

Diplomarbeit

Endometriose und Infertilität

eingereicht von

Stefan Max Manuel Böser

0116736

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Ass. Prof. Dr. Johann Auner

ao. Univ. Prof. Dr. Wolfgang Schöll

Ort, Datum

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Danksagung

Im Zuge dieser Arbeit möchte ich mich bei meinen Diplomarbeitsbetreuern Ass. Prof. Dr. Johann Auner und ao. Univ. Prof. Dr. Wolfgang Schöll für die gute Zusammenarbeit bedanken.

Bei meinen Eltern, Peter und Florentine Böser bedanke ich mich für die jahrelange Unterstützung und den moralischen Rückhalt.

Schlussendlich ebenfalls bei allen Verwandten und Freunden, die mich durchs Studium begleitet haben.

Zusammenfassung

Einleitung und Zielsetzung

Endometriose ist eine Erkrankung, von der weltweit circa fünf Prozent der Bevölkerung betroffen sind. Bei infertilen Frauen liegt die Prävalenz bei 30 Prozent. Viele Studien, die meisten davon retrospektiv, haben gezeigt, dass die Fruchtbarkeitsrate einer Frau mit Endometriose im Vergleich zu der einer Gesunden die Hälfte beträgt. Der genaue Zusammenhang zwischen Endometriose und Infertilität ist noch immer nicht vollständig geklärt. Viele Ätiologien von Infertilität durch Frühformen der Endometriose wurden postuliert, eine vollständige Aufklärung der Ursache wurde bis jetzt noch nicht gefunden. Diese Arbeit wird ein besonderes Augenmerk auf diesen Zusammenhang legen.

Methoden

Zur Bearbeitung dieses Themas dient die wissenschaftliche Fachliteratur sowie medizinische Datenbanken und Journale, die eine genaue und ausführliche Literaturrecherche ermöglichen.

Resultate

Endometriose und Infertilität sind eine große Belastung für die Patientin und schon seit langem Forschungsobjekt der Medizin. Endometriose per se wird seit Jahrzehnten intensiv erforscht, doch eine exakte Ätiologie ist bis heute noch nicht bekannt. Der genaue Zusammenhang zwischen Endometriose und Infertilität ist auch noch nicht vollständig geklärt. Während bei schwereren Formen, die anatomische Veränderungen des Pelvis verursachen, der Zusammenhang als erwiesen gilt, ist sich die Wissenschaft bei leichteren Formen der Endometriose noch uneins. In Studien über hormonelle Dysregulation, autoimmunologische Prozesse und genetische Präpositionen sind Ansätze zur Aufklärung der Fragestellung zu finden, eine vollständige Klärung gibt es bis heute nicht.

Schlussfolgerung

Abschließend kann man sagen, dass neben dem Zusammenhang der schweren Endometriose durch anatomische Veränderungen mit der Infertilität dieser auch

bei leichteren Formen der Endometriose als wahrscheinlich gilt. Für Patientinnen, die an Endometriose der Stufe I und II erkrankt sind, und unter unerfülltem Kinderwunsch leiden, ist ein genaueres Verständnis dieser Beziehung sehr wichtig, um mögliche Diagnosestellungen mittels nicht invasiver Diagnostik durchzuführen und neue, effizientere Therapieansätze zu entwickeln.

Schlüsselwörter: Infertilität, Endometriose, unerfüllter Kinderwunsch

Abstract

Introduction and Objective

Endometriosis is a disorder of which approximately five percent of the population are affected. In infertile women, the prevalence is 30 percent. Many studies, most of them retrospective, have shown that the fertility rate of women with endometriosis is half, compared with a healthy person. The precise relationship between endometriosis and infertility is still not fully understood. Many etiologies of infertility due to early forms of endometriosis have been suggested, a full investigation of the cause has not been found until now. This work will pay particular attention to this connection.

Methods

To edit this theme, scientific literature, medical journals and databases that allow an accurate and detailed literature review were used.

Results

Endometriosis and infertility is a major burden for the patient and have long been the object of intensive research. Endometriosis per se has been researched intensively for decades, but an exact etiology is still not known. The precise relationship between endometriosis and infertility is not fully understood. While more severe forms cause anatomical changes in the pelvis, the relationship is proven, the understanding in milder forms of Endometriosis and Infertility is still not quite sure. Studies of hormonal dysregulation, autoimmune processes and genetic approaches prepositions are to be found to clarify the question, but are not a full clarification of it until today.

Conclusion

Finally, one can say that apart from the context of severe endometriosis by anatomical changes, this is also likely in milder forms of endometriosis. For Patients who suffer from endometriosis stage I and II and infertility, a more accurate understanding of this relationship is very important to perform any

diagnostic service using non-invasive diagnosis and to develop new, more efficient therapeutic approaches.

Keywords: infertility, endometriosis

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	v
Glossar und Abkürzungen	x
1 Endometriose	1
2 Entstehungstheorien der Endometriose	2
2.1 Implantationstheorie von Sampson	2
2.2 Metaplasietheorie	2
2.3 Induktionstheorie	3
2.4 Genetik.....	3
2.5 Umweltgifte	3
2.6 Immunologische Ursachen.....	4
2.7 Tissue Repair and Injury Theory	4
2.8 Konzept der Fehlfunktion des vegetativen Nervensystems.....	4
2.9 Aromatase-Konzept.....	4
3 Morphologie	5
3.1 Makroskopische Erscheinung	5
3.2 Mikroskopische Erscheinung.....	6
3.3 Charakterisierung und Proliferationsmarker	8
3.4 Morphologie der Läsionen.....	9
3.4.1 Schwarze Herde	9
3.4.2 Nicht pigmentierte endometrische Herde.....	9
4 Peritoneales Umfeld bei Endometriosis	10
4.1 Physiologie der peritonealen Flüssigkeit	10
4.1.1 Peritoneales Flüssigkeitsvolumen.....	10
4.2 Zelluläre Komponenten der peritonealen Flüssigkeit.....	11
4.2.1 Prostaglandine.....	14

5	Dysmenorrhoe	15
5.1	Ätiologie und Pathogenese	15
5.2	Symptome	16
5.3	Diagnostik	16
5.4	Therapie der primären Dysmenorrhoe	16
6	Stadieneinteilung der Endometriose	17
6.1	American Society for Reproductive Medicine	17
6.2	Enzian-Score.....	17
6.3	Endometriose Fertility Index.....	19
7	Therapiemöglichkeiten bei Endometriose	21
7.1	Medikamentöse und endokrinologische Behandlung	22
7.1.1	Schmerzmittel und Prostaglandisynthetase-Inhibitoren	22
7.1.2	Endokrine Modulation bei Endometriose	22
8	Laparoskopische Behandlung der ovariellen Endometriose	30
8.1	Oberflächliche hämorrhagische Läsionen	30
8.2	Ovarielle Zysten	31
8.3	Präoperative Evaluation	31
9	Endoskopische Techniken	32
9.1	Laserchirurgie	32
10	Ablation und Exzision	33
10.1	Behandlung oberflächlicher peritonealer Herde	33
11	Tief infiltrierende Endometriose	34
12	Endometriose und Infertilität	35
12.1	Prävalenz von Endometriose bei Frauen mit Infertilität	36
12.2	Schwere Endometriose	36
12.3	Milde Endometriose und Infertilität	36
12.4	Genetische Prädispositionen.....	36
12.5	Autoimmunologische Reaktion.....	38
12.6	Beeinträchtigung der Spermien	40
12.7	Toxischer Einfluss auf den Embryo?.....	40

12.8 Syndrom des luteinisierten unruptierten Follikels (LUF)	41
12.9 Prolaktin	41
13 Diskussion.....	42
14 Literaturverzeichnis.....	44

Glossar und Abkürzungen

IL-1	Interleukin 1
IFN- γ	Gammainterferon
TNF	Tumornekrosefaktor
PGF 2/2 α /E2	Prostaglandin 2/2 α /E2
rASM	revised American Society for reproductive Medicine
EFI	Endometriosis Fertility Index
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
COX 2 Inhibitor	Cyclooxygenase 2 Inhibitor
MPA	Medroxyprogesteron
HDL	High Density Lipoproteine
SHBG	Sexualhormon bindendes Globuli
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
LH	Luteinisierendes Hormon
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
LHRH	Luteinisierendes Hormon releasing Hormon
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
ELISA	Enzyme-linked Immunsorbentassay
PRL	Prolaktin
TRH	Thyreotropin Releasing Homone

1 Endometriose

Endometriose ist eine der häufigsten gynäkologischen Erkrankungen weltweit, mindestens 10 % der Frauen im gebärfähigen Alter sind davon betroffen.

Es handelt sich dabei um eine benigne Krankheit, die durch das Vorkommen von endometrialem Gewebe außerhalb des Uterus charakterisiert ist. Typischerweise kann es zu Manifestationen an den Tuben, im Ovar, im Bauchraum, an Blase oder Darm kommen, selten im Bereich von Nabel, Vagina, Vulva, Lunge und Gehirn.[1] Leitsymptome der Erkrankung sind:

1. Schmerzen beim Geschlechtsverkehr
2. Schmerzen während der Periode, mit steigender Progredienz
3. Diffuse, ziehende, dumpfe oder drückende Schmerzen, unabhängig von der Periode
4. Schmerzen beim Wasserlassen und/oder der Defäkation
5. Blutabgang aus Blase oder Darm während der Periode

Des Weiteren kann es zu Vernarbungen und Adhäsionen des angrenzenden Gewebes kommen, was starke Schmerzen verursachen kann. Diese Adhäsionen können die Funktion des Organs so stark einschränken, dass dies zum Verlust des Organs führen kann.

Endometriose wurde erstmals vor über 300 Jahren als „peritoneale Geschwüre“ beschrieben, die auf der Oberfläche der Blase, des Darms und des Uterus gefunden wurden. Im 18. Jahrhundert schilderten Ärzte dann zunächst einen Zusammenhang zwischen Vernarbungen, Gewebe-Schädigungen und Unterbauchschmerzen, aber erst im 19. Jahrhundert konnte mit dem Fortschritt der mikroskopischen Technik das Wachstum von ektopem endometrialem Gewebe identifiziert werden [2, 3].

2 Entstehungstheorien der Endometriose

Da die Wissenschaft die genaue Ursache der Erkrankung noch nicht gefunden hat, gibt es verschiedene Entstehungstheorien.

2.1 Implantationstheorie von Sampson

Diese Theorie besagt, der Ursprung der Endometriose wäre immer Endometriumgewebe, und dieses könne sich über folgende Wege verbreiten:

1. Per continuitatem, z. B. in der Uterusmuskulatur, der Muskulatur der Zervix oder der Tube
2. Durch retrograde Menstruation über die Tube
3. Über Gefäßsysteme wie Blutbahn oder Lymphwege
4. Durch schwere mechanische Übertragung bei operativen Eingriffen.

Erhöht wird das Risiko bei Frauen mit verstärkter Regelblutung und damit vermehrtem Blutvorkommen im Bauch, des Weiteren ist eine verstärkte Gebärmutterperistaltik und der dadurch entstehende höhere Druck im Uterus für einen vermehrten Rückfluss ins Peritoneum verantwortlich.[4, 5]

Auch bei Patientinnen mit einer Hymenatrasie und dadurch entstehender retrograder Menstruation konnte Endometriose nachgewiesen werden.

2.2 Metaplasietheorie

Die Implantationstheorie erklärt nicht das Vorkommen von Endometriumherden außerhalb des kleinen Beckens z. B. in Lunge, Gelenken oder in sehr seltenen Fällen beim Mann.

Die Metaplasietheorie besagt, dass Zölomepithel durch verschiedene Faktoren irritiert wird und pluripotente Zölomzellen in Endometriumgewebe umgewandelt werden soll.

Dies spricht für Frauen mit Endometriose, die am Mayr-Rokitansky-Küster-Hausen-Syndrom leiden, das heißt sie besitzen nur eine rudimentäre Gebärmutter mit einer nicht funktionellen Schleimhaut und tritt bei Männern auf, die mit hohen Östrogendosen behandelt wurden.[5]

2.3 Induktionstheorie

Diese Theorie stellt eine Kombination aus der Implantationstheorie und der Metaplasietheorie dar.

Durch retrograde Menstruation wird das Mesothel zur Bildung und Implantation von endometrialen Zellen stimuliert.[5]

2.4 Genetik

Es konnten signifikante Veränderungen in der Expression der Gene beobachtet werden, ein kausaler Zusammenhang ist allerdings noch nicht bewiesen.

Bei familiärer Häufigkeit ist ein erhöhter Schweregrad der Endometriose festgestellt worden. Berücksichtigt man alle Schweregrade der Endometriose, weist die Schwester einer erkrankten Patientin gegenüber der Normalpopulation ein 2- bis 9-fach erhöhtes Risiko auf, an Endometriose zu erkranken. Berücksichtigt man nur Frauen mit schwerer Endometriose, ist das Risiko 15-fach höher.

Es werden vermehrt Hox-Gene bei Frauen mit Endometriose exprimiert, weibliche Verwandte ersten Grades von Frauen mit schwerer Endometriose haben gegenüber Verwandten gesunder Frauen ein deutlich höheres Risiko, ebenfalls an Endometriose zu erkranken.[6]

2.5 Umweltgifte

Möglicherweise sind „Umweltöstrogene“ (endokrine Disruptoren), sowie Schadstoffe und Chemikalien des täglichen Lebens an der Entstehung beteiligt.

In Tierexperimenten konnte mittels Protonen-Ganzkörperbestrahlung, Dioxinen, verschiedenen Chemikalien wie z. B. Kosmetika, Nagelpolituren etc. das Wachstum von Endometriumherden induziert werden.[7]

Des Weiteren führt eine hohe Dioxinbelastung zu erhöhtem Risiko, Endometriumherde zu entwickeln.

2.6 Immunologische Ursachen

Man vermutet eine gestörte Funktion der natural killer cells, die das retrograd menstruierte Blut und dadurch entstandenes Endometriumgewebe nicht mehr abbauen.

Wachstumsfaktoren und Zytokine, die von Makrophagen im Peritoneum abgegeben werden, fördern das Wachstum von Endometrioseherden. Dies wird durch eine erhöhte Zellzahl von immunkompetenten Zellen im Peritoneum verstärkt. Auch die zellvermittelte und humorale Immunität ist bei Endometriosepatienten verändert.[5]

2.7 Tissue Repair and Injury Theory

Es kommt zu minimalen Verletzungen der Gebärmuttermuskulatur, welche auf eine gesteigerte Peristaltik zurückzuführen ist. Beim Versuch diese Verletzungen zu reparieren, werden Östrogene freigesetzt, was wiederum die Peristaltik des Uterus erhöht.

Eine gesteigerte Peristaltik des Uterus wie auch eine erhöhte Östrogenkonzentration konnte bei Endometriosepatientinnen nachgewiesen werden.[9]

2.8 Konzept der Fehlfunktion des vegetativen Nervensystems

Dieses besagt wiederum, dass die gesteigerte Peristaltik des Uterus auf einer Störung des vegetativen Nervensystems beruht. Es konnte nachgewiesen werden, dass Prostaglandin F_{2a}, welches die Uterusperistaltik fördert, höher ist, währenddessen Prostazyklin erniedrigt ist. Daher nimmt man einen positiven Feedback-Mechanismus zwischen Prostaglandinungleichgewicht, vegetativer Störung und uteriner Hyperaktivität an.[9]

2.9 Aromatase-Konzept

Hormonelle Veränderungen begünstigen Zellproliferation, -migration, Blutgefäßneubildung und Invasivität.

Es wird vermutet, dass die Aromatasekonzentration in den Zellen erhöht ist, die zu einer verstärkten Östrogenbildung führt und dadurch vermehrt Prostaglandin E2 produziert wird.

3 Morphologie

Die Diagnose der Endometriose bleibt bis heute ein schwieriges Unterfangen. Leicht sind die Symptome mit anderen benignen oder nicht benignen gynäkologischen Erkrankungen zu verwechseln.

3.1 Makroskopische Erscheinung

Das makroskopische Erscheinungsbild der endometrischen Läsion präsentiert sich häufig durch klare, rötliche oder bläuliche Zysten oder Knoten in der Vagina oder Zervix.

Makroskopische Untersuchungen sind aber trotzdem häufig fehlerhaft und können die histologische Bestätigung nicht ersetzen, auch wenn man in seltenen Fällen die Läsion zum Zeitpunkt der Menstruation bluten sieht.

Durch Palpation kann man Verhärtungen am uterosacralen Ligament oder Knoten im Douglas-Raum diagnostizieren. Endometriose kann des Weiteren große Zysten innerhalb der Ovarien bilden, die auch palpitiert werden können.

Verklebungen oder Verwachsungen des Uterus, sowie Immobilisation der Ovarien sind ein weiterer Hinweis auf die Diagnose Endometriose. Ist die Blase oder der Darm betroffen, so muss eine Zystoskopie bzw. Rectosigmoidoskopie durchgeführt werden. Untersuchungen mittels Ultraschall können weitere Lokalisationen bestimmen, aber hämorrhagische funktionelle Zysten der Ovarien können das gleiche sonografische Bild liefern. Auch wenn die Sonografie eine Spezifität von 90 % aufweist, ist ein operativer Eingriff zur genauen Diagnosestellung vonnöten.[11]

Für die Diagnose im Peritoneum ist die Laparoskopie die geeignete Methode. Das Erscheinungsbild der Endometrioseherde ist vielfältig:

Neben den klassischen schwarzen Herden können rote, gelbe, weiße, blaue und braune Herde entstehen. Jansen und Russel haben auch nicht pigmentierte Endometriose und nicht hämorrhagische Läsionen beschrieben.

Auch das Wachstum kann unterschiedlich verlaufen: Polypöses oder papilläres Wachstum im Gegensatz zu offenen Läsionen oder tief infiltrierendem Wachstum.

Dieses große Spektrum an makroskopischen Erscheinungsbildern verleitet zu Fehldiagnosen, weil eine Ähnlichkeit zu anderen Erkrankungen des Peritoneums gegeben ist. Hämangiome, erweiterte Gefäße oder hämorrhagische funktionelle Zysten sowie Residuen vorhergehender Operationen wären einige Beispiele dafür. Deswegen sind weitere Untersuchungen nötig; der von Semm entwickelte „Thermocolour Test“ färbt braune und rote Läsionen in Schwarze und ermöglicht gleichzeitig Diagnose und Therapie durch Thermokoagulation. Bei diesem Vorgehen sind allerdings hämorrhagische Residuen zu beachten, die eventuell zu einer falsch positiven Annahme führen, da es sich um Residuen anderer Herkunft handeln könnte. Um dies zu vermeiden, versuchten Bühler et al. durch zytologische Abstriche Gewissheit über die Art der Zelle zu gewinnen, was mit einer Sensitivität von 79 % gelang.

Trotzdem ist eine histologische Bestätigung notwendig, weil nur der mikroskopische Nachweis der betroffenen Zellen die Diagnose 100-prozentig bestätigen kann.[12]

3.2 Mikroskopische Erscheinung

Endometrisches Gewebe entsteht aus dem eutopischen Endometriumgewebe des Uterus. Dieses ist aufgebaut durch a.) eine epitheliale Komponente, welche aus den Drüsen und dem Oberflächenepithel besteht und b.) den mesenchymalen Stromazellen. Beide Zelltypen sind pluripotent und durchlaufen verschiedene Stadien, die z. B. durch endogene und exogene Hormone impliziert werden können.

Morphologische Veränderungen während des 28-Tage-Zyklus wurden von mehreren Autoren beschrieben. Noyes et al. hatte schon früh dargelegt, wie man Endometrium histologisch datieren kann, seine Arbeiten sind bis heute der Goldstandard.

Während der frühen proliferativen Phase ist das Endometrium niedrig, hat wenige flache Drüsen und ein schmales Oberflächenepithel, die Epithelzellen hingegen sind niedrig-palisadenförmig mit einem kleinen ovalen Zellkern. Das Stroma ist spindelförmig und bildet ein loses Netzwerk von ähnlichen, wenig differenzierten Zellen. In weiterer Folge verändert sich die Morphologie der Zellen wegen des erhöhten Östrogenspiegels durch ein Stromaödem und schnell wachsende Drüsenzellen, die sich zu winden beginnen. Die Epithelialzellen werden groß-palisadenförmig und man kann eine erhöhte Mitoseaktivität beobachten.

In der Spätphase kann man eine Regression des Stromaödems, welche durch den erniedrigten Östrogenspiegel verursacht wird und ein weiteres Wachstum der Drüsen beobachten. Die Epithelialzellen beginnen sich aufzutürmen, weisen Zellkerne in unterschiedlichen Stadien auf und das Verhältnis Zellkern zu Zytoplasma verschiebt sich in Richtung Zytoplasma.

Es wurde entdeckt, dass ektopisches und eutopisches Endometrium sich nicht, wie zuerst angenommen, gleich dem uterinen Endometrium verändert. Nur hochdifferenzierte Herde mit proliferativer Aktivität weisen ähnliche zyklische Veränderungen wie das uterine Endometrium auf.

Demgegenüber zeigt die Hälfte der Herde, vor allem endometriale Zysten der Ovarien, die nur schwach differenziert sind, wenige bis gar keine morphologischen Veränderungen, die durch die zyklische hormonelle Veränderung hervorgerufen werden sollten. Es konnten aber degenerative und regressive Veränderungen in diesen Herden gefunden werden.

Die Studie untersuchte 92 Fälle, dies ergab Folgendes:

1. Das uterine Endometrium zeigte sich in allen Phasen des Zyklus dem Stadium entsprechend.
2. Im Gegensatz dazu zeigten endometriale Herde eine gute Differenzierung in nur 14 von 32 Implantaten, die biopsiert wurden. Ein Drittel erwies sich als eindeutig nicht dem Zyklus entsprechend und eher etwas langsamer, zehn andere zeigten unterschiedliche Differenzierungsgrade im gleichen Biopsat; dadurch wurde das Datieren unmöglich.
3. In acht Implantaten wurden schwach differenzierte Drüsen gefunden, die eine autonome Proliferation ohne Zusammenhang zum hormonellen Zyklus aufwiesen.

4. In 24 von 60 Biopsaten konnte man endometriale Herde mit hochdifferenzierten Zellen mit hormoneller Abhängigkeit finden. 23 Herde waren gemischt und 13 Herde niedrig differenziert, ohne Zeichen endokriner Modulation.[13]

3.3 Charakterisierung und Proliferationsmarker

Um weitere Untersuchungen durchzuführen, ob Endometrium und Endometrioseherde gleichsam reagieren, wurden histochemische Faktoren eingesetzt.

Es wurde angenommen, dass endogenes Progesteron in diesen eher morphologische Veränderungen hervorruft als Östrogen, Glykogen, Säure und/oder neutrale Polysaccharide, doch es konnten keine Unterschiede festgestellt werden.

Darum geht man davon aus, dass endometrisches Gewebe sowohl auf Östrogene als auch auf Gestagene anspricht. Der Metabolismus von Östron zeigt deutliche Unterschiede in endometrischem und uterinem Gewebe während der proliferativen und sekretorischen Phase, wobei im eutopischen Gewebe höhere Konzentrationen erreicht wurden als im ektopischen.

Vhiko konnte eine niedrigere Aktivität von 17 β -hydroxysteroid-Dehydrogenase in Endometrioseherden nachweisen als in uterinem Endometrium.

Außerdem konnte unterschiedliche Vaskularisation und Mitoseaktivität in makroskopisch unterschiedlichen peritonealen Herden nachgewiesen werden.

Nisolle et al. konnten nachweisen, dass rote Herde sehr aktiv sind und eine frühe Stufe der Implantation repräsentieren, schwarze und braune Herde hingegen inaktiv und regressiv bleiben.

In den frühen und proliferierenden Herden wurde außerdem Prokollagen II gefunden, was auf eine Invasion der extrazellulären Matrix hinweist. Trotzdem bleibt die Basalmembran intakt, und eine Malignität ist nur in sehr seltenen Fällen nachweisbar.[14]

3.4 Morphologie der Läsionen

3.4.1 Schwarze Herde

Die schwarzen endometrischen Herde entstehen aus Blutungen und Resten von Blutbestandteilen, welche die typische braun-schwärzliche Farbe verursachen. Sie bestehen aus Drüsen, Stroma und intraluminalem Debris.

Die Menstruationsblutung aus einem endometrischen Herd verursacht in der Folge eine Entzündung, wodurch Vernarbungen entstehen, die wiederum den Herd umschließen; daraus resultiert die schwarz-blaue Färbung. Diese kann verschwinden, wenn der Entzündungsprozess die Endometriumzellen obliteriert oder devaskularisiert. In diesem Falle bildet sich weiße Plaque des alten Kollagens aus dem alten Herd. Narbenbildung rund um den Herd wird auch häufig gefunden; diese Narben können das Peritoneum „verzerren“ oder zu Adhäsionen führen.

3.4.2 Nicht pigmentierte endometrische Herde

3.4.2.1 Rote Herde

a.) Flammend rote Herde

Diese Herde findet man häufig am Ligamentum latum oder am uterosacralen Ligament. Histologisch erkennt man aktive Endometrioseherde, die von Stroma umgeben sind.

b.) Vermehrtes Vorkommen von Drüsen am Peritoneum, die aufgrund ihrer Farbe der Konsistenz der mukosalen Oberfläche des Endometriums sehr ähnlich erscheinen.

Durch Biopsien konnte herausgefunden werden, dass diese Drüsen sehr aktiv und meistens synchron zum eutopen Endometrium sind.

c.) Gebiete mit petechialem Peritoneum oder Hypervaskularisation

Diese petechialen Läsionen entstehen durch Manipulation oder Hypervaskularisation des Peritoneums.

Meist sind davon die Blase und das Ligamentum latum betroffen, histologisch sieht man viele rote Blutzellen, Endometriumdrüsen hingegen sind sehr selten.

3.4.2.2 Weiße Herde

- a.) Vernarbungen des Peritoneums, die oft verdickt und/oder erhaben erscheinen. Histologisch können diese Herde umgeben sein von retroperitonealen glandulären Strukturen und Stroma mit fibrotischem Gewebe.
- b.) Subovarische Adhärenzen oder Adhäsionen zwischen den Ovarien und dem Peritoneum der Fossa ovarica, die verschieden von Adhäsionen vorhergegangener Salpingitiden oder einer Peritonitis sind.
- c.) Gelb-braune Läsionen, auch als Cafe-au-lait Flecken bekannt, ähneln histologisch den Vernarbungen, nur können in diesen Hämosiderinpigmente gefunden werden, welche dieses typische Erscheinungsbild verursachen.
- d.) Zirkuläre peritoneale Defekte.

4 Peritoneales Umfeld bei Endometriosis

Durch das ektopische Endometrium im Peritoneum kommt es auch zu Veränderungen des peritonealen Umfelds, die sich in der peritonealen Flüssigkeit widerspiegeln.

Anfänglich wurde nur das peritoneale Flüssigkeitsvolumen wie auch der Steroidlevel in Bezug auf den Zyklus untersucht, doch verbesserte Forschungsmöglichkeiten haben ein besseres Verständnis ermöglicht, wie und warum eutopisches und ektopisches Endometrium wachsen.

4.1 Physiologie der peritonealen Flüssigkeit

4.1.1 Peritoneales Flüssigkeitsvolumen

Das Peritoneum ist eine feuchte, glatt-seröse Membran, welche die Bauchhöhle auskleidet. Normalerweise befinden sich dort keine Flüssigkeiten außer einem dünnen serösen Film, der die Oberfläche feucht hält. Bei Frauen kommt es monatlich zu einem retrograden Rückfluss des Menstruationsblutes durch die Tuben. Histologisch besteht das Peritoneum aus einer dünnen Schicht losem Bindegewebe, welches von einer Schicht Mesotholium umhüllt wird.

Schon Novak beobachtete 1922, dass sich die Flüssigkeitsmenge im Douglas-Raum im Laufe des Zyklus ändert.

Vor der Ovulation beträgt sie 0,8 ml, während der Ovulation 18,7 ml, danach fällt sie in der späten sekretorischen Phase wieder auf 5,4 ml ab. Frauen, die Kontrazeptiva verwenden, haben ein kleines, zyklusunabhängiges Flüssigkeitsvolumen.

Das Blut, welches durch retrograde Menstruation in das Peritoneum gelangt, beträgt ca. 1–2 ml innerhalb von 24 Stunden, es macht also keinen großen Unterschied.

Die Tatsache, dass Frauen ohne funktionellem ovariellen Gewebe sowie auch Männer verglichen mit ovulierenden Frauen eine kleine Menge peritonealer Flüssigkeit aufweisen, birgt den Verdacht, dass ein hormoneller Einfluss auf die Permeabilität der Gewebe besteht. Dieser wurde auch gefunden: Eine zyklusbedingte Abhängigkeit zwischen der Flüssigkeitsmenge im Peritoneum und dem Östradiollevel im Serum und der Flüssigkeit.[15]

Dies kann ein Beweis für den Einfluss des Östradiols auf die Permeabilität der Gefäße und der peritonealen Membranen sein, die zu einer Volumenänderung schon vor der Ovulation führen kann. Vasoaktive Substanzen wie Histamin oder Prostaglandine spielen möglicherweise auch eine Rolle.

Weiters können Flüssigkeiten des Peritoneums, welche aus den Ovarien stammen, durch Exsudation der ovariellen Kapillaren, durch Ex- oder Transsudation des Ovars vor dem Eisprung oder durch das Austreten von Flüssigkeiten während des Eisprungs entstehen.

4.2 Zelluläre Komponenten der peritonealen Flüssigkeit

Die Hauptbestandteile der peritonealen Flüssigkeit sind: Leukozyten, Mesothelzellen und endometrisches Gewebe.

Normalerweise sind $2,6 \cdot 10^6$ Leukozyten/ml nachweisbar, von denen 85 % Makrophagen sind. Diese spielen eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der Homöostasis, der Phagozytose und durch ihre sekretorischen Produkte bei inflammatorischen oder immunologischen Prozessen sowie bei der Umwandlung von Gewebe oder auch bei Wundheilung, Zellwachstum oder Zelltod.

Des Weiteren können Makrophagen spezifische Substanzen produzieren, die zu einer Proliferation von Monozyten im Knochenmark führen, die, nachdem sie das Peritoneum erreicht haben, „Entzündungsmakrophagen“ genannt werden. Nachdem diese durch Lymphokine aktiviert worden sind, können sie den T-Zellen Antigene präsentieren und haben somit mikrozytische und tumorzytische Aktivität.

Man konnte eine erhöhte Anzahl von Makrophagen bei infertilen Patienten mit Endometriose verglichen mit infertilen Patienten ohne Endometriose finden. Auch in den Eileitern wurde eine erhöhte Anzahl von Makrophagen bei Patienten mit Endometriose nachgewiesen. Es wird vermutet, dass die Infertilität möglicherweise in Zusammenhang mit erhöhter Phagozytose der Spermatozoen im Eileiter und Peritoneum steht.[16]

Halme et al. veröffentlichten eine Serie, bei der man die peritonealen Makrophagen bei Endometriosepatienten beobachtete; bei fertilen Patientinnen mit offenen Eileitern konnte eine erhöhte Konzentration von Makrophagen während der Menstruation festgestellt werden, die sich etwas verringerte und den Rest des Zyklus stabil blieb. Demgegenüber wiesen infertile Patientinnen mit verschlossenen Eileitern eine geringere Konzentration von Makrophagen auf, verglichen mit fertilen Kontrollgruppen und infertilen Patientinnen mit Endometriose. Dies lässt den Rückschluss zu, dass sich die Makrophagen durch das retrograde Menstruationsblut „angezogen“ fühlen.

Auch konnten erhöhte Konzentrationen von Phosphatase und neutraler Protease in der peritonealen Flüssigkeit der Endometriosepatientinnen festgestellt werden. Die Makrophagen dieser Patientinnen, speziell größere Makrophagen, sezernierten vermehrt saure Phosphatase.

Sie schlossen darauf zurück, dass die Makrophagen der Patientinnen mit Endometriose, welche zur Phagozytose von Gameten aktivierende Substanzen in ihr Umfeld abgeben, sich in einem aktivierteren Zustand befinden.[17]

Es wurde eine erhöhte Phagozytose von Spermatozoen in vitro bei Patientinnen mit Endometriose dokumentiert, was aber Awadalla et al. nicht bestätigen konnten, die eine weitere Studie mit Fertilen und Infertilen mit und ohne Endometriose durchführten. Möglicherweise ist die Wahl der Kontrollgruppe der Grund der unterschiedlichen Ergebnisse.

Zeller et al. fand heraus, dass nicht nur peritoneale Makrophagen, sondern auch peritoneale Monozyten eine erhöhte Aktivität aufwiesen, außerdem eine erhöhte Erythrophagozytose in vitro.[18]

Ein weiteres Indiz für die aktivierten Makrophagen konnte gefunden werden, nämlich Interleukin 1, welches bei Endometriosepatientinnen nachgewiesen werden konnte. Die IL-1-Konzentration in der peritonealen Flüssigkeit und in vitro unterschied sich bei 49 Patienten mit und 73 Patienten ohne Endometriose nicht. Beide Gruppen waren infertil.[19]

Die erhöhte Anzahl von Makrophagen muss nicht zwingend mit Endometriose zusammenhängen, wahrscheinlicher aber mit Infertilität durch endokrinologische oder mechanische Störungen.

Ziemlich sicher beeinflussen die Veränderungen der peritonealen Umgebung/ Flüssigkeiten, die Makrophagen und deren Sekretionsprodukte die Aufnahme des Ovums. In fortgeschrittenen Stadien der Endometriose sind die Störungen der Implantation durch Adhäsionen offensichtlich.

Es konnten eine erhöhte Phagozytose von Spermatozoen durch Makrophagen des Eileiters und des intraabdominellen Abdomens und eine daraus folgende verminderte Fertilitationsrate bei Frauen mit Endometriose beobachtet werden.

Suginami demonstrierte, dass zum Unterschied zu peritonealen Flüssigkeiten der Kontrollgruppen peritoneale Flüssigkeiten von Patienten mit Endometriose die Einnistung des Ovums durch Fimbriae der Eileiter bei in In-vitro-Versuchen mit Goldhamstern verhindert wurde.

Nachdem keine signifikanten Unterschiede der Phagozyoseaktivität der Makrophagen bei Endometriosepatientinnen gegen die Kontrollgruppen gefunden wurden, ist man sich deren Rolle im Rahmen der Infertilität der Endometriose unsicher. Andererseits konnte man bei unfruchtbaren Paaren, bei denen subfertile Samen und Endometriose gleichzeitig auftreten, erhöhte Phagozytose von Makrophagen, die eine gesteigerte Aktivität aufwiesen, nachweisen, und so zu dem Schluss kommen, dass die Anzahl der Samen ein notwendiges Minimum, welches zur Befruchtung notwendig ist, unterschreitet.

Es ist bekannt, dass Sekretionsprodukte von Makrophagen in aktiviertem Zustand Spermatozoen, Oozyten und frühe Embryos angreifen können. Peritoneale Flüssigkeiten hemmen die Penetration von Spermien des Ovums beim Hamster

oder der Maus, hingegen hat durch Hitze inaktivierte peritoneale Flüssigkeit keinen Effekt.

Purifizierte Zytokine (IF γ) und Tumor-Nekrosis-Faktor beeinflussten auch die Spermienaktivität, beobachtet bei künstlicher Befruchtung eines Hamsterovums. Humanes rekombinates TNF hatte keinen Einfluss auf menschliche Spermien sowie die künstliche Befruchtung des Hamsterovums oder die frühembryonische Entwicklung.

Eine positive Auswirkung der Überlebensfähigkeit und Beweglichkeit der Spermien durch peritoneale Flüssigkeit konnte nachgewiesen werden, die Meinungen, ob sie dieselben negativ beeinflussen, gehen aber auseinander.

Soldati et al. zeigten, dass humane peritoneale Flüssigkeiten einen hitze-resistenten, lipiden Bestandteil haben, welcher die rasche Immobilisation der Spermatozoen auslöst und dadurch akrosome Reaktion begünstigt. Den gegenteiligen Effekt haben TNF und IFN, nämlich die Verlangsamung der Spermien, was sie zu einem leichtern Ziel der Makrophagen macht.

Abschließend kann man sagen, dass peritoneale Flüssigkeiten von Endometriosepatientinnen wahrscheinlich einen negativen Effekt auf die Spermatozoen und die Implantationen des Embryos haben. Die erhöhte Anzahl von Makrophagen und deren gesteigerte Aktivität können die Fertilisation einerseits durch Phagozytose, andererseits durch ihre Sekretionsprodukte negativ beeinflussen, speziell bei Paaren, bei denen der Mann subfertil ist.

4.2.1 Prostaglandine

Das befruchtete Ei wird durch die Zilien durch den Eileiter fortbewegt. Dies resultiert aus dem Zusammenspiel adrenerger Innervation, ovarieller Steroide und der Kontraktilität des Eileiters. Prostaglandine spielen hier eine wesentliche Rolle. Endometriosepatienten produzieren Prostaglandine entweder über endometrische Läsionen oder Makrophagen. De Leon et al. wiesen nach, dass Peritoneum mit endometrischen Läsionen deutlich mehr PGF 2α und PGF 2 sezerniert als Gesundes.

Bei einem In-vitro-Versuch, bei dem die PGF-Konzentration von Endometrium, endometrischen Läsionen und Peritoneum untersucht wurde, stellte sich heraus, dass endometrische Läsionen signifikant mehr PGF produzieren als Peritoneum. Endometrium wiederum hatte die fünffache Kapazität zur PGF-Produktion als

endometrische Läsionen. Auch unterschieden sich die verschiedenen Arten von endometrischen Läsionen.

In peritonealen Flüssigkeiten von Endometriosepatienten konnten erhöhte Konzentrationen von 6-keto-PGF_{1a} und TxB₂ im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Der Verdacht liegt nahe, dass Prostaglandine den Transport durch die Eileiter beeinflussen, was wiederum den Zeitpunkt des Einnistens des befruchteten Ovums im Uterus so verzögert, dass es zu keiner Implantation kommt, was eine Ursache von Infertilität sein könnte. Dazu passend wurden erhöhte Werte von PGF_{2α} und PGF_{e2} bei Patienten mit Endometriose nachgewiesen.

Zusammenfassend ist sich die Literatur uneins, inwiefern Prostaglandine in peritonealen Flüssigkeiten von Endometriosepatienten eine Rolle spielen, was möglicherweise auf die unterschiedlichen Messmethoden, Patientengruppen oder mit Blut verunreinigte peritoneale Flüssigkeit zurückzuführen ist. Mikroskopische endometrische Läsionen können den Prostaglandinspiegel unter anderem auch in der Kontrollgruppe in die Höhe treiben.[20]

5 Dysmenorrhoe

Eines der Leitsymptome der Endometriose ist die Dysmenorrhö, deren Ursache bis heute nicht ganz geklärt ist.

Unter Dysmenorrhoe versteht man eine stark schmerzhaft Menstruationsblutung. Es sind vor allem Beschwerden wie krampfartige Unterbauchschmerzen, Übelkeit und Kreislaufstörungen vorhanden, die vor Einsetzen der Blutung beginnen und am 1. und 2. Zyklustag am stärksten sind.

Es gibt zwei verschiedenen Arten der Dysmenorrhoe, erstens die primäre, die seit der Menarche besteht, zweitens die sekundäre oder erworbene Dysmenorrhoe.

5.1 Ätiologie und Pathogenese

Bei der primären Dysmenorrhoe sind möglicherweise anatomische Ursachen wie ausgeprägte Uterus- bzw. Genitalhyperplasien, Lageanomalien des Uterus oder Uterusfehlbildungen die Ursache.

Badaway et al. konnten eine vermehrte intraperitoneale Sekretion von Prostaglandin F_{2α} feststellen, die eine Erhöhung der Kontraktionsbereitschaft des Myometriums und der muskulären Anteile der Tuben bewirkt, was Schmerzen verursachen könnte. Auch der Abfall des Serumprogesteronspiegels in der späten Lutealphase scheint von großer Bedeutung für die Freisetzung von Phospholipase A₂ zu sein, die aus Arachidonsäure synthetisiert wird und aus der wiederum die Prostaglandine E₂ und F_{2α} entstehen.

Neben organischen Ursachen können psychische Ursachen eine große Rolle spielen, z. B. unerfüllter Kinderwunsch oder Probleme in der Pubertät.

Für die sekundäre Dysmenorrhoe ist die Endometriose mit ihren unterschiedlichen Erscheinungsformen die Hauptursache, wie auch andere somatische Störungen. Weiters können Entzündungen des Uterus und der Ovarien, Myome, Stenosen des Zervixkanals nach Operationen oder Entzündungen, ein liegendes Intrauterin-pessar oder eine Polyposis des Endometriums ursächlich sein.

5.2 Symptome

Unter anderem können auftreten:

Krämpfe, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Beinschmerzen, Schwäche, Schwindel, Diarrhö, Bauchschmerzen, Flush-Symptomatik, Schlafstörungen, generalisierte Schmerzsymptomatik, Depression, Gereiztheit, Nervosität.

5.3 Diagnostik

An erster Stelle steht eine ausführliche Anamnese, es folgt eine gynäkologische Untersuchung. Zur weiteren Abklärung können Ultraschall (rektal oder abdominal) oder operative Eingriffe wie z. B. die Laparoskopie eingesetzt werden. Oft stellt sich die Abgrenzung zum prämenstruellen Syndrom als schwierig dar.

5.4 Therapie der primären Dysmenorrhoe

Nachdem die primäre Dysmenorrhoe des Öfteren als einzelnes Krankheitsbild auftritt, lässt sie sich gut mit physikalischen und traditionellen Therapiemaßnahmen behandeln: leichte Analgetika, Entspannungstechniken und Akupunktur wie auch Vitamin B₁ (100 mg/täglich). Ist die Ursache psychogen

bedingt, erzielt man gute Erfolge mit Psychotherapie oder autogenem Training. Des Weiteren lindern Wärme oder auch Bewegung (Walking), Hydrotherapie und Gymnastik die Beschwerden.[21]

Medikamentös lässt sich die Erkrankung mit NSAR's und Kontrazeptiva behandeln.

Kaupilla et al. verglichen Acetylsalicylsäure, Indomethacin und Tofenaminsäure mit einem Placebo. Die Gruppen hatten keine unterschiedlichen prämenstrualen Schmerzen. Tofenaminsäure linderte die Schmerzen während der Menstruation besser als das Placebo, Indomethacin und Acetylsalicylsäure hingegen zeigten keine Wirkung.

6 Stadieneinteilung der Endometriose

Es gibt verschiedene Klassifikationen, die Endometriose beschreiben. Die heutzutage bedeutendste ist die der American Society for Reproductive Medicine, rASM, früher AFS-Stadieneinteilung genannt.

6.1 American Society for Reproductive Medicine

Eingeteilt wird die Erkrankung nach einem Punktesystem, von leichter bis schwerer Endometriose (I-IV), zusätzlich wird die Aktivität der Herde durch Beurteilung der makroskopischen Herde eingeteilt.

Beschrieben werden die pathologischen Läsionen anhand einer standardisierten Tabelle, die Rückschlüsse zur weiteren Behandlung und Möglichkeiten einer Schwangerschaft zulässt. Der Score wird mittels Punkten erstellt, die durch einen standardisierten Fragebogen ermittelt werden. Sie erfasst allerdings als Lokalisation nur den Unterbauch, dafür werden Folgeschäden wie z. B. Verwachsungen berücksichtigt.

6.2 Enzian-Score

Hier wird vor allem die tief infiltrierende Endometriose mit den typischen retroperitonealen Manifestationen berücksichtigt. Sie soll eine Ergänzung zum

gängigen rAFS-System sein; zusätzlich zu den (an die Onkologie angelehnten) vier Schweregraden werden 3 Raumachsen zur besseren räumlichen Darstellung angegeben.

Entstanden ist der Enzian-Score auf der Basis eines Expertenmeetings der Villacher Endometriosearbeitsgruppe aufgrund einer Arbeitssitzung der Stiftung Endometrioseforschung Deutschland in Kärnten 2002 und 2003. Der AFS-Score ist der am weitesten verbreitete Score und wird in der internationalen Literatur am häufigsten angewandt.

Die Ergebnisse der wissenschaftlichen Beurteilung haben allerdings eine Reihe von kritischen Fragen aufgeworfen, die auch in den revidierten Fassungen nicht gelöst wurden. Die Veröffentlichung verschiedener Publikationen warf weitere kritische Fragen auf.

Häufig kritisiert wurde das Fehlen der Möglichkeit der Erfassung von tief infiltrierender Endometriose mittels des rAFS-Scores.

Aus diesem Grund, nämlich der Unmöglichkeit einer Abbildung der tief infiltrierenden Endometriose, versuchte man, angelehnt an das TNM-Schema oder das FIGO-System, Endometriose in vier Schweregrade einzuteilen:

„Die Abgrenzung der Stadien ergibt sich aus der Ausdehnung der Erkrankung bezogen auf die Fläche und die Tiefe. Die weitere Unterteilung in die Subgruppen a, b und c ergibt sich aus der Lokalisation der Erkrankung. Die Untergruppe ‚a‘ beschreibt das vertikale Kompartiment des Douglas’schen Raumes, der Scheide und des Uterus. Die Untergruppe mit der Bezeichnung ‚b‘ umfasst das horizontale Kompartiment mit den Ligamenta sacrouterinae, den Parametrien bis hin zur Beckenwand, unter Bezugnahme auf die eventuelle Beteiligung der Ureteren. Die Untergruppe ‚c‘ bezieht sich auf das nach dorsal gerichtete vertikale Kompartiment des Septum rectovaginale und den daran anschließenden pararektalen Raum mit dem Rektum. Dabei wird das Ausmaß einer möglichen Sigma- oder Rektum-Stenose mit berücksichtigt. Es ergeben sich somit drei Raumachsen, die das ganze kleine Becken beschreiben.

Nach der räumlichen Darstellung, die auch Mehrfachnennungen zulässt, um komplexere Erkrankungen besser abbilden zu können, wurden verschiedene Level für den Schweregrad der Erkrankung erarbeitet.

Die Einteilung in vier verschiedene Level, wie sie in der Onkologie häufig angewandt wird, hat sich dabei angeboten und in der Praxis bewährt. Das

Stadium I beinhaltet sämtliche isolierten Endometrioseformationen zwischen Zervix und Septum rectovaginale unter 1 cm, das Stadium II die Ausdehnung nach kaudal, lateral oder dorsal größer als 1 cm, am Rektum unter 1 cm.

Stadium III beinhaltet die Tumorausdehnungen zwischen einem und drei Zentimeter am Rektum und die Beeinträchtigung der Funktion der benachbarten harnableitenden Organe, wenn die Ausdehnung bis zur Beckenwand reicht.

Stadium IV stellt das höchste Stadium dar, das den ausgedehnten Befall der vertikalen, dorsalen und horizontalen Kompartimente beschreibt.

Die Ausdehnung der Endometriose auf die Nachbarorgane wie die Blase und den internen Anteil der Ureteren im Unterschied zur externen Kompression durch die Beckenwandinfiltration werden gesondert mit einem eigenen Suffix und einem vorangestellten ‚F‘ als entfernte Manifestation beschrieben. Ebenso wird eine Infiltration des übrigen Darmes einschließlich des Appendix oder aber des Diaphragmas gesondert klassifiziert. Mehrfachnennungen sind vorgesehen und haben den Charakter einer umfassenden Beschreibung, sodass die Manifestation der Erkrankung nicht wie in einem Punktesystem lediglich quantitativ eingeteilt, sondern ein Schwerpunkt auf der qualitativen Beschreibung zu liegen kommt.“[23]

6.3 Endometriose Fertility Index

Dieser Index beurteilt die Beeinträchtigung einer Schwangerschaft durch Endometriose. Hier werden hauptsächlich anamnestische Daten zur Scorebildung verwendet.

Es werden Verletzungen der Tuben, Fimbriae und Ovarien in Mild, Moderate, Severe und Non-Functional eingeteilt und mittels eines Fragebogens dargestellt.

Tuben

- Mild: Leichte Verletzungen der Serosa der Eileiter.
- Moderate: Moderate Verletzungen der Serosa oder der Muskularis der Eileiter; mittelschwere Einschränkung der Beweglichkeit der Tuben.
- Severe: Fibrose der Eileiter und/oder milde/moderate Salpingitis isthmica nodosa; schwere Einschränkung der Beweglichkeit.
- Nonfunctional: Komplette Obstruktion der Tuben, extensive Fibrose oder Salpingitis isthmica nodosa.

Fimbrae

- Mild: Leichte Verletzungen der Fimbrae mit minimalen Narben.
- Moderate: Moderate Verletzungen der Fimbrae, mit leichter Narbenbildung, mäßiger Veränderung der fimbralen Strukturen und minimaler fimbraler Fibrose.
- Nonfunctional: Schwere Verletzungen der Fimbrae, mit extensiven Narben, völligem Verlust der Fimbrienarchitektur, komplette Okklusion der Tuben oder Hydrosalpinx.

Ovarien

- Mild: Normale oder fast normale Größe der Ovarien; minimale oder milde Verletzungen der ovariellen Serosa.
- Moderate: Ovarien sind bis zu einem Drittel geschrumpft; minimale oder leichte Verletzungen der ovariellen Serosa.
- Severe: Ovarien sind um zwei Drittel verkleinert; moderate Verletzungen der ovariellen Oberfläche.
- Nonfunctional: Ovarien fehlen, oder sind durch Adhäsionen dysfunctional.

Mehr als zwei Dekaden wurden Daten ermittelt, um infertilen Endometriosepatientinnen die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft vorauszusagen. Der EFI ist aber nur nützlich für Patientinnen mit vorangegangener Operation und lässt keine Aussage über den der Endometriose assoziierten Schmerz zu.

Historische Fakten wie Alter, Dauer der Infertilität und Schwangerschaftshistorie, halfen die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft zu prognostizieren. Diese wurden mithilfe von hystroskopisch ermittelten Daten erweitert:

- a.) die überarbeitete Version des EFI, Läsionen, Adhäsionen und Col-de-sac-scores
- b.) der prozentuelle Anteil von Adhäsionen der Ovarien und Tuben beidseitig
- c.) der intraoperative Vor- und Nachbehandlungsfunktionalscore.

Dieser Score wurde durch den Chirurgen für jede Tube, Fimbriae und Ovarien beidseitig ermittelt, wobei die Werte folgende Bedeutung haben: 0 = fehlend oder dysfunctional, 1, 2 und 3 = severe, moderate oder milde Dysfunktion, und 4 = normale Funktion.[24]

7 Therapiemöglichkeiten bei Endometriose

Endometriose präsentiert sich in verschiedensten Formen, die häufigsten davon sind Dysmenorrhoe, pelviner Schmerz, Dyspareunie und Infertilität. Durch das breite Erscheinungsbild ist eine Vielzahl von Behandlungsmöglichkeiten gegeben, die von chirurgischer oder medikamentöser Art sein können, und je nach Alter, Symptomen, Fertilität variiert werden müssen. Die optimale Behandlungsmöglichkeit ergibt sich aus der Abwägung von Nutzen, Nebeneffekten und Risiken.

Das häufigste Erscheinungsbild der Endometriose ist intraabdominell, womit eine exakte Diagnose entweder laparoskopisch oder durch eine Laparotomie gestellt wird. Hier ist vor allem die genaue Untersuchung des Operateurs wichtig, um das Ausmaß der Erkrankung zu bestimmen, das dann wieder Rückschlüsse auf die Behandlung zulässt.

Die meisten pigmentierten Arten der Endometriose sind charakteristisch, aber es gibt andere, nicht so eindeutige Läsionen, die vom Untersucher übersehen werden können.

Die nicht pigmentierten Läsionen werden häufiger übersehen, außerdem vermutete Murphy et al. das Vorkommen mikroskopischer Endometriose, nachdem er in 25 Prozent aller Biopsien von gesund aussehendem Endometrium im Rahmen von Laparaskopien bei Patientinnen mit Endometriose der Stufe III oder IV mithilfe eines Elektronenmikroskops fündig wurde.[26]

7.1 Medikamentöse und endokrinologische Behandlung

7.1.1 Schmerzmittel und Prostaglandisynthetase-Inhibitoren

Die meisten Patientinnen leiden viele Jahre an Dysmenorrhoe, bevor die Diagnose Endometriose gestellt wird. Aus diesem Grund gebrauchen viele von ihnen Schmerzmittel.

Die Wechselwirkung zwischen Prostaglandinen und Dysmenorrhoe hat sich bestätigt, doch die genaue Wirkung ist nur unzureichend bekannt. Patientinnen mit Endometriose haben erhöhte Spiegel von PGF 2 α und PGE 2 in ihrem Endometrium, außerdem weist ovarielles endometrisches Gewebe höhere Prostaglandinlevel als gesundes auf. Dies lässt darauf zurückschließen, dass PGI's einen positiven Einfluss auf Endometriose haben.

Es gibt verschiedene Arten von nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR's), die hauptsächlich die Bildung der Prostaglandine aus Arachidonsäure hemmen, manche andere, die Fenamate, hemmen die Rezeptoren am Zielobjekt.

NSAR's beeinflussen aber nicht die endometrischen Läsionen oder den Verlauf der Erkrankung, doch wurde eine schmerzlindernde Eigenschaft bei Dysmenorrhoe bestätigt.

Laut aktueller Cochrane Database gibt es aber keine unterschiedliche Wirkung der verschiedenen NSAR's (bei Dysmenorrhoe). In der Praxis am häufigsten verwendet werden Diclofenac und Ibuprofen.

Seit 1999 kommen auch selektive COX-2-Inhibitoren zur Verwendung, wie Celecoxib. Diese haben den Vorteil, Blutungsneigung durch die fehlende Thrombozytenaggregation zu vermindern, außerdem wurde eine Überexpression in endometrischen Läsionen beschrieben, sodass dies möglicherweise ein kausaler Therapieansatz ist.

Bei einer Studie mit Rofecoxib wurden signifikante rezidivfreie Verbesserungen der Unterbauchschmerzen und Dyspareunie beschrieben, allerdings wurde Rofecoxib aufgrund von Nebenwirkungen vom Markt genommen.[26]

7.1.2 Endokrine Modulation bei Endometriose

Endometriose ist abhängig von den ovariellen Steroidhormonen, die zyklusbedingt sezerniert werden. Selten tritt sie vor der Menarche oder nach der Menopause auf und sie vermindert sich während der Schwangerschaft.

Endometrisches Gewebe besitzt Östrogen-, Progesteron- und Androgenrezeptoren, aber gegenüber gesundem Gewebe in verminderter Anzahl. Hier besteht die Möglichkeit zum Eingriff in das Krankheitsgeschehen.

7.1.2.1 Östrogen und Progesteron

Kistner erkannte die positiven Nebeneffekte einer Schwangerschaft auf Endometriosepatientinnen und versuchte diese durch eine „Scheinschwangerschaft“ zu nutzen. Er verwendete verschiedene Östrogen-/Progesteron-Kombinationen, um den hormonellen Effekt einer Schwangerschaft zu imitieren. Der Erfolg dieser Methode wurde an der Schmerzlinderung, Untersuchung des Pelvis und der Zufriedenheit der Patienten gemessen, wobei gute Erfolge erzielt wurden.

7.1.2.2 Progesteron

In den letzten dreißig Jahren wurden viele verschiedenen Arten von Progesteron zur Behandlung von Endometriose untersucht.

Progesterone wirken auf zwei Arten: Sie haben einen direkten Einfluss auf das endometrische Gewebe und unterdrücken die Funktion des Ovars. Das heißt, dass Progesteron zu einer Dezidualisierung des Endometriums führt.

Die im Handel erhältlichen Gestagene sind Derivate des Progesterons, Medroxyprogesteron (MPA) oder C-19 Nortestosteron.[27]

Telimma et al. untersuchten den Effekt von hochdosiertem MPA, 100 mg/d, verglichen mit einem Placebo. Das Ergebnis war ein normaler Gonadotropinlevel, aber ein niedriger Östradiol- und Progesteronlevel. Des Weiteren wurde ein erniedrigter Level von Sexualhormon-bindendem Globulin und des freien Androgen-Index festgestellt. Der direkte Effekt und der veränderte hormonelle Einfluss verursachen eine Abnahme und später die Atrophie des endometrischen Gewebes.

Cornillie et al. untersuchten die histologischen Veränderungen des ektopischen Endometriums während der Behandlung mit Dydrogesteron. In vier von achtzehn Patienten fanden sie fokale sekretorische Transformationen mit Dezidualisierung, was sie als keine Reaktion interpretierten.

Johnston fand Verbesserungen der Symptome von Endometriose im Rahmen einer Studie, in der 49 Patienten mit niedrig dosiertem Dydrogesteron, 5 mg 2 mal/d, behandelt wurden. Die Patientinnen hatten mit dieser Dosis einen regulären Zyklus, es wurden keine veränderten Hormonspiegel gemessen, und

man schlussfolgerte daraus, dass niedrig dosiertes Dydrogesteron eher ektopisches Endometrium anspricht als eutopisches.

Mehrere Studien konnten die schmerzlindernde Funktion von Progesteron nachweisen. Bei einer Dosis von 30 mg MPA pro Tag konnte eine symptomatische Verbesserung bei allen Patientinnen nachgewiesen werden.

Luciano et al. sahen bei einer stärkeren Dosis von 50 mg/d eine Verbesserung bei 80 % der Patienten. Tellima et al. konnten nachweisen, dass bei einer Dosis von 100 mg/d MPA die gleiche Wirkung wie bei Danazol erreicht wird, nämlich die Verminderung der Symptome, und diese war signifikant besser als das Placebo.

Weniger bekannt sind Studien über den Effekt von Progesteron und endometriosebezogener Infertilität.

Telimma verglich ein Placebo mit Danazol sowie 100 mg MPA/d und fand keine signifikanten Unterschiede in der Schwangerschaftsrate.

Der Hauptnebeneffekt von Progesteron sind Zwischenblutungen oder Spotting. Es konnten aber keine signifikanten Ergebnisse durch Studien erzielt werden. Weitere Nebeneffekte waren verringerte Libido, Gewichtszunahme, Ödeme und Blähungen.

Ein weiteres Problem von langfristigem Progesterongebrauch ist der Einfluss auf den Lipidstoffwechsel. Telimma et al. konnten bei Patienten, die mit 100 mg/d MPA behandelt wurden, eine Reduktion des HDL-Cholesterins von 26 % feststellen, bei Patienten, die mit 600 mg/7d Danazol behandelt wurden, waren es sogar 53 % des HDL-Cholesterins.

7.1.2.3 Danazol

Danazol wurde erstmals 1962 synthetisiert, seit 1971 wird es zur Therapie der Endometriose verwendet und ist mittlerweile das am häufigsten verschriebene Medikament für Endometriose weltweit. Es ist ein Isoxil-Derivat des synthetischen Steroids 17 α -Ethinyltestosteron. Es wird über den Gastrointestinaltrakt absorbiert, die Halbwertszeit beträgt 4–5 Stunden, metabolisiert wird es in der Leber, die Metaboliten werden über Stuhl und Urin ausgeschieden.

Wirkungsweise des Danazols

Danazol hat eine direkte Wirkung auf intrazelluläre Steroidrezeptoren. Steroidhormone binden an intranukleäre Steroidrezeptoren und verändern die Transkription der gewebespezifischen Gene.

Im Gegensatz zu natürlichen Steroiden, die sich sehr spezifisch an den Rezeptor binden, sind synthetische Steroide wie Danazol eher unspezifisch und binden sich an verschiedene Rezeptoren – es kann als Agonist, Antagonist oder gemischter Agonist/Antagonist wirken.

Weiters besitzt Danazol eine hohe Affinität gegenüber Testosteron-Rezeptoren, wo es agonistisch wirkt. Weniger hoch ist die Affinität für Progesteron- oder Glucocorticoidrezeptoren, dort wirkt es agonistisch oder ago/antagonistisch.

Außerdem besitzt es einen hemmenden Effekt auf die Steroidsynthese durch Hemmung vieler Steroidenzyme, z. B. 20-22-Desmolase, 3 β -hydrosteroid-Dehydrogenase und weitere.

Studien haben den direkten blockierenden Effekt auf Gonadotropin im Ovar bewiesen, was sich in einem reduzierten Östradiolspiegel zeigte.

Danazol bindet an zirkulierende, steroidbindende Proteine, was dazu führt, dass sich Testosteron nicht an SHBG und Kortisol nicht an Kortisol-bindendes Globulin bindet. Dadurch kommt es zu einer Abnahme des frei zirkulierenden Testosterons. Es reduziert außerdem die Produktion von SHBG in der Leber, was zu einer Reduktion des freien Testosterons führt. Diese beiden Effekte führen zu einem hypoöstro- und androgenen Zustand.

Im Ovar hemmt Danazol die Produktion von Östrogenen durch Hemmung der Steroidsynthese. Die Kombination, einerseits der hemmende Effekt auf Gonadotropin und andererseits die direkte Inhibierung der ovariellen Steroidsynthese, führt zu einer relativen Hypoöstrogenität.

Außerdem hilft Danazol durch eine Reduktion der entsprechenden Autoantibodies bei Autoimmunerkrankungen wie Thrombozytopenische purpura und systemischem Lupus erythematodes.

Nebeneffekte

Die häufigsten Nebeneffekte resultieren aus dem hypoandrogenem Zustand: Gewichtszunahme, Muskelkrämpfe, tiefe Stimme, Akne und Hirsutismus. Während die meisten Nebeneffekte nach Absetzen des Medikaments reversibel sind, kann

die tiefere Stimme irreversibel sein. Weiters kann es zur Abnahme der Libido und verringertem Brustwachstum kommen.

Klinischer Effekt des Danazols

Razzi et al. untersuchten in einer Studie eine sichere Langzeitbehandlung bei tief infiltrierender Endometriose, welche durch viele schmerzhafte Symptome gekennzeichnet ist und eine hohe Rezidivrate nach Operationen aufweist.

21 Frauen mit tief infiltrierender Endometriose wurden 12 Monate lang untersucht. Dysmenorrhoe, Dyspareunie und pelviner Schmerz wurden stetig weniger, nach 6 Monaten waren die Patientinnen schmerzfrei, was auch anhielt. Mittels Ultraschall sah man, dass sich endometrische Läsionen im rectovaginalen Septum innerhalb von sechs Monaten reduzierten. Es wurden keine metabolischen Nebeneffekte beschrieben, auch thrombophile Parameter blieben unverändert. Einige wenige vaginale Nebeneffekte wurden beschrieben.

Die Studie kam zu dem Schluss, dass sich aufgrund des günstigen Nutzen-/Nebeneffekt-Verhältnisses Danazol zur Behandlung von tief infiltrierender Endometriose gut eignet, möglicherweise der operativen Behandlung vorgezogen werden kann.[29]

Eine weitere Studie von Ferrero et al. untersuchte die Wirkung vaginaler Danazolgabe (100 mg/d) bei 15 Patientinnen, die vorher schon durch die Insertion eines Levonorgestrel-releasing intrauterine device behandelt worden waren, wobei die Symptome aber persistierten.

Die Ergebnisse waren durchaus positiv: 12 Frauen waren zufrieden oder sehr zufrieden mit der Behandlung, nach 3 Monaten war eine deutliche Verbesserung des subjektiven Schmerzempfindens vorhanden. Die rectovaginalen Läsionen verkleinerten sich nach 6 Monaten, Nebeneffekte waren minimal und wurden toleriert.[28]

7.1.2.4 Gestrinon

Dies ist ein Steroidabkömmling des 19-Nortestosterons. Ursprünglich wurde es als orales Kontrazeptivum entwickelt, als es sich, durch die unterschiedliche Reaktion an Steroidrezeptoren, zur Behandlung der Endometriose als nützlich herausstellte. Beim Menschen wirkt Gestrinon als Androgen, Progesteron und Antiprogesteron. Es reduziert die Plasmakonzentration von SHBG, was eine Erniedrigung des

totalen Plasmatestosterons, aber eine Erhöhung des freien Testosterons zur Folge hat.

Couthinobehandelte 20 Patientinnen mit Gestrinon (R-2323), einem synthetischen Antiöstrogen/progesteron Gestrinon für 6–8 Monate. Die Dosierung lag bei 5 mg 2-mal wöchentlich. Die Patientinnen waren jeweils an den folgenden Schweregraden erkrankt: fünf Stage I, acht Stage II (moderate), sieben Stage III (severe). Ab dem dritten Monat stellte sich bei allen Behandelten Amenorrhoe ein, auch die Symptome verschwanden. 3 Monate nach Beendigung der Behandlung wurden 3 Frauen schwanger, zwei weitere innerhalb eines Jahres.

Nebenwirkungen waren Seborrhö und Akne, die sich aber nach Absetzen der Therapie wieder zurückbildeten.

Gestrinon hat außerdem eine wesentlich bessere Wirkung auf die Verkleinerung der endometrischen Läsion. Zwei Studien untersuchen die Wirkung von 1,25 mg 2-mal wöchentlich und 2,5 mg 2-mal wöchentlich. Beide Studien wurden am Beginn und Ende laparoskopisch kontrolliert, beide zeigten eine ähnliche Verkleinerung endometrischer Läsionen.

Allerdings sollte sich die Behandlung auf 6 Monate beschränken, um den atherogenen Effekt von Gestrinon zu unterbinden. Bei einer Gabe von 1,25 mg bzw. 2,5 mg 2-mal wöchentlich stieg die Plasma-LDL-Konzentration um 13 %, HDL fiel um 40 %.

7.1.2.5 Mifeprystone (RU 486)

Dies ist ein steroides Antiprogesteron mit antiglucokortikoiden und antiöstrogenen Anteilen. Es hat eine viel höhere Affinität zu Progesteronrezeptoren als Progesteron selbst und eine viel längere Halbwertszeit.

Kettel et al. hatten in mehreren Studien nachgewiesen, dass 50–100 mg Mifeprystone täglich zu Amenorrhö, Anovulation und symptomatischer Verbesserung bei Frauen mit Endometriose führt. Bauchschmerzen verbesserten sich bei allen Patienten, die Endometrioseherde wurden allerdings nicht beeinflusst.

Nebeneffekte waren Anorexie, Übelkeit, Niedergeschlagenheit und Hitzeattacken.[28, 30]

7.1.2.6 Gonadotropin-releasing Hormon Analoga

Die GnRH-Analoga sind synthetische Abkömmlinge des Neurohormons Gonadotropin-releasing Hormone, welches das luteinisierende Hormon und das

follikelstimulierende Hormon kontrolliert. Sie gehören zur Zeit zu den wichtigsten Substanzen zur Bekämpfung der Endometrioseherde und durch Endometriose bedingten Schmerzen.

Nachdem das native hypothalamische GnRH eine relativ kurze Halbwertszeit von 3,5 Minuten hat, war es notwendig, Analoga mit längeren Halbwertszeiten zu synthetisieren. Die vielen verschiedenen Analoga kann man in 2 Gruppen einteilen: Jene, die agonistisch wirken, und jene die den Rezeptor blocken, also antagonistisch wirken.

Wie verändert die Gabe eines GnRH-A den Hormonhaushalt?

Durch die therapeutische Gabe von GnRH-A werden die meisten der GnRH-Rezeptoren besetzt und internalisiert, was eine Verminderung des LH- und FSH-Spiegels zur Folge hat.

In einer Studie von Meldrum et al. erkannte man den positiven Effekt der Analoga auf Endometriosepatientinnen. Fünf Frauen wurden einen Monat lang mit LHRH behandelt, verglichen mit einer Gruppe von zwölf Frauen, die sich einer Oophorektomie unterzogen hatten. Nach der einmonatigen Behandlung war der Serumlevel von FSH bei vier von fünf Frauen unter dem Basallevel und der Östradiolserumlevel war innerhalb des sterilen Levels. Vier der fünf Frauen wiesen Verbesserungen bis hin zur Schmerzfreiheit der endometriosebedingten Symptome auf.

Eine weitere Studie wurde von Shaw, der 6 Patientinnen über 6 Monate intranasal mit 3-mal täglich 200 Mikrogramm Buserelin behandelte, initiiert.

Bei fünf Patientinnen konnte man am Ende der Behandlung mittels Laparoskopie feststellen, dass sich die endometrischen Herde fast vollständig zurückgebildet hatten, gleichzeitig hatten sich auch die Symptome verbessert. Außer Hitzewallungen waren keine nennenswerten Nebenwirkungen aufgetreten und histologische Untersuchungen zeigten nach Behandlung atrophisches oder schlecht entwickeltes endometrisches Gewebe.

Meresman et al. untersuchten den Einfluss von GnRH-Analoga auf Apoptose, der Freisetzung von IL-1b und Vascular endothelial growth factor in endometrischen Zellkulturen von Patienten mit Endometriose.[32]

Es wurden von 16 Patientinnen mit unbehandelter Endometriose Biopsien eutopischen Endometriums entnommen, 14 Patientinnen waren in der Kontroll-

gruppe. Apoptose, IL-1b und VEGF-Freisetzung nach Gabe von Leuprolid-Acetat, einem GnRH-Analog, wurden kontrolliert.

Antide wurde als GnRH-Antagonist verwendet.

Der prozentuelle Anteil der apoptotischen Zellen wurde mittels der akridine-orange-ethidium-bromid-Technik ermittelt, die Freisetzung von IL-1b und VEGF mittels ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay).

Bei einer Gabe von 100 ng LA zeigte sich gesteigerte Apoptoseaktivität, IL-1b- und VEGF-Freisetzung wurden verringert. Dies bewies, dass GnRH-Agonisten eine direkte Wirkung auf endometrische Zellkulturen haben, indem sie die oben genannten Vorgänge beeinflussen.

In einer weiteren Studie von Bilotas wurde der Effekt von GnRH-Analoga auf die Apoptose, die Expression von Bcl 2-, Bax-, und Fasl-Proteinen in endometrischen Zellkulturen von Patientinnen mit Endometriose untersucht. Auch hier wurde Leuprolidacetat als GnRH-Analog eingesetzt, Antide als Antidot.

Nach einer Gabe von 100 und 1000 ng/ml wurde eine gesteigerte Apoptoseaktivität festgestellt. Die pro-apoptotischen Proteine Bax und Fasl wurden gesteigert, das antiapoptotische Protein Bcl 2 vermindert exprimiert.[33]

Nebeneffekte, die durch GnRH-Analoga verursacht werden können, sind hauptsächlich auf den hypoöstrogenischen Effekt zurückzuführen: Hitzewallungen, vaginale Trockenheit, Libidoverlust, Kopfschmerzen, Gewichtszunahme, Brustschmerzen und Übelkeit.

In Studien, in denen anhand der Dropout-Rate die Verträglichkeit der Medikamente, in dem Fall Danazol und GnHR-Analoga geprüft wurde, hatten die GnHR-Analoga eine geringere Dropout-Rate. Man kann annehmen, dass der hypoöstrogenische Effekt bei den GnHR-Analoga besser angenommen wird.

Ein weiterer schwerwiegender Nebeneffekt ist die Osteoporose durch den Verlust des trabekulären Knochenanteils. Dies ist der Hauptgrund für die zeitliche Limitierung der Behandlung auf 6 Monate.[31]

8 Laparoskopische Behandlung der ovariellen Endometriose

Es ist bekannt, dass die ovarielle Endometriose schlechter auf eine medikamentöse Therapie anspricht als die peritoneale Endometriose, daher wird hier die chirurgische Resektion angewandt.

Vaporisation der Zysten und ovarielles Stripping werden endoskopisch durchgeführt. Auch mithilfe von Laserstrahlen werden Adhäsionen gelöst, was besondere Vorteile mit sich bringt: die genaue Zerstörung des geschädigten Gewebes, minimale Blutungen und minimale Schädigung des gesunden angrenzenden Gewebes.

Obwohl die laparoskopische Behandlung von gutartigen ovariellen Zysten eine effektive Methode ist, die wenig Risiko mit sich bringt, müssen einige Kriterien erfüllt werden, bevor der Eingriff stattfinden kann.

Klassifikation der ovariellen Endometriose

Hier werden drei verschiedene Typen unterschieden:

1. Oberflächliche hämorrhagische Läsionen
2. Ovarielle Zysten („Chocolate Cysts“)
3. Tief infiltrierende ovarielle Endometriose

8.1 Oberflächliche hämorrhagische Läsionen

Hier handelt es sich um kleine vesikuläre Läsionen, die auf dem Cortex des Ovars, häufig lateral, gefunden werden. Adhäsionen zwischen den Ovarien und dem lig. Latum sind keine Seltenheit.

Histopathologisch kann die Zyste aus lockerem endometrischem Gewebe bestehen, histologisch und funktionell dem eutopischen Endometrium sehr ähnlich.

Aktives ektopisches endometrisches Gewebe kann das Innere kleinerer ovarieller Hohlräume auskleiden. Manchmal werden auch atypisches Epithel und Zellen gefunden.

8.2 Ovarielle Zysten

Sampson war der Namensgeber der „Chocolate cysts“, so benannt, da diese mit einer dickflüssigen, dunklen Flüssigkeit gefüllt sind. In großen Zysten ist das endometrische Gewebe abgeflacht. Die Gewebsveränderungen der eingewachsenen Herde sind weniger signifikant als die freien endometrischen Läsionen, spätsekretorische Veränderungen und die Monatsblutung sind dort nicht zu beobachten.

Hughesdon entdeckte, dass die innere Oberfläche der Zyste die externe Oberfläche des Ovar ist.

Der ovarielle Cortex lässt sich durch Primordialfollikel identifizieren.

In der Ovarioskopie präsentiert sich die Zyste als dunkle, fibrotische Fläche mit Hämosiderinpigmentation, die unterbrochen wird von gut vaskularisiertem Gewebe, welches teilweise fokal blutet. Die Gefäße sind hier meistens gestaut und zum Hilus des Ovars hin eher größer.

Drei Monate, nachdem eine Drainage durchgeführt und die Patientin mit GnRH-Analoga behandelt wurde, ist die schokoladenähnliche Flüssigkeit noch immer präsent.

Dies ist der Beweis, dass die Abstoßung des Endometriums nicht die Ursache dieser Flüssigkeit ist, sondern möglicherweise sind es Exsudate aus der Wand der Zyste, aus gestauten Venen oder Exsudate von persistierenden Entzündungsherden, welche durch endometrische Focie ausgelöst werden, die nicht entfernt wurden und/oder gegenüber der medikamentösen Therapie resistent waren.

Smita et al. fand des Weiteren heraus, dass sich Zysten aus ovariellen Follikeln bilden können.[34]

8.3 Präoperative Evaluation

Die präoperative Evaluation muss in jedem Fall erfolgen. Per transvaginalem Ultraschall wird die Größe der Zyste ermittelt und in manchen Fällen werden weitere kleine Zysten entdeckt.

Die Dopplersonografie mit farbig codierter Darstellung der Blutstromgeschwindigkeiten ermöglicht die Beurteilung des Pulsatilitätsindex und des Resistanceindex.

Dies dient zur Abklärung für Frauen über vierzig, die an Infertilität und an ovariellen Zysten leiden, um ein eventuelles Karzinom auszuschließen.

9 Endoskopische Techniken

9.1 Laserchirurgie

Diese wird in verschiedenen Gebieten der Chirurgie angewendet, so auch bei Endometriose. Die postoperativen Schwangerschaftsraten sind sehr gut. Die Zysten werden mit hoher Präzision vom reproduktiven Gewebe abgelöst. Bei älteren Lasern kam es bei der Vaporisation noch zur Verkohlung der Zystenwand, bei neueren High-power-Lasern ist dies aber nicht mehr der Fall.

Je nach Größe erfolgt die Entfernung:

Kleine endometrische Herde (bis 1 cm) werden vaporisiert, bis man kein pigmentiertes Gewebe mehr sehen kann.

Größere Zysten (bis 3 cm) werden inzidiert, die schokoladenähnliche Flüssigkeit wird abgesaugt und ausgewaschen, dann wird die Innenwand mittels Ovarioskopie auf weitere suspekte Läsionen untersucht. Zur histologischen Abklärung wird eine Biopsie durchgeführt.

Ab einer Größe über drei Zentimeter wird die Entfernung in drei Stufen durchgeführt: Drainage der Zyste, Intervalltherapie mit GnRH-Analoga für drei Monate, welche dann durch Laparoskopie und CO₂-Laservaporisation beendet wird. Während der diagnostischen Laparoskopie wird die Zyste mit einer NaCl-Lösung gespült und es wird ein Biopsat entnommen. Falls es mehrere Zysten gibt, müssen alle geöffnet und vorsichtig gespült werden.

Bei größeren Zysten muss eine Naht gesetzt werden. Semm und Metler entwickelten das Nähen mithilfe der Laparoskopie. Mikrovaskuläre oder kapilläre Blutungen werden mithilfe eines Fibrinklebers behandelt, welcher sich generell gut für Personen mit Blutungsneigung eignet.[34]

Nisolle et al. untersuchten anhand eines Patientenkollektivs von 407 Personen die Schwangerschaftsrate nach laparoskopischen Eingriffen, wobei 305 an moderater Endometriose erkrankt waren und 102 an schwerer. Die Schwangerschaftsrate bei der moderaten Gruppe post Op. lag bei 55 %, bei der schweren bei 45 %, wobei die meisten innerhalb der folgenden zehn Monate nach der Operation schwanger wurden.

10 Ablation und Exzision

Das Ziel dieser Behandlung ist die komplette Ablation und/oder Exzision des aktiven endometrischen Gewebes. Außerdem ist es das Ziel, möglichst wenig gesundes Gewebe zu beschädigen.

10.1 Behandlung oberflächlicher peritonealer Herde

a.) Exzision

Der Rand der Läsion wird veranschaulicht und markiert. Dann wird diese atraumatisch gehoben und vom gesunden darunterliegenden Gewebe getrennt. Je nach Lokalisation, Dicke und Größe des Herdes kann der Eingriff leicht bis sehr schwer sein.

b.) Vaporisation

Diese entsteht durch eine hohe Verdichtung von Wasser in sehr kurzer Zeit, es kommt zu einer Umwandlung von Wärmeenergie in mechanische Energie, welche die Gewebe unter typischer Rauchbildung voneinander trennt. Diese Methode ist sehr präzise, solange keine Verkohlung entsteht.

c.) Koagulation

Hier wird weniger Energie benötigt, daraus resultieren niedrigere Temperaturen, zwischen circa 60 und 80 Grad. Die Zelle verliert intrazelluläres Wasser und Proteine koagulieren. Schwierig ist es, die Tiefe der Koagulation des Gewebes zu kontrollieren, außerdem können Hitzeschä-

den entstehen, wenn große Instrumente zu lang mit dem Gewebe in Berührung kommen.

Allerdings werden oberflächliche Läsionen durch Blanchieren während der Koagulation auch behandelt, man sollte jedoch versuchen, thermische Schäden zu verhindern.[35]

11 Tief infiltrierende Endometriose

Die tief infiltrierende Endometriose ist die schwerste Form der Endometriose, bei der die Diagnose erst während des chirurgischen Eingriffes gestellt wird.

Jede Läsion, die mindestens 5 mm tief ins Gewebe infiltriert, ist als tiefe Läsion definiert. Diese Definition ist aus epidemiologischen und morphologischen Untersuchungen entstanden.

Die meisten Läsionen infiltrieren nur wenige Millimeter ins Gewebe, werden dann dort von den körpereigenen Abwehrsystemen gestoppt. Deswegen nimmt man an, dass eine tief infiltrierende Endometriose ein besonders aggressives Verhalten aufweist.

Frauen weisen meist die typischen Symptome von schwerem Bauchschmerz, Dysmenorrhoe, schwerer Dyspareunie und chronischem Bauchschmerz auf.

Die Diagnose der tief infiltrierenden Endometriose ist klinisch sehr wichtig, da diese Frauen keine spezifische Behandlung erhalten und schlimmstenfalls eine Hysterektomie aufgrund von chronischen Schmerzen mit unbekannter Herkunft durchgeführt werden muss. Noch schlimmer ist es, wenn tiefe Herde unerkannt bleiben und nicht entfernt werden.

Klinische Untersuchung, Ca-125, Sonografie, CT und MRI sind wichtige diagnostische Hilfsmittel, die vor der Operation durchgeführt werden sollten.

Der chirurgische Eingriff erweist sich oft als schwierig, da gegebenenfalls Strukturen wie die Urethra plus Arterie, Teile des Darms, Uterus, Vagina etc. freigelegt werden müssen. Komplikationen können die Durchtrennung der Arteria uteri, Verletzung des Urether und Perforationen des Darms postoperativ sein.

Trotzdem ist die chirurgische Exzision eine gute Methode, die hervorragende Resultate in Bezug auf Fertilität und die Linderung von chronischen Schmerzen erzielt.

12 Endometriose und Infertilität

Über den Zusammenhang zwischen Endometriose und Infertilität wird schon lange diskutiert. Manche sind sich ganz sicher, andere wiederum zweifeln einen direkten Zusammenhang an. Circa fünf Prozent aller Frauen sind weltweit an Endometriose erkrankt.

Bei infertilen Patientinnen liegt die Prävalenz bei 30 Prozent. Viele Studien, die meisten davon retrospektiv, meinen, die Wahrscheinlichkeit einer an Endometriose erkrankten Frau schwanger zu werden, sei nur halb so groß wie die einer Gesunden.

Der genaue Zusammenhang ist dennoch unklar. Viele Ätiologien von Infertilität im Frühstadium der Endometriose wurden postuliert, wie endokrine Dysfunktion in der lutealen Phase oder das Syndrom des luteinisierten nicht rupturierten Follikels. Auch Veränderungen der Immunabwehr im Peritoneum sind Gebiete intensiver Forschung.

Sicher ist man sich, dass strukturelle Veränderungen der Tuben und Ovarien, wie zum Beispiel Adhäsionen, Infertilität verursachen können. Hingegen sollten bei Fällen von milder Endometriose, bei der möglicherweise „nur“ mikroskopische Läsionen auftreten, mehrere Faktoren erfüllt sein, um den Bezug zur Infertilität zu beweisen:

Erstens muss die Prävalenz, an Endometriose zu erkranken höher sein, bei Frauen mit Infertilität. Zweitens muss ein ätiologischer Ursprung vorhanden sein. Drittens müssen sich die endometrischen Herde negativ auf die Fertilität auswirken und viertens muss es nach erfolgreicher Behandlung der Endometriose zu einer deutlichen Verbesserung der Fertilität kommen.

12.1 Prävalenz von Endometriose bei Frauen mit Infertilität

Schon früh vermutete man den Zusammenhang zwischen Infertilität und Endometriose, als erkannt wurde, dass Endometriosepatientinnen doppelt so häufig an Infertilität leiden, wie gesunde Frauen der Gesellschaft. Man verglich die Prävalenz von Endometriose bei Infertilität mit Frauen, die sich laparoskopisch sterilisieren oder hystektomieren ließen. Hier konnten endometrische Herde bei 21 % der infertilen Patientinnen gefunden werden.

12.2 Schwere Endometriose

Ein offensichtlicher Zusammenhang besteht bei schwerer Endometriose und Infertilität, wenn strukturelle Schäden funktionelle Einschränkungen verursachen. Wenn zum Beispiel die pelvine Anatomie durch Adhäsionen und Vernarbungen verändert wird, kann dies zur Infertilität führen.

Adhäsionen der Fimbrien und/oder der Adnexe können einen erfolgreichen Transport des Ovums zum Uterus verhindern.

12.3 Milde Endometriose und Infertilität

Nicht ganz so eindeutig ist die Beziehung zwischen milder Endometriose und Infertilität. Viel wurde schon in diese Richtung geforscht, und man vermutet einen Zusammenhang. Vermeintliche Abnormalitäten in jeder Stufe des weiblichen Zyklus wurden erforscht, genetische Dispositionen, autoimmunologische Prozesse, endokrine und immunologische Auffälligkeiten und die erhöhte Inzidenz von Spontanaborten sind einige mögliche Ursachen für Infertilität, verursacht durch milde Endometriose. Im Folgenden möchte ich auf diese Punkte eingehen.

12.4 Genetische Prädispositionen

Man kann annehmen, dass Endometriose, wie Diabetes, Hypertonie oder Asthma eine multifaktorielle Erkrankung ist, bei der eine unbekannte Anzahl an Genen mit der Umwelt interagieren und so den Phänotyp entstehen lassen. Es wurde für Verwandte ersten Grades ein siebenfach erhöhtes Risiko, an Endometriose zu erkranken, gefunden und weiters bei Patienten mit einem Verwandtschaftsverhältnis ersten Grades ein erhöhtes Risiko, an einer schweren Form der

Endometriose zu erkranken. Auch Zwillingsstudien konnten einen genetischen Zusammenhang nachweisen.[37]

Obwohl es verlockend ist, auf einen direkten Zusammenhang zwischen Genetik und Prädisposition zu schließen, muss man vorsichtig sein, da verschiedene zusätzliche Variablen eine Rolle spielen.

Kürzlich wurden Anti-Endometrium-Antibodies im Serum infertiler Patientinnen gefunden, die möglicherweise einen potenziellen Risikofaktor für eine fehlerhafte Implantation darstellen. Das ständig entzündete Umfeld eines ektopischen Endometriums führt des Weiteren zur Freisetzung des high-tissue-factors, wodurch Chemokine und Zytokine die Entzündungsreaktion permanent weiter entfachen, was unter anderem auch eine Ursache für Infertilität sein kann.

Weiters konnten Antiliaminin-111-Antikörper nachgewiesen werden, von denen man annimmt, dass sie auch einen negativen Effekt auf die Fertilität haben.[38]

Painter et al. untersuchten 1364 Patienten mit milder bis schwerer Endometriose und konnten einen Locus identifizieren, bei dem die Assoziation am stärksten ausgeprägt war: 7p15.2.[39]

Eine japanische Studie, bei der 1907 japanische Patientinnen mit Endometriose gegenüber einer Kontrollgruppe von 5292 untersucht wurden, konnte den Locus CDKN2BAS am Chromosom 9.p21 identifizieren. Diese Region ist wichtig für die Entwicklung des weiblichen Genitaltrakts, und die Forscher vermuten einen Zusammenhang zur Endometriose.[40]

Trabert et al. hingegen untersuchten genetische Variationen des Metabolismus von Sexualhormonen und das Endometrioserisiko und konnten ein erhöhtes Risiko bei CYP19A1-Genests feststellen. Allerdings seien weitere, größere Studien notwendig, um diesen Zusammenhang zu verifizieren.[41]

Auch wenn man in den vielen Studien, die schon gemacht wurden und noch im Gange sind, noch nicht eindeutig das Gen identifizieren konnte, so lässt sich doch ein gewisses Muster in Familien erkennen. Genetische Studien werden weiterhin Unterschiede der Genexpression entdecken, und so zum besseren Verständnis der Ätiologie der Erkrankung beitragen, möglicherweise auch zur Entwicklung non-invasiver Diagnostikmethoden und neuer Therapien.

12.5 Autoimmunologische Reaktion

Es wird schon lange vermutet, dass ektopisches Endometrium bei Frauen eine autoimmunologische Reaktion auslöst, welche zur fehlerhaften Implantation und somit zu Infertilität führen kann. In manchen Fällen ist der Zusammenhang offensichtlich, durch chronische Entzündungen und/oder Autoantikörper-Reaktionen. Eine Koexistenz von Endometriose und Autoimmunerkrankungen wurde zwar in kleiner Zahl dokumentiert, aber noch kann man keinen Zusammenhang erkennen.[42]

Antiendometrische Antikörper wurden vermehrt bei infertilen Patientinnen im Vergleich zu fertilen gefunden; die Signifikanz dieser Studien ist aber umstritten.

Osaga et al. untersuchten die Rolle der B- und T- Zellen, von denen vermutet wurde, dass sie bei der Endometriose eine Rolle spielen. Ihre Annahme war, dass wenn zytotoxische T-Zellen im autologen Endometrium nicht reagieren, dies zur Entwicklung von Endometriose führt. Sie konnten dies mit Versuchen an Rhesusaffen bestätigen.

Man versuchte dies therapeutisch zu nutzen, indem man die peripheren Lymphozyten durch rekombinantes IL-2 stimulierte, was eine vermehrte Produktion von zytotoxischen T-Zellen zur Folge hat, und das Wachstum von endometrischen Herden bei einem Versuch mit Ratten verringert wurde.

Ein anderer Mechanismus, in dem endometrische Zellen die zytotoxischen T-Zellen umgehen, ist die Expression von FasL. Dieser Antikörper führt zur Apoptose von Lymphozyten und konnte in erhöhtem Maße bei endometrischen Zellen in der Peritonealflüssigkeit bei Frauen mit Endometriose nachgewiesen werden. [44]

Veränderungen der zellvermittelten Immunität bei Endometriosepatientinnen wurden bereits erkannt, doch die Daten sind noch nicht ausreichend. Weiters wurde eine verminderte Proliferation peripherer Lymphozyten bei der Antwort auf Endometrioseantigene und -zellen erkannt.

Durch den verminderten zytotoxischen Effekt peripherer Lymphozyten des autologen Endometriums kommt es analog auch zur verminderten Zerstörung endometrischer Zellen.

Badaway et al. beschreiben die Ratio der T-Helferzellen zu T-Supressorzellen als vermindert im peripheren Blutkreislauf, dies konnte aber in anderen Studien nicht nachgewiesen werden. Dafür konnte eine Zunahme dieses Verhältnisses in

ektopischem Endometrium und der peritonealen Flüssigkeit zugunsten der T-Helferzellen nachgewiesen werden. Auch dies wurde aber in anderen Studien nicht bestätigt.

Genauer fand man über Veränderungen von natürlichen Killerzellen.

Man fand heraus, dass NK-Zellen eine verminderte Zytotoxizität in sowohl autologem als auch heterologem Endometrium besitzen, verglichen mit Kontrollstudien. Außerdem konnte man nachweisen, dass die Zytotoxizität der T-Zellen umso geringer ist, je schwerer die Endometriose ausgebildet ist.

Auch die humoralvermittelte Immunität ist verändert. 1980 fanden zwei unabhängig voneinander forschende Gruppen heraus, dass bei Patienten mit Endometriose veränderte Antigen-Antikörper-Reaktionen ablaufen.

Startseva wies erhöhte B-Zell-Aktivität bei diesen nach, Weed und Arquembourg konnten verringertes Komplement C3 und G im Endometrium nachweisen und eine dadurch verringerte Konzentration an Komplement im Serum.

IgG- und IgA-Autoantibodies gegen endometrisches und ovarielles Gewebe wurden außerdem im Serum, in vaginaler und zervikaler Flüssigkeit nachgewiesen. Neuere Studien zweifeln aber die Existenz dieser Autoantikörper an, weil die Korrelation zwischen dem Schweregrad der Endometriose und den Autoantikörpern von Positiv, über Negativ bis hin zu überhaupt keiner Korrelation reicht.

Falls wirklich Autoantikörper bei Patienten vorhanden sind, läge der Schluss nahe, es handle sich um eine Autoimmunerkrankung. Bei genauerer Betrachtung werden die Kriterien einer Autoimmunerkrankung eigentlich erfüllt: Polyklonale B-Zellaktivitäten, immunologische Abnormalitäten der B- und T-Zellfunktionen, erhöhte Apoptose, Gewebeschäden, die Beteiligung mehrerer Organe, familiäre Häufung, möglicherweise genetische Ursachen, Umweltfaktoren, Frauen sind viel häufiger betroffen etc.

Auch der Abbruch einer Schwangerschaft oder Infertilität könnte eine Folge von Autoantikörpern sein. Bei Behandlung mit GnRH-Analoga und Danazol kommt es zu einer Suppression dieser Autoantikörper, was zur erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft führt. Dies könnte ein Beweis sein, dass Autoantikörper einen Einfluss auf Infertilität haben.

Es bedarf weiterhin intensiver Forschung, um zu klären, ob es sich um eine Autoimmunerkrankung handelt oder nicht. Die am stärksten darauf hinweisenden

Tatsachen sind die Präsenz von Zytokine und TNF- α die durch ihren pathologischen Überschuss bestimmte Reaktionen auslösen.[44]

12.6 Beeinträchtigung der Spermien

Es ist bekannt, dass die Funktion der Spermien bei Endometriosepatientinnen durch viele Aspekte beeinträchtigt wird. Eine erhöhte Phagozytose durch Makrophagen der peritonealen Flüssigkeit wurde in mehreren Studien nachgewiesen.

Auch die Motilität wurde eingehend untersucht, wobei die Ergebnisse nicht eindeutig waren.

Anders versuchten es Stone und Himsel. Sie evaluierten den Zustand der Spermien mittels Laparoskopie in der präovulatorischen Phase. Die Anzahl von gesunden, beweglichen Spermien war bei Frauen mit milder Endometriose ähnlich wie in der Kontrollgruppe. Der Transport durch die Eileiter schien dadurch nicht beeinträchtigt.

Coddington et al. nahmen an, dass auch die Fähigkeit des Samens, sich in die Zona pellucida einzunisten, vermindert ist. Man untersuchte dies, indem man Spermien in peritoneale Flüssigkeiten von Patientinnen mit und ohne Endometriose einbrachte.

Das Ergebnis war eindeutig: Eine signifikante Reduktion von Spermien, die sich in die Oberfläche der Zona pellucida einnisteten bei Frauen mit Endometriose, dies korrelierte auch mit dem Schweregrad der Erkrankung.

12.7 Toxischer Einfluss auf den Embryo?

Die Frage, ob peritoneale Flüssigkeit direkt toxisch auf den Embryo wirkt, wurde anhand von Tierexperimenten untersucht. Mausembryos wurden mit PF von Frauen mit und ohne Endometriose inkubiert.

Manche Studien bestätigten die Beeinträchtigung der Spaltung von Zwei-Zell-Embryos bei Frauen mit Endometriose, andere sahen dieses Ergebnis nur bei infertilen Frauen mit Endometriose. Andere wiederum konnten die Toxizität auf den Embryo nicht bestätigen

12.8 Syndrom des luteinisierten unruptierten Follikels (LUF)

Das LUF wird auch als möglicher Grund für die Infertilität bei Endometriosepatientinnen erwogen. Normalerweise haben gesunde Frauen während des Eisprunges eine normale Mukosa, leicht erhöhte Körpertemperatur und gesundes endometrisches Gewebe. Ein erhöhtes Risiko auf LUF wurde bei Frauen, die bei laparoskopischen Untersuchungen keine Anzeichen einer Einnistung im Endometrium aufwiesen, vermutet. Allerdings erwies sich dieses Zeichen als wenig verlässlich: In einer Studie mit fertilen Patientinnen konnte man bei nahezu der Hälfte keine Zeichen einer Einnistung zum Zeitpunkt der Laparoskopie sehen. Mithilfe von transvaginalem Ultraschall war der fehlende Eisprung, unter Berücksichtigung von (beta) hCG, bei Patientinnen mit Endometriose häufiger als in der Kontrollgruppe (24,7 % vs. 6,8 %).

Palial et al. gelang in ihrer Studie der Nachweis, dass es gegen Ende der sekretorischen Phase zu einer Zunahme von Kollagen Typ 4 und Laminin der Basalmembran des Endometriums kommt, was eine ausgedehntere Ablösung von Endometriumgewebe während der Regelblutung zur Folge hat. Dies könnte möglicherweise auch ein weiterer Aspekt der Pathogenese sein.[45]

12.9 Prolaktin

Frauen, die an Endometriose erkrankt sind, weisen höhere Plasmaprolaktinlevel als normale und infertile (nicht an Endometriose erkrankte) Kontrollgruppen auf.

Prolaktin ist möglicherweise das Hormon mit den meisten Effekten im Körper, über 85 wurden bereits beschrieben. Dies ist unter anderem auf die molekulare Heterogenität des Hormons zurückzuführen. Prolaktin ist ein 21500 Dalton großes Einzelstrangpolypeptid, kann aber auch 50kDa bis 150kDa groß sein. Die große Variante, auch Makroprolaktin genannt, ist wahrscheinlich das Hauptsekretionsprodukt der Zelle.

Es wurde angenommen, dass Hyperprolaktinämie eine Ursache für Endometriose-assoziierte Infertilität wäre, und man durch die Senkung des Prolaktinspiegels die Fruchtbarkeit erhöhen könnte.

In mehreren Studien wurde erhöhtes PRL-Levelserum bestätigt, man stellte eine Verbindung zur Infertilität her, andere konnten keine signifikante Erhöhung feststellen.

Man untersuchte die Korrelation des PRL-Spiegels und der verschiedenen Stufen der Endometriose, und kam zu folgendem Ergebnis: 12,5, 15,5, 19,5 und 28,5 ng/ml bei Patienten mit einer Endometriose der Stufen I, II, III, IV.

Die dritte Studie ergab eine Erhöhung des PLR-Spiegels bei fertilen und infertilen Patientinnen mit minimaler und milder Endometriose, verglichen mit fertilen/infertilen Patientinnen ohne Endometriose.

Thyreotropin-releasing-hormone (TRH), welches vom Hypothalamus sezerniert wird, ist unter anderem ein potenter Stimulator für PLR. Eine Studie berichtet, dass nach Gabe von TRH bei infertilen Patientinnen mit minimaler oder milder Endometriose der Serumöstradiollevel sank und der PLR-Level stieg, was direkt in Verbindung mit der ovulatorischen Dysfunktion und der Infertilität der Patientin steht.

Hyperprolaktinämie hat möglicherweise einen Einfluss auf die Fertilität der Endometriosepatientinnen, durch den Einfluss auf die Ovarien und das Immunsystem.

Weiters könnte PLR gewisse Vorteile gegenüber gängigen biological markers wie CA-125 oder Prostanoiden haben, da diese aus anderen Quellen im Peritoneum stammen können, hingegen PLR nur in ektopischem Endometrium freigesetzt wird.

Es werden aber noch weitere Studien benötigt, um die Rolle von PLR in Bezug auf Endometriose/Infertilität zu klären.

13 Diskussion

Endometriose ist eine Erkrankung, die vor allem bei infertilen Frauen vorkommt. Bei der schweren Form der Endometriose war der Zusammenhang eher offensichtlich: Durch Adhäsionen und Vernarbungen kommt es zu einer Veränderung der Anatomie, die eine Befruchtung unmöglich macht.

Bei dieser Form konnten chirurgisch gute Erfolge erzielt werden.

Hingegen war man sich bei der milden Form der Endometriose, nämlich Stufe I und II einig, dass eine chirurgische Intervention die Fertilität nicht verbessert. Da bis vor kurzem die Behandlung von Endometriose der Stufe I und II keine

Besserung der Fertilität zur Folge hatte, war man der Meinung, die milde Form der Endometriose hätte keinen Einfluss auf diese. Doch auch hier wurden Erfolge durch chirurgische Eingriffe erzielt.

In meiner Recherche fand ich eine Unmenge an Hypothesen und Studien, die einen Zusammenhang zwischen leichten Formen der Endometriose und Infertilität zu finden versuchten, besonders in den Bereichen autoimmunologischer Reaktionen und genetische Dispositionen. Keine davon konnte aber eine vollständige Erklärung liefern, obwohl die vielen verschiedenen Ansätze mit hoher Wahrscheinlichkeit einen Zusammenhang vermuten lassen.

Endometriose und deren Beziehung zur Infertilität wird weiterhin ein Gebiet intensiver Forschung bleiben, deren Ziel es ist, die Diagnosemöglichkeiten so nicht-invasiv wie möglich zu gestalten und die Fertiliätsrate der Patientinnen zu erhöhen, was für diese ein großer Schritt in Richtung auf eine verbesserte Lebensqualität wäre.

14 Literaturverzeichnis

1. Böcker, Denk, Heitz, Pathologie, Urban und Fischer, 2004:921–922
2. Knapp V. J., How old is endometriosis? Late 17th- and 18th-century European descriptions of the disease, *Fertil Steril*. 1999 Jul; 72(1):10–4
3. Witz C. A., Burns W. N., Endometriosis and infertility: is there a cause and effect relationship?, *Gynecol Obstet Invest*. 2002; 53 Suppl 1:2–11
4. Urdl, W.: *Der derzeitige Stand der konservativen Therapie der Endometriose*. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 3 2006:24–30
5. Hinney, B., Emons, G.; In: Kiechle, M.: *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Elsevier, Urban & Fischer Verlag, 2006, ISBN 3437424068
6. F. Wieser, R. Wenzl, R. N. Taylor, K. Diedrich, D. Hornung: *Genetik der Endometriose*. *Der Gynäkologe* 37, 2004: 676–680
7. Steck, T., Felberbaum R., Küpker W., Brucker C., Finas D.: *Endometriose*. Springer Verlag, 2004:37-39
8. Keckstein J., Hudelist G., Tuttlies F., Ulrich U.: *Update Endometrioseforschung. Neue Konzepte – neue Methoden*. *gynäkologie + geburtshilfe* 2 2010: 22–25
9. Weinschenk, S.: *Endometriose, Dysmenorrhoe, Sterilität und vegetatives Nervensystem*. *EHK* 2004 53:1–9
10. Ebert, A. D.: *Endometriose: Ein Wegweiser für die Praxis*. Walter de Gruyter Verlag, 2006, ISBN 3-110-18984-4
11. Nisolle M., Paindaveine B., Bourdon A., Berliere M., Casanas-Roux F., Donnez J., Histological study of peritoneal endomeriosis in infertile women. *Fertil Steril* 1990 53:984–988
12. Shaw, R., *Endometriosis – Current Understanding and Management* 1995, 16–18
13. Noyes R. W., Hertig A. T., Rock J., Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril* 1950 1:3
14. Shaw R., *Endometriosis – Current Understanding and Management*, 1995, 21–34

15. Maathius J. B., Van Look PFA, Michi EA. Changes in volume, total protein and ovarian steroid concentration of peritoneal fluid throughout the human menstrual cycle. *J Endocrinol* 1978 76:123–133
16. Willemsen W. N. P, Mungyer G., Smets H. et al., Behavior of cultured glandular cells obtained by flushing of uterine cavity. *Fertil Steril* 1985 44:92–95
17. Halme J., Becker S., Wing R., Accentuated cyclic activation of peritoneal macrophages in patients with endometriosis *Am J Obstet Gynecol* 1984 148:85–90
18. Zeller J. M., Hening I., Radwanska E., Dmowski W. P., Enhancement of human monocyte and peritoneal macrophage chemiluminescens activities in women with endometriosis; *Am J Reprod Immunolog Microbiolog* 1987 13:78-82
19. Fakih H., Baggett B., Holtz G. et al., Interleukin 1: a possible role in the infertility associated with endometriosis. *Fertil Steril* 1987 47:213–217
20. Shaw, Robert, *Endometriosis – Current Understanding and Management* 1995:53–59
21. Stauber, Weyerstahl, *Gynäkologie und Geburtshilfe, Duale Reihe, Thieme*, 2005,103–105
22. Kauppila A., Poulakka J., Ylikorkala O., Prostaglandin biosynthesis inhibitors and endometriosis; *Prostaglandins* 1979 18:655–661
23. *Zentralblatt der Gynäkologie* 2005 271–358
24. Adamson G. D., Pasta D. J., Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system, *Fertil Sterility* 2010:1609–1615
25. Murphy A. A., Green W. R., Bobby D., de la Cruz Z. C., Rock J. A., Unsuspected endometriosis documented by scanning electron microscopy in visual normal peritoneum. *Fertil steril* 1986 46:522–524
26. Halis G., Kopf A., Oehmke F., Ebert A. D., Medikamentöse Schmerztherapie der Endometriose, *Journal für Gynäkologische Endokrinologie* 2008 2 (2):32–39
27. Brucker C., *Der Gynäkologe, Medikamentöse Therapie der Endometriose*, 2004 37:353–365
28. Shaw, R., *Endometriosis – Current Understanding and Management*, 1995. 193–200

29. Razzi S., Luisi S., Calonaci F., Altomare A., Bocchi C., Petraglia F., Efficacy of vaginal danazol treatment in women with recurrent deeply infiltrating endometriosis, *Fertility and Sterility*, 2007:789–794
30. Kettel L. M., Murphy A. A., Morales A. J., Yen S., Preliminary report on the treatment of endometriosis with low-dose mifepristone (RU 486), *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, June 1998;1151–1156
31. Shaw, R., *Endometriosis – Current Understanding and Management*, 1995, 206–209
32. Meresman G., Bilotas M., Lombardi E., Tresone M., Sueldo C., Baranao R., Effect of GnRH analogues on apoptosis and release of interleukin-1 β and vascular endothelial growth factor in endometrial cell cultures from patients with endometriosis, *Oxford Journals, Human Reproduction*, 2003:1767–1771
33. Bilotas M., Baranao R. I., Buquet R., Sueldo C., Tesone M., Meresman G., Effect of GnRH analogues on apoptosis and expression of Bcl-2, Bax, Fas and FasL proteins in endometrial epithelial cell cultures from patients with endometriosis and controls, *Oxford Journals, Human Reproduction*, Vol. 22 Issue 3, 2006:644–653
34. Smita J., Maureen E., F.R.C.O.G, Chocolate cysts from ovarian follicles, *Fertility and Sterility*, 72(5), 1999:852–856
35. Martin D. C., Laparoscopic treatment of ovarian endometriomas, *Clinical Observer Gynecol*, 1991 34:452–459
36. Nisolle M., Donnez J., *Conservativ Laparoscopic Treatment of Ovarian Endometriosis*, Shaw R., *Endometiosis, Current Understanding and Managment*, blackwell sience 1995:237–260
37. Moen, Endometriosis in monozygotic twins, *Act Obstet Genecol* 1994 73: 59–63
38. Olovsson M, *Immunological Aspects of Endometriosis: An Update*, Volume 66, Issue Supplement s1, 2011:101–104,
39. Painter J., Anderson C., Nyholt D., Genome-wide association study identifies a locus at 7p15.2 associated with endometriosis, *Nature Genetics* 2011 43:51–54

40. Satoko U., Hitoshi Z., Yusuke N., A genome-wide association study identifies genetic variants in the CDKN2BAS locus associated with endometriosis in Japanese, *Nature Genetics*, 2010 42: 707–710
41. Trabert B., Schwartz S., Peters U., De Roos A., Chu C., Scholes D., Holt V., Genetic variation in the sex hormone metabolic pathway and endometriosis risk: an evaluation of candidate genes, *Fertility and Sterility*, September 2011
42. Murat Berkkanoglu, Aydin Arici, Immunology and Endometriosis, *American Journal of Reproductive Immunology*, 2003 50:48–59
43. Yutaka O., Kaori K., Yasushi H., Testuya H., Osamu Y., Yuji T., Lymphocytes in Endometriosis, *American Journal of Reproductive Immunology*, 2011 65:1–10
44. Nothnick W, Treating endometriosis as an autoimmune disease, *Fertility and Sterility*, 2001 76:223–231
45. Palial, K.K., Drury J., Heathcote L., Valentiji A., Farquharson, Gazvani R., Rudland, K. H., P-205 Basement membrane integrity is altered in the late secretory phase in women with endometriosis: implications for the pathogenesis of endometriosis, *Oxford Journal, Human Reproduction*, 2011 26, suppl 1:202-223