

**Diplomarbeit**

**Der Einfluss des lymphatischen Systems auf die  
Pathogenese und Progression der Endometriose**

eingereicht von

**Friederike Decker**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin 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 und

Univ.-Prof. Dr.med.univ. Akos Heinemann

25.06.2020

*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 25.06.2020*

*Friederike Decker eh*

## **Danksagungen**

An dieser Stelle möchte ich meiner Betreuerin Dr. Petra Luschnig sowie meinem Zweitbetreuer Prof. Akos Heinemann für die großartige Hilfe und Unterstützung während der Verfassung dieser Arbeit danken.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen Freunden und Verwandten bedanken, die bei der Korrektur dieser Arbeit mitgewirkt haben.

## Zusammenfassung

Die Endometriose ist eine gynäkologische Erkrankung, die durch extrauterines Vorkommen von Endometriumgewebe gekennzeichnet ist. Die Erkrankung erlangt zunehmend an Bedeutung, da fast jede zehnte Frau davon betroffen ist und klinische Erscheinungen, wie Schmerzen und eine mögliche Infertilität nicht außer Acht zu lassen sind. Trotz zahlreicher Theorien zur Entstehung der Krankheit ist der genaue Mechanismus noch nicht geklärt, aber eine Beteiligung des lymphatischen Systems sowie des Immunsystems scheint wahrscheinlich. Die Endometriumzellen werden durch Blut- und Lymphgefäße verschleppt, was vor allem die extraperitonealen Manifestationen der Erkrankung bei Lokalisationen wie dem Augenlid oder der Lunge erklärt. Für diese Theorie spricht, dass im Falle einer intestinalen Endometrioseausbreitung die Lymphknoten in bis zu 40% der Fälle betroffen sind. Wie im Falle einer malignen Metastasierung wird hierbei wahrscheinlich der Sentinel Lymphknoten als erstes befallen. Vor allem die in den Lymphknoten gereiften Lymphozyten haben eine wesentliche Bedeutung in der Entstehung der Krankheit. Die T-Lymphozyten sind im Rahmen der Erkrankung stark vermindert. Besonders die regulatorischen T-Zellen sind verändert und verlieren die Funktion der Immunregulation. Andererseits sind Subpopulationen der B-Zellen und deren Antikörper stark vermehrt und natürliche Killerzellen so verändert, dass sie ihre toxische Wirkung verlieren. Die zahlreichen Veränderungen der Immunzellen im Rahmen der Endometriose lassen auf einen starken Einfluss des Immunsystems bei dieser chronisch entzündlichen Krankheit schließen. Da das Immunsystem und das Lymphsystem in enger Verbindung stehen, ist auch dieser immunologische Aspekt essenziell, um die Krankheit besser zu verstehen. Auch die Ähnlichkeit der Endometriose mit Malignitäten weist darauf hin, dass die isolierten Zellen des Endometriums, ähnlich wie Tumorzellen, fähig sind zu metastasieren. Wie bei Tumorerkrankungen, konnte eine Verminderung der Zell-Zell-Adhäsion, sowie eine durch das Immunsystem modulierte, vermehrte Angiogenese festgestellt werden. Obwohl die Entstehung der Krankheit sehr komplex ist und zahlreiche Faktoren, wie der Hormonhaushalt, die Genetik und viele mehr, an der Pathogenese beteiligt sind, steht außer Frage, dass das lymphatische System und besonders die Lymphozyten einen großen Teil zur Progression beitragen.

## Abstract

Endometriosis is a gynaecological disorder that is characterized by the appearance of extrauterine tissue of the endometrium. The disease becomes more and more important as it affects almost 10% of all women and symptoms, such as pain and possible infertility can be severe. Although there exist several theories about the onset of the disease the exact mechanism is still unclear, but the lymphatic system might play an essential role. The cells of the endometrium might be transported by blood and lymphatic vessels. This would explain the extraperitoneal manifestation of the disease in locations such as the eyelids or lungs. This theory is supported by the fact that in cases of intestinal endometriosis, up to 40% of all women suffer from endometriosis in their lymph nodes. Similar to cases of malignant diseases, the sentinel lymph node is likely to be the first endometriosis-invaded lymph node. Especially lymphocytes have an important meaning in the pathogenesis of the disease since T-lymphocytes are dramatically decreased, and regulatory T-cells lose their function of immunoregulation. On the other hand, subpopulations of B-lymphocytes and their antibodies are increased, and natural killer cells suffer from reduced toxicity. All these changes in immune cells highlight the extreme influence of the immune system on this chronic inflammatory disease. This immunological aspect is essential to get an in-depth look into the disease, as the immune system and the lymphatic system are strongly connected with each other. Furthermore, similarities between endometriosis and malignancies indicate that isolated cells of the endometrium might metastasize like tumour cells. As in cancer also in endometriosis, the cell-cell-adhesion is downregulated, and the angiogenesis is activated due to the immune system. Summarized, the pathogenesis of the disease is very complex, and it is influenced by different factors such as hormones, genetics and many more. However, there is no doubt that the lymphatic system, and especially lymphocytes, influence the progression of endometriosis significantly.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	3
Zusammenfassung.....	4
Abstract.....	5
Inhaltsverzeichnis.....	6
Abkürzungen.....	8
Abbildungsverzeichnis.....	9
Tabellenverzeichnis.....	10
1 Einleitung.....	11
2 Methodik und Material.....	12
3 Endometriose.....	12
3.1 Definition.....	12
3.2 Epidemiologie.....	13
3.3 Ätiologie.....	14
3.4 Pathogenese.....	15
3.4.1 Metaplasietheorie.....	16
3.4.2 Transplantationstheorie.....	16
3.4.3 Immunologische Theorie.....	17
3.4.4 Versprengungstheorie.....	17
3.4.5 Genetik und Epigenetik.....	18
3.5 Klinische Relevanz.....	18
3.5.1 Unfruchtbarkeit.....	19
3.5.2 Schmerzen.....	20
3.6 Diagnostik.....	20
3.7 Therapie.....	22
3.8 Hormonelle Veränderungen.....	22
3.8.1 Östrogen.....	23
3.8.2 Progesteron.....	24
4 Endometriose im lymphatischen System.....	25
4.1 Endometriose in Lymphknoten.....	26
4.2 Lymphfluss im weiblichen Becken.....	28
4.3 Mikro- und Makroskopie.....	31
5 Immunologische Aspekte der Endometriose.....	32
5.1 Das Immunsystem.....	34
5.2 T-Lymphozyten.....	36
5.2.1 Regulatorische T-Zellen.....	37
5.2.2 Immungenetik.....	39
5.2.3 Diagnostik mithilfe der Lymphozyten.....	40
5.3 B-Lymphozyten.....	41
5.4 Natürliche Killerzellen.....	43
5.5 Makrophagen.....	45
5.6 Dendritische Zellen.....	46
5.7 Humorale Bestandteile.....	46
6 Formen der Endometriose.....	48
6.1 Adenomyose.....	49
6.2 Endometriosis genitalis externa.....	50
6.3 Peritonealendometriose.....	52
6.4 Endometriose in seltenen Lokalisationen.....	53

6.5	Müllerianose und Endosalpingiose.....	54
6.6	Leiomyomatose.....	55
6.7	Resümee.....	56
7	Vergleich Endometriose und maligne Erkrankungen.....	56
7.1	Maligne Erkrankungen durch Endometriose.....	57
7.2	Krankheitsentstehung und -wachstum.....	59
7.3	Angiogenese.....	60
7.4	Zelladhäsion.....	62
8	Diskussion.....	64
9	Conclusio.....	66
10	Literaturverzeichnis.....	67

## Abkürzungen

AA-DA	N-Arachidonoyl Dopamin
ANA	Antinukleäre Antikörper
BMI	Body-Mass-Index
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
CAM	Cellular adhesion molecule
CD	cluster of differentiation
EPC	Endotheliale Progenitorzellen
ER $\alpha$	Östrogenrezeptor $\alpha$
Foxp3	Forkhead box P3
GnRH-a	Gonadotropin-Releasing-Hormon Agonisten
IDO	Indoleamin-2,3-Dioxygenase
IFN $\gamma$	Interferon $\gamma$
Ig	Immunglobulin
IL-4	Interleukin 4
IL-8	Interleukin 8
IL-10	Interleukin 10
LMR	Lymphozyten-Monozyten-Ratio
MMP	Matrix-Metalloproteasen
NK-Zellen	natürliche Killerzellen
NLR	Neutrophile-Leukozyten-Ratio
PLR	Plättchen-Lymphozyten-Ratio
PD-1	programmed cell death protein 1
SDBE	Syndrom des dislozierten basalen Endometriums
SDF-1	Stromal cell-derived factor1
SNP	Single Nucleotide Polymorphismen
TES	Thoracic endometriosis syndrome
TGF- $\beta$	Transforming growth factor $\beta$
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor $\alpha$
T <sub>Reg</sub> S	Regulatorische T-Zellen
VEGFR2	Vascular endothelial growth factor receptor 2

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Schema eines Lymphknotens (Schematic of lymph node showing lymph sinuses.) <a href="https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Schematic_of_lymph_node_showing_lymph_">https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Schematic_of_lymph_node_showing_lymph_</a> , 06.01.2020.....	27
Abbildung 2. Histologie der Endometriose (Endometriosis lymph node-2-intermed mag) <a href="https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Endometriosis_lymph_node_-_very_high_mag.jpg#/media/File:Endometriosis_lymph_node_-_2_-_intermed_mag.jpg">https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Endometriosis_lymph_node_-_very_high_mag.jpg#/media/File:Endometriosis_lymph_node_-_2_-_intermed_mag.jpg</a> , 06.01.2020.....	32
Abbildung 3. T <sub>Reg</sub> s und Unfruchtbarkeit. Modifiziert nach Parkin and Fazleabas (2015, S.414).....	39
Abbildung 4. Mögliche Lokalisationen der Endometrioseläsionen. <a href="https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/7/7c/Endometriosis_loc_ger.svg">https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/7/7c/Endometriosis_loc_ger.svg</a> , 07.02.2020.....	49
Abbildung 5. Entstehung der Peritonealendometriose. Modifiziert nach Sikora (2016, S.5).....	53
Abbildung 6. Immunologische Reaktion und Entstehung der Endometriose. Modifiziert nach Ahn et al. (2015, S.5).....	62

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Zusammenfassung der Risikofaktoren für die Entstehung der Endometriose.....	15
Tabelle 2. Stadieneinteilung der Endometriose. Modifiziert nach ASRM, (1997, S.819).....	21
Tabelle 3. Zelluläre Bestandteile des Immunsystems. (Saloga, 2011).....	35

# 1 Einleitung

Die Erstbeschreibung der Endometriose erfolgte bereits 1860 als Rokitansky eine Arbeit über Drüsengebilde im Uterus und den Ovarien veröffentlichte (Rokitansky, 1860; Hudelist, 2011). Danach versuchten zahlreiche MedizinerInnen die Entstehung der ektopen Endometrioseläsionen zu verstehen, doch bis heute ist dieses Phänomen nicht vollständig geklärt. Obwohl ungefähr jede zehnte Frau von dieser Erkrankung betroffen ist und schwerwiegende Folgen, wie starke Unterleibsschmerzen oder Unfruchtbarkeit, damit in Zusammenhang gebracht werden, ist die Endometriose bis heute ein Randthema in der Gynäkologie und nahezu unbekannt in der allgemeinen Bevölkerung. Da das lymphatische System einen großen Einfluss bei der Entstehung der Erkrankung haben könnte, es aber in der Medizin oftmals außer Acht gelassen wird, soll sich diese Arbeit mit dem Zusammenhang der Endometriose und dem lymphatischen System befassen. Um diesen Einfluss bestmöglich zu erklären, wird die Arbeit in fünf Hauptkapitel eingeteilt. Das erste Kapitel beschäftigt sich mit der Endometriose im Allgemeinen und gibt einen genaueren Überblick über die Erkrankung sowie die verschiedenen Entstehungstheorien. Das zweite Kapitel beschreibt explizit die im lymphatischen System vorkommende Endometriose. Hierbei wird zunächst das lymphatische System selbst und dann die Inzidenz sowie das Erscheinungsbild der Endometriose im Lymphsystem näher beschrieben. Folgend wird auch der immunologische Aspekt der Entstehung und des Fortschreitens der Endometriose erläutert, da vor allem Lymphozyten eine große Bedeutung bei der Progression der Erkrankung zukommt. Im nächsten Kapitel werden dann die verschiedenen genitalen und extragenitalen Manifestationen der Endometriose vorgestellt und verglichen, wobei ein besonderes Augenmerk auf die seltenen extraperitonealen Lokalisationen der Erkrankung gelegt wird, da diese durch lymphatische Verbreitung erklärt werden könnten. Zuletzt wird die Endometriose noch mit malignen Erkrankungen verglichen, um die Parallelen der zwei Entitäten, wie beispielsweise die lymphatische Metastasierung, hervorzuheben. Abschließend werden in der Diskussion neue Erkenntnisse und Limitationen dieser Arbeit aufgezeigt.

## 2 Methodik und Material

Diese Diplomarbeit wurde mittels Literaturrecherche und -zusammenfassung erstellt. Vor allem wurden Publikationen der Datenbank „PubMed“ herangezogen. Hierbei wurden die neuesten und relevantesten Artikel verwendet, indem nach Kombinationen der Wörter „endometriosis“, „lymphatic system“, „immune system“, „metastasis“, „infertility“ und vielen mehr in MeSH gesucht wurde. Besonders relevant erschienen Publikationen der Jahre 2010 bis 2020. Die Artikel waren nahezu ausschließlich in englischer Sprache verfasst. Für die Einleitung und das Grundverständnis wurden unter anderem Lehrbücher der Gynäkologie, Physiologie und Immunologie herangezogen.

## 3 Endometriose

Dieses Kapitel dient dem Überblick zum Thema Endometriose. Hier wird die Endometriose genauer definiert und ihre Ätiologie erklärt. Außerdem wird näher auf die Symptomatik, die Diagnostik und Therapie eingegangen. Abschließend enthält das Kapitel einen Überblick über die hormonellen Veränderungen im Rahmen dieser Erkrankung.

### 3.1 Definition

Die Endometriose wird als gutartige, entzündliche Erkrankung der Gynäkologie charakterisiert und ist *per definitionem* das Vorhandensein von endometrialem Gewebe, genauer der Drüsen und des Stromas des Endometriums, außerhalb der Uterushöhle (Kaufmann, Costa and Scharl, 2018). Das Gewebe kann sowohl innerhalb des Myometriums (*Endometriosis genitalis interna* oder Adenomyose), im Geschlechtssystem, beispielsweise in den Tuben oder Ovarien (*Endometriosis genitalis externa*), als auch außerhalb des Genitalsystems, wie in den Lungen oder im Darm (*Endometriosis extragenitalis*) auftreten (Breckwoldt, Kaufmann and Pfeleiderer, 2007).

### **3.2 Epidemiologie**

Die Krankheit betrifft ungefähr jede zehnte Frau zwischen der Menarche und Menopause (Weyerstahl and Stauber, 2013). Beinahe 64% dieser Frauen leiden unter einer leichten und 36% unter einer schweren Ausprägung der Krankheit (Fuentes *et al.*, 2014). Jedoch variieren die Angaben der Inzidenz je nach Literatur sehr, da nur invasive Methoden, wie Operationen, Laparoskopien oder Pelviskopien, eine sichere Diagnose stellen können. Diese Eingriffe werden oftmals nur bei schmerzhafter Symptomatik oder vorliegender Sterilität durchgeführt, womit die Dunkelziffer der symptomlosen Betroffenen vermutlich sehr hoch ist (Kaufmann, Costa and Scharl, 2018). Des Weiteren ist die klinische Definition der Endometriose zurzeit sehr weit gefächert, was zu einem großem Interpretationsspielraum führt (Cramer and Missmer, 2003). Nichtsdestotrotz können wichtige epidemiologische Faktoren der Endometriose aufgezeigt werden. Demografisch können hierbei Frauen zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr als größte Risikogruppe festgemacht werden (Breckwoldt, Kaufmann and Pfeleiderer, 2007). Endometriose kommt jedoch auch in circa 10% der Fälle bei Patientinnen unter 20 Jahren vor, wobei eine frühe Menarche, besonders vor dem zwölften Lebensjahr, zu den Risikofaktoren zählt (Cramer and Missmer, 2003; Cramer *et al.*, 1986). Zudem kann es vereinzelt auch nach der Menopause zu Endometriose kommen (Weyerstahl and Stauber, 2013). Die Häufigkeit der Endometriose scheint bei Frauen mit orientalischer oder kaukasischer Abstammung höher als bei Dunkelhäutigen zu sein, wobei hierbei topografische Rückschlüsse in Verbindung mit einer geringeren Anzahl an Schwangerschaften bzw. Nulliparitäten, die ebenfalls als Risikofaktor für Endometriose gelten, gezogen werden können (Cramer and Missmer, 2003; Sangi-Haghpeykar, 1995). Außerdem soll Endometriose vermehrt bei Ost- und Südostasiatinnen vorkommen, was auch an dem durchschnittlich niedrigeren Body-Mass-Index (BMI) dieser Bevölkerungsgruppe liegen könnte (Wang, Nicholes and Shih, 2020, Williams, 2019). In sehr seltenen Fällen können auch Männer an Endometriose leiden, wobei die Erkrankung auf das Verbleiben von Müllerschen Gängen zurückzuführen und deshalb vor allem in der Nähe der Prostata zu finden ist (Pinkert and Catlow, 1979).

### 3.3 Ätiologie

Ätiologisch gesehen existieren viele Faktoren, die das Auftreten der Endometriose fördern bzw. für das Vorkommen verantwortlich sind. Neben obenstehenden Risikofaktoren, wie Nulliparitäten und früher Menarche gibt es weitere Einflussfaktoren in der Entstehung der Endometriose (Kaufmann, Costa and Scharl, 2018). Beispielsweise erhöhen kürzere Menstruationszyklen das Risiko der Erkrankung. Alle diese Faktoren weisen darauf hin, dass eine erhöhte Anzahl der Menstruationstage einen Einfluss auf die Entwicklung der Krankheit hat, indem dabei eine erhöhte Anzahl an funktionierenden Endometriumzellen, die wiederum vermehrt Östrogen produzieren, auftritt (Kaufmann, Costa and Scharl, 2018). Die *Basalis* der betroffenen Frauen soll deutlich verdickt sein, was wiederum zu einer erhöhten Östrogenproduktion führt (Leyendecker *et al.*, 2002; Leyendecker and Kunz, 2005). Das Auftreten einer retrograden Menstruation, sprich ein Blutfluss in Richtung der Ovarien, wird bei bis zu 90% der Frauen diskutiert, die von Endometriose betroffen sind und gilt daher als großer Risikofaktor für die Entstehung der Krankheit (Hooghe and Debrock, 2002; Halme, 1984). Einen Grund des Rückflusses kann die Behinderung des menstrualen Ausflusses durch uterine Anomalien (Hooghe and Debrock, 2002) oder eine Hyperperistaltik des Uterus (Leyendecker and Kunz, 2005) darstellen. Eine besondere Form dieser retrograden Menstruation stellt die prämenarche Menstruation von Neugeborenen dar, die durch Stammzellen des Endometriums entsteht und eine Antwort auf das Progesteron der Mutter darstellt. Diese kommt in ungefähr 5% aller Neonaten vor. Durch diese schon früh stattfindende Implantation des endometrialen Gewebes kann es zu einer schwereren Ausprägung der Erkrankung kommen (Gordts, Koninckx and Brosens, 2017; Huber 1976). Des Weiteren spielen auch Umwelteinflüsse bei der Entstehung der Endometriose eine Rolle. Studien belegen, dass der Konsum von Alkohol oder Koffein das Risiko an Endometriose zu erkranken, erhöhen, da vor allem durch Alkohol die Ausschüttung von Östrogen begünstigt wird (Cramer and Missmer, 2003). Im Gegensatz dazu führt Nikotinkonsum zu einer verminderten Östrogenfreisetzung, wodurch Endometriose bei Raucherinnen seltener auftritt als bei Nicht-Raucherinnen (Berube und Marcoux, 1998; Cramer und Missmer, 2003). In einer Studie von Peterson und KollegInnen nahmen über 80% der betroffenen Teilnehmerinnen zur

Normalisierung des Menstruationszyklus orale Kontrazeptiva ein. Des Weiteren zeigte diese Studie, dass ein erhöhter BMI das Risiko an Endometriose zu erkranken verringert (Peterson *et al.*, 2014). Anscheinend wird der Metabolismus der Adipozyten durch eine veränderte Genexpression essenziell beeinflusst, wodurch die Adipozyten generell vermindert sind. Dies könnte nach Meinung von Zolbin und KollegInnen dem verminderten BMI der Betroffenen geschuldet sein (Zolbin *et al.*, 2019). Die Entstehung der Endometriose kann durch zahlreiche Risikofaktoren, wie in Tabelle 1 dargestellt wird, beeinflusst werden.

Risikofaktor	Ursache	Referenz
Östrogenausschüttung	Frühe Menarche	Cramer <i>et al.</i> , 1986
	Nulliparität	Kaufmann <i>et al.</i> , 2013
	Kurze Menstruationszyklen	Kaufmann <i>et al.</i> , 2013
Retrograde Menstruation	Hyperperistaltik des Uterus	Kunz und Leyendecker, 2001
	Uterine Anomalien	Hooghe und Debrock, 2002
	Neonatale Menstruation	Brosens, Gordts und Benagiano, 2013
Umweltfaktoren	Alkoholkonsum	Cramer und Missmer, 2003
	Koffeinkonsum	Cramer und Missmer, 2003
	Nicht-Rauchen	Berube und Marcoux, 1998
	Niedriger BMI	Peterson <i>et al.</i> , 2014

Tabelle 1. Zusammenfassung der Risikofaktoren für die Entstehung der Endometriose

### 3.4 Pathogenese

Die Pathogenese der Krankheit ist noch nicht vollständig geklärt, jedoch wurden verschiedene Theorien aufgestellt, um die Vielfältigkeit der Endometriose zu verstehen. Diese Theorien schließen sich jedoch keineswegs gegenseitig aus, sondern sollen viel mehr gemeinsam die Komplexität der Pathogenese dieser Krankheit veranschaulichen.

### **3.4.1 Metaplasietheorie**

Die Metaplasietheorie nach Meyer besagt, dass Endometriose durch metaplasierteres Zölomepithel entsteht. Dieses Epithel umkleidet die Zölomhöhle im Embryonalstadium und entwickelt sich in weiterer Folge zur Serosa der Bauchhöhle, sowie zu Anteilen der Eierstöcke (Meyer, 1919; Samartzis, Imesch and Fink, 2012). Das Zölomepithel reagiert hierbei auf verschiedene Trigger, wie beispielweise auf Östrogen, und wandelt sich deshalb in das dafür am besten geeignete Gewebe um. Vor allem für das Vorliegen der Endometriose in Ovarien und Tuben (Meyer, 1919; Böcker and Denk, 2012) und der Endometriose bei Männern scheint diese Theorie plausibel (Pinkert and Catlow, 1979). Widersprüchlich ist jedoch, dass es gewisse Manifestationsorte für Endometriose gibt und die Erkrankung nicht durch die Metaplasie gleichermaßen im gesamten Peritoneum vorkommt (Samartzis, Imesch and Fink, 2012).

### **3.4.2 Transplantationstheorie**

Diese Theorie von Sampson geht davon aus, dass durch retrograde Menstruation lebende Endometriumzellen durch die Tuben in die Peritonealhöhle verschleppt werden und an der neuen Lokalisation weiterwachsen. Dies erfolgt durch die Anheftung der Endometriumzellen an das Mesothel des Peritoneums und die Ausbildung von Endometriuminseln. Da die retrograde Menstruation, die bei 90% der Frauen vorkommt, nach der Theorie von Meyer auch einen Reiz zur Metaplasie des Gewebes darstellt und somit zur Metaplasie führen kann, schließen sich die Metaplasie- und die Transplantationstheorie gegenseitig nicht aus (Meyer 1919; Sampson, 1925; Kaufmann, Costa and Scharl, 2018). Beweisend für diese Theorie ist, dass Frauen, die von Endometriose betroffen sind, einen stärkeren retrograden Blutfluss aufweisen, der oftmals mehr endometriale Zellen beinhaltet als gesunde Frauen (Macer, 2012; Halme, 1984). Andererseits können Frauen auch ohne retrograder Menstruation Endometrioseherde aufweisen (Samartzis, Imesch and Fink, 2012).

### **3.4.3 Immunologische Theorie**

Laut der Immunologischen Theorie werden Endometriumzellen, die irrtümlich in den Bauchraum gelangen, bei den Betroffenen nicht ausreichend vom eigenen Immunsystem eliminiert und können daher als Endometriose weiter existieren (Levander, 1955; Weyerstahl and Stauber, 2013). Dieses Phänomen kommt wahrscheinlich durch einen immunologischen Defekt zustande, bei dem die zytotoxische Wirkung der Immunzellen fehlt, und würde hiermit auch die nachgewiesene erhöhte Konzentration an Autoantikörpern, die versuchen die Endometrioseläsionen zu vernichten, erklären (Kaufmann, Costa and Scharl, 2018). Der genaue Vorgang wird in Kapitel 5 näher beschrieben. Bestimmte immunologische Faktoren gelangen in weiterer Folge über Lymph- und Blutgefäße zu den Läsionen. Diese Gefäße spielen auch in der folgend beschriebenen Versprengungstheorie eine wichtige Rolle (Samartzis, Imesch and Fink, 2012).

### **3.4.4 Versprengungstheorie**

Bei der Versprengungstheorie wird der Ansatz vertreten, dass sich das Endometriumgewebe über Lymph- und Blutgefäße im Körper verteilt und ähnlich einer malignen Krankheit metastasiert. Bereits Sampson beschrieb diesen Ansatz kurz nach der Erstbeschreibung der retrograden Menstruation (Sampson, 1925). Diese Theorie würde besonders die selten vorkommende ektope, extragenitale Endometriose, wie in der Lunge oder Pleura, und den Befall der Lymphknoten erklären (Javert, 1949; Böcker and Denk, 2012). Des Weiteren wurden auch in den Venen der Gebärmutter Endometriumzellen gefunden (Samartzis, Imesch and Fink, 2012). Hobbs bestätigte mit seiner Forschungsgruppe bereits 1940 diese Theorie, indem er Endometriumzellen in die Venen von Kaninchen injizierte. Diese Zellen siedelten sich in weiterer Folge in der Lunge an und bildeten Endometrioseläsionen aus (Hobbs and Bortnick, 1940). Dieser ektope Befall kann jedoch auch durch die Ansiedlung und Differenzierung von Stammzellen zu endometrialen Zellen erklärt werden, wie es in der neuen Theorie von Du und Taylor 2007 beschrieben wurde (Du und Taylor, 2007).

### **3.4.5 Genetik und Epigenetik**

Bei an Endometriose leidenden Frauen wird seit Neuerem ein genetischer Zusammenhang vermutet, der eine familiären Häufung und vor allem das vermehrte Vorkommen dieser Erkrankung bei eineiigen Zwillingen erklären würde (Macer, 2012; Simpson, 1980). Nachdem in Mäusen mit Endometriose eine bestimmte Variante des KRAS-Genes erkannt wurde, konnte dieses Allel nun bei einer Studie von Grechukhina und KollegInnen bei rund 30% der untersuchten Frauen mit Endometriose ebenfalls nachgewiesen werden (Grechukhina *et al.*, 2012). Dieses Gen trägt zur Zellproliferation bei, welche eine wichtige Rolle in der Entstehung und im Bestehen der Endometriose spielt. Im Genom wurden bereits 19 signifikante Single Nucleotide Polymorphismen (SNPs) entdeckt, die bei Patientinnen mit Endometriose vorkommen und teilweise sogar mit den Varianten des Endometriumkarzinoms ident sind (Painter *et al.*, 2018). Auch epigenetische Faktoren, beispielsweise die Methylierung der DNA, könnten zur Entstehung der Endometriose beitragen. Dies ist jedoch bisher noch nicht vollständig erforscht (Borghese, 2010; Koukoura, Sifakis und Spandidos, 2016).

### **3.5 Klinische Relevanz**

Klinisch ist diese Erkrankung keineswegs irrelevant, da die Patientinnen oft schwer davon betroffen sind und einem hohen Leidensdruck ausgesetzt sind. Zu den Symptomen der Endometriose zählen vor allem Regel-, Bauch- und Beckenschmerzen, sowie sexuelle Funktionsstörungen bis hin zur Infertilität (Böcker and Denk, 2012). Bei einem Befall des Darms kann es zu Verdauungsbeschwerden sowie zu einem schmerzhaften Stuhlgang kommen (Mechsner *et al.*, 2010). Neuerdings wird diskutiert, ob Endometriose das Risiko für Schwangere oder Frauen direkt nach der Geburt an einer venösen Thrombembolie zu erkranken erhöhen soll (Takeshi *et al.*, 2019). Ferner wird das Auftreten der Endometriose auch mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für Allergien, Autoimmunerkrankungen und anderen Entitäten in Verbindung gebracht. Als besonders relevant gilt aber das erhöhte Risiko an Karzinomen des Uterus, der Ovarien oder der Brust zu erkranken, weswegen dieser Zusammenhang in

Kapitel 7 näher behandelt wird (Wang, Nicholes und Shih, 2019; Alderman, 2017). Andererseits haben ungefähr 30-40% der Frauen mit Endometriose keinerlei Beschwerden (Kaufmann, Costa and Scharl, 2018).

### **3.5.1 Unfruchtbarkeit**

Sub-, sowie Infertilität kommt bei Frauen, die von Endometriose betroffen sind, deutlich häufiger vor als bei gesunden Frauen, was in weiterer Folge oftmals eine drastische Verminderung der Lebensqualität bedeutet. In fast 50% der Fälle leiden Frauen mit eingeschränkter Fruchtbarkeit an Endometriose, wobei vor allem junge, infertile Frauen auffallend häufig an Endometriose leiden (Meuleman *et al.*, 2009). Umgekehrt haben etwa 35% der Frauen mit Endometriose Infertilitätsprobleme. Vor allem die Größe der endometrialen Läsionen, sowie die Tiefe der Infiltration sind von Bedeutung. Somit können oberflächliche Läsionen schwerwiegender als die tiefinfiltrierende Endometriose sein, da hierbei das Milieu der Ovarien gestört ist (Santulli *et al.*, 2016; Tanbo and Fedorcsak, 2017). Ein weiterer Grund der Sterilität könnte die Resistenz gegenüber dem Gelbkörperhormon Progesteron sein. Zum einen bewerkstelligt es die Reifung der Deziduazellen, die für die Implantation essenziell sind und zum anderen führt das Fehlen dieses Gestagens bzw. die Resistenz der Progesteronrezeptoren zu inflammatorischen Prozessen, die wiederum das gesunde Endometrium stören (Mote, Balleine and Gowan, 1999; Macer, 2012). Neben der hormonell bedingten Infertilität und der unzureichenden Funktion der Oozyte im Endometrium können auch mechanische Umstände die Ursache der Unfruchtbarkeit sein. Der Eileiter wird durch das fremde Gewebe oftmals blockiert, wodurch die Eizelle nicht in den Uterus gelangen kann (Mousazadeh, 2019). Des Weiteren wird bei der Krankheit der Endometriose eine Hyper- beziehungsweise Dysperistaltik des Uterus beschrieben. Auch diese könnte den adäquaten Zufluss der Spermien verhindern (Kunz and Leyendecker, 2001). Somit ist die verminderte Fruchtbarkeit eindeutig auf die Endometriose zurückzuführen.

### **3.5.2 Schmerzen**

Ein weiteres bedeutendes Symptom der Endometriose sind die Schmerzen in der Bauch- oder Beckenregion, die vor allem während der Menstruation, jedoch nicht bei allen Betroffenen im gleichen Maße, auftreten. In den vielen Fällen werden die Schmerzen als *„Unterleibsschmerzen, die in der 2. Zyklushälfte beginnen, gefolgt von einer schmerzhaften Regelblutung und anschließender Beschwerdefreiheit bis zur Mitte des folgenden Zyklus“* (Kaufmann, Costa and Scharl, 2018, S.289) beschrieben. Bei rund 80% der Frauen mit chronischen Beckenschmerzen wird Endometriose diagnostiziert (Ling *et al.*, 1999; As-Sanie S., Kim J., 2016). Abgesehen von den chronischen Schmerzen kommen auch Schmerzen beim Urinieren, Geschlechtsverkehr oder bei der Defäkation als Symptomatik hinzu, wobei hier die Ausbreitung der Endometriose in die Vagina, den Darm oder die Blase eine Rolle zu spielen scheint. Außerdem wurde bei Betroffenen öfter eine Übersensibilität des Perineums und Schmerzen in den Labien oder der Vagina beschrieben als bei gesunden Frauen. Ursache der Schmerzen könnten kleine Blutungen in der Region sowie eine stattfindende Entzündungsreaktion sein (Schliep *et al.*, 2015). Da die Ausprägung der Endometriose jedoch nicht im Zusammenhang mit der Intensität des chronischen Beckenschmerz steht und der Schmerz oftmals in einer Region lokalisiert wird, die nicht von der Endometriose betroffen ist, wäre eine Dysregulation des Zentralnervensystems eine plausible Erklärung. Hierbei wird angenommen, dass die Schmerzverarbeitung infolge einer Verminderung der grauen Substanz gestört ist (As-Sanie, 2016). Außerdem wurden im Falle der peritonealen Endometriose bei Betroffenen eine höhere Dichte an kleinen unmyelinisierten Nervenenden gefunden als bei gesunden Frauen (Wang, Tokushige and Fraser, 2011).

### **3.6 Diagnostik**

Nach der Anamneseerhebung, bei der oftmals typische Beschwerden, wie Regelschmerzen, geschildert werden (Kaufmann, Costa and Scharl, 2018), erfolgt die Diagnostik der Endometriose bei makroskopisch sichtbaren und günstig gelegenen Läsionen durch die Inspektion, aber auch durch das Palpieren des kleinen Beckens. Hierbei können charakteristische Schmerzen im Bereich des

Douglas-Raumes auftreten oder die Konsistenz der Ovarien als teigig, wie es für Endometriose üblich ist, beurteilt werden. Bei Befall der Ovarien kommt auch die sonographische Bildgebung ins Spiel, wobei die Herde als echoarme Zysten imponieren (Weyerstahl and Stauber, 2013). Da die Bildgebung jedoch nicht spezifisch genug ist, wird in weiterer Folge eine Endoskopie (Breckwoldt, Kaufmann and Pfeiderer, 2007) bzw. Laparoskopie durchgeführt (Weyerstahl and Stauber, 2013). Hierbei werden im Uhrzeigersinn alle häufig befallenen Organe beurteilt und Biopsien der Läsionen entnommen (Kaufmann, Costa and Scharl, 2018). Die Laparoskopie dient dabei der genauen Bestimmung des Manifestationsortes und der Stadieneinteilung (Weyerstahl and Stauber, 2013). Außerdem können im Rahmen dieses Eingriffes bereits Läsionen entfernt werden (Schindler, 2007). Die Krankheit kann laut der *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) mittels Punktevergabe in vier Stadien eingeteilt werden, die in folgender Tabelle dargestellt werden (ASRM, 1997). Seit geraumer Zeit werden serologische Parameter gesucht, die die Diagnostik und Verlaufskontrolle der Endometriose vereinfachen sollen (Kaufmann, Costa and Scharl, 2018). Näheres hierzu wird in Kapitel 5.2.3 beschrieben. Differentialdiagnostisch sollte an maligne, zystische oder entzündliche Veränderungen gedacht werden (Weyerstahl and Stauber, 2013).

Stadium	I minimal	II mild	III moderat	III moderat	IV schwer	IV schwer
Peritoneum	Oberflächlich h 1-3cm	Tief >3cm	Tief >3cm	Oberflächlich >3cm	Oberflächlich h >3 cm	Tief >3cm
Punkte	2	6	6	4	4	6
Ovarien	Oberflächlich h <1cm	Oberflächlich <1cm	Tief 1-3cm	Tief <1cm	Tief 1-3cm	Tief 1-3cm
Punkte	1	1 pro Ovar	16	4	32	16 pro Ovar
Cul de sac	-	-	Partielle Obliteration	-	-	Komplette Obliteration
Punkte	0	0	4	0	0	40
Adhäsion	Ovar: leicht <1/3	Ovar: Leicht <1/3	-	Ovar: leicht <1/3 Fest <1/3 Tube: leicht >1/3 Fest <1/3	Ovar: fest <1/3 Tube: fest <1/3	Ovar: Fest <1/3 Fest: >2/3 Tube: Fest >2/3
Punkte	1	1	0	Ovar: 1 bzw. 4 Tube: 1 bzw. 16	Ovar: 8 Tube: 8	Pro Ovar: 16 Tube: 16
Punkte ges.	4	9	26	30	52	114

Tabelle 2. Stadieneinteilung der Endometriose. Modifiziert nach ASRM, (1997, S.819)

### **3.7 Therapie**

Die Therapie der Endometriose erfolgt zunächst medikamentös. Hierzu kann eine hormonelle Therapie, bei der die Steroidproduktion in den Eierstöcken gehemmt wird, zum Einsatz kommen. In diesem Fall werden beispielsweise Gestagene, Östrogene oder GnRH-Analoga verwendet (Kaufmann, Costa and Scharl, 2018). Außerdem wird eine analgetische Therapie bei Frauen mit entsprechender Symptomatik veranlasst (Weyerstahl and Stauber, 2013). Alternativ können die Läsionen, vor allem bei schwerem Krankheitsverlauf und großer Ausdehnung, im Rahmen einer Operation entfernt werden. Während bei unfruchtbaren Frauen mit Kinderwunsch versucht wird, die Verwachsungen zu lösen und die Funktion der Eierstöcke wiederherzustellen, ist bei postmenopausalen Frauen die Schmerzlinderung vorrangig (Weyerstahl and Stauber, 2013). Kleinere Herde können auch durch Lasertherapie oder Thermo- sowie Elektrokoagulation behandelt werden (Breckwoldt, Kaufmann and Pfeiderer, 2007). Neben der medikamentösen und chirurgischen Therapie bewirkt auch Sport eine Besserung der Symptomatik (Kaufmann, Costa and Scharl, 2018). Da die Frauen, trotz beschriebener Therapien, in bis zu jedem zweiten Fall ein Rezidiv bekommen und die Krankheit nicht heilbar ist, sollte auch eine psychische Behandlung veranlasst werden (Kaufmann, Costa and Scharl, 2018).

### **3.8 Hormonelle Veränderungen**

Die Entstehung der Endometriose ist multifaktoriell bedingt. Somit werden nicht nur Veränderungen in der Makroskopie oder Histologie wahrgenommen, sondern auch der Hormonhaushalt des Körpers ist bei Frauen mit Endometriose anders als bei gesunden Frauen. Es wurde bereits der wichtige Einfluss des Östrogens auf die Krankheitsentstehung im Kapitel 3.3 beschrieben. Im Folgenden sollen das Östrogen, aber auch das Progesteron und deren Veränderungen genauer erläutert werden.

### 3.8.1 Östrogen

Östrogene gehören zu den Steroidhormonen, die vorwiegend von den Granulosa- und Thekazellen der Eierstöcke produziert werden. Es wird zwischen Östron (E1), Östradiol (E2) und Östriol (E3) unterschieden. Das Östrogen wird im Uterus für dessen Kontraktibilität und das Wachstum der Uterusschleimhaut benötigt. Des Weiteren setzt Östrogen die Viskosität des zervikalen Schleimes herunter und beeinflusst die Heranreifung des Follikels, sowie die Geschwindigkeit des Eies in der Tuba uterina. Somit ist das Hormon essenziell für den Vorgang der Implantation (Silbernagl, Despopoulos and Draguhn, 2018). *„Ca. 70% aller Endometrioseherde enthalten Östrogenrezeptoren, wobei die Rezeptorkonzentration wesentlich niedriger als im Endometrium ist“* (Weyerstahl and Stauber, 2013, S.300). Die Rezeptoren werden in den Östrogenrezeptor  $\alpha$  und den Östrogenrezeptor  $\beta$  unterteilt. Endometrioseareale scheinen einen erhöhten Anteil des  $\beta$ -Rezeptors aufzuweisen (Liang *et al.*, 2018; Lin *et al.*, 2017). Dieser Rezeptor soll vor allem für das Vorantreiben des Zellzyklus und den Zelltod verantwortlich sein. (Liang *et al.*, 2018) Laut einer Studie der Arbeitsgruppe um Mechsner sind in den Lymphknoten die Zellen in rund 70% der Fälle für Östrogen positiv, wobei hierbei sowohl Frauen mit Erstmanifestation als auch Frauen mit einem Rezidiv der Endometriose untersucht wurden. Die Größe der Läsionen, aber auch die Eindringtiefe der Endometriose standen hierbei in einem positiven Zusammenhang mit dem Vorhandensein östrogen-ausschüttender Zellen. Die Zellen waren vor allem im Parenchym der Lymphknoten angesiedelt (Mechsner *et al.*, 2010). Dass Östrogene eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der Endometriose spielen, zeigen die zahlreichen Risikofaktoren, die in direkter Verbindung zur gesteigerten Östrogenausschüttung stehen. Ferner wurde gezeigt, dass eine Reduktion des Östrogens eine Verkleinerung, bzw. das Verschwinden der Endometriose durch vermehrte Apoptose der endometrialen Zellen bewirken kann. (Galvankar, Singh und Modi, 2017; Han, 2015) In einem Versuch von Galvankar, Singh und Modi bekamen Mäuse Zellen des Endometriums von Spendermäusen, die mit Östrogen behandelt wurden, in das Peritoneum injiziert. Daraus resultierten Läsionen in den Empfängerinnenmäusen, die größer waren und zudem in mehreren Organen, wie sogar der Leber oder den Nieren, lokalisiert waren als in der Kontrollgruppe der Mäuse ohne Östrogenbehandlung. Dies lässt

darauf schließen, dass Östrogen eine schwerere Form der Endometriose hervorrufen kann. Interessant ist, dass nach einigen Tagen alle Läsionen wieder verschwanden, was darauf hindeutet, dass Östrogen die Invasion und Proliferation von Endometriose erleichtert, jedoch nicht alleinig für das Vorhandensein zuständig ist (Galvankar, Singh und Modi, 2017).

### 3.8.2 Progesteron

Progesteron gehört gleich wie Östrogen zu den Steroidhormonen und wird bei Frauen vor allem im Gelbkörper und Follikel produziert. Progesteron wirkt positiv auf das Wachstum der Gebärmtermuskulatur, aber inhibiert diese im Falle einer Schwangerschaft und induziert das Drüsenwachstum im Endometrium (Silbernagl, Despopoulos and Draguhn, 2018). Das Progesteron bindet dabei an den Progesteronrezeptor, der vor allem im Endometrium vorkommt (Kastner *et al.*, 1990; Bulun *et al.*, 2006). Endometriose hingegen wird mit einer Progesteronresistenz in Verbindung gebracht (Attia *et al.*, 2000; Mousazadeh, S., 2019), bzw. wird angenommen, dass das Gestagen im Endometriosegewebe anders verwendet wird als im normalen Endometrium. Dadurch wirkt es als Verursacher von entzündlichen Reaktionen, indem es in den Läsionen zur Zytokin- und Prostaglandinsynthese führt. Des Weiteren soll das Prostaglandin E<sub>2</sub>, das aus Zellen der Endometriose stammt, die *Glandula mamaria* weniger stimulieren als das Prostaglandin der eutopen Endometriumzellen und es kommt somit zu einer verminderten Milchproduktion bei Schwangeren (Noble *et al.*, 1997; Bulun *et al.*, 2006). In einer Untersuchung von Mechsner und KollegInnen wurden bei 70% der Studienteilnehmerinnen in resezierten Lymphknoten, die ein histologisch bestätigtes Endometriumgewebe enthielten, aber auch in einzelnen disseminierten Endometrioseinseln im Bereich des Sinus, der Rinde oder des Markes des Lymphknotens, aktive Progesteronrezeptoren gefunden. Hierbei bestand auch eine positive Korrelation zur Größe der primären Endometriose. Der Zusammenhang zwischen aktiven Progesteronrezeptoren und dem Wiederauftreten der Endometriose nach einer Resektion war nach retrospektiven Untersuchungen nicht gegeben (Mechsner *et al.*, 2010). Generell ist jedoch das Ansprechen des Rezeptors auf das Progesteron bzw. die Rezeptordichte selbst

geringer als im Endometrium, was die Ursache des vermehrten Zellsterbens und der ungenügenden Differenzierung im Gewebe der Endometriose sein könnte (Bulun *et al.*, 2006). Es gibt zwei Isoformen des Progesteronrezeptors, nämlich Typ A und Typ B. Diese beeinflussen die Entstehung der Endometriose enorm, da der Progesteronrezeptor Typ B die Entstehung des Enzyms 17 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 im Wesentlichen stimuliert (Attia *et al.*, 2000). Der Rezeptor Typ A hemmt wiederum die Aktivität des Progesteronrezeptors B. Außerdem wird eine proinflammatorische Wirkung des Progesteronrezeptors Typ A diskutiert (Attia *et al.*, 2000). Somit ist das Verhältnis von beiden Isoformen entscheidend für den Effekt auf das betroffene Gewebe und hat auch einen Einfluss auf die möglichen, daraus resultierenden Entzündungsvorgänge. Ein Mangel am Rezeptor Typ B könnte die Progesteronresistenz bei Frauen mit Endometriose erklären, da die 17 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 für die Umwandlung von Estradiol zu Estron verantwortlich ist (Attia *et al.*, 2000). Wenn er jedoch in ungenügender Zahl im Gewebe vorhanden ist, hat das einen Überschuss des Estradiols zur Folge, was wiederum Entzündungsvorgänge begünstigt. Eine weitere Aufgabe des Progesterons ist die Hemmung von NF- $\kappa$ B, was einen entzündungshemmenden Effekt zur Folge hat. Bei einem Mangel des Progesteronrezeptor B funktioniert diese Hemmung nicht vollständig (Mousazadeh, 2019; Tan, 2012). Die verminderte Produktion des Prostaglandins E<sub>2</sub> und die ständige Entzündungsreaktion des Endometriums werden unter anderem als Ursachen für die Infertilität bei Frauen mit Endometriose diskutiert (Mousazadeh, 2019).

## 4 Endometriose im lymphatischen System

Das lymphatische System besteht aus primären und sekundären lymphatischen Organen, sowie den Lymphgefäßen. Die primären lymphatischen Organe sind der Thymus und das Knochenmark, in denen die weißen Blutkörperchen reifen (Behrends, Bischofberger and Deutzmann, 2016). Zu den sekundären lymphatischen Organen zählen Lymphknoten, Mandeln, Milz und Peyer-Plaques. Diese dienen der spezifischen Antigenantwort. Abgesehen davon funktioniert das Lymphsystem als Transportmedium (Behrends, Bischofberger and Deutzmann, 2016). Da die Endometriose sich durch das lymphatische System verbreiten und

wachsen kann, soll die Krankheit in Bezug auf das lymphatische System in diesem Kapitel näher beschrieben werden.

#### **4.1 Endometriose in Lymphknoten**

Die Lymphknoten sind wichtige Elemente des lymphatischen Systems, die zwischen den Lymphgefäßen liegen und zur Säuberung der Lymphe und Entfernung potenziell pathogener Partikel oder Mikroorganismen dienen. Außerdem sind Lymphknoten ein Differenzierungsort der T-Lymphozyten, womit ihnen eine wichtige Rolle in der Immunantwort des Körpers zuteilwird (Anderhuber, Pera and Streicher, 2012). Morphologisch gesehen kann der Lymphknoten in Parenchym mit Mark und Rinde sowie in eine trabekulär aufgebaute Kapsel, die das Parenchym umgibt, eingeteilt werden. Der Markraum besitzt außerdem einen Sinus, in dem sich die Lymphe, die von den am Hilus einführenden Lymphgefäßen kommt, ausbreitet. Hier steht sie in direktem Kontakt mit den dort angesiedelten Makrophagen, Lymphozyten und Plasmazellen, um die ersten Pathogene zu vernichten. Anschließend wird die Lymphflüssigkeit mit Hilfe der *Vasa efferentia* wieder hinausgeschwemmt (Anderhuber, Pera and Streicher, 2012). Ferner befinden sich in der Rinde und der benachbarten Region Lymphfollikel, welche eine Ansammlung von B- oder T-Lymphozyten darstellen (Hartmann, Pabst and Dohr, 2018). Der Aufbau eines Lymphknotens wird in Abbildung 1 zum besseren Verständnis schematisch dargestellt.

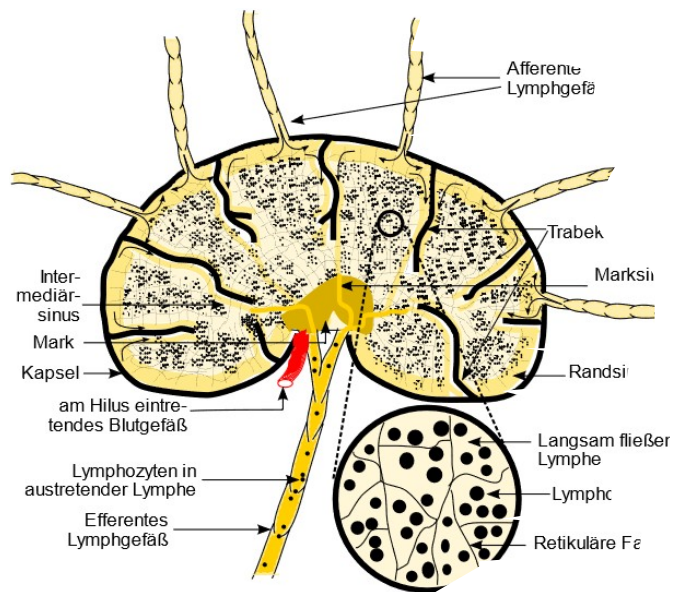


Abbildung 1. Schema eines Lymphknotens (Schematic of lymph node showing lymph sinuses.)  
[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Schematic\\_of\\_lymph\\_node\\_showing\\_lymph\\_sinuses\\_pl.svg#/media/File:Schematic\\_of\\_lymph\\_node\\_showing\\_lymph\\_sinuses\\_de.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Schematic_of_lymph_node_showing_lymph_sinuses_pl.svg#/media/File:Schematic_of_lymph_node_showing_lymph_sinuses_de.svg), 06.01.2020

Im Falle der Endometriose ist aufgrund der oftmals fehlenden Symptomatik und Diagnostik die Häufigkeit und Ausbreitung der Endometriose im lymphatischen System nicht eindeutig evaluierbar. Des Weiteren erweist sich die Abklärung des Lymphknotenstatus als schwierig, da eine Resektion der Lymphknoten bei Endometriose für gewöhnlich nicht vorgesehen ist. Viele der Lymphknoten, die aufgrund der Untersuchungsergebnisse mit einer Endometrioseerkrankung in Zusammenhang gebracht wurden, wiesen andere Mutationen, wie beispielsweise Zysten, auf (Horn und Bilek, 1995; Noël *et al.*, 2008). Generell kommt es in ungefähr 11% aller Lymphknoten zu einem Einschluss eines benignen glandulären Gewebes (Horn and Bilek, 1995). In einer Studie von Abrao und KollegInnen wurde bei 35 Frauen Endometrioseläsionen im Intestinum entdeckt. Hierfür wurden Teile des Darms reseziert und somit die unterschiedliche Eindringtiefe beurteilt. Von 26 Teilnehmerinnen wurden 5 mit positiven Lymphknoten diagnostiziert. Bemerkenswert war, dass ab einer Eindringtiefe von 1,75cm und einer Ausbreitung im Umfang von 80% der Endometrioseläsionen im Darm bei jeder untersuchten Frau die Lymphknoten involviert waren. Jedoch wurde bei einem 70%igen Befall bei keiner der Untersuchten ein mit endometrialem Gewebe positiver Lymphknoten gefunden, womit ein Zusammenhang zwischen der Größe der Läsion bzw. der Ausbreitung

im Bereich des Darms und des Befalles der Lymphknoten bestehen könnte (Abrao *et al.*, 2006). Weitere Evidenz hierfür lieferte die Arbeitsgruppe von Noël in deren Studie Lymphknoten von betroffenen Frauen entnommen und immunhistochemisch untersucht wurden. Hierbei wurde bei 11 der 26 Teilnehmerinnen ein Lymphknotenbefall gefunden, wobei durchschnittlich 1-4 der entnommenen Lymphknoten befallen waren. Ein lymphovaskulärer Befall wurde jedoch nur bei 36% der Frauen mit positivem, und 13% der Betroffenen mit negativem Lymphknotenstatus entdeckt (Noël *et al.*, 2008). Auch Rossini und MitarbeiterInnen beschrieben 2006 einen Befall von rund 2 Lymphknoten bei durchschnittlich 13,8 entnommenen Lymphknoten der 54 Teilnehmerinnen. Sechs der untersuchten Frauen zeigten zudem positiv befallene Ränder der Lymphknoten. In den Studien wird somit eine Inzidenzbreite von 26% (Abrao *et al.*, 2006) bis 42.3% (Noël *et al.*, 2008) bei Frauen mit intestinaler Endometriose angenommen, die wiederum bei ungefähr 30% aller Frauen mit Endometriose vorkommt (Rossini *et al.*, 2016), wobei in den zwei ersten Studien die Größe der Läsion, jedoch nicht das Alter der Untersuchten oder die Eindringtiefe des endometrialen Gewebe, eine Rolle spielt. Ueki und KollegInnen beschreiben in ihrer Studie außerdem, dass bei 13 von 290 Untersuchten Endometriose in Gefäßen des Uterus gefunden werden konnte. Hierbei wurden die Endometrioseinseln öfter in Lymph- als in Blutgefäßen gefunden (Ueki, 1991). Um jedoch die Verbreitung der Endometriose durch die Lymphgefäße verstehen zu können, ist der physiologische Lymphabfluss des Uterus und des gesamten weiblichen Beckens essenziell. Dieser wird daher im nächsten Kapitel behandelt.

## **4.2 Lymphfluss im weiblichen Becken**

Die Lymphe fließt durch die Lymphgefäße zu den verschiedenen lymphatischen Organen, um dort gesäubert zu werden. Die Lymphgefäße sind aber im Vergleich zu den Blutgefäßen sehr zart und wenig strukturiert. Sie bestehen hauptsächlich aus Bindegewebe und einer relativ dünnen Schicht von glatter Muskulatur (Hartmann, Pabst and Dohr, 2018), die mithilfe von Kontraktionen die Lymphe entgegen der Schwerkraft nach kranial transportiert. Ein Rückfluss der Lymphe wird durch die in den Lymphgefäßen vorhandenen Klappen verhindert. Generell

beginnt der Lymphfluss in den Zwischenräumen der einzelnen Organe mit kleinen Lymphkapillaren, sammelt sich in immer größer werdenden Lymphgefäßen und wird zwischendurch von Lymphknoten gereinigt, bis die Lymphflüssigkeit schließlich in den *Ductus thoracicus* bzw. in den rechts gelegenen *Ductus lymphaticus* gelangt. Von dort wird die Lymphe durch die *Venae subclaviae* zurück in den Blutkreislauf aufgenommen (Anderhuber, Pera and Streicher, 2012). Die Lymphe selbst ist eine zellarme, interstitielle Gewebsflüssigkeit, wobei darin neben Proteinen und Elektrolyten auch T-Lymphozyten, dendritische Zellen, Makrophagen und seltener B-Lymphozyten enthalten sind (Lüllmann-Rauch and Asan, 2019). Die Drainage des kleinen Beckens wurde von Ueki und KollegInnen mithilfe von Tusche in hysterektomierten Uteri beschrieben. Diese beginnt mit einem diffusen Abfließen der Lymphe auf der Oberfläche des Endometriums bis sie durch lymphatische Kapillaren in das Myometrium und in die Subserosa gelangt, wo die Lymphe von netzartig verstreuten Kanälen aufgefangen und abgeleitet wird (Ueki, 1991). Während die Lymphgefäße der Funktionsschicht des Endometriums eher klein sind, ist die Basalis mit sehr großen Gefäßen ausgestattet, die eng mit den Spiralarterien in Verbindung stehen (Rogers, Donoghue and Girling, 2008). Weiter fließt die Lymphe, durch die nun mit Klappen versetzten Lymphgefäße in uterine Lymphknoten, wobei hier der Sentinel-Lymphknoten als erste Einheit eine bedeutende Rolle spielt (Ueki, 1991). Außerdem wird die Lymphe über verschiedene Lymphknoten des Beckens, wie der des Ureters oder der periaortalen und femoralen Gegend, abgeleitet. Sie gelangt schließlich in den Bereich des *Isthmus Uteri* und fließt hier, begleitet von Blutgefäßen, in die ileakalen Lymphknoten. (Jerman und Hey-Cunningham, 2015; Mais, 2011). Ein bedeutendes Merkmal des lymphatischen Abflusses im Uterus ist der Fluss in Richtung der Ovarien, um sich hier im *Cortex*, der *Medulla*, der *Tunica albuginea* und in den Follikel sowie *Corpora lutea* zu verteilen. Diese Tatsache würde die Versprengungstheorie als Pathogenese der Endometriose unterstützen (Ueki, 1991). Eine Sonderstellung hat der Sentinel Lymphknoten. Dieser ist der erste Lymphknoten des Lymphabflusses und spielt in der Krebsforschung eine wichtige Rolle (Loidl and Weckermann, 2009). Vor allem bei Brust- (Maguire *et al.*, 2016) und Prostatakrebs (Muteganya *et al.*, 2018), sowie bei Melanomen (Bae *et al.*, 2020) wird der Sentinel Lymphknoten reseziert, um das Fortschreiten der Erkrankung und mögliche Metastasen zu erkennen. Oft reicht es nur diesen

sogenannten Wächterlymphknoten, der mittels Tracer entdeckt wird, zu entnehmen, um eine Metastasierung zu diagnostizieren bzw. zu widerlegen. Denn erst wenn der Sentinel Lymphknoten befallen ist, breiten sich die Tumorzellen in weitere Lymphknoten und Organe aus (Loidl and Weckermann, 2009). Dies hat den Vorteil, dass nicht alle Lymphknoten herausgenommen werden müssen und somit operative Komplikationen und Nebenwirkungen, wie Lymphödeme oder die Bildung von Lymphozelen, verhindert werden können (Loidl and Weckermann, 2009). Bei Lymphknotenmetastasen des Prostatakarzinoms, die auch im Bereich des kleinen Beckens liegen, gilt als standardisierte Lymphadenektomie die Entfernung der Lymphknoten nahe des *Foramen obturatorium* und der *Vena iliaca externa*. Bei einer radikalen Vorgehensweise wird zusätzlich eine Lymphadenektomie im Bereich der *Vena iliaca interna* und der *Fossa obturatoria* angestrebt (Loidl and Weckermann, 2009). Im Falle des Endometriumkarzinoms sind typische Lokalisationen der Metastasen, in absteigender Häufigkeit in der Gegend der *Vena iliaca interna*, der *Vena iliaca externa*, dem *Foramen obturatorium* und seltener paraaortal zu finden. Die Sentinel Lymphknoten sind am häufigsten medial der *Vena iliaca externa*, ventral der hypogastrischen Region oder im kranialen Anteil des *Foramen obturatorium* lokalisiert (Abu-rustum, 2014). Im Gegensatz dazu ist bei der Endometriose noch nicht geklärt, ob der Sentinel Lymphknoten hier gleichbedeutend ist. In der Versprengungstheorie wird jedoch angenommen, dass das Gewebe aus der Gebärmutter wie eine maligne Erkrankung über die Lymphe metastasiert (Sampson, 1925), weshalb es wichtig sein kann, dem Sentinel Lymphknoten auch in Bezug auf die Endometrioseforschung Beachtung zu schenken. Im Versuch von Tempfer und KollegInnen wurden die Lymphknoten von Frauen mit histologisch bestätigter Endometriose zunächst makroskopisch nach Größe und schwarzpulverartigen Läsionen untersucht, jedoch wurden hier keine Auffälligkeiten gefunden. Danach wurde Tusche in das Epithel des Zervix uteri injiziert und der zuerst angefärbte Lymphknoten, der somit als Sentinel Lymphknoten des Beckens galt, wurde reseziert. 18 von 19 Frauen hatten einen identifizierbaren Wächterlymphknoten in der Region der *Vena iliaca externa* und eine Patientin in der Gegend der *Fossa obturatoria*. Hiervon waren zwei Sentinel Lymphknoten nahe dem peripheren Sinus von Endometriose befallen und bei 15 Untersuchten waren einzelne Zellgruppen von endometriösen Läsionen zu finden (Tempfer *et al.*, 2011). In einer Genanalyse

zeigte sich, dass im Vergleich zur primären Endometrioseläsion der Sentinel Lymphknoten einzelne Gene verschieden stark exprimiert. Hierbei waren die Genexpressionen im Sentinel Lymphknoten generell geringer als die Expression in primären Endometrioseherden und in den einzelnen Endometriumzellen des Lymphknotens. Dies galt für die Gene der Östrogen- sowie Progesteronrezeptoren, E-Cadherin oder CD44 und vielen mehr (Bürkle *et al.*, 2013).

### **4.3 Mikro- und Makroskopie**

Die Histologie der Endometrioseläsionen in Lymphknoten wird als endometriales Stroma und Zysten beschrieben, die von Müller'schem Epithel ausgekleidet sind, ohne, dass eine Abwehraktion des Körpers stattfindet (Abrao *et al.*, 2006). In der Histologie der Endometriose konnte in Primaten festgestellt werden, dass Epithel- und Stromazellen der endometrialen Region von glatten Muskelzellen umgeben sind. Des Weiteren konnten zahlreiche Immunzellen erkannt werden, vor allem Makrophagen im Lumen der Endometriumzysten und in großen Blutgefäßen, die das Areal versorgen und hauptsächlich im Stroma und Interstitium vorkommen. In diesen Bereichen konnten oft Blutungen festgestellt werden (Nishimoto-Kakiuchi *et al.*, 2016). Die Läsionen sind zudem meist von Siderophagen umgeben (Thomas, 1996). Außerdem kann im Gegensatz zu den restlichen Organen besonders in der Proliferationsphase im Myometrium, sowie im Endometrium des Uterus histologisch eine höhere Dichte an lymphatischen Gefäßen beobachtet werden, was ein erleichtertes Eintreten des Gebärmuttergewebes in das lymphatische System erklären könnte (Jerman und Hey-Cunningham, 2015). Die Endothelzellen der lymphatischen Gefäße sind dünn und stehen mit Hilfe von Hemidesmosom-ähnlichen Gebilden mit ihrer Umgebung in Verbindung. Interessanterweise ist das Endothel von Patientinnen, die an Endometriose leiden im Gegensatz zu dem von gesunden Frauen fenestriert. Ab und zu können auch endometriale Inseln aus Drüsen und Stroma an der Wand von Lymph- und seltener Blutgefäßen beobachtet werden (Ueki, 1991). Die ektopische Endometriose wird durch sensorische und sympathische Nervenzellen des *Nervus vagus* und der *Nervi splanchnici* innerviert, die direkt mit dem Zentralnervensystem in

Verbindung stehen (Nishimoto-Kakiuchi *et al.*, 2016). Das Gewebe kann sich in Abhängigkeit des weiblichen Zyklus verändern. Dies ist vor allem bei niedrig differenzierten Drüsen der Fall (Weyerstahl and Stauber, 2013). Die endometrialen Läsionen sind meist im Cortex des Lymphknotens lokalisiert und die Kapsel des Lymphknotens ist nicht beschädigt (Mechsner *et al.*, 2010). Das makroskopische Aussehen reicht von kleinen weißen Punkten bis hin zu großflächigen dunkelbraunen Zysten (Weyerstahl and Stauber, 2013). In manchen Fällen reichen die Läsionen bis in die Vagina und können dort als bläuliche Herde beschrieben werden (Weyerstahl and Stauber, 2013). Abbildung 2 zeigt beispielhaft die Histologie eines Lymphknotens, der von einer mittelschweren Endometriose befallen ist.

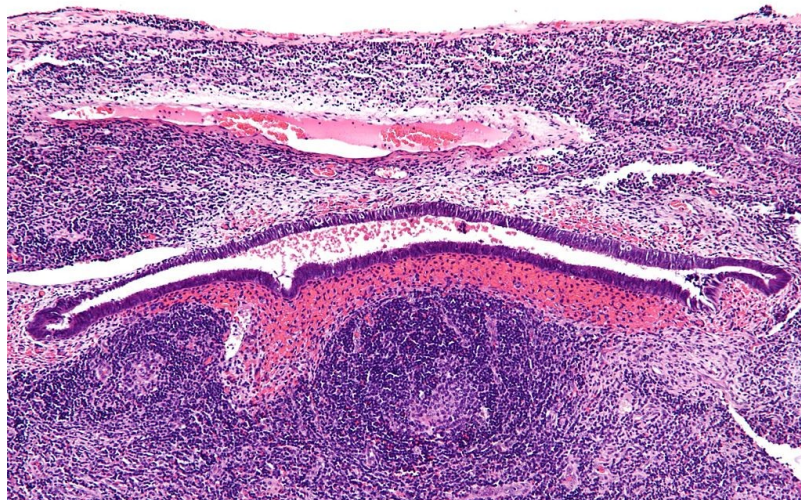


Abbildung 2. Histologie der Endometriose (Endometriosis lymph node-2-intermed mag) [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Endometriosis\\_lymph\\_node\\_-\\_very\\_high\\_mag.jpg#/media/File:Endometriosis\\_lymph\\_node\\_-\\_2\\_-\\_intermed\\_mag.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Endometriosis_lymph_node_-_very_high_mag.jpg#/media/File:Endometriosis_lymph_node_-_2_-_intermed_mag.jpg), 06.01.2020

## 5 Immunologische Aspekte der Endometriose

Das Lymphsystem steht in enger Beziehung mit dem Immunsystem. Zunächst reifen die im Knochenmark gebildeten B- und T-Lymphozyten in den peripheren lymphatischen Organen zu funktionierenden Abwehrzellen heran. Hierzu gelangen die Lymphozyten in die Lymphknoten, wobei die T-Lymphozyten in das T-Zell-Areal und die B-Lymphozyten in den Primärfollikel wandern (Saloga, 2011). Die durchfließende Lymphe beinhaltet zahlreiche Pathogene, die den T-Lymphozyten

gemeinsam mit den dendritischen Zellen einen ersten Kontakt mit Antigenen ermöglicht. Bei einer adäquaten Reaktion naiver T-Lymphozyten auf Fremdkörper, erfolgt ihre Aktivierung. Manche der T-Zellen verbleiben nun im Lymphknoten und andere gelangen in die Peripherie. Bei den B-Lymphozyten ist dieser Vorgang sehr ähnlich, wobei ihnen das Antigen in anderer Form, beispielsweise von Makrophagen, präsentiert wird. Die B-Zellen können in ihrer ausgereiften Form nun Sekundärfollikel im Lymphknoten bilden. Die Plasmazellen verbleiben im Markstrang und auch die Gedächtniszellen verweilen subkapsulär in den Lymphknoten (Saloga, 2011). Die fibroblastischen retikulären Zellen der Lymphknoten sollen sogar selbst in der Lage sein, T-Lymphozyten Antigene zu präsentieren (Fletcher *et al.*, 2010). Auch im Falle einer Entzündung reagiert das Lymphsystem, vor allem die lymphatischen Endothelzellen. Diese sind im Stande den Immunzellen Pathogene zu präsentieren (Gwendalyn J. Randolph, Zinselmeyer and Scallan, 2016) und während die Lymphangiogenese runterreguliert wird, werden Adhäsionsmoleküle, sogenannte „cellular adhesion molecules“ oder CAMs, von den Endothelzellen vermehrt exprimiert. Des Weiteren werden zahlreiche Chemokine von den lymphatischen Endothelzellen im Rahmen der Entzündung ausgeschüttet (Vigl *et al.*, 2011). Die vermehrte Adhäsion dendritischer Zellen an das Endothel im Falle einer Entzündung wurde von Podgrabinska und ihren KollegInnen nachgewiesen (Podgrabinska *et al.*, 2009). Vor allem TNF $\alpha$  steigert die ICAM-1 Expression in Lymphgefäßen. ICAM-1 führt wiederum zu einer gesteigerten Bindung der unreifen, dendritischen Zellen an die lymphatischen Endothelzellen. ICAM-1 wird hierbei vor allem im Sinus der Lymphknoten vermehrt exprimiert (Podgrabinska *et al.*, 2009). Alles in allem spielt das lymphatische System eine sehr wichtige Rolle bei der Immunabwehr, indem es den Transport der Antigene, die Heranreifung der Lymphozyten und die Rekrutierung der Immunzellen bewerkstelligt. Die bereits in Kapitel 1 erklärte Immunologische Theorie besagt, dass Frauen mit Endometriose einen Defekt im Immunsystem aufweisen und die Immunreaktion ein Grund für die Schmerzentstehung sein könnte, an der viele Betroffene leiden (Tran *et al.*, 2009; Berbic and Fraser, 2011). Somit ist das Immunsystem ein wesentlicher Aspekt bei der Entstehung der Endometriose und soll daher in diesem Kapitel näher beschrieben werden, wobei ein besonderes Augenmerk auf die Rolle der Lymphozyten gelegt wird.

## **5.1 Das Immunsystem**

Das Immunsystem besteht aus einer Reihe von komplexen Abwehrmechanismen des Körpers gegen körperfremde Eindringlinge, wie zum Beispiel Partikel, Bakterien oder Viren. Jedoch werden auch Krebszellen bzw. entartete körpereigene Zellen frühzeitig detektiert und angegriffen. Diese Abwehr geschieht durch verschiedenste Immunzellen, Antikörper und Signalstoffe, sowie deren Interaktion untereinander (Saloga, 2011). Es wird zwischen dem angeborenen und dem erworbenen Immunsystem unterschieden, wobei das angeborene System Fremdkörper sehr unspezifisch bekämpft und hierbei auch von der schwer zu durchdringenden Hautoberfläche unterstützt wird. Zu den Zellen der angeborenen Immunität gehören Phagozyten, Mastzellen, Granulozyten und die natürlichen Killerzellen. Daneben existieren auch humorale Bestandteile, beispielsweise verschiedene Komplement- und Gerinnungsfaktoren, die der zusätzlichen Abwehr und auch der Kommunikation dienen (Saloga, 2011). Das erworbene oder adaptive Immunsystem hingegen ist viel spezifischer und wird bei unzureichender Wirkung des angeborenen Systems eingeschaltet, was unter anderem auch als Sekundär-Antwort bekannt ist. Dieses System besteht aus B- und T-Lymphozyten sowie den Antikörpern. Ein wesentlicher Unterschied zum angeborenen System ist, dass die B-Lymphozyten sich Vorgänge zur Bekämpfung merken, um diese bei der nächsten Abwehr schneller abrufen zu können. Wie der Name schon sagt, ist dieser Teil des Immunsystems erworben und muss somit erst vom Körper erlernt werden. Dabei lernen die Lymphozyten zwischen körpereigenen Strukturen und Pathogenen zu unterscheiden. Unterläuft bei dieser Heranreifung der Lymphozyten ein Fehler, nehmen sie körpereigene Strukturen als schädlich wahr und es kommt zu einer Autoimmunerkrankung. Wenn die Antwort des adaptiven Systems aber zu aggressiv gegenüber harmloser Stoffe ist, entwickelt der Körper eine Allergie (Saloga, 2011).

Die Zellen des Immunsystems spielen in der Entstehung der Endometriose eine bedeutende Rolle. Einerseits gibt es die Zellen des angeborenen Immunsystems, die der primären unspezifischen Abwehr dienen und andererseits die B- und T-Lymphozyten für die sekundäre Immunantwort (Saloga, 2011). An dieser Stelle sei auch das sogenannte „cluster of differentiation“ (CD) erwähnt. Dieses stellt eine

Nomenklatur und Einteilung der B- und T-Zellen, sowie der natürlichen Killerzellen dar, je nachdem welche Oberflächenmoleküle die Zelle exprimiert. Somit sind T-Helferzellen beispielsweise als CD4<sup>+</sup> bekannt und zytotoxische T-Zellen werden CD8<sup>+</sup> genannt (Schütt and Bröker, 2011). Zur Übersicht werden in Tabelle 2 die zellulären Bestandteile des Immunsystems und deren Funktionen zusammengefasst.

<b>Immunsystem</b>	<b>Bestandteil</b>	<b>Funktion</b>
<b>Angeboren</b>	Phagozyten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dendritische Zellen</li> <li>• Monozyten</li> <li>• Makrophagen</li> <li>• Neutrophile Granulozyten</li> </ul>	Vernichten Pathogene durch Phago- oder Endozytose und anschließender Lysierung
	Basophile Granulozyten	Setzen Inhaltsstoffe ihrer Granula im Blutkreislauf frei, um Entzündungszellen anzulocken
	Mastzellen	Setzen Inhaltsstoffe ihrer Granula im Gewebe frei, um Entzündungszellen anzulocken
	Eosinophile Granulozyten	Bekämpfung von Parasiten Freisetzung des Inhalts der Granula
	Natürliche Killerzellen	Töten körpereigene Zellen, die z.B. infiziert oder entartet sind
<b>Erworben</b>	T-Lymphozyten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• T-Helferzellen (T<sub>H</sub>Zellen)</li> <li>• Zytotoxische T-Zellen (T<sub>c</sub>-Zellen)</li> <li>• Regulatorische T-Zellen (T<sub>Reg</sub>-Zellen)</li> </ul>	Spezifische Bekämpfung intrazellulärer Pathogene und Steuerung der Immunabwehr
	B-Lymphozyten	Immunabwehr extrazellulär, Produktion von Antikörpern, Gedächtnisfunktion

*Tabelle 3. Zelluläre Bestandteile des Immunsystems. In Anlehnung an das „Allergologie-Handbuch“ von Saloga, 2011*

## 5.2 T-Lymphozyten

Die T-Lymphozyten sind wichtige Zellen des adaptiven Immunsystems, da sie einerseits selbst Pathogene abwehren können und andererseits die Abwehr gegen Fremdkörper, die sich außerhalb von Zellen befinden, regeln (Saloga, 2011). Es wird zwischen den zytotoxischen T-Zellen, den T-Helferzellen und den regulatorischen T-Zellen unterschieden. Während die zytotoxischen Zellen zu den CD8<sup>+</sup> Zellen gehören, sind die Helferzellen der CD4<sup>+</sup> positiven Subpopulation zugeordnet. Regulatorische Zellen können hingegen beiden Untergruppen angehören. Die Differenzierung der T-Zellen in eine bestimmte Subpopulation wird durch unterschiedliche Zytokin-Zusammensetzungen geleitet (Saloga, 2011). Die T-Helferzellen richten sich vor allem gegen Viren, Bakterien, Pilze, Parasiten oder neoplastische Zellen. Wenn nötig aktivieren T-Helferzellen in weiterer Folge B-Zellen und es kommt zur Antikörperbildung. Die zytotoxischen T-Lymphozyten suchen sich spezifische Pathogene, um diese anschließend durch Perforine und Granzyme aufzulösen. Die dritte Gruppe, die regulatorischen T-Lymphozyten, dienen der Steuerung der Abwehrmechanismen. Somit kann diese Untergruppe die Abwehr auch unterbinden, um ein zu aggressives Vorgehen der Immunbestandteile zu vermeiden (Saloga, 2011). Im Fall der Endometriose wurde von Scheerer und KollegInnen mithilfe immunhistochemischer Methoden das Vorhandensein unterschiedlicher T-Zellen (CD3<sup>+</sup>) in Endometrioseläsionen gezeigt (Scheerer *et al.*, 2016). Darüber hinaus wiesen die Wissenschaftler sowohl CD4<sup>+</sup> (T<sub>H</sub>-Zellen), als auch CD8<sup>+</sup>-Zellen (T<sub>C</sub>-Zellen) in Endometrioseläsionen nach. Auch sogenannte T-Lymphozyten „Gedächtniszellen“, mit dem positiven Nachweis für das Oberflächenprotein CD45RO<sup>+</sup>, wurden in den Immunzellinfiltraten der Endometrioseläsionen entdeckt, wobei diese aber vermehrt bei gesunden Frauen oder Frauen mit Uterusmyomen vorkommen (Scheerer *et al.*, 2016). Die Konzentration der T-Lymphozyten in der Peritonealflüssigkeit von Frauen, die an Endometriose leiden und daher durch Laparoskopie untersucht wurden, ist aber deutlich verringert. Während die Zellzahl der CD8<sup>+</sup>-Zellen nahezu gleich bleibt, ist vor allem die CD4<sup>+</sup>-Gruppe von diesem Phänomen betroffen (Ho *et al.*, 1997). Auch Szylo und KollegInnen fanden eine Verminderung der CD4<sup>+</sup>-Zellen im Vergleich zu den CD8<sup>+</sup>-Zellen im peripheren Blut der Teilnehmerinnen (Szylo *et al.*, 2003). Gagné beobachtete mit Arbeitsgruppe demographische Faktoren im

Zusammenhang mit veränderten Leukozytenzahlen. Hierbei stellten sie fest, dass die Verringerung der zytotoxischen T-Zellen vor allem bei Frauen, die älter als 45 Jahre waren, drastische Dimensionen annahm. Andererseits wiesen Frauen, die trotz Endometriose mindestens einmal schwanger waren, oder jene, die rauchten, eine höhere Zahl an T-Lymphozyten auf. (Gagné *et al.*, 2003). In verschiedenen Studien wurden die Zyklusphasen der Teilnehmerinnen untersucht, jedoch keine Veränderungen der T-Lymphozyten-Anzahl entdeckt (Gagné *et al.*, 2003; Tanaka *et al.*, 2017; Hanada *et al.*, 2018). Die Diversität der Resultate der zahlreichen Studien könnte durch die unterschiedlichen Messmethoden zustande kommen, weswegen eine genauere Abklärung dieses Themas erfolgen sollte (Ahn *et al.*, 2015).

### 5.2.1 Regulatorische T-Zellen

Neuere Studien legen das Augenmerk besonders auf die regulatorischen T-Zellen, auch als  $T_{RegS}$  abgekürzt, denen eine verminderte Abwehr während der Entstehung der Endometriose zugeschrieben wird. Diese sind bei Frauen mit Endometriose im Endometrium und in den betroffenen Eierstöcken auf ungefähr 1,5-2,6% verringert, während die Normalwerte der regulatorischen T-Zellen bei circa 9% liegen (Tanaka *et al.*, 2017). Während bei gesunden Frauen der höchste Anteil an aktivierten  $T_{RegS}$  im Endometrium vorzufinden ist, sind bei Frauen mit Endometriose keine prozentuellen Unterschiede der aktivierten  $T_{RegS}$  bekannt. Jedoch ist die absolute Anzahl an  $T_{RegS}$  in Endometrioseläsionen am höchsten (Tanaka *et al.*, 2017). Dies führt in weiterer Folge zu einer erhöhten Entzündungsreaktion, aber auch zur Entstehung neuer Gefäße und somit zur Progression der Endometriose. Andere Studien hingegen besagen, dass die regulatorischen T-Zellen, denen eine unterdrückende Funktion zugeschrieben wird, in der Peritonealflüssigkeit erhöht, (Hanada *et al.*, 2018) bzw. während der sekretorischen und Proliferations-Phase im peripheren Blut erniedrigt sind (Braundmeier *et al.*, 2012). Generell kommen aber  $T_{RegS}$  prozentuell öfter in der Peritonealflüssigkeit als im peripheren Blut vor (Gogacz *et al.*, 2017). Des Weiteren könnten die  $T_{RegS}$  eine Bedeutung bei der mit Endometriose assoziierten Unfruchtbarkeit haben, da T-Lymphozyten für die Einnistung des Embryos

essenziell sind. Über die Entstehung der Endometriose und der resultierenden Unfruchtbarkeit erstellten Parkin und KollegInnen zwei Modelle, wobei das eine von der Entstehung der regulatorischen T-Zellen in der Gebärmutter (endogenes Hypothese) und das andere vom Ursprung der  $T_{Reg}$ s in der Bauchhöhle (exogenes Hypothese) ausgeht (Parkin and Fazleabas, 2015). Die endogene Hypothese besagt, dass Betroffene vererbte, für Endometriose charakteristische,  $T_{Reg}$ s im Uterus haben und diese vermindert auf Hormone reagieren. Eine höhere Anzahl an Leukozyten ist nun während der Menses zu finden, da die  $T_{Reg}$ s das Überleben des abgegangenen Endometriumgewebes begünstigen. Die  $T_{Reg}$ s bewerkstelligen in den Läsionen der Bauchhöhle in weiterer Folge eine Progression und Größenzunahme und das beeinflusst wiederum den Uterus, der durch das abnormale Milieu keine Einnistung des Embryos tolerieren kann (Parkin and Fazleabas, 2015). Die exogene Hypothese nimmt jedoch an, dass die „normalen“ Leukozyten, stimuliert durch weibliche Hormone, den Uterus auf eine mögliche Implantation vorbereiten. Durch die Menstruationsblutung gelangen die Leukozyten in die Bauchhöhle und werden durch bestimmte Einflussfaktoren vor Ort zu  $T_{Reg}$ s rekrutiert. Es entstehen Endometrioseläsionen, die, wie im endogenen Modell, zur Größenzunahme getrieben werden. Einzelne Endometriosezellen gelangen zurück in die Gebärmutter und machen diese für eine Schwangerschaft unfähig (Parkin and Fazleabas, 2015). Zusammengefasst sollen diese zwei Modelle in Abbildung 3 dargestellt werden.

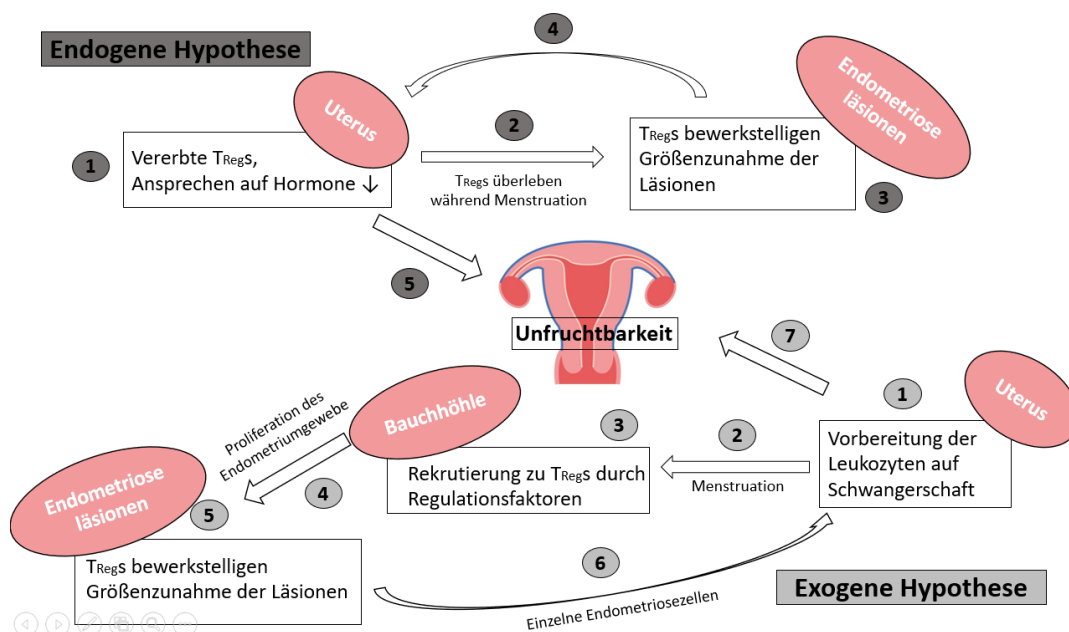


Abbildung 3.  $T_{RegS}$  und Unfruchtbarkeit. Modifiziert nach Parkin and Fazleabas (2015, S.414). Die Abbildung zeigt die endogene und exogene Hypothese der Entstehung der Endometriose durch  $T_{RegS}$ . Die endogene Hypothese beginnt im Uterus durch **1** das Vorhandensein spezieller  $T_{RegS}$ , die vermindert auf Hormone ansprechen. **2** Diese überleben während der Menstruation und gelangen **3** in weiterer Folge zu den Endometrioseläsionen, die mithilfe der  $T_{RegS}$  an Größe zunehmen. **4** Diese Läsionen beeinflussen wiederum den Uterus und führen **5** zu einer erschweren Nidation. Die exogene Hypothese nimmt an, dass **1** normale Leukozyten im Uterus vorhanden sind und diesen auf eine mögliche Schwangerschaft vorbereiten. **2** Jedoch gelangen die Leukozyten durch retrograde Menstruation in die Bauchhöhle und werden dort **3** zu  $T_{RegS}$  rekrutiert. Wie im endogenen Modell kommt es dann **4** zur Proliferation des Endometriumgewebes und **5** zur Größenzunahme der Läsionen. **6** Einzelne Endometriosezellen gelangen wieder in den Uterus und machen diesen **7** unfähig für eine Schwangerschaft.

## 5.2.2 Immungenetik

Die Heranreifung der naiven T-Lymphozyten zu regulatorischen T-Zellen wird durch den mRNA Transkriptionsfaktor Foxp3 („forkhead box P3“) bewerkstelligt (Jasper, Tremellen and Robertson, 2006). Foxp3 gilt gemeinsam mit  $CD4^+$ ,  $CD25^{high}$  und  $CD127^{low}$  als der beste Marker zur Identifizierung der  $T_{RegS}$  (Podgac *et al.*, 2014). Dieser wurde mittels PCR in Biopsien des Endometriums unfruchtbarer Frauen gemessen und eine Verminderung festgestellt. Im Gegensatz dazu wurde kein Unterschied in der Expression anderer Transkriptionsfaktoren, wie zum Beispiel T-bet und GATA3, deren quantitative Vorkommen miteinander korrelierten, entdeckt (Jasper, Tremellen and Robertson, 2006). Während im Endometrium Foxp3 vermindert exprimiert wird, ist dieses in Endometrioseläsionen vermehrt zu finden (Braundmeier *et al.*, 2012). Andererseits

wurden erhöhte Foxp3-Level bei Frauen mit Endometriose im Endometrium, unabhängig von der Zyklusphase, gefunden (Podgaec *et al.*, 2014). Die Foxp3 positiven Zellen sind vor allem randständig in den Läsionen zu finden, wobei Endometrioseherde untersucht wurden, die Organe der Bauchhöhle und das Peritoneum invadierten. In einem Mausmodell der Endometriose konnte gezeigt werden, dass die Expression von Foxp3 nach einem operativen Eingriff ungefähr sechs Monate nach Krankheitsbeginn, sowohl in den Endometrioseläsionen, als auch im Endometrium selbst, sehr stark rückläufig war (Braundmeier *et al.*, 2012). Außerdem ist die Expression von Foxp3 bei Frauen, die an chronischen Beckenschmerzen oder Schmerzen beim Harnlassen leiden, geringer als bei asymptomatischen Frauen (Podgaec *et al.*, 2014). Dies könnte daran liegen, dass eine verminderte Anzahl an T<sub>Reg</sub>S, die durch Foxp3 transkribiert wird, mit einer erhöhten Anzahl an T<sub>H17</sub>-Zellen einhergeht. Diese T<sub>H17</sub>-Zellen fördern in weiterer Folge Entzündungen und Schmerzen (Podgaec *et al.*, 2014). Das bereits erwähnte GATA3, ein Gen, das für die Transkription der Th2-Zellen verantwortlich ist, wird durch Östrogenausschüttung vermehrt vorgefunden und bewerkstelligt eine vermehrte, Th2-abhängige Zytokinausschüttung (Chen, Wang and Liang, 2016). Zu diesen Zytokinen gehören beispielsweise das Interleukin 2, das die Immunabwehr reguliert, und Interleukin 10 (Chen, Wang and Liang, 2016), das einen wachstumsfördernden Effekt auf Endometrioseläsionen haben könnte (Bacci *et al.*, 2009).

### **5.2.3 Diagnostik mithilfe der Lymphozyten**

Die Veränderung der Lymphozytenzahl im Rahmen der Endometriose könnte, wie neuere Studien belegen, zur Diagnostik der Krankheit herangezogen werden. Hierbei spielt das Verhältnis der Lymphozyten verglichen mit den neutrophilen Granulozyten, den Monozyten (Turgut *et al.*, 2019) oder den Thrombozyten (Ding *et al.*, 2019) eine bedeutende Rolle. Da die Lymphozyten im Krankheitsverlauf stark zurückgehen und andere Immunzellen, wie die neutrophilen Granulozyten, ansteigen, erhöht sich die Neutrophile-Lymphozyten-Ratio (NLR) bzw. nimmt die Lymphozyten-Monozyten-Ratio (LMR), verglichen mit anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen, ab (Turgut *et al.*, 2019). Die NLR wurde auch schon

in Bezug auf andere Krankheiten, wie Rektalkarzinome (Huang *et al.*, 2020) oder Schizophrenie (Kovács *et al.*, 2020), untersucht und zeigte auch hier vielversprechende Ergebnisse. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass im Vergleich mit Frauen, die zystische Veränderungen der Eierstöcke aufweisen, das Verhältnis der Neutrophilen Granulozyten zu den Lymphozyten höher ist als bei Frauen mit Endometriose der Ovarien (Ding *et al.*, 2019). Die NLR nimmt des Weiteren bei Frauen mit Endometriose mit dem Alter zu, steht aber in keinem Zusammenhang mit dem Schweregrad der Erkrankung (Kim *et al.*, 2014). Außerdem sind die Thrombozyten im Gegensatz zu den Lymphozyten, besonders bei Frauen mit schwerwiegenden Verwachsungen im Beckenbereich, deutlich erhöht und dies kann in weiterer Folge zu einer gesteigerten Blutgerinnung führen (Ding *et al.*, 2019). Diese serologischen Parameter dienen nicht nur der Diagnostik der Endometriose selbst, sondern könnten auch, gemeinsam mit den Markern D-Dimer und CA125, helfen Endometriose von Eierstockkrebs zu unterscheiden (Chen *et al.*, 2019). Da die neutrophilen Granulozyten bei einer Krebserkrankung stark erhöht sind und somit die NLR ansteigt, kann gut zwischen Malignitäten und Endometriose unterschieden werden. Auch die Plättchen-Lymphozyten-Ratio (PLR) ist im Rahmen eines malignen Vorganges stark erhöht (Chen *et al.*, 2019). Viele Frauen sind von Endometriose betroffen und oftmals ist die Diagnose ein Zufallsbefund. Die Laparoskopie kann in manchen Fällen zu einer falschen Diagnose führen bzw. können Läsionen übersehen werden (Kaufmann, Costa and Scharl, 2018). Umso wichtiger wäre es solche kostengünstigen und einfach einsetzbaren Marker zu etablieren (Turgut *et al.*, 2019).

### **5.3 B-Lymphozyten**

Die B-Lymphozyten gehören zum adaptiven Immunsystem und ihre Aufgabe ist die extrazelluläre Bekämpfung von körperfremden bzw. schädlichen Stoffen. Besonders wichtig sind hierbei die Rezeptoren gegen Antigene, die auf den Lymphozyten sitzen und wenn nötig ins Blut freigesetzt werden. Dort fungieren diese als Antikörper und binden an die Pathogene (Saloga, 2011). Bei den Antikörpern wird zwischen den Gruppen der Immunglobuline (Ig) G, A, M und E unterschieden und diese werden je nach Art des Antigenangriffes freigesetzt.

Nachdem B-Lymphozyten als Plasmazellen die Antikörper sezerniert haben, werden die sogenannten B2-Lymphozyten schließlich zu Gedächtniszellen, die bei erneutem Angriff schnell reagieren können (Saloga, 2011). Vor allem die Sekretion der Antikörper, die stark durch Östrogen beeinflusst wird, spielt eine große Rolle in der Entstehung der Krankheit (Paavonen, Andersson and Adlercreutz, 1981; Straub, 2007; Riccio *et al.*, 2017). Die IgG Antikörper greifen im Falle der Endometriose Antigene an, die vom Endometrium der betroffenen Frauen stammen (Odukoya, 1995; Odukoya, Bansal and Wilson, 1996). Immunhistochemisch wurde in Endometrioseläsionen das Vorhandensein von Plasmazellen und IgM Antikörpern gesichert. Des Weiteren wurde das Zytokin BlyS, das von Makrophagen produziert wird, vermehrt in den Läsionen entdeckt. Dieses Zytokin ist für die Aktivierung und Reifung der B-Zelle bis hin zur Plasmazelle verantwortlich (Hever *et al.*, 2007). Im Gewebe von Endometrioseherden wurden größtenteils CD20+ B-Lymphozyten gefunden (Scheerer *et al.*, 2016). Andererseits wurde in einer weiteren Studie, verglichen mit der Kontrollgruppe, ein geringerer Anteil an peripherer CD20+ B-Lymphozyten im Blut der Patientinnen entdeckt. Laut Gagné und Arbeitsgruppe werden während der Entstehung der Endometriose einzelne Subpopulationen angeschaltet, jedoch bezogen auf die Gesamtzahl der B-Lymphozyten ist ihr Anteil im Blut von Frauen mit Endometriose geringer (Gagné *et al.*, 2003) und im Großen und Ganzen gibt es keine signifikanten Unterschiede in der Gesamtzahl der Leukozyten gesunder und erkrankter Frauen (Gogacz *et al.*, 2017). Ein weiterer Hinweis auf die Bedeutung der B-Lymphozyten in der Progression der Endometriose ist, dass die Ausschaltung der Bruton Tyrosinkinase, die für die Reifung der B-Zellen verantwortlich ist, einen Rückgang von Endometrioseläsionen im Mausmodell bewirkt. Hierzu wurde Ibrutinib, ein Tyrosinkinaseinhibitor, der durch Bindung ans aktive Zentrum die Bruton Tyrosinkinase hemmt, verwendet und dessen Wirkung mit der von Anti-CD20 Antikörpern, die gegen das B-Zell spezifische Oberflächenantigen CD20 gerichtet sind und keinen Effekt zeigten, verglichen (Riccio *et al.*, 2019). Die Läsionen wurden in weiterer Folge kleiner, zeigten keine Gefäßneubildungen und eine verminderte Tätigkeit. Zudem ist die Aktivität der B-Zellen durch Gabe von Ibrutinib in der Milz und der Bauchhöhle deutlich vermindert (Riccio *et al.*, 2019). Auch das Protein sCD23 wird von B-Lymphozyten gebildet und dieses kann bei Betroffenen, unabhängig vom Schweregrad der

Erkrankung, häufiger in der Peritonealflüssigkeit gemessen werden als in der Kontrollgruppe (Odukoya, Bansal and Wilson, 1996). Endometriose könnte auch im Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen stehen, weswegen Frauen mit erhöhter Konzentration von antinukleären Antikörpern (ANA) auch eine Vermehrung der B1-Lymphozyten im Falle der Endometriose aufweisen (Chishima, Hayakawa and Hirata, 2000; Riccio *et al.*, 2017). Außerdem wurde sowohl in CD19<sup>+</sup> B-Zellen, als auch in T-Lymphozyten eine höhere Konzentration an PD-1 („programmed cell death protein 1“) entdeckt. Dieses Protein dient der Steuerung der T-Lymphozyten und Zytokine und kann somit zur chronischen Entzündung führen (Walankiewicz *et al.*, 2018).

#### **5.4 Natürliche Killerzellen**

Natürliche Killerzellen, auch als NK-Zellen bezeichnet, sind für den Zelltod schädlicher, körpereigener Zellen, wie beispielsweise mit Viren infizierte oder neoplastische Zellen, verantwortlich (Saloga, 2011). Gesunde Körperzellen tragen MHC-I- Moleküle an der Oberfläche. Fehlen diese, werden sie von den NK-Zellen erkannt und in den Zelltod geschickt. Des Weiteren schalten die natürlichen Killerzellen durch Ausschüttung von Interferonen die Makrophagen ein (Saloga, 2011). Die natürlichen Killerzellen sind Teil des angeborenen Immunsystems, aber zählen zu den Lymphozyten und machen mengenmäßig ungefähr ein Drittel der Gesamtlymphozyten aus (Somigliana *et al.*, 1998). Die natürlichen Killerzellen verlieren ihre toxische Wirkung in der Umgebung der Endometrioseläsionen und können somit diese Zellen nicht mehr in die Apoptose schicken. Dieser Effekt basiert auf ausgeschütteten inhibitorischen Faktoren des Endometriums, die die NK-Zellen so inaktivieren, dass diese die Endometriumzellen nicht mehr bekämpfen. Diese unspezifischen, noch nicht vollständig erforschten Faktoren werden verstärkt bei Frauen mit Endometriose freigesetzt (Somigliana *et al.*, 1998). Die ektopen Endometriumzellen wirken jedoch stärker supprimierend als die Zellen des uterinen Endometriums, indem sie unter anderem die Expression von NKG2D, einem Zytotoxizität fördernden Rezeptor der NK-Zellen, vermindern (Yang *et al.*, 2017). Durch das Vorhandensein von Blutplättchen nimmt die Toxizität der NK-Zellen stark ab und ihre Degranulation wird gehemmt (Du, Liu and

Guo, 2017). Diese fehlende Zytotoxizität könnte jedoch durch Behandlung mit Helixor A, einem Extrakt der Tannen-Mistel, gesteigert werden, wie Studien mit diesem Extrakt zeigten, indem dieser Effekt in der Peritonealflüssigkeit von Frauen mit Endometriose, aber auch von gesunden Frauen nachgewiesen werden konnte (Jeung *et al.*, 2015). Andere Arbeitsgruppen zeigten, dass die Aktivität der Zellen auch durch Gabe von Gonadotropin-Releasing-Hormon Agonisten, kurz GnRH-a, erhöht wird, während der Estradiolspiegel sinkt (Umesaki *et al.*, 1999). Obwohl die Apoptoseaktivität der betroffenen NK-Zellen stark zurückgeht, steigt die Ausschüttung der Zytokine, wie des Interleukins 10 (IL-10) oder des „transforming growth factor  $\beta$ “ (TGF- $\beta$ ) an (Yang *et al.*, 2017). Die Erhöhung des IL-10 wird vor allem in NK-Zellen, die positiv für Indoleamin-2,3-Dioxygenase (IDO) sind, gemessen. Diese Expression des IDO kommt besonders bei Frauen mit Endometriose vor und führt zu einer verminderten Toxizität der natürlichen Killerzellen, was durch TGF- $\beta$  vermittelt wird (Liu *et al.*, 2009). TGF- $\beta$  fördert die Gefäßneubildung und die Größenzunahme der Läsionen durch Hemmung des Immunsystems. Andererseits hat Anti-TGF- $\beta$  den gegenteiligen Effekt auf die IDO-Expression in NK-Zellen. Außerdem wurde eine verminderte Anzahl von den Rezeptoren NKp46 und NKG2D in den IDO-positiven Zellen der Peritonealflüssigkeit entdeckt. Eine Korrelation konnte von der Arbeitsgruppe aber nicht direkt gezeigt werden (Liu *et al.*, 2009). Auch der NK-Rezeptor KIR2DS5 spielt in der Entstehung der Endometriose eine Rolle, da das Vorhandensein dieses Rezeptors mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit an Endometriose zu erkranken, einhergeht (Nowak, Barcz and Dziunycz, 2015). Im Gegensatz dazu wurde die Expression des KIR2DS4del vermehrt bei Frauen im späten Stadium der Endometriose gefunden (Nowak, Barcz and Dziunycz, 2015). Während des weiblichen Zyklus variiert die Anzahl der NK-Zellen, vor allem der CD56<sup>+</sup> Zellen stark, wobei der höchste Anteil in der späten sekretorischen Phase gefunden wird. Dieser Peak findet bei Frauen mit Endometriose zeitlich etwas früher, ungefähr in der Mitte der sekretorischen Phase, statt (Drury *et al.*, 2018). In den Endometrioseherden wird jedoch ein weitaus geringerer Anteil der uterinen NK-Zellen, besonders der CD56<sup>+</sup>-Zellen gefunden. In dieser Studie waren zudem die Gene, die die NK-Zellaktivität regulieren, im Vergleich zur Kontrollgruppe, unterschiedlich exprimiert (Drury *et al.*, 2018). Andererseits fanden Scheerer und KollegInnen keine CD56<sup>+</sup> positiven NK-Zellen in den Immunzellinfiltraten der

Endometrioseherde (Scheerer *et al.*, 2016). Weiters können uterine Vorläuferzellen der NK-Zellen auch als Marker für die Infertilität von Frauen mit Endometriose benutzt werden. Frauen, die mehr uterine NK-Zellen haben, werden in weiterer Folge eher schwanger als Frauen, die an Endometriose leiden und weniger uterine NK-Zellen aufweisen (Glover *et al.*, 2018).

## **5.5 Makrophagen**

Makrophagen gehören der Gruppe der Phagozyten an und betreiben, wie der Name schon sagt, Phagozytose. Die Makrophagen nehmen also Pathogene auf und präsentieren diese auf ihrer Oberfläche, um T-Helfer-Zellen anzulocken, damit weitere immunologische Schritte zur Abtötung des Erreger erfolgen können (Saloga, 2011). Auch bei der Progression der Endometriose haben die Makrophagen eine Bedeutung. Sie kommen vermehrt in der Peritonealflüssigkeit vor und sezernieren zahlreiche Zytokine (Beste, Pfäffle-Doyle and Prentice, 2014). Besonders im Stadium I und II, aber weniger im Stadium III bzw. IV der Endometriose, wird eine erhöhte Anzahl an Makrophagen diskutiert. Die meisten dieser Makrophagen exprimierten den Aktivierungsmarker HLA-DR, um weitere Makrophagen hinzuschalten. Außerdem wurde ein Oberflächenprotein namens Fas weit häufiger auf den Makrophagen des Peritoneums betroffener Frauen entdeckt als in der Kontrollgruppe. Fas ist für die Apoptose verantwortlich und kann, im Übermaß vorhanden, zur Zell- und Gewebszerstörung führen (Gogacz *et al.*, 2017). Eine bedeutende Studie am Mausmodell der Endometriose zeigte, dass nicht nur die Größe der Läsionen, sondern auch der Grad der Vaskularisation von Makrophagen abhängt (Bacci *et al.*, 2009). Zunächst wurden den Mäusen Liposome, die Makrophagen zerstören, injiziert. Nach einigen Tagen waren die Endometrioseherde deutlich kleiner. In einem weiteren Versuch wurde gezeigt, dass sowohl die Drüsenstruktur verändert als auch die Anzahl der Gefäße vermindert war. Folgend wurde in dieser Studie auch zwischen den Makrophagen unterschieden. Während die nativen Makrophagen keinen Effekt auf die Endometrioseläsionen hatten, wurde das Wachstum bei sogenannten M2-Makrophagen erhöht. Diese M2-Makrophagen sezernieren vor allem IL-10. Im Gegenteil dazu ließen die M1-Makrophagen, die vermehrt TNF- $\alpha$  und weniger IL-

10 sezernierten, die Läsionen schrumpfen (Bacci *et al.*, 2009). Die erhöhte Anzahl der Makrophagen in der Peritonealflüssigkeit korreliert mit der erhöhten Anzahl an Nervenfasern im selben Bereich, was die Schmerzsymptomatik der betroffenen Frauen erklären könnte (Tran *et al.*, 2009). Diese Bildung der Nervenfasern im Peritoneum ist östrogenabhängig. Viele der dort lokalisierten CD68<sup>+</sup> Makrophagen sind bei Frauen mit Endometriose ER $\alpha$  (Östrogenrezeptor Typ  $\alpha$ ) positiv, wohingegen alle CD68<sup>+</sup> Makrophagen, unabhängig davon, ob die untersuchte Frau an Endometriose litt oder nicht, für ER $\beta$  positiv waren (Greaves *et al.*, 2015).

## **5.6 Dendritische Zellen**

Die dendritischen Zellen gehören zum angeborenen Immunsystem und entstehen aus Monozyten. Sie phagozytieren Pathogene und präsentieren diese für andere Immunzellen auf ihrer Oberfläche (Saloga, 2011). Die Funktion der dendritischen Zellen in der Pathogenese der Endometriose ist, verglichen mit den Makrophagen oder Lymphozyten, weniger erforscht (Izumi *et al.*, 2018). Nichtsdestotrotz machen dendritische Zellen bis zu 14% der Gesamtzellzahl der Endometrioseherde aus und sind vor allem in der Nähe von Blutgefäßen zu finden. Die dendritischen Zellen könnten in der Entstehung der Endometriose besonders für die Angiogenese verantwortlich sein, um die Läsionen mit Sauerstoff und Nährstoffen zu versorgen. Die dendritischen Zellen in den Endometrioseherden produzieren nämlich vermehrt VEGFR2 (vascular endothelial growth factor receptor 2), der in weiterer Folge zur Blutgefäßentstehung beiträgt. Der Effekt der Angiogenese wurde zudem verdeutlicht, indem Mäusen dendritische Zellen des Knochenmarks in die Peritonealflüssigkeit injiziert wurde und diese größere, besser durchblutete Endometrioseläsionen und Tumore bekamen als Mäuse der Kontrollgruppe (Fainaru *et al.*, 2020). Im Gegensatz dazu wurde im Endometrium von Frauen mit Endometriose eine verminderte Anzahl an CD83<sup>+</sup> dendritischen Zellen entdeckt. In der Peritonealflüssigkeit wurden diese jedoch vereinzelt gemessen, obwohl bei gesunden Frauen keine einzige CD83<sup>+</sup> Zelle erkennbar war (Schulke *et al.*, 2009).

## 5.7 Humorale Bestandteile

Nicht nur die zellulären, sondern auch die humoralen Bestandteile haben eine große Bedeutung in der Immunabwehr und vor allem auch im gescheiterten Kampf gegen die Endometriose. Die humoralen Bestandteile zeichnen sich dadurch aus, dass sie sich im Blut lösen. Diese Bestandteile können gleichermaßen in unspezifisch und spezifisch unterteilt werden. Neben zahlreicher Komplementfaktoren, Opsoninen und antimikrobiellen Substanzen (Lüllmann-Rauch and Asan, 2019) gehören auch die Chemokine, beispielsweise die Interleukine, zur unspezifischen Abwehr. Diese signalisieren den Immunzellen die Lokalisation der Pathogene. Im Gegensatz dazu ist die spezifische humorale Immunreaktion vor allem antikörperbasiert (Silbernagl, Despopoulos and Draguhn, 2018). Die Pathogene werden von B-Lymphozyten selbst oder T-Helferzellen erkannt. Während die T-Helferzellen weitergehend das Chemokin IL-4 (Interleukin 4) ausschütten, sezernieren B-Lymphozyten IgM und verwandeln sich zu Plasmazellen. In weiterer Folge lassen diese Plasmazellen nun IgA, IgE oder IgG frei (Silbernagl, Despopoulos and Draguhn, 2018). In der Entstehung der Endometriose gewinnen vor allem Zyto- bzw. Chemokine immer mehr an Bedeutung. Zytokine sind im Blut gelöste Proteine, die zur Kommunikation zwischen den Immunzellen dienen. Diese können von zahlreichen Zellen des Immunsystems, wie zum Beispiel von Makrophagen, Mastzellen oder dendritischen Zellen produziert werden. Chemokine sind eine Gruppe der Zytokine, die Chemotaxis betreiben können (Lüllmann-Rauch and Asan, 2019). Während im Blut der betroffenen Frauen nur Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) erhöht zu sein scheint, sind in der peritonealen Flüssigkeit deutliche Veränderungen zu erkennen. Neben TNF- $\alpha$  ist auch TGF- $\beta$ 1 und IL-17 in der Peritonealflüssigkeit erhöht. Das Vorhandensein von IL-17 steht außerdem im Zusammenhang mit erhöhtem Vorkommen von Interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Diese Zytokine sind mit gewissen T-Helfer-Zellen vergesellschaftet und tragen einen wichtigen Teil zur Entstehung der Endometriose bei (Tarokh *et al.*, 2019). Auch IL-1 $\beta$ , das als bedeutender Marker für akute und chronische Entzündung gilt, kommt im Transsudat des Peritoneums deutlich erhöht vor und nimmt im Verlauf der Krankheit zu (Sikora, Mielczarek-palacz and Kondera-anasz, 2016). Jedoch hat IL-1 $\beta$  nicht nur große Bedeutung in der Entzündungsentstehung per se, sondern es bewirkt auch

fibroblastische Veränderungen der eutopen Endometriumzellen, Nervenfasernwachstum in den Läsionen und die Aktivierung des „brain-derived neurotrophic factor“ (BDNF) (Yu *et al.*, 2018). In einer anderen Studie wurden vor allem IL-7, IL-10, IL-15 und IFN- $\gamma$  vermehrt gemessen (Bellelis, Barbeiro and Gueuvoghlian-silva, 2019). Wobei IL-10 vor allem in den Anfangsstadien der Endometriose vermehrt vorkommt und in späteren Stadien wieder abnimmt (Ho *et al.*, 1997). Des Weiteren ist das Interleukin 8, das die Angiogenese positiv beeinflusst, in Endometriosezellen höher als in gesunden Zellen (Invitti *et al.*, 2018). Eine weitere Studie differenzierte das Interleukinvorkommen im uterinen Endometrium und den ektopen Endometrioseläsionen. Hierbei wurde festgestellt, dass in den eutopen Endometriumzellen bei Frauen mit Endometriose vor allem das antiinflammatorische IL-7 und in den Endometriosezellen hauptsächlich das inflammatorische IL-15 sezerniert wird. Es wurden dabei keine quantitativen Veränderungen im Zuge des Menstruationszyklus wahrgenommen. Diese Ungleichheit der Interleukinsekzernierung bzw. deren gegenteilige Effekte lassen auf eine Dysregulation und Dysfunktion des immunologischen Systems schließen (Bellelis, Barbeiro and Gueuvoghlian-silva, 2019). Auch die Komplementfaktoren sollen bei Frauen mit Endometriose erhöht sein. Eine Ausnahme bildet hier der Faktor C3, der wie im Falle einer Autoimmunerkrankung verringert gemessen wurde (Hever *et al.*, 2007). Diese erhöhte Zytokinausschüttung führt in weiterer Folge zu einer vermehrten Produktion des Prostaglandins  $E_2$  im Endometrium und trägt somit zur Infertilität bei, wie bereits im Kapitel 3.8.2 erwähnt. Besonders die erhöhten IL-8- und IL-12-Level, die in der Peritonealflüssigkeit vorkommen und somit die Eierstöcke und Eileiter umgeben, tragen zu einer qualitativen Verschlechterung der Oozyten bei. (Miller *et al.*, 2017).

## 6 Formen der Endometriose

Neben der Endometriose der Ovarien, die in etwa bei 40% der Fälle auftritt, gibt es zahlreiche andere Prädilektionsorte für diese Erkrankung (Woodward, 2001; Bastos *et al.*, 2017). Zum einen kann es sich um die Ausbreitung des Endometriumgewebe im Uterus selbst handeln und ist hierbei als Adenomyose bekannt. Zum anderen können sich die Endometriumzellen bis in die Bauchhöhle

(Mahmoud, Desai and Nezhat, 2015), den Darm oder die Blase verbreiten (Urbach *et al.*, 1996). Selten kommt es sogar zur Endometriose in der Lunge (Hasdemir, 2015) oder in den Augenlidern (Sharghi, Ramey and Rush, 2019). Das folgende Kapitel soll nun Aufschluss über die unterschiedlichen Formen der Endometriose geben und diese miteinander vergleichen. Beigefügt ist eine Abbildung zur Veranschaulichung der möglichen Manifestationen der Krankheit.

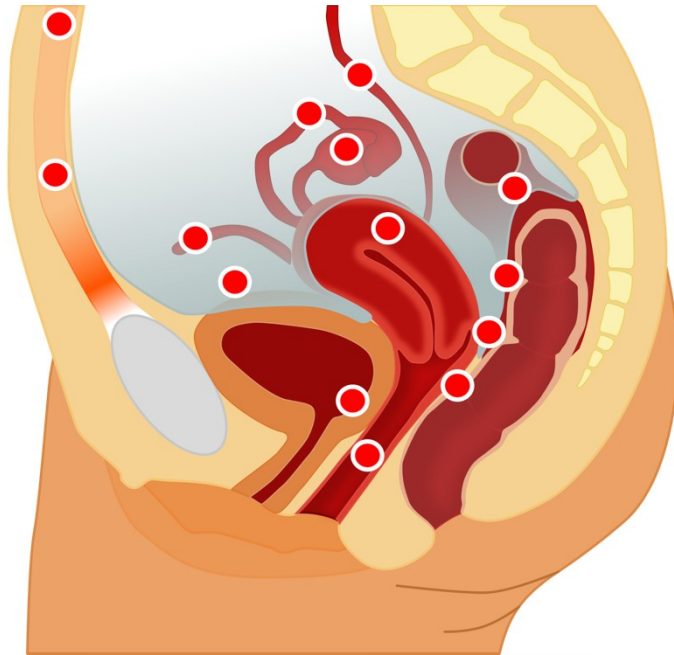


Abbildung 4. Mögliche Lokalisationen der Endometrioseläsionen.  
[https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/7/7c/Endometriosis\\_loc\\_ger.svg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/7/7c/Endometriosis_loc_ger.svg), 07.02.2020.

## 6.1 Adenomyose

Bis zu 60% aller Frauen leiden an Adenomyose. Der Großteil ist dabei zwischen 40 und 50 Jahre alt (Bird, 1972, Ferenczy, 1998). Bei der Adenomyose ist das „*Endometrium diffus in das Myometrium eingedrungen*“ (Weyerstahl 2007, S.206) und wird auch als *Endometriosis uteri interna* bezeichnet. Die Krankheit kann wiederum in eine interne bzw. intrinsische, weiter innen liegende und eine externe bzw. extrinsische Form unterteilt werden (Khan *et al.*, 2019). Die interne Adenomyose entsteht durch einen kontinuierlichen Befall, der vom Endometrium ausgeht und in die Muskelschichten bis zur Serosa durchdringen kann (Ueki, 1991). Hierbei wird angenommen, dass das endometriale Gewebe hinunter in das

Myometrium wächst oder die Basalis des Endometriums invaginiert wird (Ferenczy, 1998). Im Gegensatz zur externen Endometriose ist das Risiko für eine *Adenomyosis interna* durch die Dehnung des Uterus und die hierbei entstehenden Spalten im Gewebe erhöht, da dort das Endometrium einwachsen kann. Gründe hierfür können Schwangerschaften, Abtreibungen oder eine starke Regelblutung sein, die mit einem erhöhten Druck im Inneren des Uterus einhergehen (Ueki, 1991, Ueki 1981). Ein Risikofaktor beider Arten der Adenomyose ist der Gebrauch von Tamoxifen und Estradiol (Taylor *et al.*, 2014). Die externe Adenomyose kann jedoch durch eine metastasierende Endometrioselesion entstehen, die sich, nachdem sie in der Bauchhöhle angekommen ist, auf der Außenseite des Uterus ausbreitet (Khan *et al.*, 2019). Eine andere Theorie besagt, dass die externe Form der Adenomyose durch Metaplasie des Müllerschen Epithels entsteht (Ferenczy, 1998). Obwohl in einer Studie von Khan und KollegInnen kein auffälliger Unterschied in Alter, Schwangerschaften oder Symptomatik zwischen Frauen mit interner und externer Adenomyose auftrat, hatten die Teilnehmerinnen mit *Adenomyosis externa* häufiger das histologische Bild der tief infiltrierenden Endometriose. Außerdem war die externe Form mit einer stärkeren Fibrose und einer geringeren Anzahl an Stromazellen verbunden. Auch die Hormonrezeptoren waren unterschiedlich verteilt. Während bei der extrinsischen Form die Östrogen- und Progesteronrezeptoren im nahezu gleichen Verhältnis vorkamen, waren die Progesteronrezeptoren im intrinsischen Typ deutlich seltener vorhanden. Verglichen mit Patientinnen, die nur von tiefinfiltrierender Endometriose betroffen sind, haben Frauen, die zusätzlich an Adenomyose erkrankt sind, oft schwerere Regelschmerzen und -beschwerden (Khan *et al.*, 2019). Selten kann die Adenomyose zu einer spontanen Ruptur des Uterus führen (Posthumus and Donker, 2017). Obwohl die Adenomyose und die *Endometriose externa* in enger Beziehung zueinanderstehen, gibt es doch einige Unterschiede, die die Pathogenese, die Histologie und das klinische Erscheinungsbild betreffen. In 6-20% der Fälle leiden Frauen mit Adenomyose auch an externer Endometriose des Beckens (Ferenczy, 1998). Umgekehrt jedoch kann bei 90% der von externen Endometriose Betroffenen auch eine Adenomyose diagnostiziert werden (Kunz *et al.*, 2005). Zusammengefasst können beide Entitäten als „*Syndrom des dislozierten basalen Endometriums, (SDBE)*“ (Leyendecker und Kunz, 2005, S.289) beschrieben werden.

## **6.2 Endometriosis genitalis externa**

Endometriumsinseln kommen nicht nur innerhalb des Uterus, sondern auch in und auf den Eierstöcken oder den Eileitern vor. Dies wird auch als Endometriom bezeichnet. In 20-40% aller Fälle von Endometriose sind die Ovarien beteiligt (Woodward, 2001; Bastos *et al.*, 2017). Davon sind bei ungefähr jeder zweiten Frau beide Eierstöcke betroffen. Auffällig hierbei ist die Morphologie der Läsionen, da die Zysten bis zu 15cm groß werden können (Thomas, 1996) und wegen der dicken Wand plus dem darin liegenden degenerierten Blut auch „Schokoladenzysten“ genannt werden (Woodward, 2001; Bastos *et al.*, 2017). Der Inhalt enthält jedoch in bis zu 20% der Fälle auch solide Anteile, meist Klumpen des endometrialen Gewebes, die im Ultraschall mit einer malignen Entität verwechselt werden kann (Brown and Laing, 2010). Generell können Endometriome im Gegensatz zur Endometriose im Peritoneum oder den Lymphknoten leicht mittels Ultraschalls, vor allem durch Dopplersonographie, diagnostiziert werden (Bosch und Schoubroeck, 2018). Mithilfe eines transvaginalen Ultraschalls und einer farbcodierten Dopplersonographie kann die erhöhte Vaskularisation des Gewebes nachgewiesen werden (Alcázar *et al.*, 1997). Während die tief infiltrierende Endometriose hauptsächlich bei älteren Patientinnen diagnostiziert wird, ist der Befall der Ovarien zum Großteil bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen zu beobachten (Gordts *et al.*, 2017; Liu and Zhang, 2017). Hierbei ist die Frage der Fruchtbarkeit und des Kinderwunsches von besonderer Relevanz, da Endometriome in den Eierstöcken zur Fibrosierung führen können, was eine verminderte Follikelreserve und somit Infertilität zur Folge hat (Gordts, Puttemans and Gordts, 2015). Darum ist es von großer Bedeutung die Reserven der Ovarien, sprich die noch vorhandenen Oozyten, zu bestimmen. Hierzu werden einerseits die Antralfollikel während der Lutealphase mithilfe einer transvaginalen Ultraschalldiagnostik bestimmt. Andererseits kann auch das Anti-Müller-Hormon im Serum quantifiziert werden, das bei Frauen mit Endometriomen deutlich geringer ist. Auch die Anzahl der Oozyten ist bei Endometriose der Ovarien vermindert (Seyhan, 2015). Nach der Exzision der Endometriome wird ein weiterer Rückgang der Ovarienreserve festgestellt (Somigliana, Berlanda und Benaglia, 2012). Vor allem wenn beide Ovarien Endometriome aufweisen, ist eine Infertilität wahrscheinlich (Thomas,

1996). Ferner kann die Endometriose auch in den Eileitern vorliegen und auch hier eine Infertilität induzieren. Rund 90% der Patientinnen, die durch ein zusätzliches Ostium des Eileiters infertil sind, leiden auch an Endometriose (Zheng, Han und Guan, 2015). Des Weiteren kann es zu einer Verklumpung oder Phimose des Eileiters durch Endometriose kommen und auch diese Veränderungen erschweren die Befruchtung der Eizelle (Yablonski, Sarge und Wild, 1990; Pereira and Kligman, 2016).

### **6.3 Peritonealendometriose**

Die Endometriose des Peritoneums kann bei rund 44% der Frauen, die an Endometriose leiden, entdeckt werden. Die Endometrioseherde kommen fast ausschließlich im Becken vor und befinden sich in 80% der Fälle im Douglasraum (Mahmood und Templeton, 1991; Young *et al.*, 2013). Die Läsionen sind meist mikroskopisch kleine, oberflächliche Knötchen bzw. seltener Plaques, die am Mesothel des Peritoneums haften (Boyle und Mccluggage, 2009). Makroskopisch erscheinen sie im frühen Stadium in rötlicher Farbe, später als sogenannte Schwarzpulverläsionen und schließlich als weißliche, fibröse Narben (Stripling and Martin, 1988). Die Endometriose im Peritoneum entsteht wahrscheinlich durch eine retrograde Menstruation, bei der Endometriumzellen über die Tuben bis in die Bauchhöhle verschleppt werden (Sampson, 1925). Dort angekommen können sie sich an das Mesothel des Peritoneums anheften, wobei für diesen Vorgang das Mesothel durch die retrograde Menstruation wahrscheinlich eine Beschädigung aufweisen muss (Dunselman und Groothuis, 2001). Aus diesem Grund könnten Operationen im Bauchraum, wie beispielsweise Hysterektomien, ein erhöhtes Risiko für die Endometriose in der Bauchhöhle darstellen (Hadfield *et al.*, 1997; Young *et al.*, 2013). Außerdem führen die vermehrten Fibroblasten im Stroma zu einer Veränderung der Zellen des Mesothels in quadratische oder zylinderförmige Zellen (Ishimaru *et al.*, 2004). Des Weiteren erfolgt eine Invasion der Peritonealzellen, die unter anderem durch eine fehlende Adhäsion der bestehenden Mesothelzellen zu Stande kommen kann (Young *et al.*, 2013). Die Peritonealendometriose kann außerdem eine immunologische Reaktion und in weiterer Folge Granulombildungen hervorrufen (Boyle und Mccluggage, 2009). Bei

dieser Immunreaktion ist Interleukin 8 (IL-8) wesentlich beteiligt, das mit der Progression der Endometriose in Zusammenhang gebracht wird, da es die Invasion und Adhäsion an das Peritoneum fördert und gleichzeitig die Apoptose reduziert (Sikora, Aleksandra und Kondera-anasz, 2017). Ferner konnte der immunologischen Theorie zufolge eine geringere Toxizität der natürlichen Killerzellen in der Zellpopulation der Bauchhöhle gefunden werden (Oosterlynck, 1991; Young *et al.*, 2013). Viele betroffene Frauen haben zudem eine erhöhte Anzahl an Erythrozyten in der Peritonealflüssigkeit, die durch Defekte Hämoglobin freisetzen, wobei das somit freiwerdende Eisen vermindert abgebaut wird (Polak *et al.*, 2018). Die Entstehung der Peritonealendometriose wird in Abbildung 4 zur Veranschaulichung dargestellt.

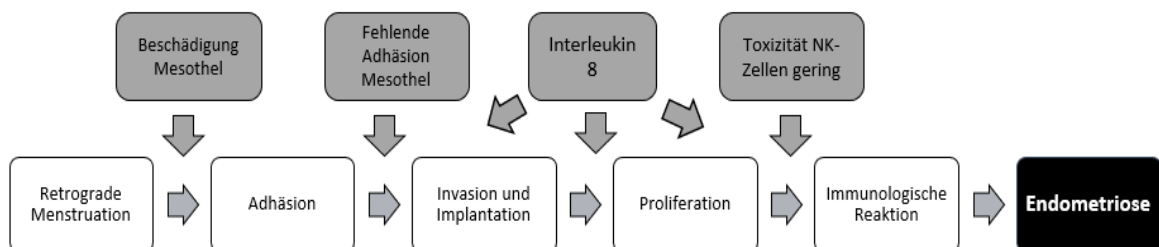


Abbildung 5. Entstehung der Peritonealendometriose. Modifiziert nach Sikora (2016, S.5)

## 6.4 Endometriose in seltenen Lokalisationen

Abgesehen von der Endometriose des Peritoneums kommt die Endometriose in extragenitalen Organen äußerst selten vor. Am häufigsten treten die Läsionen dabei im Gastrointestinal- oder Urogenitaltrakt auf. Bei 5% der Endometriosefälle werden Läsionen im Intestinum entdeckt (Prystowsky *et al.*, 1988; Urbach *et al.*, 1996). Hierbei sind vor allem das Rektum, das Sigmoid, der Appendix und das Zökum betroffen (Jerby *et al.*, 1999). Symptome dieser Form der Endometriose können rektale Schmerzen und Blutungen, sowie Obstipation sein. Bei schweren Verläufen muss ein Teil des Darms reseziert werden (Urbach *et al.*, 1996). Ferner können die Endometrioseherde auch in der Gallenblase (Iafraite *et al.*, 2013) oder der Leber (Fluegen *et al.*, 2013) auftreten. Diese können durch mechanischen

Druck von außen zur Cholestase und somit zu einem Ikterus führen. (Fluegen *et al.*, 2013). Auch im Thorax, wie im Perikard, der Pleura oder dem Zwerchfell können Endometriose Läsionen auftreten (Machairiotis *et al.*, 2013). Diese werden im Englischen als „*thoracic endometriosis syndrom*“, kurz TES, zusammengefasst (Davis and Goldberg, 2017, Suginami). In einigen Fällen wurde auch eine Invasion von Endometrioseherden in die Pleura und die Lunge beschrieben. Vermutlich gelangen die Endometriosezellen durch ein persistierendes *Foramen ovale* in den Lungenkreislauf (Hobbs and Bortnick, 1940). Hierbei kann es zu Entzündungsprozessen der Pleura kommen (Hasdemir, 2015) und in einem beschriebenen Fall sogar zu einer Lungendystrophie, die sich in weiterer Folge zu einem Pneumothorax entwickelte (Kienlen, 2018). Klinisch kann sich diese seltene Manifestation der Endometriose als Bluthusten während der Menses zeigen, welcher mit der Intensität der Regelblutung zu- bzw. abnimmt (Huang *et al.*, 2013). In einem Fall wurde ein Befall der Nasenschleimhaut mit Endometriose Herden beschrieben, die monatlich zu Nasenbluten führten (Laghzaoui, 2001). In einigen Fällen kann ein klarzelliges Karzinom, das von Endometrioseherden ausgeht, in Kaiserschnitt- bzw. Operationsnarben gefunden werden, da eine Manipulation des Bauchraumes in Form einer Operation zu Entartungen führen kann. Deshalb sind eine gewissenhafte Anamnese und Nachkontrollen essenziell (Ferrandina *et al.*, 2016). Studien zeigten, dass 70% der kutanen Endometriosefälle auf eine Operation im Bauchraum zurückzuführen sind (Cameron, Westwell and Subramanian, 2015). Weitere außergewöhnliche Lokalisationen der Endometrioseläsionen sind die Muskeln, wie beispielsweise die Glutealmuskulatur (Guida and Greco, 2009; Machairiotis *et al.*, 2013) oder die Augenlider (Sharghi, Ramey and Rush, 2019). Alles in allem manifestiert sich die Endometriose sehr selten in Organen wie Lunge, Muskeln oder Nase, jedoch sind gerade diese Lokalisationen ein Hinweis dafür, dass sich die Endometriose über lymphatische oder vaskuläre Systeme ausbreiten könnte (Sampson, 1925; Davis and Goldberg, 2017).

## **6.5 Müllerianose und Endosalpingiose**

Die Müllerianose und die Endosalpingiose sind zwar selbst keine Formen der Endometriose, jedoch ist die Entstehung dieser Krankheiten sehr ähnlich. Außerdem stehen sowohl die Müllerianose als auch die Endosalpingiose mit der Endometriose in Zusammenhang. Die Müllerianose wird als organische Läsion angesehen, die ein in der Embryonalentwicklung falsch angelegtes Müller'sches Gewebe darstellt. Diese Läsion kann Gewebe des Endometriums, des Endozervix oder des Endosalpinx beinhalten. Die zwei Entitäten Müllerianose und Endometriose werden jedoch klar differenziert. Die Endometriose unterscheidet sich im Aussehen, in der Krankheitsentstehung und der -dynamik. Während die Endometriose aus dem Uterus hervorgeht und andere Organe invasiv bewächst, ist das Endometriumgewebe der Müllerianose nur eine Anlage am falschen Ort (Batt *et al.*, 2007). Die Endosalpingiose hingegen beschreibt ausschließlich das Auftreten von Gewebe des Endosalpinx und dieses kann beispielsweise in der Harnblase gefunden werden. Klinisch kann sich diese Erkrankung durch eine Makrohämaturie zeigen (Gilbert *et al.*, 2018). Eine weitere beschriebene Lokalisation der Endosalpingiose ist der Blinddarm. Da manche Betroffene über Schmerzen im unteren rechten Quadranten des Bauches klagen, wird die Krankheit öfter mit einer Blinddarmentzündung verwechselt. Durch die Zysten, die im MRT sichtbar sind, kann es auch als Tumor verkannt werden. Histologisch zeigt sich die Endosalpingiose in Form von Drüsen und Stroma mit reichlich Bindegewebe und Immunzellen. Die zystischen Ausweitungen sind mit einem einreihigen Epithel des Eileitergewebes umgeben (Tudor *et al.*, 2019).

## **6.6 Leiomyomatose**

Auch die Leiomyomatose soll aufgrund des gehäuft gemeinsamen Auftretens dieser Krankheit mit der Endometriose in diesem Kapitel kurz erwähnt werden. Leiomyome sind „*gutartige mesenchymale Tumoren der glatten Muskulatur*“ (Weyerstahl 2013, S.248) und ungefähr jede fünfte Frau ist von ihnen betroffen. Der Großteil der Leiomyome ist im *Korpus uteri* lokalisiert (Thomas, 1996). Sie sind meist asymptomatisch, können aber auch zu einer verstärkten oder andauernden

Regelblutung führen. Wenn die Myome jedoch zu schnell wachsen, können sie durch mangelnde Sauerstoffzufuhr absterben, was zu starken Schmerzen führen kann (Weyerstahl 2013). Ähnlich der Endometriose können Leiomyome metastasieren und in seltenen Fällen extraterin, beispielsweise in der Lunge, auftreten. Die benignen Metastasen präsentieren sich optisch als Knoten und können leicht mit einer Neoplasie verwechselt werden (Mahmoud, Desai and Nezhat, 2015). In der Entstehung können operative Eingriffe, wie Myomektomien oder ovarielle Zystektomien, sowie die Einnahmen von oralen Kontrazeptiva eine Rolle spielen (Lee and Noh, 2015). Sowohl Lee und Noh als auch Mahmoud, Desai und Nezhat beschreiben in ihren Fallberichten eine Assoziation der Endometriose mit der Leiomyomatose. Einerseits wird von einer 46-jährigen Frau berichtet, die nach einer Hysterektomie an einem Endometriosebefall eines paraaortalen Lymphknotens litt. Gleichzeitig wurden bei der Patientin zahlreiche Leiomyome im Becken, der Harnblase und der Lunge entdeckt (Mahmoud, Desai and Nezhat, 2015). Andererseits wurde 2015 ein Fall einer 31-jährigen Asiatin beschrieben, die an peritonealen Leiomyomen, aber auch an Endometrioseherden im Appendix erkrankt war (Lee and Noh, 2015).

## **6.7 Resümee**

Verglichen mit der Endometriose im lymphatischen System kommen die Adenomyose, die Endometriose in den Ovarien und im Peritoneum deutlich häufiger vor. Die häufigsten Lokalisationen der Endometriose sind absteigend gelistet: die Ovarien, das oberflächliche Peritoneum, der Douglasraum und die Ligamente (Fuentes *et al.*, 2014). Auf die Endometriose in lymphatischen Systemen wird wegen der geringen Häufung in der Literatur selten eingegangen. Auch die Pathogenese wird durch unterschiedliche Theorien beschrieben. Während die Adenomyose durch Einwachsen und Invagination entsteht (Ferenczy, 1998), wird die Endometriose in Ovarien und Peritoneum eher durch die retrograde Menstruation und anschließende Implantation erklärt (Sampson, 1925). Im Gegensatz hierzu ist die Endometriose in den Lymphknoten beziehungsweise in den Lymphgefäßen durch eine lymphatische Metastasierung begründet. Diese findet auch bei malignen Erkrankungen statt (Noël *et al.*, 2008), weswegen im

nächsten Kapitel ein Vergleich der Endometriose und der Krebserkrankung gemacht wird.

## **7 Vergleich Endometriose und maligne Erkrankungen**

Die Endometriose im lymphatischen System hat viele Ähnlichkeiten zu einer Krebserkrankung. Einerseits kann sie sich lokal ausbreiten und auch in Lymph- oder Blutgefäße eindringen und somit verschleppt werden. Beweisend hierfür sind die Antikörper D2-40 des Lymphgefäßendotheliums. Diese wurden sowohl bei Invasionen des Lymph- bzw. vaskulären Systems im Falle von Krebs als auch bei Endometriose entdeckt (Noël *et al.*, 2008). Andererseits scheint die Endometriose auch gegen den gezielten Zelltod, die Apoptose, immun zu sein. Es wurden bereits einige Mutationen, wie ARID1A oder KRAS, in Endometriosezellen gefunden, die den Mutationen von Tumorzellen glichen (Anglesio, Papadopoulos and Ayhan, 2017). Auch Painter und Arbeitsgruppe konnte einen genetischen Zusammenhang feststellen, indem sie die SNPs der zwei Krankheiten miteinander verglich. Hier spielt besonders das SNP rs2475335 auf Chromosom 9p23 eine Schlüsselrolle (Painter *et al.*, 2018). Eine wichtige Gemeinsamkeit der zwei Entitäten ist, dass beide vom Immunsystem unerkannt bleiben und deshalb nicht in den Anfangsstadien bekämpft werden und die Größenzunahme fortschreiten kann (Ahn *et al.*, 2015). Andererseits verursachen sowohl die Endometriose als auch die Krebserkrankung eine chronische Entzündung (Wei, William and Bulun, 2011). Bedeutende Unterschiede der zwei Entitäten sind jedoch, dass die Endometriose keine Kachexie bewirkt und selbst nicht tödlich ist (Swiersz, 1925). Außerdem zeigen Endometriosezellen keine Kernatypien, gesteigerte Mitosen oder Veränderung des Kern-Zellplasma-Verhältnisses (Barrier *et al.*, 2007; Mechsner *et al.*, 2010). So haben Krebserkrankungen nicht nur viele Gemeinsamkeiten mit der Endometriose, sondern können sie auch aus dieser entstehen.

## **7.1 Maligne Erkrankungen durch Endometriose**

In weniger als einem Prozent der Fälle kann die Endometriose zu einer malignen Erkrankung entarten (Wei, William and Bulun, 2011; Anglesio, Papadopoulos and Ayhan, 2017). Meistens sind dies Karzinome, seltener können sich die Endometrioseläsionen zu Sarkomen oder Müller-Misch-Tumoren entwickeln (Yantiss, Clement and Young, 2000). Etwa 80% der mit Endometriose in Verbindung stehenden Karzinome werden in den Ovarien gefunden (Heaps, 1990; Jones *et al.*, 2002). Umgekehrt erfolgt eine maligne Entartung in 0,3-0,8% bei vorhandenen Endometriomen (Thomas, 1996). Im Speziellen können an dieser Stelle das endometroide und das klarzellige Ovarialkarzinom genannt werden (Somigliana *et al.*, 2006). Sampson beschrieb erstmals 1925 die Assoziation der Ovarialkarzinome mit Endometriose und nannte hierfür drei Voraussetzungen: 1. das Karzinom und die Endometrioseläsion müssen im selben Ovar auftreten, 2. das Gewebe muss charakteristische epitheliale Drüsen besitzen und von endometrialem Stroma umgeben sein und 3. die Ovarien dürfen keine Metastasen einer zweiten Neoplasie besitzen (Sampson, 1925; Leiserowitz *et al.*, 2003). Die mit der Endometriose vergesellschafteten Ovarialkarzinome haben eine höhere Heilungswahrscheinlichkeit und sind öfter bei jüngeren Patientinnen zu finden (Swiersz, 1925). Generell sind die meisten mit Endometriose assoziierten Karzinome gut differenziert und metastasieren äußerst selten (Leiserowitz *et al.*, 2003). Die bevorzugten extraovariellen Lokalisationen sind der rectovaginale Raum, das Rektum und das Sigmoid (Heaps, 1990; Ulrich and Richter, 2003). Hierbei können endometroide Adenokarzinome des Darms entstehen. In einer Studie von Yantiss wurden Karzinome des Colons von Frauen mit Endometriose näher beschrieben. Histologisch wurden hierbei endometriale Drüsen gefunden und die Endometrioseläsionen waren entweder direkt im Karzinombereich oder in unmittelbarer Nähe lokalisiert. Die Endometrioseherde betrafen zudem vor allem die Serosa und Subserosa des Darms und wurden somit endoskopisch nicht gesehen (Yantiss, Clement and Young, 2000). In manchen Fällen kann die Endometriose des Darms klinisch und sogar in der Bildgebung maligne Entartung und chronisch entzündliche Darmerkrankungen, wie Morbus Crohn, imitieren, weswegen immer an die Differentialdiagnose Endometriose gedacht werden sollte (Dong, Ngu and Wake, 2015). Hobbs und KollegInnen nahmen 1940 bereits an,

dass Lungentumoren auf Endometrioseherde der Lunge zurückzuführen sein könnten (Hobbs and Bortnick, 1940). Bedeutende Risikofaktoren für die Entstehung von Krebs bei Patientinnen mit Endometriose sind Adipositas sowie eine längere Einnahme von Tamoxifen (McCluggage *et al.*, 2000) und Östrogenpräparaten, wobei diese vor allem Malignitäten außerhalb der Ovarien hervorzurufen scheinen (Leiserowitz *et al.*, 2003). In einer Studie von Leiserowitz wurden 27 Frauen mit einer Krebserkrankung, die mit Endometriose in Verbindung zu bringen war, untersucht. Hierbei waren die Karzinome in den Ovarien, der Vagina, dem Eileiter, dem Mesosalpinx, im Becken, im Darm und im Parametrium zu finden. Zwei der Patientinnen hatten Metastasen in der Pleura. Während andere maligne Ausbreitungen in den Ovarien meist durch Chemotherapie behandelt worden waren, wurden für extraovariale, endometriose-assoziierte Karzinome vorwiegend Radiotherapien eingesetzt (Leiserowitz *et al.*, 2003). Insgesamt könnte Endometriose auch das Risiko für andere Krebserkrankungen, wie Brustkrebs, Non-Hodgkin-Lymphomen oder sogar Melanomen, erhöhen (Swiersz, 1925). Matalliotakis und Arbeitsgruppe beschrieben bei 4 von 860 Frauen mit Endometriose ein follikuläres Non-Hodgkin Lymphom (Matalliotakis, 2017). In den nächsten Kapiteln sollen nun die einzelnen Schritte zur Krebsentstehung, im Vergleich zur Entstehung der Endometriose, näher beleuchtet werden. Hierbei stehen deren rasantes Wachstum, die Gefäßneubildung und der Verlust des Gewebezusammenhaltes im Vordergrund.

## **7.2 Krankheitsentstehung und -wachstum**

Während einer Krebserkrankung durchlaufen Zellen viele Stadien bevor sie beginnen zu metastasieren. Zunächst verändern sich normale Körperzellen und mutieren unter Ausschaltung des Immunsystems (Langley and Fidler, 2007). Die Tumormasse wächst und führt zu einer verstärkten Angiogenese, um eine ausreichende Nährstoffversorgung zu gewährleisten. Nicht nur benachbartes Gewebe wird besiedelt, sondern in weiterer Folge auch Lymph- und Blutgefäße. Die verschleppten Zellen bleiben in den Kapillaren liegen und beginnen wiederum zu wachsen, bis sie das Parenchym neuer Organe infiltrieren (Langley and Fidler, 2007). Auch bei der Endometriose könnten sehr ähnliche Mechanismen dazu

führen, dass die Krankheit voranschreitet und die Läsionen wachsen. Beispielsweise kommt das Protein BAF250a in vielen Fällen der Endometriose reduziert vor. Dieser Verlust ist assoziiert mit einer Mutation des Tumorsuppressorgens ARID1A, das auch in frühen Tumorstadien vorkommt und somit Endometriose mit einer malignen Erkrankung in Zusammenhang stellt. Dieser teilweise oder klonale Verlust des BAF250a wurde in einer Studie von Borrelli und KollegInnen gezeigt. Hierbei war bei rund 40% der Patientinnen mit Lymphknotenbefall der Endometriose ein Verlust dieses Proteins erkennbar, wobei der Verlust bei Frauen ohne hormonelle Medikation stärker war. Es wurde jedoch kein Zusammenhang zwischen dem Verlust und der Zyklusphase oder dem Stadium der Erkrankung gefunden. Dieser Verlust könnte der erste Schritt zur Entstehung der Endometriose, aber auch von Tumorerkrankungen sein (Borrelli *et al.*, 2016). Sowohl bei dem Krankheitsbild der Endometriose als auch bei Krebserkrankungen ist das rasante Wachstum ein wesentliches Problem. Neueste Forschungsergebnisse veranschaulichen, dass Tumorstammzellen für die Entstehung der Endometriose verantwortlich sind (Masuda *et al.*, 2015; Lin *et al.*, 2019). Das dadurch getriggerte Wachstum der Mesenchymalzellen der ovariellen Endometriose soll vor allem durch  $17\beta$ -Estradiol entstehen (Lin *et al.*, 2019). Bei den uterinen Endometriumzellen konnte auch eine gesteigerte Zellproliferation durch eine geringe Dosis von N-Arachidonoyl Dopamin (AA-DA) entdeckt werden, die jedoch in den Endometrioseläsionen ausblieb. Eine höhere Dosis ab  $1\ \mu\text{M}$  von AA-DA wirkte aber bereits zelltötend (Ashba *et al.*, 2019). Ein weiterer Grund des progressiven Wachstums der endometrialen Mesenchymzellen und der Entstehung von Endometrioseinseln könnte oxidativer Stress und das Fehlen von Antioxidantien, wie zum Beispiel Vitamin E Succinate oder N-Acetylcystein, sein (Foyouzi *et al.*, 2004).

### **7.3 Angiogenese**

Da der Uterus ein sehr gefäßreiches Organ ist, erfahren sich davon ablösenden Endometrioseläsionen einen Sauerstoffmangel. Obwohl die Herde an den neuen Lokalisationen, wie dem Peritoneum oder den Ovarien in neue Gefäße einwachsen können, wird primär dennoch eine Gefäßneubildung angestrebt (Wu,

Hsiao and Tsai, 2019). Endometrioseläsionen signalisieren einen hypoxischen Zustand, indem sie Hypoxie-Faktoren wie Matrix- Metalloproteasen (MMP) freisetzen, was wiederum die Angiogenese anregt. VEGF, das eine wesentliche Rolle in der Entstehung von Blut, sowie neuer Blut- und Lymphgefäße spielt, wird bei Endometriose vermehrt exprimiert (Greene *et al.*, 2017). Vor allem die Lymphangiogenese wird durch die Faktoren VEGF-C und VEGF-D stimuliert (Rogers, Donoghue and Girling, 2008). Ein anderer Grund hierfür könnte sein, dass der Körper Endometrioseläsionen nicht als körpereigenes Gewebe bewertet, sondern vielmehr die Blutung als Verletzung wahrnimmt. Um diese zu heilen, wird das Gebiet gut vaskularisiert. VEGF wird bei Betroffenen vermehrt in der Peritonealflüssigkeit gefunden, besonders in der Region der Endometrioseinseln (Greene *et al.*, 2017). Vor allem VEGFR2 soll sowohl bei Endometriose als auch bei malignen Tumoren vermehrt exprimiert werden. Außerdem wird auch das Protein Angiogenin vermehrt in der Peritonealflüssigkeit gemessen und verschiedene Wachstumsfaktoren, wie unter anderem VEGF, anregt (Suzumori, Zhao and Suzumori, 2004). Andererseits konnte jedoch von Kim und KollegInnen in einer Studie eine Verminderung des Angiogenin bei Frauen mit weit fortgeschrittener Endometriose gefunden werden. Dies wurde als Grund für die fehlende Einpflanzung der Eizelle und daraus folgende Infertilität interpretiert (Kim *et al.*, 2008). Hierfür ist unter anderem das Immunsystem verantwortlich, da dendritische Zellen und andere immunologische Vorgänge die Angiogenese fördern (Fainaru *et al.*, 2020). Ahn und KollegInnen erklären dies wie folgt: Das im Körper vermehrte Östrogen regt Makrophagen dazu an, VEGF zu produzieren (Ahn *et al.*, 2015), wodurch auch die Blutneubildung angeregt wird und es zu einer Vermehrung der Gefäße in den Endometrioseläsionen kommt. Dies konnte bereits von der Arbeitsgruppe von Bacci am Tiermodell gezeigt werden (Bacci *et al.*, 2009), wie bereits in Kapitel 5 beschrieben. Außerdem wird auch die Bildung von neuen Gefäßen bewerkstelligt, indem endotheliale Progenitorzellen (EPC) durch den „stromal cell-derived factor 1“ (SDF1) im Knochenmark angeregt werden. Diese Gefäßneubildung trägt zusätzlich zur erhöhten Vaskularisation der Herde bei. Immunologisch gesehen werden nicht nur Makrophagen aktiviert, sondern auch neutrophile Granulozyten. Außerdem wird die Toxizität der natürlichen Killerzellen negativ beeinflusst. Das vermehrte Östrogen führt zudem zu einer Ausschüttung zahlreicher Zytokine, wie dem Tumornekrosefaktor und

Interleukinen. All diese Aspekte tragen zu einer Hypervaskularisation und dem Fortschreiten der Erkrankung bei (Ahn *et al.*, 2015). In Abbildung 6 wird der Vorgang nochmals dargestellt.

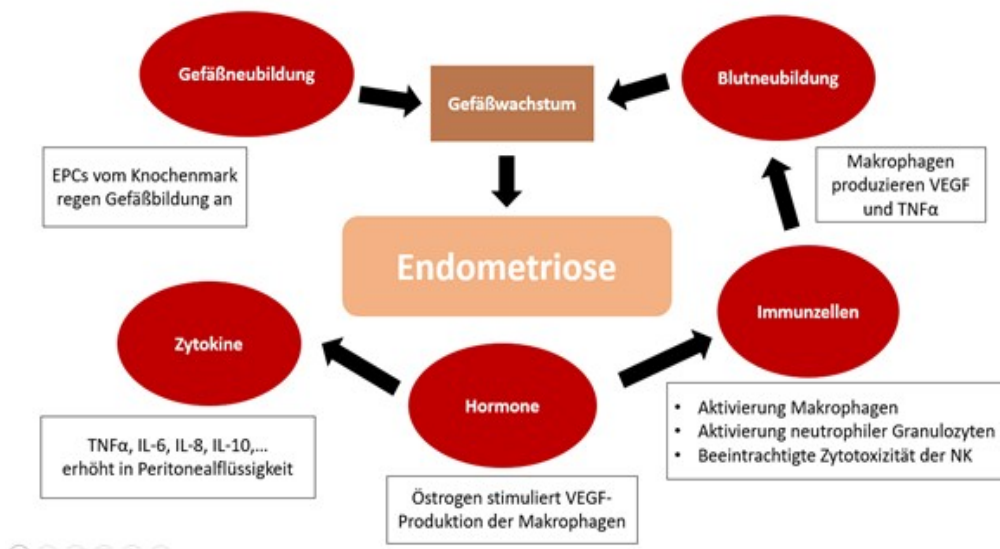


Abbildung 6. Immunologische Reaktion und Entstehung der Endometriose. Modifiziert nach Ahn *et al.* (2015, S.5)

## 7.4 Zelladhäsion

Ein wesentliches Merkmal der lymphatisch verbreiteten Endometriose ist die Verminderung des E-Cadherins, ein Adhäsionsprotein codiert auf dem Gen CDH1, welches die Zell-Zell-Adhäsion vermittelt (Li, 2017). Die Down-Regulation des E-Cadherins wird mit einer Methylierung des CDH1 Gens in Verbindung gebracht (Li, 2017). In zahlreichen Studien wurde beobachtet, dass die Expression von E-Cadherin bzw. dem im Skelettmuskel vorkommenden N-Cadherin in den einzelnen Zellen der Endometriose in Lymphknoten deutlich geringer ist als in primären Endometrioseherden (Mechsner *et al.*, 2010). Bei einer ausgeprägten Form der Endometriose im Sentinel Lymphknoten der *Pelvis* kommt es jedoch zu einer Reexpression des E-Cadherins (Notscheid, 2013). Auch in der Krebsentstehung und -progression spielt E-Cadherin eine bedeutende Rolle. Während Zellen normalerweise aufhören zu wachsen sobald sie mit Nachbarzellen in Verbindung kommen, können Krebszellen durch den Verlust des E-Cadherins weiterwachsen

(Kourtidis *et al.*, 2018). Außerdem spielt das Membranprotein CD44 eine Schlüsselrolle, wenn es um die fehlende Zelladhäsion der Endometrioseläsionen geht. CD44 ist ein transmembranöses Glykoprotein der Gruppe der Hyaladherine, das für Zell-Zell-Interaktionen bzw. für Interaktionen der Zelle mit der extrazellulären Matrix verantwortlich ist. Hierzu bindet CD44 vor allem Hyaluronsäure. Neben dem Standard-Glykoprotein CD44s sind auch die Isoformen CD44v6, CD44v3 und CD44v8-10 bekannt. Im Falle von Ovarial- oder Magenkrebs hilft CD44 den Krebszellen am Mesothel zu haften (Griffith., 2010). Während CD44 sowohl in der primären Endometriose als auch in den Lymphozyten der befallenen Lymphknoten gleich stark exprimiert wird, wird CDv66 wesentlich geringer von Lymphozyten als von isolierten endometrialen Zellen exprimiert. Laut Genanalyse von Notscheid war ein niedrigeres Level an CD44 in primären Endometriosezellen verglichen mit dem Spiegel der Lymphozyten zu finden (Notscheid, 2013). Des Weiteren sind höhere Level an CD44s im Endometrium von Frauen, die an Endometriose leiden, charakteristisch. In der Proliferationsphase des weiblichen Zyklus wird eine Erhöhung des CD44 in Epithelialzellen und in der Sekretionsphase in den Stromazellen beschrieben (Bürkle *et al.*, 2013). Griffith fand eine höhere Adhärenz der Endothelial-, sowie der Stromazellen des Endometriums an den peritonealen Mesothelialzellen von Frauen mit Endometriose. Obwohl keine eigene Isoform des CD44 von Frauen, die an Endometriose erkrankt sind, gefunden wurde, haben diese Frauen eine bestimmte Kombination und erhöhte Level der Isoformen CDv6-9 (Griffith, 2010). Ferner ist CD10<sup>+</sup>, ein Marker für Dezidualisierung. Dieser wird im Falle der Endometriose von Progesteron stimuliert und führt zu einer Inhibierung des CD44. Anscheinend führt die Wirkung des CD10<sup>+</sup> zu einer Dezidualisierung der Stromazellen des Endometriums, jedoch ist die Aufgabe dieses Membranproteins noch nicht vollständig geklärt (Iwase *et al.*, 2014). In einer Studie mit Primaten wurden die CD10<sup>+</sup> Level der herausgenommenen Lymphknoten untersucht. Diese waren in den Lymphknoten der Primaten mit Endometriose deutlich erhöht (Hey-Cunningham *et al.*, 2011). Aguiar Gomes und De Moraes Bonoche konnten in einer Studie eine erhöhte Expression des Gens GNB2L1, auch bekannt als RACK1, in den Endometrioseläsionen erkennen. Dieses Gen hat unter anderem die Aufgaben der Adhäsion sowie Migration und ist auch im Ovarialkarzinom erhöht (Aguiar Gomes and De Moraes Bonoche, 2018).

## 8 Diskussion

In dieser Arbeit wird gezeigt, dass das lymphatische System als Mediator von Immunmechanismen und als Transportmittel für Zellen des Endometriums einen wesentlichen Einfluss auf die Entstehung und Progression der Endometriose hat. Bereits in den 1920ern wurde das Fortschreiten der Erkrankung durch das lymphatische System von Sampson beschrieben und bis heute konnte diese Theorie nicht widerlegt werden (Sampson, 1925). Das gehäufte Vorkommen von Endometrioseläsionen in Lymphknoten und Lymphgefäßen, sowie der charakteristische Lymphfluss vom Myometrium in die Ovarien (Ueki, 1991) ist ein offensichtliches Indiz für die Berechtigung dieser Theorie. Hierbei wurden die Läsionen vor allem auch im Sentinel Lymphknoten der Frauen entdeckt (Aburustum, 2014), der, wie im Falle einer Krebserkrankung, einen wichtigen diagnostischen und therapeutischen Wert haben könnte. Jedoch gibt es nur sehr wenige Beschreibungen dieses Wächterlymphknotens bei Frauen mit Endometriose. In diesem Gebiet wären weitere Forschungen notwendig, die an die Untersuchungen der Sentinel Lymphknoten bei Malignitäten anknüpfen. Auch die in den Lymphknoten herangereiften Lymphozyten zeigten deutliche Veränderungen beim Krankheitsbild der Endometriose. Im Falle der B-Lymphozyten wurden vermehrt Antikörper gegen das Endometrium gefunden und generell wurden Subpopulationen der B-Lymphozyten und Plasmazellen in Nähe der Läsion vermehrt gemessen (Odukoya, Bansal and Wilson, 1996). Bei den T-Lymphozyten hingegen scheinen vor allem die regulatorischen T-Zellen in die Pathogenese der Krankheit involviert zu sein und können in weiterer Folge, nach dem Model von Parkin und Fazleabas, sogar zur Unfruchtbarkeit führen (Parkin and Fazleabas, 2015). Vor allem das Verhältnis der Lymphozyten zu anderen Blutparametern könnte in Zukunft einen wichtigen Stellenwert als Prädiktor der Endometriose haben und sollte auf jeden Fall weiter erforscht werden (Turgut *et al.*, 2019). Einen weiteren wichtigen Marker scheinen die uterinen NK-Zellen darzustellen, die im Falle der Unfruchtbarkeit in verminderter Anzahl vorkommen (Glover *et al.*, 2018). Die herabgesetzte Toxizität der natürlichen Killerzellen, die im Rahmen der Endometriose entsteht, könnte in Zukunft durch Helixor A wieder hergestellt werden (Jeung *et al.*, 2015). Auch die durch die Makrophagen angekurbelte Angiogenese und die dendritischen Zellen tragen einen bedeutenden

Teil zur Entstehung der Endometriose bei. Aus diesen Gründen schließt die lymphatische Theorie die immunologische Theorie keineswegs aus, sondern unterstützt diese vielmehr. Wenn nun die verschiedenen Formen der Endometriose und damit assoziierte Veränderungen des Uterus betrachtet werden, wird festgestellt, dass die Adenomyose oder die Endometriose in den Ovarien deutlich häufiger vorkommt als Endometriose in den Lymphknoten oder Lokalisationen außerhalb der Bauchhöhle. Doch gerade die Läsionen der Lunge oder der Leber sind ein klarer Beweis dafür, dass die Zellen des Endometriums über die Gefäße verschleppt werden und so einer Krebserkrankung ähneln. Die Verbindung der Endometriose zu malignen Entitäten wird auch klar, wenn beachtet wird, dass Endometrioseläsionen entarten können bzw. die Läsionen oftmals mit Malignitäten verwechselt werden (Thomas, 1996). In einer Studie von Chen wird Endometriose durch das Immunsystem mit Karzinomen der Ovarien in Verbindung gesetzt, da das Immunsystem für entzündliche Prozesse sowie eine herabgesetzte Blutgerinnung verantwortlich ist und diese Mechanismen in beiden Krankheitsbildern zu finden sind (Chen *et al.*, 2019). Durch die große Ähnlichkeit der zwei Entitäten könnte die oftmals unbeachtete Endometriose von der boomenden Krebsforschung in Zukunft vielleicht profitieren. Nichtsdestotrotz ergaben sich einige Limitationen in der Verfassung dieser Diplomarbeit, da die Endometriose und im Wesentlichen die Endometriose im Zusammenhang mit dem lymphatischen System ein noch nicht vollständig erforschtes Thema ist. Zu manchen Fragestellungen gibt es nur begrenzt Literatur und einige der verwendeten Studien wurden nur mit einer geringen Teilnehmerzahl durchgeführt, da invasive Verfahren aus ethischen Gründen nicht ohne Indikation durchgeführt werden. Obwohl es einige Untersuchungen an Tieren, vorwiegend mit Maus- oder Primatenmodellen gibt, stellt sich die Frage, ob diese Ergebnisse auch auf die Endometrioseerkrankung des Menschen übertragbar sind. Andererseits gibt es zahlreiche neue Studien über den Einfluss des Immunsystems, der T<sub>Reg</sub>S und möglicher Serummarker für die Erkennung der Endometriose, jedoch stehen die Forscher und Forscherinnen hierbei noch am Anfang. Alles in allem wurden aber die aussagekräftigsten und neuesten Publikationen für diese Arbeit herangezogen.

## 9 Conclusio

Zusammenfassend ist zu sagen, dass das lymphatische System eine wichtige Rolle in der Entstehung der Endometriose spielt und es zahlreiche Beweise für die Versprengungstheorie gibt. Jedoch kann das lymphatische System nicht alle Lokalisationen der Läsionen und Krankheitsverläufe erklären, weswegen auch andere Entstehungstheorien berücksichtigt werden sollten und vor allem das Zusammenspiel des lymphatischen Systems mit dem Immunsystem nicht außer Acht gelassen werden darf. Die Endometriose ist eine ernstzunehmende und häufige Erkrankung und erst wenn der Ursprung und die Pathomechanismen vollständig geklärt sind, kann eine erfolgreiche Therapie gefunden werden. Dieses Thema benötigt noch viel Forschung, um die Krankheit besser zu verstehen und in Zukunft eine adäquate Diagnostik, mittels Serummarker, sowie Therapie zu entwickeln.

## 10 Literaturverzeichnis

- Abrao, M. S. *et al.* (2006) 'Deeply infiltrating endometriosis affecting the rectum and lymph nodes', *Fertility and Sterility*, 86(3), pp. 543–547. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.02.102.
- Abu-rustum, N. R. (2014) 'Sentinel Lymph Node Mapping for Endometrial Cancer : A Modern Approach to Surgical Staging', 12(2), pp. 288–297.
- Aguiar Gomes, V. and De Moraes Bonoche, C. (2018) 'The Apoptotic , Angiogenic and Cell Proliferation Genes CD63 , S100A6 e GNB2L1 are Altered in Patients with Endometriosis Os genes apoptóticos , angiogênicos e de proliferação celular CD63 , S100A6 e GNB2L1 estão alterados em', pp. 606–613.
- Ahn, S. H. *et al.* (2015) 'Pathophysiology and Immune Dysfunction in Endometriosis'. Hindawi Publishing Corporation, 2015. pp.1-12. doi: 10.1155/2015/795976.
- Alcázar, J. *et al.* (1997) 'The role of transvaginal ultrasonography combined with color velocity imaging and pulsed Doppler in the diagnosis of endometrioma', 67(3), pp. 487–491.
- Anderhuber, F., Pera, F. and Streicher, J. (2012) *Waldeyer- Anatomie des Menschen*.
- Anglesio, M., Papadopoulos, N. and Ayhan, A. (2017) 'Cancer-Associated Mutations in Endometriosis without Cancer', *New England Journal*, 376(19), pp. 1835–1848. doi: 10.1056/NEJMoa1614814.Cancer-Associated.
- As-Sanie S., Kim J., S.-W. T. (2016) 'Functional connectivity is associated with altered brain chemistry in women with endometriosis-associated chronic pelvic pain', 17(1), pp. 1–13. doi: 10.1016/j.jpain.2015.09.008.Functional.
- Ashba, A. M. *et al.* (2019) 'Selective Action of N-Arachidonoyl Dopamine on Viability and Proliferation of Stromal Cells from Eutopic and Ectopic Endometrium', 167(1), pp. 5–7. doi: 10.1007/s10517-019-04456-6.
- ASRM (1997) 'Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996 American', 67(5), pp. 817–821.
- Attia, G. R. *et al.* (2000) 'Progesterone Receptor Isoform A But Not B Is Expressed in Endometriosis \*', 85(8). pp. 2897-2902
- Bacci, M. *et al.* (2009) 'Macrophages Are Alternatively Activated in Patients with Endometriosis and Required for Growth and Vascularization of Lesions in a Mouse Model of Disease', *The American Journal of Pathology*. American Society for Investigative Pathology, 175(2), pp. 547–556. doi: 10.2353/ajpath.2009.081011.

Bae, Y. C. *et al.* (2020) 'Adequacy of sentinel lymph node biopsy in malignant melanoma of the trunk and extremities : Clinical observations regarding prognosis Original Article'. pp. 42-48

Barrier, B. F. *et al.* (2007) 'Endometriosis involving the ileocaecal junction with regional lymph node involvement in the baboon — striking pathological finding identical between the human and the baboon : A Case Report', 22(1), pp. 272–274. doi: 10.1093/humrep/del352.

Bastos, B. B. *et al.* (2017) 'Chocolate cyst with ground glass appearance in endometriomas', *Abdominal Radiology*. Springer US, 42(12), pp. 2957–2958. doi: 10.1007/s00261-017-1223-3.

Batt, R. E. *et al.* (2007) 'Histology and', pp. 1161–1166. doi: 10.14670/HH-22.1161.

Behrends, J., Bischofberger, J. and Deutzmann, R. (2016) *Physiologie*.

Bellelis, P., Barbeiro, F. and Gueuvoghlanian-silva, Y. (2019) 'Interleukin-15 and Interleukin-7 are the Major Cytokines to Maintain Endometriosis', pp. 435–444. doi: 10.1159/000496607.

Berbic, M. and Fraser, I. S. (2011) 'Regulatory T cells and other leukocytes in the pathogenesis of endometriosis', *Journal of Reproductive Immunology*. Elsevier Ireland Ltd, 88(2), pp. 149–155. doi: 10.1016/j.jri.2010.11.004.

Beste, M., Pfäffle-Doyle, N. and Prentice, E. (2014) 'Molecular Network Analysis of Endometriosis Reveals a Novel Role for c-Jun Regulated Macrophage Activation', 6(222), pp. 1–27. doi: 10.1126/scitranslmed.3007988.Molecular.

Böcker, W. and Denk, H. (2012) *Pathologie*.

Borrelli, G. M. *et al.* (2016) '(Partial) loss of BAF250a (ARID1A) in rectovaginal deep-infiltrating endometriosis, endometriomas and involved pelvic sentinel lymph nodes', *Molecular Human Reproduction*, 22(5), pp. 329–337. doi: 10.1093/molehr/gaw009.

Bosch, T. Van Den and Schoubroeck, D. Van (2018) 'Ultrasound diagnosis of endometriosis and adenomyosis: state of the art', *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. Elsevier Ltd. pp. 1-22. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.013.

Boyle, D. P. and McCluggage, W. G. (2009) 'Peritoneal stromal endometriosis : a detailed morphological analysis of a large series of cases of a common and under-recognised form of endometriosis', pp. 530–533. doi: 10.1136/jcp.2008.064261.

Braundmeier, A. *et al.* (2012) 'Induction of endometriosis alters the peripheral and endometrial regulatory T cell population in the non-human primate', 27(6), pp. 1712–1722. doi: 10.1093/humrep/des083.

- Breckwoldt, M., Kaufmann, M. and Pfleiderer, A. (2007) *Gynäkologie und Geburtshilfe*.
- Brosens, I., Gordts, S. and Benagiano, G. (2013) 'Endometriosis in adolescents is a hidden , progressive and severe disease that deserves attention , not just compassion', 28(8), pp. 2026–2031. doi: 10.1093/humrep/det243.
- Brown, D. L. and Laing, F. C. (2010) 'n STATE OF THE ART Adnexal Masses : US Characterization and Reporting 1', 254(2).
- Bulun, S. E. *et al.* (2006) 'Progesterone resistance in endometriosis : Link to failure to metabolize estradiol', 248, pp. 94–103. doi: 10.1016/j.mce.2005.11.041.
- Bürkle, B. *et al.* (2013) 'European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology Spread of endometriosis to pelvic sentinel lymph nodes : gene expression analysis', 169, pp. 370–375. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.03.029.
- Cameron, M., Westwell, S. and Subramanian, A. (2015) 'Postmenopausal Cutaneous Endometriosis : Mimicking Breast Metastasis', (November 2015), pp. 356–358. doi: 10.1111/tbj.12742.
- Chen, L. *et al.* (2019) 'Diagnostic value of serum D- dimer , CA125 , and lymphocyte ratio in differentiating ovarian cancer and endometriosis', (April), pp. 212–218. doi: 10.1002/ijgo.12949.
- Chen, P., Wang, D. and Liang, Y. (2016) 'Evaluation of estrogen in endometriosis patients : Regulation of GATA-3 in endometrial cells and effects on Th2 cytokines', 42(6), pp. 669–677. doi: 10.1111/jog.12957.
- Chishima, F., Hayakawa, S. and Hirata, Y. (2000) 'Peritoneal and peripheral B-1-cell populations in patients with endometriosis.'
- Cramer, D. W. and Missmer, S. A. (2003) 'The Epidemiology of Endometriosis', pp. 11–22.
- Davis, A. C. and Goldberg, J. M. (2017) 'Extrapelvic Endometriosis', pp. 98–101.
- Ding, S. *et al.* (2019) 'Is there a correlation between inflammatory markers and coagulation parameters in women with advanced ovarian endometriosis ?' *BMC Women's Health*, pp. 1–8.
- Dong, C., Ngu, W. S. and Wake, S. E. (2015) 'Endometriosis masquerading as Crohn ' s disease in a patient with acute small bowel obstruction', pp. 2014–2016. doi: 10.1136/bcr-2014-207229.
- Drury, J. A. *et al.* (2018) 'The dynamic changes in the number of uterine natural killer cells are specific to the eutopic but not to the ectopic endometrium in women and in a baboon model of endometriosis'. *Reproductive Biology and Endocrinology*, pp. 1–11.

- Du, H. and Taylor, H. (2007) 'Contribution of Bone Marrow-Derived Stem Cells to Endometrium and Endometriosis'. pp. 2082-2086. doi: 10.1634/stemcells.2006-0828.
- Du, Y., Liu, X. and Guo, S. (2017) 'Platelets impair natural killer cell reactivity and function in endometriosis through multiple mechanisms', 32(4), pp. 794–810. doi: 10.1093/humrep/dex014.
- Dunselman, G. and Groothuis, P. (2001) 'The Mesothelium, Teflon or Velcro? Mesothelium in endometriosis pathogenesis', pp. 605–607.
- Fainaru, O. *et al.* (2020) 'Dendritic cells support angiogenesis and promote lesion growth in a murine model of endometriosis', pp. 0–7. doi: 10.1096/fj.07-9034com.
- Ferenczy, A. (1998) 'Pathophysiology of adenomyosis', 4(4), pp. 312–322.
- Ferrandina, G. *et al.* (2016) 'Endometriosis-associated clear cell carcinoma arising in caesarean section scar : a case report and review of the literature', *World Journal of Surgical Oncology*. World Journal of Surgical Oncology. pp.1-8 doi: 10.1186/s12957-016-1054-7.
- Fletcher, A. L. *et al.* (2010) 'Lymph node fibroblastic reticular cells directly present peripheral tissue antigen under steady-state and inflammatory conditions', 207(4), pp. 689–697. doi: 10.1084/jem.20092642.
- Fluegen, G. *et al.* (2013) 'Intrahepatic endometriosis as differential diagnosis : Case report and literature review', 19(29), pp. 4818–4822. doi: 10.3748/wjg.v19.i29.4818.
- Foyouzi, N. *et al.* (2004) 'Effects of oxidants and antioxidants on proliferation of endometrial stromal cells', 82(October), pp. 1019–1022. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.02.133.
- Fuentes, A. *et al.* (2014) 'Prevalencia de la endometriosis en mujeres sometidas a esterilización quirúrgica laparoscópica en un hospital de Santiago de Chile', (Idimi), pp. 16–19.
- Gagné, D. *et al.* (2003) 'Blood leukocyte subsets are modulated in patients with endometriosis', 80(1), pp. 43–53. doi: 10.1016/S0015-0282(03)00552-1.
- Galvankar, M., Singh, N. and Modi, D. (2017) 'Estrogen is essential but not sufficient to induce endometriosis', 42(June), pp. 251–263. doi: 10.1007/s12038-017-9687-4.
- Gilbert, N. *et al.* (2018) 'Intravesikale Salpingiose – Fallbericht und Literaturüberblick Intravesical salpingiosis : case report and review of the literature Einleitung Kasuistik Diskussion', pp. 266–268.

- Glover, L. E. *et al.* (2018) 'Uterine natural killer cell progenitor populations predict successful implantation in women with endometriosis- associated infertility', (January), pp. 1–9. doi: 10.1111/aji.12817.
- Gogacz, M. *et al.* (2017) 'Fas-Related Apoptosis of Peritoneal Fluid Macrophages in Endometriosis Patients : Understanding the Disease'. Hindawi, 2017, pp. 2–8. doi: 10.1155/2017/3175394.
- Gordts, S. *et al.* (2017) 'Pathogenesis of deep endometriosis', *Fertility and Sterility*. Elsevier Inc., 108(6), pp. 872-885.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.08.036.
- Gordts, Stephan, Puttemans, P. and Gordts, Sylvie (2015) 'Ovarian endometrioma in the adolescent : a plea for early-stage diagnosis and full surgical treatment', pp. 21–30. doi: 10.1007/s10397-014-0877-x.
- Greaves, E. *et al.* (2015) 'Estradiol Is a Critical Mediator of Macrophage-Nerve Cross Talk in Peritoneal Endometriosis', 185(8). doi: 10.1016/j.ajpath.2015.04.012.
- Grechukhina, O. *et al.* (2012) 'A polymorphism in a let-7 microRNA binding site of KRAS in women with endometriosis', pp. 206–217. doi: 10.1002/emmm.201100200.
- Greene, A. D. *et al.* (2017) 'Endometriosis : Where are We and Where are We Going ?', 152(3), pp. 1–29. doi: 10.1530/REP-16-0052.Endometriosis.
- Griffith (2010) 'Menstrual Endometrial Cells from Women with Endometriosis and Increased Expression of CD44 Splice Variants', 93(6), pp. 1745–1749. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.012.Menstrual.
- Guida, M. and Greco, E. (2009) 'Isolated extrapelvic endometriosis of the gluteal muscle.'
- Gwendalyn J. Randolph, S. I., Zinselmeyer, B. H. and Scallan, J. P. (2016) 'The Lymphatic System: Integral Roles in Immunity', *Annual Review of Immunology*, 35.
- Hadfield, R. M. *et al.* (1997) 'Risk factors for endometriosis in the rhesus monkey ( *Macaca mulatta* ): a case-control study', 3(2), pp. 109–115.
- Hanada, T. *et al.* (2018) 'Suppressive regulatory T cells and latent transforming growth factor-  $\beta$  -expressing macrophages are altered in the peritoneal fluid of patients with endometriosis'. *Reproductive Biology and Endocrinology*, pp. 1–8. doi: 10.1186/s12958-018-0325-2.
- Hartmann, M., Pabst, M. and Dohr, G. (2018) *Zytologie, Histologie und Mikroskopische Anatomie*.
- Hasdemir, P. (2015) 'Endometriosis associated with relapsing ascites and pleural effusions.'
- Heaps, J. (1990) 'Malignant neoplasms arising in endometriosis.

- Hever, A. *et al.* (2007) 'Human endometriosis is associated with plasma cells and overexpression of B lymphocyte stimulator', pp. 12451-12456. 104(30).
- Hey-Cunningham, A. J. *et al.* (2011) 'Endometrial Stromal Cells and Immune Cell Populations Within Lymph Nodes in a Nonhuman Primate Model of Endometriosis'. pp. 747-754. doi: 10.1177/1933719110397210.
- Ho, H. *et al.* (1997) 'Peritoneal interleukin-10 increases with decrease in activated CD4 + T lymphocytes in women with endometriosis', 12(11), pp. 2528–2533.
- Hobbs, J. and Bortnick, A. (1940) 'Endometriosis of the Lungs: An Experimental and Clinical Study', *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. C. V. Mosby Company, 40(5), pp. 832–843. doi: 10.1016/S0002-9378(15)30807-3.
- Hooghe, T. M. D. and Debrock, S. (2002) 'Endometriosis , retrograde menstruation and peritoneal inflammation in women and in baboons', 8(1), pp. 84–88.
- Horn, L. and Bilek, K. (1995) 'Frequency and Histogenesis of Pelvine Retroperitoneal Lymph Node Inclusions of the Female Genital Tract An Immunohistochemic Study of 34 Cases', *Pathology, research and practice*. Gustav Fischer Verlag · Stuttgart · Jena · New York, 191(10), pp. 991–996. doi: 10.1016/S0344-0338(11)80597-2.
- Huang, H. *et al.* (2013) 'Endometriosis of the lung : report of a case and literature review', pp. 1–6.
- Huang, Z. *et al.* (2020) 'High platelet-to-lymphocyte ratio predicts improved survival outcome for perioperative NSAID use in patients with rectal cancer'. *International Journal of Colorectal Disease*, 2.
- Hudelist, G. (2011) 'Medizingeschichte – Historische Konzepte zur Endometriose und Adenomyose'.
- Iafrate, F. *et al.* (2013) 'Gallbladder and muscular endometriosis : a case report', (March 2012), pp. 120–124. doi: 10.1007/s00261-012-9879-1.
- Invitti, A. L. *et al.* (2018) 'Inflammatory cytokine profile of co-cultivated primary cells from the endometrium of women with and without endometriosis', pp. 1287–1296. doi: 10.3892/mmr.2018.9137.
- Ishimaru, T. *et al.* (2004) 'Hepatocyte growth factor may be involved in cellular changes to the peritoneal mesothelium adjacent to pelvic endometriosis', 81(March). pp. 810-818. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.09.037.
- Iwase, A. *et al.* (2014) 'Possible Involvement of CD10 in the Development of Endometriosis Due to Its Inhibitory Effects on CD44-Dependent Cell Adhesion', 21(1), pp. 82–88. doi: 10.1177/1933719113488449.
- Izumi, G. *et al.* (2018) 'Involvement of immune cells in the pathogenesis of endometriosis', 44(2), pp. 191–198. doi: 10.1111/jog.13559.

- Jasper, M. J., Tremellen, K. P. and Robertson, S. A. (2006) 'Primary unexplained infertility is associated with reduced expression of the T-regulatory cell transcription factor Foxp3 in endometrial tissue', 12(5), pp. 301–308. doi: 10.1093/molehr/gal032.
- Javert, C. (1949) 'Pathogenesis of endometriosis based on endometrial homeoplasia, direct extension, exfoliation and implantation, lymphatic and hematogenous metastasis', *Cancer*, pp. 399–409.
- Jerby, B. L. *et al.* (1999) 'Laparoscopic management of colorectal endometriosis', pp. 1125–1128.
- Jerman, L. F. and Hey-Cunningham, A. J. (2015) 'The Role of the Lymphatic System in Endometriosis: A Comprehensive Review of the Literature<sup>1</sup>', *Biology of Reproduction*, 92(3), pp. 1–10. doi: 10.1095/biolreprod.114.124313.
- Jeung, I. *et al.* (2015) 'Effect of Helixor A on Natural Killer Cell Activity in Endometriosis', 12. pp. 42-47.;doi: 10.7150/ijms.10076.
- Jones, K. D. *et al.* (2002) 'CASE REPORT Endometrial Adenocarcinoma Arising from Endometriosis of the Rectosigmoid Colon', 222, pp. 220–222. doi: 10.1006/gyno.2002.6643.
- Kastner, P. *et al.* (1990) 'transcripts encoding the two functionally different human progesterone receptor forms A and B', 9(5), pp. 1603–1614.
- Kaufmann, M., Costa, S. and Scharl, A. (2018) *Die Gynäkologie*.
- Khan, K. *et al.* (2019) 'Biological differences between intrinsic and extrinsic adenomyosis with coexisting deep infiltrating endometriosis', *Reproductive BioMedicine Online*. Elsevier Ltd. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.03.210.
- Kienlen, A. (2018) '[Thoracic endometriosis complicated with pneumopericard and iterative pneumothorax due to bullous dystrophy].'
- Kim, S. H. *et al.* (2008) 'Decreased Expression of Angiogenin in the Eutopic Endometrium from Women with Advanced Stage Endometriosis', (1997), pp. 802–807. doi: 10.3346/jkms.2008.23.5.802.
- Kim, S. K. *et al.* (2014) 'Association of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and CA 125 with the endometriosis score', 41(4), pp. 151–157.
- Koukoura, O., Sifakis, S. and Spandidos, D. A. (2016) 'DNA methylation in endometriosis ( Review )', pp. 2939–2948. doi: 10.3892/mmr.2016.4925.
- Kourtidis, A. *et al.* (2018) 'A central role for cadherin signaling in cancer', 358(1), pp. 78–85. doi: 10.1016/j.yexcr.2017.04.006.A.

- Kovács, M. Á. *et al.* (2020) 'Elevated Osteopontin and Interferon Gamma Serum Levels and Increased Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Are Associated With the Severity of Symptoms in Schizophrenia', 10(January), pp. 1–5. doi: 10.3389/fpsyt.2019.00996.
- Kunz, G. *et al.* (2005) 'Adenomyosis in endometriosis — prevalence and impact on fertility . Evidence from magnetic resonance imaging', 20(8), pp. 2309–2316. doi: 10.1093/humrep/dei021.
- Kunz, G. and Leyendecker, G. (2001) 'Uterine peristaltic activity during the menstrual cycle : characterization , regulation , function and dysfunction', *Reproductive BioMedicine Online*. Reproductive Healthcare Ltd, 4(November), pp. 5–9. doi: 10.1016/S1472-6483(12)60108-4.
- Laghzaoui, O. (2001) '[Nasal endometriosis: apropos of 1 case].'
- Langley, R. R. and Fidler, I. J. (2007) 'Tumor Cell-Organ Microenvironment Interactions in the Pathogenesis of Cancer Metastasis', 28(3), pp. 297–321. doi: 10.1210/er.2006-0027.
- Lee, W. Y. and Noh, J. H. (2015) 'Leiomyomatosis peritonealis disseminata associated with appendiceal endometriosis : a case report', *Journal of Medical Case Reports*. Journal of Medical Case Reports, pp. 1–4. doi: 10.1186/s13256-015-0637-1.
- Leiserowitz, G. *et al.* (2003) 'Endometriosis-related malignancies', (2), pp. 466–471.
- Levander, G. (1955) 'The pathogenesis of endometriosis; an experimental study', pp. 366–398.
- Leyendecker, G. *et al.* (2002) 'Endometriosis results from the dislocation of basal endometrium', 17(10), pp. 2725–2736.
- Leyendecker, G. and Kunz, G. (2005) 'Endometriose und Adenomyose. Neue Sichtweise der Uterus (patho)physiologie', pp. 288–294. doi: 10.1055/s-2005-836885.
- Li, Y. (2017) 'Aberrant Methylation of the E-Cadherin Gene Promoter Region in Endometrium and Ovarian Endometriotic Cysts of Patients with Ovarian Endometriosis', pp. 78–85. doi: 10.1159/000445293.
- Liang, Y. *et al.* (2018) 'Villainous role of estrogen in macrophage- nerve interaction in endometriosis'. *Reproductive Biology and Endocrinology*, pp. 1–11.
- Lin, T. *et al.* (2019) 'Modulation of tumor stem cell characteristics by 17  $\beta$ -estradiol in human mesenchymal stem cells derived from ovarian endometrioma', *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*. Elsevier Ltd, 58(3), pp. 338–344. doi: 10.1016/j.tjog.2019.03.009.

Ling, F. W. *et al.* (1999) 'Randomized Controlled Trial of Depot Leuprolide in Patients With Chronic Pelvic Pain and Clinically Suspected Endometriosis', 93(1), pp. 51–58.

Liu, X. *et al.* (2009) 'Indoleamine 2,3-dioxygenase suppresses the cytotoxicity of NK cells in response to ectopic endometrial stromal cells in endometriosis'.

Liu, X. and Zhang, Q. (2017) 'Histological and Immunohistochemical Characterization of the Similarity and Difference Between Ovarian Endometriomas and Deep Infiltrating Endometriosis'.pp. 387-404

Loidl, W. and Weckermann, D. (2009) 'Sentinel-Lymphknotenentfernung beim Prostatakarzinom - ein logisches Konzept?', pp. 4–6.

Lüllmann-Rauch, R. and Asan, E. (2019) *Taschenlehrbuch Histologie*.

Macer, M. und H. T. (2012) 'Endometriosis and Infertility: A review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility', 39(4), pp. 535–549. doi: 10.1016/j.ogc.2012.10.002.Endometriosis.

Machairiotis, N. *et al.* (2013) 'Extrapelvic endometriosis : a rare entity or an under diagnosed condition ?', pp. 1–12.

Maguire, A. *et al.* (2016) 'Sentinel Lymph Nodes for Breast Carcinoma A Paradigm Shift Aoife', 140(8), pp. 791–798. doi: 10.5858/arpa.2015-0140-RA.Sentinel.

Mahmood, T. and Templeton, A. (1991) 'Prevalence and genesis of endometriosis.', pp. 544–549.

Mahmoud, M., Desai, K. and Nezhad, F. (2015) 'Leiomyomas beyond the uterus ; benign metastasizing leiomyomatosis with paraaortic metastasizing endometriosis and intravenous leiomyomatosis : a case series and review of the literature', pp. 223–230. doi: 10.1007/s00404-014-3356-8.

Masuda, H. *et al.* (2015) 'Minireview Endometrial Side Population Cells : Potential Adult Stem / Progenitor Cells in', 93(June), pp. 1–8. doi: 10.1095/biolreprod.115.131490.

Matalliotakis, M. (2017) 'Association of non-Hodgkin ´ s lymphoma with advanced endometriosis', 22(6), pp. 1603–1612.

McCluggage, W. *et al.* (2000) 'Benign, borderline, and malignant endometrioid neoplasia arising in endometriosis in association with tamoxifen therapy.' pp.273-278

Mechsner, S. *et al.* (2010) 'Immunohistochemical evaluation of endometriotic lesions and disseminated endometriosis-like cells in incidental lymph nodes of patients with endometriosis', *Fertility and Sterility*, 94(2), pp. 457–463. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.03.097.

Meuleman, C. *et al.* (2009) 'High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners', *Fertility and Sterility*. Elsevier Ltd, 92(1), pp. 68–74. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.04.056.

Meyer, R. (1919) 'Über den Stand der Frage der Adenomyositis und Adenome im allgemeinen und insbesondere über Adenomyositis seroepithelialis und Adenomyometritis sarcomatosa', pp. 745–750.

Miller, J. E. *et al.* (2017) 'Implications of immune associated infertility dysfunction on endometriosis', 8(4), pp. 7138–7147.

Mote, P. A., Balleine, R. L. and Gowan, E. M. M. C. (1999) 'Colocalization of Progesterone Receptors A and B by Dual Immunofluorescent Histochemistry in Human Endometrium during the Menstrual Cycle \*', 84(8).

Mousazadeh, S., A. G. (2019) 'Differential expression of progesterone receptor isoforms related to PGR + 331g / a polymorphism in endometriosis : A case-control study', 17(3), pp. 185–194.

Muteganya, R. *et al.* (2018) 'Current Imaging Techniques for Lymph Node Staging in Prostate Cancer : A Review', 5(December). pp. 1-9 doi: 10.3389/fsurg.2018.00074.

Nishimoto-Kakiuchi, A. *et al.* (2016) 'Characteristics of histologically confirmed endometriosis in cynomolgus monkeys', *Human Reproduction*, 31(10), pp. 2352–2359. doi: 10.1093/humrep/dew209.

Noble, L. S. *et al.* (1997) 'Prostaglandin E 2 Stimulates Aromatase Expression in', 82(2), pp. 600–606.

Noël, J. C. *et al.* (2008) 'Lymph node involvement and lymphovascular invasion in deep infiltrating rectosigmoid endometriosis', *Fertility and Sterility*, 89(5), pp. 1069–1072. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.05.011.

Notscheid, N. K. (2013) 'Befall von Lymphknoten durch Endometriose : Genexpressionsanalyse'.

Nowak, I., Barcz, E. and Dziunycz, P. (2015) 'KIR2DS5 in the presence of HLA-C C2 protects against endometriosis', pp. 203–209. doi: 10.1007/s00251-015-0828-3.

Odukoya, O. (1995) 'Endometriosis: The prevalence of endometrial immunoglobulin G antibodies in patients with endometriosis', pp. 1214–1219.

Odukoya, O., Bansal, A. and Wilson, P. (1996) 'Soluble CD23 protein in the peritoneal fluid of patients with endometriosis r t', 11(9), pp. 2018–2021.

Oosterlynck, D. (1991) 'Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium'.

Paavonen, B. Y. T., Andersson, L. C. and Adlercreutz, H. (1981) 'SEX HORMONE REGULATION OF IN VITRO IMMUNE RESPONSE', 154(December), pp. 1935–1945.

Painter, J. N. *et al.* (2018) 'Genetic overlap between endometriosis and endometrial cancer: evidence from cross-disease genetic correlation and GWAS meta-analyses', pp. 1978-1987. doi: 10.1002/cam4.1445.

Parkin, K. L. and Fazleabas, A. T. (2015) 'Uterine Leukocyte Function and Dysfunction : A Hypothesis on the Impact of Endometriosis', pp. 411–417. doi: 10.1111/aji.12487.

Pereira, N. and Kligman, I. (2016) 'Clinical implications of accessory fallopian tube ostium in endometriosis and primary infertility'. pp. 404-406. doi: 10.1177/1745505716658897.

Peterson, C. M. *et al.* (2014) 'Risk factors associated with endometriosis: importance of study population for characterizing disease in the ENDO Study', 208(6), pp. 1–19. doi: 10.1016/j.ajog.2013.02.040.Risk.

Pinkert, T. and Catlow, C. (1979) 'Endometriosis of the urinary bladder in a man with prostatic carcinoma', pp. 1–6.

Podgaec, S. *et al.* (2014) 'Foxp3 expression in deep rectosigmoid endometriosis lesions and its association with chronic pelvic pain', *Journal of Reproductive Immunology*. Elsevier Ireland Ltd, 104–105, pp. 96–99. doi: 10.1016/j.jri.2014.05.002.

Podgrabinska, S. *et al.* (2009) 'Inflamed lymphatic endothelium suppresses dendritic cell maturation and function via Mac-1/ICAM-1-dependent mechanism', 183(3), pp. 1767–1779. doi: 10.4049/jimmunol.0802167.Inflamed.

Polak, G. *et al.* (2018) 'Disrupted iron metabolism in peritoneal fluid may induce oxidative stress in the peritoneal cavity of women with endometriosis', 25(4), pp. 587–592.

Posthumus, L. and Donker, M. E. (2017) 'Uterine rupture in a primigravid patient , an uncommon but severe obstetrical event : a case report'. *Journal of Medical Case Reports*, pp. 9–12. doi: 10.1186/s13256-017-1507-9.

Prystowsky, J. *et al.* (1988) 'Gastrointestinal endometriosis. Incidence and indications for resection.', pp. 855–858.

Riccio, L. G. C. *et al.* (2017) 'The role of the B lymphocytes in endometriosis: A systematic review', *Journal of Reproductive Immunology*, 123(September), pp. 29–34. doi: 10.1016/j.jri.2017.09.001.

Riccio, L. G. C. *et al.* (2019) 'B lymphocytes inactivation by Ibrutinib limits endometriosis', 34(7), pp. 1225–1234. doi: 10.1093/humrep/dez071.

- Rogers, P. A. W., Donoghue, J. F. and Girling, J. E. (2008) 'Endometrial Lymphangiogenesis', 22, pp. 48–54. doi: 10.1016/j.placenta.2007.09.009.
- Rokitansky, K. (1860) 'Ueber uterusdrüsen-neubildung in uterus-und ovarial-sarcomen.', p. 6.
- Rossini, R. *et al.* (2016) 'Lymph Node Involvement in Deep Infiltrating Intestinal Endometriosis: Does It Really Mean Anything?', *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. Elsevier Inc, 23(5), pp. 787–792. doi: 10.1016/j.jmig.2016.03.021.
- Berube, S. Marcoux, R. M. *et al.* (1998) 'Characteristics Related to the Prevalence of Minimal or Mild Endometriosis in Infertile Women', pp. 504–508.
- Saloga, J. (2011) *Allergologie-Handbuch*.
- Samartzis, E. P., Imesch, P. and Fink, D. (2012) 'Pathogenese der Endometriose', pp. 6–10.
- Sampson, J. (1925) 'ENDOMETRIAL CARCINOMA OF THE OVARY; ARISING IN ENDOMETRIAL TISSUE IN THAT ORGAN', 300, pp. 298–372.
- Santulli, P. *et al.* (2016) 'Endometriosis-related infertility : ovarian endometrioma per se is not associated with presentation for infertility', 31(8), pp. 1765–1775. doi: 10.1093/humrep/dew093.
- Scheerer, C. *et al.* (2016) 'Characterization of endometriosis-associated immune cell infiltrates (EMaICI)', *Archives of Gynecology and Obstetrics*. Springer Berlin Heidelberg, 294(3), pp. 657–664. doi: 10.1007/s00404-016-4142-6.
- Schindler, A. (2007) 'Epidemiologie, Pathogenese und Diagnostik der Endometriose', 17(4), pp. 22–27.
- Schliep, K. C. *et al.* (2015) 'Pain typology and incident endometriosis', 30(10), pp. 2427–2438. doi: 10.1093/humrep/dev147.
- Schulke, L. *et al.* (2009) 'Dendritic cell populations in the eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis', 24(7), pp. 1695–1703. doi: 10.1093/humrep/dep071.
- Schütt, C. and Bröker, B. (2011) *Grundwissen Immunologie*.
- Seyhan, A. (2015) 'The Impact of Endometriosis and Its Treatment on Ovarian Reserve', 1(212), pp. 422–428.
- Sharghi, K., Ramey, N. and Rush, P. (2019) 'Endometriosis of the Eyelid, an Extraordinary Extra-abdominal Location Highlighting the Spectrum of Disease.'
- Sikora, J., Aleksandra, M. S. and Kondera-anasz, Z. (2017) 'Abnormal peritoneal regulation of chemokine activation — The role of IL- 8 in pathogenesis of endometriosis', (October 2016), pp. 1–8. doi: 10.1111/aji.12622.

Sikora, J., Mielczarek-palacz, A. and Kondera-anasz, Z. (2016) 'Association of the Precursor of Interleukin-1  $\beta$  and Peritoneal Inflammation — Role in Pathogenesis of Endometriosis', 837(May 2015), pp. 831–837. doi: 10.1002/jcla.21944.

Silbernagl, S., Despopoulos, A. and Draguhn, A. (2018) *Taschenatlas Physiologie*.

Somigliana, E. *et al.* (1998) 'Modulation of NK Cell Lytic Function by Endometrial Secretory Factors : Potential Role in Endometriosis', 36, pp. 295–300.

Somigliana, E. *et al.* (2006) 'Association between endometriosis and cancer : A comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence', 101, pp. 331–341. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.11.033.

Somigliana, E., Berlanda, N. and Benaglia, L. (2012) 'Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve : a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications', (5). pp. 1531-1538. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.08.009.

Straub, R. (2007) 'The Complex Role of Estrogens in Inflammation', pp. 521–574. Stripling, M. and Martin, D. (1988) 'Subtle appearance of pelvic endometriosis', *Fertil Steril*, pp. 427–531.

Suzumori, N., Zhao, X. X. and Suzumori, K. (2004) 'Elevated angiogenin levels in the peritoneal fluid of women with endometriosis correlate with the extent of the disorder', 82(1), pp. 93–96. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.11.043.

Swiersz, L. M. (1925) 'Role of Endometriosis in Cancer and Tumor Development', pp. 281–292.

Szylo, K. *et al.* (2003) 'The involvement of T lymphocytes in the pathogenesis of endometriotic tissues overgrowth in women with endometriosis', 12(June), pp. 131–138. doi: 10.1080/0962935031000134842.

Takeshi, M. S. *et al.* (2019) 'Endometriosis and Recurrent Pregnancy Loss as New Risk Factors for Venous Thromboembolism during Pregnancy and Post-Partum : The JECS Birth Cohort', pp. 606–617.

Tanaka, Y. *et al.* (2017) 'Exacerbation of Endometriosis Due To Regulatory T-Cell Dysfunction', 102(September), pp. 3206–3217. doi: 10.1210/jc.2017-00052.

Tanbo, T. O. M. and Fedorcsak, P. (2017) 'Endometriosis-associated infertility : aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options', 96, pp. 659–667. doi: 10.1111/aogs.13082.

Tarokh, M. *et al.* (2019) 'Serum and Peritoneal Fluid Cytokine Profiles in Infertile Women with Endometriosis', 16(2), pp. 151–162. doi: 10.22034/iji.2019.80258.Keywords.

Taylor, A. H. *et al.* (2014) 'Estradiol and tamoxifen enhance invasion of endometrial stromal cells in a three-dimensional coculture model of adenomyosis', *Fertility and Sterility*. Elsevier Inc., 101(1), pp. 288–293. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.042.

Tempfer, C. B. *et al.* (2011) 'Lymphatic spread of endometriosis to pelvic sentinel lymph nodes: A prospective clinical study', *Fertility and Sterility*, 96(3), pp. 692–696. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.06.070.

Thomas, C. (1996) *Spezielle Pathologie*.

Tran, L. *et al.* (2009) 'Macrophages and nerve fibres in peritoneal endometriosis', 24(4), pp. 835–841. doi: 10.1093/humrep/den483.

Tudor, J. *et al.* (2019) 'Appendiceal endosalpingiosis : clinical presentation and imaging appearance of a rare condition of the appendix', *Abdominal Radiology*. Springer US, 44(10), pp. 3246–3251. doi: 10.1007/s00261-018-1813-8.

Turgut, A. *et al.* (2019) 'Could hematologic parameters be useful biomarkers for the diagnosis of endometriosis ?', 120(12), pp. 912–918. doi: 10.4149/BLL.

Ueki, M. (1991) 'Histologic study of endometriosis and examination of lymphatic drainage in and from the uterus', *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Mosby, 165(1), pp. 201–209. doi: 10.1016/0002-9378(91)90252-M.

Ulrich, U. and Richter, O. (2003) 'Endometriose und Malignom', pp. 1–4.

Umesaki, N. *et al.* (1999) 'Increased Natural Killer Cell Activities in Patients Treated with Gonadotropin Releasing Hormone Agonist', 8585, pp. 66–68.

Urbach, D. R. *et al.* (1996) 'B o w e l Resection for Intestinal Endometriosis', pp. 1158–1164.

Vigl, B. *et al.* (2011) 'Tissue inflammation modulates gene expression of lymphatic endothelial cells and dendritic cell migration in a stimulus-dependent manner', 118(1), pp. 205–215.

Walankiewicz, M. *et al.* (2018) 'The Increase of Circulating PD-1- and PD-L1-Expressing Lymphocytes in Endometriosis : Correlation with Clinical and Laboratory Parameters'. Hindawi, 2018. pp. 1-12. doi: 10.1155/2018/7041342.

Wang, G., Tokushige, N. and Fraser, I. S. (2011) 'Nerve fibers and menstrual cycle in peritoneal endometriosis', *Fertility and Sterility*. Elsevier Ltd, 95(8), pp. 2772–2774. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.01.150.

Wang, Y., Nicholes, K. and Shih, I. (2019) 'The Origin and Pathogenesis of Endometriosis', pp. 71–95.

Wei, J.-J., William, J. and Bulun, S. (2011) 'Endometriosis and Ovarian Cancer: A Review of Clinical, Pathologic, and Molecular Aspects', 30(6), pp. 553–568. doi: 10.1097/PGP.0b013e31821f4b85.Endometriosis.

Weyerstahl, T. and Stauber, M. (2013) *Gynäkologie und Geburtshilfe*.

Woodward, P. (2001) 'Endometriosis : Radiologic-Pathologic OBJECTIVES'. pp. 193-216.

Wu, M., Hsiao, K. and Tsai, S. (2019) 'Hypoxia : The force of endometriosis', 45(3), pp. 532–541. doi: 10.1111/jog.13900.

Yablonski, M., Sarge, T. and Wild, R. (1990) 'Subtle variations in tubal anatomy in infertile women.', pp. 455–458.

Yang, H. *et al.* (2017) 'The crosstalk between endometrial stromal cells and macrophages impairs cytotoxicity of NK cells in endometriosis by secreting IL-10 and TGF-  $\beta$ '. pp. 815-825. doi: 10.1530/REP-17-0342.

Yantiss, R. K., Clement, P. B. and Young, R. H. (2000) 'Neoplastic and Pre-Neoplastic Changes in Gastrointestinal Endometriosis A Study of 17 Cases', 24(4), pp. 513–524.

Young, V. J. *et al.* (2013) 'The role of the peritoneum in the pathogenesis of endometriosis', 19(5), pp. 558–569. doi: 10.1093/humupd/dmt024.

Yu, J. *et al.* (2018) 'IL-1 b Stimulates Brain-Derived Neurotrophic Factor Production in Eutopic Endometriosis Stromal Cell Cultures A Model for Cytokine Regulation of Neuroangiogenesis', *The American Journal of Pathology*. American Society for Investigative Pathology, 188(10), pp. 2281–2292. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.06.011.

Zheng, X., Han, H. and Guan, J. (2015) 'Clinical features of fallopian tube accessory ostium and outcomes after laparoscopic treatment', pp. 260–263.

Zolbin, M. M. *et al.* (2019) 'Adipocyte alterations in endometriosis : reduced numbers of stem cells and microRNA induced alterations in adipocyte metabolic gene expression'. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 0, pp. 1–10.