

Die Endometriose

Pathogenese, Symptomatik und Diagnostik

Endometriose, definiert als Vorkommen, Wachstum und Progression von endometrialem Gewebe ausserhalb der Gebärmutter, ist ein sehr häufiges Krankheitsbild. Eine Endometriose kann asymptomatisch verlaufen; sie ist aber meistens mit einer Vielfalt von klinischen Symptomen verknüpft. Am häufigsten sind dabei chronische Unterbauchschmerzen und beeinträchtigte Fertilität. Im Folgenden werden die neuesten Erkenntnisse der Entstehungsmechanismen, die verschiedenen Symptome und die Diagnostik der Endometriose beschrieben.

NADIN OCHSENBEIN, MICHAEL D. MUELLER

Schätzungsweise leiden 10 bis 20 Prozent aller Frauen an einer Endometriose. Im Rahmen einer Infertilitätsabklärung ist in 20 bis 30 Prozent der Laparoskopien eine Endometriose nachzuweisen. Diese Prävalenz steigt auf 40 bis 60 Prozent, wenn nur die Daten von Patientinnen, welche an Unterbauchschmerzen leiden, analysiert werden.

Pathogenese der Endometriose

Trotz der erwähnten Häufigkeit und der Tatsache, dass das Krankheitsbild schon im 17. Jahrhundert beschrieben wurde, bleibt die Pathogenese der Endometriose rätselhaft. Sehr wahrscheinlich handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen. Genetische Faktoren beeinflussen die Anfälligkeit für Endometriose, was sich in einer familiären Häufung von Endometriosefällen äussert (1). Umweltschadstoffe, wie zum Beispiel Dioxin, scheinen in der Entstehung der Endometriose ebenfalls eine wichtige Rolle zu spielen (2). Das Immunsystem und lokale peritoneale Faktoren stellen weitere Schlüsselstellen in der Pathogenese der Endometriose dar (3, 4).

In der Histogenese der peritonealen Endometriose ist die Implantationshypothese die am meisten akzeptierte Theorie. Retrograde Menstruation und peritoneale Verschleppung von vitalem Endometrium sind bei menstruierenden Frauen ein häufiges Ereignis, diese Zellen sterben jedoch normalerweise ab oder werden durch Natural-Killer-(NK-)Zellen eliminiert. Bei Frauen, welche eine Endometriose entwickeln, konnte eine Verminderung der apoptotischen Vorgänge sowie eine verminderte Aktivität und Zytotoxizität der NK-Zellen nachgewiesen werden. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die verschleppten Endometriumzellen von betroffenen Frauen spezifische Proteine sezernieren, welche es ihnen erlauben, die intraabdominale Immunüberwachung zu umgehen. Die Bestimmung einiger dieser

Proteine im Serum von Endometriosepatientinnen könnte in naher Zukunft eine wichtige Rolle in der nichtinvasiven Diagnostik der Endometriose spielen. Nachdem sich die Endometriumzellen ans Peritoneum angeheftet haben, beginnen sie zu wachsen, zu proliferieren und das subperitoneale Gewebe zu infiltrieren. Auch hier spielen verschiedene Faktoren eine wichtige Rolle. Seit langem ist bekannt, dass Steroidhormone eine zentrale Rolle im Wachstum der Endometriose spielen. Östrogene haben einen proliferativen Effekt auf Endometrioseherde und gleichzeitig einen direkten Effekt auf ihre Vaskularisation (5). Östrogene werden nicht nur in den Gonaden produziert, sondern entstehen auch in peripheren Geweben durch Aromatisation von C19-Steroiden. Das Zytochrom P 450 wird in Endometrioseherden exprimiert, sodass durch Umwandlung von C19-Steroiden lokal Östrogen produziert wird (6). Zusätzlich konnte im eutopen Endometrium von Patientinnen mit Endometriose und in Endometrioseherden eine Dysfunktion der 17- β -Dehydrogenase Typ II, des Enzyms, welches Östradiol in die weniger aktive Form Östron umwandelt, nachgewiesen werden (6). Durch die vermehrte lokale Produktion einerseits und den verminderten Abbau andererseits besitzen Endometrioseherde eine gewisse Autonomie, um heranzuwachsen. Steroidhormone wirken nicht nur direkt auf das Endometriosegewebe, sondern auch durch parakrine Mediatoren wie zum Beispiel Zytokine und Wachstumshormone (7). Zytokine sind Mediatoren mit Schlüsselfunktion in der interzellulären Kommunikation des Immunsystems. Sie besitzen pleiotropische Aktivitäten auf verschiedene Zielzellen und können so proliferativ, zytostatisch, chemoattraktiv und differenziativ wirken. Die peritoneale Flüssigkeit, welche ein komplexes Medium aus multiplen, ihrerseits beeinflussenden Zelltypen darstellt, enthält viele dieser Zytokine, welche im Rahmen einer Endome-

triose eine entzündliche Reaktion auslösen (4, 7).

Bei der Implantation von ektopischen Endometriumherden spielt die Angiogenese wahrscheinlich, wie bei der Tumormetastasierung, eine kritische Rolle (8–10). Im humanen Endometrium sind verschiedene Wachstumshormone und Zytokine beschrieben worden, welche chemotaktische, mitogene, modulatorische oder inhibitorische Wirkungen auf Endothelzellen, glatte Muskelzellen und Perizyten haben und somit teils direkt und teils indirekt eine Rolle im angiogenetischen Prozess spielen (11, 12).

Neben der oben erwähnten Entstehungstheorie der Endometriose durch retrograde Menstruation spielen wahrscheinlich andere Mechanismen eine wichtige Rolle in der Genese dieses Krankheitsbildes. Ob Endometriosezysten im Bereich der Ovarien oder Endometrioseknoten im Bereich des Septum rectovaginale durch Metaplasie von invaginiertem Koelomepithel beziehungsweise durch Metaplasie von Resten von Müller'schen Gängen entstehen, bleibt weiterhin unklar (13). Auch diese Endometrioseformen werden aber von einer inflammatorischen Komponente begleitet, was die Bedeutung der Entzündungsreaktion im Rahmen des Krankheitsbildes unterstreicht.

Extrapelvine Endometriosen (14) können durch Transplantation, hämatogene respektive lymphogene Verschleppung sowie Metaplasie von Stammzellen erklärt werden.

Symptomatik

Die Implantations- und Invasionsfähigkeit der extrauterinen Endometriumzellen stellt einen entscheidenden Schlüsselmechanismus dar für das Auftreten und die weiteren Folgekomplikationen der Endometriose wie organdestruktives Wachstum und die damit verbundenen Symptome wie Dyspareunie, Dysmenorrhö, Dyschezie und Infertilität. Endometrioseherde reagieren bei jeder Lokalisation ebenso wie das Endometrium der Gebärmutter auf den hormonellen Zyklus. Sie proliferieren mit ansteigendem Östrogenspiegel. Es kommt zur Sekretion unter Progesteroneinfluss und schliesslich zur Blutung beim Progesteronentzug (vgl. *Tabelle 1*).

Voraussetzungen für die Implantation von ektopter Gebärmutterschleimhaut sind die Adhäsion an das Peritoneum beziehungsweise das Epithel des jeweiligen Organs, die Auflösung und Infiltration der Basalmembran und die weitere Gewebsinvasion. Somit ähnelt das Wachstum von Endometrioseherden den Charakteristika malignen Zellwachstums, was durch die Invasioneigenschaften der tiefen rektovaginalen wie auch intestinalen Endometriose verdeutlicht wird (vgl. *Abbildung 1*).

Das Beschwerdebild der Endometriose ist breit. Das häufigste Symptom der Endometriose ist nicht die Sterilität oder Infertilität, sondern der Schmerz. Die Mehrheit der Endometriosepatientinnen (63%) leidet unter einer progredienten Dysmenorrhö. Weitere Symptome sind die Dyspareunie (27%), Defäkationsbeschwerden (0,5 bis 5%), Dysurie und natürlich die Sterilitätsanamnese (vgl. *Tabelle 2*). Ein Drittel der Endometriosepatientinnen sind asymptomatisch; bei ihnen wird die Erkrankung am häufigsten durch eine laparoskopische Diagnostik im Rahmen einer Sterilitätsabklärung gefunden.

Diagnostik der Endometriose

Die Tatsache, dass zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Diagnose einer Endometriose im Durchschnitt zwischen acht und elf Jahre vergehen, zeigt, dass das Krankheitsbild nicht immer eindeutig identifiziert werden kann. Die Verdachtsdiagnose erfolgt aufgrund einer ausführlichen Anamnese und einer gynäkologischen Untersuchung.

Tabelle 1:

Lokalisationen der Endometrioseherde

Lokalisation	Häufigkeit in %
Douglas	50%
Ligamentum latum/Parametrien	30%
Ligamentum sacrouterinum	50%
Blasendach	25%
Ovar	40%
Uterus	10%
Tuben/Mesosalpinx	5%
Ligamentum rotundum	5%
Sigma	15%
Rektum	10%
Dünn-/Dickdarm	5%

Tabelle 2:

Symptome der Endometriose

Asymptomatisch	30%
Dysmenorrhö	63%
Dyspareunie	27%
Sterilität	50%
Defäkationsbeschwerden	5%
Anale Blutungen	0,5%
Dysurie (Hämaturie)	1–2%
Katamnialer Pneumothorax	0,003–0,1%

Heutzutage stehen noch keine direkten diagnostischen Möglichkeiten zur Verfügung, um die Verdachtsdiagnose einer Endometriose auf nichtinvasivem Weg zu bestätigen oder zu widerrufen. In den letzten Jahren wurden verschiedene Serummarker untersucht, es konnte aber kein Marker gefunden werden, welcher eindeutig die Diagnose einer Endometriose ermöglicht. Der am meisten untersuchte Marker ist das CA-125. In einer

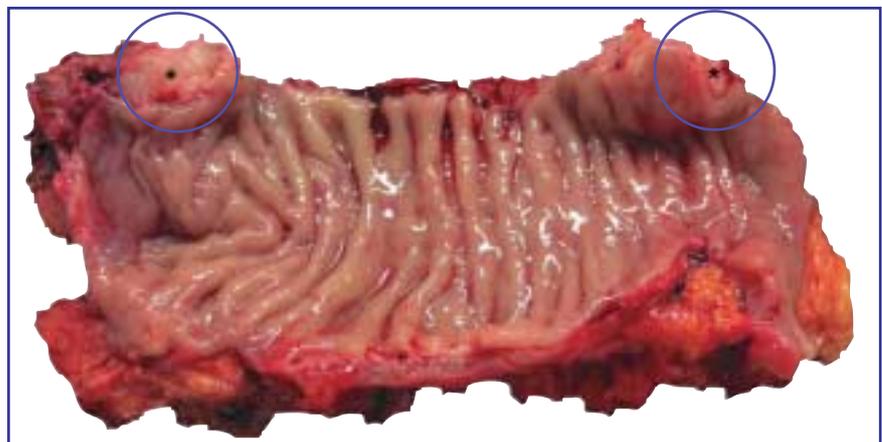


Abbildung 1: Rektosigmoid-Endometriose (siehe Markierung)



Abbildung 2: Endometrioma

Als «kissing ovaries» (KO) werden Ovarien mit oder ohne Zysten definiert, welche sich retrozervikal in der Mittellinie berühren (Abbildung 2A).

Das Vorkommen von KO in der Transvaginalsonografie ist ein Zeichen für eine mittelschwere bis schwere Endometriose, welche für den Chirurgen intraoperativ oft eine Herausforderung darstellt (Abbildung 2B).

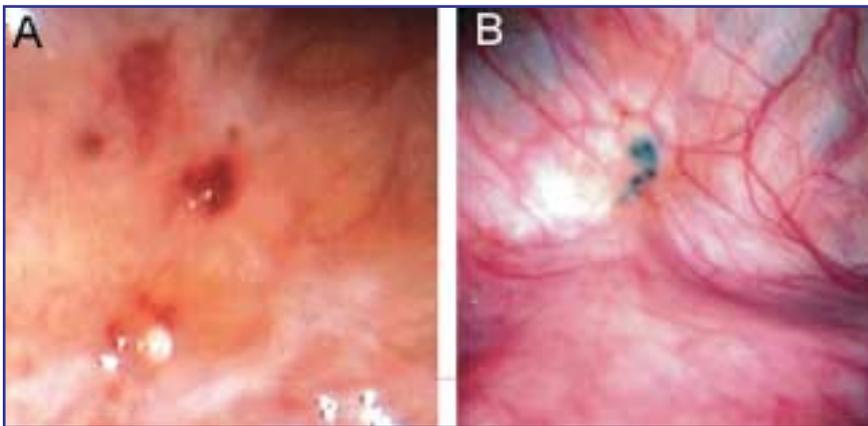


Abbildung 3: Endometrioseherde

Die durchsichtigen, leicht erhabenen Herde und die rötlichen, von einer vermehrten Vaskularisation umgebenen Herde sind die aktiveren Formen (Abbildung 3A).

Bläuliche, schwärzliche oder weisse vernarbte Herde stellen inaktivere Herde dar (Abbildung 3B).

Metaanalyse konnten Moll und Mitarbeiter jedoch zeigen, dass die Bestimmung des CA-125 in der Diagnostik der Endometriose nur von begrenzter Nützlichkeit ist (15). Bei einer Spezifität von 90 Prozent beträgt die Sensitivität eines präoperativ gemessenen CA-125 in der Diagnostik einer Endometriose nur 28 Prozent. Ob die Bestimmung des CA-125 im Verlauf, nach gesicherter Diagnose einer Endometriose, sinnvoll ist, und ob diese Bestimmung erlaubt, ein Endometriorezidiv festzustellen, muss weiter untersucht werden.

In der Diagnostik der Endometriose kann der Ultraschall hilfreich sein. Endometriozysten haben ein typisches Aussehen bei der Transvaginalsonografie (TVS); die Doppleruntersuchung bringt nur wenige Zusatzinformationen. Bei der

TVS muss, bei Verdacht auf Endometriose, auf das Vorkommen von «kissing ovaries» (KO) geachtet werden. Als KO werden Ovarien mit oder ohne Zysten definiert, welche sich retrozervikal in der Mittellinie berühren (vgl. Abbildung 2A). Das Vorkommen von KO bei der TVS ist ein Zeichen für eine mittelschwere bis schwere Endometriose, welche für den Chirurgen intraoperativ oft eine Herausforderung darstellt (vgl. Abbildung 2B) (16). Der Anwesenheit von KO muss deshalb beim Festlegen des therapeutischen Ansatzes Rechnung getragen werden. Bei spezifischen Fragestellungen, wie der Frage nach einer Infiltration des Nervus ischiadicus durch eine Endometriose oder bei Verdacht auf Endometriose des Septum rectovaginale, kann auch die Durchführung einer Ma-

gnetrasonanz sinnvoll sein. Idealerweise wird diese Untersuchung zum Zeitpunkt der Menstruation durchgeführt.

Bis die zukünftigen nichtinvasiven diagnostischen Verfahren validiert sind, kann eine Endometriose nur laparoskopisch diagnostiziert werden. Die vermuteten Endometrioseherde sollten biopsiert werden, damit die Diagnose auch histologisch bestätigt werden kann (17). Bestätigt die Histologie die Diagnose einer Endometriose nicht, so schliesst dies eine Endometriose jedoch nicht aus (17). Während der Laparoskopie sollte eine Stadieneinteilung erfolgen. Die bis anhin akzeptierten Stadieneinteilungen sind unzureichend. Am weitesten verbreitet ist die Einteilung der American Society for Reproductive Medicine. Sie hat sich international durchgesetzt, wobei zu beachten ist, dass diese Stadieneinteilung nur für die Beurteilung der Infertilität erarbeitet wurde. Die Beschreibung der retroperitonealen und tiefen infiltrierenden Wachstumsformen ist bei der rAFS unzureichend. Diesen Mangel versucht eine Arbeitsgruppe der Stiftung Endometrioseforschung durch die Erstellung einer geeigneten Klassifikation zu beheben (18). Neben einer Klassifikation sollte die Aktivität der vorgefundenen Endometrioseherde beurteilt werden. So sind die durchsichtigen, leicht erhabenen Herde und die rötlichen, von einer vermehrten Vaskularisation umgebenen Herde die aktiveren Formen (vgl. Abbildung 3A). Bläuliche, schwärzliche oder weisse vernarbte Herde stellen inaktivere Herde dar (Abbildung 3B). Neben dieser visuellen Aktivitätsbestimmung werden in den nächsten Jahren sicher auch immer mehr biochemische Parameter eingeführt werden. Die Bestimmung dieser Parameter könnte zum Beispiel einen Anhaltspunkt geben, ob nach einem chirurgischen Eingriff eine hormonelle adjuvante Therapie notwendig ist oder nicht (3). ■

PD Dr. med. Michael D. Mueller
(Korrespondenzadresse)
Chefarzt-Stellvertreter Gynäkologie
Klinik und Polikliniken für Frauenheilkunde
Effingerstrasse 102
3010 Bern
E-Mail: michel.mueller@insel.ch

Quellen:

1. Bischoff, F., Simpson, J.L.: Genetic basis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1034, 284–299.
 2. Mueller, M.D., Vigne, J.L. et al.: 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin increases glycodefin gene and protein expression in human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90, 4809–4815.
 3. Lebovic, D.I., Mueller, M.D. et al.: Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75, 1–10.
 4. Mueller, M.D., Mazzucchelli, L. et al.: Epithelial neutrophil-activating peptide 78 concentrations are elevated in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril* 2003; 79 Suppl 1, 815–820.
 5. Mueller, M.D., Vigne, J.L. et al.: Regulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) gene transcription by estrogen receptors alpha and beta. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97 2000; 10972–10977.
 6. Bulun, S.E., Zeitoun, K.M. et al.: Molecular basis for treating endometriosis with aromatase inhibitors. *Hum Reprod Update* 6, 2000; 413–418.
 7. Bersinger, N.A., von Roten, S. et al.: PAPP-A and osteoprotegerin (OPG), together with interleukin-8 (IL-8) and RANTES, are elevated in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol in Press* (2006).
 8. Mueller, M.D., Dreher, E. et al.: Auf der Spur eines Rätsels: Angiogenese und Endometriose. *Geburtsh Frauenheilk* 2000; 60, 585–593.
 9. Taylor, R.N., Lebovic, D.I. and Mueller, M.D.: Angiogenic factors in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 955, 89–100; discussion 118, 396–406.
 10. Huber, A.W. and Mueller, M.D.: Angiogenese und antiangiogene Therapien der Endometriose. *Gynäkologische Endokrinologie* 2004; 2, 201–207.
 11. Lebovic, D.I., Shifren, J.L. et al.: Ovarian steroid and cytokine modulation of human endometrial angiogenesis. *Hum Reprod* 2000; 15 Suppl 3, 67–77.
 12. Taylor, R.N., Lebovic, D.I. et al.: Endocrine and paracrine regulation of endometrial angiogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 943, 109–121.
 13. Nisolle, M., Donnez, J.: Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997; 68, 585–596.
 14. Frischknecht, F., Raio, L. et al.: Umbilical endometriosis. *Surg Endosc* 2004; 18, 347.
 15. Mol, B.W., Bayram, N. et al.: The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1998; 70, 1101–1108.
 16. Ghezzi, F., Raio, L. et al.: «Kissing ovaries»: a sonographic sign of moderate to severe endometriosis. *Fertil Steril* 2005; 83, 143–147.
 17. Kennedy, S., Bergqvist et al.: ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20, 2698–2704.
 18. Keckstein, J., Ulrich, U. et al.: ENZIAN-Klassifikation der tiefen infiltrierenden Endometriose. *Zentralbl Gynäkol* 2003; 125.
-