

Aus dem  
Department für Frauengesundheit Tübingen  
Forschungsinstitut für Frauengesundheit

**Klinische Charakteristika von Patientinnen mit  
Uterus myomatosus und Adenomyosis uteri**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Ganz, Antje**

**2025**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. F. A. Taran

2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. H. B. Sturm

Tag der Disputation: 06.03.2025

**Für meine Familie**

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	VII
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	X
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	XIII
<b>1 Einleitung</b> .....	1
1.1 Uterus myomatosus und Adenomyosis uteri .....	1
1.1.1 Uterus myomatosus (UM) .....	1
1.1.2 Adenomyosis uteri (AU) .....	5
1.1.3 Differenzialdiagnose Uterus myomatosus und Adenomyosis uteri .....	8
1.1.4 Therapieoptionen bei Uterus myomatosus und Adenomyosis uteri .....	11
1.2 Assoziation von Uterus myomatosus und Adenomyosis uteri .....	16
1.3 Zielsetzung der Arbeit .....	17
<b>2 Material und Methoden</b> .....	19
2.1 Studiendesign und Ethikvotum .....	19
2.2 Patientenkollektiv und Studienkriterien (Ein- und Ausschluss) .....	19
2.3 Datenerhebung .....	20
2.3.1 Patientenakten .....	20
2.3.2 Fragebogen .....	22
2.4 Diagnostik und Therapie .....	23
2.4.1 Präoperative Diagnostik und Aufklärung .....	23
2.4.2 Operatives Vorgehen .....	24
2.4.3 Postoperatives Vorgehen .....	27
2.5 Datenerfassung .....	27
2.6 Statistische Auswertung .....	28
<b>3 Ergebnisse</b> .....	31
3.1 Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen .....	31
3.2 Klinische Charakteristika der Studienkohorten .....	35
3.3 Reproduktive Merkmale .....	37

3.4	Voroperationen .....	40
3.5	Präoperative Symptomatik.....	42
3.5.1	Präoperative Symptomatik von Frauen mit UM im Vergleich zu Frauen mit UM und koexistenter AU .....	42
3.5.2	Präoperative Symptomatik von Frauen mit UM im Vergleich zu Frauen mit AU .....	58
3.6	Postoperative Symptomatik .....	61
3.6.1	Unterleibsschmerzen während der Regelblutung (Dysmenorrhoe) .....	61
3.6.2	Unterleibsschmerzen zwischen den Regelblutungen.....	62
3.6.3	Blutungsunregelmäßigkeiten (Metrorrhagien) .....	64
3.6.4	Verstärkte Regelblutung (Hypermenorrhoe).....	65
3.6.5	Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie) .....	66
3.6.6	Probleme beim Wasserlassen.....	67
3.7	Identifikation von prognostischen Parametern für das Auftreten einer Adenomyosis uteri bei Patientinnen mit Uterus myomatosus .....	68
3.7.1	Zusammenhänge zwischen den Merkmalen (Korrelationsanalyse nach Spearman) .....	69
3.7.2	Stepwise-Selection.....	71
3.7.3	Regressionsmodell für das zusätzliche Auftreten einer Adenomyosis uteri.....	71
3.7.4	Modellevaluation .....	73
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>74</b>
4.1	Präoperative Symptomatik.....	85
4.2	Postoperative Symptomatik .....	94
4.3	Fazit.....	95
4.4	Schwächen und Stärken der Studie.....	96
4.5	Ausblick .....	98
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>100</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>102</b>
<b>7</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>110</b>
<b>8</b>	<b>Erklärungen zum Eigenanteil</b> .....	<b>123</b>
<b>9</b>	<b>Veröffentlichungen</b> .....	<b>125</b>

---

**Danksagung**..... 126

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1:</b>	Auswahl der Patientinnen für die Vergleichsstudie Uterus myomatosus mit (UM + AU) und ohne (UM) koexistente Adenomyosis uteri .....	33
<b>Abb. 2:</b>	Auswahl der Patientinnen für die Vergleichsstudie Uterus myomatosus (UM) vs. Adenomyosis uteri (AU) .....	34
<b>Abb. 3:</b>	Subjektive Beurteilung der Stärke der Regelblutung (5-stufige Likert-Skala von "gar nicht" bis "sehr stark") der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U <sub>1</sub> , links) und mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA, rechts) in Prozent. 43	
<b>Abb. 4:</b>	Subjektive Beurteilung der Stärke des Koagelabgangs (5-stufige Likert-Skala von "gar nicht" bis "sehr stark") der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U <sub>1</sub> , links) und mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA, rechts) in Prozent. 45	
<b>Abb. 5:</b>	Subjektive Beurteilung der Stärke der Schwankungen in der Dauer der Regelblutung (5-stufige Likert-Skala von "gar nicht" bis "sehr stark") der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U <sub>1</sub> , links) und mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA, rechts) in Prozent .....	46
<b>Abb. 6:</b>	Subjektive Beurteilung der Stärke der Schwankungen in der Dauer des Menstruationszyklus (5-stufige Likert-Skala von "gar nicht" bis "sehr stark") der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U <sub>1</sub> , links) und mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA, rechts) in Prozent .....	47
<b>Abb. 7:</b>	Subjektive Beurteilung der Stärke der Unterbauchschmerzen (5-stufige Likert-Skala von "gar nicht" bis "sehr stark") der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U <sub>1</sub> , links) und mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA, rechts) in Prozent.....	49
<b>Abb. 8:</b>	Subjektive Beurteilung der Skala der Stärke der Unterbauchschmerzen (5-stufige Likert-Skala von "gar nicht" bis "sehr stark") der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U <sub>1</sub> , links) und mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA, rechts) in Prozent .....	50
<b>Abb. 9:</b>	Subjektive Beurteilung der Stärke der Schmierblutungen (5-stufige Likert-Skala von "gar nicht" bis "sehr stark") der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U <sub>1</sub> , links) und mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA, rechts) in Prozent. 51	

<b>Abb. 10:</b> Subjektive Beurteilung der Stärke der Zwischenblutungen (5-stufige Likert-Skala von "gar nicht" bis "sehr stark") der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U <sub>1</sub> , links) und mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA, rechts) in Prozent.....	52
<b>Abb. 11:</b> Subjektive Beurteilung der Stärke Druck- und Engegefühls im Unterbauch (5-stufige Likert-Skala von "gar nicht" bis "sehr stark") der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U <sub>1</sub> , links) und mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA, rechts) in Prozent .....	53
<b>Abb. 12:</b> Subjektive Beurteilung der Häufigkeit des Wasserlassens am Tag (5-stufige Likert-Skala von "gar nicht" bis "sehr stark") der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U <sub>1</sub> , links) und mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA, rechts) in Prozent.....	55
<b>Abb. 13:</b> Subjektive Beurteilung der Häufigkeit des Wasserlassens in der Nacht (5-stufige Likert-Skala von "gar nicht" bis "sehr stark") der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U <sub>1</sub> , links) und mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA, rechts) in Prozent.....	56
<b>Abb. 14:</b> Subjektive Beurteilung der Stärke der Müdigkeit (5-stufige Likert-Skala von "gar nicht" bis "sehr stark") der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U <sub>1</sub> , links) und mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA, rechts) in Prozent.....	57
<b>Abb. 15:</b> Subjektive Beurteilung der Stärke der Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (5-stufige Likert-Skala von "gar nicht" bis "sehr stark") der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U <sub>1</sub> , links) und mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA, rechts) in Prozent .....	58
<b>Abb. 16:</b> Präoperative Symptome der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U <sub>2</sub> ), oder Adenomyosis uteri (Gruppe A) der Folgestudie .	59
<b>Abb. 17:</b> Postoperatives Auftreten und Ausmaß von Dysmenorrhöen bei Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U <sub>2</sub> , links) und mit Adenomyosis uteri (Gruppe A, rechts) im Vergleich zum präoperativen Status (Anteil der Antwortgruppen in %).....	62
<b>Abb. 18:</b> Postoperatives Auftreten und Ausmaß von diffusen Unterleibsschmerzen zwischen den Regelblutungen der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U <sub>2</sub> , links) und Adenomyosis uteri (Gruppe A, rechts) im Vergleich zum präoperativen Status (Anteil der Antwortgruppen in %).....	63

- Abb. 19:** Postoperatives Auftreten und Ausmaß von Blutungsunregelmäßigkeiten der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U<sub>2</sub>, links) und mit Adenomyosis uteri (Gruppe A, rechts) im Vergleich zu vorher (absolute Anzahl/ Anteil in den jeweiligen Gruppen in %)..... 64
- Abb. 20:** Postoperatives Auftreten und Ausmaß von Hypermenorrhoeen der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U<sub>2</sub>, links) und mit Adenomyosis uteri (Gruppe A, rechts) im Vergleich zum präoperativen Status (Anteil der Antwortgruppen in %)..... 65
- Abb. 21:** Postoperatives Auftreten und Ausmaß von Dyspareunien der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U<sub>2</sub>, links) und mit Adenomyosis uteri (Gruppe A, rechts) im Vergleich zum präoperativen Status (Anteil der Antwortgruppen in %)..... 66
- Abb. 22:** Postoperatives Auftreten und Ausmaß der Probleme beim Wasserlassen der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U<sub>2</sub>, links) und Adenomyosis uteri (Gruppe A, rechts) im Vergleich zum präoperativen Status (Anteil der Antwortgruppen in %)..... 68

## Tabellenverzeichnis

<b>Tab. 1:</b>	Verteilung ausgewählter klinischer Merkmale der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U <sub>1</sub> ), mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA) sowie der Gesamtkohorte .....	35
<b>Tab. 2:</b>	Verteilung ausgewählter klinischer Merkmale der Patientinnen mit Uterusmyomatosus (Gruppe U <sub>2</sub> ), mit Adenomyosis uteri (Gruppe A) sowie der Gesamtkohorte .....	35
<b>Tab. 3:</b>	Reproduktive Merkmale der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U <sub>1</sub> ), mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA) und der Gesamtkohorte.....	38
<b>Tab. 4:</b>	Reproduktive Merkmale der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U <sub>2</sub> ), mit Adenomyosis uteri (Gruppe A) und der Gesamtkohorte .....	38
<b>Tab. 5:</b>	Verteilung ausgewählter klinischer Merkmale der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U <sub>2</sub> ) oder Adenomyosis uteri (Gruppe A) sowie der Gesamtkohorte .....	41
<b>Tab. 6:</b>	Subjektive Bewertung der Stärke der Regelblutung der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U <sub>1</sub> ), mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA) und der Gesamtkohorte (absolute Anzahl/ Anteil in den jeweiligen Gruppen in %) .....	43
<b>Tab. 7:</b>	Subjektive Bewertung der Stärke des Koagelabgangs während der Regelblutung der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U <sub>1</sub> ), mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA) sowie der Gesamtkohorte (absolute Anzahl/ Anteil in den jeweiligen Gruppen in %).....	44
<b>Tab. 8:</b>	Subjektive Bewertung der Schwankungen der Dauer der Regelblutung der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U <sub>1</sub> ), mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA) sowie der Gesamtkohorte (absolute Anzahl/ Anteil in den jeweiligen Gruppen in %).....	45
<b>Tab. 9:</b>	Subjektive Bewertung der Schwankungen der Dauer des Menstruationszyklus der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U <sub>1</sub> ), mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA) sowie der Gesamtkohorte (absolute Anzahl/ Anteil in den jeweiligen Gruppen in %).....	47
<b>Tab. 10:</b>	Subjektive Bewertung der Stärke der Unterleibsschmerzen während der Regelblutung der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U <sub>1</sub> ), mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA) sowie der Gesamtkohorte (absolute Anzahl/ Anteil in den jeweiligen Gruppen in %).....	48

<b>Tab. 11:</b>	Subjektive Bewertung der Stärke der Unterbauchschmerzen zwischen den Regelblutungen der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U <sub>1</sub> ), mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA) sowie der Gesamtkohorte (absolute Anzahl/ Anteil in den jeweiligen Gruppen in %) .....	49
<b>Tab. 12:</b>	Subjektive Bewertung der Stärke der Schmierblutungen der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U <sub>1</sub> ), mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA) sowie der Gesamtkohorte (absolute Anzahl/ Anteil in den jeweiligen Gruppen in %) .....	51
<b>Tab. 13:</b>	Subjektive Bewertung des Auftretens von Zwischenblutungen der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U <sub>1</sub> ), mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA) sowie der Gesamtkohorte (absolute Anzahl/ Anteil in den jeweiligen Gruppen in %) .....	52
<b>Tab. 14:</b>	Subjektive Bewertung der Stärke von Druck- oder Engegefühl der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U <sub>1</sub> ), mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA) sowie der Gesamtkohorte (absolute Anzahl/ Anteil in den jeweiligen Gruppen in %) .....	53
<b>Tab. 15:</b>	Subjektive Bewertung der Häufigkeit des Wasserlassens am Tag der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U <sub>1</sub> ), mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA) sowie der Gesamtkohorte (absolute Anzahl/ Anteil in den jeweiligen Gruppen in %) .....	54
<b>Tab. 16:</b>	Subjektive Bewertung der Häufigkeit des Wasserlassens in der Nacht der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U <sub>1</sub> ), mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA) sowie der Gesamtkohorte (absolute Anzahl/ Anteil in den jeweiligen Gruppen in %) .....	55
<b>Tab. 17:</b>	Subjektive Bewertung der Stärke der Müdigkeit der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U <sub>1</sub> ), mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA) sowie der Gesamtkohorte (absolute Anzahl/ Anteil in den jeweiligen Gruppen in %) .....	56
<b>Tab. 18:</b>	Subjektive Bewertung der Schmerzen beim Geschlechtsverkehr der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U <sub>1</sub> ), mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA) sowie der Gesamtkohorte (absolute Anzahl/ Anteil in den jeweiligen Gruppen in %) .....	57
<b>Tab. 19:</b>	Präoperative Symptome der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U <sub>2</sub> ) oder Adenomyosis uteri (Gruppe A) und der Gesamtkohorte aus Studie 2 .....	59

<b>Tab. 20:</b>	Postoperatives Auftreten und Ausmaß der Dysmenorrhoe bei Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U <sub>2</sub> ), oder Adenomyosis uteri (Gruppe A) sowie der Gesamtkohorte (absolute Anzahl/ Anteil in den jeweiligen Gruppen in %) .....	61
<b>Tab. 21:</b>	Postoperatives Auftreten und Ausmaß von diffusen Unterleibsschmerzen zwischen den Regelblutungen der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U <sub>2</sub> ) oder mit Adenomyosis uteri (Gruppe A) sowie der Gesamtkohorte (absolute Anzahl/ Anteil in den jeweiligen Gruppen in %) .....	63
<b>Tab. 22:</b>	Postoperatives Auftreten von Blutungsunregelmäßigkeiten der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U <sub>2</sub> ) oder Adenomyosis uteri (Gruppe A) sowie der Gesamtkohorte (absolute Anzahl/ Anteil in den jeweiligen Gruppen in %) .....	64
<b>Tab. 23:</b>	Postoperatives Auftreten von Hypermenorrhoe der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U <sub>2</sub> ) oder Adenomyosis uteri (Gruppe A) sowie der Gesamtkohorte (absolute Anzahl/ Anteil in den jeweiligen Gruppen in %).....	65
<b>Tab. 24:</b>	Postoperatives Auftreten von Dyspareunie der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U <sub>2</sub> ) oder Adenomyosis uteri (Gruppe A) sowie der Gesamtkohorte (absolute Anzahl/ Anteil in den jeweiligen Gruppen in %).....	66
<b>Tab. 25:</b>	Postoperatives Auftreten von Problemen beim Wasserlassen der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U <sub>2</sub> ) oder Adenomyosis uteri (Gruppe A) sowie der Gesamtkohorte (absolute Anzahl/ Anteil in den jeweiligen Gruppen in %) .....	67
<b>Tab. 26:</b>	Korrelationskoeffizient nach Spearman ( $r_s$ ) reproduktiver Merkmale.....	69
<b>Tab. 27:</b>	Korrelationskoeffizienten nach Spearman ( $r_s$ ) ausgewählter präoperativer Symptome .....	70
<b>Tab. 28:</b>	Regressionsmodell für das zusätzliche Auftreten einer Adenomyosis uteri bei Patientinnen mit Uterus myomatosus.....	72

## Abkürzungsverzeichnis

AU .....	Adenomyosis uteri
BMI .....	Body Mass Index
CT .....	Computertomografie
FIGO .....	Internationale Föderation für Gynäkologie und Geburtshilfe
GnRH .....	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HPV .....	Humanes Papilloma Virus
LSH .....	laparoskopisch suprazervikale Hysterektomie
MRT .....	Magnetresonanztomografie
MW .....	Mittelwert
n .....	Größe der Grundgesamtheit
OP .....	Operation
OR .....	Odds-Ratio
PAP .....	Papanicolaou
QoL .....	Quality of life
$r_s$ .....	Korrelationskoeffizient nach Spearman
SD .....	Standardabweichung
TLH .....	totale laparoskopische Hysterektomie
TVUS .....	transvaginaler Ultraschall
UFS-QoL .....	Uterine-Fibroma-Symptoms-Quality-of-Life
UM .....	Uterus myomatosus

# 1 Einleitung

## 1.1 Uterus myomatosus und Adenomyosis uteri

### 1.1.1 Uterus myomatosus (UM)

Bei einem UM handelt es sich um eine durch multiple Uterusmyome vergrößerte Gebärmutter. Uterusmyome bzw. Leiomyome des Uterus (1–3) werden bezugnehmend auf ihre Pathogenese auch als Fibroide, Fibromyome, Leiomyofibrome oder Fibroleiomyome bezeichnet (4). Diese benignen monoklonalen Tumoren der Gebärmutter entstehen aus den glatten Muskelzellen des uterinen Myometriums und bestehen zu einem großen Anteil aus Kollagenfasern (1–3, 5, 7, 8).

#### ***Epidemiologie***

Leiomyome sind die häufigsten soliden Tumoren des Beckens bei Frauen im gebärfähigen Alter (1, 4, 9–11). Die Inzidenz nimmt mit dem Alter nach dem 30. Lebensjahr kontinuierlich zu und erreicht ihren Höhepunkt kurz vor der Menopause (1, 12, 13). Die Inzidenzangaben schwanken in den verschiedenen Erhebungen in Abhängigkeit von der Population und den Diagnosemethoden zwischen 5,4 % und 77 % (1, 9, 11, 14). Bei ca. ein Drittel der kaukasischen Frauen werden Myome symptomatisch und damit klinisch nachweisbar; ein Drittel der Betroffenen muss sich einer medizinischen Behandlung unterziehen (1, 2, 5, 11). In einer Studie mit 100 Hysterektomien verschiedener Indikationen konnten in 77 % der Fälle Uterusmyome diagnostiziert werden (15). Die Prävalenz dieser Erkrankung wird aufgrund eines hohen Anteils asymptomatischer Patientinnen wahrscheinlich unterschätzt (2, 11).

Schwarze Frauen erkranken signifikant häufiger (1, 3, 5–7, 9, 11, 13, 16, 17), früher (1, 5, 17) und schwerer (3, 5, 6, 16) an Leiomyomen als kaukasische Frauen oder Frauen anderer Ethnizität (11).

#### ***Ätiopathogenese***

Die Ursachen für die Entstehung von Myomen sind nicht vollständig geklärt (5, 7, 9, 18, 19). Die Beobachtungen, dass Myome bei präpubertären Mädchen äußerst

selten vorkommen (1, 9), während der reproduktiven Phase der Frau in der Inzidenz zunehmen, einen prämenopausalen Häufigkeitsgipfel aufweisen und sich nach der Menopause zurückbilden, sind auf das Steroidhormon-abhängige Wachstum von Myomen zurückzuführen (1, 3–5, 7, 9, 14). Myome besitzen eine erhöhte Anzahl von Östrogen- und Progesteron-Rezeptoren, reagieren verstärkt auf gonadale Hormone und unterliegen deren lebenszyklusbedingten Veränderungen (4, 5, 9). Dieser Zusammenhang wurde durch Studien bekräftigt, in denen ein Myom-Wachstum bei Patientinnen mit einer postmenopausalen Hormontherapie beobachtet wurde (1, 5). Leiomyome zeigen zudem einen veränderten Östrogen-Stoffwechsel, einschließlich erhöhter Aromatase-Spiegel. Dieses Enzym spielt bei der lokalen Östrogen-Produktion eine Rolle (3, 9). Eine frühe Menarche und Fettleibigkeit führen durch die erhöhte Östrogen-Exposition zu einem erhöhten Risiko für Myome (3, 9). Parameter, die den Östrogen-Spiegel senken (z. B. Parität, Zigarettenkonsum), verringern dagegen das Erkrankungsrisiko um bis zu 50 % (9). Ein Zusammenhang von Myomen mit oral verabreichten Hormonen ist umstritten. Niedrig dosierte Pillen scheinen bei den meisten Frauen kein Myom-Wachstum zu induzieren, Progestine können das Entstehungsrisiko verringern (9).

Des Weiteren spielen bei der Tumorbildung und dem Tumorwachstum an fibrotischen und angiogenen Prozessen beteiligte Wachstumsfaktoren eine Rolle (3–5, 7). Abnormalitäten der angiogenen Wachstumsfaktoren, der Uterusgefäße sowie der Funktion und Struktur des Endometriums sind ursächlich für Myombedingte Blutungen (1, 4, 5, 9).

Zwillings- und Familienstudien deuten auf eine genetische Prädisposition bei Myomen hin (7). Frauen mit einer positiven Familienanamnese haben ein bis zu 3,5-fach erhöhtes Risiko ebenfalls an Myomen zu erkranken (3–5, 9).

Die maligne Transformation von Myomen zu Sarkomen ist äußerst selten (3–5, 10). In mehreren Studien lag die Wahrscheinlichkeit für bösartige Veränderungen bei Myomen unter 0,5 %. Bei Berücksichtigung der asymptomatischen und nicht behandlungsbedürftigen Myom-Patientinnen läge der tatsächliche Wert noch

deutlich niedriger (4). Warnsignale für eine Transformation sind schnell wachsende Myome bei Frauen nach der Menopause (9), bei einer mehr als 5 Jahre andauernden Tamoxifen-Therapie und/ oder bei einer Beckenbestrahlung in der Vorgeschichte. Dies gilt insbesondere dann, wenn die Raumforderungen nicht oder nur schlecht auf eine Therapie mit Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten (GnRH-Agonisten) ansprechen (10).

### **Formen und Lokalisation**

Uterusmyome besitzen eine meist kugelige Konfiguration mit einem Durchmesser von wenigen Millimetern bis zu mehreren Zentimetern. Die häufig multipel auftretenden Myome liegen in der Regel im Cavum uteri. Das Klassifikationssystem der Internationalen Föderation für Gynäkologie und Geburtshilfe (FIGO) teilt Myome anhand ihrer Lokalisation und Wachstumsrichtung ein: (1)

- **Intramurale Myome (FIGO-Typ 3, 4, 5)** sind die häufigste Erscheinungsform. Die in der Gebärmutterwand liegenden Myome können bei Wachstum den Uterus nach innen ins Cavum oder nach außen ins kleine Becken hinein verformen. Manchmal erstrecken sie sich transmural von der Serosa bis zur Mukosa.
- **Submuköse Myome (FIGO-Typ 0, 1, 2)** sind die seltenste Myom-Form. Sie entstehen direkt unterhalb des Endometriums und können ins Cavum uteri ragen.
- **Subserosale Myome (FIGO-Typ 6, 7)** befinden sich nahe der Gebärmutteroberfläche (Serosa). Sie können gestielt sein oder intraligamentär liegen.
- **Zervikale Myome (FIGO-Typ 8)** sind im Gebärmutterhals lokalisiert

### **Symptomatik**

Myome verursachen häufig (in bis zu 30 % der Fälle) keine Symptome (1, 2, 4, 5, 7, 9, 14, 16), können jedoch auch für schwere und chronische Beschwerden verantwortlich sein (2). Die Beeinträchtigungen hängen insbesondere von der Lage (1, 5), der Größe und der Anzahl der Myome ab (12, 20). Das mit Abstand häufigste und damit als erkrankungsspezifisch geltende Symptom ist eine verlängerte und verstärkte Menstruationsblutung (Menorrhagie, Hypermenorrhoe), die

mit einer Anämie und daraus folgenden Müdigkeit sowie Leistungsminderung der Patientin einhergehen kann (1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 14, 16, 19, 21). Ob diese Symptome bei submukösen (5, 19) oder intramuralen Myomen (1, 14) häufiger auftreten oder nicht (9), wird kontrovers diskutiert. Daneben treten bei Myomen auch Dysmenorrhöen auf (1, 2, 19). Nach einer aktuellen Studie von Foth et al. geben Patientinnen die schmerzhafte Menstruation (28,2 %) nach einer starken Menstruationsblutung als zweithäufigstes Symptom an (12). Andere Autoren sehen keinen Zusammenhang zwischen einer Dysmenorrhöe und Myomen (4, 5, 9). Auch das Auftreten von intermenstruellen Blutungen als Folge von Myomen wird gegensätzlich beurteilt (5, 12).

Weitere Symptome resultieren aus der komprimierenden Wirkung mehrerer (Bulk) oder einzelner großer Myome auf ihre Umgebung. Dazu zählen ein allgemeiner Druck (4, 7–9, 16, 21), intermenstruelle Schmerzen im Becken (2, 5, 7, 8, 11, 12, 16, 21) sowie ein schmerzhafter Geschlechtsverkehr (Dyspareunie) (1, 2, 11, 12). Ein akuter Schmerz bei Myom-Patientinnen gilt als Warnsignal für seltene Komplikationen; in dieser Situation müssen die Torsion eines gestielten Myoms, die Myom-Degeneration (1, 5, 14) oder eine zervikale Dilatation eines submukösen Myoms ausgeschlossen werden (4). Weitere Gefahren sind die septische Nekrose oder der Abgang eines gestielten intrakavitären Myoms durch den Zervikalkanal durch Stielabriss mit Verblutungsgefahr (Myoma in statu nascendi) (14).

Bei Kompression der Blase kann es zu Harnwegssymptomen (2, 5, 8, 9, 14, 16, 21) wie häufigem Harndrang, Blasenentleerungsstörungen bis hin zur Harnstauung kommen (1, 4, 5, 11). Als Darmsymptomatik treten am häufigsten Obstipationsbeschwerden (1, 2, 5, 8, 9, 11, 14) und seltener Tenesmen oder Ileus-Problematiken auf (4, 9). Auch eine Hydronephrose (eher rechts) mit Flankenschmerzen bei Ureter-Kompression (1, 4, 9) oder ein „Vena-cava-Syndrom“ einschließlich eines erhöhten Thrombembolie-Risikos sind möglich (1).

Die Auswirkungen von Myomen auf die Fertilität und Schwangerschaft sind umstritten (9). Bei der Gebärmutterhöhle verformenden, submukösen Myomen wird

ein negativer Effekt auf die Empfängnis (2–5, 7, 9, 19) und ein erhöhtes Fehlgeburtsrisiko (4, 11, 14, 19) vermutet. Auch ein Zusammenhang mit einer vorzeitigen Plazentalösung, einem eingeschränkten fetalen Wachstum sowie mit vorzeitigen Wehen und einer Frühgeburt wird diskutiert (1, 2). Myome können ein Hindernis während des Geburtsvorganges darstellen (2, 11, 14) und die In-Vitro-Fertilisation behindern (4).

### **1.1.2 Adenomyosis uteri (AU)**

Die AU ist eine benigne Gebärmuttererkrankung, die durch das Vorhandensein von Endometrium-Drüsen und Stroma im Myometrium des Uterus gekennzeichnet ist (6, 8, 16, 18, 22–33). Das ektope Endometrium-Gewebe führt zu einer reaktiven Hypertrophie und Hyperplasie des umgebenden Myometriums (6, 8, 21, 22, 24, 33) und somit zu einer Vergrößerung der Gebärmutter (23, 24, 33).

#### ***Epidemiologie***

Die AU-Diagnostik stellt auch heute noch eine Herausforderung dar; verlässliche Angabe zur Inzidenz dieser Erkrankung gibt es kaum (18, 23, 27, 28, 32, 33). Früher war eine AU-Diagnose nur durch die mikroskopische Beurteilung von Hysterektomie- oder Autopsie-Präparaten möglich (18, 23, 32–34). Auch aktuell führen unterschiedliche diagnostische Kriterien (30, 32) in der Bildgebung und histologischen Beurteilung zu differenten Angaben bezüglich der Inzidenz (27, 28, 34–36). Die Inzidenz auf der Basis histologischer Analysen variiert stark und liegt in Abhängigkeit von der untersuchten Population zwischen 5 und 70 % (18, 25, 26, 28, 33, 35–37), im Mittel zwischen 20 und 30 % (1, 18, 23, 28, 34). Diverse Studien belegen, dass die AU ähnlich wie die Myom-Erkrankung vorwiegend Multipara (18, 25–27, 31, 36, 38, 39) zwischen dem 35. und 50. Lebensjahr betrifft (18, 22, 24–27, 31, 39), einen prämenopausalen Häufigkeitsgipfel zeigt (18, 25, 26, 39) und postmenopausal nur selten vorkommt (25, 27).

Da eine Hysterektomie überwiegend bei Frauen in ihren späten reproduktiven Jahren durchgeführt wird, fehlen Berichte über das Vorkommen der AU bei jün-

geren Frauen weitgehend (23, 27, 28, 32). Mit der Verbesserung der bildgebenden Diagnostik in den vergangenen Jahren wird die AU-Diagnose insgesamt häufiger (34) und zunehmend auch bei jüngeren Frauen gestellt (18, 23, 33).

### **Ätiopathogenese**

Die genaue Pathogenese der AU ist bislang unerforscht (8, 22, 23, 25, 28, 35, 38); unklar ist auch, ob es sich um eine eigenständige Erkrankung handelt (23, 34). Einige Autoren halten die AU für einen Subtyp der Endometriose (Endometriosis uteri interna) (20, 31), andere erkennen sie als eine von der Endometriose unterscheidbare Erkrankung (8, 24, 25, 27, 33, 34, 37) mit pathogenetischen Gemeinsamkeiten an (26, 32). Die AU tritt in bis zu 90 % der Fälle gemeinsam mit anderen Beckenpathologien auf (1, 23, 25, 26, 30, 39), was für die Existenz gemeinsamer pathogenetischer Elemente spricht (23, 26). Besonders häufig wird die AU zusammen mit einer Endometriose (22–26, 30, 32, 34, 39) und mit Myomen (16, 18, 21–23, 25–27, 39) diagnostiziert. Weiterhin wird eine Assoziation mit dem seltenen, meist hormonsensitiven Endometriumkarzinom (25, 39) beobachtet.

Aktuell existieren verschiedene Theorien zur Entstehung der AU. Laut der verbreiteten Invaginationshypothese kommt es durch die Einstülpung des Endometriums in das degenerative oder geschädigte Myometrium zu ektopen Inseln aus Endometrium-Gewebe in der Muskelschicht der Gebärmutter (23, 25). Möglicherweise wird die Invagination u. a. durch eine Schädigung der Endometrium-Myometrium-Grenze (8, 28, 35) durch mechanische Reize bzw. Traumata (Schwangerschaft, Inzision, Myom-Entwicklung) (8, 23, 28, 34, 35) oder durch bestimmte Enzyme (25) begünstigt. Darüber hinaus sind eine Hyper- oder Dysperistaltik des Uterus (22, 32) sowie ein erhöhter intrauteriner Druck mögliche Ursachen für die Gewebedislokation (22). Laut einer Alternativhypothese entsteht das ektipe Endometrium-Gewebe entlang des intramyometrialen Lymphsystems (25, 35), dessen Elemente eine wesentliche Rolle in der Ätiologie spielen sollen (34). Die dritte Theorie geht davon aus, dass sich das ektipe Gewebe durch Metaplasie de novo aus Müllerschen Resten entwickelt (23, 25). Des Weiteren werden eine defekte

Angiogenese (23, 34) oder dysregulierte Wachstumsfaktoren (23) als mögliche Ursachen für die Implantation diskutiert (23, 34).

Das häufige Vorkommen der Erkrankung bei gebärfähigen Frauen, die an den Menstruationszyklus gebundene Symptomatik sowie der Therapieerfolg von Hormonpräparaten unterstreichen die Rolle der Steroidhormone (26, 28, 32), insbesondere von Östrogen (26, 35), bei der Krankheitsentstehung. Die AU-Herde exprimieren Östrogen- (25), Progesteron- und Androgen-Rezeptoren (26) sowie das Enzym Aromatase (23) (siehe Kapitel 1.1.1). Das vom AU-Gewebe selbst produzierte und das im Kreislauf zirkulierende Östrogen stimuliert das Wachstum der ektopen Inseln (26, 33). Auch eine Beteiligung der hypophysären Hormone Prolaktin (35) und follikelstimulierendes Hormon (FSH) an der Pathogenese wird diskutiert (8, 23). Die Ursache für die Myometrium-Hypertrophie bzw. -Hyperplasie, die das Drüsengewebe bei der AU umgibt, ist nicht bekannt (25). Aktuelle Studien belegen eine Assoziation der Erkrankung mit verschiedenen Mutationen (26, 34).

### ***Formen, Lokalisation und Erscheinungsbild***

Das ektope Endometrium-Gewebe bei der AU kann diffus im gesamten Myometrium verteilt (20, 21, 23, 25, 26, 28, 30) oder auf einzelne Areale (Adenomyome) begrenzt sein (21, 23, 25, 28, 30). Eine diffuse Verteilung der Herde bedingt eine gleichmäßige Vergrößerung der Gebärmutter, die sich bei der Palpation sumpfig tastet (1, 20, 23). Der Zustand des Uterus ähnelt dem während einer Schwangerschaft. Das Gewicht des AU-Uterus beträgt durchschnittlich 80–200 g (23). Die uterine Muskelschicht ist verdickt (20) und weist in der mikroskopischen Untersuchung zystische, häufig hämorrhagisch oder alt-blutig schokoladenfarbene Herde auf (23, 25), die von einer myometrialen hypertrophischen und hyperplastischen Zone umgeben sind (23, 25). Die als Adenomyome bezeichnete noduläre Form der AU ähnelt makroskopisch Leiomyomen (23). Die Prädilektionsstellen der adenomyotischen Läsionen sind unter den Autoren umstritten (28, 30).

### **Symptomatik**

Da AU-Patientinnen häufig Gebärmutter-Komorbiditäten aufweisen, die die Diagnose maskieren können, fällt die Abgrenzung einer erkrankungstypischen Symptomatik schwer (18, 21, 23). Die Beschwerden sind zudem in der Regel unspezifisch (18). Laut einiger Autoren fehlt der AU eine eigene Symptomatik; lediglich die assoziierten Pathologien seien klinisch präsent (25). Ungefähr ein Drittel der AU-Patientinnen ist beschwerdefrei (23, 25, 26, 33, 35, 39). Bei den symptomatischen Patientinnen wird eine Korrelation zwischen der Symptommhäufigkeit und -schwere mit dem Ausmaß (26, 28) und der Eindringtiefe (26, 28, 39) der AU in das Myometrium sowie mit dem Alter (39) der Frau beobachtet (25). Demnach ist die Symptomatik bei tiefer und ausgedehnter AU sowie bei Frauen zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr am stärksten ausgeprägt (25). Die meisten Autoren sind sich einig, dass die Erkrankung mit einer starken (23, 34, 38, 40) und verlängerten Menstruationsblutung (8, 16, 18, 20–23, 25, 26, 28, 30, 34, 35, 39), möglicherweise infolge der vergrößerten Endometrium-Fläche (23, 35) oder der gestörten Kontraktilität des adenomyotisch veränderten Uterus (25, 35), einhergeht. Auch die Vergrößerung der Gebärmutter (20–23, 30) gilt als ein Symptom der Erkrankung. Chronische Unterbauchschmerzen (8, 16, 18, 21, 23, 28, 33, 34) und eine druckdolente (23) Gebärmutter aufgrund von Schwellung und Blutung ektooper endometrialer Inseln (23) treten ebenfalls häufig auf. Viele Autoren zählen die Dysmenorrhoe zu den AU-Hauptsymptomen (8, 16, 18, 20, 21, 22, 25, 26, 30, 33, 35, 38–40), andere werten dieses Symptom als klinische Erscheinung koexistenter Erkrankungen (z. B. Endometriose, Leiomyome) (34). Eine Metrorrhagie (26, 38, 40) und Dyspareunie (26, 28) wird ebenfalls mit der AU in Verbindung gebracht. Ein Zusammenhang der Erkrankung mit Subfertilität, Frühgeburten oder anderen Schwangerschaftskomplikationen ist umstritten (23). Einige Autoren zählen die eingeschränkte Fruchtbarkeit jedoch zu den primären klinischen Präsentationen einer AU (22, 23, 34, 38, 40).

#### **1.1.3 Differenzialdiagnose Uterus myomatosus und Adenomyosis uteri**

Neben einer ausführlichen Anamnese mit besonderem Augenmerk auf das Alter, den reproduktiven Status sowie charakteristische Beschwerden der Patientin (1,

23, 27, 30, 34, 39, 40), die auf das Vorliegen der Erkrankungen hinweisen können, spielt die bimanuelle Untersuchung von Bauch- und Becken (22, 40) eine bedeutende Rolle in der Diagnostik. Eine vergrößerte, bewegliche und feste Gebärmutter mit unregelmäßiger Kontur ist typisch für das Vorliegen von Myomen (1, 5, 9, 10). Im Gegensatz dazu ist der bei der AU meist gleichmäßig vergrößerte Uterus typischerweise weich sumpfig und druckempfindlich tastbar (20, 23, 27, 30, 40). Zervikale und prolabierte submuköse Myome können in der Spekulumuntersuchung diagnostiziert werden (1, 9). Ergänzend sollten Vital- sowie spezifische Laborparameter bestimmt werden. Erniedrigte Hämoglobin-Werte können auf eine verlängerte oder verstärkte Menstruation hinweisen (1). Erhöhte Entzündungs- oder Nierenretentionsparameter lassen einen Rückschluss auf mögliche Komplikationen oder Differenzialdiagnosen zu. Des Weiteren sollte bei gebärfähigen Frauen über die Bestimmung des Serum- oder Urin-Choriongonadotropins (Beta-HCG) eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden (1, 23). Laborchemisch sollten weiter Eisen- und Schilddrüsenparameter, follikelstimulierendes/luteinisierendes Hormon (FSH/LH) sowie Östrogen bestimmt werden (10).

In der modernen Praxis wird die klinische Diagnose des UM mittels transvaginalen Beckenultraschall (TVUS) bestätigt (1, 9, 12). Aufgrund der einfachen Durchführung, guten Zugänglichkeit und Kosteneffektivität (1, 24, 31) bei gleichzeitig hoher Sensitivität für den Nachweis von Myomen (95 bis 100%) ist der TVUS das bildgebende Verfahren der Wahl (1, 4, 10, 31). Verbesserungen bei der Auflösung (30, 32, 34) haben zur Etablierung des TVUS auch in der AU-Diagnostik beigetragen (23, 27, 24, 32, 34, 40). Zuvor war eine Diagnose nur durch die histologische Sicherung im Hysterektomie-Präparat möglich (18, 23, 24, 32). Die diagnostische Sensitivität des TVUS bei der AU liegt laut aktueller Studien für erfahrene Sonologen (34) zwischen 65 und 97 % bei einer Spezifität von 80–98 %. Der sonografische Nachweis von Myometrium-Zysten (27, 30) und eine schlecht definierbare myometriale Heterogenität (18, 30) korrelieren mit der histologischen Kontrolle. Assoziierte Erkrankungen der Gebärmutter, eine stattgehabte Therapie am Uterus (z. B. Endometrium-Ablation oder -Resektion) oder eine Tamoxifen-Therapie (25) können die diagnostische Aussagekraft der TVUS

einschränken (30, 34). Ein ergänzender abdomineller Ultraschall kann bei der Identifikation einer Hydronephrose durch Kompression helfen (4) und die Genauigkeit der Diagnose in Kombination mit dem TVUS erhöhen (30). Submuköse und ins Cavum uteri hineinragende intramurale Myome lassen sich oft besser mittels saliner Infusionssonografie (1) nachweisen. Die Bestimmung des Protrusionsausmaßes ist bei einer geplanten hysteroskopischen Myom-Resektion von zentraler Bedeutung (1). Die klinische Relevanz der Computertomografie (CT) bei der UM- oder AU-Diagnostik und bei deren Abgrenzung zu Malignomen ist gering (1, 4, 10, 23).

Die Magnetresonanztomografie (MRT) ist das effektivste bildgebende Verfahren (1) zur Lokalisation von Myomen, z. B. im Rahmen einer Operation-(OP)-Planung (10, 31), vor einer Uterusarterien-Embolisation (UAE) (31), bei erschwerten Ultraschallbedingungen (z. B. Adipositas, Uterusreversion), zur Überwachung einer Myom-Degeneration (10) sowie zur Identifizierung von malignen Veränderungen (4, 9, 10). Die hohen Kosten der MRT-Untersuchung lassen sich jedoch für die meisten Myom-Patientinnen im Rahmen der Diagnostik nicht rechtfertigen (5, 31). Bevor sich der TVUS durchgesetzt hat, war das MRT lange Zeit Goldstandard in der AU-Diagnostik (24). Laut einiger Studien sind die beiden Methoden hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit sowie der Sensitivitäts- und Spezifitätsraten vergleichbar (24, 30, 32); andere halten das MRT, insbesondere in der T2-gewichteten Darstellung, bezüglich der Spezifität für überlegen (6, 17, 18, 23, 25, 30, 31, 34). Vorteilhaft ist die MRT bei assoziierten Störungen, insbesondere bei zusätzlichen Leiomyomen (23, 25, 30–32), sodass es hier ergänzend Anwendung finden sollte (31, 40).

In den meisten Fällen mit Myom-Erkrankungen ist eine histologische Bestätigung der Diagnose nicht notwendig (1), eine definitive Sicherung des Verdachts ist jedoch nur auf diesem Weg möglich (19, 23, 31). Eine Hysteroskopie, einschließlich einer fraktionierten Abrasio, bietet die Möglichkeiten einer direkten intrakavitären Visualisierung (1), eine Entnahme von Gewebeproben und eine Myom-Resektion (4, 19). Die Entnahme von Gewebeproben ist bei der AU aufgrund der unterschiedlich tiefen Lokalisation der Herde im Myometrium ungünstig (23, 34). Daher ist eine endgültige Diagnostik nur histologisch am Hysterektomie-Präparat

möglich (23, 25, 27, 31, 34, 39, 40). Wie erwähnt, erschweren unterschiedliche histologische Klassifikationskriterien eine einheitliche Diagnosestellung. Die Invasion des Myometriums durch Endometrium-Drüsen wird entweder in Bezug zum Verhältnis der Uteruswanddicke oder durch den Abstand zur Endometrium-Myometrium-Grenze angegeben (22, 25, 28). Eine allgemein akzeptierte Klassifikation fehlt bis heute (35). Überwiegend wird jedoch bei der AU-Diagnose ein Abstand der ektopen Inseln von der Endometrium-Myometrium-Grenze von 2,5 mm als Cut-off-Grenzwert angesehen (24, 25, 28).

#### **1.1.4 Therapieoptionen bei Uterus myomatosus und Adenomyosis uteri**

Die Therapieoptionen bei beiden Krankheitsbildern richten sich nach dem Symptomausmaß und der Symptomschwere, der Myom-Größe, -Lage, und -Anzahl bzw. der Tiefe der adenomyotischen Infiltration ins Myometrium, dem Alter der Patientin, ihrer Nähe zur Menopause sowie einem bestehenden Kinderwunsch oder dem Wunsch nach Organerhalt (5, 9, 20, 34). Des Weiteren sind Begleiterkrankungen und die Möglichkeit einer malignen Entartung von Bedeutung für die Therapiewahl. Das Risiko-Nutzen-Verhältnis sowie die Kosten der Behandlung sollten ebenfalls bedacht werden (4).

Bei beschwerdefreien Patientinnen mit kleinen Myomen oder oberflächlicher AU ohne Anhalt für eine Malignität ist ein Watchful-Waiting mit regelmäßigen Kontrolluntersuchungen angezeigt (4, 5, 10, 14, 41). Dieses Prozedere ist vor allem für symptomfreie Frauen kurz vor der Menopause geeignet (4). Eine Therapieindikation besteht für beide Entitäten bei beeinträchtigenden Beschwerden (z. B. therapierefraktäre abnormale Menstruationsblutungen, Schmerzen, Drucksymptomatik), Fertilitätsstörungen oder rezidivierenden Aborten sowie bei einem Verdacht auf Malignität, insbesondere nach der Menopause (4, 14). Für Frauen mit Kinderwunsch oder dem Wunsch nach Erhalt der Gebärmutter ist eine uteruschonende Therapie erforderlich. Bei Patientinnen über 35 Jahren mit abnormen Blutungsstörungen, chronischer Anovulation, Sub- bzw. Infertilität oder rezidivierenden Fehlgeburten sollte vor jeder gebärmuttererhaltenden Therapie zwingend

eine fraktionierte Abrasio erfolgen (4, 20). Die lange als Standardmaßnahme geltende Hysterektomie in der Myom- (4, 5) und der AU-Therapie wurde in den vergangenen Jahren durch weitere therapeutische Ansätze ergänzt.

### ***Medikamentöse Therapieoptionen***

Bei solitär auftretenden Blutungsstörungen und bei einem Ausschluss einer Malignität ist bei Patientinnen, die keine OP wünschen oder bei denen ein hohes OP-Risiko besteht, eine medikamentöse Therapie möglich (9).

Auf der Basis der Pathogenese (Kapitel 1.1.1) sind zahlreiche Medikamente zur Myom-Behandlung verfügbar. Tranexamsäure, nicht-steroidale anti-inflammatorische Arzneimittel (NSAIDs), anti-fibrinolytische Mittel, Östrogen, Progestin, GnRH-Agonisten/-Antagonisten oder Kontrazeptiva können die Blutungsbeschwerden lindern sowie zu einem Anstieg der Hämoglobin-Spiegel und zu einer Volumenreduktion des myomatösen Uterus führen (9, 10). Nicht-steroidale anti-inflammatorische Arzneimittel (18, 34) und Hormontherapien (41) werden auch bei der Behandlung der AU eingesetzt. Die Wirksamkeit der kontinuierlichen Einnahme oraler Kontrazeptiva auf die AU ist nicht endgültig belegt (18, 23, 25, 26, 34).

GnRH-Agonisten induzieren einen der Menopause ähnlichen Zustand und führen bei einem Großteil der Patientinnen zu einer Verringerung des Uterusvolumens und zur Amenorrhoe (5, 23, 26, 34). Nach Absetzen der Medikation treten die Symptome jedoch erneut auf und eine Langzeitbehandlung kann u. a. eine schwere Osteoporose verursachen (3–5, 10, 23). Daher werden GnRH-Agonisten bevorzugt in der präoperativen Kurzzeitbehandlung, zur Stabilisierung des Hämoglobin-Wertes und zur Reduktion der Myom-Größe eingesetzt (4, 5, 10, 14). Bei einer niedrig dosierten Östrogen-Therapie wurde hingegen ein anhaltender Therapieeffekt ohne wesentliche hypoöstrogene Nebenwirkungen und ohne Osteoporose beobachtet (5). Die selektiven Progesteron-Rezeptor-Modulatoren (SPRM) Mifepriston und Ulipristalacetat führen zu einer Ovulationshemmung, einer Endometrium-Transformation sowie zu einer Apoptose von Myom-Zellen (3, 5, 9). Die als Notfallkontrazeptiva eingesetzten Medikamente sind auch in der

Myom-Behandlung wirksam (9) und somit eine Alternative zu invasiven Therapien (2).

Die in der Myom-Therapie verwendeten GnRH-Analoga (18, 23, 26, 34), Aromatase-Hemmer (23, 34), orale Gestagene (23, 34) oder das androgene Steroid Danazol (18, 25, 26, 34) können bei AU-Patientinnen die Menorrhagie oder Dysmenorrhoe vorübergehend reduzieren, zeigen jedoch in klinischen Studien zur AU-Therapie deutlich geringere Erfolgsquoten (25, 26). Die am besten untersuchte medikamentöse AU-Therapie ist das Levonorgestrel-freisetzende Intrauterinpeessar (LNG-IUP) (18, 23, 26, 40). Da es nachweislich zu einer Symptomerleichterung, Uterusvolumen-Reduktion und verbesserten Lebensqualität (engl. quality of life, QoL) führt, gilt es als sinnvolle medikamentöse Option (34). Auch das Danazol-beladene Intrauterinpeessar zeigt gute Therapierfolge bei AU (23, 26).

Neuere Forschungsansätze in der Myom-Therapie entwickeln Behandlungsmöglichkeiten auf der Basis der Regulation von Wachstumsfaktoren (5). Insgesamt ist die Erforschung medikamentöser Therapien in der AU-Behandlung lückenhaft (26); die zur Verfügung stehenden Therapien reichen für viele Betroffene nicht aus (18).

### ***Interventionelle Therapiemethoden***

Die MRT-gestützte fokussierte Ultraschallchirurgie (MRIGFUS) ist eine nicht-invasive Therapiealternative für beide Erkrankungen (3, 4, 6, 9, 18, 34, 40). Das Wirkprinzip der Methode ist die Thermoablation, bei der es zur Schrumpfung von Myomen bzw. adenomyotischer Läsionen im Myometrium und einer klinischen Beschwerdebesserung (23) kommt, ohne dass das umgebende Gewebe beeinträchtigt wird (18). Die MRT dient zur Fokussierung auf das Zielgewebe und zur Temperaturüberwachung (29). Aufgrund geringer Erfahrungswerte sollte diese Methode nur in spezialisierten Zentren durchgeführt (18, 40) und Patientinnen mit Kinderwunsch nicht empfohlen werden (10, 29). Zudem existieren derzeit noch Einschränkungen hinsichtlich der Größe und Anzahl der behandelbaren Myome (14, 29).

Mithilfe der Uterusarterien-Embolisation (UAE), bei der Polyvinylalkohol-Moleküle über einen in die Oberschenkelarterie eingeführten Katheter zu einem gezielten arteriellen Verschluss und damit zu einer Myom-Ischämie führen, können intramurale Myome minimalinvasiv behandelt werden, ohne den Rest des Myometriums zu schaden (6, 10, 18, 29). Durch Volumenreduktion des Myoms kommt es zu einer Beschwerdelinderung (9, 29). Diese Therapiemethode ist für Patientinnen mit großen symptomatischen Myomen und einem hohen OP-Risiko geeignet (4). Die Uterusarterien-Embolisation bewirkt auch bei Patientinnen mit symptomatischer AU eine signifikante Linderung (6, 18, 23, 34, 40). Diese Behandlung ist aber nicht frei von Nebenwirkungen und schwerwiegenden Komplikationen (18). Zudem besteht das Risiko eines Therapieversagens mit der Notwendigkeit einer chirurgischen Reintervention (10, 18, 23). Auch die Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit oder auf eine mögliche Schwangerschaft sind noch nicht ausreichend geklärt (3, 4, 9, 10, 18, 29), insbesondere bezüglich der hohen Strahlenbelastung (10). Somit stellt diese Methode aktuell eine relative Kontraindikation für Frauen mit Kinderwunsch dar (18, 29).

### ***Uteruserhaltende chirurgische Verfahren***

Aktuell ist die Myomektomie für Frauen mit Kinderwunsch (5, 29) die chirurgische Therapie der Wahl. Dabei werden einzelne oder mehrere Uterusmyome in Abhängigkeit von ihrer Größe und Lage sowie von der Uterusgröße über unterschiedliche Zugangswege (abdominal, laparoskopisch, hysteroskopisch) entfernt oder koaguliert (Myolyse) (4, 5, 10). Schwierigkeiten bei diesem Verfahren bestehen bei sehr großen sowie multiplen Myomen (4). Die fokale Exzision von Adenomyose-Herden oder eine Myometrium-Reduktion per Hysteroskopie (HSK), Laparoskopie (LSK) oder Laparotomie gestaltet sich deutlich schwieriger, da im Gegensatz zu den Myomen keine eindeutige Abgrenzung des Gewebes von der Umgebung möglich ist (18, 23, 29). Bei gut lokalisierbaren Herden und oberflächlicher Ausbreitung kann eine signifikante Symptomlinderung erzielt werden (18, 25, 34). Nach solchen Eingriffen sind auch gesunde Schwangerschaften möglich (5, 18, 34). Jedoch ist eine hohe chirurgische Kompetenz erforderlich (34) und es besteht insbesondere bei der AU ein hohes Rezidivrisiko und damit eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Folge-OP (5, 9, 25, 34). Bei der neueren Triple-

Flat-Technik zur Zytoreduktion mit gleichzeitiger Uterusrekonstruktion konnten niedrigere AU-Rezidivraten und eine höhere Rate komplikationsloser Schwangerschaften beobachtet werden (34). In der AU-Therapie zeigen andere minimal-invasive chirurgische Verfahren (z. B. Endometrium-Ablation/ -Resektion, myometriale Elektrokoagulation, Ligatur der Arteriae uterinae) in kleinen Fallreihen nur begrenzte Erfolge (18, 23, 29) bei gleichzeitig hoher Rezidivrate. Diese Verfahren können Frauen mit dem Wunsch nach Erhalt ihrer Fertilität nicht empfohlen werden (18), bilden aber eine Alternative für Patientinnen, die nicht auf eine medikamentöse Therapie ansprechen, für die keine Hysterektomie in Frage kommt, die sich nicht mehr im gebärfähigen Alter befinden oder ihre Familienplanung abgeschlossen haben (29). Bei einigen Ablationsverfahren (z. B. Rollerball, Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser (Nd-YAG-Laser)) oder bei der hysteroskopisch transzervikalen Endometrium-Resektion (TCRE) erhöht eine Kombination mit medikamentösen Therapien (GnRH-Analoga, Danazol- oder Levonorgestrel-beladene Intrauterinpressare) den Therapieerfolg (23, 29). Die punktuelle Verdampfungsmethode ist eine endometriale Ablationsmethode, die auch zur Behandlung von submukösen Myomen verwendet werden kann (29).

### ***Hysterektomie***

Für Patientinnen ohne Kinderwunsch bzw. ohne Wunsch auf Organerhalt, bei denen eine OP indiziert ist, ist die Hysterektomie sowohl beim UM (4) als auch bei der AU (4, 18, 23, 34, 38, 40) aktuell das Verfahren der Wahl. Die Entfernung der Gebärmutter bedeutet therapeutische Endgültigkeit (4) und geht hinsichtlich der Krankheitssymptomatik mit der größten Patientenzufriedenheit einher (5, 10). Eine Hysterektomie wird bei Patientinnen mit großen Myomen oder ausgedehnter AU bei fehlender technischer Durchführbarkeit alternativer Therapiemethoden, nach einem Therapieversagen sowie bei Verdacht auf Malignität durchgeführt (4). Die Gebärmutter-Extirpation kann vaginal, per Laparotomie, per Laparoskopie (10) oder kombiniert vaginal/endoskopisch erfolgen (20, 29). Bei der Laparoskopie (LSK) als minimal-invasives Verfahren unterscheidet man zwischen der totalen laparoskopischen Hysterektomie (TLH) und der laparoskopischen Gebärmutterentfernung mit Erhalt des Gebärmutterhalses (LASH) (20).

Vaginale und endoskopische Verfahren werden aufgrund des kürzeren Krankenhausaufenthalts, der geringeren postoperativen Schmerzen, des besseren kosmetischen Ergebnisses sowie der schnelleren Genesung (10) gegenüber der Laparotomie bevorzugt (9). Doch sollte die mit jeder Hysterektomie einhergehende peri- und postoperative Morbidität, die potenziell eingeschränkte QoL (18) sowie der unrealisierbare Fertilitätserhalt in die Risiko-Nutzen-Abwägung der Therapieentscheidung mit einfließen.

## **1.2 Assoziation von Uterus myomatosus und Adenomyosis uteri**

Die beiden gutartigen Gebärmuttererkrankungen UM und UA erfordern bei einem ähnlichen klinischen Erscheinungsbild potenziell differente Therapiestrategien (4, 18, 30, 31, 42). Beide Erkrankungen koexistieren häufig gemeinsam innerhalb eines Uterus (6, 8, 16, 18, 21, 25–28, 32, 33, 35, 42–44). Diese Charakteristika erschweren trotz moderner bildgebender Verfahren (z. B. TVUS, MRT) die Diagnose und die Wahl einer geeigneten Therapieoption (6, 18, 21, 23, 30, 31). In 15–57 % zeigen Hysterektomie-Proben von Frauen mit Myomen gleichzeitig eine AU (6, 16, 18, 26, 33). In diesen Fällen macht die Überlappung der Symptome eine Zuordnung zu einem der beiden Krankheitsbilder problematisch (21, 43). In ihrer Studie aus dem Jahr 2013 belegen Taran et al., dass Frauen mit UM beim zusätzlichen Auftreten einer AU aufgrund der geringeren Anzahl und Größe der Myome ein geringeres Uterusgewicht aufweisen, aber häufiger Dysmenorrhoe, Dyspareunien, Unterbauchschmerzen und andere krankheitsspezifische Beschwerden angeben als Frauen ohne AU (18). Möglicherweise wirken beide Pathologien synergistisch (18), verstärken gegenseitig ihre Symptome, oder führen zu zusätzlichen Beschwerden, die bei einer alleinigen Erkrankung nicht auftreten (42). Daher sollte man bei Myom-Patientinnen mit drastischen Beschwerden immer auch an die Möglichkeit einer gleichzeitig bestehenden AU denken (7, 18, 21, 25). Das Auftreten einer AU wird mit einem erhöhten Therapieversagen bei der Behandlung von Myomen per MRT-gestützter fokussierter Ultraschallchirurgie und Uterusarterien-Embolisation in Zusammenhang gebracht (6).

Die Ursache der häufigen Koexistenz des UM und der AU ist nicht komplett verstanden. Beide Erkrankungen entwickeln sich Östrogen-abhängig (26) und teilen möglicherweise pathogenetische Charakteristika (z. B. Wachstumsfaktor-Dysregulation, Angiogenese-Anomalien) (6, 16, 23). Zudem wurden in beiden Geweben klonale Chromosomen-Deletionen (del 7q) (6, 26) und Transkripte des Proteins Cytochrom P450 nachgewiesen (26).

### **1.3 Zielsetzung der Arbeit**

Trotz der Weiterentwicklung der TVUS und der MRT-Diagnostik ist eine korrekte präoperative Diagnose der Koexistenz des UM und der AU in einer Gebärmutter sowie die Zuordnung der Symptome zu einer der beiden Erkrankungen herausfordernd (21). Ungeachtet der hohen Prävalenz dieser Uteruspathologien ist die Datenlage insbesondere bei der AU zur Ontogenese, zu den klinischen Phänotypen und zu den Risikofaktoren lückenhaft. Weiter fehlen evidenzbasierte Therapieempfehlungen (6, 18). Aktuell basiert ein Großteil des Wissens auf retrospektiven Daten hysterektomierter Patientinnen. Eine Hysterektomie ist als Goldstandard für die AU-Diagnose ungeeignet. Zudem beeinträchtigt das Fehlen einheitlicher Kriterien für die histologische AU-Diagnose deren Reproduzierbarkeit. Die These, dass die AU lediglich ein Zufallsbefund und keine eigenständige Erkrankung mit spezifischen Symptomen ist, konnte bislang weder bewiesen noch widerlegt werden. Anders als für den UM existiert derzeit kein validierter Fragebogen für die AU-Symptomatik (16, 18).

Vor diesem Hintergrund werden in der ersten der zwei vorliegenden retrospektiven Studien die präoperativen Beschwerden von hysterektomierten Patientinnen mit der histologischen Diagnose eines UM ohne und mit einer koexistenten AU anhand eines zu erstellenden Symptomfragebogens verglichen. Zur Identifikation von Parametern, die mit dem Auftreten einer AU bei UM-Patientinnen korrelieren, wird eine multinominale logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Die zweite Studie vergleicht das prä- und postoperative Beschwerdebild von Patientinnen mit alleinigem UM oder AU, das mit demselben Fragebogen erhoben wurde.

Das Ziel dabei ist, die präoperative klinische Diagnosestellung der Krankheitsbilder zu erleichtern und die Symptomatik der AU und des UM vergleichend zu charakterisieren (16, 21). Darüber hinaus soll die zweite Studie evaluieren, ob eine Hysterektomie bei UM- und AU-Patientinnen die Symptomatik verbessert.

Ein Teil der in dieser Dissertation aufgeführten Patientendaten und Ergebnisse der jeweiligen Studie sowie die daraus resultierenden Schlussfolgerungen wurden bereits vorab publiziert in: Brucker SY, Prof., Huebner M, M.D., Wallwiener M, M.D., Stewart EA, Prof., Ebersoll S, Cand.med., Schönfisch B, Ph.D., Taran FA, M.D. *“Clinical Characteristics indicating adenomyosis coexisting with leiomyomas: a retrospective, questionnaire-based study.”* Fertil Steril. 2014 Jan; 101(1):237-241.e1. (Studie 1) sowie in Boeer B, Wallwiener M, Ganz A, Rom J, Schoenfisch B, Brucker SY, Taran FA. *„Differences in the clinical phenotype of adenomyosis and leiomyomas: A retrospective, questionnaire-based study.”* Arch Gynecol Obstet. 2019 Aug 28 (Studie 2).

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign und Ethikvotum**

In die beiden vorliegenden unizentrischen, nicht-randomisierten, retrospektiven Fragebogen-basierten Studien wurden alle Patientinnen eingeschlossen, die sich im Zeitraum vom 01.01.2007 bis zum 31.12.2010 in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe an der Universitätsfrauenklinik in Tübingen aufgrund einer gutartigen Gebärmuttererkrankung einer Hysterektomie unterziehen mussten. Zuvor erfolgte die Genehmigung der Gesamtstudie durch die Ethikkommission (Projektnummer 427/2006V) der medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität am Universitätsklinikum Tübingen (16). Alle Verfahren der Studie wurden nach ethischen Standards durchgeführt, die in der überarbeiteten Deklaration von Helsinki festgelegt sind (16, 21).

### **2.2 Patientenkollektiv und Studienkriterien (Ein- und Ausschluss)**

Die Patientinnen der zwei vorliegenden Studien stammen aus derselben Kohorte wie die Implementierungsstudie zur laparoskopischen Hysterektomie (16, 45). Einschluss in die Studienpopulationen fanden alle prämenopausalen Patientinnen aus dieser Kohorte unter 55 Jahren zum OP-Zeitpunkt, die sich zwischen dem 01.01.2007 und dem 31.12.2010 aufgrund einer benignen Uteruserkrankung einer TLH oder laparoskopisch suprazervikalen Hysterektomie (LSH) unterziehen mussten (Gesamtpopulation) (16, 21). Die Studienpopulation der ersten Studie umfasste die Patientinnen aus der Gesamtpopulation, bei denen histologisch ein UM mit ( $n = 309$ , Gruppe UA) und ohne eine zusätzliche AU ( $n = 834$ , Gruppe  $U_1$ ) diagnostiziert wurde. In die Folgestudie wurden Patientinnen aufgenommen, die entweder einen UM ( $n = 834$ , Gruppe  $U_2$ ) oder eine AU ( $n = 98$ , Gruppe A) aufwiesen.

Die histologische AU-Diagnose wurde beim Vorkommen von endometrialen Drüsen und endometrialem Gewebe 5 mm vom Endometrium entfernt im Myometrium gestellt (21, 46). Zystische Drüsen oder Blutresiduen in morcellierten Gewebeproben nach der LSH galten als zusätzliches Kriterium für eine AU (21).

Der prämenopausale Status entsprach definitionsgemäß dem Auftreten von mindestens einer Menstruationsblutung in den letzten 12 Monaten vor der OP (16, 21).

Patientinnen, bei denen intraoperativ die Entscheidung für eine radikale Hysterektomie oder eine Laparotomie fiel, wurden ebenso ausgeschlossen wie Patientinnen, bei denen in der histologischen Untersuchung ein Malignom diagnostiziert wurde.

Nach nochmaliger Überprüfung der Patientendaten auf Inkonsistenzen bezüglich der Einschlusskriterien erhielten im Rahmen der ersten Studie 1112 Patientinnen einen Fragebogen zu den prä- und postoperativen Beschwerden sowie zu ihrem Sexualleben nach der OP. Für die zweite Studie wurde derselbe Fragebogen an 907 eingeschlossene Patientinnen verschickt.

Von den 561 (1. Studie) bzw. 455 Frauen (2. Studie), die den Bogen beantwortet zurückschickten, wurden bei 560 (1. Studie) bzw. 454 Patientinnen (2. Studie) die Fragebögen ausgewertet.

## **2.3 Datenerhebung**

### **2.3.1 Patientenakten**

Zur Erfassung der Daten der Gesamtpopulation, aus denen die spezifischen Studienpopulationen der beiden Studien hervorgingen, wurden die Akten aller Patientinnen, die sich im oben genannten Zeitrahmen aufgrund einer benignen Uteruspathologie einer Hysterektomie unterzogen hatten, gesichtet. Dabei wurden die Patientinnen ausgewählt, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. Die für die Studie relevanten Patientendaten (1. Tabelle „GESAMT 2012-01\_12 (Schönfisch).xls“) wurden den in der Klinik bzw. in einer Außenstelle archivierten stationären und ambulanten Akten sowie der klinikinternen Datenbank (Systeme,

Anwendungen, Produkte (SAP)) entnommen. Dabei wurden folgende Daten erhoben:

- **Basisdaten:** fortlaufende Patienten-Identifikationsnummer, Name, Geburtsdatum, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI), Gravidität, Parität, Anzahl der Spontangeburt, Anzahl der Sectiones caesareae, Anzahl der Aborte, Anzahl der EUG, Anzahl der Interruptiones
- **Hysterektomie-veranlassende Beschwerdesymptomatik:** übermäßig starke (Hypermenorrhoe), schmerzhafte (Dysmenorrhoe) oder stark verlängerte (Menorrhagie/Metrorrhagie) Menstruationsblutung, Unterbauchschmerzen, Schmerzen während des Geschlechtsverkehrs (Dyspareunie), Postmenopausen- oder Zwischenblutung, sonstige Symptomatik
- **medizinische Vorgeschichte**
- **OPs in der Vorgeschichte**
- **Hauptindikation zur Hysterektomie**
- **OP-Daten:** Art der Hysterektomie, OP-Verlauf, intra- und postoperative Komplikationen, postoperativer Verlauf
- **Histologische Daten** aus dem Pathologiebericht
- **Hormontherapie in der Vorgeschichte**
- **Nikotinabusus**

Ein Teil dieser Patientendaten sowie Auszüge des im Rahmen der Studienarbeit erstellten Fragebogens, welcher im nächsten Kapitel näher erläutert wird, wurden im Vorfeld bereits veröffentlicht in: Brucker SY, Prof., Huebner M, M.D., Wallwiener M, M.D., Stewart EA, Prof., Ebersoll S, Cand.med., Schönfisch B, Ph.D., Taran FA, M.D. *“Clinical Characteristics indicating adenomyosis coexisting with leiomyomas: a retrospective, questionnaire-based study.”* Fertil Steril. 2014 Jan; 101(1):237-241.e1. (Studie 1) sowie in Boeer B, Wallwiener M, Ganz A, Rom J, Schoenfisch B, Brucker SY, Taran FA. *„Differences in the clinical phenotype of adenomyosis and leiomyomas: A retrospective, questionnaire-based study.”* Arch Gynecol Obstet. 2019 Aug 28 (Studie 2).

### 2.3.2 Fragebogen

Zur Studienarbeit gehörte das Erstellen eines Fragebogens zur Evaluation der prä-, peri- und postoperativen Beschwerdesymptomatik (Schmerzen, Blutungen, Komplikationen) sowie der subjektiven Einschätzung des Sexuallebens vor und nach der Hysterektomie (16, 21, 45), der an die die Einschlusskriterien der beiden Studien erfüllenden Patientinnen versandt wurde.

Für die Erstellung des Fragebogens erfolgte eine umfassende Literaturrecherche. Zudem orientierte sich der zu erstellende Fragebogen an einem bereits im Vorfeld entwickelten und validierten Fragebogen zur Symptomatik und QoL bei Uterusmyomen (21, 47). Basierend auf diesem Uterine-Fibroma-Symptoms-Quality-of-Life-(UFS-QoL)-Fragebogen mit 13 Elementen (siehe Anhang) wurde ein unter anderem für Myome mit assoziierter AU spezifischer Symptomfragebogen entwickelt (21). Das Augenmerk der ersten Studie lag auf den klinischen Unterschieden von Patientinnen mit UM bzw. mit UM und AU sowie auf den spezifischen präoperativen Symptomen bei einer Koexistenz von UM und AU. Diesbezüglich wurden fünf für diese Befundkonstellation spezifische Symptome hinzugefügt (Supplement Appendix, verfügbar online auf [www.fertstert.org](http://www.fertstert.org)): (21, 47)

1. Unterleibsschmerzen während der Menstruation
2. Unterleibsschmerzen unabhängig von der Periode
3. Zwischenblutungen
4. Schmierblutungen
5. Schmerzen beim Geschlechtsverkehr

Die Antwortmöglichkeiten bei den Fragen zur Symptomsschwere entsprachen einer 5-stufigen Likert-Skala mit den Bewertungsmöglichkeiten „gar nicht“ = 1 bis „sehr stark“ = 5 (21, 47).

In der Folgestudie lag der Fokus der Fragebogenauswertung auf den allgemeinen Unterschieden der prä- und postoperativen Symptomatik von Patientinnen mit UM oder AU (16).

Die Genehmigung zur Verwendung des UFS-QoL-Fragebogen wurde von der Gesellschaft für interventionelle Radiologie eingeholt (21).

## 2.4 Diagnostik und Therapie

### 2.4.1 Präoperative Diagnostik und Aufklärung

Die Patientinnen mit einer Indikation zur Hysterektomie wurden eingangs einer ausführlichen Anamnese unterzogen. Zu den Hysterektomie-Indikationen bei benignen Veränderungen des Uterus gehörten diverse Blutungsstörungen (z. B. Menorrhagien, Menometrorrhagien) nach histologischer Abklärung, chronische Unterbauch- und Regelschmerzen (Dysmenorrhoe) sowie die präoperative Diagnose eines UM und/oder einer AU bei abgeschlossener Familienplanung ohne Wunsch auf Uteruserhalt (19). Die präoperative Diagnose von Myomen und/oder einer AU basierte auf klinischen Symptomen sowie bildgebenden Verfahren (z. B. TVUS, CT, MRT) (21). Ergänzend erfolgten eine gynäkologische und allgemeine körperliche Untersuchung, eine laborchemische Diagnostik sowie die Festlegung des optimalen operativen Zugangsweges.

War aufgrund der bestehenden Symptomatik eine Hysterektomie als therapeutische Option unumgänglich, wurde unter Konsultation eines Mitglieds des OP-Teams, im Abgleich mit den Wünschen der Patientin sowie unter Einbeziehung des Beschwerdebildes und diagnostischer sowie prognostischer Faktoren das OP-Verfahren nach indikationsbezogenen Leitlinien unserer Einrichtung ausgewählt (45). Die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen unterzogen sich alle einer laparoskopischen Hysterektomie. Ein positiver HPV-(Humanes-Papillomavirus)-Status (gegenwertig oder in der Vorgeschichte) und ein auffälliger PAP-(Papanicolaou)-Abstrich waren maßgeblich für die Entscheidung zur Durchführung einer TLH (45), um eine mögliche maligne Progression des Gebärmutterhalses zu vermeiden (19). Bei diesbezüglich unauffälligem Untersuchungsbefund wurde die LSH als Therapie der ersten Wahl zum Erhalt der Cervix uteri empfohlen (19, 45). Vorteile der weniger invasiven LSH gegenüber der TLH sind insbesondere eine kürzere Operationszeit (19, 45), niedrigere Konversionsraten zur Laparotomie, ein deutlich geringeres Komplikationsrisiko (19, 45) sowie die schnellere postoperative Genesung verbunden mit einem kürzeren Krankenhausaufenthalt (45). Auf Wunsch der Patientin war jedoch auch eine TLH unab-

hängig vom PAP-Abstrich oder HPV-Status möglich (19, 45). Eine nicht eindeutige Histologie, Malignitätsverdacht sowie der dringende Patientenwunsch auf einen Uteruserhalt stellten Kontraindikationen der genannten minimal-invasiven Hysterektomie-Verfahren dar (19).

Im Rahmen der Entscheidungsfindung und des präoperativen Aufklärungsgesprächs wurde den Patientinnen die perioperative Vorgehensweise, die möglichen Komplikationen, die eventuelle Notwendigkeit zur Konversion auf eine Laparotomie und die zu jedem Zeitpunkt bestehende Möglichkeit zur Ablehnung der Behandlung erläutert.

Die Patientinnen wurden über die allgemeinen Risiken (z. B. allergische Reaktionen, Infektionen, Gefäß- und Nervenverletzungen, Wundheilungsstörungen, Blutungen bis hin zur Transfusionspflicht, diverse Schmerzsymptomaten, peri-/postoperatives Thrombembolie-Risiko) sowie über die mögliche Verletzung von Nachbarorganen (z. B. Darm, Harnblase, Ureteren), lagerungsbedingte Nervenschädigungen und über Laparoskopie-spezifische postoperative Beschwerden (insbesondere lagerungsbedingte Schulterschmerzen) aufgeklärt (19). Speziell bei einem Verbleib der Cervix uteri in situ im Rahmen einer LSH wurden die Patientinnen auf die Möglichkeit des postoperativen Auftretens von leichten zyklusabhängigen Blutungen sowie über das unverändert bestehende Zervixkarzinom-Risiko hingewiesen (19). Des Weiteren wurde präoperativ geklärt, ob und unter welchen Voraussetzungen die Adnexe der Patientin belassen oder entfernt werden sollten (19). Diesbezüglich war insbesondere das familiäre Ovarial- und Mamma-Karzinom-Risiko von Bedeutung (19).

#### **2.4.2 Operatives Vorgehen**

Bei erfolgter Einwilligung der Patientin für den Eingriff wurde nach altersgerechter und standardisierter anästhesiologischer Voruntersuchung, Thrombose-Prophylaxe, Antibiotika-Prophylaxe (< 30 Minuten vor dem Eingriff verabreichtes Cephalosporin der zweiten Generation) der Eingriff durch ein OP-Team, bestehend aus einem Operateur und zwei Assistenten, durchgeführt (19, 45). Hierzu wurde die Patientin in eine Intubationsnarkose versetzt (19, 45) und zunächst in Stein-

schnittlagerung auf Beinhaltern mit Schulterstützen sowie beidseits fixierten Armen gelagert (19). Zur Beurteilung der Uterusgröße und -mobilität wurde die Patientin erneut gynäkologisch untersucht, mit Desinfektionsmittel abgewaschen und steril abgedeckt (19, 45). Danach wurde der Blasendauerkatheter angelegt und der Uterusmanipulator transvaginal eingelegt (19, 45). Nach dem Anzeichnen der Medianlinie sowie einer vorsorglichen Querlaparotomie-Linie wurde zur Anlage des Pneumoperitoneums in 15° Kopftieflage (Trendelenburg-Position) im Nabelgrund ein vertikaler Schnitt gesetzt, durch den die Verres-Nadel unter Kohlenstoffdioxid-Insufflation eingeführt wurde (19, 45). Nach der initialen Inspektion des Ober- und Mittelbauchs wurden in stärkerer Kopftieflage (30°) Gebärmutter und Adnexe beurteilt sowie fotodokumentiert (19). Anschließend wurden ein medianer und zwei laterale Hilfeinstiche für die Trokare gesetzt und diese platziert (19). Danach erfolgte bei Vorliegen von Adhäsionen zunächst die Präparation des Situs zur Wiederherstellung der ursprünglichen Anatomie und im Anschluss daran der geplante Eingriff (19). Je nach medizinischer Indikation oder bei Inaktivität der Ovarien fand die ein- oder beidseitige Adnexektomie statt. Bei einem ausgeprägten Adhäsionssitus waren die Eröffnung der Beckenwand sowie eine Darstellung des Ureter-Verlaufs erforderlich (19).

Im weiteren Verlauf wurde mit der sorgfältigen Präparation des Uterus mittels bipolarer Pinzette, meist von rechts, begonnen (19, 45). Dazu wurde der Uterus durch den den Uterusmanipulator führenden zweiten Assistenten zwischen den Beinen der Patientin maximal nach kranial und in Richtung der linken Schulter luxiert, um die Strukturen der rechten Beckenwand maximal aufzuspannen (19). Dabei wurden primär das Ligamentum ovarii proprium, das Ligamentum latum und die Tuben schrittweise koaguliert (19). Nach der Eröffnung des Ligamentum latum schloss sich die Präparation des vorderen und hinteren Peritonealblattes mit dem Ziel der Freilegung der den Uterus versorgenden Gefäßstränge (Arteria uterina) an (19). Gleichzeitig wurde anterior die Abpräparation der Blase nach kaudal weiter vorangetrieben und danach das beschriebene Prozedere auf der linken Uterusseite wiederholt (19). Nach dem vollständigen Lösen der Harnblase von der Vorderwand der Gebärmutter und der beidseitigen Koagulation der Arteriae uterinae lag der Uterus komplett devaskularisiert vor (19).

***Laparoskopisch suprazervikale Hysterektomie (LSH)***

Bei der LSH wurde der Uterus nach der Entfernung des Uterusmanipulators nach Tintara (Karl Storz GmbH, Tuttlingen, Deutschland) oberhalb der Zervix im Isthmus-Bereich mittels einer monopolaren Schlinge, die durch einen zusätzlichen, streng suprasymphysär eingesetzten Trokar eingebracht wurde, abgesetzt (19, 45). Hierbei war es besonders wichtig, die Schlinge vorsichtig um den Fundus zum Isthmus der Gebärmutter zu führen (19). Bei einem zu großen Uterus oder dem Versagen der monopolaren Schlinge wurde der monopolare Haken oder die monopolare Nadel zum Absetzen des Uterus verwendet (19). Nach erfolgreicher Koagulation des Zervixstumpfes konnte der abdominell verbliebene Uterus mit Hilfe eines ebenfalls von suprasymphysär eingebrachten Rotationsmorcellators morcelliert und entfernt werden (19, 45).

Nach einer abschließenden Spülung sowie Koagulation von eventuell verbliebenen Blutungsquellen erfolgte die sorgfältige Elektrokoagulation des Zervixkanals, um postoperative Menstruationsblutungen durch eine Zerstörung von hormonsensiblen Schleimhautresten zu vermeiden (19, 45).

***Totale laparoskopische Hysterektomie (TLH)***

Die technisch aufwendigere TLH wurde durchgeführt, wenn die Gebärmutter samt der Zervix entfernt werden musste (19). Ein wesentlicher Unterschied zur LSH war die Verwendung eines Uterusmanipulators nach Hohl mit einer Zervixkappe (Karl Storz GmbH, Tuttlingen, Deutschland), um die Zervix und Scheide leichter absetzen zu können (19, 45). Die Zervixkappe nutzt die maximale Scheidenlänge bis in die Fornices hinein aus, damit eine aufwendige Präparation nach kaudal vermieden werden kann (19). Bei der Präparation der Arteria uterina war eine uterusnahe Präparation zwingend erforderlich (19). Das Durchtrennen der Arterie erfolgte meist unmittelbar am oberen Rand der Zervixkappe (19). Nach dem scharfen, schiebenden Abpräparieren der Blase mittels monopolarer Nadel über den Rand der Zervixkappe wurde die Portio und Scheide exakt am oberen Kappenrand abgesetzt (19, 45). Ein nicht zu großer Uterus konnte nun gemeinsam mit dem Manipulator aus der Scheide herausgezogen werden (19, 45). Bei einem zu großen Uterus wurde er samt Zervix nach intraabdominell verlagert, die Scheide anschließend verschlossen und dann der Uterus morcelliert (19, 45).

Abschließend erfolgte der Scheidenverschluss durch Einzelkopfnähte (19, 45) und gegebenenfalls die Entfernung des intraabdominell verbliebenen morcellierten Uterus (19). Am Ende beider OP-Verfahren wurde nochmals gespült und eine punktuelle Hämostase sowie eine Inspektion der Nachbarorgane auf mögliche Verletzungen durchgeführt (19).

### **2.4.3 Postoperatives Vorgehen**

Während des stationären postoperativen Aufenthaltes wurden die Patientinnen symptom-orientiert betreut. Die Schwerpunkte bildeten dabei eine individuelle Schmerztherapie sowie eine sorgfältige Wundkontrolle der Schnittstellen. Je nach OP-Verlauf, Begleiterkrankungen der Patientin und auftretenden Komplikationen fand eine weiterführende Therapie statt, wobei eine Nachbehandlung im eigentlichen Sinne bei komplikationslosem Verlauf nicht erforderlich war (19).

Entsprechend dem Vorgehen bei anderen laparoskopischen Eingriffen wurden die Patientinnen, wenn möglich, postoperativ unter Thrombose-Prophylaxe (niedermolekulares Heparin) sofort mobilisiert. Die Möglichkeiten der Nutzung eines Vollbades, der Wiederaufnahme von Leistungssport sowie sexueller Aktivitäten wurden mit den Patientinnen individuell besprochen (19).

Standardgemäß wurden alle Patientinnen bei normalem postoperativen Verlauf ca. sechs Wochen nach der Hysterektomie zu einem Nachschautermin in die ambulante gynäkologische Sprechstunde einbestellt, um den Heilungsprozess sowie das körperliche Befinden zu evaluieren.

## **2.5 Datenerfassung**

Die Eingabe und Speicherung der codierten Patientendaten erfolgte in einer mit Hilfe des Programms „Microsoft Excel“ (Microsoft, Redmond, Washington) erstellten Tabelle. Für die statistische Auswertung wurde in der ersten Studie das Programm „R Version 3.0.0“ (21, 48) und in der Folgestudie „R Version 2.12.1“ mit dem Paket ExaktRankTest (R Foundation for Statistical Computing) genutzt (16, 45, 48).

## 2.6 Statistische Auswertung

Zunächst wurden die Daten auf Plausibilität, Konsistenz und Vollständigkeit geprüft. Kontinuierliche Variablen wurden über Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen (MW  $\pm$  SD), Mediane, Minima und Maxima dargestellt, nominale oder kategoriale Variablen über Häufigkeiten und Anteile in Prozent.

Der Befragungsstil der Fragen innerhalb des Fragebogens divergierten. Die Bewertung der präoperativen Symptomschwere (Frage 1b), die die Grundlage der ersten Studie bildete, erfolgte über eine 5-stufige Likert-Skala mittels Ordinalzahlen von 1 = „gar nicht“ bis 5 = „sehr stark“ (21). Die mittels der Fragen 1a und 1c erhobenen Daten stellten die Basis für die Folgestudie dar. Bei der Frage 1a konnten die Patientinnen dichotom, das heißt unabhängig vom empfundenen Schweregrad der Beschwerden, beurteilen, ob sie präoperativ vom jeweiligen Symptom betroffen waren oder nicht (16). Bei der Bewertung der postoperativen Beschwerden im Vergleich zum präoperativen Zustand (Frage 1c) konnten die Patientinnen angeben, ob die Symptome postoperativ nicht mehr aufgetreten waren („keine“), oder ob sich die Symptomatik im Vergleich zu vorher gebessert („besser“), nicht verändert („unverändert“) oder verschlechtert („schlechter“) hatte.

Die Analyse potenzieller statistischer Unterschiede zwischen den Gruppen der Studienpopulationen erfolgte in beiden Studien mit Hilfe des Wilcoxon-Rangsummentests für kontinuierliche Variablen und mit dem Exakten-Fisher-Test für nominale oder kategoriale Variablen (16, 21). Der Vergleich beider Gruppen hinsichtlich der Beurteilung der postoperativen Symptomschwere gegenüber dem präoperativen Status in Studie 2 erfolgte mit Hilfe des Verallgemeinerten-Fisher-Tests.

Zur Identifikation der Parameter, die mit dem Auftreten einer AU bei UM-Patientinnen korrelieren, wurde in der ersten Studie eine multinominale logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Auf diese Weise sollten unabhängige Variablen und Symptome identifiziert werden, die eine Unterscheidung zwischen UM-Patientinnen mit und ohne begleitender AU zulassen.

Da die Multikollinearität eine Regressionsanalyse stört (49) und die Modellinterpretation erschwert, wurde von den stark korrelierenden Merkmalen nur jeweils ein Merkmal in das Modell aufgenommen (21). Insbesondere bei den Aspekten zur Reproduktion (z. B. Zahl der Schwangerschaften und Geburten) sowie bei einigen präoperativen Symptomen, (z. B. Blutungsbeschwerden) wurden starke Zusammenhänge erwartet. Aus diesem Grund wurden im Vorfeld für diese Merkmale die Korrelationskoeffizienten nach Spearman ( $r_s$ ) errechnet. Umso mehr sich der Korrelationskoeffizient der Zahl 1 annähert, umso größer ist die Korrelation zwischen den beiden Merkmalen. Bei einer Unabhängigkeit der Merkmale beträgt der Korrelationskoeffizient 0. Eine Aussage über die Kausalität des Zusammenhangs zwischen den beiden Merkmalen kann mithilfe des Korrelationskoeffizienten nicht getroffen werden. Um die ausgewählten unabhängigen Variablen dem Regressionsmodell zuzuführen, wurde die Methode der vorwärts- (forward) sowie rückwärts (backward) gerichteten Selektion verwendet. Eine Störung der Backward-Selektion durch die Multikollinearität der Variablen kann dazu führen, dass der Einfluss auf die erklärte Variable durch das verwendete Modellwahlkriterium nicht erkannt wird (49). Daher wurden die in der Korrelationsanalyse als stark korrelierende Merkmale identifizierte Parameter zu einem übergeordneten Merkmal zusammengefasst. Von den unabhängigen Variablen wurden diejenigen ausgewählt, die in der univariaten Analyse zwischen den beiden Gruppen die Unterschiede mit der höchsten Signifikanz (d.h. mit den niedrigsten p-Werten) aufwiesen. Bei der Forward-Selektion besteht kein Problem bei stark korrelierenden Merkmalen (49). Für diese Analyse wurden die Merkmale mit den niedrigsten p-Werten ausgewählt.

Die Bewertung der Modellgüte erfolgte über das Mc-Faddens-Pseudo- $R^2$ -Bestimmtheitsmaß und dem AKI (Akaike-Information-Criterion). Der Likelihood-Quotienten-Test wurde für den Vergleich des verwendeten Modells mit dem Null-Modell herangezogen.

Um die Hypothese eines erhöhten Risikos früherer Gebärmutteroperationen bei Frauen mit Adenomyose zu analysieren, wurde ein chirurgischer Score verwen-

det (16, 45, 50). Dabei erhielten die Patientinnen je einen Punkt für jedes laparoskopische Verfahren und je zwei Punkte für jede Laparotomie, einschließlich Sectiones (16, 21, 50).

Die Ausführung aller statistischen Tests erfolgte zweiseitig. In allen Analysen wurde ein  $p < 0,05$  als statistisch signifikant angesehen (16, 21).

### 3 Ergebnisse

Ein Teil der im Folgenden aufgeführten Patientendaten und Ergebnisse wurden bereits vorab publiziert in: Brucker SY, Prof., Huebner M, M.D., Wallwiener M, M.D., Stewart EA, Prof., Ebersoll S, Cand.med., Schönfisch B, Ph.D., Taran FA, M.D. *“Clinical Characteristics indicating adenomyosis coexisting with leiomyomas: a retrospective, questionnaire-based study.”* Fertil Steril. 2014 Jan; 101(1):237-241.e1.m(Studie 1) sowie in Boeer B, Wallwiener M, Ganz A, Rom J, Schoenfisch B, Brucker SY, Taran FA. *„Differences in the clinical phenotype of adenomyosis and leiomyomas: A retrospective, questionnaire-based study.”* Arch Gynecol Obstet. 2019 Aug 28 (Studie 2).

#### 3.1 Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen

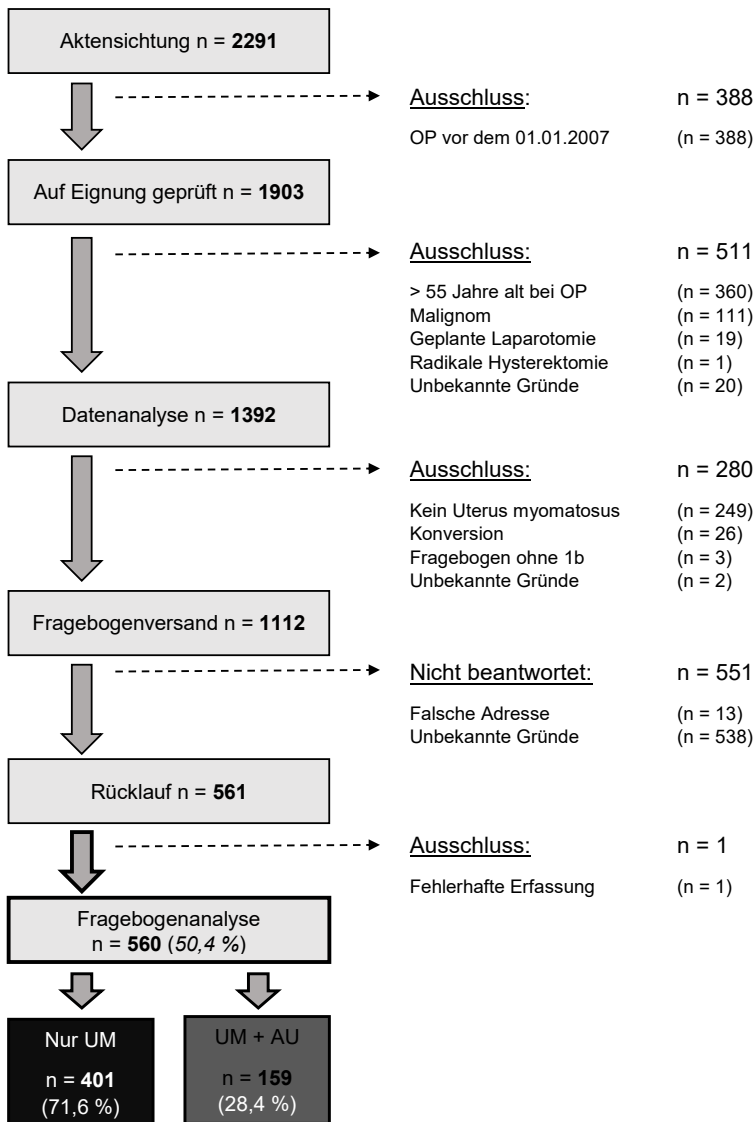
Die Daten von **2291 Patientinnen** wurden in den Jahren 2011 und 2012 von einem Team aus drei bis fünf Personen, dem die Autorin der vorliegenden Dissertation angehörte, gesichtet und auf Eignung geprüft. Davon wurden **1903 Patientinnen** selektiert, die ab dem 01.01.2007 in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen operiert worden waren. Diese Patientinnen wurden in der Datentabelle des Gesamtprojektes erfasst. Entsprechend den festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Studien wurden 360 Frauen ausgeschlossen, die zum OP-Zeitpunkt älter als 55 Jahre waren. Weitere Patientinnen mussten aufgrund eines Malignoms (n = 111), wegen geplanter Laparotomie (n = 19), der Notwendigkeit einer Radikal-OP (n = 1) und aus unbekanntem/ sonstigen Gründen (n = 20) ausgeschlossen werden. Von den verbliebenen **1392 Frauen** konnte bei 249 in der histopathologischen Untersuchung kein UM nachgewiesen werden, sodass sie nicht berücksichtigt werden konnten. Des Weiteren mussten 26 Patientinnen aufgrund eines intraoperativen Wechsels der Therapieoption von einer Laparoskopie auf eine Laparotomie und weitere zwei Patientinnen aus unbekanntem Gründen ausgesondert werden. An drei Probandinnen wurde versehentlich die falsche Fragebogen-Version verschickt, was ebenfalls zum Ausschluss aus der Studie führte.

Insgesamt **1112 Patientinnen** erfüllten die Studieneinschlusskriterien. Diesen Patientinnen wurde unter Einhaltung der Datenschutzbestimmungen der für die vorliegenden Studien entwickelte spezifische Fragebogen (siehe Anhang) in Begleitung eines kurzen Anschreibens, in dem das Anliegen der Befragung erläutert wurde, zugesandt. In die Folgestudie wurden **907 Patientinnen** anhand der Einschlusskriterien eingeschlossen, welche ebenfalls den Fragebogen erhielten. Die Patientinnen mit einem UM wurden in die Populationen beider Studien eingeschlossen, erhielten den Fragebogen aber nur einmal.

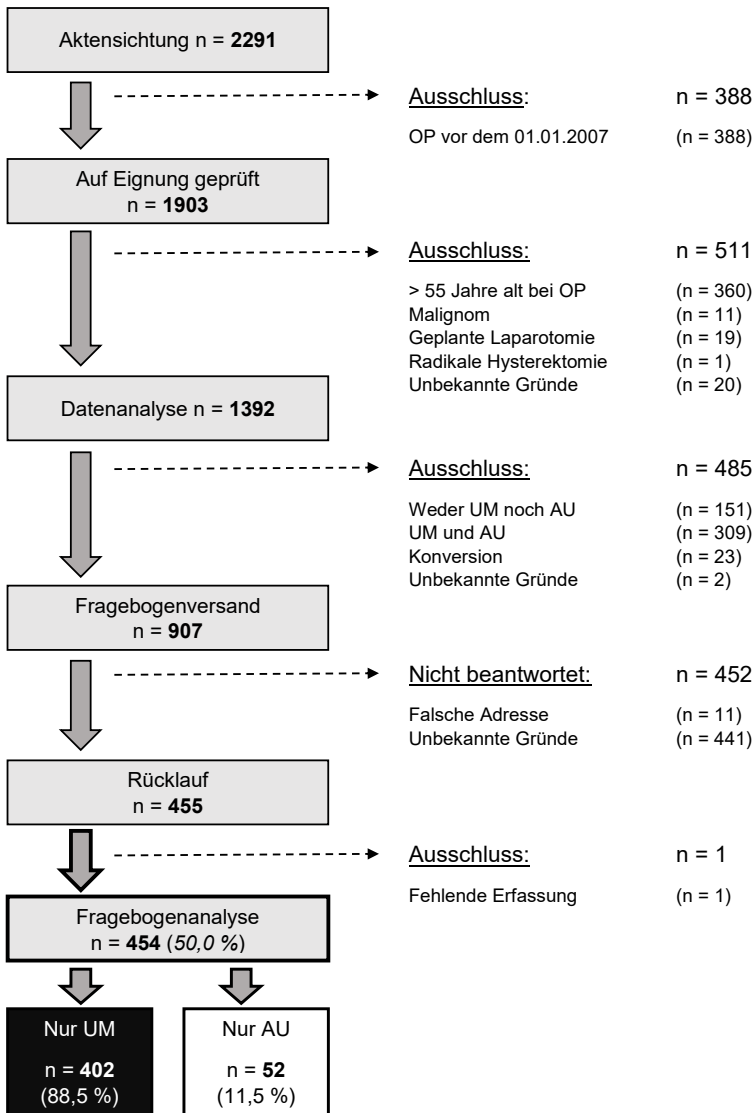
Der durchschnittliche zeitliche Abstand zwischen der OP und der Versendung des Fragebogens betrug  $2,1 \pm 1,1$  Jahre. Der kürzeste Abstand umfasste 0,7 und der längste 4,8 Jahre.

### ***Rücklauf***

**561** der **1112** Patientinnen der ersten Studie schickten den beantworteten Fragebogen zurück. Aufgrund einer fehlerhafter Erfassung musste ein Bogen ausgeschlossen werden, sodass schlussendlich **560 Patientinnen** (50,4 %) in die vorliegende Analyse aufgenommen wurden. Dazu gehörten **401 Patientinnen** mit einer UM-Diagnose (Gruppe U<sub>1</sub>) und **159 Patienten** mit einer UM- und AU-Diagnose (Gruppe UA). Von den **907 Patientinnen** der Folgestudie beantworteten **455** den Fragebogen. Nach Abzug eines nicht erfassten Fragebogens wurden **454 Patientinnen (50,0 %)** in die Studienpopulation eingeschlossen. Von diesen Patientinnen hatten **402** Patientinnen einen UM (Gruppe U<sub>2</sub>) und **52** eine AU (Gruppe A). Die Studienkohorten bestanden ausschließlich aus kaukasischen Frauen.



**Abb. 1:** Auswahl der Patientinnen für die Vergleichsstudie Uterus myomatosis mit (UM + AU) und ohne (UM) koexistente Adenomyosis uteri



**Abb. 2:** Auswahl der Patientinnen für die Vergleichsstudie Uterus myomatosis (UM) vs. Adenomyosis uteri (AU)

### 3.2 Klinische Charakteristika der Studienkohorten

Tabelle 1 zeigt die Verteilung ausgewählter klinischer Merkmale der Teilnehmerinnen der beiden Studiengruppen der Vergleichsstudie von Patientinnen mit UM (Gruppe U<sub>1</sub>) vs. Patientinnen mit UM und koexistenter AU (Gruppe UA).

**Tab. 1:** Verteilung ausgewählter klinischer Merkmale der Patientinnen mit Uterus myomatosis (Gruppe U<sub>1</sub>), mit Uterus myomatosis + Adenomyosis uteri (Gruppe UA) sowie der Gesamtkohorte

Klinisches Merkmal	Gruppe U <sub>1</sub> n = 401	Gruppe UA n = 159	p-Wert*	Gesamt n = 560
Alter (Jahre) MW ± SD**	45,9 ± 4,2	47,4 ± 4,1	<b>&lt;0,001</b>	46,3 ± 4,2
Body-Maß-Index (kg/m <sup>2</sup> ) MW ± SD**	25,2 ± 4,9	25,6 ± 4,8	0,243	25,3 ± 4,9
Uterusgewicht (g) MW ± SD**	249 ± 202	203 ± 159	0,068	237 ± 192
Schwangerschaften*** MW ± SD**	1,7 ± 1,3	2,3 ± 1,5	<b>&lt;0,001</b>	1,9 ± 1,4
Nikotinkonsum n (%)	83 (21,5)	38 (24,7)	0,426	121 (22,4)

\*Wilcoxon-Rangsummentest bzw. Exakter-Fisher-Test, \*\* Mittelwert ± Standardabweichung, \*\*\*Spontanpartus + Sectio + Abort + Extrauterin gravidität + Interruptio

Tabelle 2 zeigt die Verteilung ausgewählter klinischer Merkmale der Teilnehmerinnen der beiden Studiengruppen der Vergleichsstudie von Patientinnen mit UM (Gruppe U<sub>2</sub>) vs. Patienten mit AU (Gruppe A).

**Tab. 2:** Verteilung ausgewählter klinischer Merkmale der Patientinnen mit Uterusmyomatosis (Gruppe U<sub>2</sub>), mit Adenomyosis uteri (Gruppe A) sowie der Gesamtkohorte

Klinisches Merkmal	Gruppe U <sub>2</sub> n = 402	Gruppe A n = 52	p-Wert*	Gesamt n = 454
Alter (Jahre) MW ± SD**	45,9 ± 4,2	45,0 ± 4,3	0,296	45,8 ± 4,2
Body-Maß-Index (kg/m <sup>2</sup> ) MW ± SD**	25,2 ± 4,9	26,0 ± 4,8	0,295	25,3 ± 4,9
Uterusgewicht (g) MW ± SD**	249 ± 201	126 ± 90	<b>&lt;0,001</b>	235 ± 196
Schwangerschaften*** MW ± SD**	1,7 ± 1,3	2,2 ± 1,2	<b>0,003</b>	1,9 ± 1,4
Nikotinkonsum n (%)	84 (21,7)	15 (29,4)	0,216	99 (22,6)

\*Wilcoxon-Rangsummentest bzw. Exakter-Fisher-Test, \*\* Mittelwert ± Standardabweichung, \*\*\*Spontanpartus + Sectio + Abort + Extrauterin gravidität + Interruptio

**Alter**

Das durchschnittliche Alter der gesamten Kohorte der ersten Studie betrug  $46,3 \pm 4,2$  Jahre. Das Durchschnittsalter der gesamten Kohorte der zweiten Studie lag mit  $45,8 \pm 4,2$  Jahre etwas darunter. Patientinnen der Gruppe UA waren im Durchschnitt 1,5 Jahre älter als Patientinnen der Gruppe U<sub>1</sub> ( $45,9 \pm 4,2$  Jahre vs.  $47,4 \pm 4,1$  Jahre). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ). Patientinnen der Gruppe A waren dagegen durchschnittlich 0,9 Jahre ( $45,9 \pm 4,2$  Jahre vs.  $45,0 \pm 4,3$  Jahre) jünger als Patienten der Gruppe U<sub>2</sub>, wobei sich der Unterschied als nicht signifikant erwies ( $p = 0,296$ ).

**BMI**

Der BMI-Durchschnittswert für die Kohorte beider Studien betrug  $25,3 \pm 4,9$  kg/m<sup>2</sup> und lag damit im Grenzbereich zwischen Normalgewicht und Übergewicht (Übergewicht = BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>). Der BMI der Studienteilnehmerinnen der Gruppe U<sub>1</sub> und Gruppe UA war annähernd vergleichbar (Gruppe U<sub>1</sub>  $25,2 \pm 4,9$  kg/m<sup>2</sup> vs. Gruppe UA  $25,6 \pm 4,8$  kg/m<sup>2</sup>;  $p = 0,243$ ). Patientinnen der Gruppe A lagen hingegen mit 0,8 Punkten etwas deutlicher über dem Wert der Gruppe U<sub>2</sub> (Gruppe U<sub>2</sub>  $25,2 \pm 4,9$  kg/m<sup>2</sup> vs. Gruppe A  $26,0 \pm 4,8$  kg/m<sup>2</sup>;  $p = 0,295$ ). Statistisch bestanden in beiden Studien aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

**Uterusgewicht nach der Hysterektomie**

Das Uterusgewicht nach Hysterektomie betrug in der gesamten Kohorte der ersten Studie im Mittel bei  $237 \pm 192$  g. Das postoperative Uterusgewicht der gesamten Kohorte aus der Folgestudie war mit im Mittel  $235 \pm 196$  g vergleichbar. In der ersten Studie lag der mittlere Wert mit  $249 \pm 202$  g der Gruppe U<sub>1</sub> nur geringfügig über dem der Gruppe UA ( $203 \pm 159$  g). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,068$ ). Dagegen lag das mittlere Uterusgewicht nach Hysterektomie der Gruppe A hochsignifikant unter dem mittleren Wert der Gruppe U<sub>2</sub> ( $126 \pm 90$  g vs.  $249 \pm 201$  g;  $p = < 0,001$ ).

**Schwangerschaften (Gravidität)**

Mit einem Anteil von 79,5 % bzw. 78,0 % waren die meisten Studienteilnehmerinnen der ersten bzw. zweiten Studie mindestens einmal in ihrem Leben schwanger gewesen. 62,9 % der Kohorte der ersten und 60,6 % der Kohorte der zweiten

Studie hatten mehrere ( $> 1$ ) Schwangerschaften durchgemacht. Die durchschnittliche Zahl der Schwangerschaften pro Patientin vor der OP betrug in beiden Studienkohorten  $1,9 \pm 1,4$ . Unter dem Parameter „Schwangerschaften“ wurden erfolgreich beendete Schwangerschaften (Spontangeburt, Sectiones), EUG und Interruptiones zusammengefasst.

Patientinnen der Gruppe UA waren häufiger als Patientinnen der Gruppe  $U_1$  mindestens einmal (86,6 % vs. 76,8 %;  $p = 0,012$ ) und mehrmals (73,2 % vs. 58,8 %;  $p = 0,006$ ) schwanger gewesen. Das Gleiche galt für Patientinnen der Gruppe A im Vergleich zur Gruppe  $U_2$  (mindestens eine Schwangerschaft: 88,2 % vs. 76,6 %;  $p = 0,071$ ; mehrere Schwangerschaften: 74,5 % vs. 58,7 %;  $p = 0,033$ ). Ein hochsignifikanter Unterschied bestand bei der mittleren Anzahl der Schwangerschaften sowohl in Studie 1 (Gruppe UA vs.  $U_1$ :  $2,3 \pm 1,5$  vs.  $1,7 \pm 1,3$ ;  $p \leq 0,001$ ) als auch in Studie 2 (Gruppe A vs.  $U_2$ :  $2,2 \pm 1,2$  vs.  $1,7 \pm 1,3$ ;  $p = 0,003$ ).

### ***Nikotinkonsum***

In der Gesamtpopulation beider Studien war der Anteil an Raucherinnen mit 22,4 % (Studie 1;  $n = 121$ ) und 22,6 % (Studie 2;  $n = 99$ ) nahezu gleichgroß. Mit 24,7 % lag der Prozentsatz der Nikotinkonsumentinnen in der Gruppe UA höher als in der Gruppe  $U_1$  (21,5 %). Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ( $p = 0,426$ ). Der Anteil an Raucherinnen der Gruppe A (29,4 %) überschritt den der Gruppe  $U_2$  (21,7 %) deutlicher. Dennoch war auch hier der Gruppenunterschied statistisch nicht signifikant ( $p = 0,216$ ).

## **3.3 Reproduktive Merkmale**

Tabelle 3 vergleicht die reproduktiven Merkmale der Patientinnen der Gruppen  $U_1$  und UA.

**Tab. 3:** Reproduktive Merkmale der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U<sub>1</sub>), mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA) und der Gesamtkohorte

Reproduktives Merkmal	Gruppe U <sub>1</sub> n = 401		Gruppe UA n = 159		p-Wert*	Gesamtkohorte n = 560	
	n	(%)	n	(%)		n	(%)
Spontanpartus + Sectio > 0 (Geburten > 0)	276	72,4%	128	83,7%	<b>0,007</b>	404	75,6%
Spontanpartus + Sectio > 1 (Geburten > 1)	199	52,2%	100	65,4%	<b>0,007</b>	299	56,0%
Spontanpartus > 0	237	62,2%	108	70,6%	0,072	345	64,6%
Spontanpartus > 1	153	40,2%	82	53,6%	<b>0,005</b>	235	44,0%
Fehlgeburt > 0	52	13,7%	31	20,7%	0,063	83	15,7%
Sectio caesarea > 0	68	17,8%	36	23,5%	0,147	104	19,5%
Extrauterin gravidität > 0	3	0,8%	3	2,0%	0,359	6	1,1%

\* Wilcoxon-Rangsummentest bzw. Exakter-Fisher-Test

Tabelle 4 vergleicht die reproduktiven Merkmale der Patientinnen der Gruppen U<sub>2</sub> und A.

**Tab. 4:** Reproduktive Merkmale der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U<sub>2</sub>), mit Adenomyosis uteri (Gruppe A) und der Gesamtkohorte

Reproduktives Merkmal	Gruppe U <sub>2</sub> n = 402		Gruppe A n = 52		p-Wert*	Gesamtkohorte n = 454	
	n	(%)	n	(%)		n	(%)
Spontanpartus + Sectio > 0 (Geburten > 0)	276	72,3%	44	84,6%	0,065	320	73,7%
Spontanpartus + Sectio > 1 (Geburten > 1)	199	52,1%	36	69,2%	<b>0,025</b>	235	54,1%
Spontanpartus > 0	237	62,0%	36	69,2%	0,360	273	62,9%
Spontanpartus > 1	153	40,1%	24	46,2%	0,453	177	40,8%
Fehlgeburt > 0	52	13,7%	12	23,5%	0,090	64	14,8%

\* Wilcoxon-Rangsummentest bzw. Exakter-Fisher-Test

### **Geburtenraten**

Etwa drei Viertel der Patientinnen der Gesamtkohorte beider Studien (Studie 1: 75,6 %; Studie 2: 73,7 %) hatten in ihrem Leben mindestens ein Kind geboren, deutlich mehr als die Hälfte (Studie 1: 56,0 %; Studie 2: 54,1 %) sogar mehrere Kinder. Der Anteil an Patientinnen mit mindestens einer Geburt (83,7 % vs. 72,4 %;  $p = 0,007$ ) und der Anteil mit mehreren Geburten (65,4 % vs. 52,2 %;  $p = 0,007$ ) war in der Gruppe UA höher als in der Gruppe U<sub>1</sub>. Das Gleiche galt für Patientinnen der Gruppe A im Vergleich zur Gruppe U<sub>2</sub> (mindestens eine Geburt: 84,6 % vs. 72,3 %;  $p = 0,065$ ; mehrere Geburten: 69,2 % vs. 52,1 %;  $p = 0,025$ ). Alle Unterschiede bis auf den Unterschied zwischen Patientinnen der Gruppe A und U<sub>2</sub> bezüglich des Parameters „mindestens eine Geburt“ waren statistisch signifikant.

### **Spontangeburtensraten**

Der Anteil der Patientinnen mit mindestens einer (70,6 % vs. 62,2 %;  $p = 0,072$ ) oder mehreren (53,6 % vs. 40,2 %;  $p = 0,005$ ) Spontangeburt lag in der Gruppe UA höher als in der Gruppe U<sub>1</sub>. Dieser Unterschied war aber nur für das Merkmal „mehr als eine Spontangeburt“ statistisch signifikant. Auch in der Gruppe A lag der Anteil an Patientinnen mit mindestens einer (69,2 % vs. 62,0 %;  $p = 0,360$ ) oder mehreren (46,2 % vs. 40,1 %;  $p = 0,453$ ) Spontangeburt über dem der Gruppe U<sub>2</sub>, wobei die Unterschiede im Vergleich zur ersten Studie geringer und nicht signifikant waren.

### **Fehlgeburtensrate (Abortrate)**

15,7 % aller Studienteilnehmerinnen der ersten Studie erlitten in ihrem Leben mindestens einen Abort. In der Gruppe UA waren die Frauen mit 20,7 % häufiger von einer Fehlgeburt betroffen als die Patientinnen der Gruppe U<sub>1</sub> (13,7 %). Dieser Unterschied zeigte jedoch keine statistische Signifikanz ( $p = 0,063$ ). In der zweiten Studie betrug die Abortrate in der Gesamtkohorte 14,7 %. Patientinnen der Gruppe A waren häufiger von einer Fehlgeburt betroffen als Patientinnen der Gruppe U<sub>2</sub> (23,5 vs. 13,7 %;  $p = 0,090$ ). Auch hier verfehlte der Unterschied jedoch die statistische Signifikanz.

***Kaiserschnittrate (Sectio caesarea)***

19,5 % der Gesamtkohorte der ersten Studie hatten Kinder mittels Kaiserschnitt zur Welt gebracht. Der Anteil der Patientinnen mit stattgehabter Sectio war dabei in der Gruppe UA größer als der in der Gruppe U<sub>1</sub> (23,5 % vs. 17,8 %). Dieser Unterschied war aber statistisch nicht signifikant ( $p = 0,147$ ). Die Kaiserschnittraten der zweiten Studie werden in Kapitel 3.4 dargestellt.

***Rate der Extrauteringraviditäten (EUG)***

In der gesamten Studienpopulation betrug der Anteil der Patientinnen mit mindestens einer stattgehabten EUG 1,1 %. In der Gruppe UA waren im Vergleich zur Gruppe U<sub>1</sub> (2,0 % vs. 0,8 %) anteilig doppelt so viele Frauen betroffen. Dieser Unterschied erwies sich aber nicht als statistisch signifikant ( $p = 0,359$ ). Die EUG-Raten der zweiten Studie werden in Kapitel 3.4 dargestellt.

**3.4 Voroperationen**

In der Folgestudie (Studie 2) wurde im Unterschied zur ersten Studie zusätzlich die chirurgische Vorgeschichte der Patientinnen mit UM oder AU analysiert. Da eine EUG immer eine chirurgische Intervention nach sich zieht und der Kaiserschnitt ein operatives Verfahren darstellt, werden die Daten zu EUG und Sectio caesarea an dieser Stelle thematisiert.

Tabelle 5 zeigt die Verteilung der OP-Verfahren sowie der EUG und Sectiones caesareae der Patientinnen beider Studiengruppen (Gruppe U<sub>2</sub> und A).

**Tab. 5:** Verteilung ausgewählter klinischer Merkmale der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U<sub>2</sub>) oder Adenomyosis uteri (Gruppe A) sowie der Gesamtkohorte

Chirurgische Vorge-schichte	Gruppe U <sub>2</sub> n = 402	Gruppe A n = 52	p-Wert*	Gesamt n = 454
Extrauterin gravidität MW ± SD**	0,01 ± 0,1	0,1 ± 0,3	<b>0,049</b>	0,1 ± 0,1
Sectio caesarea MW ± SD**	0,3 ± 0,6	0,5 ± 0,8	<b>0,024</b>	0,3 ± 0,6
Laparotomie MW ± SD**	0,61 ± 0,83	0,86 ± 0,93	<b>0,042</b>	0,64 ± 0,84
LSK MW ± SD**	0,44 ± 0,81	0,58 ± 0,64	<b>0,020</b>	0,46 ± 0,79
Voroperationen-Score*** MW ± SD**	1,7 ± 1,8	2,3 ± 2,0	<b>0,017</b>	1,7 ± 1,9

\*Wilcoxon-Rangsummentest bzw. Exakter-Fisher-Test, \*\* = Mittelwert ± Standardabweichung, \*\*\* = Score nach Boosz et al. (50): jede LSK zählt 1 Punkt und jede Laparotomie einschließlich Sectio 2 Punkte.

### ***Extrauterin gravidität (EUG)***

Die durchschnittliche Zahl an EUG pro Patientin betrug in der gesamten Studienkohorte  $0,1 \pm 0,1$ . In Gruppe A lag der Wert pro Patientin signifikant höher als in der Gruppe U<sub>2</sub> ( $0,1 \pm 0,3$  vs.  $0,01 \pm 0,1$ ;  $p = 0,049$ ), in der kaum EUG auftraten.

### ***Kaiserschnitt (Sectio caesarea)***

In der Gesamt-Kohorte betrug die Anzahl an Kaiserschnitten pro Patientin durchschnittlich  $0,3 \pm 0,6$ . Der Wert lag in der Gruppe A mit  $0,5 \pm 0,8$  statistisch signifikant ( $p = 0,024$ ) höher als in der Gruppe U<sub>2</sub> ( $0,3 \pm 0,6$ ).

### ***Operativer Bauchschnitt (Laparotomie)***

Patientinnen der Gesamt-Population waren vor der Hysterektomie im Durchschnitt  $0,64 \pm 0,84$  Mal per Laparotomie operiert wurden. Patientinnen der Gruppe A waren im Durchschnitt statistisch häufiger per Laparotomie operiert wurden als Patientinnen der Gruppe U<sub>2</sub> ( $0,86 \pm 0,93$  vs.  $0,61 \pm 0,83$ ;  $p = 0,042$ ).

### ***Operative Bauchspiegelung (Laparoskopie = LSK)***

Die durchschnittliche Anzahl an LSK pro Patientin betrug in der gesamten Studienkohorte  $0,46 \pm 0,79$ . Die durchschnittliche Zahl an LSK war in der Gruppe A signifikant höher als in der Gruppe U<sub>2</sub> ( $0,58 \pm 0,64$  vs.  $0,44 \pm 0,81$ ;  $p = 0,020$ ).

### **Voroperationen-Score nach Boosz (50)**

Für jede Patientin der Studienkohorte wurde der Voroperationen-Score nach Boosz berechnet (16, 50). Dabei zählt eine LSK einen Punkt und eine Laparotomie (einschließlich Kaiserschnitt) je 2 Punkte. In der Gesamtkohorte der zweiten Studie betrug der Durchschnitts-Punktwert  $1,7 \pm 1,9$ . Analog zur Auswertung der Einzel-OP-Verfahren zeigten Patientinnen der Gruppe A einen statistisch signifikant höheren Wert als die Patientinnen der Gruppe U<sub>2</sub> ( $2,3 \pm 2,0$  vs.  $1,7 \pm 1,8$ ;  $p = 0,17$ ).

## **3.5 Präoperative Symptomatik**

### **3.5.1 Präoperative Symptomatik von Frauen mit UM im Vergleich zu Frauen mit UM und koexistenter AU**

Die in den folgenden Tabellen und Diagrammen dargestellten Daten aus der ersten Studie basieren auf den Antworten der Patientinnen zu 1b des Fragebogens (siehe Anhang). Mit der Frage „Wie schwer waren Sie vor der OP beeinträchtigt durch ...?“ wurden insgesamt 13 verschiedene präoperative Symptome erhoben. Die Patientinnen konnten die Schwere der Symptomatik analog zu Spies et al. (2002) mit „gar nicht / ein wenig / etwas / stark / sehr stark“ (Likert-Skala) bewerten und den Zahlen 1 bis 5 zuordnen (21, 47). Wie bei Spies et al. (2002) wurden die MW  $\pm$  SD in den Gruppen mit der Diagnose UM (Gruppe U<sub>1</sub>) und mit der Diagnose UM + AU (Gruppe UA) berechnet und miteinander verglichen (47).

Die unterschiedliche Größe der Patientenkohorte (n (Gesamt)) bei den verschiedenen Symptomen ist auf Inkonsistenzen in der Fragenbeantwortung oder auf die Nichtbeantwortung einzelner Fragen durch die Patientinnen zurückzuführen.

### **Starke Regelblutungen (Hypermenorrhoe)**

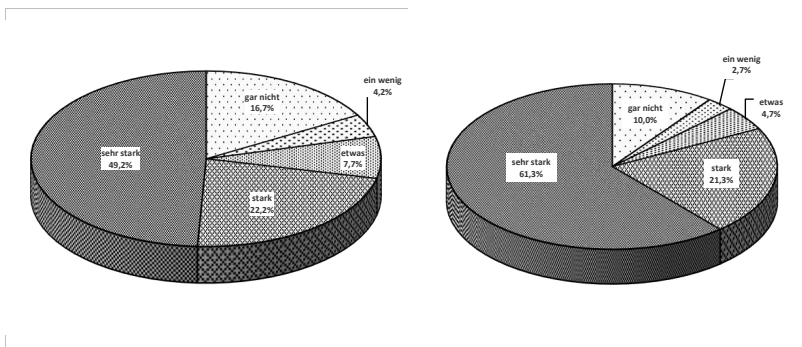
In Tabelle 6 und Abbildung 3 ist die von den Patientinnen angegebene Stärke der Regelblutung von „gar nicht“ bis „sehr stark“ in Gruppe U<sub>1</sub> und Gruppe UA dargestellt.

**Tab. 6:** Subjektive Bewertung der Stärke der Regelblutung der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U<sub>1</sub>), mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA) und der Gesamtkohorte (absolute Anzahl/ Anteil in den jeweiligen Gruppen in %)

		Gruppe U <sub>1</sub>		Gruppe UA		Gesamt	
		n	%	n	%	n	%
Bewertung der Symptom-schwere*	gar nicht	63	16,7%	15	10,0%	78	14,8%
	ein wenig	16	4,2%	4	2,7%	20	3,8%
	etwas	29	7,7%	7	4,7%	36	6,8%
	stark	84	22,2%	32	21,3%	116	22,0%
	sehr stark	186	49,2%	92	61,3%	278	52,7%
Summe		378		150		525	

\*Die Patientinnen hatten die Möglichkeit die Stärke der Beschwerden auf einer 5-stufigen Likert-Skala von „gar nicht“ bis „sehr stark“ zu bewerten.

Mehrheitlich gaben die Patientinnen beider Gruppen an, unter starken oder sehr starken Blutungen gelitten zu haben. In den Kreisdiagrammen zur prozentualen Verteilung der Symptomschwere wird sichtbar, dass vor allem die Patientinnen der Gruppe UA die präoperative Regelblutung mit „sehr stark“ bewerteten. Die Patientinnen der Gruppe UA beurteilten die Stärke der Regelblutung im Mittel mit  $4,2 \pm 1,3$ . Im Vergleich dazu stuften die Patientinnen der Gruppe U<sub>1</sub> die Stärke der Regelblutung mit  $3,8 \pm 1,5$  ein. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch signifikant ( $p = 0,005$  im Wilcoxon-Rangsummentest)



**Abb. 3:** Subjektive Beurteilung der Stärke der Regelblutung (5-stufige Likert-Skala von "gar nicht" bis "sehr stark") der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U<sub>1</sub>, links) und mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA, rechts) in Prozent

### **Koagelabgang während der Regelblutung**

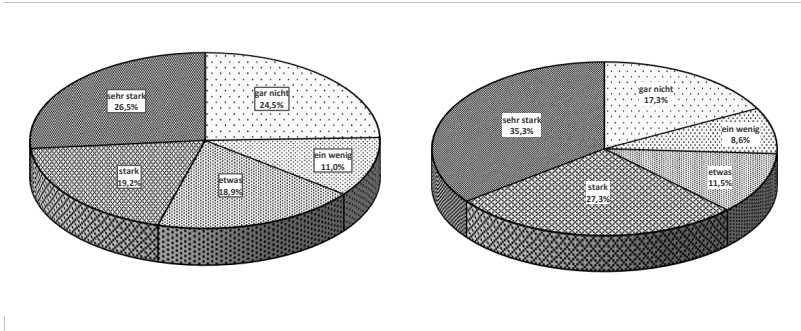
Tabelle 7 und Abbildung 4 stellen die subjektiv wahrgenommene Stärke des Koagelabgangs während der Regelblutung von „gar nicht“ bis „sehr stark“ in Gruppe U<sub>1</sub> und in Gruppe UA gegenüber.

**Tab. 7:** Subjektive Bewertung der Stärke des Koagelabgangs während der Regelblutung der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U<sub>1</sub>), mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA) sowie der Gesamtkohorte (absolute Anzahl/ Anteil in den jeweiligen Gruppen in %)

		Gruppe U <sub>1</sub>		Gruppe UA		Gesamt	
		n	%	n	%	n	%
Bewertung der Symptom- schwere*	gar nicht	87	24,5%	24	17,3%	111	22,5%
	ein wenig	39	11,0%	12	8,6%	51	10,3%
	etwas	67	18,9%	16	11,5%	83	16,8%
	stark	68	19,2%	38	27,3%	106	21,5%
	sehr stark	94	26,5%	49	35,3%	143	28,9%
n		355		139		494	

\*Die Patientinnen hatten die Möglichkeit die Stärke der Beschwerden auf einer 5-stufigen Likert-Skala von „gar nicht“ bis „sehr stark“ zu bewerten.

In Gruppe UA gab die Mehrzahl der Patientinnen an, unter starkem oder sehr starkem Koagelabgang während der Regelblutung gelitten zu haben. In der Gruppe U<sub>1</sub> bewerteten die Patientinnen mehrheitlich die Stärke des Koagelabgangs mit „gar nicht“, „ein wenig“ oder „etwas“. Bei einem Viertel (24,5 %) der Patientinnen trat kein Koagelabgang auf (in Gruppe U<sub>1</sub> bei 17,3 %). Allerdings litten auch in Gruppe U<sub>1</sub> ein weiteres Viertel (26,5 %) der Patienten unter einem sehr starken Koagelabgang.



**Abb. 4:** Subjektive Beurteilung der Stärke des Koagelabgangs (5-stufige Likert-Skala von "gar nicht" bis "sehr stark") der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U<sub>1</sub>, links) und mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA, rechts) in Prozent

Probandinnen der Gruppe U bewerteten die Stärke des Koagelabgangs im Mittel mit  $3,1 \pm 1,5$  und Probandinnen der Gruppe UA mit  $3,5 \pm 1,5$ . Dieser Unterschied war mit einem  $p = 0,005$  (Wilcoxon-Rangsummentest) statistisch signifikant.

### **Schwankungen in der Dauer der Regelblutung (Menorrhagie)**

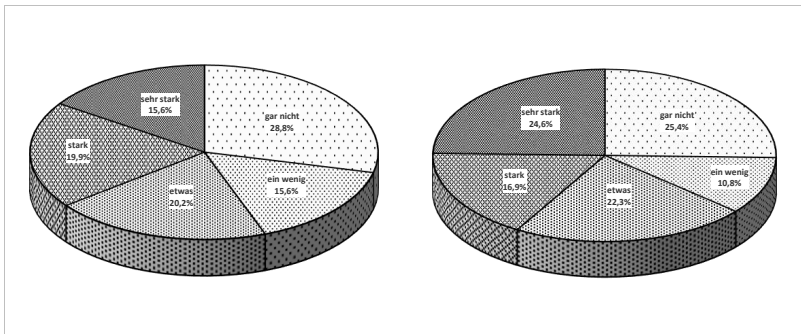
In Tabelle 8 und Abbildung 5 wird die Beurteilung der Schwankungen in der Dauer der Regelblutung von „gar nicht“ bis „sehr stark“ in den Gruppen U<sub>1</sub> und UA gegenübergestellt.

**Tab. 8:** Subjektive Bewertung der Schwankungen der Dauer der Regelblutung der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U<sub>1</sub>), mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA) sowie der Gesamtkohorte (absolute Anzahl/ Anteil in den jeweiligen Gruppen in %)

		Gruppe U <sub>1</sub>		Gruppe UA		Gesamt	
		n	%	n	%	n	%
Bewertung der Symptom-schwere*	gar nicht	100	28,8%	33	25,4%	133	27,9%
	ein wenig	54	15,6%	14	10,8%	68	14,3%
	etwas	70	20,2%	29	22,3%	99	20,8%
	stark	69	19,9%	22	16,9%	91	19,1%
	sehr stark	54	15,6%	32	24,6%	86	18,0%
n		347		130		477	

\*Die Patientinnen hatten die Möglichkeit die Stärke der Beschwerden auf einer 5-stufigen Likert-Skala von „gar nicht“ bis „sehr stark“ zu bewerten.

In beiden Gruppen gab mehr als ein Viertel der Patientinnen an, keine Schwankungen in der Dauer der Regelblutung bemerkt zu haben. Die Symptomschweregrade waren in beiden Gruppen prozentual annähernd gleich verteilt. Auffällig ist jedoch, dass in der Gruppe UA bei etwa einem Viertel (24,6 %) der Patientinnen sehr starke Schwankungen in der Dauer der Regelblutung auftraten. Dagegen gaben die Patientinnen der Gruppe U<sub>1</sub> deutlich seltener sehr starke Schwankungen an (15,6 %).



**Abb. 5:** Subjektive Beurteilung der Stärke der Schwankungen in der Dauer der Regelblutung (5-stufige Likert-Skala von "gar nicht" bis "sehr stark") der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U<sub>1</sub>, links) und mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA, rechts) in Prozent

Von Patientinnen der Gruppe U<sub>1</sub> wurde die Menorrhagie im Mittel mit dem Ausprägungsgrad  $2,8 \pm 1,4$  bewertet, von den Patientinnen der Gruppe UA mit  $3,0 \pm 1,5$ . Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (Wilcoxon-Rangsummentest:  $p = 0,081$ ).

### ***Schwankungen in der Dauer des Menstruationszyklus (Metrorrhagie)***

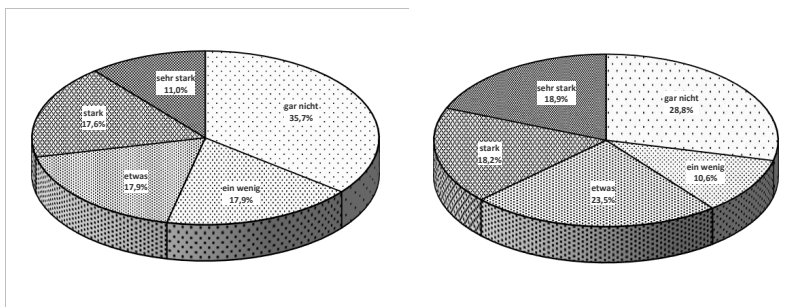
Tabelle 9 und Abbildung 6 stellen die Bewertung der Metrorrhagie in Gruppe U<sub>1</sub> und Gruppe UA gegenüber.

**Tab. 9:** Subjektive Bewertung der Schwankungen der Dauer des Menstruationszyklus der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U<sub>1</sub>), mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA) sowie der Gesamtkohorte (absolute Anzahl/ Anteil in den jeweiligen Gruppen in %)

		Gruppe U <sub>1</sub>		Gruppe UA		Gesamt	
		n	%	n	%	n	%
Bewertung der Symptom-schwere*	gar nicht	120	35,7%	38	28,8%	158	33,8%
	ein wenig	60	17,9%	14	10,6%	74	15,8%
	etwas	60	17,9%	31	23,5%	91	19,4%
	stark	59	17,6%	24	18,2%	83	17,7%
	sehr stark	37	11,0%	25	18,9%	62	13,2%
n		336		132		468	

\*Die Patientinnen hatten die Möglichkeit die Stärke der Beschwerden auf einer 5-stufigen Likert-Skala von „gar nicht“ bis „sehr stark“ zu bewerten.

Ein erheblicher Anteil der Patientinnen in Gruppe U<sub>1</sub> (35,7 %) und Gruppe UA (28,8 %) hatte keine Schwankungen im Menstruationszyklus bemerkt. Auffällig ist jedoch, dass in der Gruppe UA insgesamt mehr Patientinnen stärker von Schwankungen in der Dauer des Menstruationszyklus betroffen waren (siehe Abbildung 6). 37,1 % der Patientinnen in der Gruppe UA und 28,6 % Patientinnen in der Gruppe U<sub>1</sub> bewerteten das Symptom mit „stark“ bzw. „sehr stark“.



**Abb. 6:** Subjektive Beurteilung der Stärke der Schwankungen in der Dauer des Menstruationszyklus (5-stufige Likert-Skala von "gar nicht" bis "sehr stark") der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U<sub>1</sub>, links) und mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA, rechts) in Prozent

Studienteilnehmerinnen der Gruppe UA stufen das Symptom der Metrorrhagie im Mittel mit  $2,9 \pm 1,5$  ein, wohingegen die Patientinnen aus Gruppe U<sub>1</sub> einen durchschnittlichen Wert von  $2,5 \pm 1,4$  angaben. Mit einem  $p = 0,015$  im Wilcoxon-

Rangsummentest bewerteten die Patientinnen der Gruppe UA die Metrorrhagien als signifikant stärker im Vergleich zu den Patientinnen der Gruppe U<sub>1</sub>.

### ***Unterleibsschmerzen während der Regelblutung (Dysmenorrhoe)***

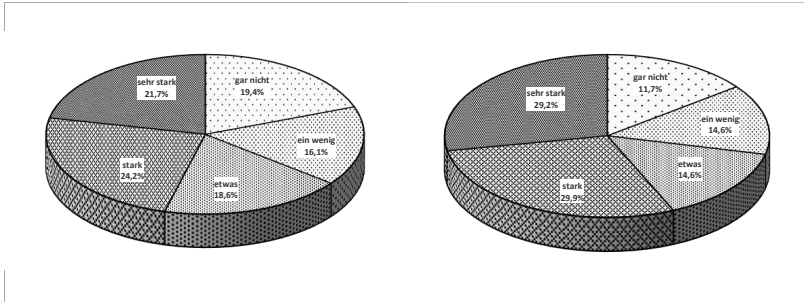
In Tabelle 10 und Abbildung 7 wird die subjektiv wahrgenommene Stärke von Unterbauchschmerzen während der Regelblutung von Patientinnen der Gruppe U<sub>1</sub> und UA verglichen.

**Tab. 10:** Subjektive Bewertung der Stärke der Unterleibsschmerzen während der Regelblutung der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U<sub>1</sub>), mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA) sowie der Gesamtkohorte (absolute Anzahl/ Anteil in den jeweiligen Gruppen in %)

		Gruppe U <sub>1</sub>		Gruppe UA		Gesamt	
		n	%	n	%	n	%
Bewertung der Symptom-schwere*	gar nicht	70	19,4%	16	11,7%	86	17,3%
	ein wenig	58	16,1%	20	14,6%	78	15,7%
	etwas	67	18,6%	20	14,6%	87	17,5%
	stark	87	24,2%	41	29,9%	128	25,8%
	sehr stark	78	21,7%	40	29,2%	118	23,7%
n		360		137		497	

\*Die Patientinnen hatten die Möglichkeit die Stärke der Beschwerden auf einer 5-Stufigen Likert-Skala von „gar nicht“ bis „sehr stark“ zu bewerten.

Die Kreisdiagramme (siehe Abbildung 8) belegen sehr gut, dass Patientinnen der Gruppe UA deutlich häufiger angaben, an starken (29,9 %) oder sogar an sehr starken (29,2 %) Unterbauchschmerzen gelitten zu haben als die Patientinnen der Gruppe U<sub>1</sub> (24,2 % und 21,7 %). Zudem fällt auf, dass deutlich mehr Patientinnen der Gruppe U<sub>1</sub> mitteilten, während der Regelblutung gar nicht durch Unterbauchschmerzen beeinträchtigt gewesen zu sein (19,4 % vs. 11,7 %).



**Abb. 7:** Subjektive Beurteilung der Stärke der Unterbauchschmerzen (5-stufige Likert-Skala von "gar nicht" bis "sehr stark") der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U<sub>1</sub>, links) und mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA, rechts) in Prozent

Patientinnen der Gruppe U<sub>1</sub> gaben im Mittel eine Symptomstärke von  $3,1 \pm 1,4$  an; die Patientinnen der Gruppe UA stufen die Symptomschwere mit  $3,5 \pm 1,4$  ein. Dieser Unterschied war mit einem  $p = 0,008$  im Wilcoxon-Rangsummentest statistisch signifikant. Patientinnen der Gruppe UA empfanden die Unterbauchschmerzen während der Regelblutung als signifikant stärker.

### ***Unterleibsschmerzen zwischen den Regelblutungen***

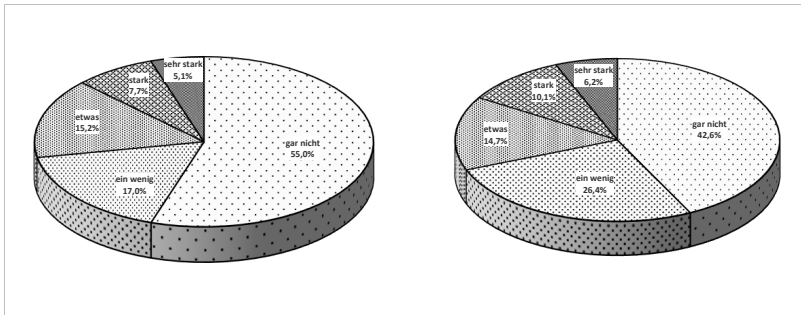
Tabelle 11 und Abbildung 8 stellen die empfundene Stärke von Unterbauchschmerzen zwischen den Regelblutungen der Patientinnen der Gruppe U<sub>1</sub> und UA gegenüber.

**Tab. 11:** Subjektive Bewertung der Stärke der Unterbauchschmerzen zwischen den Regelblutungen der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U<sub>1</sub>), mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA) sowie der Gesamtkohorte (absolute Anzahl/ Anteil in den jeweiligen Gruppen in %)

		Gruppe U <sub>1</sub>		Gruppe UA		Gesamt	
		n	%	n	%	n	%
Bewertung der Symptomschwere*	gar nicht	185	55,0%	55	42,6%	240	51,6%
	ein wenig	57	17,0%	34	26,4%	91	19,6%
	etwas	51	15,2%	19	14,7%	70	15,1%
	stark	26	7,7%	13	10,1%	39	8,4%
	sehr stark	17	5,1%	8	6,2%	25	5,4%
n		336		129		465	

\*Die Patientinnen hatten die Möglichkeit die Stärke der Beschwerden auf einer 5-stufigen Likert-Skala von „gar nicht“ bis „sehr stark“ zu bewerten.

Wie die Kreisdiagramme zeigen, litt ein erheblicher Anteil der Patientinnen in beiden Gruppen zwischen den Regelblutungen nicht an Unterleibsschmerzen. Dennoch war der Anteil in Gruppe U<sub>1</sub> deutlich größer (55,1 % vs. 42,6 %).



**Abb. 8:** Subjektive Beurteilung der Skala der Stärke der Unterbauchschmerzen (5-stufige Likert-Skala von "gar nicht" bis "sehr stark") der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U<sub>1</sub>, links) und mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA, rechts) in Prozent

In der Gruppe U<sub>1</sub> stuften die Patientinnen die Unterbauchschmerzen zwischen den Regelblutungen im Mittel mit  $1,9 \pm 1,2$  ein und in der Gruppe UA mit  $2,1 \pm 1,2$ . Dieser Unterschied war mit einem p-Wert von 0,049 im Wilcoxon-Rangsummentest statistisch signifikant. Patientinnen der Gruppe UA stuften die Stärke der Unterbauchschmerzen zwischen der Regelblutung signifikant höher ein als Patientinnen der Gruppe U<sub>1</sub>.

### **Schmierblutungen**

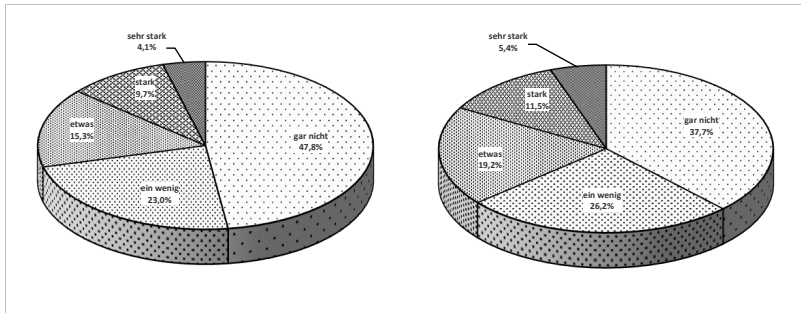
In Tabelle 12 und Abbildung 9 wird der subjektiv empfundene Ausprägungsgrad von Schmierblutungen bei Patientinnen der Gruppen U<sub>1</sub> und UA verglichen.

**Tab. 12:** Subjektive Bewertung der Stärke der Schmierblutungen der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U<sub>1</sub>), mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA) sowie der Gesamtkohorte (absolute Anzahl/ Anteil in den jeweiligen Gruppen in %)

		Gruppe U <sub>1</sub>		Gruppe UA		Gesamt	
		n	%	n	%	n	%
Bewertung der Symptom-schwere*	gar nicht	162	47,8%	49	37,7%	238	45,0%
	ein wenig	78	23,0%	34	26,2%	112	23,9%
	etwas	52	15,3%	25	19,2%	77	16,4%
	stark	33	9,7%	15	11,5%	48	10,2%
	sehr stark	14	4,1%	7	5,4%	21	4,5%
n		339		130		469	

\*Die Patientinnen hatten die Möglichkeit die Stärke der Beschwerden auf einer 5-stufigen Likert-Skala von „gar nicht“ bis „sehr stark“ zu bewerten.

Stark ausgeprägte Schmierblutungen traten in beiden Gruppen nur sehr selten auf (UA 5,4% vs. U<sub>1</sub> 4,1%). Insgesamt klagten in der Gruppe UA deutlich mehr als die Hälfte aller Patientinnen (62,3 %) über Schmierblutungen; in der Gruppe U<sub>1</sub> waren mit 52,2 % deutlich weniger Patientinnen betroffen.



**Abb. 9:** Subjektive Beurteilung der Stärke der Schmierblutungen (5-stufige Likert-Skala von "gar nicht" bis "sehr stark") der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U<sub>1</sub>, links) und mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA, rechts) in Prozent

Patientinnen der Gruppe U<sub>1</sub> bewerteten die Häufigkeit von Schmierblutungen im Mittel mit  $2,0 \pm 1,2$  und Patientinnen der Gruppe UA mit  $2,2 \pm 1,2$ . Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant; Patientinnen der Gruppe U<sub>1</sub> bewerteten das Symptom aber tendenziell als weniger ausgeprägt ( $p = 0,056$  im Wilcoxon-Rangsummentest).

### Zwischenblutungen

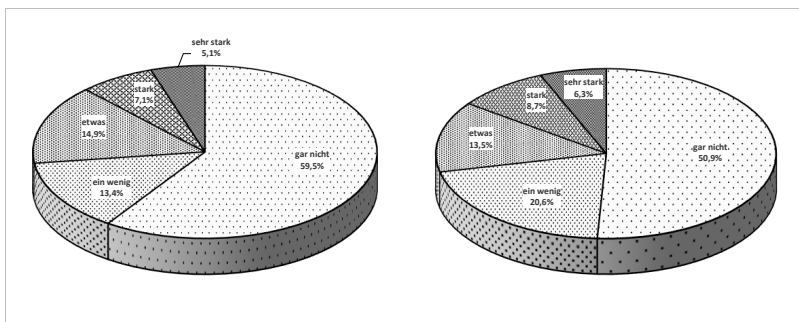
In Tabelle 13 und Abbildung 10 wird die subjektiv empfundene Stärke von Zwischenblutungen von Patientinnen der Gruppe U<sub>1</sub> und UA verglichen.

**Tab. 13:** Subjektive Bewertung des Auftretens von Zwischenblutungen der Patientinnen mit Uterus myomatosis (Gruppe U<sub>1</sub>), mit Uterus myomatosis + Adenomyosis uteri (Gruppe UA) sowie der Gesamtkohorte (absolute Anzahl/ Anteil in den jeweiligen Gruppen in %)

		Gruppe U <sub>1</sub>		Gruppe UA		Gesamt	
		n	%	n	%	n	%
Bewertung der Symptom-schwere*	gar nicht	200	59,5%	64	50,9%	264	57,1%
	ein wenig	45	13,4%	26	20,6%	71	15,4%
	etwas	50	14,9%	17	13,5%	67	14,5%
	stark	24	7,1%	11	8,7%	35	7,6%
	sehr stark	17	5,1%	8	6,3%	25	5,4%
n		336		126		462	

\*Die Patientinnen hatten die Möglichkeit die Stärke der Beschwerden auf einer 5-Stufigen Likert-Skala von „gar nicht“ bis „sehr stark“ zu bewerten.

Sowohl in Gruppe U<sub>1</sub> als auch in Gruppe UA gaben die Patientinnen mehrheitlich an, nicht unter Zwischenblutungen gelitten zu haben. Insgesamt war dieses Symptom bei Patientinnen der Gruppe UA (49,1 %) häufiger aufgetreten als bei Patienten der Gruppe U<sub>1</sub> (40,5 %); dennoch waren die Angaben zur Symptomstärke in beiden Gruppen ähnlich.



**Abb. 10:** Subjektive Beurteilung der Stärke der Zwischenblutungen (5-stufige Likert-Skala von "gar nicht" bis "sehr stark") der Patientinnen mit Uterus myomatosis (Gruppe U<sub>1</sub>, links) und mit Uterus myomatosis + Adenomyosis uteri (Gruppe UA, rechts) in Prozent

Das Vorkommen und das Ausmaß von Zwischenblutungen wurde in der Gruppe U<sub>1</sub> im Mittel mit  $1,8 \pm 1,2$  und in der Gruppe UA mit  $2,0 \pm 1,3$  eingestuft. Statistisch

ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe U<sub>1</sub> und Gruppe UA ( $p = 0,162$  im Wilcoxon-Rangsummentest).

### **Druck- oder Engegefühl im Unterbauch**

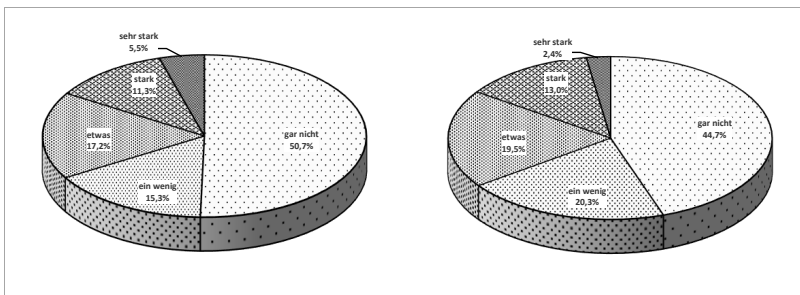
In Tabelle 14 und Abbildung 11 wird der Ausprägungsgrad des subjektiv empfundenen Druck- oder Engegefühls im Unterbauch der Patientinnen in Gruppe U<sub>1</sub> und UA verglichen.

**Tab. 14:** Subjektive Bewertung der Stärke von Druck- oder Engegefühlen der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U<sub>1</sub>), mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA) sowie der Gesamtkohorte (absolute Anzahl/ Anteil in den jeweiligen Gruppen in %)

		Gruppe U <sub>1</sub>		Gruppe UA		Gesamt	
		n	%	n	%	n	%
Bewertung der Symptom-schwere*	gar nicht	165	50,7%	55	44,7%	220	49,0%
	ein wenig	50	15,3%	25	20,3%	75	16,7%
	etwas	56	17,2%	24	19,5%	80	17,8%
	stark	37	11,3%	16	13,0%	53	11,8%
	sehr stark	18	5,5%	3	2,4%	21	4,7%
n		326		123		449	

\*Die Patientinnen hatten die Möglichkeit die Stärke der Beschwerden auf einer 5-Stufigen Likert-Skala von „gar nicht“ bis „sehr stark“ zu bewerten.

Rund die Hälfte der Patientinnen in beiden Gruppen war nicht von einem Druck- oder Engegefühl im Unterbauch betroffen. Allerdings hatten mehr als doppelt so viele Patientinnen der Gruppe U<sub>1</sub> (5,5 % vs. 2,4 %) unter einem sehr starken Druck- oder Engegefühl gelitten (2,4 %).



**Abb. 11:** Subjektive Beurteilung der Stärke Druck- und Engegefühls im Unterbauch (5-stufige Likert-Skala von "gar nicht" bis "sehr stark") der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U<sub>1</sub>, links) und mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA, rechts) in Prozent

Patientinnen der Gruppe U<sub>1</sub> bzw. UA bewerteten die Stärke des Druck- und Enggeföhls mit durchschnittlich  $2,1 \pm 1,3$  bzw.  $2,1 \pm 1,2$  und damit sehr ähnlich. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (Wilcoxon-Rangsummentest  $p = 0,568$ ).

### **Häufiges Wasserlassen am Tag**

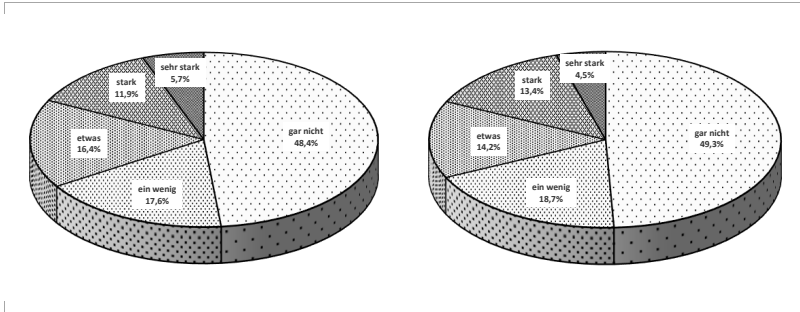
In Tabelle 15 und Abbildung 12 wird die von den Patientinnen der Gruppe U<sub>1</sub> und der Gruppe UA angegebene Häufigkeit des Wasserlassens am Tag gegenübergestellt.

**Tab. 15:** Subjektive Bewertung der Häufigkeit des Wasserlassens am Tag der Patientinnen mit Uterus myomatosis (Gruppe U<sub>1</sub>), mit Uterus myomatosis + Adenomyosis uteri (Gruppe UA) sowie der Gesamtkohorte (absolute Anzahl/ Anteil in den jeweiligen Gruppen in %)

		Gruppe U <sub>1</sub>		Gruppe UA		Gesamt	
		n	%	n	%	N	%
Bewertung der Symptom- schwere*	gar nicht	162	48,4%	66	49,3%	228	48,6%
	ein wenig	59	17,6%	25	18,7%	84	17,9%
	etwas	55	16,4%	19	14,2%	74	15,8%
	stark	40	11,9%	18	13,4%	5	12,4%
	sehr stark	19	5,7%	6	4,5%	25	5,3%
n		335		134		569	

\*Die Patientinnen hatten die Möglichkeit die Stärke der Beschwerden auf einer 5-Stufigen Likert-Skala von „gar nicht“ bis „sehr stark“ zu bewerten.

Die Kreisdiagramme verdeutlichen die ähnliche Beurteilung des Symptoms in beiden Gruppen. Insgesamt hatte nur etwa die Hälfte der Patientinnen beider Gruppen (UA 50,7 % vs. U<sub>1</sub> 51,6 %) an diesen Beschwerden gelitten. Eine sehr starke Ausprägung war selten aufgetreten (UA 4,5 % vs. U<sub>1</sub> 5,7 %).



**Abb. 12:** Subjektive Beurteilung der Häufigkeit des Wasserlassens am Tag (5-stufige Likert-Skala von "gar nicht" bis "sehr stark") der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U<sub>1</sub>, links) und mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA, rechts) in Prozent

Patientinnen beider Gruppen bewerteten die Häufigkeit des Wasserlassens am Tag im Mittel mit  $2,1 \pm 1,3$  ( $p = 0,803$  im Wilcoxon-Rangsummentest).

### Häufiges Wasserlassen in der Nacht

In Tabelle 16 und Abbildung 13 wird die subjektiv empfundene Häufigkeit des Wasserlassens in der Nacht der Patientinnen in Gruppe U<sub>1</sub> und Gruppe UA verglichen.

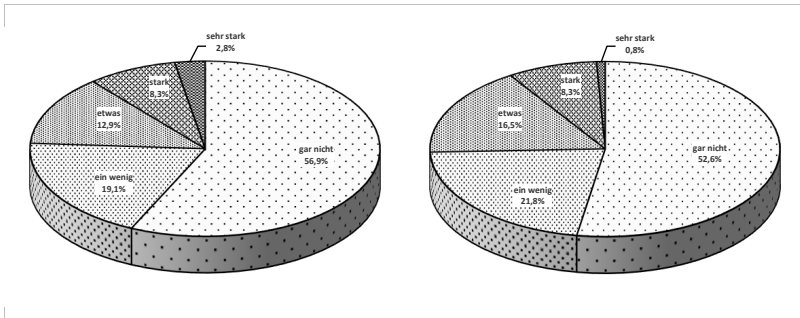
**Tab. 16:** Subjektive Bewertung der Häufigkeit des Wasserlassens in der Nacht der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U<sub>1</sub>), mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA) sowie der Gesamtkohorte (absolute Anzahl/ Anteil in den jeweiligen Gruppen in %)

		Gruppe U <sub>1</sub>		Gruppe UA		Gesamt	
		n	%	n	%	n	%
Bewertung der Symptom-schwere*	gar nicht	185	56,9%	70	52,6%	255	55,7%
	ein wenig	62	19,1%	29	21,8%	91	19,9%
	etwas	42	12,9%	22	16,5%	64	14,0%
	stark	27	8,3%	11	8,3%	38	8,3%
	sehr stark	9	2,8%	1	0,8%	10	2,2%
n		325		133		458	

\*Die Patientinnen hatten die Möglichkeit die Stärke der Beschwerden auf einer 5-stufigen Likert-Skala von „gar nicht“ bis „sehr stark“ zu bewerten.

Ähnlich wie bei der Symptommhäufigkeit am Tag bewerteten die Patientinnen der Gruppen U<sub>1</sub> und UA die Häufigkeit des Wasserlassens in der Nacht ähnlich. Auch

hier waren Frauen der Gruppe U<sub>1</sub> deutlich häufiger von einer sehr starken Ausprägung des Symptoms betroffen (U<sub>1</sub> 2,8 % vs. UA 0,8 %), obwohl das Auftreten dieses Symptoms insgesamt in dieser Gruppe seltener war (43,1 % vs. 47,4 %).



**Abb. 13:** Subjektive Beurteilung der Häufigkeit des Wasserlassens in der Nacht (5-stufige Likert-Skala von "gar nicht" bis "sehr stark") der Patientinnen mit Uterus myomatosis (Gruppe U<sub>1</sub>, links) und mit Uterus myomatosis + Adenomyosis uteri (Gruppe UA, rechts) in Prozent

Die von den Patientinnen empfundene Häufigkeit des Wasserlassens in der Nacht wurde folglich sehr ähnlich eingestuft (Gruppe U<sub>1</sub>:  $1,8 \pm 1,1$ ; Gruppe UA:  $1,8 \pm 1,0$ ). Ein statistisch signifikanter Unterschied bestand nicht (Wilcoxon-Rangsummentest  $p = 0,564$ ).

### Müdigkeit

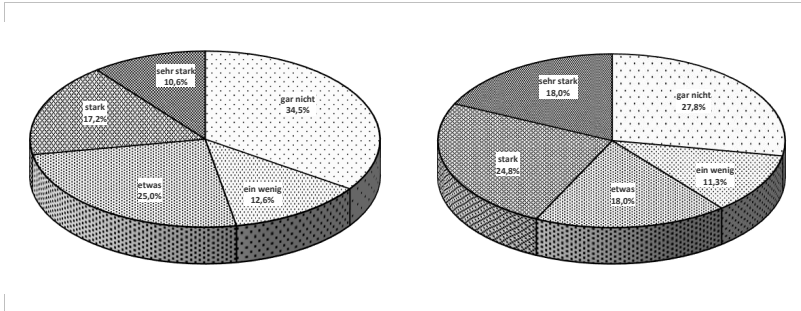
In Tabelle 17 und Abbildung 14 wird die Ausprägung der empfundenen Müdigkeit der Patientinnen in Gruppe U<sub>1</sub> und UA verglichen.

**Tab. 17:** Subjektive Bewertung der Stärke der Müdigkeit der Patientinnen mit Uterus myomatosis (Gruppe U<sub>1</sub>), mit Uterus myomatosis + Adenomyosis uteri (Gruppe UA) sowie der Gesamtkohorte (absolute Anzahl/ Anteil in den jeweiligen Gruppen in %)

		Gruppe U <sub>1</sub>		Gruppe UA		Gesamt	
		n	%	n	%	n	%
Bewertung der Symptom-schwere*	gar nicht	120	34,5%	37	27,8%	157	32,6%
	ein wenig	44	12,6%	15	11,3%	59	12,3%
	etwas	87	25,0%	24	18,0%	111	23,1%
	stark	60	17,2%	33	24,8%	93	19,3%
	sehr stark	37	10,6%	24	18,0%	61	12,7%
n		348		133		481	

\*Die Patientinnen hatten die Möglichkeit die Stärke der Beschwerden auf einer 5-stufigen Likert-Skala von „gar nicht“ bis „sehr stark“ zu bewerten.

Die Patientinnen der Gruppe UA waren häufiger von Müdigkeit betroffen gewesen als Patientinnen der Gruppe U<sub>1</sub> (UA 72,2 % vs. U<sub>1</sub> 65,5 %). In der Gruppe UA hatten fast doppelt so viele Patientinnen an einer sehr starken Müdigkeit gelitten (18,0 % vs. 10,6 %).



**Abb. 14:** Subjektive Beurteilung der Stärke der Müdigkeit (5-stufige Likert-Skala von "gar nicht" bis "sehr stark") der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U<sub>1</sub>, links) und mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA, rechts) in Prozent

Das Symptom „Müdigkeit“ wurde in der Gruppe U<sub>1</sub> im Mittel mit  $2,6 \pm 1,4$  und in der Gruppe UA mit  $2,9 \pm 1,5$  bewertet. Dieser Unterschied erwies sich im Wilcoxon-Rangsummentest ( $p = 0,011$ ) als signifikant.

### Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie)

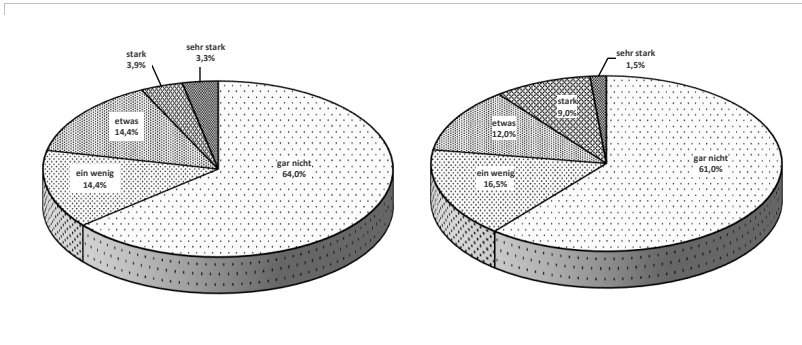
In Tabelle 18 und Abbildung 15 wird die Stärke der von den Patientinnen empfundenen Schmerzen beim Geschlechtsverkehr in Gruppe U<sub>1</sub> und UA verglichen.

**Tab. 18:** Subjektive Bewertung der Schmerzen beim Geschlechtsverkehr der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U<sub>1</sub>), mit Uterus myomatosus + Adenomyosis uteri (Gruppe UA) sowie der Gesamtkohorte (absolute Anzahl/ Anteil in den jeweiligen Gruppen in %)

		Gruppe U <sub>1</sub>		Gruppe UA		Gesamt	
		n	%	N	%	n	%
Bewertung der Symptom-schwere*	gar nicht	213	64,0%	81	61,0%	294	63,1%
	ein wenig	48	14,4%	22	16,5%	70	15,0%
	etwas	48	14,4%	16	12,0%	64	13,7%
	stark	13	3,9%	12	9,0%	25	5,4%
	sehr stark	11	3,3%	2	1,5%	13	2,8%
n		333		133		466	

\*Die Patientinnen hatten die Möglichkeit die Stärke der Beschwerden auf einer 5-Stufigen Likert-Skala von „gar nicht“ bis „sehr stark“ zu bewerten.

Die Verteilung des Stärkegrades der empfundenen Schmerzen beim Geschlechtsverkehr war bei den Patientinnen in beiden Gruppen annähernd gleich. Lediglich der Ausprägungsgrad „stark“ und „sehr stark“ wurde von den Patientinnen der Gruppe UA insgesamt häufiger angegeben (10,5 % vs. 7,2 %).



**Abb. 15:** Subjektive Beurteilung der Stärke der Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (5-stufige Likert-Skala von "gar nicht" bis "sehr stark") der Patientinnen mit Uterus myomatosis (Gruppe U<sub>1</sub>, links) und mit Uterus myomatosis + Adenomyosis uteri (Gruppe UA, rechts) in Prozent

Die Dyspareunie wurde von den Patientinnen der Gruppe U<sub>1</sub> und UA ( $1,7 \pm 1,1$  vs.  $1,7 \pm 1,1$ ) im Mittel sehr ähnlich und statistisch nicht signifikant unterschiedlich bewertet (Wilcoxon-Rangsummentest  $p = 0,538$ ).

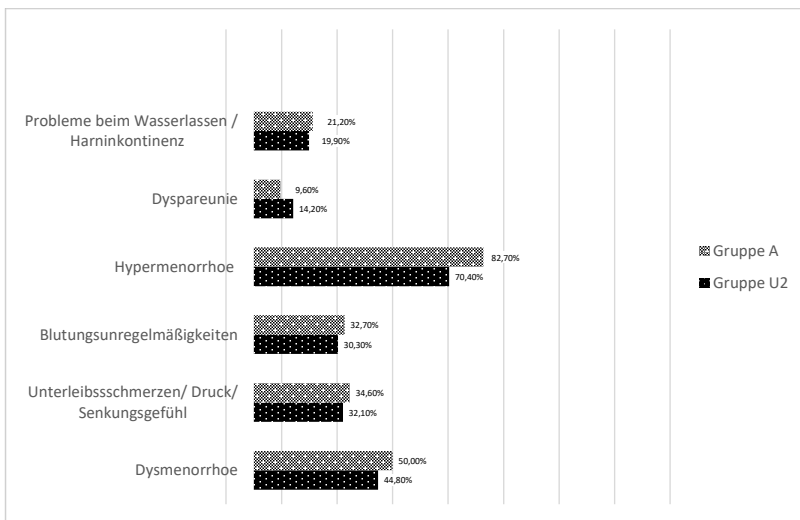
### 3.5.2 Präoperative Symptomatik von Frauen mit UM im Vergleich zu Frauen mit AU

Die in Tabelle 19 und Abbildung 16 dargestellten Daten der Folgestudie (Studie 2) basieren auf den Antworten der Patientinnen zu Frage 1a des Fragebogens (siehe Anhang). Mit der Frage „Welche Beschwerden hatten Sie vor der Operation?“ wurden neun präoperative Symptome erhoben, von denen sechs in die Datenanalyse aufgenommen wurden. Mit einer dichotomen Antwortmöglichkeit konnten die Patientinnen unabhängig vom empfundenen Schweregrad der Beschwerden beurteilen, ob sie präoperativ von dem Symptom betroffen waren oder nicht (16). Bei der Auswertung wurde die Anzahl (n) und der Anteil (%) der betroffenen Patientinnen mit der Diagnose UM (Gruppe U<sub>2</sub>) und mit der Diagnose AU (Gruppe A) verglichen.

**Tab. 19:** Präoperative Symptome der Patientinnen mit Uterus myomatosis (Gruppe U<sub>2</sub>) oder Adenomyosis uteri (Gruppe A) und der Gesamtkohorte aus Studie 2

Präoperatives Symptom	Gruppe U <sub>2</sub> n = 402		Gruppe A n = 52		p-Wert <sup>*</sup>	Gesamt n = 454	
	n	%	n	%		n	%
Dysmenorrhoe	180	44,8%	26	50,0%	0,373	206	45,4%
Unterleibsschmerzen/ Druck/ Senkungsgefühl	129	32,1%	18	34,6%	<b>0,045</b>	147	32,4%
Blutungsunregelmäßigkeiten	122	30,3%	17	32,7%	1,000	139	30,6%
Hypermenorrhoe	283	70,4%	43	82,7%	0,120	326	71,8%
Dyspareunie	57	14,2%	5	9,6%	0,692	62	13,7%
Probleme beim Wasserlassen/ Harninkontinenz	80	19,9%	11	21,2%	1,000	91	20,0%

\* Exakter-Fisher-Test

**Abb. 16:** Präoperative Symptome der Patientinnen mit Uterus myomatosis (Gruppe U<sub>2</sub>), oder Adenomyosis uteri (Gruppe A) der Folgestudie

***Unterleibsschmerzen während der Regelblutung (Dysmenorrhoe)***

45,5 % der Patientinnen der Gesamtkohorte gaben an, präoperativ unter Schmerzen während der Regelblutung gelitten zu haben. In der Gruppe A beantworteten die Hälfte der Patientinnen (50,0 %) diese Frage mit „ja“, in der Gruppe U<sub>2</sub> dagegen nur 44,8 %. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p = 0,373$ ).

***Unterleibsschmerzen zwischen den Regelblutungen/ Druck/ Senkungsgefühl***

Knapp ein Drittel (32,4 %) der gesamten Studienpopulation war vor der Hysterektomie auch unabhängig von der Menstruation von Schmerzen, Druck- oder Senkungsgefühlen betroffen. Patientinnen der Gruppe A gaben diese Symptome signifikant häufiger an als Patientinnen der Gruppe U<sub>2</sub> (34,6 % vs. 32,1 %;  $p = 0,045$ ).

***Blutungsunregelmäßigkeiten (Metrorrhagie)***

30,6 % litten präoperativ unter Blutungsunregelmäßigkeiten. Der Anteil in den beiden Vergleichsgruppen war vergleichbar (Gruppe U<sub>2</sub>: 30,3 vs. Gruppe A: 32,7 %;  $p = 1,000$ ).

***Starke Regelblutung (Hypermenorrhoe)***

Fast drei Viertel der Gesamtkohorte (71,8 %) gaben an, vor der Hysterektomie von starken Regelblutungen betroffen gewesen zu sein. Somit wurde dieses Symptom am häufigsten angegeben. Eine präoperative Hypermenorrhoe war in der Gruppe A häufiger aufgetreten als in der Gruppe U<sub>2</sub> (82,7 % vs. 70,4 %). Statistisch war dieser Unterschied jedoch nicht signifikant ( $p = 0,120$ ).

***Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie)***

Über präoperative Schmerzen beim Geschlechtsverkehr berichteten lediglich 13,7 % der Studienteilnehmer. Eine Dyspareunie trat als einziges der abgefragten präoperativen Symptome vermehrt bei Patientinnen der Gruppe U<sub>2</sub> auf (Gruppe U<sub>2</sub>: 14,2 % vs. Gruppe A: 9,6 %). Der Unterschied zwischen den Gruppen war jedoch nicht signifikant ( $p = 0,692$ ).

### **Probleme beim Wasserlassen/ Harninkontinenz**

20,0 % der Studienteilnehmerinnen gaben an, vor der Gebärmutterentfernung Probleme beim Wasserlassen gehabt bzw. unter Harninkontinenz gelitten zu haben. Mit einem Anteil von 19,2 % bzw. 21,2 % waren die Patientinnen der Gruppe U<sub>2</sub> und Gruppe A ähnlich häufig betroffen ( $p = 1,000$ ).

## **3.6 Postoperative Symptomatik**

Im Rahmen der Folgestudie (Studie 2) wurden zusätzlich zu den präoperativen Symptomen auch die postoperativen Beschwerden von Frauen mit UM (Gruppe U<sub>2</sub>) oder AU (Gruppe A) erhoben. Die Daten basieren auf den Antworten zur Frage 1c im Fragebogen. Mit der Frage „Wie sind Ihre Beschwerden nach der Operation?“ wurden acht spezifische Symptome abgefragt, von denen sechs in die vorliegende Datenanalyse aufgenommen wurden (16). Die Patientinnen konnten angeben, ob die Symptome postoperativ nicht mehr aufgetreten waren („keine“), oder ob sich die Symptomatik im Vergleich zum präoperativen Zustand gebessert, nicht verändert oder verschlechtert hatte.

### **3.6.1 Unterleibsschmerzen während der Regelblutung (Dysmenorrhoe)**

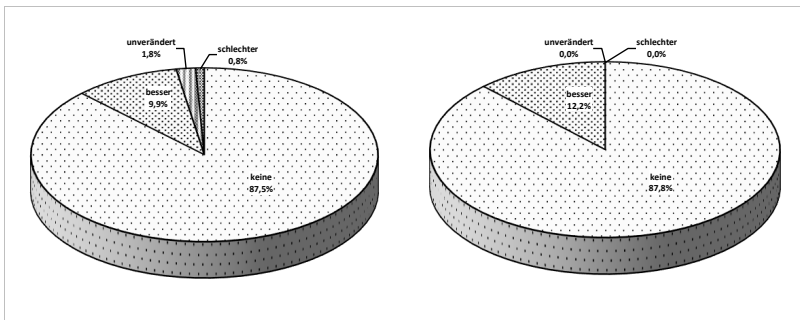
In Tabelle 20 und Abbildung 17 werden die Daten zum postoperativen Status des Symptoms „Dysmenorrhoe“ der Patientinnen der Gruppe U<sub>2</sub> und der Gruppe A verglichen.

**Tab. 20:** Postoperatives Auftreten und Ausmaß der Dysmenorrhoe bei Patientinnen mit Uterus myomatosis (Gruppe U<sub>2</sub>), oder Adenomyosis uteri (Gruppe A) sowie der Gesamtkohorte (absolute Anzahl/ Anteil in den jeweiligen Gruppen in %)

p-Wert* = 0,784		Gruppe U <sub>2</sub>		Gruppe A		Gesamt	
		N	%	n	%	n	%
Dysmenorrhoe	Keine	334	87,5%	43	87,8%	377	87,5%
	Besser**	38	9,9%	6	12,2%	44	10,2%
	Unverändert**	7	1,8%	0	0,0%	7	1,6%
	Schlechter**	3	0,8%	0	0,0%	3	0,7%
n		382		49		431	

\* Verallgemeinerter Fisher-Test; \*\* die Beurteilung der postoperativen Symptomsschwere erfolgte im Vergleich zum präoperativen Status

Ein Großteil der Gesamtkohorte (87,5 %) gab an, postoperativ nicht mehr unter zyklusabhängigen Unterleibsschmerzen gelitten zu haben. Diese Antwortmöglichkeit wählten Patientinnen mit UM und AU etwa gleich häufig (87,4 % vs. 87,7 %). Bei 9,9 % der UM- und 12,2 % der AU-Patientinnen hatten sich die Symptome zumindest verbessert. Nur wenige UM-Patientinnen berichteten über eine unveränderte (1,8 %) oder verschlechterte (0,8 %) Symptomatik nach der OP. Statistisch ergab sich bzgl. der Beurteilung der postoperativen Dysmenorrhoe kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen ( $p = 0,784$ ).



**Abb. 17:** Postoperatives Auftreten und Ausmaß von Dysmenorrhoeen bei Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U<sub>2</sub>, links) und mit Adenomyosis uteri (Gruppe A, rechts) im Vergleich zum präoperativen Status (Anteil der Antwortgruppen in %)

### 3.6.2 Unterleibsschmerzen zwischen den Regelblutungen

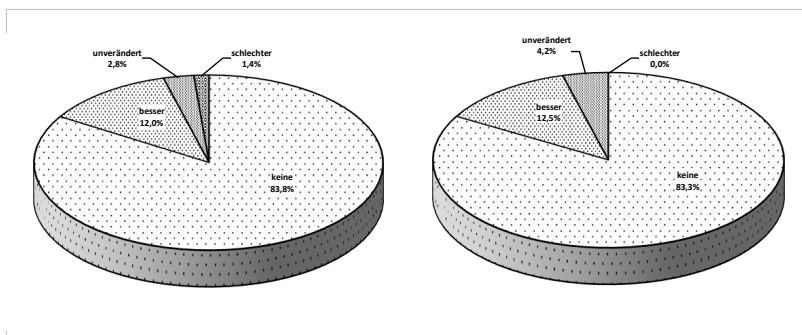
In Tabelle 21 und Abbildung 18 werden die Daten zum postoperativen Status des Symptoms „Unterleibsschmerzen zw. den Regelblutungen“ der Patientinnen der Gruppe U<sub>2</sub> und der Gruppe A verglichen.

**Tab. 21:** Postoperatives Auftreten und Ausmaß von diffusen Unterleibsschmerzen zwischen den Regelblutungen der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U<sub>2</sub>) oder mit Adenomyosis uteri (Gruppe A) sowie der Gesamtkohorte (absolute Anzahl/ Anteil in den jeweiligen Gruppen in %)

p-Wert = 0,912		Gruppe U <sub>2</sub>		Gruppe A		Gesamt	
		n	%	n	%	n	%
Unterleibsschmerzen zwischen den Regelblutungen	Keine	319	83,8%	40	83,3%	359	83,5%
	Besser**	46	12,0%	6	12,5%	52	12,1%
	Unverändert**	11	2,8%	2	4,2%	13	3,0%
	Schlechter**	6	1,4%	0	0,0%	6	1,4%
n		382		48		430	

\* Verallgemeinerter Fisher-Test; \*\* die Beurteilung der postoperativen Symptomschwere erfolgte im Vergleich zum präoperativen Status

83,5 % der Patientinnen der Studienpopulation gaben an, postoperativ nicht mehr von zyklusunabhängigen Unterleibsschmerzen betroffen gewesen zu sein. Dieser Anteil war bei Patientinnen mit UM und AU vergleichbar (83,8 % vs. 83,3 %). Annähernd gleich viele Patientinnen beider Gruppen gaben an, dass sich ihre Beschwerden gebessert hätten (U<sub>2</sub>: 12,0 % vs. Gruppe A: 12,5 %). Nur wenige Patientinnen empfanden die Beschwerden nach der OP als unverändert (Gruppe U<sub>2</sub>: 2,8 % vs. Gruppe A: 4,2 %) bzw. schlimmer (Gruppe U<sub>2</sub> 1,4 %). Ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Beurteilung der postoperativen zyklusunabhängigen Unterleibsschmerzen zwischen den Gruppen bestand nicht ( $p = 0,912$ ).



**Abb. 18:** Postoperatives Auftreten und Ausmaß von diffusen Unterleibsschmerzen zwischen den Regelblutungen der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U<sub>2</sub>, links) und Adenomyosis uteri (Gruppe A, rechts) im Vergleich zum präoperativen Status (Anteil der Antwortgruppen in %)

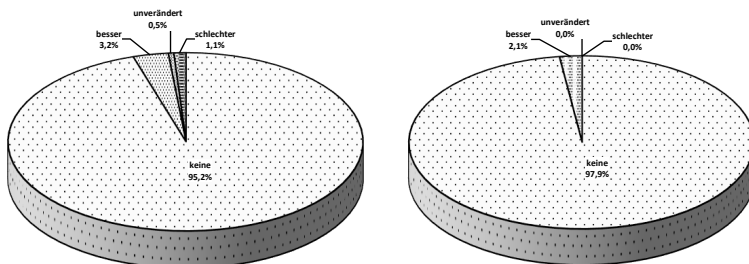
### 3.6.3 Blutungsunregelmäßigkeiten (Metrorrhagien)

In Tabelle 22 und Abbildung 19 werden die Daten zum postoperativen Status des Symptoms „Blutungsunregelmäßigkeiten“ der Patientinnen der Gruppe U<sub>2</sub> und der Gruppe A verglichen.

**Tab. 22:** Postoperatives Auftreten von Blutungsunregelmäßigkeiten der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U<sub>2</sub>) oder Adenomyosis uteri (Gruppe A) sowie der Gesamtkohorte (absolute Anzahl/ Anteil in den jeweiligen Gruppen in %)

p-Wert = 1,000		Gruppe U <sub>2</sub>		Gruppe A		Gesamt	
		n	%	n	%	n	%
Blutungsunregelmäßigkeiten	Keine	354	95,2%	47	97,9%	401	95,5%
	Besser**	12	3,2%	1	2,1%	13	3,1%
	Unverändert**	2	0,5%	0	0,0%	2	0,5%
	Schlechter**	4	1,1%	0	0,0%	4	1,0%
n		372		48		420	

\* Verallgemeinerter Fisher-Test; \*\* die Beurteilung der postoperativen Symptomschwere erfolgte im Vergleich zum präoperativen Status



**Abb. 19:** Postoperatives Auftreten und Ausmaß von Blutungsunregelmäßigkeiten der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U<sub>2</sub>, links) und mit Adenomyosis uteri (Gruppe A, rechts) im Vergleich zu vorher (absolute Anzahl/ Anteil in den jeweiligen Gruppen in %)

95,5 % aller befragten Patientinnen verneinte postoperativ unter Metrorrhagien gelitten zu haben. In Gruppe A waren 97,9 % (vs. Gruppe U<sub>2</sub>: 95,2 %) der Patientinnen nicht mehr davon betroffen, wobei die restlichen 2,7 % zumindest eine postoperative Besserung der Beschwerden angab. In Gruppe U<sub>2</sub> berichteten 3,2 % einer Besserung der Blutungsunregelmäßigkeiten nach der OP, 0,5 % der Patientinnen empfanden die Metrorrhagien als unverändert und 1,1 % als schlimmer. Ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Beurteilung der

postoperativen Metrorrhagien zwischen den zwei Vergleichsgruppen bestand nicht ( $p = 1,000$ ).

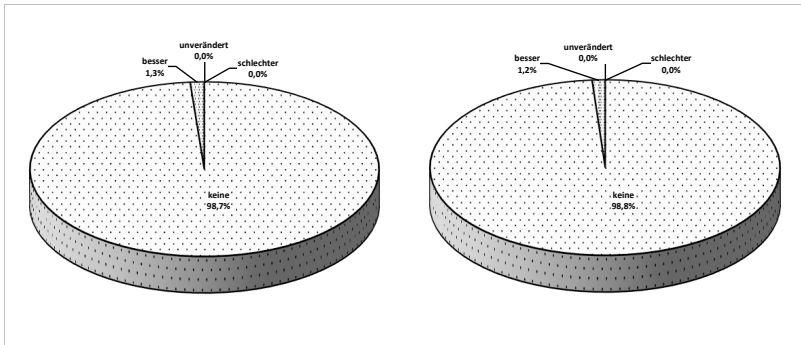
### 3.6.4 Verstärkte Regelblutung (Hypermenorrhoe)

In Tabelle 23 und Abbildung 20 werden die Daten zum postoperativen Status des Symptoms „Hypermenorrhoe“ der Patientinnen der Gruppe U<sub>2</sub> und der Gruppe A verglichen.

**Tab. 23:** Postoperatives Auftreten von Hypermenorrhoe der Patientinnen mit Uterus myomatosis (Gruppe U<sub>2</sub>) oder Adenomyosis uteri (Gruppe A) sowie der Gesamtkohorte (absolute Anzahl/ Anteil in den jeweiligen Gruppen in %)

p-Wert = 1,000		Gruppe U <sub>2</sub>		Gruppe A		Gesamt	
		n	%	n	%	n	%
Hypermenorrhoe	keine	371	98,7%	48	100%	419	98,8%
	Besser**	5	1,3%	0	0,0%	5	1,2%
	Unverändert**	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Schlechter**	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
n		376		48		424	

\* Verallgemeinerter Fisher-Test; \*\* die Beurteilung der postoperativen Symptomschwere erfolgte im Vergleich zum präoperativen Status



**Abb. 20:** Postoperatives Auftreten und Ausmaß von Hypermenorrhoe der Patientinnen mit Uterus myomatosis (Gruppe U<sub>2</sub>, links) und mit Adenomyosis uteri (Gruppe A, rechts) im Vergleich zum präoperativen Status (Anteil der Antwortgruppen in %)

Nahezu die gesamte Studienkohorte (98,8 %; Gruppe A: 100,0 % vs. Gruppe U<sub>2</sub>: 98,7 %) gab an, nach der Hysterektomie nicht mehr unter einer starken Regel-

blutung gelitten zu haben. Lediglich 1,3 % der Patientinnen der Gruppe U<sub>2</sub> berichtete von verbesserten Symptomen. Bei keiner Patientin hatte sich Symptomatik verschlechtert oder war gleichgeblieben. Ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Beurteilung der postoperativen Hypermenorrhöen zwischen den zwei Vergleichsgruppen bestand nicht ( $p = 1,000$ ).

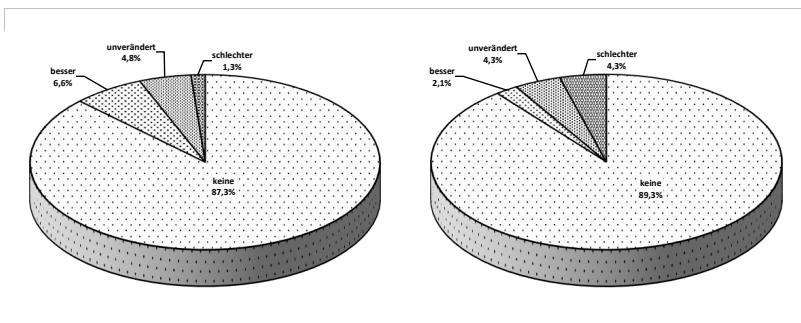
### 3.6.5 Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie)

In Tabelle 24 und Abbildung 21 werden die Daten zum postoperativen Status des Symptoms „Dyspareunie“ der Patientinnen der Gruppe U<sub>2</sub> und der Gruppe A verglichen.

**Tab. 24:** Postoperatives Auftreten von Dyspareunie der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U<sub>2</sub>) oder Adenomyosis uteri (Gruppe A) sowie der Gesamtkohorte (absolute Anzahl/ Anteil in den jeweiligen Gruppen in %)

p-Wert* = 0,268		Gruppe U		Gruppe A		Gesamt	
		n	%	n	%	n	%
Dyspareunie	Keine	328	87,3%	42	89,3%	370	87,5%
	Besser**	25	6,6%	1	2,1%	26	6,1%
	Unverändert**	18	4,8%	2	4,3%	20	4,7%
	Schlechter**	5	1,3%	2	4,3%	7	1,7%
n		376		47		423	

\* Verallgemeinerter Fisher-Test; \*\* die Beurteilung der postoperativen Symptomschwere erfolgte im Vergleich zum präoperativen Status



**Abb. 21:** Postoperatives Auftreten und Ausmaß von Dyspareunien der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U<sub>2</sub>, links) und mit Adenomyosis uteri (Gruppe A, rechts) im Vergleich zum präoperativen Status (Anteil der Antwortgruppen in %)

87,5 % der Gesamtkohorte gab an, postoperativ keine Schmerzen beim Geschlechtsverkehr zu haben. Dieser Anteil war in beiden Studiengruppen vergleichbar (U<sub>2</sub>: 87,2 %, Gruppe A: 89,4 %). Bei 6,6 % der Patientinnen aus der Gruppe U<sub>2</sub> hatten sich die Schmerzen beim Geschlechtsverkehr gebessert. Auffällig war der im Vergleich zu den UM-Patientinnen relativ große Anteil bei den AU-Patientinnen, bei denen sich die Beschwerden postoperativ verschlechtert haben (Gruppe A: 4,3 % vs. Gruppe U<sub>2</sub>: 1,3 %). Ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Beurteilung der Schmerzen beim Geschlechtsverkehr zwischen den zwei Vergleichsgruppen bestand nicht ( $p = 0,268$ ).

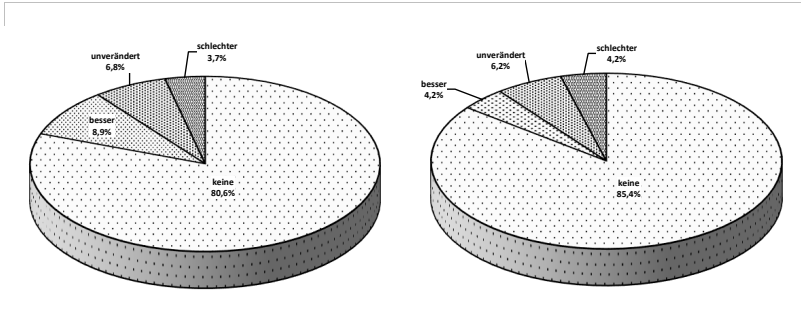
### 3.6.6 Probleme beim Wasserlassen

In Tabelle 25 und Abbildung 22 werden die Daten zum postoperativen Status des Symptoms „Probleme beim Wasserlassen“ der Patientinnen der Gruppe U<sub>2</sub> und der Gruppe A verglichen.

**Tab. 25:** Postoperatives Auftreten von Problemen beim Wasserlassen der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U<sub>2</sub>) oder Adenomyosis uteri (Gruppe A) sowie der Gesamtkohorte (absolute Anzahl/ Anteil in den jeweiligen Gruppen in %)

p-Wert* = 0,772		Gruppe U <sub>2</sub>		Gruppe A		Gesamt	
		n	%	n	%	n	%
Probleme beim Wasserlassen	Keine	306	80,6%	41	85,4%	347	81,1%
	Besser**	34	8,9%	2	4,2%	36	8,4%
	Unverändert**	26	6,8%	3	6,2%	29	6,8%
	Schlechter**	14	3,7%	2	4,2%	16	3,7%
n		380		48		428	

\* Verallgemeinerter Fisher-Test; \*\* die Beurteilung der postoperativen Symptomschwere erfolgte im Vergleich zum präoperativen Status



**Abb. 22:** Postoperatives Auftreten und Ausmaß der Probleme beim Wasserlassen der Patientinnen mit Uterus myomatosus (Gruppe U<sub>2</sub>, links) und Adenomyosis uteri (Gruppe A, rechts) im Vergleich zum präoperativen Status (Anteil der Antwortgruppen in %)

Mit 81,5 % gab der Großteil der Gesamtkohorte an, nach der Hysterektomie keine Probleme beim Wasserlassen gehabt zu haben. In Gruppe A lag dieser Anteil etwas höher (85,4 %) als in Gruppe U<sub>2</sub> (80,5 %). Von den Patientinnen, die auch nach der OP unter Problemen beim Wasserlassen litten, hatte sich bei einem Großteil die Symptomatik zumindest gebessert Gruppe U<sub>2</sub>: 8,9 % vs. Gruppe A: 4,2 %). Die Anteile der Patientinnen, die das Symptom postoperativ als „unverändert“ oder „schlechter“ bewerteten, unterschieden sich zwischen beiden Gruppen kaum („unverändert“ Gruppe U<sub>2</sub>: 6,8 % vs. Gruppe A: 6,2 %; „schlechter“ Gruppe U<sub>2</sub>: 3,7 % vs. Gruppe A: 4,2 %). Ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Beurteilung der Probleme beim Wasserlassen zwischen den zwei Vergleichsgruppen bestand nicht ( $p = 0,772$ ).

### 3.7 Identifikation von prognostischen Parametern für das Auftreten einer Adenomyosis uteri bei Patientinnen mit Uterus myomatosus

Um Parameter zu identifizieren, die mit dem Auftreten einer AU bei UM-Patientinnen korrelieren, wurde im Rahmen der ersten Studie eine multinominale logistische Regressionsanalyse durchgeführt (21). In das Modell wurden spezifische Patientencharakteristika (z. B. Alter bei OP, Uterusgewicht, reproduktive Merkmale) und präoperative Symptome, die über Frage 1b des Fragebogens erhoben wurden, einbezogen.

### 3.7.1 Zusammenhänge zwischen den Merkmalen (Korrelationsanalyse nach Spearman)

Bei den reproduktiven Merkmalen sowie bei einigen präoperativen Symptomen wurden starke Zusammenhänge erwartet. Daher wurden im Vorfeld für diese Merkmale die Korrelationskoeffizienten nach Spearman bestimmt.

#### ***Korrelation zwischen reproduktiven Merkmalen***

In Tabelle 26 wird der Zusammenhang zwischen verschiedenen reproduktiven Merkmalen anhand des Korrelationskoeffizienten nach Spearman dargestellt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden ausschließlich die Variablen mit einer starken Korrelation in die Tabelle aufgenommen.

**Tab. 26:** Korrelationskoeffizient nach Spearman ( $r_s$ ) reproduktiver Merkmale

Reproduktive Merkmale	Schwangerschaften > 0	Geburten > 0	Spontangeburt > 0
Schwangerschaften > 0	-	0,89	0,68
Geburten > 0	0,89	-	0,77
Spontangeburt > 0	0,68	0,77	-

Zwischen den Merkmalen „mindestens eine Schwangerschaft“ und „mindestens eine Geburt“ bzw. „mindestens eine Spontangeburt“ bestanden wie erwartet starke Korrelationen ( $r_s = 0,68$ – $0,89$ ).

#### ***Korrelation zwischen präoperativen Symptomen (Frage 1b des Fragebogens)***

Tabelle 27 zeigt eine Auswahl an präoperativen Symptomen mit starkem Zusammenhang in der Korrelationsanalyse nach Spearman.

**Tab. 27:** Korrelationskoeffizienten nach Spearman ( $r_s$ ) ausgewählter präoperativer Symptome

Präoperative Symptome	Starke Blutungen	Koagelabgang	Menorrhagien	Metrorrhagien	Schmierblutungen	Zwischenblutungen	Häufiges Wasserlassen am Tag	Häufiges Wasserlassen in der Nacht
Starke Blutungen	-	<b>0,71</b>	0,51	0,43	0,23	0,23	-0,00	-0,01
Koagelabgang	<b>0,71</b>	-	0,54	0,48	0,23	0,22	-0,01	0,02
Menorrhagien	0,51	0,54	-	<b>0,79</b>	0,47	0,50	0,07	0,06
Metrorrhagien	0,43	0,48	<b>0,79</b>	-	0,47	0,50	0,10	0,08
Schmierblutungen	0,23	0,23	0,47	0,47	-	<b>0,74</b>	0,13	0,06
Zwischenblutungen	0,23	0,22	0,50	0,50	<b>0,74</b>	-	0,10	0,10
Häufiges Wasserlassen am Tag	-0,01	-0,01	0,07	0,10	0,13	0,10	-	<b>0,74</b>
Häufiges Wasserlassen in der Nacht	-0,00	0,02	0,06	0,08	0,06	0,10	<b>0,74</b>	-

Eine sehr starke Korrelation existierte zwischen den Parametern „starke Blutungen“ und „Koagelabgang“ ( $r_s = 0,71$ ), zwischen den Parametern „Schwankungen in der Dauer der Regelblutung“ und „Schwankungen in der Dauer des Menstruationszyklus“ ( $r_s = 0,79$ ), zwischen den Parameter „Schmierblutungen“ und „Zwischenblutungen“ ( $r_s = 0,74$ ) sowie zwischen den Parametern „häufiges Wasserlassen am Tag“ und „häufiges Wasserlassen in der Nacht“ ( $r_s = 0,74$ ).

### ***Korrelation zwischen klinischen Merkmalen und präoperativen Symptomen***

Zwischen den klinischen Merkmalen (siehe Kapitel 3.2) und der präoperativen Symptomatik (siehe Kapitel 3.5) der Patientinnen wurden keine relevanten Korrelationen gefunden.

### **3.7.2 Stepwise-Selection**

Um die ausgewählten unabhängigen Variablen dem Regressionsmodell zuzuführen, wurde die Methode der Forward- und Backward-Selektion verwendet (siehe Kapitel 2.6).

#### ***Forward- und Backward-Selektion***

Stark korrelierende Merkmale (siehe Kapitel 3.7.1) wurden im Rahmen der Backward-Selektion zu einem übergeordneten Merkmal zusammengefasst. Beispielsweise gingen die Variablen „Schwangerschaft“ und „Geburt als „Schwangerschaften“ gemeinsam in die Analyse ein. „Starke Blutungen“ und „Koagelabgang“ wurden zu „starken Blutungen“ zusammengefasst. Von den unabhängigen Variablen wurden diejenigen ausgewählt, die in der univariaten Analyse zwischen den beiden Gruppen ( $U_1$  und  $U_A$ ) die stärksten Unterschiede (niedrigsten p-Wert) aufwiesen. Im Forward- und Backward-Selektionsverfahren wurden dieselben Variablen identifiziert, die ins Regressionsmodell eingeschlossen werden konnten.

### **3.7.3 Regressionsmodell für das zusätzliche Auftreten einer Adenomyosis uteri**

In Tabelle 18 ist das Regressionsmodell für das zusätzliche Auftreten der Diagnose einer AU bei UM-Patientinnen dargestellt. Eingeschlossen wurden die Merkmale „Alter bei OP“, „Uterusgewicht“, „Schwangerschaften“, „Schwankungen in der Dauer des Menstruationszyklus“ sowie „Schmerzen im Unterbauch während der Regelblutung“.

**Tab. 28:** Regressionsmodell für das zusätzliche Auftreten einer Adenomyosis uteri bei Patientinnen mit Uterus myomatosus

	Schätz- wert	OR	95% KI		p-Wert *
			lower	upper	
Intercept	-6,917	0,001	0,000	0,021	<b>&lt;0,001</b>
Alter bei OP in Jahren	0,099	1,104	1,039	1,176	<b>0,002</b>
Uterusgewicht in g	-0,003	0,997	0,995	0,999	<b>0,002</b>
Schwangerschaften	0,364	1,438	1,196	1,744	<b>&lt;0,001</b>
Dysmenorrhoe	0,242	1,274	1,058	1,543	<b>0,012</b>
Druck-/ Engegefühl	0,175	1,192	0,962	1,474	0,107

Intercept = Schnittpunkt der Regressionsgeraden mit der y-Achse, OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall, \*Wilcoxon-Rangsummentest bzw. Exakter-Fisher-Test)

### **Alter bei der OP**

Ein wichtiger, prognostisch ungünstiger Faktor für das Auftreten einer AU war ein höheres Alter bei der OP (Hysterektomie) der UM-Patientinnen (Odds-Ratio: OR = 1,104,  $p = 0,002$ ). Eine Patientin hatte im Vergleich zu einer anderen, ein Jahr jüngeren Patientin ein um den Faktor 1,1 höheres Risiko an einer AU zu erkranken. Bei einem Altersunterschied von zehn Jahren war das Risiko für die ältere Patientin fast um den Faktor 3 erhöht (OR = 2,69). Mit dem Alter steigt die Wahrscheinlichkeit der Patientinnen einen UM mit einer begleitenden AU zu haben (21).

### **Uterusgewicht**

Mit steigendem Uterusgewicht sank das Risiko für eine zusätzliche AU bei den UM-Patientinnen signifikant ( $p = 0,002$ ). Beispielsweise betrug die OR für Patientinnen mit einem um 100 g verschiedenen Uterusgewicht 0,76, bei einem Unterschied von 150 g 0,66 und bei einem Unterschied von 200 g 0,57. Die fallende OR zeigte ein sinkendes Risiko bei steigendem Uterusgewicht für die Begleitdiagnose einer AU an.

### **Schwangerschaft**

UM-Patientinnen mit Schwangerschaften in der Vorgeschichte hatten ein statistisch signifikant ( $p = <0,001$ ) erhöhtes Risiko (OR = 1,438) für das zusätzliche Auftreten einer AU.

***Dysmenorrhoe***

UM-Patientinnen mit Schmerzen während der Regelblutung hatten ein statistisch signifikant ( $p = 0,012$ ) erhöhtes Risiko ( $OR = 1,274$ ) für das zusätzliche Auftreten einer AU.

***Druck- oder Engegefühl im Unterbauch***

Dagegen war das Risiko für das zusätzliche Auftreten einer AU bei den UM-Patientinnen mit einem Druck- oder Engegefühl im Unterbauch bei einer  $OR = 1,192$  statistisch nicht signifikant ( $p = 0,107$ ). Somit eignete sich das klinische Merkmal „Druck- oder Engegefühl“ nicht zur Vorhersage des Auftretens einer AU bei UM-Patientinnen.

**3.7.4 Modellevaluation**

Der Likelihood-Quotienten-Test ergab einen p-Wert von  $<0,001$ . Dieser Wert belegt, dass das vorliegende Regressionsmodell dem Null-Modell signifikant überlegen war. Das Mc-Faddens-Pseudo- $R^2$ -Bestimmtheitsmaß ergab einen Wert von 0,1 und das AKI (Akaike-Information-Criterion) von 400,43, wobei diese beiden Tests ausschließlich für den Vergleich zweier Modelle miteinander geeignet sind.

## 4 Diskussion

Die vorliegende Dissertation umfasst die Ergebnisse zweier separater Studien. Ziel der ersten Studie war die Identifikation potenzieller Unterschiede der Symptomatik von UM-Patientinnen mit und ohne eine begleitende AU vor einer anstehenden Hysterektomie, um UM-Patientinnen mit einer koexistenten AU alternative, nicht-operative Behandlungsoptionen anbieten zu können. In der zweiten Studie sollten die Parameter einer AU-Diagnose über einen Vergleich der klinischen Merkmale – einschließlich stattgehabter Voroperationen sowie präoperativer Symptome – von UM- und AU-Patientinnen charakterisiert werden. Darüber hinaus sollten die Auswirkungen der Hysterektomie als chirurgisches Therapieverfahren bei Patientinnen mit UM oder AU untersucht werden (16).

Dazu wurde ein symptomsspezifischer Fragebogen erstellt, mit dessen Hilfe zum einen das Ausmaß der präoperativen Beeinträchtigung durch verschiedene Symptome und somit die Krankheitslast der Patientinnen und zum anderen der Umfang der postoperativen Symptomverbesserung rückblickend erfragt werden konnte (16, 21). Zum Zeitpunkt ihrer Durchführung war Studie 1 die erste retrospektive Studie, in der UM-Patientinnen mit und ohne eine assoziierte AU auf der Basis eines validierten symptomsspezifischen Fragebogens verglichen wurden (21).

Studie 1 (Vergleich von UM-Patientinnen mit und ohne AU) konnte eine Reihe von Symptomen identifizieren, die sich bei UM-Patientinnen mit und ohne eine koexistente AU zum Zeitpunkt der Hysterektomie unterschieden (21). UM-Patientinnen mit AU waren präoperativ stärker durch Hypermenorrhoen, Koagelabgänge, Dysmenorrhoen, Schwankungen in der Dauer des Menstruationszyklus, intermenstruelle Schmerzen im Unterbauch sowie durch Müdigkeit beeinträchtigt. Diese Ergebnisse belegen, dass eine koexistente AU zu einer Symptomverstärkung bei Frauen mit UM beiträgt (21) und dadurch die Indikation für eine Hysterektomie verstärkt. Weiter konnte mithilfe eines multinominalen logistischen Regressionsmodells aufgezeigt werden, dass ein steigendes Alter, Geburten (Parität), ein geringes Uterusgewicht und eine Dysmenorrhoe die Wahrscheinlichkeit für eine zusätzlich bestehende AU bei UM-Patientinnen erhöht (21).

Studie 2 konnte aufzeigen, dass sich Patientinnen mit der histologischen Diagnose einer AU bzw. eines UM zum Zeitpunkt der Hysterektomie unterscheiden (16). Frauen mit AU hatten ein geringeres mittleres Uterusgewicht, waren häufiger mehr als einmal in ihrem Leben schwanger, hatten häufiger mehrmals geboren und hatten ein signifikant erhöhtes Risiko für vorangegangene chirurgische Eingriffe, einschließlich Kaiserschnitte. Des Weiteren hatten Patientinnen mit AU häufiger eine EUG erlitten und berichteten häufiger über von der Regelblutung unabhängige Schmerzen sowie Druck im Unterleib. Signifikante Unterschiede bei den therapeutischen Auswirkungen der Hysterektomie bestanden zwischen den beiden Patientengruppen hingegen nicht.

An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass die nachfolgend diskutierten Ergebnisse und Schlussfolgerungen aus beiden Studien in Teilen bereits im Vorfeld veröffentlicht wurden in: Brucker SY, Prof., Huebner M, M.D., Wallwiener M, M.D., Stewart EA, Prof., Ebersoll S, Cand.med., Schönfisch B, Ph.D., Taran FA, M.D. *“Clinical Characteristics indicating adenomyosis coexisting with leiomyomas: a retrospective, questionnaire-based study.”* Fertil Steril. 2014 Jan; 101(1):237-241.e1.(Studie 1) sowie in Boer B, Wallwiener M, Ganz A, Rom J, Schoenfisch B, Brucker SY, Taran FA. *„Differences in the clinical phenotype of adenomyosis and leiomyomas: A retrospective, questionnaire-based study.”* Arch Gynecol Obstet. 2019 Aug 28 (Studie 2).

### **Studienpopulation**

Die vorliegende Studienkohorte, aus der die Studienpopulationen beider vorliegender Studien sowie die der Implementierungsstudie zur laparoskopischen Hysterektomie hervorgingen, entsprach der typischen Klientel von Frauen mit einer Indikation für eine Hysterektomie aufgrund von gutartigen Gebärmuttererkrankungen (16, 21). Die Patientinnen befanden sich im Mittel in einem fortgeschrittenen Fortpflanzungsalter vor der Menopause. Sie waren in der Regel multipar und wiesen einen erhöhten BMI auf. Bezüglich dieser Eigenschaften war die Studienkohorte mit in der Literatur genannten Populationen vergleichbar (6, 8, 42, 52, 53).

**Alter**

Im Gegensatz zu den meisten Studien, bei denen das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Hysterektomie bei einer AU mit über 50 Jahren angegeben wird (27, 28, 36–39, 54), waren sowohl die AU-Patientinnen (Studie 2) mit einem mittleren Alter von 45,0 Jahren als auch die UM-Patientinnen mit koexistenter AU (Studie 1) mit einem mittleren Alter von 47,4 Jahren deutlich jünger (21). In anderen, meist jüngeren Studien wiesen die UM-Patientinnen mit AU mit durchschnittlich 45 Jahren (6), 46,5 Jahren (17) bzw. 46,8 Jahren (53) ein vergleichbares Alter auf. In Übereinstimmung mit einer älteren (55) und einigen jüngeren Studien (6, 8, 17, 53) lag das Durchschnittsalter in den UM-Gruppen (Gruppe U<sub>1</sub> und Gruppe U<sub>2</sub>) mit jeweils 45,9 Jahren zum Zeitpunkt der Hysterektomie ebenfalls unter dem in der Vergangenheit genannten Angaben. Analog zu diversen Studien waren die UM-Patientinnen mit koexistenter AU im Durchschnitt signifikant älter als die Frauen ohne AU (17, 42, 53, 56). Im Konsens mit der Klientel der Studien von Taran et al. (8, 53) waren AU-Patientinnen in der vorliegenden Studie im Mittel jünger als UM-Patientinnen, wobei der Unterschied keine statistische Signifikanz erreichte. In den Studien von Jean-Baptiste et al. und Güzel et al. waren die AU-Patientinnen im Vergleich zu den UM-Patientinnen dagegen signifikant älter (17, 42). Mit Hilfe des multinominalen logistischen Regressionsmodells konnte in Studie 1 übereinstimmend mit der Literatur bestätigt werden, dass mit zunehmendem Alter die Wahrscheinlichkeit einer gleichzeitigen AU bei Patientinnen mit UM steigt (17, 53). Die Ergebnisse suggerieren zum einen, dass eine AU möglicherweise früher als bisher angenommen symptomatisch wird und zum anderen, dass sich die isolierte AU im Frühstadium im Vergleich zur AU bei Frauen mit UM klinisch anders präsentieren könnte (8, 16, 21, 35, 53). Um diese These zu evaluieren, wären Vergleichsstudien zwischen UM-Patientinnen mit und ohne begleitende AU sinnvoll.

**BMI**

In den Populationen beider Studien lag der durchschnittliche BMI mit jeweils 25,3 kg/m<sup>2</sup> im erhöhten Bereich. Ein signifikanter Unterschied zwischen UM-Patientinnen mit und ohne eine begleitende AU (Studie 1) sowie zwischen UM- und AU-Patientinnen (Studie 2) bestand nicht. Die Befunde aus Studie 1 stimmen mit den

Daten verschiedener Vergleichsstudien von Frauen mit UM und begleitender AU überein (42, 51, 53, 56). In einer Studie von Taran et al. (2010) war der BMI in der UM-Gruppe mit AU im Vergleich zur UM-Gruppe ohne AU signifikant niedriger (6).

Die meisten Studien konnten ein Steroidhormon-abhängiges Wachstum von Myomen nachweisen (1, 3–5, 7, 9, 13, 14, 57–59), wobei die Befunde im Einzelnen aufgrund der Komplexität der Beziehungen variierten (1). Myome weisen eine erhöhte Anzahl an Östrogen- und Progesteron-Rezeptoren auf, wodurch sie verstärkt auf gonadale Hormone reagieren und lebenszyklusbedingten Veränderungen unterliegen (4, 5, 9). Fettleibigkeit führt zu einer gesteigerten Östrogen-Exposition und damit zu einem erhöhten Myom-Risiko (3, 9, 57). Laut Su et al. (2012) ist das Myom-Risiko bei Adipositas doppelt so hoch (9). Auch bei der AU wird ein Steroidhormon-abhängiges Wachstum (26, 28, 37, 39, 52–54, 60) über autokrine und endokrine Mechanismen diskutiert (26, 33). Damit wird ein Zusammenhang zwischen einer Adipositas und der AU wahrscheinlich (34, 61), was sich auch in dem erhöhten BMI-Wert von  $26,0 \text{ kg/m}^2$  in der AU-Gruppe (Studie 2) tendenziell widerspiegelt. In Übereinstimmung mit Parazzini et al. (2008) konnte aber keine signifikante Korrelation zwischen dem Körpergewicht bzw. BMI und dem Auftreten einer AU detektiert werden (36). Ursache für die inkonsistenten Befunde könnten diagnostische Verzerrungen sein. Adipöse Patientinnen werden aufgrund von Limitationen bei der Beckenuntersuchung oder beim Beckenultraschall eher einem TVUS oder einer CT zugeführt. Diese bildgebenden Verfahren sind bei der AU-Diagnose zuverlässiger (57).

### ***Uterusgewicht***

In Studie 1 lag das Uterusgewicht bei UM-Patientinnen mit AU tendenziell niedriger als bei Patientinnen ohne UM. Der Unterschied verfehlte mit einem  $p = 0,068$  nur knapp die statistische Signifikanz. In der multinominalen logistischen Regressionsanalyse zur Identifikation von unabhängigen Variablen, die eine Unterscheidung zwischen UM-Patientinnen mit und ohne AU ermöglichen, erwies sich das Uterusgewicht jedoch als signifikantes Unterscheidungsmerkmal ( $p = 0,002$ ). Mit steigendem Uterusgewicht sank das Risiko für das Auftreten einer AU. Damit war

ein niedrigeres Uterusgewicht mit dem zusätzlichen Auftreten einer AU bei UM-Patientinnen assoziiert. Verschiedene Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen (6, 53). Im Gegensatz dazu fanden Guzel et al. (2015) zwar ein im Vergleich zur Kontrollgruppe von gesunden Frauen erhöhtes Uterusgewicht bei UM-Patientinnen mit und ohne AU, jedoch keinen Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen (42).

In Übereinstimmung mit der Mehrzahl der Studien zu dieser Thematik (8, 52, 53) lag das Uterusgewicht der AU-Patientinnen im Vergleich zu dem der UM-Patientinnen (Studie 2) in der vorliegenden Dissertation signifikant niedriger. Die meist multipel vorkommenden Myome und deren zunehmende Größe erhöhen das Uterusgewicht beim UM. Das ektope Endometrium-Gewebe in der Gebärmutter bei AU-Patientinnen wirkt sich weniger stark auf das Gewicht des Uterus aus. Dennoch besitzen AU-Patientinnen im Vergleich zu gesunden Frauen eine vergrößerte Gebärmutter mit einem erhöhten Gewicht (23, 30).

Ursache für das verringerte Uterusgewicht bei UM-Patientinnen mit AU (Studie 1) könnte die Tatsache sein, dass in dieser Klientel häufig weniger und kleinere Myome beobachtet werden (6, 42, 52, 62). Möglicherweise verstärkt eine begleitende AU die Symptomatik, so dass die Indikation zur Hysterektomie bei UM-Patientinnen mit AU früher erfolgt und den Myomen weniger Zeit zum Wachsen bleibt (6, 35). Bei UM-Patientinnen mit einem Uterusgewicht > 280 g wird eine AU seltener beobachtet, wobei angenommen wird, dass dieser Befund auf atrophische Veränderungen adenomyotischer Herde durch größere koexistente Leiomyome zurückzuführen ist (35).

In der vorliegenden Studie konnten keine Aussagen zur Anzahl und Größe der Myome im histologischen Präparat gemacht werden, da diese Daten nicht erhoben wurden.

### ***Nikotinkonsum***

Die Datenlage zu einem potenziellen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit der AU und dem Nikotinkonsum ist inkonsistent bzw. unvollständig (36, 53). In einer Studie von Parazzini et al. (1997) zeigten Raucherinnen im Vergleich zu Nicht-Raucherinnen ein geringeres AU-Risiko; das Risiko nahm mit der Anzahl

der gerauchten Zigaretten kontinuierlich ab (28, 37). Diese Beobachtung wurde mit einer durch das Rauchen induzierten Abnahme des Östrogen-Spiegels begründet (28, 53). Eine Studie zu den Auswirkungen des Rauchens auf die Funktionsfähigkeit der Ovarien belegt eine reduzierte Gonadotropin-stimulierte Ovarialfunktion sowohl bei früheren als auch bei gegenwärtigen Raucherinnen (60). In der Studie von Taran et al. (2012) erhöhte das Rauchen die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer isolierten AU, verringerte aber das Risiko für eine assoziierte AU bei UM-Patientinnen und hatte keinen Effekt auf UM-Patientinnen ohne begleitende AU (53). Yeniel et al. (2007) zeigten eine signifikant höhere Raucherquote bei Patientinnen mit AU im Vergleich zu Patientinnen ohne AU (44). In Übereinstimmung mit aktuelleren Studien konnte in der vorliegenden Analyse (Studie 1) kein signifikanter Unterschied bzgl. der Rauchergewohnheiten zwischen UM-Patientinnen mit und ohne AU beobachtet werden (36, 52). Weiterhin bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Anteils an Raucherinnen bei AU- und UM-Patientinnen (Studie 2). Laut Parazzini et. al. (2009) besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Rauchen und einer AU oder eines UM (36). Die fehlenden Unterschiede des Anteils an Raucherinnen in den verschiedenen Gruppen der vorliegenden Analyse (Patientinnen mit AU, UM oder AU + UM) spricht ebenfalls gegen einen Effekt des Nikotinkonsums auf die AU. Dennoch bedarf es in Anbetracht der unterschiedlichen Ergebnisse weiterer Studien zu dieser Thematik.

### ***Schwangerschaften/ Geburten (Gravidität/ Parität)***

Im Konsens mit zahlreichen klinischen Studien waren UM-Patientinnen mit assoziierter AU (Studie 1) (6, 17, 42, 52, 56) und Patientinnen mit alleiniger AU (Studie 2) (17, 18, 26-28, 37, 39, 53, 62, 63) im Vergleich zu UM-Patientinnen ohne AU (Gruppe U<sub>1</sub> und Gruppe U<sub>2</sub>) in der vorliegenden Analyse häufiger mehrfach schwanger und hatten öfter mehrere Kinder geboren (multipar). Auffallend war, dass eine alleinige AU-Diagnose signifikant mit einer Multiparität und Multigravidität assoziiert war, wohingegen sich die UM-Patientinnen mit und ohne AU bezüglich Schwangerschaften und Geburten unabhängig von der Anzahl signifikant unterschieden. Anhand des multinominalen logistischen Regressionsmodells wurde aufgezeigt, dass zurückliegende Schwangerschaften bei UM-Patientinnen

das Risiko für das Auftreten einer AU signifikant erhöhten. In Übereinstimmung mit zahlreichen Studien wurden somit die Gravität (18, 27, 28, 32, 33, 39, 53, 62) und die Parität (6, 8, 17, 25–28, 34, 37, 39, 53, 62, 63) als AU-Risikofaktoren identifiziert. Übereinstimmend mit diversen Veröffentlichungen korrelierte die AU-Diagnose darüber hinaus mit einer Multiparität (18, 28, 34, 37) und Multigravidität (16, 21). In der Studie von Weiss et al. (2009) waren AU-Patientinnen häufiger mindestens einmal schwanger gewesen als Patientinnen ohne AU, die Zahl der Schwangerschaften war jedoch nicht signifikant verschieden (33).

Die Begünstigung der AU-Entstehung durch eine Schwangerschaft beruht auf der Annahme, dass AU-Herde aufgrund der Dehnung der Myometrium-Fasern durch den invasiven Trophoblasten leichter in das Myometrium aufgenommen werden (6, 16, 21, 28, 62). Bei zunehmender Parität wird möglicherweise die Endometrium-Myometrium-Grenze eher durchbrochen, was die Einlagerung von Drüsengewebe ins Myometrium erleichtert (23, 28). Ferner fördert das veränderte hormonelle Milieu während der Schwangerschaft die Entstehung von ektopen Endometrium-Inseln (6, 28, 39). Im Gegensatz dazu belegen epidemiologische Studien, dass Gravität und Parität das Risiko der Entstehung von Leiomyomen verringern (3, 5, 6, 9, 11, 23, 42, 56, 58, 59). Auch in den vorliegenden Studien zeigten UM-Patientinnen ohne AU eine durchschnittlich geringere Gravität und Parität. Eine mögliche Erklärung für diesen Befund ist, dass das in der Schwangerschaft erhöhte Hormon Progesteron Uteruskontraktionen hemmt und dass die myometriale Hypertrophie die für die Myom-Entstehung notwendige klonale Expansion bremst (59). Zudem wird postuliert, dass das postpartale Remodeling während der Uterusinvolutions die Rückbildung von Myomen erleichtert (6, 11, 17, 58). Die vorliegenden Ergebnisse der Studie 1 deuten darauf hin, dass UM-Patientinnen mit AU die postpartale Fibroid-Clearance-Kapazität verloren haben, was in der Anwesenheit der Adenomyose begründet liegen könnte (17). Laut vereinzelter Studien besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Schwangerschaft bzw. Geburt und dem Auftreten einer AU (33, 54). Einige Autoren vertreten die Meinung, dass die in anderen Studien gefundene Korrelation darauf beruht, dass sich Frauen mit abgeschlossener Familienplanung eher

einer Hysterektomie unterziehen (42). Diese These konnte anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht bestätigt werden. Im bestehenden Kollektiv unterzogen sich alle Frauen einer Hysterektomie. Trotzdem ergab sich ein signifikanter Unterschied bzgl. der stattgehabten Schwangerschaften und Geburten zwischen UMPatientinnen mit und ohne AU sowie zwischen UM- und AU-Patientinnen, was eine Assoziation mit dem Krankheitsprozess unterstreicht (6).

### ***Fehlgeburt (Abort)***

In der vorliegenden Klientel gaben UMPatientinnen sowohl im Vergleich zu AUPatientinnen mit UM (Studie 1: 13,7 % vs. 20,7 %) als auch zu AUPatientinnen (Studie 2: 13,7 % vs. 23,5 %) tendenziell seltener stattgehabte Fehlgeburten an. In Studie 1 verfehlte der Unterschied in der univariaten Analyse nur knapp die statistische Signifikanz ( $p = 0,063$ ). Die Datenlage zu dieser Thematik ist kontrovers. Verschiedene Studien fanden keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Anzahl an Spontanaborten bei UMPatientinnen mit und ohne AU (52, 56) bzw. keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer AU und dem Auftreten einer Fehlgeburt (8, 53, 54). Dagegen zeigten andere epidemiologische Studien eine Korrelation von stattgehabten Aborten mit einer AU (24, 27, 28, 32, 35–37, 42, 63, 68, 70). In diesem Kontext wird die Kürettage, die bei einem nicht vollständigen Abgang nach einem Abort durchgeführt wird, als auslösender Faktor für die AU-Entstehung diskutiert. Die These, dass ein Trauma am schwangeren Uterus die Ursache für die Entstehung einer AU sein könnte, wird durch eine Tierstudie von Emge et al. (1962) gestützt (71). Die Entfernung von Konzeptionsmaterial in einem Uterushorn durch eine Kürettage bei einer intakten Schwangerschaft im kontralateralen Uterushorn führte zu einer AU im entleerten Horn (35, 71). Laut Curtis et al. (2002) erhöht eine wiederholte scharfe Kürettage während der Schwangerschaft, nicht aber im nicht-schwangeren Status das AU-Risiko deutlich (28, 35, 62, 68). Mutmaßlich ist die Assoziation zur AU hierbei wiederum auf die durch die Ausschabung der Gebärmutter herbeigeführten Störungen in der Verbindungszone (28, 34, 35, 68) sowie auf die schwangerschaftsbedingten Veränderungen (z. B. hormonelle Situation) (32, 35) am Uterus zurückzuführen

(62). Alle Befunde zu diesem Thema sind generell aufgrund der geringen Fallzahlen mit großer Zurückhaltung zu interpretieren; weiterführende Studien sind wünschenswert.

### ***Extrauteringravidität (EUG)***

In der vorliegenden Kohorte waren Frauen mit einer EUG in ihrer Vergangenheit eine Rarität (Studie 1: 1,1 %; Studie 2: 1,2 %). Zwischen UM-Patientinnen mit und ohne AU bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit einer EUG. Die Aussagekraft dieses Ergebnisses ist jedoch aufgrund der geringen Fallzahl eingeschränkt. Derzeit existieren kaum Veröffentlichungen zu dieser Thematik. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus Studie 1 fanden Ates et al. (2016) keinen EUG-Häufigkeitsunterschied bei UM-Patientinnen mit und ohne AU (52). Im Gegensatz dazu und in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Taran et al. (2012) waren AU-Patientinnen im Vergleich zu UM-Patientinnen (Studie 2) signifikant häufiger von einer EUG betroffen (53). Laut einiger Studien ist eine intramurale ektopische Schwangerschaft (seltene Unterform der EUG) mit einer tiefen Adenomyose assoziiert (16, 53, 72). In verschiedenen Studien erwies sich zudem das Zigarettenrauchen als Risikofaktor für eine EUG (18, 53, 73). Die erhöhte EUG-Rate bei AU-Patientinnen bzw. UM-Patientinnen mit AU könnte somit auf einer erhöhten Anzahl an Raucherinnen in dieser Gruppe zurückzuführen sein (18, 53).

Auch an dieser Stelle lassen sich die Ergebnisse aufgrund der geringen Fallzahlen nicht abschließend einordnen. Zukünftige Studien sollten die Art der EUG sowie die Tiefe und den Ausprägungsgrad der Adenomyose erfassen, um potenzielle Zusammenhänge detailliert zu untersuchen.

### ***Spontangeburt/ Kaiserschnitt (Sectio caesarea)***

UM-Patientinnen mit AU hatten in Studie 1 ebenso wie in der Fallanalyse von Taran et al. (2012) signifikant häufiger mehr als einmal ein Kind spontan, d. h. vaginal, entbunden als UM-Patientinnen ohne AU (53). Die Zahl der vorangegangenen Sectiones unterschied sich bei den UM-Patientinnen mit und ohne AU (Studie 1) dagegen nicht, was ebenfalls mit den Befunden diverser Studien übereinstimmt (6, 52, 53, 56). Abweichend von den Ergebnissen der Studie 1 bestand

in Studie 2 kein signifikanter Unterschied zwischen AU- und UM-Patientinnen bzgl. der Spontangeburtensrate, wobei AU-Patientinnen signifikant mehr Sectiones in der Vorgeschichte aufwiesen. Dieses Ergebnis stimmt mit den Befunden anderer Untersuchungen überein, die ebenfalls eine Assoziation von vorangegangenen Kaiserschnittverbindungen mit dem Auftreten einer AU (36, 62-65) bzw. dem Auftreten von ektopem Endometrium-Gewebe (66) fanden. In einer weiteren aktuellen Studie hatten Patientinnen mit einer isolierten AU im Vergleich zu UM-Patientinnen ohne AU ebenfalls eine signifikant höhere Rate an Kaiserschnitten in der Vorgeschichte (67). Auf dieser Grundlage wurde postuliert, dass eine Sectio zu einer iatrogenen AU führen kann (6, 16, 36). Demnach kommt es durch die chirurgische Manipulation am Uterus zu einer Störung der Myometrium-Endometrium-Grenze (8, 35, 62, 68) und zu einem mechanischen Transport von Schleimhautzellen (36) mit folgender Implantation ins Myometrium (35, 54, 62) oder in die Bauchwand (66). Daher wurde bereits vorgeschlagen, das chirurgische Verfahren bei einer Sectio zu überdenken (67).

Andere Autoren fanden dagegen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Studie 1 mit zum Teil deutlich größeren Kohorten ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit einer AU und vorangegangenen Kaiserschnittverbindungen (54, 62, 68, 69). Naftalin et al. (2012) detektierten mit Hilfe der univariaten Analyse eine Assoziation zwischen verschiedenen reproduktionsbiologischen Parametern wie Graviddität, Parität, Spontangeburt sowie Sectio und dem Auftreten einer AU, wobei diese Korrelationen in der multivariaten Analyse bis auf die Graviddität nicht als Risikofaktoren für eine AU bestätigt werden konnten (32).

Die Ergebnisse der Studie 1 stützen die Annahme, dass eine Schwangerschaft unabhängig von der Art des Geburtsvorganges die Bildung einer AU erleichtert (21, 32, 62). Die Resultate aus Studie 2 stärken zusätzlich die Theorie, dass die chirurgische Manipulation am Uterus im Rahmen des Kaiserschnitts zu einer iatrogenen AU führen kann (8, 16, 35, 36, 54, 62).

Um die Aussagen zu dieser Thematik zu validieren, bedarf es weiterer Studien mit einer größeren Anzahl von Patientinnen mit stattgehabten Kaiserschnitten.

### ***Voroperationen/ Chirurgischer Eingriffswert***

In Studie 2 wurden die Daten zur operativen Vorgeschichte der UM- und AU-Patientinnen verglichen. Zur operativen Vorgeschichte zählten neben den stattgehabten Laparoskopien und Laparotomien auch EUG sowie Sectiones. Zur Analyse der Hypothese eines erhöhten Risikos für eine AU nach Gebärmutteroperationen wurde ein chirurgischer Score (1 Punkt pro LSK; 2 Punkte pro Laparotomie, einschließlich Sectiones) verwendet (16, 50).

In Übereinstimmung mit diversen Veröffentlichungen (8, 35, 53, 62, 64, 66, 68) zeigten AU-Patientinnen in der vorliegenden Studie signifikant häufiger chirurgische Eingriffe (LSK, Laparotomien) und Gebärmutteroperationen (Kaiserschnitte) in ihrer Geschichte. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass eine chirurgische Manipulation am Uterus durch Störung der Myometrium-Endometrium-Grenze (8, 35, 62, 68) zu einem mechanischen Transport von Schleimhautzellen (36) ins Myometrium und damit zur Entstehung einer Adenomyose führen kann. In der Vergleichsstudie von Taran et al. (2010) hatten AU-Patientinnen im Vergleich zu UM-Patientinnen im Konsens mit den vorliegenden Resultaten und den Befunden der Studie von Pangamamula et al. (2004) ein höheres Risiko für einen früheren chirurgischen Eingriff (8, 62). Pangamamula et al. (2004) fanden jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer AU und einzelnen chirurgischen Verfahren (62). In einer weiteren Studie von Taran et al. (2012) hatten sich Patientinnen mit AU ebenfalls statistisch häufiger Laparotomien unterzogen, bezüglich diverser Gebärmutteroperationen einschließlich Kaiserschnitte ergaben sich hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen (53). Laut Levgur et al. (2000) und Curtis et al. (2002) wirkt die scharfe Kürettage im Rahmen von Schwangerschaftsabbrüchen als „Trauma“ am Uterus und führt über die dargestellten Mechanismen signifikant häufiger zum Auftreten einer AU (35, 68). In beiden Studien fehlte jedoch ein signifikanter Zusammenhang zwischen Kaiserschnittverbindungen und der Häufigkeit der AU (35, 68). Daneben existieren Studien, die keine Assoziation zwischen vorangegangenen chirurgischen Eingriffen und der AU-Entstehung fanden (43, 52, 54) und daher die Hypothese einer chirurgisch induzierten endometrialen Implantation als Ursache der AU ablehnen (54).

Die Validität der Daten zum Einfluss der OP-Geschichte auf das Auftreten einer AU ist aufgrund der geringen Fallzahlen voroperierter Probandinnen in den Studienkohorten generell eingeschränkt (53) und sollte durch weitere Studien mit größeren Fallzahlen an voroperierten Patientinnen überprüft werden.

#### **4.1 Präoperative Symptomatik**

Mit Hilfe des im Rahmen der vorliegenden Studien erstellten Symptomfragebogens wurden verschiedene vor dem Eingriff bestehende, vorwiegend Menstruationszyklus-bedingte Beschwerden erfasst. Die Patientinnen in Studie 1 konnten die Stärke der präoperativen Symptome (Frage 1b) anhand einer 5-stufigen Likert-Skala von „gar nicht“ bis „sehr stark“ bewerten; die Patientinnen in Studie 2 hatten dagegen nur die Möglichkeit zwischen vorhandenen und nicht vorhandenen Symptomen (dichotom) ohne Berücksichtigung der Symptomstärke zu unterscheiden (Frage 1a).

##### ***Hypermenorrhoe/ Koagelabgang/ Schmierblutungen/ Zwischenblutungen***

In Studie 1 zeigten die beiden Studiengruppen in Bezug auf abnorme Uterusblutungen in der univariaten Analyse signifikante Unterschiede. UM-Patientinnen mit AU (Gruppe UA) waren im Vergleich zu UM-Patientinnen ohne AU (Gruppe U1) signifikant stärker durch eine Hypermenorrhoe und einen Koagelabgang beeinträchtigt. In Studie 2 ergab sich bzgl. der Hypermenorrhoe zwischen UM- und AU-Patientinnen kein signifikanter Unterschied; wobei AU-Patientinnen häufiger von einer Hypermenorrhoe betroffen waren als UM-Patientinnen (82,7 % vs. 70,4 %). Verschiedene Vergleichsstudien fanden keinen derartigen Unterschied (6, 53), wobei in diesen Studien kein oder kein vergleichbarer symptomspezifischer Fragebogen zur Beurteilung der präoperativen Symptomatik verwendet wurde. Möglicherweise ist das unterschiedliche Fragendesign (5-stufige Likert-Skala vs. dichotome Antwortmöglichkeit) für die abweichenden Ergebnisse zwischen den beiden vorliegenden Studien verantwortlich.

Laut Guzel et al. (2015) war ein niedriges präoperatives Hämoglobin durch abnorme Uterusblutungen mit der Diagnose einer AU bei UM-Patientinnen assoziiert (42). In den Studien von Parazzini et al. (1997) und Vavilis et al. (1997) zu

den klinischen Charakteristika einer Adenomyose wiesen Patientinnen mit einer AU signifikant stärkere Menstruationsblutungen im Vergleich zur Kontrollgruppe auf (37, 63). Auch in einer jüngeren Studie von Shrestha et al. (2012) gaben 91,7 % aller AU-Patientinnen eine Hypermenorrhoe an (74). Laut einer Hypothese treten verstärkte Blutungen insbesondere bei der tiefen Adenomyose auf (33, 74). Eine mögliche Erklärung für das gehäufte Auftreten einer Hypermenorrhoe bei einer AU ist die Behinderung der uterinen Muskelkontraktion durch adenomyotische Herde (42). In den meisten Studien mit einem fehlenden Zusammenhang zwischen abnormen Uterusblutungen und einer Adenomyose (33, 51, 53) wurden keine Angaben zur Durchdringungstiefe der AU gemacht. Daher ist eine Maskierung der Assoziation möglich (33).

UM-Patientinnen mit und ohne AU (Studie 1) zeigten hinsichtlich der Beeinträchtigung durch das Auftreten von Schmier- und Zwischenblutungen keinen signifikanten Unterschied. In Studie 2 wurden die Patientinnen nicht nach dem Auftreten von Schmier- oder Zwischenblutungen gefragt. Die Datenlage zum potenziellen Zusammenhang dieser Blutungsstörungen mit einer Adenomyose ist lückenhaft. Foth et al. (2017) identifizierten intermenstruelle Blutungen als ein Hauptsymptom beim Vorhandensein von Myomen, wobei die submuköse Myomlage der Hauptrisikofaktor für diese Art der Menstruationsstörung war (12). Auch Su et al. (2012) bewerteten Zwischenblutungen als ein typisches, mit Myomen assoziiertes Symptom (9).

### ***Menorrhagie/ Metrorrhagie (Blutungs-/ Zyklusunregelmäßigkeiten)***

In Übereinstimmung mit epidemiologischen Studien ergab sich in den vorliegenden Analysen kein Unterschied zwischen UM-Patientinnen mit und ohne AU (Studie 1) sowie zwischen UM- und AU-Patientinnen (Studie 2) bezüglich einer verlängerten Blutungsdauer (Menorrhagie) (6, 36, 37, 52-54, 56, 75). UM-Patientinnen mit AU (Studie 1) waren aber signifikant häufiger und schwerer durch Schwankungen des Menstruationszyklus (Metrorrhagie) beeinträchtigt. In Studie 2 wurden Zyklusschwankungen nicht thematisiert. In den meisten Studien ließ sich kein signifikanter Einfluss der AU auf das Menstruationsmuster nachweisen (6, 28, 36, 37, 51-54), wobei das Thema aber kontrovers diskutiert wird (28, 75).

In einigen, vorwiegend retrospektiven Studien konnte eine Beziehung zwischen einer AU und Menorrhagie aufgezeigt werden (35, 74). Dagegen wird das Krankheitsbild häufig mit einem gestörten Menstruationsmuster in Verbindung gebracht (25, 26, 30, 38, 42, 53, 74). Laut Levгур et al. (2000) besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer verlängerten Menstruationsblutung und dem Schweregrad der Adenomyose (35). In ihrer Studie trat eine Menorrhagie bei 36,8 % der Frauen mit tiefer und bei 13,3 % mit mittlerer AU auf; bei einer oberflächlichen AU fehlte dieses Symptom (35). Das Ausmaß der Erkrankung wurde durch die Entfernung des tiefsten adenomyotischen Herdes vom Unterrand des Endometriums, definiert (35). Problematisch ist dabei die Tatsache, dass der für die Diagnose erforderliche Mindestabstand bisher nicht verbindlich festgelegt ist und stark variiert (35) (siehe Kapitel 1.1).

Eine der wenigen prospektiven Studien fand in Übereinstimmung mit den vorliegenden Ergebnissen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer Adenomyose und einer Menorrhagie. Aber auch hier bestand eine Korrelation zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und dem Auftreten schwerer Blutungsstörungen (75).

In einer aktuellen Studie wiesen 91,2 % der AU-Patientinnen Menorrhagien auf (74), wobei wie in den meisten anderen Studien, einschließlich der vorliegenden, Angaben zum AU-Schweregrad fehlten. Potenzielle Ursachen für die abweichenden Ergebnisse in verschiedenen Veröffentlichungen ist die Verwendung unterschiedlicher AU-Diagnosekriterien und eine variable Beurteilung des AU-Schweregrads (28, 33, 75).

Möglicherweise ist das Auftreten einer Menorrhagie bei der AU auch auf koexistente Pathologien zurückzuführen (28, 35, 75). In den meisten Studien wurde das Vorliegen von Begleiterkrankungen und deren Auswirkungen auf die Symptomatik nicht überprüft (75). Viele Autoren bringen Menorrhagien eher mit dem Vorliegen von Myomen als mit einer AU in Verbindung (8, 9, 23). Man nimmt an, dass eine eingeschränkte Uteruskontraktilität insbesondere in der Umgebung von submukösen Myomen (1, 12, 25, 75), Gefäßanomalien sowie Störungen in der En-

dometrium-Hämostase und der Angiogenese bei einem UM zu diesen Blutungsstörungen führen (9). Naftalin et al. (2012) bestätigten, dass submuköse Myome einen stärkeren Effekt auf den Blutverlust haben als Myome anderer Lokalisationen (75). Eine vergrößerte Endometrium-Fläche als Ursache für Menorrhagien wird ebenfalls diskutiert (23).

Zusammengefasst sind weitere Studien erforderlich, die Blutungs- und Zyklusunregelmäßigkeiten bei Patientinnen mit AU und UM unter Nutzung einheitlicher Diagnosekriterien sowie unter Berücksichtigung der AU-Eindringtiefe, -Foki-Tiefe und -Foki-Anzahl sowie der Myom-Lokalisation, -Größe und -Anzahl untersuchen.

### ***Dysmenorrhoe***

Mehr als 60 % der UM-Patientinnen mit AU gaben in Studie 1 starke oder sehr starke Schmerzen während der Menstruation an; in der Gruppe ohne AU waren nur knapp 46 % vergleichbar beeinträchtigt. Dieser Unterschied erwies sich in der univariaten Analyse als hochsignifikant ( $p = 0,007$ ). In der multinominalen logistischen Regression war die Dysmenorrhoe eine unabhängige Risikovariablen für das Auftreten einer AU bei UM-Patientinnen ( $p = 0,012$ ). In einer Studie von Taran et al. (2010) berichteten Frauen mit Myomen bei einer begleitenden AU ebenfalls signifikant häufiger über Dysmenorrhoeen (6). Zahlreiche klinische Beobachtungen belegen, dass sowohl Frauen mit Myomen als auch Frauen mit einer AU unter einer Dysmenorrhoe leiden (51, 76); AU-Patientinnen sind jedoch häufiger und stärker davon betroffen (6, 8, 17, 18, 23–26, 28, 33, 35, 36, 39, 44, 53–55, 63). Eine Vielzahl epidemiologischer Studien bestätigt eine Assoziation zwischen der AU und einer schmerzhaften Menstruation (6, 8, 17, 35, 36, 44, 54, 63, 74). In der klinischen Studie von Shrestha et al. (2012) litten 84,2 % der Frauen mit einer AU unter schmerzhaften Menstruationsbeschwerden (74). Andere Studien zeigten eine signifikante Korrelation zwischen der Dysmenorrhoe und der Anzahl der adenomyotischen Herde sowie der myometrialen Tiefe (28, 35). Als Ursachen für die Schmerzen während der Menstruation werden eine vermehrte Uterusreizbarkeit (25) sowie pseudodeziduale Ödeme im Bereich adeno-

myotischer Inseln angenommen (35). Verschiedene Autoren wiesen eine Zunahme der Häufigkeit einer Dysmenorrhoe mit der Tiefe der AU-Herde und ein Fehlen des Symptoms bei oberflächlicher Adenomyose nach (35, 77, 78). Auch bei Romanek et al. (2010) berichteten UM-Patientinnen mit AU im Vergleich zu UM-Patientinnen ohne AU tendenziell häufiger über eine Dysmenorrhoe (56). In einer weiteren Studie gaben Frauen mit AU signifikant häufiger menstruationsbedingte Schmerzen an; anders als in der vorliegenden Studie (Studie 1) kam es bei dem kombinierten Auftreten einer AU und eines UM aber nicht zu einer signifikanten Häufung von Dysmenorrhoeen (17). Die Autoren begründeten ihre Ergebnisse mit der Annahme, dass bei Patientinnen mit Myomen und begleitender Adenomyose die Fibroid-Komponente des UM die mit einer Adenomyose einhergehenden entzündlichen und hyperplastischen Veränderungen ausgleicht (17).

In Studie 2 wiesen AU-Patientinnen im Vergleich zu UM-Patientinnen übereinstimmend mit einigen anderen Studien keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Auftretens von Dysmenorrhoe auf (51, 53, 54, 56). In den zitierten Analysen wurden jedoch weder der Penetrationsgrad noch die Anzahl der Läsionen der Adenomyose angegeben. Zudem wurde anders als in Studie 1 kein symptom-spezifischer Fragebogen verwendet. Patientinnen in Studie 2 hatten nicht die Möglichkeit, das Ausmaß ihrer Beschwerden anzugeben, was möglicherweise die differenten Ergebnisse begründet. Es kann des Weiteren nicht ausgeschlossen werden, dass die Teilnehmerinnen verschiedener Studien an einer unterschiedlich schwer ausgeprägten bzw. anders lokalisierten AU litten und daher ein anderes Symptomspektrum zeigten.

#### ***Intermenstruelle Beckenschmerzen/ Druck- oder Engegefühl im Unterbauch***

Vergleichbar mit den Befunden neuerer Veröffentlichungen (6, 52) bestand in beiden vorliegenden Studien eine signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten einer AU und intermenstruellen Beckenschmerzen. Fast 60 % der UM-Patienten mit AU (Studie 1) waren durch von der Menstruation unabhängige Beckenschmerzen beeinträchtigt; in der UM-Gruppe waren dagegen nur knapp 45 % der Patientinnen von dieser Symptomatik betroffen ( $p = 0,049$ ). Bezüglich eines all-

gemeinen Druck- oder Engegefühls im Unterbauch bestand zwischen den Gruppen der Studie 1 hingegen kein Unterschied. Dieses Symptom konnte im Regressionsmodell darüber hinaus nicht als Risikofaktor für eine koexistente AU bei UM-Patientinnen identifiziert werden. In Studie 2 wurden die Symptome „Intermenstrueller Beckenschmerz“ und „Druck- oder Engegefühl“ im Unterschied zu Studie 1 zu einem Symptomkomplex zusammengefasst. AU-Patientinnen waren signifikant häufiger von diesem Beschwerdebild betroffen als UM-Patientinnen ( $p = 0,045$ ).

In der Fall-Kontroll-Studie von Taran et al. (2010) war der Anteil an Frauen mit nicht-zyklischen Schmerzen in der UM-Gruppe mit AU doppelt so hoch wie in der UM-Gruppe ohne AU; im multivariablen Regressionsmodell erwies sich dieses Symptom als signifikanter Risikofaktor für eine AU (6). UM-Patientinnen mit AU zeigten in dieser Studie dagegen im Vergleich zu UM-Patientinnen ein signifikant vermindertes Beckendruckrisiko (6). Auch Ates et al. (2016) fanden in der Regressionsanalyse ihrer retrospektiven Studie ein erhöhtes Risiko für Beckenschmerzen bei UM-Patientinnen mit AU im Vergleich zu UM-Patientinnen ohne diese Komorbidität (52). Beide Studien sowie die vorliegende Analyse (Studie 1) belegen, dass eine koexistente AU bei UM-Patientinnen die klinische Symptomatik verändert (6, 21, 52) und widerlegen ebenso wie Studie 2 die Resultate anderer Untersuchungen, die keine spezifischen Symptome für eine Adenomyose fanden (16, 33, 51). Auch die Annahme, dass schmerzbedingte Symptome bei AU-Patientinnen auf koexistente Pathologien (z. B. Leiomyome) zurückzuführen sind (28), kann anhand der vorliegenden Ergebnisse (Studie 1 und 2) revidiert werden.

Beide vorliegende Analysen belegen in Übereinstimmung mit anderen Veröffentlichungen, dass chronische Schmerzen im Beckenbereich mit einer AU assoziiert sind (8, 17, 23, 36, 42, 44, 52, 53, 74). Dagegen steht ein Druck- oder Engegefühl meist im Zusammenhang mit Myomen (4, 6, 8, 9, 52, 53). Zusammenfassend deuten die Befunde darauf hin, dass beide Symptome bei beiden Krankheitsbildern auftreten können, was eine Differenzierung zwischen den Diagnosen erschwert (52, 76). Übereinstimmend mit den Ergebnissen aus Studie 1 zeigt die

Untersuchung von Taran et al. (2010), dass die beim UM auftretenden chronischen Beckenschmerzen durch eine koexistente Adenomyose verstärkt werden und durch die AU in ihrer Frequenz zunehmen (6). Diese Charakteristik kann zukünftig bei der klinischen Unterscheidung der beiden Krankheitsbilder hilfreich sein. Das eher von UM-Patientinnen angegebene Druck- und Engegefühl steht möglicherweise im Zusammenhang mit der Myom-Größe. Große Myome oder eine Bulky-Disease führen aufgrund einer lokalen Verdrängung zu Druck- und Engegefühl im kleinen Becken (1, 2, 4, 5, 9, 11). UM-Patientinnen mit begleitender AU zeigen jedoch erfahrungsgemäß eher kleinere Myome (18). Dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass diese Patientinnen weniger unter der genannten Symptomatik leiden.

### ***Dyspareunie***

Ein schmerzhafter Geschlechtsverkehr stellte in den vorliegenden Studien kein signifikantes Unterscheidungsmerkmal zwischen den Studiengruppen dar. UM-Patientinnen mit und ohne AU und AU-Patientinnen litten präoperativ gleichermaßen selten unter einer Dyspareunie. Auffallend war jedoch, dass die symptomatischen UM-Patientinnen mit AU im Vergleich zu den symptomatischen UM-Patientinnen ohne AU (Studie 1) eine stärkere Symptomausprägung angaben. Die meisten Studien zu dieser Thematik fanden ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Adenomyose und Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (36, 42, 51, 53, 54, 74). Taran et al. (2010) zeigten dagegen in zwei verschiedenen Untersuchungen, dass AU-Patientinnen und UM-Patientinnen mit AU anders als Patientinnen mit alleiniger UM ein erhöhtes Risiko für Schmerzen beim Geschlechtsverkehr besitzen (6, 8).

Insgesamt wird das Symptom der Dyspareunie im Zusammenhang mit Myomen nur selten thematisiert (1, 9, 12). Vordere oder Fundus-Myome scheinen aber am ehesten mit Schmerzen beim Geschlechtsverkehr assoziiert zu sein (1).

### ***Häufiges Wasserlassen am Tag/ in der Nacht/ Miktionsbeschwerden***

UM-Patientinnen mit und ohne AU (Studie 1) unterschieden sich hinsichtlich der Häufigkeit des Wasserlassens am Tag oder in der Nacht nicht. Die befragten

Frauen beider Gruppen waren präoperativ kaum durch einen vermehrten Harn- drang beeinträchtigt. In Studie 2 wurde im Gegensatz zur ersten Studie verallge- meinernd nach „Problemen beim Wasserlassen“ gefragt. Auch hier bestanden keine Unterschiede zwischen den UM- und AU-Patientinnen. Nur ca. 20 % der Frauen in beiden Gruppen gaben präoperative Probleme beim Wasserlassen an. Der Schweregrad der Beeinträchtigung wurde nicht erfragt. Die Ergebnisse aus beiden Studien stehen im Einklang mit der Studienlage (51), wobei wenige Ver- öffentlichungen den potenziellen Zusammenhang eines vermehrten Harn- dranges bzw. von Miktionsproblemen mit einer AU thematisieren. Über Harnwegsbe- schwerden wird überwiegend im Rahmen von Kompressionssymptomen bei ei- nem UM berichtet (2, 4–6, 8, 9, 11, 12, 14, 23, 52, 53). Harnwegssymptome, einschließlich einer vermehrten Harn- drangssymptomatik, Blasenentleerungsstö- rungen und Harnstauungen werden bei bis zu 60 % der Frauen mit Myomen be- obachtet (23). Zu einer erhöhten Harnfrequenz oder einem vermehrten Harn- drang kommt es vor allem bei Muskelgeschwüren an der Uterusvorderwand (9, 23), bei posterioren Myomen, die den gesamten Uterus nach vorne drücken, oder bei einem stark vergrößerten Uterus, der die Ausdehnung der Blase verhindert (4, 5, 23).

In der Studie von Kilkku et al (1984) ergab ein Vergleich von AU-Patientinnen mit gesunden Frauen ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Harnwegsbe- schwerden und dem Auftreten einer AU (51). Bei Foth et al. (2017) berichteten weniger als 5 % der UM-Patientinnen über Harnwegsbeschwerden, wobei die Symptomatik mit der Zahl und Größe der Myome korrelierte (12). In den vorlie- genden Studien wurden keine Daten zur Anzahl, Lage und Größe der Myome erhoben. Daher konnte nicht evaluiert werden, ob bei Patientinnen, die über häu- figes Wasserlassen am Tag oder in der Nacht (Studie 1) bzw. über allgemeine Miktionsbeschwerden (Studie 2) berichteten, besonders viele oder große Myome vorlagen.

### **Müdigkeit**

Ein Großteil der Patientinnen aus Studie 1 gab an, präoperativ unter Müdigkeit gelitten zu haben. UM-Patientinnen mit AU waren im Vergleich zu UM-Patientinnen ohne AU signifikant stärker betroffen ( $p = 0,01$ ). Möglicherweise hängt dieser Befund mit der verstärkten Menstruationsblutung bei diesen Patientinnen zusammen. UM-Patientinnen mit AU waren dementsprechend signifikant häufiger und stärker durch Hypermenorrhoe und Koagelabgang beeinträchtigt. Anämie-Symptome (z. B. Müdigkeit, Leistungsminderung) können aus starken Blutverlusten während der Menstruation resultieren (1, 9). Das Symptom „Müdigkeit“ bei UM- bzw. AU-Patientinnen wird in der Literatur kaum thematisiert. Im Rahmen von Studie 2 wurde das präoperative Auftreten von Müdigkeit nicht abgefragt.

Bei einer Anämie-bedingten Müdigkeit könnte der präoperative Hämatokrit der Patientinnen Aufschluss geben. Für die vorliegende Klientel waren Daten zum präoperativen Hämoglobin- bzw. Hämatokrit-Wert nicht verfügbar. Guzel et al. (2015) fanden passend zu dieser Hypothese verringerte präoperative Hämoglobin-Werte bei UM-Patientinnen, wenn zusätzlich eine Adenomyose diagnostiziert wurde (42). Die Autoren hielten eine präoperative Anämie für einen geeigneten Prädiktor der Adenomyose (42). Damit könnten auch Anämie-Symptome, wie Müdigkeit, als Hinweis für das Vorliegen einer Adenomyose bei UM-Patientinnen gewertet werden. Andere Studien fanden hingegen keinen Unterschied beim Auftreten von Müdigkeit zwischen UM-Patientinnen mit und ohne AU (6, 52, 53). In diesen Untersuchungen wurde ein potenzieller Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Müdigkeit und präoperativem Hämatokrit nicht analysiert.

AU-Patientinnen leiden des Weiteren häufiger unter Depressionen (8, 18, 23), die typischerweise mit Symptomen der chronischen Erschöpfung und Müdigkeit einhergehen.

Insgesamt deutet die aktuelle Datenlage einschließlich der vorliegenden Ergebnisse darauf hin, dass „Müdigkeit“ ein AU-typisches Symptom ist.

## 4.2 Postoperative Symptomatik

In Studie 2 wurden UM- und AU-Patientinnen nach ihren postoperativen Beschwerden (zyklusabhängige sowie -unabhängige Unterbauchschmerzen, Hypermenorrhoe, Blutungsunregelmäßigkeiten, Dyspareunie, Miktionsbeschwerden) nach einer stattgehabten Hysterektomie befragt (Frage 1c), um die therapeutischen Auswirkungen des chirurgischen Eingriffes zu analysieren. Die Patientinnen konnten angeben, ob die Symptome nach der Operation nicht mehr vorhanden („keine“) waren, oder sich im Vergleich zum präoperativen Zustand „besser“, „gleich“ oder „schlimmer“ darstellten. Bei keinem der erfragten Beschwerden bestand ein signifikanter Unterschied zwischen UM- und AU-Patientinnen. Die Mehrzahl der Frauen beider Studiengruppen (80,5–100 %) gab an, nach der Operation nicht mehr unter den Symptomen zu leiden, sodass von einer Symptomverbesserung durch die chirurgische Therapie ausgegangen werden kann (16). Bei Patientinnen, die sich einer subtotalen bzw. suprazervikalen Hysterektomie unterziehen, können Blutungsbeschwerden fortbestehen; selbst geringe Restmengen an Endometrium-Gewebe können zu abnormalen Blutungen führen (79). In der vorliegenden Studie wurde nicht zwischen suprazervikaler und totaler laparoskopischer Hysterektomie unterschieden, sodass eine Einordnung der Beschwerden in diesem Kontext nicht möglich war. Die Vaginalblutungsrate nach subtotaler Hysterektomie lag in Studien zwischen 5–22 % (79, 80). Daher ist es wahrscheinlich, dass einige Frauen nach suprazervikaler Hysterektomie Blutungen erleiden (80), wobei in den Veröffentlichungen keine Angaben zum Blutungsmaß gemacht werden.

Diverse Studien, inklusive der vorliegenden, zum postoperativen Outcome nach Hysterektomie belegen, dass die meisten Frauen nach einer Gebärmutterentfernung eine erhebliche Linderung ihrer präoperativen Symptome erfahren (79-86). Die postoperativen Verbesserungen betreffen Beckenschmerzen (81), Blasenfunktionsstörungen wie Stressinkontinenz, erhöhte Harnfrequenz oder verminderte Blasenkapazität (79, 83-85) sowie Blutungen (86), Dysmenorrhoeen (86) und Dyspareunien (84, 85). Laut Kjerulff et al. (2000) gibt es aber auch Patien-

tinnen, deren Symptome postoperativ fortbestehen oder bei denen neue Symptome auftreten (81). Die Autoren vermuten einen Zusammenhang mit vermehrten emotionalen Problemen und Armut der betroffenen Frauen (81). Kluivers et al. (2007) berichteten von einer vereinzelt auftretenden postoperativen De-Novo-Harninkontinenz (83).

Die therapeutischen Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen im Konsens mit der aktuellen Studienlage den Schluss zu, dass die laparoskopische Hysterektomie für Frauen mit UM und/ oder mit einer AU eine praktikable Therapieoption darstellt (16).

### 4.3 Fazit

Die Ergebnisse der vorliegenden Analysen stehen im Widerspruch zu früheren Befunden, die die AU nicht als eigenständige Erkrankung, sondern als eine Variante einer anderen benignen Uterus-Pathologie beschreiben (21, 33, 51).

Im Rahmen von Studie 1 konnte eine Reihe von Symptomen identifiziert werden, die UM-Patientinnen mit und ohne begleitende AU unterscheiden. UM-Patientinnen mit AU bewerteten verschiedene krankheitsspezifische Symptome als gravierender, waren älter, waren in ihrem Leben häufiger schwanger gewesen und hatten mehr Kinder geboren als UM-Patientinnen ohne AU (21). In einem multinominalen logistischen Regressionsmodell konnte gezeigt werden, dass das Risiko für eine begleitende AU bei UM-Patientinnen mit zunehmendem Alter, abnehmendem Uterusgewicht, der Zahl der Schwangerschaften und der Stärke der Dysmenorrhoe steigt. Demnach unterstützen die Ergebnisse die These, dass bestimmte Symptome und klinische Merkmale auf eine Koexistenz einer AU bei UM-Patienten hindeuten. Die Erkenntnis, dass bei UM-Patientinnen mit AU die verstärkte Symptomatik, die letztlich zur Hysterektomie führt, auf die koexistente AU zurückzuführen ist, sollte Ärzte veranlassen, eine AU differenzialdiagnostisch in Erwägung zu ziehen, wenn die von der Patientin angegebenen Beschwerden in keinem Verhältnis zur bestehenden UM-Erkrankung stehen (6, 21) und die Patientin weitere AU-spezifische Eigenschaften (höheres Alter, Multigravidität/ -parität) aufweist.

Studie 2 identifizierte verschiedene Merkmale, die entweder für eine AU oder eine UM sprechen. Frauen mit einer AU hatten im Vergleich zu UM-Patientinnen zum Zeitpunkt der Hysterektomie ein geringeres Uterusgewicht, waren häufiger mehr als ein Mal schwanger gewesen, hatten häufiger mehrfach geboren und häufiger chirurgische Eingriffe sowie Uterusoperationen in der Vorgeschichte (16). Ferner waren präoperativ mehr AU-Patientinnen von menstruationsunabhängigen diffusen Beckenschmerzen und von einem Druck- bzw. Engegefühl im Unterleib betroffen als UM-Patientinnen. Die AU kann somit eindeutig anhand typischer klinischer Merkmale und einer spezifischen Symptomatik als eigenständiges Krankheitsbild charakterisiert werden (16). Des Weiteren zeigen die Ergebnisse der 2. Studie, dass die laparoskopische Hysterektomie eine praktikable Therapieoption für Patientinnen mit UM und/ oder AU bei abgeschlossener Familienplanung ist (16).

#### **4.4 Schwächen und Stärken der Studie**

Die Haupteinschränkung der vorliegenden Studien war ihr retrospektives Design (16, 21). Dadurch war eine objektive Messung der Symptomschwere nicht möglich. Bei der Fragebogen-basierten Erhebung könnten Erinnerungslücken oder -verzerrungen der Patientinnen zu verfälschten Angaben (Recall-Bias) geführt haben. Der zum Teil lange Zeitraum zwischen OP und dem Versand des Fragebogens könnte sich nachteilig auf den Rücklauf ausgewertet haben (16). Beispielsweise konnten mittlerweile verzoene oder verstorbene Patientinnen nicht in die Studie aufgenommen werden. Zudem könnten Erinnerungslücken einige Patientinnen davon abgehalten haben, die Fragebögen zu beantworten. Letztlich konnten jedoch relativ viele Patientinnen in beide Studien (Studie 1: n = 560; Studie 2: n = 454) eingeschlossen werden, was die Aussagekraft bei der Symptom-Bewertung auch im Vergleich zu den meist kleineren Kohorten anderer Studien zu dieser Thematik erhöht (21). Laut unserer Kenntnis handelt es sich bei der ersten der beiden vorliegenden Studien zum Zeitpunkt der Veröffentlichung um die erste Studie, die validierte und symptom-spezifische Fragen (Frage 1 b; siehe Anhang)

zur Bewertung des Ausprägungsgrades von Adenomyosis-spezifischen Symptomen verwendet hat (21). Damit konnten die Patientinnen aus Studie 1 ihre Beschwerden nicht nur dichotom („ja“ und „nein“) bewerten, sondern auch das Ausmaß der Beeinträchtigung beurteilen. Diese Möglichkeit ist vor dem Hintergrund, dass einige Symptome sowohl bei der AU als auch beim UM vorkommen, sich jedoch hinsichtlich der Symptomstärke signifikant unterscheiden, von großer Bedeutung.

Eine große Einschränkung der Folgestudie (Studie 2) war hingegen, dass die präoperativen Symptome, welche hier anhand von Frage 1 a (siehe Anhang) erfasst wurden, nicht validiert und nicht krankheitsspezifisch für eine AU waren (16). Des Weiteren war hier nur eine dichotome Beantwortung der Fragen mit „ja“ oder „nein“ möglich. Es konnte im Unterschied zur ersten Studie nur angegeben werden, ob das jeweilige Symptom präoperativ vorhanden war, aber nicht in welcher Ausprägung die Patientin davon beeinträchtigt war.

Eine weitere Schwäche beider Studien besteht darin, dass die Patientinnen nach der stattgehabten Hysterektomie über die histologische Diagnose informiert wurden (Informations-Bias) (21). UM-Patientinnen mit AU könnten beispielsweise durch Gespräche mit ihren betreuenden Ärzten oder durch andere Informationsquellen erfahren haben, dass ihre Begleitdiagnose zu stärkeren Beschwerden führen kann, und somit ihre tatsächlichen Beschwerden tendenziell überbewertet haben (21).

Eine weitere potenzielle Einschränkung der Aussagekraft der vorliegenden Befunde ergibt sich daraus, dass verschiedene Pathologen die chirurgischen Proben untersuchten, wobei dieses Vorgehen der Realität in den Kliniken entspricht. Eine Überprüfung der histologischen Diagnosen von demselben Spezialisten ist in der Regel auch bei Forschungsvorhaben nicht möglich. Die Vergleichbarkeit der vorliegenden Studien mit anderen Studien wird durch das Fehlen eines Standardprotokolls zur Identifizierung einer AU (AU-Diagnosekriterien) eingeschränkt. Forschungsergebnisse zeigen, dass die Häufigkeit und Schwere von AU-spezifischen Beschwerden mit dem Grad der Myometrium-Penetration assoziiert ist (6).

Noch eine problematische Einschränkung der vorliegenden Studien ergibt sich daraus, dass eine Gewichtsgrenze für die Gebärmutter von 1400 g bestand (16, 21). In Folge dessen wurden Patientinnen mit größeren Uteri oder größeren Myomen ausgeschlossen, die dadurch stärkere Symptome gehabt haben könnten (16, 21), obwohl keine koexistente AU vorlag. Ferner wurden keine Angaben zu Myom-Zahl, -Größe oder -Lage gemacht, um möglicherweise daraus resultierende Symptome näher analysieren zu können.

Des Weiteren könnten Symptome wie Zwischen- oder Schmierblutungen und Schmerzen beim Geschlechtsverkehr auch im Zusammenhang mit dem perimenopausalen Stadium einiger Patientinnen gestanden haben (21). In diesem Kontext wäre eine Kontrollgruppe mit gesunden Probandinnen mit vergleichbarer Altersstruktur sinnvoll gewesen.

Die Repräsentativität der vorliegenden Ergebnisse wird außerdem durch die Tatsache eingeschränkt, dass die Studienkohorten ausschließlich aus weißen Frauen (16, 21) aus Süddeutschland bestanden, die sich alle im gleichen Krankenhaus einer laparoskopischen Hysterektomie unterzogen hatten (Selektions-Bias). Beispielsweise sind schwarze Frauen häufiger (1, 3, 5–7, 9, 11, 13, 16, 17) und schwerer (3, 5, 6, 16) von Leiomyomen betroffen. Bezüglich der Adenomyose sind dahingegen aktuell keine Unterschiede aufgrund der ethnischen Zugehörigkeit bekannt (18, 57).

## 4.5 Ausblick

In Zukunft werden minimalinvasive und uteruserhaltende sowie medikamentöse Therapieoptionen für symptomatische Myometrium-Läsionen als Alternativen zur operativen Therapie an Bedeutung gewinnen. Dennoch stellt die Hysterektomie nach wie vor eine gute Wahl für UM-Patientinnen mit oder ohne AU sowie AU-Patientinnen dar, die ihre Familienplanung abgeschlossen haben (16, 21). Die vorliegenden Studien bieten eine Basis für künftige Studien zur Analyse der frühen klinischen UM- und AU-Symptomatik und zur Identifizierung von Biomarkern, die zwischen den beiden Erkrankungen unterscheiden. Insgesamt hat sich das

Konzept der Fragebogen-basierten Fall-Kontroll-Studien bewährt. Die Entwicklung validierter und krankheitsspezifischer Fragebögen zur Beurteilung des klinischen Verhaltens der AU sind dringend erforderlich (16). In Zukunft sollten mit den vorliegenden Fragebogen-Studien vergleichbare Erhebungen mit auf die Allgemeinheit besser übertragbaren Kohorten wiederholt werden (16, 21). Auch der Einbezug nicht-invasiver Diagnosemodalitäten (21) und die Verwendung eines einheitlichen Standardprotokolls zur AU-Identifizierung könnte die Aussagekraft der Studien erhöhen.

Ein besseres Verständnis des klinischen Erscheinungsbildes und der Biologie myometrialer Läsionen wird zur Entwicklung individueller und optimierter Therapieoptionen führen (16, 21) und die QoL betroffener Patientinnen verbessern. Die Identifizierung von Prädiktoren der Erkrankungen könnte zudem hilfreich sein, um Kosten für die Behandlung symptomatischer Patientinnen zu sparen.

## 5 Zusammenfassung

**Einleitung:** Trotz moderner Methoden ist die korrekte Diagnose einer Adenomyosis uteri (AU) insbesondere bei einem koexistenten Uterus myomatosus (UM) sowie die Zuordnung der Symptome zu einer der beiden Erkrankungen herausfordernd. Die These, dass es sich bei der AU um keine eigenständige Erkrankung mit spezifischen Symptomen handelt, konnte bislang weder bewiesen noch widerlegt werden. Das Ziel von Studie 1 im Rahmen der vorliegenden Dissertation war es, über einen symptomsspezifischen Fragebogen das klinische Erscheinungsbild von Frauen mit UM bzw. mit UM und AU zu differenzieren. In Studie 2 wurde mit Hilfe des Fragebogens der klinische Phänotyp von UM- versus AU-Patientinnen verglichen. Weiter wurde evaluiert, ob eine Hysterektomie bei UM- und AU-Patientinnen die Symptomatik verbessert.

**Methodik:** Basierend auf dem Uterine-Fibroma-Symptoms-Quality-of-Life-(UFS-QoL) wurde ein spezifischer Fragebogen zur Symptomatik des UM und der AU entwickelt. In die Studien eingeschlossen wurden 560 (Studie 1:  $n = 159$  UM + AU,  $n = 401$  UM) bzw. 454 (Studie 2:  $n = 52$  AU,  $n = 402$  UM) prämenopausale kaukasische Frauen, die sich in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe an der Universitätsfrauenklinik in Tübingen von 2007–2010 aufgrund einer gutartigen Gebärmuttererkrankung einer Hysterektomie unterzogen hatten. Die Gruppen wurden hinsichtlich klinischer Charakteristika und der mit Hilfe des Fragebogens ermittelten prä- und postoperativen Symptomatik verglichen.

**Ergebnisse:** UM-Patientinnen mit AU waren älter ( $p < 0,001$ ), in ihrem Leben häufiger schwanger gewesen ( $p < 0,001$ ) und hatten mehr Kinder geboren ( $p = 0,007$ ) als UM-Patientinnen ohne AU. Zudem bewerteten sie verschiedene krankheitsspezifische Symptome als gravierender: Sie waren während der Menstruation stärker durch Hypermenorrhoe ( $p = 0,005$ ), Koagelabgang ( $p = 0,005$ ) und Schwankungen in der Dauer des Menstruationszyklus ( $p = 0,015$ ) beeinträchtigt. Außerdem berichteten sie häufiger und von stärker ausgeprägten Schmerzen während ( $p = 0,008$ ) und unabhängig von der Regelblutung ( $p = 0,049$ ) sowie von Müdigkeit ( $p = 0,011$ ). Laut der multinominalen logistischen Regressionsanalyse stieg das Risiko für eine begleitende AU bei UM-Patientinnen mit zunehmendem

Alter (Odds Ratio [OR] 1,104; 95 % Konfidenzintervall [KI] 1,039–1,176), abnehmendem Uterusgewicht (OR 0,997; 95 % KI 0,995–0,999), Zahl der Schwangerschaften (OR 1,438; 95 % KI 1,196–1,744) und der Stärke der Dysmenorrhoe (OR 1,274; 95 % KI 1,058–1,543). AU-Patientinnen hatten ein niedrigeres mittleres Uterusgewicht als UM-Patientinnen ( $p < 0,001$ ). Sie waren häufiger zumindest einmal ( $p = 0,003$ ) und mehrfach schwanger ( $p = 0,033$ ) gewesen und hatten häufiger mehr als einmal geboren ( $p = 0,025$ ). Des Weiteren wiesen AU-Frauen im Vergleich zu UM-Frauen signifikant mehr Voroperationen am Uterus auf ( $p = 0,017$ ): Sie hatten signifikant mehr Laparoskopien ( $p = 0,020$ ), mehr Laparotomien ( $p = 0,042$ ) sowie mehr Extrauterin graviditäten ( $p = 0,049$ ) und Kaiserschnittentbindungen ( $p = 0,024$ ) in ihrer Vorgeschichte. Sowohl bei UM- als auch bei AU-Patientinnen waren die Beschwerden nach der Hysterektomie deutlich zurückgegangen; bei der Mehrzahl der Patientinnen waren sie vollständig verschwunden.

**Schlussfolgerungen:** UM-Patientinnen, AU-Patientinnen und Patientinnen mit beiden Erkrankungen unterscheiden sich deutlich in ihren klinischen Merkmalen. Die AU ist ein eigenständiges Krankheitsbild und trägt bei UM-Patientinnen wesentlich zur Symptomatik bei. Die laparoskopische Hysterektomie ist eine praktikable Therapieoption für Patientinnen mit UM und AU bei abgeschlossener Familienplanung.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK. Uterine leiomyomas (fibroids): Epidemiology, clinical features, diagnosis, and natural history - UpToDate: UpToDate; 2017 [Stand: 10.01.2018]. Verfügbar unter: <https://www.uptodate.com/contents/uterine-leiomyomas-fibroids-epidemiology-clinical-features-diagnosis-and-natural-history>. [Zugriff: 09.02.2018]
2. Vercellini P, Frattaruolo MP. Uterine fibroids: From observational epidemiology to clinical management. *BJOG*. 2017 Sep;124(10):1513. doi: 10.1111/1471-0528.14730.
3. Walker CL, Stewart EA. Uterine fibroids: The elephant in the room. *Science*. 2005 Jun 10;308(5728):1589-92. doi: 10.1126/science.1112063.
4. Wallach EE, Vlahos NF. Uterine myomas: An overview of development, clinical features, and management. *Obstet Gynecol*. 2004 Aug;104(2):393-406. doi: 10.1097/01.AOG.0000136079.62513.39.
5. Stewart EA. Uterine fibroids. *The Lancet* 2001 Jan 27; 357(9252):293–8. doi: 10.1016/S01406736(00)03622-9.
6. Taran FA, Weaver AL, Coddington CC, Stewart EA. Characteristics indicating adenomyosis coexisting with leiomyomas: A case-control study. *Hum Reprod*. 2010 May;25(5):1177-82. doi: 10.1093/humrep/deq034.
7. Huang JQ, Lathi RB, Lemyre M, Rodriguez HE, Nezhat CH, Nezhat C. Co-existence of endometriosis in women with symptomatic leiomyomas. *Fertil Steril*. 2010 Jul;94(2):720-3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.03.052.
8. Taran FA, Weaver AL, Coddington CC, Stewart EA. Understanding adenomyosis: A case control study. *Fertil Steril*. 2010 Sep;94(4):1223-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.06.049.
9. Su WH, Lee WL, Cheng MH, Yen MS, Chao KC, Wang PH. Typical and atypical clinical presentation of uterine myomas. *J Chin Med Assoc*. 2012 Oct;75(10):487-93. doi: 10.1016/j.jcma.2012.07.004.
10. Kaganov H, Ades A. Uterine fibroids: Investigation and current management trends. *Aust Fam Physician*. 2016 Oct;45(10):722-725.PMID: 27695721.
11. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG*. 2017 Sep;124(10):1501-1512. doi: 10.1002/14651858.CD011126.pub2.
12. Foth D, Röhl FW, Friedrich C, Tylkoski H, Rabe T, Römer T, Kitay A, Ahrendt HJ. Symptoms of uterine myomas: Data of an epidemiological study in Germany. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Feb;295(2):415-426. doi: 10.1007/s00404-016-4239-y.

13. Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol.* 1997 Dec;90(6):967-73. doi: 10.1016/s0029-7844(97)00534-6.
14. Pschyrembel Redaktion. Myoma uteri: Pschyrembel online; 2017 [Stand: 09/2017] Verfügbar unter: <https://www.pschyrembel.de/Myoma%20uteri/K0EQX>. [Zugriff: 08.02.2018]
15. Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol.* 1990 Oct;94(4):435-8. doi: 10.1093/ajcp/94.4.435
16. Boeer B, Wallwiener M, Ganz A, Rom J, Schoenfish B, Brucker SY, Taran FA. Differences in the clinical phenotype of adenomyosis and leiomyomas: A retrospective, questionnaire-based study. *Arch Gynecol Obstet.* 2014; 289(6):1235-9. Erratum in: *Arch Gynecol Obstet.* 2019 Dez;300(6):1833 *Arch Gynecol Obstet.* 2019 Aug 28. doi: 10.1007/s00404-019-05277-8.
17. Jean-Baptiste H, Tetrokashvili M, Williams T, Fogel J, Hsu CD. Characteristics associated with postoperative diagnosis of adenomyosis or combined adenomyosis with fibroids. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013 Aug;122(2):112-4. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.03.009.
18. Taran FA, Stewart EA, Brucker S. Adenomyosis: Epidemiology, Risk Factors, Clinical Phenotype and Surgical and Interventional Alternatives to Hysterectomy. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2013 Sep;73(9):924-931. doi: 10.1055/s-0033-1350840.
19. Wallwiener D, Jonat W., Kreienberg R, Friese K, Diedrich K, Beckmann MW. Atlas der gynäkologischen Operationen. 7., vollst. überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart u.a.: Thieme, 2008; 209-340. ISBN: 978-3-13-357007-7.
20. Schmidt-Matthiesen H, Wallwiener D. Gynäkologie und Geburtshilfe: Lehrbuch für Studium und Praxis; mit 80 Tabellen. 10., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl., Studienausg. Stuttgart: Schattauer; 2005; 357-364. ISBN: 3-7945-2260-5.
21. Brucker SY, Prof., Huebner M, M.D., Wallwiener M, M.D., Stewart EA, Prof., Ebersoll S, Cand.med., Schönfish B, Ph.D., Taran FA, M.D. Clinical Characteristics indicating adenomyosis coexisting with leiomyomas: a retrospective, questionnaire-based study. *Fertil Steril.* 2014 Jan;101(1):237-241.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.038.
22. Schöller D, Pschyrembel Redaktion. Adenomyosis uteri: Pschyrembel online; 2017 [Stand: 04/2016]. Verfügbar unter: <https://www.pschyrembel.de/Adenomyosis%20uteri/K01NF/doc/>. [Zugriff: 08.02.2018]

23. Stewart EA. Uterine adenomyosis - UpToDate: UpToDate; 2017 [Stand: 10.01.2018]. Verfügbar unter: [https://www.uptodate.com/contents/uterine-adenomyosis?search=Adenomyosis%20uteri&source=search\\_result&selectedTitle=1~84&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/uterine-adenomyosis?search=Adenomyosis%20uteri&source=search_result&selectedTitle=1~84&usage_type=default&display_rank=1). [Zugriff: 09.02.2018]
24. Martínez-Conejero JA, Morgan M, Montesinos M, Fortuño S, Meseguer M, Simón C, Horcajadas JA, Pellicer A. Adenomyosis does not affect implantation, but is associated with miscarriage in patients undergoing oocyte donation. *Fertil Steril*. 2011 Oct;96(4):943-50. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.07.1088.
25. Bergeron C, Amant F, Ferenczy A. Pathology and physiopathology of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006 Aug;20(4):511-21. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.01.016.
26. Kitawaki J. Adenomyosis: The pathophysiology of an oestrogen-dependent disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006 Aug;20(4):493-502. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.01.010.
27. Shaikh H, Khan KS. Adenomyosis in Pakistani women: Four year experience at the Aga Khan University Medical Centre, Karachi. *J Clin Pathol*. 1990 Oct;43(10):817-9. doi: 10.1136/jcp.43.10.817.
28. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Daguati R, Abbiati A, Fedele L. Adenomyosis: Epidemiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006 Aug;20(4):465-77. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.01.017.
29. Papadopoulos, SM, Tolikas, CA, Miliaras, ED. Hysterectomy-current methods and alternatives for benign indications. *Ostet Gynaecol Int*. 2009 Oct 30; 10 pages. doi: 10.1155/2010/356740
30. Bazot M, Cortez A, Darai E, Rouger J, Chopier J, Antoine JM, Uzan S. Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: Correlation with histopathology. *Human Reproduction*. 2001 Nov; 16(11):2427–33. doi: 10.1093/humrep/16.11.2427.
31. Moghadam R, Lathi RB, Shahmohamady B, Saberi NS, Nezhat CH, Nezhat F, Nezhat C. Predictive value of magnetic resonance imaging in differentiating between leiomyoma and adenomyosis. *JSLs*. 2006 Apr-Jun;10(2):216-9. PMID:16882423
32. Naftalin J, Hoo W, Pateman K, Mavrelou D, Holland T, Jurkovic D. How common is adenomyosis? A prospective study of prevalence using transvaginal ultrasound in a gynaecology clinic. *Hum Reprod* 2012 Dec; 27(12):3432–9. doi: 10.1093/humrep/des332.

33. Weiss G, Maseelall P, Schott LL, Brockwell SE, Schocken M, Johnston JM. Adenomyosis a variant, not a disease? Evidence from hysterectomized menopausal women in the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Fertil Steril.* 2009 Jan;91(1):201-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.11.025.
34. Abbott JA. Adenomyosis and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-A)-Pathogenesis, diagnosis, and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 Apr;40:68-81. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.09.006.
35. Levgur M, Abadi MA, Tucker A. Adenomyosis: Symptoms, histology, and pregnancy terminations. *Obstet Gynecol.* 2000 May;95(5):688-91. doi: 10.1016/s0029-7844(99)00659-6.
36. Parazzini F, Mais V, Cipriani S, Busacca M, Venturini P. Determinants of adenomyosis in women who underwent hysterectomy for benign gynecological conditions: Results from a prospective multicentric study in Italy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009 Apr;143(2):103-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2008.12.010.
37. Parazzini F, Vercellini P, Panazza S, Chatenoud L, Oldani S, Crosignani PG. Risk factors for adenomyosis. *Hum Reprod.* 1997 Jun;12(6):1275-9. doi: 10.1093/humrep/12.6.1275.
38. Garcia L, Isaacson K. Adenomyosis: Review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011 Jul-Aug;18(4):428-37. doi: 10.1016/j.jmig.2011.04.004.
39. Azziz R. Adenomyosis: Current perspectives. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1989 Mar;16(1):221-35. PMID: 2664619.
40. Ulrich U. Arbeitsgruppe der dt., öster., schweiz. u. tschech. Gesellschaften für Gynäkologie u. Geburtshilfe. 015/045 – S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Endometriose: AWMF online. Berlin 2013; Verfügbar unter: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015). [Zugriff: 11.02.2018]
41. Scialli AR. Alternatives to hysterectomy for benign conditions. *Int J Fertil Womens Med.* 1998 Jul-Aug;43(4):186-91. PMID: 9726846.
42. Güzel Aİ, Akselim B, Erkinliç S, Kokanalı K, Tokmak A, Dolmuş B, Doğanay M. Risk factors for adenomyosis, leiomyoma and concurrent adenomyosis and leiomyoma. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015 Jun;41(6):932-7. doi: 10.1111/jog.12635.
43. Nezhat C, Li A, Abed S, Balassiano E, Soliemannjad R, Nezhat A, Nezhat CH, Nezhat F. Strong association between endometriosis and symptomatic leiomyomas. *JLS.* 2016 Jul-Sep;20(3). doi: 10.4293/JLS.2016.00053.
44. Yeniel O, Cirpan T, Ulukus M, Ozbal A, Gundem G, Ozsener S, Zekioglu O, Yilmaz H. Adenomyosis: Prevalence, risk factors, symptoms and clinical findings. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2007;34(3):163-7. PMID: 1793709.

45. Wallwiener M, Taran F, Rothmund R, Kasperkowiak A, Auwärter G, Ganz A, Krämer B, Abele H, Schöfnisch B, Isaacson KB, Brucker SY Laparoscopic supracervical hysterectomy (LSH) versus total laparoscopic hysterectomy (TLH): an implementation study in 1,952 patients with an analysis of risk factors for conversion to laparotomy and complications, and of procedure-specific re-operations. *Arch Gynecol Obstet.* 2013 Dec;288(6):1329-39. doi: 10.1007/s00404-013-2921-x.
46. Zaloudek CJ, Hendrickson MR, Soslow RA. Adenomyosis in mesenchymal tumors of the uterus in Blauenstein's pathology of the female genital tract. Springer Science+Business Media, LLC, 2011; 453-527. doi: [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0489-8\\_10](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0489-8_10).
47. Spies JBM, Coyne KP, Guaou NGM, Boyle DM, Skyrnarz-Murphy KRN, Gonzalves, Sheila M. RN, MA. The UFS-QOL, a New Disease-Specific Symptom and Health-Related Quality of Life Questionnaire for Leiomyomata. *Obstetrics and Gynecology.* 2002 Feb 1; 99(2):290-300. doi: 10.1016/s0029-7844(01)01702-1.
48. R Development Core Team. R: a language and environment for statistical computing.; Vienna: R Foundation for Statistical Computing, 2013. Verfügbar unter: [www.r-project.org](http://www.r-project.org). [Zugriff: 07.02.2018]
49. Starke F, Kluge C. Modellselektion: fu:stat thesis; Freie Universität Berlin, 2017. Verfügbar unter: <https://wikis.fuberlin.de/pages/viewpage.action?pageId=736857812>. [Zugriff: 05.02.2018]
50. Boosz A, Lermann J, Mehlhorn G, Loehberg C, Renner SP, Thiel FC, Schrauder M, Beckmann MW, Mueller A. Comparison of re-operation rates and complication rates after total laparoscopic hysterectomy (TLH) and laparoscopy-assisted supracervical hysterectomy (LASH). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Oct;158(2):269-73. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.04.021.
51. Kilku P, Erkkola R, Grönroos M. Non-specificity of symptoms related to adenomyosis. A prospective comparative survey. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1984;63(3):229-31. doi: 10.3109/00016348409155502.
52. Ates S, Ozcan P, Aydin S, Karaca N. Differences in clinical characteristics for the determination of adenomyosis coexisting with leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016 Mar;42(3):307-12. doi: 10.1111/jog.12905.
53. Taran FA, Wallwiener M, Kabashi D, Rothmund R, Rall K, Kraemer B, Brucker SY. Clinical characteristics indicating adenomyosis at the time of hysterectomy: A retrospective study in 291 patients. *Arch Gynecol Obstet.* 2012 Jun;285(6):1571-6. doi: 10.1007/s00404-011-2180-7.
54. Bergholt T, Eriksen L, Berendt N, Jacobsen M, Hertz JB. Prevalence and risk factors of adenomyosis at hysterectomy. *Hum Reprod.* 2001 Nov;16(11):2418-21. doi: 10.1093/humrep/16.11.2418.

55. Vercellini P, Parazzini F, Oldani S, Panazza S, Bramante T, Crosignani PG. Adenomyosis at hysterectomy: A study on frequency distribution and patient characteristics. *Hum Reprod* 1995 May; 10(5):1160–2. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a136111.
56. Romanek K, Bartuzi A, Bogusiewicz M, Rechberger T. Risk factors for adenomyosis in patients with symptomatic uterine leiomyomas. *Ginekol Pol*. 2010 Sep;81(9):678-80. PMID: 20968175.
57. Templeman C, Marshall SF, Clarke CA, Henderson KD, Largent J, Neuhausen S, Reynolds P, Ursin G, Bernstein L. Risk factors for surgically removed fibroids in a large cohort of teachers. *Fertil Steril*. 2009 Oct;92(4):1436-46. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.074.
58. Baird DD, Dunson DB. Why is parity protective for uterine fibroids? *Epidemiology*. 2003 Mar;14(2):247-50. doi: 10.1097/01.EDE.0000054360.61254.27.
59. Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, Barbieri RL, Stampfer MJ, Hunter DJ. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril*. 1998 Sep;70(3):432-9. doi: 10.1016/s0015-0282(98)00208-8.
60. Van Voorhis BJ, Dawson JD, Stovall DW, Sparks AE, Syrop CH. The effects of smoking on ovarian function and fertility during assisted reproduction cycles. *Obstet Gynecol*. 1996 Nov;88(5):785-91. doi: 10.1016/0029-7844(96)00286-4.
61. Templeman C, Marshall SF, Ursin G, Horn-Ross PL, Clarke CA, Allen M, Deapen D, Ziogas A, Reynolds P, Cress R, Anton-Culver H, West D, Ross RK, Bernstein L. Adenomyosis and endometriosis in the California Teachers Study. *Fertil Steril*. 2008 Aug;90(2):415-24. Epub 2007 Oct 24. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.06.027.
62. Panganamamula UR, Harmanli OH, Isik-Akbay EF, Grotgut CA, Dandolu V, Gaughan JP. Is prior uterine surgery a risk factor for adenomyosis? *Obstet Gynecol*. 2004 Nov;104(5 Pt 1):1034-8. doi: 10.1097/01.AOG.0000143264.59822.73.
63. Vavilis D, Agorastos T, Tzafetas J, Loufopoulos A, Vakiani M, Constantinidis T, Patsiaoura K, Bontis J. Adenomyosis at hysterectomy: Prevalence and relationship to operative findings and reproductive and menstrual factors. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 1997;24(1):36-8. PMID: 9107456.
64. Ostrzenski A. Extensive iatrogenic adenomyosis after laparoscopic myomectomy. *Fertil Steril*. 1998 Jan;69(1):143-5. doi: 10.1016/s0015-0282(97)00431-7.

65. Whitted R, Verma U, Voigl B, Mendes L. Does cesarean delivery increase the prevalence of adenomyosis? a retrospective review. *Obstet Gynecol* 2000 Apr; 95(6): S83. doi: 10.1016/S0029-7844(00)00775-4.
66. Koger KE, Shatney CH, Hodge K, McClenathan JH. Surgical scar endometrioma. *Surg Gynecol Obstet*. 1993 Sep;177(3):243-6. PMID: 8356497.
67. Riggs JC, Lim EK, Liang D, Bullwinkel R. Cesarean section as a risk factor for the development of adenomyosis uteri. *J Reprod Med*. 2014 Jan-Feb;59(1-2):20-4. PMID: 24597282.
68. Curtis KM, Hillis SD, Marchbanks PA, Peterson HB. Disruption of the endometrial-myometrial border during pregnancy as a risk factor for adenomyosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Sep;187(3):543-4. doi: 10.1067/mob.2002.124285.
69. Harris WJ, Daniell JF, Baxter JW. Prior cesarean section. A risk factor for adenomyosis? *J Reprod Med*. 1985 Mar;30(3):173-5. PMID: 3999065.
70. Olive DL, Franklin RR, Gratkins LV. The association between endometriosis and spontaneous abortion. A retrospective clinical study. *J Reprod Med*. 1982 Jun;27(6):333-8. PMID: 7120211.
71. Emge LA. The elusive adenomyosis of the uterus. Its historical past and its present state of recognition. *Am J Obstet Gynecol*. 1962 Jun 15;83:1541-63. doi: 10.1016/0002-9378(62)90170-9.
72. Lu H-F, Sheu BC, Shih JC, Chang YL, Torng PL, Huang SC. Intramural ectopic pregnancy: Sonographic picture and its relation with adenomyosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1997 Oct;76(9):886-9. doi: 10.3109/00016349709024372.
73. Saraiya M, Berg CJ, Kendrick JS, Strauss LT, Atrash HK, Ahn YW. Cigarette smoking as a risk factor for ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Mar;178(3):493-8. doi: 10.1016/s0002-9378(98)70427-2.
74. Shrestha A, Shrestha R, Sedhai LB, Pandit U. Adenomyosis at hysterectomy: Prevalence, patient characteristics, clinical profile and histopathological findings. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2012 Jan-Mar;10(37):53-6. PMID: 22971863.
75. Naftalin J, Hoo W, Pateman K, Mavrelos D, Foo X, Jurkovic D. Is adenomyosis associated with menorrhagia? *Hum Reprod*. 2014 Mar;29(3):473-9. doi: 10.1093/humrep/det451. doi: 10.1093/humrep/det451.
76. Shwayder J, Sakhel K. Imaging for uterine myomas and adenomyosis. *Minim Invasive Gynecol*. 2014 May-Jun;21(3):362-76. doi: 10.1016/j.jmig.2013.11.011.

77. Bird CC, McElin TW, Manalo-Estrella P. The elusive adenomyosis of the uterus--revisited. *Am J Obstet Gynecol.* 1972 Mar;112(5):583-93. doi: 10.1016/0002-9378(72)90781-8.
78. Nishida M. Relationship between the onset of dysmenorrhea and histologic findings in adenomyosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Jul;165(1):229-31. doi: 10.1016/0002-9378(91)90257-r.
79. Thakar R, Ayers S, Clarkson P, Stanton S, Manyonda I. Outcomes after total versus subtotal abdominal hysterectomy. *N Engl J Med.* 2002 Oct 24;347(17):1318-25. doi: 10.1056/NEJMoa013336.
80. Gimbel H. Total or subtotal hysterectomy for benign uterine diseases? A meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scandinavica* 2007 Dec 31;86(2):133–144. doi: 10.1080/00016340601024716.
81. Kjerulff KH, Langenberg PW, Rhodes JC, Harvey LA, Guzinski GM, Stolley PD. Effectiveness of hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 2000 Mar;95(3):319-26. doi: 10.1016/s0029-7844(99)00544-x.
82. Carlson KJ, Miller BA, Fowler FJ [JR]. The Maine Women's Health Study. II. Outcomes of nonsurgical management of leiomyomas, abnormal bleeding, and chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol.* 1994 Apr;83(4):566-72. doi: 10.1097/00006250-199404000-00013.
83. Kluivers KB, Mol BWJ, Bremer GL, Brolmann HAM, Vierhout ME, Bongers MY. Pelvic organ function in randomized patients undergoing laparoscopic or abdominal hysterectomy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007 Jul-Aug;14(4):442-8. doi: 10.1016/j.jmig.2007.02.015.
84. Thakar R, Ayers S, Georgakapolou A, Clarkson P, Stanton S, Manyonda I. Hysterectomy improves quality of life and decreases psychiatric symptoms. A prospective and randomised comparison of total versus subtotal hysterectomy. *BJOG.* 2004 Oct;111(10):1115-20. doi: 10.1111/j.1471-0528.2004.00242.x.
85. Virtanen H, Makinen J, Tenho T, Kiilholma P, Pitkanen Y, Hirvonen T. Effects of abdominal hysterectomy on urinary and sexual symptoms. *Br J Urol.* 1993 Dec;72(6):868-72. doi: 10.1111/j.1464-410x.1993.tb16288.x.
86. Weber AM, Walters MD, Schover LR, Church JM, Piedmonte MR. Functional outcomes and satisfaction after abdominal hysterectomy. *Prim Care Update Ob Gyns.* 1998 Jul 1;5(4):203. PMID: 10838386.

## 7 Anhang



**Studie der Universitäts-Frauenklinik Tübingen**

### Fragebogen für Patientinnen

*Hinweis: Bitte füllen Sie alle Fragen komplett und vollständig aus,  
damit Ihre Ergebnisse korrekt ausgewertet werden können.  
Herzlichen Dank für Ihre Mitarbeit*

- 1a. Welche Beschwerden hatten Sie vor der Operation? Was war der Hauptgrund für die OP (Mehrere Antworten sind möglich - Bitte füllen Sie alles komplett aus)?

Beschwerden	Nein	Ja	Hauptgrund für OP
Zyklusabhängige Bauchschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Unterbauchschmerzen, Druckgefühl, Senkungsgefühl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Unregelmäßige Blutungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Starke Blutungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schmerzen beim Geschlechtsverkehr	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Myome (gutartige Wucherungen des Muskelgewebes)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gebärmutter wurde zu groß	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schmerzen durch Endometriose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Probleme beim Wasserlassen / beim Halten des Urins	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Sonstiger Grund bzw. Beschwerden: \_\_\_\_\_.

- 1b. Wie stark waren Sie vor der Operation beeinträchtigt durch:

Beeinträchtigung	gar nicht	ein wenig	etwas	stark	sehr stark
1. Während der Regelblutung:					
- Starke Blutungen	1	2	3	4	5
- Koagelabgang („Klumpen“)	1	2	3	4	5
- Schwankungen in der Dauer der Regelblutung verglichen mit früher	1	2	3	4	5
- Schwankungen in der Dauer des Menstruationszyklus verglichen mit früher	1	2	3	4	5
- Schmerzen im Unterbauch während der Regelblutung	1	2	3	4	5
2. Schmerzen im Unterbauch zwischen den Regelblutungen	1	2	3	4	5
3. Schmierblutungen	1	2	3	4	5
4. Zwischenblutungen	1	2	3	4	5
5. Druck- oder Engegefühl im Unterbauch	1	2	3	4	5
6. Häufiges Wasserlassen am Tag	1	2	3	4	5
7. Häufiges Wasserlassen in der Nacht	1	2	3	4	5
8. Müdigkeit	1	2	3	4	5
9. Schmerzen beim Geschlechtsverkehr	1	2	3	4	5

1c. Wie sind Ihre Beschwerden **nach** der Operation?

	/ keine	+ besser	= gleich	- schlimmer
Zyklusabhängige Bauchschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diffuse Unterbauchschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Unregelmäßige Blutungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Starke Blutungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schmerzen bei der Regelblutung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schmerzen durch Endometriose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schmerzen beim Geschlechtsverkehr	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Probleme beim Wasserlassen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 1d. Bitte beschreiben Sie Ihre Beschwerden vor und nach der Operation genauer:

	Vor der OP		Nach der OP	
	Ja	Nein	Ja	Nein
<b>Hatten Sie:</b>				
unwillkürlicher Urinverlust beim <b>Husten</b> ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
unwillkürlicher Urinverlust beim <b>Laufen</b> ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
unwillkürlicher Urinverlust beim <b>Sport</b> ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
häufiger Harndrang?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
häufige Blasenentzündung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Probleme beim Stuhlgang?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schmerzen beim Stuhlgang?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
"Schmierer" beim Stuhlgang?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

1e. Sind **nach** der Operation Komplikationen aufgetreten?

- Nein                       Ja

Falls Ja, welche (mehrere Antworten möglich)?	
Ich hatte Schmerzen auch nach der Entlassung (länger als 2 Wochen)	<input type="checkbox"/>
Ich hatte eine Blaseninfektion	<input type="checkbox"/>
Ich hatte ein Hämatom (Bluterguss der Wunde)	<input type="checkbox"/>
Ich hatte Blut im Bauch	<input type="checkbox"/>
Ich hatte schmerzhafte Verwachsungen (Adhäsionen)	<input type="checkbox"/>
Ich hatte eine Entzündung im Bauchraum / Abszess	<input type="checkbox"/>

Sonstige Komplikation: \_\_\_\_\_

Mussten Sie deswegen nochmals operiert werden?

- Nein                       Ja

Falls ja, **wann** wurden Sie nochmals operiert?

In den ersten 14 Tagen nach der eigentlichen Operation	<input type="checkbox"/>
Nach mehr als 2 Wochen	<input type="checkbox"/>
Nach mehr als 3 Monaten	<input type="checkbox"/>
innerhalb eines Jahres	<input type="checkbox"/>
Nach mehr als einem Jahr	<input type="checkbox"/>

Falls ja, **wo** wurden Sie nochmals operiert?

- In der Universitäts-Frauenklinik Tübingen        
 In einem anderen Krankenhaus

2. Wenn bei Ihnen nur eine **Teilentfernung der Gebärmutter** durchgeführt wurde (d.h. der Muttermund belassen wurde) kann es auch nach der Operation noch zu geringen monatlichen Blutungen kommen.

- Ich hatte nach der Operation **nie** Blutungen  
 Ich hatte nach der Operation zunächst Blutungen, dann jedoch nicht mehr.  
 Ich habe auch nach der Operation **regelmäßig** monatliche Blutungen seit ca. \_\_\_\_\_ Wochen nach der Operation

**Falls ja**, wie ist die Charakteristik der Blutungen:

- regelmäßig monatlich       unregelmäßig  
 periodenstark                       unter periodenstark  
 dauern bis heute an               hörten inzwischen auf  
 als störend empfunden

3. Wie empfanden Sie Ihren Entlassungstermin?

Eher zu spät	Genau richtig	Eher zu früh
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Wie lange hatten Sie nach der Operation ungefähr noch Schmerzen?

Keine Schmerzen	Noch ca. 1 Woche	Noch ca. 1 Monat	Noch ca. 1 Jahr
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Falls ja, wie empfanden Sie diese Schmerzen?

Leicht	Mittel	Schwer	Sehr schwer
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5a. Wann haben Sie wieder mit stärkerer Belastung angefangen (schwere Hausarbeit, Sport, Beruf etc.)?

<input type="checkbox"/> ca. 1 Woche	<input type="checkbox"/> ca. 2 Wochen	<input type="checkbox"/> ca. 3 Wochen
<input type="checkbox"/> ca. 4 Wochen	<input type="checkbox"/> ca. 5 Wochen	<input type="checkbox"/> ca. 6 Wochen
<input type="checkbox"/> mehr als 6 Wochen		

5b. Wann nach der Operation gingen Sie wieder Ihrem kompletten Alltag nach?

<input type="checkbox"/> ca. 1 Woche	<input type="checkbox"/> ca. 2 Wochen	<input type="checkbox"/> ca. 3 Wochen
<input type="checkbox"/> ca. 4 Wochen	<input type="checkbox"/> ca. 5 Wochen	<input type="checkbox"/> ca. 6 Wochen
<input type="checkbox"/> mehr als 6 Wochen		

6. Hatten Sie **vor** der Operation regelmäßig Geschlechtsverkehr?

Ja     Nein

Hatten Sie **nach** der Operation Geschlechtsverkehr?

Ja     Nein

**Wenn ja**, wann ungefähr nach der Operation hatten Sie den ersten Verkehr?

<input type="checkbox"/> ca. 1 Woche	<input type="checkbox"/> ca. 2 Wochen	<input type="checkbox"/> ca. 3 Wochen
<input type="checkbox"/> ca. 4 Wochen	<input type="checkbox"/> ca. 5 Wochen	<input type="checkbox"/> ca. 6 Wochen
<input type="checkbox"/> mehr als 6 Wochen		

Wie würden Sie die Stärke (den Grad) Ihrer **sexuellen Lust** einschätzen?

	<b>Vor</b> der Operation	<b>Nach</b> der Operation
Hoch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mittel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sehr niedrig bzw. überhaupt nicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wie **häufig** hatten Sie im Monat **Geschlechtsverkehr**?

Häufigkeit (pro Monat)	<b>Vor</b> der Operation	<b>Nach</b> der Operation
0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1–3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4–6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7–9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
>10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wie oft hatten Sie unangenehme Empfindungen oder **Schmerzen während des Geschlechtsverkehrs** (vaginale Penetration) oder danach?

	<b>Vor</b> der Operation	<b>Nach</b> der Operation
Nie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Unregelmäßig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Regelmäßig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Immer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Vor der Operation	Nach der Operation
Wie oft erreichten Sie bei sexueller Stimulation oder Geschlechtsverkehr einen <b>Orgasmus</b> (Höhepunkt)?	Nie <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Unregelmäßig <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Regelmäßig <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Immer <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Vor der Operation	Nach der Operation
Wie oft erreichten Sie bei sexueller Stimulation oder Geschlechtsverkehr <b>multiple Orgasmen</b> (Höhepunkte)?	Nie <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Unregelmäßig <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Regelmäßig <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Immer <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wie hat sich Ihr <b>Sexualleben durch die Operation verändert?</b>	Besser <input type="checkbox"/>
	Unverändert <input type="checkbox"/>
	Schlechter <input type="checkbox"/>

Wie hat sich Ihr **Selbstbild** als Frau durch die Gebärmutterentfernung geändert?

Ich fühle mich unvollständig (Ich habe das Gefühl, dass mir meine Gebärmutter fehlt)	<input type="checkbox"/>
Mein Selbstbild ist dasselbe wie vor der Operation.	<input type="checkbox"/>

7. Wer hat Sie über die Möglichkeit einer Entfernung der Gebärmutter mittels einer Bauchspiegelung informiert (Mehrfachantworten möglich)?

Mein Frauenarzt	<input type="checkbox"/>
Arzt der Uni-Frauenklinik	<input type="checkbox"/>
Bekannte oder Verwandte	<input type="checkbox"/>
Medien (Internet, Zeitschriften)	<input type="checkbox"/>

8. Haben Ihre Vorstellungen mit der tatsächlichen Durchführung übereingestimmt?

Ja       Nein

9. Welche Aspekte schätzen Sie persönlich als wesentliche Vorteile der laparoskopischen Operationsmethode (Schlüsselloch Chirurgie) zur Gebärmutterentfernung ein? Wurden diese Erwartungen erfüllt? >  
(++: trifft voll zu, -- trifft überhaupt nicht zu)

	Für mich wichtiger Vorteil		Meine Erwartungen wurden erfüllt				
			++	+	+/-	-	--
Kürzerer Klinikaufenthalt	<input type="checkbox"/>	→	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beckenbodenmuskulatur bleibt intakt	<input type="checkbox"/>	→	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intakte Sexualität	<input type="checkbox"/>	→	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Keine körperlichen Einschränkungen	<input type="checkbox"/>	→	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Sexualleben nach der Operation

Diese Fragen betreffen Ihre sexuellen Gefühle und Reaktionen **während der letzten vier Wochen**. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen so ehrlich und präzise wie möglich. Ihre Antworten werden absolut vertraulich behandelt.

**Sexuelle Aktivität:** kann einschließen Zärtlichkeiten, Vorspiel, Masturbation und Geschlechtsverkehr

**Geschlechtsverkehr:** ist definiert als das Eindringen des Penis in die Scheide

**Sexuelle Stimulation:** schließt Situationen wie Vorspiel mit dem Partner, Selbstbefriedigung (Masturbation) oder sexuelle Phantasien ein.

**Sexuelle Lust oder Interesse:** bedeutet, den Wunsch nach sexuellen Erlebnissen zu haben, die Bereitschaft, sich vom Partner zu sexueller Aktivität anregen zu lassen oder erotische Vorstellungen und Phantasien zu haben.

**Sexuelle Erregung:** ist ein Gefühl das körperliche und psychische Aspekte umfasst. Es kann Gefühle von Wärme oder Kribbeln im Genitalbereich bedeuten, Lubrikation („feucht“ werden) oder Muskelanspannungen.

*Bitte kreuzen Sie nur eine Antwortmöglichkeit pro Frage an. Jede Frage muss beantwortet werden.*

- 10.** Wie oft fühlten Sie sexuelle Lust oder Interesse (während der letzten 4 Wochen)?
- Fast immer oder immer
  - Meistens (mehr als die Hälfte der Zeit)
  - Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)
  - Gelegentlich (weniger als die Hälfte der Zeit)
  - Fast nie oder nie
- 11.** Wie würden Sie die Stärke (den Grad) Ihrer sexuellen Lust einschätzen (während der letzten 4 Wochen)?
- Sehr hoch
  - Hoch
  - Mittel
  - Niedrig
  - Sehr niedrig oder überhaupt nicht
- 12.** Wie oft waren Sie sexuell erregt („angetört“) bei sexueller Aktivität oder Geschlechtsverkehr (während der letzten 4 Wochen)?
- Keine sexuelle Aktivität
  - Fast immer oder immer
  - Meistens (mehr als die Hälfte der Zeit)
  - Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)
  - Gelegentlich (weniger als die Hälfte der Zeit)
  - Fast nie oder nie
- 13.** Wie würden Sie die Stärke (den Grad) Ihrer sexuellen Erregung bei sexueller Aktivität oder Geschlechtsverkehr einschätzen (während der letzten 4 Wochen)?
- Keine sexuelle Erregung
  - Sehr hoch
  - Hoch
  - Mittel
  - Niedrig
  - Sehr niedrig oder keine Erregung

14. Wie zuversichtlich waren Sie, sexuell erregt zu werden bei sexueller Aktivität oder Geschlechtsverkehr (während der letzten 4 Wochen)?
- Keine sexuelle Aktivität
  - Sehr hohe Zuversicht
  - Hohe Zuversicht
  - Mittlere Zuversicht
  - Niedrige Zuversicht
  - Sehr niedrige oder keine Zuversicht
15. Wie oft waren Sie mit Ihrer Erregung bei sexueller Aktivität oder Geschlechtsverkehr zufrieden (während der letzten 4 Wochen)?
- Keine sexuelle Aktivität
  - Fast immer oder immer
  - Meistens (mehr als die Hälfte der Zeit)
  - Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)
  - Gelegentlich (weniger als die Hälfte der Zeit)
  - Fast nie oder nie
16. Wie oft hatten Sie Lubrikationen (wurden Sie „feucht“) bei sexueller Aktivität oder beim Geschlechtsverkehr (während der letzten 4 Wochen)?
- Keine sexuelle Aktivität
  - Fast immer oder immer
  - Meistens (mehr als die Hälfte der Zeit)
  - Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)
  - Gelegentlich (weniger als die Hälfte der Zeit)
  - Fast nie oder nie
17. Wie schwierig war es, eine Lubrikation zu bekommen („feucht“ zu werden) bei sexueller Aktivität oder Geschlechtsverkehr (während der letzten 4 Wochen)?
- Keine sexuelle Aktivität
  - Extrem schwierig oder unmöglich
  - Sehr schwierig
  - Schwierig
  - Etwas schwierig
  - Nicht schwierig

18. Wie oft konnten Sie die Lubrikation aufrechterhalten („feucht“ bleiben) bis zum Ende der sexuellen Aktivität oder dem Geschlechtsverkehr (während der letzten 4 Wochen)?
- Keine sexuelle Aktivität
  - Fast immer oder immer
  - Meistens (mehr als die Hälfte der Zeit)
  - Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)
  - Gelegentlich (weniger als die Hälfte der Zeit)
  - Fast nie oder nie
19. Wie schwierig war es, die Lubrikation aufrecht zu halten („feucht“ zu bleiben) bis zum Ende der sexuellen Aktivität oder dem Geschlechtsverkehr (während der letzten 4 Wochen)?
- Keine sexuelle Aktivität
  - Extrem schwierig oder unmöglich
  - Sehr schwierig
  - Schwierig
  - Etwas schwierig
  - Nicht schwierig
20. Wie oft erreichten Sie bei sexueller Stimulation oder Geschlechtsverkehr einen Orgasmus (Höhepunkt) (während der letzten 4 Wochen)?
- Keine sexuelle Aktivität
  - Fast immer oder immer
  - Meistens (mehr als die Hälfte der Zeit)
  - Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)
  - Gelegentlich (weniger als die Hälfte der Zeit)
  - Fast nie oder nie
21. Wie schwierig war es bei sexueller Stimulation oder Geschlechtsverkehr einen Orgasmus (Höhepunkt) zu erreichen (während der letzten 4 Wochen)?
- Keine sexuelle Aktivität
  - Extrem schwierig oder unmöglich
  - Sehr schwierig
  - Schwierig
  - Etwas schwierig
  - Nicht schwierig

- 22.** Wie zufrieden waren Sie bei sexueller Stimulation oder Geschlechtsverkehr mit Ihrer Fähigkeit, einen Orgasmus (Höhepunkte) zu erreichen (während der letzten 4 Wochen)?
- Keine sexuelle Aktivität
  - Sehr zufrieden
  - Mäßig zufrieden
  - Gleich zufrieden wie unzufrieden
  - Mäßig unzufrieden
  - Sehr unzufrieden
- 23.** Wie zufrieden waren Sie mit dem Ausmaß an emotionaler (gefühlsmäßiger) Nähe zwischen Ihnen und Ihrem Partner bei sexueller Aktivität (während der letzten 4 Wochen)?
- Keine sexuelle Aktivität
  - Sehr zufrieden
  - Mäßig zufrieden
  - Gleich zufrieden wie unzufrieden
  - Mäßig unzufrieden
  - Sehr unzufrieden
- 24.** Wie zufrieden waren Sie mit der sexuellen Beziehung zu / mit Ihrem Partner (während der letzten 4 Wochen)?
- Sehr zufrieden
  - Mäßig zufrieden
  - Ungefähr gleich zufrieden wie unzufrieden
  - Mäßig unzufrieden
  - Sehr unzufrieden
- 25.** Wie zufrieden waren Sie mit Ihrem Sexualleben insgesamt (während der letzten 4 Wochen)?
- Sehr zufrieden
  - Mäßig zufrieden
  - Ungefähr gleich zufrieden wie unzufrieden
  - Mäßig unzufrieden
  - Sehr unzufrieden

26. Wie oft hatten Sie unangenehme Empfindungen oder Schmerzen **während** des Geschlechtsverkehrs (vaginale Penetration) (während der letzten 4 Wochen)?
- Keine Versuche des Geschlechtsverkehrs
  - Fast immer oder immer
  - Meistens (mehr als die Hälfte der Zeit)
  - Manchmal (etwa die Hälfte der der Zeit)
  - Gelegentlich (weniger als die Hälfte der Zeit)
  - Fast nie oder nie
27. Wie oft hatten Sie unangenehme Empfindungen oder Schmerzen **nach** dem Geschlechtsverkehr (vaginale Penetration) (während der letzten 4 Wochen)?
- Keine Versuche des Geschlechtsverkehrs
  - Fast immer oder immer
  - Meistens (mehr als die Hälfte der Zeit)
  - Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)
  - Gelegentlich (weniger als die Hälfte der Zeit)
  - Fast nie oder nie
28. Wie würden Sie die Stärke (den Grad) Ihrer unangenehmen Empfindungen oder Schmerzen während oder nach dem Geschlechtsverkehr einschätzen?
- Keine Versuche des Geschlechtsverkehrs
  - Sehr hoch
  - Hoch
  - Mittel
  - Niedrig
  - Sehr niedrig oder überhaupt keine

## 8 Erklärungen zum Eigenanteil

Die Promotion wurde am Forschungsinstitut für Frauengesundheit der Universitäts-Frauenklinik des Universitätsklinikums Tübingen unter Betreuung und Projektaufsicht von Herrn Prof. Dr. Florin-Andrei Taran (stellvertretender Ärztlicher Direktor der Klinik für Frauenheilkunde des Universitätsklinikums Freiburg) und Prof. Dr. med. Sara Y. Brucker (Ärztliche Direktorin des Departments und des Forschungsinstituts für Frauengesundheit an der Universitätsfrauenklinik in Tübingen) durchgeführt.

Die Konzeption der Studie und die Entwicklung des Fragebogens zur Symptomatik des UM bzw. des UM mit einer assoziierten AU erfolgten durch mich in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. med. Florin-Andrei Taran, Frau Prof. Dr. med. Sara Y. Brucker und Herrn Prof. Dr. med. Markus Wallwiener (Ärztlicher Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik für Gynäkologie am Universitätsklinikum Halle/ Saale).

Die Selektion der Patientinnen gemäß den Einschlusskriterien des Forschungsvorhabens sowie die Datenerhebung und -dokumentation aus den Patientenakten wurde nach Einarbeitung durch Dr. med. Adam Kasperkowiak von mir durchgeführt. Für die weitere Datenakquise erhielten die ausgewählten Patientinnen den eigens für die Studie konzipierten Fragebogen. Die Dokumentation der beantworteten Fragebögen erfolgte ebenfalls durch mich.

Während der Datenerhebung wurde eine fortlaufende Validierung und Kuratierung der Daten durch mich durchgeführt.

Die statistische Auswertung der Daten aus den Patientenakten und der Fragebogenanalyse erfolgte durch Frau Dr. Birgitt Schönfisch (Biomathematikerin am Forschungsinstitut für Frauengesundheit der Universitäts-Frauenklinik des Universitätsklinikums Tübingen). Die Interpretation der statistischen Auswertung erfolgte durch mich. Die Darstellung der Daten in Form von Tabellen und Abbildungen wurde von mir selbständig durchgeführt.

Die von mir generierten Daten für die vorliegende Dissertation wurden in zwei Studien veröffentlicht („Differences in the clinical phenotype of adenomyosis and leiomyomas: A retrospective, questionnaire-based study”, Arch Gynecol Obstet. 2014; 289(6):1235-9. Erratum in: Arch Gynecol Obstet. 2019; 300(6):1833; „Clinical characteristics indicating adenomyosis coexisting with leiomyomas: a retrospective, questionnaire based study”, Fertil Steril 2014; 101(1): 237-241). Eine weitere aus den generierten Daten hervorgegangene Publikation („Laparoscopic supracervical hysterectomy (LSH) versus total laparoscopic hysterectomy (TLH): an implementation study in 1,952 patients with an analysis of risk factors for conversion to laparotomy and complications, and of procedure-specific re-operations”, veröffentlicht in Arch Gynecol Obstet 2013; 288: 1329–1339) ist nicht Teil dieser Dissertation.

Mein Eigenanteil an den Publikationen erstreckt sich auf die Erhebung der Daten.

In zwei der genannten Publikationen wurde ich versehentlich nicht als Co-Autorin aufgeführt. Nach Absprache und mit Einverständnis der beteiligten Co-Autoren:innen wurde 2019 für die Veröffentlichung „Differences in the clinical phenotype of adenomyosis and leiomyomas: A retrospective, questionnaire-based study”, ein Antrag auf nachträgliche Co-Autorenschaft bei “Springer Nature” gestellt und genehmigt. Auf ein Korrigendum bei “Elsevier Inc. USA” für die Publikation „Clinical characteristics indicating adenomyosis coexisting with leiomyomas: a retrospective, questionnaire-based study” wurde aufgrund fehlender Erfolgsaussichten verzichtet, wobei alle Co-Autoren:innen der Publikation einvernehmlich mit meiner Co-Autorenschaft einverstanden sind.

Ich versichere, das Manuskript mit bestem Wissen und Gewissen selbständig verfasst und keine weiteren als die angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Winnenden, den 30.01.2024

Antje Ganz

## 9 Veröffentlichungen

### ***Publikationen, in denen Teile der vorliegenden Dissertation bereits veröffentlicht wurden:***

1. Brucker SY, Prof., Huebner M, M.D., Wallwiener M, M.D., Stewart EA, Prof., Ebersoll S, Cand. med., Schönfisch B, Ph.D., Taran FA, M.D. Clinical Characteristics indicating adenomyosis coexisting with leiomyomas: a retrospective, questionnaire-based study. *Fertil Steril* 2014; 101(1): 237-241

(Mit dem Einverständnis aller Autoren wurde ein Korrigendum der Autorenliste beim Journal beantragt, durch das ich als Koautorin geführt werden soll. Die medizinische Fakultät der Universität Tübingen ist informiert.)

2. Boeer B, **Ganz A**, Wallwiener M, Rom J, Schoenfisch B, Brucker SY, Taran FA. Differences in the clinical phenotype of adenomyosis and leiomyomas: A retrospective, questionnaire-based study; *Arch Gynecol Obstet.* 2014; 289(6):1235-9. Erratum in: *Arch Gynecol Obstet.* 2019 Dez;300(6):1833.

### ***Publikationen, deren Studienkollektiv aus einem gemeinsamen Gesamtpatientenkollektiv hervorgegangen ist:***

1. Brucker SY, Prof., Huebner M, M.D., Wallwiener M, M.D., Stewart EA, Prof., Ebersoll S, Cand. med., Schönfisch B, Ph.D., Taran FA, M.D. Clinical Characteristics indicating adenomyosis coexisting with leiomyomas: a retrospective, questionnaire-based study. *Fertil Steril* 2014; 101(1): 237-241
2. Boeer B, **Ganz A**, Wallwiener M, Rom J, Schoenfisch B, Brucker SY, Taran FA. Differences in the clinical phenotype of adenomyosis and leiomyomas: A retrospective, questionnaire-based study; *Arch Gynecol Obstet.* 2014; 289(6):1235-9. Erratum in: *Arch Gynecol Obstet.* 2019 Dez;300(6):1833.
3. Wallwiener M, Taran F, Rothmund R, Kasperkowiak A, Auwärter G, **Ganz A**, Krämer B, Abele H, Schönfisch B, Isaacson KB, Brucker SY Laparoscopic supracervical hysterectomy (LSH) versus total laparoscopic hysterectomy (TLH): an implementation study in 1,952 patients with an analysis of risk factors for conversion to laparotomy and complications, and of procedure-specific re-operations. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288: 1329–1339

## Danksagung

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Florin-Andrei Taran für die Ermöglichung dieser Arbeit und die Bereitstellung des Themas bedanken. Ich danke ihm für seine Unterstützung, Geduld, konstruktive Kritik und die kollegiale Zusammenarbeit während der Entstehung der Dissertation.

Des Weiteren danke ich Frau Prof. Dr. Sara Y. Brucker, der geschäftsführenden ärztlichen Direktorin und ärztlichen Direktorin des Forschungsinstituts für Frauengesundheit der Universitäts-Frauenklinik Tübingen, sowie Herrn Prof. Dr. med. Diethelm Wallwiener, dem ehemaligen geschäftsführenden ärztlichen Direktor der Universitäts-Frauenklinik Tübingen, für das Ermöglichen dieses Dissertationsprojekts.

Ein besonderer Dank gebührt zudem Frau Dr. Birgitt Schönfisch, Biomathematikerin am Forschungsinstitut für Frauengesundheit der Universitäts-Frauenklinik, für die statistische Auswertung und Beratung.

Darüber hinaus danke ich Dr. Adam Kasperkowiak für die Einarbeitung in die Datenerhebung, Gabriel Auwärter, Sandra Ebersoll, Ebru Dizdar-Yavuz und Kathrin Potkowski, mit denen ich in angenehmer und hilfsbereiter Zusammenarbeit gemeinsam die Vielzahl an Patientenakten im Rahmen der Datenerhebung durchforstet habe, sowie allen nicht namentlich genannten Mitarbeitern der Universitätsfrauenklinik, die mich jeder auf seine Weise unterstützt haben.

Ein großer Dank gilt außerdem unseren Patientinnen für ihre Motivation bei der Beantwortung des Fragebogens. Ohne deren Bereitschaft zur Mitarbeit wäre eine solche Studie nicht möglich gewesen.

Meiner Familie und meinen Freunden möchte ich ganz besonders danken. Sie verstanden es mich zunächst während des Studiums und später während meiner Assistenzzeit immer wieder aufs Neue zur Fertigstellung meiner Dissertation zu motivieren und zu inspirieren. Sie waren immer geduldig und verständnisvoll mit mir. Ein ganz großer Dank gilt insbesondere meinen Eltern, die mir das Studium erst ermöglichten und mich jederzeit bedingungslos unterstützen. Meinem Le-

bensgefährten möchte ich für das mir entgegenbrachte Verständnis, seine Geduld und seine Motivation danken. Darüber hinaus bedanke ich mich recht herzlich bei meinem Bruder für seine Hilfe bei technischen oder anderen Schwierigkeiten. Ohne deren liebevolle Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.