

**Diplomarbeit**

**PROSTAGLANDINE UND IHRE BEDEUTUNG BEIM  
KRANKHEITSBILD DER ENDOMETRIOSE**

eingereicht von

**Lisa-Maria Bauer**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Otto Loewi Forschungszentrum, Lehrstuhl für Pharmakologie**

unter der Anleitung von

**Priv.-Doz. Mag. Dr.rer.nat. Petra Luschnig**

*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 20.02.2020*

*Lisa-Maria Bauer eh*

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei Frau Priv.-Doz. Mag. Dr.rer.nat. Petra Luschnig für die Vergabe und ausgezeichnete Betreuung dieser Arbeit bedanken. Danke für ihr Engagement, ihre Zeit und ihren wertvollen Rat.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, allen voran meinen Eltern, dass sie mich seit Beginn an, bei meiner Studienwahl und durch die gesamte Studienzeit hindurch stets zu 100% unterstützt haben. Ihren wertvollen Rückhalt weiß ich besonders zu schätzen.

Ein herzliches Dankeschön gebührt Magdalena & Jakob, dass sie mir zu jeder Zeit mit Tipps und Tricks für diese Arbeit zurate standen. Stefan möchte ich ganz besonders danken, für sein stets offenes Ohr, sein Verständnis und seine wertvollen Ratschläge.

Ein weiteres großes Dankeschön geht an all meine Freunde und meine Studienkollegen, welche die Studienzeit zu einem ganz besonderen und unvergesslichen Lebensabschnitt gemacht haben.

## Zusammenfassung

Endometriose bezeichnet das ektope Auftreten von endometrialem Gewebe außerhalb der Gebärmutter, das am häufigsten an Peritoneum und Ovar auftritt. Symptome dieser Krankheit, die bis zu 10% aller Frauen im gebärfähigen Alter betrifft, sind unter anderem chronischer Beckenbodenschmerz, Dysmenorrhoe, Dyspareunie oder Infertilität. Bei laparoskopischer Diagnose kann in der Peritonealflüssigkeit und im Gewebe der Endometrioseherde ein vermehrtes Vorkommen von Prostaglandinen nachgewiesen werden. Prostaglandine stellen eine große Gruppe von Gewebshormonen mit einem breiten Wirkspektrum dar.

Ziel dieser Literaturarbeit ist es, Antworten über die Bedeutung der Prostaglandine beim Krankheitsbild der Endometriose zu liefern. Die Zielsetzung erhält besondere Bedeutung, da die Kausalität und die Pathomechanismen dieser Erkrankung noch weitestgehend unbekannt sind.

Eine umfangreiche Recherche vorherrschender Literatur verdeutlicht eine Beteiligung der Prostaglandine an der Pathophysiologie der Endometriose. Unter allen Prostaglandinklassen kommt vor allem Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) eine wichtige Funktion zu. PGE<sub>2</sub> fördert die Pathogenese und Erhaltung der Krankheit durch Induktion der Steroidbiosynthese, Stimulation der Angiogenese, Förderung des Wachstums durch Steigerung der Zellproliferation und Immunsuppression durch Hemmung der Phagozytose in Makrophagen.

Medikamentöse Behandlungsmethoden der Endometriose zielen größtenteils auf die östrogensteigernde Wirkung der Prostaglandine ab. Durch Herbeiführen eines hypoöstrogenen Zustandes soll die Atrophie der Endometrioseläsionen erzielt werden. Die Verwendung eben jener Medikamente, wie z.B. GnRH-Agonisten, Androgene, kombinierte hormonelle Kontrazeptiva oder Aromatase-Inhibitoren, stellt jedoch lediglich eine symptomatische Therapie dar. Somit besteht dringend weiterer Forschungsbedarf an kausalen Therapieansätzen.

## Abstract

Endometriosis is characterized by the ectopic presence of endometrial tissue outside the uterus, which occurs most frequently in peritoneum and ovary. Symptoms of this disease, which affects up to 10% of all women of childbearing age, include chronic pelvic pain, dysmenorrhea, dyspareunia or infertility. A laparoscopic diagnosis can reveal an increased level of prostaglandins in the peritoneal fluid and in the tissue of endometriotic lesions. Prostaglandins represent a large group of tissue hormones with a broad spectrum of activity.

The aim of this literature review is to provide answers about the significance of prostaglandins in the clinical picture of endometriosis. The objective is of particular importance since the causality and pathomechanisms of this disease are still largely unknown.

Extensive research of the predominant literature shows that prostaglandins are involved in the pathophysiology of endometriosis. Among all prostaglandin classes, prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) plays an especially important role. PGE<sub>2</sub> promotes the pathogenesis and preservation of the disease by inducing steroid biosynthesis, stimulating angiogenesis, promoting growth by increasing cell proliferation and immune suppression by inhibiting phagocytosis in macrophages.

Drug treatment for endometriosis is largely aimed at the estrogen-enhancing effect of prostaglandins. By inducing a hypoestrogenic state, the atrophy of endometriotic lesions should be achieved. However, the use of these drugs, such as GnRH agonists, androgens, combined hormonal contraceptives or aromatase inhibitors, is only a symptomatic therapy. Therefore, there is an urgent need for further research on causal therapy approaches.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	ii
Zusammenfassung .....	iii
Abstract .....	iv
Inhaltsverzeichnis .....	v
<b>1 Glossar und Abkürzungen .....</b>	<b>viii</b>
<b>2 Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>xi</b>
<b>3 Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>xii</b>
<b>1. Einführung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Prostaglandine .....</b>	<b>1</b>
1.1.1. Definition .....	1
1.1.2. Einteilung .....	1
1.1.3. Biosynthese .....	1
1.1.3.1. Terminale PG-Synthasen .....	2
1.1.4. Transport von Prostaglandin aus der Zelle .....	3
1.1.5. Prostaglandinrezeptoren .....	4
1.1.6. Prostaglandine mit möglicher Bedeutung beim Krankheitsbild der Endometriose .....	5
1.1.6.1. Prostaglandin E <sub>2</sub> .....	5
1.1.6.2. Prostaglandin D <sub>2</sub> .....	6
1.1.6.3. Prostaglandin F <sub>2α</sub> .....	7
1.1.6.4. Prostazyklin (PGI <sub>2</sub> ) .....	7
<b>1.2. Endometriose .....</b>	<b>8</b>
1.2.1. Definition .....	8
1.2.2. Epidemiologie .....	8
1.2.3. Einteilung .....	8
1.2.3.1. Nach Lokalisation .....	8
1.2.3.2. Nach Stadium .....	9
1.2.4. Pathogenese .....	10
1.2.5. Diagnostik .....	12
1.2.6. Klinik .....	14
1.2.6.1. Schmerzsymptomatik .....	14
1.2.6.2. Infertilität .....	15
1.2.7. Erscheinungsbild .....	16
1.2.7.1. Makroskopisches Bild .....	16
1.2.7.2. Mikroskopisches Bild .....	17

<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>18</b>
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>19</b>
<b>3.1. Erste Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang von Endometriose und Prostaglandinen</b> .....	<b>19</b>
<b>3.2. Veränderte Prostaglandinbiosynthese bei Endometriose-patientinnen</b> .....	<b>20</b>
<b>3.3. Steroidbiosynthese</b> .....	<b>21</b>
3.3.1. Bedeutung von Östrogen bei Endometriose .....	21
3.3.2. Die weibliche Östrogenbiosynthese unter physiologischen Bedingungen ...	22
3.3.3. Östrogenquellen bei Endometriose .....	23
3.3.4. Veränderte Östrogenbiosynthese beim Krankheitsbild der Endometriose ...	24
3.3.5. PGE <sub>2</sub> -Östrogen-COX2-Feedbackschleife .....	26
<b>3.4. Angiogeneese</b> .....	<b>27</b>
3.4.1. Einfluss von PGE <sub>2</sub> auf VEGF .....	28
3.4.2. Rolle des VEGF .....	29
3.4.3. Einfluss von PGE <sub>2</sub> und PGF <sub>2</sub> auf CYR61 .....	29
3.4.4. Einfluss von PGE <sub>2</sub> auf FGF-2 .....	30
3.4.5. Direkte Regulierung der Angiogeneese .....	31
<b>3.5. Immunsuppression durch Hemmung der Phagozytose in Makrophagen</b> .....	<b>32</b>
3.5.1. Rolle der Makrophagen .....	32
3.5.2. Inhibierte Expression von MMP-9 .....	34
3.5.3. Inhibierte Expression von CD36.....	35
3.5.4. Inhibierte Expression von Annexin A2.....	36
<b>3.6. Induktion der Zellproliferation</b> .....	<b>38</b>
3.6.1. Bedeutung von Wachstumsfaktoren bei Endometriose .....	38
3.6.2. Vorkommen des Wachstumsfaktors FGF-9 in Endometriose.....	39
3.6.3. Indirekte Induktion von FGF-9 durch PGE <sub>2</sub> über Östrogen .....	40
3.6.4. Direkte Induktion von FGF-9 durch PGE <sub>2</sub> in Östrogen unabhängiger Weise	41
<b>3.7. Medikamentöse Therapieansätze bei Endometriose mit Berücksichtigung des Einflusses von PGE<sub>2</sub></b> .....	<b>42</b>
3.7.1. Konventionelle Therapiemethoden .....	42
3.7.1.1. GnRH-Agonisten .....	43
3.7.1.2. Androgen – Danazol .....	44
3.7.1.3. Kombinierte Hormonelle Kontrazeptiva.....	44
3.7.1.4. Progestagene .....	45
3.7.1.5. COX-Hemmer.....	46
3.7.2. Neue Therapieansätze .....	46
3.7.2.1. Aromatase-Inhibitoren .....	46

3.7.2.2.	GnRH-Antagonisten.....	47
3.7.2.3.	Progesteron-Antagonist – Mifepriston.....	48
3.7.3.	Therapieausblick .....	48
3.7.3.1.	Dienogest .....	49
3.7.3.2.	Selektive Blockade von Prostaglandin Rezeptoren.....	50
<b>4.</b>	<b>Diskussion und Konklusion.....</b>	<b>52</b>
4.1.	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse .....	52
4.2.	Bedeutung der Ergebnisse .....	53
4.3.	Limitationen und weiterer Forschungsbedarf .....	54
<b>5.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>55</b>

# Glossar und Abkürzungen

A2t	Annexin A2 Tetramer
ADP	Adenosindiphosphat
AFS	American Fertility Society
Akt	Protein Kinase B
cAMP	cyklisches Adenosinmonophosphat
CET	Cetrorelix
cGMP	cyklisches Guanosinmonophosphat
CHC	Combined Hormonal Contraceptives
COC	Combined Oral Contraceptives
COUP-TF	Chicken Ovalbumin Upstream Promoter Transcription Factor
COX	Cyclooxygenase
cPGES	zytosolische PGE-Synthase
cPLA2	zytosolische Phospholipase A2
CREB	cAMP Response Element-Binding Protein
CRTH2 (= DP2)	chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells (= Prostaglandin D Rezeptor 2)
c-SRC	Tyrosinkinase Src
CYR61	Cystein-rich Angiogenic Protein 61
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DP1	Prostaglandin D Rezeptor 1
E1	Östron
E2	Östradiol
ECM	Extrazelluläre Matrix
EE	Ethinyl-Östradiol
EEC	Endoscopic Endometriosis Classification
EGF	Epidermal Growth Factor
Elk-1	ETS Like-1 Protein
eNOS	Endothelial Nitric Oxide Synthase
EP	Prostaglandin E Rezeptor
ER	Endoplasmatisches Retikulum
ERK	Extracellular Signal-regulated Kinase
FGF	Fibroblast Growth Factor
FGF-2	Fibroblast Growth Factor 2
FGF-9	Fibroblast Growth Factor 9
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor

FP	Prostaglandin F Rezeptor
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
HEK	Human Ebryonic Kidney
H-PGDS	hämatopoetische PGD-Synthase
HSD3B2	3 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2
IgE	Immunglobulin E
IGF-1	Insulin-like Growth Factor 1
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
IP	Prostazyklin Rezeptor
Keto-PGF <sub>1<math>\alpha</math></sub>	Keto-Prostaglandin F <sub>1<math>\alpha</math></sub>
LDL	Low Density Lipoprotein
LH	Luteinisierendes Hormon
L-PGDS	Lipocalin-Typ PGD-Synthase
MEK	Mitogen-activated Protein Kinase Kinase
MeSH	Medical Subject Headings
MIF	Macrophage Migration Inhibitory Factor
MMP	Matrix Metalloproteinase
MPA	Medroxyprogesterone
mPGES	Perinuklearmembran gebundene PGE-Synthase
mRNA	Messenger Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomografie
mTOR	Mechanistic Target Of Rapamycin
NETA	Norethisteronacetat
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
OATPs	organic anion transporting polypeptides
P450arom	P450 Aromatase
P450c17	17-Hydroxylase/17-20-Lyase
P450scc	Side Chain Cleavage P450
pElk-1	phosphoryliertes ETS Like-1 Protein
PG	Prostaglandin
PGA <sub>2</sub> -PGE <sub>2</sub>	Prostaglandin A <sub>2</sub> -E <sub>2</sub>
PGF <sub>2<math>\alpha</math></sub>	Prostaglandin F <sub>2<math>\alpha</math></sub>
PGI <sub>2</sub>	Prostazyklin
PI3K	Phosphatidylinositol 3-Kinase
PKA	Proteinkinase A
PKC $\delta$	Protein Kinase C-delta
PLA2	Phospholipase A2

PLC $\gamma$	Phospholipase C $\gamma$
PS	Phosphatidylserin
Raf	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
RANTES	Regulated on Activation, Normal T-Cell Expressed and Secreted
Ras	Rat Sarcoma
rASRM	revidierte Fassung der American Society for Reproductive Medicine
S6K1	p70 Ribosomal S6 Kinase
SF-1	Steroidogenic Factor-1
SHBG	Sex-Hormone-Binding Globulin
siANXA2	Small Interfering Annexin A2
sPLA2	sekretorische Phospholipase A2
SPRM	selektiver Progesteron Rezeptor Modulator
SR-AI-III	Scavenger Rezeptor der Klasse AI-III
SR-BI-III	Scavenger Rezeptor der Klasse BI-III
SR-BIII (= CD36)	Scavenger-Rezeptor BIII (= Cluster of Differentiation 36)
StAR	Steroidogenic Acute Regulatory Protein
TIAR-Theorie	Tissue Injury and Repair - Theorie
TLR 4	Toll-like Rezeptor 4
TNF- $\alpha$	Tumor Necrosis Factor $\alpha$
TP	Thromboxan Rezeptor
t-PA	Tissue Plasminogen Activator
TX	Thromboxan
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organisation
13,14-dihydro-15-keto-PGF $_{2\alpha}$	13,14-dihydro-15-keto-Prostaglandin F $_{2\alpha}$
6-keto-PGF $_{1\alpha}$	6-keto-Prostaglandin F $_{1\alpha}$

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Synthese der verschiedenen Prostaglandine aus PGH <sub>2</sub> . .....	3
Abbildung 2: Östrogenbiosynthese in der Theka- und Granulosazelle eines heranreifenden Follikels im Ovar.....	23
Abbildung 3: Induktion der Aromatase durch PGE <sub>2</sub> in einer endometriotischen Stromazelle. ....	26
Abbildung 4: Mechanismus der PGE <sub>2</sub> -Östrogen-COX <sub>2</sub> -Feedbackschleife in ektopen Endometrium der Endometriose. ....	27
Abbildung 5: Rolle von PGE <sub>2</sub> und PGF <sub>2</sub> bei der Angiogenese.....	31
Abbildung 6: Funktion von Makrophagen bei Endometriose. ....	33
Abbildung 7: Inhibierung der Phagozytose von retrograd menstruiertem Endometrium durch den Einfluss von PGE <sub>2</sub> . ....	38
Abbildung 8: Direkte Induktion von FGF-9 durch PGE <sub>2</sub> .....	42

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Prostaglandinkonzentrationen der Peritonealflüssigkeit in Studien- und Kontrollgruppe. ....	20
Tabelle 2: Medikamentöse Therapiemethoden bei Endometriose.....	50

# 1 Einführung

## 1.1 Prostaglandine

### 1.1.1 Definition

Prostaglandine sind vielfältig wirkende Gewebshormone, die gemeinsam mit den Thromboxanen und Leukotrienen die Gruppe der Eikosanoide bilden. Als Abkömmlinge von mehrfach ungesättigten C<sub>20</sub>-Fettsäuren, vor allem der Arachidonsäure, werden sie in fast allen Geweben des Menschen gebildet (1).

### 1.1.2 Einteilung

Prostaglandine werden in Hauptgruppen von A bis J unterteilt, je nach Oxidationsgrad von C<sub>9</sub> und C<sub>11</sub>. Die Indexzahl beschreibt die Anzahl und Lokalisation der Doppelbindungen in den Seitenketten. Die Derivate mit der Indexzahl 1 haben eine trans-13, die mit der Indexzahl 2 eine cis-5 sowie eine trans-13 und jene mit der Indexzahl 3 eine cis-5, trans-13 und cis-17 Doppelbindung. Die Indices  $\alpha$  und  $\beta$  kennzeichnen die Stellung der OH-Gruppe am C<sub>9</sub> (2).

### 1.1.3 Biosynthese

Die als autokrine und parakrine Lipidmediatoren wirkenden Prostaglandine werden nicht im Körper gespeichert, sondern *de-novo* synthetisiert und innerhalb von 5-60 Sekunden freigesetzt (3). Mechanische Traumata, spezifische Zytokine, Wachstumsfaktoren und andere Stimuli (wie z.B. Kollagen und Adenosindiphosphat (ADP) in Thrombozyten oder Bradykinin und Thrombin in Endothelzellen) lösen die zelluläre Biosynthese dieser Mediatoren aus (4). Dabei wird durch die Phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) Arachidonsäure aus der Phospholipiddoppelschicht, die die Zelle als Zellmembran umgibt, freigesetzt. Von den vielen strukturell und funktionell unterschiedlichen Ca<sup>2+</sup>-abhängigen PLA<sub>2</sub> Enzymen sind hauptsächlich zwei Gruppen an der Prostaglandin Biosynthese beteiligt: 1. die zytosolische Phospholipase A<sub>2</sub> (cPLA<sub>2</sub>, Type 4) und 2. die sekretorische Phospholipase A<sub>2</sub> (sPLA<sub>2</sub>) (5). Als Schlüsselregulator der Stimulus-initiierten Prostaglandinsynthese gilt die zytosolische PLA<sub>2</sub>, da sie Arachidonsäure selektiv freisetzt (6). Die so freigesetzte Arachidonsäure stellt das Substrat für die Prostaglandin-H-Synthase –

besser bekannt als Cyclooxygenase (COX) – dar. In einer ersten Reaktion katalysiert die COX den Ringschluss zwischen C<sub>8</sub> und C<sub>12</sub> sowie die Aufnahme von zwei Sauerstoffatomen an C<sub>9</sub> und C<sub>11</sub>. Das daraus resultierende Prostaglandin G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>) wird dann in einem weiteren Reaktionsschritt durch die Peroxidaseaktivität der Cyclooxygenase zu Prostaglandin H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>) reduziert (7,8).

Es gibt zwei Gruppen der Prostaglandin-H-Synthase, die jeweils für unterschiedliche Synthesewege verantwortlich sind. COX1 ist grundsätzlich für die basale, konstitutive Prostaglandinsynthese zuständig, während die COX2 vermittelte Prostaglandinsynthese erst durch bestimmte Stimuli, wie z.B. Entzündungsprozesse, induziert wird (4).

Im letzten Schritt wird PGH<sub>2</sub> durch die unterschiedlichen terminalen PG-Synthasen in Thromboxan A<sub>2</sub> (TX-Synthase), PGD<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>-Synthase), PGE<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>-Synthase), PGF<sub>2α</sub> (PGF-Synthase) und Prostazyklin (PGI<sub>2</sub>; PGI<sub>2</sub>-Synthase) umgewandelt. Diese Enzyme unterscheiden sich in ihrer Struktur und ihrer Zell- und Gewebsverteilung (9). Thrombozyten beispielsweise produzieren vorrangig TXA<sub>2</sub>, Endothelzellen PGI<sub>2</sub> und renale Tubuluszellen PGE<sub>2</sub>. Die PGF<sub>2</sub> Synthese findet hauptsächlich im Uterus und die PGD Synthese im Gehirn und in Mastzellen statt (4).

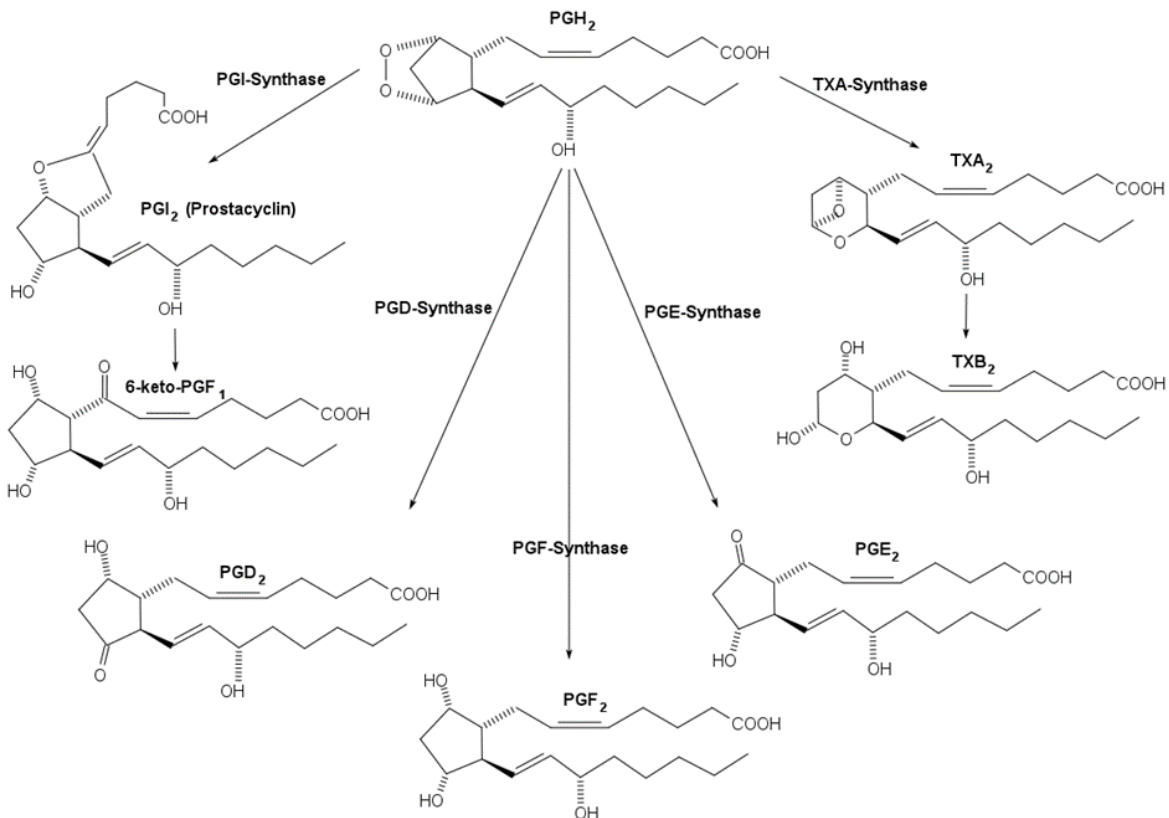
### **1.1.3.1 Terminale PG-Synthasen**

Die bei der Metabolisierung von TXA<sub>2</sub> und PGI<sub>2</sub> beteiligte TX-Synthase bzw. PGI<sub>2</sub>-Synthase gehören zur Zytochrom P450-Familie und sind im Endoplasmatischen Retikulum (ER) und der Perinuklearmembran lokalisiert (10,11). Während sie die Umwandlung von PGH<sub>2</sub> katalysieren werden beide Enzyme inaktiviert (12).

Die PGD<sub>2</sub>-Synthase, welche PGH<sub>2</sub> zu PGD<sub>2</sub> isomerisiert, tritt in zwei verschiedenen Formen auf, 1. der Lipocalin-Typ PGD-Synthase (L-PGDS), einem sekretorischem Enzym, das vor allem im zentralen Nervensystem vorhanden ist (13) und 2. der hämatopoetische PGD-Synthase (H-PGDS), die zur Familie der zytosolischen Glutathion-S-Transferasen gehört (14).

Zur Entstehung von PGE wurden bisher mindestens vier Proteine mit PGE-Synthaseaktivität identifiziert. Dazu zählen die konstitutive zytosolische PGE-Synthase (cPGES), die ident zu p23, einem Protein der Hsp90 Maschinerie, ist (15),

die induzierbare, Perinuklearmembran gebundene PGE-Synthase (mPGES) und zwei zytosolische Glutathion-S-Transferasen Isoenzyme  $\mu 2$  und  $\mu 3$  (16). Anti-inflammatorische Glukokortikoide agieren als Down-Regulatoren und proinflammatorische Stimuli induzieren *in-vitro* die Expression von mPGES (17,18). Die PGF-Synthasen in Lunge und Leber sind zytosolische Proteine mit hoher Homologie, die zu den Aldo-Keto-Reduktasen gezählt werden (19,20).



**Abbildung 1: Synthese der verschiedenen Prostaglandine aus  $PGH_2$ .**<sup>1</sup> Im letzten Schritt der Prostaglandinbiosynthese werden Thromboxan A<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  und Prostazyklin (PGI<sub>2</sub>) mittels den terminalen PG-Synthasen aus PGH<sub>2</sub> synthetisiert. Die Untergruppen können strukturell nach Oxidationsgrad von C9 und C11 unterschieden werden.

### 1.1.4 Transport von Prostaglandin aus der Zelle

Nach erfolgter Biosynthese muss das Prostaglandin über die Zellmembran aus der Zelle gelangen, um dort auf autokrine und parakrine Weise wirken zu können. Da bei der Synthese einige polare Gruppen angehängt wurden, sind Prostaglandine, trotz ihres Ursprungs aus Fettsäuren, relativ hydrophil und gelangen deshalb

<sup>1</sup> Reckert, Till. <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Prostaglandine.png?uselang=de>. Stand 10.1.2010

schwerer durch die Membranen (21). Neben einer niedrigen Diffusionsrate durch die Membran gewinnt deshalb der Prostaglandintransporter vermehrt an Bedeutung (22). Der Prostaglandintransporter zählt zur Familie der 12-transmembran Polypeptide, den sogenannten OATPs (organic anion transporting polypeptides), die organische Anionen transportieren. Über diesen Transporter geschieht sowohl der Efflux aus der Zelle, wodurch Prostaglandine anschließend über Bindung an Rezeptoren ihre Wirkung entfalten können, als auch der Influx von PG aus dem Extrazellularraum zur Inaktivierung beziehungsweise metabolischen Clearance (23).

### **1.1.5 Prostaglandinrezeptoren**

Es gibt acht verschiedene Typen und Subtypen von Prostaglandinrezeptoren. Bei allen handelt es sich um G-Protein gekoppelte Rezeptoren vom Rhodopsin-Typ, die aus sieben Transmembrandomänen bestehen. Alle Typen werden von verschiedenen Genen codiert. Sie werden nach den selektiv gebundenen Liganden benannt: die PGD Rezeptoren (DP<sub>1</sub> und DP<sub>2</sub> beziehungsweise CRTH2 (24)), vier Subtypen von PGE Rezeptoren (EP<sub>1</sub>, EP<sub>2</sub>, EP<sub>3</sub>, und EP<sub>4</sub>), der PGF Rezeptor (FP), der PGI Rezeptor (IP) und der TXA Rezeptor (TP). Die Homologie zwischen den verschiedenen Rezeptortypen beschränkt sich jedoch auf nur 20-30%. Zwischen Rezeptoren desselben Typs von Maus zu Mensch stimmen je nach Typ zwischen 73-89% aller Aminosäuren und Nukleotidsequenzen überein (25).

Je nach Auswirkung auf die Second Messenger können die neun Prostaglandinrezeptoren in drei Untergruppen gegliedert werden: Die relaxierenden Rezeptoren, die kontraktile Rezeptoren und die inhibierenden Rezeptoren. IP, DP<sub>1</sub>, EP<sub>2</sub> und EP<sub>4</sub> bilden die Gruppe der relaxierenden Rezeptoren, indem sie einen Anstieg von cAMP und dadurch eine Relaxation der glatten Muskulatur auslösen. Zu den kontraktile Rezeptoren zählen TP, FP und EP<sub>1</sub>, die Ca<sup>2+</sup> mobilisieren, wodurch sich glatte Muskulatur kontrahiert. Als inhibierender Rezeptor gilt EP<sub>3</sub>, da er eine cAMP Abnahme auslöst, woraufhin die Relaxation glatter Muskulatur gehemmt wird. Abhängig vom Zelltyp und von den verschiedenen Splicing-Varianten kann EP<sub>3</sub> allerdings auch intrazelluläres cAMP anheben und Ca<sup>2+</sup> mobilisieren (26).

Dem Prostaglandinrezeptor CRTH2 (Chemoattractant Receptor-homologous Molecule Expressed On Th2 Cells) kommt eine gewisse Sonderstellung zu. Genetisch betrachtet ähnelt er statt den Prostaglandinrezeptoren eher chemotaktischen Rezeptoren wie den Chemokinrezeptoren oder dem Rezeptor für Leukotrien B<sub>4</sub>. Außerdem ist CRTH2 nur in eosinophilen bzw. basophilen Granulozyten und Th2-Lymphozyten vorzufinden. *Via* Koppelung an ein G-Protein wird ein Anstieg der intrazellulären Ca<sup>2+</sup>-Konzentration und ein Absinken des cAMP-Spiegels vermittelt (27).

## **1.1.6 Prostaglandine mit möglicher Bedeutung beim Krankheitsbild der Endometriose**

### **1.1.6.1 Prostaglandin E<sub>2</sub>**

Prostaglandin E<sub>2</sub> ist ein hochwirksames Prostaglandin mit breit gefächertem Aufgabenbereich, das seine Wirkung über die Rezeptoren EP<sub>1</sub> – EP<sub>4</sub> vermittelt. Es wirkt unter anderem inflammatorisch, vasodilatativ, schmerzverstärkend, thrombozytenaggregierend und kann das Tumorwachstum fördern (28).

Als potenter Vasodilatator ist PGE<sub>2</sub> in vielen physiologischen Prozessen von großer Bedeutung, etwa bei der Implantation des Embryos oder der Hämodynamik der Niere (28,29).

Die Wirkung auf Kontraktion und Relaxation glatter Muskulatur ist beispielsweise bei der Regulierung des Blutdrucks, der Darmmotilität und einem Geburtsvorgang äußerst wichtig (28).

Die entzündungsfördernde Komponente des Prostaglandin E<sub>2</sub> ergibt sich aus der Vasodilatation und einer Steigerung der Gefäßpermeabilität. So können die typischen Entzündungszeichen Rötung, Schwellung und Überwärmung entstehen. Paradoxe Weise kann PGE<sub>2</sub> allerdings auch antiinflammatorisch wirken, da die verschiedenen EP-Rezeptoren durch unterschiedliche Signaltransduktionskaskaden gegensätzliche Wirkungen auslösen können (4).

Durch das Sensibilisieren von Nozizeptoren an peripher sensorischen Nerven und Nerven des Rückenmarks und Gehirns löst PGE<sub>2</sub> eine Schmerzverstärkung aus (4).

Im Zentralnervensystem zeigt sich PGE<sub>2</sub> als wichtiger Initiator von Fieber. Pyrogene Stoffe wie zum Beispiel Interleukine stimulieren die Produktion von PGE<sub>2</sub>. Das in erhöhter Konzentration vorliegende PGE<sub>2</sub> entfaltet über EP<sub>3</sub>-Rezeptoren der Area Präoptica des Hypothalamus, dem Zentrum für die Temperaturregulierung, seine Wirkung (30).

Außerdem hat PGE<sub>2</sub> einen großen Einfluss auf die Immunmodulation des Immunsystems. Es stimuliert die Produktion von Interleukin-4, -5 und -10 (IL-4, IL-5 und IL-10) und hemmt die Produktion von Interleukin-2 und Interferon  $\gamma$  in den T-Zellen. An B-Zellen induziert PGE<sub>2</sub> die Herstellung der Immunglobuline IgG<sub>1</sub> und IgE. Bei Makrophagen und dendritischen Zellen fördert es die Antigenpräsentation von IL-10 und hemmt die Präsentation von IL-12, IL-12 Rezeptoren, Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) und IL-1 $\beta$ . Zusammengefasst wird die Immunantwort der T2-Helferzellen gefördert und jene der T1-Helferzellen inhibiert (31).

Sogar die Tumorprogression kann durch PGE<sub>2</sub> angekurbelt werden, indem es über EP<sub>2</sub> die Angiogenese stimuliert, über EP<sub>4</sub> die Zellinvasion und die Formation von Metastasen fördert sowie die Apoptose der Zellen inhibiert (32).

#### **1.1.6.2 Prostaglandin D<sub>2</sub>**

Prostaglandin D<sub>2</sub> wird hauptsächlich in Mastzellen, aber auch von anderen Zellen wie dendritischen Zellen und T-Helferzellen produziert (33–35).

Seine Hauptaufgabe wird Prostaglandin D<sub>2</sub> in der Modulation der Atemwege von Asthmapatienten nachgesagt. Es gilt gemeinsam mit PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  als potenter Bronchokonstriktor (36). Außerdem führt es zu Vasodilatation und erhöht die Mukusproduktion und Kapillarpermeabilität (37–40).

Schon wenige Minuten nach Allergenexposition kann bei Asthmatikern ein Anstieg der PGD<sub>2</sub> Konzentrationen um das 150-fache geschehen und ein Vorkommen von PGD<sub>2</sub> in der Bronchiallavage nachgewiesen werden (33,41).

Im Gehirn trägt PGD<sub>2</sub> zur Regulierung von Schlaf und Temperatur bei. Es fungiert schlafanregend und senkt die Körpertemperatur. Somit zeigt es seine Rolle als Gegenspieler zu PGE<sub>2</sub> (42,43).

Neueste Forschungen von 2012 zeigten eine erhöhte Konzentration von PGD<sub>2</sub> und PGDS in der Kopfhaut von Männern mit erblich bedingtem Haarausfall (Alopecia androgenetica). Daher gilt PGD<sub>2</sub> als vermeintliche Ursache und ist Ausgangspunkt für neue Therapieansätze der Alopecia androgenetica (44).

#### **1.1.6.3 Prostaglandin F<sub>2α</sub>**

PGF<sub>2α</sub> ist maßgeblich an der Funktion des weiblichen Reproduktionssystems beteiligt. Über den FP Rezeptor beeinflusst es die Ovulation, die Luteolyse und den Gebärvorgang. Die große Bedeutung des PGF<sub>2α</sub> konnte hier vor allem bei einem Versuch an trächtigen Mäusen gezeigt werden. Durch fehlendes PGF<sub>2α</sub> wurde die Induktion von Oxytozinrezeptoren unterbunden und somit konnte keine Uteruskontraktion und dadurch kein natürlicher Geburtsvorgang stattfinden (45).

Außerdem konnte auch gezeigt werden, dass die Granulosazellen eines rupturierten Follikels nach der Ovulation beginnen mRNA für FP Rezeptoren zu produzieren. Die Produktion steigt bis zur Apoptose der Lutealzellen an, was als beweisend für einen Zusammenhang zwischen Expression der FP Gene und der Luteolyse gilt (26).

Ebenso werden FP Rezeptoren in den Nieren, dem Herzen, der Lunge und dem Magen exprimiert (26). Die Wirkung zeigt sich hier beispielsweise in einer Regulierung des Salzhaushaltes über die Niere (46) oder einer Hypertrophie am Herzen (47).

#### **1.1.6.4 Prostazyklin (PGI<sub>2</sub>)**

Prostazyklin ist ein instabiles Prostaglandin, das die Thrombozytenaggregation hemmt und Gefäße erweitert (Vasodilatator). Bereits nach vier Minuten hat Prostazyklin die Hälfte seiner biologischen Aktivität verloren (48). Zum derzeitigen Stand ist kein stärkerer endogener Thrombozytenaggregationshemmer bekannt. Beispielsweise ist PGI<sub>2</sub> dreißig- bis vierzigmal potenter als PGE<sub>1</sub>. In seiner Wirkung agiert es dabei als Gegenspieler zum Thromboxan A<sub>2</sub>, das die Thrombusformation induziert (49). Die Aggregation der Blättchen wird insofern behindert, da Prostazyklin die Adenylatzyklase stimuliert, woraufhin die cAMP-Level angehoben werden (50).

Prostazyklin wird in der Gefäßwand, vor allem in der Intima aber auch in geringeren Mengen in der Adventitia, synthetisiert (51). Die Epithelzellen, besonders jene der Lunge, übernehmen einen Großteil der Synthese (52,53).

PGI<sub>2</sub> gilt wie PGE<sub>2</sub> auch als Entzündungsmediator, da es ebenso die Gefäßpermeabilität, Vasodilatation und Schmerzempfindung steigert (33).

## **1.2 Endometriose**

### **1.2.1 Definition**

Die Endometriose beschreibt das ektope Auftreten von Endometrium mit Drüsen und Stroma. Mögliche Lokalisationen der Endometriose sind gereiht nach abnehmender Häufigkeit: Ovar, Uterusligamente, rektovaginales Septum, Beckenperitoneum, Laparotomienarben und seltener Nabel, Vagina, Vulva, Darm inklusive Appendix oder äußerst rar extraabdominal wie zum Beispiel in der Lunge (54). Es handelt sich um eine gutartige, chronische Erkrankung, die hormonabhängig ist und zu Rezidiven neigt (55).

### **1.2.2 Epidemiologie**

Die Prävalenz der Endometriose beträgt 5-10% aller geschlechtsreifen Frauen. Obwohl Endometriose ein Krankheitsbild der Frau im reproduktiven Alter ist, wird vermutet, dass dennoch 1-2% aller postmenopausalen Frauen betroffen sind (56). Am häufigsten wird Endometriose zwischen dem 3. und 4. Lebensjahrzehnt diagnostiziert (55). Bei 40-60% aller Sterilitätspatientinnen kann eine Endometrioseerkrankung nachgewiesen werden (57).

### **1.2.3 Einteilung**

#### **1.2.3.1 Nach Lokalisation**

Je nach Ort des Vorkommens kann die Endometriose in drei Formen eingeteilt werden:

Endometriosis genitalis interna: Hierbei stehen die Endometrioseherde in direktem Kontakt zum Endometrium. Die Ausbreitung ins Myometrium wird auch Adenomyosis uteri oder Endometriosis uteri interna genannt und führt zu einer

Vergrößerung des Uterus. Bei Befall der Tuben (Endometriosis tubae) kann es zu einer Verklebung der Tube mit anschließender Sterilität und zur Ausbildung einer Hämatosalpinx kommen. Von einer Salpingitis isthmica nodosa spricht man, wenn der interstitielle Teil der Tube betroffen ist.

Endometriosis genitalis externa: Die Endometrioseinseln befinden sich außerhalb des Endo- und Myometrium des Uterus in Organen des kleinen Beckens. Hierzu zählen unter anderem Ovarien, Vagina, Vulva, Ligamenta sacrouterina und der Douglas-Raum.

Endometrioses extragenitalis: Dies ist die seltenste Form, bei der Endometrioseherde außerhalb des Beckens vorkommen. Dünndarm, Dickdarm, Blase oder beispielsweise auch Lunge, Nabel und Operationsnarben können befallen sein (55,56).

### **1.2.3.2 Nach Stadium**

Die Klassifikation der American Fertility Society (AFS) ist weltweit am gebräuchlichsten. Deren revidierte Fassung der American Society for Reproductive Medicine (rASRM) von 1986 ist die derzeit gültige Version. Nach laparoskopischer Evaluation wird je nach Lokalisation (Ovarien, Tuben und Beckenperitoneum), Größe, Tiefe, Adhäsion an Ovarien oder Tuben, Tubenverschluss und Lokalisation nach grafischem Schema anhand eines Punktesystems bewertet. Dadurch können vier Schweregrade unterschieden werden: minimal (1-5), mild (6-15), moderat (16-40) oder schwer (>40), wobei hier die Tiefe der Infiltration nicht mitbeachtet wird. Häufig genannte Kritikpunkte an dieser Klassifikation sind, dass weder tief infiltrierende Endometriose, noch Schmerz, Infertilität und Reproduzierbarkeit berücksichtigt werden (58,59).

Endometriose Fertility Index: Basierend auf der rASRM-Klassifikation werden zusätzlich ein postoperativer Befund und anamnestische Faktoren eingeschlossen. Dies ermöglicht eine Aussage über die geschätzte Schwangerschaftswahrscheinlichkeit (59).

Um im Gegensatz zu beiden bisher genannten Klassifikationen auch tief infiltrierende Endometriose bewerten zu können, wurde 2005 die ENZIAN-Klassifikation entwickelt und publiziert. Sie basiert auf dem TNM-System maligner

Erkrankungen und ordnet den Schweregrad je nach Manifestation in drei anatomischen Kompartimenten zu (59). Das vertikale Kompartiment A beinhaltet den Douglas'schen Raum, Vagina und Uterus. Das horizontale Kompartiment B beschreibt die Ausbreitung in den Ligamenta sacrouterinae und den Parametrien bis hin zur Beckenwand. Zum dorsal gerichteten vertikalen Kompartiment C zählen das Septum rectovaginale, der pararektale Raum und das Rektum (60).

Bei der Endoscopic Endometriosis Classification (EEC) nach Semm, die der WHO-Stadieneinteilung entspricht, werden vier laparoskopisch leicht zu unterscheidende Stadien beschrieben. Bei der endoskopischen Untersuchung werden mitunter die Tubendurchgängigkeit, die Beschaffenheit der Tubenwand und der Fimbrie, eine mögliche Hydrosalpinx und extragenitale Endometrioseherde berücksichtigt. Auch Herde, die durch Inspektion, beispielsweise an Narben oder der Portio, oder durch ein bildgebendes Verfahren festgestellt wurden, fließen in die Klassifikation mit ein. Der gravierendste Einzelbefund bestimmt letztendlich das Stadium. Stadium II wird etwa durch eine Stenose der Fimbrie oder eine retroovarielle Endometriose charakterisiert, Stadium III durch Endometriosezysten in den Ovarien und Stadium IV durch extragenitale Herde (61).

#### **1.2.4 Pathogenese**

Die Ätiologie der Endometriose ist noch immer nicht vollständig geklärt. Es gibt verschiedene Entstehungstheorien. Sampsons Transplantations-Theorie von 1927 und Meyers Metaplasie-Theorie von 1919 sind noch heute die zwei bedeutendsten Haupttheorien (62).

Transplantations-Theorie: Sampson ging in seiner Theorie davon aus, dass eutopes Endometrium durch retrograde Menstruation in den Bauchraum gelangt. Dort kann sich durch die Kombination aus Adhäsion, Implantation und Invasion das Krankheitsbild der Endometriose manifestieren. Gestützt wird diese Theorie durch Tierversuche, bei welchen durch Einspritzen von Endometrium in die Bauchhöhle oder Anheften desselben an das Peritoneum das Bild der Endometriose hervorgerufen werden konnte. Rätselhaft bleibt durch diese Theorie, wie Endometriose außerhalb des Bauchraums, zum Beispiel in der Lunge, entstehen kann. Entgegen dieser These bleibt auch unklar, wieso nicht alle 90% der Frauen,

bei welchen eine retrograde Menstruation festgestellt werden konnte, eine Endometriose entwickeln (62).

Metaplasie-Theorie: Meyers Theorie basiert auf der Idee, dass sich endometriumartige Zellen entweder während der Embryonalperiode aus pluripotenten Zellen oder während der Geschlechtsreife der Frau aus Peritonealzellen differenzieren. Wiederholte Irritationen, wie zum Beispiel Infektionen, sollen während der Embryonalperiode begünstigend auf die Metaplasie des Zölomepithels wirken (56). Unterstützend für diese Theorie ist die Tatsache, dass es dokumentierte Fälle von Endometriose bei Patientinnen mit Uterusaplasie und somit fehlendem Endometrium gibt. Vereinzelt konnte Endometriose auch bei Männern mit Östrogentherapie bei Prostatakarzinom nachgewiesen werden, wodurch diese Theorie ebenfalls gestützt werden kann (62).

Neben diesen zwei Haupttheorien können einige weitere Thesen zur Entstehung der Endometriose nicht ausgeschlossen werden.

These der lymphatischen und vaskulären Metastasierung: Ursprünglich auf Sampson zurückgehend und von Halban ausgebaut, vertritt diese These den Ansatz, dass endometriale Zellen über Lymph- und Blutgefäße fort transportiert werden können. Andernorts im Körper setzten sich diese Zellen dann wie Metastasen fest (63).

Das Archimetra/Neometra-Konzept: Grundlage dieser Theorie von Leyendecker ist das Vorhandensein und die Funktion spezieller Schichten im Uterus. Die Neometra setzt sich aus den zwei äußeren Schichten des Myometriums, den Strati supravasculare et vasculare, zusammen. Die Archimetra besteht aus der dritten Schicht, dem Stratum subvasculare, und wird auch Archemyometrium genannt (63). Von der Neometra werden die Gebärfähigkeiten bereitgestellt. Die Archimetra ist für zervikofundale uterine Peristaltik zuständig, das heißt, sie hilft beim Transport der Spermien Richtung Tuben und einer hohen fundalen Implantation des Embryos. Bei Endometriosepatientinnen konnte eine Störung der Archimetra gezeigt werden, die sich in einer vermehrten Peristaltik, erhöhtem uterinen Innendruck und untypisch großer Abstoßung der Basalschicht während der Menstruation äußert. Durch die vermehrte retrograde Peristaltik kann diese Basalschicht verbreitet werden. Der Störung liegt ein parakriner Hyperöstrogenismus der Basalis zugrunde. Das

bedeutet, dass bei Frauen mit Endometriose im Vergleich zu gesunden Frauen im Endometrium viel größere Mengen an Östrogen, das die Hyperperistaltik fördert, produziert werden (62).

TIAR-Theorie: Leyendecker entwickelte aus dem Archimeta-Konzept die Tissue Injury and Repair-Theorie (TIAR) weiter. Demnach entstehen durch die Retroperistaltik der Archimeta kleine Autotraumatisierungen der Gebärmtermuskulatur, welche bei der Regeneration vermehrt Östrogen produziert. So wird die Retroperistaltik weiter begünstigt und ein Teufelskreis, der in der Endometriose mündet, entsteht (64).

Immunologische Theorie: Sowohl Hyperaktivität als auch Inkompetenz des Immunsystems könnten die Entstehung von Endometriose begünstigen. Retrograd menstruiertes Endometrium wird nicht ausreichend von natürlichen Killerzellen abgebaut. Im Peritoneum von Frauen mit Endometriose kann eine erhöhte Anzahl von Makrophagen nachgewiesen werden, welche Wachstumsfaktoren und Zytokine produzieren, die ein Entzündungsgeschehen und das Wachstum von Endometrioseherden fördern (62).

Theorie über Genetik und Menstruation als Risikofaktoren: Da eine familiäre Häufung und ein erhöhtes Erkrankungsrisiko bei Verwandten ersten Grades festgestellt wurde, kann eine genetische Komponente nicht ausgeschlossen werden (56). Die Anzahl an Menstruationstagen spielt vermutlich eine ebenfalls große Rolle. Frauen mit verkürztem Zyklus haben ein doppelt so hohes Risiko zu erkranken. Frühe Menarche, große Spanne zwischen Menarche und Menopause und Nulliparität erhöhen ebenso die Erkrankungswahrscheinlichkeit (57).

### **1.2.5 Diagnostik**

Laparoskopie: Die Laparoskopie gilt als Goldstandard und ist die einzige Untersuchungsmethode, mit der eine definitive Diagnose gestellt werden kann. Sie sollte am Ende der Lutealphase durchgeführt werden, wo die Endometrioseherde am größten sind. Nur bei Patienten mit Verdacht auf Sterilität ist die erste Zyklushälfte zu bevorzugen, um eine mögliche Frühschwangerschaft nicht zu gefährden. Bei diesem endoskopischen Eingriff wird eine systematische Exploration des Bauchraums durchgeführt. Zuerst werden die Ovarien, Tuben,

Uterusvorderseite und das Blasendach inspiziert. Danach wird der Uterus angehoben, sodass nun die Uterushinterseite und die Sacrouterinligamente begutachtet werden können. Anschließend wird die pathognomisch sanguinolent verfärbte Peritonealflüssigkeit abgesaugt, um darunter verborgene Herde entdecken zu können. Zuletzt sollen noch die Fossae infraovariae und alle beurteilbaren Darmabschnitte, hier besonders die Appendix vermiformis, begutachtet werden. Neben Beurteilung der Größe, Farbe und Ausdehnung muss immer eine Biopsie entnommen werden, um die Verdachtsdiagnose histologisch bestätigen zu können. Bei Abklärung einer Sterilität wird die Laparoskopie in Kombination mit einer Chrompertubation durchgeführt. Besteht ein Verdacht auf Befall von Darm oder Blase, soll eine zusätzliche Untersuchung mittels Rektoskopie, Koloskopie oder Zystoskopie veranlasst werden (57).

Anamnese: Bei 60-70% der Patientinnen treten symptomatische Beschwerden wie Dysmenorrhoe, Dyspareunie und chronische Unterleibsschmerzen auf. Die Schmerzen treten oft zyklusabhängig während der zweiten Zyklushälfte und während der Menstruation auf, da hier die größten Volumsänderungen am ektopen Endometrium stattfinden. Bei beschwerdefreien Patientinnen wird die Diagnose oft als Zufallsbefund bei Sterilität gestellt, da diese in 40-60% gemeinsam mit laparoskopisch nachweisbarer Endometriose vorkommt (57).

Klinische Untersuchung: Die gynäkologische Untersuchung kann je nach Ausdehnung der Endometrioseherde vollkommen unauffällig bis stark auffällig verlaufen. Ein Portiolüftungsschmerz ist wegweisend für den Befall der Sacrouterinligamente, die auch knotig und schmerzhaft tastbar sein können. Endometriosezysten an den Ovarien können teigig palpabel sein. Die schmerzhafte rektovaginale Palpation ist typisch bei Befall des Beckenperitoneums. In fortgeschrittenen Stadien kann es durch Verwachsungen des Uterus mit dem Beckenperitoneum sogar zur fixierten Retroflexio uteri kommen. Selten können bei der Untersuchung mittel Spekulum Herde als bläuliche Bezirke an Portio oder Vagina erkennbar sein (56).

Bildgebende Verfahren: Ultraschall, Computertomografie und Magnetresonanztomografie sind zwar hilfreiche, aber nicht beweisende Untersuchungsmethoden. Einziger Vorteil der MRT ist die hohe Spezifität und

Sensitivität bei der Untersuchung einer Adenomyosis uteri. Der Ultraschall kann dem Nachweis und der Beobachtung von Größenveränderungen von Zysten dienen (57).

### **1.2.6 Klinik**

Das klinische Bild der Endometriose ist besonders vielfältig. Im Durchschnitt dauert es in Europa ab dem Auftreten der ersten Symptome sieben Jahre bis zur Diagnose (65). Während bis zu 50% aller Betroffenen symptomlos sind und die Diagnose als Zufallsbefund gestellt wurde, zeigen andere ein äußerst stark ausgeprägtes Beschwerdebild (66). Die häufigsten und wegweisenden Symptome sind Dysmenorrhoe, zyklische oder chronische Unterbauchschmerzen, Dyspareunie, Defäkationsschmerzen, zyklusabhängige Blutbeimengung im Stuhl, Blutungsstörungen, Dysurie und eventuell auch eine zyklusabhängige Hämaturie. Ein zusätzliches Leitsymptom ist oftmals der unerfüllte Kinderwunsch (56).

Wichtig zu erwähnen ist, dass die Stärke der Symptomatik nicht mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert. So kommt es vor, dass Frauen mit großen und tiefen Endometrioseherden kaum Symptome zeigen, während Frauen mit minimaler Krankheitsausprägung unter stärksten Schmerzen und Sterilität leiden (56).

Wie das Endometrium unterliegt auch die Endometriose den zyklischen hormonalen Impulsen, wodurch die klinischen Beschwerden vermehrt gegen Ende des Zyklus und während der Menstruation auftreten. Nach Abnahme der Hormonstimulation in der Menopause kommt es zum Abnehmen bis Verschwinden der Symptomatik und der Befunde (56).

#### **1.2.6.1 Schmerzsymptomatik**

Dysmenorrhoe: Charakteristisch sind prämenstruell beginnende Schmerzen, die bis zum Beginn der Menstruation an Stärke zunehmen und mit Verstärken der Blutung wieder abnehmen. Die Dysmenorrhoe bei Endometriosepatientinnen kann so stark sein, dass sie zu Übelkeit, Erbrechen, Ohnmachtsanfällen und Bettlägerigkeit führt. Typisch sind außerdem Hypo- und Hypermenorrhoen, prämenstruelle Schmierblutungen und postmenstruelle Nachblutungen (67).

Dyspareunie: Häufig verspüren betroffene Frauen, ab- und unabhängig der Stellung, Schmerzen während und auch nach dem Geschlechtsverkehr. Endometriosebefall im Douglas-Raum, an den Sacrouterinligamenten und im rektovaginalen Septum löst oftmals massive Schmerzen aus, die zu zunehmendem Libidoverlust der Frau führen. Dadurch können Probleme in der Partnerschaft entstehen, die oftmals durch ein Unverständnis des Partners ausgelöst werden. Eine Paartherapie wird in solchen Fällen dringend angeraten (67).

Dysurie: Bei Betroffenheit der Blase beziehungsweise des Blasendaches oder vegetativer Nervenfasern kann eine Dysurie und Inkontinenz verursacht werden. Während der Menstruation ist eine Hämaturie möglich, die aber ebenso vielen anderen Erkrankungen zuordenbar wäre (67).

Dyschezie, Unterleibsschmerzen und Darmsymptome allgemein: Eine Infiltration des Rektums kann perimenstruelle bis chronische Schmerzen bei der Defäkation verursachen. Weitere mögliche Symptome reichen von Blähungen, Spasmen, Tenesmen, wechselnder Stuhlbeschaffenheit, Magenschmerzen und Völlegefühl beziehungsweise Inappetenz bis hin zu Darmblutungen. Ebendiese Symptome werden nicht selten mit psychosomatischen Erkrankungen assoziiert (67).

Rückenschmerzen und Gliederschmerzen: Endometriose kann Ursache von Rücken- und Gliederschmerzen sein, wenn sie die Beckenwand, den Plexus hypogastricus oder den Plexus sacralis infiltriert. In seltensten Fällen konnte sogar eine Infiltration des Nervus femoralis nachgewiesen werden (67).

### **1.2.6.2 Infertilität**

Unter Frauen mit diagnostizierter Sterilität herrscht eine beträchtliche Endometrioseprävalenz von 50%. Als Ursache wurden Adhäsionen, Verwachsungen und Verschluss der Tuben sowie Tubenmotilitätsstörungen diskutiert. Allerdings zeigten Patientinnen mit Ovarien, Tuben und Uterus ohne Befund eine gleichsam verringerte Schwangerschaftswahrscheinlichkeit. Daher müssen weitere Ursachen in Betracht gezogen werden:

Peritoneale Faktoren: Entzündungszellen, Interleukine und Zytokine, welche in der Peritonealflüssigkeit erkrankter Frauen in erhöhter Anzahl vorkommen und ein

Entzündungsgeschehen verursachen, werden mit einem unerfüllten Kinderwunsch in Verbindung gebracht (62).

Ovarielle Faktoren: Da Eizellspenden von Frauen mit Endometriose eine geringere Implantationsrate mit sich bringen, wird den Eizellen von Betroffenen eine schlechtere Qualität nachgesagt (68).

Tubare Faktoren: Abgesehen von offensichtlichen organischen Schäden der Tuben soll Endometriose eine Tubenmotilitätsstörung verursachen. Dadurch soll der Spermientransport zur Eizelle aber auch der Transport der befruchteten Eizelle in Richtung Uterus gestört sein (62).

Endometriale Faktoren: Endometriose geht mit einer Veränderung des Endometriums einher. Noch unklar ist, ob diese Veränderung Endometriose auslöst oder Folge der Endometriose ist. Jedenfalls dürfte die Implantationsrate befruchteter Eizellen in verändertem Endometrium herabgesetzt sein (62).

Zervikale Faktoren: Eine modifizierte Konsistenz des Zervixschleims könnte eine Barriere für Spermien auf ihrem Weg zur Befruchtung der Eizelle darstellen (62).

## **1.2.7 Erscheinungsbild**

### **1.2.7.1 Makroskopisches Bild**

Makroskopisch stellt sich die Endometriose an Peritoneum und Ovarien als rote (rot, rot-pink oder klar), schwarze (schwarz bis blau) oder weiße (weiß bis weißgelb) Läsion dar (58).

Rote Läsionen verdanken ihre Farbe der hohen Vaskularisation. Sie haben eine besonders hohe mitotische Aktivität und gelten als frühe Implantationen. Weiße Läsionen zeigen im Gegensatz nur noch sehr geringe Aktivitäten, begründet durch ihre abnehmende Vaskularisation und fehlende Mitose (69). Schwarze Läsionen setzen sich aus Stroma, Fibrose, Hämosiderin-beladenen Makrophagen und hämorrhagischen Bezirken zusammen. Sie gelten als alte, nicht mehr aktive Befunde. Oft werden die Herde im Verlauf von weißen, fibrotischen Narben umgeben (70).

Diese Beobachtungen liefern starke Hinweise auf einen typischen, stadienhaften Verlauf der Erkrankung (57).

Einen weiteren eindrucksvollen makroskopischen Befund beschreibt die sogenannte „Schokoladenzyste“, auch Endometriom genannt. Diese entsteht durch eine oberflächliche Endometriose des Ovars, die sich in der Folge nach innen einstülpt, eine zystenähnliche Struktur bildet und mit reichlich braunem Hämosiderin befüllt ist (57).

#### **1.2.7.2 Mikroskopisches Bild**

Mikroskopisch kann die Endometriose grob in drei Gruppen eingeteilt werden:

50% der Endometrioseherde zeigen mikroskopisch hoch differenzierte Drüsen und Stroma, die hormonabhängig reagieren. Das heißt, dass sich diese Herde wie das uterine Endometrium zyklusabhängig verändern.

35% zeigen ebenfalls hochdifferenziertes Drüsenepithel, das aber nicht dem des Endometriums, sondern vielmehr einem Zervixepithel ähnelt und nicht Östrogenabhängig ist.

Die restlichen 15% stellen Drüsenepithelien unterschiedlichen Differenzierungsgrades mit Hormonunabhängigkeit dar (56).

## 2 Material und Methoden

Bei dieser Diplomarbeit handelt es sich um ein Literaturreview. Ziel dieser Arbeit ist es, durch eine umfassende Recherche vorherrschender Literatur eine ausführliche Darstellung des derzeitigen Wissensstandes zum Einfluss und der tatsächlichen Bedeutung von Prostaglandinen beim Krankheitsbild der Endometriose zu erreichen.

Zur Sammlung relevanter Literatur wurden elektronische Datenbanken wie „ResearchGate“ und „PubMed“ verwendet. Um eine vorteilhafte Filterung der Ergebnisse zu erlangen, wurden Suchbegriffe mittels MeSH (Medical Subject Headings) definiert und mit Hilfe des Advanced Search Builder in PubMed kombiniert. Englische Begriffe wie beispielsweise "Prostaglandins", "Prostaglandins/biosynthesis", "Endometriosis", "Endometriosis/physiopathology", "Endometriosis/drug therapy", etc. wurden verwendet und in verschiedener Kombination angewandt. Publikationen mit entsprechender Relevanz wurden ausgewählt und gelesen. Es folgte zudem eine Analyse der Literaturverzeichnisse bezüglich weiterer geeigneter Quellen.

Außerdem wurden Lehr- und Fachbücher der Pharmakologie, der Biochemie und der Gynäkologie aus dem Bestand der Bibliothek der Medizinischen Universität Graz zur Recherche herangezogen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Erste Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang von Endometriose und Prostaglandinen

Bereits in den frühen 1980er Jahren wurde eine mögliche Beteiligung der Prostaglandine am Krankheitsbild der Endometriose vermutet. Im Zuge dessen wurden verschiedene Studien durchgeführt, bei welchen mit Hilfe der Laparaskopie Peritonealflüssigkeit aspiriert und analysiert wurde (71,72). Die Analyse wurde sowohl an einer Gruppe von Patientinnen mit Endometriose als auch an einer Kontrollgruppe von gesunden Frauen durchgeführt. Gemessen wurden unter anderem die Konzentrationen der Prostaglandine  $\text{PGF}_{2\alpha}$ ,  $\text{PGE}_2$ , 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$  und  $\text{TXB}_2$ . Im Vergleich konnten in der Gruppe der Endometriosepatientinnen signifikant höhere Konzentrationen dieser Prostaglandine nachgewiesen werden (73,74).

Allerdings zeigten andere Studien widersprüchliche Ergebnisse, indem keine erhöhten Prostaglandinwerte gemessen werden konnten (75). Syrop und Halme verfassten 1987 ein Review, in dem sie die kontroversiellen Daten sammelten (76). Aus diesem Review abgeleitet zeigt Tabelle 1 einen Überblick über die Anzahl an Studien, die eine signifikante bzw. nicht signifikante Erhöhung der verschiedenen Prostaglandine zwischen Studien- und Kontrollgruppe feststellten. Als Ursache für die verschiedenen Messergebnisse wurden die interindividuellen Unterschiede und der schnelle Metabolismus der Prostaglandine in Betracht gezogen. Um diese Problematik zu umgehen, wurde eine neue Herangehensweise entwickelt, bei der Makrophagen aus der Peritonealflüssigkeit entnommen und anschließend auf ihr Potential, Prostaglandine zu sezernieren, getestet werden. Diese Studien konnten nicht nur ein deutlich vermehrtes Vorkommen von Makrophagen im Peritoneum erkrankter Patientinnen, sondern auch eine signifikant erhöhte Produktion von Prostaglandinen durch eben jene Makrophagen zeigen (77–79).

Prostaglandine	signifikant erhöht	nicht signifikant erhöht
PGF <sub>2α</sub>	2	3
PGE <sub>2</sub>	2	4
TXB <sub>2</sub>	5	4
6-keto-PGF <sub>1α</sub>	6	3
13,14-dihydro-15-keto-PGF <sub>2α</sub>	0	3

**Tabelle 1: Prostaglandinkonzentrationen der Peritonealflüssigkeit in Studien- und Kontrollgruppe.** (vgl. (76))

Anzahl an Studien, die eine signifikante bzw. nicht signifikante Erhöhung der verschiedenen Prostaglandine in der Peritonealflüssigkeit von Probandinnen mit oder ohne Endometriose feststellten.

Durch die oben beschriebene Standardisierung der experimentellen Bestimmung von PGE<sub>2</sub> wurde der Verdacht einer bedeutenden Funktion der Prostaglandine am Krankheitsgeschehen der Endometriose bestärkt. Das Einwirken auf zellulärer und molekularer Ebene wurde zunehmend Gegenstand der Forschung. Im Folgenden werden nun die neuesten Erkenntnisse der umfassenden Beteiligung der Prostaglandine erläutert.

### **3.2 Veränderte Prostaglandinbiosynthese bei Endometriosepatientinnen**

Bei Endometriose gibt es zwei große Produktionsstätten für Prostaglandine: einerseits die oben bereits erwähnten Makrophagen in der Peritonealflüssigkeit und andererseits die Stromazellen des ektopischen Endometriums (80,81).

Damit Makrophagen Prostaglandine synthetisieren können, muss vor allem ein wichtiges Enzym ausreichend vorhanden sein: die Cyclooxygenase. COX2 ist bei Endometriosepatientinnen in den peritonealen Makrophagen stark überexprimiert, während COX1 nur bei stark ausgeprägter Endometriose überexprimiert wird. Zur Induktion der COX2 braucht es verschiedene proinflammatorische Zytokine wie IL-1β, TNF-α und PGE<sub>2</sub>. Erwähnenswert ist, dass in Monozyten, welche die Vorläuferzellen der Makrophagen darstellen und dem peripheren Blut von Endometriosepatientinnen entnommen wurden, noch keine erhöhten COX2 Werte nachgewiesen werden konnten. Somit geht man davon aus, dass die verstärkte Induktion von COX2 in den Makrophagen vor allem durch die erhöhten Level an PGE<sub>2</sub> in der Peritonealflüssigkeit verursacht wird (82).

Gleichermaßen ist auch in Stromazellen, die aus ektopischen Endometriumläsionen entnommen wurden, COX2 erhöht, weshalb auch hier eine erhöhte Produktion von Prostaglandinen stattfindet. Diese signifikanten Unterschiede der Konzentration von COX2 können sogar in Gewebeproben von eutopem und ektopem Endometrium von ein und derselben Patientin festgestellt werden. Induziert wird die erhöhte Produktion von COX2 in den Stromazellen durch IL-1 $\beta$ , Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), 17 $\beta$ -Östradiol und PGE<sub>2</sub>. Bemerkenswert ist, dass ektopes Endometrium 100-mal sensitiver auf eine Induktion durch IL-1 $\beta$  reagiert als eutopes Endometrium. Hinsichtlich desselben genetischen Hintergrundes von eutopem und ektopem Endometrium einer einzigen Person wird vermutet, dass sich die unterschiedlich starke Reaktion des COX2 Promoters auf IL-1 $\beta$  durch epigenetische Regulationen der Genexpression und Modifikationen nach der Gentranslation ergibt (83).

Trotz der Kurzlebigkeit der COX2 mRNA und ihrer stark kontrollierten Transkription ist COX2 in den Makrophagen und Stromazellen des ektopen Endometriums dauerhaft erhöht. Verantwortlich hierfür sind positive Feedback-Schleifen. Die COX2–PGE<sub>2</sub>–Östrogen-Schleife (84) wirkt in den Stromazellen und die COX2–PGE<sub>2</sub>–IL-1 $\beta$ /TNF- $\alpha$ -Schleife (82) in den Makrophagen des Peritoneums. In der Folge sind die Prostaglandine im Peritonealraum dauerhaft erhöht und können einen großen Einfluss auf den Krankheitsverlauf der Endometriose nehmen.

### **3.3 Steroidbiosynthese**

#### **3.3.1 Bedeutung von Östrogen bei Endometriose**

Endometriose gilt als eine Östrogen-abhängige Erkrankung. Begründend dafür ist die Tatsache, dass Endometriose erst nach der Menarche auftritt und die Beschwerden meist ab der Menopause, wenn der Östrogenspiegel absinkt, wieder abnimmt. Außerdem führt eine medikamentöse Suppression von Östrogen mit Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) Agonisten zu einer Verkleinerung der Endometrioseläsionen und ein Absetzen der Hormonsuppression zu einer erneuten Größenzunahme der Läsion. Eine Hormonersatztherapie in der Menopause kann die Rückkehr der Erkrankung bzw. das Wachstum von bestehenden Läsionen auslösen (85).

Die Wirkung des Östrogens Östradiol besteht unter anderem in der Aktivierung von Makrophagen der Peritonealflüssigkeit zur Produktion von Zytokinen und Wachstumsfaktoren wie VEGF oder TNF- $\alpha$ , welche zu Erhaltung und Ausbreitung der Endometriose beitragen (86,87). Östradiol verursacht in Makrophagen auch eine erhöhte Expression von Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF), einem Zytokin, das proinflammatorisch, immunmodulierend und wachstumsfördernd wirkt. MIF wiederum begünstigt die Synthese von Östrogenen, wodurch sich eine positive Feedback-Schleife ergibt (88).

### **3.3.2 Die weibliche Östrogenbiosynthese unter physiologischen Bedingungen**

Die Östrogene Östron (E1) und Östradiol (E2) werden aus Androgenen gebildet, welche zuvor im Zuge der Androgenbiosynthese aus Cholesterin entstanden sind. Die Umwandlung der Androgene i) Testosteron bzw. ii) Androstendion zu i) Östradiol bzw. zu ii) Östron wird von der Aromatase katalysiert. Diese ist vor allem in den Granulosazellen des Ovars, dem Synzytiotrophoblasten der Plazenta, Fettzellen, Fibroblasten der Haut und im Hirngewebe vorzufinden (89).

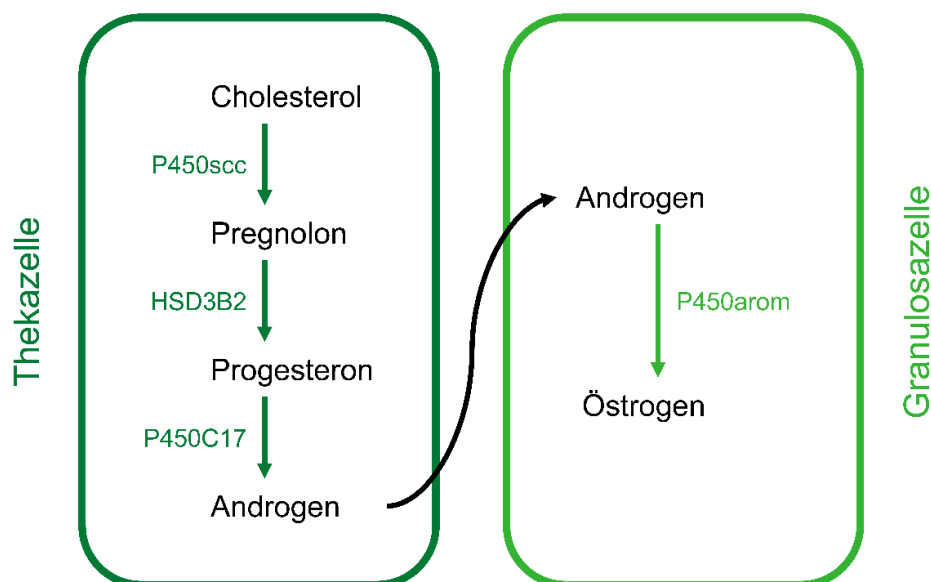
Frauen im reproduktionsfähigen Alter produzieren die größten Mengen an Östrogenen in den Thekazellen und Granulosazellen des Ovars. Die Herstellung findet in einer zyklusabhängigen Weise statt:

Der erste Schritt der Steroidbiosynthese wird vom Steroidogenic Acute Regulatory Protein (StAR) in den Thekazellen initiiert und ermöglicht den Einstrom von Cholesterin in die Mitochondrien. Hier wird das Cholesterin vom mitochondrialen Enzym Side Chain Cleavage P450 (P450<sub>scc</sub>) zu Pregnenolon umgewandelt, welches im weiteren Verlauf von der 3 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 (HSD3B2) zu Progesteron umgebaut wird. Progesteron wird von der 17-Hydroxylase/17-20-Lyase (P450<sub>c17</sub>) zu Androstendion konvertiert, das nun zu den Granulosazellen diffundieren kann, um dort der P450 Aromatase (P450<sub>arom</sub>) als Substrat zu dienen (90).

Follikelstimulierendes Hormon (FSH) bindet an der Granulosazellmembran an einen G-Protein gekoppelten Rezeptor, woraufhin die Konzentration an intrazellulärem zyklischen Adenosinmonophosphat (cAMP) ansteigt. Die erhöhten

cAMP Level erleichtern die Bindung zweier wichtiger Transkriptionsfaktoren, Steroidogenic Factor-1 (SF-1) und cAMP Response Element–Binding Protein (CREB) an den Promoter des Aromatasegens. Somit wird die Expression der Aromatase aktiviert, Östrogen produziert und dieses aus den präovulatorischen Follikeln ausgeschüttet (89,91).

Abseits des Ovars werden Östrogene auch in den Zellen des Fettgewebes und den Fibroblasten der Haut produziert. Diese Orte der Biosynthese dienen in postmenopausalen Frauen als wichtigste Produktionsstätte für Östrogen. Statt des second messenger cAMP im Ovar sind hier Zytokine (IL-6, IL-11, TNF- $\alpha$ ) und Glukokortikoide für die Steuerung der Aromataseaktivität verantwortlich. Dessen wichtigstes Substrat, Androstendion, findet durch Zirkulation seinen Weg aus der Nebennierenrinde zu den Fettzellen und Fibroblasten (89).



**Abbildung 2: Östrogenbiosynthese in der Theka- und Granulosazelle eines heranreifenden Follikels im Ovar.**

Cholesterol wird in einer Thekazelle mittels drei verschiedener Proteine bzw. Enzyme (P450scc, HSD3B2 und P450C17) zu Androgen konvertiert. Anschließend diffundiert Androgen in eine Granulosazelle, wo es von der P450 Aromatase zu Östrogen umgebaut wird.

### 3.3.3 Östrogenquellen bei Endometriose

Das Östrogen aus den Fettzellen, Fibroblasten der Haut und Granulosazellen kann durch die Blutzirkulation zu den Endometrioseherden gelangen. Große Mengen an Östrogen aus den Follikeln des Ovars werden allerdings auch bei der Follikelruptur

während der Ovulation freigesetzt und somit direkt auf pelvine Endometrioseläsionen gespült (91).

Die Menge an vorhandenem Östrogen ist generell vom weiblichen Menstruationszyklus abhängig. In der ersten Zyklushälfte nimmt der Östrogengehalt zu und erreicht mit der Ovulation sein Maximum. Auch in der Gelbkörperphase sind noch geringere Mengen an Östrogen vorhanden. Ab der Luteolyse bis zum erneuten Einsetzen der Produktion in den Follikeln des folgenden Zyklus befindet sich der Östrogengehalt jedoch auf einem Minimum (92).

Augenscheinlich stellt sich nun, mit dem Wissen, dass Endometriose vom Vorhandensein des Östrogens abhängig ist, die Frage, wie die Krankheit konsistent und zyklusunabhängig Bestand haben kann.

Antwort hierzu lieferten mehrere Studien in den späten 1990er Jahren, die zeigten, dass sowohl in ektopem als auch in eutopem Endometrium von Endometriosepatientinnen P450 Aromatase, eines der wichtigsten Enzyme der Östrogensynthese, vorhanden ist. Dieses Enzym fehlt im Endometrium und Peritonealgewebe gesunder Frauen gänzlich. Somit wurde angenommen, dass eine *in situ* Produktion von Östrogenen in den Endometrioseläsionen existiert (93).

Außerdem enthält das Menstruationsblut von Frauen mit Endometriose signifikant höhere Mengen an Östrogen, während im Serum von gesunden und erkrankten Frauen annähernd gleich hohe Konzentrationen gemessen wurden. Dieses Ergebnis bestärkt die These einer eigenen Östrogenbiosynthese im Endometrium erkrankter Frauen (94)

### **3.3.4 Veränderte Östrogenbiosynthese beim Krankheitsbild der Endometriose**

Neben P450arom wurden noch andere Enzyme, die auch zur Östrogensynthese benötigt werden, im eutopen und ektopen Endometrium nachgewiesen. Dazu zählen StAR, P450scc und P450c17. Von den nun genannten sind die Konzentrationen von P450arom und StAR mit Abstand am stärksten erhöht und somit als besonders wichtig beziehungsweise als limitierende Faktoren der Östrogensynthese bei Endometriose anzusehen (90). Zudem ist auch der

Transkriptionsfaktor SF1 in ektopem Gewebe stark erhöht und reguliert die Expression der Gene zur Steroidogenese (95).

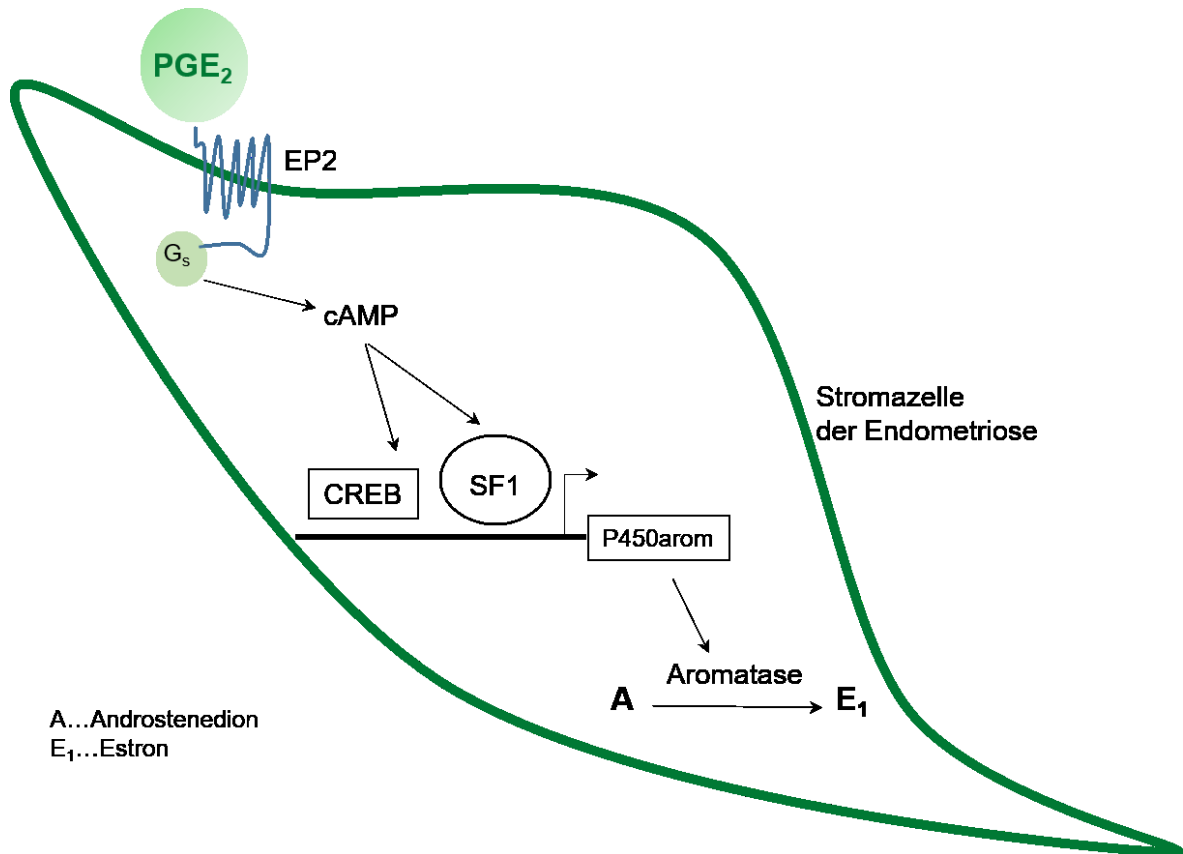
In Stromazellen, die aus Endometriosegewebe isoliert wurden und mit Analoga von cAMP inkubiert wurden, stieg die Aromataseaktivität sogar auf vergleichbare Werte wie in Synzytiotrophoblasten der Plazenta an (93). Daraufhin wurde mit weiteren Tests untersucht, welche Substanzen diese cAMP vermittelte Aromataseaktivität verursachen. Unter den Testergebnissen konnte sich vor allem eine Substanz deutlich abheben:

Prostaglandin E<sub>2</sub>, das somit als wichtigster und stärkster Induktor der Aromataseaktivität in Stromazellen der Endometriose gilt.

Zusätzlich sprechen alle Gene, die zur Steroidbiosynthese im endometriotischen Gewebe benötigt werden, auf PGE<sub>2</sub> an. Somit ist PGE<sub>2</sub> in der Lage, die gesamte Steroidbiosynthese, beginnend von Cholesterol bis hin zu Östrogen, zu stimulieren (90).

Während mit der Induktion durch PGE<sub>2</sub> die Menge an vorhandener mRNA von P450<sub>scc</sub>, P450<sub>c17</sub> und HSD3B2 um das 1,4- bis 1,9-fache erhöht wird, vervielfacht es die mRNA von StAR sogar um das 2,3-fache und P450<sub>arom</sub> um das 4,3-fache (90).

Zu Beginn der von PGE<sub>2</sub> vermittelten Kaskade bindet PGE<sub>2</sub> an den EP<sub>2</sub> Rezeptor in der Zellmembran der Stromazelle. Dadurch wird ein Anstieg des intrazellulären cAMPs vermittelt, wodurch der Promoter II zur Expression der Aromatase induziert wird. Am Promoter II gibt es eine Bindungsstelle, um welche vom Stimulatory Transcription Factor (SF-1) und vom inhibierenden Faktor Chicken Ovalbumin Upstream Promoter Transcription Factor (COUP-TF) konkurriert wird. Während COUP-TF sowohl in gesundem, eutopem Endometrium als auch im ektopen Endometrium der Endometriose auftritt, ist SF-1 nur im ektopen Endometrium von Endometrioseläsionen vorzufinden. Bei Bindung von COUP-TF wird die Transkription inhibiert, die Bindung von SF-1 hingegen induziert die Transkription des Aromatase Gens. Zusätzlich besitzt SF-1 eine höhere Affinität zum Promoter II als COUP-TF, wodurch die Expression der Aromatase deutlich stärker gefördert als gehemmt wird (96).



**Abbildung 3: Induktion der Aromatase durch PGE<sub>2</sub> in einer endometriotischen Stromazelle.** (modifiziert nach Fig3. aus (97))

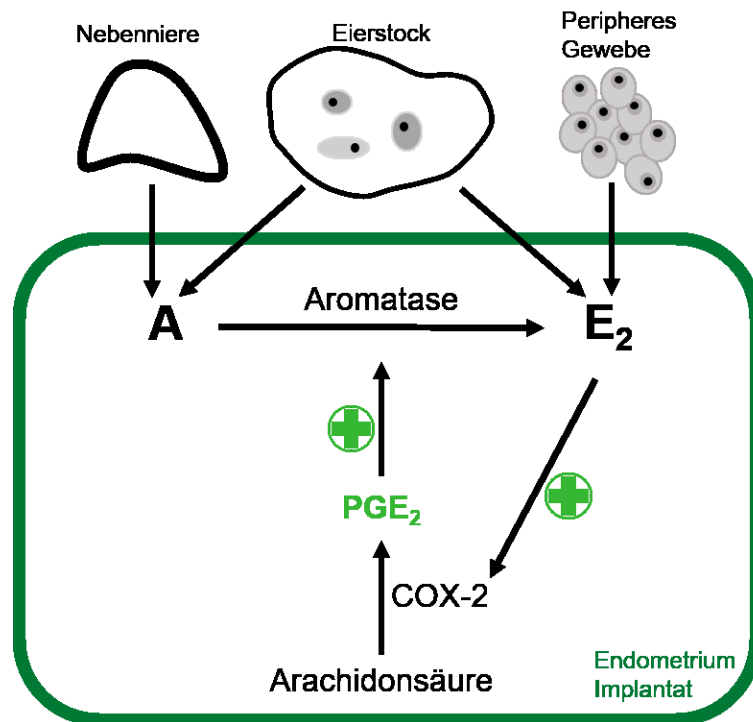
PGE<sub>2</sub> vermittelt über Bindung an EP2 Rezeptoren auf endometriotischen Stromazellen einen intrazellulären cAMP Anstieg, der zur Induktion des Promoter II führt. Der Promoter II zur Transkription der P450 Aromatase besitzt Bindungsstellen für zwei wichtige Transkriptionsfaktoren: CEREB und SF1.

### 3.3.5 PGE<sub>2</sub>-Östrogen-COX2-Feedbackschleife

Um das ektope Endometrium der Endometriose aufrecht zu erhalten braucht es ein System zur kontinuierlichen, zyklusunabhängigen Produktion von Faktoren, die das Krankheitsgeschehen begünstigen. Diese Funktion erfüllt die PGE<sub>2</sub>-Östrogen-COX2-Feedbackschleife mit PGE<sub>2</sub> als zentralem Herzstück (80).

PGE<sub>2</sub> stimuliert die Östrogenbiosynthese in ektopen Stromazellen über zahlreiche Genexpressionen, so vor allem auch über verstärkte Aktivierung von StAR und P450 Aromatase (93). Östrogen induziert daraufhin über Östrogenrezeptoren eine vermehrte Synthese von COX2 (98). Die erhöhten Mengen an COX2 führen zu einer erheblich gesteigerten Produktion von PGE<sub>2</sub> (99). PGE<sub>2</sub> ist außerdem in der Lage, positiv auf die Expression von COX2 in ektopen Stromazellen und in den

Makrophagen der Peritonealflüssigkeit rückzuwirken und bildet somit eine zweite integrierte Feedbackschleife (80).



**Abbildung 4: Mechanismus der PGE<sub>2</sub>-Östrogen-COX2-Feedbackschleife in ektopem Endometrium der Endometriose.** (modifiziert nach Fig2. aus (97))  
Das Östrogen in ektopem Endometrium stammt bei Frauen im gebärfähigen Alter zum Großteil aus den Ovarien. Außerdem erreicht Östrogen Endometriumläsionen auch aus peripheren Geweben wie Fettgewebe oder Haut oder kann direkt vor Ort mittels Aromatase aus Androstendion der Nebennieren oder Ovarien konvertiert werden. Östrogen induziert COX2, ein bedeutendes Enzym der Prostaglandinsynthese. PGE<sub>2</sub> wiederum gilt als stärkster Stimulator der Aromatase, wodurch sich der Rückkopplungskreis schließt.

### 3.4 Angiogenese

Unter Angiogenese versteht man sowohl die physiologische als auch pathophysiologische Bildung neuer Blutgefäße. Im Unterschied zur Vaskulogenese, bei der die Blutgefäße aus endothelialen Vorläuferzellen entstehen, sprossen neue Blutgefäße aus dem bereits bestehenden Gefäßsystem. Zuerst wird die vorhandene Basalmembran des Gefäßes enzymatisch aufgelöst und Epithelzellen wandern in Richtung eines chemotaktischen Reizes aus dem Gefäß. Anschließend proliferieren diese Epithelzellen und bilden ein neues Lumen inklusive Endothel (100). Der gesamte Prozess wird durch sogenannte Angiogenesefaktoren gesteuert, zu denen unter anderem PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, Steroide, VEGF, TNF- $\alpha$ , Epidermal Growth Factor

(EGF), Fibroblast Growth Factor (FGF), Angiogenin und Angiotropin zählen. Die Angiogeneese wird in physiologischer Weise zum Gewebewachstum beispielsweise in Embryonen, Wundheilung oder im weiblichen Zyklus benötigt, um über die Blutversorgung genügend Sauerstoff und Nährstoffe bereitzustellen, aber auch Abfallstoffe abzutransportieren. Große Bedeutung kommt der Angiogeneese in selber Hinsicht jedoch auch in pathologischen Prozessen, wie dem Tumorwachstum oder dem Wachstum von ektopen Zellen des Endometriums bei Endometriose, zu (101).

Der Transplantationstheorie von Sampson zufolge werden Teile des Endometriums retrograd menstruiert und gelangen auf diesem Wege in die Peritonealhöhle. Um sich dort tatsächlich als Implantat manifestieren zu können, benötigt es ebenfalls eine ausreichende Blutversorgung (102). Im Mausmodell konnten bereits vier Tage nach der Transplantation von Endometrium in die Peritonealhöhle erste neu gebildete Blutgefäße nachgewiesen werden (103).

### **3.4.1 Einfluss von PGE<sub>2</sub> auf VEGF**

Das Endometrium lockt in den ersten Tagen nach der Transplantation große Mengen an neutrophilen Granulozyten und Makrophagen an. Während bei einer Studie an Mäusen am Tag 0 der Verpflanzung noch kaum Neutrophile und Makrophagen im Transplantat vorhanden waren, erreichte die Infiltration dieser Immunzellen in das ektopierte Endometrium um Tag 4 ihren Höhepunkt. Auch in der Peritonealflüssigkeit kam es zu einer Zunahme an neutrophilen Granulozyten. Von Relevanz sind diese Studienergebnisse deshalb, weil in diesen Neutrophilen und Makrophagen, die anschließend kultiviert wurden, durch Behandlung mit Östrogen, IL-6 oder TNF- $\alpha$  eine Sekretion von VEGF beobachtet werden konnte (103).

Bei Makrophagen der Peritonealflüssigkeit kommt PGE<sub>2</sub> bei der Induktion der Produktion von IL-6 und TNF- $\alpha$  eine große Bedeutung zu (104,105). Somit hat PGE<sub>2</sub> indirekt über die Ankurbelung der Bildung von IL-6 und TNF- $\alpha$  großen Einfluss auf die verstärkte Sezernierung von VEGF.

Ein weiterer wichtiger Pfad am Weg zur erfolgreichen Angiogeneese läuft über Östrogen. Während PGE<sub>2</sub> die Synthese der Östrogene über Aktivierung der

Schlüsselenzyme StAR und P450 Aromatase vorantreibt, können diese Östrogene im Folgenden ebenfalls eine verstärkte Sekretion von VEGF auslösen. In den Makrophagen der Peritonealflüssigkeit konnte durch die Stimulation mit Östradiol sogar eine Verdoppelung der Sekretion von VEGF gezeigt werden (87). In den Stromazellen und Epithelzellen des Endometriums hat Östradiol über Bindung an Östrogenrezeptoren eine Steigerung der Gentranskription von VEGF um mehr als das Dreifache zufolge (106).

### **3.4.2 Rolle des VEGF**

VEGF, auch als Vascular Permeability Factor bekannt, gilt als wichtigster und potentester Angiogenesefaktor. Seine Aktivität als Angiogenesefaktor zeigt sich in der Anregung der endothelzellspezifischen Mitogenese, Morphogenese und der Erhöhung der Gefäßpermeabilität (107). Die Konzentration von VEGF ist im eutopen Endometrium von Frauen mit Endometriose signifikant höher als im eutopen Endometrium von gesunden Frauen. Diese Tatsache stützt die Theorie, dass sich retrograd menstruiertes Endometrium in Endometriosepatientinnen eher in der Peritonealhöhle manifestiert, da das erhöhte VEGF die Angiogenese verstärkt vermittelt, die zum Anwachsen des Zellverbands benötigt wird. Über die erhöhte vaskuläre Permeabilität, die dem VEGF zugrunde liegt, können Fibrinprodukte aus den Gefäßen austreten und Makrophagen anlocken, die dann weitere Angiogenesefaktoren sezernieren (108).

### **3.4.3 Einfluss von PGE<sub>2</sub> und PGF<sub>2</sub> auf CYR61**

CYR61 (Cystein-rich Angiogenic Protein 61), das zur Gruppe der wachstumsvermittelnden CCN Proteine zählt, kommt als Angiogenesefaktor eine wichtige Bedeutung bei der Neovaskularisation durch Zellproliferation, Adhäsion, Migration, Zelldifferenzierung, Apoptose und Bildung extrazellulärer Matrix zu (80).

In Endometriumläsionen können besonders hohe, zyklusunabhängige Konzentrationen von CYR61 nachgewiesen werden, was dessen wichtige Funktion beim Entstehen und Überleben der Läsionen untermauert. Im eutopen Endometrium konnte gezeigt werden, dass CYR61 von Östradiol reguliert wird. Sowohl in der Proliferationsphase als auch später in der Sekretionsphase wird CYR61 verstärkt exprimiert (109). Im Mausmodell kam es bei der Verpflanzung des

Endometriums in die Peritonealhöhle und anschließender Östrogen-Therapie zu einem Anstieg von CYR61. Andererseits führte eine Behandlung mit einer anti-östrogenen Komponente beim selben Modell zu einem Abfallen des CYR61 Gehalts (109)

Ein direkter Zusammenhang zwischen Prostaglandinen und CYR61 konnte in HEK Zellen (Human Embryonic Kidney) gezeigt werden. Die Expression von CYR61 mRNA wurde dort direkt von  $\text{PGF}_{2\alpha}$  und Butaprost (einem EP2-Rezeptor-Agonisten) hochreguliert (110). Außerdem wurde durch  $\text{PGE}_2$  eine direkte Verstärkung der Expression von CYR61 mRNA in Epithelzellen des menschlichen Endometriums ausgelöst (111).

Zusammenfassend können Prostaglandine demnach indirekt, über die Stimulation von Östrogenen durch  $\text{PGE}_2$ , oder direkt, über  $\text{PGF}_2$  und  $\text{PGE}_2$ , eine Steigerung der Produktion von CYR61 bewirken.

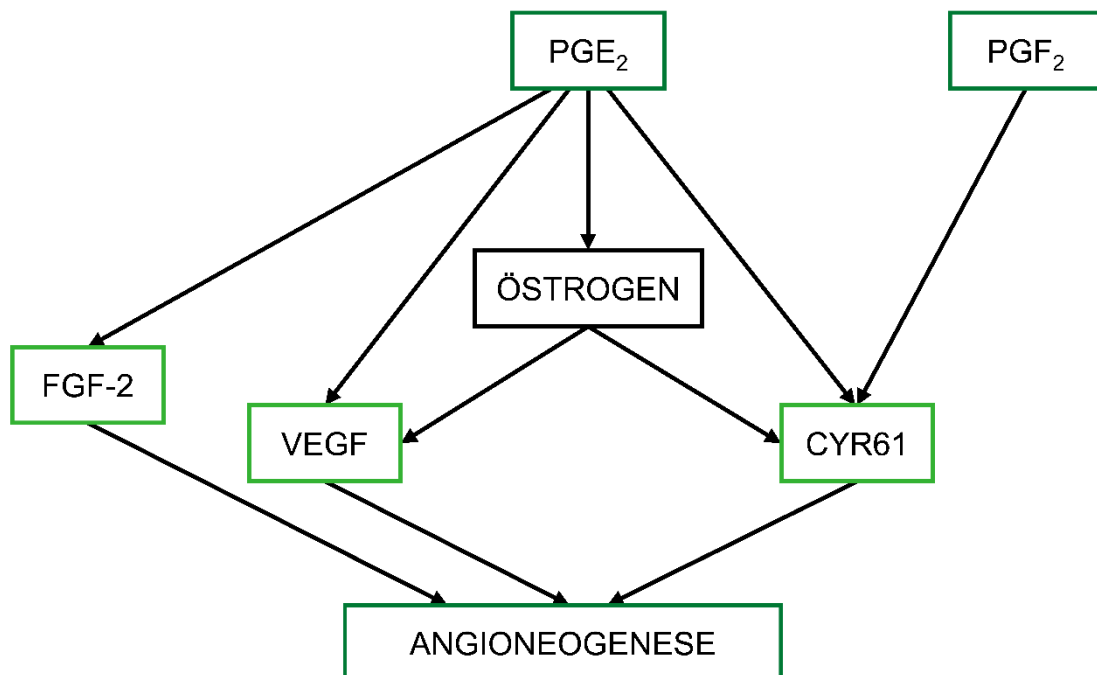
#### **3.4.4 Einfluss von $\text{PGE}_2$ auf FGF-2**

Außerdem sei noch der bisher weniger bekannte Einfluss von  $\text{PGE}_2$  über FGF-2 auf die Angiogenese zu nennen. Fibroblast Growth Factor 2 (FGF-2) ist einer der neun Fibroblast Growth Factors und ist neben seinen vielen wichtigen Funktionen, wie der Förderung der Wundheilung, der Gewebereparatur oder der Embryonalentwicklung, auch ein bedeutender Faktor der Angiogenese. FGF-2 induziert die Proliferation und Migration der Endothelzellen bei der Gefäßneubildung (112).

Durch Bindung von  $\text{PGE}_2$  an den Prostaglandinrezeptor E vom Subtyp 3 (EP3) wird intrazellulär eine autokrine/parakrine Signalkaskade in Gang gesetzt, wobei die Tyrosinkinase Src (c-SRC) aktiviert wird. Durch sie werden in weiterer Folge Metalloproteinasen der Zellmatrix aktiviert, hier vor allem MMP-2 (Matrix Metalloproteinase 2), die zu einer Mobilisierung von FGF-2 führen. So kann FGF-2 über eine Phosphorylierung die Aktivierung des Fibroblast Growth Factor Rezeptor 1 (FGFR1) verursachen (113).

Jedoch ist die Rolle von FGF-2, der ursprünglich sogar als der Tumor Wachstumsfaktor schlechthin betitelt wurde, vor allem im Tumorwachstum und der Entwicklung, Differenzierung und Reparatur von Organgewebe bestätigt, aber die

Beteiligung an der Angiogenese bei Endometriose stellt bis dato eine noch nicht bewiesene Theorie dar (112).



**Abbildung 5: Rolle von PGE<sub>2</sub> und PGF<sub>2</sub> bei der Angiogenese.** (modifiziert nach Fig.2 aus (114))

PGE<sub>2</sub> ist in der Lage, die Angiogenese über Hochregulierung von FGF-2 und VEGF zu stimulieren. Die Produktion des Angiogenesefaktors CYR61 kann sowohl durch PGE<sub>2</sub> als auch durch PGF<sub>2</sub> gesteigert werden. Außerdem ist PGE<sub>2</sub> für eine indirekte Förderung der Angiogenese verantwortlich, indem es die Synthese von Östrogen stimuliert, welches ebenfalls die Produktion von VEGF und CRY61 induziert.

### 3.4.5 Direkte Regulierung der Angiogenese

Abgesehen von der Aktivierung der oben genannten Angiogenesefaktoren weisen Forschungen darauf hin, dass PGE<sub>2</sub> in der Lage ist, Angiogenese auch auf direktem Weg über Prostaglandinrezeptoren zu stimulieren. In Endothelzellen menschlicher Nabelschnurvenen konnten die Prostaglandin E Rezeptoren EP2 und EP4 nachgewiesen werden. *In vitro* zeigte sich nach Bindung von PGE<sub>2</sub> an die EP2- und EP4-Rezeptoren dieser Endothelzellen ein intrazellulärer Anstieg von cAMP. Dieses cAMP aktivierte die Protein Kinase A (PKA) und die Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K), wodurch es zur Phosphorylierung von Akt (Protein Kinase B) und der Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) kam. Dies hatte die Aktivierung von eNOS zur Folge, welche letztendlich zur Herstellung von Stickstoffmonoxid (NO) führte (115). Durch NO wurde der intrazelluläre Spiegel von cGMP angehoben, das als Signalvermittler zur Angiogenese wirkt (116).

Zusammenfassend lieferten die Ergebnisse dieser Studien am Modell der Nabelschnurzellen ein Indiz für eine direkt PGE<sub>2</sub>-induzierte Angiogenese mittels Aktivierung der NO/cGMP Signalkaskade über den PKA/PI3K/Akt-Weg (115).

### **3.5 Immunsuppression durch Hemmung der Phagozytose in Makrophagen**

Normalerweise werden retrograd menstruierte Zellen des Endometriums im Peritonealraum vom Immunsystem erkannt, angegriffen und phagozytiert. Die Tatsache, dass eutopes Endometrium im Peritoneum von Endometriosepatientinnen implantiert werden kann, spricht für eine Veränderung des Immunsystems bei Endometriose, die zu einer ungenügenden Phagozytose durch Immunzellen führt (117).

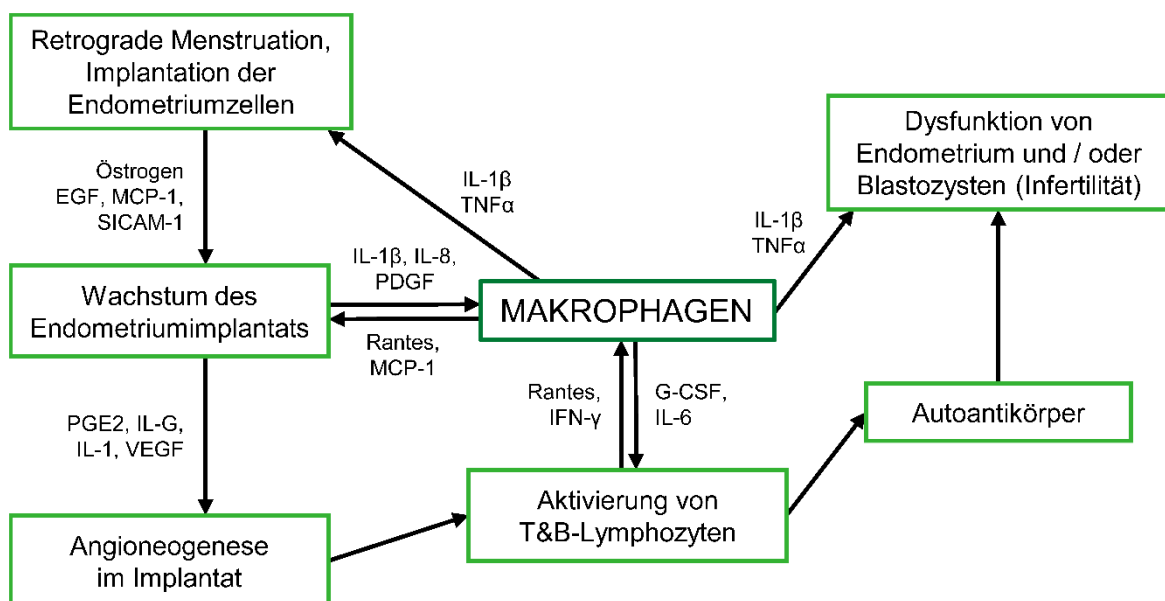
Im Regelfall lösen die retrograd transportierten Stromazellen und Endothelzellen des Endometriums in der Peritonealhöhle als „fremdes“ Gewebe eine Entzündungs- bzw. Immunreaktion aus. Diese lokale Entzündungsreaktion lockt über Chemotaxis große Mengen an Immunzellen an, wobei Makrophagen die am stärksten vertretene Population der angelockten Immunzellen im Peritonealraum darstellen. Sie sind in erster Linie als Verteidigungsmechanismen des Immunsystems für die Phagozytose der Zellen des Endometriums und die Aktivierung weiterer Immunzellen wie Lymphozyten, dendritische Zellen und Natural Killer Zellen zuständig (118,119).

#### **3.5.1 Rolle der Makrophagen**

Monozyten, die Vorläufer der Makrophagen, zirkulieren über das Gefäßsystem durch den Körper. Immerhin 7% der zirkulierenden Monozyten werden im Regelfall aus den Gefäßen rekrutiert und gelangen so unter anderem auch in sehr geringen Mengen in die Peritonealhöhle. Vorhandene Irritationen in der Bauchhöhle locken jedoch weitaus größere Mengen an. Am Zielort differenzieren sich die Monozyten zu aktiven Makrophagen aus. Eine erhöhte Anzahl von Makrophagen ist immer ein Zeichen für eine vorherrschende Entzündung (119). In der Peritonealflüssigkeit von Frauen mit Endometriose ist diese Zellzahl signifikant erhöht (120). Im Mausmodell konnte sogar demonstriert werden, dass die Konzentration von Makrophagen in der Peritonealflüssigkeit bereits innerhalb von vier Stunden nach Injektion von

Stromazellen und Epithelzellen des eutopen Endometriums in die Peritonealhöhle einen beträchtlichen Anstieg zeigt (118).

Neben den bereits genannten wichtigen Funktionen der Phagozytose und des Anlockens weiterer Immunzellen sind Makrophagen in der Lage, eine Vielzahl an Zytokinen zu produzieren (121). Zytokine sind Proteine oder Glykoproteine mit niedrigem Molekulargewicht, die neben Makrophagen auch von Lymphozyten, ektopen Zellen des Endometriums und Mesothelzellen des Peritoneums gebildet werden können. Die erhöhte Expression von Zytokinen wie IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  und RANTES (Regulated on Activation, Normal T-Cell Expressed and Secreted) in der Peritonealflüssigkeit von Frauen mit Endometriose trägt jedoch über Stimulierung von verschiedenen Prozessen, wie zum Beispiel der Proliferation von Zellen des Endometriums, Adhäsion dieser Zellen und Angiogenese, zur Entstehung und Aufrechterhaltung der Endometrioseläsionen bei (122).



**Abbildung 6: Funktion von Makrophagen bei Endometriose.** (vgl. Fig. 2 aus (122))

Makrophagen stellen über verschiedene Zytokine, Wachstumsfaktoren und Chemokine eine Interaktion zu endometriotischen Zellen her. Durch Aktivierung dieser Mediatoren tragen Makrophagen über diverse Wege zur Aufrechterhaltung und Ausbreitung endometriotischer Implantate bei.

Betreffend der Phagozytose von Zellen des Endometriums durch Makrophagen konnten Studien zeigen, dass die Makrophagen im Peritonealraum von Frauen mit Endometriose eine beträchtlich niedrigere Phagozytosefähigkeit besaßen als die Makrophagen gesunder Frauen. Dies stellt einen wichtigen Bestandteil zur

erfolgreichen Implantation von Zellverbänden des Endometriums im Bauchraum dar (117).

Für den physiologischen Prozess der Phagozytose werden mitunter drei wichtige Moleküle benötigt: die Proteinase MMP-9 (Matrix Metalloproteinase 9) (123), Annexin A2 (124) und der Scavenger-Rezeptor CD36 (=SR-BIII) (125). PGE<sub>2</sub> wirkt inhibierend auf die Expression aller drei Moleküle und ist daher maßgeblich am Scheitern der Phagozytose und somit an einer erfolgreichen Pathogenese der Endometriose beteiligt (126–128).

### **3.5.2 Inhibierte Expression von MMP-9**

Die Familie der Matrix Metalloproteinasen zählt über 25 Mitglieder und trägt ihren Namen wegen der Abhängigkeit von Metallionen, die sie zur katalytischen Aktivität benötigt. Die Matrix Metalloproteinasen sind in der Lage Strukturproteine der Extrazellulären Matrix (ECM) abzubauen und Proteine der Zelloberfläche oder andere Proteine, die nicht zur ECM zählen, zu spalten (129). Durch ihre Tätigkeit ermöglichen MMPs oftmals den ersten Schritt eines Zellyse- oder Phagozytoseprozesses. MMPs können je nach Funktion und Substratspezifität in sechs Gruppen eingeteilt werden: Kollagenasen, Gelatinasen, Stromelysine, Matrilysine, Membran-Typ MMPs und andere MMPs. Physiologisch wird die Aktivität der MMPs durch Regulierung der Transkription, Aktivierung der Zymogene als Vorläufer, Interaktion mit Bestandteilen der ECM und endogene Hemmung genauestens reguliert (123).

MMP-9, auch Gelatinase B genannt, zählt zur Gruppe der Gelatinasen und ist sowohl bei physiologischen als auch pathophysiologischen Prozessen als größte und komplexeste Metalloproteinase am Umbau der ECM beteiligt. Nach der Sekretion aus Makrophagen kann MMP-9 die Gelatine der Kollagene IV und V der Basalmembran, welche Endothel von Stroma trennt, abbauen (130). Nebenbei werden durch MMP-9 auch Zytokine wie zum Beispiel der Tumor Growth Factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) und TNF- $\alpha$  aktiviert, wodurch die Immunabwehr reguliert wird (129,131).

Makrophagen, die aus der Peritonealflüssigkeit von Frauen mit Endometriose entommen werden, exprimieren signifikant weniger MMP-9 mRNA als die Makrophagen der Kontrollgruppe. Zusätzlich ist die Menge der MMP-9 mRNA

verkehrt proportional zur Stärke der Krankheitsausprägung, was bedeutet, dass die Erkrankung umso schwerer ist, je weniger MMP-9 mRNA vorhanden ist. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die enzymatische Tätigkeit der MMP-9 in Patientinnen mit hohem Stadium am schwächsten ist und bei leicht erkrankten bis gesunden Frauen zunehmend stärker wird (127).

Die Hypothese, dass PGE<sub>2</sub> verantwortlich für die niedrigen Mengen an MMP-9 und somit verminderter Phagozytose ist, konnte durch eine Studie bestätigt werden, bei der eine direkte Minderung der Expression von MMP-9 durch Applikation von PGE<sub>2</sub> gezeigt wurde. Zur vollständigen Klärung des zugrunde liegenden Mechanismus diene die Verwendung von pharmakologischen Agonisten der verschiedenen Prostaglandin E Rezeptoren. Der inhibierende Effekt des PGE<sub>2</sub> auf die Expression von MMP-9 konnte über EP2 und EP4, welche an eine PKA-Signalkaskade gekoppelt sind (PKA), vermittelt werden (127).

### **3.5.3 Inhibierte Expression von CD36**

CD36 (SR-BIII) zählt zu den Scavenger Rezeptoren, einer Gruppe von Plasmamembranproteinen, die auf verschiedenen Zellen des Immunsystems exprimiert werden. CD36 ist ein Scavenger Rezeptor der Klasse B und wird neben Makrophagen auch auf Thrombozyten und Endothelzellen ausgebildet (132). Eine Vielzahl an modifizierten Lipoproteinen wie Low-Density Lipoprotein (LDL), Phosphatidylserin, Polysachharide, Polyribonukleotide und anionische Phospholipide können als Liganden für CD36 dienen (133).

An der Phagozytose von apoptotischen Zellen in Makrophagen sind sowohl Scavenger Rezeptoren der Klasse A (SR-AI, SR-AII und SR-AIII) als auch Scavenger Rezeptoren der Klasse B (SR-BI, SR-BII und SR-BIII/CD36) beteiligt (134–136). Bei Fehlen eines dieser genannten Rezeptoren kann es zum Scheitern der Phagozytose kommen. Die Wichtigkeit von CD36 bei der Phagozytose konnte mittels Verwendung von monoklonalen Antikörpern, die den Scavenger Rezeptor BIII blocken, demonstriert werden. Im Mausmodell führte diese Rezeptorblockade zur dosisabhängigen Inhibierung der Phagozytose. Makrophagen aus endometriotischem Gewebe zeigten signifikant herabgesetzte Mengen an CD36 im Vergleich zu Makrophagen der Kontrollgruppe. CD36 wird gewöhnlich auf der Zelloberfläche von Makrophagen exprimiert. Mittels Flowzytometrie konnte jedoch

eine starke Reduktion der CD36-Expression an der Zelloberfläche dargestellt werden (125).

In einer Reihe von Screenings wurden verschiedene Substanzen wie z.B. proinflammatorische Zytokine, die bei Endometriose in der Peritonealflüssigkeit erhöht sind, als mögliche Mediatoren der verringerten CD36 Expression getestet. PGE<sub>2</sub> konnte jedoch als primäre Ursache für die herabgesetzte Ausbildung von CD36 mRNA identifiziert werden. So konnte auch bei Behandlung von Makrophagen gesunder Frauen mittels PGE<sub>2</sub> ein Absinken von CD36 gezeigt werden (128).

Während Makrophagen grundsätzlich alle vier EP Rezeptoren tragen, konnte der Einsatz von spezifischen EP Rezeptor Agonisten darlegen, dass die Inhibierung von CD36 über den EP2 Rezeptor *via* Aktivierung des Protein Kinase A Signalweges vermittelt wird (128).

#### **3.5.4 Inhibierte Expression von Annexin A2**

Die Familie der Annexine bildet eine Gruppe von Phospholipid-bindenden peripheren Membranproteinen, die über die Kalziumkonzentration reguliert werden. Annexin A2 gilt strukturell als Prototyp der Annexinfamilie und regelt abhängig von seiner zellulären Lokalisation eine Vielzahl an Prozessen, wie z.B. Exozytose, Endozytose, die Leitfähigkeit von Ionenkanälen oder, über Organisation der Zellmembran, die Interaktion verschiedener Zellen und Zellbestandteile *via* Adhäsion (137).

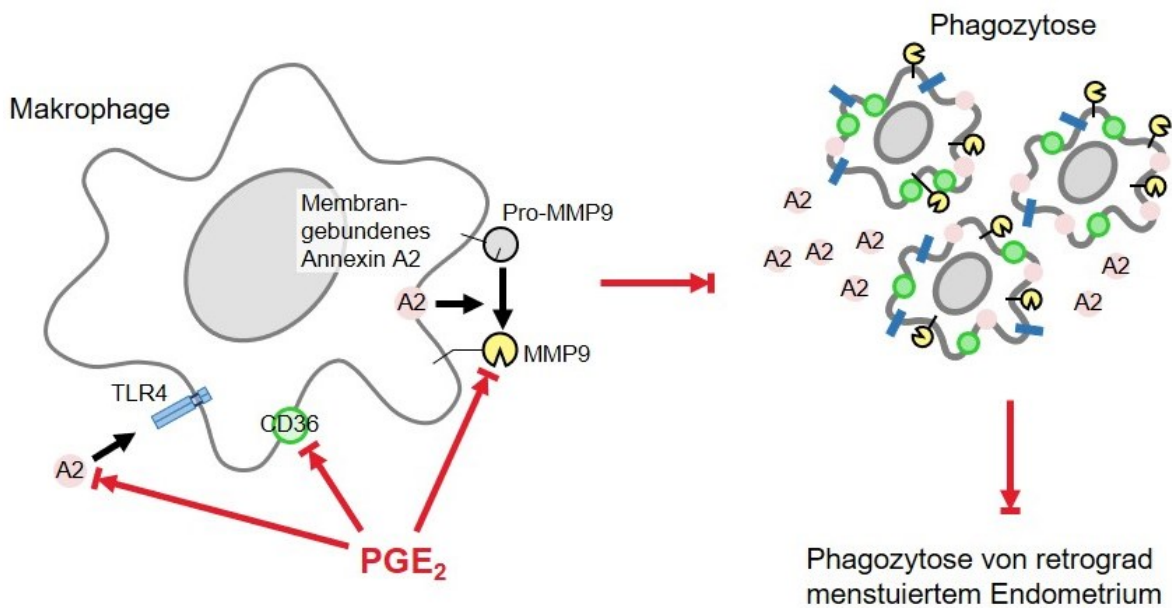
In der membrangebundenen Form auf Makrophagen steuert Annexin A2 das Remodeling der extrazellulären Matrix. Dabei zeigt es seine fibrinolytische Aktivität, indem es die Interaktion zwischen Tissue Plasminogen Activator (t-PA) und Plasminogen mit der Zelloberfläche erleichtert und somit die Produktion von Plasmin fördert (138). Plasmin seinerseits ist als Serinprotease für die Aktivierung von pro-MMP-9 zu aktivem MMP-9 zuständig (139). Annexin A2 trägt somit über die Aktivierung von MMP-9 zur Phagozytose durch Makrophagen bei.

Ein weiterer Wirkmechanismus des Annexin A2 kommt zustande, wenn es aus den Zellen sezerniert wird und dann extrazellulär wirkt. Als lösliches Annexin A2 Tetramer (A2t) führt es über Bindung an den Toll-like Rezeptor 4 (TLR 4) zur

Aktivierung der von Monozyten abstammenden Makrophagen, die dadurch proinflammatorische Zytokine sezernieren und somit die Phagozytoseaktivität steigern (140)

Ein weiterer Weg, über den Annexin A2 an der Phagozytose beteiligt sein könnte, ist über die Bindung von apoptotischen Zellen an Makrophagen. Wenn Zellen in die Apoptose eintreten, exponieren sie Phosphatidylserin (PS) auf ihrer Oberfläche. Vermutlich ist externalisiertes Annexin A2 auf der Membran von Makrophagen in der Lage, an  $\beta$ 2-Glycoprotein I zu binden, welches mit PS der apoptotischen Zelle verknüpft ist (141).

Die Menge an exprimierter Annexin A2 mRNA in Makrophagen des Peritoneums von Frauen mit Endometriose ist signifikant herabgesetzt. Wodurch die Annexin A2 mRNA reduziert wird, konnte durch die Anwendung von EP Rezeptor spezifischen Agonisten verdeutlicht werden. Eine PGE<sub>2</sub> mediierte Inhibierung der mRNA Produktion konnte mit Hilfe von Agonisten am EP2 und EP4 Rezeptor simuliert werden. Durch Blockade der Annexin A2 mRNA mit Small Interfering Annexin A2 (siANXA2) RNA konnte eine Reduktion der normalen Phagozytoseaktivität ausgelöst werden. Zusammengefasst demonstrieren diese Messergebnisse, dass PGE<sub>2</sub> über Verminderung der Annexin A2 Produktion die Aktivierung von MMP-9 hemmt und somit die Phagozytosekapazität stark beschränkt (126).



**Abbildung 7: Inhibition der Phagozytose von retrograd menstruiertem Endometrium durch den Einfluss von PGE<sub>2</sub>.** (modifiziert nach Fig. 9.3 aus (80))  
 Hohe Konzentrationen an Annexin A2, CD36 und MMP-9 in angelockten Makrophagen der Peritonealhöhle ermöglichen die Phagozytose ektopter Endometriumfragmente. Das Vorhandensein großer Mengen an PGE<sub>2</sub> bei Endometriose hemmt jedoch die Expression von Annexin A2, CD36 und MMP-9, wodurch es zu einer stark reduzierten Phagozytoseaktivität kommt.

### 3.6 Induktion der Zellproliferation

Endometriose ist bekannterweise in ihrem Entstehen und Wachstum von Östrogen abhängig. Östrogen ist definitionsgemäß aber kein Mitogen, folglich also auch nicht in der Lage, die Proliferation der Zellen in endometriotischem Gewebe direkt anzuregen. Zur Vermittlung der Mitogenese benötigt Östrogen verschiedene, im Folgenden beschriebene, Wachstumsfaktoren (142).

#### 3.6.1 Bedeutung von Wachstumsfaktoren bei Endometriose

Zu diesen Mitogenen, die ein Östrogen-vermitteltes Wachstum verschiedener Zelltypen auslösen können, zählen bekannte Wachstumsfaktoren wie zum Beispiel Epidermal Growth Factor (EGF), Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) oder Fibroblast Growth Factor 2 (FGF-2) (143–145). Wachstumsfaktoren sind Proteine bzw. Glykoproteine, die in den extrazellulären Raum sezerniert werden und auf dieselbe (autokrin) oder benachbarte (parakrin) Zelle einwirken (122).

Zur Abgrenzung relevanter Wachstumsfaktoren bei der Pathogenese der Endometriose wurden Studien durchgeführt, bei welchen die Konzentrationen verschiedener Wachstumsfaktoren und deren zugehörigen Rezeptoren in endometriotischem und gesundem Gewebe ermittelt wurden. Diese Studien lieferten jedoch kontroverielle Ergebnisse. IGF-1 etwa konnte in der Peritonealflüssigkeit erkrankter Frauen in gleich hoher (146), verminderter (147), aber auch erhöhter (148) Konzentration gemessen werden. Bei der Expression von EGF und FGF-2 konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Peritonealflüssigkeiten von Frauen mit oder ohne Endometriose erkannt werden (149). Überdies konnte sogar gezeigt werden, dass die FGF-2 mRNA in ektopem Endometrium deutlich geringer exprimiert wurde als in eutopem Endometrium (150). Dennoch schließt auch die fehlende positive Korrelation eine wichtige Bedeutung der Wachstumsfaktoren an der Entwicklung der Endometriose nicht aus. Denn, ähnlich wie im weiblichen Zyklus, würde es bei zu starker Verminderung der Hormon-vermittelten Wachstumsfaktoren zu einem Untergang des Endometriums kommen. Das ektipe Endometrium kann diesem Schicksal entkommen, indem es zur Selbsterhaltung bei Bedarf eine autonome Produktion von Wachstumsfaktoren entwickelt (85).

### **3.6.2 Vorkommen des Wachstumsfaktors FGF-9 in Endometriose**

In der Gebärmutter stimuliert der Fibroblast Growth Factor-9 (FGF-9) als autokrines Östromedin während des Menstruationszyklus die Proliferation von Stromazellen, nicht aber Endothelzellen des Endometriums. Die Expression von FGF-9 in den Stromazellen wird von  $17\beta$ -Östradiol initiiert. Während durch Applikation von  $17\beta$ -Östradiol die Transkriptionsrate von FGF-9 ansteigt, kann durch Anwendung von FGF-9 Antikörpern die Östrogen-vermittelte Mitogenese gehemmt werden (151).

Untersuchungen zur Detektion eines möglicherweise ähnlichen Mechanismus in ektopem Endometrium zeigten, dass FGF-9 mRNA in Endometriumläsionen nicht nur vom Menstruationszyklus unabhängig, sondern sogar signifikant höher exprimiert ist als in eutopem Endometrium der Gebärmutter (152).

Die Unabhängigkeit vom weiblichen Zyklus ergibt sich, weil ektipes Endometrium in der Lage ist, Östrogen selbstständig zu produzieren. Während der späten

Follikelphase dienen die hohen Level an Östrogen aus dem Ovar noch als größte Quelle für die FGF-9 Induktion. Wenn die Östrogenlevel des Ovars während der Menstruation und der frühen Follikelphase jedoch ihren Tiefpunkt erreichen, übernimmt Östrogen mit Herkunft aus dem ektopen Endometrium die Hauptrolle als Induktor der autokrinen FGF-9 Produktion (152).

Die Induktion der Mitogenese bewirkt FGF-9 über die Bindung an eine der Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR1-4) Isoformen. Die Isoformen 1 und 2 der Tyrosinkinase Rezeptoren können in den verschiedenen Splicing-Varianten IIIa, IIIb und IIIc, die Isoform 3 in den Splicing-Varianten IIIb und IIIc vorkommen (153–155). Von den Rezeptoren, die FGF-9 mit hoher Affinität binden, konnten FGFR2IIIb, FGFR2IIIc, FGFR3IIIb und FGFR3IIIc in den Stromazellen nachgewiesen werden. FGFR2IIIc ist dabei am häufigsten vorhanden, sogar 100 mal häufiger als alle anderen Isoformen (151).

### **3.6.3 Indirekte Induktion von FGF-9 durch PGE<sub>2</sub> über Östrogen**

Die Bindung von FGF-9 an FGFRIIIc aktiviert zwei Signalwege: die Ras-Raf-MEK-ERK Kaskade und den PLC-Ca<sup>2+</sup>-mTOR Weg (156).

Bei der Ras-Raf-MEK-ERK Kaskade wird durch Bindung an den Rezeptor eine Reihe von Signalmolekülen aktiviert, beginnend mit der Aktivierung des Protoonkogens Ras (Rat Sarcoma), über die Proteinkinase Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma), die Mitogen-activated Protein Kinase Kinase (MEK) bis hin zur Extracellular Signal-regulated Kinase (ERK). Phosphorylierte ERK führt zur Translokation und Aktivierung seiner Target Gene, mitunter Zykline, die wichtig für den Fortschritt im Zellzyklus sind (156).

Im PLC-Ca<sup>2+</sup>-mTOR Weg fördert FGF-9 einen Phospholipase C<sub>γ</sub> (PLC<sub>γ</sub>) medierten Ca<sup>2+</sup>-Einstrom in die Zelle und die Phosphorylierung der Kinase Mechanistic Target Of Rapamycin (mTOR). Aktiviertes mTOR wiederum führt zur Phosphorylierung der p70 Ribosomal S6 Kinase (S6K1). Einerseits induziert S6K1 nach Translokation der DNA in den Nukleus die Transkription dieser, andererseits ist sie auch für die Steigerung der mRNA Translation im Zytosol verantwortlich (156).

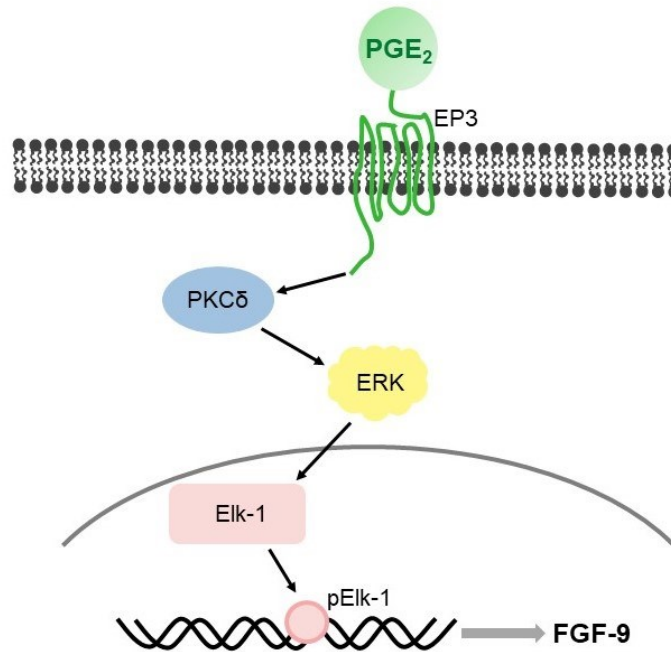
Damit FGF-9 diese Signalwege veranlassen kann, muss jedoch erst durch Östrogen dessen Expression stimuliert werden. Die Östrogenbiosynthese wiederum wird, wie

in Kapitel 3.3.4. beschrieben, von PGE<sub>2</sub> induziert. Folglich entsteht unweigerlich die Hypothese, dass PGE<sub>2</sub> somit indirekt über Östrogen für die Expression von FGF-9 zur Entstehung und Erhaltung der Endometriose beiträgt. Diese Hypothese konnte durch eine Studie bekräftigt werden, bei der endometriotische Stromazellen in einer Kultur mit PGE<sub>2</sub> behandelt wurden und PGE<sub>2</sub> eine dosis- und zeitabhängige Induktion der FGF-9 mRNA Expression in den Stromazellen induzierte (157).

### **3.6.4 Direkte Induktion von FGF-9 durch PGE<sub>2</sub> in Östrogen unabhängiger Weise**

Durch Vorbehandlung der Stromazellen mit ICI 182780, einem Östrogenrezeptor Antagonisten, vor Zugabe von PGE<sub>2</sub> konnten die basale und PGE<sub>2</sub>-induzierte Expression von FGF-9 jedoch nicht inhibiert werden. Außerdem konnte bei einem Experiment im Zeitverlauf gezeigt werden, dass eine Expression von FGF-9, die durch PGE<sub>2</sub> induziert wurde (12 Stunden nach Behandlung), der Expression von FGF-9 durch Östrogen (24 Stunden nach Behandlung) vorangeht. Diese Studienergebnisse legen nahe, dass PGE<sub>2</sub> die Expression von FGF-9 auch direkt, ohne eine Beteiligung von Östrogen, anregen kann (157).

Mithilfe selektiver EP-Rezeptor Agonisten und Antagonisten konnte gezeigt werden, dass FGF-9 vor allem über die Bindung von PGE<sub>2</sub> an den EP3 Rezeptor stimuliert wird. Die Östrogenbiosynthese hingegen wird in erster Linie über den EP2 Rezeptor induziert, somit können die von PGE<sub>2</sub> initiierten Östrogen-abhängigen und östrogenunabhängigen Induktionswege parallel zueinander ablaufen. Obwohl EP3 der Rezeptor mit den komplexesten Signalwegen unter den EP Rezeptoren ist, konnte unter Verwendung verschiedener selektiver pharmakologischer Inhibitoren der genaue Signalverlauf geklärt werden. Sowohl die Inhibierung von PKC $\delta$  (Protein Kinase C-delta), ERK (Extracellular-signal Regulated Kinase) als auch Elk-1 (ETS Like-1 Protein) führten zu einer Blockade der PGE<sub>2</sub>-induzierten Expression von FGF-9. Folglich verläuft die direkte Induktion von FGF-9 durch PGE<sub>2</sub> über den PKC $\delta$ /ERK/Elk-1-Signalweg. Im abschließenden Schritt bindet Elk-1 an seine zugeordnete Bindungsstelle am FGF-9 Promotergen (157).



**Abbildung 8: Direkte Induktion von FGF-9 durch PGE<sub>2</sub>.** (modifiziert nach Fig.7 aus (157))

Durch Bindung an den EP3 Rezeptor in der Zellmembran aktiviert PGE<sub>2</sub> den intrazellulären PKCδ/ERK/Elk-1-Signalweg. Dabei mediiert ERK nach erfolgter Induktion durch PKCδ die Phosphorylierung von Elk-1. Schließlich bindet pElk-1 (phosphoryliertes Elk-1) an die ihm zugeordnete Bindungsstelle am FGF-9 Promotergen.

### 3.7 Medikamentöse Therapieansätze bei Endometriose mit Berücksichtigung des Einflusses von PGE<sub>2</sub>

#### 3.7.1 Konventionelle Therapiemethoden

Das Hauptziel der Therapie der Endometriose bisher war es, das Wachstum der Endometrioseläsionen zu stoppen und vor allem die Schmerzsymptomatik einzudämmen (158). Da die Proliferation der Endometrioseherde, wie in Abschnitt 3.3.1. beschrieben, von Östrogen abhängig ist, ist das Grundprinzip der Therapie, einen hypoöstrogenen Zustand zu erreichen. Mittels Hormontherapie wird eine Amenorrhoe herbeigeführt, sodass ektopes Endometrium am weiteren Wachstum gehindert wird. Die Wahl aus einer Reihe von Hormontherapien hängt von der patientenindividuellen therapeutischen Wirksamkeit, Toleranz, Medikamentenkosten, Patientencompliance und Erfahrungheit des behandelnden Arztes ab. Die Nebenwirkungen einer Hormontherapie sind nicht selten beträchtlichen Ausmaßes und daher ebenfalls bei der Therapiewahl zu berücksichtigen (159).

Verschiedene Gewebsarten besitzen eine unterschiedliche Sensitivität auf Östrogen. Mit Anwendung dieses Wissens können verheerende Nebenwirkungen einer hypoöstrogenen Therapie wie z.B. Knochensubstanzverlust gering gehalten werden. Östrogenmengen von 30-45 pg/ml, die dem Knochenabbau teilweise vorbeugen, sind beispielsweise noch zu gering, um das Wachstum von ektopem Endometrium zu stimulieren. Das Ansprechen verschiedener Prozesse kann wie folgt nach abnehmender Sensitivität auf Östrogen gereiht werden: (1) Kalzium Metabolismus, (2) Sekretion von Gonadotropin, (3) Wachstum von vaginalem Epithel, (4) Lipidsynthese und (5) Synthese von Leberproteinen. In ähnlicher Weise können auch Östrogen-abhängige pathologische Krankheitsprozesse nach ihrer Sensitivität auf Östrogen gereiht werden. Die Reihenfolge mit abnehmender Sensitivität ist Studienergebnissen zufolge: (1) Mammakarzinom, (2) Myom und (3) Endometriose (160).

Üblicherweise wurde der zyklusabhängigen Östrogenproduktion auf Ebene des Hypothalamus und der Hypophyse mit oralen Kontrazeptiva, Progestin und GnRH Analoga entgegengewirkt (161)

### **3.7.1.1 GnRH-Agonisten**

Gonadotrophin-releasing Hormone (GnRH) wird von Neuronen des Hypothalamus in pulsatilem Rhythmus sezerniert. GnRH stimuliert die Produktion von Follikel stimulierendem Hormon (FSH) und Luteinisierendes Hormon (LH) in der Adenohypophyse. LH und FSH, sogenannte Gonadotropine, fördern in den Gonaden die Synthese von Androgenen bzw. Östrogenen (162).

Drei bis fünf Wochen nach begonnener Applikation von GnRH-Agonisten wie Leuprolide, Buserelin, Goserelin oder Nafarelin (163) kommt es über eine Down-Regulierung der GnRH-Rezeptoren in der Hypophyse zu einer verminderten Produktion von Gonadotropinen und somit zu einer Abnahme der Östrogenbiosynthese. Der induzierte Hypoöstrogenismus führt in der Folge zu einer Regression der Endometriumläsionen (164).

Folge des hypoöstrogenen Zustands sind teils starke Nebenwirkungen auf das kardiovaskuläre und das urogenitale System. Das Skelett reagiert auf den Östrogenmangel mit Knochenschwund. Um diese nachteiligen Wirkungen abzuschwächen, kann eine „add-back“-Therapie mit Östrogenen und Gestagenen

erfolgen, welche die Nebenwirkungen mindert, ohne einen negativen Effekt durch die Östrogengabe auf die Endometriose auszulösen (165).

### **3.7.1.2 Androgen – Danazol**

Danazol, ein synthetisches Derivat von 17 $\alpha$ -Ethinyltestosteron, induziert einen hyperandrogenen Zustand, der die Atrophie der Endometriose begünstigt. Danazol wirkt unter anderem über die Bindung an Sex-Hormone-Binding Globulin (SHBG), wodurch Testosteron aus der Bindung verdrängt wird und somit in freier Form vorliegt (163).

Eine Wirkung des Danazol ist die Hemmung der Hypothalamus-Hypophyse-Ovar-Achse. Dabei wird die Sekretion von Gonadotropin aus der Hypophyse vermindert, wodurch die Östrogensynthese gehemmt wird (159,163).

Außerdem konnte mittels *in vitro* Versuchen an Stromazellen gezeigt werden, dass Danazol das Wachstum der Endometrioseimplantate auch auf direktem Weg hemmen kann. Diesen direkten inhibierenden Effekt vermittelt Danazol durch eine kompetitive Hemmung der Aromataseaktivität in den Stromazellen der Endometrioseläsionen (166).

Ein großer Nachteil bei der Verwendung von Danazol sind jedoch die androgenen Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, Brustatrophie, Hirsutismus und das Absinken der Stimmhöhe. Diese beträchtlichen Nebenwirkungen führen häufig zu einer fehlenden Adhärenz und somit zum Abbruch der Therapie durch die Patientin (167).

### **3.7.1.3 Kombinierte Hormonelle Kontrazeptiva**

Zu den kombinierten hormonellen Kontrazeptiva (CHC = Combined Hormonal Contraceptives) zählen jegliche Mischverhältnisse von Östrogenen und Progestagenen (synthetische Gestagene). Anwendungsformen sind „die Pille“ als kombiniertes orales Kontrazeptivum (COC), transdermale Pflaster und Vaginalringe. Die Wirkung dieser CHC liegt in der Unterbindung der Ovulation, der Unterdrückung der physiologischen Funktionen des Ovars, wodurch der Effekt von Östrogen auf ektopes Endometrium gehemmt wird und der Einleitung der Dezidualisierung mit anschließender Atrophie des Endometriums. Gemeinsam mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) zählen CHC zur first-line Therapie der

endometriose-assoziierten Schmerzsymptomatik von Frauen im reproduktiven Alter (159).

Seit den ersten CHC im Jahr 1960 haben sich die Präparate stetig weiterentwickelt, wobei Ethinyl-Östradiol (EE) mit den verschiedensten Generationen von Progestagenen, Abkömmlingen von Progesteron, kombiniert wurde. Erst kürzlich wurde EE von Östradiol, das in dieser Form auch physiologisch aus den Granulosazellen des Ovars sezerniert wird, abgelöst (168). Mit dem Progestagen der ersten Generation, Norethisteronacetat, wurde das erste Kombinationspräparat gebildet. Zu den COC mit Progestagenen der zweiten Generation zählen EE/Norgestrel und EE/Levonorgestrel. Desogestrel und Gestodene bilden die Progestagene der dritten Generation. Weitere Progestagene, die in Verbindung mit EE verwendet werden, sind Cyproteronacetat, Drospirenon und Dienogest. Zur Kombination mit Östradiol-basierten CHC werden die Progestagene Dienogest und Nomegestrol Acetat verwendet (169).

Im Vergleich von 23 Studien bezüglich der Verwendung kombinierter hormoneller Kontrazeptiva zur Symptomlinderung bei Endometriose konnten eindeutige Ergebnisse gezeigt werden: 18 Studien beschrieben eine signifikante Linderung der Schmerzen während der Menstruation; 20 Studien belegten eine Schmerzreduktion des nicht-zyklusassoziierten Schmerzes und 14 Studien zeigten eine Verbesserung der Dyspareunie. Doch auch wenn CHC in 80-90% der Fälle eine effektive Schmerzkontrolle bieten, muss bedacht werden, dass sie nicht zu einem Rückgang der Endometrioseherde beitragen (169).

#### **3.7.1.4 Progestagene**

Progestagene werden auch als Monotherapie bei Endometriose verwendet. Am Hypothalamus verringern sie die Frequenz, erhöhen aber die Menge der pulsatilen Sekretion von GnRH. Dadurch kommt es zu einer Verminderung der LH und FSH Sekretion. Die Folgen sind eine Unterdrückung der Steroidbiosynthese und eine geringere Freisetzung von Steroiden aus dem Ovar (170).

Zu den Progestagenen, welche zur Therapie verwendet werden, zählen NETA (Norethisteronacetat), Medroxyprogesterone (MPA), Depot MPA, Dienogest und Levonorgestrel, wobei letzteres zur Behandlung der Endometriose durch ein intrauterines System abgegeben wird (159).

Mögliche Nebenwirkungen einer Therapie mit Progestagenen sind beispielsweise Zwischenblutungen, Depressionen, Brustspannen oder Flüssigkeitsretentionen (171).

### **3.7.1.5 COX-Hemmer**

Neben den bereits erwähnten CHC zählen auch nicht-steroidale Antirheumatika zu den first-line Therapeutika bei Endometriose mit Schmerzsymptomatik. NSARs hemmen die Enzyme COX1 und COX2, die zur Produktion von Prostaglandinen nötig sind. Hiermit kann die COX2-PGE<sub>2</sub>-Östrogen-Schleife gehemmt und Entzündungsprozesse eingedämmt werden. Im Endometrium ist bekanntlich vor allem die Isoform COX2 für die Prostaglandinproduktion verantwortlich. Aus diesem Grund und wegen des erhöhten Risikos zu Schäden und Blutungen im Gastrointestinaltrakt bei Hemmung der COX1 werden zur Behandlung der Endometriose meist spezifische COX2 Hemmer verwendet. Beispiele hierfür sind Celecoxib, das 375-mal sensitiver für COX2 ist als für COX1, Rofecoxib, Valdecoxib, Etoricoxib und Parecoxib. Neben der guten Wirksamkeit gegen die Schmerzsymptomatik bleibt jedoch das Risiko von Nebenwirkungen der COX2 Hemmer wie kardiovaskuläre thromboembolische Geschehen, Schädigung der Nierenfunktion oder Dyspepsie (172).

## **3.7.2 Neue Therapieansätze**

Bei Unterbrechung der ursprünglichen Behandlungsmethoden kommt es meist zur Wiederkehr der Symptome. Neuere Therapieansätze zielen daher auf Faktoren der Pathogenese, wie z.B. die Aromataseaktivität, die Rezeptoraktivitäten in den Zellkernen und die Produktion von Zytokinen ab (161).

### **3.7.2.1 Aromatase-Inhibitoren**

Wie bereits in Abschnitt 3.2 beschrieben ist das Enzym Aromatase, das Androgene zu Östrogenen konvertiert und von PGE<sub>2</sub> stimuliert wird, nur im Endometrium (eutop und ektop) erkrankter Frauen vorhanden. Im Endometrium gesunder Frauen wurde das Enzym nicht nachgewiesen (173). Daher eignet sich die Aromatase als optimaler therapeutischer Angriffspunkt um die Östrogensynthese und somit den Krankheitsfortschritt zu hemmen (91).

Von den Aromatase-Inhibitoren existieren drei Generationen. Die dritte Generation hemmt die Aromatase potenter, selektiver und reversibler als die vorangegangenen Generationen. Inhibitoren der dritten Generation sind z.B. Anastrozol, Letrozol und Exemestan (174).

“The American College of Obstetricians and Gynecologists’ Committee on Gynecologic Practice” empfiehlt Aromatase-Inhibitoren als Therapie der Wahl in Kombination mit oralen Kontrazeptiva, Progestagenen oder GnRH Analoga bei starker, therapieresistenter Schmerzsymptomatik der Endometriose (175). Anwendungen dieser Therapieempfehlung konnten zufolge eines Reviews von acht Studien an 137 Patientinnen bereits gute Ergebnisse zeigen. Schmerzreduktion, Verbesserung der Lebensqualität und Größenabnahme des ektopen Endometriums konnten verzeichnet werden (176). Die Kombination mit COC, GnRH Analoga oder Progestagenen wird empfohlen, um unerwünschten Nebenwirkungen wie hypoöstrogen-bedingtem Knochensubstanzverlust oder Zystenbildungen durch erhöhtes FSH, die durch Aromatase-Inhibitoren verursacht werden können, entgegenzuwirken (159).

Aromatase-Inhibitoren können außerdem weitere Nebenwirkungen wie vaginale Trockenheit, Hitzewallungen, Kopfschmerzen, Parästhesien in den unteren Extremitäten oder Arthralgien verursachen (177).

### **3.7.2.2 GnRH-Antagonisten**

GnRH-Antagonisten binden, um die Gonadotropinproduktion zu hemmen, an denselben GnRH-Rezeptor der Hypophyse wie GnRH-Agonisten. Ein großer Vorteil zu bisher verwendeten GnRH-Agonisten ist, dass durch GnRH-Antagonisten rasch ein hypoöstrogener Zustand ohne initiales Anfluten von Östrogen eingeleitet werden kann. Außerdem binden GnRH-Antagonisten kompetitiv an die GnRH Rezeptoren, wodurch sich eine dosisabhängige Wirkung ergibt. So können geringe Östrogenspiegel zur Vorbeugung von Knochensubstanzverlust oder vasomotorischen Symptomen aufrechterhalten werden (178).

Cetrorelix (CET), ein GnRH-Antagonist, der subkutan injiziert wird, zeigt in verschiedenen Studien erste Erfolge. In einer Studie von Küpker und Kollegen zeigten alle 15 Teilnehmerinnen eine signifikante Verbesserung ihrer Schmerzsymptomatik. Nach Beendigung der achtwöchigen Behandlung konnte in

Biopsien der Endometrioseläsionen eine Atrophie der Drüsen- und Stromazellen nachgewiesen werden (179).

Elagolix, ein oral verabreichbarer GnRH-Antagonist, ist derzeit ebenfalls häufig Gegenstand der Forschung. Er ist unter anderem wegen seiner schnellen Bioverfügbarkeit und guten Verträglichkeit von großem Interesse und zeigt in Studien bereits gute Wirksamkeit gegen Dysmenorrhoe und Dyspareunie (178).

### **3.7.2.3 Progesteron-Antagonist – Mifepriston**

Mifepriston ist ein Progesteron-Antagonist, der mit hoher Affinität an Progesteron und Glukokortikoid II Rezeptoren bindet. Seine Funktion besteht in der Hemmung der Progesteronaktivität, Inhibierung der Proliferation von Zellen des Endometriums und Modulierung der Expression von Progesteron- und Östrogenrezeptoren im eutopen und ektopen Endometrium (180). Wegen seiner vielseitigen Wirkungen kann Mifepriston auch als selektiver Progesteron Rezeptor Modulator (SPRM) bezeichnet werden. SPRMs sind charakterisiert durch ihre variablen Effekte an Progesteron Rezeptoren in verschiedenen Gewebearten. Sie präsentieren sich als reine Agonisten, gemischte Agonisten/Antagonisten oder reine Antagonisten (159).

Dosierungen von 50 mg Mifepriston über sechs Monate konnten in ersten Studien bereits einen signifikanten Rückgang von sichtbaren Endometriumläsionen und eine Verbesserung der klinischen Symptome zeigen. Dosierungen über 200 mg bringen jedoch über die Affinität zum Glukokortikoidrezeptor beträchtliche Nebenwirkungen an der Nebennierenrinde mit sich (181). Weitere Studien sind daher unabdinglich.

### **3.7.3 Therapieausblick**

Eine innovative Therapie beinhaltet als Ziele die Schmerzkontrolle, Rückbildung des ektopen Endometriums, Verbesserung der Lebensqualität, Prävention eines Rezidivs, Fertilitätserhaltung und Reduktion der operativen Interventionen (159).

Tatsächlich sind der Großteil der bisher verfügbaren Medikamente jedoch suppressive und nicht kurative Therapiemethoden. Meist schaffen sie nur temporäre Abhilfe durch Symptomreduktion. Außerdem wirken, mit Ausnahme von NSARs, alle bisherigen Medikamente zur Kontrolle von Endometriose-assoziierten

Schmerzen auch kontrazeptiv. Für Frauen mit Kinderwunsch stellt dies keine angemessene Therapie dar (178).

Derzeitiger Gegenstand der Forschung zur kurativen Behandlung von Endometriose ist die Funktion von PGE<sub>2</sub> durch Inhibierung der PGE<sub>2</sub> Synthese zu unterbinden. Hintergrund des Abzielens auf PGE<sub>2</sub> sind, wie oben ausgeführt, dessen zahlreichen pathologischen Funktionen zur Steuerung und Entwicklung von Endometriose. Die Verwendung von COX-Hemmern ist hierbei wegen ihrer kurzen Halbwertszeit und ihrer äußerst schadhaften Nebenwirkungen auszuschließen (80). Dienogest hingegen ist ein Wirkstoff mit besonders vielversprechenden Eigenschaften.

### **3.7.3.1 Dienogest**

Dienogest, welches in Abschnitt 3.7.1.3. bereits kurz erwähnt wurde, ist ein synthetisches Progestagen. Neben seiner Funktion in der Hemmung der Steroidbiosynthese über Einwirken in die Hypothalamus-Hypophyse-Ovar-Achse spielt es eine zentrale Rolle in der Inhibierung der PGE<sub>2</sub> Synthese. *In vitro* konnte an Zellen des Endometriums gezeigt werden, dass die Applikation von Dienogest zu einer Verminderung der mRNA Expression der PGE<sub>2</sub> Synthasen COX2 und mPGES-1 führt. Beweisend für die suppressive Wirkung des Progestagens Dienogest gilt, dass sein hemmender Effekt auf die PGE<sub>2</sub> Produktion mit Hilfe des Progesteron Rezeptor Antagonisten, RU-486, rückgängig gemacht werden konnte (182). Außerdem ist Dienogest ein direkter Suppressor der mRNA Expression der Aromatase und senkt die Menge an Zytokinen, die von Zellen des Endometriums produziert wurden (114,183). Überdies gilt Dienogest wegen seiner hohen Rezeptorselektivität als nebenwirkungsarm (184).

Wirkstoff	Wirkmechanismus
<b>Konventionelle Therapien</b>	
GnRH-Agonisten	Hypoöstrogenismus durch Down-Regulation der Hypophyse-Ovar-Achse
Androgen – Danazol	Hemmung der Hypophyse-Ovar-Achse und der Aromatase in Stromazellen
Kombinierte Hormonelle Kontrazeptiva	Unterdrückung der Ovulation und physiologischer Funktionen des Ovars, Dezidualisierung und Atrophie des Endometriums
Progestagene	Unterdrückung der Östrogensynthese
COX-Hemmer	Hemmung der Prostaglandinsynthese und der COX2-PGE <sub>2</sub> -Östrogen-Schleife
<b>Neue Therapieansätze</b>	
Aromatase-Inhibitoren	Inhibierung der Östrogensynthese
GnRH-Antagonisten	GnRH-Rezeptorblockade und demzufolge Östrogen-suppression
Progesteron-Antagonist – Mifepriston	Hemmung der Progesteronaktivität und der Proliferation des Endometriums, Modulierung der Expression von Progesteron- und Östrogenrezeptoren
Dienogest	Hemmung der Östrogensynthese und der PGE <sub>2</sub> Synthese

**Tabelle 2: Medikamentöse Therapiemethoden bei Endometriose.**

Zusammenfassung konventioneller und neuer pharmakologischer Therapieansätze inklusive deren Wirkmechanismus.

### 3.7.3.2 Selektive Blockade von Prostaglandin Rezeptoren

Ein alternativer Ansatz, um die Effekte von PGE<sub>2</sub> zu verhindern, ist eine Blockade der PGE<sub>2</sub> vermittelten Signaltransduktion. Ausgeführt werden soll dies mit Hilfe selektiver Prostaglandin Rezeptor Antagonisten (80). Eine Studie zur Blockade des EP2 und EP4 Rezeptors als neuer kausaler Therapieansatz zeigte bereits erste Erfolge. Die Studie liefert Hinweise, dass eine selektive pharmakologische Inhibierung der Rezeptoren EP2/EP4 das Wachstum und Überleben ektopen Endometriums unterdrücken, Endometriose-vermittelte Schmerzsymptomaten lindern, das proinflammatorische Umfeld in eutopem und ektopem Endometrium verdrängen und die physiologische Funktionalität des Endometriums wiederherstellen kann (185). Auch die Blockade am EP3 Rezeptor soll zum Rückgang ektopen Endometriums führen, indem die Produktion von FGF-9 in

Stromazellen des Endometriums gehemmt wird und die Induktion der Phagozytose durch PGE<sub>2</sub> in Makrophagen inhibiert wird (80). Weiterführende Forschung an der Hemmung der Prostaglandin Rezeptoren EP2-4 gelten folglich als besonders vielversprechend.

## 4 Diskussion und Konklusion

### 4.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Ziel dieser Arbeit war es, die Beteiligung der Prostaglandine am Krankheitsbild der Endometriose zu untersuchen. Die Zielsetzung gewinnt zunehmend an Bedeutung, da Kausalität und Pathomechanismen der Endometriose noch immer nicht vollständig geklärt werden konnten, obwohl beinahe eine von zehn Frauen im reproduktionsfähigen Alter davon betroffen ist (56).

Die Ergebnisse der Literaturrecherche zeigen deutlich, dass Prostaglandine über zahlreiche Wege einen bedeutenden Einfluss auf die Genese, Aufrechterhaltung und Ausbreitung der Erkrankung ausüben.

Zunächst ist zu erwähnen, dass Prostaglandine ein verstärktes Einwirken auf die Endometriose zeigen können, da die PGE<sub>2</sub>-Konzentrationen bei Endometriosepatientinnen erhöht sind (77–79). Verantwortlich hierfür ist die PGE<sub>2</sub> vermittelte Steigerung der Produktion der COX2, einem Schlüsselenzym in der Prostaglandinsynthese (80).

Einerseits ist PGE<sub>2</sub> in der Lage, das Wachstum von Endometrioseläsionen zu fördern. Ein Weg führt über die Induktion der Steroidbiosynthese, da Endometriose eine Östrogen-abhängige Erkrankung ist. PGE<sub>2</sub> stimuliert hierbei die Genproduktion sämtlicher relevanter Gene der Steroidgenese, besonders aber die p450 Aromatase und das StAR-Protein (90). Einen weiteren Ansatzpunkt für das erfolgreiche Anwachsen und weitere Ausdehnungen der Läsionen zeigt PGE<sub>2</sub> über Stimulation der Angiogenesefaktoren VEGF (87,104,105), FGF-2 (113) und CYR61 (111). Außerdem fördert PGE<sub>2</sub> das Wachstum auch über eine Steigerung der Zellproliferation durch Induktion des Wachstumsfaktors FGF-9. Dies kann sowohl auf direktem als auch indirektem Weg, über Östrogen, vonstattengehen (157). Eine PGE<sub>2</sub>-Östrogen-COX2-Feedbackschleife zeigt eine positive Rückwirkung auf alle oben angeführten Einflusswege (80).

Andererseits hemmt PGE<sub>2</sub> die Beseitigung von endometriotischem Gewebe durch das körpereigene Immunsystem. Die physiologische Phagozytose von retrograd transportiertem Endometrium durch Makrophagen wird unterbunden (117). Erreicht

wird dies, indem PGE<sub>2</sub> drei maßgeblich an der Phagozytose beteiligte Moleküle inhibiert: die Proteinase MMP-9 (127), Annexin A2 (126) und den Scavenger-Rezeptor CD36 (128).

Basierend auf der bedeutenden Funktion der Prostaglandine am Krankheitsgeschehen werden zur Therapie der Endometriose eine Reihe von Pharmaka verwendet, die auf die Inhibierung der Prostaglandine und ihrer Wirkungen abzielen. Die meisten Medikamentengruppen wirken der Östrogensteigernden Wirkung der Prostaglandine entgegen und führen zu einer Senkung des Östrogenspiegels. Der herbeigeführte Hypoöstrogenismus soll zur Atrophie des ektopen Endometriums führen. Derartige Therapeutika, wie GnRH-Agonisten, Androgene, kombinierte hormonelle Kontrazeptiva, Progestagene, COX-Hemmer, Aromatase-Inhibitoren, GnRH-Antagonisten und Progesteron-Antagonisten zielen auf die Symptomatik der Endometriose, nicht aber ihre Ursache und Entstehung ab (159).

## **4.2 Bedeutung der Ergebnisse**

Gewissermaßen weisen die Ergebnisse darauf hin, dass Prostaglandine ein optimales Milieu zur Entstehung und Ausweitung der Endometriose bilden. Beispielsweise würden, ohne vermehrtes Vorkommen der Prostaglandine, im Peritoneum retrograd menstruierte Zellen des Endometriums gleich von angelockten Makrophagen phagozytiert. Die Hemmung der Makrophagen durch PGE<sub>2</sub> bietet eine gute Gelegenheit zum Anwachsen der endometriotischen Zellen im Bauchraum. Der Vermehrung dieser Zellen kommt der steigernde Effekt des PGE<sub>2</sub> auf die Angiogenesefaktoren zugute. Erst die Bildung neuer Blutgefäße kann die fremden Zellen mit ausreichend Sauerstoff und Nährstoffen für stärkeres Wachstum versorgen. Östrogen würde physiologisch nur in zyklusabhängiger Weise zum Wachstum animieren, doch durch die Stimulation *via* PGE<sub>2</sub> kommt es zu einer kontinuierlichen Wachstumsförderung. Dieser gedankliche Durchlauf von konsekutiven Prozessen des frühen Krankheitsverlaufs demonstriert außerdem eindrücklich, warum neue Erkenntnisse über die Bedeutung von PGE<sub>2</sub> deutlich zu einem besseren Krankheitsverständnis der Endometriose beitragen können.

### 4.3 Limitationen und weiterer Forschungsbedarf

Ungeklärt bleibt bisher jedoch, warum die Menge der Prostaglandine und ihrer Produktionsstätte, die Makrophagen, im Bauchraum erkrankter Frauen signifikant höher sind als bei gesunden Frauen. Diese Kausalität wäre ein wichtiger Gegenstand zukünftiger Forschung.

Überraschenderweise lieferte eine umfangreiche Literaturrecherche zur Forschungsfrage über die Bedeutung der Prostaglandine, die 10 Untergruppen zählen, entgegen persönlichen Erwartungen, bisher nur hinreichende Ergebnisse über PGE<sub>2</sub> als bedeutender Mediator bei Endometriose. Lediglich PGF<sub>2</sub> ist als weiterer Einflussfaktor zur Steigerung der Angiogenese bei Endometriose *via* CYR61 bekannt. Zu erfragen bleibt, ob den übrigen Untergruppen tatsächlich keine bzw. nur eine untergeordnete Rolle am Krankheitsbild der Endometriose zukommt oder deren Bedeutung bloß noch unentdeckt ist.

Prinzipiell zeigten die untersuchten Studien und Papers übereinstimmende und sich gegenseitig bestärkende Ergebnisse bezüglich der Wirkungen von PGE<sub>2</sub> auf das Entstehen und Bestehen von Endometriose. Lediglich einige Abläufe detaillierter Wirkmechanismen von PGE<sub>2</sub> bei Endometriose stellen noch nicht vollständig bewiesene Theorien dar. So konnte zum Beispiel die Wirkung von PGE<sub>2</sub> auf die Angiogenese *via* Aktivierung des FGF-2 bei Tumorwachstum bewiesen werden, während dieselbe Beteiligung bei der Angiogenese beim Krankheitsbild der Endometriose bisher erst einer starken Hypothese entspricht.

Da derzeit verfügbare Behandlungsmethoden, welche auf Prostaglandine und ihre Auswirkungen abzielen, meist nur symptomatische und temporäre Abhilfe schaffen, besteht weiterhin dringender Forschungsbedarf in der Entwicklung kausaler Therapieansätze. Die Anwendung von Dienogest oder die selektive Blockade von Prostaglandin Rezeptoren liefern erste erfolgversprechende Ergebnisse. Weiterführende Studien zu diesen Behandlungsansätzen wären besonders wünschenswert.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Stalla GK. Therapielexikon Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten. Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2007. 926–927 p.
2. Nelson NA. Prostaglandin Nomenclature. *J Med Chem.* 1974 Sep;17(9):911–8.
3. Smith WL, Murphy RC. The eicosanoids: cyclooxygenase, lipoxygenase, and epoxygenase pathways. In: *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes.* 6. Elsevier Science; 2016. p. 259–96.
4. Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes: Advances in eicosanoid biology. *Science (80- ).* 2001 Nov 30;294(5548):1871–5.
5. Murakami M, Kambe T, Shimbara S, Kudo I. Functional coupling between various phospholipase A2s and cyclooxygenases in immediate and delayed prostanoid biosynthetic pathways. *J Biol Chem.* 1999 Jan 29;274(5):3103–15.
6. Clark JD, Lin L-L, Kriz RW, Ramesha CS, Sultzman LA, Lin AY, et al. A novel arachidonic acid-selective cytosolic PLA2 contains a Ca<sup>2+</sup>-dependent translocation domain with homology to PKC and GAP. *Cell.* 1991 Jun;65(6):1043–51.
7. Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: Structural, cellular, and molecular biology. *Annu Rev Biochem.* 2000 Jun;69(1):145–82.
8. Simmons DL. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev.* 2004;56(3):387–437.
9. Ueno N, Murakami M, Tanioka T, Fujimori K, Tanabe T, Urade Y, et al. Coupling between cyclooxygenase, terminal prostanoid synthase, and phospholipase A2. *J Biol Chem.* 2001;276(37):34918–27.
10. Ohashi K, Ruan KH, Kulmacz RJ, Wu KK, Wang LH. Primary structure of human thromboxane synthase determined from the cDNA sequence. *J Biol Chem.* 1992 Jan 15;267(2):789–93.
11. Deng H, Huang A, So S-P, Lin Y-Z, Ruan K-H. Substrate access channel topology in membrane-bound prostacyclin synthase. *Biochem J.* 2002 Mar 15;362(Pt 3):545–51.
12. Lin Y, Wu KK, Ruan KH. Characterization of the secondary structure and membrane interaction of the putative membrane anchor domains of prostaglandin I<sub>2</sub> synthase and cytochrome P450 2C1. *Arch Biochem Biophys.* 1998 Apr 1;352(1):78–84.
13. Nagata A, Suzuki Y, Igarashi M, Eguchi N, Toh H, Urade Y, et al. Human brain prostaglandin D synthase has been evolutionarily differentiated from lipophilic-ligand carrier proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991 May 1;88(9):4020–4.
14. Kanaoka Y, Ago H, Inagaki E, Nanayama T, Miyano M, Kikuno R, et al. Cloning and crystal structure of hematopoietic prostaglandin D synthase. *Cell.* 1997 Sep 19;90(6):1085–95.
15. Tanioka T, Nakatani Y, Semmyo N, Murakami M, Kudo I. Molecular identification of cytosolic prostaglandin E2 synthase that is functionally coupled with cyclooxygenase-1 in immediate prostaglandin E2 biosynthesis. *J Biol Chem.* 2000 Oct 20;275(42):32775–82.
16. Beuckmann CT, Fujimori K, Urade Y, Hayaishi O. Identification of Mu-class glutathione transferases M2-2 and M3-3 as cytosolic prostaglandin E synthases in the human brain. *Neurochem Res.* 2000;25(5):733–8.
17. Murakami M, Naraba H, Tanioka T, Semmyo N, Nakatani Y, Kojima F, et al. Regulation of prostaglandin E2 biosynthesis by inducible membrane-associated prostaglandin E2 synthase that acts in concert with cyclooxygenase-2. *J Biol Chem.* 2000 Oct 20;275(42):32783–92.
18. Thorén S, Jakobsson PJ. Coordinate up- and down-regulation of glutathione-dependent prostaglandin E synthase and cyclooxygenase-2 in A549 cells. Inhibition by NS-398 and leukotriene C4. *Eur J Biochem.* 2000 Nov;267(21):6428–34.
19. Watanabe K, Yoshida R, Shimizu T, Hayaishi O. Enzymatic formation of prostaglandin F2 alpha from prostaglandin H2 and D2. Purification and properties of prostaglandin F synthetase from bovine lung. *J Biol Chem.* 1985 Jun 10;260(11):7035–41.
20. Krump C, Vogl M, Brecker L, Nidetzky B, Kratzer R. Acceleration of an aldo-keto reductase by minimal loop engineering. *Protein Eng Des Sel.* 2014 Jul;27(7):245–8.

21. Blaeschke F. Prostaglandine und Thromboxane. In: *Biochemie des Menschen: das Lehrbuch für das Medizinstudium*. 7. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2018. p. 415
22. Kanai N, Lu R, Satriano JA, Bao Y, Wolkoff AW, Sch-Uster VL. Identification and characterization of a prostaglandin transporter. *Science*. 1995;268(5212):866–9.
23. Banu SK, Arosh JA, Chapdelaine P, Fortier MA. Molecular cloning and spatio-temporal expression of the prostaglandin transporter: a basis for the action of prostaglandins in the bovine reproductive system. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Sep 30;100(20):11747–52.
24. Nagata K, Hirai H, Tanaka K, Ogawa K, Aso T, Sugamura K, et al. CRTH2, an orphan receptor of T-helper-2-cells, is expressed on basophils and eosinophils and responds to mast cell-derived factor(s). *FEBS Lett*. 1999 Oct 8;459(2):195–9.
25. Matsuoka T, Narumiya S. Prostaglandin receptor signaling in disease. *ScientificWorldJournal*. 2007;7:1329–47.
26. Shuh Narumiya, Yukihiko Sugimoto and FU. Prostanoid receptors: Structures, properties, and function. *Physiol Rev*. 1999;79:1193–226.
27. Hirai H, Tanaka K, Yoshie O, Ogawa K, Kenmotsu K, Takamori Y, et al. Prostaglandin D2 selectively induces chemotaxis in T helper type 2 cells, eosinophils, and basophils via seven-transmembrane receptor CRTH2. *J Exp Med*. 2001 Jan 15;193(2):255–61.
28. Legler DF, Bruckner M, Uetz-von Allmen E, Krause P. Prostaglandin E2 at new glance: Novel insights in functional diversity offer therapeutic chances. *Int J Biochem Cell Biol*. 2010 Feb 1;42(2):198–201.
29. Fortier MA, Krishnaswamy K, Danyod G, Boucher-Kovalik S, Chapdalaine P. A postgenomic integrated view of prostaglandins in reproduction: implications for other body systems. *J Physiol Pharmacol*. 2008 Aug;59 Suppl 1:65–89.
30. Romanovsky AA, Almeida MC, Aronoff DM, Ivanov AI, Konsman JP, Steiner AA, et al. Fever and hypothermia in systemic inflammation: recent discoveries and revisions. *Front Biosci*. 2005 Sep 1;10:2193–216.
31. Harris SG, Padilla J, Koumas L, Ray D, Phipps RP. Prostaglandins as modulators of immunity. *Trends Immunol*. 2002 Mar 1;23(3):144–50.
32. Wang M-T, Honn K V., Nie D. Cyclooxygenases, prostanoids, and tumor progression. *Cancer Metastasis Rev*. 2007 Dec 1;26(3–4):525–34.
33. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011 May;31(5):986–1000.
34. Lewis RA, Soter NA, Diamond PT, Austen KF, Oates JA, Roberts LJ. Prostaglandin D2 generation after activation of rat and human mast cells with anti-IgE. *J Immunol*. 1982 Oct;129(4):1627–31.
35. Urade Y, Ujihara M, Horiguchi Y, Ikai K, Hayaishi O. The major source of endogenous prostaglandin D2 production is likely antigen-presenting cells. Localization of glutathione-requiring prostaglandin D synthetase in histiocytes, dendritic, and Kupffer cells in various rat tissues. *J Immunol*. 1989 Nov 1;143(9):2982–9.
36. Black JL, Armour CL, Vincenc KS, Johnson PRA. A comparison of the contractile activity fo PGD2 and PGF2 $\alpha$  on human isolated bronchus. *Prostaglandins*. 1986 Jul 1;32(1):25–31.
37. Oguma T, Asano K, Ishizaka A. Role of prostaglandin D2 and its receptors in the pathophysiology of asthma. *Allergol Int*. 2008 Jan 1;57(4):307–12.
38. Alving K, Matran R, Lundberg JM. The possible role of prostaglandin D2 in the long-lasting airways vasodilatation induced by allergen in the sensitized pig. *Acta Physiol Scand*. 1991 Sep;143(1):93–103.
39. Flower RJ, Harvey EA, Kingston WP. Inflammatory effects of prostaglandin D2 in rat and human skin. *Br J Pharmacol*. 1976 Feb;56(2):229–33.
40. Marom Z, Shelhamer JH, Kaliner M. Effects of arachidonic acid, monohydroxyeicosatetraenoic acid and prostaglandins on the release of mucous glycoproteins from human airways in vitro. *J Clin Invest*. 1981 Jun;67(6):1695–702.
41. Murray JJ, Tonnel AB, Brash AR, Roberts LJ, Gosset P, Workman R, et al. Release of prostaglandin D2 into human airways during acute antigen challenge. *N Engl J Med*. 1986 Sep 25;315(13):800–4.

42. Urade Y, Hayaishi O. Prostaglandin D2 and sleep regulation. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids*. 1999 Jan 4;1436(3):606–15.
43. Ueno R, Narumiya S, Ogorochi T, Nakayama T, Ishikawa Y, Hayaishi O. Role of prostaglandin D2 in the hypothermia of rats caused by bacterial lipopolysaccharide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1982 Oct;79(19):6093–7.
44. Garza LA, Liu Y, Yang Z, Alagesan B, Lawson JA, Norberg SM, et al. Prostaglandin D2 inhibits hair growth and is elevated in bald scalp of men with androgenetic alopecia. *Sci Transl Med*. 2012 Mar 21;4(126):126ra34.
45. Sugimoto Y, Yamasaki A, Segi E, Tsuboi K, Aze Y, Nishimura T, et al. Failure of parturition in mice lacking the prostaglandin F receptor. *Science*. 1997 Aug 1;277(5326):681–3.
46. Breyer MD, Breyer RM. G Protein-coupled prostanoid receptors and the kidney. *Annu Rev Physiol*. 2001 Mar 28;63(1):579–605.
47. Lai J, Jin H, Yang R, Winer J, Li W, Yen R, et al. Prostaglandin F2 alpha induces cardiac myocyte hypertrophy in vitro and cardiac growth in vivo. *Am J Physiol*. 1996 Dec;271(6 Pt 2):2197–208.
48. Gryglewski RJ. Prostacyclin among prostanoids. *Pharmacol Rep*. 2008;60(1):3–11.
49. Moncada S, Vane JR. Prostacyclin: its biosynthesis, actions and clinical potential. Vol. 294, *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 1981.
50. Gorman RR, Bunting S, Miller OV. Modulation of human platelet adenylate cyclase by prostacyclin (PGX). *Prostaglandins*. 1977 Mar 1;13(3):377–88.
51. Moncada S, Herman AG, Higgs EA, Vane JR. Differential formation of prostacyclin (PGX or PGI2) by layers of the arterial wall. An explanation for the anti-thrombotic properties of vascular endothelium. *Thromb Res*. 1977 Sep;11(3):323–44.
52. Weksler BB, Marcus AJ, Jaffe EA. Synthesis of prostaglandin I2 (prostacyclin) by cultured human and bovine endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1977 Sep;74(9):3922–6.
53. Gryglewski RJ, Korbut R, Ocetkiewicz A. Generation of prostacyclin by lungs in vivo and its release into the arterial circulation. *Nature*. 1978 Jun;273(5665):765–7.
54. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe H, Moch H. weibliche Geschlechtsorgane. In: *Pathologie*. 5. Ausgabe. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2012. p. 766–7.
55. Kaufmann M, Pfeiderer A. Endometriose. In: *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 5. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008. p. 205–8.
56. Debus G, Schuhmacher I. Endometriose. In: *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*. 4. vollstä. Ausgabe. Stuttgart: Thieme; 2013. p. 297–303.
57. Baumann R, Gätje R. Endometriose. In: *Die Gynäkologie*. 3. Auflage. Springer; 2013. p. 287–305.
58. Revised american society for reproductive medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril*. 1997 May;67(5):817–21.
59. Engel J, Berkes E, Tinneberg HR. Klassifikation der Endometriose. *Der Gynäkologe* 2015.
60. Tuttlies F. ENZIAN-Klassifikation zur Diskussion gestellt: Eine neue differenzierte Klassifikation der tief infiltrierenden Endometriose. *J für Gynäkologische Endokrinol*. 2008;18(2):7–13.
61. Steck T. Manifestationen und Verlauf. In: *Endometriose : Entstehung, Diagnose, Verlauf und Therapie*. Springer; 2011. p. 72–7.
62. Renner SP, Müller A. Endometriose. In: *Klinische Endokrinologie für Frauenärzte*. 4. Auflage Springer; 2014. p. 533–49.
63. Feige A, Rempfen A, Würfel W, Jawny J, Rhode A. Endometriose. In: *Frauenheilkunde : Fortpflanzungsmedizin, Geburtsmedizin, Onkologie, Psychosomatik*. 3. Elsevier; 2005. p. 559–92.
64. Leyendecker G, Kunz G, Herbertz M, Beil D, Huppert P, Mall G, et al. Uterine peristaltic activity and the development of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Dec;1034(1):338–55.
65. Eberhard M. Endometriose aktuell. *FHA Frauenheilkd aktuell, die Fachzeitschrift*. 2014;2/14:26–34.
66. Langanke H. pro familia medizin, der Familienplanungsrundbrief- Endometriose. 2017.

67. Ebert AD. Klinische Symptome. In: Endometriose : Ein Wegweiser für die Praxis. 3. Auflage. De Gruyter; 2011. p. 29–32.
68. Simón C, Gutiérrez A, Vidal A, de los Santos MJ, Tarín JJ, Remohí J, et al. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation. *Hum Reprod.* 1994 Apr;9(4):725–9.
69. Donnez J, Nisolle M, Casanas-Roux F. Peritoneal endometriosis: two-dimensional and three-dimensional evaluation of typical and subtle lesions. *Ann N Y Acad Sci.* 1994 Sep 30;734:342–51.
70. Martin DC, Redwine DB, Reich H, Foreword AJK, Rock JA. Laparoscopic appearance of endometriosis color atlas. 2. Memphis, Tennessee: The Resurge Press; 1990. 1–36 p.
71. Badawy SZA, Cuenca V, Marshall L, Munchback R, Rinas AC, Coble DA. Cellular components in peritoneal fluid in infertile patients with and without endometriosis. Vol. 42. 1984.
72. Koskimies AI, Tenhunen A, Mikorkala O. Peritoneal fluid 6-keto-prostaglandin F1 $\alpha$  , thromboxane B2 in endometriosis and unexplained infertility. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1984 Jan;63(s123):19–21.
73. Badawy S, Marshall L, Cuenca V. Peritoneal fluid prostaglandins in various stages of the menstrual cycle: role in infertile patients with endometriosis. *Int J Fertil.* 1985;30(2):48–52.
74. De FL, Vijayakumar R, Brown M, Rao C, Yussman M, Schultz G. Peritoneal fluid volume, estrogen, progesterone, prostaglandin, and epidermal growth factor concentrations in patients with and without endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1986;68(2):189–94.
75. Dawood MY, Khan-Dawood FS, Wilson L. Peritoneal fluid prostaglandins and prostanoids in women with endometriosis, chronic pelvic inflammatory disease, and pelvic pain. *Am J Obstet Gynecol.* 1984 Feb;148(4):391–5.
76. Syrop CH, Halme J. Peritoneal fluid environment and infertility. *Fertil Steril.* 1987 Jul;48(1):1–9.
77. Karck U, Reister F, Schäfer W, Zahradnik HP, Breckwoldt M. PGE2 and PGF2 alpha release by human peritoneal macrophages in endometriosis. *Prostaglandins.* 1996 Jan;51(1):49–60.
78. Halme J, Becker S, Haskill S. Altered maturation and function of peritoneal macrophages: Possible role in pathogenesis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1987 Apr 1;156(4):783–9.
79. Chacho KJ, Stronkowski Chacho M, Andresen PJ, Sconnnegna A. Peritoneal fluid in patients with and without endometriosis: Prostanoids and macrophages and their effect on the spermatozoa penetration assay. *Am J Obstet Gynecol.* 1986 Jun 1;154(6):1290–9.
80. Hsiao K-Y, Wu M-H, Tsai S. Roles of prostaglandin E2 in endometriosis. In: *Endometriosis: Pathogenesis and Treatment.* Springer Japan; 2014. p. 125–46.
81. Wu M-H, Lu C-W, Chuang P-C, Tsai S-J. Prostaglandin E 2: the master of endometriosis? *Exp Biol Med.* 2010 Jun;235(6):668–77.
82. Wu M-H, Sun HS, Lin C-C, Hsiao K-Y, Chuang P-C, Pan H-A, et al. Distinct mechanisms regulate cyclooxygenase-1 and -2 in peritoneal macrophages of women with and without endometriosis. *Mol Hum Reprod.* 2002 Dec 1;8(12):1103–10.
83. Wu M-H, Wang C-A, Lin C-C, Chen L-C, Chang W-C, Tsai S-J. Distinct Regulation of Cyclooxygenase-2 by Interleukin-1 $\beta$  in Normal and Endometriotic Stromal Cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jan 1;90(1):286–95.
84. Bulun SE, Fang Z, Imir G, Gurates B, Tamura M, Yilmaz B, et al. Aromatase and Endometriosis. *Semin Reprod Med.* 2004 Feb 13;22(1):45–50.
85. Wu M-H, Shoji Y, Chuang P-C, Tsai S-J. Endometriosis: disease pathophysiology and the role of prostaglandins. *Expert Rev Mol Med.* 2007 Jan 16;9(02).
86. Hong M, Zhu Q. Macrophages are activated by 17 $\beta$ -estradiol: possible permission role in endometriosis. *Exp Toxicol Pathol.* 2004 Mar;55(5):385–91.
87. McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS, Millican SA, Müller KH, Sharkey AM, et al. Vascular endothelial growth factor is produced by peritoneal fluid macrophages in endometriosis and is regulated by ovarian steroids. *J Clin Invest.* 1996 Jul 15;98(2):482–9.

88. Veillat V, Sengers V, Metz CN, Roger T, Leboeuf M, Mailloux J, et al. Macrophage migration inhibitory factor is involved in a positive feedback loop increasing aromatase expression in endometriosis. *Am J Pathol.* 2012 Sep 1;181(3):917–27.
89. Bulun SE, Yang S, Fang Z, Gurates B, Tamura M, Sebastian S. Estrogen production and metabolism in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2002 Mar 1;955(1):75–85.
90. Attar E, Tokunaga H, Imir G, Yilmaz MB, Redwine D, Putman M, et al. Prostaglandin E2 via steroidogenic factor-1 coordinately regulates transcription of steroidogenic genes necessary for estrogen synthesis in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Feb 1;94(2):623–31.
91. Ferrero S, Remorgida V, Maganza C, Venturini PL, Salvatore S, Papaleo E, et al. Aromatase and endometriosis: estrogens play a role. *Ann N Y Acad Sci.* 2014 May;1317(1):17–23.
92. Raghunath RS, Venables ZC, Millington GWM. The menstrual cycle and the skin. *Clin Exp Dermatol.* 2015 Mar 1;40(2):111–5.
93. Noble LS, Takayama K, Zeitoun KM, Putman JM, Johns DA, Hinshelwood MM, et al. Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. 1997.
94. Takahashi K, Nagata H, Kitao M. Clinical usefulness of determination of estradiol level in the menstrual blood for patients with endometriosis. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* 1989 Nov;41(11):1849–50.
95. Hanley NA, Rainey WE, Wilson DI, Ball SG, Parker KL. Expression profiles of SF-1, DAX1, and CYP17 in the human fetal Adrenal gland: Potential interactions in gene regulation. *Mol Endocrinol.* 2001 Jan 1;15(1):57–68.
96. Zeitoun K, Takayama K, Michael MD, Bulun SE. Stimulation of aromatase P450 promoter (II) activity in endometriosis and its inhibition in endometrium are regulated by competitive binding of steroidogenic factor-1 and chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor to the same *cis*-acting element. *Mol Endocrinol.* 1999 Feb 1;13(2):239–53.
97. Bulun SE, Gurates B, Fang Z, Tamura M, Sebastian S, Zhou J, et al. Mechanisms of excessive estrogen formation in endometriosis. *J Reprod Immunol.* 2002 May;55(1–2):21–33.
98. Tamura M, Deb S, Sebastian S, Okamura K, Bulun SE. Estrogen up-regulates cyclooxygenase-2 via estrogen receptor in human uterine microvascular endothelial cells. *Fertil Steril.* 2004 May 1;81(5):1351–6.
99. Attar E, Bulun SE. Aromatase and other steroidogenic genes in endometriosis: translational aspects. *Hum Reprod Update.* 2006 Jan 1;12(1):49–56.
100. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature.* 1997 Apr;386(6626):671–4.
101. Groothuis PG, Nap AW, Winterhager E, Grümmer R. Vascular development in endometriosis. *Angiogenesis.* 2005 Apr 7;8(2):147–56.
102. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1927 Jan 1;14(4):422–69.
103. Lin Y-J, Lai M-D, Lei H-Y, Wing L-YC. Neutrophils and macrophages promote angiogenesis in the early stage of endometriosis in a mouse model. *Endocrinology.* 2006 Mar 1;147(3):1278–86.
104. Hinson RM, Williams JA, Shacter E. Elevated interleukin 6 is induced by prostaglandin E2 in a murine model of inflammation: possible role of cyclooxygenase-2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996 May 14;93(10):4885–90.
105. Renz H, Gong JH, Schmidt A, Nain M, Gemsa D. Release of tumor necrosis factor-alpha from macrophages. Enhancement and suppression are dose-dependently regulated by prostaglandin E2 and cyclic nucleotides. *J Immunol.* 1988 Oct 1;141(7):2388–93.
106. Mueller MD, Vigne JL, Minchenko A, Lebovic DI, Leitman DC, Taylor RN. Regulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) gene transcription by estrogen receptors alpha and beta. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 Sep 26;97(20):10972–7.
107. Ferrara N, Houck K, Jakeman L, Leung DW. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocr Rev.* 1992 Feb 1;13(1):18–32.
108. Donnez J, Smoes P, Gillerot S, Casanas-Roux F, Nisolle M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum Reprod.* 1998 Jun 1;13(6):1686–90.

109. Absenger Y, Hess-Stumpp H, Kreft B, Krätzschmar J, Haendler B, Schütze N, et al. Cyr61, a deregulated gene in endometriosis. *Mol Hum Reprod*. 2004 Mar 25;10(6):399–407.
110. Liang Y, Li C, Guzman VM, Evinger AJ, Protzman CE, Krauss AH-P, et al. Comparison of prostaglandin F2 $\alpha$ , bimatoprost (prostaglandin), and butaprost (EP2agonist) on Cyr61 and connective tissue growth factor gene expression. *J Biol Chem*. 2003 Jul 18;278(29):27267–77.
111. Gashaw I, Stiller S, Böing C, Kimmig R, Winterhager E. Premenstrual regulation of the pro-angiogenic factor CYR61 in human endometrium. *Endocrinology*. 2008 May 1;149(5):2261–9.
112. Bikfalvi A, Klein S, Pintucci G, Rifkin DB. Biological roles of fibroblast growth factor-2. *Endocr Rev*. 1997 Feb 1;18(1):26–45.
113. Finetti F, Solito R, Morbidelli L, Giachetti A, Ziche M, Donnini S. Prostaglandin E2 regulates angiogenesis via activation of fibroblast growth factor receptor-1. *J Biol Chem*. 2008 Jan 25;283(4):2139–46.
114. Sacco K, Portelli M, Pollacco J, Schembri-Wismayer P, Calleja-Agius J. The role of prostaglandin E2 in endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2012 Feb 17;28(2):134–8.
115. Namkoong S, Lee S-J, Kim C-K, Kim Y-M, Chung H-T, Lee H, et al. Prostaglandin E2 stimulates angiogenesis by activating the nitric oxide/cGMP pathway in human umbilical vein endothelial cells. *Exp Mol Med*. 2005 Dec 1;37(6):588–600.
116. Pipili-Synetos E, Sakkoula E, Maragoudakis ME. Nitric oxide is involved in the regulation of angiogenesis. *Br J Pharmacol*. 1993 Apr;108(4):855–7.
117. Dmowski W, Gebel H, Braun D. Decreased apoptosis and sensitivity to macrophage mediated cytotoxicity of endometrial cells in endometriosis. *Hum Reprod Update*. 1998 Sep 1;4(5):696–701.
118. Cao X, Yang D, Song M, Murphy A, Parthasarathy S. The presence of endometrial cells in the peritoneal cavity enhances monocyte recruitment and induces inflammatory cytokines in mice: Implications for endometriosis. *Fertil Steril*. 2004 Oct 1;82:999–1007.
119. Santanam N, Song M, Rong R, Murphy AA, Parthasarathy S. Atherosclerosis, oxidation and endometriosis. *Free Radic Res*. 2002 Jan 7;36(12):1315–21.
120. Dunselman GAJ, Hendrix MGR, Bouckaert PXJM, Evers JLH. Functional aspects of peritoneal macrophages in endometriosis of women. *Reproduction*. 1988 Mar 1;82(2):707–10.
121. Kyama CM, Debrock S, Mwenda JM, D’Hooghe TM. Potential involvement of the immune system in the development of endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2003;1(1):123.
122. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2001 Jan;75(1):1–10.
123. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res*. 2003 May 2;92(8):827–39.
124. Brownstein C, Deora AB, Jacovina AT, Weintraub R, Gertler M, Khan KMF, et al. Annexin II mediates plasminogen-dependent matrix invasion by human monocytes: enhanced expression by macrophages. *Blood*. 2004 Jan 1;103(1):317–24.
125. Chuang P-C, Wu M-H, Shoji Y, Tsai S-J. Downregulation of CD36 results in reduced phagocytic ability of peritoneal macrophages of women with endometriosis. *J Pathol*. 2009 Oct 1;219(2):232–41.
126. Wu M-H, Chuang P-C, Lin Y-J, Tsai S-J. Suppression of annexin A2 by prostaglandin E2 impairs phagocytic ability of peritoneal macrophages in women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2013 Apr 1;28(4):1045–53.
127. Wu M-H, Shoji Y, Wu M-C, Chuang P-C, Lin C-C, Huang M-F, et al. Suppression of matrix metalloproteinase-9 by prostaglandin E2 in peritoneal macrophage is associated with severity of endometriosis. *Am J Pathol*. 2005 Oct 1;167(4):1061–9.
128. Chuang P-C, Lin Y-J, Wu M-H, Wing L-YC, Shoji Y, Tsai S-J. Inhibition of CD36-dependent phagocytosis by prostaglandin E2 contributes to the development of endometriosis. *Am J Pathol*. 2010 Feb;176(2):850–60.
129. Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2001;17:463–516.

130. McMillan JI, Weeks R, West JW, Bursten S, Rice GC, Lovett DH. Pharmacological inhibition of gelatinase B induction and tumor cell invasion. *Int J Cancer*. 1996 Aug 7;67(4):523–31.
131. Yu Q, Stamenkovic I. Cell surface-localized matrix metalloproteinase-9 proteolytically activates TGF-beta and promotes tumor invasion and angiogenesis. *Genes Dev*. 2000 Jan 15;14(2):163–76.
132. Platt N, Gordon S. Scavenger receptors: diverse activities and promiscuous binding of polyanionic ligands. *Chem Biol*. 1998 Aug 1;5(8):R193-203.
133. Krieger M, Herz J. Structures and functions of multiligand lipoprotein receptors: Macrophage scavenger receptors and LDL receptor-related protein (LRP). *Annu Rev Biochem*. 1994 Jun;63(1):601–37.
134. Platt N, da Silva RP, Gordon S. Recognizing death: the phagocytosis of apoptotic cells. *Trends Cell Biol*. 1998 Sep 1;8(9):365–72.
135. Shiratsuchi A, Kawasaki Y, Ikemoto M, Arai H, Nakanishi Y. Role of class B scavenger receptor type I in phagocytosis of apoptotic rat spermatogenic cells by Sertoli cells. *J Biol Chem*. 1999 Feb 26;274(9):5901–8.
136. Febbraio M, Hajjar DP, Silverstein RL. CD36: a class B scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation, and lipid metabolism. *J Clin Invest*. 2001 Sep;108(6):785–91.
137. Bharadwaj A, Bydoun M, Holloway R, Waisman D. Annexin A2 heterotetramer: Structure and function. Vol. 14, *International Journal of Molecular Sciences*. 2013. p. 6259–305.
138. Hajjar KA, Krishnan S. Annexin II: A mediator of the plasmin /plasminogen activator system. *Trends Cardiovasc Med*. 1999 Jul 1;9(5):128–38.
139. Ramos-DeSimone N, Hahn-Dantona E, Siple J, Nagase H, French DL, Quigley JP. Activation of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) via a converging plasmin/stromelysin-1 cascade enhances tumor cell invasion. *J Biol Chem*. 1999 May 7;274(19):13066–76.
140. Swisher JFA, Burton N, Bacot SM, Vogel SN, Feldman GM. Annexin A2 tetramer activates human and murine macrophages through TLR4. *Blood*. 2010 Jan 21;115(3):549–58.
141. Fan X, Krahling S, Smith D, Williamson P, Schlegel RA. Macrophage surface expression of annexins I and II in the phagocytosis of apoptotic lymphocytes. *Mol Biol Cell*. 2004 Jun;15(6):2863–72.
142. Cooke PS, Buchanan DL, Lubahn DB, Cunha GR. Mechanism of estrogen action: Lessons from the estrogen receptor- $\alpha$  knockout mouse<sup>1</sup>. *Biol Reprod*. 1998 Sep 1;59(3):470–5.
143. Haining REB, Cameron IT, van Papendorp C, Davenport AP, Prentice A, Thomas EJ, et al. Epidermal growth factor in human endometrium: proliferative effects in culture and immunocytochemical localization in normal and endometriotic tissues. *Hum Reprod*. 1991 Oct 1;6(9):1200–5.
144. Korgun ET, Dohr G, Desoye G, Demir R, Kayisli UA, Hahn T. Expression of insulin, insulin-like growth factor I and glucocorticoid receptor in rat uterus and embryo during decidualization, implantation and organogenesis. *Reproduction*. 2003 Jan;125(1):75–84.
145. Pierro E, Minici F, Alesiani O, Miceli F, Proto C, Screpanti I, et al. Stromal-epithelial interactions modulate estrogen responsiveness in normal human endometrium<sup>1</sup>. *Biol Reprod*. 2001 Mar 1;64(3):831–8.
146. Matalliotakis I., Goumenou A., Koumantakis G., Neonaki M., Koumantakis E., Dionyssopoulou E, et al. Serum concentrations of growth factors in women with and without endometriosis: the action of anti-endometriosis medicines. *Int Immunopharmacol*. 2003 Jan 1;3(1):81–9.
147. Sbracia M, Scarpellini F, Zupi E, Manna C, Marconi D, Romanini C, et al. Differential expression of IGF-I and IGF-II in eutopic and ectopic endometria of women with endometriosis and in women without endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 1997 Apr 1;37(4):326–9.
148. Kim JG, Suh CS, Kim SH, Choi YM, Moon SY, Lee JY. Insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins (IGFBPs), and IGFBP-3 protease activity in the peritoneal fluid of patients with and without endometriosis. *Fertil Steril*. 2000 May 1;73(5):996–1000.

149. Huang J-C, Papasakelariou C, Dawood MY. Epidermal growth factor and basic fibroblast growth factor in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril*. 1996 May 1;65(5):931–4.
150. Di Blasio AM, Centinaio G, Carniti C, Somigliana E, Vigaho P, Vignali M. Basic fibroblast growth factor messenger ribonucleic acid levels in eutopic and ectopic human endometrial stromal cells as assessed by competitive polymerase chain reaction amplification. *Mol Cell Endocrinol*. 1995 Dec 29;115(2):169–75.
151. Tsai S-J, Wu M-H, Chen H-M, Chuang P-C, Wing L-YC. Fibroblast growth factor-9 is an endometrial stromal growth factor. *Endocrinology*. 2002 Jul 1;143(7):2715–21.
152. Wing L-YC, Chuang P-C, Wu M-H, Chen H-M, Tsai S-J. Expression and mitogenic effect of fibroblast growth factor-9 in human endometriotic implant is regulated by aberrant production of estrogen. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Nov 1;88(11):5547–54.
153. Johnson DE, Lu J, Chen H, Werner S, Williams LT. The human fibroblast growth factor receptor genes: a common structural arrangement underlies the mechanisms for generating receptor forms that differ in their third immunoglobulin domain. *Mol Cell Biol*. 1991 Sep;11(9):4627–34.
154. Chellaiah AT, McEwen DG, Werner S, Xu J, Ornitz DM. Fibroblast growth factor receptor (FGFR) 3. Alternative splicing in immunoglobulin-like domain III creates a receptor highly specific for acidic FGF/FGF-1. *J Biol Chem*. 1994 Apr 15;269(15):11620–7.
155. Avivi A, Yayon A, Givol D. A novel form of FGF receptor-3 using an alternative exon in the immunoglobulin domain III. *FEBS Lett*. 1993 Sep 20;330(3):249–52.
156. Wing L-YC, Chen H-M, Chuang P-C, Wu M-H, Tsai S-J. The mammalian target of rapamycin-p70 ribosomal S6 kinase but not phosphatidylinositol 3-kinase-Akt signaling is responsible for fibroblast growth factor-9-induced cell proliferation. *J Biol Chem*. 2005 May 20;280(20):19937–47.
157. Chuang P-C, Sun HS, Chen T-M, Tsai S-J. Prostaglandin E2 induces fibroblast growth factor 9 via EP3-dependent protein kinase Cdelta and Elk-1 signaling. *Mol Cell Biol*. 2006 Nov;26(22):8281–92.
158. Huang H-Y. Medical treatment of endometriosis. *Chang Gung Med J*. 2008;31(5):431–40.
159. Bedaiwy M, Allaire C, Yong P, Alfaraj S. Medical management of endometriosis in patients with chronic pelvic pain. In: *Seminars in Reproductive Medicine*. Thieme; 2017. p. 38–53.
160. Barbieri RL. Hormone treatment of endometriosis: The estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol*. 1992 Feb;166(2):740–5.
161. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, et al. Endometriosis. *Endocr Rev*. 2019 Aug 1;40(4):1048–79.
162. Hsueh AJ, Schaeffer JM. Gonadotropin-releasing hormone as a paracrine hormone and neurotransmitter in extra-pituitary sites. *J Steroid Biochem*. 1985 Nov;23(5B):757–64.
163. Rice VM. Conventional medical therapies for endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Mar 1;955(1):343–52.
164. Ferrero S, Barra F, Leone Roberti Maggiore U. Current and Emerging therapeutics for the management of endometriosis. *Drugs*. 2018 Jul 13;78(10):995–1012.
165. Pickersgill A. GnRH agonists and add-back therapy: is there a perfect combination? *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 1998 May 1;105(5):475–85.
166. Murakami K, Nomura K, Shinohara K, Kasai T, Shozu M, Inoue M. Danazol inhibits aromatase activity of endometriosis-derived stromal cells by a competitive mechanism. *Fertil Steril*. 2006 Aug;86(2):291–7.
167. Barbieri RL, Evans S, Kistner RW. Danazol in the treatment of endometriosis: Analysis of 100 cases with a 4-year follow-up. *Fertil Steril*. 1985;44(SUPPL. 2):58–67.
168. Grandi G, Facchinetti F, Bitzer J. Estradiol in hormonal contraception: real evolution or just same old wine in a new bottle? Vol. 22, *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*. Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 245–6.
169. Grandi G, Barra F, Ferrero S, Sileo FG, Bertucci E, Napolitano A, et al. Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review. Vol. 24, *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*. Taylor and Francis Ltd; 2019. p. 61–70.

170. Barra F, Scala C, Ferrero S. Current understanding on pharmacokinetics, clinical efficacy and safety of progestins for treating pain associated to endometriosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018 Apr;14(4):399–415.
171. Berlanda N, Somigliana E, Viganò P, Vercellini P. Safety of medical treatments for endometriosis. *Expert Opin Drug Saf.* 2016 Jan;15(1):21–30.
172. Connolly TP. Cyclooxygenase-2 inhibitors in gynecologic practice. *Clin Med Res.* 2003 Apr;1(2):105–10.
173. Noble LS, Simpson ER, Johns A, Bulun SE. Aromatase expression in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Jan 1;81(1):174–9.
174. Slopian R, Meczekalski B. Aromatase inhibitors in the treatment of endometriosis. *Prz Menopauzalny.* 2016;15(1):43–7.
175. Committee Opinion No. 663: Aromatase inhibitors in gynecologic practice. *Obstet Gynecol.* 2016 Jun;127(6):e170-4.
176. Patwardhan S, Nawathe A, Yates D, Harrison GR, Khan KS. Systematic review of the effects of aromatase inhibitors on pain associated with endometriosis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2008 Jun;115(7):818–22.
177. Bulun SE, Zeitoun KM, Takayama K, Simpson E, Sasano H. Aromatase as a therapeutic target in endometriosis. *Trends Endocrinol Metab.* 2000 Feb;11(1):22–7.
178. Barra F, Scala C, Mais V, Guerriero S, Ferrero S. Investigational drugs for the treatment of endometriosis, an update on recent developments. *Expert Opin Investig Drugs.* 2018 May 4;27(5):445–58.
179. Küpker W, Felberbaum RE, Krapp M, Schill T, Malik E, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in the treatment of endometriosis. *Reprod Biomed Online.* 2002;5(1):12–6.
180. Elnashar A. Emerging treatment of endometriosis. *Middle East Fertil Soc J.* 2015 Jun 1;20(2):61–9.
181. Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, Yen SSC, Adamson GD, Powers TW, et al. Preliminary report on the treatment of endometriosis with low-dose mifepristone (RU 486). In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* Mosby Inc.; 1998. p. 1151–6.
182. Shimizu Y, Mita S, Takeuchi T, Notsu T, Mizuguchi K, Kyo S. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits prostaglandin E2 production and aromatase expression by human endometrial epithelial cells in a spheroid culture system. *Steroids.* 2011 Jan;76(1–2):60–7.
183. Horie S, Harada T, Mitsunari M, Taniguchi F, Iwabe T, Terakawa N. Progesterone and progestational compounds attenuate tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-8 production via nuclear factor kappaB inactivation in endometriotic stromal cells. *Fertil Steril.* 2005;83(5):1530–5.
184. Foster RH, Wilde MI. Dienogest. *Drugs.* 1998;56(5):825–33.
185. Arosh JA, Lee JH, Balasubramanian D, Stanley JA, Long CR, Meagher MW, et al. Molecular and preclinical basis to inhibit PGE2 receptors EP2 and EP4 as a novel nonsteroidal therapy for endometriosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015 Aug 4;112(31):9716–21.