



Die Endometriose – eine wenig bekannte, oft unerkannte Frauenkrankheit

Corinne Neukomm, Michael D. Mueller

Endometriosezentrum, Kliniken und Polikliniken für Frauenheilkunde, Inselspital Bern

Quintessenz

- Endometriose ist definiert als Vorkommen und Wachstum von endometrialem Drüsen- und Stromagewebe ausserhalb des Uterus.
- 10–15% der Frauen im fertilen Alter sind von Endometriose betroffen.
- Das Erscheinungsbild ist sehr vielfältig, entsprechend wichtig ist es, die Endometriose in die Palette der Differentialdiagnosen einzubeziehen.
- Es gibt verschiedene Entitäten der Endometriose: die peritoneale, die ovarielle und die tief infiltrierende oder rektovaginale Endometriose.
- Je nach Manifestationsform werden unterschiedliche pathogenetische Mechanismen vermutet.
- Goldstandard zur Erfassung einer intraabdominalen Endometriose ist die diagnostische Laparoskopie mit gleichzeitiger Option zur Therapie.
- Diagnostik, Therapie einer Endometriose und Beratung von betroffenen Patientinnen sind oft komplex und verlangen nicht selten ein interdisziplinäres Vorgehen.

Summary

Endometriosis – a little known, often unrecognised gynaecological disorder

- *Endometriosis is defined as the presence and growth of endometrial glands and stroma outside the uterus.*
- *Endometriosis occurs in 10–15% of women of child-bearing age.*
- *As clinical presentations are multifaceted, it is important to consider endometriosis in differential diagnosis.*
- *Three entities can be differentiated: peritoneal, ovarian and deeply infiltrating or rectovaginal endometriosis.*
- *Various pathogenic mechanisms are assumed to explain these manifestation patterns.*
- *Laparoscopy still represents the gold standard in the diagnosis of endometriosis. Simultaneous surgical therapy is usually possible.*
- *Clinical diagnosis, therapy and counselling of patients with endometriosis often require an interdisciplinary approach.*

Einleitung

Endometriose ist definiert als Vorkommen und Wachstum von endometrialem Drüsen- und Stromagewebe ausserhalb des Uterus. Als pathophysiologisches Kontinuum wird das Auftreten von endometrialem Drüsen- und Stromagewebe im

Myometrium des Uterus, in der sogenannten Adenomyose (früher Endometriosis genitalis interna), betrachtet. Endometrioseherde wurden auch extrapelvin in praktisch jedem Organsystem beschrieben.

Wir beschränken uns auf die «klassische» Endometriose im kleinen Becken. Dort werden die peritoneale, die ovarielle und die tief infiltrierende Manifestationsform unterschieden.

Man schätzt, dass 10–15% der Frauen im fertilen Alter, 25–40% der Patientinnen mit chronischen Unterbauchschmerzen und beinahe die Hälfte aller Frauen mit Sterilität betroffen sind [1].

Die Endometriose kann asymptomatisch verlaufen, oder sich mit unterschiedlichsten Symptomen manifestieren. Oft dominieren Schmerzen wie Dysmenorrhoe und Dyspareunie, in anderen Fällen ist der unerfüllte Kinderwunsch das einzige Merkmal der Endometriose.

Die Endometriose wird oft erst nach mehreren Jahren Leidenszeit entdeckt. Eine korrekte Diagnosestellung ist jedoch Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie.

In Anbetracht der teilweise invalidisierenden Schmerzen, Einnahme von Medikamenten und Konsultationen bei Ärzten unterschiedlichster Fachrichtungen wird klar, dass die Endometriose aus gesundheitspolitischer und nicht zuletzt auch volkswirtschaftlicher Sicht eine grosse Herausforderung darstellt. Im Jahr 2005 beispielsweise betrug die Kosten der durch Endometriose verursachten Arbeitsausfälle in den EU-Staaten 30 Milliarden Euro.

Dieser Artikel soll einen Überblick über die Pathogenese der Krankheit, ihre klinische Erscheinung und die aktuellen diagnostischen und therapeutischen Optionen geben.

Pathogenese

Die Pathogenese der Endometriose bleibt bis heute ein ungelöstes Rätsel. Wahrscheinlich ist die Ätiologie multifaktoriell. Zur Erklärung der verschiedenen Manifestationsformen existieren unterschiedliche Theorien.

Die peritoneale Endometriose wird meist durch die 1927 von Sampson postulierte Implantationshypothese begründet, wobei durch retrograde

Menstruation endometriales Gewebe in die Bauchhöhle gelangt [2]. In Studien konnte gezeigt werden, dass die Endometriumzellen bereits nach 18 Stunden am Peritoneum haften [3] und ins submesotheliale Gewebe einwandern. Unter dem Einfluss parakriner und endokriner Faktoren kommt es zum Wachstum dieser ektopen Zellen. Dass Endometrioseherde nur bei einigen Frauen entstehen, wo doch physiologischerweise in bis zu 90% der jungen Frauen eine retrograde Menstruation auftritt, wird auf ein komplexes Zusammenspiel von insuffizienter Immunabwehr, Ausschüttung von Interleukinen und Wachstumsfaktoren, Umwelteinflüssen und genetischer Prädisposition zurückgeführt. Tatsächlich haben Verwandte ersten Grades ein um 5 bis 7% erhöhtes Erkrankungsrisiko [4]. In der peritonealen Flüssigkeit von Endometriosepatientinnen konnten verschiedene Interleukine, Zytokine und Wachstumsfaktoren in höheren Konzentrationen nachgewiesen werden [5]. Und es gibt mehrere Studien, die einen Zusammenhang zwischen Dioxinexposition und Endometriose herstellen.

Der Endometriosebefall der Ovarien mit sogenannten Endometriomen (Endometriosezysten) wird durch Bildung von Pseudozysten oder Metaplasie von invaginiertem Coelomepithel erklärt. Eine Metaplasie von Resten des Müller-Ganges oder eine Infiltration ausgehend vom Douglas werden als pathogenetische Ursache der tief infiltrierenden Endometriose mit Befall des Septum rectovaginale diskutiert [6, 7]. Für die extragenitalen Manifestationen werden hämatogene Metastasen und pluripotente Zellen verantwortlich gemacht [8].

Symptomatik

Die Endometrioseherde reagieren auf den zyklischen Einfluss von Östrogen und Progesteron wie das eutope Endometrium mit Proliferation und Sekretion. Durch den lokalen Reiz erfolgt in Wechselwirkung mit Makrophagen, Leukozyten und anderen Zellen der peritonealen Flüssigkeit die Ausschüttung inflammatorischer Substanzen. Die Fähigkeit des endometrialen Gewebes zu Implantation und Invasion stellt die Grundlage dar für eine Ausbreitung mit organdeformierendem Wachstum (Abb. 1, 2). Das Erscheinungsbild der Endometriose ist sehr vielfältig: Die meisten symptomatischen Patientinnen leiden an den Kardinalsymptomen Dysmenorrhoe (95%) und Dyspareunie (64%), viele klagen aber auch über chronische Schmerzen (85%) oder Abgeschlagenheit (87%), je nach Lokalisation der Endometrioseherde kommen Dyschezie (64%) oder Dysurie (31%) vor [9]. Ein Drittel der Frauen mit Endometriose ist asymptomatisch; bei ihnen wird die Diagnose oft anlässlich einer Laparoskopie im Rahmen einer Sterilitätsabklärung gestellt. Bei Patientinnen, die über Symptome wie Dysme-

norrhoe, Dyspareunie oder chronisch rezidivierende Unterbauchbeschwerden berichten (Tab. 1), ist unbedingt an eine Endometriose zu denken.

Diagnostik

Vermutlich nicht zuletzt aufgrund der Mannigfaltigkeit der Beschwerden dauert es vom ersten Auftreten der Symptome bis zur Diagnosestellung drei bis elf Jahre [10]. Bemerkenswert ist, dass die Patientinnen durchschnittlich 4,7 Jahre warten bis zu einer ersten Konsultation [9]. Nachdenklich

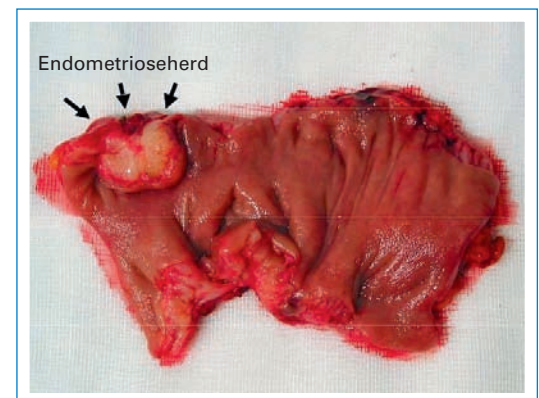


Abbildung 1

Endometrioseherd im Rectosigmoid (siehe Markierung).

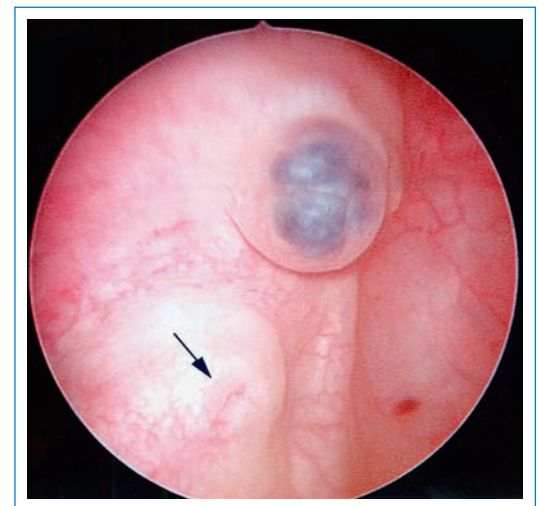


Abbildung 2


Endometrioseherd in der Blase (Pfeil: Ureterostium).

Tabelle 1. Endometrioseverdächtige Symptome.


Dysmenorrhoe
Dyspareunie
Chronisch rezidivierende Unterbauchbeschwerden
Sterilität
Zyklusstörungen (Hypermenorrhoe, Menorrhagie)
Rückenschmerzen
Defäkationsbeschwerden (Dyschezie)
Dysurie (Hämaturie)

stimmt einen die Tatsache, dass viele Frauen dann zu hören bekommen, «Menstruationsschmerzen sind normal», und die Endometriose oft nicht oder erst sehr spät in die Palette der Differentialdiagnosen einbezogen wird [11].

Klinische Untersuchung

Aufgrund einer ausführlichen Anamnese und einer gynäkologischen Untersuchung kann der Verdacht auf eine Endometriose erhoben werden. Bei der SpekulumEinstellung ist auf knotige Areale im Fornix posterior der Vagina und Portioherde zu achten (Abb. 3 ). Bei der bimanuellen Untersuchung weist ein weicher, dolenter Uterus auf eine Adenomyosis (Endometrioseherde im Myometrium) hin, eine Raumforderung im Bereich der Adnexe kann einem Endometriom entsprechen und ein nahezu immobiles inneres Genitale, ein so genanntes «frozen pelvis», sollte den Verdacht auf eine ausgeprägte Endometriose erwecken. Bei entsprechenden Beschwerden muss immer auch eine rektovaginale Palpation erfolgen, um einen tief infiltrierenden Endometrioseknoten im Septum rectovaginale zu tasten.

Bildgebung

Peritoneale Herde können mit dem Ultraschall nicht erfasst werden. Bei Endometriomen hingegen ist die Sonographie die diagnostische Methode der Wahl. Das Bild der sogenannten «kissing ovaries» zeigt beidseitige Endometriome, welche sich in der Mittellinie hinter der Zervix berühren. Dies deutet meist auf eine mittelschwere bis schwere Endometriose hin, welche für den Chirurgen intraoperativ eine echte Herausforderung darstellt (Abb. 4  [12]). Wenn bei tief infiltrierender Endometriose ein Befall des Septum rectovaginale vermutet wird, kann eine MRI-Untersuchung Informationen über die Infiltrationstiefe und -ausdehnung liefern. Eine Koloskopie bringt diesbezüglich keinen Vorteil. Falls eine Ureterbeteiligung vorliegt, ist nicht selten auch eine Ureterhydronephrose zu finden; in dieser Situation sollte präoperativ ein Intravenös-Pyelogramm durchgeführt werden.

Laparoskopie

Der Goldstandard zur Erfassung einer intraabdominalen Endometriose ist die diagnostische Laparoskopie. Dabei können Biopsien endometrioseverdächtiger Bereiche entnommen und – mit therapeutischem Ansatz – auch Herde entfernt werden. Die unterschiedlichen Farben der Befunde geben Auskunft über den Aktivitätsgrad der Endometriose: Wegen Hämosiderinablagerungen sind bräunliche Herde älter, weisse und narbige

sind inaktive, rote und lachsfarbene bis durchsichtige hingegen aktive Läsionen. Auch die Sensitivität der Laparoskopie für die histologische Diagnose einer Endometriose liegt jedoch nicht bei 100%. Der positive prädiktive Wert wird mit etwa 45% angegeben [13].

Während der Laparoskopie erfolgt auch eine Stadieneinteilung der Endometriose. Dazu existieren verschiedene Klassifikationssysteme, international am meisten verwendet wird dasjenige der American Society for Reproductive Medicine ASRM (ehemals American Fertility Society). Bei dieser Klassifikation werden mittels Vergabe von Punkten Ausmass und Art des Endometriosebefalls bei Infertilität berechnet. Die tief infiltrierende Form der Endometriose wird nur in neueren Einteilungen berücksichtigt [14]. In keiner der aktuell gebräuchlichen Klassifikationen werden die klinischen Symptome integriert.

Therapie

Die individuelle Situation jeder Patientin, ihr Alter, ihre reproduktiven Erwartungen und ihre Schmerzsymptomatik erfordern die Festlegung eines individuellen Behandlungskonzepts. Es

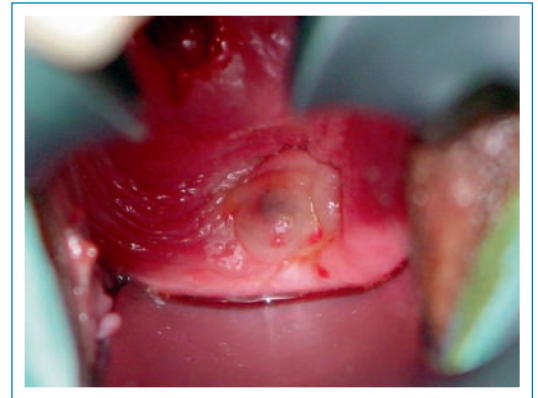


Abbildung 3
Spekulumuntersuchung: Endometriosedurchbruch im Fornix posterior der Vagina.

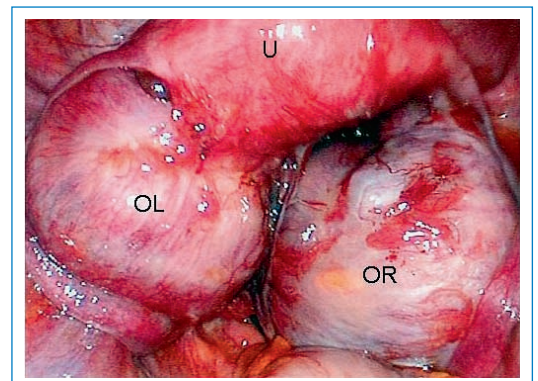


Abbildung 4
Intraoperatives Bild der «kissing ovaries»: schwere Endometriose mit Endometriomen beider Ovarien. Legende: U = Uterus, OL = Ovar links, OR = Ovar rechts.

gilt, mit der Patientin zu eruieren, was im Vordergrund steht: Schmerzen, Kinderwunsch oder beides.


Bei Schmerzen kann initial ein medikamentöser Behandlungsansatz mit Analgetika, Ovulationshemmer oder Gestagenen gewählt werden. Bei Persistenz der Beschwerden oder klinischem Verdacht auf Endometriose, Endometriome oder Befall des Septum rectovaginale hingegen ist, wie bei unerfülltem Kinderwunsch, grosszügig die Indikation zur Operation zu stellen.

Medikamentöse Therapie

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

NSAR wirken durch Hemmung der Cyclooxygenase und bewirken dadurch eine Reduktion der prostaglandinvermittelten Dysmenorrhoe. Eine analgetische Behandlung mit NSAR haben die betroffenen Frauen meist bereits selbst eingeleitet.

Ovulationshemmer / Danazol / Gestagene / GnRH-Analoga

Keine dieser in den weiblichen Zyklus eingreifenden Medikamentengruppen ist den anderen bezüglich Wirksamkeit überlegen, unterschiedlich ist jedoch das Spektrum der Nebenwirkungen und die Kosten (Tab. 2 ). Durch Ovulationshemmer werden die zyklischen Hormonschwankungen und der Aufbau des Endometriums reduziert, zyklusassoziierte Schmerzen werden vermindert. Danazol, ein synthetisches Derivat des 17-Ethinyltestosteron, wurde in den 70er Jahren als Standardtherapie verwendet. Aufgrund des ausgeprägten androgenen Nebenwirkungsprofils ist diese Substanz heutzutage obsolet.

Gestagene wirken durch atrophische Veränderung des Endometriums und entsprechend verringertem Menstrualfluss günstig. Als Nebenwirkungen sind Durchbruchblutungen (40–80%), Gewichtszunahme (40–50%), Akne (20%) und Auswirkungen auf den Lipidstoffwechsel (LDL↑, HDL↓) bekannt. Die Depotverabreichung von Gestagenen sollte wegen der unter Umständen prolongierten Suppression der Hypophysen-Gonaden-Achse nur bei Frauen mit negativem Kinderwunsch durchgeführt werden. Eine levonorgestrelhaltige Spirale wird vor allem bei Adenomyosis uteri und tief infiltrierender Endometriose mit Befall des Septum rectovaginale erfolgreich angewandt [15].

GnRH-Analoga bewirken initial einen flare-up-Effekt mit gesteigerter LH- und FSH-Ausschüttung aus der Hypophyse durch eine irreversible Bindung an GnRH-Rezeptoren. Im Verlauf erfolgt eine Downregulation, es kommt zu charakteristischen klimakterischen Nebenwirkungen (Wahlungen, Schlafstörungen, trockener Scheide, Gelenkschmerzen und je nach Behandlungsdauer Knochendichteverlust). Diese Nebenwirkungen werden mit Hilfe einer sogenannten Add-back-Therapie durch Verabreichung von niedrigdosierten Östrogen- und Progesteronderivaten gemildert, ohne dass Endometrioseherde stimuliert werden (Schwellenwert 220 pmol/l) [16].

Chirurgische Therapie

Die Laparoskopie mit Gewebeentnahme zur histologischen Sicherung ist nicht nur Goldstandard zur Diagnosestellung, sondern gleichzeitig auch der geeignete Zugang für eine operative Therapie. Der Erfolg ist jedoch stark von der klinischen und technischen Erfahrung des Operateurs abhängig. Peritoneale Endometrioseherde werden entweder mit dem Laser (CO₂ oder YAG-Laser) evaporisiert oder, vor allem grössere Bezirke, exzidiert. Eine elektrische Bikoagulation hingegen ist meist als Therapie nicht genügend, da die Infiltrationstiefe in 60% der Herde >2 mm, in 25% sogar >5 mm beträgt.

Endometriome bis zu einer Grösse von 4 cm sollten exzidiert oder eröffnet und die Zystenwand evaporisiert werden. Bei Endometriomen, die grösser sind als 4 cm, empfiehlt sich ein zweizeitiges Vorgehen mit Drainage anlässlich der ersten Operation, Therapie mit GnRH-Analoga für drei Monate und anschliessender Second-look-Laparoskopie zur Entfernung der Zystenwand [17].

Bei Befall des Septum rectovaginale ist eine Behandlung nur erfolgreich, wenn eine radikale Exzision des befallenen Gewebes erfolgt. Bei 42 (14%) der letzten 300 an unserer Klinik operierten Endometriosepatientinnen haben wir deshalb eine laparoskopische Darmteilresektion durchgeführt. In allen Fällen konnte histologisch ein Befall der Darmwand bis zur Muscularis propria nachgewiesen werden. Erst die Eröffnung des retroperitonealen Raumes lässt das wirkliche Ausmass des Endometriosebefalls erkennen. Oft müssen auch die Ureteren über den gesamten Verlauf freipariert werden.

Tabelle 2. Vergleich der reinen Medikamentenkosten (berechnet für 3 Monate).

Ovulationshemmer (30 µg Kombinationspille kontinuierlich)	mindestens	CHF	51.00
Danazol (Danatrol® 200 mg täglich)	etwa	CHF	125.00
Gestagenpille (Cerazette®)	etwa	CHF	52.00
Gestagendepot (Depo-Provera® 150)*	etwa	CHF	35.00
Levonorgestrelhaltige Spirale (Mirena®)*	etwa	CHF	229.00
GnRH-Analoga (Zoladex®)*	etwa	CHF	777.00

* ohne Kosten für Applikation und Lagekontrolle

Alternative Behandlungsmöglichkeiten

Manche Patientinnen profitieren von alternativen Behandlungsmöglichkeiten wie Akupunktur, Phytotherapie, Ayurveda oder einer Ernährungsumstellung. Aufgrund der ausgeprägten psychischen Belastung in Partnerschaft, Sexualität und sozialem Umfeld benötigen einige Frauen zusätzlich

auch psychotherapeutische Unterstützung. Selbsthilfegruppen bieten Gelegenheit zum Austausch von Erfahrungen und Strategien zur Krankheitsbewältigung.

Zukunftsperspektiven

Durch ein besseres Verständnis der Pathophysiologie der Endometriose erhofft man sich neue Ansätze für gezielte Therapiemöglichkeiten in Zukunft.

Ähnlich dem Einsatz von Aromatasehemmern beim östrogenabhängigen Mammakarzinom werden diese Substanzen in Studien nun auch zur

Therapie von Endometriose eingesetzt. Weitere bisher experimentelle Ansätze bestehen in Behandlungsversuchen mit Östrogenrezeptor- β -Agonisten, GnRH-Antagonisten, Angiogenese-Inhibitoren, Antidiabetika und Immunmodulatoren [18]. Idealerweise erfolgt die Betreuung einer Endometriosepatientin durch einen auf diesem Gebiet erfahrenen Gynäkologen, in einem eingespielten Team mit Viszeralchirurgen, Urologen, Pathologen und Radiologen, sowie bei Bedarf gleichzeitiger Möglichkeit der Sterilitätsbehandlung, psychotherapeutischer Unterstützung und alternativer Behandlungsangebote.

Literatur

- 1 Buyalos RP, Agarwal SK. Endometriosis-associated infertility. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2000;12(5):377-81.
- 2 Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1927;14:422-9.
- 3 Witz CA, Cho S, Centonze VE, Montoya-Rodriguez IA, Schenken RS. Time series analysis of transmesothelial invasion by endometrial stromal and epithelial cells using three-dimensional confocal microscopy. *Fertil Steril.* 2003;79(suppl1):770-8.
- 4 Bischoff F, Simpson JL. Genetic basis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1034:284-99.
- 5 Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2001;75(1):1-10.
- 6 Koninckx PR, Martin DC. Deep endometriosis: a consequence of infiltration or retraction or possibly adenomyosis externa? *Fertil Steril.* 1992;58(5):924-8.
- 7 Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril.* 1997;68(4):585-96.
- 8 Victory R, Diamond MP, Johns DA. Villar's nodule: a case report and systematic review of endometriosis externa of the umbilicus. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007;14(1):23-32.
- 9 Ballweg ML. Impact of endometriosis on women's health: comparative historical data show that the earlier the onset, the more severe the disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18(2):201-18.
- 10 Hadfield R, Mardon H, Barlow D, Kennedy S. Delay in the diagnosis of endometriosis: a survey of women from the USA and the UK. *Hum Reprod.* 1996;11(4):878-80.
- 11 Ballard K, Lowton K, Wright J. What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril.* 2006;86(5):1296-301.
- 12 Ghezzi F, Raio L, Cromi A, Duwe DG, Beretta P, Buttarrelli M, et al. "Kissing ovaries": a sonographic sign of moderate to severe endometriosis. *Fertil Steril.* 2005;83(1):143-7.
- 13 Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod.* 2005;20(10):2698-704.
- 14 Tuttles F, Keckstein J, Ulrich U, Possover M, Schweppe KW, Wustlich M, et al. ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis. *Zentralbl Gynakol.* 2005;127(5):275-81.
- 15 Vercellini P, Vigano P, Somigliana E. The role of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in the management of symptomatic endometriosis. *Curr Op Obstet Gynecol.* 2005;17(4):359-65.
- 16 Surrey ES, Hornstein MD. Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis: long-term follow-up. *Obstet Gynecol.* 2002;99:709-19.
- 17 Donnez J, Nisolle M, Gillet N, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux F. Large ovarian endometriomas. *Hum Reprod.* 1996;11:641-6.
- 18 Bulun SE, Zeitoun KM, Takayama K, Sasano H. Molecular basis for treating endometriosis with aromatase inhibitors. *Hum Reprod Update.* 2000;6(5):413-8.

Korrespondenz:
 Prof. Dr. M. Mueller
 Chefarzt Gynäkologie
 Kliniken und Polikliniken
 für Frauenheilkunde
 Inselspital
 CH-3010 Bern
michel.mueller@insel.ch