonografie-Geräte sind weit verbreitet und kostengünstig. Die Sensitivität dieser Untersuchungsmethode beträgt 90%, die Spezifität 98% (Cicinelli et al., 1995). Diese Methode dient hauptsächlich als Screening-Untersuchung, stößt jedoch an ihre Grenzen bei submukösen Myomen (Seshadri et al., 2015).

In der Darstellung präsentieren sich Myome als rundliche, inhomogen-echoarme Tumore. Durch die Hinzunahme der Farbdoppler-Sonografie können randständige Vaskularisationen sichtbar gemacht werden. Obwohl die Mehrzahl der Myome im Corpus lokalisiert ist, befinden sich 8% im zervikalen Abschnitt und können unter Umständen ein Geburtshindernis darstellen (Sohn et al., 2001). Zentrale Nekrosen und Verkalkungen können die Beurteilung dahinterliegender Strukturen erschweren. In solchen Fällen ist möglicherweise ein zusätzlicher abdominaler Ultraschall sinnvoll.

Die Hydrosonographie, bei der das Cavum uteri mit z.B. 0,9%-Kochsalzlösung gefüllt wird, verbessert die Sichtbarkeit von submukösen und intramuralen Myomen durch einen gesteigerten Kontrast. Ebenso ermöglicht sie eine präzisere Beurteilung der Distanz zwischen intramuralen Myomen, dem Endometrium und der Serosa (Donnez and Dolmans, 2016, Seshadri et al., 2015).

Zur Einschätzung sehr großer Myome bietet sich ebenfalls der abdominale Ultraschall an (Elizabeth A Stewart, 2019). Für die Verlaufsbeobachtung sollten

Myome immer in allen drei Ebenen ausgemessen und dokumentiert werden (Sohn et al., 2001).



*Abbildung 2 Typ 1 Myom, Myomsprechstunde Universitätsfrauenklinik Tübingen*

### **1.2.2 MRT**

Die Magnetresonanztomographie (MRT) kann die Anzahl der Myome teilweise genauer differenzieren und deren Beziehung zum Endometrium darstellen (Donnez and Dolmans, 2016, Stewart, 2015). Außerdem kann die MRT helfen Myome von einer Adenomyosis zu unterscheiden (Wallach and Vlahos, 2004, Elizabeth A Stewart, 2019). Hierbei handelt es sich um eine Invasion von endometrium-ähnlichem Gewebe in das Myometrium. Die Symptome sind denen der Myome ähnlich und in erster Linie mit Dysmenorrhoe und Menometrorrhagien gekennzeichnet. (Chapron et al., 2020)

Auch bei unklaren Raumforderungen im Adnexitisbereich kann eine MRT zur Differenzierung zwischen subserösen Myomen und Neoplasien der Ovarien beitragen (Mansour et al., 2015).

Aufgrund der höheren Kosten ist die MRT jedoch nicht als Standardverfahren in der Diagnostik etabliert (Dueholm et al., 2001). Die MRT kann auch nicht ausschließen, dass es sich bei einem Befund um eine maligne Erkrankung handelt. Insbesondere ist hierbei an ein Leiomyosarkom zu denken.

Das Leiomyosarkom des Uterus ist eine seltene bösartige Erkrankung des Myometriums, die 1-2% der Uterusmalignome ausmacht. Die jährliche Inzidenz beträgt 0,5-7 pro 100.000 Frauen. Es tritt hauptsächlich zwischen dem 5. und 7. Lebensjahrzehnt auf und ist daher bei postmenopausalen Frauen häufiger anzutreffen. Die Ätiologie ist größtenteils unbekannt; jedoch stammt das Leiomyosarkom in 0,2% der Fälle aus einer sarkomatösen Degeneration eines bereits vorhandenen gutartigen Uterusmyoms (Stewart, 2015, Ottun et al., 2021).

In Zusammenfassung lässt sich feststellen, dass die MRT in komplexen Fällen, wie beispielsweise unklaren Beziehungen zum Endometrium, unklaren Raumforderungen oder bei der Differentialdiagnose, Anwendung finden kann.



*Abbildung 3 MRT-Bild Typ 7 Myom Hinterwand, Myomsprechstunde Frauenklinik Tübingen*

### **1.2.3 Hysteroskopie**

Die Hysteroskopie (HSK) repräsentiert das sensibelste, wenngleich auch invasivste Verfahren zur Untersuchung des Uteruscavums (Seshadri et al., 2015).

Hierbei kommt ein dünnes endoskopisches Instrument, das Hysteroskop, zum Einsatz. Die Einführung erfolgt durch die Vagina und den Gebärmutterhals in die Gebärmutter. Zur Gewährleistung einer umfassenden Sichtweise wird der Uterusraum mittels einer Spüllösung erweitert.

Es existieren zwei Haupttypen von Hysteroskopien:

Diagnostische Hysteroskopie:

Dieser Ansatz dient der Diagnose von Erkrankungen wie Myomen, Polypen, Adhäsionen oder strukturellen Problemen. Prinzipiell handelt es sich um einen diagnostischen, ambulanten Eingriff, der unter Umständen ohne Narkose durchgeführt werden kann – die sogenannte Office-Hysteroskopie. Patientinnen bevorzugen diese Methode aufgrund der fehlenden Notwendigkeit einer Narkose und der guten Schmerztoleranz. Ein Nachteil besteht jedoch darin, dass bestimmte Pathologien auf diesem Weg bisher nicht therapiert werden können (Salazar and Isaacson, 2018, Yen et al., 2019). Jüngste Studien zeigen jedoch vielversprechende Möglichkeiten zur Entfernung kleinerer Befunde unter Wirkung eines Parazervikalblocks auf (Neis et al., 2022). Die diagnostische Hysteroskopie eignet sich insbesondere zur Differenzierung zwischen Myomen und anderen submukösen Raumforderungen wie Endometriumpolypen.

Generell ist sie eher als weiterführende diagnostische Maßnahme zu betrachten, beispielsweise zur Planung einer hysteroskopischen Resektion (Donnez and Dolmans, 2016). Die Grenzen der Hysteroskopie liegen in der Einschätzung von Myomen FIGO >1, da sie den Durchmesser schlechter vorhersagen kann als der transvaginale Ultraschall (Cicinelli et al., 1995). Als Ergänzung zur Hysteroskopie kann eine Hydrosonographie, wahlweise als 2D- oder 3D-Aufnahme, durchgeführt werden. Die Detektionsrate liegt hierbei mit 97 % ähnlich hoch wie bei einer Hysteroskopie (Nieuwenhuis et al., 2017).

Operative Hysteroskopie:

Dieser Eingriff kombiniert diagnostische und operative Maßnahmen.

Verschiedene Krankheitsbilder können unter endoskopischer Sicht behandelt werden, wobei in der Regel eine monopolare Schlinge zum Einsatz kommt.

Eine Vollnarkose ist dabei erforderlich. Eine genauere Erklärung hierzu erfolgt im Kapitel 1.4.2 „operative Therapie“.

## 1.3 Symptome

### 1.3.1 Zyklus- und Blutungsstörungen:

Uterusmyome sind im klinischen Alltag von großer Relevanz, da die Patientinnen unter verschiedenen Symptomen leiden. 25 % aller Betroffenen beschreiben die Myome als Grund für eine Einschränkung der Lebensqualität (McWilliams and Chennathukuzhi, 2017).

Die häufigsten Symptome sind Menometrorrhagie mit und ohne Anämie, Dysmenorrhoe, Druck im Unterbauch mit resultierender Pollakisurie und Dyspareunie. Menometrorrhagie bezeichnet hierbei eine Form von abnormalem Uterusbluten, bei der es zu unregelmäßigen und übermäßig starken Menstruationsblutungen kommt. Der Begriff setzt sich aus den Wörtern "Menorrhagie", was für übermäßige oder verlängerte Menstruationsblutung steht, und "Metrorrhagie", was auf unregelmäßige Blutungen außerhalb des Menstruationszyklus hinweist, zusammen (McWilliams and Chennathukuzhi, 2017).

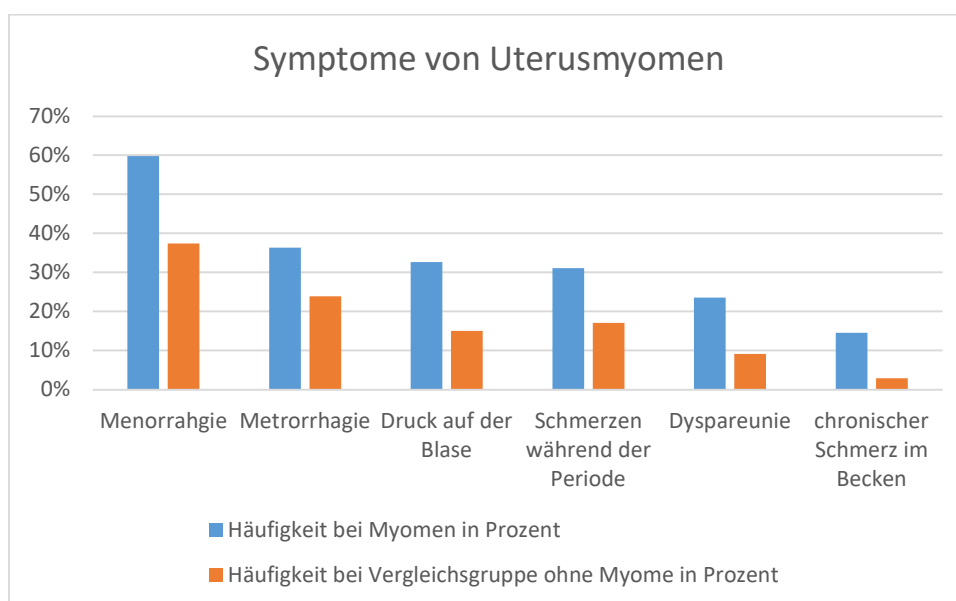


Abbildung 4: Symptome von Uterusmyomen, modifizierte Darstellung nach Zimmermann, 2012

Einige Patientinnen sind sich der Schwere ihrer Hypermenorrhoe nicht bewusst, was zu erheblichen Anämien mit einem Hämoglobinwert von weniger als 5 g/dl führen kann. Dies geschieht, da die chronische vaginale Blutung zu einer

Kompensation der Anämie führt und gleichzeitig eine reaktive Thrombozytose verursachen kann.(Nelson and Ritchie, 2015).

### **1.3.2 Schwangerschaft:**

#### **1.3.2.1 Einführung in Myome und Schwangerschaft:**

Myome manifestieren sich bei 5-10% der betroffenen Patientinnen mit Unfruchtbarkeit. Die Unfruchtbarkeit äußert sich mit reduzierten Chancen für eine erfolgreiche Konzeption, sowie einer verminderten Rate für Lebendgeburten.

Der potenzielle Einfluss der Myome auf die Fruchtbarkeit wird auf die mögliche Blockade der Eileiter und die Beeinträchtigung des Transports von Keimzellen zurückgeführt. Die Verformung des Cavum uteri, die Auswirkungen auf die Endometriumbeschaffenheit, das hormonelle Milieu und die generelle Entwicklung hat, wird ebenfalls als Faktor anerkannt (Pritts et al., 2009a).

Zur genaueren Bezeichnung sind folgende Begriffe zu definieren:

Primäre Sterilität: Dieser Ausdruck beschreibt die Unfähigkeit eines Paares, innerhalb eines bestimmten Zeitraums trotz regelmäßigen ungeschützten Geschlechtsverkehrs schwanger zu werden. Die genaue Zeitdauer, die als Maßstab für primäre Sterilität betrachtet wird, kann variieren, liegt jedoch oft bei einem Jahr (Rodrigues et al., 2019).

Sekundäre Sterilität: Diese Bezeichnung wird verwendet, wenn ein Paar nach einer zuvor erfolgreichen Schwangerschaft Schwierigkeiten hat, erneut schwanger zu werden. Die Ursachen hierfür können zum Beispiel verschiedene anatomische oder hormonelle Gründe umfassen (Rodrigues et al., 2019, Zoe, 2009).

Habituelle Abortneigung: Dieser Begriff bezieht sich auf wiederholte Fehlgeburten bei derselben Frau. Eine Frau wird als habituell abortanfällig betrachtet, wenn sie wiederholt (normalerweise drei oder mehr aufeinanderfolgende Male) Schwangerschaften vor der 20. Schwangerschaftswoche verloren hat. Die Gründe hierfür können zum Beispiel

genetischer, anatomischer, hormoneller oder immunologischer Natur sein (Ooi et al., 2011).

In-vitro-Fertilisation (IVF): Die IVF ist eine assistierte Reproduktionstechnik, bei der Eizellen außerhalb des Körpers mit Spermien befruchtet werden. Der Ablauf ist folgendermaßen:

- Stimulation der Eierstöcke:
  - Hormonelle Stimulation für die Entwicklung mehrerer Eizellen.
- Überwachung und Eizellreifung:
  - Kontinuierliche Überwachung durch Ultraschall und Bluttests.
- Follikelpunktion:
  - Entnahme reifer Eizellen.
- Befruchtung der Eizellen:
  - Laborbefruchtung der Eizellen mit Spermien.
- Kultivierung der Embryonen:
  - Entwicklung der Embryonen in einem Kultursystem.
- Embryotransfer:
  - Auswahl und Übertragung der besten Embryonen in die Gebärmutter.
- Unterstützende Maßnahmen:
  - Gabe von Medikamenten wie Progesteron zur Förderung der Einnistung.

#### **1.3.2.2 Myomlage und Schwangerschaft:**

Die Lage der Myome scheint die Auswirkung auf die Fertilität zu beeinflussen. Bestehen subseröse Myome, so hat dies nur eine geringe Auswirkung auf Fertilität der Frau. Ihr Risiko für eine erfolgreiche Konzeption ist vergleichbar mit Frauen ohne Myome. Liegen die Myome intramural oder submukös, ist die Konzeption und Lebendgeburtrate vermindert (McWilliams and Chennathukuzhi, 2017). Submuköse Myome führen auch bei in-vitro-Befruchtung zu verringerten Implantationsraten (McWilliams and Chennathukuzhi, 2017). Die Veränderungen

im Cavum uteri können zu Unterbrechungen des Endometriums führen sowie zu irregulärer Vaskularisation und einem entzündlichen Milieu (Parazzini et al., 2016a).

Die Odds-Ratio für eine Lebendgeburt liegt bei Frauen mit submukösen Myomen bei 0,5, hauptsächlich aufgrund von Schwierigkeiten bei der Konzeption (Klatsky et al., 2008). Dies scheint vor allem durch eine Störung der Verbindung zwischen Endometrium und Myometrium durch die Myome bedingt zu sein (Parazzini et al., 2016b).

Eine Metaanalyse von 2008 legt nahe, dass intramurale Myome das Risiko von Fehlgeburten auf 20% erhöhen im Vergleich zu 13% bei nicht betroffenen Frauen. Allerdings bleibt unklar, ob eine Myomektomie die Erfolgsraten bei Geburten verbessert (Klatsky et al., 2008). Eine weitere Metaanalyse von 2011 zeigt hingegen, dass intramurale Myome keine signifikanten Auswirkungen auf die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft und die Geburtsraten haben (Metwally et al., 2011). Eine dritte Studie deutet lediglich bei multiplen ( $n \geq 2$ ) oder intramuralen Myomen  $\geq 4$  cm auf eine geringere Geburtenrate hin. (McWilliams and Chennathukuzhi, 2017, Parazzini et al., 2016b).

#### **1.3.2.3 Myomlage und Geburtsmodus:**

Zusätzlich besteht bei Frauen mit Myomen  $\geq 4$  cm eine dreifach erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Sectio caesarea, häufig aufgrund der Lage der Myome im Uterus (Klatsky et al., 2008, Pritts et al., 2009a).

#### **1.3.2.4 Erneute Schwangerschaft im Zustand nach Myomenukleation:**

Hat sich die Patientin bereits einer Myomenukleation unterzogen, besteht ein erhöhtes Risiko für eine Uterusruptur. Hierbei kommt es zu einer Dehiszenz im Bereich der Narbe der Enukleation. Je nach Ausprägung kann es zu einer gedeckten Ruptur kommen, bei der die Dehiszenz noch vom Peritoneum viszerale überdeckt ist. In besonders schweren Fällen kann es zu einer vollständigen Ruptur kommen, mit dem Risiko einer Unterversorgung des Kindes und starken maternalen Blutungen aus der Ruptur.

Das Risiko wird auf etwa 1% aller Schwangerschaften geschätzt. Schwangere im Zustand nach Myomenukleation sollten daher besonders sorgfältig auf Symptome wie Schmerzen im Bereich der Enukleation untersucht werden.

#### **1.3.2.5 Schlussfolgerungen:**

Da die Konzeption zunehmend in höherem Alter erfolgt und die Prävalenz von Myomen mit dem Alter steigt, gewinnt die Forschung auf diesem Gebiet an besonderer Relevanz (Ciavattini et al., 2013). So hat sich die Anzahl der Mütter über dem 40. Lebensjahr im Vergleich von 1990 zu 2018 nahezu vervierfacht (DeStatista, 2019).

Das Verständnis, ob Myome eigenständige Ursachen für Unfruchtbarkeit darstellen können, bleibt aufgrund des Mangels an prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studien, die andere Faktoren der Unfruchtbarkeit angemessen isolieren, begrenzt. Eine wegweisende Studie von Bulletti et al. aus dem Jahr 1999 verdeutlichte eine signifikante Diskrepanz in den Schwangerschaftsraten zwischen unfruchtbaren Frauen mit und ohne Myome. Die Entfernung der Myome führte in einigen Studien zu einer erheblichen Steigerung der Schwangerschaftsrate und betont somit den wahrscheinlichen Einfluss von Myomen auf die Unfruchtbarkeit. (Guo and Segars, 2012, Bulletti et al., 1999)

Angesichts der widersprüchlichen Studienlage bedarf es weiterer Forschung, um den Einfluss von Myomen auf die Schwangerschaft umfassend zu verstehen.

## **1.4 Therapie**

### **1.4.1 Grundlagen der Therapie**

Es ist essenziell, zwischen Patientinnen mit Kinderwunsch und solchen mit abgeschlossener Familienplanung zu differenzieren.

Die Präsenz von Myomen stellt für Frauen mit Kinderwunsch eine Herausforderung dar, da diese gutartigen Tumore die Fruchtbarkeit beeinträchtigen können. Eine präzise Analyse der Auswirkungen auf die Reproduktionsfähigkeit ist entscheidend für die Entwicklung passender Therapieansätze zur Förderung einer erfolgreichen Schwangerschaft.

Verschiedene Symptome wie Menstruationsbeschwerden, Unterleibsschmerzen und verstärkte Regelblutungen können Indikationen für therapeutische Interventionen sein. Die Intensität und Beeinträchtigung des Alltags durch diese Symptome variieren erheblich und erfordern eine maßgeschneiderte Herangehensweise an die Behandlung.

Die Größenprogredienz der Myome ist ein weiterer entscheidender Aspekt bei der Therapieentscheidung. Ein fundiertes Verständnis für das Fortschreiten dieser gutartigen Tumore ermöglicht eine präzise Planung von Therapieansätzen, um das Wachstum zu kontrollieren und mögliche Komplikationen zu minimieren.

Kleine, asymptomatische Myome erfordern in der Regel keine Therapie.

Dieses Kapitel fokussiert auf eine Untersuchung verschiedener Therapieoptionen, die darauf abzielen, die individuellen Bedürfnisse der Patientinnen zu erfüllen. Medikamentöse, operative und interventionelle Behandlungsstrategien bilden dabei bedeutende Säulen dieses umfassenden Therapieansatzes. Die ganzheitliche Berücksichtigung von Kinderwunsch, Symptomen und Größenprogredienz sollte zur Entwicklung von Therapiestrategien beitragen, die nicht nur auf die Myome abzielen, sondern auch das übergeordnete Ziel verfolgen, die Lebensqualität und langfristige Gesundheit der betroffenen Frauen nachhaltig zu verbessern.

Es ist zu beachten, dass bei einem Drittel aller Frauen mit Uterusmyomen im Laufe der Zeit eine Behandlung notwendig wird (Donnez et al., 2016). Bei der Entscheidung für eine Therapieoption gilt es zunächst zu klären, welches konkrete Behandlungsziel verfolgt wird. Eine zentrale Frage hierbei ist, ob die Patientin einen Kinderwunsch hegt und diesen möglicherweise zeitnah umsetzen möchte, oder ob die Familienplanung bereits abgeschlossen ist und eine Hysterektomie als Option in Betracht kommt (Donnez and Dolmans, 2016).

Mit zunehmendem Alter treten Myome vermehrt auf, somit auch bei Frauen, deren Familienplanung bereits abgeschlossen ist. Dies macht Myome zu einer der häufigsten Indikationen für eine Hysterektomie (Brucker et al., 2014, Vitagliano et al., 2018, Cao et al., 2019). Bedauerlicherweise gibt es zu wenige randomisierte prospektive Studien, die die verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten systematisch untersuchen, um eine abschließende Therapieempfehlung im Hinblick auf einen prospektiven Schwangerschaftswunsch zu formulieren (Donnez and Dolmans, 2016).

### **1.4.2 Medikamentöse Therapie**

Nach erfolgter Diagnose von Uterusmyomen eröffnet sich die Möglichkeit ihrer Behandlung durch medikamentöse Ansätze. Trotz der Vielfalt dieser Optionen zeigt sich, dass mehr als die Hälfte der initial medikamentös behandelten Patientinnen innerhalb von zwei Jahren aufgrund ihrer Myome einer operativen Intervention unterzogen werden (Marjoribanks et al., 2006).

#### **1.4.2.1 Kombinierte hormonelle Kontrazeptiva und Levonorgestrel**

Für Patientinnen, deren hauptsächlicher Leidensdruck in ausgeprägter Menorrhagie besteht, bietet sich als erste therapeutische Maßnahme der Einsatz kombinierter oraler Kontrazeptiva (KOK) an. Diese ermöglichen durch die gezielte Kontrolle der Blutungsdauer mittels künstlich zugeführter Hormone die Induktion einer relativen Endometriumatrophie, wodurch wiederum die Blutungsdauer und -stärke beeinflusst werden können. Die Ergänzung durch Tranexamsäure an Tagen mit Hypermenorrhoe wird dabei als Möglichkeit in Betracht gezogen, erfordert jedoch eine sorgfältige Abwägung zwischen dem Thromboembolie-Risiko und dem Nutzen der Tranexamsäure (Thorne et al., 2018).

Eine alternative Option besteht in der Verabreichung von Levonorgestrel mittels eines Intrauterin Devices (IUD) (Stewart, 2015). Nach sechs Monaten erleben die meisten Patientinnen eine Amenorrhoe, begleitet von einem durchschnittlichen Anstieg des Hämoglobin-Werts um 7,5 % (Kaunitz et al., 2012). Es ist jedoch zu beachten, dass bei submukösen Myomen in bis zu 20% der Fälle eine Dislokation des IUD auftreten kann. In solchen Situationen empfiehlt sich insbesondere die sonographisch überwachte Platzierung des IUDs sowie regelmäßige sonographische Kontrollen (Zapata et al., 2010).

#### **1.4.2.2 selektive Progesteronrezeptormodulatoren**

Die Anwendung selektiver Progesteronrezeptormodulatoren präsentiert einen kausalen Therapieansatz, wobei Ulipristalacetat, auch bekannt als Esyma® (UPA) der herausragende Vertreter dieser Gruppe ist (Donnez and Dolmans, 2016). UPA führt zu einer Modulation an den Progesteronrezeptoren der Myome, was eine Apoptose in den Myomzellen induziert. Gleichzeitig zeigt es direkte Auswirkungen auf die Hypophyse. Diese direkte Wirkung auf die Hypophyse führt zu einer Reduktion der Freisetzung des Follikel-stimulierenden Hormons und einer verminderten Progesteron-Aktivität. Dies hat die Induktion von Amenorrhö, Anovulation und die Aufrechterhaltung eines Estradiolspiegels im mittelfollikulären Bereich zur Folge. Die unmittelbare Beeinflussung des Endometriums manifestiert sich durch Amenorrhö sowie durch gutartige, reversible Veränderungen am Endometrium und eine reversible Endometriumhyperplasie (Rabe et al., 2018).

Nach einer Reihe von Fallberichten, die auf toxische Leberschäden hinwiesen, wurde die Zulassung zunächst auf ein 3-monatiges Intervall zur präoperativen Vorbereitung unter engmaschiger Kontrolle der Leberfunktion beschränkt (Donnez et al., 2019). Seit Januar 2021 hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte die Zulassung auf Patientinnen beschränkt, die keiner anderen Therapie zugänglich sind, wobei die Zulassung als Notfallverhütungsmittel davon nicht betroffen ist (Mozzanega, 2021)

#### **1.4.2.3 GnRH-Agonisten**

Gonadotropin Releasing Hormone-Agonisten (GnRH) initiieren durch negatives Feedback an der Hypophyse eine Abnahme der Östrogenspiegel, was zu einer induzierten Menopause führt. Hieraus resultieren Effekte wie die Regression der Myome und das Einsetzen einer Amenorrhoe. Allerdings sind die Begleiterscheinungen ähnlich der physiologischen Menopause, einschließlich Hitzewallungen und Verlust von Knochenmasse. Aus diesem Grund sind GnRH-Agonisten nur kurzzeitig zur Vorbereitung auf operative Eingriffe zugelassen, um die Größe der Myome und somit den Umfang des Eingriffs zu reduzieren (Donnez

and Dolmans, 2016, Osuga et al., 2019). Der nachgewiesene Nutzen durch die Regression des Myoms wird jedoch durch erschwerte chirurgische Verhältnisse beeinträchtigt. Nach Gabe von GnRH sind die anatomischen Schichten nicht mehr so klar abgrenzbar, und die Vaskularisierung verändert sich. Dies kann während einer Operation Komplikationen hervorrufen (Sinai Talaulikar et al., 2012).

#### **1.4.2.4 Aromataseinhibitoren**

Aromataseinhibitoren wirken durch die Senkung des Östrogenspiegels im Körper. Das Enzym Aromatase ist an der Umwandlung von Androgenen in Östrogene beteiligt. Letrozol ist ein Medikament, das die Aktivität dieses Enzyms hemmt und somit die Produktion von Östrogen reduziert. Studien deuten darauf hin, dass die Verwendung von Aromataseinhibitoren zu einer Volumenreduktion von Myomen führen kann. Insbesondere wurde bei der Anwendung von Letrozol ein vergleichbarer Effekt im Vergleich zur Verabreichung von GnRH-Analoga beobachtet (Song et al., 2013).

Letrozol gehört zur Klasse der Aromataseinhibitoren und wird häufig in der Behandlung von hormonrezeptorpositivem Brustkrebs eingesetzt, da die Reduktion der Östrogenproduktion das Wachstum von östrogenabhängigen Tumorzellen hemmt. Es ist jedoch wichtig zu betonen, dass weitere Forschung auf diesem Gebiet erforderlich ist, um die Bestätigung dieses Effekts und die Anwendung von Aromataseinhibitoren bei Myomen besser zu verstehen (Bizzarri et al., 2015).

### **1.4.3 Operative Therapie:**

Gründe für die Entscheidung zu einer operativen Therapie können beispielsweise Blutungsstörungen und Schmerzen durch Verdrängung, insbesondere bei größeren Myomen (>3 cm) sein (King and Overton, 2011). Die Indikation zur operativen Therapie kann auch bei primärer oder sekundärer Sterilität, sowie habitueller Abortneigung bestehen.

Es ist wichtig zu beachten, dass Gründe für eine Abortneigung auch unabhängig von Myomen in anderen Ursachen liegen können, wie beispielsweise Störungen der Tubendurchgängigkeit oder Formen von Zyklusunregelmäßigkeiten. Des Weiteren können Störungen der Ovarien, wie das Polyzystische Ovarialsyndrom, zu Sterilität führen. Das Polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS) ist eine hormonelle Störung, die bei Frauen im gebärfähigen Alter auftritt. Es ist durch eine Vielzahl kleiner Zysten in den Eierstöcken gekennzeichnet. In Bezug auf die Unfruchtbarkeit kann PCOS zu Problemen bei der Ovulation (Eizellreifung und -freisetzung) führen. Der unregelmäßige Menstruationszyklus oder das Ausbleiben des Eisprungs kann die Empfängnis erschweren. Zudem kann die hormonelle Dysregulation die Bildung von Follikeln und die Reifung von Eizellen beeinträchtigen (Barthelmeß and Naz, 2014). Vor einem chirurgischen Eingriff sollte beim Partner ein Spermogramm angefertigt werden, um Spermienstörungen auszuschließen (Zoe, 2009).

Es ist unerlässlich, die Patientin umfassend über alternative Möglichkeiten wie exspektatives Vorgehen, medikamentöse Behandlung oder interventionelle Maßnahmen zu informieren. Eine ausführliche Aufklärung über die Operation und die damit verbundenen Risiken ist ebenfalls von großer Bedeutung (Alkatout, 2014).

Wenn sich die Patientin für eine operative Therapie entschieden hat, gibt es verschiedene Methoden, die Myome zu entfernen. Dabei ist es von entscheidender Bedeutung, sich vorher über die Lage der zu entfernenden Myome bewusst zu sein. Vor jedem Eingriff sollte die Patientin über mögliche Differenzialdiagnosen aufgeklärt werden, darunter die Adenomyosis uteri und das Leiomyosarkom (vgl. Kapitel 1.2.3) (Stewart, 2015). Die Wahrscheinlichkeit,

dass es sich bei einem benignen imponierenden Befund um ein okkultes Sarkom handelt, ist äußerst gering und liegt bei einem operativen Eingriff zwischen 1 von 2000 und 1 von 8300. Trotz dieser geringen Wahrscheinlichkeit muss die Patientin über diese Möglichkeit informiert werden, da unter den operativen Eingriffen eine Verschleppung maligner Zellen auftreten kann. Dies ist mit einer erheblichen Verschlechterung der Prognose verbunden (Pritts et al., 2015).

#### **1.4.3.1 operative HSK**

Bei bestehendem Kinderwunsch stellt die operative Myomresektion mittels Hysteroskopie (HSK) den Goldstandard dar, wenn ein submuköses Myom vorliegt und innerhalb von sechs Monaten keine Schwangerschaft eingetreten ist. Vor diesem Eingriff sollten andere Gründe für Unfruchtbarkeit ausgeschlossen worden sein (Stewart, 2015).

Der Beginn der operativen Hysteroskopie ist analog zur diagnostischen Hysteroskopie (vgl. 1.2.2). Im Gegensatz dazu wird jedoch der Zervikalkanal in der Regel auf 10 mm dilatiert, indem Hegar-Stifte in aufsteigender Größe vaginal in den Zervikalkanal eingeführt werden. Die Hysteroskopie erfolgt dann mit einer endoskopischen Optik, die im Unterschied zur diagnostischen Variante eine mono- oder bipolare Schlinge an der Spitze aufweist. Alternativ können auch Hysteroskope mit einem mechanischen Shaver verwendet werden. Je nach verwendetem Resektionsinstrument ist ein passendes Distensionsmedium zu wählen (s.u.).

Die Unterschiede zwischen monopolarer und bipolarer Strom sind wie folgt:

Monopolarer Strom: Hier wird elektrische Energie für Schneideinstrumente bereitgestellt, indem der Strom von einem chirurgischen Instrument (z. B. einer Schlinge) durch das Gewebe der Patientin fließt und über einen externen Neutralleiter zurückkehrt. Der Vorteil liegt in der effektiven Gewebeabtragung durch Koagulation, wodurch Blutgefäße verschlossen werden, um Blutungen zu minimieren.

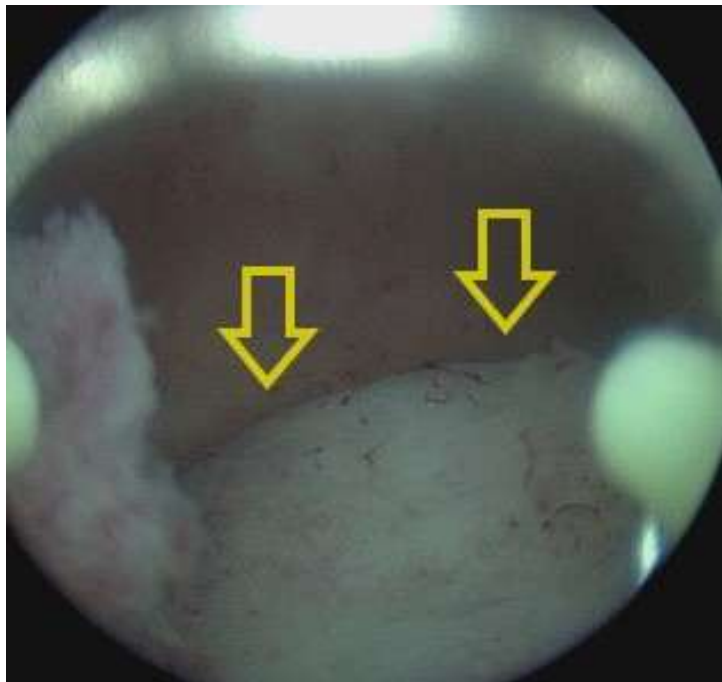
- Vorteile:
  - Effektive Gewebeabtragung durch Koagulation.
  - Weit verbreitete und etablierte Technologie.
  - Geringere Kosten im Vergleich zu bipolarer Technologie.
- Nachteile:
  - Mögliche Gewebecharring (Verbrennung) aufgrund der hohen Temperatur.
  - Erhöhtes Risiko von Elektrolytverschiebungen und Gewebeporationen.
  - Einsatz von leitenden Flüssigkeiten (wie physiologischer Kochsalzlösung) zur Ableitung des Stroms.

Bipolarer Strom: Im Gegensatz dazu fließt der bipolare Strom nur zwischen den beiden Enden des Instruments, was das Risiko von Gewebecharring reduziert. Die elektrische Energie wird zwischen zwei Elektroden übertragen, ohne dass der Strom durch den Patienten fließt.

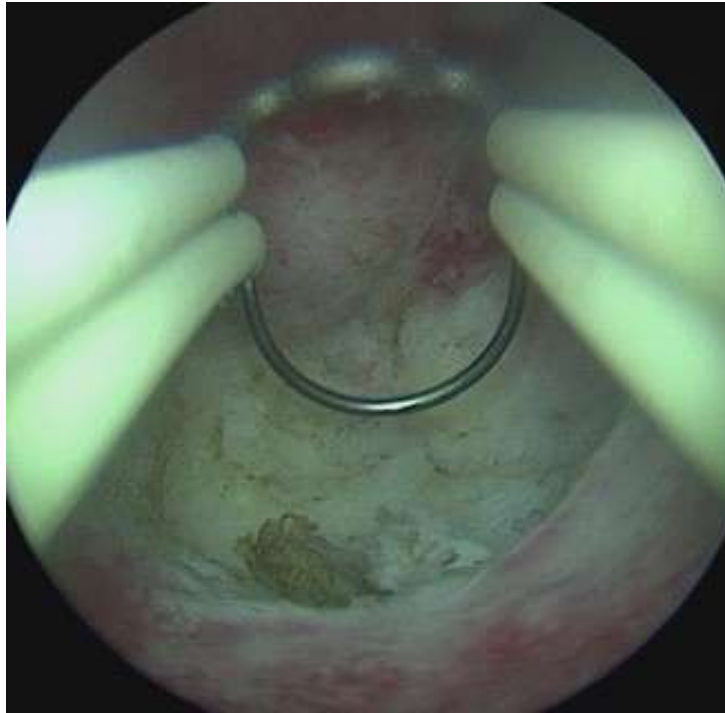
- Vorteile:
  - Geringeres Risiko von Gewebecharring und Verbrennungen.

- Geringere Wahrscheinlichkeit von Elektrolytverschiebungen.
- Keine zwingende Verwendung von leitenden Flüssigkeiten.
- Nachteile:
  - Möglicherweise weniger effektive Gewebeabtragung im Vergleich zu monopolarer Technologie.
  - Höhere Anschaffungskosten für bipolare Instrumente.
  - Technisch anspruchsvoller in der Handhabung.

In der Regel erfolgt die schichtweise Abtragung des Myoms mit einer Schlinge, bis es vollständig entfernt ist. Dabei dienen die Fasern des Myometriums als Landmarke für die vollständige Entfernung des Myoms (Donnez and Dolmans, 2016).



*Abbildung 5 HSK Bild Typ 2 Myom OP Universitätsfrauenklinik Tübingen*



*Abbildung 6 HSK Bild nach Myomresektion OP Universitätsfrauenklinik Tübingen*

Liegt ein Myom der Kategorie 0 oder 1 vor, so ist die operative Hysteroskopie die Erstlinientherapie (Stewart, 2015). Nach der Entfernung dieser Myome verbessert sich die Rate von Schwangerschaften und Fehlgeburten im Vergleich zur Kontrollgruppe, wenn auch die normale Schwangerschaftsrate von Patientinnen ohne Myome möglicherweise nicht vollständig erreicht werden (Pritts et al., 2009a) (Parazzini et al., 2016b). Bei Kategorie-2-Myomen oder Myomen mit einem Durchmesser über 3 cm kann ein zweizeitiges Vorgehen notwendig sein. Dabei werden in einer ersten Sitzung die Teile des Myoms reseziert, die bis auf Myometriumniveau ragen. In der Zeit bis zum Zweiteingriff verschiebt sich das Restmyom Richtung Cavum, während sich das darunterliegende Myometrium kontrahiert. Ein Zweiteingriff ermöglicht dann die vollständige Entfernung des Myoms, mit geringerer Gefahr der Uterusperforation (Donnez and Dolmans, 2016).

Einen besonderen Fall stellt das Myoma in statu nascendi dar. Hierbei handelt es sich um ein gestieltes submuköses Myom, das bis in den Zervikalkanal und die Vagina hineinwachsen kann. In diesen Fällen kann eine vaginale Myomenukleation erforderlich sein. Der Eingriff beginnt mit dem Versuch, das Myom mithilfe einer Organfasszange zu greifen und durch eine Rotation um die

Myomachse abzuscheren. Anschließend wird eine Hysteroskopie durchgeführt, um potenzielle Residuen zu identifizieren und zu entfernen

Im Rahmen der Hysteroskopie können verschiedene Komplikationen auftreten. Dazu gehören:

- Hyperhydrationsyndrom:

Diese Komplikation tritt auf, wenn die während der Hysteroskopie zur Distension der Gebärmutter verwendete Flüssigkeit durch Überdruck in offene Blutgefäße gelangt. Dies kann zu einem Anstieg des Flüssigkeitsvolumens im Körper führen. Bei elektrolytfreier Lösung sollte eine Differenz von mehr als 1 Liter zwischen Ein- und Ausfuhr vermieden werden. Für elektrolythaltige Lösungen liegt die Grenze bei 2 Litern.

- Blutungen:

Obwohl die Hysteroskopie dazu dient, Blutungen zu minimieren, können in einigen Fällen unerwartete Blutungen auftreten, insbesondere wenn große Myome entfernt werden. Eine sorgfältige Kontrolle und Koagulation sind wichtig, um Blutungen zu verhindern.

- Infektion:

Jeder chirurgische Eingriff birgt das Risiko einer Infektion. Dies kann sich als Fieber, Schmerzen oder unangenehmer Geruch äußern. Antibiotika können zur Prävention verwendet werden.

- Perforation der Gebärmutterwand:

In seltenen Fällen kann es während der Hysteroskopie zu einer unbeabsichtigten Perforation der Gebärmutterwand kommen. Dies kann zu Bauchschmerzen, Blutungen oder Infektionen führen.

- Verletzung umliegender Strukturen:

Bei unsachgemäßer Handhabung können umliegende Strukturen wie Blase oder Darm verletzt werden. Dies kann zu Komplikationen wie Harnwegsinfektionen oder Darmperforationen führen.

- Elektrolytverschiebungen:  
Insbesondere bei der Verwendung von leitenden Flüssigkeiten in Verbindung mit monopolarer Elektrochirurgie besteht das Risiko von Elektrolytverschiebungen im Körper. Daher sollte postoperativ eine Elektrolytkontrolle erfolgen.
- Gewebecharring (Verbrennung):  
Bei Verwendung von monopolarer Elektrochirurgie kann es zu Gewebecharring kommen, was zu Verbrennungen des umliegenden Gewebes führen kann.

(Donnez and Dolmans, 2016)

### **1.4.3.2 Laparoskopie**

Die laparoskopische Myomenukleation stellt meistens den Goldstandard für die Entfernung intramuraler und subseröser Myome dar. Dieser Eingriff bietet die Vorzüge eines minimalinvasiven Zugangsweges, einschließlich rascher postoperativer körperlicher Erholung, zügiger Wiederaufnahme der Arbeitsfähigkeit, kurzer Krankenhausaufenthalte, geringer Schmerzintensität und guter kosmetischer Ergebnisse (Neis et al., 2020, Stewart, 2015).

Vor Beginn des laparoskopischen Verfahrens wird eine diagnostische Hysteroskopie durchgeführt und ein Uterusmanipulator wird in das Cavum uteri eingeführt. Über diesen Manipulator kann der Uterus später gezielt bewegt werden und es ermöglicht eine Durchgängigkeitsprüfung der Eileiter. Hierbei wird ein Farbstoff über den Manipulator in das Cavum eingeführt und durch Überdruck retrograd durch die Tuben in den Bauchraum gespült. Falls die Tuben verschlossen sind, zeigt sich kein Farbaustritt aus der entsprechenden Tube (Neis et al., 2020).

In der Frauenklinik der Universität Tübingen beginnt die Laparoskopie (LSK) in der Regel mit der Erzeugung eines Pneumoperitoneums. Hierzu wird über den Bauchnabel mithilfe einer Veres-Nadel CO<sub>2</sub> in den Bauchraum insuffliert, bis ein Druck von maximal 20 mmH<sub>2</sub>O erreicht ist. Anschließend erfolgt die Einführung des 10mm-Kameratrokars. Danach werden zusätzliche 5mm-Trokare im linken und rechten Unterbauch platziert und gegebenenfalls wird auch ein Trokar suprapubisch eingeführt.

Durch die geschaffenen Zugänge erfolgt zunächst die Inspektion des Uterus und den Adnexen. Im Anschluss daran wird eine Chromopertubation durchgeführt.

Im nächsten Schritt erfolgt die Myomenukleation, bei der sowohl mono- als auch bipolare Zangen zum Einsatz kommen können. Zusätzlich kann ein sogenannter Myombohrer verwendet werden. Der zuvor eingeführte Uterusmanipulator unterstützt dabei und dient als Widerlager.

Die Prozedur beginnt mit der Inzision des Myometriums über dem Myom. Anschließend wird das Myom durch eine Kombination von stumpfer und scharfer

Dissektion aus seiner Kapsel gelöst. Bei Bedarf wird der Myombohrer in das Myom gebohrt und ebenfalls als Widerlager genutzt. Nach der vollständigen Enukleation und ggf. Abtrennung eines Gefäßstiels wird das Myom nach vorheriger Morcellierung aus dem Bauchraum entfernt.

Morcellieren bezieht sich auf das mechanische Zerkleinern des Myoms, um eine Bergung durch den minimalinvasiven Zugang zu ermöglichen. In der Universitätsfrauenklinik Tübingen wird dafür ein Power-Morcellator eingesetzt.

Dieses Instrument besteht in der Regel aus einem rotierenden Schneidmechanismus mit scharfen Klingen, der das Gewebe in kleinere Stücke schneidet. Dadurch wird die Entfernung von Gewebemassen wie Myomen oder anderen Tumoren aus dem Körper erleichtert, ohne dass größere Schnitte erforderlich sind (William H Parker, 2020b). Zu beachten ist, dass sämtliches Myomgewebe vollständig aus dem Bauchraum entfernt wird. Gegebenenfalls kann zur Sicherheit ein Bergebeutel benutzt werden. Dieser wird über die Trokarzugänge intraabdominell platziert und die enukleierten Myome werden anschließend in den Beutel verbracht. Nun werden zwei Enden des Bergebeutels über die Trokarzugänge aus dem Bauchraum ausgeleitet. Zwei Trokare werden in den Beutel eingeführt: Über einen der Trokare wird die LSK-Kamera eingeführt, über den anderen der Morcellator. Die Myome befinden sich nun im Bergebeutel innerhalb des Bauchraums. Ebenso befinden sich die Kamera und der Morcellator im Bergebeutel innerhalb des Bauchraums. Nun kann unter Sicht morcelliert werden, ohne dass die Gefahr besteht, dass sich Gewebestücke außerhalb des Bergebeutels verteilen. Nach Abschluss des Morcellierens wird der Bergebeutel wieder aus dem Bauchraum entfernt.

Nun erfolgt der Verschluss des Defekts im Uterus, je nach Tiefe ein- bis dreireihig. Hierbei wird ein kräftiger, spätresorbierender Faden wie beispielsweise PDS 0 verwendet (William H Parker, 2020b). Sollte der mehrreihige Verschluss der Uterotomie aus technischen Gründen laparoskopisch nicht möglich sein, profitiert die Patientin von einer Naht mittels Minilaparotomie (Neis et al., 2020).

In einigen Fällen kann es sinnvoll sein, vor der Myomenukleation die uterinen Arterien bzw. die Arteria ovarica zeitweise zu unterbinden, um die Blutung zu kontrollieren. Hierbei können laparoskopische Gefäßklemmen am jeweiligen Gefäß platziert und am Ende der Operation wieder entfernt werden (Alborzi et al., 2009). Ebenso kann eine Injektion von Kochsalzlösungen mit oder ohne vasokonstriktive Substanzen wie Vasopressin in die umgebende Kapsel des Myoms erfolgen (Kongnyuy and Wiysonge, 2014).

Ergänzend ist anzumerken, dass in seltenen Fällen eine Umstellung von der Laparoskopie zur abdominellen Myomenukleation erforderlich sein kann. Dies kann beispielsweise aufgrund der ungünstigen Lage oder Größe des Myoms bedingt sein. Verstärkte Blutungen oder technische Herausforderungen bei der Durchführung von Myometriumsnähten können ebenfalls eine Konversion notwendig machen.

Wie bereits in Abschnitt 1.2.3 erörtert, stellt das Leiomyosarkom eine mögliche Differentialdiagnose dar. Vor der Operation ist es wichtig, die Patientin darüber zu informieren, dass es sich um ein Leiomyosarkom handeln könnte. Besondere Aufmerksamkeit verdient hierbei der Aspekt des Morcellierens, da es zu einer Verbreitung von malignem Gewebe kommen kann. Die Bedeutung dieses Themas wurde 2014 unterstrichen, als die FDA eine Warnung bezüglich des Power-Morcellators herausgab (Bogani et al., 2016). Es gibt jedoch zahlreiche Studien, die argumentieren, dass die Vorteile des minimalinvasiven Zugangs die Risiken einer Verbreitung von malignen Zellen überwiegen können (Parker et al., 2016, Kim et al., 2022).

Zusammenfassend nochmals die Vor- und Nachteile der laparoskopischen Myomenukleation:

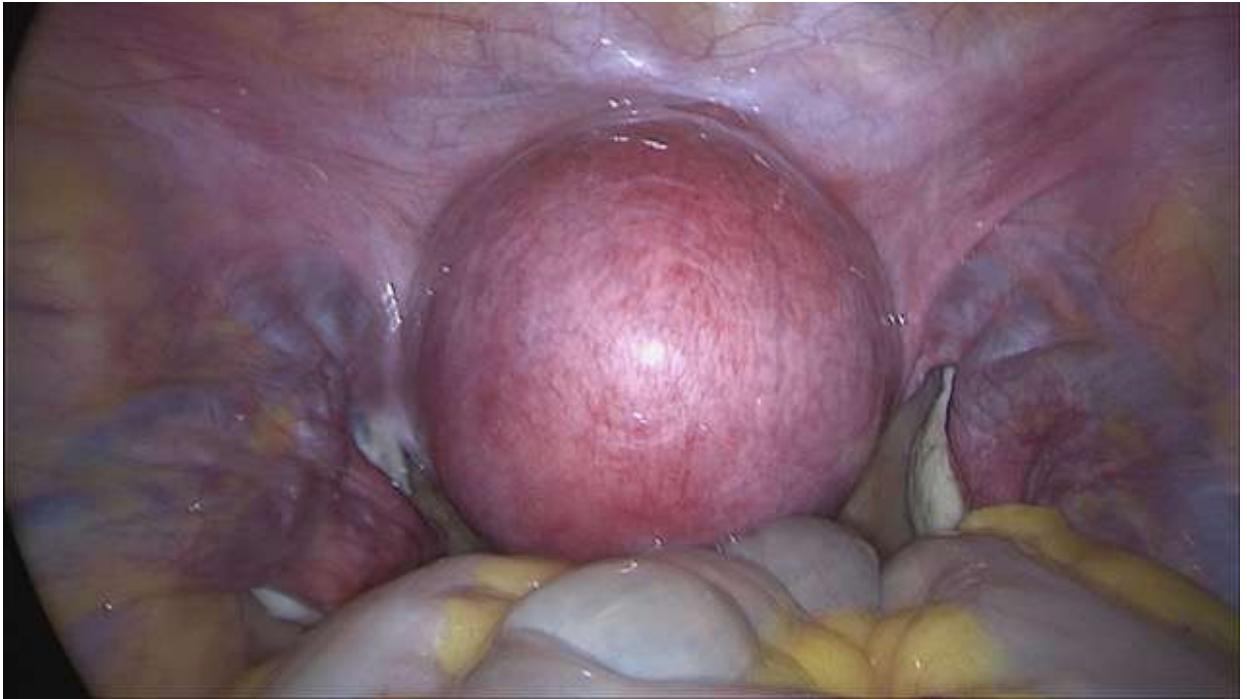
Vorteile:

- Geringere Narbenbildung: Die laparoskopische Methode führt zu kleineren Schnitten und somit zu kleineren Narben, was aus ästhetischer Sicht bevorzugt wird.

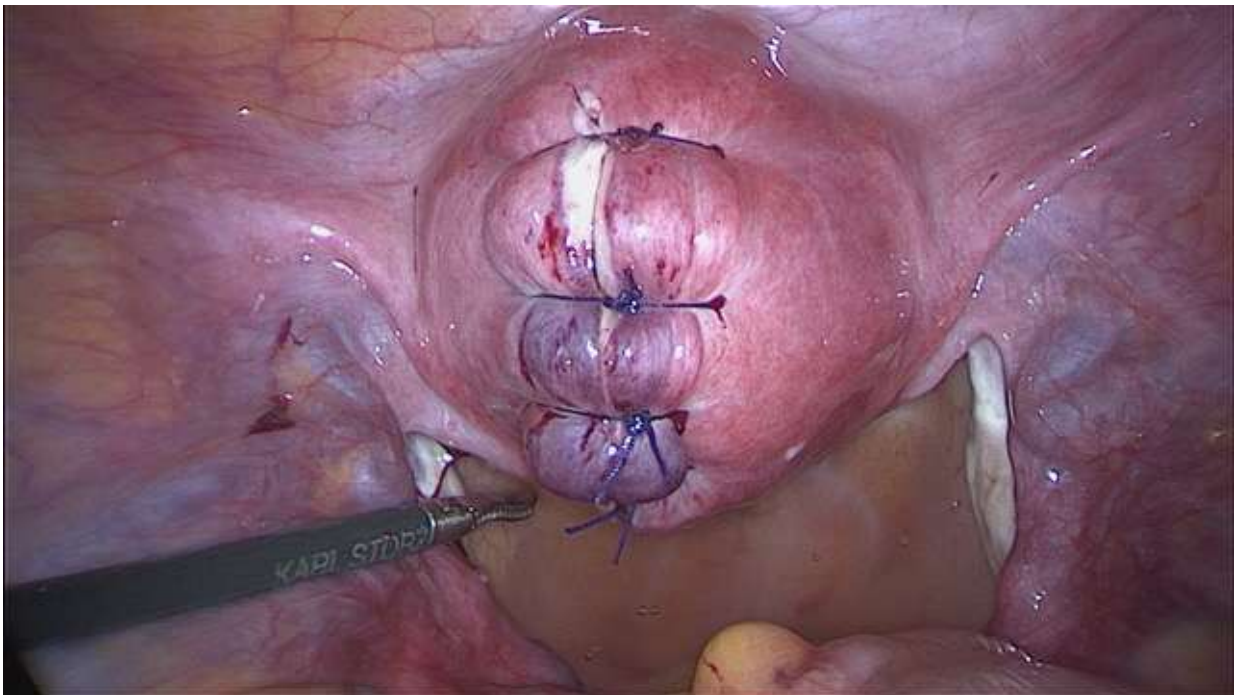
- Kürzere Erholungszeit: Die Erholungszeit nach laparoskopischen Eingriffen ist in der Regel kürzer, und die Patientinnen können schneller wieder arbeitsfähig sein.
- Niedrigeres Blutungsrisiko: Minimalinvasive Eingriffe sind oft mit einem geringeren Blutungsrisiko verbunden.

#### Nachteile:

- Technisch anspruchsvoll: Laparoskopische Eingriffe erfordern spezielle chirurgische Fähigkeiten und Erfahrung. Nicht alle Operateure sind in dieser Methode gleichermaßen versiert.
- Begrenzte Sicht und Zugang: Bei sehr großen oder tiefsitzenden Myomen kann die Sicht und der Zugang eingeschränkt sein, was die laparoskopische Entfernung erschweren kann.
- Morcellation notwendig: Bei größeren Myomen kann eine Morcellation erforderlich sein, was mit einem geringen, aber existierenden Risiko der Verbreitung potenziell maligner Zellen verbunden ist.



*Abbildung 7 LSK Bild Typ 2-5 Myom OP Universitätsfrauenklinik Tübingen*



*Abbildung 8 LSK Bild nach Myomenukleation OP Universitätsfrauenklinik Tübingen*

### **1.4.3.3 Myomenukleation per Laparotomie**

Eine alternative Methode zur Myomenukleation besteht im Zugangsweg per Laparotomie. Die Indikationsstellung für die Myomenukleation per Laparotomie variiert zwischen verschiedenen Krankenhäusern und hängt von der Erfahrung des Operateurs ab. Einige Autoren empfehlen eine Laparotomie, wenn ein Myom größer als 5 cm ist, mehr als 3 Myome entfernt werden müssen oder die Myome intraligamentär liegen. In der Universitätsfrauenklinik Tübingen erfolgt meistens eine primäre Laparotomie bei Myomen größer als 10 cm, einer ungünstigen Lage (z.B. zervixnah), einem immobilten Uterus oder einer Myomgröße, die eine effektive laparoskopische Sicht beeinträchtigt.

Im Folgenden wird der Ablauf einer Unterbauchquerlaparotomie beschrieben:

Analog zum laparoskopischen Vorgehen wird in der Regel zunächst eine diagnostische Hysteroskopie durchgeführt, und ein Uterusmanipulator wird eingeführt. Die Patientin liegt in Rückenlage. Die Hautinzision erfolgt nach Pfannenstiel etwa zwei Querfinger oberhalb der Symphyse mit einem transversalen Hautschnitt. Das Unterhautfettgewebe wird bis zur Faszie abpräpariert, die dann in der Regel quer eröffnet wird. Die beiden Rektusbäuche werden längs auseinandergetrennt, und das Peritoneum wird eröffnet. Bei Bedarf kann ein Halterahmen zur besseren Sicht eingesetzt werden, und es erfolgt eine Chromopertubation. Die Myomenukleation erfolgt analog zum laparoskopischen Vorgehen, wobei beim abdominalen Zugang keine Morcellation notwendig ist. Der Bauchdeckenverschluss erfolgt mit Peritonealnaht, subfaszialer Blutstillung, Faziennaht, subkutaner Blutstillung und intrakutaner Hautnaht. Abhängig von der Größe des zu entfernenden Myoms kann das Vorgehen angepasst werden, z.B. durch eine längs statt quer eröffnete Faszie oder eine Längslaparotomie. Aus kosmetischen Gründen wird jedoch die Querlaparotomie bevorzugt (William H Parker, 2020a).

Zusammenfassend nochmals die Vor- und Nachteile der abdominalen Myomenukleation:

Vorteile:

- **Bessere Sicht:** Die offene Bauchchirurgie bietet eine direktere und bessere Sicht auf die intraabdominalen Strukturen, was besonders bei großen oder tief liegenden Myomen von Vorteil sein kann.
- **Umfangreiche Zugänglichkeit:** Der abdominale Zugang ermöglicht einen umfassenden Zugang zu verschiedenen Bereichen des Uterus. Hierbei kann im Gegensatz zur Laparoskopie zusätzlich der Uterus palpirt werden.
- **Geringere Morbidität bei großen Myomen:** Bei sehr großen Myomen, die möglicherweise schwierig laparoskopisch zu entfernen sind, kann die abdominale Methode die Morbidität reduzieren.

Nachteile:

- **Größere Narbe:** Die abdominale Inzision führt zu einer größeren Narbe, insbesondere wenn eine Längslaparotomie durchgeführt wird, was möglicherweise zu kosmetischen Bedenken führen kann.
- **Längere Erholungszeit:** Die Erholungszeit nach einer abdominalen Myomenukleation ist in der Regel länger im Vergleich zur laparoskopischen Methode. Die Patientinnen sind oft bis zu sechs Wochen arbeitsunfähig.
- **Höheres Blutungsrisiko:** Bei abdominalen Eingriffen besteht tendenziell ein höheres Blutungsrisiko im Vergleich zur minimalinvasiven Methode.

(William H Parker, 2020b)

#### **1.4.3.4 Embolisation**

Mit der Embolisation von uterinen Arterien steht eine weitere uteruserhaltende Maßnahme zur Verfügung (Khan et al., 2014). In erster Linie ist die Methode in Betracht zu ziehen, wenn eine klassische operative Myomektomie nicht möglich ist, zum Beispiel, weil eine organerhaltende Operation aufgrund der Lage der Myome nicht möglich scheint (Karlsen et al., 2018). Unter zur Hilfenahme von Kontrastmittel, führt man einen Katheter in die Arteria femoralis ein und sucht die myomversorgenden Arterien auf. Dann werden Polyvinyl-Alkohole (PVA) injiziert und die Arterie okkludiert.

Bei dieser Methode ist die Wahrscheinlichkeit für einen Zweiteingriff innerhalb von 24 Monaten mit 33 % allerdings nicht unerheblich (Broder et al., 2002). In einem Vergleich zur Myomenukleation hat diese Methode mit einer Fehlgeburtsrate von 27,4 % das schlechteste Outcome (Khaw et al., 2020).

#### **1.4.3.5 Radiofrequenzablation**

Die (RFA) ist ein thermoablatives Verfahren, bei dem eine Sonde mittels monopolarer Hochfrequenzstrom erhitzt wird. Die Sonde wird entweder transzervikal in das Cavum uteri eingeführt und durch sonographische Lagekontrolle von intracavitär präzise im Myom platziert, bevor sie erhitzt wird (Garza-Leal, 2019, Huirne and Brooks, 2018).

Als weitere Möglichkeit besteht der laparoskopische Zugangsweg wobei die Platzierung der Sonde von intraabdominal in das Myom erfolgt. Auch hierbei erfolgt eine sonographische Lagekontrolle vor Erhitzung der Sonde. In der Regel führt dieses Verfahren zu einer Verkleinerung des Myoms, allerdings ist eine vollständige Remission nicht zu erwarten (Brucker et al., 2014, Krämer et al., 2016).

Die RFA ist nicht für gestielte subseröse Myome (FIGO Typ 7) und gestielte submuköse Myome (FIGO Typ 0) geeignet. Auch ein Malignitätsverdacht oder eine aktuelle Schwangerschaft stellen Ausschlusskriterien dar. Bei Patientinnen mit einem Schwangerschaftswunsch in mehr als 5 Jahren kann die RFA jedoch als Alternative zur operativen HSK bzw. LSK betrachtet werden, um eine fertilitätserhaltende Behandlung anzubieten (Stewart, 2015, Krämer et al., 2016).

Die derzeit laufende SUPERIOR RCT-Studie an der Universitätsfrauenklinik Tübingen vergleicht die postinterventionelle Erholungszeit der transzervikalen RFA mit der klassischen laparoskopischen Myomenukleation. Zwei Patientinnengruppen werden untersucht:

- Gruppe mit klassischer laparoskopischer Myomenukleation:
  - Die Patientinnen in dieser Gruppe erhalten die herkömmliche laparoskopische Myomenukleation, die als etabliertes Verfahren für die Entfernung von Myomen gilt.
- Gruppe mit Radiofrequenzablation (RFA):
  - Die Patientinnen in dieser Gruppe erhalten die Radiofrequenzablation als alternative Methode zur Myomenukleation.

Die Studie zielt darauf ab, zu untersuchen, ob die RFA im Vergleich zur laparoskopischen Myomenukleation zu einer verkürzten Erholungszeit und einer schnelleren Wiederaufnahme normaler Aktivitäten führt.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Vorbereitung zur Datengewinnung**

Gegenstand dieser Studie ist die retrospektive Analyse verschiedener operativer Behandlungsansätze von Myomen. Die Arbeit erhielt zuvor die Zustimmung der Ethikkommission der Universität Tübingen (Prüfnummer 261/2018BO2) ohne Beanstandungen. Die Daten stammen von Patientinnen, die zwischen dem 01.01.2005 und dem 31.12.2014 an der Universitätsfrauenklinik Tübingen operiert wurden.

Im Rahmen dieser Arbeit liegt der Fokus auf dem prospektiven Schwangerschaftswunsch nach operativen Eingriffen bei Uterus myomatosus. In einer weiteren Untersuchung wird mithilfe der durchgeführten Befragung die Auswirkung auf Blutungsstörungen nach operativen Eingriffen analysiert.

Zur Datenerhebung wurden zunächst alle Patientinnen mit der Diagnose Uterusmyom (ICD-Code D25.1/D25.2/D25.3/D25.9) im genannten Zeitraum erfasst, was eine Gesamtzahl von 10.198 Patientinnen ergab. In einem anschließenden Schritt wurden diese Datensätze mithilfe der Software "IBM SPSS Statistics 26" nach den Prozeduren Myomenuklation bzw. Myomresektion durchsucht. Hierbei wurden alle Patientinnen eingeschlossen, die die folgenden OPS-Codes als dokumentierte Behandlung aufwiesen:

## **Systematik der OPS-Dokumentation**

### **5-681.8: Entfernung eines oder mehrerer Myome ohne ausgedehnte Naht des Myometriums**

5-681.80: Offen chirurgisch (abdominal)

5-681.81: Vaginal, laparoskopisch assistiert

5-681.82: Endoskopisch (laparoskopisch)

5-681.83: Hysteroskopisch

5-681.84: Umsteigen endoskopisch - offen chirurgisch

5-681.85: Umsteigen vaginal - offen chirurgisch

5-681.86: Vaginal

5-681.8x: Sonstige

### **5-681.9: Entfernung eines oder mehrerer Myome mit ausgedehnter Naht des Myometriums**

5-681.90: Offen chirurgisch (abdominal)

5-681.91: Vaginal, laparoskopisch assistiert

5-681.92: Endoskopisch (laparoskopisch)

5-681.93: Hysteroskopisch

5-681.94: Umsteigen endoskopisch - offen chirurgisch

5-681.95: Umsteigen vaginal - offen chirurgisch

5-681.96: Vaginal

5-681.9x: Sonstige

5-681.x: Sonstige

5-681.y: N.n.bez.

## 2.2 Datengewinnung

Als Ergebnis verblieben 1961 Datensätze von Patientinnen, die sich im angegebenen Zeitraum einer Myomenukleation unterzogen haben. Die Reduktion von 10.198 Patientinnen mit der Diagnose Uterus myomatosus auf 1961 Datensätze mit durchgeführter Myomenukleation ist hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass ein Großteil der Patientinnen einer Hysterektomie unterzogen wurde. Der Uterus myomatosus stellt die häufigste Indikation für eine Hysterektomie dar, wodurch diese Patientinnen keine Myomenukleation erhielten.

Nun wurden die verbliebenen Patientinnen mithilfe der Datenerfassungssoftware „RedCap“ Version 9.8.5 der University Vanderbilt anonymisiert, erhielten eine randomisierte Nummer und als Datensätze angelegt. Es erfolgte die Überprüfung jeder Krankenakte im elektronischen klinikinternen Programm i.s.h.med von SAP® hinsichtlich folgender Parameter:

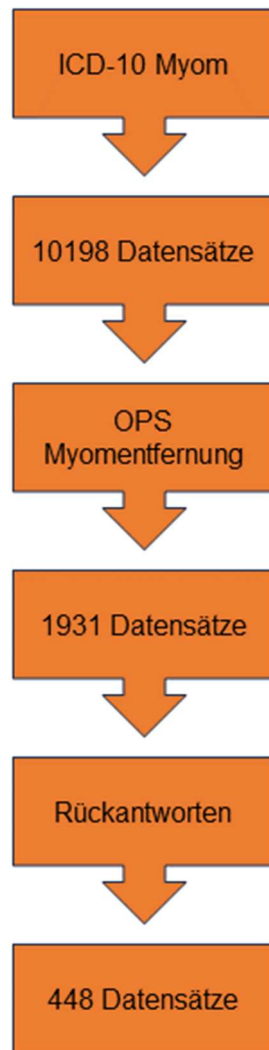
Geburtsdatum der Patientin
Gewicht
Größe
Gravida vor OP + Partus vor OP
Datum der OP
Datum der Aufnahme
Datum der Entlassung
Dauer der OP
ASA-Score
Ist die Patientin bereits wegen Myomen operiert worden?
Präoperative sonografische Anzahl der Myome
Geplanter Zugangsweg: HSK/LSK/HSK+LSK/abdominell
Intraoperativ beschrieben Lage der Myome: intracavitär/intramural/subserös
Gewicht der enukleierten Myome
Komplikationen während der OP
war eine Adhäsioolyse notwendig, falls die Patientin am Uterus voroperiert war
Wurden die Myome morcelliert
Chromopertubation durchgeführt? nein/ja, wenn ja Durchgängigkeit
lagen Endometrioseherde vor?
Hb prä- und postoperativ
Histologie Myom?

Bei Unklarheiten wurde nach Rücksprache mit dem Betreuer der Arbeit eine Entscheidung getroffen. Durch erneute Sichtung der Patientenakten wurden 30 Patientinnen ausgeschlossen, da die Prozedur falsch kodiert war und sie somit nicht mehr den Einschlusskriterien entsprachen.

Im nächsten Schritt wurden an 1931 Patientinnen Briefe mit einem Anschreiben verschickt, in dem die Studie erläutert wurde. Der Brief enthielt auch eine Studieneinwilligung sowie einen dreiseitigen Fragebogen. Die Patientinnen erhielten einen vorfrankierten Rückumschlag mit der Bitte, den Fragebogen ausgefüllt zurückzusenden. In dem Fragebogen wurden folgende Parameter erfasst:

<b>Sind andere Operationen am Uterus vorgenommen worden?</b>
Wenn ja, wann, welche Operation und welche Klinik?
<b>Sind die Nachuntersuchungen unauffällig?</b>
Wenn nein, welche Auffälligkeiten gibt es?
<b>Ist der Zyklus nach der Myomentfernung regelmäßig?</b>
Wenn nein, welche Auffälligkeiten gibt es?
<b>Ist nach der Operation eine Schwangerschaft eingetreten?</b>
Wenn ja:
Wie viele Schwangerschaften gab es?
War die Konzeption spontan oder künstlich?
Gab es Aborte? (wenn ja in welcher Schwangerschaftswoche)
Kam es zu vorzeitiger Wehentätigkeit? (wenn ja in welcher Schwangerschaftswoche)
Gab es in der Schwangerschaft Narbenprobleme? (wenn ja in welcher Schwangerschaftswoche)
Musste die Schwangerschaft wegen Narbenproblemen vorzeitig beendet werden? (wenn ja in welcher Schwangerschaftswoche)
In welcher Schwangerschaftswoche wurde entbunden?
Wurde per Kaiserschnitt entbunden? Wenn ja, warum?
Wenn nein:
besteht aktuell der Wunsch einer Schwangerschaft? Wenn ja, seit wann?
Wurde ein Kinderwunschzentrum aufgesucht?
Wurde ein IVF-Versuch durchgeführt? Wenn ja, wie viele?
Besteht der Verdacht auf eine organische Ursache für im Bereich des Operationsgebietes?

Von den 1931 angeschriebenen Patientinnen antworteten 457, wovon 448 auswertbare Fragebögen und 9 Studienablehnungen enthalten waren. Die Dokumentation der ausgefüllten Fragebögen erfolgte unter Zuhilfenahme der randomisierten Nummer erneut mit dem Programm RedCap. Bei Unklarheiten wurde in Absprache mit dem Betreuer eine Entscheidung getroffen.



### **2.3 Zielsetzung und Fragestellung: Einfluss der Myomektomie auf die Schwangerschaftsrate**

Mit den gewonnenen Daten wurden folgende Parameter auf Unterschiede in Bezug auf die Schwangerschafts- und Geburtsrate untersucht:

- intraoperative Einschätzung der Lage des Myoms
- Postoperatives Gewicht der enukleierten Myome
- Zugangsweg zur Eukleation unterschieden nach HSK, LSK und Laparotomie
- Erfolgsraten einer IVF-Therapie nach Myomenukleation
- Erfolgsraten einer spontanen Schwangerschaft nach Myomenukleation
- Geburtsmodus nach Myomenukleation
- Prä- und perinatale Komplikationswahrscheinlichkeit nach Myomenukleation

### **2.4 Statistische Auswertung**

Für die Auswertung der Daten wurde aus RedCap ein CVS-Datensatz exportiert und in das Programm IBM SPSS Statistics 26 importiert. Frau Serna-Higuera vom Institut für Klinische Epidemiologie und Angewandte Biometrie der Universität Tübingen unterstützte bei der Planung der Auswertung. Die Analyse der Daten erfolgte eigenständig.

Zum Vergleich zweier normalverteilter, unabhängiger Stichproben wurde der Student's-T-Test verwendet. Erstellte Kreuztabellen, mit erwarteten Wahrscheinlichkeiten  $> 5$  in jedem Feld, wurden mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson auf Signifikanz untersucht. Bei erwarteten Wahrscheinlichkeiten  $< 5$  und genau vier Feldern wurde der Exakt-Test nach Fisher benutzt. Bei Wahrscheinlichkeiten  $< 5$  und mehr als vier Feldern wurde eine Monte-Carlo-Schätzung durchgeführt.

Das Signifikanzniveau wurde mit  $\alpha=0,05$  festgelegt.

Im Folgenden werden die verwendeten Methoden kurz skizziert.

### **2.4.1 Kreuztabellen**

Kreuztabellen beschreiben die Häufigkeit von Merkmalsausprägungen in bestimmten Kombinationen als deskriptive Statistik. Dabei werden die Ausprägungen des einen Merkmals als Zeilen und die Ausprägung eines anderen Merkmals als Spalten aufgeführt. In der Tabelle werden die Prozentwerte der einzelnen Kombinationen dargestellt, sowie eine Gesamtheit der Kombinationen als Randhäufigkeit.

### **2.4.2 Signifikanztests**

Signifikanztests beurteilen, wie gut das Ergebnis einer Stichprobe repräsentativ für die Gesamtheit gelten darf. Die Beurteilung wird als Wahrscheinlichkeit  $p$  zwischen 0 und 1 angegeben, mit der die Alternativhypothese  $H_1$  angenommen werden darf und die Nullhypothese  $H_0$  verworfen werden darf. Da der optimale  $p$ -Wert 0, das heißt eine nullprozentige Wahrscheinlichkeit, dass  $H_1$  zufällig angenommen wird, nie erreicht werden kann, einigt man sich auf den  $p$ -Wert 0,05. Damit ist die Irrtumswahrscheinlichkeit bei Annahme der Alternativhypothese mit maximal 5% festgelegt.

#### **2.4.2.1 T-Test**

Der Student's-T-Test für unabhängige Stichproben wird benutzt, um die Mittelwerte zweier Gruppen zu vergleichen, die voneinander unabhängig sind. Das heißt, dass nicht jedem Wert in der einen Gruppe ein Wert in der anderen Gruppe zugeordnet werden kann.

Ebenso wurde der Student's-T-Test für abhängige Stichproben verwendet. Hierbei handelt es sich um den Vergleich der Mittelwerte zweier Gruppen, bei denen es sich um abhängige Werte handelt. So kann jeder Wert in einer Gruppe einem anderen Wert in der anderen Gruppe, zum Beispiel anhand eines zeitlichen Verlaufs, zugeordnet werden.

#### **2.4.2.2 ANOVA**

Die ANOVA-Berechnungen wurden durchgeführt um die Mittelwerte von mehr als 2 Gruppen hinsichtlich der Signifikanz zu überprüfen.

#### **2.4.2.3 Chi-Quadrat-Test**

Der Chi-Quadrat-Test wird verwendet, um die Verteilung in Kreuztabellen auf ihre Signifikanz zu überprüfen. Dabei muss die erwartete Häufigkeit für jede Zelle  $> 5$  liegen. Zur Feststellung, welche Zellen sich signifikant unterscheiden, wurde eine Bonferroni-Korrektur mit korrigiertem  $\alpha$  verwendet.

#### **2.4.2.4 Bonferroni-Korrektur**

Die Bonferroni-Korrektur stellt eine Methode dar, um das Signifikanzniveau, auch als "Alpha" bezeichnet, in Situationen anzupassen, in denen mehrere Tests gleichzeitig durchgeführt werden. Diese Anpassung ist vonnöten, da andernfalls die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 1. Art, der die 5 %-Grenze überschreitet, für alle Tests kumuliert wird. Dies führt zu einer erhöhten Gefahr, mindestens ein signifikantes Ergebnis zu erhalten, selbst wenn kein tatsächlicher Effekt vorliegt. Dieses Phänomen wird als Alpha-Fehler-Kumulierung oder Alpha-Inflation bezeichnet.

Zweck der Bonferroni-Korrektur:

Die Bonferroni-Korrektur begegnet diesem Problem, indem sie das Alpha-Niveau für jeden individuellen Test herabsetzt. Dadurch wird sichergestellt, dass das Gesamt-Alpha für alle Tests nicht über das zuvor festgelegte Signifikanzniveau ansteigt.

Nachteile der Bonferroni-Korrektur:

Ein Nachteil der Bonferroni-Korrektur besteht im Verlust an Teststärke. Dies bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit, existierende Effekte tatsächlich zu entdecken, abnimmt, wenn die Alpha-Werte herabgesetzt werden.

#### **2.4.2.5 Fisher's Exakt-Test**

Fisher's Exakt-Test wird verwendet, wenn eine Kreuztabelle genau vier Felder hat, jedoch in mindestens einem Feld eine erwartete Wahrscheinlichkeit von  $< 5$  vorliegt.

#### **2.4.2.6 Monte-Carlo-Schätzung**

Waren bei Kreuztabellen weder die Voraussetzungen für den Chi-Quadrat-Test noch für den Fisher's Exakt-Test erfüllt, so wurde mit Hilfe einer Monte-Carlo-Rechnung die Signifikanz bestimmt.

#### **2.4.3 Angabe der Effektstärke**

##### **2.4.3.1 Phi und Cramér's V**

Da die Signifikanztests lediglich eine Aussage darüber treffen, ob ein Zusammenhang vorhanden ist, treffen Phi und Cramér's V eine Aussage darüber, wie stark ein Zusammenhang ist. Die Werte für Phi und Cramér's V könne zwischen 0 und 1 liegen. 0 steht dabei für einen sehr schwachen Effekt- während 1 einen sehr starken Effekt beschreibt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Altersverteilung

#### 3.1.1 Altersverteilung insgesamt

Die 1931 operierten Patientinnen waren im Mittelwert 38,79 Jahre alt, wobei die Varianz 71,7 Jahre betrug. Die jüngste Patientin war zum Zeitpunkt der Operation 20 Jahre alt, während die älteste Patientin 90 Jahre alt war.

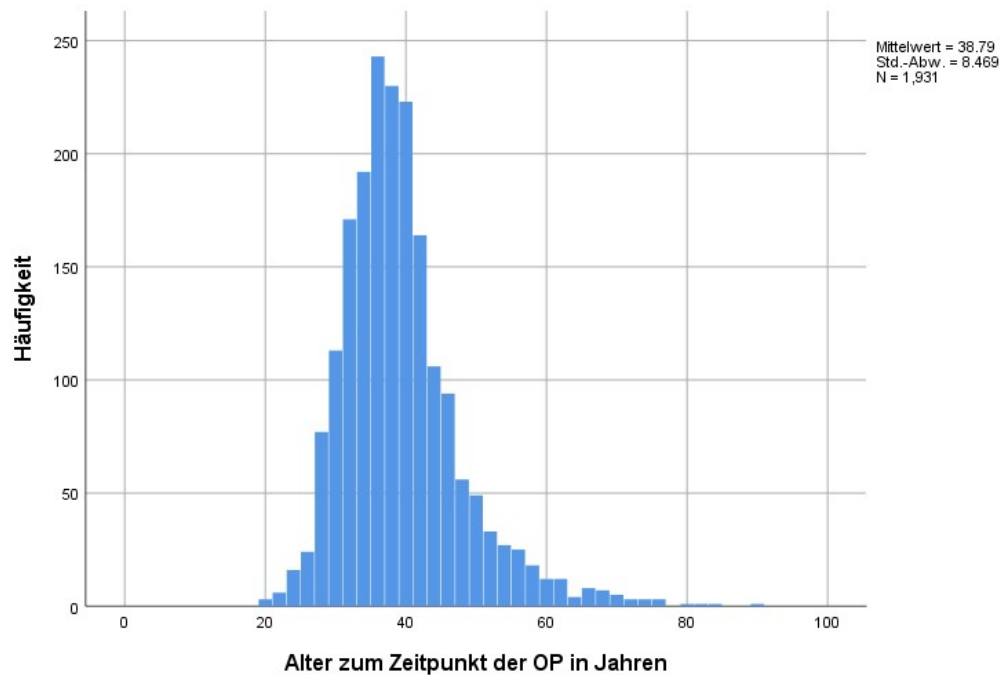


Abbildung 9: Altersverteilung insgesamt, N=1931

#### 3.1.2 Altersverteilung nach Eingriffsart

Wird der Mittelwert des Alters hinsichtlich der Eingriffsart untersucht, wurde zunächst unterschieden in:

1. HSK
2. LSK
3. HSK mit geplantem Umstieg auf LSK (zunächst erfolgt die HSK, danach in gleicher OP die LSK)
4. Laparotomie

Da es sich um vier Gruppen handelt, wurde mit einer ANOVA auf Unterschiede zwischen den Eingriffsarten den dem Alter der behandelten Patientin getestet.

Bei einem ausschließlich hysteroskopischen Eingriff war der Mittelwert des Alters zum Operationszeitpunkt signifikant höher als bei allen anderen Eingriffsarten. Mittels einer Bonferroni-Korrektur wurde nachgewiesen, dass es zwischen den anderen Eingriffsarten in dieser Studiengröße keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Alters zum Operationszeitpunkt gibt.

**Tabelle 2: Alter zum Zeitpunkt der OP**

Eingriffsart	N	Mittelwert in Jahren	Std.-Abweichung in Jahren
HSK	353	43.2	9.9
LSK	1325	37.8	8.0
HSK mit geplantem Umstieg auf LSK	181	37.9	6.0
Laparotomie	72	36.5	6.7
Gesamt	1931	38.8	8.5

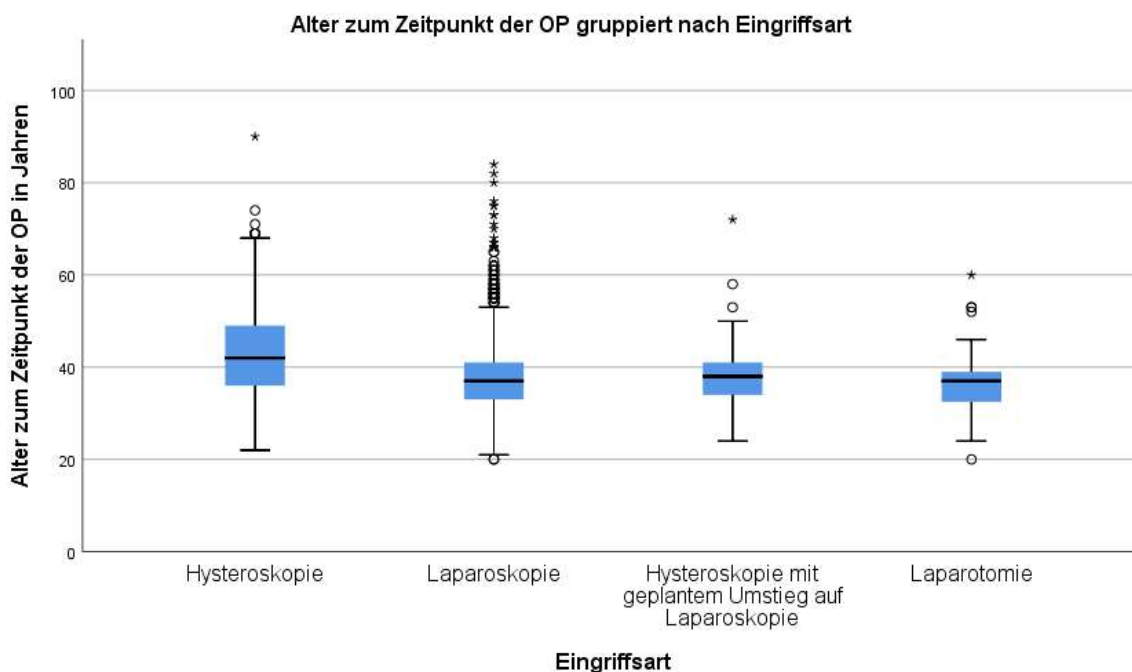


Abbildung 10: Boxplot Alter zum Zeitpunkt der OP gruppiert nach Eingriffsart

## 3.2 Eingriffsarten

### 3.2.1 Allgemeine Verteilung der Eingriffsarten

Von den insgesamt 1931 Eingriffen wurden 68,6 % laparoskopisch, 18,3 % hysteroskopisch, 9,4 % hysteroskopisch-laparoskopisch kombiniert, sowie 3,7 mittels einer Laparotomie durchgeführt.

**Tabelle 3: Verteilung Eingriffsarten**

	Absolute Häufigkeit	Häufigkeit in Prozent
HSK	353	18.3
LSK	1325	68.6
hysteroskopisch-laparoskopisch kombiniert	181	9.4
Laparotomie	72	3.1
Gesamt	1931	100.0

### **3.2.2 Bei welchen Eingriffsarten waren die Frauen bereits aufgrund von Myomen voroperiert**

In der Gruppe aller operierten Patientinnen hatten sich 92 % zuvor noch keiner Myomoperation unterzogen. Bei 8 % fanden vor der Operation, die zum Einschluss in die Studie führte, bereits eine frühere Myomoperation statt.

**Tabelle 4: Häufigkeit Voroperation**

Voroperation erfolgt	Häufigkeit	Prozent
Nein	1780	92.2
Ja	151	7.8
Gesamt	1931	100.0

In Bezug auf die Fragestellung, ob eine Patientin voroperiert war, zeigte sich, hinsichtlich der verschiedenen Zugangswege, folgendes Bild:

**Tabelle 5: Häufigkeit Voroperation nach Eingriffsart**

Eingriffsart	Anteil voroperierter Patientinnen
HSK	11,0%
LSK	5,9%
HSK mit geplantem Umstieg auf LSK	13,4%
Laparotomie	13,9%
Gesamtkollektiv	7,9%

In der Gruppe der laparoskopisch operierten Frauen war der Anteil der voroperierten Frauen mit 5,9 % am niedrigsten. Im Gegensatz dazu lag in der Laparotomie-Gruppe der Anteil mit 13,9 % am höchsten.

Bei der Überprüfung auf signifikante Unterschiede in der Häufigkeit von Voroperationen zwischen den Gruppen ergaben sich folgende Ergebnisse:

- LSK im Vergleich zu HSK mit geplantem Umstieg auf LSK:
  - Signifikanter Unterschied mit  $p < 0,0037$  (korrigiertes  $\alpha = 0,00625$ ).
  - Patientinnen in der LSK-Gruppe waren signifikant seltener voroperiert als in der Gruppe HSK mit geplantem Umstieg auf LSK.
- HSK im Vergleich zu LSK:
  - $p$ -Wert=0,01, aufgrund des korrigierten Alpha-Werts von 0,00625 werden diese Unterschiede als nicht signifikant betrachtet.
- Laparotomie im Vergleich zu anderen Gruppen:
  - Ein  $p$ -Wert von 0,05 wurde in der Gruppe der Laparotomie festgestellt.

Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass es signifikante Unterschiede in der Häufigkeit von Voroperationen zwischen bestimmten Gruppen gibt, insbesondere zwischen LSK und HSK mit geplantem Umstieg auf LSK. Bei anderen Vergleichen wurden die festgestellten Unterschiede aufgrund der Korrektur des Alpha-Werts als nicht signifikant eingestuft.

### 3.2.3 Verteilung der Eingriffsarten nach Jahren

Die LSK beginnt im Jahr 2005-2006 mit einem Anteil von 62 % und erreicht in den Jahren 2011-2012 ihren Höchststand mit 72 %.

Die HSK hatte im Zeitraum von 2005-2006 einen Anteil von 23 % und verringert sich bis 2014 auf 14 %.

Die Kombination von HSK und LSK beginnt mit einem Anteil von 15 %, erreicht 2009-2010 einen Höhepunkt von 30 % und fällt wieder auf 20 % ab.

Die Laparotomie hat Anteile zwischen 2 % und 6 %.

Die größte prozentuale Veränderung der Eingriffsarten gab es bei den kombinierten hysteroskopischen und laparoskopischen Eingriffen. In den Jahren 2009 und 2010 lag ihr Anteil bei 12 %, wohingegen im darauffolgenden Zeitraum nur 8 % auf diese Art und Weise operiert wurden.

Betrachtet man, wie sich die Eingriffsarten zwischen den Jahren 2005 bis 2014 verändert haben, so lassen sich zwar Unterschiede vermuten, jedoch sind diese nach mit korrigiertem  $\alpha$  von 0,0025 knapp nicht mehr signifikant.

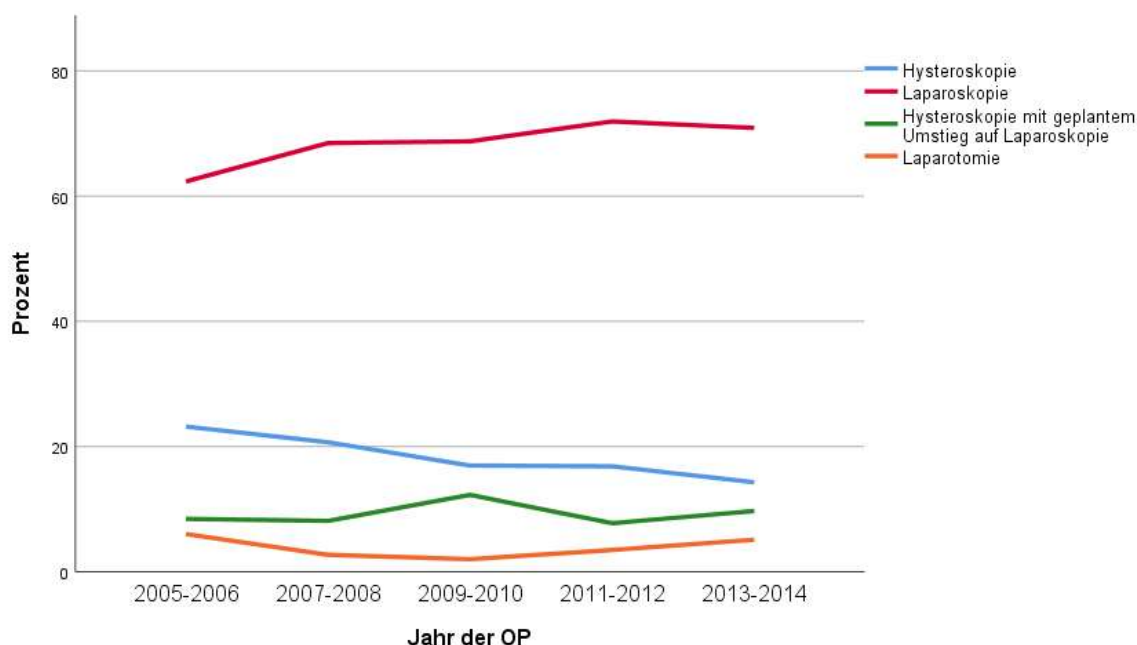


Abbildung 11: prozentuale Verteilung des Zugangsweges im gesamten Kollektiv, N=1993

### **3.2.4 Unterschiede der Eingriffsarten bei Frauen mit Schwangerschaftswunsch**

In diesem Abschnitt wurde die Unterschiede in den Eingriffsarten hinsichtlich der Häufigkeit des Kinderwunsches untersucht. Die Frauen wurden in zwei Gruppen unterteilt: Frauen, die angaben, keinen Kinderwunsch zu haben, und Frauen, die einen Kinderwunsch haben oder nach der Operation erfolgreich ein Kind ausgetragen haben.

Die Ergebnisse zeigten, dass:

- 22 % der rein hysteroskopisch operierten Frauen angaben, einen Schwangerschaftswunsch zu haben oder nach der Operation schwanger wurden.
- bei laparoskopischen Eingriffen 50 % der Operierten angaben, einen Schwangerschaftswunsch zu haben oder nach der Operation schwanger wurden.
- In der Gruppe der kombiniert hysteroskopischen und laparoskopischen operierten 55 % Kinderwunsch bzw. eine Geburt hatten.
- Den höchsten Anteil an Kinderwünschen und Geburten verzeichnete die Gruppe der Laparotomien mit 63 %.

Die Analyse zeigt, dass Frauen, die keinen Kinderwunsch hatten, häufiger rein hysteroskopisch operiert wurden. Der Unterschied zwischen HSK und den restlichen Gruppen war signifikant mit  $p < 0.01$ . Hinsichtlich der Effektstärke, wurde ein Cramer's V von 0,216 errechnet, was für eine geringe Effektstärke spricht. Zwischen den anderen Gruppen konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

Es lagen insgesamt 442 Datensätze mit Angaben zum Schwangerschaftswunsch oder erfolgreich ausgetragener Schwangerschaft vor, während bei 1554 Datensätzen keine Informationen zur weiteren Familienplanung vorlagen.

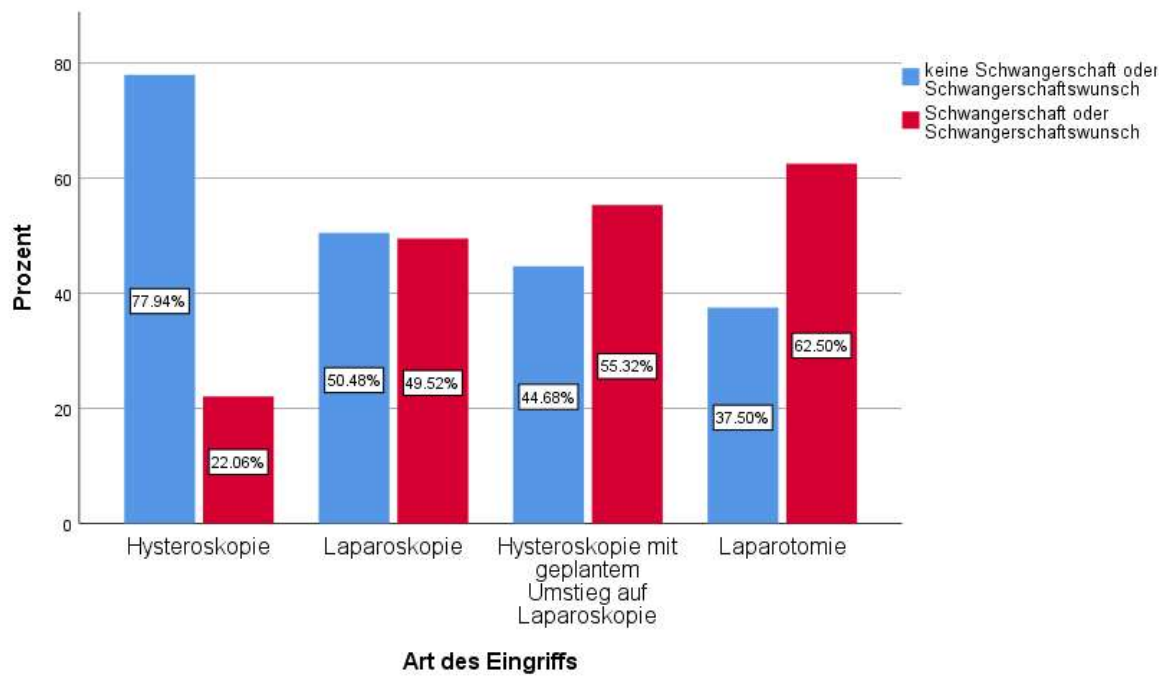


Abbildung 12: Patientinnen mit/ohne Kinderwunsch in Prozent nach Zugangsweg, N= 442, fehlende Angaben bei 1554 Datensätzen

### 3.2.5 Myomlage allgemein

Eine zusätzliche Fragestellung bezog sich auf die intraoperative Bewertung der Myomlage. Dabei bestand die Möglichkeit zur Einzel- oder Mehrfachnennung der Myomlokalisationen. Fehlte eine Angabe zur Lage, wurden die entsprechenden Werte als nicht vorhanden betrachtet.

**Tabelle 6: Lage der Myome**

Lokalisation	absolute Häufigkeit	Häufigkeit in Prozent
submukös	333	18,3%
intramural	287	15,8%
subserös	442	24,3%
submukös und subserös	44	2,4%
submukös und intramural	98	5,4%
intramural und subserös	509	28,0%
submukös, intramural und subserös	103	5,7%
Gesamt	1816	100,0%

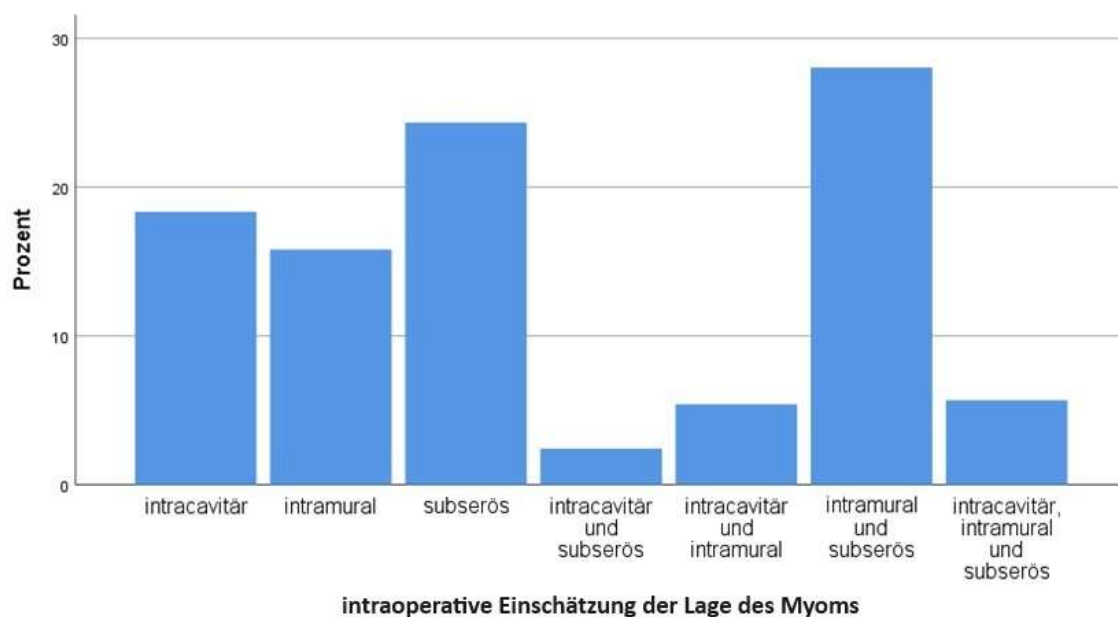


Abbildung 13: intraoperative Einschätzung der Myomlage in Prozent, N=1816

Am häufigsten traten intramurale Myome in Verbindung mit subserösen Myomen auf, gefolgt von ausschließlich subserösen Myomen. Am seltensten kamen submuköse Myome in Verbindung mit subserösen Myomen vor.

### **3.2.6 Myomlage im Vergleich der Zugangswege**

In diesem Abschnitt wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der Lage der Myome und dem gewählten Zugangsweg besteht. Die unterschiedenen Zugangswege waren Hysteroskopie, Hysteroskopie mit geplantem Umstieg auf Laparoskopie, Laparoskopie und Laparotomie.

Es wurde festgestellt, dass 84 % der submukösen Myome und 63 % der submukösen und intramuralen Myome bei einem rein hysteroskopischen Eingriff entfernt wurden. Bei intramuralen Myomen wurden 92 % und bei subserösen Myomen 98 % mittels Laparoskopie entfernt. Tritt eine Kombination von intramuralen und subserösen Myomen auf, erfolgte in 96 % der Fälle eine Laparoskopie. Wenn sowohl submuköse als auch subseröse Myome vorlagen, wurde in 77 % der Fälle eine Hysteroskopie in Verbindung mit einer Laparoskopie durchgeführt. Bei submukösen, intramuralen und subserösen Myomen wurde in 55 % der Fälle eine Hysteroskopie und Laparoskopie kombiniert. Bei laparotomische Eingriffe wurden in 36 % der Fälle intramurale Myome und in 33 % intramurale und subserösen Myome enukleiert.

Mittels eines Chi-Quadrat-Tests wurde nun untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der Myomlokalisierung und dem gewählten Zugangsweg besteht. Nachfolgend wurde unter Anwendung einer Bonferroni-Korrektur ein neues Signifikanzniveau ( $\alpha=0,0015$ ) festgelegt.

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Myomlokalisierung und der Wahl des Zugangsweges ( $p < 0,001$ ). Die Hysteroskopie wurde vor allem bei submukösen Myomen bevorzugt, während die Laparoskopie bei intramuralen und subserösen Myomen angewandt wurde. Für die Laparotomie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einzelnen Myomlokalisationen nachgewiesen werden.

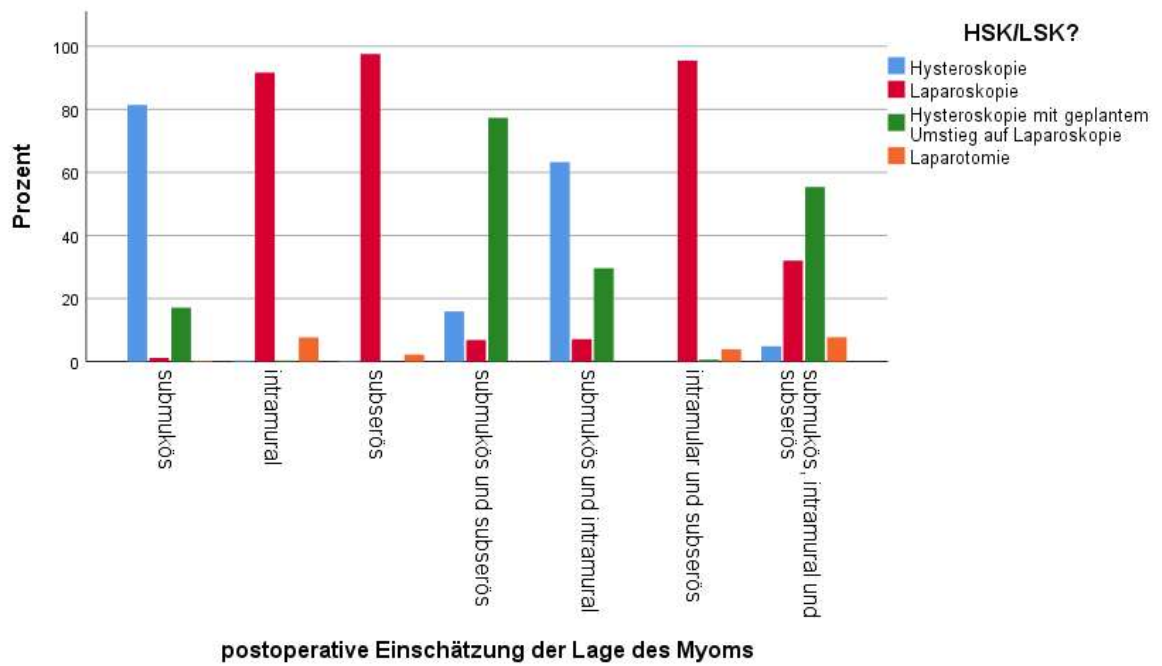


Abbildung 14: Einschätzung der Myomlage in Prozent, gruppiert, N=1816

### 3.3 Zyklus nach OP

#### 3.3.1 Menstruationsbeschwerden zum Zeitpunkt der Befragung

Hinsichtlich der Frage nach dem aktuellen Menstruationszyklus wurden die Kategorien "Ja", "Nein", "Aktuell postmenopausal" und "Hysterektomie" differenziert. Die Kategorie "Hysterektomie" wurde aufgenommen, da dies eine definitive Lösung für symptomatische Myome darstellt. Die Einschätzung wurde im Fragebogen von den Patientinnen selbst erfasst.

67 % der Befragten gaben an, dass sie derzeit einen regelmäßigen Menstruationszyklus haben. 21 % berichteten über Zyklusstörungen, wobei insbesondere Menorrhagie, Metrorrhagie und Dysmenorrhoe angegeben wurden. 9 % der Patientinnen befanden sich zum Zeitpunkt der Befragung in der postmenopausalen Phase. Die verbleibenden 3 % hatten sich im Verlauf einer Hysterektomie unterzogen.

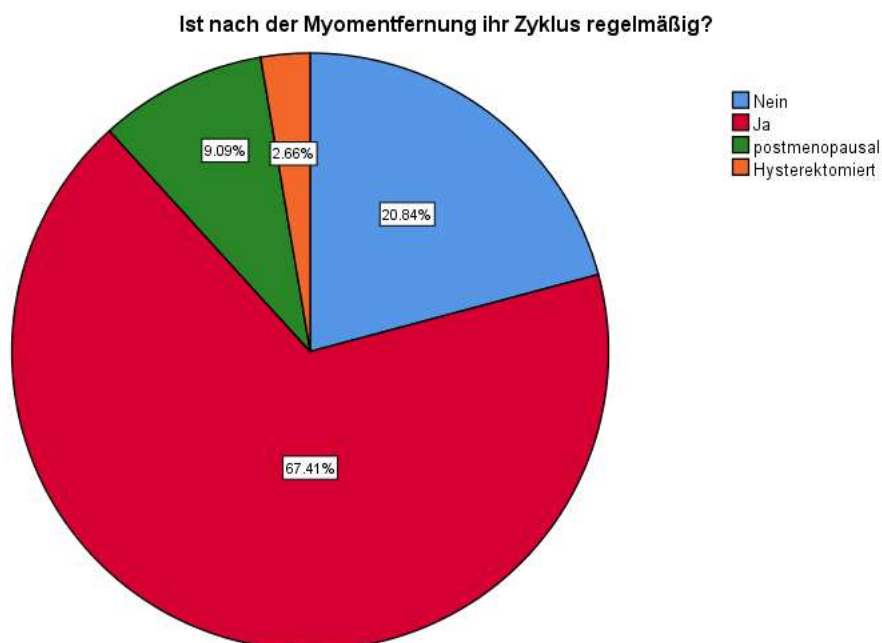


Abbildung 15: regelmäßiger Zyklus nach Myomentfernung, Prozent, N=451

### 3.3.2 Menstruationsbeschwerden zum Zeitpunkt der Befragung unter dem Gesichtspunkt einer hysteroskopischen Behandlung

In diesem Abschnitt wurde untersucht, ob die Patientinnen postoperativ Zyklusstörungen angegeben haben. Die Einschätzung erfolgte durch die Patientinnen selbst. Zunächst wurden zwei Gruppen gebildet. Die erste Gruppe hat keine hysteroskopische Behandlung erhalten. Die zweite Gruppe hat eine rein hysteroskopische oder hysteroskopisch kombinierte Behandlung in Verbindung mit einer Laparoskopie oder Laparotomie erhalten.

In der Gruppe, die keine hysteroskopische Behandlung erhalten hat, gaben 79 % der Patientinnen postoperativ an, einen regelmäßigen Zyklus zu haben. In der Gruppe, die eine Hysteroskopie oder eine Hysteroskopie in Verbindung mit einer Laparoskopie erhalten hat, lag der Anteil der Patientinnen mit einem postoperativen regelmäßigen Zyklus bei 69 %. Hinsichtlich der Frage, ob ein Zusammenhang zwischen hysteroskopischen Eingriffen und dem postoperativen Auftreten von Zyklusunregelmäßigkeiten besteht, konnte kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden ( $p=0,053$ ).

Vollständige Informationen zum postoperativen Zyklus lagen bei 398 Datensätzen vor, während bei 1533 Datensätzen unvollständige Informationen vorlagen.

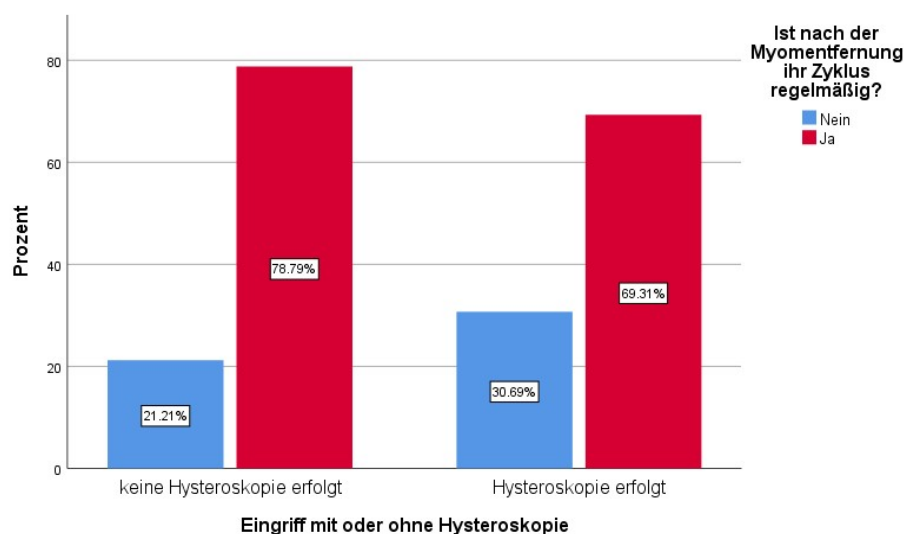


Abbildung 16: postoperativ regelmäßiger Zyklus in Prozent, gruppiert nach mit/ohne HSK, N=398

### 3.4 Status zu bisherigen Schwangerschaften

#### 3.4.1 Schwangerschaften vor Operation

Wenn man die Verteilung der Schwangerschaften betrachtet, zeigt sich, dass 58 % der Patientinnen zum Zeitpunkt des Eingriffs Nulligravida waren. Im Durchschnitt hatten die Patientinnen vor der Operation bereits 0,81 Schwangerschaften. In 425 Fällen lagen keine Informationen über vorherige Schwangerschaften vor.

**Tabelle 6: Gravida vor OP**

Anzahl Schwangerschaften	Häufigkeit	Gültige Prozente
0	873	58,0
1	292	19,4
2	202	13,4
3	76	5,0
4 oder mehr	63	4,2
Gesamt	1506	100

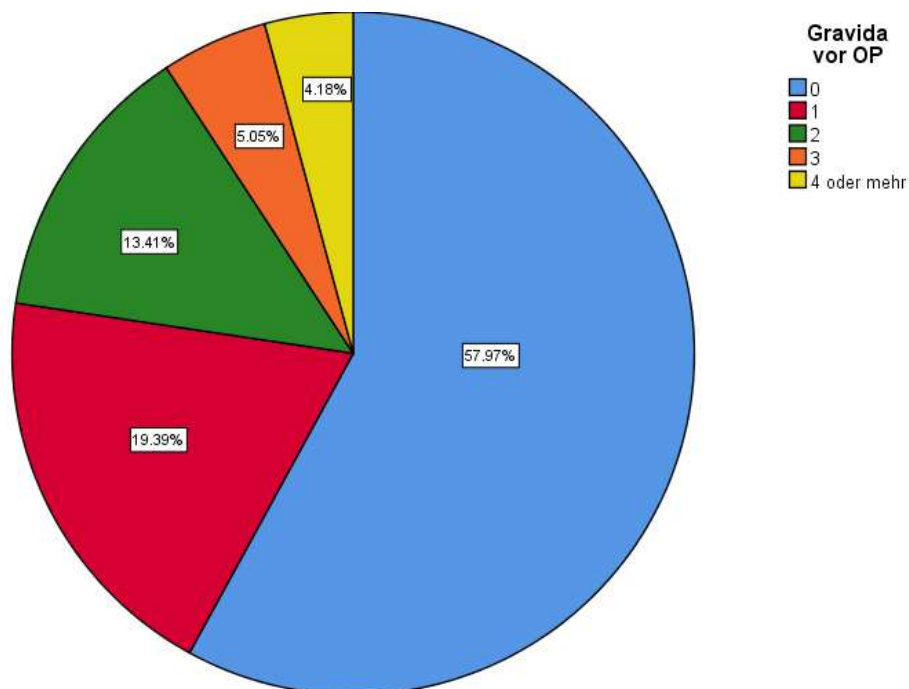


Abbildung 17: Gravida vor OP, N= 1931

### 3.4.2 Geburten vor Operation

Vor dem Eingriff, der zur Aufnahme in die Studie führte, waren 58 % der Patientinnen Nullipara. Im Durchschnitt hatten die Patientinnen bereits 0,53 Geburten. 1,1 % der Patientinnen hatten bereits vier oder mehr Kinder geboren. In 295 Fällen lagen keine Informationen über bisherige Geburten vor.

**Tabelle 7: Partus vor Operation**

Anzahl Geburten	Häufigkeit	Gültige Prozente
0	1116	68,2
1	259	15,8
2	194	11,9
3	49	3,0
4 oder mehr	18	1,1
Gesamt	1636	100

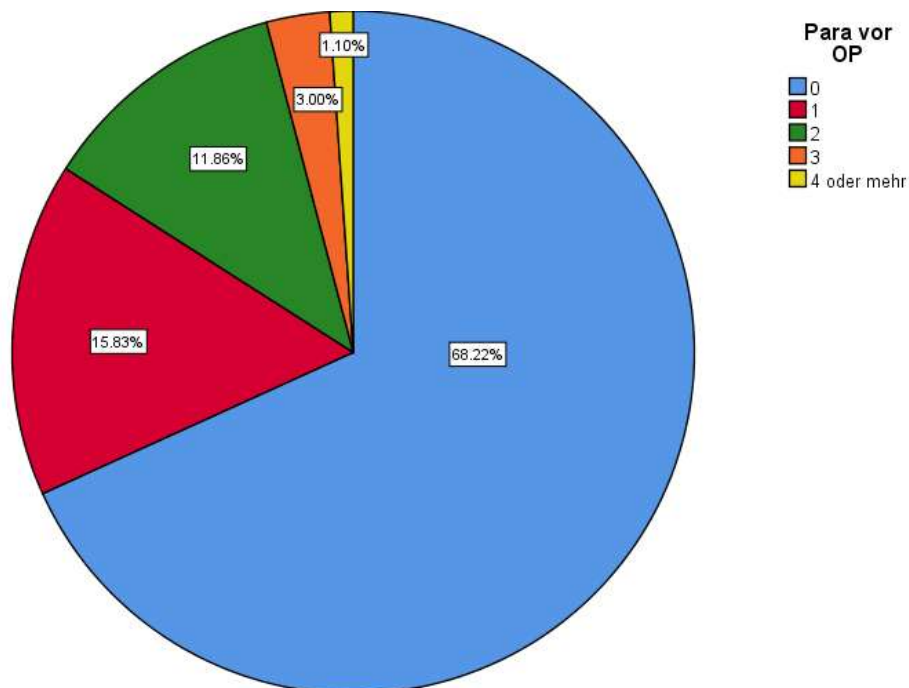


Abbildung 18: Para vor OP, N=1931

### **3.4.3 Anzahl der erfolglosen Schwangerschaften bei Patientinnen die noch nie ein Kind geboren haben**

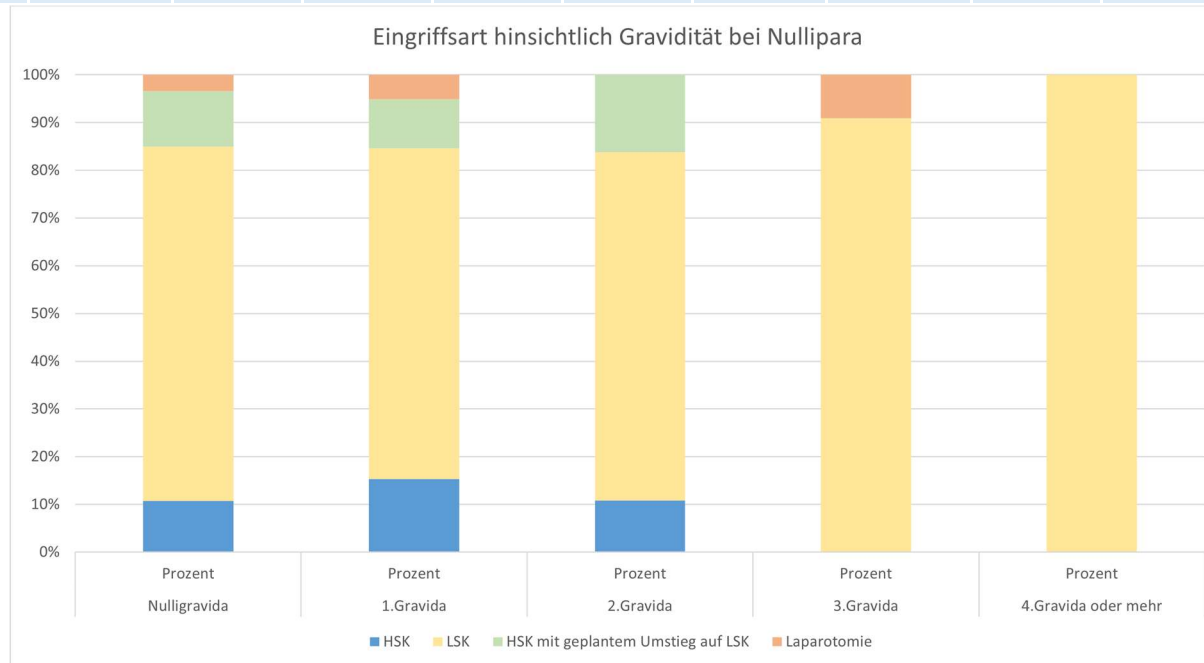
In diesem Abschnitt wurden Nullipara in fünf Untergruppen unterteilt:

- Patientinnen, die noch nie schwanger waren (Nulligravida) - N=873
- Patientinnen, die einmal schwanger geworden sind, jedoch keine erfolgreiche Geburt hatten - N=137
- Patientinnen, die zweimal schwanger geworden sind, jedoch keine erfolgreiche Geburt hatten - N=37
- Patientinnen, die dreimal schwanger geworden sind, jedoch keine erfolgreiche Geburt hatten - N=11
- Patientinnen, die viermal oder öfter schwanger geworden sind, jedoch keine erfolgreiche Geburt hatten - N=11

In diesen Gruppen wurde untersucht, ob sich die Wahl des Zugangswegs (HSK, LSK, HSK mit geplantem Umstieg auf LSK, Laparotomie) unterscheidet. In der Gruppe der Nulligravida und 1. Gravida zeigte sich eine vergleichbare Verteilung der Zugangswege. Bei den Patientinnen der 2. Gravida-Gruppe wurde keine Laparotomie durchgeführt. In der Gruppe der 3. Gravida wurde eine Laparotomie durchgeführt, während alle anderen Patientinnen mittels Laparoskopie operiert wurden. Die Gruppe der 4. Gravida wurde ausschließlich laparoskopiert. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen und den gewählten Zugangswegen nachgewiesen werden.

**Tabelle 8: Eingriffsart hinsichtlich Gravidität bei Nullipara**

	Nulligravida		1.Gravida		2.Gravida		3.Gravida		4.Gravida oder mehr	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
<b>HSK</b>	94	10.8%	21	15.3%	4	10.8%	0	0.0%	0	0.0%
<b>LSK</b>	648	74.2%	95	69.3%	27	73.0%	10	90.9%	11	100.0%
<b>HSK mit geplantem Umstieg auf LSK</b>	101	11.6%	14	10.2%	6	16.2%	0	0.0%	0	0.0%
<b>Laparotomie</b>	30	3.4%	7	5.1%	0	0.0%	1	9.1%	0	0.0%
<b>Gesamt</b>	873	100%	137	100%	37	1	11	100%	11	1



*Abbildung 19 Eingriffsart hinsichtlich Gravidität bei Nullipara*

#### **3.4.4 Abortrate hinsichtlich der Myomlage**

Es wurde analysiert, wie sich die Lage der Myome auf die präoperative Abortrate auswirkt. Die Daten von 907 Patientinnen wurden dabei berücksichtigt, während bei den fehlenden Fällen entweder keine Informationen zu vorangegangenen Abortsituationen vorlagen oder die genaue Position des Myoms nicht eindeutig definiert war.

Insgesamt hatte 33 % der Patientinnen präoperativ einen Abort, während 67 % der Patientinnen noch keinen Abort hatten.

Für eine genauere Analyse wurden zwei Gruppen gebildet:

- **Frauen mit submukösen Myomen:** Hier wurden Patientinnen eingeordnet, bei denen ein submuköses Myom vorhanden war. Ob es weitere intramurale oder subseröse Myome gab, wurde nicht mitbetrachtet.
- **Frauen ohne submuköse Myome:** In diese Gruppe wurden Patientinnen einsortiert, bei denen ein submuköses Myom ausgeschlossen wurde. Falls hingegen intramurale oder subseröse Myome vorlagen, wurden die Patientinnen dennoch in diese Gruppe eingeschlossen.

Die Analyse ergab, dass in der Gruppe mit einem submukösen Myom 31 % der Patientinnen präoperativ einen Abort hatten. Im Gegensatz dazu hatten in der Gruppe ohne submuköses Myom 40 % der Patientinnen einen präoperativen Abort. Der Chi-Quadrat-Test bestätigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem stattgehabten Abort und der Lage des Myoms (p-Wert=0,005). Bei der Bestimmung der Effektstärke mittels Cramers V wurde ein geringer Effekt festgestellt.

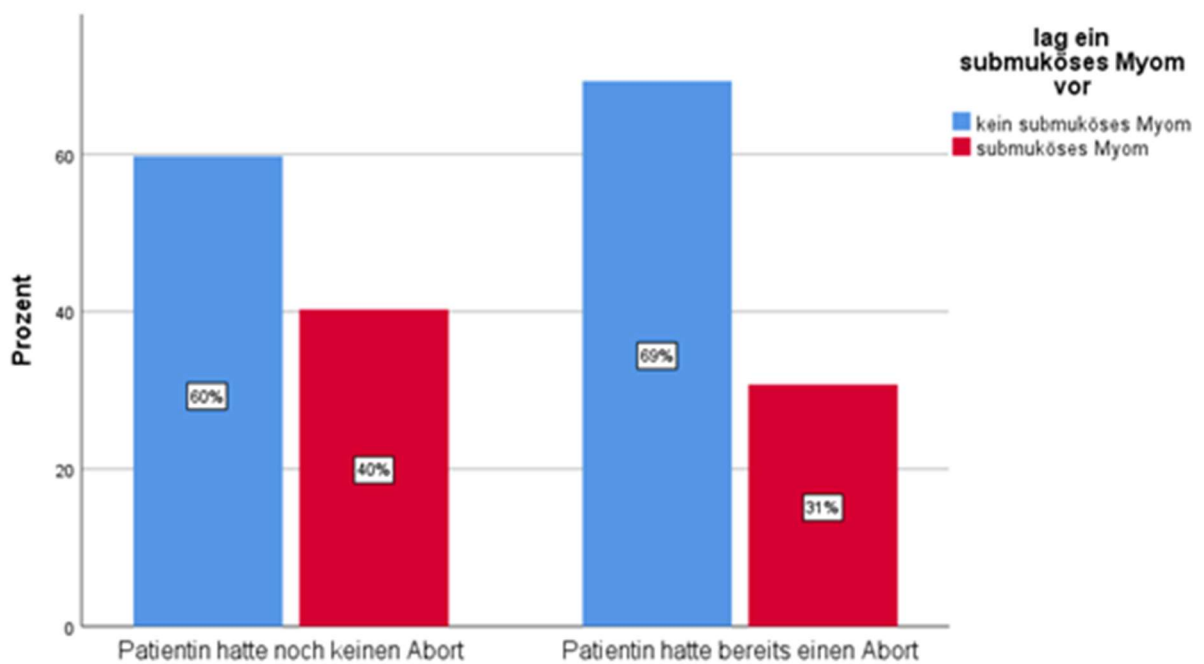


Abbildung 20: präoperative Abortrate hinsichtlich Myomlage, N=907

### **3.4.5 Erfolgte Geburten vor Operationen in Bezug auf Eingriffsart**

In Bezug auf die präoperativen Geburten wurden in 84,5 % der Fälle valide Daten erfasst. In den fehlenden Fällen lagen entweder keine Informationen zu präoperativen Geburten oder zum genauen Ablauf des Operationsprozesses vor. Die Patientinnen wurden entsprechend ihrer Eingriffsart in vier Gruppen unterteilt.

Frauen, die sich einer rein hysteroskopischen Operation unterzogen, wiesen vor dem Eingriff zu 56 % eine bereits erfolgte Geburt auf, im Gegensatz zu 27 % bei den laparoskopisch operierten Frauen. In der Gruppe der simultan hysteroskopisch und laparoskopisch operierten Frauen hatten 20,5 % bereits mindestens ein Kind geboren, während dieser Anteil bei den Patientinnen aus der Laparotomie-Gruppe bei 30,4 % lag.

Der Chi-Quadrat-Test wurde verwendet, um die verschiedenen Gruppen miteinander zu vergleichen. Es zeigte sich, dass Frauen, die einen hysteroskopischen Eingriff erhielten, signifikant häufiger bereits ein Kind geboren hatten ( $p < 0,001$ ). Dieser Unterschied erstreckte sich sowohl auf die LSK-Gruppe als auch auf die Gruppen der HSK mit geplantem Umstieg auf LSK und der Laparotomie. Bei einem Cramer's V von 0,244 ist von einem schwachen Effekt auszugehen.

**Tabelle 9: präoperative Lebendgeburt rate hinsichtlich Eingriffsart**

Eingriffsart	Patientin hat noch kein Kind geboren		Patientin hat bereits ein Kind geboren	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
HSK	121	43.5%	157	56.5%
LSK	828	72.6%	313	27.4%
HSK mit geplantem Umstieg auf LSK	128	79.5%	33	20.5%
Laparotomie	39	69.6%	17	30.4%
Gesamtkollektiv	1116	68.2%	520	31.8%

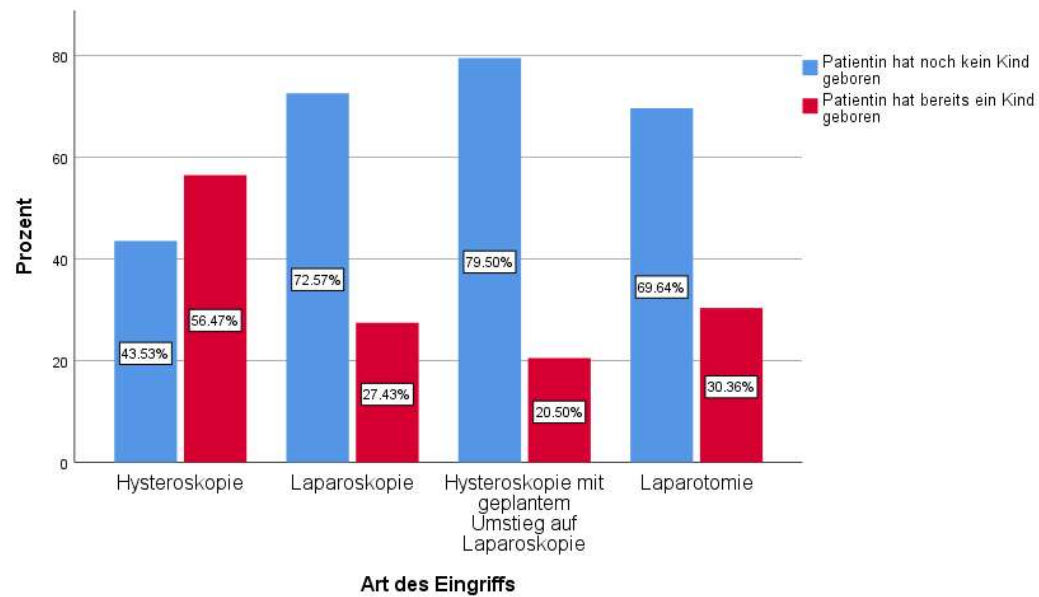


Abbildung 21: Ist präoperativ bereits eine Lebendgeburt erfolgt? Gruppierung nach Zugangsweg, N=1636

### 3.5 Schwangerschaften und Geburt nach dem Eingriff

Im Rahmen der Datenerhebung konnten bei 232 Frauen Informationen darüber gesammelt werden, ob eine Schwangerschaft angestrebt wurde und ob diese erfolgreich eingetreten ist. Die fehlenden Datensätze enthielten entweder keine Angaben zur weiteren Familienplanung oder wiesen auf eine bereits abgeschlossene Familienplanung hin.

#### 3.5.1 Altersverteilung

Die Frauen, die nach der Behandlung ein Kind geboren haben, waren im Durchschnitt zum Zeitpunkt der Operation 33,1 Jahre alt, mit einer Standardabweichung von 4,2 Jahren. Die jüngste Patientin war 20 Jahre alt, die älteste 45 Jahre.

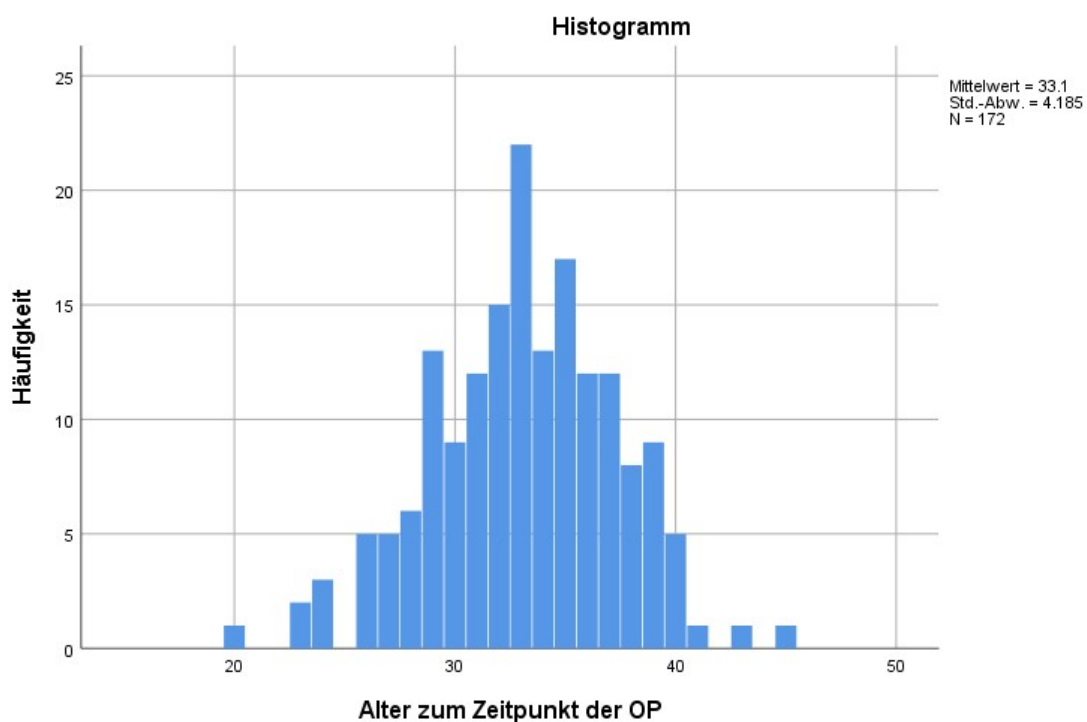


Abbildung 22: Altersverteilung der Patientinnen mit postoperativer Lebendgeburt, N=172

### 3.5.2 Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Schwangerschaft

Unter den Patientinnen, die einen postoperativen Schwangerschaftswunsch angegeben haben, ist in 74 % der Fälle mindestens eine Schwangerschaft eingetreten.

Bei 65 % der Patientinnen die postoperativ eine Schwangerschaft angestrebt haben, ist es zu einer Lebendgeburt gekommen. Hierbei beziehen sich die 65% auf die Gesamtheit der 232 Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch.

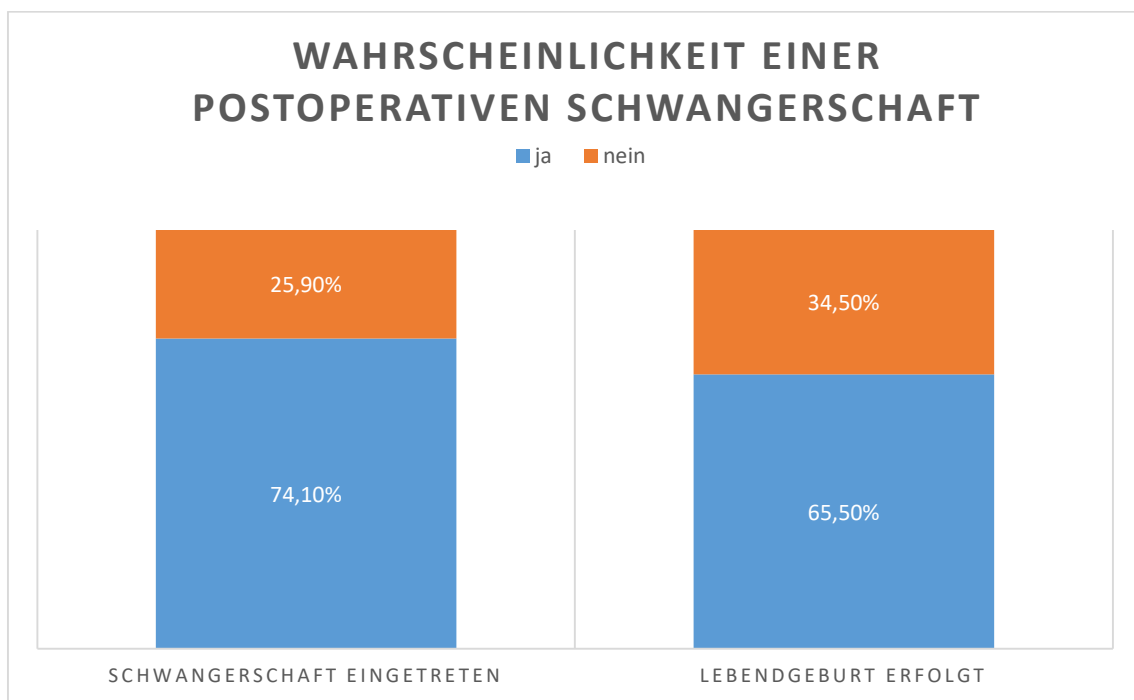


Abbildung 23 postoperative Schwangerschaft

### 3.5.3 Einfluss der Lage des enukleierten Myoms auf die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft

In diesem Kontext wurden zunächst die Fälle ausgewählt, in denen entweder postoperativ eine Schwangerschaft eingetreten ist, zum Zeitpunkt der Befragung ein Kinderwunsch bestand und valide Informationen über die Myomlage vorlagen. Insgesamt konnten 219 Fälle identifiziert werden. Diese wurden in zwei Gruppen unterteilt: Die erste Gruppe wies ein submuköses Myom auf, während die zweite Gruppe kein submuköses Myom hatte.

Wenn bei der Operation ein submuköses Myom vorlag, wurden 72,9 % der Patientinnen, die einen Kinderwunsch hatten, nach dem Eingriff schwanger. Bei der Entfernung intramuraler oder subseröser Myome erreichten 73,7 % der Frauen eine Schwangerschaft. Nach Durchführung des Chi-Quadrat-Tests ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen diesen Gruppen feststellen.

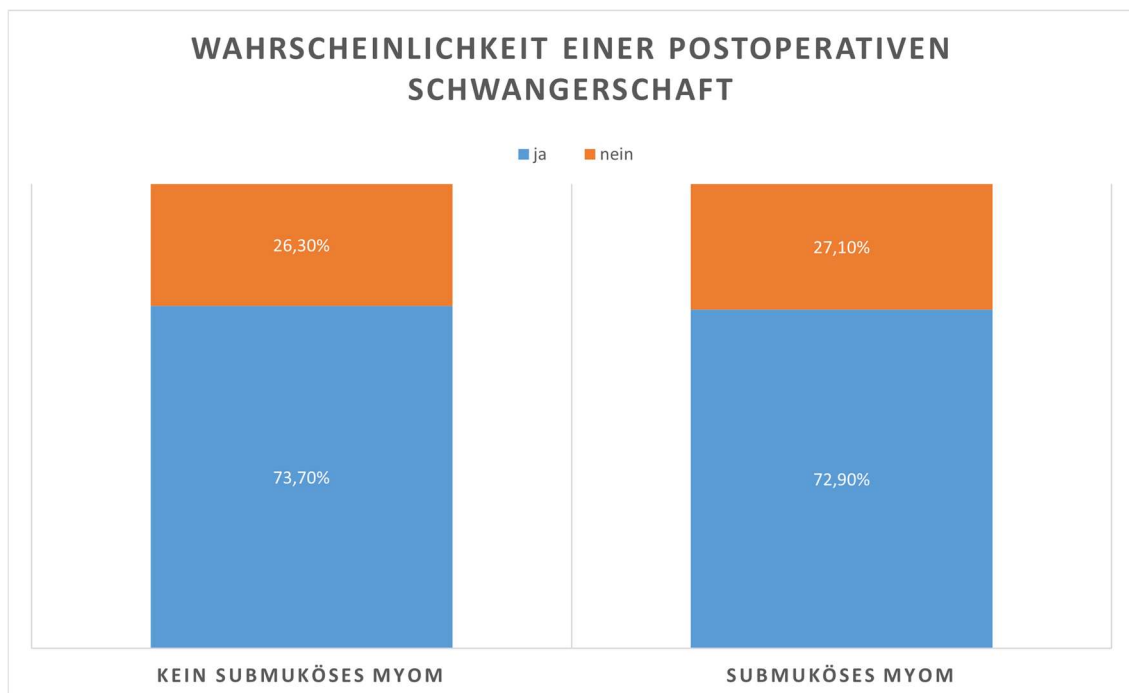


Abbildung 24: postoperative Schwangerschaftsrate, gruppiert nach Myomlage, N=219

### 3.5.4 Einfluss des Gewichtes der enukleierten Myome auf die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft

In diesem Abschnitt wurde der Einfluss des Myomgewichts auf nachfolgende Schwangerschaften untersucht. Hierzu wurden zwei Gruppen gebildet: Gruppe 1, deren enukleiertes Myomgewicht unter 100 g lag, und Gruppe 2, deren Gewicht über 100 g betrug. Die vorliegenden Daten wurden den pathologischen Gutachten entnommen und berücksichtigen sämtliche entfernten Myome.

Die Analyse des Myomgewichts in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit einer nachfolgenden Schwangerschaft ergab, dass 76 % der Frauen mit einem Myomgewicht von unter 100 Gramm nach der Operation schwanger wurden. Im Gegensatz dazu wurde bei einem Myomgewicht von über 100 Gramm lediglich bei 58 % eine Schwangerschaft verzeichnet. Die Gruppen wurden mittels des Chi-Quadrat-Tests verglichen, und es zeigte sich eine signifikant höhere Schwangerschaftsrate in der Gruppe mit einem Myomgewicht von unter 100 g ( $p=0,037$ ). Die Effektstärke Phi beträgt 0,17, was auf einen signifikanten, jedoch schwachen Zusammenhang hinweist.

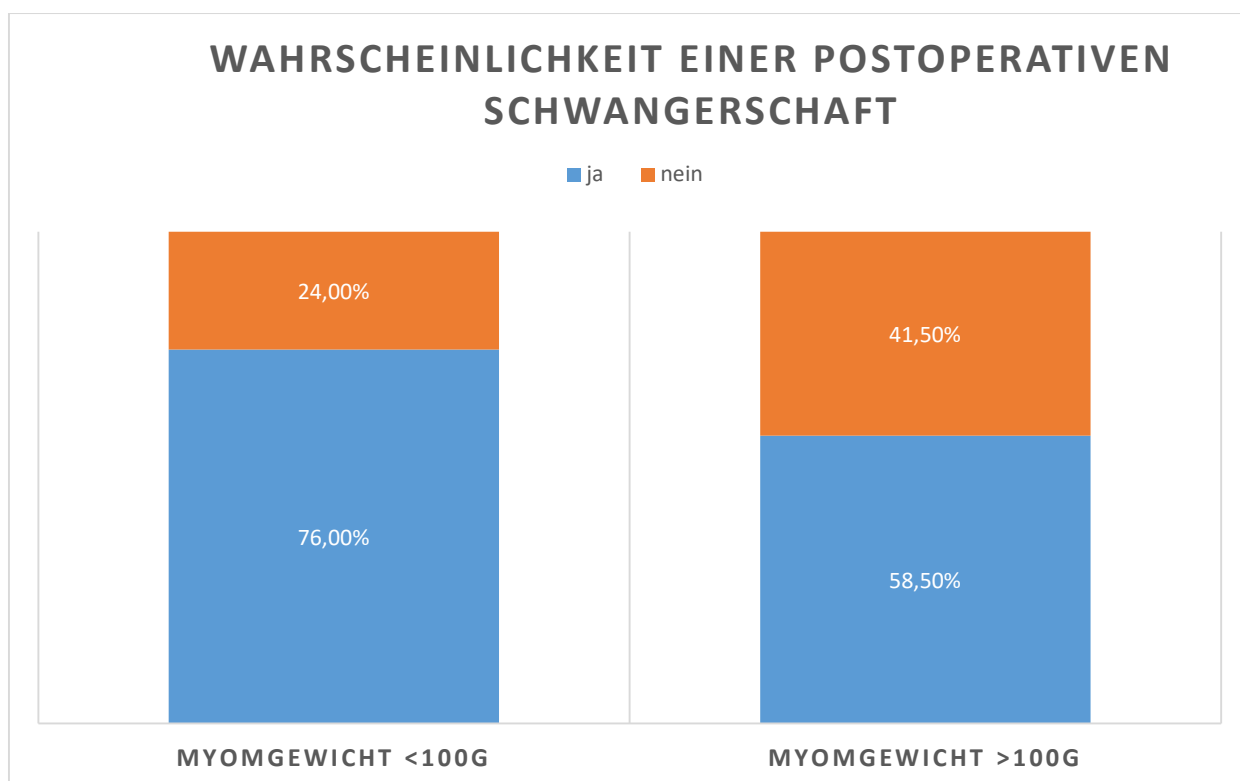


Abbildung 25: postoperative Schwangerschaftsrate, gruppiert nach Myomgewicht, N=145

### 3.5.5 Auswirkung einer HSK auf die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft

In diesem Abschnitt erfolgte die Unterteilung der Gruppen basierend auf der Durchführung einer Hysteroskopie (HSK) während des Eingriffs. Bei Frauen, bei denen im Rahmen der Operation eine Hysteroskopie durchgeführt wurde, wurde im Anschluss eine Schwangerschaft bei 71 % festgestellt. In Fällen, in denen keine Hysteroskopie durchgeführt wurde, lag die Schwangerschaftsrate bei 75 %. Im gesamten Kollektiv der Patientinnen wurde postoperativ bei 74 % eine Schwangerschaft verzeichnet.

Eine Überprüfung mittels des Chi-Quadrat-Tests auf signifikante Unterschiede wurde durchgeführt. Die Verteilung der Häufigkeiten zeigte jedoch keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,55$ ).

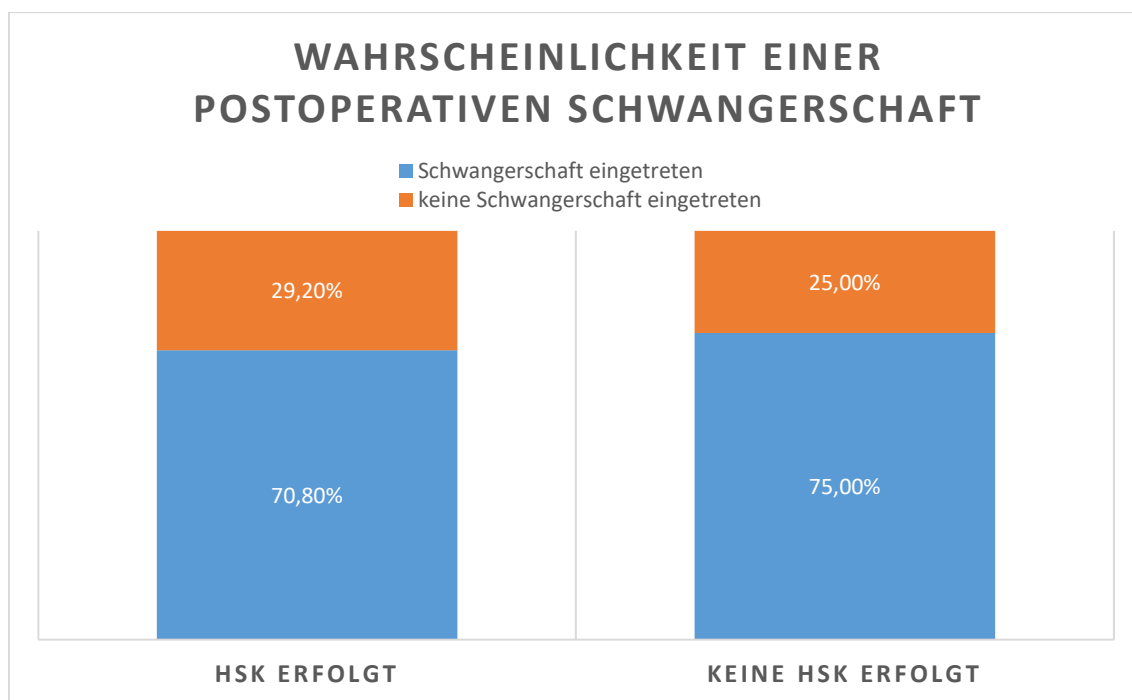


Abbildung 26: Auswirkung einer HSK auf postoperative Schwangerschaftswahrscheinlichkeit, N=232

### 3.5.6 Erfolg einer IVF im Anschluss an die Operation

Um die Erfolgsrate der In-vitro-Fertilisation (IVF) nach einer Operation zu untersuchen, wurden zunächst alle Patientinnen, die postoperativ eine IVF-Therapie durchlaufen hatten, ausgewählt. Diese Patientinnen wurden anschließend in zwei Altersgruppen unterteilt: Die erste Gruppe umfasste Frauen im Alter von 35 Jahren oder jünger, während die zweite Gruppe Frauen über 35 Jahren einschloss.

In der jüngeren Gruppe führte die IVF-Therapie in 70 % der Fälle zu einer Schwangerschaft. Von den Frauen in dieser Gruppe trugen 59 % eine Schwangerschaft erfolgreich aus. In der älteren Vergleichsgruppe betrug die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft nach der IVF-Therapie 29 %, was bei insgesamt 8 Patientinnen zu einer Schwangerschaft führte. Alle 8 dieser Patientinnen konnten die Schwangerschaft erfolgreich austragen.

Anschließend wurde mittels des Chi-Quadrat-Tests geprüft, ob das Alter einen signifikanten Einfluss auf die Erfolgsaussichten der IVF-Therapie hat. Hinsichtlich der Schwangerschaftsrate ergab sich ein p-Wert von 0,002. Für die Geburtenrate lag der p-Wert bei 0,02.

Damit zeigt sich ein signifikanter Einfluss des Alters auf die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen IVF-Therapie. Mit einem Cramers V von 0,42 in der Schwangerschaftsgruppe und 0,31 in der Geburtengruppe liegt jeweils ein mittelstarker Effekt vor.

**Tabelle 10: IVF-Patientinnen: postoperative Schwangerschaft gruppiert nach Alter**

Alter zum OP-Zeitpunkt		35 Jahre und jünger		36 Jahre und älter	
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Nach schwanger geworden	Operation ja	19	70,4%	8	28,6%
	Operation nein	8	29,6%	20	71,4%
Nach Schwangerschaft austragen	Operation ja	16	59,3%	8	28,6%
	Operation nein	11	40,7%	20	71,4%

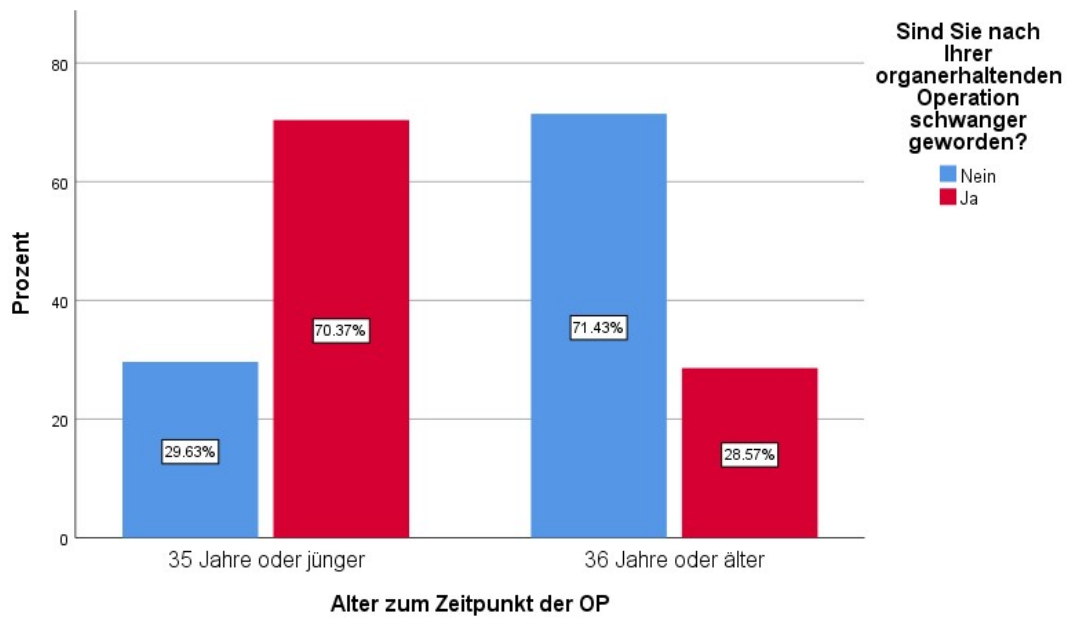


Abbildung 27: postoperative Schwangerschaftsrate nach IVF, gruppiert nach Alter, N=55

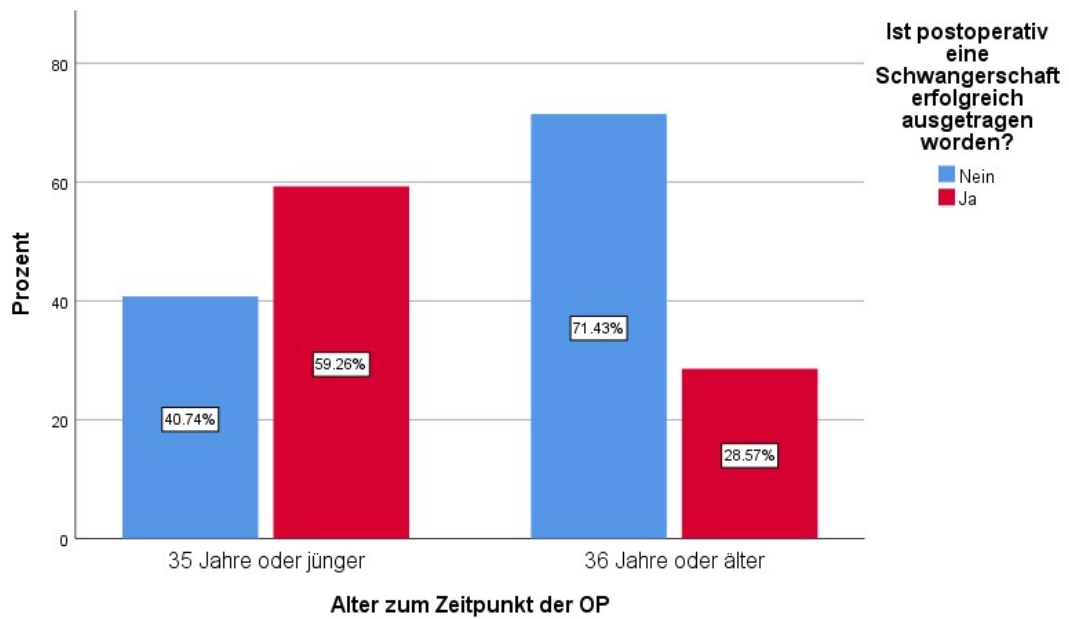


Abbildung 28: IVF-Patientinnen: postoperative Lebendgeburt, Gruppiert nach Alter, N=55

### 3.5.7 Erfolg einer spontanen Schwangerschaft im Anschluss an die Operation

Analog zur vorherigen IVF-Analyse wurden die Daten bezüglich spontan eingetretener Schwangerschaften untersucht. Hierfür wurden ausschließlich Patientinnen einbezogen, die einen Kinderwunsch äußerten, jedoch keine IVF-Therapie erhielten. Anschließend wurden diese Patientinnen in zwei Altersgruppen unterteilt: Die erste Gruppe umfasste Frauen im Alter von 35 Jahren oder jünger, während die zweite Gruppe Frauen über 35 Jahren einschloss.

In der jüngeren Gruppe führte in 85 % der Fälle der Kinderwunsch zu einer Schwangerschaft. Innerhalb dieser Gruppe konnten insgesamt 79 % der Patientinnen die Schwangerschaft erfolgreich ausgetragen. In der älteren Vergleichsgruppe lag die Wahrscheinlichkeit für einen spontanen Schwangerschaftseintritt bei 76 %. Eine erfolgreich ausgetragene Schwangerschaft trat bei 57 % der Patientinnen auf.

Nun wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests überprüft, ob das Altern einen nachweisbaren Effekt auf die spontanen Schwangerschafts- bzw. Geburtenraten hat. Für die Gravidität ergab sich ein p-Wert von 0,17. Daher kann aufgrund der vorhandenen Daten kein Einfluss des Alters auf die Schwangerschaftsrate nachgewiesen werden.

Für die Geburtenrate betrug der p-Wert 0,003. Cramer's v liegt bei 0,22. Damit ist ein signifikanter, aber schwacher Einfluss des Alters auf die Geburtenrate nachweisbar.

**Tabelle 11: Non-IVF: postoperative Schwangerschaftsrate gruppiert nach Alter**

Alter zum OP-Zeitpunkt		35 Jahre und jünger		36 Jahre und älter	
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Nach Operation schwanger geworden	ja	104	84,6%	41	75,9%
	nein	19	15,4%	13	24,1%
Nach Operation Schwangerschaft ausgetragen	ja	97	78,9%	31	57,4%
	nein	26	21,1%	23	42,6%

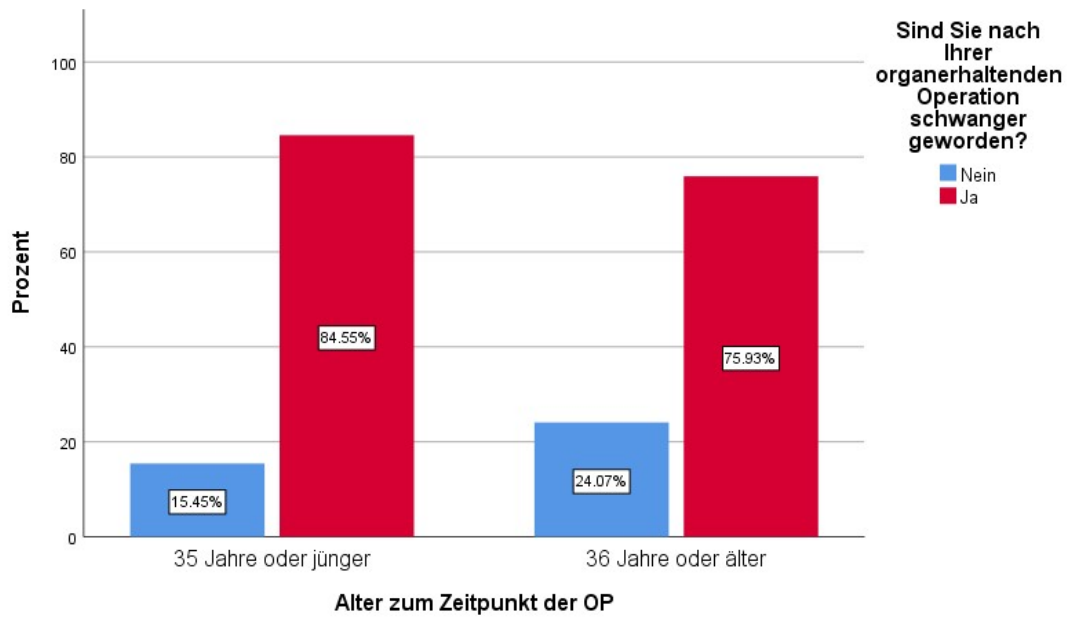


Abbildung 29: Non-IVF-Patientin: postoperative Schwangerschaftsrate, Gruppirt nach Alter, N=177

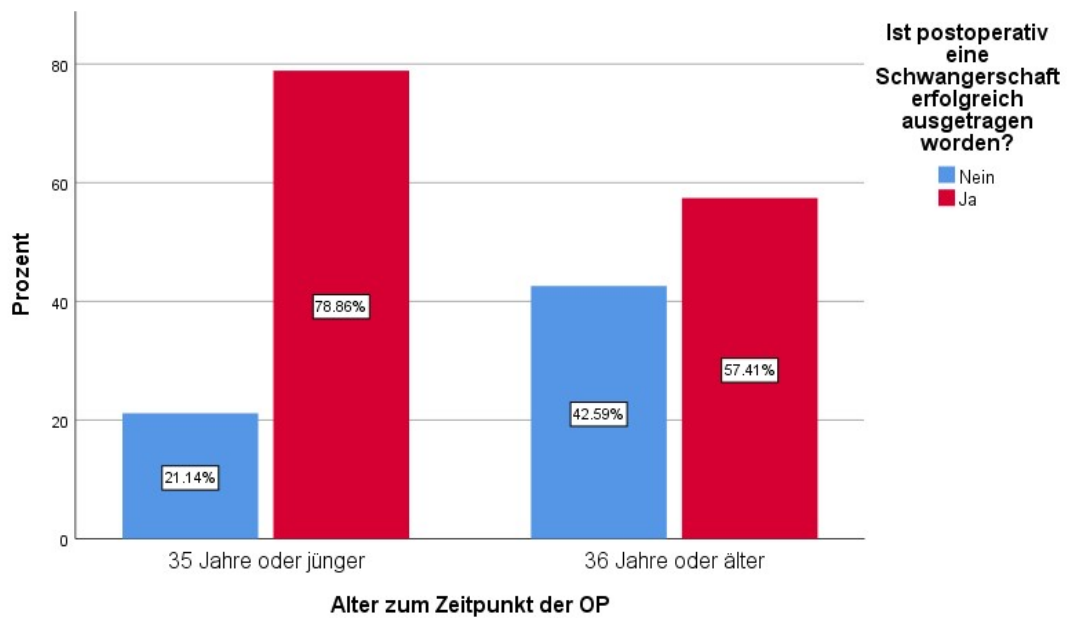


Abbildung 30: Non-IVF-Patientin: Lebendgeburt率, Gruppirt nach Alter, N=177

### 3.5.8 Geburtsmodus

In diesem Abschnitt wurde der Geburtsmodus nach einer Myomoperation erfasst. Hierbei wurden Patientinnen erfasst, die nach dem Eingriff entbunden haben und Informationen zum Geburtsmodus bereitgestellt haben. Insgesamt konnten valide Daten von 147 Patientinnen erfasst werden. Die Indikationen für eine Sectio wurden separat analysiert.

Unter den Patientinnen, die nach dem Eingriff entbunden haben, erfolgten 84 % der Geburten per Sectio und 16 % spontan.

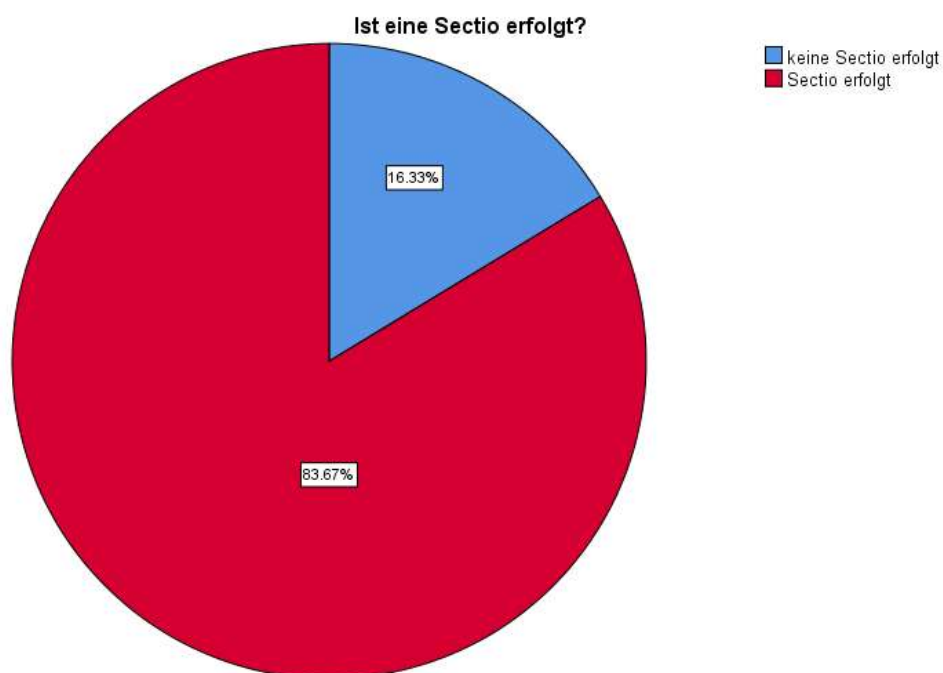


Abbildung 31: Sectorate in Prozent, N=147

**Tabelle 12: Geburtsmodus**

	Häufigkeit	Prozent
keine Sectio erfolgt	24	16,3%
Sectio erfolgt	123	83,7%
Gesamtkollektiv	147	100,0%

### 3.5.9 Geburtsmodus unter dem Gesichtspunkt der Myomlage

In diesem Abschnitt wurde analysiert, ob die intraoperativ eingeschätzte Myomlage einen Einfluss auf die Sectiorate hat. Die Auswertung umfasste 138 vollständige Datensätze. Diese wurden in 7 Gruppen entsprechend der vorliegenden Myomlokalisierung eingeteilt (submukös, intramural, subserös, submukös und subserös, submukös und intramural, intramural und subserös, submukös und intramural sowie subserös).

Es zeigte sich, dass die Sectiorate mit 96 % bei intramural und subserös eingeschätzten Myomen am höchsten war. Rein intramurale Myome folgten mit einer Rate von 92 %.

Hinsichtlich der Signifikanz lässt sich jedoch nur bei gleichzeitig intramuralen und subserösen Myomen ( $p$  korrigiert  $< 0,0021$ ) von einer postoperativ erhöhten Sectiorate im Vergleich zu den anderen Myomlokalisationen ausgehen.

In Bezug auf die Effektstärke ist mit einem Cramer's V von 0,41 von einem mittelstarken Effekt auszugehen (Cohen, 1998).

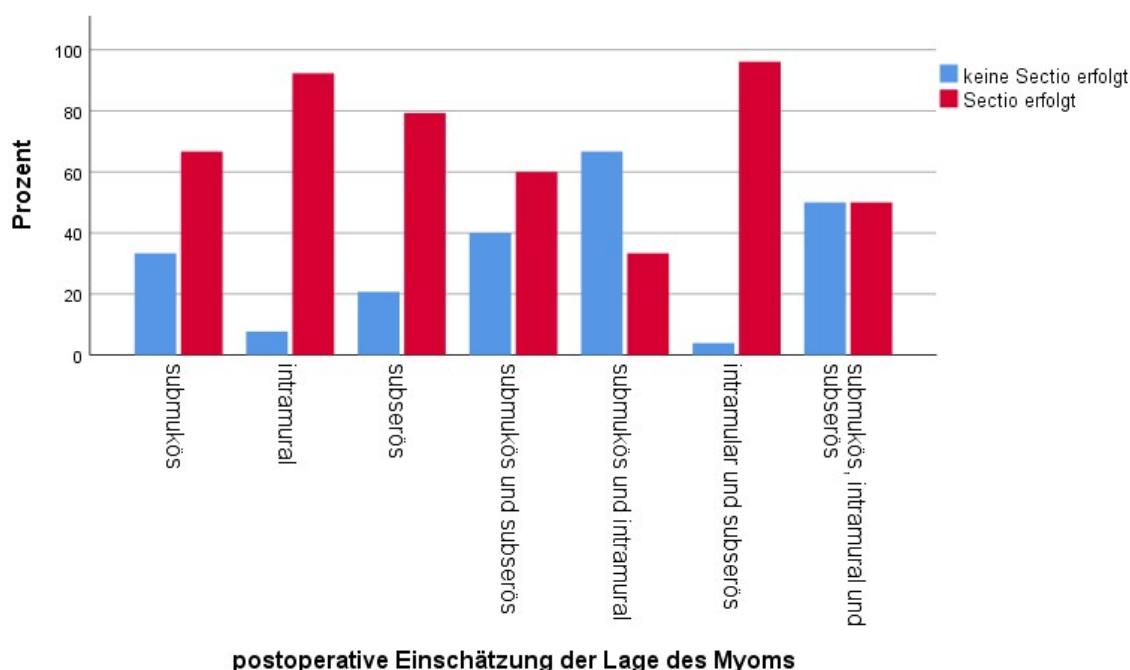


Abbildung 32: prozentuale Sectiorate gruppiert nach Myomlage, N=138

### 3.5.10 Begründung für Sectio

In diesem Abschnitt wurde untersucht, was die Indikation zur Sectio war. Es konnte 123 Fälle ausgewertet werden.

Unter den Frauen, die per Sectio geboren haben, gaben 75 % (93 Patientinnen) an, dass die Entscheidung zur Sectio aufgrund von Myomoperationen getroffen wurde.

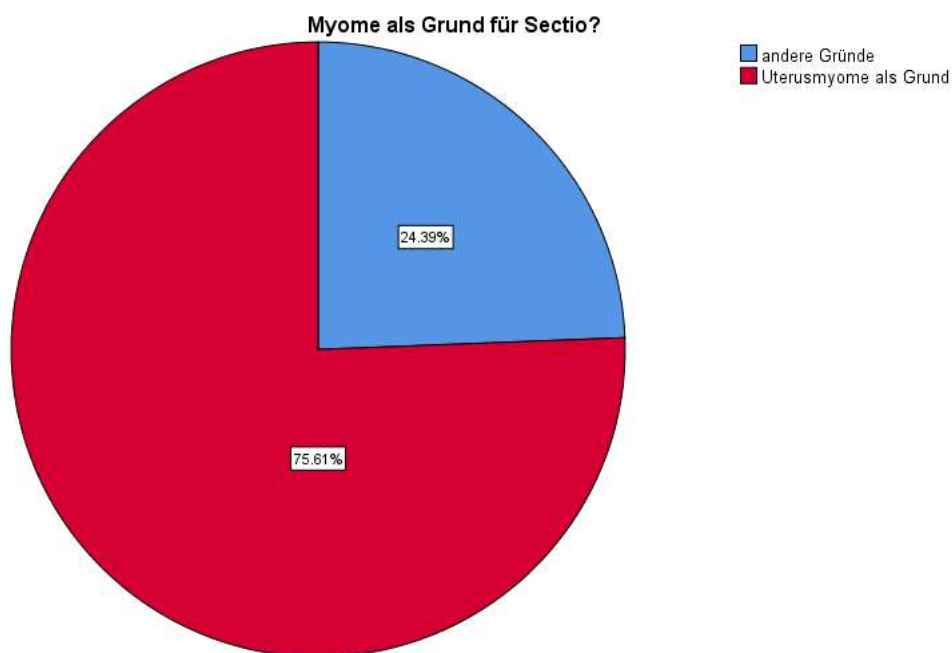


Abbildung 33: Begründung der Sectioindikation in Prozent, N=123

Unter den 30 Fällen mit anderen Gründen waren unter anderem:

- 4 x Amnioninfektionssyndrom
- 3 x Makrosomie

und jeweils einmal

- Plazenta accreta (lediglich subseröses Myom enukleiert)
- Plazentainsuffizienz und vorzeitige Plazentalösung
- IUGR-Fet
- Präeklampsie
- Subarachnoidalblutung beim ungeborenen Kind
- Geburtsstillstand in der Eröffnungsphase

### 3.6 Folgeeingriffe

Bei 445 Patientinnen konnte eine Aussage bezüglich der Folgeeingriffe getroffen werden. Insgesamt wurden 17 % der Patientinnen erneut aufgrund von Myomen operiert.

Wenn man das Patientenkollektiv in zwei Gruppen unterteilt, basierend auf dem Vorliegen eines Kinderwunsches oder abgeschlossener Familienplanung, zeigt sich, dass bei vorliegendem Kinderwunsch in 14 % der Fälle ein Folgeeingriff durchgeführt wurde. Bei abgeschlossener Familienplanung erfolgte in 20 % der Fälle ein erneuter Eingriff. Nach Alter betrachtet erfolgte bei den unter 36-Jährigen Patientinnen in 14 % ein Folgeeingriff. Die Patientinnen mit 36 Jahren und älter wurden in 19 % erneut operiert. Bei Patientinnen mit unter 100 g Myomgewicht wurde in 13 % ein Folgeeingriff durchgeführt, während bei über 100 g Myomgewicht in 19 % der Fälle eine erneute Myomoperation erfolgte.

Nach Durchführung des Chi-Quadrat-Tests zeigte sich für keine Gruppe ein signifikanter Unterschied.

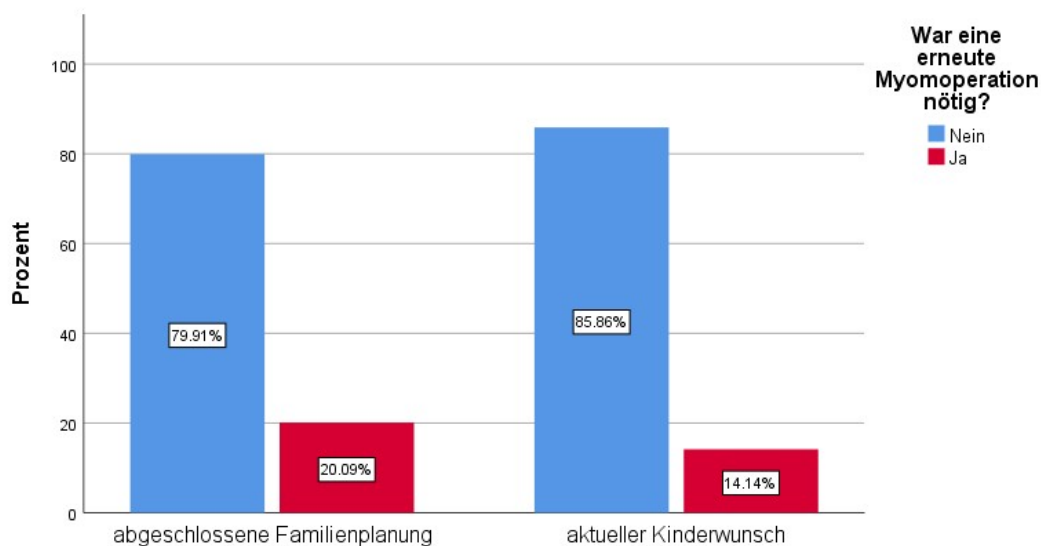


Abbildung 34: Häufigkeit von Folgeeingriffen, Gruppirt nach Kinderwunsch, N=442

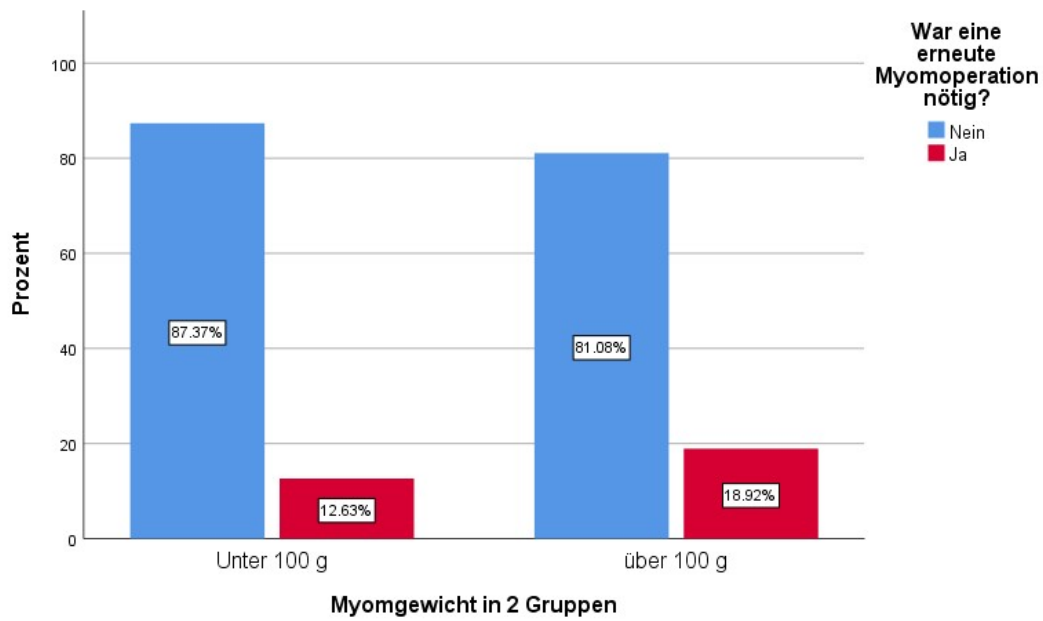


Abbildung 35: Häufigkeit von Folgeeingriffen, gruppiert nach Myomgewicht N=145

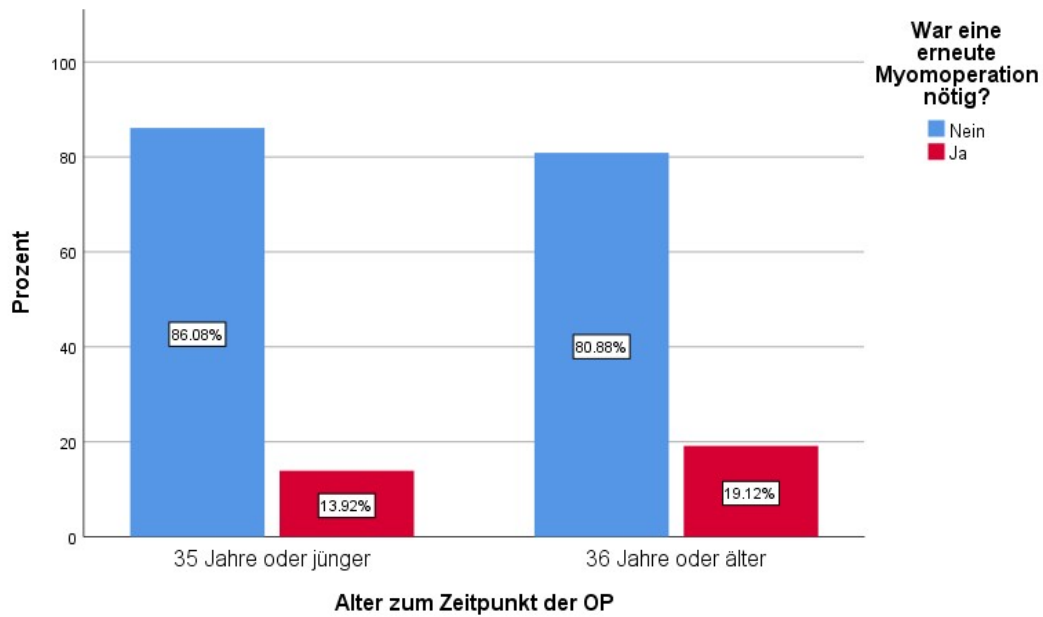


Abbildung 36: War eine erneute Myomoperation notwendig? Gruppiert nach Alter, N=359

### 3.7 Zusammenfassung signifikanter Ergebnisse

Aussage	p-Wert
Hysteroskopisch operierte Patientinnen sind zum OP-Zeitpunkt älter als Patientinnen mit anderen Zugangswegen	<0,001
Laparoskopisch operierte Frauen waren seltener voroperiert als Patientinnen mit einem hysteroskopisch-laparoskopisch kombinierten Eingriff	0,004
Patientinnen ohne Kinderwunsch wurden häufiger rein hysteroskopisch operiert	<0,001
Bei einer Hysteroskopie wurden in erster Linie submukösen Myomen entfernt. Bei der Laparoskopie intramurale und subseröse Myome.	<0,001
Hysteroskopisch operierte Patientinnen haben postoperativ weniger Zyklusstörungen als nicht-hysteroskopisch operierte Patientinnen.	0,053
Patientinnen mit submukösem Myom hatten präoperativ seltener einen Abort als Patientinnen ohne submuköses Myom	0,005
Hysteroskopisch operierte Patientinnen hatten präoperativ häufiger mindestens ein Kind geboren als solche Patientinnen mit anderen Zugangswegen.	<0,001
Frauen mit Myomen unter 100 Gramm zeigten nach der Operation eine höhere Schwangerschaftsrate im Vergleich zu jenen mit einem Myomgewicht über 100 Gramm.	0,037
Frauen unter 35 Jahren, die eine Myomenukleation durchführen lassen und anschließend eine IVF-Therapie erhalten, weisen höhere Schwangerschaftsraten auf im Vergleich zu Frauen über 35 Jahren.	0,002
Frauen unter 35 Jahren, die eine Myomenukleation durchführen lassen und anschließend eine IVF-Therapie erhalten, weisen höhere Geburtsraten auf im Vergleich zu Frauen über 35 Jahren.	0,020
Frauen unter 35 Jahren, die eine Myomenukleation durchführen lassen und anschließend spontan schwanger wurden, weisen höhere Geburtsraten auf im Vergleich zu Frauen über 35 Jahren.	0,003
Intramural-subseröse Myome zeigen im Vergleich zu anderen Myomlagen eine erhöhte Sectiorate.	0,002

## **4 Diskussion**

In dieser Arbeit sollte der Einfluss von Myomektomien auf folgende Schwangerschaften untersucht werden. Die Diskussion wird analog zum Ergebnisteil eingeteilt.

### **4.1 Altersverteilung**

Im Median lag das Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Operation bei 39 Jahren. Betrachtet man die verschiedenen Gruppen (HSK, HSK + LSK, LSK und Laparotomie), so variieren die Alterswerte von 43,2 Jahren in der HSK-Gruppe bis hin zu 36,5 Jahren in der Laparotomie-Gruppe. Hierbei konnte nachgewiesen werden, dass die HSK-Gruppe in Bezug auf das Alter signifikant älter war als alle anderen Gruppen.

Davis et al beschreiben ein medianes Alter von 36,5 Jahren für eine abdominelle Myomenukleation, 37 Jahre für eine laparoskopische Myomenukleation und 41 Jahre für eine hysteroskopische Myomresektion (Davis et al., 2018).

In der Studie von Dubussion et al. wurde hingegen ein Medianalter von 35 Jahren bei Patientinnen, die sich einer laparoskopischen Myomenukleation unterzogen, beobachtet. Hierbei handelte es sich überwiegend um Patientinnen mit Kinderwunsch (Dubuisson et al., 2000).

Muñoz et al. hingegen berichten in ihrer Arbeit von einem Medianalter von 44,8 Jahren bei HSK-Patientinnen. In dieser Studie war die häufigste Indikation für die Operation Blutungsstörungen, die bei 84,1% der Patientinnen vorlagen. Nur 11,6% der Patientinnen in der Studie von Muñoz et al. hatten einen Kinderwunsch (Muñoz et al., 2003).

Insgesamt lässt sich beobachten, dass bei hysteroskopisch operierten Patientinnen ein höheres Durchschnittsalter festzustellen ist. Eine mögliche Erklärung dafür könnte darin liegen, dass ältere Patientinnen häufiger aufgrund von Blutungsstörungen behandelt werden. Im Gegensatz dazu erfolgt bei jüngeren Patientinnen, bei denen unerfüllter Kinderwunsch häufiger die Operationsindikation darstellt, eine Laparoskopie oder Laparotomie.

## **4.2 Anteil voroperierter Patientinnen**

Im gesamten Patientenkollektiv hatten 8 % der Frauen bereits aufgrund eines Myoms vor der aktuellen Operation eine vorherige Operation durchlaufen. Bei den verschiedenen Operationsmethoden variierte dieser Anteil von 5,9 % bei der LSK bis hin zu 13,9 % bei Laparotomien.

Statistisch signifikant war der Unterschied zwischen den Frauen, die eine alleinige LSK hatten, im Vergleich zu den Frauen, die einen hysteroskopisch-laparoskopisch kombinierten Eingriff hatten. Bei den Frauen mit kombinierten Eingriffen war in 13,4 % der Fälle eine Voroperation durchgeführt worden, während bei den Frauen, die ausschließlich laparoskopisch operiert wurden, dieser Anteil bei 5,9 % lag.

In ihrer Studie beschreiben Davis et al. eine Reinterventionsrate von 19 % innerhalb von 5 Jahren. Insgesamt wurden 13.804 Patientinnen anhand von Krankenversicherungsdaten auf Folgeeingriffe erfasst. Innerhalb dieses Zeitraums wurde in der hysteroskopischen Gruppe bei 28 % der Patientinnen eine Reintervention durchgeführt, während bei den laparoskopisch operierten Frauen in 20 % der Fälle ein erneuter Eingriff erfolgte. Die niedrigste Rate wurde bei den abdominellen Myomenukleationen mit 17 % verzeichnet. Hierbei wurden auch die uterine Arterienembolisation, Endometriumablation und die Hysterektomie als Reintervention erfasst (Davis et al., 2018).

Die beobachteten Reinterventionsraten in unserer Studie liegen insgesamt niedriger im Vergleich zur Literatur. Ein möglicher Grund für die Unterschiede zu früheren Studien könnte das "Lost-to-Follow-up" bei Briefumfragen sein. Ebenso ist eine Möglichkeit, dass einige Interventionen möglicherweise nicht erfasst wurden, da die Art der Einordnung als Folgeeingriffe, von den Patientinnen selbst bei der Befragung erfolgen musste. Es ist vorstellbar, dass einige Patientinnen z.B. eine Hysterektomie beispielsweise nicht als Folgeeingriff im Zusammenhang mit Myomen betrachtet haben.

### **4.3 Verteilung der Eingriffsarten nach Jahren**

Im Rahmen dieser Studie wurde die Entwicklung der Eingriffsarten im Zeitraum von 2005 bis 2014 analysiert. Während dieses Zeitraums konnte beobachtet werden, dass der Anteil der Laparoskopien von 62% auf 72% angestiegen ist, während die Rate der Laparotomien leicht von 4% auf 6% zugenommen hat. Bei den kombinierten HSK-LSK-Eingriffen blieben die Raten weitgehend stabil. Hingegen zeigte sich ein kontinuierlicher Rückgang bei ausschließlich hysteroskopischen Operationen, deren Anteil von 23% auf 14% sank.

Donnez et al. berichten, dass der Anteil minimalinvasiver Verfahren wie HSK und LSK kontinuierlich zugenommen hat (Donnez and Dolmans, 2016). Ähnlich verhält es sich in der Arbeit von Rosetti, in der eine Abnahme abdomineller Myomenukleationen zugunsten laparoskopischer Myomenukleationen gezeigt wurde (Rossetti et al., 2001).

Die Unterschiede in den Ergebnissen dieser Studie könnten teilweise darauf zurückzuführen sein, dass operative Hysteroskopien auch in kleineren Kliniken vermehrt durchgeführt werden, was den Anteil dieser Eingriffe im vorliegenden Kollektiv beeinflussen könnte. Zudem werden einfachere submuköse Myome möglicherweise nicht mehr primär in spezialisierten Myomzentren behandelt, sodass diese Fälle nicht in das untersuchte Patientenkollektiv eingeflossen sind. Die unveränderte Rate an Laparotomien könnte ebenfalls durch die Spezialisierung und operative Expertise des untersuchten Zentrums erklärt werden, da Universitätskliniken oft früh neue Techniken etablieren. Der Wechsel von Laparotomien zu Laparoskopien könnte daher bereits vor dem beobachteten Zeitraum stattgefunden haben.

Es ist jedoch zu beachten, dass die Studien von Donnez et al. und Rosetti über längere Zeiträume hinweg durchgeführt wurden, was möglicherweise den beobachteten Trend stärker abbildet als in der vorliegenden Studie.

#### **4.4 Unterschiede der Eingriffsarten bei Frauen mit Kinderwunsch**

Im untersuchten Kollektiv war der Kinderwunsch wie folgt verteilt:

- Hysteroskopie: 22%
- Laparoskopie: 50%
- Kombinierte Hysteroskopie und Laparoskopie: 55%
- Laparotomie: 63%

Muñoz et al. berichten in ihrer Studie, dass Blutungsstörungen die häufigste Indikation für Hysteroskopien waren. Bei 84,1% der Patientinnen wurde aus diesem Grund eine Hysteroskopie durchgeführt. Nur 11,6% der Patientinnen in der Studie von Muñoz et al. hatten einen Kinderwunsch (Muñoz et al., 2003).

Stewart et al. zeigen in ihrer Arbeit, dass die Indikationen für Myomenukleationen per Laparoskopie und Laparotomie häufiger mit einem bestehenden Kinderwunsch zusammenhängen. Wenn die Familienplanung abgeschlossen ist und Myome Symptome verursachen, wird häufig lediglich hysteroskopisch operiert oder eine Hysterektomie als definitive Lösung bevorzugt (Stewart, 2015).

Die beiden Studien bestätigen, die in dieser Studie beobachteten Daten.

#### **4.5 Submuköse Myome**

Innerhalb der Untersuchten Gruppe wurden hysteroskopische Operationen hauptsächlich zur Entfernung von submukösen Myomen durchgeführt. Bei laparoskopischen Myomenukleationen erfolgte die Entfernung von intramuralen und subserösen Myomen. Im Fall abdomineller Myomenukleationen konnte keine vorwiegende Myomlokalisierung festgestellt werden. Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass die Fallzahlen für diesen Zugangsweg gering waren, und bei größeren Fallzahlen möglicherweise signifikante Ergebnisse erzielt worden wären.

Diese Ergebnisse entsprechen den gängigen Indikationen für die einzelnen Zugangswege in Bezug auf die Lage der Myome (Alkatout et al., 2016, Stewart, 2015).

Auffällig ist, dass Frauen, die hysteroskopisch operiert wurden, zum Zeitpunkt der Befragung seltener unter Zyklusstörungen litten als diejenigen, die nicht hysteroskopisch operiert wurden

Dieser Befund ist bemerkenswert, da submuköse Myome, die die Hauptindikation für hysteroskopische Myomresektionen darstellen, häufig Zyklusstörungen wie Menometrorrhagien verursachen. Das Fehlen von Zyklusstörungen nach der Hysteroskopie könnte darauf hindeuten, dass die gezielte Entfernung submuköser Myome besonders wirksam in der Behandlung dieser Symptome ist. Da submuköse Myome direkt mit der Gebärmutterschleimhaut in Kontakt stehen, führen sie häufig zu starken Blutungen und anderen Zyklusproblemen. Durch die Hysteroskopie kann das Myom präzise entfernt werden, was eine signifikante Verbesserung der Zyklusregulation bewirken könnte.

Im Gegensatz dazu haben intramurale oder subseröse Myome, die typischerweise durch laparoskopische oder abdominelle Eingriffe entfernt werden, weniger direkten Einfluss auf das Endometrium. Dies könnte erklären, warum die Verbesserung der Zyklusstörungen bei diesen Eingriffen weniger ausgeprägt ist. Intramurale und subseröse Myome verursachen oft Drucksymptome oder Schmerzen, beeinflussen jedoch den Menstruationszyklus weniger stark, was die geringere Symptomverbesserung in Bezug auf Zyklusstörungen erklären könnte.

## **4.6 Schwangerschaft und Geburt**

### **4.6.1 Schwangerschaftsraten allgemein**

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass bei 74 % der Patientinnen mit Kinderwunsch nach der Myomektomie eine Schwangerschaft eintrat, von denen 65 % eine erfolgreiche Geburt erlebten. Das durchschnittliche Alter der Frauen zum Zeitpunkt der Operation betrug 33,1 Jahre. Im Vergleich dazu berichtete Jeldu et al. in ihrer Studie eine Schwangerschaftsrate von 55 % nach Myomektomie bei einem durchschnittlichen Patientenalter von 30 Jahren (Jeldu et al., 2021).

Ein systematisches Review von Khaw et al. berichtete nach 4588 operativen Eingriffen über eine Schwangerschaftsrate von 32 %. In dieser Analyse wurden sowohl hysteroskopische, laparoskopische als auch laparotomische Eingriffe einbezogen, was die Heterogenität der Ergebnisse unterstreicht (Khaw et al., 2020). Diese Diskrepanzen zwischen den verschiedenen Studien könnten durch unterschiedliche Methodologien, Patientenkollektive und operative Techniken erklärt werden.

Ein möglicher Grund für die niedrigeren Schwangerschaftsraten in der Studie von Jeldu et al. könnte darin liegen, dass die Untersuchung in Äthiopien durchgeführt wurde, wo vermutlich ein größerer Anteil der Patientinnen People of Colour umfasst. Da die Inzidenz von Myomen bei People of Colour nachweislich erhöht ist, könnte dies zu einem schlechteren Schwangerschaftsausgang beitragen, möglicherweise aufgrund einer höheren Krankheitslast oder einer komplexeren Myompathologie in dieser Patientengruppe.

In der vorliegenden Studie könnte ein Bias durch die Methode der Datenerhebung, nämlich der Befragung per Brief, entstanden sein. Es ist möglich, dass Patientinnen ohne erfolgreiche Schwangerschaft weniger geneigt waren, an der Nachbefragung teilzunehmen, was die Ergebnisse verzerrt haben könnte. Diese potenzielle Verzerrung verdeutlicht die Notwendigkeit einer prospektiven Datenerhebung, um genauere und repräsentativere Ergebnisse zu erhalten.

Zusammenfassend zeigt die Heterogenität der Ergebnisse zwischen den verschiedenen Studien die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Myomektomie und Fertilität auf. Es bleibt wichtig, die Rolle von Faktoren wie Alter, ethnische Herkunft und operative Technik in zukünftigen Studien zu beleuchten.

#### **4.6.2 IVF-Patientinnen**

Bei Patientinnen unter 35 Jahren, die nach einer Myomektomie mittels IVF behandelt wurden, betrug die Schwangerschaftsrate 70 %, und 59 % dieser Schwangerschaften führten zu einer Lebendgeburt. Ein signifikanter Einfluss des Alters auf den Erfolg der IVF-Therapie konnte festgestellt werden. Im Vergleich dazu berichten Bodri et al. über ähnlich hohe Schwangerschafts- und Geburtsraten in der allgemeinen IVF-Population, was darauf hinweist, dass die Myomenukleation bei jüngeren Patientinnen keine negativen Auswirkungen auf den IVF-Erfolg hat (Bodri et al., 2014).

Bei den über 35-jährigen IVF-Patientinnen, die eine Myomektomie hatten, lagen die Schwangerschafts- und Geburtsraten bei 29 %. Dies entspricht den Erfolgchancen von gleichaltrigen IVF-Patientinnen ohne vorherige Myomenukleation (Bodri et al., 2014). Diese Ergebnisse unterstreichen, dass eine Myomenukleation keinen zusätzlichen Nachteil für den Erfolg einer IVF-Behandlung darstellt, wenn die Patientin älter ist.

Aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe von Patientinnen, die keine Myomektomie hatten, lassen sich keine endgültigen Schlüsse über den direkten Vorteil der Myomentfernung ziehen. Dennoch deuten die vergleichbaren Ergebnisse im Vergleich zur allgemeinen IVF-Population darauf hin, dass die Myomenukleation den IVF-Erfolg nicht negativ beeinflusst, wenn das Myom als primäre Ursache für die Unfruchtbarkeit identifiziert und entfernt wurde.

Interessanterweise zeigt sich, dass ein Zustand nach Myomenukleation im Kontext einer IVF-Behandlung keinen Nachteil gegenüber anderen Indikationen

für die IVF darstellt. Dies könnte bedeuten, dass der Uterus nach der Entfernung von Myomen seine Funktion soweit wiederherstellen kann, dass die IVF-Ergebnisse vergleichbar mit denen von Frauen ohne Myome sind. Um diese Hypothese jedoch sicher zu untermauern, wären zukünftige Studien mit einer geeigneten Kontrollgruppe notwendig, um den tatsächlichen Einfluss der Myomenukulation auf die IVF-Ergebnisse weiter zu beleuchten.

#### **4.6.3 Spontane Schwangerschaft**

Bei Patientinnen unter 35 Jahren, die spontan schwanger wurden, lag die Schwangerschaftsrate bei 85 %, und 79 % dieser Schwangerschaften führten zu einer Lebendgeburt. In der älteren Vergleichsgruppe (über 35 Jahre) waren die entsprechenden Raten niedriger, mit 76 % für die Schwangerschaftsrate und 57 % für die Lebendgeburtenrate. Ein signifikanter Einfluss des Alters wurde lediglich bei der Rate der Lebendgeburten festgestellt, was die allgemein bekannte altersbedingte Abnahme der Fruchtbarkeit und der Schwangerschaftserfolgsrate widerspiegelt.

In der aktuellen Literatur fehlen spezifische Daten zum direkten Einfluss des Patientinnenalters auf die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit nach einer Myomenukulation. Dennoch ist bekannt, dass das Alter eine wesentliche Rolle für die Fruchtbarkeit und den Schwangerschaftserfolg spielt, unabhängig davon, ob eine Myomenukulation durchgeführt wurde. Der altersbedingte Rückgang der ovariellen Reserve und der Eizellqualität könnte erklären, warum bei älteren Frauen zwar eine ähnliche Schwangerschaftsrate, aber eine geringere Lebendgeburtenrate zu beobachten ist.

Diese Ergebnisse betonen die Wichtigkeit der altersgerechten Beratung von Patientinnen, die sich einer Myomenukulation unterziehen, insbesondere bei jenen, die einen Kinderwunsch haben. Da der Einfluss des Alters auf die Lebendgeburtenrate signifikant ist, sollte bei älteren Patientinnen eine frühzeitige Planung der Schwangerschaft nach Myomenukulation angestrebt werden, um die besten Erfolgsaussichten zu gewährleisten.

Zukünftige Studien sollten den Einfluss des Alters auf die Schwangerschafts- und Geburtsraten nach Myomenukleation systematisch untersuchen, um fundierte Aussagen zu treffen und die Beratung von Patientinnen zu optimieren

Bei Patientinnen unter 35 Jahren, die spontan schwanger wurden, trat in 85% der Fälle eine Schwangerschaft ein, und 79% dieser Schwangerschaften wurden erfolgreich ausgetragen. In der älteren Vergleichsgruppe waren die entsprechenden Raten 76% für Schwangerschaft und 57% für Lebendgeburten. Ein signifikanter Einfluss des Alters konnte lediglich bei den Lebendgeburten festgestellt werden. In der Literatur fehlen spezifische Daten zum Einfluss des Patientinnenalters auf die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit nach Myomenukleation.

## **4.7 Myomlokalisierung und Fertilität**

### **4.7.1 Einfluss der Myomlokalisierung**

Die Untersuchung zeigte keine signifikanten Unterschiede in den Schwangerschafts- und Geburtsraten zwischen Patientinnen, bei denen submuköse Myome entfernt wurden, und solchen, die eine Enukleation von intramuralen oder subserösen Myomen erhielten. Die Schwangerschaftsrate betrug 71 % bei den Patientinnen mit submukösen Myomen und 75 % bei den Patientinnen mit intramuralen oder subserösen Myomen. Diese Ergebnisse widersprechen der weit verbreiteten Annahme, dass submuköse Myome, die die Gebärmutterhöhle deformieren, einen besonders negativen Einfluss auf die Fruchtbarkeit haben und dass deren Entfernung zu einer signifikanten Verbesserung der Schwangerschaftsrate führen könnte (Pritts et al., 2009a).

Es gibt mehrere mögliche Erklärungen für das Fehlen signifikanter Unterschiede in den Ergebnissen. Zum einen könnte dies darauf hinweisen, dass auch intramurale und subseröse Myome, die keine direkte Beeinflussung des Cavums haben, möglicherweise eine ähnliche Rolle in der Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit spielen. Intramurale Myome könnten durch mechanischen Druck die Blutversorgung des Endometriums und damit die Implantation der

befruchteten Eizelle beeinträchtigen, wie auch in mehreren Studien angedeutet wurde (Donnez and Dolmans, 2016, Crosignani and Somigliana, 2007).

Zum anderen könnten methodische Einschränkungen dieser Studie eine Rolle spielen. Beispielsweise war es möglich, dass die Größe und Anzahl der Myome in den verschiedenen Gruppen nicht homogen waren, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben könnte. Eine systematische Übersichtsarbeit von Pritts et al. zeigt, dass submuköse Myome die Schwangerschaftsrate signifikant senken, da diese häufig das Cavum uteri deformieren und die Implantation stören. Im Gegensatz dazu waren die Auswirkungen der Enukleation von intramuralen und subserösen Myomen weniger eindeutig, obwohl es Hinweise darauf gibt, dass intramurale Myome ebenfalls die Fruchtbarkeit beeinträchtigen können, möglicherweise durch mechanischen Druck auf das Endometrium und Veränderungen der Blutversorgung (Crosignani and Somigliana, 2007, Pritts et al., 2009b).

Die Heterogenität der Ergebnisse könnte daher auf Unterschiede in der Myomlokalisierung und der Patientenauswahl zurückzuführen sein. Zukünftige Untersuchungen sollten sich auf größere Studienpopulationen konzentrieren, um die verschiedenen Myomarten besser zu differenzieren und klarere Aussagen über den Einfluss der Enukleation bzw. Resektion auf die Fruchtbarkeit zu ermöglichen. Dabei wäre es sinnvoll, auch Faktoren wie die Myomgröße, die Anzahl der Myome und den Abstand zum Cavum uteri systematisch zu analysieren, um eine genauere Einschätzung der Behandlungsergebnisse zu erhalten.

Ein weiterer Aspekt, der berücksichtigt werden sollte, ist der individuelle klinische Kontext jeder Patientin. Faktoren wie das Alter, die ovarielle Reserve und Begleiterkrankungen könnten ebenfalls einen erheblichen Einfluss auf die Ergebnisse haben. Es ist möglich, dass bei jüngeren Patientinnen mit einer besseren ovariellen Reserve die negativen Auswirkungen von Myomen weniger ausgeprägt sind, was die Unterschiede in den Schwangerschafts- und Geburtsraten nivellieren könnte (Broekmans et al., 2009).

#### **4.7.2 Einfluss des Myomgewichts**

Eine wichtige Beobachtung betrifft das Gewicht der entfernten Myome. Patientinnen mit einem Myomgewicht unter 100 Gramm wiesen eine höhere Schwangerschaftsrate auf (76 %) im Vergleich zu Patientinnen mit einem Myomgewicht von über 100 Gramm, bei denen die Schwangerschaftsrate auf 58 % sank. Dies legt nahe, dass das Gewicht der Myome eine Rolle bei der postoperativen Fertilität spielen könnte. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit Pritts et al., die zeigten, dass größere Myome und insbesondere solche, die das Cavum uteri verformen, die Fruchtbarkeit am stärksten beeinträchtigen (Pritts et al., 2009a).

Oliveira et al. stellten fest, dass Myome mit einem Durchmesser von weniger als 4 cm zu höheren Schwangerschaftsraten führten als größere Myome (Oliveira et al., 2004). In unserer Analyse wurde stattdessen das Myomgewicht verwendet, da keine ausreichenden Daten zum Durchmesser vorlagen. Obwohl Gewicht als indirekter Indikator für die Myomgröße herangezogen werden kann, bleibt unklar, ob es sich bei den erfassten Werten um das Gewicht einzelner oder mehrerer Myome handelt. Diese Unsicherheit kann die Interpretation der Ergebnisse beeinflussen, insbesondere bei Patientinnen mit multiplen Myomen, deren addiertes Gewicht möglicherweise die Prognose stärker beeinflusst als die Größe einzelner Myome.

Zusätzlich könnte die geringere Narbenbildung nach Entfernung kleinerer Myome eine Rolle spielen. Goldberg et al. betonten, dass minimal-invasive Verfahren wie die laparoskopische Myomektomie weniger Narbengewebe und Adhäsionen verursachen, was die Chancen auf eine erfolgreiche Implantation erhöht (Goldberg et al., 2016). Kleinere Myome und damit solche mit weniger Gewicht könnten weniger Narbengewebe verursachen, wodurch die postoperative Funktion des Uterus besser erhalten bleibt.

Die Auswirkungen multipler Myome auf die Fertilität sind weniger klar. Sunkara et al. zeigten, dass mehrere Myome die Uterusfunktion beeinträchtigen können (Sunkara et al., 2010). Viele kleine Myome könnten in ihrer Gesamtheit ähnliche

Effekte wie ein großes Myom haben. Dies würde sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit decken.

In zukünftigen Untersuchungen wäre es sinnvoll, die Myome präoperativ nach der FIGO-Klassifikation zu ordnen und in drei Ebenen auszumessen. Dies könnte genauere Einblicke in den Einfluss von solitären großen Myomen im Vergleich zu multiplen kleinen Myomen auf die postoperative Fertilität ermöglichen.

## 4.8 Geburtsmodus

### 4.8.1 Empfehlung zur Sectio

In dieser Studie haben 84 % der Patientinnen per Sectio entbunden. Insbesondere bei Patientinnen, bei denen zuvor intramurale und subseröse Myome enukleiert wurden, erfolgte in 96 % der Fälle eine Sectio. Im Gegensatz dazu entschieden sich zwei Drittel der Patientinnen mit submukös-intramuralen Myomen für einen Spontanpartus. Aufgrund der geringen Fallzahl in dieser Gruppe ist jedoch keine statistisch robuste Aussage möglich. In dem untersuchten Kollektiv kam es zu keiner Uterusruptur.

Es wurde 76 % der Patientinnen nach Myomektomie zu einer primären Sectio geraten, vor allem wegen des vermuteten Risikos einer Uterusruptur an der Myomektomie-Narbe. Diese Empfehlung basiert auf der Annahme, dass die Narbenbildung nach der Operation zu einer Schwächung der Uteruswand führt, was den Uterus während der Wehen anfälliger für eine Ruptur macht. Dieser Gedankengang ist vergleichbar mit der klinischen Situation nach einer Sectio, bei der die Narbe im unteren Uterinsegment eine potenzielle Schwachstelle darstellt (Mylonas and Friese, 2015).

Nach einer Sectio bleibt eine Narbe im Myometrium zurück, die aufgrund der reduzierten Elastizität als eine „Sollbruchstelle“ bei zukünftigen Wehen angesehen wird. Studien zeigen, dass das Risiko einer Uterusruptur bei vaginaler Geburt nach einer Sectio etwa bei 0,5 % bis 1 % liegt (Mylonas and Friese, 2015). Ähnlich verhält es sich nach einer Myomektomie, insbesondere bei tiefen intramuralen oder submukösen Myomen, die eine stärkere Narbenbildung nach sich ziehen. Diese parallele Betrachtung von vaginaler Geburt nach Sectio und Myomenukleation ergibt sich aus der Tatsache, dass beide Situationen zu Narben im Uterus führen, die unter Wehen potenziell eine Ruptur begünstigen könnten.

Trotz dieser Bedenken haben Studien wie die von Gambacorti-Passerini et al. gezeigt, dass das Risiko einer Uterusruptur nach Myomektomie möglicherweise überschätzt wird. In ihrer Untersuchung mit 152 Geburten nach laparoskopischer oder laparotomischer Myomektomie erreichten 90 % der Frauen eine vaginale

Geburt, ohne dass Uterusrupturen auftraten. Dies legt nahe, dass das Risiko in einigen Fällen weniger dramatisch ist, als allgemein angenommen (Gambacorti-Passerini et al., 2016). Andere Arbeiten, wie die von Landon et al., belegen ebenfalls, dass bei sorgfältiger Patientenselektion und engmaschiger Überwachung eine vaginale Geburt nach einer vorangegangenen Uterusoperation, wie einer Myomektomie oder Sectio, sicher sein kann (Landon et al., 2004).

Insgesamt zeigen diese Studien, dass das Risiko einer Uterusruptur nach Myomektomie zwar ernst genommen werden sollte, jedoch in vielen Fällen nicht automatisch eine primäre Sectio erforderlich macht. Die Entscheidung für eine vaginale Geburt sollte individualisiert werden, basierend auf der Art der Myomoperation, der Lage und Tiefe der Narbe sowie den individuellen Risiken und Wünschen der Patientin. Eine systematische Empfehlung zur Sectio nach Myomektomie, sollte kritisch hinterfragt werden, besonders wenn die chirurgische Technik gut dokumentiert sind und der postoperative Verlauf unauffällig war.

## **4.9 Hysteroskopische Operationen**

### **4.9.1 Altersvergleich und Kinderwunsch**

Die Untersuchung zeigt, dass Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Operation hysteroskopisch behandelt wurden, im Durchschnitt älter waren als diejenigen, die andere chirurgische Zugangswege nutzten. Es ist wichtig zu beachten, dass diese Gruppe auch Patientinnen ohne Kinderwunsch einschloss. Für Patientinnen mit Blutungsstörungen, die keinen Kinderwunsch haben, stellt die hysteroskopische Myomresektion eine minimalinvasive Behandlungsoption dar (Dreessen et al., 2022).

### **4.9.2 Wahl des Operationsverfahrens**

Diese Erkenntnis spiegelt sich auch in der Beobachtung wider, dass Patientinnen ohne Kinderwunsch häufiger ausschließlich hysteroskopisch operiert wurden. Bei bestehendem Kinderwunsch wurde hingegen öfter ein kombinierter hysteroskopisch-laparoskopischer Eingriff oder eine Laparotomie bevorzugt. Muñoz et al. berichteten, dass 88% der hysteroskopischen Myomresektionen aufgrund von Blutungsstörungen durchgeführt wurden, während nur 11% der Eingriffe auf einen Kinderwunsch zurückzuführen waren (Muñoz et al., 2003).

### **4.9.3 Vergleich von Abortraten**

Patientinnen mit submukösen Myomen hatten in unserem Studienkollektiv vor der Operation seltener Aborte als Patientinnen ohne submuköse Myome. In der Fachliteratur wird häufig argumentiert, dass gerade submuköse Myome Infertilität und Sterilität verursachen können und ihre Entfernung die Lebendgeburten- und Schwangerschaftsraten verbessert (Klatsky et al., 2008, Pritts et al., 2009a). Eine mögliche Erklärung für unsere Beobachtungen könnte sein, dass die Patientinnen mit submukösen Myomen bereits älter waren und ihre Familienplanung abgeschlossen hatten. Dies würde auch die geringere Abortrate erklären, da bei abgeschlossener Familienplanung seltener Schwangerschaften angestrebt werden. Davis et al. bestätigte in ihrer Studie, dass die hysteroskopisch operierten Patientinnen mit einem Durchschnittsalter von 43 Jahren die älteste Gruppe darstellten, gefolgt von laparoskopisch operierten

Patientinnen mit 35 Jahren und abdominal operierten Patientinnen mit 32 Jahren (Davis et al., 2018).

Die These der abgeschlossenen Familienplanung wird zudem dadurch gestützt, dass hysteroskopisch operierte Patientinnen häufiger bereits mindestens ein Kind geboren hatten, verglichen mit Patientinnen, die andere chirurgische Zugangswege nutzten. Bei hysteroskopischen Eingriffen wurden vorwiegend submuköse Myome entfernt, während bei laparoskopischen Eingriffen hauptsächlich intramurale und subseröse Myome behandelt wurden. Dies entspricht den allgemein anerkannten Indikationen und bevorzugten chirurgischen Techniken für die verschiedenen Myomlokalisationen (Alkatout, 2014, Stewart, 2015).

## 5. Zusammenfassung

Die Dissertation untersucht den Einfluss einer Myomektomie auf den Kinderwunsch bei Frauen. Myome, eine mit dem Alter häufiger auftretende benigne Erkrankung, sind dafür bekannt, den Schwangerschaftswunsch zu beeinflussen. Die Wirkung ihrer operativen Entfernung ist jedoch umstritten und nicht ausreichend erforscht. Um dies zu klären, wurden 1931 Patientinnendaten retrospektiv analysiert und durch ergänzende Briefbefragungen erweitert. Der Fokus lag auf Schwangerschafts- und Geburtsraten nach Myomektomie sowie dem Einfluss verschiedener Myomlokalisationen und Faktoren wie Blutungsstörungen.

74 % der Frauen mit Kinderwunsch wurden nach der Myomektomie schwanger, 65 % erlebten eine erfolgreiche Geburt. Bei IVF-Patientinnen unter 35 Jahren betrug die Schwangerschaftsrate 70 % und die Geburtsrate 59 %. Bei Frauen über 35 Jahren sanken diese auf 29 %, was den signifikanten Einfluss des Alters auf die IVF-Erfolgsrate nach Myomektomie zeigt. Jüngere Frauen, die spontan schwanger wurden, hatten höhere Erfolgsraten.

Die Ergebnisse bestätigen den signifikanten Einfluss des Alters auf die IVF-Erfolgsrate. Nach der Myomentfernung waren die Chancen auf eine Schwangerschaft vergleichbar mit denen von Frauen ohne Myome, was darauf hindeutet, dass die Myomektomie vergleichbare Voraussetzungen für eine erfolgreiche Schwangerschaft schafft. Dies steht im Einklang mit der Literatur, die darauf hinweist, dass Myome einen negativen Einfluss auf die Fruchtbarkeit haben und ihre Entfernung zu verbesserten Schwangerschaftsraten führen kann.

Ein bemerkenswertes Ergebnis war, dass kein signifikanter Unterschied in den Schwangerschafts- und Geburtsraten hinsichtlich der Myomlokalisation festgestellt wurde, auch nicht bei submukösen Myomen. Patientinnen mit einem Myomgewicht unter 100 Gramm hatten bessere Chancen auf eine erfolgreiche Schwangerschaft. Dass ein höheres Myomgewicht zu schlechteren Outcomes führte, steht im Einklang mit der Erkenntnis, dass größere Myome einen stärkeren negativen Einfluss auf die Fertilität haben.

Die Sectio-Rate lag bei 84 %, besonders hoch bei Frauen, die intramurale und subseröse Myome entfernen ließen. Diese hohe Rate wird im Kontext anderer Studien diskutiert, die die routinemäßige Notwendigkeit einer Sectio nach Myomektomie infrage stellen.

Ältere Patientinnen, bei denen die Familienplanung bereits abgeschlossen war, wurden häufiger hysteroskopisch behandelt. Dies könnte die insgesamt geringere Abortrate bei submukösen Myomen erklären, da in dieser Gruppe seltener Schwangerschaften angestrebt wurden.

Zusammenfassend scheint die Myomektomie, insbesondere bei jüngeren Patientinnen mit Myomen unter 100 Gramm, einen positiven Einfluss auf nachfolgende Schwangerschaften zu haben. Bei Myomen über 100 Gramm ist der negative Einfluss auf die Fertilität deutlicher, weshalb eine frühzeitige operative Intervention bei Fertilitätsproblemen und wachsenden Myomen in Erwägung gezogen werden sollte.

Abschließend betont die Dissertation die Notwendigkeit weiterer prospektiver Studien mit Kontrollgruppen, um den Einfluss einer Myomektomie auf die Fertilität besser zu verstehen und fundierte Behandlungsentscheidungen zu ermöglichen, insbesondere in Bezug auf submuköse Myome. Eine individuellere Betrachtung hinsichtlich Alter, Myomgewicht und Kinderwunsch wäre so möglich.

Die Dissertation widmet sich dem Einfluss einer Myomektomie auf den Kinderwunsch bei Frauen. Myome, eine mit dem Alter häufiger auftretende benigne Erkrankung, sind bekannt dafür, den Schwangerschaftswunsch zu beeinflussen. Die Wirkung ihrer operativen Entfernung, insbesondere der Myomektomie, ist jedoch in der wissenschaftlichen Gemeinschaft teilweise umstritten und bisher nicht ausreichend erforscht. Um hierauf Antworten zu finden, wurden in dieser Studie 1931 Patientinnen-Datensätze retrospektiv analysiert und durch ergänzende Briefbefragungen erweitert. Der Fokus lag auf den Schwangerschafts- und Geburtsraten nach der Myomektomie, dem Einfluss verschiedener Myomlokalisationen und zusätzlichen Faktoren wie Blutungsstörungen.

Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass 74% der Frauen mit Kinderwunsch in unserem Kollektiv nach der Myomektomie schwanger wurden und 65% eine erfolgreiche Geburt erlebten. Bei IVF-Patientinnen unter 35 Jahren, die nach einer Myomektomie behandelt wurden, lag die Schwangerschaftsrate bei 70% und die Geburtsrate bei 59%. Bei Frauen über 35 Jahren sanken diese Raten auf 29%, was auf den signifikanten Einfluss des Alters auf die Erfolgsrate der IVF nach Myomektomie hinweist. Bei jüngeren Frauen, die spontan schwanger wurden, wurden höhere Erfolgsraten beobachtet.

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen den signifikanten Einfluss des Alters auf die Erfolgsrate von IVF-Behandlungen nach Myomektomie. Während jüngere Frauen hohe Schwangerschafts- und Geburtsraten aufwiesen, sanken diese bei Frauen über 35 Jahren deutlich, was den bekannten Einfluss des Alters auf die Fruchtbarkeit unterstreicht. Bemerkenswert ist, dass nach der Myomentfernung die Chancen auf eine Schwangerschaft denen von Frauen ohne Myome entsprachen, was zeigt, dass die Myomektomie vergleichbare Voraussetzungen für eine erfolgreiche Schwangerschaft schafft.

Ein bemerkenswertes Ergebnis der Studie war, dass kein signifikanter Unterschied in den Schwangerschafts- und Geburtsraten in Abhängigkeit von der Myomlokalisierung festgestellt wurde, insbesondere nicht bei submukösen Myomen. Zudem zeigte sich, dass Patientinnen mit einem Myomgewicht unter 100 Gramm bessere Chancen auf eine erfolgreiche Schwangerschaft hatten.

Dies steht teilweise im Widerspruch zur vorherrschenden Meinung in der Literatur, wonach die Entfernung submuköser Myome mit einer höheren Schwangerschaftsrate verbunden ist. Unsere Ergebnisse konnten diesen Zusammenhang jedoch nicht eindeutig bestätigen. Dass ein höheres Myomgewicht zu einem schlechteren Outcome führt, steht im Einklang mit dem Erkenntnis, dass größere Myome einen stärkeren negativen Einfluss auf die nachfolgende Fertilität haben als kleinere Myome.

Die Sectio-Rate war mit 84% besonders hoch bei Frauen, die intramurale und subseröse Myome entfernen ließen. Diese hohe Sectio-Rate wird im Kontext

anderer Studien diskutiert, die eine routinemäßige Notwendigkeit für eine Sectio nach Myomektomie in Frage stellen.

In der Analyse der hysteroskopischen Operationen wurde deutlich, dass ältere Patientinnen, oft mit abgeschlossener Familienplanung, häufiger auf diesem Weg behandelt wurden. Dies könnte auch die geringere Abortrate bei Patientinnen mit submukösen Myomen erklären, da das höhere Alter und die abgeschlossene Familienplanung wahrscheinlich zu weniger Schwangerschaftsanstrengungen führten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Myomektomie, insbesondere bei jüngeren Patientinnen mit Myomen unter 100 Gramm, einen positiven Einfluss auf nachfolgende Schwangerschaften zu haben scheint. Bei Myomen über 100 Gramm ist der negative Einfluss auf die Fertilität deutlicher, weshalb eine frühzeitige operative Intervention bei Fertilitätsproblemen und wachsenden Myomen in Erwägung gezogen werden sollte.

Abschließend unterstreicht die Dissertation die Notwendigkeit weiterer prospektiver Studien mit Kontrollgruppen. Solche Studien sind erforderlich, um ein tieferes Verständnis der Auswirkungen einer Myomektomie auf die Fertilität zu erlangen und um eine fundierte Grundlage für die Behandlungsentscheidung zu schaffen, insbesondere in Bezug auf den Einfluss von submukösen Myomen. Sie würden eine individuellere Betrachtung der Patientinnen hinsichtlich ihres Alters, Myomgewichts und Kinderwunsches ermöglichen.

## 6 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitätsfrauenklinik unter Betreuung von Prof. Dr. Bernhard Krämer, stellvertretender ärztlicher Direktor, durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. Felix Neis, leitender Oberarzt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

[Unterschrift]

## 7 Literaturverzeichnis:

- AHRENDT, H. J., TYLKOSKI, H., RABE, T., SZCZES, A., FRIEDRICH, C., ROEHL, F. W., KITAY, A., ROEMER, T. & FOTH, D. 2016. Prevalence of uterine myomas in women in Germany: data of an epidemiological study. *Arch Gynecol Obstet*, 293, 1243-53.
- ALBORZI, S., GHANNADAN, E., ALBORZI, S. & ALBORZI, M. 2009. A comparison of combined laparoscopic uterine artery ligation and myomectomy versus laparoscopic myomectomy in treatment of symptomatic myoma. *Fertility and Sterility*, 92, 742-747.
- ALI, M., CIEBIERA, M., VAFAEI, S., ALKHRAIT, S., CHEN, H.-Y., CHIANG, Y.-F., HUANG, K.-C., FEDUNIWI, S., HSIA, S.-M. & AL-HENDY, A. 2023. Progesterone Signaling and Uterine Fibroid Pathogenesis; Molecular Mechanisms and Potential Therapeutics. *Cells* [Online], 12. Available: [https://mdpi-res.com/d\\_attachment/cells/cells-12-01117/article\\_deploy/cells-12-01117.pdf?version=1681023588](https://mdpi-res.com/d_attachment/cells/cells-12-01117/article_deploy/cells-12-01117.pdf?version=1681023588).
- ALKATOUT, I. 2014. Surgical Treatment of Fibroids. *Current Obstetrics and Gynecology Reports*, 3, 207-215.
- ALKATOUT, I., METTLER, L., GÜNTHER, V., MAASS, N., ECKMANN-SCHOLZ, C., ELESSAWY, M. & ANAPOLSKI, M. 2016. Safety and economical innovations regarding surgical treatment of fibroids. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*, 25, 301-313.
- BAIRD, D. D., DUNSON, D. B., HILL, M. C., COUSINS, D. & SCHECTMAN, J. M. 2003. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol*, 188, 100-7.
- BARANOV, V. S., OSINOVSKAYA, N. S. & YARMOLINSKAYA, M. I. 2019. Pathogenomics of Uterine Fibroids Development. *Int J Mol Sci*, 20.
- BARTHELMESS, E. K. & NAZ, R. K. 2014. Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective. *FBE*, 6, 104-119.
- BENAGLIA, L., CARDELLICCHIO, L., FILIPPI, F., PAFFONI, A., VERCELLINI, P., SOMIGLIANA, E. & FEDELE, L. 2014. The rapid growth of fibroids during early pregnancy. *PLoS One*, 9, e85933.
- BIZZARRI, N., GHIRARDI, V., REMORGIDA, V., VENTURINI, P. L. & FERRERO, S. 2015. Three-month treatment with triptorelin, letrozole and ulipristal acetate before hysteroscopic resection of uterine myomas: prospective comparative pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 192, 22-6.
- BODRI, D., KAWACHIYA, S., DE BRUCKER, M., TOURNAYE, H., KONDO, M., KATO, R. & MATSUMOTO, T. 2014. Cumulative success rates following mild IVF in unselected infertile patients: a 3-year, single-centre cohort study. *Reproductive biomedicine online*, 28 5, 572-81.
- BOGANI, G., CHIAPPA, V., DITTO, A., MARTINELLI, F., DONFRANCESCO, C., INDINI, A., LORUSSO, D. & RASPAGLIESI, F. 2016. Morcellation of undiagnosed uterine sarcoma: A critical review. *Crit Rev Oncol Hematol*, 98, 302-8.
- BORAHAY, M. A., ASOGLU, M. R., MAS, A., ADAM, S., KILIC, G. S. & AL-HENDY, A. 2017. Estrogen Receptors and Signaling in Fibroids: Role in Pathobiology and Therapeutic Implications. *Reprod Sci*, 24, 1235-1244.

- BRODER, M. S., GOODWIN, S., CHEN, G., TANG, L. J., COSTANTINO, M. M., NGUYEN, M. H., YEGUL, T. N. & ERBERICH, H. 2002. Comparison of long-term outcomes of myomectomy and uterine artery embolization. *Obstetrics and gynecology*, 100, 864-868.
- BROEKMANS, F. J., SOULES, M. R. & FAUSER, B. C. J. M. 2009. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocrine Reviews*, 30, 465-493.
- BRUCKER, S. Y., HAHN, M., KRAEMER, D., TARAN, F. A., ISAACSON, K. B. & KRAMER, B. 2014. Laparoscopic radiofrequency volumetric thermal ablation of fibroids versus laparoscopic myomectomy. *Int J Gynaecol Obstet*, 125, 261-5.
- BULLETTI, C., DE ZIEGLER, D., POLLI, V. & FLAMIGNI, C. 1999. The role of leiomyomas in infertility. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 6, 441-5.
- BULUN, S. E. 2013. Uterine Fibroids. *New England Journal of Medicine*, 369, 1344-1355.
- CAO, T., JIANG, Y., WANG, Z., ZHANG, N., AL-HENDY, A., MAMILLAPALLI, R., KALLEN, A. N., KODAMAN, P., TAYLOR, H. S., LI, D. & HUANG, Y. 2019. H19 lncRNA identified as a master regulator of genes that drive uterine leiomyomas. *Oncogene*, 38, 5356-5366.
- CATHERINO, W. H., LEPPERT, P. C., STENMARK, M. H., PAYSON, M., POTLOG-NAHARI, C., NIEMAN, L. K. & SEGARS, J. H. 2004. Reduced dermatopontin expression is a molecular link between uterine leiomyomas and keloids. *Genes Chromosomes Cancer*, 40, 204-17.
- CHAPRON, C., VANNUCCINI, S., SANTULLI, P., ABRÃO, M. S., CARMONA, F., FRASER, I. S., GORDTS, S., GUO, S.-W., JUST, P.-A., NOËL, J.-C., PISTOFIDIS, G., VAN DEN BOSCH, T. & PETRAGLIA, F. 2020. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach. *Human Reproduction Update*, 26, 392-411.
- CIAVATTINI, A., DI GIUSEPPE, J., STORTONI, P., MONTIK, N., GIANNUBILO, S. R., LITTA, P., ISLAM, M. S., TRANQUILLI, A. L., REIS, F. M. & CIARMELA, P. 2013. Uterine fibroids: pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction. *Obstetrics and gynecology international*, 2013, 173184-173184.
- CICINELLI, E., ROMANO, F., ANASTASIO, P. S., BLASI, N., PARISI, C. & GALANTINO, P. 1995. Transabdominal sonohysterography, transvaginal sonography, and hysteroscopy in the evaluation of submucous myomas. *Obstetrics and gynecology*, 85, 42-47.
- CIEBIERA, M., WŁODARCZYK, M., CIEBIERA, M., ZARĘBA, K., ŁUKASZUK, K. & JAKIEL, G. 2018. Vitamin D and Uterine Fibroids-Review of the Literature and Novel Concepts. *International journal of molecular sciences*, 19, 2051.
- COHEN, J. 1998. Statistical power analysis for the behavioral sciences
- CROSIGNANI, P. G. & SOMIGLIANA, E. 2007. Effect of GnRH antagonists in FSH mildly stimulated intrauterine insemination cycles: a multicentre randomized trial. *Hum Reprod*, 22, 500-5.
- D'ALOSIO, A. A., BAIRD, D. D., DEROO, L. A. & SANDLER, D. P. 2010. Association of intrauterine and early-life exposures with diagnosis of

- uterine leiomyomata by 35 years of age in the Sister Study. *Environ Health Perspect*, 118, 375-81.
- DAVIS, M. R., SOLIMAN, A. M., CASTELLI-HALEY, J., SNABES, M. C. & SURREY, E. S. 2018. Reintervention Rates After Myomectomy, Endometrial Ablation, and Uterine Artery Embolization for Patients with Uterine Fibroids. *J Womens Health (Larchmt)*, 27, 1204-1214.
- DE LA CRUZ, M. S. D. & BUCHANAN, E. M. 2017. Uterine Fibroids: Diagnosis and Treatment. *American family physician*, 95, 100-107.
- DESTATISTA 2019. Gestiegene Geburtenhäufigkeit bei älteren Müttern. 3.
- DONNEZ, J., COURTOY, G. E. & DOLMANS, M. M. 2019. Fibroid management in premenopausal women. *Climacteric*, 22, 27-33.
- DONNEZ, J. & DOLMANS, M. M. 2016. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update*, 22, 665-686.
- DONNEZ, J., DONNEZ, O., MATULE, D., AHRENDT, H. J., HUDECEK, R., ZATIK, J., KASILOVSKIENE, Z., DUMITRASCU, M. C., FERNANDEZ, H., BARLOW, D. H., BOUCHARD, P., FAUSER, B. C., BESTEL, E. & LOUMAYE, E. 2016. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril*, 105, 165-173 e4.
- DREESSEN, J. R. J., VAN DER MEULEN, J. F., BONGERS, M. Y., MOL, B. W. J. & LANGENVELD, J. 2022. Publication trends and usefulness of research in hysteroscopic myomectomy for heavy menstrual bleeding: A review of the published literature. *Int J Gynaecol Obstet*.
- DUBUISSON, J. B., FAUCONNIER, A., CHAPRON, C., KREIKER, G. & NORGAARD, C. 2000. Reproductive outcome after laparoscopic myomectomy in infertile women. *The Journal of reproductive medicine*, 45 1, 23-30.
- DUEHOLM, M., LUNDORF, E., HANSEN, E. S., LEDERTOUG, S. & OLESEN, F. 2001. Evaluation of the uterine cavity with magnetic resonance imaging, transvaginal sonography, hysterosonographic examination, and diagnostic hysteroscopy. *Fertility and sterility*, 76, 350-357.
- ELIZABETH A STEWART, M. K. L.-T., MD 2019. Uterine leiomyomas (fibroids): Epidemiology, clinical features, diagnosis, and natural history. *UpToDate*.
- GAMBACORTI-PASSERINI, Z., GIMOVSKY, A. C., LOCATELLI, A. & BERGHELLA, V. 2016. Trial of labor after myomectomy and uterine rupture: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 95, 724-34.
- GARZA-LEAL, J. G. 2019. Long-Term Clinical Outcomes of Transcervical Radiofrequency Ablation of Uterine Fibroids: The VITALITY Study. *J Gynecol Surg*, 35, 19-23.
- GOLDBERG, J. M., HECKER, G., GAO, L., SCHNEYER, R. J., COHEN, S. L., SANDBERG, E. M. & EINARSSON, J. I. 2016. Laparoscopic versus abdominal myomectomy: a comparison of short-term surgical outcomes. *J Minim Invasive Gynecol*, 23, 692-699.
- GUO, X. C. & SEGARS, J. H. 2012. The Impact and Management of Fibroids for Fertility: An Evidence-Based Approach. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 39, 521-533.
- HUIRNE, J. & BROOKS, E. 2018. Improvement in health utility after transcervical radiofrequency ablation of uterine fibroids with the sonata

- system: Health utility after radiofrequency ablation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 224, 175-180.
- JAYAKRISHNAN, K., MENON, V. & NAMBIAR, D. 2013. Submucous fibroids and infertility: Effect of hysteroscopic myomectomy and factors influencing outcome. *J Hum Reprod Sci*, 6, 35-9.
- JELDU, M., ASRES, T., ARUSI, T. & GUTULO, M. G. 2021. Pregnancy Rate after Myomectomy and Associated Factors among Reproductive Age Women Who Had Myomectomy at Saint Paul's Hospital Millennium Medical College, Addis Ababa: Retrospective Cross-Sectional Study. *Int J Reprod Med*, 2021, 6680112.
- KARLSEN, K., HROBJARTSSON, A., KORSHOLM, M., MOGENSEN, O., HUMAIDAN, P. & RAVN, P. 2018. Fertility after uterine artery embolization of fibroids: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*, 297, 13-25.
- KAUNITZ, A. M., BISSONNETTE, F., MONTEIRO, I., LUKKARI-LAX, E., DESANCTIS, Y. & JENSEN, J. 2012. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for heavy menstrual bleeding improves hemoglobin and ferritin levels. *Contraception*, 86, 452-7.
- KHAN, A. T., SHEHMAR, M. & GUPTA, J. K. 2014. Uterine fibroids: current perspectives. *Int J Womens Health*, 6, 95-114.
- KHAW, S. C., ANDERSON, R. A. & LUI, M. W. 2020. Systematic review of pregnancy outcomes after fertility-preserving treatment of uterine fibroids. *Reprod Biomed Online*, 40, 429-444.
- KIM, R., PEPIN, K., DMELLO, M., CLARK, N., AJAO, M., EINARSSON, J. & RASSIER, S. C. 2022. Current Methods of Tissue Extraction in Minimally Invasive Surgical Treatment of Uterine Fibroids. *Jsls*, 26.
- KING, R. & OVERTON, C. 2011. Management of fibroids should be tailored to the patient. *Practitioner*, 255, 19-23, 2-3.
- KLATSKY, P. C., TRAN, N. D., CAUGHEY, A. B. & FUJIMOTO, V. Y. 2008. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *American journal of obstetrics and gynecology*, 198, 357-366.
- KONGNYUY, E. J. & WIYSONGE, C. S. 2014. Interventions to reduce haemorrhage during myomectomy for fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd005355.
- KRÄMER, B., HAHN, M., TARAN, F. A., KRAEMER, D., ISAACSON, K. B. & BRUCKER, S. Y. 2016. Interim analysis of a randomized controlled trial comparing laparoscopic radiofrequency volumetric thermal ablation of uterine fibroids with laparoscopic myomectomy. *Int J Gynaecol Obstet*, 133, 206-11.
- KWAS, K., NOWAKOWSKA, A., FORNALCZYK, A., KRZYCKA, M., NOWAK, A., WILCZYŃSKI, J. & SZUBERT, M. 2021. Impact of Contraception on Uterine Fibroids. *Medicina (Kaunas)*, 57.
- L. M. MARSHALL, D. S., R. L. BARBIERI ET AL. 1996. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstetrics and gynecology international*, vol.90.
- LANDON, M. B., HAUTH, J. C., LEVENO, K. J., SPONG, C. Y., LEINDECKER, S., VARNER, M. W., MOAWAD, A. H., CARITIS, S. N., HARPER, M.,

- WAPNER, R. J., SOROKIN, Y., MIODOVNIK, M., CARPENTER, M., PEACEMAN, A. M., O'SULLIVAN, M. J., SIBAI, B., LANGER, O., THORP, J. M., RAMIN, S. M., MERCER, B. M. & GABBE, S. G. 2004. Maternal and perinatal outcomes associated with a trial of labor after prior cesarean delivery. *N Engl J Med*, 351, 2581-9.
- MANSOUR, S., WESSAM, R. & RAAFAT, M. 2015. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the assessment of ovarian masses with suspicious features: Strengths and challenges. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 46, 1279-1289.
- MARJORIBANKS, J., LETHABY, A. & FARQUHAR, C. 2006. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD003855-CD003855.
- MCWILLIAMS, M. M. & CHENNATHUKUZH, V. M. 2017. Recent Advances in Uterine Fibroid Etiology. *Semin Reprod Med*, 35, 181-189.
- METWALLY, M., FARQUHAR, C. M. & LI, T. C. 2011. Is another meta-analysis on the effects of intramural fibroids on reproductive outcomes needed? *Reproductive biomedicine online*, 23, 2-14.
- MOZZANEGA, B. 2021. Ulipristal acetate and liver-injuries: while Esmya is revoked, EllaOne is allowed in repeated self-administrations possibly exceeding UPA toxic-dosing with Esmya. *J Hepatol*, 74, 750-751.
- MUÑOZ, J. L., JIMENEZ, J., HERNÁNDEZ, C., VAQUERO, G., PÉREZSAGASETA, C., NOGUERO, R., MIRANDA, P., HERNÁNDEZ, J. & DELAFUENTE, P. 2003. Hysteroscopic Myomectomy: Our Experience and Review. *JSLs : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*, 7, 39 - 48.
- MUNRO, M. G., CRITCHLEY, H. O., BRODER, M. S., FRASER, I. S. & DISORDERS, F. W. G. O. M. 2011. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet*, 113, 3-13.
- MYLONAS, I. & FRIESE, K. 2015. Indications for and Risks of Elective Cesarean Section. *Dtsch Arztebl Int*, 112, 489-95.
- NEIS, F., OETTLING, C. & NEIS, K. 2020. Uterus myomatosus – Diagnostik und Therapie insbesondere bei Kinderwunsch. *Frauenheilkunde up2date*, 14, 579-595.
- NEIS, F., WALLWIENER, D., HENES, M., KRÄMER, B. & BRUCKER, S. 2022. Opinion paper: gynecological surgery in local anesthesia? *Arch Gynecol Obstet*, 306, 1063-1068.
- NELSON, A. L. & RITCHIE, J. J. 2015. Severe anemia from heavy menstrual bleeding requires heightened attention. *American journal of obstetrics and gynecology*, 213, 97.e1-97.e6.
- NIEUWENHUIS, L. L., HERMANS, F., JR., BIJ DE VAATE, A. J. M., LEEFLANG, M. M., BRÖLMANN, H. A., HEHENKAMP, W. J., MOL, B. W. J., CLARK, T. J. & HUIRNE, J. A. 2017. Three-dimensional saline infusion sonography compared to two-dimensional saline infusion sonography for the diagnosis of focal intracavitary lesions. *The Cochrane database of systematic reviews*, 5, CD011126-CD011126.
- OLIVEIRA, F. G., ABDELMASSIH, V. G., DIAMOND, M. P., DOZORTSEV, D., MELO, N. R. & ABDELMASSIH, R. 2004. Impact of subserosal and

- intramural uterine fibroids that do not distort the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*, 81, 582-7.
- OOI, P. V., RUSSELL, N. & O'DONOGHUE, K. 2011. Secondary recurrent miscarriage is associated with previous male birth. *Journal of Reproductive Immunology*, 88, 38-41.
- OSUGA, Y., ENYA, K., KUDOU, K. & HOSHIAI, H. 2019. Relugolix, a novel oral gonadotropin-releasing hormone antagonist, in the treatment of pain symptoms associated with uterine fibroids: a randomized, placebo-controlled, phase 3 study in Japanese women. *Fertility and sterility*, 112, 922-929.e2.
- OTTUN, T. A., KUYE, T. O., ADEGBOYEGA, O. A., OLALERE, F. D. H., AKINBAMI, O., ODUYOYE, O. Y., SALAMI, M. M., RABIU, K. A. & ADEWUNMI, A. A. 2021. Advanced leiomyosarcoma of the uterus: a case report and literature review. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 10, 2482.
- PARAZZINI, F., LA VECCHIA, C., NEGRI, E., CECCHETTI, G. & FEDELE, L. 1988. Epidemiologic characteristics of women with uterine fibroids: a case-control study. *Obstet Gynecol*, 72, 853-7.
- PARAZZINI, F., TOZZI, L. & BIANCHI, S. 2016a. Pregnancy outcome and uterine fibroids. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 34, 74-84.
- PARAZZINI, F., TOZZI, L. & BIANCHI, S. 2016b. Pregnancy outcome and uterine fibroids. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 34, 74-84.
- PARKER, W. H. 2007. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril*, 87, 725-36.
- PARKER, W. H., PRITTS, E. A. & OLIVE, D. L. 2016. What is the Future of Open Intraoperative Power-Morcellation of Fibroids? *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 59, 73-84.
- PRITTS, E. A., PARKER, W. H. & OLIVE, D. L. 2009a. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril*, 91, 1215-23.
- PRITTS, E. A., PARKER, W. H. & OLIVE, D. L. 2009b. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril*, 91, 1215-1223.
- PRITTS, E. A., VANNESS, D. J., BEREK, J. S., PARKER, W., FEINBERG, R., FEINBERG, J. & OLIVE, D. L. 2015. The prevalence of occult leiomyosarcoma at surgery for presumed uterine fibroids: a meta-analysis. *Gynecological surgery*, 12, 165-177.
- RABE, T., SAENGER, N., EBERT, A. D., ROEMER, T., TINNEBERG, H. R., DE WILDE, R. L. & WALLWIENER, M. 2018. Selective Progesterone Receptor Modulators for the Medical Treatment of Uterine Fibroids with a Focus on Ulipristal Acetate. *Biomed Res Int*, 2018, 1374821.
- REIS, F. M., BLOISE, E. & ORTIGA-CARVALHO, T. M. 2016. Hormones and pathogenesis of uterine fibroids. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 34, 13-24.
- RODRIGUES, V. O., SOLIGO, A. & PANNAIN, G. D. 2019. Antiphospholipid Antibody Syndrome and Infertility. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 41, 621-627.

- ROSSETTI, A., SIZZI, O., SORANNA, L., CUCINELLI, F., MANCUSO, S. & LANZONE, A. 2001. Long-term results of laparoscopic myomectomy: recurrence rate in comparison with abdominal myomectomy. *Human reproduction*, 16 4, 770-4.
- SALAZAR, C. A. & ISAACSON, K. B. 2018. Office Operative Hysteroscopy: An Update. *J Minim Invasive Gynecol*, 25, 199-208.
- SESHADRI, S., EL-TOUKHY, T., DOUIRI, A., JAYAPRAKASAN, K. & KHALAF, Y. 2015. Diagnostic accuracy of saline infusion sonography in the evaluation of uterine cavity abnormalities prior to assisted reproductive techniques: a systematic review and meta-analyses. *Human reproduction update*, 21, 262-274.
- SINAI TALAULIKAR, V., BELLI, A.-M. & MANYONDA, I. 2012. GnRH Agonists: Do They Have a Place in the Modern Management of Fibroid Disease? *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 62, 506-510.
- SOHN, C., KRAPFL-GAST, A. S., SCHIEßER, M. & WÜSTER, C. 2001. Myome. In: SOHN, C., KRAPFL-GAST, A. S. & SCHIEßER, M. (eds.) *Checkliste Sonographie in Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2. Auflage ed.: Georg Thieme Verlag.
- SOHN, G. S., CHO, S., KIM, Y. M., CHO, C. H., KIM, M. R., LEE, S. R. & WORKING GROUP OF SOCIETY OF UTERINE, L. 2018. Current medical treatment of uterine fibroids. *Obstet Gynecol Sci*, 61, 192-201.
- SONG, H., LU, D., NAVARATNAM, K. & SHI, G. 2013. Aromatase inhibitors for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd009505.
- STEWART, E. A. 2015. Clinical practice. Uterine fibroids. *The New England journal of medicine*, 372, 1646-1655.
- SUNKARA, S. K., KHAIRY, M., EL-TOUKHY, T., KHALAF, Y. & COOMARASAMY, A. 2010. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*, 25, 418-29.
- THORNE, J. G., JAMES, P. D. & REID, R. L. 2018. Heavy menstrual bleeding: is tranexamic acid a safe adjunct to combined hormonal contraception? *Contraception*, 98, 1-3.
- VITAGLIANO, A., NOVENTA, M., DI SPIEZIO SARDO, A., SACCONI, G., GIZZO, S., BORGATO, S., VITALE, S. G., LAGANÀ, A. S., NARDELLI, G. B., LITTA, P. S. & SACCARDI, C. 2018. Uterine fibroid size modifications during pregnancy and puerperium: evidence from the first systematic review of literature. *Arch Gynecol Obstet*, 297, 823-835.
- WALLACH, E. E. & VLAHOS, N. F. 2004. Uterine Myomas: An Overview of Development, Clinical Features, and Management. *Obstetrics & Gynecology*, 104, 393-406.
- WILLIAM H PARKER, M. 2020a. Abdominelle Myomenukleation.
- WILLIAM H PARKER, M. 2020b. Uterine fibroids (leiomyomas): Laparoscopic myomectomy and other laparoscopic treatments. *UptoDate*.
- WISE, L. A., PALMER, J. R., HARLOW, B. L., SPIEGELMAN, D., STEWART, E. A., ADAMS-CAMPBELL, L. L. & ROSENBERG, L. 2004. Risk of uterine leiomyomata in relation to tobacco, alcohol and caffeine consumption in the Black Women's Health Study. *Human reproduction (Oxford, England)*, 19, 1746-1754.

- WYSHAK, G., FRISCH, R. E., ALBRIGHT, N. L., ALBRIGHT, T. E. & SCHIFF, I. 1986. Lower prevalence of benign diseases of the breast and benign tumours of the reproductive system among former college athletes compared to non-athletes. *British journal of cancer*, 54, 841-845.
- YEN, C. F., CHOU, H. H., WU, H. M., LEE, C. L. & CHANG, T. C. 2019. Effectiveness and appropriateness in the application of office hysteroscopy. *J Formos Med Assoc*, 118, 1480-1487.
- ZAPATA, L. B., WHITEMAN, M. K., TEPPER, N. K., JAMIESON, D. J., MARCHBANKS, P. A. & CURTIS, K. M. 2010. Intrauterine device use among women with uterine fibroids: a systematic review. *Contraception*, 82, 41-55.
- ZIMMERMANN, A., BERNUIT, D., GERLINGER, C., SCHAEFERS, M. & GEPPERT, K. 2012. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. *BMC Womens Health*, 12, 6.
- ZOE, R. 2009. CAUSES OF INFERTILITY IN WOMEN AT REPRODUCTIVE AGE. *Health science journal*, 3, 80-87.