

GAus dem Institut für Pathologie An der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Direktor: Prof. Dr. med. habil. F. W. Rath)

## **UTERUSMYOME**

#### ÄTIOLOGISCHE THEORIEN UND REZEPTORVERHALTEN

#### Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades Doktor der Medizin (Dr. med.)

# vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Altayeb Rabea Altayeb Abd Algadir geboren am 10. November 1967 in Khartoum / Sudan

Betreuer: PD Dr. med. habil. J. Buchmann

#### Gutachter:

- 1. PD Dr. med. habil. J. Buchmann
- 2. Prof. Dr. med. habil. Röpke
- 3. Prof. Dr. med. habil. Köhler (Leipzig)

Promotionsverteitigung am 20.03.2003

urn:nbn:de:gbv:3-000004921

[http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000004921]

# **UTERUSMYOME**

# ÄTIOLOGISCHE THEORIEN UND REZEPTORVERHALTEN

#### REFERAT UND BIBLIOGRAPHISCHE BESCHREIBUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung der Steroidhormone auf die Uterusmyomentstehung und auf deren Wachstum untersucht. Es galt, morphologische, histologische, klinische und therapeutische Aspekte der Uterusmyome auf Korrelationen mit der Östrogen- und Gestagenrezeptorkonzentration im Leiomyom entsprechenden Myometrium zu vergleichen. Wenn es gelänge, eine Sensibilität im Sinne erhöhten Östrogenrezeptorkonzentration im Leiomyom im Vergleich entsprechenden Myometrium nachzuweisen, wäre dadurch eine gezielte medikamentöse Therapie in der fertilen Phase der Patientinnen möglich. Es wurde dabei Material des Pathologischen Institutes und Patientenunterlagen der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der Martin- Luther- Universität Halle-Wittenberg, in einem Zeitraum vom 1994 1997 myomatosus", bis mit der Diagnose "Uterus untersucht. die Rezeptorkonzentrationsbestimmung **ER-ICA** wurde die (Estrogen Receptor ImmunoCytochemical Assay) bevorzugt.

Eine klare Beziehung zwischen dem Uterusleiomyomwachstum und dem Steroidhormon-Status der Patientinnen ist eindeutig zu sehen. Aber ein Zusammenhang zwischen der Ätiologie der Uterusleiomyome und der hormonellen Beeinflussbarkeit lässt sich nur vermuten. Progesteron- und Estrogenhormonrezeptoren sind nachweisbar im Myometrium und Leiomyom. Die Rezeptorkonzentration im Leiomyom übersteigt Rezeptorkonzentration im Myometrium. Diese Konzentrationsdifferenz ist deutlich ausgeprägt beim Progesteronrezeptor Vergleich zum Estrogenrezeptor. im (Antihormontherapie?). Ein Zusammenhang zwischen den morphologischen bzw. klinischen Kriterien und der Entstehung der Leiomyome wurde nicht festgestellt.

Sind die Steroidhormone verantwortlich im Hinblick auf Leiomyomentstehung oder fördern sie nur das Leiomyomwachstum?. Letztlich kann die Ätiologie der Leiomyome auch mit dieser Arbeit nicht geklärt werden. Es konnte gezeigt werden, dass die Leiomyome einen höheren Rezeptorgehalt (PR mehr als ER) im Vergleich zum dazugehörigen Myometrium aufweisen. Das Leiomyomwachstum erfolgt ausschließlich während der Geschlechtsreife. Die Progression der Leiomyome in der Schwangerschaft und die Regression nach der Menopause sind offenkundig. Diese Erkenntnisse unterstützen eine von **SEITZ(1911)** vermutete "Hormon Theorie" zur Klärung der Genese der Leiomyome.

Rabea, Altayeb: UTERUSMYOME, Ätiologische Theorien und Rezeptorverhalten Eine retrospektive Analyse von 1994-1997.

Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 2003

# <u>INHALTSVERZEICHNIS</u>

		Seite
<u>1.</u>	EINFÜHRUNG UND PROBLEMSTELLUNG	<u>1</u>
<u>2.</u>	MATERIAL UND METHODIK	<u>3</u>
2.1.	Histologische Untersuchung	3
2.2.	Immunhistologische Untersuchung	4
2.2.1	Auswertung der immunhistochemischen Ergebnisse	4
2.3.	Auswertung der Ergebnisse	5
<u>3.</u>	ERGEBNISSE	<u>6</u>
<u>3.1.</u>	Morphologische Ergebnisse	<u>8</u>
3.1.1.	Makroskopische Ergebnisse	8
3.1.1.1	Einteilung nach der Lokalisation	8
3.1.1.2.	Einteilung nach der Wachstumsrichtung	9
3.1.1.3.	Größe der Myometriumleiomyome	10
3.1.1.4.	Form, Schnittfläche und Konsistenz der Leiomyome	10
3.1.1.5.	Morphologie der Myometriumleiomyome	11
3.1.2.	Mikroskopische Ergebnisse	12
3.1.2.1.	Histologische und Immunhistochemische Ergebnisse	12
3.1.2.2.	Zellreichtum	12
3.1.2.3.	Sekundäre Veränderungen	13
3.1.2.4.	Korrelation zwischen Zellreichtum und Rezeptorkonzentration.	16
3.1.2.5.	Korrelation zwischen Menopause und Rezeptorkonzentration	17
3.1.2.6.	Korrelation zwischen Parität und Rezeptorkonzentration	21
<u>3.2.</u>	Klinische Ergebnisse	<u>23</u>
3.2.1.	Blutungsanomalien	24
3.2.2.	Funktionelle Beeinträchtigungen der Nachbarorgane	24
3.2.3.	Schmerzsymptomatik	25
3.1.4.	Allgemeine Beschwerdeerscheinungen	25
3.2.5.	Parität	26
<u>4.</u>	DISKUSSION	<u>28</u>
<u>4.1.</u>	Ätiologie	<u>28</u>
<i>4.2.</i>	Häufigkeit	<u>31</u>

<u>4.3.</u>	Klinik	<u>33</u>
<u>4.4.</u>	Makroskopische Morphologie	<u>35</u>
<u>4.5.</u>	Mikroskopische Morphologie	<u>39</u>
4.5.1.	Histologie	39
4.5.2.	Immunhistochemie	42
4.5.2.1.	Wirkungsprinzip der Steroidhormone über Rezeptoren	42
4.5.2.1.1.	Aufnahme der Steroidhormone in Leiomyomzellen	42
4.5.2.1.2.	Bindung der Steroidhormonen an den Rezeptoren	42
4.5.2.1.3.	Genaktivierung in den Leiomyomzellkernen	42
4.5.2.2.	Rezeptoren	43
4.5.2.2.1.	Progesteronrezeptoren	43
4.5.2.2.2.	Estrogenrezeptoren	44
4.5.2.2.3.	Rezeptorverteilung	45
<u>4.6.</u>	Sekundäre Veränderung	<u>46</u>
<u>4.7.</u>	Parität	<u>47</u>
<u>4.8.</u>	Therapie	<u>48</u>
4.8.1.	Konservative Therapie	48
4.8.2.	Operative Therapie	50
<u>5.</u>	SCHLUSSFOLGERUNGEN	<u>52</u>
<u>6.</u>	ZUSAMMENFASSUNG	<u>54</u>
<u>7.</u>	LITERATURVERZEICHNIS	<u>58</u>
<u>8.</u>	ANHANG	<u>65</u>
<u>9.</u>	THESEN	<u>71</u>
<u>10.</u>	TABELLARISCHER LEBENSLAUF	
<u>11.</u>	SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	
<u>12.</u>	ERKLÄRUNG	
<u>13.</u>	DANKSAGUNG	

# **ABKÜRZUNGEN**

AP-A-AP
Alkalische Phosphatase-Anti-Alkalische Phosphatase

ASHCR Aktivierter Steroid Rezeptor Komplex

CR Cytoplasmatischer Rezeptor

DCC Dextran Coated Charcoal Assay

DNA Desoxyribonucleidacid;

ER Estrogen-Rezeptor

ER-ICA Estrogen Receptor Immuno Cytochemical Assay

ER-IRS Estrogen-Receptor- Immun Reactive Score
GnRH-Analoga Gonadotropin-Releasing-Hormone-Analoga

IRS Immun Reactive Score

Ka-A-M-AK Kaninchen-Anti-Maus-Antikörper

KR Kern-Rezeptor

M-A-AP-AK Maus-Anti-Alkalische Phosphatase-Antikörper

M-A-Rat-AK

Maus-Anti-Ratten-Antikörper

Mfen Mitose-Faktoren mRNS Massenger-RNS

PP Prozent der positiven Zellen

PR Progesteron Rezeptoren

PR-IRS Progesteron -Receptor- Immun Reactive Score

Rat-A-S-AK Ratten-Anti-Steriodhormon- Antikörper
RNA Ribonucleicacid, Ribonukleinsäure (RNS)

RT Raumtemperatur
SH Steroid-Hormon

SHCRK Steroid-Rezeptor-Komplex

SI Staining Intensity

SRK Steroidhormon-Rezeptor-Komplex

 $egin{array}{ll} Za & Zellarme \ Zr & Zellreiche \ \end{array}$ 

HPF High Power field

# EINFÜHRUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die Uterusmyome werden als benigne, aus der glatten Muskulatur des Uterus hervorgehenden Tumoren definiert, die aus einem unterschiedlich stark entwickelten bindegewebigen Anteil bestehen, zumeist multipel auftreten (Kaiser R, Pfleiderer A 1989) und eine sowohl knotige als auch diffuse Vergrößerung des Uterus zur Folge haben (MESTWERDT W 1980).

Die Uterusleiomyome waren in der Frauenheilkunde bekannt, lange bevor der Berliner Pathologe und Begründer der Zellularpathologie *Rudolf Virchow (1821-1902)* mit der Erforschung der zugrundeliegenden Ursachen begann. Die Frage nach der Genese der Uterusleiomyome gewann in diesem Jahrhundert an Bedeutung, da sie die häufigsten gutartigen Geschwülste des weiblichen Genitaltrakts sind; nicht lebensbedrohlich (quoad vitam), meist jedoch operative Eingriffe erfordernd (quoad sanationem).

Über die Häufigkeit von Uterusmyomen berichtet Pschyrembel W et al. (1991), dass 95% aller gutartigen Gewächse der Genitale der Frau Leiomyome des Korpus uteri sind. Remmele W (1984) nimmt an, dass 4-11% aller Frauen ein oder mehrere Uterusmyome aufweisen. In manchen Artikeln wird eine Prozentspanne von 20 bis 50% angegeben (Simon Fred A 1988). Andere Autoren sprechen davon, dass 20 bis 40% der Frauen im Alter von 30 bis 35 Jahren und 40% der über 35 Jahre alten Frauen Myomträgerinnen sind (Gompel C, Silverberg SA 1977). Die letztgenannten Angaben weisen auf die Bedeutung des Alters hin.

Etwa 30% der Uterusmyome bleiben symptomlos (Vara P 1969). Die Symptomatik des Uterus myomatosus variiert in Abhängigkeit von Größe, Sitz, Anzahl und Wachstumsrichtung der Myome sowie ihrer pathologisch anatomischen Beschaffenheit und ist somit relativ breit gefächert. Blutungsstörungen, Druck und Verdrängungserscheinungen sowie verschiedenartige Schmerzzustände führen meist, in Kombination mit einem entsprechenden Palpationsbefund, zur Diagnose "Uterus myomatosus".

Die Ursache für die Entstehung eines Uterus myomatosus ist letztlich unklar. Einen Denkansatz zu der Genese lieferte **SEITZ** (1911), welcher einen Zusammenhang mit Steroidhormonen vermutete. Jensen EV et al. (1969) konnte im Leiomyom östrogenbindende Substanzen ("Östrogenrezeptoren") nachweisen. Weitere Hinweise auf die Östrogenabhängigkeit des Myomwachstums sind das Auftreten von Leiomyome während

der Geschlechtsreife, das Wachstum in der Schwangerschaft und die Regression nach der Menopause. (Katz VL et al. 1989. Böttcher HD, Beller FK 1977. Baumgarten G 1975. Rosati P et al. 1992.)

Unsere Untersuchungsmethoden nehmen zur Grundlage, dass die Wirkung der Steroidhormone (Östrogene, Gestagene, Androgene und Kortikosteroide) am Myometrium über spezifische Rezeptoren vermittelt wird. Deswegen wäre es denkbar, dass eine selektive Zunahme der Anzahl und/oder der Sensitivität der Steroidhormonrezeptoren im Myometrium zu einer Potenzierung der Hormonwirkung und damit zur Myomentstehung führen.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, die Wirkung der Steroidhormone auf die Uterusmyomentstehung und auf deren Wachstum zu untersuchen. Es galt, morphologische, histologische, klinische und therapeutische Aspekte der Uterusmyome auf Korrelationen mit der Östrogen- und Gestagenrezeptorkonzentration im Leiomyom und im entsprechenden Myometrium zu prüfen, mit dem Ziel durch Antihormontherapie die Myomgröße zu vermindern. Wenn es uns gelänge, eine Sensibilität im Sinne einer erhöhten Östrogenrezeptorkonzentration im Leiomyom im Vergleich zum entsprechenden Myometrium nachzuweisen, wäre eine gezielte medikamentöse Therapie in der fertilen Phase der Patientinnen möglich.

# **MATERIAL UND METHODEN**

In der vorliegenden Arbeit wurden vom Krankengut des Pathologischen Institutes der Martin- Luther- Universität Halle-Wittenberg alle Präparate der Patientinnen der UFK in einem Zeitraum vom 01.01.1994 bis 01.01.1997 mit der histologischen Diagnose "Uterus myomatosus", untersucht. Die dazu gehörigen Patientenunterlagen der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg und des pathologischen Instituts wurden retrospektiv analysiert.

Es wurden makroskopisch folgende Kriterien untersucht: Myomgröße, Myomlage, Myomform, Myomkonsistenz und die Schnittfläche des Myoms. Mikroskopisch wurden folgende Kriterien untersucht: Zellreichtum, Zellform, Zellkernveränderungen, Zellkern-Cytoplasma-Relation, Mitosefaktoren, Bindegewebsgehalt und regressive Veränderungen wie, Hyalinablagerung, Lipidablagerung, myxoide Degeneration, ödematöse Auflockerung, Nekrose, Verkalkung, kavernöse Bluträume und pseudozystische Degeneration.

Von den Patientinnenunterlagen wurden folgende Parameter erfasst: Alter der Patientin, Parität, gynäkologische Anamnese – (besonders die Symptome, die als Operationsindikator gelten wie: Hypermenorrhoe, Unterbauchbeschwerden) -, Angaben zu Diagnostikmaßnahmen, Angaben zur Art der durchgeführten Operation. Besonderes Interesse galt dem hormonellen Status der Patientinnen, weshalb eine Einteilung in präund postmenopausalen Status erfolgte. Von größtem Interesse waren dabei diejenigen, unter der Diagnose Uterus myomatosus operierten Fälle, bei denen eine Hormontherapie durchgeführt wurde. Die Parität bezieht sich auf die operierten Patientinnen. Die Operationsindikation musste nicht unbedingt Uterusleiomyom sein.

### 2.1. Histologische Untersuchung

Zur histologischen Untersuchung wurden die frisch entnommenen Patientenpräparate zunächst in eine 4%ige, wässrige Lösung von neutralem Formalin eingelegt. Die fixierten Präparate wurden nach Standard Methode (siehe Anhang) in Paraffin eingebettet, etwa 1-2  $\mu$ m dick geschnitten, auf Objektträger aufgezogen und mit Xylol und der absteigende Alkoholreihe entparaffiniert. Die Schnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin zur Übersicht gefärbt. (KUNZ et al. 1980)

#### 2.2. Immunhistologische Untersuchung

Für die Rezeptorkonzentrationsbestimmung wurde die ER-ICA (Estrogen Receptor ImmunoCytochemical Assay) angewendet, da sie einige Vorzüge gegenüber der biochemischen Östrogenrezeptor-Bestimmung (Dextran Coated Charcoal Assay = DCC) hat. So kann die ER-ICA mit kleinen Gewebsmengen ausgeführt werden und ist von der Relation Tumorgewebe/Binde- und Fettgewebe und vom Umfang der Tumornekrosen sowie von der prämenopausalen endogener Blockierung der Rezeptorbindungsstellen unabhängig.

Die Konzentrationsbestimmungen der Östrogen- und Progesteronrezeptoren wurden im immunhistologischen Labor des pathologischen Instituts der Martin- Luther-Universität Halle-Wittenberg durchgeführt. Der 1D5 Antikörper und der 1A6 Antikörper (COULTER\_IMMUNOTECH DIAGNOSTICS) wurden für die Untersuchungen der überwiegend im Zellkern lokalisierten Formen des Östrogen- und Progesteronrezeptors ausgewählt. (siehe Anhang)

#### 2.2.1. Auswertung der immunhistochemischen Ergebnisse

Entsprechend einer Empfehlung des 2. Consens-Meetings verschiedener Arbeitsgruppen von Pathologen und Gynäkologen. (REMMELE et al. 1987) wurde zur Ermittlung der Östrogen- und Progesteronrezeptorkonzentration der Immun Reactive Score (IRS) angewendet.

Ein Prozentsatz von 10% an Zellen mit einer erkennbaren immunhistochemischen Reaktion in dem Zellkern wurde als Schwellenwert angesehen, um zwischen einer positiven und einer negativen immunhistochemischen Reaktion zu unterscheiden.

Der Bewertung der SI lag ein 4stufiger Score zugrunde (0 = keine Färbereaktion, 1 = schwache Färbereaktion, 2 = mäßige Färbereaktion, 3 = starke Färbereaktion) (REMMELE et al. 1987), der PP (Prozent der positiven Zellen) ein 5stufiger Score (0 = keine positive Zellen, 1 = < 10% positive Zellen, 2 = 10-50% positive Zellen, 3 = 51-80% positive Zellen, 4 = >80% positive Zellen) (REMMELE et al. 1987). Durch Multiplikation von PP und SI bildete sich eine Gesamtscore mit einer Skala von 1 bis 12.

Eine zusätzliche Einschätzung des immunhistochemischen Ergebnisses eines Präparates als insgesamt negativ, schwach, mäßig oder stark immunhistochemisch positiv, ist entsprechend Übersicht (Tab. Nr. 1) festgelegt.

Negativ = keine oder insgesamt unter 10% Zellen mit angefärbten Zellkernen

unabhängig von SI.

Schwach positiv = Gesamtscore von 2

Mäßig positiv= Gesamtscore von 3,4 oder 6Stark positiv= Gesamtscore von 8,9 oder 12.

Tab. Nr. 1 Darstellung des Immun Reactive Score (IRS).

SI X PP = IRS

(Staining Intensity)(0-3) (Prozent der positiven Zellen) (0-4) (Immun Reactive Score)(0-12)

0 = keine Färbereaktion	0 = keine positiven Zellen	Negativ =0
1 = schwache Färbereaktion	1 = <10% positive Zellen	Schwach positiv=2
2 = mäßige Färbereaktion	2 = 10-50% positive Zellen	Mäßig positiv=3,4,6
3 = starke Färbereaktion	3 = 51-80% positive Zellen	Stark positiv=8,9,12
	4 = >80% Positive Zellen	

## 2.3. Auswertung der Ergebnisse

Die Diagramme und Tabellen in der vorliegenden Arbeit wurden mit MS-Excel 97 und MS-Word 97 von Microsoft Office 97 erstellt. Die Berechnungen wurden mit MS-Excel 97 durchgeführt.

# **ERGEBNISSE**

Im dreijährigen Beobachtungszeitraum, vom 01.01.1994 bis 01.01.1997, wurden im Pathologischen Institut der Martin- Luther- Universität Halle-Wittenberg, makroskopisch und mikroskopisch, Präparate von insgesamt 375 Patientinnen mit der Diagnose Leiomyome des Korpusmyometrium untersucht. Die Patientinnen wurden in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg einer abdominalen bzw. vaginalen Hysterektomie oder einer Myomenukleationoperation unterzogen.

Hypermenorrhoebeschwerden, Patientinnen wurden wegen Descensus uteri oder eines Uterus myomatosus operiert. 62,1% wurden durch abdominale Hysterektomie, 19,5% durch vaginale Hysterektomie und 18,4% durch Myomenukleation therapiert. (Diagramm: 1)

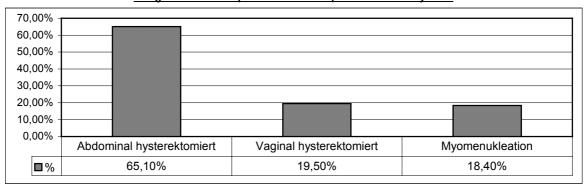


Diagramm. 1: Operative Therapie der Leiomyome

Hier wird die Bedeutung des Alters deutlich. Das Durchschnittsalter der operierten Myompatientinnen betrug 48,9 Jahre. Der Häufigkeitsgipfel lag mit 21,4% bei einem Alter von 45 Jahren. Die meisten der Frauen waren zwischen 40 und 55 Jahre alt (66,1%). Das Auftreten der Uterusmyome unter dem 25. Lebensjahr war bei zwei Patientinnen (0,53%) zu beobachten und fünf Patientinnen waren älter als 70 Jahre (1,3%). Die jüngste Patientin war 22, die älteste Patientin 87 Jahre alt. (Diagramm: 2)

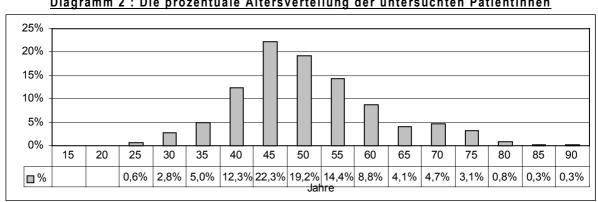


Diagramm 2: Die prozentuale Altersverteilung der untersuchten Patientinnen

Die **Wachstumstendenz** konnte nur prämenopausal in Zusammenhang mit der klinischen Palpationsuntersuchung festgestellt werden, ein Teil der Fälle wurde auch ultrasonografisch vermessen und so verifiziert. Die Wachstumstendenz wurde bei 21 Patientinnen in der Prämenopause registriert. Davon waren 2,7% in der Altersgruppe 25-30 Jahre, 10,8% in der Altersgruppe 30-35 Jahre, 21,6% in der Altersgruppe 35-40 Jahre, 37,8% in der Altersgruppe 40-45 Jahre, 18,8% in der Altersgruppe 45-50 Jahre und 8,1% in der Altersgruppe 50-55 Jahre registriert. Bei Patientinnen die 55 Jahre und älter waren, wurden keine Wachstumstendenzen festgestellt. (Diagramm: 3)

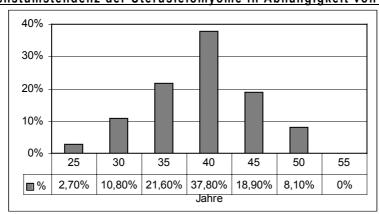


Diagramm 3. Wachstumstendenz der Uterusleiomyome in Abhängigkeit von Patientinnenalter

Bei unserer Untersuchung wurden bei 375 Patientinnen insgesamt 461 Geburten verzeichnet. Dies entspricht einer durchschnittlichen Parität von 1,58. Es befanden sich 39 Nullipara (13,4%) in dieser Gruppe. Der Häufigkeitsgipfel lag mit 36,3% bei der Sekundipara. Mehr als sechs Geburten wurden von keiner Patientin angegeben. Es war eine Abnahme der Erkrankungshäufigkeit mit zunehmender Geburtenanzahl zu beobachten. (Diagramm: 4)

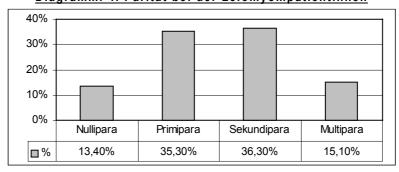
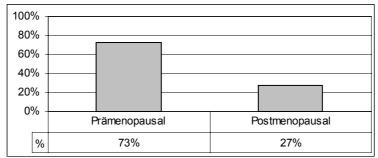


Diagramm. 4. Parität bei der Leiomyompatientinnen

73% der operierten Patientinnen befanden sich in der Prämenopause und 27% der Patientinnen in der Postmenopause. Die operierten Patientinnen hatten ihre Menarche zwischen 10 und 18 Jahren, davon 25% mit 14 Jahren. ( Diagramm: 5 )

Diagramm 5. Menopausaler Status der Leiomyom- Patientinnen 100%



## 3.1. Morphologische Ergebnisse

#### 3.1.1. Makroskopische Ergebnisse

Die Uterusmyome unterscheiden sich morphologisch in ihrer Lokalisation (Zervix-, Korpusleiomyome), Wachstumsrichtung (intramurale, subseröse, submuköse, intraligamentäre Leiomyome), Größe, Gestalt, Schnittfläche und Konsistenz. Die Uterus-Morphologie stellt den hormonellen Effekt am Uterus dar.

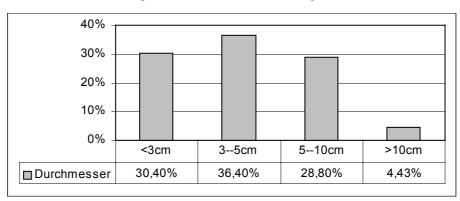


Diagramm 6. Größe der Leiomyome

#### 3.1.1.1. Einteilung nach der Lokalisation

Am häufigsten finden sich die Uterusleiomyome im Korpusbereich (Korpus Leiomyome 98,9%). Zervikale Leiomyome kamen nur in 1,13% vor, davon waren 50% prämenopausal, 50% postmenopausal. Es wurden keine Leiomyome im Portiobereich registriert. Nur in einem Fall wurde ein zervikal und gleichzeitig korpales Leiomyom festgestellt. Je nach Lage und Anzahl der Leiomyomknoten kann der Uterus deformiert sein.

#### 3.1.1.2. Einteilung nach der Wachstumsrichtung

Infolge der unterschiedlichen Wachstumsrichtung teilt man die Uterusmyome in intramurale, submuköse, subseröse und intraligamentäre Leiomyome ein. Dabei waren Kombinationen verschiedener Wachstumsrichtungen möglich.

Da die Uterusmyome zunächst intramural und im weiteren Verlauf in unterschiedliche Richtungen wachsen, sind die intramuralen Leiomyome mit 37,1% die häufigsten Leiomyome. Davon waren 69,8% prämenopausal (Parität 1,6) und 30,1% postmenopausal (Parität 1,9). Die Parität war bei den intramuralen Leiomyomen 1,8. Die submukösen Leiomyome kommen an zweiter Stelle mit 21.8%, davon waren 70.3% prämenopausal (Parität 1,8) und 29.7% postmenopausal (Parität 1,9). Die Parität war bei den submukösen Leiomyomen 1,9. Mit 10,0% folgten die subserösen Leiomyome. 88,2% davon waren prämenopausal (Parität 0,8) und 11,8% postmenopausal (Parität 1,3). Die Parität war bei den subserösen Leiomyomen 1,1. Die intraligamentären Leiomyome waren ganz selten mit 0,9%. 33,3% davon waren prämenopausal (Parität 1,0) und 66,6% postmenopausal (Parität 2,0). Die Parität war bei den intraligamentären Leiomyomen 1,5.

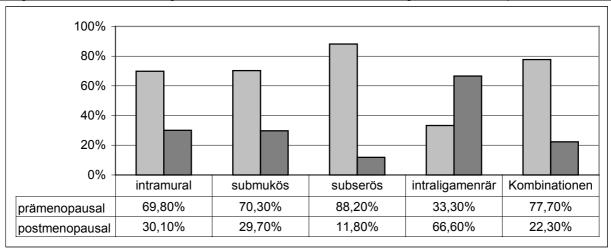


Diagramm 7. Die Beziehungen zwischen der Wachstumsrichtung und der menopausalem Status

Bei den Kombinationen kommen kombinierte Wachstumsrichtungen (30,3%) vor. Davon waren 77,7% prämenopausal (Parität 1,4) und 22,3% postmenopausal (Parität 2,1). Die Parität war bei der Mischform 1,8. Die häufigste Kombination besteht bei intramuralen und submukösen Leiomyomen mit 72,8%. Davon waren 82,7% prämenopausal (Parität 1,6) und 17,3% postmenopausal (Parität 2,3). Die Parität war bei den intramural-submukösen Leiomyomen 2,0. Die zweithäufigste Kombination besteht bei intramuralen und subserösen Leiomyomen mit 14,6%. Davon waren 73.3% prämenopausal (Parität 0,6) und 26,7% postmenopausal (Parität 1,0). Die Parität war bei den intramural-subserösen Leiomyomen 0,8. Seltener kommt die Kombination zwischen intramuralen, submukösen und subserösen Leiomyomen mit 8,7% vor. Davon sind 66,7% prämenopausal (Parität 1,7) und 33,3% postmenopausal (Parität 2,0). Die Parität war bei den intramural-submukös-subserösen

Leiomyomen 1,9. Noch weitere Kombinationen bestehen zwischen intramuralen und intraligamentären Leiomyomen (2,9%) und zwischen intramuralen, submukösen und intraligamentären Leiomyomen (1,0%). Die anderen möglichen Kombinationen kamen nicht vor.

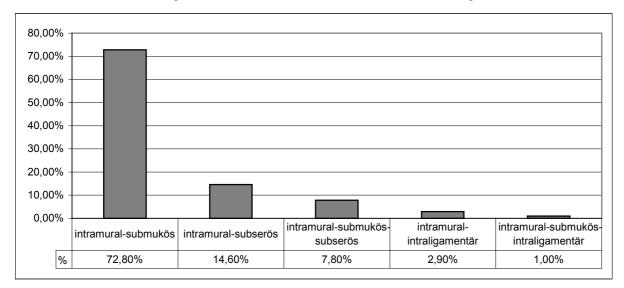


Diagramm 8. Kombination der Wachstumsrichtung

#### 3.1.1.3. Größe der Myometriumleiomyome

Die Größe der Uterusleiomyome differiert stark. Bei unseren Untersuchungen waren 30,4% kleine Leiomyome mit einem Durchmesser von 3 cm oder kleiner, davon waren 53,1% prämenopausal, 46,9% postmenopausal und mit einer Parität von 1,6. Einen Durchmesser von 3-5 cm hatten 36,4% der Leiomyome, davon waren 77,4% prämenopausal, 22,6% postmenopausal und die Parität war 1,7. 28,8% der Leiomyome hatten eine mittlere Größe mit einem Durchmesser von 5-10 cm davon waren 84,6% prämenopausal, 15,4% postmenopausal und die Parität war 1,4. 4,43% waren große Leiomyome und hatten einen Durchmesser von mehr als 10 cm, davon waren 71% prämenopausal, 28,6% postmenopausal und hatten eine Parität von 1,5%. (Diagramm: 6 und 9)

#### 3.1.1.4. Form, Schnittfläche und Konsistenz der Myometriumleiomyome

Die Uterusleiomyome sind meistens runder Gestalt, durch die äußeren Druckeinwirkungen sind aber auch andere Formen möglich. Insbesondere die submukösen Leiomyome sind oftmals gestielt.

Die Schnittfläche der Uterusleiomyome ist grau-weiß und zeigt meistens knotige Struktur mit wirbelartiger Anordnung der Leiomyomfasern, wenn keine sekundären Veränderungen zuerkennen sind. Bei einer pseudozystischen Degeneration kommt es zur Zysten-Bildung und beim Myoma cavernosum kommt es zur Bildung von blutgefüllten Räumen.

Die Konsistenz der Uterusleiomyome ist unterschiedlich. Sie ist abhängig von Reife, Bindegewebsgehalt, Gefäßversorgung und Ernährungszustand des Leiomyoms. Die Uterusleiomyome haben meistens eine derbe Konsistenz, wenn es nicht zu sekundären Veränderungen kommt. Bei chronischen und langandauernden degenerativen Prozessen kann es zur Kalzifizierung kommen.

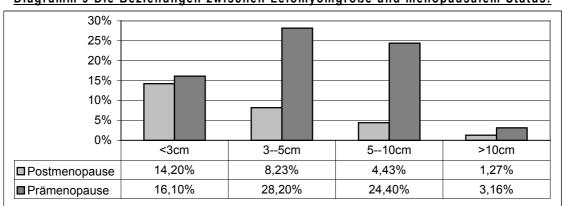


Diagramm 9 Die Beziehungen zwischen Leiomyomgröße und menopausalem Status.

#### 3.1.1.5. Morphologie der Myometriumleiomyome

Das Gewicht der entfernten Uteri war unterschiedlich. Das durchschnittliche Uterusgewicht betrug 355,8 g. In 38,5% der Fälle waren die Uteri leichter oder gleich 100g. Davon waren 44,8% prämenopausal (Parität 1,6) und 55,2% postmenopausal (Parität 1,9). Die Parität bei dieser Gewichtsklasse lag bei 1,7. In 26,7% der Fälle war das Uterusgewicht zwischen 100 und 200g schwer. Davon waren 83,6% prämenopausal (Parität 1,7) und 16,4% postmenopausal (Parität 2,3). Die Parität lag bei dieser Gewichtsklasse bei 1,8. In 13,2% der Fälle war das Uterusgewicht zwischen 200-300 g schwer. Davon waren 77,8% prämenopausal (Parität 1,6) und 22,2% postmenopausal (Parität 2,0). Die Parität war bei dieser Gewichtsklasse 1,7. In 9,5% der Fälle war das Uterusgewicht zwischen 300-400 g schwer. Davon waren 92,3% prämenopausal (Parität 1,4) und 7,7% postmenopausal (Parität 1,5). Die Parität lag bei dieser Gewichtsklasse bei 1,4. In 4,8% der Fälle war das Uterusgewicht zwischen 400-500 g schwer. Davon waren 76,9% prämenopausal (Parität 1,6) und 23,1% postmenopausal (Parität 1,3). Die Parität war bei dieser Gewichtsklasse 1,5. Nur 7,3% der Uteri waren schwerer als 500 g. Davon waren 90,0% prämenopausal (Parität 1,1) und 10,0% postmenopausal (Parität 1,5). Die Parität war bei dieser Gewichtsklasse 1,1. Bemerkenswert war ein Uterusgewicht von 2250 g bei einer 41jährigen Frau. Der kleinste Uterus war 15 gram schwer. Die Sondenlängen waren auch

unterschiedlich. Die Längste war 20 cm und die Kleinste war 3.5 cm. Der Mittelwert lag bei 7,7 cm. (Diagramm: 10 und 11)

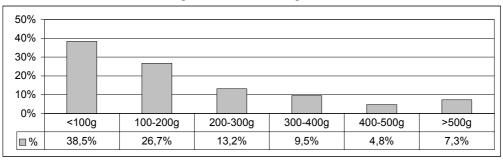


Diagramm 10. Uterusgewicht

100% 80% 60% 40% 20% 0% <100g 100-200g 200-300g 300-400g 400-500g >500g 44.8% 77.8% 92.3% 76.9% 83.6% 90.0% □ prämenopausal 55,2% 16,4% 22,2% 7,7% 23,1% 10,0% postmenopausal

Diagramm 11. Die Beziehungen zwischen Uterusgewicht und menopausalem Status.

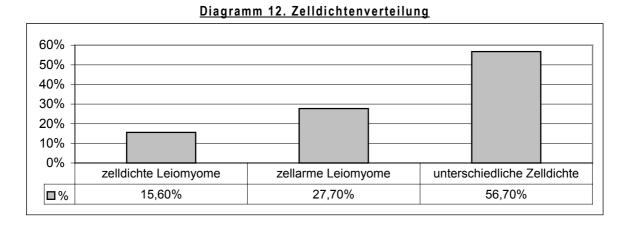
#### 3.1.2. Mikroskopische Ergebnisse

#### 3.1.2.1 Histologische und immunhistologische Ergebnisse

Die Uterusmyome zeigen eine Vielfalt an histologischen Befunden. Man unterteilt die Leiomyome in zellreiche, mitoseaktive, atypische, epitheloide, myxoide, gefäßreiche und lipidhaltige Leiomyome. Bei den meisten Leiomyomen sind sekundäre Veränderungen vorhanden.

#### 3.1.2.2. Zellreichtum

Der Zellreichtum der Leiomyome kann sehr unterschiedlich sein und ist naturgemäß um so größer, je kleiner die Einzelzelle ist und je dichter die Zellen aneinander liegen. Zellreiche Leiomyome zeigen in ihrem histologischen Bild ein dichtes, zelluläres Bündel, bestehend aus glatten Muskelzellen und einer dünnen Kollagenschicht im interzellulären Raum. Neben wenigen oder keinen atypischen Zellen liegt die Anzahl der Mitose-Figuren unter 5 MF/10 HPF. Die zellreichen Leiomyome haben kleine Zellen mit knappem Cytoplasma. Differentialdiagnostisch zu den endometrialen stromalen Tumoren, haben die Leiomyome gleichförmige, längliche und scharf begrenzte Kerne sowie spindelförmige, scharf begrenzte Zellen. 15,6% der Leiomyome waren bei dieser Untersuchung vom zellreichen Typ. Davon waren prämenopausal 66,1% (Parität 1,7) und postmenopausal 33,9% (Parität 1,8). Die Parität lag bei 1,5. Zellarme Leiomyome kamen bei 27,7% vor, davon waren 61,6% prämenopausal (Parität 1,6) und 38,4% postmenopausal (Parität 1,9). Die Parität lag bei 1,7. Die meisten Leiomyome haben eine unterschiedliche Zelldichte (56,7%) gezeigt. Davon waren 78,3% prämenopausal (Parität 1.3) und 21,7% postmenopausal (Parität 1,8). Die Parität lag bei 1,7.



90% 80% 70% 60% 50% 40% 30% 20% 10% 0% zelldichte Leiomyome zellarme Leiomyome unterschiedliche Zelldichte 66,10% 61,60% 78,30% □prämenopausal 33,90% 38,40% 21,70% **■** postmenopausal

Diagramm 13. Korrelation zwischen Zelldichte und menopausalem Status.

#### 3.1.2.3. Sekundäre Veränderungen

Ein nahezu konstanter Befund in allen größeren Leiomyomen ist die **hyaline Degeneration**. Hyaline Ablagerungen kamen bei 47.9% aller Fälle vor, wovon 73,2% prämenopausal (Parität 1,3) und 26,8% postmenopausal (Parität 1,6) waren. Die Parität lag bei 1,4.

Die **Nekrosen** kamen in 7,2% vor. Die meisten davon waren prämenopausal (Parität 1,1) mit 81,5%, und 18,5% postmenopausal (Parität 1,8). Die Parität lag bei 1,4.

Diagramm 14. Hyaline Degeneration

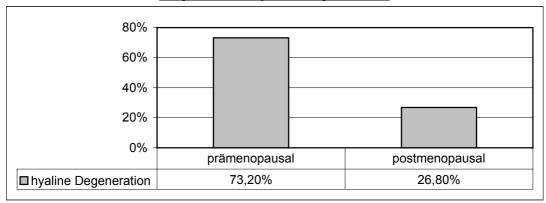
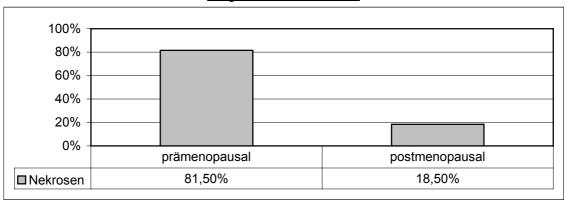


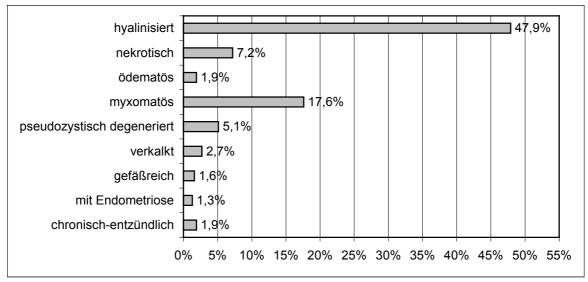
Diagramm 15. Nekrosen



Die myxoide Degeneration war bei 17,6% der Patientinnen vertreten. Davon 75,8% prämenopausal und 24,2% postmenopausal und die Parität lag bei 1,4. Weniger häufig war die pseudozystische Degeneration mit 5,1%. Davon waren 73,7% prämenopausal und 26,3% postmenopausal. Die Parität lag bei 1,3. Verkalkungen der Leiomyome kamen bei 2,7% aller Fälle vor. Davon waren 40% prämenopausal und 60% postmenopausal. Die Parität lag bei 1,3. Chronische, entzündliche Leiomyome kamen bei 1,9% der Fälle vor. Diese waren alle prämenopausal. Gefäßreiche Leiomyome kamen nur bei 1,6% der Fälle vor. Diese waren ausschließlich prämenopausal mit einer Parität von 2,0. Leiomyome mit Endometriose-Herden kamen in 1,3% der Fälle vor.

Die hochgradigen, regressiven Veränderungen kamen bei 40,8% der Fälle vor. Davon waren 67,3% prämenopausal und 32,7% postmenopausal, mit einer Parität von 1,4. Die teilweise regressiven Veränderungen kamen bei 38,9% vor. Prämenopausal waren es 82,1% und postmenopausal waren es 17,9% mit einer Parität von 1,6. Die restlichen 20,3% waren geringgradig, regressiv verändert oder nicht verändert.

Diagramm 16. Sekundäre Veränderungen



<u>Diagramm 17. Die Beziehungen zwischen sekundären Veränderungen und Menopause</u>

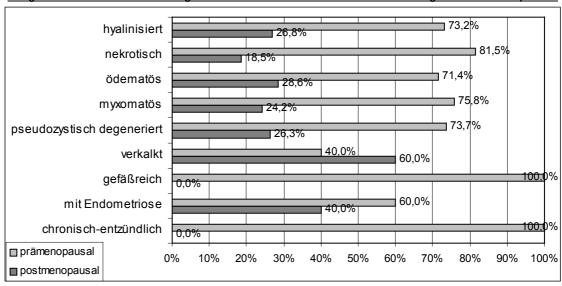
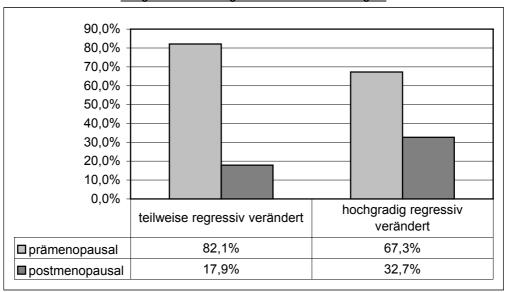


Diagramm 18. Regressive Veränderungen

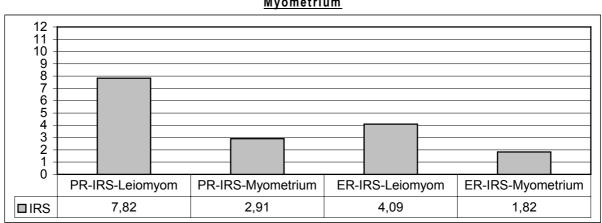


Mitose-Faktoren (Mfen), die mehr als 5/10 HPF wurden genau wie atypische Zellen nicht gefunden.

Für die immunhistochemischen Untersuchungen wurden 43 Patientinnen ausgesucht. An erster Stelle der Auswahlkriterien kam der menopausalen Status der Patienten (prämenopausal, postmenopausal). An der zweiten Stelle kommt der Zellreichtum der Leiomyome (Zellarme, Zellreiche, unterschiedliche Zellreiche). Da der Uterus "ins Kraut schieße, anstatt Früchte zu tragen" (Stovall TG 1990), kommt an dritter Stelle die Parität der Patienten (Nullipara, Primipara, Sekundipara, Multipara). Patienten, welche Hormonpräparate eingenommen haben oder an einem Uterus-Karzinom erkrankt waren, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen.

#### 3.1.2.4. Korrelation zwischen Zellreichtum und Rezeptorkonzentration

Bei den untersuchten Präparaten waren 32,56% zellreiche Leiomyome. Sie hatten eine durchschnittliche IRS von mäßig positiv (4,15). Im Bezug auf den PR war der IRS im Leiomyom stark positiv (7,82) und im dazugehörigen Myometrium mäßig positiv (2,91). Hinsichtlich des ER war der IRS im Leiomyom mäßig positiv (4,09) und im dazugehörigen Myometrium schwach positiv (1,82). Deutlich zu sehen ist die erhöhte PR-Konzentration im Leiomyom, die niedrige ER-Konzentration im Myometrium. Die Differenz scheint deutlich bei der PR-Konzentration zu sein. Die PR sind deutlich höher als die ER. Insgesamt haben Leiomyome eine höhere PR- und ER-Konzentration als das dazugehörige Myometrium.

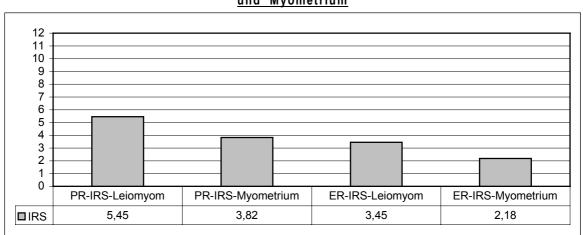


<u>Diagramm 19. Korrelation der Rezeptorkonzentrationen zwischen zellreichen Leiomyomen und</u>

Myometrium

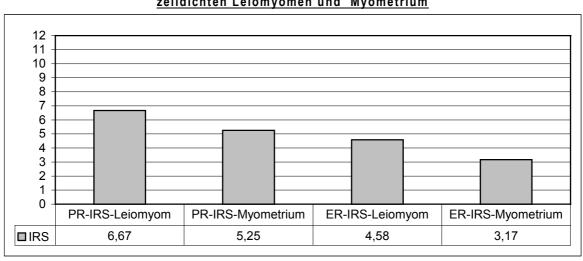
Zellarme Leiomyome kamen in 34,88% der untersuchten Präparate vor. Sie hatten einen durchschnittlichen IRS von mäßig positiv (3.73). Hinsichtlich des PR war der IRS im Leiomyom mäßig positiv (5,45) und im dazugehörigen Myometrium mäßig positiv (3,82). Bezüglich des ER war der IRS im Leiomyom mäßig positiv (3,45) und im dazugehörigen

Myometrium schwach positiv (2,18). Die PR und ER sind niedriger in zellarmen als in zellreichen Leiomyomen. Es ist auch zu sehen, dass die Konzentrationsdifferenz nicht so eindeutig ist wie bei zellreichen Leiomyomen, aber die erhöhte Rezeptorkonzentration im Leiomyome existiert noch und die PR zeigten höhere Konzentrationen als die ER.



<u>Diagramm 20. Korrelation der Rezeptorkonzentrationen zwischen zellarmen Leiomyomen</u> und Myometrium

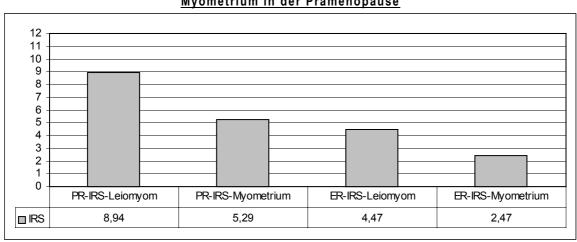
Dieses Ergebnis spiegelt sich in einer mäßig positiven (4,92) Färbung in Zellen mit unterschiedlichem Zellreichtum wider. Im Hinblick auf PR war der IRS im Leiomyom stark positiv (6,67) und im dazugehörigen Myometrium mäßig positiv (5.25). Im Bezug auf die ER war der IRS im Leiomyom mäßig positiv (4,58) und im dazugehörigen Myometrium mäßig positiv (3,17). Die Konzentrationsdifferenz bei Leiomyomen und im Myometrium hinsichtlich der PR und der ER ist nicht erheblich. Die PR und ER bleiben aber beim Leiomyom höher als im dazugehörigen Myometrium. Und die PR sind höher als die ER.



<u>Diagramm 21. Korrelation der Rezeptorkonzentrationen zwischen unterschiedlich</u>
<u>zelldichten Leiomyomen und Myometrium</u>

#### 3.1.2.5. Korrelation zwischen menopausalem Status und Rezeptorkonzentration

Bei den untersuchten Präparaten waren 51,16% im prämenopausalen Status. Sie zeigten durchschnittlich einen mäßig positiven IRS (5,29). Angesicht der PR war der IRS im Leiomyom stark positiv (8,49) und im dazugehörigen Myometrium mäßig positiv (5,29). In Hinsicht auf die ER war der IRS im Leiomyom mäßig positiv (4,47) und im dazugehörigen Myometrium schwach positiv (2,47). Die Konzentrationsdifferenz zwischen Leiomyom und dazugehörigen Myometrium im Bezug auf PR ist ganz klar zu sehen.

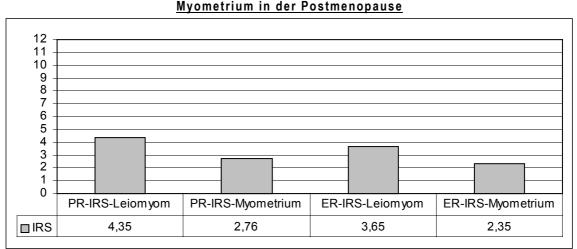


<u>Diagramm 22. Korrelation der Rezeptorkonzentrationen zwischen Leiomyomen und</u>

Myometrium in der Prämenopause

Die PR sind im Vergleich zu den ER im Leiomyom und im Myometrium eindeutig höher. Die beiden Rezeptoren sind höher im Leiomyom als im dazugehörigen Myometrium.

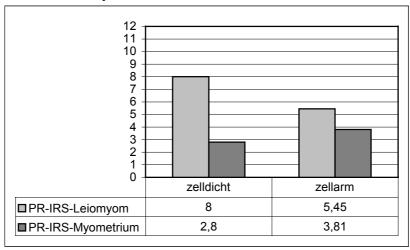
48,84% der untersuchten Präparate waren von Patientinnen im postmenopausalen Status. Sie zeigten durchschnittlich einen mäßig positiven IRS (3,28). In Bezug auf PR war der IRS im Leiomyom mäßig positiv (4,35) und im dazugehörigen Myometrium mäßig positiv (2,76). In Hinsicht auf den ER war der IRS im Leiomyom mäßig positiv (3,56) und im dazugehörigen Myometrium schwach positiv (2,35). Eine deutliche Konzentrationsdifferenz wie bei den prämenopausalen Patientinnen ist nicht zu sehen. Die Rezeptorkonzentrationen sind immer noch im Leiomyom höher als im dazugehörigen Myometrium, dabei sind die PR immer noch höher als die ER im Leiomyom und im Myometrium.



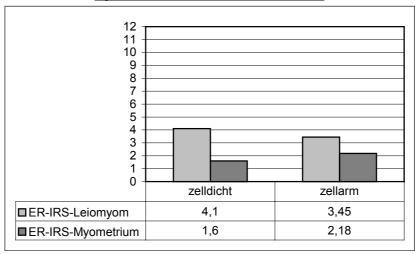
<u>Diagramm 23. Korrelation der Rezeptorkonzentrationen zwischen Leiomyomen und</u>

Myometrium in der Postmenopause

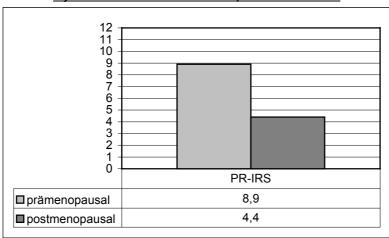
<u>Diagramm 24. Korrelation der PR-Konzentrationen zwischen Leiomyomen und Myometrium nach dem Zellreichtum</u>



<u>Diagramm 25. Korrelation der ER-Konzentrationen zwischen Leiomyomen und Myometrium nach dem Zellreichtum</u>

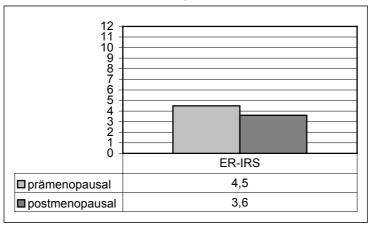


<u>Diagramm 26. Korrelation der PR-Konzentrationen zwischen Leiomyomen und Myometrium nach dem menopausalen Status</u>



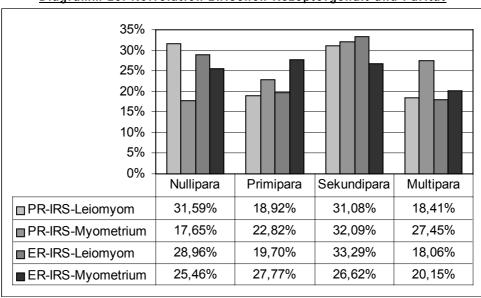
Wie man aus den Diagramen 26 und 27 entnehmen kann, ist die PR- und ER-Konzentration im Leiomyom höher als im dazugehörigen Myometrium. Zugleich ist die Rezeptorkonzentration bei den zellreichen Leiomyomen höher als bei den zellarmen Leiomyomen.

<u>Diagramm 27. Korrelation der ER-Konzentrationen zwischen Leiomyomen und Myometrium</u>
<a href="mailto:nachdem menopausalen Status">nachdem menopausalen Status</a>



Die Rezeptorkonzentration ist prämenopausal höher als postmenopausal. Deutlich wird dies bei der Progrestronrezeptorkonzentration.

Diagramm 28. Korrelation zwischen Rezeptorgehalt und Parität



#### 3.1.2.6. Korrelation zwischen Parität und Rezeptorkonzentration

Tab. 2: Korrelation zwischen Parität und Rezeptorgehalt

						<del></del>
GRUPPE	Α	В	С	D	E	
PRÄMENOPAUSAL	4	6	6	6	22	A = Leiomyom bei Nullipara B = Leiomyom bei Primipara
POSTMENOPAUSAL	4	5	6	6	21	C = Leiomyom bei Sekundipara D = Leiomyom bei Multipara
SUMME	8	11	12	12	43	E = Myometrium
TOTAL= 86						

Zellreiche Leiomyome haben in der **Gruppe A (Nullipara)** immer einen höheren PR- und ER-Gehalt im Vergleich zum dazugehörigen Myometrium. Die PR waren prämenopausal mäßig positiv und im dazugehörigen Myometrium negativ, postmenopausal stark positiv und im dazugehörigen Myometrium schwach positiv. Die ER waren prämenopausal stark positiv und im dazugehörigen Myometrium mäßig positiv, postmenopausal mäßig positiv und im dazugehörigen Myometrium schwach positiv.

Bei den zellarmen Leiomyomen waren PR prämenopausal mäßig positiv und im dazugehörigen Myometrium negativ, postmenopausal waren beide schwach positiv. Die ER waren bei den Leiomyomen und dem dazugehörigen Myometrium negativ. (Siehe Tab.3)

Tab. 3: Korrelation zwischen Nulliparität und Rezeptorgehalt

Gruppe A	Prämen	opausal	Postmenopausal	
	PR-IRS	ER-IRS	PR-IRS	ER-IRS
	(Leiomyom/	(Leiomyom/	(Leiomyom/	(Leiomyom/
	Myometrium)	Myometrium)	Myometrium)	Myometrium)
Zellreich	4/1	9/4	12/2	6/2
Zellarm	6/1	1/1	2/2	1/1

Zellreiche und zellarme Leiomyome haben in der **Gruppe B (Primipara)** immer einen höheren PR- und ER-gehalt, im Vergleich zum dazugehörigen Myometrium. Die PR waren prämenopausal stark positiv und im dazugehörigen Myometrium mäßig positiv, postmenopausal mäßig positiv und im Myometrium schwach positiv. Die ER waren prämenopausal mäßig positiv und im dazugehörigen Myometrium schwach positiv, postmenopausal mäßig positiv und im dazugehörigen Myometrium schwach positiv.

Bei den zellarmen Leiomyome waren die PR prämenopausal mäßig positiv und im dazugehörigen Myometrium negativ, postmenopausal waren sie stark positiv und im dazugehörigen Myometrium mäßig positiv. Die ER waren prämenopausal mäßig positiv und

im dazugehörigen Myometrium schwach positiv, postmenopausal stark positiv und im dazugehörigen Myometrium mäßig positiv. (Siehe Tab.4)

Tab. 4: Korrelation zwischen Primiparität und Rezeptorgehalt

Gruppe B	Prämen	•	Postmenopausal	
	PR-IRS	ER-IRS	PR-IRS	ER-IRS
	(Leiomyom/	(Leiomyom/	(Leiomyom/	(Leiomyom/
	Myometrium)	Myometrium)	Myometrium)	Myometrium)
Zellreich	9/6	4/2	6/2	4/2
Zellarm	6/1	4/2	9/4	9/4

Zellreiche und zellarme Leiomyome haben in der **Gruppe C (Sekundipara)** immer einen höheren PR- und ER-gehalt im Vergleich zum Myometrium. Die PR waren prämenopausal stark positiv und im dazugehörigen Myometrium mäßig positiv, postmenopausal mäßig positiv und im dazugehörigen Myometrium negativ. Die ER waren prämenopausal mäßig positiv und im dazugehörigen Myometrium negativ, postmenopausal mäßig positiv und im dazugehörigen Myometrium schwach positiv.

Bei den zellarmen Leiomyomen waren die PR prämenopausal stark positiv und im dazugehörigen Myometrium stark positiv, postmenopausal waren sie schwach positiv und im dazugehörigen Myometrium negativ. Die ER waren prämenopausal stark positiv und im dazugehörigen Myometrium mäßig positiv, postmenopausal mäßig positiv und im dazugehörigen Myometrium schwach positiv. (Siehe Tab.5)

Tab. 5: Korrelation zwischen Sekundiparität und Rezeptorgehalt

Gruppe C	Prämen	opausal	Postmenopausal	
	PR-IRS	ER-IRS	PR-IRS	ER-IRS
	(Leiomyom/	(Leiomyom/	(Leiomyom/	(Leiomyom/
	Myometrium)	Myometrium)	Myometrium)	Myometrium)
Zellreich	9/4	4/1	6/0	4/2
Zellarm	12/9	12/4	2/1	4/2

Zellreiche Leiomyome haben in der **Gruppe D (Multipara)** immer einen höheren PR- und ER-gehalt im Vergleich zum dazugehörigen Myometrium. Die PR waren prämenopausal stark positiv und im dazugehörigen Myometrium mäßig positiv, postmenopausal mäßig positiv und im dazugehörigen Myometrium schwach positiv. Die ER waren prämenopausal schwach positiv und im dazugehörigen Myometrium negativ, postmenopausal mäßig positiv und im dazugehörigen Myometrium schwach positiv.

Bei den zellarmen Leiomyomen waren die PR prämenopausal negativ und im dazugehörigen Myometrium negativ, postmenopausal waren sie mäßig positiv und im dazugehörigen Myometrium stark positiv. Die ER waren prämenopausal negativ und im dazugehörigen Myometrium negativ, postmenopausal negativ und im dazugehörigen Myometrium schwach positiv. (Siehe Tab.6)

Tab. 6: Korrelation zwischen Multiparität und Rezeptorgehalt

Gruppe D	Prämen		Postmenopausal	
	PR-IRS ER-IRS		PR-IRS	ER-IRS
	(Leiomyom/	(Leiomyom/	(Leiomyom/	(Leiomyom/
	Myometrium)	Myometrium)	Myometrium)	Myometrium)
Zellreich	9/6	2/1	6/2	4/2
Zellarm	1/0	1/0	6/9	1/2

#### 3.2. Klinische Ergebnisse

Etwa 30% der Uterusmyome bleiben symptomlos (VARA 1969). Bei unserer Untersuchung waren die Symptome der Patientinnen äußerst vielschichtig. Es wurden insgesamt 21 verschiedene Beschwerden geklagt. Bei 104 Patientinnen (27,7%) trat jeweils ein Einzelsymptom und bei 271 Patientinnen (72,3%) eine Kombination von zwei bis fünf Symptomen auf.

Blutungsanomalien kamen mit der weitaus größten Häufigkeit (62,4%) vor. Innerhalb dieser Symptomenkomplexe trat die Hypermenorrhoe am häufigsten auf, gefolgt von azyklischen, Zusatz-, Dauer-, Postmenopause- und Kontaktblutungen. Den zweithäufigsten Symptomenkomplex stellten die funktionellen Beeinträchtigungen der Nachbarorgane, infolge der Größenzunahme des Uterus myomatosus, dar (41,6%). Hierzu gehörten der Häufigkeit nach, Druckgefühl im Unterbauch, Druckgefühl in der Blase, Zunahme des Leibesumfanges und Druck auf den Darm. Am dritthäufigsten konnte die Schmerzsymptomatik erfasst werden, wobei Schmerzen verschiedenster Art und Lokalisation auftraten (26,4%). Am häufigsten waren Unterbauchschmerzen, gefolgt von Rückenschmerzen, schmerzhaften Dysmenorrhoen und Dyspareunie. Unter den allgemeinen Beschwerdeerscheinungen wurden alle weiteren, von den Frauen angegebenen Beschwerden, zusammengefasst (4,5%). Dazu zählen Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Fluor und Anämie.

#### 3.2.1. Blutungsanomalien

Die Hypermenorrhoe trat erwartungsgemäß als häufigstes Symptom auf (40,8%). 62,4% der Patientinnen gaben sie als einziges Symptom an. Das Durchschnittsalter betrug 44,5 Jahre. Bei den Frauen mit einer Hypermenorrhoe in Kombination mit anderen Symptomen (36.6%), betrug das Durchschnittsalter 42,8 Jahre. Die häufigsten, gleichzeitig bestehenden Symptome waren Druck im Unterbauch (26,7%), Unterbauchschmerzen (23,2%), sowie Druck auf die Blase (17,9%). Insgesamt wurden 14,1% der Patientinnen mit azyklischen Blutungen und Zwischenblutungen gefunden. Bei 24,5% der Frauen gab es nur dieses eine Symptome, das Durchschnittsalter lag bei 49,3 Jahren. Insgesamt 75,4% dieser Gruppe gaben zusätzliche Symptome an, das Durchschnittsalter lag hier bei 44,3 Jahren. Mit postmenopausalen Blutungen stellten sich insgesamt 3,2% Patientinnen vor. 75% der Patientinnen gaben diese Blutungen als das einzige Symptom an. In dieser Gruppe waren die Frauen durchschnittlich 62,6 Jahre alt. Insgesamt 25% der Patientinnen gaben zusätzliche Symptome an, wobei das Durchschnittsalter bei 49 Jahren lag. Insgesamt 1,9% der Patientinnen hatten Dauerblutungen, davon, in 71,4% der Fälle, als einziges Symptom. Diese Patientinnen waren durchschnittlich 44,3 Jahre alt. Bei 28,6% der Patientinnen waren Dauerblutungen im Zusammenhang mit anderen Beschwerden aufgetreten. Hier lag das Durchschnittsalter bei 42,3 Jahren. Insgesamt 1,9% der Patientinnen klagten über Menorrhagien, davon klagten 42,9% Patientinnen nur über dieses eine Symptom. In dieser Gruppe betrug das Durchschnittsalter 45,2 Jahre. Bei den restlichen 57,1%, mit zusätzlichen Symptomen, lag das Durchschnittsalter bei 42,5 Jahren. Kontaktblutungen waren nur bei 0,5% der Fälle aufgetreten, 50% als Einzel- und 50% als Kombinationssymptom. Das Durchschnittsalter betrug in dieser letzten Gruppe 41,2 Jahre.

#### 3.2.2. Funktionelle Beeinträchtigungen der Nachbarorgane

Ein anamnestisches **Druckgefühl im Unterbauch**, mit unspezifischer bzw. nicht dokumentierter Lokalisation, wurde von insgesamt 22,1,% der Patientinnen mit der Diagnose Uterus myomatosus angegeben. Bei 26,5% der Patientinnen trat das Symptom alleinig auf. Diese waren durchschnittlich 44 Jahre alt. Bei 73,5% der Patienten war der Druck im Unterbauch Bestandteil eines Beschwerdenkomplexes, der ein bis vier weitere Symptome umfasste. Der Häufigkeit nach wurden als zusätzliche Symptome Hypermenorrhoe (44,3%), Unterbauchschmerzen (34,4%) und Druck auf den Darm (9,8%), sowie Inkontinenz (4,9%) angegeben. **Druck auf die Blase** gaben insgesamt 17,6% der untersuchten Patientinnen an, wobei dies bei 24,2% als Einzelsymptom auftrat. Das

Durchschnittsalter dieser Patientinnen betrug 42,9 Jahre. 75% der Patientinnen gaben das Symptom, Druck auf die Blase in Kombination mit einem weiteren Symptom oder mehreren anderen Beschwerden an. Das Durchschnittsalter dieser Frauen betrug 46,9 Jahre. Über Druck auf den Darm als Symptom bei der Diagnose Uterus myomatosus klagten insgesamt 1,9% der Patientinnen. Davon hatten 14,3% der Frauen dieses einzelne Symptom angegeben und waren durchschnittlich 42,5 Jahre alt. Die meisten Patientinnen (85,7%) klagten über Druck auf den Darm in Kombination mit einem oder mehreren Symptomen an. Eine Wachstumstendenz, als Symptom mit Zunahme des Leibesumfanges, wurde bei insgesamt 1,8% der Fälle gefunden. 28,6% dieser Frauen hatten dieses Symptom als Einzigstes angegeben. Das Durchschnittsalter betrug 43,3 Jahre. Insgesamt 71,4% der Frauen gaben die Zunahme des Leibesumfanges im Rahmen eines Beschwerdekomplexes mit einem bis vier weiteren Symptomen an. Als häufigstes, zusätzliches Symptom wurde die Hypermenorrhoe (48,3%) angegeben.

#### 3.2.3. Schmerzsymptomatik

Insgesamt 2,1% der Patientinnen gaben eine **Dysmenorrhoe** an. Diese wurde von allen Patientinnen im Zusammenhang mit anderen Symptomen angegeben. Das Durchschnittsalter in dieser Gruppe betrug 45,9 Jahre. 18,1% der Patientinnen gaben **Unterbauchschmerzen** als Symptom an. In einer Gruppe von 27,9% der Frauen, waren die Unterbauchschmerzen das alleinige Symptom. Diese Frauen waren im Durchschnitt 44,3 Jahre alt. Bei 2,9% der Patientinnen setzte der Unterbauchschmerz akut und mit starker Intensität ein. Eine Kombination der Unterbauchschmerzen mit einem bis vier anderen Symptomen wurde von 72,1% der Frauen angegeben. Darunter befanden sich 1,5% mit akut einsetzenden Schmerzen. Zusätzlich waren Übelkeit und Erbrechen aufgetreten. Über **Rückenschmerzen** klagten insgesamt 6,1% der Patientinnen. In einer Gruppe von 13,0% der Frauen waren diese das einzige Symptom. Das Durchschnittsalter lag bei 46,5 Jahren. Bei einer hohen Anzahl von insgesamt 87,0% der Frauen waren Rückenschmerzen als Teil eines Beschwerdenkomplexes aufgetreten. **Dyspareunie** wurde von insgesamt 0,3% der untersuchten Patientinnen, stets in Kombination mit anderen Symptomen, angegeben. Das Durchschnittsalter betrug 40,2 Jahre.

#### 3.2.4. Allgemeine Beschwerdeerscheinungen

Insgesamt klagten 1,9% der Frauen über eine **Streßinkontinenz**, diese wurde von 28,6% der Patientinnen als Einzelsymptom angegeben. 71,4% der Patientinnen hatten zusätzlich ein bis vier Symptome ( Druck auf die Blase, Druckgefühl im Unterbauch, Druck auf den Darm, Descensus uteri et vaginae). Das Durchschnittsalter in dieser Gruppe betrug

45,2 Jahre. Darunter befand sich keine Nullipara. Mit dem Symptom **Obstipation** stellten sich 0,8% der Frauen vor. Alle diese Frauen hatten ein bis drei zusätzliche Beschwerden. Das Durchschnittsalter betrug hier 46 Jahre. Unter dem Beschwerdenkomplex, **prämenstruelles Syndrom**, wurden insgesamt 0,5% der Patientinnen zusammengefasst. Bei diesen Patientinnen wurde lediglich die Angabe eines "prämenstruellen Syndroms", ohne Angabe näherer Beschwerden, gefunden. Weiterhin traten psychovegetative Labilität, allgemeines Schwächegefühl und Abgeschlagenheit, sowie Kopfschmerzen auf. Über Fluor klagten insgesamt 0,5% der Frauen. Stets war dieses Symptom Teil eines Beschwerdekomplexes mit einem bis drei zusätzlichen Symptomen. Das Durchschnittsalter lag bei 41,5 Jahren. Ein **Descensus uteri et vaginae** mit Beschwerden wurde bei 0,3% der Patientinnen gefunden. Alle diese Patientinnen hatten ein bis drei zusätzliche Beschwerden (z.B. Fieber, Unterbauchschmerzen). Mit Übelkeit und Erbrechen stellten sich 0,3% der Patientinnen vor, dabei traten akute Unterbauchschmerzen bei peritonealer Reizung auf.

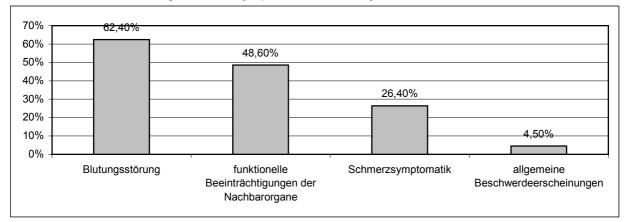


Diagramm 29. Symptome der Leiomyom-Patientinnen

#### 3.2.5. Parität

Bei unserer Untersuchung wurden bei 375 Patientinnen insgesamt 461 Geburten verzeichnet. Dies entspricht einer durchschnittlichen Parität von 1,58. Davon waren 13,4% Nullipara, 35,3% Primipara, 36,3% Sekundipara und 15,1% Multipara. Eine Korrelation zwischen **Leiomyomgröße** und Parität wurde bei Leiomyomen, die größer als 10cm im Durchmesser waren, festgestellt. Sie traten bei 13,51% der Nulliparen, 3,06% der Primiparen, 3,09% der Sekundiparen und 7,5% der Multiparen auf. Bei den Nullipara war das Verhältnis zwischen postmenopausal (45,36%) und prämenopausal (54,64%) 1,2 / 0,8. Bei der Primipara war das Verhältnis zwischen postmenopausal (22,41%) und prämenopausal (77,59%) 3,5 / 0,3. Bei der Sekundipara war das Verhältnis zwischen

postmenopausal (16,48%) und prämenopausal (83,52%) 5,1 / 0,2. Bei der Multipara war das Verhältnis zwischen postmenopausal (25%) und prämenopausal (75%) 3 / 0,3.

Wir gelangten zu der Erkenntnis, dass bei Nullipara postmenopausal vermehrt Leiomyome im Vergleich zu den Primipara, Sekundipara und Multipara auftreten, und bei Nullipara prämenopausal weniger Leiomyome als bei der Gruppe der Primipara, Sekundipara und Multipara nachweisbar sind.

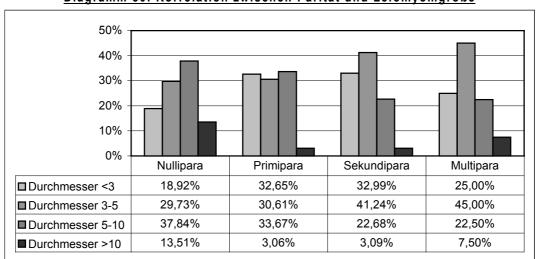
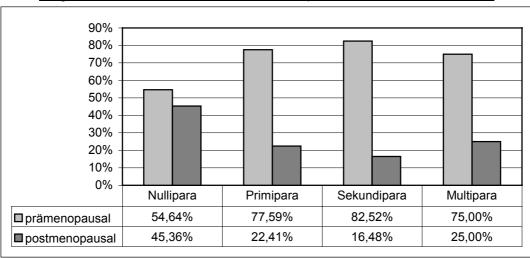


Diagramm 30. Korrelation zwischen Parität und Leiomyomgröße





## **DISKUSSION**

### 4.1. Ätiologie

Die Ätiologie des Uterus myomatosus ist noch nicht völlig geklärt. Es wird eine Reihe von Faktoren im Rahmen der Myomentwicklung diskutiert. Als Ausgangsmaterial der Myombildung wurden viele Theorien diskutiert. Der Berliner Pathologe und Begründer der Zellularpathologie Rudolf Virchow sieht als Ausgangspunkt der Myombildung jede beliebige Muskelzelle an: "Jedes glattzellige Myom setzt sich aus einer größeren Zahl von Muskelbündeln zusammen, welche die Bündel der ursprünglichen Muskelhaut in der Regel an Dicke übertreffen und durch gefäßhaltiges Bindegewebe zusammengehalten werden." Eine Teilung der Muskelfasern als Grund der Myombildung hält er nicht für wahrscheinlich (Virchow R 1878). Robert Meyer berichtet in seinem Beitrag "Zur Pathologie der Myome, insbesondere über ihr Wachstum und ihre Histogenese" von besonders unreifen Muskelzellen, die er für die Myomentwicklung verantwortlich macht (Pschyrembel W et al. 1991, Meyer R 1907). Im Handbuch "Biologie und Pathologie des Weibes" verfasst Hans Albrecht den Beitrag "Pathologische Anatomie und Genese der Myome". Er konstatiert, " dass die Myommutterzellen keine histologisch differenzierten oder abgekapselten Zellinseln sind, sondern Elemente des normalen Zellverbandes". (Pschyrembel W et al. 1991, Albrecht H 1928). Für Erich Opitz, Herausgeber des Handbuches für Frauenheilkunde, stellt das Uterusbindegewebe den nicht ausdifferenzierten Rest des Mesenchyms dar, aus dem sich die Muskelzellen des Uterus, ebenso wie das Schleimhautstroma, herausdifferenziert haben. Die Myome entstehen dann dadurch, dass diese Reste unter besonderen Bedingungen ihre muskelbildenden Fähigkeiten wieder erlangen und statt der Vermehrung der Muskelmasse des Uterus nun umschriebene Knoten neuen Muskelgewebes bilden. (Opitz E 1913)

Nach *Ludwig Kleinwächters* These haben die Gefäße direkten oder indirekten Anteil an der Myombildung. Er wird hierbei von *Roesger* und *Gottschalk* unterstützt. *Kleinwächter* beobachtet ein atypisches Verhalten der Kapillargefäße bei Myombildungen. Wie *Runge* bemerkt er Rundzellen, etwas kleiner als Muskelzellen, die allmählich eine spindelförmige Gestalt annehmen und so dann kaum mehr von organischen Muskelzellen zu unterscheiden sind. "Zu beiden Seiten des Gefäßes, parallel demselben angereiht, lagen Rundzellen, die in manchen Fällen eine förmliche Hülle bildeten." In einigen

Präparaten sieht er das Gefäßendothel allmählich verschwinden, statt dessen die spindelförmigen erwähnten Gebilde deren Platz einnehmen, "bis schließlich, statt des Gefäßes, ein Muskelbündel da war, dessen weiterer Verlauf die deutliche Fortsetzung des früheren Gefäßes zeigt. (Kleinwächter L 1883, Runge CFF 1857, Roesger P 1890, Gottschalk S 1900).

Die Theorie von **Cohnheim** (über die fetale Keimversprengung) verlor schnell an Anhängerschaft. Ganz verlassen wurde seine Theorie allerdings nie.(Cohnheim J 1882).

Einen neuen Gedanken hinsichtlich der Genese der Myome brachte *Hörmann*, in dem er auf die Symmetrie der Myomentwicklung hinwies. Nach *Hörmann* besteht eine Gesetzmäßigkeit im topographischen Verhalten der Uterusmyome: "Klappt man den Uterus durch Sagittalschnitt genau in der Mittellinie (=Rhaphe=Verschmelzungslinie der beiden Uterushörner) auf, so erkennt man die spiegelbildliche Anordnung der Leiomyome." Nach Ansicht von *Hörmann* kann man daher das Uterusmyom als eine Form von "dysrhaphischer" Störung auffassen. Diese Theorie wurde jedoch, obwohl immer wieder zitiert, nie angenommen. (Pschyrembel W et al. 1991, Cohnheim J 1882, Hörmann G 1960). Eine Gesetzmäßigkeit im topographischen Verhalten der Uterusleiomyome wurde bei unserer Untersuchung nicht beobachtet.

Zu den allgemeinen Faktoren werden Konstitution und Vererbung gezählt (Mestwerdt W 1980). Angaben über die familiäre Häufigkeit von Uterusmyome variieren zwischen 13% bis 17,7% (Bolck F 1961). Von einer Rassen-Disposition hatten *Kjerulff* und Mitarbeiter berichtet. Sie hatten 406 Schwarze Frauen und 863 weiße Frauen untersucht, und fanden heraus, dass 89% der Schwarzen Frauen und 59% der weißen Frauen Leiomyome hatten. (Kjerulff KH et al. 1996) In einer Untersuchung in den USA wird über eine 9-fach höhere Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Myome bei schwarzen Frauen berichtet (Bomar DM 1988). Und das Auftreten von Myomfamilien ist auch bekannt (Stearns H 1972). Die afrikanischen schwarzen Frauen sind weniger betroffen als die weiße Frauen und die amerikanischen schwarzen Frauen (Mittelstrass H 1955).

Nach *STERN* wurde bei der chromosomalen Untersuchung von 113 Leiomyomen in 87 Tumoren ein normaler Karyotyp festgestellt. 26 Myome waren durch klonale Aberrationen gekennzeichnet (Stern C et al. 1992). Die vorliegenden Befunde lassen vermuten, dass diese Chromosomenveränderungen kausal mit der Entstehung der Tumoren verknüpft sind. Das spätere Leiomyomwachstum wird durch Östrogene, Progesteron, Wachstumshormon und vermutlich weitere Hormone unterstützt. (Buttram VC, Reiter RC 1981).

Die Bausteine zur Hormontheorie hat der Gynäkologe SEITZ in seinem Beitrag über Wachstumsursachen der Myome gelegt. " Es ist längst aufgefallen, dass ähnlich wie der Uterus auch die Myome in ihrem Wachstum durch die Funktion des Eierstocks weitgehend beeinflusst werden". "Der Eierstock produziert normalerweise Stoffe, die dem Uterus Wachstumsimpulse zuschicken und seine physiologische Funktion unterhalten; ich möchte sie die normalen Hormone des Uterus nennen. Bei Myomkranken produziert der Eierstock ein qualitativ verändertes Sekret, dass bestimmte Muskelfasern des Uterus zur Proliferation anregt; ich möchte diese Stoffe als Myomhormone des Ovar bezeichnen. Bei dieser Theorie sind zwei Momente scharf voneinander zu unterscheiden: Erstens, die eigentliche Entstehung der Myome, wobei ich mich ganz der gut fundierten Cohnheimschen Theorie anschließe, dass gewisse Muskelzellen des Uterus auf einer undifferenzierten Entwicklungsstufe stehengeblieben sind. Zweitens, das Agens. undifferenzierten Muskelzellen zur Proliferation anregt, also den Impuls zu dem Wachstum abgibt. Dieses Agens erblicke ich in den Myomhormonen des Ovars".(Seitz L 1911)

Entscheidende neue Impulse zur Aufklärung des Wirkungsmechanismus der Steroidhormone kamen 1969 von Jensen und Jacobsen "Hormon-Rezeptor-Hypothese". Jensen und Mitarbeitern stellten fest, dass sich im hormonabhängigen Gewebe charakteristische Substanzen, die eine starke Affinität zum Östradiol zeigen, nachweisen lassen. Diese östrogen-bindenden Substanzen nannten Jensen und Mitarbeitern "Östrogenrezeptoren" oder "Östrophile". In dieser starken, aber reversibler Bindung des Hormons an den Rezeptor sahen Jensen und Mitarbeitern einen frühen Schritt des uterotrophen Vorgangs der Myombildung.(Jensen EV, Jacobsen HI 1962, Jensen EV et al. 1968, Jensen EV, De Sombre ER 1973)

Im Mittelpunkt der Diskussionen stehen hormonale Dysregulationen und endokriner Organsysteme (Mestwerdt W 1980). Die Untersuchungen von *Ranney und Frederick* ergaben, dass das aktive Wachstum der Myome durch die weiblichen Sexualhormone beschleunigt wird, korreliert jedoch nicht mit kontinuierlichem Östrogenanstieg und kann sich in seltenen Fällen auch in der Postmenopause fortsetzen (Ranney B, Frederick I 1979).

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Untersuchungen zur Klärung der **Leiomyom-Pathogenese** durchgeführt. Dass Leiomyome durch neoplastische Veränderung und anschließender Proliferation einzelner Myometriumzellen entstehen, ist bekannt, aber es ist unbekannt, welche Faktoren diese neoplastischen Veränderungen auslösen (Buttram VC, Reiter RC 1981, Townsend DE et al. 1970.). Trotzdem ist die Ursache der Leiomyome

unbekannt geblieben. Eine bessere Vorstellung als die Hormontheorie von **Seitz** liegt bislang nicht vor.

Hinweise auf die Östrogenabhängigkeit des Myomwachstums sind das Auftreten von Leiomyomen während der Geschlechtsreife, das Wachstum in der Schwangerschaft und die Regression nach der Menopause. (Katz VL et al. 1989, Böttcher HD, Beller FK 1977, Baumgarten G 1975, Rosati P et al. 1992)

Eine Korrelation zwischen dem hormonellen Status der Patientinnen und der Rezeptorkonzentration wurde bei unseren Untersuchungen beobachtet. Die Konzentrationen von Östrogenrezeptoren und Progesteronrezeptoren waren in Leiomyomen höher als im Myometrium. Die meisten Leiomyome kamen während der Geschlechtsreife vor. *Farber*, *Pollow*, *Otubu*, *Oules*, *McCarty* und *Tamaya* kamen auch zu dem gleichen Ergebnis (Faber M et al. 1972, Pollow K et al. 1978, Otubu JA et al. 1982, Oules MR, McCarty KS 1982, Tamaya T et al. 1984). Beweise, dass andere Hormone zusätzliche Einflussfaktoren für das Wachstum der Leiomyomen darstellen (z.B. Wachstumshormone), sind noch nicht entsprechend untermauert (Grattarola R 1959, Spellacy WN et al. 1972).

Ein Hormonmilieu scheint für die Entstehung nötig, aber nicht ausreichend zu sein (Nelson WO 1937, Lipshultz A 1942). Sobald eine myomatöse neoplastische Veränderung stattgefunden hat, wachsen Leiomyome unter dem hormonellen Einfluss von Östrogen weiter.

## 4.2. Häufigkeit

Exakte Häufigkeitsangaben sind sehr schwer zu bekommen, da ein Myom bei vielen Frauen nie erkannt wird. Der Grund dafür liegt in der Tatsache, dass viele Myome keine oder kaum Beschwerden bereiten. Außerdem waren sie früher, vor der Epoche der Ultraschalluntersuchung, kaum ohne größere invasive Eingriffe zu diagnostizieren, wenn sie nicht so groß waren und sich in solcher Lage befanden, dass sie gut zu palpieren waren.

Kaiser, Pfleiderer, Downes, Hart und Stovall bestätigen, dass das Entstehen der Uterusmyome auf die Zeit der Geschlechtsreife begrenzt ist. Präpubertal treten keine Myome auf. Das Auftreten von Uterusmyome vor dem 25. Lebensjahr ist eine Ausnahme, die selten zu finden ist (Kaiser R, Pfleiderer A 1989, Downes KA, Hart WR 1997, Stovall TG et al. 1990). Die Myombildung beginnt selten vor dem 30. Lebensjahr (Cohnheim J 1882). Die Uterusleiomyome entwickeln sich meist erst nach Eintritt der Geschlechtsreife.

Ihr Vorhandensein vor dem 20. Lebensjahr ist sehr selten, doch sind die jüngsten beschriebenen Patientinnen 10, 13 und 15 Jahre alt gewesen (Mason DY 1985, Huan WM et al. 1983, Virchow R 1978).

Ein Zusammenhang zwischen Alter und Leiomyomwachstum konnte bei unseren Untersuchungen aufgezeigt werden. Die jüngste, operierte Patientin war 22 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen betrugt 48,9 Jahre und der Häufigkeitsgipfel lag mit 21,4% bei einem Alter von 45 Jahren.(Diagramm: 2)

Das durchschnittliche Alter der Patientinnen betrug 40,7 Jahre bei den Untersuchungen von **Downes** und **Hart** und 45 Jahre bei **Kaiser** und **Pfleiderer** (Downes KA, Hart WR 1997, Kaiser R, Pfleiderer A 1989).

Die Prozentzahlen über die Häufigkeit von Leiomyome des Uterus, wurden von vielen Autoren beschrieben. *Erber* und Mitarbeitern registrierten eine Prozentspanne zwischen 20 bis 50% aller Frauen über 30 Jahre. *Cordell* sprach davon, dass 20% bis 40% der Frauen über 30 bis 35 Jahren und 40% der Frauen über 35 Jahren Myomträgerinnen sind. *Novak, Woodruff, Robbins* und *Contran* behaupten, dass Uterusleiomyome bei 25% aller Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter auftreten. Dass 40% aller Frauen über 50 Jahren ein Leiomyom tragen, behauptet *Rosai* (Erber WN et al. 1984, Cordell JL et al 1984, Novak ER, Woodruff JD, Robbins SL, Contran RS, Rosai J).

Hier wird die Bedeutung des Alters deutlich. Das uterine Leiomyom ist ein Tumor der späteren Hälfte der "child bearing years" (Meyer R 1907, Albrecht H 1928, Opitz E 1913, Kleinwächter L 1883). Am häufigsten ist die Altersgruppe von 35 bis 54 Jahren betroffen. Ihr kommt eine Prävalenz von 90% zu (Stein H et al. 1985).

In der Postmenopause sind die Uterusleiomyome selten, meistens waren sie schon vorher vorhanden und wurden nur bis dahin nicht entdeckt. Sie zeigen keine Wachstumstendenz (Chalmers J 1976).

Auch das ausschließlich prämenopausale Wachstum der Leiomyome konnte durch unseren Untersuchungen belegt werden. 27% der untersuchten Patientinnen befanden sich in der Postmenopause und 73% in der Prämenopause. Es wurde keine postmenopausale Wachstumstendenz beobachtet. (Diagram: 3 u. 5)

Der relative Anteil der Leiomyomkranken an der Gesamtzahl aller gynäkologischen Patientinnen beträgt ca. 3% bis 5% (Stein H et al. 1985). 95% aller gutartigen Gewächse der Genitale der Frau sind Leiomyome des Korpus uteri (Pschyrembel W et al. 1991).

Viele Autoren meinen, dass ein malignes Wachstum von Myomen oder eine Metastasierung außergewöhnlich selten sind. Höchstens in 0,1% aller Myome findet sich das histologische Bild eines Sarkoms meinte Hörmann (Hörmann G 1960). Zaloudek und Norris meinten, dass die Leiomyosarkome insgesamt nur 1,3% der malignen Tumore des Uterus darstellen und mit einem Sarkom unter 800 bis 1000 Myomen gerechnet werden muss (Zaloudek C, Norris H 1994). Vor allem schnell wachsende Tumore gelten als malignomverdächtigt. Der Altersgipfel der Sarkominzidenz liegt im perimenopausalen Abschnitt, deshalb ist das Malignitätsrisiko bei älteren Frauen mit stationären Myomen eher als gering einzustufen (Fellmann M et al. 1983). Schmidt-Mattiesen gibt 0,2-0,5% Entartungsrisiko an und empfiehlt deshalb, dass alle Leiomyomträgerinnen regelmäßig untersucht werden müssen, damit man Aufschluss über die Wachstumstendenz gewinnt.(Schmidt-Mattiesen H et al. 1989). In unserer Untersuchung wurde keine maligne Entartung gefunden.

#### 4.3. Klinik

Wie oben erwähnt, bleiben etwa 30% der Uterusmyome symptomlos (Vara P 1969). Sonst wird die Symptomatik durch Lage und Ausdehnung, bzw. Multiplizität determiniert. Die fünf häufigsten Symptome nach *Vara* sind :- 1- Metrorrhagien. 2- Druck und Verdrängungserscheinungen. 3- Schmerzen. 4- Durch Veränderung im Leiomyom selbst verursachte Symptome. 5- Allgemein Symptome. (Vara P 1969).

a)Blutungsanomalien bestehen im Sinne von Hypermenorrhoe oder Metrorrhagien (40 bis 50% alle Patientinnen mit Uterusleiomyomen klagen über Blutungsstörung). Die Blutungsanomalien sind mechanisch und oder funktionell bedingt. Mechanisch, durch Lokalisation der Leiomyomknoten. Diese Leiomyomknoten in der Uteruswand behindern die gleichmäßige Uteruskontraktion. Die Folge ist eine mangelhafte Blutstillung durch häufig gleichzeitig gestörte generative Ovarial-Funktion mit Follikelpersistenz und glandulär-zystischer Hyperplasie des Endometrium. In erster Linie führt die submuköse Lokalisation zu verstärkter und verlängerter Regelblutung (verzögerte Heilung der menstruellen Wunde des Endometrium). Gelegentlich führt sie auch zur Zwischenblutung oder Dauerblutung. Die intramuralen Leiomyome gehen oft mit Hypermenorrhoe (verstärkte Regelblutung), wegen mangelhafter Uteruskontraktion und daher unzureichendem Gefäßverschluss, einher. Die subserösen Leiomyome pflegen im allgemeinen keine Blutungsanomalien zu machen.

Ein Zusammenhang zwischen Blutungsanomalien und Rezeptorkonzentration konnte in unseren Untersuchungen nicht abgeleitet werden. Die Blutungsanomalien sind von der Leiomyomlokalisation und der Leiomyomgröße abhängig. (siehe 3.2.1.). Dieses Ergebnis wurde auch von anderen Autoren beschrieben (Andreyko JL et al. 1988, Coddington CC et al. 1986, Golan A et al. 1989, Healy DL et al. 1986, Perl V et al. 1987).

b) Funktionelle Beeinträchtigungen der Nachbarorgane manifestieren sich bei Vorderwand-Fundusmyomen in Form von reduzierter Blasenkapazität mit Pollakisurie, mechanisch bedingten Cystitiden, Retentionserscheinungen bis hin zur Harnsperre. Eventuell entsteht durch den Druck auf die Urethra eine sogenannte Ischuria paradoxa (Harnträufeln aus überfüllter Blase; die gleiche Symptomatik kann sich auch bei Retroflexio uteri gravidi incarcerata in der Schwangerschaft finden). Intraligamentäre Myome können den Ureter komprimieren mit der Folge eines Hydroureters bzw. einer Hydronephrose. Hinterwandmyome können je nach Größe Defäkationsbeschwerden, Obstipationserscheinungen bis hin zum Ileus verursachen.

Die Funktionelle Beeinträchtigungen der Nachbarorgane sind von der Leiomyomlokalisation, Leiomyomgröße und der Leiomyomform abhängig. Ein Zusammenhang mit den Steroid-Rezeptorkonzentrationen konnten unsere Untersuchungen nicht belegen. Diese Symptome wurden auch von *Buttram* und *Reiter* beschrieben. (Buttram VC, Reiter RC 1981).

c) Eine myombedingte **Schmerzsymptomatik** kann durch die Dehnung oder Stieldrehung eines gestielten, submukösen bzw. subserösen Leiomyoms entstehen. Wehenartige Schmerzen als Folge der Kontraktion des Uterus im Sinne einer Bestrebung des Uterus ein Leiomyom zu gebären, entstehen meistens durch ein submuköses gestieltes Leiomyom bis schließlich das Leiomyom im Zervikalkanal sichtbar wird (Leiomyoma in statu nascendi). Peritoneale Reizerscheinungen sind in der Regel Folge der degenerativen Veränderungen (Hämorrhagie, Nekrosen o. Kapselruptur) der Leiomyome. Kapsel- o. Spannungsschmerz entsteht durch das rasche Wachstum der Leiomyome (z.B. in der Schwangerschaft). Die degenerativen Veränderungen können auch zu Verwachsungen führen, die ihrerseits ein Adhäsionsbeschwerdebild verursachen.

Die Schmerzsymptomatik ist abhängig von Leiomyomgröße, Leiomyomlage, Leiomyomform, Leiomyomkonsistenz und der sekundären Veränderung des Leiomyoms. Eine Korrelation mit der Rezeptorkonzentration besteht nicht. Unterbauchbeschwerden und –druckgefühl traten bei 22,1% der untersuchten Patientinnen auf. Diese wurden auch von anderen Autoren beschrieben. (Andreyko JL et al. 1988, Coddington CC et al. 1986, Golan A et al. 1989, Healy DL et al. 1986, Perl V et al. 1987).

- d) Allgemeine Beschwerdeerscheinungen: Nach lang anhaltenden, starken Blutungen kommt es sehr oft zur ausgeprägten Anämie. Ausdruck einer hochgradigen Anämie kann eine ausgeprägte gelbliche Blässe und Gedunsenheit des Gesichtes sein, was zuweilen als "Myomgesicht" bezeichnet wird. Als Folge der Anämie kann es zu Herz-Kreislauferscheinungen kommen (Atemnot, Pulsbeschleunigung, etc.).
- e) Bei jüngeren Frauen kann ein Uterusmyom primär durch eine Fertilitätsstörung auffällig werden im Sinne einer Gametentransport-Störung durch Tubenkompression oder einer Nidationsbehinderung durch ein submuköses Myom. Leiomyome können die Konzeption erschweren, können aber auch zu Fehl- u. Frühgeburten Anlass geben. In der Schwangerschaft besteht Neigung zu schnellem Wachstum, eventuell mit regressiven Veränderungen. Sehr große Leiomyome können zur Raumbeengung und starken Beschwerden führen, bei entsprechendem Sitz (z.B. intraligamentäre) auch ein Geburtshindernis darstellen. Im Wochenbett sind Infektionen von Leiomyomen durch Lochialkeime möglich. Fertilitätsstörungen mit habitueller Abortneigung und Frühgeburtlichkeit wurden auch von Coddington, Garcia, Tureck, Golan, Healy und Maheux beschrieben (Coddington CC et al. 1986 Garcia CR, Tureck RW 1984 Golan A et al. 1989 Healy DI et al. 1984 Maheux R et al. 1987).

Das Wachstum von Myomen in der Schwangerschaft wird von *Katz, Böttcher, Beller* und *Baumgarten* beschrieben. *Stern* und Mitarbeiter fanden in über 90% der Fälle keine sonografisch nachweisbare Größenzunahme, während die Ergebnisse der Longitudinalstudie von *Rosati* in 31,6% der Fälle Myomwachstum zeigen (Katz VL et al. 1989 Böttcher HD, Beller FK 1977 Baumgarten G 1975 Rosati P et al. 1992 Stern C et al. 1992)

Eine deutliche Verknüpfung zwischen Wachstumstendenz der Leiomyome, hormonellem Status der Patientinnen und Rezeptorkonzentration ist unverkennbar. In unserer Untersuchung war die Wachstumstendenz nur prämenopausal. Postmenopausal wurde keine Wachstumstendenz registriert. Die Wachstumstendenz wurde bei 21 Patientinnen in der Prämenopause registriert. (siehe Diagramm 3)

## 4.4. Makroskopische Morphologie

Morphologisch gesehen haben Leiomyome unterschiedliche Formen. In den meisten Fällen nehmen die Myome kugelige oder gestielte Gestalt an, besonders die submukösen Myomen, aber auch andere Formen, vor allem durch die deformierend wirkenden mechanischen Kräfte ihrer Umgebung. Die Leiomyome weisen sehr unterschiedliche Größen auf. Von kleinen, zufällig entdeckten Leiomyomkeimen bis zu riesigen, multiplen Bildungen, die dem Uterus oft eine unförmige knotige Gestalt verleihen (GRUNDMANN et al. 1986). Die Schnittfläche der Leiomyomen ist meistens grauweiß. Man sieht meist eine knotige Struktur mit wirbelartigen, trabekulären Anordnungen der Myomfasern. Sie besetzen keine echte Kapsel, doch ist sowohl die Uterusmuskulatur als auch das periphere Myomgewebe kapselartig angeordnet, so dass es leicht möglich ist, die Myomknoten aus dem umgebenden Myometrium zu enukleieren. Die Konsistenz der Myomknoten ist unterschiedlich. Sie ist abhängig von Reife, Bindegewebsgehalt, Gefäßversorgung und Ernährungszustand des Myoms. Nach der Lokalisation unterteilt man die Uterusleiomyome in Zervixleiomyome und in Korpusleiomyome. Die Wachstumsrichtung lässt eine Untergliederung in intramurale, subseröse, submuköse und intraligamentäre Leiomyomen zu (Pschyrembel W et al. 1991).

Die Leiomyome wiesen in unseren Untersuchungen unterschiedliche Formen auf. In den meisten Fällen nehmen Myome kugelige Gestalt an. Gestielte Leiomyome waren meistens submuköse Myomen.

Die Leiomyomgröße variiert sehr stark. Die Myomknoten können so klein sein, dass man sie nur histologisch nachweisen kann. In Ausnahmefällen aber können sie bis zu 27 kg (KAISER et al. 1989), oder gar bis zu 60 kg (BRAUTLECHT 1939) schwer werden. **Gowri** berichtet über ein 66 x 46 x 24, 5 cm großes, 32 kg schweres Leiomyom bei einer 35-jährigen Frau (Gowri V et al. 1992).

In unserer Untersuchung war das voluminöseste Leiomyom 2250 g bei einer 41 jährigen Patientin. Sie können solche Ausmaße annehmen, dass sie den Douglas`schen Raum ausfüllen, zu Zervixabweichung und Adnexausziehung führen (Purschmann H 1975).

Meist treten die Myome multipel auf, so dass in Extremfällen von einem Kartoffelsack-Uterus gesprochen werden kann (Brautlecht G 1939, Käser O et al. 1955).

Der Leiomyomumfang besitzt keine Wechselbeziehung zur Rezeptorkonzentrationen, dennoch kamen die großen Leiomyome mehr prämenopausal vor. (Diagramm 9). Bei unseren Untersuchungen waren 30,4% kleine Leiomyome mit einem Durchmesser von 3 cm oder kleiner. Davon waren 53,1% prämenopausal, 46,9% postmenopausal und bei einer Parität von 1,6. Mit einem Durchmesser von 3-5 cm waren 36,4% der Leiomyomen, wovon 77,4% prämenopausal, 22,6% postmenopausal waren und die Parität 1,7 war. 28,8% der Leiomyome hatten eine mittlere Größe mit einem Durchmesser von 5-10 cm. Davon waren 84,6% prämenopausal, 15,4% postmenopausal und bei einer Parität von 1,4. 4,43% waren große Leiomyome mit einem Durchmesser von

mehr als 10 cm. Hiervon waren 71% prämenopausal, 28,6% postmenopausal bei einer Parität von 1,5%.

Bei der Untersuchung von *Winer* über die Myomgröße waren die Ergebnisse so, dass 41,6% kleine Myome mit einem Durchmesser von 3 bis 5 cm., 48,3% 5 bis 10 cm im Durchmesser den mittelgroßen Myome zugerechnet und 10,1% mit mehr als 10 cm im Durchmesser zu den großen Myomen gezählt aufgetreten waren(WINER et al. 1983). *Downes* und *Hart* fanden bei ihrer Untersuchungen die Größe so verteilt: 83% kleiner als 5 cm im Durchmesser und 8% größer als 10 cm im Durchmesser, der Mittelwert lag bei 4,2cm (Winer A et al. 1983 Downes KA und Hart WR 1997).

Die Leiomyomschnittfläche ist grauweiß. Man sieht meist eine knotige Struktur mit wirbelartigen, trabekulären Anordnungen der Myomfasern. Sie besitzen keine echte Kapsel, doch ist sowohl die Uterusmuskulatur als auch das periphere Myomgewebe kapselartig angeordnet, so dass es leicht möglich ist, die Myomknoten aus dem umgebenden Myometrium zu enukleieren (Pschyrembel W et al. 1991, Zaloudek C, Norris H 1994).

Waren keine sekundären Veränderungen präsent, konnte bei unserer Untersuchung ebenfalls die Schnittfläche als grauweiß eingestuft werden. Lipoleiomyome imponierten im Gegensatz zu simplen Leiomyomen mit einer gelblichen Schnittfläche (1,3%), Gefäßreichen Leiomyome tendierten mehr zu rötlichen Farbtönen (1,6%).

Die Konsistenz der Myomknoten ist unterschiedlich. Sie ist abhängig von Reife, Bindegewebsgehalt, Gefäßversorgung und Ernährungszustand des Myoms. Gewöhnlich, beim Fehlen degenerativer Erscheinungen und in Abwesenheit von Kalzifikation, handelt es sich um einen derben, soliden Tumor (Pschyrembel W et al. 1991, Zaloudek C, Norris H 1994).

Bei einem Großteil der von uns untersuchten Leiomyomen konnte eine derbe Konsistenz festgestellt werden. Pseudozystisch degenerierte Tumore waren weich (prämenopausal 73,7% postmenopausal 26,3%). Nekrotische Leiomyome konnten aufgrund des Verlustes an Zellen und extrazellulärer Substanz als weich (prämenopausal 81,5% postmenopausal 18,5%) eingestuft werden. Harte Konsistenz war bei verkalkten Leiomyomen zu finden (prämenopausal 40% postmenopausal 60%).

Je nach Lokalisation unterteilt man die Uterusleiomyome in Korpusleiomyome und Zervixleiomyome. In der Literatur wurden die Zervixleiomyome als sehr selten beschrieben. Sie kamen bei der Untersuchung von *Tiltman* in 0,6% (Myometriumsmyome in 64,6%) und nur 50% davon hatten vertretbare klinische Symptome (Tiltman AJ 1998).

**Brautlecht** beobachtet nur 1,6% (Brautlecht G 1939). In unsere Untersuchungen waren Zervixleiomyome mit 1,13% vertreten.

**Terada** unterteilte in submuköse (2,4%), intramurale (54,9) sowie subseröse und intraligamentäre Leiomyomen (39,5)( Terada E 1933).

Die Einteilung bei unserer Untersuchung war wie folgt :

- 1. Intramurale Leiomyome: Die intramurale Lokalistation war mit 37,1% am häufigsten. Davon waren 69,8% prämenopausal (Parität 1,6) und 30,1% postmenopausal (Parität 1,9). Die Parität war bei der intramuralen Leiomyomen 1,8. Die Leiomyomknoten entwickeln sich innerhalb der Uteruswand, ohne die Schleimhaut oder die Serosa vorzuwölben. Alle Leiomyome beginnen unserer Erkenntnis zur Folge zunächst als intramurale Leiomyome.
- 2. **Subseröse Leiomyome**: Die Leiomyomknoten entwickeln sich in Richtung auf den Serosaüberzug und wölben diesen vor. Bei weiterem Wachstum können sie aus der Uteruswand heraustreten. Wenn ihre Verbindung mit dem Uterus dünner wird als das eigentliche Myom, spricht man von einem gestielten, subserösen Leiomyom. Mit 10,0% kamen die subserösen Leiomyome vor. 88,2% davon waren prämenopausal (Parität 0,8) und 11,8% postmenopausal (Parität 1,3). Die Parität war bei den subserösen Leiomyomen 1,1.
- 3. **Submuköse Leiomyome**: Die machen zwar die kleinste Gruppe der uterinen Leiomyome aus, haben jedoch die größte klinische Bedeutung, da sie sich in das Cavum uteri hinein entwickeln und zu Schleimhautläsionen (Endometriumläsionen) mit Metrorrhagien führen können. Die Uteruslichtung kann völlig verlegt werden. Bei polypartigem, gestieltem Wachstum können submuköse Leiomyome sich länglich verformen und aus dem Zervikalkanal herauswachsen. Man spricht dann von einem Leiomyom "in statu nascendi". Sie kamen in 21.8% der Fälle vor. Davon waren 70.3% prämenopausal (Parität 1,8) und 29.7% postmenopausal (Parität 1,9). Die Parität der submukösen Leiomyome lag bei 1,9.
- 4. Intraligamentäre Leiomyome: Sie gehen von den Seitenkanten des Uterus aus und entwickeln sich zwischen den beiden Blättern der Plica lata, also extraperitoneal. Bei entsprechender Größe können sie zu Kompressionserscheinungen im Bereich der großen Gefäße und des Ureters (mit Hydronephrose) führen. Intraligamentäre Leiomyome waren ganz selten mit 0,9% vertreten. 33,3% davon waren prämenopausal (Parität 1,0) und

66,6% postmenopausal (Parität 2,0). Die Parität der intraligamentären Leiomyome lag bei 1,5.

42,8% von den gesamten Leiomyome waren Mischformen. Intramuralsubmuköse Mischformen kamen am meisten vor (22,4%). Zweithäufigste Mischform ist die intramural-subseröse Variante mit 4,1% alle untersuchten Leiomyome.

## 4.5. Mikroskopische Morphologie

#### 4.5.1. Histologie

Die Uterusmyome zeigen eine Vielfalt an histologischen Befunden. Sekundäre Komplikationen wie zum Beispiel Durchblutungsstörungen verursachen ein recht buntes histologisches Bild. Mikroskopisch sind die gewucherten Muskelfasern wirbelförmig angeordnet und enthalten spindel- oder stabförmige Kerne, die in Querschnitten der Muskelbündel rundlich erscheinen. Sie liegen in einem van Gieson-gelben Zytoplasma. Dazwischen wird regelmäßig van Gieson-rotes kollagenes Bindegewebe angetroffen, das gelegentlich quantitativ eindeutig vorherrscht und zur häufigen Bezeichnung "Fibro(leio)myom" führt (Pschyrembel W et al. 1991, Thomas C 1986). Der Zellreichtum der Leiomyome kann sehr unterschiedlich sein und ist naturgemäß um so größer, je kleiner die Einzelzelle ist und je dichter die Zellen aneinander liegen. Gelegentlich enthalten Leiomyome noch weitere Tumorkomponenten und werden dann entsprechend als Adenomyome, Angiomyome oder Lipomyome bezeichnet.

Zaloudek und Norris haben die Leiomyome in 7 unterschiedliche Subtypen unterteilt. Als erstes kommt das mitotische, aktive Leiomyom. Diese Leiomyome haben in ihrem mikroskopischen Bild fünf oder mehr Mitosefiguren pro 10 HPF, meistens haben sie 5-9 MF/10 HPF und selten 10-15 MF/10 HPF und enthalten keine atypischen Zellen. Sie kommen meistens bei Frauen im menopausalen Alter und selten im prämenopausalen Alter vor. Bei der Diagnostik ist es von Bedeutung, in welcher Phase des menstrualen Zyklus die Frau sich befindet. Die mitotische Aktivität erhöht sich in der sekretorischen Phase und vermindert sich in der menstrualen und proliferativen Phase. Von Bedeutung ist es, den hormonellen Status und die Medikation der Patientinnen zu kennen. Da es bei der Präparaten, enthalten, Aufnahme von die Progesteron im Vergleich Kombinationpräparaten (enthalten Estrogen u. Progesteron) zur Erhöhung der Mitose-Rate kommt (Zaloudek C, Norris H 1994). Leiomyome mit mitotischer Aktivität sind in unserer Untersuchung beobachtet worden. Aber die Mitose-Figuren lagen unter fünf MF pro 10

HPF. Bei den Patientinnen, die sich in der Prämenopause befanden, waren die Mitose-Figuren 2-4 MF pro HPF. Bei Patienten in der Postmenopause waren die Mitose-Figuren 1-3 MF pro HPF.

Zweitens: Die zellulären Leiomyome. Sie zeigen in ihrem histologischen Bild ein reiches, zelluläres Bündel, bestehend aus glatten Muskelzellen und dünner Kollagenschicht im interzellulären Raum. Die Mitose-Figuren sind weniger als 5 MF/10 HPF und enthalten wenig oder keine atypischen Zellen. Die zellulären Leiomyome haben kleine Zellen mit knappem Zytoplasma. Differentialdiagnostisch zu den endometrialen und stromalen Tumoren haben die Leiomyome gleichförmige, längliche und scharf begrenzte Kerne sowie spindelförmige, scharf begrenzte Zellen. Eine Form der zellulären Leiomyome ist das hämorrhagische, zelluläre Leiomyom. Sie werden auch als "apoplektische Leiomyome" bezeichnet. Makroskopisch beobachtet man multifokale Hämorrhagien. Mikroskopisch zeigen sich hämorrhagische und ödematöse Areale, jedoch keine Nekrosen. Die MFen befinden sich hauptsächlich zirkulär um die hämorrhagischen Areale. Bei Frauen, die orale Kontrazeptiva nehmen, schwanger oder postpartum sind, kommen sie sehr häufig vor (Zaloudek C, Norris H 1994). In unseren histologischen Untersuchungen an den operativ entfernten Myometrium-Myomen konnten 15,6% zellreiche Leiomyome und 27,7% zellarme Leiomyome festgestellt werden. Prämenopausal traten mehr Leiomyome als postmenopausal auf, egal ob es sich um zellreiche (66,1% zu 33,9%) oder zellarme (61,6% zum38.4%) Leiomyome handelte.

Zellreiche Leiomyome waren in der Gruppe, die gut auf die Behandlung mit GnRH-Analogen angesprochen haben. Zellarme und regressiv veränderte Leiomyome zeigten keine signifikanten Unterschiede. Der gleichen Auffassung war auch *Upadhyaya*. Er berichtet, dass Leiomyome nach GnRH-Anologen-Behandlung weniger zellreich als nicht vorbehandelte Leiomyome sind. Sie zeigen jedoch keine Unterschiede in Bezug auf Fibrose, Ödeme oder mitotische Aktivität.( Upadhyaya NB et al. 1990).

Drittens: Die atypischen Leiomyome. So werden Leiomyome bezeichnet, die atypische Zellen enthalten. Diese Zellen haben große, hyperchromatische Kerne mit dunklen Chromatinverdichtungen und eine Kern-Plasma-Relation zugunsten des Zytoplasmas. Sie können über das ganze Leiomyom verteilt sein oder kleine Zellkluster bilden. Der differentialdiagnostische wichtige Faktor ist die Anzahl von MFen, welche weniger als 5 MF/HPF sein sollten. (Zaloudek C, Norris H 1994). Bei unseren untersuchten Leiomyome konnten vereinzelt atypische Zellen nachgewiesen werden, besonders bei Patientinnen in der Prämenopause. Die Anzahl der atypischen Zellen war so gering (2-4 Zellen), dass man diese Leiomyome nicht als atypische Leiomyome einstufen konnte.

Viertens: Die **epithelioide Leiomyome.** Makroskopisch zeigen sie eine gelbe bis graue Farbe und weiche Konsistenz mit Hämorrhagien und Nekrosen. Mikroskopisch zeigen sie runde, polygonale oder spindelförmige Zellen, die sich zum Kluster oder zu Strängen anordnen. Die großen, runden Kerne liegen zentral (Zaloudek C, Norris H 1994). Histologisch werden die epithelioiden Leiomyome in Leiomyoblastome, klarzellige Leiomyome und plexiforme Leiomyome unterschieden. Die Leiomyoblastome haben runde Zellen mit eosinophilem Zytoplasma. Aber die klarzelligen Leiomyome haben polygonale Zellen mit vermehrtem klaren Zytoplasma. Die plexiformen Leiomyome haben fadenförmig geordnete Zellen mit knappem Zytoplasma (Zaloudek C, Norris H 1994).

In unserer Untersuchung waren keine Leiomyome, die man als epithelioide Leiomyome bezeichnen kann.

Fünftens: Die **myxoiden Leiomyome.** Makroskopisch zeigen sie eine weiche Konsistenz und Transparenz. Mikroskopisch zeigen sie reichlich amorphes Myxoid-Material zwischen den runden Zellen. Sie zeigen weder mitotische Figuren noch atypische Zellen. (Zaloudek C, Norris H 1994). Bei den von uns untersuchten Leiomyomen war die myxoide Degeneration in 17,6% vertreten hauptsächlich bei Patientinnen, die sich in der Prämenopause befanden (75,8%), im Vergleich zu den Patientinnen, die sich in der Postmenopause befanden (24,2%).

Sechstens: Die **vasculären Leiomyome.** Makroskopisch zeigen sie eine derbe Konsistenz und eine dunkle Schnittfläche. Mikroskopisch stellen sich zahlreiche großkalibrige Blutgefäße zwischen den typischen spindelförmigen Muskelzellen dar (DD. uterines Hämangiom)

Siebentens: Die **Lipoleiomyome**. Leiomyome, welche Lipozyten neben den typischen Myomzellen enthalten, werden Lipoleiomyome genannt. Leiomyome, die außerdem noch eine vasculäre Komponente enthalten, werden Angiolipoleiomyome genannt. (Zaloudek C, Norris H 1994). Lipoleiomyome kamen in unserer Untersuchung bei 1,3% der gesamten Leiomyome vor. Sie kamen ausschließlich bei postmenopausalen Patientinnen vor.

#### 4.5.2. Immunhistochemie

#### 4.5.2.1. Wirkungsprinzip der Steroidhormone über Rezeptoren:

#### 4.5.2.1.1. Aufnahme der Steroidhormone in die Leiomyom- und Myometriumzellen:

Nachdem die Steroidhormone das Leiomyom- und Myometriumgewebe mit Hilfe von Transportproteine erreicht haben, dringen sie durch passive Diffusion über die zweischichtige Zellwandmembran in die Leiomyom- und Myometriumzelle ein. (Gurpide E, Welch M 1969)

#### 4.5.2.1.2. Bindung der Steroidhormone an den Östrogen- und Progesteronrezeptor:

In den Zielzellen treffen die Steroidhormone im Zytoplasmaraum auf präformierte Makromoleküle, die als Rezeptor bezeichnet werden. Zwei unterschiedliche Arten intrazellulärer Bindungsstellen sind an der Retention der Steroidhormone im Zytoplasma der Leiomyom- und Myometriumzellen beteiligt, eine mit niedriger Affinität, aber höherer Kapazität und eine mit höherer Affinität, aber niedriger Kapazität (spezifische oder allosterische Rezeptorproteine) (Gorski J et al. 1968, Jensen EV, Jacobsen HI 1962, Gorski J, Gannon F: 1976). Diese Rezeptoren binden als allosterische Proteine spezifisch die Steroidhormone mit niedriger Kapazität, aber hoher Affinität. Dabei erfährt der Steroidhormon-Rezeptor-Komplex eine Proteinumfaltung, als Konformationsänderung" bezeichnet, die den Rezeptor auf die Stufe eines aktivierten Zustandes transformiert. In einem nachfolgenden Schritt wird der Steroidhormon-Rezeptor-Komplex durch einen aktiven Transportmechanismus in den Zellkern transloziert und bindet im Zellkern an einen sogenannten Akzeptortbezirk des Chromatins.( Jensen EV, De Sombre ER 1973, Jensen EV et al. 1968, Shymamuia G, Gorski J 1969)

#### 4.5.2.1.3. Genaktivierung im Zellkern

Der eingedrungene Steroidhormon-Rezeptor-Komplex aktiviert in Folge die hormonregenerierenden Gene. Der RNA-Polymerasse wird erlaubt, von einer bestimmten Startstelle an DNA-Sequenzen in m-RNA zu übersetzen. Diese gibt ihre Information zur Biosynthese bestimmter Proteine an den zytoplasmatischen Syntheseapparat weiter. Die Folge der Neusynthese von Proteinen ist ein Funktions- und Strukturwandel der Leiomyomund Myometriumzelle. (Evans RM 1988, Hamilton TH 1968, Scott RW, Frankel RF 1980)

Seit bekannt ist (Jensen, 1968, klassisches Modell der Steroidhormon-Rezeptor-Wirkung), dass Hormone über spezifische Rezeptoren ihre Wirkung auf die Zielzelle ausüben, wurde in der Medizin versucht, sich ihre Vermittlerrolle durch Blockade oder Stimulation dieser Rezeptoren zu nutze zu machen. (Gorski J et al. 1968, Jensen EV, Jacobsen HI 1962, Jensen EV, De Sombre ER 1973, Jensen EV et al. 1968, Shymamuia G, Gorski J 1969)

Hierzu einige Beispiele:

- Blockade von Östrogenrezeptoren des postmenopausalen Mamma-Ca
- Ovulationsauslösung durch rezeptorblockierende Antiöstrogene (Clomiphen)
- Behandlung von Endometriose mit GnRH-Anologa und damit nachfolgende Gonadotropine (Down-Regulation), die ein Substrat für Rezeptor vermittelte Veränderungen der Zielzellen darstellen.

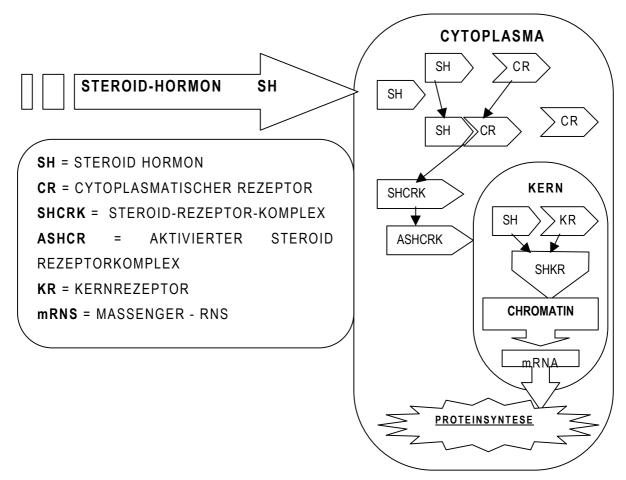


Abb. Nr. 1. Durch Anlagerung des Steroidhormons an den zytoplasmatischen Rezeptor ändert der so gebildete Komplex seine Konformation und transloziert in den Zellkern, um dort eine Genaktivierung anzuregen

#### 4.5.2.2. Rezeptoren :

#### 4.5.2.2.1. Progesteronrezeptoren (PR)

Diese Untersuchung hat gezeigt, dass die PR-Konzentrationen bei zellreichen und zellarmen Leiomyome in der Gruppe (A) (Nullipara) immer höher im Vergleich zum dazugehörigen Myometrium war. Nach dem Immun Reactive Score (IRS) waren die PR bei zellreichen Leiomyomen prämenopausal mäßig positiv und im dazugehörigen Myometrium negativ, postmenopausal stark positiv und im dazugehörigen Myometrium schwach positiv. Bei zellarmen Leiomyomen waren sie prämenopausal mäßig positiv und im dazugehörigen Myometrium negativ, postmenopausal waren beide schwach positiv. Die ER waren bei den Leiomyomen und dem dazugehörigen Myometrium negativ.

Zellreiche und zellarme Leiomyome haben in der Gruppe (B) (Primipara) immer höher PR-Konzentrationen im Vergleich zum dazugehörigen Myometrium. Bei den zellreichen Leiomyomen waren die PR prämenopausal stark positiv und im dazugehörigen Myometrium mäßig positiv, postmenopausal mäßig positiv und im dazugehörigen Myometrium schwach positiv. Bei den zellarmen Leiomyomen waren die PR prämenopausal mäßig positiv und im dazugehörigen Myometrium negativ, postmenopausal waren sie stark positiv und im dazugehörigen Myometrium mäßig positiv.

Zellreiche und zellarme Leiomyome haben in der Gruppe (C) (Sekundipara) immer höher PR- und ER-Konzentrationen im Vergleich zum dazugehörigen Myometrium. Bei den zellreichen Leiomyomen waren die PR prämenopausal stark positiv und im dazugehörigen Myometrium mäßig positiv, postmenopausal mäßig positiv und im dazugehörigen Myometrium negativ. Bei den zellarmen Leiomyomen waren die PR prämenopausal stark positiv und im dazugehörigen Myometrium stark positiv, postmenopausal waren sie schwach positiv und im dazugehörigen Myometrium negativ.

In der Gruppe (D) (Multipara) haben die zellreichen Leiomyome immer einen höheren PR- und ER-Konzentrationen im Vergleich zum dazugehörigen Myometrium. Die PR waren prämenopausal stark positiv und im dazugehörigen Myometrium mäßig positiv, postmenopausal mäßig positiv und im dazugehörigen Myometrium schwach positiv. Bei den zellarmen Leiomyomen waren die PR prämenopausal negativ und im dazugehörigen Myometrium negativ, postmenopausal waren sie mäßig positiv und im dazugehörigen Myometrium stark positiv. Die ER waren prämenopausal negativ und im dazugehörigen Myometrium negativ, postmenopausal negativ und im dazugehörigen Myometrium schwach positiv.

#### 4.5.2.2. Estrogenrezeptoren (ER)

Zellreiche Leiomyome haben in der Gruppe (A) (Nullipara) immer einen höheren ER im Vergleich zum dazugehörigen Myometrium. Die ER waren prämenopausal stark positiv und im dazugehörigen Myometrium mäßig positiv, postmenopausal mäßig

positiv und im dazugehörigen Myometrium schwach positiv. Bei den **zellarmen Leiomyomen** waren die ER und im dazugehörigen Myometrium negativ.

Zellreiche und zellarme Leiomyome haben in der Gruppe (B) (Primipara) immer eine höhere ER-Konzentration im Vergleich zum dazugehörigen Myometrium. Die ER waren prämenopausal mäßig positiv und im dazugehörigen Myometrium schwach positiv, postmenopausal mäßig positiv und im dazugehörigen Myometrium schwach positiv. Bei den zellarmen Leiomyomen waren die ER prämenopausal mäßig positiv und im dazugehörigen Myometrium schwach positiv, postmenopausal stark positiv und im dazugehörigen Myometrium mäßig positiv.

Zellreiche und zellarme Leiomyome haben in der Gruppe (C) (Sekundipara) immer eine höhere ER-Konzentration im Vergleich zum dazugehörigen Myometrium. Die ER waren prämenopausal mäßig positiv und im dazugehörigen Myometrium negativ, postmenopausal mäßig positiv und im dazugehörigen Myometrium schwach positiv. Bei den zellarmen Leiomyomen waren die ER prämenopausal stark positiv und im dazugehörigen Myometrium mäßig positiv, postmenopausal mäßig positiv und im dazugehörigen Myometrium schwach positiv.

Zellreiche Leiomyome haben in der Gruppe (D) (Multipara) immer eine höhere ER-Konzentration im Vergleich zum dazugehörigen Myometrium. Die ER waren prämenopausal schwach positiv und im dazugehörigen Myometrium negativ, postmenopausal mäßig positiv und im dazugehörigen Myometrium schwach positiv. Bei den zellarmen Leiomyomen waren die ER prämenopausal negativ und im dazugehörigen Myometrium negativ, postmenopausal negativ und im dazugehörigen Myometrium schwach positiv.

#### 4.5.2.2.3. Rezeptorverteilung

Der Rezeptorgehalt in den Leiomyomen übersteigt den Gehalt im Myometrium deutlich. Dieses Ergebnis bekräftigt die Arbeiten anderer Autoren wie *Pollow, Buechi, Keller und Wilson.* In der Postmenopause ist die Konzentration der Rezeptoren in den Leiomyomen erheblich verringert oder nicht nachweisbar. Trotz der Verringerung der Rezeptorkonzentration in der Postmenopause bleibt die Korrelation zwischen Leiomyomrezeptoren und den Myometriumrezeptoren gleich. (Pollow K et al. 1978, Buechi KA, Keller PJ 1983, Wilson EA et al. 1980).

Die Korrelationsanalysen zeigen, dass der ER im Leiomyom und der im entsprechenden Myometrium in deutlichem Zusammenhang steht. Dasselbe kann für den PR postuliert werden. Ähnliche Resultate fanden auch *Wilson* und Mitarbeiter (Wilson EA et al. 1980).

## 4.6. Sekundäre Veränderung

#### A: Erweichung:

Die Erweichung ist die häufigste sekundäre Veränderung der Leiomyome. Sie erklärt sich durch folgende Ursachen:

- a) Die häufigste Ursache ist die mangelhafte Ernährung und somit die Ischämie, die mit dem schnellen Wachstum des Tumors und der langsameren Angiogenese begründbar ist. Von Bedeutung sind auch die beobachtete Stieldrehung eines subserösen Leiomyoms oder die Verlegung zuführender Gefäße bei Gefäßthrombosen.
- b) Durchsetzung des Leiomyoms mit kavernösen Bluträumen (Myoma cavernosum)
- c) Ödematöse Auflockerung des Leiomyoms
- d) Myxomatöse Veränderung des Leiomyoms in Gestalt kleinerer, schleimiger und verflüssigter Anteile
- e) fettige Degeneration des Leiomyoms (besonders im Wochenbett)
- f) Vereiterung des Leiomyom durch Keime, die aus der Uterushöhle oder vom Darm her in das Leiomyom einwandern, seltener über den Lymph- oder Blutweg in das Leiomyom gelangen
- g) Verjauchung des Leiomyoms, wenn Fäulniskeime in dieses, auf den für die Vereiterung bereits genannten Weg, gelangen
- h) Anämische oder hämorrhagische Nekrosen führen auch zur Erweichung des Leiomyoms
- i) Leiomyome können auch pseudozystische Degeneration zeigen
- j) Als rote fleischige Degeneration bezeichnet man das Auftreten dunkelroter Bezirke auf der Leiomyomschnittfläche (Kombination von Nekrose und Hämolyse). Diese ist besonders häufig bei bestehender Gravidität.

#### B: Hyalinisierung:

Ein nahezu konstanter Befund in allen größeren Leiomyome ist die Hyalinisierung. Dabei kommt es zur Ablagerung von Hyalin (kolloidale Eiweißkörper von glasigem Aussehen) in den intrazellulären Raum.

#### C: Verhärtung:

Sie ist selten und kommt durch:

a) Bindegewebige Umwandlung. Mit zunehmendem Lebensalter nimmt der bindegewebige Anteil der Leiomyome zu und der muskuläre Anteil ab. Bei

- gleichmäßigem Vorhandensein von Binde- u. Muskelgewebe spricht man vom "Fibroleiomyom" o. "Myofibrom", und der Ausdruck "Fibroid" hebt den Bindegewebeanteil hervor.
- Verkalkung. Besonders bei größeren Leiomyomen kommt es zur Kalkablagerung, die auch durch röntgenologische Untersuchungen darstellbar ist.

#### 4.7. Parität

Nach Untersuchungen sozioökonomischer, anamnestischer und psychologischer Aspekte bei Patientinnen mit Uterusmyomen diskutierten *Fellmann* und Mitarbeiter (Fellmann M et al. 1983) die Frage, inwieweit der Uterus myomatosus als somatischer Ausdruck des unerfüllten Kinderwunsches der Patientinnen in Form des kompensatorischen Wachstums des Uterus gelten kann. Achtzehn der untersuchten 30 Frauen, das sind mehr als 50%, hätten gerne Kinder gehabt. Bereits *Stovall* sprach davon, dass der Uterus "ins Kraut schieße, anstatt Früchte zu tragen"(Stovall TG et al. 1990). Hinweise auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen Parität und dem Auftreten eines Uterus myomatosus lassen sich in der neueren Literatur nicht finden. *Purschmann* (Purschmann H 1975) konnte bei Myompatientinnen eine durchschnittliche Parität von 1,7 feststellen. Der Anteil der Frauen, welche keine Kinder geboren hatten, betrug 31,8%. Nach *Shikora* und *Palagiano* korreliert die Nulliparität signifikant mit zunehmender Größe der Uterusmyome. (Shikora SA et al. 1991 Palagiano A et al. 1993)

Bei unserer Untersuchung wurden bei 375 Patientinnen insgesamt 461 Geburten verzeichnet. Dies entspricht einer durchschnittlichen Parität von 1,58. Davon waren 13,4% Nullipara, 35,3% Primipara, 36,3% Sekundipara und 15,1% Multipara.

Eine Korrelation zwischen Leiomyomgröße und Parität wurde bei Leiomyomen, die größer als 10cm im Durchmesser waren, festgestellt. Sie traten bei 13,51% der Nulliparen, 3,06% der Primiparen, 3,09% der Sekundiparen und 7,5% der Multiparen auf.

Eine Korrelation zwischen der Menopause und der Parität wurde auch festgestellt. Bei Nullipara war das Verhältnis zwischen postmenopausal (45,36%) und prämenopausal (54,64%) **1,2** / **0,8**. Bei der Primipara war das Verhältnis zwischen postmenopausal (22,41%) und prämenopausal (77,59%) **3,5** / **0,3**. Bei der Sekundipara war das Verhältnis zwischen postmenopausal (16,48%) und prämenopausal (83,52%) **5,1** / **0,2**. Bei der Multipara war das Verhältnis zwischen postmenopausal (25%) und prämenopausal

(75%) 3 / 0,3. Wir schließen aus diesen Daten, dass bei der Nullipara postmenopausal vermehrt Leiomyome im Vergleich zur Gruppe der Primipara, Sekundipara und Multipara auftreten und bei der Nullipara prämenopausal weniger Leiomyome im Vergleich zu den Primipara, Sekundipara und Multipara imponieren. Stovall sprach davon, dass der Uterus "ins Kraut schieße, anstatt Früchte zu tragen" und "Die Uterusmyome sind die Strafe für den nicht geschwängerten Uterus". Diese recht altertümlich anmutende Wertung lässt einen Zusammenhang zwischen Parität und Auftreten von Uterusmyomen vermuten. Wir berücksichtigten die Parität in unseren Untersuchungen. (Stovall TG et al. 1990)

#### 4.8. THERAPIE

Zur Behandlung der Uterusleiomyome stehen konservative und operative Therapien zur Verfügung, wobei heute bei erfülltem Kinderwunsch die Totalexstripation des Uterus die Methode der Wahl ist. Bei Kinderwunsch wird die Myomenukleation angestrebt. Die medikamentösen Therapieansätze sind sehr begrenzt und beziehen sich auf Daten über Gestagene und Östrogen-Gestagen-Mischpräperate (Kaiser R, Pfleiderer A 1989), z.B. Gestinon (Coutinho EM, Goncalvis MT 1989) und Danazol (Decherney AH et al. 1983), welche bislang nicht vielversprechend sind. Die Entscheidung über das therapeutische Vorgehen hängt vom Alter der Patientin, von der Größe des Uterus myomatosus und im wesentlichen vom klinischen Beschwerdebild ab (Mestwerdt W. 1980).

In den letzten Jahren hat sich das Therapiespektrum der Leiomyome völlig verändert. Im Mittelpunkt dieses Wandels steht die organerhaltende Myomtherapie. Dieser besagte Umstellung auf minimal invasive Operationsverfahren steht andererseits die "duale Leiomyomtherapie" gegenüber. Das Prinzip der dualen Leiomyomtherapie besteht darin, durch präoperative GnRH-Analoga-Therapie eine möglichst maximale Volumenreduktion des Leiomyoms zu erzielen. Anschließend erfolgt die uteruserhaltende Leiomyomexstirpation. Die Vorteile des minimal invasiven Vorgehens stehen außer Frage. Dies sind die minimale Traumatisierung von Organismus und Organen gerade bei Myomen in der Nähe wichtiger anatomischer Strukturen und somit eine erniedrigte postoperative Morbidität und die Verkürzung der Liegezeit. Intraoperative Komplikationen bei laparoskopischen Leiomyomentfernungen sind wohl die Ausnahme.( Dubuisson JB et al. 1993, Wallwiener D et al. 1994 Donnez J et al.)

#### 4.8.1. Konservative Therapie :-

Monitoring: Bei zufällig entdeckten Uterusmyomen ohne weitere Beschwerden und geringer Größe ist keine Therapie erforderlich. Eine regelmäßige palpatorische und

sonographische Überwachung des Befundes erscheint ausreichend (Cilley RE et al. 1987, Martius H 1940, Walch E, Bach HG 1962), um die Wachstumstendenz auszuschließen. Eine Therapienotwendigkeit besteht nur dann, wenn erhebliche Größen ( Durchmesser >10cm) oder schnelles Wachstum registriert werden und damit Malignität vorliegen kann oder die Differentialdiagnose Myom versus Ovarialtumor durch nicht-operative Maßnahmen ungeklärt bleiben würde (Schmidt-Mattiesen H et al. 1989).

Therapie mit GnRH-Analoga: FILICORI hat zum ersten Mal die GnRH-Analoga bei der Therapie von Uterusmyomen angewendet. Seitdem wurden zahlreiche Studien über die therapeutischen Effekte der GnRH-Anologa durchgeführt. Sie zeigten temporär einen günstigen Effekt bei der Größenverminderung von Uterusmyome (Golan A et al. 1993). GnRH-Anologa nahmen den Stellenwert als "Präoperative Adjuvanzien" vor einer Hysterektomie an (Hackenberg R 1993).

Verschiedene Studien zeigten die Größenabnahme des Uterusleiomyoms unter Therapie mit GnRH-Agonisten (Upadhyaya NB et al. 1990, Leusden H.A.I.M 1992). Dieser Effekt kommt indirekt durch Inhibition der ovariellen Östrogenproduktion infolge der Interferenz mit dem pulsatilen GnRH-Release und durch Down-Regulation der Gonadotropinsekretion zustande. Es scheint zusätzlich einen direkten Effekt durch im Leiomyom vorhandene GnRH-Bindungsstellen zu geben (Wiznitzer A et al. 1988).

Die Reduktion der Leiomyom- und Uterusgröße durch die präoperative Anwendung von GnRH-Analoga hat einige Vorteile: Ermöglicht wird die vaginale Hysterektomie mit Reduktion des intraoperativen Blutverlustes oder eine Pfannenstiel-Inzision. Als weitere Operationsmöglichkeit ist die lichtendoskopische Myomektomie zu nennen, durch die das Risiko der Uterusverletzung (Hackenberg R 1993, Schwartz R, Retzke U 1989, Golan A et al. 1993, Adamson GD 1989) reduziert wird.

GnRH-Analoga als Therapie ermöglichen ein symptomfreies Intervall oder eine Reduktion der mit dem Myom assoziierten Symptome, wie Blutungsanomalien, Schmerzen und Druckerscheinungen (Golan A et al. 1993, Leusden H.A.I.M 1992). Hackenberg hat eine 50%ige Volumenreduktion des Uterus nach dreimonatiger Zoladexbehandlung und damit Besserung der Symptome erzielt (Hackenberg R 1993). Wallwiener und Mitarbeiter beobachteten nach dreimonatiger Therapie mit GnRH-Analoga eine Größenverminderung des Uterus von 50% und der Myome von 21 bis 28%.(Wallwiener D et al.1994). Bei Langzeituntersuchungen von Leusden (Leusden H.A.I.M 1992) konnte jedoch die chirurgische Intervention bei etwa 50% der Myompatientinnen nach Triptorelin-Therapie nicht verhindert werden. Adamson beobachtete Größenverminderungen von Myomen um 46% bei 9 seiner 10 untersuchten Patientinnen sowie Uterusverkleinerungen um durchschnittlich 44% bei allen Patientinnen. (Adamson GD 1989). Massenreduktionen von 30 bis 40% bei Myomen wurden von Palagiano angegeben (Palagiano A et al. 1993). Die Autoren empfehlen die Anwendung von GnRH-Analoga für jüngere Frauen mit akuten,

starken Blutungsanomalien sowie zur präoperativen Tumormassenverminderung. Über eine signifikant verminderte Vaskularisierung des subserösen, interstitiellen Uterusgewebes wurde berichtet, wobei geringere, intraoperative Blutverluste bei Hysterektomien erwartet wurden. Histopathologisch wiesen die von Upadhyaya (Upadhyaya NB et al. 1990) untersuchten Myome von 31 Patientinnen nach der Therapie eine signifikante Abnahme des Zellgehaltes auf. Fibrosen, Ödeme und mitotische Aktivität blieben unverändert. Andere Autoren berichten über Degeneration mit Hyalinisierung und Kalzifizierung der Myome sowie in einigen Fällen über eine Erhöhung des Zellgehaltes und der mitotischen Aktivität (Murphy NJ, Wallace Daryl L 1993). Aufgrund der Nebenwirkungen des induzierten Hypogonadismus sowie Verminderung der Knochendichte und Erhöhuna Osteoporoserisikos ist von einer Langzeitmedikation abzusehen (GOLAN et al. 1993). Über Remissionen der Uterusmyome nach Abschluss der Gonadotropinhormontherapie wird gelegentlich berichtet (Golan A et al. 1993, Leusden H 1992, Palagiano A et al. 1993).

#### 4.8.2. Operative Therapie :-

Operationsindikationen: Eine operative Intervention beim Uterus myomatosus ist indiziert, wenn eine erhebliche Größe des myomatösen Uterus dazu zwingt oder ein schnelles Wachstum registriert wird und somit Bösartigkeit vorliegen kann, oder die Differentialdiagnose Myom versus Ovarialtumor durch nicht-operative Maßnahmen nicht geklärt werden kann, oder Beschwerden bestehen. Diese sind in vielfacher Weise zu erwarten:

- a) Stieldrehungssymptome, akutes Abdomen
- b) *Erweichungssymptome*, Dolenz, verminderte Konsistenz, ansteigende BSG, subfebrile Temperaturen, eventuell Verwachsungsbeschwerden durch Adhäsion zwischen Darm und Myomoberfläche
- c) Nachbarschaftsbeschwerden, Druck- und Dislokationserscheinungen seitens der Blase, der Ureteren oder des Rektums
- d) Ein operatives oder konservatives Vorgehen ist bei *Blutungsanomalien* erforderlich. In den oben aufgeführten Operationsindikationen ist die Operation nicht nur notwendig, sondern teils eilig ( bei schnellem Wachstum, sowie Pkt a-c). (Schmidt-Mattiesen H et al. 1989)

**Operative Therapie:** Die operative Therapie der Erkrankung geht auf das Jahr 1830 zurück, in dem *Chelius* (1795 bis 1876) die erste abdominale Myomenukleation durchführte und auf das Jahr 1878, in dem *Freund* (1833-1918) in Breslau, die erste abdominale Uterusexstipation vornahm. Da die Hysterektomie in der Regel

operationstechnisch einfacher und komplikationsärmer ist als die Myomenukleation, war in den letzten Jahren die operative Entfernung des gesamten Organs die bevorzugteste Behandlungsmethode des myomatösen Uterus. Die organerhaltenden Operationen wurden nur unter bestimmten Voraussetzungen durchgeführt. An erster Stelle ist die Frau mit Kinderwunsch zu nennen. Aber auch andere persönliche Gründe können gegen die Entfernung der Gebärmutter sprechen. Bei organerhaltenden Operationen muss schließlich auch an die Möglichkeit des Wiederauftretens von Myome gedacht werden. Das Rezidivrisiko wird zwischen 8 und 27% angegeben. Dies ist die Erklärung dafür, dass in den USA in den Jahren 1981/1982 300.000 Hysterektomien (HE) durchgeführt wurden (Buttram VC, Reiter RC 1981, Candiani GB et al. 1991). In unserer Untersuchung wurden 62,1% der Patientinnen durch abdominale Hysterektomie,19,5% durch vaginale Hysterektomie und 18,4% durch Myomenukleation therapiert.

Durch die Einführung der minimalen invasiven Chirurgie (laparoskopische und hysteroskopische Myomenukleation) in der Gynäkologie ist neben den klassischen Verfahren der abdominale und vaginale Hysterektomie zur Behandlung uteriner Myome auch eine zunehmend individuellere Behandlung möglich, die auch dem Wunsch der Patientin nach Organerhalt Rechnung tragen kann. (Zeilmann W et al. 1993).

# **SCHLUSSFOLGERUNGEN**

- ➤ Die Ätiologie des Uterus myomatosus ist noch nicht völlig geklärt. Eine Gesetzmäßigkeit im topographischen Verhalten der Uterusmyome wie Hörmann G (1960) berichtete wurde bei unserer Untersuchung nicht beobachtet.
- Eine klare Beziehung zwischen dem Leiomyomwachstum und dem hormonellen Status der Patientinnen ist eindeutig zu sehen, aber ein Zusammenhang zwischen der Ätiologie der Uterusleiomyome und der hormonellen Beeinflussbarkeit lässt sich nur vermuten.
- ➤ Progesteron- und Estrogenrezeptoren sind nachweisbar im Myometrium und im Leiomyom. Die Rezeptorkonzentration im Leiomyom übersteigt die Rezeptorkonzentration im Myometrium. Die Konzentration der Progesteronrezeptoren ist im Vergleich zu den Estrogenrezeptoren deutlich höher. (Antiöstrogentherapie?)
- Prämenopausal sind die Hormonrezeptorkonzentrationen im Leiomyom und Myometrium h\u00f6her als postmenopausal. Diese Unterschied ist noch deutlicher bei den Leiomyomen.
- Ein Zusammenhang zwischen den morphologischen Kriterien (Leiomyomgröße, Leiomyomlage, Leiomyomform, Leiomyomkonsistenz und der Beschaffenheit des Leiomyoms) und der Entstehung der Leiomyome wurde nicht festgestellt wie Hörmann G (1960) beobachtet hat.
- ➤ Die klinischen Kriterien beziehen sich nur auf die Leiomyomgröße, Leiomyomlage, Leiomyomform, Leiomyomkonsistenz und die sekundären Veränderungen des Leiomyoms.
- Letztlich kann die Entstehungsursache der Leiomyome auch mit dieser Arbeit nicht geklärt werden. Die Beeinflussung durch Steroidhormone kann dabei nicht übersehen werden.
- Der Kern der Hormontherapie liegt in der erhöhten Hormonrezeptorkonzentration im Leiomyom gegenüber dem dazugehörigen Myometrium. Auf Grund dieser Situation bewirkt eine Hormontherapie in erster Linie eine Wachstumshemmung des Myoms

mit günstigstenfalls einer Volumenreduktion. So kann eine entsprechende Therapie zur Linderung und auch teilweise zum Verschwinden der Beschwerden führen. Ebenso wird damit auch eine vorteilhafte präoperative Situation erreicht.

# **ZUSAMMENFASSUNG**

Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zur Klärung der Frage leisten, inwieweit die Leiomyomentstehung und das Leiomyomwachstum von der Konzentration der Hormonrezeptoren (Östrogen- und Progesteronrezeptoren) abhängt. Diesbezüglich wurden die morphologischen, histologischen, klinischen und immunhistochemischen Kriterien aus dem Patientengut der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg untersucht, um so einen möglichen Beitrag zur Klärung der Ätiologie dieser häufigen gutartigen Tumoren geben zu können.

Eine Gesetzmäßigkeit im topographischen Verhalten der Uterusleiomyome, wie Hörmann G (1960) behauptete, indem er auf die Symmetrie der Myomentwicklung im Uterus hinwies, wurde bei dieser Untersuchung nicht beobachtet.

Bei Leiomyomen, die eine **Wachstumstendenz** aufweisen, besteht eine Korrelation mit dem Rezeptorgehalt. Dies bedeutet, dass der Rezeptorgehalt im Vergleich zu den Leiomyomen ohne Wachstumstendenz höher ist. Die Rezeptorkonzentrationsdifferenz ist bei den PR deutlich höher als bei den ER. Die Wachstumstendenz trat ausschließlich prämenopausal auf.

Ein Zusammenhang zwischen den morphologischen Kriterien (Leiomyomgröße, Leiomyomlage, Leiomyomform, Leiomyomkonsistenz und Schnittfläche des Leiomyoms) und der Rezeptorkonzentration wurde nicht festgestellt. Dennoch kamen die mittelgroßen und großen Leiomyome überwiegend prämenopausal vor.

Sowohl zellreiche als auch zellarme Leiomyome traten zunehmend prämenopausal auf. Signifikante Unterschiede zwischen zellreichen und zellarmen Leiomyomen in Bezug auf die Menopause gab es nicht. Die Rezeptorkonzentration war bei zellreichen Leiomyomen immer höher, besonders bei prämenopausalen Leiomyomen.

Mitotisch aktive, myxoide und vasculäre Leiomyome traten überwiegend prämenopausal auf und zeigten erhöhte Rezeptorkonzentration im Gegensatz zu den Lipoleiomyomen, sie traten zunehmend postmenopausal auf und zeigten niedrige Rezeptorkonzentration.

Eine Korrelation zwischen den klinischen Symptomen und dem Rezeptorgehalt wurde nicht festgestellt. Die klinischen Symptome traten vorwiegend prämenopausal auf. Leiomyome mit Wachstumstendenz besaßen einen großen Rezeptorengehalt und traten ausschließlich **prämenopausal** auf.

Bei den **zellreichen Leiomyomen** ist deutlich die erhöhte PR-Konzentration im Leiomyom und die niedrige ER-Konzentration im dazugehörigen Myometrium zu sehen. Dabei ist die PR-Konzentration im Leiomyom deutlich höher als die ER-Konzentration. Insgesamt haben Leiomyome eine höhere PR- und ER-Konzentration als das dazugehörige Myometrium.

Die PR- und ER-Konzentrationen sind im **zellarmen Leiomyom** niedriger als im Vergleich zum zellreichen Leiomyom, dabei ist die PR-Konzentration höher als die ER-Konzentration.

**Prämenopausaler Status**: Die PR-Konzentrationsdifferenz zwischen Leiomyom und dem dazugehörigen Myometrium ist deutlich. Die PR-Konzentration ist im Vergleich zur ER-Konzentration sowohl im Leiomyom als auch im Myometrium höher. Die beiden Rezeptoren sind höher im Leiomyom als im dazugehörigen Myometrium.

Postmenopausaler Status: Eine deutliche Konzentrationsdifferenz wie bei den prämenopausalen Patientinnen ist nicht zu sehen. Die Rezeptorkonzentrationen sind immer noch höher im Leiomyom als im dazugehörigen Myometrium. Ebenso ist die PR-Konzentration höher als die ER-Konzentration. In der Postmenopause ist die Rezeptorkonzentration sowohl im Leiomyom als auch im Myometrium teilweise verringert nicht mehr nachweisbar. Trotz der Verringerung Rezeptorkonzentration in Postmenopause bleibt der die Relation zwischen Leiomyomrezeptoren und Myometriumrezeptoren gleich.

In der Gruppe (A) (**Nullipara**) war die **PR-Konzentration** bei zellreichen und zellarmen Leiomyomen immer höher als im Vergleich zum dazugehörigen Myometrium. Die **ER-Konzentration** war bei den zellreichen Leiomyomen in der Gruppe (A) (Nullipara) immer höher als im Vergleich zum dazugehörigen Myometrium. Bei den zellarmen Leiomyomen war die ER-Konzentration wie auch im dazugehörigen Myometrium negativ.

Zellreiche und zellarme Leiomyome haben in der Gruppe(b)(**Primipara**) immer höhere **PR-Konzentration** im Vergleich zum dazugehörigen Myometrium. Die **ER-Konzentration** war immer höher bei den zellreichen und zellarmen Leiomyomen in dieser Gruppe als im Vergleich zum dazugehörigen Myometrium.

PR- und ER-Konzentration waren in der Gruppe (C) (Sekundipara) bei den zellreichen und zellarmen Leiomyomen höher im Vergleich zum dazugehörigen Myometrium.

PR- und ER-Konzentration waren immer bei den zellreichen Leiomyomen in der Gruppe (D) (Multipara) höher im Vergleich zum dazugehörigen Myometrium. Die ER-

**Konzentration** war bei den zellreichen Leiomyomen schwach positiv und im dazugehörigen Myometrium negativ. Bei den zellarmen Leiomyomen war die ER-Konzentration negativ, ebenso im dazugehörigen Myometrium.

Der oberste Gesetz bei der Uterusmyom-Therapie ist: Ein Myom wird – abgesehen von **Ausnahmen** - nur dann behandelt, wenn es Beschwerden macht. Beschwerdefreien Patientinnen sollen in jedem Fall regelmäßig untersucht und das Myom kontrolliert werden (gewöhnlich im Abstand vom 4-6 Monaten).

Behandlungsbedürftige Myome sind Myome, die Beschwerden im Sinne eines oder mehrerer Symptome verursachen. Zur Behandlung der Uterusleiomyome stehen folgende Therapien zur Verfügung: 1. Medikamentöse Therapie: Gestagenbetonte orale Kontrazeptiva bzw. Gestagenmonotherapie und präoperative Therapie mit GnRh-Analoga (zur Reduzierung der Myomgröße). 2. Operative Therapie: Bis vor einigen Jahren war nach erfülltem Kinderwunsch die Totalexstripation des Uterus Methode der Wahl. In den letzten Jahren hat sich das Therapiespektrum der Leiomyome völlig verändert. Im Mittelpunkt dieses Wandels der organerhaltenden Myomtherapie steht einerseits besagte Umstellung auf minimal invasive Operationsverfahren, andererseits die "duale Leiomyomtherapie". Das Prinzip der dualen Leiomyomtherapie besteht darin, durch eine präoperative GnRH-Analoga-Therapie eine möglichst maximale Volumenreduktion der Leiomyome zu erzielen. Anschließend erfolgt die uteruserhaltende Leiomyomexstirpation. 3. Strahlentherapie ist heute weitestgehend in den Hintergrund getreten, da das Operationsrisiko geringer als früher ist und eine notwendig werdende Blutstillung meist auch durch Hormonbehandlung möglich ist.

Nach unseren Untersuchungsergebnissen mit Aufzeigen einer erhöhten Hormonrezepturkonzentration im Leiomyom im Vergleich zum dazugehörigen Myometrium ist eine Hormontherapie in bestimmten Fällen möglich und zweckmäßig, um die Operation zeitweilig zu verschieben oder ganz zu umgehen. Maßgeblich für die Wahl der Behandlungsmethode sind Art und Stärke der Beschwerden, Größe und Sitz des Myoms sowie Alter und Zustand der Patientinnen. Der Kern der Hormontherapie liegt in der erhöhten Hormonrezeptorkonzentration im Leiomyom im Vergleich zum zugehörigen Myometrium. Aufgrund dieser Begebenheit bewirkt eine Hormontherapie in erster Linie eine Wachstumshemmung der Leiomyome mit möglicher Volumenreduktion. Auf diese Weise wird bei einem Teil der Fälle eine Milderung der Beschwerden erreicht.

Sind nun die Steroidhormone letztlich verantwortlich für die Leiomyomentstehung oder dienen sie nur der Wachstumsstimulation? .

Letztlich kann die Ätiologie der Leiomyome auch mit dieser Arbeit nicht geklärt werden. Dennoch ist eine unverkennbare Beeinflussung von Seiten der Steroidhormone zu erkennen. Es steht fest, dass die Leiomyome einen höheren Rezeptorgehalt (PR mehr als ER) im Vergleich zum dazugehörigen Myometrium aufweisen. Das Leiomyomwachstum und -auftreten sind an die fertile Phase gebunden. Die Progression der Leiomyome in der Schwangerschaft und die Regression nach der Menopause sind offenkundig. Letztlich führt uns diese Arbeit einen Schritt weiter in Richtung der Aufklärung der Genese der Leiomyome und knüpft an die von **SEITZ(1911)** vermutete "Hormon-Theorie" an. Die Beeinflussung durch Steroidhormone kann nicht übersehen werden, da bezüglich des Rezeptorgehaltes zwischen Leiomyom und Myometrium eine deutliche Beziehung besteht.

# **LITERATURVERZEICHNIS**

- 1. Adamson GD: Treatment of uterine fibroids. current findings with gonadotropin-releasing hormone antagonists. Am J Obstet Gynecol. 166/2 (1989) 746-751.
- 2. Albrecht H: Pathologische Anatomie und Genese der Myome. In Biologie und Pathologie des Weibes. Ein Handbuch der Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Hersg. V. Josef Halban, Ludwig Seitz. Bd. 4. Berlin, Wien (1928) 194-215.
- Andreyko JL, Blumenfeld Z, Marshall LA, Monroe SE, Hriack H, Jaffe R: Use of an agonistic analog of gonadotropin-releasing hormone (Nafarelin) to treat leiomyomas assessment by magnetic resonance imaging. Am J Obstet Gynecol. 158 (1988) 903-910
- 4. Baumgarten G: Myom und Schwangerschaft. Zbl Gynäk 97 (1975) 729-733.
- 5. Bolck F: Die Pathologie der Uterusmyome Arch f Gynäkol. 195 (1961) 166-176
- 6. Bomar DM: Therapeutische Perspektiven der Gonadotropin-Agonisten. Gynäkologie. (1988) 1-21.
- 7. Böttcher HD, Beller FK: Uterus myomatosus und Schwangerschaft. Z Geburtsh Perinatol 181 (1977) 241-250.
- 8. Brautlecht G: Zur Klinik des Myoma uteri christian-Albrechts-Univ. Kiel, Diss. (1939).
- 9. Buechi KA, Keller PJ: Cytoplasmic progestin receptors in myomal and myometrial tissues, Acta Obstet Gynecol Scand. 62 (1983) 487-492.
- 10. Buttram VC, Reiter RC: Uterine leiomyomata: ethiology, symptomatology, and managment. Fertility Sterility. 36 (1981) 433-445.
- 11. Candiani GB, Fedele L, Parazzini F, Villa L: Risk of recurrence after myomektomy. Br J Obstet Gynecol. 98 (1991) 385-389.
- 12. Chalmers J: Uterine fibroids. Nursing Times Lonon 72/43 (1976) 1572-1587.
- 13. Zaloudek C, Norris H: Mesenchymal tumors of the uterus. Kurman, Robert J. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. Fourth edition. Springer-Verlag. New York. (1994) 487-498.
- 14. Cilley RE, Colletti LM, Dent RE, Polin J: Management of Common Gynecologic Problems Encounterd during Abdominal Computertomography The American Surgeon. 53/11 (1987) 617-627.
- 15. Coddington CC, Collins RL, Shawker TH, Anderson R, Loriaux DL, Winkel CA: Long-acting gonadotropin hormone-releasing hormone analog used to treat uteri. Fertil Steril. 45 (1986) 624-629.

- 16. Cohnheim J: Vorlesungen über Allgemeine Pathologie. Ein Handbuch für Ärzte und Studierende. 2. neu bearb. Aufl. Bd.1.2. Berlin 1882.
- 17. Cordell JL, Falini B, Erber WN, Ghosh AK, Abdulaziz Z, MacDonald S, Pulford KAF, Stein H, Mason DY: Immunoenzymatic labeling of monoclonal antibodies using immune complexes of alkaline phosphatase and monoclonal anti-alkaline phosphatase (APAAP complexes). J Histochem Cytochem 32 (1984) 219-229.
- 18. Coutinho EM, Goncalves MT: Lang-term treatment of Leiomyomes with gestrinone. Fertil Steril. 51/6 (1989) 939-946.
- 19. Decherney AH, Maheux R, Polan ML: A madical tretment for myomata uteri (Abstract). Fertil Steril. 39 (1983) 429-430.
- 20. Donnez J, Nisolle M, Grandjean P, Gillerot S, Clerckx F: The role of GnRH agonists in the endoscopic tredment of endometriosis und myomas. Contracept Fertil Sex. 21 (1989) 9-52.
- 21. Downes KA, Hart WR: Bizarre leiomyomas of the uterus. a comprehensive pathologic study of 24 cases with long-term follow-up. Am J Surg Pathol. 21/11 Nov. (1997) 1261-1270.
- 22. Dubuisson JB, Lecuru F, Foulot H, Mandelbrot L, Aubriot FX, Mouly M: Myomectomy by laparoscopy: A preliminary report of 43 cases. Fertil Steril 56/5 (1991) 827-830.
- 23. Erber WN, Pinching AJ, Mason DY: Immunocytochemical detektion of T and B cell populations in routine blood smears. Lancet 1 (1984) 1042-1045.
- 24. Evans RM: The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. Science 240 (1988) 89-102.
- 25. Faber M, Conrad S, Heinrichs NL, Herrman WL: Estradiol binding by fibroid tumors and normal myometrium. Obstet Gynecol 40 (1972); 479-483.
- 26. Fellmann M, Battegay R, Rauchfleisch U, Mallhaefeli M: Vergleichende sozioökonomische, anamnestische und psychologische UntersuchUngen an patientinnen mit Uterusmyom und Descensus uteri Schweiz. Arch Neurol Neurochir psychiatr. 132/I (1983) 105-115.
- 27. Garcia CR, Tureck RW: Submucosal leiomyomas and infertility. Fertil Steril. 42 (1984) 16-19.
- 28. Golan A, Bukowski I, Pansky M, Schneider D, Weinraub Z, Caspi E: preoperative gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in surgery for uterine leiomyomata. Hum Reprod. 8/3 (1993) 450-452.
- 29. Golan A, Bukowsky I, Schneider D, Ron-EL R, Herman A, Caspi E: D-Trp-6-luteinizing hormone releasing-hormone microcapsules in the treatment of uterine leiomyomas. Fertil Steril. 52 (1989) 406-411.

- 30. Gompel C, Silverberg SA: Pathology in Gynecology u. obstetrics 2 nd ed. Philadelphia. Lippincott (1977) 184.
- 31. Gorski J, Gannon F: Current models of steroidhormone action. A. critique Annu Rev Physiol. 38 (1976) 425-450.
- 32. Gorski J, Toft D, Shymamuia G, Smith D, Notides A: Hormone receptors studies on the interaction of estrogen with the uterus. Recent Prog Horm Res. 24 (1968) 45-80.
- 33. Gottschalk S: Zur Äthiologie der Uterusorgane. Sammlung klinischer Vorträge Nr. 275 (1900) 2-40.
- 34. Gowri V, Sudheendra R, Oumachigui A, Saukaran V: Giant broad ligament leiomyoma. Int J Gynecol Obstet. 37 (1992) 207-210.
- 35. Grattarola R: Effect of growth hormone and ist combination with estradiol 17-beta on the uterus if hypophysectomized and hypophysectomied ophorectomized rats. Clin Endocrinol. 65 (1959) 802.
- 36. Grundmann E: Lehrbuch der Spezielle Pathologie. Urban & Schwarzenberg verlag München. Wien. Baltimore. 7.Aufl. (1986) 595-596.
- 37. Gurpide E, Welch M: Dynamics of uptake of estrogens and androgens by human endometrium Application of a double isotope technique. J Biol Chem. 244 (1969) 51-59.
- 38. Hackenberg R: GnRH-Anologa große Fortschritte für die minimale invasive Chirurgie bei Endometriosen und Uterusmyome. Jatros Gynäkologie 9 (1993) 125-126.
- 39. Hamilton TH: Control by estrogen of genetic transcription and translation. Science 161 (1968) S 649-661.
- 40. Healy DL, Lawson SR, Abott M, Baird DT, Fraser HM: Towards removing uterine fibroids without surgery, subcutaneous infusion of a luteinizing hormone-releasing hormone agonist commencing in the luteal phase. J Clin Endocrinol Metab. 63 (1986) 619-625.
- 41. Healy DL, Fraser HM, Lawson SL: Shrinkage of a uterine fibroid after subcutaneous infusion of a LHRH agonist. Br Med J 289 (1984) 1267-1268.
- 42. Hörmann G: Zur Topographie und formalen Genese der Uterusmyome. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 20 (1960) 942-953.
- 43. Huan WM, Gibson SJ, Faser P, Gu J, Polak M: Improved Section Adhesion for Immunocytochemistery Using High Molecular Weight Polymers of L-Lysine as a Slide Coating. Histochemistery 77 (1983) 275-279.
- 44. Jensen EV, DeSombre ER: Esterogen-receptor interaction. Science (Washington-DC) 182 (1973) 126-134.

- 45. Jensen EV, Jacobsen HI: Basic guides to the mechanism of Oesterogen action.
  Resent Prog Horm Res. 18 (1962) 387-414.
- 46. Jensen EV, Suzuki T, Kauashuma T, Stumpf W E, Jungblut PW, De Sombre ER: A two-step mechanism for the interaction of estradiol with rat uterus. Proc Natl Acad Sci. USA. 59 (1968) 632-638.
- 47. Jensen EV, Suzuki T, Numata M, Smith S, De Sombre ER: Estrogen-binding substances of Target-Tissues. Steroids 13 (1969) 417-427.
- 48. Kaiser R, Pfleiderer A: Lehrbuch der Gynäkologie Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 16. Aufl. (1989) 379-380.
- 49. Käser O, Ober A, Mittelstrass H: Genese und Anatomie der Uterusmyome. Biologie und pathologie des Weibes, Bd. IV, Hrsg. L.Seitz, A.Amreich; Urban und Schwarzenberg, Berlin (1955).
- 50. Katz VL, Dotters DJ, Droegemüller W: Complications of uterine leiomyomas in pregnancy. Obstet Gynecol. 73 (1989) 593-596.
- 51. Kjerulff KH, Langenberg P, Seidman JD, Stolley PD, Guzinski GM: Uterine leiomyomas. Racial differences in severity, symptoms and age at diagnosis. J Reprod Med. 41/7 Jul.(1996) 483-490.
- 52. Kleinwächter L: Zur Entwicklung der Myome des Uterus. Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie 9 (1883) 68-73.
- 53. Kunz J, Ditscherlein G, Guski H, Martin H, Wenzelides K: Lehrbuch der Histo-Pathologie Herausgeber Jochen Kunz. VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin (1980) S166-168.
- 54. Leusden H. van: Symptom-free interval after triptorelin treatment of uterine fibroids, long-term results. Gynecol Endocrinol. 6 (1992) 189-198.
- 55. Lipshultz A: Experimental fibroids and the antifibromatogenic action of steriod. JAMA 120 (1942) 173.
- 56. Maheux R, Lemay A, Merat P: Use of intranasal luteinizing hormone-releasing hormone agonist in uterine leiomyomas. Feril Steril. 47 (1987) 229-233.
- 57. Martius H: Myombehandlung Auswahl der Methoden Geburtsh. und Frauenheilk. 2 (1940) 1-14.
- 58. Mason DY: Immunocytochemical labeling of monoclonal antibodies by APAAP immunoalkaline phosphatase technique. Techniques in Immunocytochemistry. Bullock GR, Petrusky P (eds). Academic Press, New York. (1985) 133-136.
- 59. Mestwerdt W: Erkrankungen des Uterus myomatosus, Endometriosis und Stromatosis uteri. Klinik der Frauenheilkunde, Band 8, Ergänzung (1980) 182-260.
- 60. Meyer R: Zur Patologie der Myome, insbesondere über ihr Wachstum und ihre Histogenese. Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie 60 (1907) 329-340.

- 61. Mittelstrass H: Genese und Anatomie der Uterusmyome. Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. IV/1, Hrsg. Von L.Seitz, A. Amreich; Urban & Schwarzenberg, Berlin (1955).
- 62. Murphy NJ, Wallace DL: Gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonist therapy for reduction of leiomyoma volume. Gynecol Oncol. 49 (1993) 266-267.
- 63. Nelson WO: Endometrial and myometrial changes including fibromyomatous and nodules in duced in the guinea pig by oestrogen. Anat Rec. 68 (1937) 99.
- 64. Novak ER, Woodruff JD: Myoma and other benign tumors of the uterus. Gynecologic and obstetric Pathology, 8<sup>th</sup> edition. W. B. Sanders, Philadelphia, (1979) 260-278.
- 65. Opitz E: Geschwülste des Uterus. Myoma uteri. Handbuch der Frauenheilkunde. Hrsg. v. C. Menge und E. Opitz. Wiesbaden (1913) 591-600.
- 66. Otubu JA, Buttram VC, Besch NF, Besch PK: Unconjugated steroides in leiomyomas and tumor bearing myometrium. Am J Obstet Gynecol. 143 (1982) 130-137.
- 67. Soules MR, McCarty KS: Leiomyomas steroid receptor content. Variations within normal menstrual cyclec. Am J Obstet Gynecol 143 (1982) 6-11.
- 68. Palagiano A, Trotta C, Ragucci A: L'impiego delle Triptorelina nelle terapia medica dei miomi uterini. Minerva Ginecologia. 45/4 (1993) 171-175.
- 69. Perl V, Marquez J, Schally AV, Comaru-Schally AM. Leal G, Zacharias S, Gomez-Lira C: Treatment of leiomyomata uten with D-TRP6-luteinizing hormone releasinghormone. Fertil Steril. 48 (1987) 383-389.
- 70. Pollow K, Sinnecker G, Boquoi E, Pollow B: In vitro conversion of estradiol-17-beta into estrone in normal human myometrium and leiomyoma. J Clin Chem Clin Biochem. 16 (1978) 493-502.
- 71. Pschyrembel W, Strauss G, Petri E: Praktische Gynäkologie. Walter de Gruyter Berlin, New York. 5.Aufl. (1991) 179-192.
- 72. Purschmann H: Uterus myomatosus präoperativer Befund Und endgültige Diagnose Wilhelms-Universität Münster. Diss. (1975).
- 73. Ranney B, Frederick I: The occasional need for myomectomy. Obstet Gynecol. 53 (1979) 437-441.
- 74. Remmele W, Stegner HE: Vorschlag zur einheitlichen Definition eines Immunreactive Score (IRS) für den immunhistochemischen Österogenrezeptor-Nachweis(ER-ICA) im Mammakarzinomgewebe. Pathologe 8 (1987) 138-140.
- 75. Remmele W: Ein Lehr- und Nachschlagebuch; Pathologie; Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo (1984) 269-274.
- 76. Robbins SL, Contran RS: Leiomyomata (fibromyoma). The pathologic basis of disease. W. B. Saunders, Philadelphia, P. 1271.

- 77. Roesger P: Über den Bau und Entstehung des Myoma uteri. Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie 18 (1890) 131-144.
- 78. Rosai J: Uterus-Myometrium. Ackerman's surgical pathology. The C.V. Mosky Company, St.Louis (1989).
- 79. Rosati P, Exacoustos C, Mancuso S: Longitudinale evaluation of uterine myome growth during pregnancy. A sonographic study. J Ultresound Med. 11/10 (1992) 511-515.
- 80. Runge CFF: De Musculorum Vegetativorum Hypertrophia Pathologica. Med. Diss. Berolina (1857)
- 81. Schmidt-Mattiesen H, Taubert HD, Frischkorn R, Stoll P, Hirsch HA, Wittlinger H: Gynäkologie und Geburtshilfe Ein Kurzlehrbuch. Das Korpus uteri und seine krankhaften Veränderungen. Schattauer Verl. (1989) 470-475.
- 82. Schwartz R, Retzke U: Gynäkologie und Geburtshilfe VEB verlag Volk und Gesundheit Berlin (1989) 147-150.
- 83. Scott RW, Frankel RF: Enrichment of esteradiol-receptor-complexes in a transcirptionally aktive fraction of chromatin from MCF-7 cells. Proc Natl Acad Sci. USA 77 (1980) S 1291.
- 84. Seitz L: Über Wachstumsursachen der Myome. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie. 14. Versammlung Leipzig (1911) 524-527.
- 85. Shikora SA, Niloff JM, Bistrian BR, Forse RA, Blackburn GL: Relationship between Obesity and uterine Leiomyomata Nutrition. 4 (1991) 251-255.
- 86. Shymamuia G, Gorski J: Esterogen-receptors in the rat uterus. Studies on the Interaction of Cytosol and nuclear Binding sites. J Biol Chem. 244 (1969) 1097-1102.
- 87. Simon Fred A: Leiomyomas in pregnancy. Am Physician 37/2 (1988) 163-166.
- 88. Spellacy WN, Le Maire WJ, Buhl WC: Plasma growth hormone and estradiol levels in women with uterine myomas. Obstet Gynecol. 40 (1972) 829.
- 89. Stearns H: Uterine Myomas: Clinical and Pathologic Aspects. Postgrad Med. 51(1972) 165-177.
- 90. Stein H, Gatter K, Asbahr H, Mason DY: Use of freeze-dried paraffin-embedded sections of immunohistologic staining with monoclonal antibodies. Lab Invest. 52(1985) 676-683.
- 91. Stern C, Deichert U, Thode B, Bartnitzke S, Bullerdiek J: Eine zytogenetische Subtypisierung von 139 Uterus-Leiomyome. Geburtshilf Frauenheilkd. 52 (1992) 767-772.
- 92. Stovall TG, Ling FW, Crawford DA: Hysterectomy for chronic pelvic pain of presumed uterine ethiology. Obstet Gynecol. 75/4 (1990) 666-679.

- 93. Tamaya T, Fujimoto J, Okada H: Comparison of cellular levels of steroid receptors in uterine leiomyoma and myometrium. Acta Obestet Gynecol Scand. 64 (1985) 307-309.
- 94. Terada E: Statistic investigation of uterine leiomyoma. Jap J Obstet Gynecol. 16 (1933) 84-109.
- 95. Thomas C: Lehrbuch und Atlas für die Kurse der allgemeinen und speziellen Pathologie; Stuttgard Neu York (1986) S 252-253.
- 96. Tiltman AJ: Leiomyomas of the uterine cervix. a study of frequency. Int J Gynecol Path. 17:3 (1998) 231-234.
- 97. Townsend DE, Sparkes RS, Baluda MC, McClelland G: Unicellulr histogenesis of uterine Leiomyomas as determined by electrophoreses of glucone-6-phosphate dehydrogenase. Am J Obstet Gynecol. 107 (1970) 1168-1176.
- 98. Upadhyaya NB, Doody MC, Googe PB: Histopatholgical changes in Leiomyoma treated with leuprolide acetate. Fertil Steril. 54 (1990) 811-814.
- 99. Vara P: Erkrankung des Uterus. Hbd. Der Frauenheilkunde und Gebortshilfe. Hrsg. H. Schwalen. Bd. 8 (1969) 181-219.
- 100. Virchow R: Die krankhaften Geschwülste. Bd. 3. Berlin, Heidelberg, New York (1978) (= Nachdr. der Ausgabe Berlin 1863-1867) 110-125.
- 101. Walch E, Bach HG: Klinik des Uterus myomatosus Geburtsh. und Frauenheilk.22 (1962) 301-312.
- 102. Wallwiener D, Aydeniz B, Rimbach S, Rabe T, Diel J, Bastert G: Myomtherapie. Minimal invasive Operationstechniken und GnRH-Analoge-Applikation. In GnRH- Agonisten in der Behandlung von Endometriose und Uterus Myomatosus. Herg. K.W. Schweppe G. Bastert D. Alt B. Klosterhafen. (1994) 52-66.
- 103. Wilson EA, Yang F, Rees ED: Estradiol and progestrone binding in uteriene leiomyomata and in normal uterine tissues. Obstet Gynecol. 55 (1980) 20-26.
- 104. Winer A, Muram HT, Muram D, Gillieson MS, Ivey BJ, Muggah HF: Uterine myomas in pregnancy. Conad med Ass. 128/8 (1983) 949-950.
- 105. Wiznitzer A, Marbach M, Hazum E, Insler V, Sharoni Y, Lewy J: Gonadotropin-releasing-hormone specific binding sites in uterine leiomyomata. Biochem Biophys Res Comm. 152 (1988) 1326-1331.
- 106. Zeilmann W, Brandner P, Neiss KJ: Die differenzierte, individualisierte Therapie des Uterus myomatosus. Gynäkol Geburtshilf Rundsch. 33 (Suppl 1) (1993) 22-24.

## **ANHANG**

#### Histologisches Präparat:

Zur histologischen Untersuchung werden die frisch entnommenen Patientenpräparate zunächst in eine 4%ige, wäßrige Lösung von neutralem Formalin eingelegt. Dadurch wird das Gewebe gehärtet (Fomalin bewirkt Eiweißvernetzung) und fixiert (Hemmung der autolytischen und heterolytischen Zersetzung). Für die Anfertigung der Schnitte muß das Material in ein gut schneidbares Medium eingebettet werden, wozu Paraffin verwendet wird. Da sich Paraffin nicht mit Wasser mischt, ist die Entwässerung des Gewebes vor der Einbettung erforderlich. Hierfür verwendet man Alkohollösungen in aufsteigender Konzentration (70%igen, 96%igen und absoluten Alkohol). Danach kommt die Gewebsprobe in ein Zwischenmedium, meist Chloroform, wodurch das Eindringen des (nach Erhitzen auf etwa 60°C) flüssigen Paraffin in die feinsten Gewebslücken ermöglicht wird. Nach dem Festwerden des Paraffins bei Zimmertemperatur können die Blöckchen, deren Kantenlänge etwa 1,5 cm beträgt, mit dem Mikrotom geschnitten werden. Die etwa 1-2 µm dicken Schnitten werden auf Ojektträger aufgezogen, mit Xylol und Alkoholkonzentration entparaffieniert und gefärbt. Die Färbung wurde mit Hämatoxylin-Eosin Färbung durchgeführt. Zur Kernfärbung wurde hauptsächlich 7-10 min Delafieldsches Hämatoxylin (pflanzlicher Farbstoff, dessen wirksame Komponente, Hämatein, erst nach Oxydation aus Hömatoxylin entsteht), seltener van-Gieson verwendet. Eosin ist der gebräulichste Zytoplasma-Farbstoff und zugleich geeignet, verschiedene Gewebsbausteine unterschiedlich hervorzuheben.

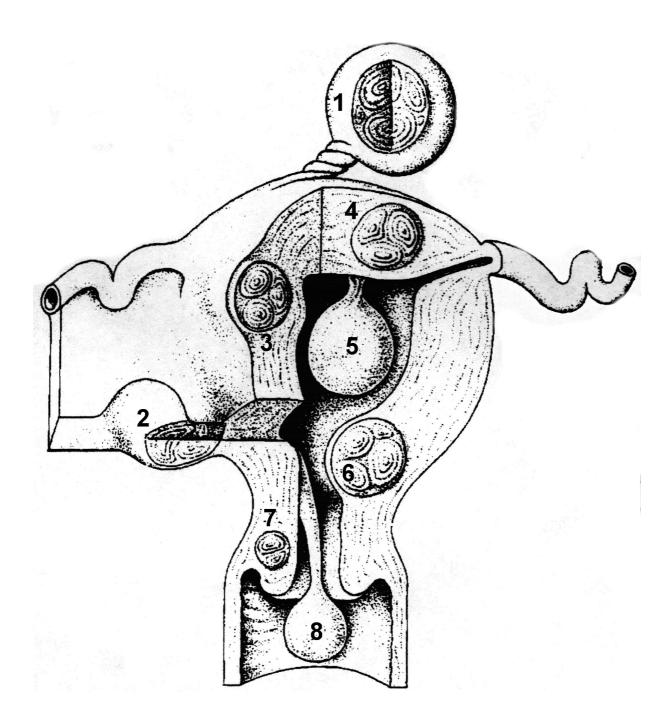
### Imunhistochemisches Präparat:

Die Österogen-Progesteron-Rezeptorkonzentrationsbestimmung mit immunhistochemischen Nachweisverfahren in dem immunhistologischen Labor der Martin-Luther- Universität Halle-Wittenberg untersucht. Da der 1D5 Antikörper und der 1A6 Antikörper (COULTER\_IMMUNOTECH DIAGNOSTICS) überwiegend die im Zellkern vorkommenden Formen des Österogenrezeptor und des Progesteronrezeptors erkennen, wurden diese Antikörper zu der Untersuchung ausgesucht. Die im Paraffin eingebetteten Präparate wurden in 2-4 μm dicke Schnitten geschnitten. Die Schnitte werden mit einem beschichteten (mit APES(Sigma-Katalog) oder Chrom-Alaun-Gelatine (Merck # 1035)) (Merck # 1035) Objektträger aufgenommen und für 1-2 Tage bei Raumtemperatur (RT) getrocknet. Zur Entparaffinierung wird 3x10 Min. in 100% Xylol, 2x10 Min. in 100% Alkohol, 1x in Aqua dest. gespült und anschließend ausgiebig unter fließendem Agua dest. der Alkohol aus den Schnitten entfernt. Die Präperate werden in TBS-Puffer (Saline) gestellt für 10 Min. und dann thermisch vorbehandelt (Mikrowellenvorbehandlung bei 750 Watt). Die thermische Vorbehandlung der Gewebeschnitte ist nötig, um die Formalinvernetzung der Rezeptoren aufzuheben und damit das entsprechende Epitop für den monoklonalen Antikörper (COULTER\_IMMUNOTECH DIAGNOSTICS) zugänglich zu machen. Der Objektträger wird aus dem TBS-Puffer (Saline) in eine mikrowellengeeignete Objekträger-Plastikkammer überführt. die mit 10mM Citratpuffer gefüllt ist. Um eventuell mitgefürten TBS-Puffer (Saline) zu entfernen, sollte der Citratpuffer einmal gewechselt werden, bevor die Vorbehandlung der Schnitte in der Mikrowelle erfolgt. Die Gewebeschnitten werden 3-5 mal 5 Min. im Citratpuffer gekocht; die Objektträger dürfen nicht trocken werden. Deshalb jeweils nach ca. 5 Min. Aqua dest. nachfüllen, um verdampftes Wasser zu ersetzen. Nach dem letzten Kochvorgang werden die Präparate für 30 Min. in dem heißen Citratpuffer abgekühlt. Danach werden die Präparate im destiliertem Wasser gewaschen, in TBS-Puffer (Saline) übergeführt und 5. Min stehen gelassen. Für 15 Min. bei Raumtemperatur, werden die unspezifischen Bindungsstellen des Sekundärantikörpers/Brückenantikörpers (DAKO Diagnostika Proteinblockierungslösung abgesättigt. Die Blockierungslösung wird gut abgeschüttelt und die primären monoklonalen Progesteron- und Österogenrezeptorantikörper (DAKO Diagnostika GmbH) (etwa 1:50 verdünnt) aufgetragen und bei 4°C in der feuchten Kammer inkubiert. Dann werden die Präparate mit TBS-Lösung (Saline) gewaschen und für 30 Min. mit einem Kaninchen-Anti-Maus-Ig-Brückenantikörper (DAKO Diagnostika GmbH) ,welcher mit einem Gemisch aus TBS (Saline) und normalem hitzeinaktivierten (30 Min. bei 56°C) Humanserum verdünnt wurde, inkubiert. Die Präperate werden nochmal mit TBS-Lösung (Saline) gewaschen und mit APAAP-Komplex (Alkalische Phosphatase-Anti-Alkalische Phosphatase-Komplex) (DAKO Diagnostika GmbH) für 30 Min. bei Raumtemperatur inkubiert. Damit die Intensität der Immunfärbung gesteigert wird, werden die Inkubationen wiederholt. Danach wird mit Leitungswasser abgewaschen. Die Gegenfärbung erfolgte mit Mayers Hämalaun. Die

Präparate wurden mit Glycerin-Gelatine (Merck # 1035) eingedeckt.( ERBER et al. 1984, CORDELL et al. 1984, STEIN et al. 1985, MASON et al. 1985, HUAN et al. 1983)

#### Imunhistochemisches Präparat:

- 1. Die Schnitte auf Ojektträger Menzel Super Frost/Plus aufziehen, bei 60°C für 2 Stunden trocknen.
- 2. Paraffinschnitte rehydrieren bis Aqua dest.
- 3. Objektträger in die Plaste-Küvetten stellen, mit Citratpuffer anfüllen.
- 4. Plaste-Küvetten mit Deckel in die Mikrowelle stellen.
- 5. Mikrowelle mit zusätzlichen Blindküvetten, gefüllt mit Aqua dest.
- 6. Mikrowelle auf volle Leistung (750 Watt) einstellen.
- 7. Nach ca. 5-7 Min. ist die Kochstufe erreicht, nun
- 8. 2x 5Min. volle Leistung(eventuell Citratpuffer nachfüllen)
- 9. 1x 5Min. halbe Leistung der Mikrowelle (ca.360 watt)
- 10. Abkühlung der Schnitte in den Küvetten auf Raumtemperatur 15Min.
- 11. Spülen der Objektträger 2x in Aqua dest.(kurz)
- 12. Spülen der Objektträger 1x in TBS-Lösung. (Saline) (kurz)
- 13. Eiweißblockierung 15Min. in feuchter Kammer.
- 14. Auftragen der Monoklonalen Primär-Antikörper ER bzw. PR (COULTER\_IMMUNOTECH DIAGNOSTICS)
- 15. Inkubation bei 4°C in der feuchten Kammer, im Kühlschrank,über Nacht.
- 16. Erwärmen der Ojektträger auf Raumtemperatur für 20Min.
- 17. waschen in TBS-Lösung 2x 5Min. (Saline)
- 18. Kaninchen-Anti-Maus-Ig-Brückenantikörper 30Min. (DAKO Diagnostika GmbH)
- 19. waschen in TBS-Lösung 2x 5Min. (Saline)
- 20. APAAP 30Min. (DAKO Diagnostika GmbH)
- 21. waschen in TBS-Lösung 2x 5Min. (Saline)
- 22. Kaninchen-Anti-Maus-Ig-Brückenantikörper 15Min. (DAKO Diagnostika GmbH)
- 23. waschen in TBS-Lösung 2x 5Min. (Saline)
- 24. APAAP 15Min. (DAKO Diagnostika GmbH)
- 25. waschen in TBS-Lösung 2x 5Min. (Saline)
- 26. Farbentwicklung mit Neufuchsinlösung 20Min.
- 27. Waschen in Leitungswasser 3Min.
- 28. Gegenfärbung mit Mayers Hämalaun 45Min.
- 29. Bläuen in Leitungswasser
- 30. Eindecken mit Glycerin-Gelatine. (Merck # 1035)



## Abb.2. Einteilung der Leiomyome nach ihrem Sitz (aus Netter)

- 1- Gestieltes, subseröses Leiomyom
- 2- Intraligamentäres Leiomyom
- 3- Subseröses Leiomyom
- 4- Intramurales Leiomyom
- 5- Gestieltes, submuköses Leiomyom
- 6- Submuköses Leiomyom
- 7- Zervikales Leiomyom
- 8- Gestieltes, submuköses, in die Scheide geboren Leiomyom

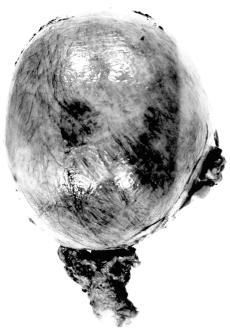


Abb. 3a: (Nr. F 1634/96) Bild eines Uterus myomatosus nach abdominale Hysterektomie bei einer 47 jährige Patientin mit einer Größe von 13x18x13cm und einem Gewicht von 2250g

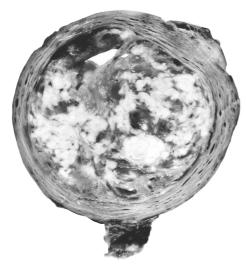


Abb. 3c: (Nr. F 1597/96) Längsschnitt eines Uterus myomatosus mit einem Durchmesser von 13cm. Zeigt erweichtes Leiomyome mit Nekrosenbildung.

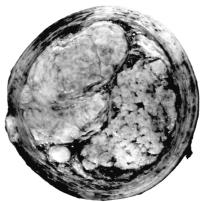


Abb. 3b: (Nr. F 1634/96) Querschnitt eines Uterus myomatosus mit einem Durchmesser von 13cm. Zeigt intramurale und submuköse Leiomyome, die das Cavum uteri ausfüllen.

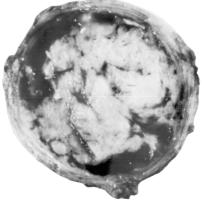


Abb. 3d: (Nr F 1209/96) Längsschnitt eines Leiomyoms mit einem Durchmesser von 6cm und sekundären Veränderungen.

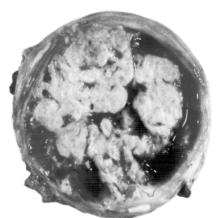


Abb. 3e: (Nr F 1209/96) Längsschnitt eines Leiomyoms mit einem Durchmesser von 6cm und sekundären Veränderungen.



Abb. 4a: HE-Färbung des Leiomyoms (Nr. F 521/94) (3411/11) (x80) zeigt die sekundäre Veränderung (Verkalkung) zentral und Leiomyomzellen.

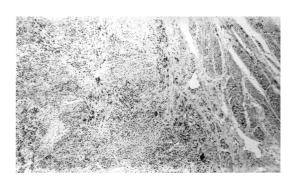


Abb. 4d: Positive Reaktion des ER in einen zellreichen Leiomyoms (Nr. F 1250/96) (3411/5) (x80).

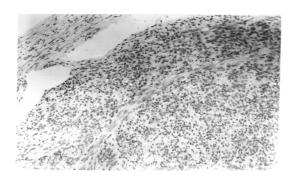


Abb. 4b: HE-Färbung des zellarmen Leiomyoms (Nr. F 475/96) (3411) (x80) zeigt Hyalin-Ablagerung und trabekuläre Faseranodrdung .

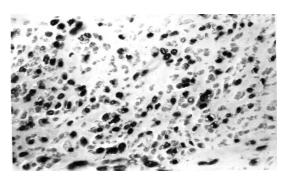


Abb. 4b: HE-Färbung eines zellreichen Leiomyoms (Nr. F 1094/95) (3411/7) (x1000) zeigt eine Mitose.

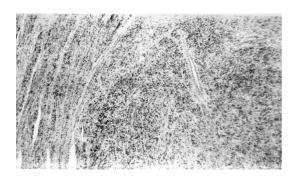


Abb. 4c: Positive Reaktion des PR in einen zellreichen Leiomyoms (Nr. F 1319/95) (3411/9) (x80).

## **THESEN**

- 1- Die Uterusmyome werden als benigne, aus der glatten Muskulatur des Uterus hervorgehende Tumoren definiert. Die Frage nach der Genese der Uterusleiomyome gewann im letzten Jahrhundert an Bedeutung, da sie die häufigsten gutartigen Geschwülste des weiblichen Genitaltrakts sind. Die Ursache für die Entstehung eines Uterus myomatosus ist letztlich unklar. Einen ersten brauchbaren Denkansatz zu der Genese lieferte SEITZ (1911), welcher einen Zusammenhang mit Steroidhormonen vermutete.
- 2- Durch die semiquantitative Konzentrationsbestimmung der Steroidrezeptoren im Leiomyom und im dazugehörigen Myometrium können zum Teil Informationen über die Genese der Uterusmyome und eines möglichen Ansprechens auf eine hormonelle Therapie erhalten werden.
- Zur Rezeptorkonzentrationsbestimmung wurde der ER-ICA (Estrogen Receptor ImmunoCytochemical Assay) favorisiert, da er mit kleinen Gewebsmengen ausgeführt werden kann. Überdies ist er unabhängig von der Relation Tumor-, Binde- und Fettgewebe und vom Umfang der Tumornekrosen sowie von der prämenopausalen endogenen Blockierung der Rezeptorbindungsstellen. Der quantitative Wert drückt den Rezeptorgehalt aus.
- 4- Das **Ziel** der vorliegenden Arbeit bestand darin, die Wirkung der Steroidhormone auf die Uterusleiomyomentstehung zu untersuchen. Es galt, morphologische, histologische, klinische und therapeutische Aspekte der Uterusleiomyome auf Korrelationen mit der Rezeptorkonzentration zu prüfen. Die Wirkung der Steroidhormone wurde anhand der Bestimmung der Konzentrationsunterschiede von Östrogen- und Progesteronrezeptoren jeweils im Leiomyom und im entsprechenden Myometrium festgestellt.
- Unsere Untersuchungsmethoden nehmen zur Grundlage, dass die Wirkung der Steroidhormone (Östrogene, Gestagene, Androgene und Kortikosteroide) am Myometrium über spezifische Rezeptoren vermittelt wird. Deswegen wäre es denkbar, dass eine selektive Zunahme der Anzahl und/oder der Sensitivität der Steroidhormonrezeptoren im Myometrium zu einer Potenzierung der Hormonwirkung und damit zur Myomentstehung führen kann.

- Das Entstehen der Uterusmyome ist auf die Zeit der Geschlechtsreife begrenzt. Präpubertal treten keine Myome auf. Vor dem 25. Lebensjahr sind sie mit Ausnahme weniger Fälle selten zu finden (0,53 %). Das Durchschnittsalter der operierten Myompatientinnen betrug 48,9 Jahre. Der Häufigkeitsgipfel lag mit 21,4 % bei einem Alter von 45 Jahren. Die meisten der Frauen waren zwischen 40 und 55 Jahre alt (66,1 %). Fünf Patientinnen waren älter als 70 Jahre (1,3 %). Die jüngste Patientin war 22, die älteste Patientin 87 Jahre alt. Bei allen Altersgruppen waren die Rezeptoren im Myom höher als im Myometrium.
- 7- Bereits **SELLHEIM** (Stovall TG 1990) sprach davon, dass der Uterus "ins Kraut schieße, anstatt Früchte zu tragen". Hinweise auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen Parität und dem Auftreten eines Uterus myomatosus lassen sich in der neueren Literatur nicht finden. Nach unseren Ergebnissen traten postmenopausal bei Nullipara mehr Leiomyome auf als bei Primipara, Sekundipara und Multipara. Im Gegensatz dazu traten prämenopausal bei Nullipara weniger Leiomyome auf. Die Rezeptorkonzentrationen in den Myomen waren in sämtlichen Gruppen höher als in den entsprechenden Myometrien.
- Nach Ansicht von *Hörmann* (Hörmann G 1960) hinsichtlich der Genese der Myome kann man das Uterusmyom als eine Form von "dysrhaphischer" Störung auffassen, wobei er auf die Symmetrie der Myomentwicklung hinwies. Angesichts dieser Hypothese wurden in unseren Untersuchungen keine Gesetzmäßigkeiten im topographischen Verhalten der Uterusleiomyome beobachtet.
- Zirka 30% der Uterusmyome bleiben symptomlos (Vara P 1969). Jedoch ist das Symptomspektrum vielfältig. Die Blutungsanomalien kamen mit weitaus größter Häufigkeit (62,4 %) vor. Signifikant war die Hypermenorrhoe mit 40,8%. Den zweithäufigsten Symptomkomplex stellten die funktionellen Beeinträchtigungen der Nachbarorgane infolge der Größenzunahme des Uterus myomatosus dar (41,6 %). Relevant war diffuses Druckgefühl im Unterbauch mit 22,1%. Eine Schmerzsymptomatik trat bei 26,4% der untersuchten Patientinnen auf. Zusätzlich klagten 4,5% der untersuchten Frauen über allgemeine Beschwerdeerscheinungen (Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Fluor und Anämie).

- 10-Eine Korrelation zwischen dem Leiomyomwachstum der und Rezeptorkonzentration wurde festgestellt. Alle Leiomyome, die eine Wachstumstendenz haben, hatten eine höhere gezeigt Rezeptorkonzentration im Vergleich zu den Leiomyomen, die keine Wachstumstendenz gezeigt haben. Leiomyome mit Wachstumstendenz kamen ausschließlich prämenopausal vor. Eine Hormontherapie könnte zum Anhalten des Wachstums beziehungsweise zur Schrumpfung des Leiomyoms und dadurch zur Linderung der Beschwerden führen. Für die Dualtherapie ist eine Reduzierung des Leiomyomvolumens gewinnbringend.
- 11-Die Rezeptorkonzentration bei zellreichen Leiomyomen war eindeutig höher als bei zellarmen Leiomyomen und dies erläutert auch die Beobachtung von Upadhyaya ( Upadhyaya NB et al. 1990), dass zellreiche Leiomyome häufiger als zellarmen Leiomyome gut auf die Behandlung mit GnRH-Analoga angesprochen haben. 15,6% der Leiomyome waren bei dieser Untersuchung zellreiche Leiomyome. Von denen waren prämenopausal 66,1% und postmenopausal 33,9%. Die PR- und ER-Konzentration im Leiomyom waren höher als im dazugehörigen Myometrium. Zugleich bei den zellreichen Leiomyomen höher als bei den übrige Leiomyomen und auch prämenopausal höher als postmenopausal. Die Konzentrationsdifferenz ist deutlicher bei den Progesteronrezeptoren im Vergleich den Esterogenrezeptoren.
- Letztlich kann die Ätiologie der Leiomyome auch mit dieser Arbeit nicht geklärt werden. Dennoch kann eine unverkennbare Beeinflussung durch Steroidhormone nicht übersehen werden. Es steht fest, dass die Leiomyome einen höheren Rezeptorgehalt im Vergleich zum dazugehörigen Myometrium aufweisen. Leiomyomwachstum und -auftreten finden sich ausschließlich während der Geschlechtsreife. Die Progression der Leiomyome während der Schwangerschaft und die Regression nach der Menopause sind offenkundig. Das alles führt uns einen Schritt weiter in der von SEITZ(1911) vermuteten "Hormon-Theorie" zur Klärung der Genese der Leiomyome.

# **TABELLARISCHER LEBENSLAUF**

#### Persönliche Daten

Vor und Zuname: Altayeb Rabea Altayeb Abdalgadir

Geburtsdatum: 10.11.1967

Geburtsort: Khartum / Sudan

Familienstand: verheiratet

Hauptwohnsitz: Mühlweg Str.53 06114 Halle

## Schulbildung

Grundschule mit erfolgreichem Abschluss der 6. Klasse in Khartoum/Sudan (1974-1980)

Realschule mit erfolgreichem Abschluss der 9. Klasse in Abu Dhabi/V.A.E. (1980-1983)

Gymnasium mit erfolgreichem Abschluss der 12. Klasse in Abu Dhabi/V.A.E.(1983-1986)

#### <u>Studium</u>

Herder-Institut-Leipzig

Abschluss eines Sprachkurses

Abschluss des Vorbreitungskurses für Medizin

Martin-Luther-Universität

Medizinstudium mit Abschluss der Staatsexamen

#### <u>Pflichtassistent</u>

Gefäßchirurgie in Klinikum-Kröllwitz Halle.

Inneremedizin in Klinikum-Kröllwitz Halle.

Orthopädie in Mulazmin-Hospital Khartoum/Sudan

#### Berufliche Laufbahn

Arzt im Praktikum:-

Allgemein Chirurgie (Halle)

Pathologie (Halle)

Assistenzarzt :-

Allgemeinchirurgie und Anästhesie (München)

Allgemeinchirurgie(Karlstadt)

Allgemeinchirurgie(Sangerhausen)

Allgemeinchirurgie(Versmold)

# **SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG**

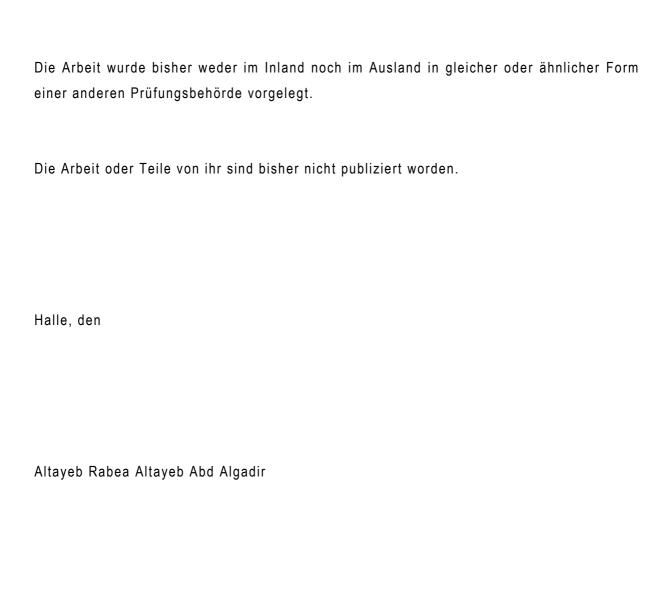
Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebene Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für die Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Halle, den

Altayeb Rabea Altayeb Abd Algadir

# **ERKLÄRUNG**



# **DANKSAGUNG**

Am Ende dieser Arbeit ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. med. habil. F. W. Rath und Herrn PD Dr. med. habil. J. Buchmann für die Überlassung des Themas und ihre zahlreichen Anregungen und Hinweise zu danken.

Besonderen Dank gebührt den Mitarbeitern des histologischen Labors und Mitarbeitern des immunhistochemischen Labors am Institut für Pathologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, insbesondere Herrn Dr. H. Bahn.

Meinen Dank auch an Meine Eltern und meine Frau für ihre Unterstützung.