

**Klinischer Einsatz  
eines innovativen mobilen HIFU-Systems  
(HIFU: hoch-intensiver fokussierter Ultraschall)  
zur Behandlung von Uterusmyomen**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

**Oleksandr Savchenko**

aus Donetsk/Ukraine

2022

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. rer. nat. Milka Marinova
2. Gutachter: Prof. Dr. Gerhard Haidl

Tag der Mündlichen Prüfung: 05. Mai 2022

Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Ulrike Attenberger

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>5</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>6</b>
1.1. Uterusmyome	6
1.1.1 Entstehung/Epidemiologie/Einteilung	6
1.1.2 Klinik/Symptomatik	7
1.1.3 Diagnostik	7
1.1.4 Therapie	9
1.2. Hoch-intensiver Fokussierter Ultraschall	12
1.3. Fragestellung	15
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>16</b>
2.1. Patientenkollektiv	16
2.2. Auswahlkriterien	16
2.3. HIFU-Ablation	17
2.4. Evaluationsparameter	23
2.4.1 UFS-QOL-Fragebogen (Uterine fibroids symptoms-quality of life)	23
2.4.2 Myomvolumen	26
2.5. Statistische Auswertung	27
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>28</b>
3.1. Patientenkollektiv	28
3.2. Nicht perfundiertes Volumen sowie Myomvolumenänderung im zeitlichen Verlauf	30
3.3. Auswirkung der HIFU-Behandlung auf myomassoziierte Beschwerden und gesundheitsbezogene Lebensqualität	35
3.4. Periprozedurale Nebenwirkungen	38

<b>4. Diskussion</b>	<b>39</b>
4.1. Nicht perfundiertes Volumen (NPV)	42
4.2. Veränderung des Volumens der behandelten Myome	44
4.3. Myomassoziierte Beschwerden und gesundheitsbezogene Lebensqualität	45
4.4. Nebenwirkungen/Komplikationen.	47
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>49</b>
<b>6. Abbildungsverzeichnis</b>	<b>51</b>
<b>7. Tabellenverzeichnis</b>	<b>53</b>
<b>8. Literaturverzeichnis</b>	<b>54</b>
<b>9. Danksagung</b>	<b>63</b>

## Abkürzungsverzeichnis

CEUS	contrast-enhanced ultrasound (kontrastmittelverstärkter Ultraschall)
CT	Computertomografie
FKDS	Farbkodierte Duplexsonographie
HIFU	Hoch-intensiver fokussierter Ultraschall
HRQOL	Health-related quality of life
LASH	Laparoskopische suprazervikale (subtotale) Hysterektomie
GnRH-Analoga	Analoga des Gonadotropin-Releasing-Hormons
KM	Kontrastmittel
MRT	Magnetresonanztomographie
MRgHIFU	MR-gesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall
NPV	Nicht perfundiertes Volumen
QOL	Lebensqualität (Quality of life)
SPRM	selektive Progesteron-Rezeptor-Modulatoren.
T1w	T1- gewichtete MRT-Sequenz
T2w	T2- gewichtete MRT-Sequenz
TLH	Totale laparoskopische Hysterektomie
UAE	Uterusarterienembolisation
UFS-QOL	Uterine fibroid symptoms-quality of life
UPA	Ulipristalacetat
US	Ultraschall
UV	Uterine volume (Volumeneinheit)
USgHIFU	Ultraschall-gesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall

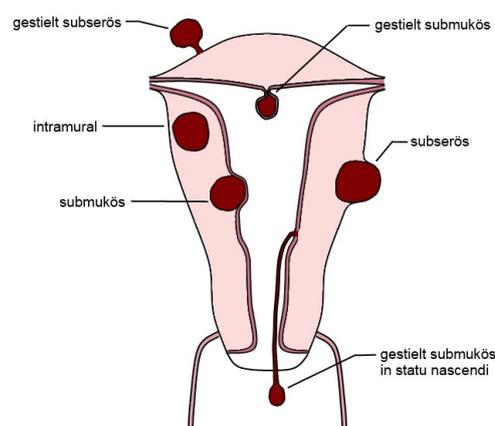
# 1. Einleitung

## 1.1. Uterusmyome

### 1.1.1 Entstehung/Epidemiologie/Einteilung

Das Uterusmyom (Myom der Gebärmutter; auch Fibroid) ist mit Abstand der häufigste gutartige Tumor bei Frauen, der sich aus der glatten Muskulatur entwickelt. Etwa 20 – 40 % der kaukasischen Frauen und ca. 50 % der afro-amerikanischen Frauen entwickeln bis zur Menopause Myome (Stewart et al., 2017), wobei der Häufigkeitssgipfel zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr liegt. Das Wachstum von Myomen ist i.d.R. östrogenabhängig. Besonders während der Schwangerschaft können Myome östrogenabhängig rasch an Größe zunehmen, während sich in der Postmenopause eine Größenabnahme beobachten lässt. Ca. 25 – 30 % der betroffenen Frauen haben myomassozierte Symptome, die einer Behandlung bedürfen (Robboy et al., 2000). Dies betrifft in erster Linie prämenopausale Frauen, die hauptsächlich an Blutungsstörungen und Infertilität leiden.

Myome können einzeln vorkommen (solitäre Myome), oft aber sind sie in größerer Zahl in der Gebärmutter verteilt. Eine Gebärmutter mit mehreren Myomen wird Uterus myomatosus genannt. Je nach Lokalisation des Myoms bezogen auf die verschiedenen Schichten der Gebärmutter unterscheidet man zwischen submukösen, intramuralen und subserösen Myomen (Abb. 1). Ein Sonderfall ist das Myom in statu nascendi, ein submuköses gestieltes Myom, welches über den Zervixkanal ausgestoßen wird.



**Abb. 1:** Lokalisationen der Myome in der Gebärmutter

### 1.1.2 Klinik/Symptomatik

Uterusmyome können sowohl asymptomatisch bleiben, als auch eine Vielfalt von Symptomen hervorrufen. Die Symptome sind vor allem mit der Lokalisation und Größe der Myome assoziiert. Leitsymptome sind Hypermenorrhoe (ca. 40 % der Fälle), Dysmenorrhoe und Unterbauchschmerzen sowie Druckgefühl im Unterbauch (Boosz A. et al., 2014). Subserös gelegene Myome können zu Verdrängung der benachbarten Bauchorgane (wie Darmschlingen, Harnblase) führen. Dies kann u.a. zu Defäkations- und Miktionsbeschwerden führen. Intramurale und submukös lokalisierte Myome fallen überwiegend durch Druck- oder Fremdkörpergefühl im Unterbauch (aufgrund des Größenwachstums des Uterus), Dysmenorrhoe sowie Blutungsstörungen auf. Die Ursache der Blutungsstörungen liegt vor allem in der aufgrund der Myome eingeschränkten Kontraktilität des Myometriums. Bei chronischen Blutungsstörungen kann ein relevantes, nicht selten behandlungsbedürftiges Anämiesyndrom auftreten. Gestielte Myome können infolge einer Stieldrehung und Infarzierung das Krankheitsbild eines akuten Abdomens erzeugen. Zu den seltenen Symptomen gehören Nieren- oder Flankenschmerzen (bei Harnleiterkompression und Harnstau), Obstipation sowie Dyspareunie.

Schwangere Patientinnen mit Uterus myomatosus können eine erhöhte Rate an Aborten, Frühgeburten und postpartalen Blutungen aufweisen (Ciavattini et al., 2014). In der Schwangerschaft auftretende Schmerzen können durch tumorbedingte Dehnung des Perimetriums, Stieldrehung subseröser Myome oder ischämiebedingte Nekrosen verursacht sein. Postpartal sind Plazentalösungsstörungen und atonische Blutungen häufiger als sonst. Die gehäuft vorkommende Fertilitätsstörung bei Frauen mit Uterusmyomen ist meist durch eine Verformung des Cavums verursacht.

### 1.1.3 Diagnostik

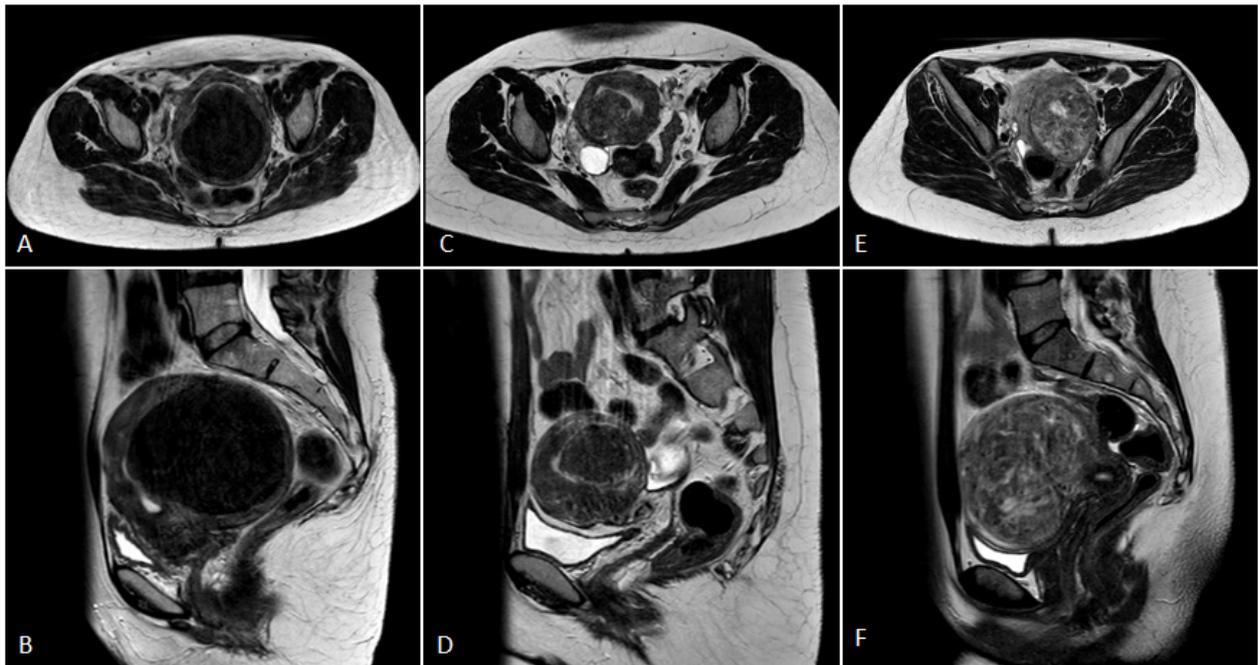
Zur Diagnostik des Uterus myomatosus gehören die Anamnese, die gynäkologische Untersuchung sowie weiterführende apparative Verfahren.

Bei der bimanuellen Palpation können Größenveränderungen und die Konsistenz des Uterus sowie die approximative Ausdehnung des Myoms beurteilt werden. Myome können gelegentlich als harte, kugelige, mit dem Uterus zusammenhängende Tumoren getastet werden.

Die transvaginale Sonographie, gegebenenfalls ergänzt durch eine transabdominale Sonographie, gilt als Goldstandard in der Diagnose der Uterusmyome. Die weit verbreitete Verfügbarkeit der Sonographie ermöglicht in fast allen Fällen eine einfache und kostengünstige Diagnostik. Zur Beurteilung der Vaskularisation der Uterusmyome z.B. vor oder nach der minimal-invasiven Therapie (z.B. hoch-intensiver fokussierter Ultraschall, HIFU, oder Uterusarterienembolisation, UAE) kann eine kontrastverstärkte Sonographie (CEUS, contrast-enhanced ultrasound) verwendet werden.

Bei sehr schlechten Ultraschallbedingungen oder beim Malignitätsverdacht kann eine Magnetresonanztomographie (MRT) notwendig sein. Die MRT ist aufgrund der exzellenten Weichteilauflösung, hoher Sensitivität und Spezifität allen anderen bildgebenden Verfahren deutlich überlegen. Die MRT kann eine präzise Information über die Anzahl der Myome, ihre Größe, Durchblutung, Beziehung zu dem Cavum uteri und der Tunica serosa sowie zu den Grenzen des normalen Myometriums liefern. Das typische Myom erzeugt ein homogenes niedriges Signal in der T2-gewichteten (T2-w) Sequenz. Ein Knoten mit einem heterogenen, intermediären bis hohen Signal kann ein regressiv verändertes Leiomyom mit flüssigkeitsreicher Gewebestruktur und hoher Vaskularisierung darstellen (Oguchi et al., 1995; Swe et al., 1992). Eine kräftige inhomogene Kontrastmittelanreicherung sowie unscharfe Kontur der uterinen Raumforderung können auf eine maligne Transformation hindeuten, insbesondere wenn keine histologische Sicherung erfolgte. Es solle jedoch berücksichtigt werden, dass keine der aktuell verfügbaren bildgebenden Verfahren (MRT, CT oder Sonographie) eine Malignität mit Sicherheit ausschließen können (Lumsden et al., 2015; Stewart, 2001). Darüber hinaus kann die MRT zur Interventionsplanung und Einschätzung der Therapieprognose der HIFU-Therapie verwendet werden (Funaki et al., 2007), wobei Myome mit niedrigem und intermediärem Signal in der T2-w MRT-Sequenz am besten für eine HIFU-Therapie geeignet sind.

Eine diagnostische Hysteroskopie kann erforderlich sein, um intrakavitäre Myome und große Endometriumpolypen zu unterscheiden (Parazzini, 2015). Die Hysteroskopie kann mit einer Endometriumbiopsie kombiniert werden.



**Abb. 2:** Funaki Klassifikation der Uterusmyome  
MRT des Beckens. T2-gewichtete axiale (A,C und E) und sagittale (B, D und F)  
Sequenzen

**A und B** Typ 1, Uterusmyom hypointens im Vergleich zu der Skelettmuskulatur

**C und D** Typ 2, Uterusmyom hypointens im Vergleich zu dem Myometrium,  
hyperintens im Vergleich zu der Skelettmuskulatur

**E und F** Typ 3, Uterusmyom hyperintens im Vergleich zu dem Myometrium

#### 1.1.4 Therapie

Generell sollten die Myome nur dann behandelt werden, wenn myomassoziierte Symptome vorliegen, unerfüllter Kinderwunsch besteht oder eine Schwangerschaft geplant ist. Bei asymptomatischen Patientinnen mit abgeschlossener Familienplanung ist keine spezifische Behandlung notwendig.

Die moderne Therapie der Myome hat sich über mehr als hundert Jahre entwickelt. Bei therapiebedürftigen Myomen stehen aktuell medikamentöse, minimal-invasive interventionelle sowie operative Verfahren zur Verfügung (Tab. 1). Für die optimale Therapieauswahl müssen folgende Faktoren wie Patientenalter, Ausmaß und Schwere der Symptome, Größe, Anzahl und Lage der Myome, Kinderwunsch und der Wunsch nach Organerhalt individuell berücksichtigt werden. Bei Verdacht auf Malignität ist eine histologische Sicherung, bzw. operative Behandlung indiziert.

**Tab. 1:** Therapiemöglichkeiten von Uterusmyomen

Medikamentöse Therapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- GnRH-Analoga: Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga</li> <li>- SPRM<sup>1</sup>: Selektive Progesteron-Rezeptor Modulatoren</li> </ul>
Minimal-invasive Therapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- UAE: Uterusarterienembolisation</li> <li>- HIFU: hoch-intensiver fokussierter Ultraschall</li> </ul>
Operative Therapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hysteroskopische Myomektomie</li> <li>- Laparoskopische Myomektomie</li> <li>- Hysterektomie <ul style="list-style-type: none"> <li>o TLH: totale laparoskopische Hysterektomie</li> <li>o LASH: laparoskopische suprazervikale (subtotale) Hysterektomie</li> </ul> </li> </ul>

<sup>1</sup>SPRM sind vorübergehend vom Markt genommen

#### Operative Therapie

Zur operativen Behandlung uteriner Myome stehen im Wesentlichen zwei Möglichkeiten zur Verfügung: Die Entfernung der Myome einzeln (organerhaltend) oder die Entfernung des gesamten Uterus mitsamt den Myomen.

Eine operative Therapie ist in erster Linie bei myomassozierten schweren Blutungsstörungen, ausgeprägter Schmerzsymptomatik, akutem Abdomen im Rahmen einer Stieldrehung, Kompression der Harnleiter, myomassoziierter Sterilität bzw. Infertilität sowie bei Nichtausreichen anderer Therapiealternativen indiziert. Eine weitere Indikation für die operative Behandlung ist eine rasche Größenprogredienz des Myomknotens, da hier ein malignes Geschehen (z.B. Leiomyosarkom, Inzidenz liegt bei ca. 1,5-3/100.000, Brooks et al., 2004) nicht ausgeschlossen werden kann.

Bei Patientinnen mit Kinderwunsch oder bei Patientinnen mit solitärem Myom ist das Ziel die uteruserhaltende Myomresektion oder die Enukeation. In den meisten Fällen erfolgt die Myomentfernung laparoskopisch (bei subserösen oder intramuralen Myomen) oder hysteroskopisch transvaginal (bei intrakavitären oder einzeln auftretenden, kleinen submukösen Myomen). In seltenen Fällen, z.B. bei einer komplizierten Lage des Myoms oder bei großen Myomen kann eine Laparotomie notwendig sein.

Für den Organerhalt und die zukünftige Schwangerschaft ist die suffiziente Rekonstruktion der Kontinuität im Bereich des ehemaligen Myombettes von besonderer

Bedeutung. Im Rahmen einer Myomenuklation, vor allem bei großen, intramural lokalisierten Myomen, verbleibt eine Narbe des Myometriums, welche im Verlauf einer Schwangerschaft in etwa 0,3 % – 1,1 % der Fälle (Gambacorti-Passerini et al., 2016) zur Uterusruptur führen kann. In solchen Fällen besteht die Indikation zu einer primären Sektio.

Bei den Patientinnen mit abgeschlossener Familienplanung wird zur Therapie des symptomatischen Uterus myomatosus eine Hysterektomie angeraten. Dies kann in Abhängigkeit von der Myomgröße transvaginal, laparoskopisch oder per Laparotomie erfolgen.

#### Medikamentöse Therapie

Die Hauptindikationen zu einer medikamentösen Therapie sind die Behandlung mittlerer bis starker myomassoziierter Symptome sowie vor einem operativen Eingriff.

Die Analoga des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH-Analoga) sind aktuell die am häufigsten verwendeten Medikamente zur Behandlung der myomassozierten Symptome. Pharmakokinetisch gesehen nutzen die GnRH-Analoga die Östrogenabhängigkeit des Myoms. Die Unterdrückung der hypothalamo-hypophysär-gonadalen Achse führt zu einer Hemmung der endogenen Östrogenproduktion, einem Wachstumsstillstand oder einer Volumenreduktion der Myome sowie zu einer Abnahme der Beschwerdesymptomatik. Dieser Effekt hält jedoch nur für die Dauer der medikamentösen Therapie an und kann als präoperative Vorbereitung genutzt werden. Darüber hinaus kann diese Therapie zu einer reduzierten Abgrenzbarkeit der Myome führen, was zu einer Erschwerung der operativen Verhältnisse und Verschlechterung der Resektabilität führt (Donnez et al., 2012; Campo und Garcea, 1999). Etwa 6 Monate nach Einstellung der Behandlung erreichen die Myome nahezu ihre initiale Größe (Donnez et al., 2012). Eine Langzeitbehandlung mit GnRH-Analoga kann unter anderem starke vasomotorische Symptome, Hitzewallungen sowie Osteopenie hervorrufen. Aus diesem Grund wird die Therapie in der Regel auf 3 - 6 Monate begrenzt.

Zu den relativ neuen Therapiemöglichkeiten zählt Ulipristalacetat (UPA), der selektive Progesteron-Rezeptor-Modulator. In geringerer Dosierung wurde dieses Präparat 2012 in der EU mit dem Handelsnamen Esmya® zur präoperativen Behandlung uteriner Myome zugelassen (European Medicines Agency, 2014). Aufgrund von Berichten über schwere

Leberschäden, darunter fünf Fälle, die eine Lebertransplantation erforderten, wurde Ulipristalacetat im März 2020 nach Beschluss der Europäischen Arzneimittelagentur zunächst vorübergehend vom Markt genommen (Gedeon Richter Pharma, Rote-Hand-Brief, 2020).

### Minimal-invasive Therapieansätze

Zu den minimalinvasiven Therapieverfahren uteriner Myome gehören die Embolisation der Arteria uterina oder Uterinarterienembolisation (UAE) genannt, sowie die innovative Behandlung mittels hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls (HIFU).

Die Uterusarterienembolisation steht bereits seit dem Jahr 1989 zur Behandlung vom symptomatischen Uterus myomatosus zur Verfügung (De Wilde und Hucke, 2006). Eine präoperative Behandlung mit UAE kann den Patientinnen angeboten werden, die unbedingt eine uteruserhaltende Operation anstreben, jedoch ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen. Zu den weiteren Indikationen der UAE zählen komplizierte Lage des Myoms sowie multiple oder sehr große Myome. Bei den Patientinnen mit eingeschränkter Operabilität stellt die UAE eine mögliche Alternative zur operativen Behandlung dar.

Die Embolisation wird nach superselektiver Sondierung der Arteria uterina mittels Polymer-Mikropartikeln unter ständiger Durchleuchtungskontrolle durchgeführt. Durch den Gefäßverschluss kommt es zur Ischämie und Nekrose der Myome. Nach der Behandlung lässt sich eine anhaltende Myom-/Uterusverkleinerung (Lee et al., 2013) sowie eine Verbesserung der Lebensqualität beobachten. Die Komplikationsrate nach Durchführung einer UAE wird in der Literatur äußerst heterogen angegeben. Zu den spezifischen Komplikationen zählen das Postembolisationssyndrom (leichtes Fieber, Beckenschmerzen (in 85 % der Fälle), Unwohlsein (76 %) und Übelkeit (47 %) (Kaufmann et al., 2006). UAE ist bei schwangeren Patientinnen, Kinderwunsch, V.a. Malignität, manifester Hyperthyreose, Kontrastmittelallergie, Niereninsuffizienz sowie bei geplanter Radioiodtherapie kontraindiziert.

### 1.2. Hoch-intensiver Fokussierter Ultraschall

Der hoch-intensive fokussierte Ultraschall (HIFU) ist ein nicht invasives Verfahren zur Behandlung von gutartigen und bösartigen Tumoren. Die thermodestruktive Wirkung von

HIFU beruht auf der Absorption der Energie der fokussierten hochintensiven Ultraschallwellen im Zielgewebe. Beim HIFU werden im Gegensatz zum diagnostischen Ultraschall deutlich höhere Energien und Schalldrücke erzeugt bei insgesamt vergleichbarer Frequenz. So haben diagnostische Schallköpfe zeitlich gemittelte Intensitäten von 0,004 bis 7,5W/cm<sup>2</sup> und Schalldrücke bis 5,5 MPa, wohingegen HIFU-Transducer zeitlich gemittelte Intensitäten von 400-10.000 W/cm<sup>2</sup> und Schalldrücke von bis zu 10 MPa erzeugen können (Shaw und ter Haar, 2006). Darüber hinaus emittieren diagnostische Schallköpfe parallel verlaufende oder divergierende Ultraschallwellen, wohingegen HIFU-Transducer normalerweise eine konkave Form haben, um die Wellen auf einen Punkt zu fokussieren. Eine Kombination aus der höheren Energie und gezielter konvergenter Fokussierung innerhalb des Fokuspunktes führt zu einem schnellen und lokal beschränkten Temperaturanstieg. Das Erhitzen des Gewebes auf Temperaturen von etwa 55-80°C induziert innerhalb des Zielvolumens eine Koagulationsnekrose (Roberts, 2008). Die Größe des HIFU-Fokus hängt von den Parametern des Transducers wie Apertur, Brennweite sowie Frequenz ab und hat typischerweise eine Abmessung von wenigen Millimetern bis zu einigen Zentimetern. Die Grenze zwischen vitalem und avitalem (abladiertem) Gewebe besteht normalerweise nur aus wenigen Zellschichten. Die Wirksamkeit der Ablation kann direkt nach der Therapie durch die Ermittlung des sogenannten nicht perfundierten Volumens (NPV) unter Verwendung von kontrastverstärktem US oder kontrastverstärkter MRT beurteilt werden. Der NPV-Wert beschreibt das gesamte Gewebe, das im Rahmen der Ablation devitalisiert wurde.

Bevor eine HIFU-Behandlung durchgeführt werden kann, muss der akustische Zugangsweg zur Zielläsion im Rahmen einer transabdominellen sonographischen Untersuchung evaluiert werden, wobei die Nähe zu gasgefüllten Darmschlingen, anderen Organen, Knochen oder Fremdkörpern (wie z.B. Intrauterinpeessar) eine relative Kontraindikation darstellt. Diese können zu einer Streuung und Reflexion der Ultraschallwellen und zu einer konsekutiven übermäßigen Erwärmung und sogar Schädigung des umgebenden Gewebes führen. Daher ist eine sorgfältige Patientenauswahl unbedingt notwendig. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die HIFU-Therapie sind in der Tabelle 2 aufgeführt. Zu den möglichen, sehr seltenen Komplikationen zählen Verbrennungen der Haut, Inflammation des subkutanen Fettgewebes und der Bauchmuskulatur, Schmerzen im Unterbauch, Parästhesie der

Beine (aufgrund Irritation oder Verletzung von an die Gebärmutter angrenzenden Nerven) und tiefe Beinvenenthrombose (Liu et al., 2018).

**Tab. 2:** Auswahlkriterien für die Ultraschall-gesteuerte HIFU-Therapie von Uterusmyomen. Die Auswahlkriterien bei der Studiengruppe (mobiles HIFU-System) und bei der Kontrollgruppe (stationäres HIFU-System) waren identisch.

Indikationen		Kontraindikationen
<p>prämenopausal</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kinderwunsch</li> <li>- Myomassoziierte Symptome</li> </ul>	<p>postmenopausal</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kontraindikation gegen Operation</li> <li>- Patientenwunsch</li> </ul>	<p>absolut</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verdacht auf eine maligne Erkrankung des Uterus, einschließlich eines auffälligen Krebsvorsorgeabstriches</li> <li>- Vorliegende Schwangerschaft oder Stillzeit</li> <li>- akute Infektion, die Durchführung der Behandlung unmöglich macht</li> <li>- Kontraindikation für eine Analgosedierung</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter <math>\geq</math> 18 Jahre</li> <li>- ausreichende Abgrenzbarkeit des Myoms / der Myome im Ultraschal</li> <li>- maximale Myomgröße <math>\leq</math>12 cm</li> <li>- Keine malignomsuspekte Raumforderung des Uterus in der Bildgebung</li> <li>- Negativer Schwangerschaftstest (<math>\beta</math>-HCG Test im Serum)</li> <li>- Keine akute Entzündung</li> <li>- MRT-Tauglichkeit</li> <li>- Analgosedierung möglich</li> </ul>		<p>relativ, Einzelfallentscheidung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- unzureichende Abgrenzbarkeit des Myoms / der Myome im Ultraschal</li> <li>- Ausgedehnte Narbenbildung im akustischen Zugangsweg, z.B. nach vorausgegangenen Operationen</li> <li>- Gestielte Myome</li> <li>- Allgemeine Kontraindikationen für die MRT Untersuchung.</li> </ul>

Zur Therapieplanung und synchronen Therapieüberwachung bzw. Zielführung kommen entweder der diagnostische Ultraschall (Ultraschall-gesteuerter HIFU, USgHIFU) oder die Magnetresonanztomographie (MR-gesteuerter HIFU, MRgHIFU) zum Einsatz. Zu den meistverbreiteten Systemen auf dem Markt zählen: USgHIFU „JC TTS“ der Firma HAIFU (Chongqing, China), MRgHIFU „ExAblate“ der Firma InSightec (Haifa, Israel) sowie „Sonalleve“ der Firma Philips Healthcare (Amsterdam, Niederlande). Zu den neusten Entwicklungen gehören mobile Systeme „Mirabilis“ der Firma Mirabilis Medical (Bothell, WA, USA) und „Alpius“ der Firma Alpinion (Seoul, Südkorea), die speziell für die Behandlung von Gebärmuttermyomen konzipiert wurden.

### 1.3. Fragestellung

Das innovative mobile HIFU-System der Firma Mirabilis wurde für ein Jahr (09/2019 bis 09/2020) der Radiologischen Universitätsklinik in Bonn erstmalig im deutschsprachigen Raum und insgesamt europaweit zur Behandlung des Uterus myomatosus zur Verfügung gestellt und in diesem Zeitraum klinisch eingesetzt. Bisher sind weltweit keine standardisierten Daten zu dieser Therapie verfügbar, außer der Zulassungsstudie aus Mexico (Parsons et al., 2017). Vor diesem Hintergrund sollten die durch die HIFU-Behandlung erzielten Ergebnisse systematisch und detailliert untersucht werden.

Ziel dieser Arbeit ist es, zum einen anhand bildgebender Verfahren zu evaluieren, inwieweit sich die Myomvolumina nach der Ablation mit dem mobilen HIFU-System im zeitlichen Verlauf verändern. Zum anderen wird untersucht, ob das Verfahren eine vorteilhafte Auswirkung auf die myomassozierte Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Patientinnen mit sich bringt. Die Ergebnisse werden mit Daten der bisher mit dem stationären HIFU-System der Firma HAIFU behandelten Patientinnen in Bonn vergleichend analysiert. Therapieassoziierte Ereignisse werden ebenfalls erfasst.

## 2. Material und Methoden

Diese prospektive Beobachtungsstudie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki und nach positiver Bewertung durch die Ethikkommission (Vorgangs-Nr. 295/19) durchgeführt. Die Therapieentscheidung für jede Patientin wurde im interdisziplinären Rahmen getroffen. Die Studie wurde im Deutschen Register für klinische Studien registriert (DRKS00020529)

### 2.1. Patientenkollektiv

Im Zeitraum von 09/2019 bis 09/2020 wurden 16 Patientinnen, im Alter zwischen 32,4 und 54,0 Jahren (Mittelwert 44,1 Jahre, Median 44,8 Jahre) mit symptomatischem Uterus myomatosus in diese prospektive Beobachtungsstudie aufgenommen. Die am häufigsten berichteten Symptome waren Hypermenorrhoe (87,5 %, n=14), Dysmenorrhoe (68,8 %, n=11), Druckgefühl im Unterbauch bzw. in der pelvinen Region (50,0 %, n=8) oder Harndrang bzw. Miktionsbeschwerden (37,5 %, n=6). Bei einer Patientin wurde in der Vorgeschichte eine Myomenukleation durchgeführt, bei einer anderen ein Kaiserschnitt.

### 2.2. Auswahlkriterien

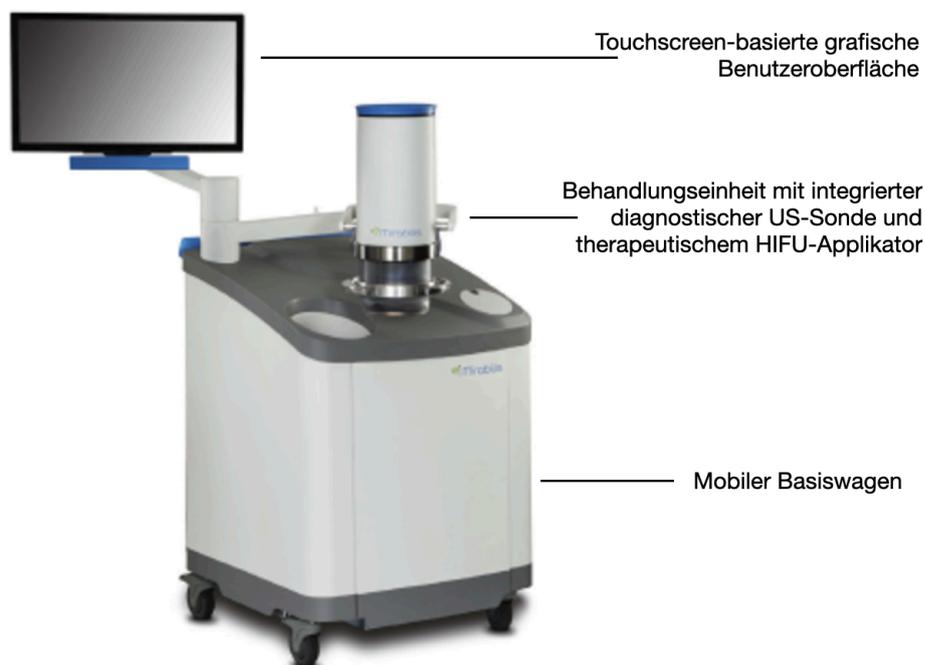
Die Indikation für eine HIFU-Behandlung wurde interdisziplinär in Kooperation mit der Frauenklinik der Universitätsklinik Bonn für jede Patientin gestellt. Die wichtigste Voraussetzung für die HIFU-Therapie war das Vorliegen symptomatischer, behandlungsbedürftiger Uterusmyome mit einer Mindestgröße von 2 cm.

Zu den Ausschlusskriterien zählten Verdacht auf eine maligne Erkrankung des Uterus einschließlich eines auffälligen Krebsvorsorgeabstriches, das Vorliegen einer Schwangerschaft oder einer floriden Entzündung (Tab. 2).

Das präinterventionelle Screening beinhaltete eine gynäkologische Untersuchung, die Evaluation mittels des international anerkannten Fragebogens zu Myom-assoziierten Beschwerden und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (nähere Angaben diesbezüglich s. 2.4.1) sowie eine kontrastmittelgestützte Becken-MRT und transabdominelle Sonographie des Uterus.

### 2.3. HIFU-Ablation

Die HIFU-Behandlung im Rahmen dieser prospektiven Beobachtungsstudie wurde mit dem mobilen HIFU-System der Firma Mirabilis medical (Bothell, WA, USA) durchgeführt (Abb. 3). Das System besteht aus einem mobilen Basiswagen und einer zylinderartig aufgebauten Diagnostik- und Behandlungseinheit. Diese beinhaltet eine diagnostische transabdominale US-Sonde (BK Medical Model 2300; Analogic Corporation, Peabody, MA) und einen therapeutischen HIFU-Applikator. Zur Gerätesteuerung, inkl. Auswahl der Behandlungsparameter, sowie zur Visualisierung von Ultraschallbildern steht eine Touchscreen-basierte grafische Benutzeroberfläche zur Verfügung.



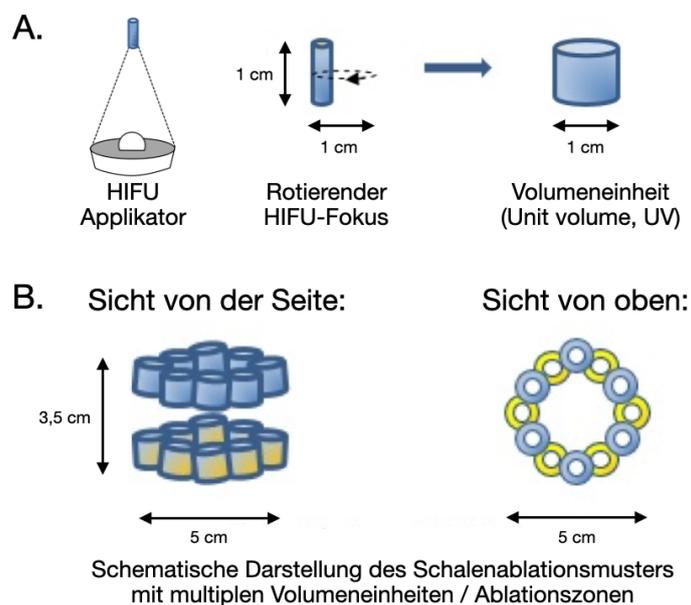
**Abb. 3:** Mobiles USgHIFU-System der Firma Mirabilis zur Behandlung von Uterusmyomen

Innerhalb der Behandlungseinheit kann sich die diagnostische US-Sonde unabhängig von dem HIFU-Applikator bewegen. Dies ermöglicht periinterventionell eine sonographische Bildgebung in zwei Ebenen (transversal und kraniokaudal) und eine Steuerung, Rotation und Tiefeneinstellung der Fokuszone innerhalb des Zielvolumens bzw. des behandelten Uterusmyoms.

Die vom Mirabilis-HIFU-System verwendete innovative Ablationstechnik wird als „Schalenablation“ („shell ablation“) bezeichnet. Die Schalenablationstechnik macht sich

die Tatsache zunutze, dass Myome von kleinen (mit einem Durchmesser von ca. 500  $\mu\text{m}$ ) zentripetal verlaufenden Arterien perfundiert werden, die den Tumor von der Peripherie her durchdringen (Pelage et al., 2005). Wenn durch die HIFU-Ablation in den Randbereichen des Myoms diese zentripetal verlaufenden Gefäße koaguliert werden, führt dies zu einem Durchblutungsdefizit, bzw. Ischämie im Kernareal des Myoms, ohne dessen Innenkern direkt zu beschallen.

Zur Erzeugung der Schalenablation werden die therapeutischen Ultraschallwellen simultan an mehreren Stellen in der Myomperipherie fokussiert, so entsteht der sogenannte rotierende Fokus (Abb. 4). Es wird eine Vielzahl einzelner Ablationszonen gebildet, die als Volumeneinheiten (unit volumes, UVs) bezeichnet werden. Jede Volumeneinheit wird durch den rotierenden Fokus beschallt und ist wie ein offener Zylinder geformt.



**Abb. 4:** Konzept der Volumeneinheit (unit volume, UV) und der UV-Ring-Anordnung, die bei der Schalenablationstechnik verwendet werden

**A.** Beim USgHIFU werden die Ultraschallwellen von dem HIFU-Applikator generiert und durch spezielle Wandler so gebündelt, dass in der Peripherie der Zielregion ein reiskornförmiger Fokus entsteht (1 cm lang und wenige Millimeter breit). Durch die automatische Rotation des HIFU-Strahls / des Fokus entsteht eine zylinderförmige Ablationszone, die als Volumeneinheit oder "unit volume" (UV) genannt wird (1 cm lang und 1 cm breit)

**B.** Die "Schale" wird durch die Fokussierung der therapeutischen US-Wellen im Randbereich des Myoms gebildet, indem mehrere Ablationszonen (Volumeneinheiten) in einem oder mehreren Ringen nahe dem Myomrand angeordnet werden. Die Größe der "Schale" kann zwischen 1,2 x 1,5 cm und 5 x 3,5 cm variieren

Multiple Volumeneinheiten werden dann nebeneinander ringförmig angeordnet, wobei die Größe dieses Rings an die Myomgröße durch den Anwender angepasst wird. Das Zielvolumen („target volume“) wird mit einer vom Hersteller vorgegebener Dosis in Abhängigkeit von der Tiefe nach einem festgelegten Ablationsmuster beschallt. Die verfügbaren vordefinierten Größen des Zielvolumens variieren zwischen 1,2 x 1,5 cm und 5 x 3,5 cm. Das Zielvolumen stellt letztendlich eine Schale in der Myomperipherie dar, so dass man von einer Schalenablationstechnik spricht.

Andere Behandlungsparameter wie Anzahl oder Platzierung der UVs, Sicherheitsabstände oder Behandlungsdauer werden automatisch durch die Gerätesoftware in Abhängigkeit vom Zielvolumen und der Tiefe des behandelten Myoms definiert. Beispielweise kann die Dauer eines Beschallungszyklus in Relation zu den oben genannten Parametern zwischen 50 Sekunden und 4 Minuten variieren.

Im Rahmen dieser Studie wurde die HIFU-Behandlung in einem Team aus zwei erfahrenen Radiologen und einer HIFU-Nurse durchgeführt. Die Analgesie/Analgesiedierung sowie die Überwachung der Vitalparameter während der gesamten Behandlung erfolgten durch einen/eine Anästhesisten/in und einen/eine Anästhesiepfleger/in. Die Sedierung oder die sogenannte „Schlummernarkose“ wurde in der Weise durchgeführt, dass die Patientin bei ausreichendem Bewusstsein bleibt, um über relevante Schmerzereignisse berichten zu können, die auf eine Irritation der Nerven und/oder der benachbarten Organe hinweisen.

Während der gesamten Intervention lag die Patientin in Rückenlage auf einer Liege. Auf die vordere untere Bauchwand der Patientin wurde die zylinderförmige Behandlungseinheit aufgelegt, wobei die Kopplung mit der Haut durch eine dünne, akustisch transparente Membran gewährleistet wurde. Als Kopplungsmedium wurde gekühltes, destilliertes Wasser benutzt, welches kontinuierlich auf die Haut der Patientin und die Membran versprüht wurde.

Zur Therapieplanung wurden das zu abladierende Myom und die benachbarten Strukturen mittels US-Bildgebung identifiziert und mit der präinterventionellen Bildgebung (kontrastmittelgestützte MRT und Sonographie) korreliert, wobei ein besonderes Augenmerk auf den akustischen Zugangsweg und die umgebenden Risikostrukturen, insbesondere auf die an die Gebärmutter angrenzenden Darmanteile und die Harnblase sowie die dorsalen Knochenstrukturen gelegt wurde. Bei der Planung der Ablation von

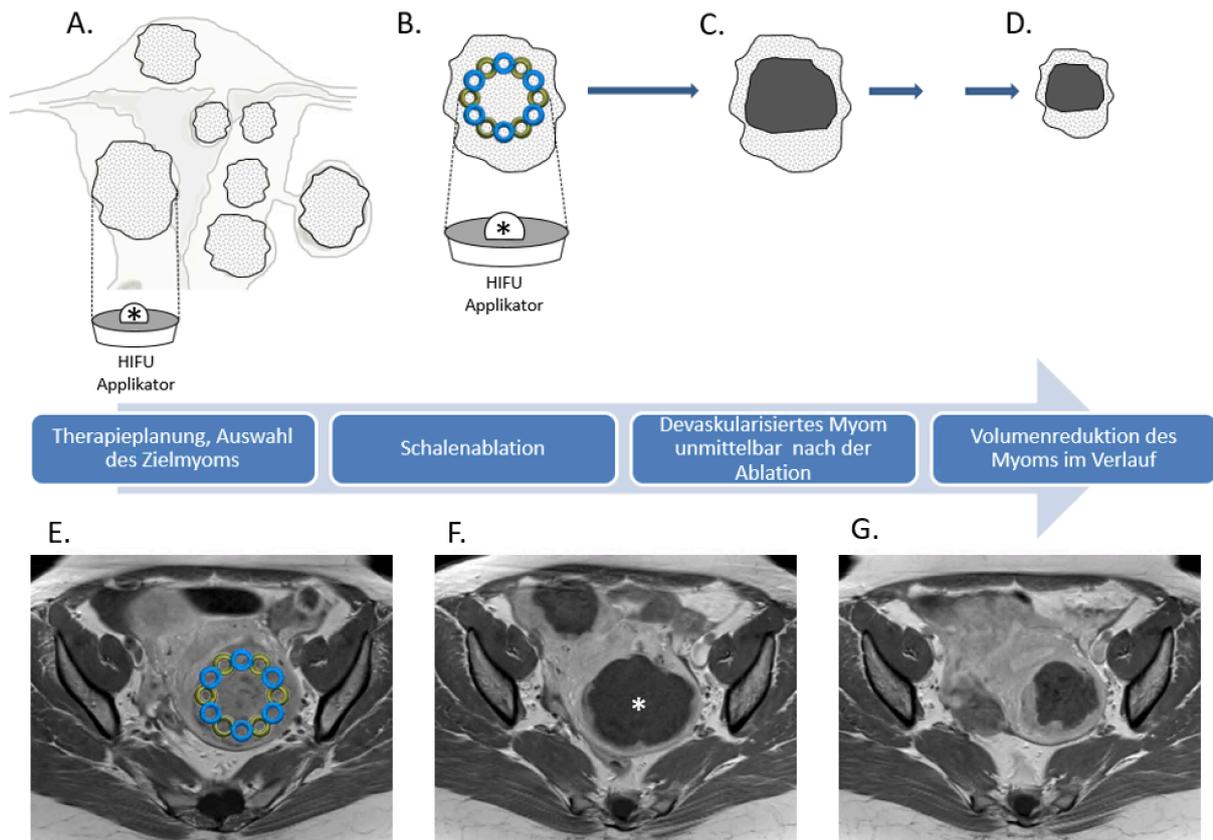
Hinterwandmyomen wurde auf ausreichenden Abstand zu dem angrenzenden Plexus sacralis geachtet.

Nach Abschluss der Planung erfolgte die therapeutische Beschallung des ausgewählten Myoms durch Betätigen des Fußpedals. Während der Behandlung wurde die Patientin gebeten, möglichst still zu liegen und etwaige Beschwerden wie Hautirritationen, Unterleibs-, Bein-, Ischias- oder Gesäßschmerzen zu melden. Die Haut im akustischen Zugangsweg wurde mehrfach palpatorisch kontrolliert.

Die gesamte Behandlungszeit variierte im Durchschnitt zwischen 15 Minuten und 1 Stunde, bedingt unter anderem durch die unterschiedlichen Myomgrößen, unterschiedliches Ansprechen der Läsion auf den therapeutischen Ultraschall sowie Behandlungspausen zur Kühlung der Haut im akustischen Zugangsweg.

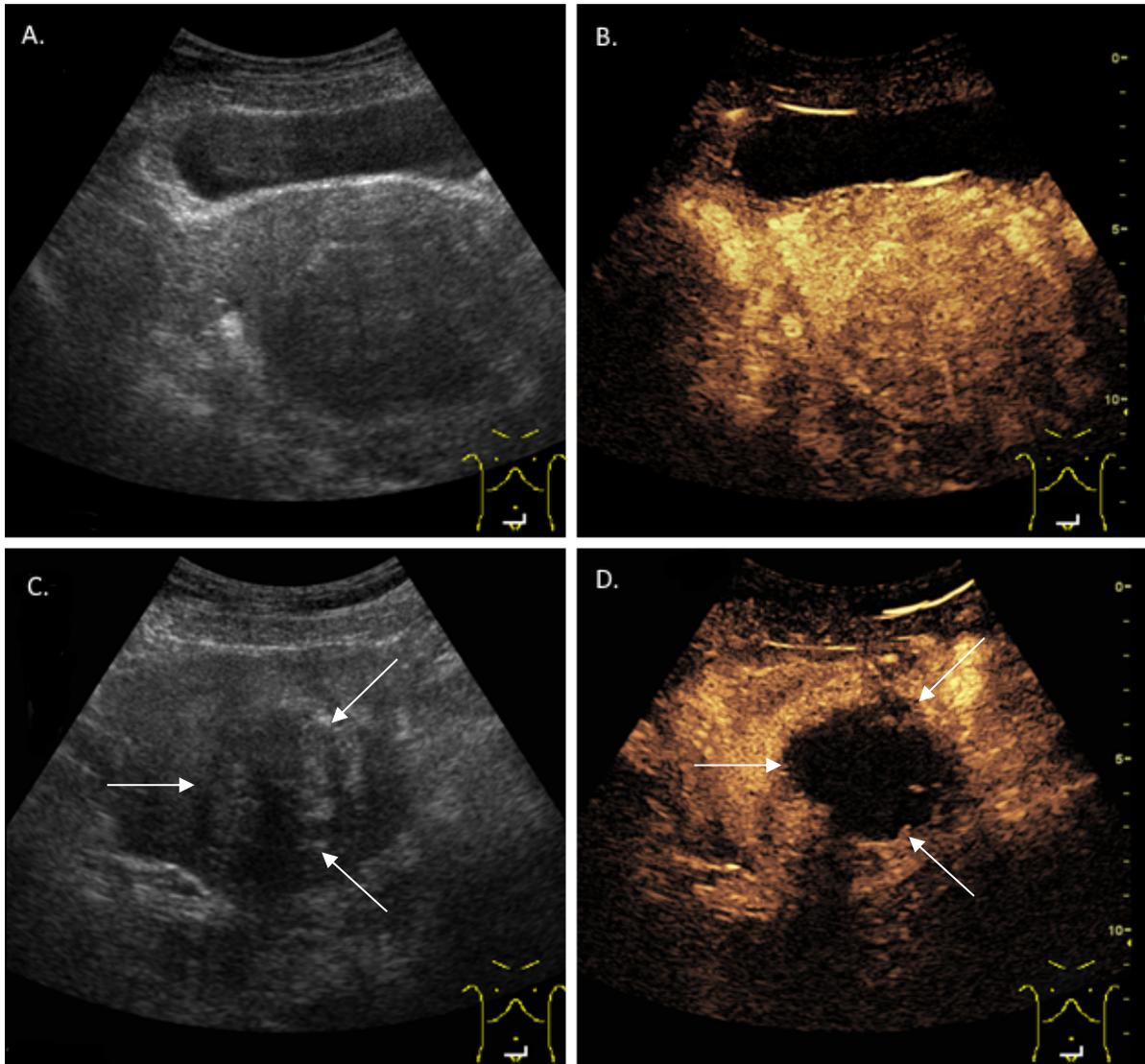
Der Anwender konnte die Behandlung jederzeit pausieren (z.B. zur Umpositionierung der Behandlungseinheit oder in Abhängigkeit des Schmerzempfindens der Patientin), indem er das Fußpedal losließ. Der Ablauf der HIFU-Therapie wird in der Abbildung 5 veranschaulicht.

Zwischen den Behandlungszyklen erfolgten intermittierend mehrere Ultraschall-Untersuchungen mit einem verfügbaren diagnostischen Gerät. Als Zeichen einer ausreichenden Ablation galten der Anstieg der Echogenität im B-Bild (echoreiche Grauskalaveränderungen, Abb. 6, A und C) sowie der Nachweis durch die kontrastgestützte Sonographie einer devaskularisierten Zone innerhalb des Myoms in Lokalisation der Beschallung (Abb. 6, B und D). Die kontrastgestützte Sonographie wurde nach intravenöser Applikation von SonoVue® durchgeführt. Im Falle einer unzureichenden Ablation wurden weitere Behandlungszyklen appliziert.



**Abb. 5:** Ablauf der HIFU-Ablation schematisch (A – D) sowie anhand von MRT Bildgebung (E – G, T1-gewichtete axiale Sequenzen nach Kontrastmittelgabe)

- A.** Therapieplanung. Visualisierung des Zielmyoms mittels der integrierten diagnostischen Ultraschallsonde (\*). Auswahl der Behandlungsparameter
- B.** Schalenablation des Zielmyoms mit schematisch dargestelltem Ablationsmuster.
- C.** Weitgehend devaskularisiertes Myom unmittelbar nach der HIFU-Behandlung. Die dunkelgraue Zone zeigt das nicht perfundierte Volumen (NPV) innerhalb des Myoms
- D.** Reduktion des Myomvolumens im zeitlichen Verlauf nach der HIFU-Behandlung
- E.** Präinterventionelle kontrastgestützte MRT-Untersuchung mit großem Uterusmyom im Fundusbereich. Schematische Darstellung einer Anordnung von mehreren UVs zur Veranschaulichung des verwendeten Beschallungsmusters
- F.** Unmittelbar postinterventionelle kontrastgestützte MRT-Kontrolle (1. Tag nach der HIFU-Therapie) mit erkennbarer nicht perfundierter Ablationshöhle im Zielmyom (\*). Das Zentrum des NPV ist in der MRT vollständig devaskularisiert, was demonstriert, dass die Schalenablationstechnik eine kontinuierliche Ablation über das gesamte Zielvolumen erzeugt, obwohl sein Innenkern nicht mit dem HIFU-Fokus beschallt wird
- G.** MRT-Kontrolle 12 Monate nach der HIFU-Therapie mit Größenregredienz des behandelten Myoms um ca. 69 %



**Abb. 6:** B-Bild und kontrastgestützte Sonographie eines Uterusmyoms vor und unmittelbar nach der HIFU-Therapie bei einer 33-jährigen Patientin mit einem ca. 6,3 x 6,7 x 5,9 cm messendem intramuralem Fundusmyom

- A.** Präinterventionelles B-Bild mit einem großen, im B-Bild echonihomogenen Uterusmyom
- B.** In der präinterventionellen kontrastgestützten Ultraschall-Untersuchung ist das prädominante Myom kräftig vaskularisiert
- C.** Unmittelbar postinterventionell erkennbare echoreiche Grauskalierungen innerhalb des behandelten Myoms in der B-Bild-Sonographie (mit weißen Pfeilen markiert)
- D.** Die unmittelbare postinterventionelle kontrastgestützte Ultraschall-Untersuchung zeigte eine große nicht-perfundierte Ablationshöhle (mit weißen Pfeilen markiert) als Zeichen des Therapieansprechens

## 2.4. Evaluationsparameter

Der Behandlungserfolg wird anhand der folgenden Kriterien evaluiert:

- 1) Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der myomassoziierten Beschwerden mit dem standardisierten Fragebogen UFS-QOL (Uterine fibroids symptoms-quality of life)
- 2) Ermittlung des nicht perfundierten Volumens (NPV) unmittelbar nach der HIFU-Therapie unter Verwendung von kontrastverstärkter MRT
- 3) Objektive Bestimmung der Myomgröße bzw. des Myomvolumens anhand der MRT-Bildgebung im zeitlichen Verlauf

Die oben genannten Parameter werden prospektiv im Verlauf evaluiert: vor der Behandlung (Baseline-Untersuchung) sowie 1 Woche, 6 Wochen, 3, 6, 9 Monate und 1 Jahr nach der HIFU-Ablation.

Die im Rahmen dieser Studie gewonnenen Ergebnisse der Studiengruppe, d.h. der mit dem mobilen HIFU-System behandelten Patientinnen, werden mit Daten der bisher mit dem stationären HIFU-Gerät der Firma HAIFU (Chongqing, China) behandelten Patientinnen (Kontrollgruppe) vergleichend analysiert. Die Patientencharakteristika beider Gruppen sind in der Tab. 4 zusammengefasst.

### 2.4.1 UFS-QOL-Fragebogen (Uterine fibroids symptoms-quality of life)

Als international anerkanntes Instrument zur Evaluation der Effekte einer Therapie bei Patientinnen mit Uterusmyomen dient der UFS-QOL-Fragebogen (Uterine fibroid symptom and quality of life questionnaire). Der Fragebogen (Tab. 3) besteht aus insgesamt 37 Fragen, die in zwei Kategorien unterteilt sind: Symptom-Score bzgl. der myomassoziierten Beschwerden (SSS, symptom severity score, 8 Fragen) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL, Health-Related Quality of Life, 29 Fragen). Die HRQOL-Fragen können wiederum in folgende Kategorien unterteilt werden: Besorgnis, Aktivität, Energie/Stimmung, Kontrolle, Selbstbewusstsein und sexuelle Funktion (Spies et al., 2002). Die Antwortoptionen für die HRQOL Kategorie umfassen Werte von „1=nie“ bis „5=immer“. Die Punkte werden in den jeweiligen Kategorien summiert und in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Die Antwortoptionen für die SSS reichen von „1=überhaupt nicht“ bis „5=sehr“.

**Tab. 3.** Fragebogen zu Evaluation von Beschwerden und gesundheitsbezogener Lebensqualität (UFSQOL) bei Patientinnen mit Uterusmyomen

Die im Folgenden aufgeführten Beschwerden können bei Frauen mit Gebärmuttermyomen auftreten. Betrachten Sie bitte diese Beschwerden im Zusammenhang mit Ihren Gebärmuttermyomen oder Ihrer Monatsblutung. In diesen Fragen geht es darum, wie sehr Sie die Beschwerden in den letzten drei Monaten beeinträchtigt haben.					
Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Bitte achten Sie darauf, dass Sie bei jeder Frage die Antwort ankreuzen (*), die am meisten für Sie zutrifft. Wenn eine Frage auf Sie nicht zutrifft, kreuzen Sie bitte als Antwort „überhaupt nicht“ an.					
<b>Wie sehr hat Sie in den letzten drei Monaten folgendes beeinträchtigt?</b>	überhaupt nicht	ein wenig	mäßig	ziemlich	sehr
1. Starke Blutungen während Ihrer Periode?	1	2	3	4	5
2. Abgang von Blutgerinnseln während Ihrer Periode?	1	2	3	4	5
3. Schwankungen in der Dauer Ihrer Monatsblutung?	1	2	3	4	5
4. Unregelmäßigkeiten in Ihrem Monatszyklus?	1	2	3	4	5
5. Spannungs- oder Druckgefühl in der Beckengegend?	1	2	3	4	5
6. Häufiges Wasserlassen tagsüber?	1	2	3	4	5
7. Häufiges nächtliches Wasserlassen?	1	2	3	4	5
8. Müdigkeit?	1	2	3	4	5
Im Folgenden geht es um die Auswirkungen der Myombeschwerden auf Ihr Leben und um Ihre Gefühle und Ihre Erfahrungen damit. Bitte beziehen Sie jede Frage auf die Erfahrungen, die Sie in den letzten drei Monaten mit Ihren Gebärmuttermyomen gemacht haben.					
Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Bitte achten Sie darauf, dass Sie bei jeder Frage die Antwort ankreuzen (*), die am meisten für Sie zutrifft. Wenn eine Frage auf Sie nicht zutrifft, kreuzen Sie bitte als Antwort „nie“ an.					
<b>Wie oft in den letzten drei Monaten haben die Beschwerden im Zusammenhang mit Ihren Gebärmuttermyomen...</b>	nie	selten	manchmal	oft	immer
9. dazu geführt, dass Sie sich Sorgen gemacht haben, weil der Beginn oder die Dauer Ihrer Monatsblutung nicht vorhersehbar waren?	1	2	3	4	5
10. dazu geführt, dass Sie sich Sorgen gemacht haben, wenn Sie unterwegs sein wollten?	1	2	3	4	5
11. Sie körperlich in dem, was Sie tun konnten (z.B. Sport, spazierengehen...) beeinträchtigt?	1	2	3	4	5
<b>Wie oft in den letzten drei Monaten haben die Beschwerden im Zusammenhang mit Ihren Gebärmuttermyomen...</b>	nie	selten	manchmal	oft	immer
12. dazu geführt, dass Sie sich müde oder erschöpft gefühlt haben?	1	2	3	4	5
13. dazu geführt, dass Sie weniger Zeit mit Sport oder anderen körperlichen Aktivitäten verbracht haben?	1	2	3	4	5
14. dazu geführt, dass Sie das Gefühl hatten, Ihr Leben nicht im Griff zu haben?	1	2	3	4	5
15. dazu geführt, dass Sie sich Sorgen darüber gemacht haben, dass Sie Ihre Unterwäsche beschmutzen könnten?	1	2	3	4	5
16. dazu geführt, dass Sie das Gefühl hatten, weniger leistungsfähig zu sein	1	2	3	4	5

17. dazu geführt, dass Sie sich tagsüber schläfrig gefühlt haben?	1	2	3	4	5
18. dazu geführt, dass es Ihnen unangenehm war, dass man Ihnen die Gewichtszunahme ansehen könnte?	1	2	3	4	5
19. dazu geführt, dass es Ihnen schwer fiel, das zu tun, was Sie normalerweise tun?	1	2	3	4	5
20. Ihre Kontakte und Unternehmungen mit anderen Menschen (z.B. ins Kino, in ein Restaurant oder auf ein Party gehen) beeinträchtigt?	1	2	3	4	5
21. dazu geführt, dass Ihnen Größe und Aussehen Ihres Bauches peinlich war?	1	2	3	4	5
22. dazu geführt, dass Sie sich Sorgen darüber gemacht haben, dass Sie die Bettwäsche beschmutzen könnten?	1	2	3	4	5
23. dazu geführt, dass Sie traurig, mutlos oder ohne Hoffnung waren?	1	2	3	4	5
24. dazu geführt, dass Sie niedergeschlagen waren?	1	2	3	4	5
25. dazu geführt, dass Sie sich völlig erschöpft fühlten?	1	2	3	4	5
<b>Wie oft in den letzten drei Monaten haben die Beschwerden im Zusammenhang mit Ihren Gebärmuttermyomen...</b>	<b>nie</b>	<b>selten</b>	<b>manchmal</b>	<b>oft</b>	<b>immer</b>
26. dazu geführt, dass Sie sich Sorgen über Ihre Gesundheit gemacht haben?	1	2	3	4	5
27. dazu geführt, dass Sie sorgfältiger geplant haben, was Sie tun wollten?	1	2	3	4	5
28. dazu geführt, dass es Ihnen lästig war, immer Ersatzbinden, Tampons oder Kleidung zum Wechseln bei sich zu haben, um „Missgeschicke“ zu vermeiden?	1	2	3	4	5
29. dazu geführt, dass Sie in peinliche Situationen gerieten?	1	2	3	4	5
30. dazu geführt, dass Sie sich Sorgen über Ihre Zukunft gemacht haben?	1	2	3	4	5
31. dazu geführt, dass Sie gereizt waren?	1	2	3	4	5
32. dazu geführt, dass Sie sich Sorgen darüber gemacht haben, dass Sie Ihre Oberbekleidung beschmutzen könnten?	1	2	3	4	5
33. einen Einfluss darauf gehabt, wie weit die Kleidung war, die Sie während Ihrer Monatsblutung trugen?	1	2	3	4	5
34. Ihnen das Gefühl geben, dass Sie Ihre Gesundheit nicht im Griff haben?	1	2	3	4	5
35. dazu geführt, dass Sie sich schwach fühlten, als würde Energie aus Ihrem Körper gezogen?	1	2	3	4	5
36. Ihr sexuelles Verlangen gedämpft?	1	2	3	4	5
37. dazu geführt, dass Sie sexuelle Betätigung vermieden haben?	1	2	3	4	5

In der Kategorie SSS können mindestens 8 und maximal 40 Punkte erreicht werden, der transformierte Punktwert für diese Kategorie errechnet sich mittels folgender Formel:

$$\text{transformierter Punktwert} = \frac{\text{erreichter Punktwert} - \text{Minimalwert}}{\text{mögliche Punktwertspanne}} \times 100$$

Anhand des berechneten Wertes werden die myomassoziierten Beschwerden in leichte (Symptom-Score 0-33,3), mittelschwere (Symptom-Score 33,4-66,6) sowie schwere (Symptom-Score 66,7-100) eingeteilt.

In der Kategorie HRQOL können mindestens 29 und maximal 145 Punkte erreicht werden, hier errechnet sich der transformierte Punktwert mithilfe folgender Formel:

$$\text{transformierter Punktwert} = \frac{\text{Maximalwert} - \text{erreichter Punktwert}}{\text{mögliche Punktwertspanne}} \times 100$$

Die SSS und die HRQOL sind einander entgegengesetzt, wobei höhere Symptomwerte einen höheren Schweregrad der Symptome bedeuten, während höhere HRQOL-Werte auf eine bessere Lebensqualität hindeuten (Coyne et al., 2012).

#### 2.4.2 Myomvolumen

Vor der HIFU-Therapie werden bei allen Patientinnen eine kontrastverstärkte Sonographie (CEUS; GE LOGIQ E8, Chicago, Illinois, USA) und eine kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie (MRT; 1,5-Tesla MRT-Scanner Ingenia; Philips Healthcare, Amsterdam, Niederlande) nach standardisiertem Protokoll durchgeführt.

Anatomische und Strukturelle Eigenschaften des Zielmyoms werden anhand der T1- und T2-gewichteten MRT-Sequenzen in drei orthogonalen Ebenen beurteilt. Eine kontrastmittelgestützte T1-gewichtete Sequenz wird nach intravenöser Injektion von Gd-DOTA (0,1 mmol/kg, Clariscan, GE Healthcare, Chicago, Illinois, USA) durchgeführt.

Das Volumen der behandelten Myome wird anhand der Messungen in drei Dimensionen mit Anwendung der Formel des gestreckten Ellipsoids:  $V = 4/3\pi \times a \times b \times c$  (a – anteroposteriorer, b – transversaler, c – longitudinaler Durchmesser, Peng S, et al., 2012) sowie

volumetrisch mit Hilfe von dedizierter Software (Mint Lesion) sowohl in der nativen T2-gewichteten Sequenz als auch in der Kontrastmittelgestützten T1-gewichteten Sequenz berechnet.

Das nicht perfundierte Myomvolumen (NPV) wird 1-3 Tage nach der Intervention anhand der Kontrastmittelgestützten T1-gewichteten Sequenz im Rahmen einer MRT-Untersuchung ermittelt.

Zur Langzeitkontrolle und zur Bestimmung der Myomvolumina im postinterventionellen zeitlichen Verlauf werden weitere MRT- und US-Untersuchungen zu den Zeitpunkten 6 Wochen, 3, 6, 9 Monate und 1 Jahr nach erfolgter HIFU-Therapie durchgeführt.

Therapieassoziierte Nebenwirkungen werden ebenfalls erfasst.

## 2.5. Statistische Auswertung

Die Daten dieser prospektiven Beobachtungsstudie werden mit Stata Version 16 (StataCorp, College Station, TX: StataCorp LP, US) und SPSS (Version 25 für Windows, SPSS Inc, Chicago) analysiert. Mittelwert, Median, Standardabweichung (SD), Spannweite und 95 %-Konfidenzintervalle (CI) werden berechnet. Für Volumenmessungen werden eine T2-gewichtete Sequenz und eine Kontrastverstärkte T1-gewichtete Sequenz in jeweils drei Dimensionen verwendet. Die Beurteilung der Übereinstimmung zwischen den Messungen in den genannten MRT-Sequenzen wird unter Verwendung eines Bland-Altman-Plots mit Spearman-Korrelation durchgeführt. Die Vergleichbarkeit der initialen Myomvolumina der Studiengruppe (mobiles HIFU-System) und der Kontrollgruppe (stationäres HIFU-System) wird mittels eines parametrischen t-Tests nach vorgeschaltetem Homoskedastizitätstest (Bartlett's) und eines nicht parametrischen Mann-Whitney-U-Tests (Wilcoxon rank-sum test) analysiert.

Die Veränderungen der Myomvolumina im zeitlichen Verlauf nach durchgeführter HIFU-Therapie werden mit dem gemischten longitudinalen Modell ausgewertet, wobei die Werte zu Beginn und bei jedem Folgebesuch (1, 6 Wochen, 3, 6, 9 Monate und 1 Jahr nach der HIFU-Behandlung) als abhängige Variablen berücksichtigt werden. Die Ergebnisse werden als Kontraste (Unterschiede) dargestellt. Der Einfluss verschiedener interventioneller Parameter wie Lokalisation und Zuordnung zu entsprechenden Funaktypen auf die nicht-perfundierte Volumen- und Volumenreduktion über die Zeit werden

mittels logistischer Regression bzw. mixed model analysiert. Ein p-Wert von  $<0,05$  wird als statistisch signifikant betrachtet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Patientenkollektiv

Die HIFU-Therapie mit dem mobilen US-gesteuerten HIFU-System der Fa. Mirabilis wurde bei allen 16 Patientinnen erfolgreich durchgeführt. Das mittlere Alter der Patientinnen betrug 44,8 Jahre (32 – 54 J). Es wurden insgesamt 23 Uterusmyome behandelt. Der längste Durchmesser der Myome variierte von 2,0 bis 12,8 cm (Mittelwert 4,7 cm, Median 5 cm; gemessen in der präinterventionellen MRT, in der T2 gewichteten Sequenz). Die Volumenspanne der Myome reichte von 3,3 bis 656,0 ml (Median: 132,0). Bei 11 (68,8 %) von 16 Patientinnen wurde jeweils ein solitäres Myom behandelt. Bei den restlichen Patientinnen (n=5, 31,3 %) wurden zwei oder mehr Myome in der gleichen Sitzung nacheinander (beginnend mit dem prädominanten Myom) behandelt. Bei allen Patientinnen wurde eine einzige HIFU-Sitzung durchgeführt (n=16, 100 %).

Etwa 78 % (n=18) der Myome waren vollständig intramural in der Gebärmutter lokalisiert, die restlichen Myome lagen partiell submukös (13 %, n=3) oder teilweise subserös (8,7 %, n=2). Ca. 47,8 % (n=11) der prädominanten Myome befanden sich in der Uterusvorderwand und 34,7 % (n=8) in der Uterushinterwand. 17,4 % (n=4) Myome zeigten eine gemischte Lage und befanden sich zugleich in der Vorder- und Seitenwand oder in der Hinter- und Seitenwand der Gebärmutter. Nach der Funaki-Klassifikation (Funaki et al., 2007) wurden die behandelten Myome in die folgenden Kategorien eingeteilt: Typ 1, 26 % (n=6), Uterusmyom hypointens im Vergleich zu der Skelettmuskulatur; Typ 2, 61 % (n=14), Uterusmyom hypointens im Vergleich zu dem Myometrium, hyperintens im Vergleich zu der Skelettmuskulatur; Typ 3, 13 % (n=3), Uterusmyom hyperintens im Vergleich zu dem Myometrium (Abb. 2).

Alle behandelten Patientinnen litten unter myomassozierten Beschwerden. Zu den häufigsten Beschwerden zählten Hypermenorrhoe (87,5 %, n=14) sowie Dysmenorrhoe (68,8 %, n=11). Weniger häufig klagten die Frauen über Druckgefühl im Unterbauch, Miktionsbeschwerden und Müdigkeit. Anhand des berechneten Symptom Severity Scores

wurden die myomassoziierten Beschwerden der Patientinnen in leichte (n=2, 12,5 %), mittelschwere (n=10, 62,5 %) und schwere (n=4, 25 %) eingeteilt.

Die zum Vergleich verfügbare Kontrollgruppe wurde mit dem stationären HIFU-Gerät der Firma HAIFU (Chongqing, China) im Bonner HIFU-Zentrum behandelt (Marinova et al., 2021). Zum Zeitpunkt des Abschlusses der aktuellen Studie haben 32 von insgesamt 35 behandelten Patientinnen die benötigten Verlaufskontrollen erhalten. Bei diesen 32 Patientinnen wurden 47 Myome evaluiert. Die Kontrollgruppe wurde nach den gleichen Kriterien wie die Studiengruppe (siehe 2.4.) analysiert. Die Patientencharakteristika beider Gruppen sind in der Tabelle 4 zusammengefasst.

**Tab. 4:** Demografische und klinische Baseline-Charakteristika der mittels HIFU behandelten Studiengruppe (mobiles HIFU-System, 16 Patientinnen mit 23 Myomen) und Kontrollgruppe (stationäres HIFU-System, 32 Patientinnen mit 47 Myomen)

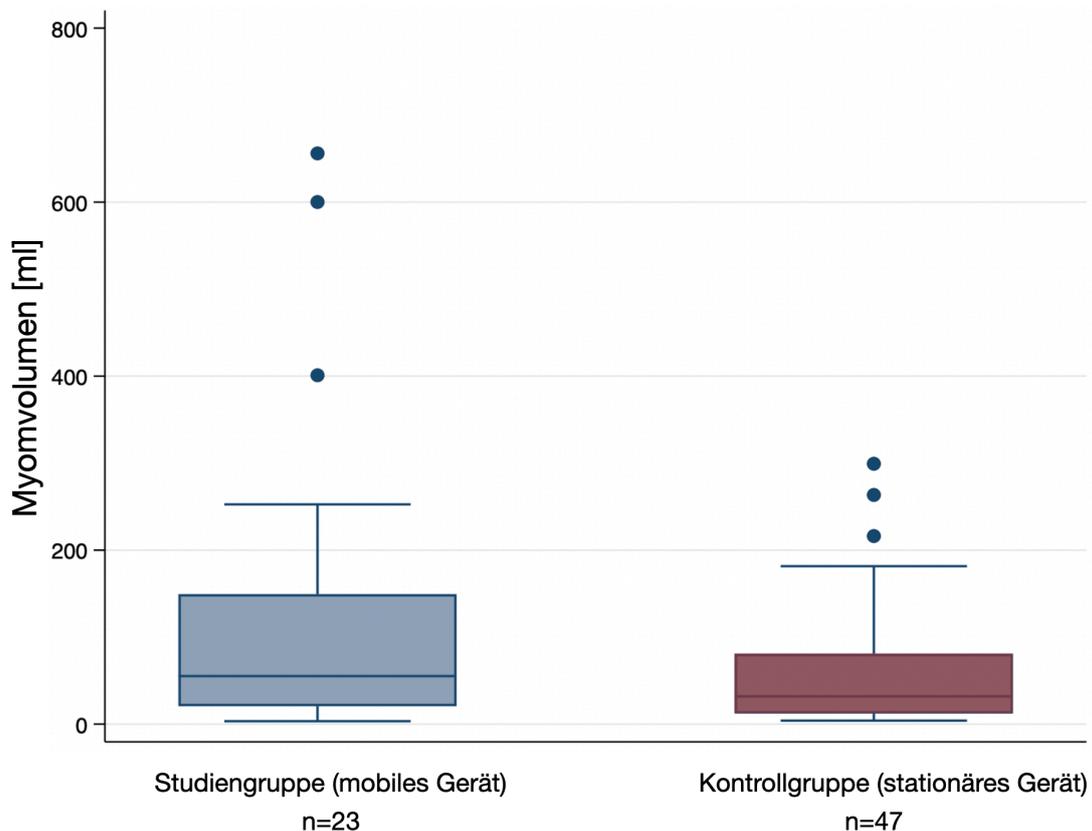
Parameter	Studiengruppe (mobiles HIFU-System) n=16	Kontrollgruppe (stationäres HIFU-System) n=32
Alter (J.)	44,84 ± 6,7 [32,4-54,1] <sup>1</sup>	43,1 ± 5,7 [28,9-53,7]
Schweregrad der myomassoziierten Symptome <sup>x</sup>		
leichte	2 (12,5 %)	7 (21,9 %)
mittelschwere	10 (62,5 %)	20 (62,5 %)
schwere	4 (25 %)	5 (15,6 %)
Anzahl der behandelten Myome pro Patientin:		
1	11 (68,8 %)	24 (75 %)
2	3 (18,8 %)	4 (12,5 %)
≥3	2 (12,5 %)	4 (12,5 %)
Charakteristika der behandelten Myome		
Anzahl der behandelten Myome	23	47
Durchschnittliches Myomvolumen (cm <sup>3</sup> )	145 ± 183,1 [3,3-656,0]	62,5 ± 70,4 [4,0-299,2]
Lokalisation des prädominanten Myoms		
partiell submukös	3 (13,0 %)	0
vollständig intramural	18 (78,2 %)	47 (100 %)
partiell subserös	2 (8,7 %)	0
Klassifikation der Myome nach Funaki <sup>xx</sup>		
Typ 1	6 (26,0 %)	22 (46,8 %)
Typ 2	14 (60,9 %)	14 (29,7 %)
Typ 3	3 (13,0 %)	11 (25,5 %)

<sup>1</sup> Mittelwert ± Standardabweichung (Spannweite) [Min; Max]

<sup>x</sup> Schweregrad der Symptome aufgeteilt auf der Basis von Symptom Severity Score: leicht (Symptom-Score 0-33,3), mittelschwer (Symptom-Score 33,4-66,6), schwer (Symptom-Score 66,7-100)

<sup>xx</sup> Funaki Klassifikation anhand der Signalgebung des Uterusmyoms in den T2-w Sequenzen: Typ 1 hypointens im Vergleich zu der Skelettmuskulatur; Typ 2, hypointens im Vergleich zu dem Myometrium, hyperintens im Vergleich zu der Skelettmuskulatur; Typ 3, hyperintens im Vergleich zu dem Myometrium.

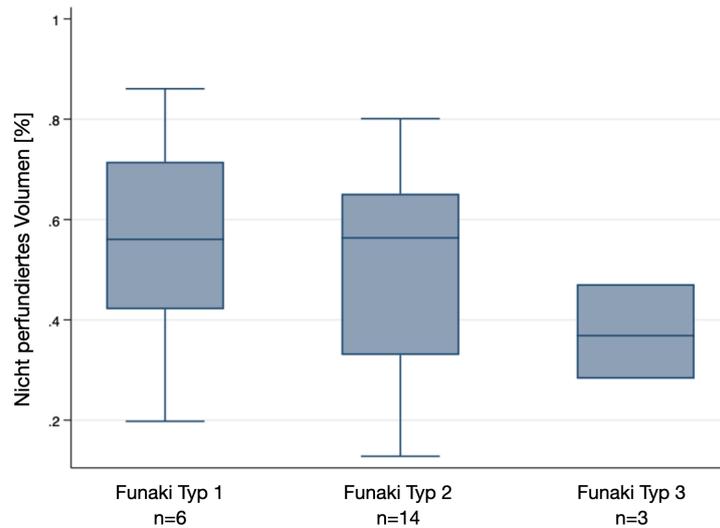
Die initialen Myomvolumina der Studiengruppe, auch wenn insgesamt vergleichsweise höher, waren nicht signifikant unterschiedlich als diese der Kontrollgruppe ( $136,5 \pm 180,9$  vs.  $65,3 \pm 69,8$ ; t-Test unequal:  $p=0,0746$ ; Mann-Whitney-U-Test:  $p=0,1210$ , Abb. 7).



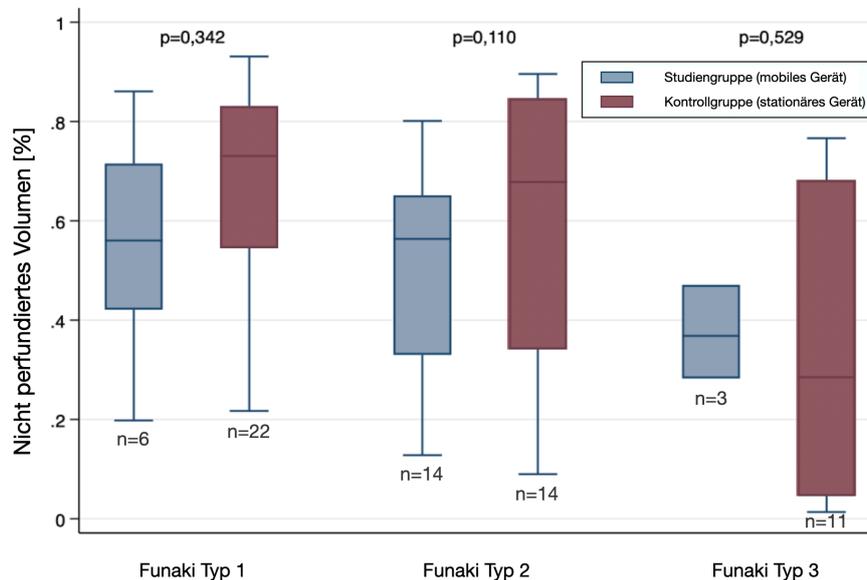
**Abb. 7:** Initiales Myomvolumen [ml] der HIFU-behandelten Uterusmyome in der Studiengruppe (mobiles HIFU-System, 16 Patientinnen mit 23 Myomen) und der Kontrollgruppe (stationäres HIFU-System, 32 Patientinnen mit 47 Myomen)

3.2. Nicht perfundiertes Volumen sowie Myomvolumenänderung im zeitlichen Verlauf  
Der NPV-Wert, der in der ersten postinterventionellen MRT-Untersuchung ermittelt wurde, betrug im Durchschnitt  $49 \pm 19,9$  % (19,7-80,0). Dieser Wert war bei den Myomen Funaki Typ 1 ( $56,0 \pm 23$  %) und Typ 2 ( $56,3 \pm 19$  %) insgesamt höher als bei den Myomen Funaki Typ 3 ( $36,8 \pm 9$  %) (Abb. 8.). Es wurden jedoch keine statistischen Unterschiede im NPV zwischen den Funaki-Gruppen beobachtet (Lineares Modell  $p=0,4705$ ; parameterfreies Modell  $p=0,3809$ ).

Zwischen der Studiengruppe und der Kontrollgruppe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im NPV-Wert ( $p > 0,110$ , Abb. 9)



**Abb. 8:** Nicht perfundiertes Volumen [%] der behandelten Uterusmyome in der Studiengruppe (mobiles HIFU-System, 16 Patientinnen mit 23 Myomen), entsprechend ihrer Zuordnung zu den verschiedenen Funaki-Typen. Der NPV-Wert wurde prozentual in der ersten postinterventionellen MRT Untersuchung als Verhältnis von nicht kontrastiertem Volumen zu dem gesamten Myomvolumen berechnet. Bei sehr geringer Patientinnen bzw. Myomenanzahl wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede im NPV zwischen den Funaki-Gruppen beobachtet (Lineares Modell  $p=0,4705$ ; Parameterfreies statistisches Modell  $p=0,3809$ )

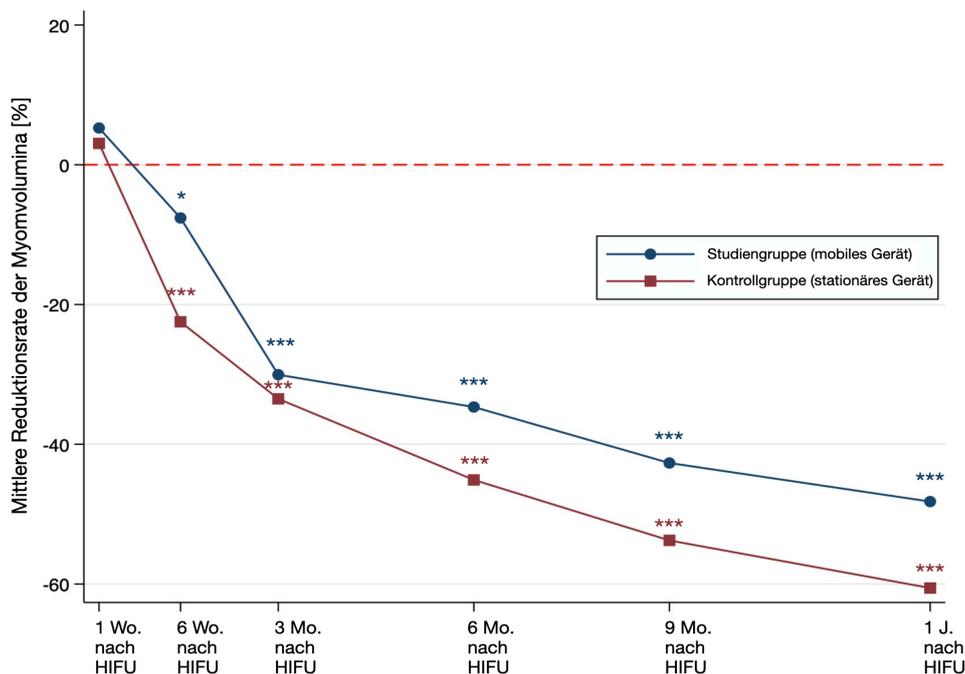


**Abb. 9:** Nicht perfundiertes Volumen [%] der HIFU-behandelten Uterusmyome in der Studiengruppe (mobiles HIFU-System, 16 Patientinnen mit 23 Myomen) und der Kontrollgruppe (stationäres HIFU-System, 32 Patientinnen mit 47 Myomen) entsprechend ihrer Zuordnung zu den verschiedenen Funaki-Typen. Zwischen der NPV-Werte der Studien- und Kontrollgruppe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ( $p>0,110$ )

Im Vergleich zu der Baseline-Untersuchung wiesen etwa die Hälfte der behandelten Myome ( $n=11/23$ , 47,8 %) in der ersten postinterventionellen MRT-Untersuchung eine geringe, nicht statistisch signifikante Volumenzunahme bzw. geringe Schwellung auf (im Durchschnitt ca.  $5,2\pm 4,9$  %,  $p>0,174$ ).

Eine statistisch signifikante Volumenreduktion der behandelten Myome im Vergleich zu der Baseline-Untersuchung ließ sich ab der 6. Woche der Nachbeobachtung beobachten und betrug im Durchschnitt  $7,6\pm 3,0$  % in der T1w und  $11,4\pm 4,1$  % in der T2w Sequenz (jeweils  $p<0,05$ ). Die Volumenreduktion nahm über den gesamten Beobachtungszeitraum von einem Jahr weiter zu ( $34,6\pm 6,2$  % in der T1w und  $34,2\pm 5,6$  % in der T2w im 6-monatigem Follow-up;  $48,2\pm 6,7$  % in der T1w und  $47,3\pm 6,2$  % in der T2w in der Kontrolluntersuchung nach einem Jahr; jeweils  $p<0,001$ ).

Die Myomvolumenänderung im postinterventionellen Verlauf nach HIFU-Therapie der behandelten Studiengruppe (mobiles HIFU-System), sowie der zum Vergleich verfügbaren Kontrollgruppe (stationäres HIFU-System) sind in der Abbildung 10 sowie in der Tabelle 5 dargestellt.



**Abb. 10:** Veränderung der durchschnittlichen Myomvolumina [%] in der Studiengruppe (mobiles HIFU-System, 16 Patientinnen mit 23 Myomen) und der Kontrollgruppe (stationäres HIFU-System, 32 Patientinnen mit 47 Myomen) nach erfolgter HIFU-Therapie im Vergleich zu dem initialen Myomvolumen, gemessen in der T1w Sequenz (\*:  $p \leq 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ ). Auf die Angabe/Anzeige von Fehlerindikatoren (Standardabweichung, Standardfehler, Konfidenzintervall) wurde zum Erhalt der Übersichtlichkeit der Grafik bei beiden Patientenkollektiven verzichtet

**Tab. 5:** Volumen der Uterusmyome in der Studiengruppe (mobiles HIFU-System, 16 Patientinnen mit 23 Myomen) und Kontrollgruppe (stationäres HIFU-System, 32 Patientinnen mit 47 Myomen) vor und nach der HIFU-Therapie (Baseline, 1 und 6 Wochen, 3, 6 und 9 Monate, 1 Jahr nach der HIFU-Therapie) sowie korrespondierende Volumenreduktionsrate in % im Vergleich zu dem initialen (präinterventionellen) Volumen

	Studiengruppe (mobiles HIFU-System)				Kontrollgruppe (stationäres HIFU-System)			
	Volumen des Myoms [ml]		Volumenreduktionsrate [%]		Volumen des Myoms [ml]		Volumenreduktionsrate [%]	
	T1w MRT	T2w MRT	T1w MRT	T2w MRT	T1w MRT	T2w MRT	T1w MRT	T2w MRT
Baseline	185,1 ± 50,0 <sub>a</sub> [86,9; 283,3]	182,1 ± 49,3 [85,3; 278,9]			84,1 ± 13,1 [58,3; 109,9]	81,6 ± 17,7 [54,7; 108,5]		
1 Wo. nach HIFU	181,0 ± 45,3 [92,2; 269,8]	172,9 ± 42,3 [90,1; 255,8]	-5,2 ± 4,9 [-14,9; 4,4]	-4,6 ± 4,7 [-13,9; 4,6]	86,0 ± 13,8 [58,7; 113,2]	80,5 ± 14,1 [52,9; 108,2]	-3,0 ± 2,7 [-8,3; 2,2]	0,5 ± 2,3 [-4,1; 5,1]
6 Wo. nach HIFU	164,5 ± 46,3 [73,8; 255,4]	159,0 ± 45,6 [69,5; 248,5]	7,6 ± 3,0 [1,5; 13,6]	11,4 ± 4,1 [3,2; 19,6]	63,9 ± 9,9 [44,5; 83,3]	61,2 ± 10,2 [41,1; 81,4]	22,5 ± 4,2 [14,1; 30,8]	24,9 ± 3,9 [17,1; 32,7]
3 Mo. nach HIFU	146,7 ± 43,0 [62,3; 231,2]	142,6 ± 40,4 [63,3; 221,7]	30,0 ± 4,7 [20,6; 39,4]	32,2 ± 4,6 [23,0; 41,3]	54,6 ± 8,3 [38,2; 71,0]	51,8 ± 8,6 [34,8; 68,8]	33,5 ± 5,1 [23,5; 43,5]	35,7 ± 4,7 [26,3; 45,1]
6 Mo. nach HIFU	136,1 ± 37,5 [62,4; 209,7]	133,8 ± 37,0 [61,2; 206,4]	34,6 ± 6,2 [22,4; 46,8]	34,2 ± 5,6 [23,0; 45,1]	42,6 ± 9,0 [24,9; 60,3]	41,5 ± 8,9 [23,9; 59,1]	45,1 ± 5,9 [33,4; 56,8]	46,5 ± 4,8 [37,0; 56,1]
9 Mo. nach HIFU	112,5 ± 37,4 [39,5; 186,1]	116,9 ± 37,4 [43,5; 190,3]	42,6 ± 4,2 [34,4; 50,9]	42,2 ± 4,2 [33,8; 50,5]	46,0 ± 8,6 [29,1; 63,0]	45,8 ± 9,6 [26,9; 64,6]	53,9 ± 4,7 [44,6; 63,2]	49,8 ± 5,2 [39,5; 60,1]
1 J. nach HIFU	70,4 ± 39,0 [6,1; 147,0]	76,0 ± 37,9 [1,6; 150,4]	48,2 ± 6,7 [34,9; 61,4]	47,3 ± 6,2 [35,2; 59,6]	39,1 ± 11,3 [16,8; 61,4]	39,9 ± 12,2 [15,9; 63,9]	60,6 ± 5,5 [49,8; 71,5]	60,3 ± 7,7 [45,1; 75,4]

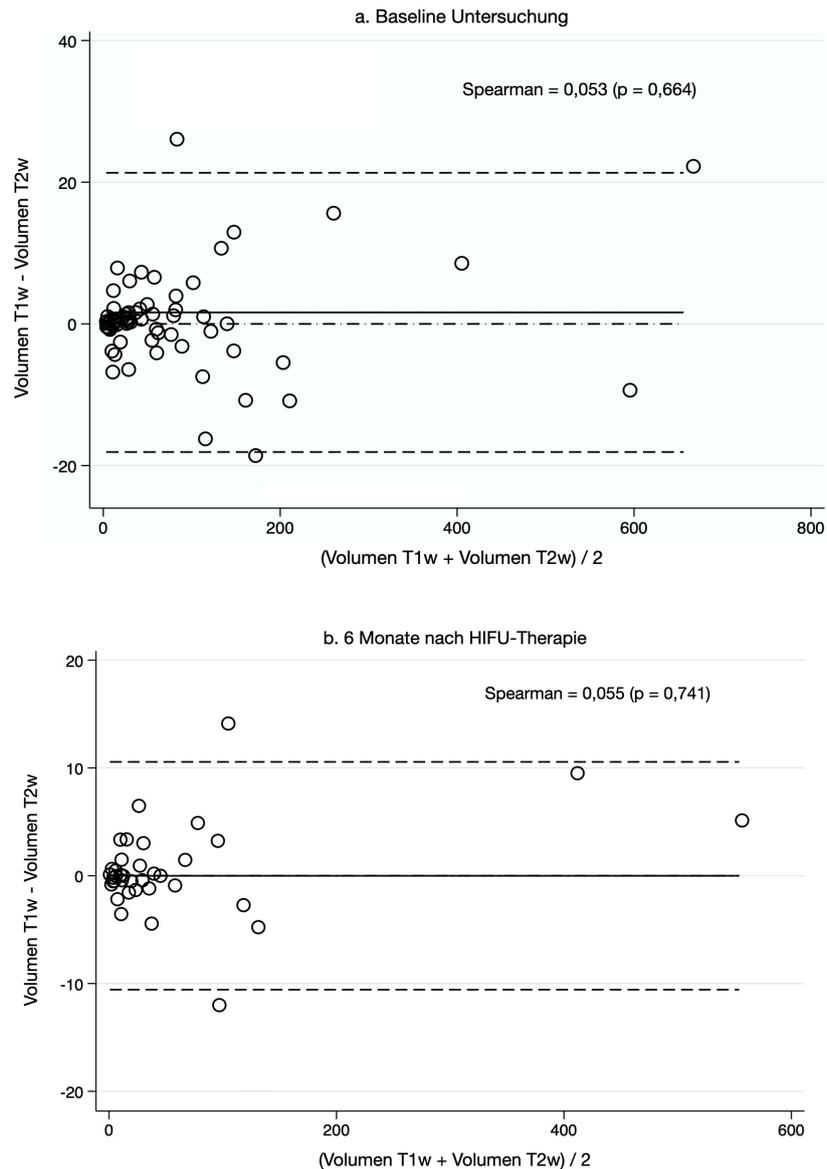
<sup>a</sup> Mittelwert ± Standardabweichung / [Min; Max]

HIFU Hoch-intensiver Fokussierter Ultraschall

T1w T1-gewichtete Sequenz

T2w T2-gewichtete Sequenz

Ein Vergleich zwischen den Messergebnissen der beiden verwendeten MRT-Sequenzen (native T2-gewichtete und kontrastverstärkte T1-gewichtete Sequenz) mittels Bland-Altman-Test ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Methoden zu Beginn der Studie (präinterventionell) und zu jedem Zeitpunkt der Nachbeobachtung (Abb. 11).



**Abb. 11:** Vergleich der T1- und T2- gewichteten MRT-Sequenzen mittels Bland-Altman-Plot. Bei sehr geringer Patientinnen/Myomanzahl wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messungen in beiden Sequenzen festgestellt. Die meisten Werte lagen innerhalb des prädiktiven Intervalls (limits of agreement). Der Spearman-Test ergab keinen signifikanten Trend bei den Unterschieden

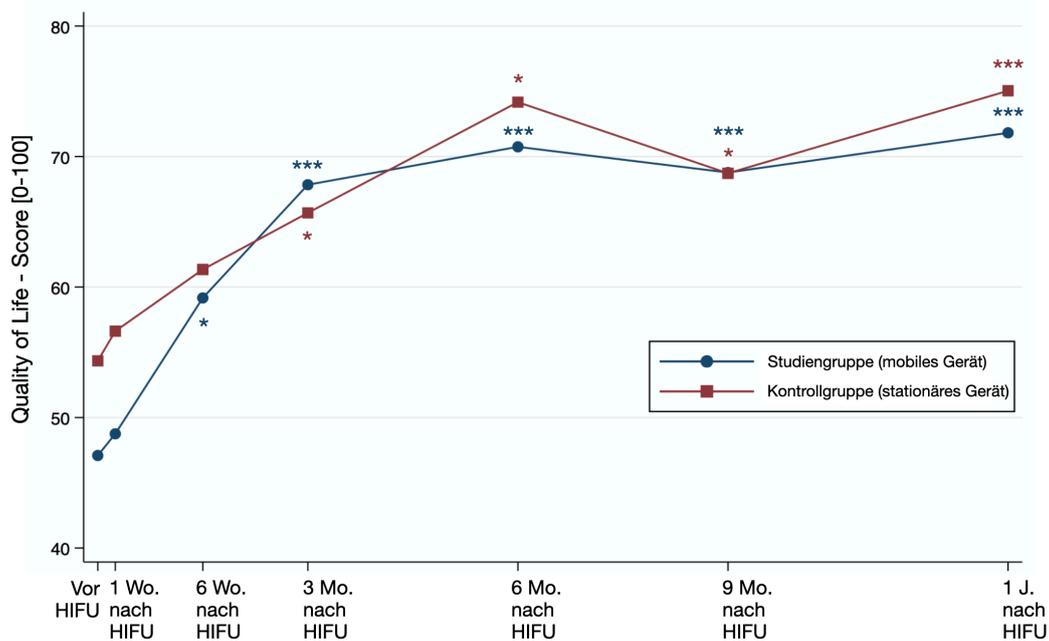
Ein Großteil der Werte lag innerhalb des prädiktiven Intervalls. Der Spearman-Test ergab keinen signifikanten Trend bei den Unterschieden. Bei größeren Myomvolumina zeigte die T2-gewichtete Bildgebung eine Tendenz zu diskret höheren Messwerten. Bei niedrigeren Myomvolumina zeigte sich das Gegenteil: die T1-gewichtete Bildgebung zeigte einen Trend zu diskret niedrigeren Messwerten. Für beide Trends konnte keine Signifikanz festgestellt werden.

### 3.3. Auswirkung der HIFU-Behandlung auf myomassozierte Beschwerden und gesundheitsbezogene Lebensqualität

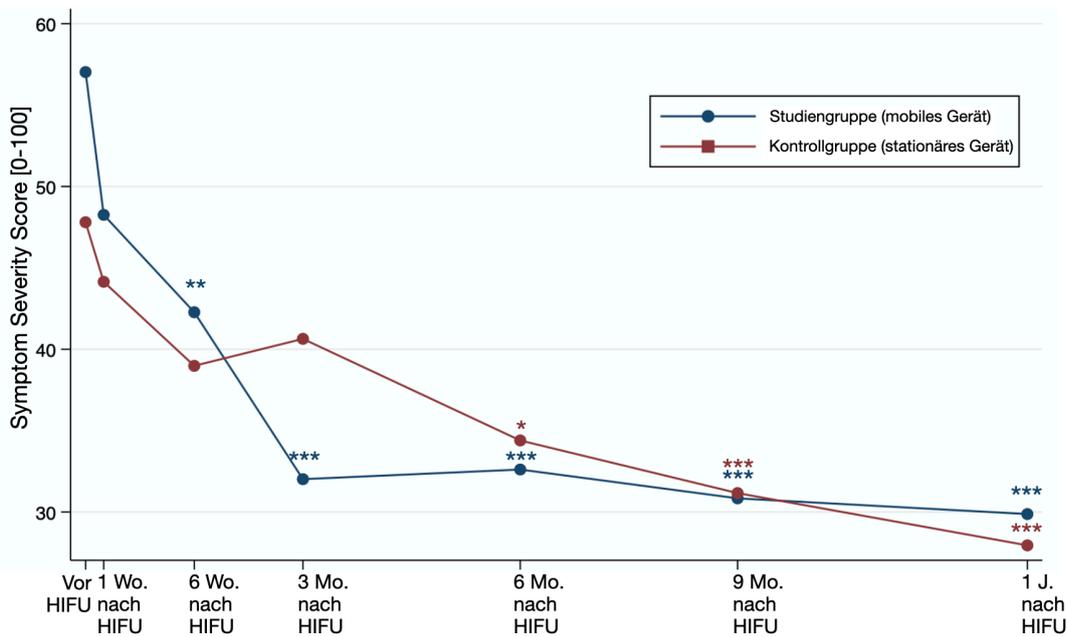
Eine allgemeine Besserung der myomassozierten Symptome nach der HIFU-Therapie wurde bei allen Studienteilnehmerinnen (n=16) beobachtet. Eine statistisch signifikante Reduktion der myomassozierten Symptome von  $24,6 \pm 8,1$  % ( $p < 0,01$ ) ließ sich bereits 6 Wochen nach der HIFU-Therapie beobachten. Zwölf Monate nach der HIFU-Therapie fiel der SSS-Wert im Durchschnitt um  $44,5 \pm 7,2$  % ( $p < 0,001$ ) im Vergleich zum prätherapeutischen Wert.

Korrespondierend zur Reduktion der myomassozierten Symptome berichteten 10 von 16 (62,5 %) Patientinnen bereits ab der 1. Woche nach der Therapie über eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Eine statistisch signifikante Steigerung des QOL-Wertes um  $33,9 \pm 15,6$  % ( $p < 0,05$ ) konnte 6 Wochen nach HIFU beobachtet werden. Die Steigerung des QOL-Wertes hielt auch 1 Jahr nach HIFU an und betrug im Durchschnitt  $57,8 \pm 11,2$  % ( $p < 0,001$ ).

Die Entwicklung der myomassozierten Beschwerdesymptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im postinterventionellen Verlauf nach HIFU-Therapie der behandelten Studiengruppe (mobiles HIFU-System), sowie der zum Vergleich verfügbaren Kontrollgruppe (stationäres HIFU-System) sind in den Abbildungen 12 und 13 sowie in der Tabelle 6 dargestellt.



**Abb. 12:** Entwicklung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Quality of Life) in der Studiengruppe (mobiles HIFU-System, 16 Patientinnen mit 23 Myomen) und der Kontrollgruppe (stationäres HIFU-System, 32 Patientinnen mit 47 Myomen) präinterventionell sowie 1 Woche, 6 Wochen, 3, 6, 9 Monate und 1 Jahr nach erfolgter HIFU-Therapie (\*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ )



**Abb. 13:** Entwicklung von myomassoziierten Beschwerden (Symptom Severity Score) in der Studiengruppe (mobiles HIFU-System, 16 Patientinnen mit 23 Myomen) und der Kontrollgruppe (stationäres HIFU-System, 32 Patientinnen mit 47 Myomen) präinterventionell sowie 1 Woche, 6 Wochen, 3, 6, 9 Monate und 1 Jahr nach erfolgter HIFU-Therapie (\*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ )

**Tab. 6:** Entwicklung von myomassozierten Beschwerden und gesundheitsbezogener Lebensqualität im zeitlichen Verlauf sowie korrespondierende Änderung in % im Vergleich zu den initialen (präinterventionellen) Werten für die Studiengruppe (mobiles HIFU-System, 16 Patientinnen mit 23 Myomen) und Kontrollgruppe (stationäres HIFU-System, 32 Patientinnen mit 47 Myomen)

	Studiengruppe (mobiles HIFU-System)				Kontrollgruppe (stationäres HIFU-System)			
	SSS	Veränderung [%]	QoL	Veränderung [%]	SSS	Veränderung [%]	QoL	Veränderung [%]
Baseline	57,2 ± 3,8 [49,5; 64,6] <sup>a</sup>		47,0 ± 3,9 [39,2; 54,9]		47,7 ± 3,4 [41,1; 54,4]		54,3 ± 3,8 [46,7; 61,9]	
1 Wo. nach HIFU	48,1 ± 5,16 [37,1; 59,1]	-14,5 ± 7,0 [-28,5; -0,6]	48,7 ± 4,3 [40,2; 57,2]	7,6 ± 9,6 [-11,1; 26,4]	44,1 ± 3,6 [36,9; 51,3]	-4,4 ± 6,7 [-17,6; 8,7]	56,5 ± 4,2 [48,1; 64,9]	18,5 ± 12,6 [-6,3; 43,3]
6 Wo. nach HIFU	42,2 ± 5,2 [32,0; 52,4]	-24,6 ± 8,0 [-40,5; -8,8]	59,1 ± 6,1 [47,1; 71,1]	33,9 ± 15,6 [3,3; 64,5]	38,9 ± 3,3 [32,4; 45,5]	-10,9 ± 6,9 [-24,5; 2,5]	61,3 ± 4,1 [53,2; 69,3]	25,9 ± 13,7 [-1,0; 52,9]
3 Mo. nach HIFU	31,9 ± 3,6 [24,8; 39,0]	-40,1 ± 6,9 [-53,7; -26,3]	67,8 ± 5,0 [58,0; 77,6]	53,9 ± 14,8 [25,0; 82,9]	40,5 ± 3,6 [26,4; 45,6]	-10,3 ± 6,7 [-23,5; 2,8]	65,6 ± 4,3 [57,1; 74,2]	65,8 ± 33,0 [1,1; 130,0]
6 Mo. nach HIFU	32,4 ± 2,4 [27,7; 37,2]	-40,7 ± 4,1 [-48,8; -32,6]	70,7 ± 3,6 [63,4; 77,9]	56,7 ± 13,3 [30,5; 82,9]	34,3 ± 5,5 [23,4; 45,2]	-26,8 ± 10,1 [-46,4; -6,8]	74,1 ± 3,6 [66,9; 81,3]	97,9 ± 39,3 [20,7; 175,1]
9 Mo. nach HIFU	30,7 ± 2,9 [24,9; 36,6]	-44,0 ± 5,3 [-54,5; -33,5]	68,7 ± 4,6 [59,6; 77,8]	53,3 ± 10,3 [33,1; 73,5]	31,0 ± 4,7 [21,6; 40,4]	-33,5 ± 8,2 [-49,4; -16,9]	68,6 ± 5,3 [58,2; 79,0]	56,9 ± 29,9 [-1,7; 115,6]
1 J. nach HIFU	30,2 ± 4,9 [20,5; 39,8]	-44,5 ± 7,2 [-58,7; -30,4]	71,8 ± 5,3 [61,3; 82,3]	57,8 ± 11,2 [35,9; 79,7]	27,9 ± 4,1 [19,8; 36,0]	-38,0 ± 8,9 [-55,4; -20,6]	75,0 ± 4,3 [66,5; 83,5]	69,9 ± 21,3 [28,0; 111,7]

<sup>a</sup> Mittelwert ± Standardabweichung / [Min; Max]

HIFU Hoch-intensiver Fokussierter Ultraschall

QoL Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Quality of life)

SSS Myomassozierte Beschwerden (Symptom Severity Score)

#### 3.4. Periprozedurale Nebenwirkungen

Die HIFU-Behandlung führte weder zu schwerwiegenden Nebenwirkungen noch zu dauerhaften Komplikationen. Vier der 16 Patientinnen (25 %) berichteten während des Eingriffs über leichte Schmerzen im Unterbauch oder im Gesäß. Diese Symptome verschwanden jedoch unmittelbar nach der Behandlung. Etwa die Hälfte der Patientinnen (n=7/16, 43,8 %) klagten mehrere Tage lang über Schmierblutungen. Diese waren jedoch selbstlimitierend und verschwanden innerhalb von zwei Periodenmonaten. Bei keiner Patientin bestand ein Transfusions- oder Interventionsbedarf.

In der ersten postinterventionellen MRT-Untersuchung (1-3 Tage nach HIFU) wurden bei 2 (12,5 %) von 16 Patientinnen ein diskretes Hautödem der vorderen Bauchwand im ventralen akustischen Zugangsweg beobachtet. Zwei weitere Patientinnen (12,5 %) wiesen etwas vermehrte freie Flüssigkeit im kleinen Becken auf, verglichen mit der initialen Untersuchung; bei den restlichen Patientinnen wurden entweder unverändert physiologische Mengen Flüssigkeit (n=9; 56,3 %) oder gar keine freie Flüssigkeit (n=5; 31,3 %) detektiert. In der zweiten postinterventionellen MRT-Untersuchung (6 Wochen nach HIFU) waren sowohl das Hautödem, als auch die freie Flüssigkeit vollständig regredient. Bei keiner Patientin wurden pathologische Signalalterationen im Bereich des Beckenskeletts detektiert.

#### 4. Diskussion

Das Uterusmyom ist der häufigste gutartige Tumor bei Frauen. Mindestens 25 % aller betroffenen Frauen haben myomassoziierte Symptome und müssen sich einer Behandlung unterziehen (Robboy et al., 2000). Dies betrifft in erster Linie prämenopausale Frauen, die hauptsächlich an Hypermenorrhoe, Dysmenorrhoe und Unterbauchschmerzen leiden. Außerdem können die Myome Fertilitätsstörungen, Komplikationen während der Schwangerschaft und während der Geburt verursachen (Coronado et al., 2000).

Bei symptomatischem Uterus myomatosus stehen verschiedene Therapiemöglichkeiten zur Verfügung: operative, medikamentöse, minimal-invasive und nicht invasive Therapiemethoden. Diese sind mit unterschiedlichen Risiken und Erfolgsaussichten vergesellschaftet. Bei der Wahl der optimalen Therapieoption müssen verschiedene Faktoren wie z.B. Anzahl der Myome, deren Lokalisation und Größe, klinische Symptomatik, Kinderwunsch und Patientenalter berücksichtigt werden. Bei den jüngeren Patientinnen mit Kinderwunsch wird hauptsächlich eine Myomenukleation durchgeführt, die jedoch mit einer relativ hohen Rezidivrate assoziiert ist. Diese liegt nach Angabe verschiedenen Quellen zwischen 10 % und 85 % (Hanafi, 2005; Nezhad et al., 1998; Yoo et al., 2007). Die Hysterektomie ist die definitive Behandlungsmethode der Uterusmyome, da diese nach einer vollständigen Entfernung des Uterus nicht wieder auftreten können. Dieses operative Vorgehen ist jedoch ungeeignet für die junge Patientinnen, die ihre Fertilität erhalten wollen. Darüber hinaus rechtfertigen Nebeneffekte wie lange Rekonvaleszenz und hohe Kosten eine Erwägung alternativer Therapien wie HIFU (Nishiyama S et al., 2006). Andere Therapiemöglichkeiten, wie z.B. die Uterusarterienembolisation (UAE) stellen in ausgewählten Fällen ebenfalls wirksame minimal-invasive Alternativen zur Operation dar (Lee et al., 2013). Zu den möglichen schwerwiegenden Komplikationen der UAE gehören die Uterusnekrose und Infektion, die zu einer notfallmäßigen Hysterektomie führen können, sowie die Amenorrhoe als Folge einer Störung oder des Versagens der Ovarialfunktion (Pinto et al., 2003; Walker, Pelage, 2002).

Der hoch-intensive fokussierte Ultraschall als nicht-invasive Therapieoption von Uterusmyomen nahm innerhalb der letzten zwei Jahrzehnte deutlich an Bedeutung zu. HIFU stellt eine therapeutische Methode zur präzisen Ablation von Myomen

unterschiedlicher Größe und Lage dar, ohne angrenzende vitale Strukturen zu schädigen. Mehrere Studien aus Asien mit insgesamt mehr als 10.000 behandelten Patientinnen (Chen et al., 2018; Lee et al., 2019; Wang et al., 2018) sowie eine Studie aus Europa (Lyon et al., 2019) haben gezeigt, dass der USgHIFU eine sichere, wirksame und kostengünstige Alternative zur Behandlung von Gebärmuttermyomen darstellt.

Bei dem stationären HIFU-System (z.B. HAIFU, Chongqing, China) erfolgt die Ablation durch die Bündelung therapeutischer Ultraschallwellen fokusartig innerhalb des Myoms, wobei die Größe der Fokuszone bzw. der resultierenden Koagulationsnekrose nur wenige Millimeter beträgt (1-3 mm breit und 8-15 mm lang). Eine Volumenablation wird durch mehrere, zunächst in Reihen auf einer und derselben Schicht, dann in benachbarten Schichten erzeugte Ablationen erreicht (Marinova et al, 2016).

Das mobile HIFU-System der Fa. Mirabilis mit der innovativen Schalenablationstechnik gehört zu den aktuellen Entwicklungen auf dem Gebiet der HIFU-Technik. Das bedeutendste Merkmal der neuen Ablationstechnik im Vergleich zu der konventionellen Ablation ist die Bündelung der therapeutischen Ultraschallwellen nicht im Zentrum des Myoms, sondern in seinen äußeren Bereichen oder der „Schale“, ohne dessen Innenkern direkt zu beschallen. Dies verursacht sowohl eine thermische Koagulation (wie bei der traditionellen HIFU-Ablation), als auch eine Ischämie innerhalb des behandelten Myoms. Die Ischämie innerhalb des Myomkerns entsteht aufgrund der Koagulation der von der Peripherie nach zentripetal verlaufenden Gefäßen (Pelage et al., 2005). Auf diese Weise wird die Effizienz der HIFU-Ablation erhöht und die Behandlungszeit deutlich verringert. So kann eine rasche volumetrische Ablation auch von größeren Myomvolumina erfolgen (siehe Kapitel 4.1).

Ein weiteres nennenswertes Merkmal des mobilen HIFU-Systems ist die Möglichkeit der bequemeren Positionierung der Patientin in Rückenlage. Der mobile HIFU-Applikator ist auf einem hydraulischen Arm montiert, so dass er „frei“ über dem Bauch der Patientin „schwebt“ und durch den behandelnden Arzt bewegt werden kann. Dies erhöht den Komfort der Patientin während des Eingriffs und verbessert so die Tolerierbarkeit der Intervention. Bei den herkömmlichen stationären US- oder MRT-gesteuerten HIFU-Systemen im Vergleich ist der HIFU-Applikator unter dem Behandlungstisch angebracht, so dass die Patientin über mehrere Stunden in Bauchlage ausharren muss.

Ein weiterer Vorteil des mobilen USgHIFU-Systems gegenüber dem MRgHIFU ist die Möglichkeit seiner Anwendung bei Patientinnen mit Kontraindikationen für eine MRT (z.B. Klaustrophobie oder Vorhandensein der Metallimplantate wie Herzschrittmacher im Körper). Darüber hinaus bestehen zwischen den etablierten USgHIFU / MRgHIFU-Geräten und dem mobilen HIFU-System der Firma Mirabilis in puncto Ein- und Ausschlusskriterien keine relevanten Unterschiede.

Zur Evaluierung der anwendungsbezogenen klinischen Bedeutung des neuartigen mobilen HIFU-Geräts wurden im Rahmen dieser prospektiven Beobachtungsstudie (Studiengruppe) zur Vergleichsanalyse folgende Daten herangezogen:

- 1) Zulassungsstudie aus Mexico (Parsons et al., 2017)
- 2) standardisierte Daten von behandelten Uterusmyompatientinnen mit dem stationären HIFU-Gerät der Firma HAIFU (Chongqing, China) im Bonner HIFU-Zentrum (Kontrollgruppe)
- 3) aktuelle Studien zu diesem Thema.

Ein direkter Vergleich mit der Zulassungsstudie (Parsons et al., 2017) ist aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns nur bedingt möglich: das primäre Ziel der Zulassungsstudie bestand darin, die periinterventionelle Sicherheit des Prototypgeräts zu evaluieren und die Behandlungsparameter wie Behandlungszeit, Spitzenleistung, durchschnittliche Leistung sowie fokale Energiedosis zu optimieren, wobei 57/73 (78 %) Patientinnen kürzlich nach der HIFU-Therapie hysterektomiert wurden, so dass lediglich 15 von 73 (20 %) Patientinnen für eine kurz- und mittelfristige klinische Verlaufsbeobachtung (3 und 6 Monate nach HIFU-Therapie) verfügbar waren. Demgegenüber lag der primäre Fokus der hier durchgeführten prospektiven Beobachtungsstudie auf der Evaluation der klinischen Anwendung durch die Behandler und der mittelfristigen Verlaufsbeobachtung der Therapieeffekte. So wurden 12 von 16 (75 %) Patientinnen 6 Monate nach der Therapie und 5 von 16 (31,3 %) Patientinnen 1 Jahr nach der Therapie bildgebend (US und MRT) und klinisch (Bestimmung SS- und QOL- Wertes) evaluiert.

#### 4.1. Nicht perfundiertes Volumen (NPV)

Nicht perfundiertes Volumen (NPV) gilt als Goldstandard zur objektiven Bewertung des therapeutischen Effektes der HIFU-Ablation und als wichtigster Prädiktor des therapeutischen Outcomes der HIFU-Therapie (Park et al., 2014; Fennessy et al., 2007). In der hier aufgeführten Studie konnte bei allen behandelten Patientinnen (n=16, 100 %) in der postinterventionellen MRT eine devaskularisierte Ablationszone nachgewiesen werden (vs. 93,2 % in der Parsons Studie und 100 % in der Kontrollgruppe mit dem stationären Gerät der Fa. HAIFU in unserem Zentrum).

Der durchschnittliche NPV-Wert lag bei 49 % in der Studiengruppe und 56 % in der Kontrollgruppe vs. 59,9 % in einer anderen Meta-Analyse (Verpalen et al., 2019) mit insgesamt 1323 behandelten Patientinnen.

Einen Zusammenhang zwischen dem nicht perfundiertem Volumen nach HIFU-Therapie und der Signalintensität der Myome in der T2-gewichteten MRT-Sequenz ist bereits bekannt (Funaki et al., 2007). Korrelierend zu dieser Studie sowie zu den Daten der Kontrollgruppe aus unserem Zentrum war der durchschnittliche NPV-Wert in unserer Studie bei den Funaki Typ 1 Myomen ca.  $56,0 \pm 23$  % und Typ 2 ca.  $56,3 \pm 19$  % höher als bei den Myomen Funaki Typ 3 ca.  $36,8 \pm 9$  % (Abb. 8). Zwischen der Studiengruppe und der Kontrollgruppe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im NPV-Wert ( $p > 0,110$ , Abb. 9). Im Gegensatz zu der Kontrollgruppe wurden innerhalb der Studiengruppe keine statistischen Unterschiede im NPV-Wert zwischen den Funaki-Gruppen beobachtet (Lineares Modell  $p = 0,4705$ ; Parameterfreies Modell  $p = 0,3809$ , Abb. 8), was an der deutlich niedrigeren Patientinnen-/Myomanzahl liegen kann.

Das in der Literatur beschriebene geringere Ansprechen auf die HIFU-Therapie bei Typ 3 (degenerierten) Myomen ist in erster Linie durch ihre flüssigkeitsreiche Gewebestruktur und hohe Vaskularisation zu erklären. Bei solchen Myomen ist es schwierig eine angemessene Temperaturerhöhung durch fokussierten therapeutischen Ultraschall zu erreichen, weil der vergleichsweise höhere Blutfluss die applizierte Energie weiterleitet, die Heterogenität des Gewebes die Ultraschallwellen streut und so die Fokussierung beeinträchtigt bzw. den Effekt abschwächt (Billard et al., 1990).

Da der NPV-Wert innerhalb der Studiengruppe bei den Typ 3 Myomen nicht signifikant niedriger als bei den Typ 1 und Typ 2 Myomen ist, ist trotz der geringeren Patientinnenzahl zu vermuten, dass die innovative Schalenablationstechnik bessere Ergebnisse bei den

degenerierten Myomen erzielen kann als die konventionelle Ablationstechnik. Dies ist dadurch zu erklären, dass die Schalenablation nicht nur eine thermische Koagulation, sondern auch eine verstärkte Koagulation der peripheren Gefäße und damit verbundene Ischämie des Innenkerns der Myome verursacht (Parsons et al., 2017).

Ein weiterer wichtiger Effekt der Schalenablation und darauffolgender Ischämie in der Behandlung mit dem mobilen HIFU-System der Fa. Mirabilis ist eine deutliche Reduktion der Behandlungszeit. Zur Beurteilung der Geschwindigkeit der HIFU-Ablation wird in der Literatur eine mittlere Behandlungsrate verwendet. Diese errechnet sich aus NPV ( $\text{cm}^3$ ) geteilt durch Behandlungszeit (min). Die mittlere Behandlungsrate in der Zulassungsstudie (Parsons et al., 2017) ist mit  $14,4 \pm 25,9 \text{ cm}^3/\text{min}$  im Vergleich zu den etablierten stationären US- oder MR-gesteuerten HIFU-Systemen deutlich höher. Beispielsweise wurden bei Verwendung eines stationären MRgHIFU-Gerätes eine mittlere Behandlungsrate von lediglich  $1,38 \pm 0,8 \text{ cm}^3/\text{min}$  angegeben (Park et al., 2013). Bei der Verwendung eines stationären USgHIFU-Gerätes betrug die mittlere Behandlungsrate  $1,96 \text{ cm}^3/\text{min}$  (Hou et al., 2018).

Schnelle volumetrische Ablation ist vor allem bei größeren Myomen von besonderer Bedeutung. In Bezug auf die oben erwähnten Werte von Parsons et al. und Hou et al. wird beispielsweise die Behandlung eines 10 cm durchmessenden Myoms unter Verwendung der konventionellen Ablationstechnik im Durchschnitt  $\geq 266$  Minuten reine Beschallungszeit dauern (bei mittlerer Behandlungsrate  $1,96 \text{ cm}^3/\text{min}$ ) vs.  $\geq 36$  Minuten bei Verwendung der Schalenablationstechnik (bei mittlerer Behandlungsrate von  $14,4 \pm 25,9 \text{ cm}^3/\text{min}$ ).

Ein potenzieller Nachteil der Schalenablation ist die eingeschränkte Anwendbarkeit bei kleineren Myomen oder am Rand der Myome, da das Parameter „target volume“ oder Größe des Fokusareals lediglich zwischen  $1,2 \times 1,5 \text{ cm}$  und  $5 \times 3,5 \text{ cm}$  eingestellt werden kann. Dies macht es nahezu unmöglich, eine vollständige Ablation des Myoms zu erreichen. Dies ist auch eine mögliche Erklärung für den etwas niedrigeren durchschnittlichen NPV-Wert der Studiengruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe aus unserem Zentrum oder zu der o.g. Meta-Analyse (Verpalen et al., 2019). Beispielsweise wurde in der Studiengruppe bei keinem Myom ein NPV-Wert von  $>90 \%$  erreicht und lediglich bei 2 von 23 (8,6 %) Myomen wurde ein Wert von 80 % überschritten.

Demgegenüber wurde in der Kontrollgruppe bei 2 von 47 (4,3 %) Myomen ein NPV-Wert von >90 % und bei 9 von 47 (19,1 %) Myomen ein Wert von >80 % erreicht.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die innovative Schalenablationstechnik primär für eine schnelle volumetrische Ablation größerer Myomvolumina geeignet ist. Für die Behandlung der kleineren Myome oder punktförmig der Myomränder sind die etablierten US- oder MR-gesteuerten HIFU-Geräte mit konventioneller Ablationstechnik besser geeignet, da sich der punktuelle Fokus z.B. im Randbereich positionieren lässt und dadurch eine millimetergenaue Ablation erreicht wird.

#### 4.2. Veränderung des Volumens der behandelten Myome

Die Myomvolumina wurden vor und nach der HIFU-Therapie zu vorgegebenen Kontrollzeitpunkten (1 Woche, 6 Wochen, 3, 6, 9 Monate und 1 Jahr nach der Behandlung) mittels KM-gestützter MRT- und Ultraschalluntersuchung evaluiert.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten in der ersten postinterventionellen Kontrolle unmittelbar nach der Therapie eine geringe, nicht statistisch signifikante Erhöhung des Myomvolumens im Durchschnitt um ca. 5,2 % des Ausgangsvolumens (vs. 3,0 % in der Kontrollgruppe mit dem stationären Gerät). Diese Volumenzunahme ist in erster Linie durch die therapiebedingte reaktive Gewebeswellung und Flüssigkeitseinlagerung zu erklären.

Eine statistisch signifikante Volumenreduktion der behandelten Myome im Vergleich zu der Baseline-Untersuchung wurde bereits ab der 6. Woche der Nachbeobachtung registriert und betrug in der T1-gewichteten MRT-Sequenz im Durchschnitt ca.  $7,6 \pm 4,9$  % (vs.  $22 \pm 4,2$  % in der Kontrollgruppe, jeweils  $p < 0,05$ ). Das Volumen der behandelten Myome nahm über den gesamten Beobachtungszeitraum von einem Jahr weiter ab, exemplarisch 12 Monate nach HIFU-Therapie  $48,2 \pm 6,7$  % (vs.  $60,6 \pm 5,5$  in der Kontrollgruppe, jeweils  $p < 0,001$ ). In einer aktuellen Studie mit lediglich 12 Patientinnen (Lyon et al., 2019) unter Verwendung des stationären USgHIFU Geräts der Fa. HAIFU (Chongqing, China) lag die mittlere Volumenreduktionsrate 1 Jahr nach der HIFU-Therapie bei etwa  $49,3 \pm 23,7$  %, in der Meta-Analyse aus dem Jahre 2019 (Verpalen et al., 2019) lag diese bei 37,7 %.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die mittlere Volumenreduktionsrate der behandelten Uterusmyome unter Verwendung des neuartigen mobilen HIFU-Systems

der Fa. Mirabilis zwar etwas geringer ist als in der mit dem stationären Gerät therapierten Kontrollgruppe, dennoch ist sie insgesamt vergleichbar mit den Daten der in der aktuellen Literatur beschriebenen, etablierten US- und MR-gesteuerten HIFU-Systemen. Die etwas niedrigere Volumenreduktionsrate in der Studiengruppe ist in erster Linie auf geringere NPV-Werte in dieser Gruppe zurückzuführen (Park et al., 2014; Fennessy et al., 2007).

#### 4.3. Myomassoziierte Beschwerden und gesundheitsbezogene Lebensqualität

In dieser Studie kam es bei 94 % (n=15/16) der Patientinnen zu einer Besserung der myomassoziierten Beschwerden. Vor allem berichteten die Patientinnen über die Linderung der Hypermenorrhoe und Unterbauchschmerzen. Bereits 6 Wochen nach der HIFU-Behandlung kam es zu einer statistisch signifikanten Reduktion des SSS-Wertes um 24,6 % ( $p < 0,05$ ), wohingegen sich in der Kontrollgruppe ein signifikanter Abfall des SSS-Wertes um 26,8 % ( $p < 0,05$ ) erst 6 Monate postinterventionell beobachten ließ (Tab. 6). Ein Jahr nach der Behandlung fiel der SSS-Wert bei 5 Patientinnen der Studiengruppe im Durchschnitt um 44,5 % ( $p < 0,001$ ) vom Ausgangswert vs. 38,0 % ( $p < 0,001$ ) in der Kontrollgruppe (n= 12).

Die Verbesserung der myomassoziierten Symptome korrelierte in der Studiengruppe mit der Volumenreduktion der behandelten Myome. Darüber hinaus führte die Linderung der klinischen Symptomatik zu einer signifikanten Steigerung der Lebensqualität. Bereits 6 Wochen nach der HIFU-Therapie stieg der QOL-Wert um 33,9 % ( $p < 0,05$ ) und ein Jahr nach der Therapie um 57,8 % ( $p < 0,001$ ). Diese Werte liegen in derselben Größenordnung, wie die der Kontrollgruppe (nach 6 Wochen 25,9 %,  $p = 0,059$ , nach einem Jahr 69,9 %,  $p < 0,001$ ).

Dieser positive Effekt der HIFU-Therapie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist möglicherweise auf die Tatsache zurückzuführen, dass sich die Patienten durch die im Rahmen der Therapie erzielte Linderung von Unterbauchschmerzen und Hypermenorrhoe insgesamt belastbarer und weniger eingeschränkt fühlten als vor der Therapie.

Ein weiter Aspekt der HIFU-Therapie im Hinblick auf die myomassoziierten Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird im Vergleich mit den operativen Therapiemethoden sichtbar. In einer großen nicht-randomisierten Studie mit insgesamt 2411 symptomatischen Myompatientinnen (Chen et al., 2018) zeigte sich, dass sich

sowohl der SSS- als auch der QOL-Score nach einer HIFU-Behandlung schneller verbesserten als nach einer Hysterektomie oder Myomektomie. In der längerfristigen Beobachtung bei ähnlicher Lebensqualität führte die HIFU-Therapie zu einer wesentlich geringeren Morbidität als die Operation. Die Studie von Mohr et al., 2018 verglich die Langzeitergebnisse der HIFU-Therapie mit der laparoskopischen Myomektomie und fand keine signifikanten Unterschiede in der Symptomreduktion, der Lebensqualität oder der Reinterventionsrate. Bemerkenswert ist, dass die durchschnittliche Rekonvaleszenzzeit nach einer HIFU-Therapie mit  $5,8 \pm 9,7$  Tagen (Verpalen, 2020) deutlich geringer ist, als nach einer Myomektomie ( $22,1 \pm 12,3$  Tage) oder einer UAE mit  $11,9 \pm 5,9$  Tagen (Mara et al., 2008). Dies bedeutet nicht nur die Reduktion der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und der Krankheitsausfälle, sondern auch die Verringerung der wirtschaftlichen und sozialen Belastung durch Uterusmyome, was in ausgewählten Fällen einen weiteren Vorteil für die HIFU-Therapie gegenüber den operativen Methoden oder der UAE darstellt. In einer Meta-Analyse mit insgesamt 4592 behandelten Patientinnen wurde nachgewiesen, dass die UAE im Vergleich zu der HIFU-Therapie eine deutliche Besserung der SSS- und QOL-Werte verursacht (Liu et al., 2020). Darüber hinaus zeigte die UAE-Gruppe eine signifikant niedrigere Reinterventionsrate (6,7 %-16,5 % bei UAE vs. 30,2-66,7 % bei HIFU). Allerdings hatten die Patientinnen nach der UAE eine deutlich niedrigere Schwangerschaftsrate im Vergleich zu der HIFU-Gruppe. Die Reduktion der Fertilität nach einer UAE ist in erster Linie durch die Störung der Ovarialfunktion zu erklären (Pinto et al., 2003; Walker, Pelage, 2002). Demgegenüber wurde gezeigt, dass für Frauen nach einer HIFU-Therapie eine unkomplizierte Schwangerschaft und sichere Entbindung möglich sind (Keltz, Levie und Chudnoff 2017). Zu den häufigsten Komplikationen während der Schwangerschaft nach einer HIFU-Therapie gehören vaginale Schmierblutungen (13 %), verzögerte Plazentaablösung (4 %) und Plazenta previa (4 %). Die Fehlgeburtenrate bei den Frauen, die sich einer HIFU-Therapie unterzogen haben, liegt mit 20,6 % über dem Niveau der Allgemeinbevölkerung (10 %, Wilcox et al., 1988; Dugas, Slane, 2021). Eine mögliche Erklärung dafür ist ein relativ hohes Durchschnittsalter der Schwangeren in diesen Studien. Bisher wurden in der Literatur keine Fälle von einer Uterusruptur nach einer HIFU-Therapie beschrieben.

Insgesamt könnte die HIFU-Therapie eine vielversprechende Behandlung für Frauen mit Kinderwunsch sein, allerdings sollte die Auswirkung von HIFU auf die Fertilität noch genauer in randomisierten Studien mit höherer Patientinnenanzahl untersucht werden.

#### 4.4. Nebenwirkungen/Komplikationen.

Sicherheit ist immer das oberste Gebot, wenn es um die Beurteilung einer neuen Behandlungsmethode in der Medizin geht. Optimalerweise sollte die HIFU-Therapie den maximalen Grad der Ablation bei minimaler Schallenergie erreichen, um damit die Sicherheit der Methode zu gewährleisten. Viele bisherige Studien haben berichtet, dass HIFU eine sichere und effektive Behandlungsmethode für Patientinnen mit Uterus myomatosus darstellt (Lee et al., 2019; Hou et al., 2018; Feng et al., 2016)

Die bereits beschriebenen positiven Effekte der Schalenablation, wie die deutliche Reduktion der Myomvolumina sowie die Verbesserung der myomassozierten Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, wurden bei dem behandelten Patientenkollektiv bei einer sehr geringen Nebenwirkungsrate erreicht.

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung (25 %), Schmerzen im Unterbauch oder im Gesäß während der Intervention, verschwand direkt nach der Intervention ohne zusätzliche therapeutische Maßnahmen. Dies kann auf die Energieabsorption und Schwellung des Gewebes im akustischen Zugangsweg (z.B. Haut, subkutanes Fettgewebe) zurückzuführen sein, die in der Regel klinisch inapparent bleibt, jedoch bei etwa 12,5 % Patientinnen mittels MRT nachgewiesen werden konnte.

Etwa 43 % der Patientinnen klagten postinterventionell über geringe Schmierblutungen oder einen wässrigen Ausfluss. Diese Beschwerden klangen einige Tage nach der Behandlung ohne spezifische Therapie ab, i.d.R. innerhalb von zwei Periodenmonaten. Der vaginale Ausfluss trat in den meisten Fällen bei Patientinnen mit partiell submukös gelegenen Myomen auf, mutmaßlich aufgrund der Wärmeübertragung der HIFU-Energie auf das unmittelbar angrenzende Endometrium.

Die in dieser Studie erreichte relativ niedrige Komplikationsrate steht im Einklang mit bereits veröffentlichten periinterventionellen Komplikationsraten nach USgHIFU oder MRgHIFU (Lee et al., 2019; Hou et al., 2018; Feng et al., 2016; Gizzo et al., 2014; Yu und Lou, 2011). Schwerwiegende oder langanhaltende Komplikationen traten in der

Studiengruppe nicht auf. Insbesondere kam es zu keiner Nerven- oder Darmverletzung und es wurde keine Hautverbrennung beobachtet.

Im Vergleich zu den operativen Behandlungsmöglichkeiten des Uterus myomatosus, wie Hysterektomie oder Myomektomie, stellt die HIFU-Behandlung das Verfahren mit der geringsten kurzfristigen Komplikationsrate dar. In der IDEAL Studie von Chen et al., 2018 mit insgesamt 2411 Patienten waren schwerwiegende Komplikationen bei HIFU-Behandlungen im Vergleich zur Operation signifikant geringer (0,2 % vs. 12,6 %).

## 5. Zusammenfassung

Das Uterusmyom ist mit Abstand der häufigste gutartige Tumor bei Frauen. Die betroffenen Frauen werden häufig durch myomassozierte Symptome, wie Hypermenorrhoe, Dysmenorrhoe und Unterbauchschmerzen in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt. Darüber hinaus leiden mehrere Frauen an einer reduzierten Fertilität. Da die herkömmlichen operativen, medikamentösen oder minimal-invasiven Therapiemöglichkeiten nicht selten risikoreich und mit unterschiedlichen Nebenwirkungen und/oder längeren Rekonvaleszenzzeiten verbunden sind, besteht ein Interesse darin, alternative Therapiemethoden zu erforschen.

In der vorliegenden Studie wurde der klinische Einsatz des innovativen mobilen HIFU-Geräts der Fa. Mirabilis bei 16 Patientinnen mit insgesamt 23 symptomatischen Uterusmyomen untersucht und der klinische Verlauf zu den Zeitpunkten vor HIFU, 1 Woche, 6 Wochen, 3, 6, 9 Monate und 1 Jahr nach der HIFU-Therapie evaluiert.

Zur Messung und Evaluation der myomassozierten Symptome, gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Volumenänderung der behandelten Myome im zeitlichen Verlauf nach HIFU wurden der standardisierte UFS-QOL-Fragebogen sowie US- und MRT-Bildgebung verwendet.

Die im zeitlichen Verlauf beobachteten klinisch relevanten und statistisch signifikanten Therapieeffekte beziehen sich nicht nur auf die deutliche Volumenreduktion der behandelten Myome, sondern auch auf die Linderung der erkrankungsbedingten Symptomatik und die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach durchgeführter Therapie. So wurde bei den behandelten Patientinnen mit symptomatischem Uterus myomatosus eine durchschnittliche Myomvolumenreduktion von etwa 47,3 % ( $p < 0,001$ ) nach einem Jahr beobachtet, zudem wurde zu diesem Zeitpunkt auch ein deutlicher Rückgang der myomassozierten Beschwerdesymptomatik um 44,5 % ( $p < 0,001$ ) und eine Steigerung der Lebensqualität um etwa 57,8 % ( $p < 0,001$ ) erreicht. Schwerwiegende Komplikationen traten im Verlauf nicht auf.

Es konnte somit gezeigt werden, dass die Ultraschall-gesteuerte HIFU-Therapie mit dem neuartigen mobilen Gerät der Firma Mirabilis für die Patientinnen mit symptomatischem Uterus myomatosus eine zusätzliche Behandlungsoption mit hohem klinischem Nutzen und geringem Nebenwirkungsprofil darstellt. Einen besonderen Stellenwert hat dabei die

vergleichsweise rasche volumetrische Ablation von größeren Uterusmyomen, unabhängig vom Myomtyp.

Es gilt nun, die positiven Ergebnisse dieser Studie in weiteren prospektiven randomisierten Studien mit größeren Patientenkollektiven zu evaluieren.

## 6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lokalisationen der Myome in der Gebärmutter	6
Abbildung 2: Funaki Klassifikation der Uterusmyome	9
Abbildung 3: Mobiles USgHIFU-System der Firma Mirabilis zur Behandlung von Uterusmyomen	17
Abbildung 4: Konzept der Volumeneinheit (unit volume, UV) und der UV-Ring-Anordnung, die bei der Schalenablationstechnik verwendet werden	18
Abbildung 5: Ablauf der HIFU-Ablation schematisch (A – D) sowie anhand von MRT Bildgebung (E – G, T1-gewichtete axiale Sequenzen nach Kontrastmittelgabe)	21
Abbildung 6: B-Bild und kontrastgestützte Sonographie eines Uterusmyoms vor und unmittelbar nach der HIFU-Therapie bei einer 33-jährigen Patientin mit einem ca. 6,3 x 6,7 x 5,9 cm messendem intramuralem Fundusmyom	22
Abbildung 7: Initiales Myomvolumen [ml] der HIFU-behandelten Uterusmyome in der Studiengruppe (mobiles HIFU-System) und der Kontrollgruppe (stationäres HIFU-System)	30
Abbildung 8: Nicht perfundiertes Volumen [%] der behandelten Uterusmyome in der Studiengruppe (mobiles HIFU-System), entsprechend ihrer Zuordnung zu den verschiedenen Funaki-Typen	31
Abbildung 9: Nicht perfundiertes Volumen [%] der HIFU-behandelten Uterusmyome in der Studiengruppe (mobiles HIFU-System) und der Kontrollgruppe (stationäres HIFU-System) entsprechend ihrer Zuordnung zu den verschiedenen Funaki-Typen	31
Abbildung 10: Veränderung der durchschnittlichen Myomvolumina [%] in der Studiengruppe (mobiles HIFU-System) und der Kontrollgruppe (stationäres HIFU-System) nach erfolgter HIFU-Therapie im Vergleich zu dem initialen Myomvolumen, gemessen in der T1w Sequenz	32
Abbildung 11: Vergleich der T1- und T2- gewichteten MRT-Sequenzen mittels Bland-Altman-Plot	34

Abbildung 12: Entwicklung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Quality of Life) in der Studiengruppe (mobiles HIFU-System) und der Kontrollgruppe (stationäres HIFU-System) präinterventionell sowie 1 Woche, 6 Wochen, 3, 6, 9 Monate und 1 Jahr nach erfolgter HIFU-Therapie (\*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ ) 36

Abbildung 13: Entwicklung von myomassozierten Beschwerden (Symptom Severity Score) in der Studiengruppe (mobiles HIFU-System) und der Kontrollgruppe (stationäres HIFU-System) präinterventionell sowie 1 Woche, 6 Wochen, 3, 6, 9 Monate und 1 Jahr nach erfolgter HIFU-Therapie (\*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ ) 36

## 7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Therapiemöglichkeiten von Uterusmyomen	10
Tabelle 2: Auswahlkriterien für die Ultraschall-gesteuerte HIFU-Therapie von Uterusmyomen	14
Tabelle 3: Fragebogen zu Evaluation von Beschwerden und gesundheitsbezogener Lebensqualität (UFSQOL) bei Patientinnen mit Uterusmyomen	24-25
Tabelle 4: Demografische und klinische Baseline-Charakteristika der mittels HIFU behandelten Studiengruppe (mobiles HIFU-System) und Kontrollgruppe (stationäres HIFU-System)	29
Tabelle 5: Volumen der Uterusmyome in der Studiengruppe (mobiles HIFU-System) und Kontrollgruppe (stationäres HIFU-System) vor und nach der HIFU-Therapie (Baseline, 1 und 6 Wochen, 3, 6 und 9 Monate, 1 Jahr nach der HIFU-Therapie) sowie korrespondierende Volumenreduktionsrate in % im Vergleich zu dem initialen (präinterventionellen) Volumen	33
Tabelle 6: Entwicklung von myomassozierten Beschwerden und gesundheitsbezogener Lebensqualität im zeitlichen Verlauf sowie korrespondierende Änderung in % im Vergleich zu den initialen (präinterventionellen) Werten für die Studiengruppe (mobiles HIFU-System) und Kontrollgruppe (stationäres HIFU-System)	37

## 8. Literaturverzeichnis

Billard BE, Hynynen K, Roemer RB. Effects of physical parameters on high temperature ultrasound hyperthermia. *Ultrasound Med Biol* 1990;16: 409-420

Boosz AS, Reimer P, Matzko M, Römer T, Müller A: The conservative and interventional treatment of fibroids. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 877–883  
DOI: 10.3238/arztebl.2014.0877

Campo S, Garcea N: Laparoscopic myomectomy in premenopausal women with and without preoperative treatment using gonadotropin-releasing hormone analogues. *Human Reprod* 1999; 14: 44–48

Chen J, Li Y, Wang Z, McCulloch P, Hu L, Chen W, et al. Evaluation of high-intensity focused ultrasound ablation for uterine fibroids: an IDEAL prospective exploration study. *Bjog*. 2018;125: 354-364

Ciavattini A, Clemente N, Delli Carpini G, Di Giuseppe J, Giannubilo SR, Tranquilli AL: Number and size of uterine fibroids and obstetric outcomes. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2014; 5: 1–5

Coronado GD, Marshall LM, Schwartz SM: Complications in pregnancy, labor, and delivery with uterine leiomyomas: a population-based study; *Obstet Gynecol*. 2000 May; 95: 764-769

Coyne K, Margolis MK, Bradley LD, et al. Further Validation of the Uterine Fibroid Symptom and Quality-of-Life Questionnaire. *Value in Health* 2012; 15: 135-142

De Wilde R, Hucke J: Brauchen wir die Uterusarterien-Embolisation? *Frauenarzt* 2006; 47: 416

Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, et al.: PEARL I Study Group: Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med* 2012; 366: 409–420

Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baró F, Nouri K, Selvaggi L, Sadowski K, Bestel E, Terrill P, Osterloh I, Loumaye E, PEARL II Study Group (2012) Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med* 366: 421–432

Dugas C, Slane VH. Miscarriage. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532992/>

European Medicines Agency: Esmya, INN-Ulipristal. 23. Juni 2014

Feng Y, Hu L, Chen W, Zhang R, Wang X, Chen J. Safety of ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation for diffuse adenomyosis: A retrospective cohort study. *Ultrason Sonochem*. 2017 May;36: 139-145. doi: 10.1016/j.ultsonch.2016.11.022. Epub 2016 Nov 18. PMID: 28069193

Fennessy FM, Tempany CM, McDannold NJ, et al. Uterine leiomyomas: MR imaging-guided focused ultrasound surgery—results of different treatment protocols. *Radiology* 2007; 243: 885–893

Funaki K, Fukunishi H, Funaki T, et al.: Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine fibroids: relationship between the therapeutic effects and signal intensity of preexisting T2-weighted magnetic resonance images. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2007, 196: 184.e1-184.e6

Gambacorti Passerini, Z, Gimovsky, AC, Locatelli, A, Berghella, V. Trial of labor after myomectomy and uterine rupture: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016; 95: 724– 734

Gedeon Richter Pharma: Rote-Hand-Brief zu Esmya® 5 mg (Ulipristalacetat): Keine Anwendung zur Behandlung von Gebärmuttermyomen während des laufenden Bewertungsverfahrens für das Risiko von Leberschädigungen 2020; <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2020/20200323.pdf>

Gizzo S, Saccardi C, Patrelli TS, Ancona E, Noventa M, Fagherazzi S, Mozzanega B, D'Antona D, Nardelli GB. Magnetic resonance-guided focused ultrasound myomectomy: safety, efficacy, subsequent fertility and quality-of-life improvements, a systematic review. *Reprod Sci.* 2014; 21: 465-476

Hanafi M: Predictors of leiomyoma recurrence after myomectomy; *Obstet Gynecol.* 2005 Apr; 105: 877-881

Hou R, Wang L, Li S, Rong F, Wang Y, Qin X, Wang S. Pilot study: safety and effectiveness of simple ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablating uterine leiomyoma with a diameter greater than 10 cm. *Br J Radiol.* 2018 Feb;91(1082):20160950. doi: 10.1259/bjr.20160950. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29091474; PMCID: PMC5965785

Kaufmann M., Costa S., Scharl A: *Die Gynäkologie*, Ausgabe 2, 2006, 365

Kaump GR, Spies JB: The impact of uterine artery embolization on ovarian function. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24: 459–467

Keltz J, Levie M, Chudnoff SSH (2017) Pregnancy outcomes after direct uterine myoma thermal ablation: review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol* 24: 538–545

Lee JS, Hong GY, Lee KH, Song JH, Kim TE. Safety and Efficacy of Ultrasound-Guided High-Intensity Focused Ultrasound Treatment for Uterine Fibroids and Adenomyosis. *Ultrasound in medicine & biology.* 2019;45(12): 3214-3221

Lee MS, Kim MD, Jung DC, et al.: Apparent diffusion coefficient of uterine leiomyoma as a predictor of the potential response to uterine artery embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24: 1361–1365

Lethaby A, Mukhopadhyay A, Naik R: Total versus subtotal hysterectomy for benign gynaecological conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4

Liu L, Wang T, Lei B. Uterine Artery Embolization Compared with High-intensity Focused Ultrasound Ablation for the Treatment of Symptomatic Uterine Myomas: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020 Nov 14: S1553-4650(20)31122-5. doi: 10.1016/j.jmig.2020.11.004. Epub ahead of print. PMID: 33197612

Liu Y, Zhang WW, He M, Gong C, Xie B, Wen X, Li D, Zhang L. Adverse effect analysis of high-intensity focused ultrasound in the treatment of benign uterine diseases. *Int J Hyperthermia.* 2018;35(1):56-61. doi: 10.1080/02656736.2018.1473894. Epub 2018 May 24. PMID: 29792359

Lumsden MA, Hamoodi I, Gupta J, Hickey M. Fibroids: diagnosis and management. *BMJ.* 2015;351:h4887

Lynn JG, Zwemer RL, Chick AJ et al. A New Method for the Generation and Use of Focused Ultrasound in Experimental Biology. *J Gen Physiol* 1942; 26: 179–193

Lyon PC, Rai V, Price N, Shah A, Wu F, Cranston D. Ultrasound-Guided High Intensity Focused Ultrasound Ablation for Symptomatic Uterine Fibroids: Preliminary Clinical Experience. *Ultraschall Med.* 2019

Mara M, Maskova J, Fucikova Z, Kuzel D, Belsan T, Sosna O (2008) Midterm clinical and first reproductive results of a randomized controlled trial comparing uterine fibroid embolization and myomectomy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 31: 73–85

Marinova M, Rauch M, Schild HH, Strunk HM. Novel Non-invasive Treatment With High-intensity Focused Ultrasound (HIFU). *Ultraschall in der Medizin*. 2016 Feb;37: 46-55. DOI: 10.1055/s-0035-1553318

Marinova M, Ghaei S, Recker F, Tonguc T, Kaverina O, Savchenko O, Kravchenko D, Thudium M, Pieper C, Egger E, Mustea A, Attenberger U, Conrad R, Hadizadeh D, Strunk H (2021) Efficacy of ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound (USgHIFU) for uterine fibroids: an observational single-center study, *International Journal of Hyperthermia*, 38:2, 30-38, DOI: 10.1080/02656736.2021.1939444

Mohr Sasson A, Machtinger R, Mashiach R et al (2018) Longterm outcome of MR-guided focused ultrasound treatment and laparoscopic myomectomy for symptomatic uterine fibroids. *J Minim Invasive Gynecol* 25: S63. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2018.09.111>

Nezhat FR, Roemisch M, Nezhat CH, Seidman DS, Nezhat CR: Recurrence rate after laparoscopic myomectomy; *J Am Assoc Gynecol Laparosc.*1998 Aug; 5: 237-240

Nieboer TE, Johnson N, Lethaby A, et al.: Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD003677

Nishiyama S, Saito M, Sato K, Kurishita M, Itasaka T, Shioda K. High recurrence rate of uterine fibroids on transvaginal ultrasound after abdominal myomectomy in Japanese women. *Gynecol Obstet Invest.* 2006; 61:155-9. doi: 10.1159/000090628. Epub 2006 Jan 2. PMID: 16391486

Oguchi O, Mori A, Kobayashi Y, et al. Prediction of histopathologic features and proliferative activity of uterine leiomyoma by magnetic resonance imaging prior to GnRH analogue therapy: correlation between T2-weighted images and effect of GnRH analogue. *J Obstet Gynaecol* 1995;21:107-117

Parazzini F, Tozzi L, Bianchi S. Pregnancy outcome and uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015; S1521–6934:00231–0023

Park MJ, Kim YS, Keserci B, Rhim H, Lim HK. Volumetric MR-guided high-intensity focused ultrasound ablation of uterine fibroids: treatment speed and factors influencing speed. *Eur Radiol*. 2013 Apr;23:943-50. doi: 10.1007/s00330-012-2665-1. Epub 2012 Oct 19. PMID: 23080072

Park M J, Kim YS, Rhim H, Lim HK. Safety and therapeutic efficacy of complete or near-complete ablation of symptomatic uterine fibroid tumors by MR imaging-guided high-intensity focused US therapy. *J Vasc Interv Radiol*. 2014;25: 231-239

Parsons JE, Lau MPH, Martin PJ et al: Pilot Study of the Mirabilis System Prototype for Rapid Noninvasive Uterine Myoma Treatment Using an Ultrasound-Guided Volumetric Shell Ablation Technique. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017 May - Jun;24: 579-591

Pelage J-P, Cazejust J, Pluot E, et al. Uterine fibroid vascularization and clinical relevance to uterine fibroid embolization. *Radiographics*. 2005; 25: S99–S117

Peng S, Xiong Y, Li K, et al. (2012). Clinical utility of a microbubbleenhancing contrast (“SonoVue”) in treatment of uterine fibroids with high intensity focused ultrasound: a retrospective study. *Eur J Radiol* 81:3832–3838

Pinto I, Chimeno P, Romo A, Paúl L, Haya J, de la Cal MA, Bajo J. Uterine fibroids: uterine artery embolization versus abdominal hysterectomy for treatment--a prospective, randomized, and controlled clinical trial. *Radiology*. 2003 Feb;226:425-431. doi: 10.1148/radiol.2262011716. PMID: 12563136

Rabinovici J, David M, Fukunishi H, et al.: Pregnancy outcome after magnetic resonance–guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for conservative treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril* 2010; 93: 199–209

Robboy SJ, Bentley RC, Butnor K, Anderson MC: Pathology and pathophysiology of uterine smooth-muscle tumors. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 779–784

Roberts A. Magnetic resonance-guided focused ultrasound for uterine fibroids. *Semin Intervent Radiol.* 2008; 25:394-405. doi:10.1055/s-0028-1102999

Sentilhes L, Vayssière C, Beucher G, et al.: Delivery for women with a previous cesarean: guidelines for clinical practice from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 170: 25–32

Seshadri S, El-Toukhy T, Douiri A, Jayaprakasan K, Khalaf Y. Diagnostic accuracy of saline infusion sonography in the evaluation of uterine cavity abnormalities prior to assisted reproductive techniques: a systematic review and meta-analyses. *Hum Reprod Update* 2015;21: 262–274

Shaw A, ter Haar G. Requirements for Measurement Standards in HIFU Fields. NPL Report DQL AC015. National Physics Laboratory 2006

Spies JB, Coyne K, Guaou Guaou N, Boyle D, Skyrnarz-Murphy K, Gonzalves SM. The UFS-QOL, a new disease-specific symptom and health related quality of life questionnaire for leiomyomata. *Obstet Gynecol.* 2002 Feb;99: 290-300

Stewart EA: Uterine fibroids. *Lancet* 2001; 357: 293–298

Stewart, EA. "Clinical practice. Uterine fibroids." *The New England Journal of Medicine* 372, no. 17 (2015): 1646-1655

Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R (2017) Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology Gynecologic Oncology* 124: 1501–1512

Swe TT, Onitsuka H, Kawamoto K, et al. Uterine leiomyoma: correlation between signal intensity on magnetic resonance imaging and pathologic characteristics. *Radiat Med* 1992; 10: 235-242

Yoo EH, Lee PI, Huh CY, Kim DH, Lee BS, Lee JK, Kim D: Predictors of leiomyoma recurrence after laparoscopic myomectomy; *J Minim Invasive Gynecol*. 2007 Nov-Dec; 14: 690-697

Yin N, Hu L, Xiao ZB, Liu C, Chen WZ, Roberts N, Chen JY, Wang ZB. Factors influencing thermal injury to skin and abdominal wall structures in HIFU ablation of uterine fibroids. *Int J Hyperthermia*. 2018 Dec;34:1298-1303. doi: 10.1080/02656736.2018.1433880. Epub 2018 Mar 5. PMID: 29506421

Verpalen, I.M., de Boer, J.P., Linstra, M. *et al*. The Focused Ultrasound Myoma Outcome Study (FUMOS); a retrospective cohort study on long-term outcomes of MR-HIFU therapy. *Eur Radiol* 30, 2473–2482 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06641-7>

Verpalen IM, Anneveldt KJ, Nijholt IM, Schutte JM, Dijkstra JR, Franx A, Bartels LW, Moonen CTW, Edens MA, Boomsma MF. Magnetic resonance-high intensity focused ultrasound (MR-HIFU) therapy of symptomatic uterine fibroids with unrestrictive treatment protocols: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2019 Nov;120:108700. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.108700. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31634683

Walker WJ, Pelage JP. Uterine artery embolisation for symptomatic fibroids: clinical results in 400 women with imaging follow up. *BJOG*. 2002 Nov;109(11):1262-72. doi: 10.1046/j.1471-0528.2002.01449.x. PMID: 12452465

Wang W, Liu WY, Zhou JM, Xu JM, Gai LH, Huang CJ. High intensity focused ultrasound treatment for symptomatic uterine fibroids: Preliminary results. *Zhong hua Chao Sheng Ying Xiang Xue Za Zhi* 2002; 11: 161–163

Wang Y, Wang ZB, Xu YH. Efficacy, Efficiency, and Safety of Magnetic Resonance-Guided High-Intensity Focused Ultrasound for Ablation of Uterine Fibroids: Comparison with Ultrasound-Guided Method. *Korean journal of radiology: official journal of the Korean Radiological Society*. 2018;19: 724-732

WHOQOL Measuring Quality of Life. World Health Organization - Division of Mental Health and Prevention of Substance Abuse, 1997

Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, Armstrong EG, Nisula BC. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med*. 1988 Jul 28;319(4): 189-194

Wu F, Wang ZB, Chen WZ, Wang W, Gui Y, Zhang M, et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of 1038 patients with solid carcinomas in China: An overview. *Ultrason Sono Chem* 2004;11: 149–154

## 9. Danksagung

Am Ende dieser Arbeit möchte ich mich bei meiner Doktormutter, Frau Priv.-Doz. Dr. med. Dr. rer. nat. Milka Marinova für die umfangreiche Unterstützung und unermüdliche Hilfsbereitschaft bedanken. Ohne ihre Anleitung und Geduld wäre die Umsetzung dieser Arbeit nicht vorstellbar gewesen.

Bedanken möchte ich mich außerdem beim Herrn Prof. Dr. Strunk. Durch sein Fachwissen, seine Erfahrung und Kompetenz hat er mir bei der Erstellung dieser Arbeit sehr geholfen.

Außerdem danke ich auch Herrn Dr. Guido Lüchters für seine exzellente Hilfe bei der Planung und Durchführung der statistischen Arbeit.

Natürlich bedanke ich mich bei allen Patientinnen, die an dieser Studie teilgenommen haben. Durch ihre Bereitschaft, sich auf dieses neue Verfahren einzulassen und regelmäßige Kontrolluntersuchungen wahrzunehmen, wurde diese Studie überhaupt erst ermöglicht.

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Hans H. Schild und Frau Univ.-Prof. Dr. med. Ulrike Attenberger danke ich für die Möglichkeit ein Teil der Radiologischen Klinik des Universitätsklinikums Bonn zu sein und hier meine Dissertation anfertigen zu können.

Tief verbunden und dankbar bin ich meiner Frau Lene, ohne deren mühevollen Geduld und liebevolles Verständnis diese Arbeit niemals hätte gelingen können. Die mehrfache Durchsicht dieser Arbeit, ihre kritischen Betrachtungen und Anmerkungen, vor allem aber ihre moralische Unterstützung und der menschliche Rückhalt, haben mir Kraft zur Vollbringung meiner Dissertation gegeben.

Zuletzt geht ein großer Dank an meine Familie, vor allem an meine Eltern Elena und Jurij, mein Bruder Jurij und meine verstorbenen Omas Dina und Ludmila, die mich stets vorbehaltlos unterstützt haben und ohne die mein bisheriger Lebensweg in dieser Weise nicht möglich gewesen wäre.