

**Zusammenfassung**

Der menschliche Uterus setzt sich aus einer inneren paramesonephrischen Archimetra und einer äußeren nicht-paramesonephrischen Neometra zusammen. Die Archimetra besteht aus dem Endometrium und dem Stratum subvasculare des Myometrium und erfüllt verschiedene vom Ovar gesteuerte Funktionen im frühen Prozeß der Reproduktion wie Aufbau des Endometriums für die Implantation, uterine Peristaltik für den gerichteten Spermientransport und die hohe fundale Implantation sowie die Infektabwehr. Die Neometra besteht aus den beiden äußeren Muskelschichten, dem Stratum vasculare und supravasculare. Die wesentliche Funktion besteht im Aufbringen der Kräfte für die Geburt. Die Endometriose wird als Folge einer Adenomyosis oder deren Frühmanifestationen und somit als eine Erkrankung der Archimetra angesehen. Dieses Konzept stützt sich auf spezifische Veränderungen des eutopen Endometriums bei Frauen mit Endometriose, auf archimetrale Funktionsstörungen wie Hyper- und Dysperistaltik sowie auf eine archimetrale Infiltration in das darunter liegende Myometrium mit dem Bild einer Adenomyosis uteri.

**Schlüsselwörter**

Archimetra – Endometriose – Adenomyose – Uterus – Spermientransport

# Die Archimetra als neues morphologisch-funktionelles Konzept des Uterus sowie als Ort der Primärerkrankung bei Endometriose

G. Leyendecker<sup>1</sup>, G. Kunz<sup>1</sup>, M. Noe<sup>1</sup>, M. Herbertz<sup>1</sup>, D. Beil, P. Huppert<sup>2</sup>, G. Mall<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Frauenklinik, Klinikum Darmstadt, Akademisches Lehrkrankenhaus der Wolfgang von Goethe-Universität

<sup>2</sup> Radiologisches Institut I, Klinikum Darmstadt, Akademisches Lehrkrankenhaus der Wolfgang von Goethe-Universität

<sup>3</sup> Pathologisches Institut, Klinikum Darmstadt, Akademisches Lehrkrankenhaus der Wolfgang von Goethe-Universität

In der Bereitstellung und Vorbereitung des Implantationsorts für die Blastozyste, im Schutz sowie in der Ernährung des heranwachsenden Embryos und Feten und schließlich im Aufbringen der notwendigen Kräfte für die Geburt werden die wesentlichen Funktionen des Uterus gesehen. Insgesamt wird dem Uterus im Rahmen der menschlichen Reproduktion eine eher passive Rolle zugeschrieben. Besonders im Hinblick auf das Myometrium gilt der Uterus geradezu als ein ruhendes Organ (Romanini 1994; Garfield u. Yallampalli 1994). Ganz im Gegensatz zur glatten Muskulatur anderer Organe, die andauernd in Aktion ist, wird nach gängiger Auffassung das Myometrium im wesentlichen nur am Ende einer langen Schwangerschaft aktiviert.

Neuere Untersuchungen haben jedoch gezeigt, daß der Uterus, insbesondere der nicht-schwangere, durchaus kein ruhendes Organ ist und über die oben beschriebenen Aufgaben hinaus weitere fundamentale Funktionen besonders im frühen Prozeß

der Reproduktion wahrnimmt. Hierzu gehört in erster Linie die uterine Peristaltik für den Spermientransport und die hohe Implantation der Blastozyste (Kunz et al. 1996; Leyendecker et al. 1996; Kunz et al. 1998). Weitere Untersuchungen zur uterinen Peristaltik haben erkennen lassen, daß der Uterus über eine bisher nicht erkannte funktionell-anatomische Struktur verfügt, die ihn zur Wahrnehmung dieser fundamentalen reproduktionsbiologischen Funktionen befähigt. Es handelt sich hierbei um die endometrial-subendometriale Funktionseinheit oder Archimetra (Leyendecker et al. 1998; Noe et al. 1999).

Es wurde außerdem deutlich, daß in Anbetracht der kontinuierlichen Aspirationstätigkeit der uterinen peristaltischen Pumpe der Uterus über ein aktives Infektionsabwehrsystem verfügen muß (Leyendecker et al. 1998). Diese Vorstellung erforderte eine Neuinterpretation immunologischer Phänomene auf der Ebene des Endometriums, die bisher ausschließlich unter dem Aspekt der Implantationsimmunologie betrachtet wurden.

Schließlich wurde mit der der uterinen Hyper- und Dysperistaltik eine Funktionsstörung der Archimetra erkannt, die statistisch gehäuft im Zu-

Prof. Dr. med. G. Leyendecker,  
Frauenklinik des Klinikum Darmstadt,  
Grafenstraße 9, D-64283 Darmstadt  
e-mail: Leyendecker@ferticonsult.de

## The archimetra: a novel concept of the uterus and the primary site of the development of endometriosis

G. Leyendecker, G. Kunz, M. Noe, M. Herbertz, D. Beil, P. Huppert, G. Mall

### Summary

The human uterus is composed of the paramesonephric archimetra and the non-paramesonephric neometra. The archimetra consists of the glandular as well as stromal part of the endometrium and the subendometrial myometrium and meets several fundamental functions in the early process of reproduction such as providing the site of implantation, uterine directed sperm transport and high fundal implantation of the embryo by uterine peristalsis as well as inflammatory defence. The neometra is composed of the stratum vasculare and stratum supravasculare. Its main function is to provide the forces for expulsion of the fetus. Endometriosis is considered a disease of the archimetra in that it constitutes a non-obligatory consequence of uterine adenomyosis or its early manifestations. This view is supported by several lines of evidence. First: The eutopic endometrium shows alterations similar to those seen in endo-

metriotic lesions that are not found in the endometrium of women free of disease. Second: Uteri of women with endometriosis display hyper- and dysperistalsis of which the extent does not correlate with the severity of the disease. This dysfunction results in a break down of rapid and sustained directed sperm transport and may explain sterility and subfertility in women with mild-to-moderate endometriosis. Third: In women with endometriosis there is a proliferative and infiltrative expansion of all elements of the archimetra into the outer myometrial layers. There is no correlation of the extent of the infiltrative expansion with the grade of endometriosis but with the age of the patients. In MR imaging these findings are similar or identical with those found in adenomyosis.

### Key words

Archimetra – Endometriosis – Adenomyosis – Uterus – Sperm transport

sammenhang mit einer Endometriose auftritt (Leyendecker et al. 1996). Diese Beobachtung führte, zusammen mit anderen eigenen (Kunz et al. 1999) und Befunden aus der Literatur, zu dem Konzept, daß die pelvine Endometriose als Endometriosis genitalis interna bzw. Adenomyosis uteri primär eine Erkrankung des Uterus darstellt (Leyendecker et al. 1998; Leyendecker 1999).

Im ersten Teil des vorliegenden Beitrags wird das morphologisch-funktionelle Konzept der Archimetra vorgestellt werden. Auf Struktur und Funktion des Endometriums sowie auf zellulären und biochemischen

Vorgänge bei der Implantation wird nicht eingegangen, sondern auf die einschlägige Literatur verwiesen (Beier u. Beier-Hellwig 1998). Von den zyklischen Funktionen der Archimetra wird die uterine Peristaltik besonders dargestellt werden. Einige Aspekte der Implantationsimmunologie werden berührt, weil sie gerade im Hinblick auf die uterine Peristaltik unter dem Gesichtspunkt der uterinen Infektabwehr neu oder zumindest ergänzend interpretiert werden müssen.

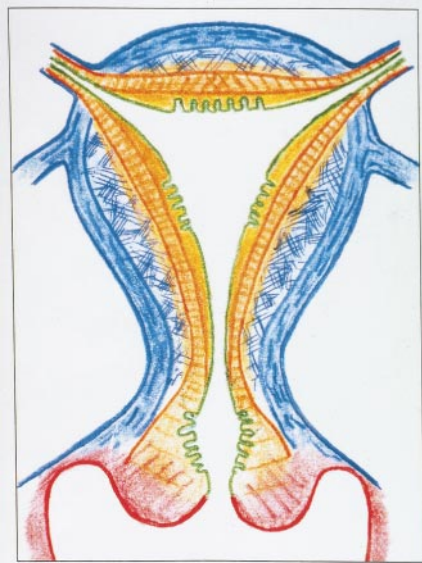
Im zweiten Teil wird eine kritische Analyse der bisher gültigen Theorien der Pathogenese der Endometriose vorgenommen und die klinischen und

wissenschaftlichen Befunde dargelegt werden, die die Auffassung der Endometriose als einer primär archimetralen Erkrankung untermauern.

## Die Archimetra – Struktur und Funktion

### Morphologie

Der Uterus setzt sich aus zwei verschiedenen Organen zusammen, der inneren Archimetra und der äußeren Neometra (Leyendecker et al. 1998; Noe et al. 1999). Phylogenetisch und ontogenetisch stellt die Archimetra oder die endometrial-subendometriale Einheit den ältesten Teil der Gebärmutter dar. Sie besteht aus dem epithelialen und stromalen Anteil des Endometriums und der unmittelbar darunterliegenden Muskulatur mit vorwiegend zirkulär angeordneten Muskelfasern (Werth u. Grusdew 1898; Wetzstein 1965; Noe et al. 1999). Diese Schicht zirkulärer Muskelfasern beginnt kaudal in der Höhe der unteren Zervix und durchzieht das Corpus uteri als Stratum subvasculare und setzt sich über die Cornua uteri als tubare Ringmuskulatur in den Eileitern fort (Abb. 1; Tabelle 1). Die Neometra besteht aus der äußeren Muskelschicht, dem Stratum supravasculare mit vorwiegend longitudinal angeordneten Muskelfasern, die in die uterinen Ligamente ausstrahlen und den Uterus am knöchernen Becken fixieren sowie aus dem Stratum vasculare. Diese Schicht macht beim menschlichen Uterus die Hauptmasse der Muskulatur aus und besteht aus dreidimensional angeordneten Bündeln kurzer Muskelfasern. Die Neometra umhüllt die Archimetra, in kaudaler Richtung allerdings nur bis zum Isthmus uteri. Unter der Geburt kann sich die Neometra unter Dehnung der darunterliegenden Archimetra weit nach kranial zurückziehen, wobei ihr unterer Rand als Bandlsche Furche sichtbar wird. Wetzstein (1965) hat in diesem Zusammenhang auf die Geburthelfern geläufige Beobachtung hingewiesen, daß die mühelose digitale Erweiterung einer queren isthmischen Inzision nach lateral anläßlich einer Schnittentbindung nur möglich ist,



**Abb. 1.** Eine schematische Darstellung der endometrial-subendometrialen Einheit oder Archimetra innerhalb des Uterus. Das Konzept der Archimetra beruht auf immunzytochemischen Untersuchungen der Sexualsteroidrezeptorexpression, auf Untersuchungen zur uterinen Peristaltik sowie auf phylogenetischen und ontogenetischen Daten. Die Archimetra besteht aus den epithelialen (grün) und stromalen Anteilen des Endometriums sowie dem Stratum subvasculare des Myometriums (Archimyometrium) (orange). Ontogenetisch leitet sich die Archimetra von den paramesonephrischen Gängen (grün) und dem sie umgebenden Mesenchym (orange) ab. Die Masse des menschlichen Myometriums, die Neometra, ist nicht paramesonephrischen Ursprungs (blau). Sie besteht aus dem Stratum vasculare mit einem dreidimensionalen Netzwerk kurzer Muskelbündel und dem Stratum supravasculare mit hauptsächlich longitudinalen Muskelfasern. Das Stratum vasculare ist phylogenetisch die jüngste Entwicklung, und im Gegensatz zur Archimetra entwickeln sich das Stratum vasculare und supravasculare spät während der Ontogenese (Neometra). Die Neometra umgibt den Uteruskörper und erstreckt sich nach kaudal bis zum Isthmus uteri. Zwischen Archimetra und Neometra besteht eine Übergangszone mit einander vermischenden Muskelfasern (orangefarbener Rand des Stratum vasculare). Die Endozervix ist der am weitesten kaudale paramesonephrische Anteil des Uterus. Die darunter liegenden zirkulären Muskelfasern dünne nach kaudal aus, und das begleitende Bindegewebe formt mit vaginalen Gewebeelementen die Portio vaginalis uteri (aus. Noe et al. 1999)

Tabelle 1  
**Die Schichten des menschlichen Uterus und ihre Zuordnung zu Archimetra und Neometra**

Schichten des menschlichen Uterus	
Endometrium Epithel Stroma	Archimetra
Myometrium Stratum subvasculare Stratum vasculare Stratum supravasculare	Neometra

weil nach kranialer Retraktion der Neometra im unteren Uterinsegment die zirkulären Muskelfasern der Archimetra exponiert werden.

Diese Dreischichtung des Myometriums mit der unterschiedlichen Anordnung der Muskelfasern in den jeweiligen Lagen ist bereits von Werth und Grusdew (1898) eingehend beschrieben worden. Das Goerttlersche Konzept der spiralförmigen Anordnung der Fasern des Myometriums (Goerttler 1930) ist morphologisch nicht korrekt und überdies funktionell nicht überzeugend (Wetzstein 1965). Dennoch ist es bis heute Gegenstand der Lehre geblieben.

*Die Archimetra in Sonographie und Magnetresonananz*

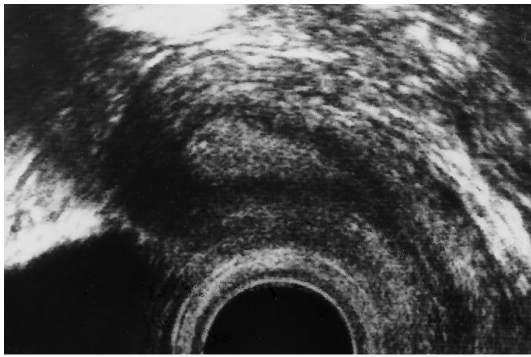
Mit Hilfe hochauflösender Vaginalsonographie lassen sich die verschiedenen Muskelschichten der Uteruswand voneinander abgrenzen. Das Stratum subvasculare oder das Archimyometrium erscheint dabei als ein auf der Höhe des Cavum uteri etwa 3,5 mm breites Band geringerer Echogenizität („Halo“), welches direkt dem Endometrium anliegt (Kunz et al. 1999) (Abb. 2). Zusammen mit letzterem stellt dieser Halo die Archimetra dar. In der Sonographie ist deutlich zu erkennen, daß diese sich, wie in der schematischen Zeichnung dargestellt, von der unteren Zervix bis zum Fundus uteri erstreckt.

Unter definierten Einstellungsbedingungen bietet die Magnetresonananz (MNR) ein ähnliches Bild. Bei hoher Signalintensität des Endometriums und des Stratum vasculare erscheint

das Archimyometrium als Band geringer Signalintensität („Junctionalzone“) (Hricak et al. 1983; Lee et al. 1985; Brown et al. 1991; Scoult et al. 1991; Reinhold et al. 1998; Brosens et al. 1998; Kunz et al. 1999). Deutlich ist die gesamte Längsausdehnung der Archimetra von der Zervix bis zum Fundus uteri zu erkennen, während das Stratum vasculare nach kaudal nur bis zum Isthmus uteri reicht (Abb. 3).

*Funktionen von Archimetra und Neometra – phylo- und ontogenetische Aspekte*

Bei sämtlichen landlebenden Wirbeltieren verfügt der Uterus bzw. der uterine Teil des Ovidukts über ein Stratum subvasculare (Tabelle 2). Mit dem Auftreten von Viviparität in der Evolution kommt ein Stratum supravasculare mit vorwiegend längs angeordneten Muskelfasern hinzu (Lierse 1965; Garfield u. Yallampalli 1994). Erst beim Menschen und möglicherweise auch bei subhumanen Primaten erscheint ein Stratum vasculare, in dem das irregulär angeordnete lockere Bindegewebe, wie es z. B. bei der Ratte in der gefäßführenden Schicht zwischen der inneren Zirkulär- und der äußeren Longitudinalmuskulatur vorliegt, nun als entsprechend irregulär strukturierte Muskulatur ausgebildet ist (Werth u. Grusdew 1898; Wetzstein 1965). Unter phylogenetischen Aspekten wird deutlich, daß die Neometra zum Aufbringen der erforderlichen Gebärkräfte unter den Bedingungen der Viviparität erworben wurde. Dies gilt besonders für den Menschen mit der relativen Disproportion zwischen der Weite des knöchernen Gebärkanals und der Größe des kindlichen Kopfes, bei dem mit der Ausbildung des Stratum vasculare eine Schicht vorliegt, die in besonderem Maße zum Aufbau eines großen intrauterinen Drucks befähigt ist (Wetzstein 1965). Das Vorhandensein eines Stratum supravasculare bei der Meeresschildkröte goph. Polyphem. widerspricht dieser Betrachtungsweise nicht. Bei diesem Tier liegt eine simultane Oviposition vor (Palmer u. Guilette 1988). Sie erfordert höhere Kräfte als die sequentielle Eiablage



**Abb. 2.** Oben: Vaginalsonographie des Uterus einer fertilen Frau ohne Endometriose im Sagittalschnitt während der Lutealphase. Das Endometrium und der Zervikalkanal werden von dem etwa 3 mm breiten hyperechogenen Band des Archimyometriums umgeben. Endometrium bzw. Endozervix und Archimyometrium bilden zusammen die Archimetra. Unten: Infiltrative Verbreiterung der Archimetra bei einer Frau mit Endometriose. Das Bild entspricht dem einer Adenomyose (aus: Kunz et al. 1999)



**Abb. 3.** Magnetresonanz des Uterus einer Frau ohne Endometriose im Sagittalschnitt. Das Archimyometrium erstreckt sich als schmales Band von der Zervix zum Fundus uteri

z. B. der Vögel. Bei Vögeln und auch bei den Monotremata reicht offenbar das Stratum subvasculare aus, um den Transport des Eis zu bewerkstelligen und als Sphinkter zu fungieren (Van Tienhoven 1961; Van den Broek 1933).

Dem phylogenetisch späten Auftreten der Neometra entspricht ihre späte Entwicklung in der Ontogenese des Menschen (Werth u. Grusdew 1898). Erst im dritten Trimenon und z. T. auch erst nach der Geburt werden das Stratum vasculare und supra-

vasculare ausgebildet (Tabelle 3). Das Stratum subvasculare entsteht dagegen früh in der Schwangerschaft. In der 13. bis 18. Schwangerschaftswoche (post ovulationem) umgeben erstmalig zirkuläre Bindegewebsfasern den nach Fusion der Müllerschen Gänge entstandenen primordialen Uterus, die im zweiten Trimenon in zirkuläre Muskelfasern ausdifferenzieren. Diese Muskelfasern teilen sich in die zirkulären Bündel der Cornua uteri und der jeweiligen Tuben auf. Dadurch entsteht an der Vorder-

und Hinterwand und am Fundus des Uterus ein Bereich nach kranial sich zunehmend kreuzender Muskelfasern (Werth u. Grusdew 1898), den wir als fundo-cornuale Raphe bezeichnen möchten (Noe et al. 1999). Sie weist auf das ontogenetisch hohe Alter der Zirkulärmuskulatur hin, da zwangsläufig ihre Anlage als Mesenchym der paramesonephrischen Gänge (Müller 1829) bereits vor deren Fusion in der 8 Schwangerschaftswoche (Koff 1933; Matejka 1959; O'Rahilly 1989) vorhanden gewesen sein muß. Wegen des hohen ontogenetischen Alters des Stratum subvasculare haben Werth und Grusdew (1898) diese Muskelschicht als Archimyometrium bezeichnet. Dies veranlaßte uns, für den phylogenetisch und ontogenetisch ältesten Teil des Uterus den Namen Archimetra vorzuschlagen (Le-yendecker et al. 1998; Noe et al. 1999).

Während die Neometra neben dem Schutz des Conceptus ganz offensichtlich dem Aufbringen der Gebärfähigkeit dient und in ihrer Funktion weitgehend vom Conceptus, also dem Feten und der Plazenta gesteuert wird, erfolgt die funktionell-morphologische Kontrolle der Archimetra durch das Ovar und findet ihr biochemisches Korrelat in einer zyklischen Expression der Östradiol- und Progesteronrezeptoren (Noe et al. 1999). Eigenen Untersuchungen zufolge weisen nur die Komponenten der Archimetra, das epitheliale Endometrium und das endometriale Stroma (Garcia et al. 1988; Lessey et al. 1988; Snijders et al. 1992; Amso et al. 1994; Shiozawa et al. 1996) sowie das Stratum subvasculare (Noe et al. 1999) immunzytochemisch eine zyklische Schwankung der Steroidrezeptoren auf, während in der Neometra eine konstant hohe Rezeptorexpression vorliegt (Noe et al. 1999) (Abb. 4). Wachstum und Ruhigstellung der Neometra während der Schwangerschaft erfordern eine konstant hohe Expression beider Steroidhormonrezeptoren (Katzenellenbogen et al. 1979; Graham u. Clarke 1997). Die immunzytochemischen Befunde in der Postmenopause zeigen, daß eine hohe Expression der Steroidrezeptoren offenbar konstitutiv für alle uterinen Schichten ist. Die zyklischen

Tabelle 2  
**Vergleichende Morphologie der myometralen Schichten des Uterus/Ovidukts**

Phylognese des Myometriums				
Species	Myometrale Schicht (Stratum)			Gebärart
Schildkröte (goph. Polyphem.)	Subvasculare		Supravasculare	simultane Oviposition
Vögel	Subvasculare			Oviposition
Schnabeltier	Subvasculare			Oviposition
Beuteltier	Subvasculare		Supravasculare	Viviparität
Nagetier	Subvasculare		Supravasculare	Viviparität
Mensch	Subvasculare	Vasculare	Supravasculare	Viviparität

Tabelle 3  
**Entwicklung des menschlichen Uterus während der Embryonal- und Fetalperiode**

Ontogenese des menschlichen Uterus	
Schwangerschaftswoche (nach dem Eisprung)	Entwicklungsstand
5 + 6	Die Müllerschen Gänge entwickeln sich
7 + 3	Sie sind weit von einander getrennt
8	Sie sind zum primordiales Uterus verschmolzen
13–18	Bindegewebsfasern mit zirkulärer Anordnung umgeben Uterus und Eileiter
22–26	Zirkuläre Muskelfasern (Stratum subvasculare; Archimyometrium)
27–39 (und nach der Geburt)	Stratum vasculare und stratum supravasculare

Schwankungen in den Schichten der Archimetra sind weitgehend die Folge einer Downregulation durch Progesteron (Kraus u. Katzenellenbogen 1993; Iwai et al. 1995; Graham u. Clarke 1997). Insgesamt unterliegen sämtliche Komponenten der Archimetra während des Zyklus erheblichen strukturellen und biochemischen Veränderungen (Roberts et al. 1988; Fujii et al. 1989; Aplin 1989; Guidice u. Ferenczy 1996; Beier u. Beier-Hellwig, 1998; Noe et al. 1998), die die Archimetra in die Lage versetzen, die verschiedenen zyklischen Funktionen wahrzunehmen (Tabelle 4).

Uterine Peristaltik

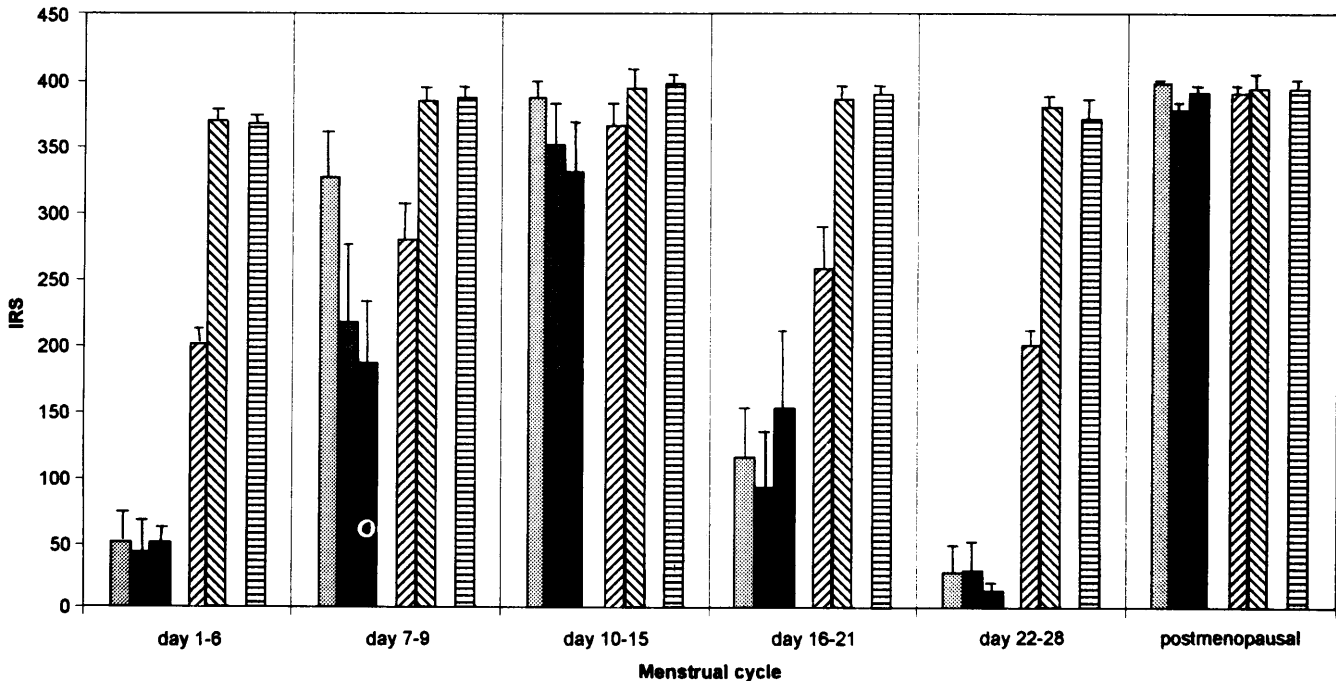
Bereits seit längerer Zeit sind rhythmische Kontraktionen des nichtgraviden Uterus bekannt. Sonographische

Untersuchungen wiesen regelmäßige Kontraktionswellen nach, die in Ausrichtung, Frequenz und Intensität zyklischen Schwankungen unterworfen sind (Abb. 5). Diese peristaltischen Kontraktionen erfassen nur das Endometrium und das Stratum subvasculare oder Archimyometrium und verlaufen im wesentlichen in zerviko-fundaler Richtung. Während der frühen Menstruation sind die Hälfte der Kontraktionswellen fundo-zervikal ausgerichtet. Aber noch während der Menstruation nehmen diese kaudal gerichteten Kontraktionen ab und weichen mit fortschreitender Proliferationsphase nahezu ganz kranial gerichteten Kontraktionen, die präovulatorisch ein Maximum an Frequenz und Intensität erreichen. In der Lutealphase fällt die Frequenz auf das Niveau der mittleren Proliferationsphase ab

(DeVries et al. 1990; Lyons et al. 1991; Kunz et al. 1996; Leyendecker et al. 1996). Während in der Proliferationsphase die peristaltischen Kontraktionen in Form langer Wellen von der Zervix bis zum Fundus uteri reichen, verlaufen in der späten Lutealphase nicht mehr alle am inneren Muttermunde begonnenen Wellen bis zum Fundus, sondern ein Teil verebbt etwa in Höhe des mittleren Cavum uteri. Dadurch entsteht im oberen Teil des Cavum uteri ein Bereich relativer peristaltischer Ruhe (Kunz et al. 1989; Kunz et al. unveröffentlicht).

Die uterine Peristaltik wird von der dominanten Struktur des Ovars, dem Graafschen Follikel und dem Corpus luteum, gesteuert (Kunz et al. 1998), wobei die involvierten auto- und parakrinen Mechanismen innerhalb der Archimetra bisher nicht identifiziert sind. Oxytocin steigert die uterine Peristaltik und stellt somit einen möglichen Mediator in der biochemischen Stimulationskaskade dar (Kunz et al. 1998, 1999 a, 1999 b). Der präovulatorische Follikel sezerniert unter LH-Einwirkung vermehrt Oxytocin (Schaeffer et al. 1984; Ivell et al. 1985; Tjugum et al. 1986; Peek et al. 1987; Fortune u. Voss 1993), und im epithelialen Endometrium findet unter Östradioleinfluß eine vermehrt Expression von mRNA für Oxytocin (Zingg et al. 1995) und seinen Rezeptor statt (Takemura et al. 1993; Zingg et al. 1995). Unter physiologischen Bedingungen könnte daher endometriales und follikuläres Oxytocin an der Steuerung der uterinen Peristaltik beteiligt sein. Atosiban, ein Oxytocin-Rezeptorblocker, hat jedoch keinen Einfluß auf die Frequenz der uterinen Peristaltik (Kunz et al. 1999), während es, in gleicher Dosierung verabreicht, die Wehentätigkeit am Termin und auch Dysmenorrhoeen effektiv zu hemmen bzw. zu lindern vermag (Akelund et al. 1995). Dem entspricht der Befund, daß Oxytocinrezeptoren nicht im Archimyometrium (Wallace et al. 1991; Einspanier et al. 1998; Fuchs et al. 1998), wohl aber und mit stärkster Expression zum Zeitpunkt der Menstruation (Maggi et al. 1992) im äußeren Myometrium (Fuchs et al. 1998) nachgewiesen werden konnten.

### IRS: Oestrogen Receptor



**Abb. 4.** Immunoreaktive Scores (IRS) der Östrogenrezeptoren des epithelialen und stromalen Anteils des Endometrium, des Stratum subvasculare, des inneren und äußeren Teils des Stratum vasculare und des Stratum supravasculare des Myometrium ins verschiedenen Zyklusphasen und in der Postmenopause (Mittelwert  $\pm$  SE) (aus: Noe et al. 1999)

Reservoir (Harper 1994). Der schnelle Transport vollzieht sich innerhalb von weniger als 1 min vom äußeren Muttermund zum sekundären Reservoir und kann daher nicht der Eigenbeweglichkeit der Spermien zugeschrieben werden (Kunz et al. 1996). Letztere ist offensichtlich nur von Bedeutung für das Eindringen in die Zervixkrypten, für das Andocken an Zellen der Tubenwand im isthmischen Bereich und für die Vorgänge des Auffindens und der Imprägnation der Eizelle (Harper 1994).

Nur wenige hundert bis etwa tausend Spermien finden sich nach Kohabitation im Eileiter und zwar vermehrt auf der Seite des dominanten Follikels (Williams et al. 1993). Dieser gerichtete Transport beruht nicht etwa auf Chemotaxis, sondern ist eine vom dominanten Follikel kontrollierte aktive Leistung des Uterus (Kunz et al. 1996). Morphologisch-funktionelle Grundlage des gerichteten Spermientransports ist die Aufteilung der archimetralen Zirkulärmuskulatur in jene Anteile, die sich über die Cornua uteri in die jeweiligen Tuben fortsetzen (Werth u. Grusdew 1898; Noe et al. 1999), sowie das utero-ovarielle Gegenstromsystem (Einer-Jensen 1988). Dies gewährleistet,

Tabelle 4

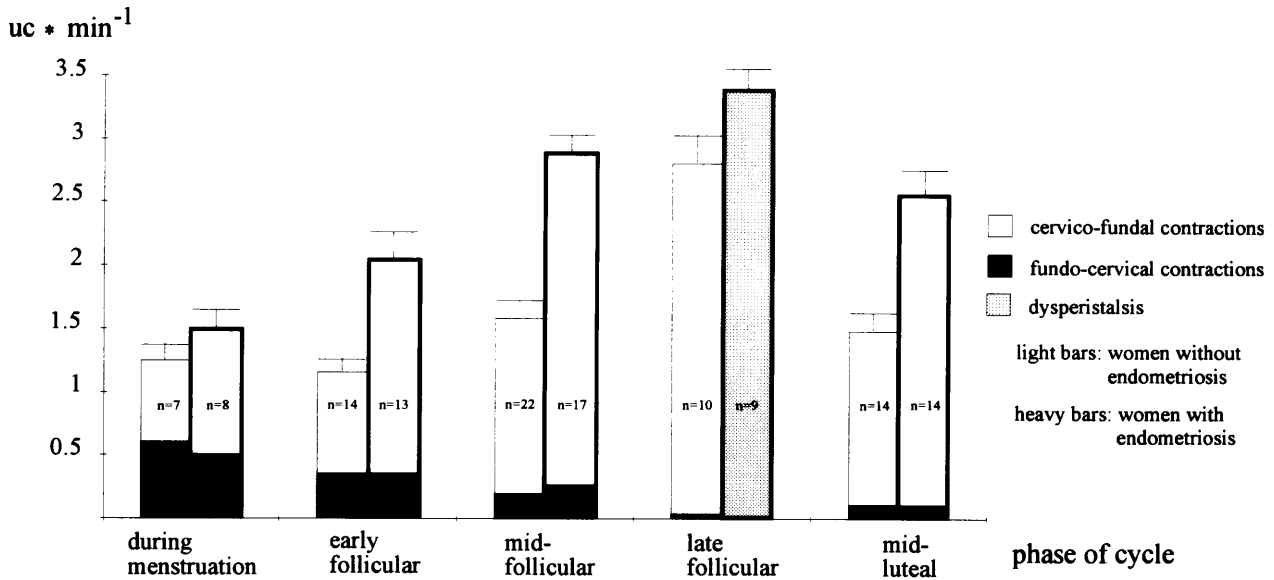
#### Die Funktionen von Archimetra und Neometra im Reproduktionsprozeß. Die Archimetra wird überwiegend vom Ovar und die Neometra überwiegend vom Conceptus gesteuert

Primär vom Ovar gesteuerte Funktionen	
Aufbau und Umbau des Endometrium zur Einnistung	Archimetra
Zervico-fundale uterine Peristaltik für	Archimetra
Retrograde Menstruation	
Gerichteten Samentransport	
Hohe fundale Implantation	
Uterine Infektabwehr	Archimetra
Primär vom Conceptus gesteuerte Funktionen	
Bildung des mütterlichen Teils der Plazenta	Archimetra
Uterines Wachstum	Archimetra/Neometra
Ausstoßung des Conceptus	Neometra

Gerichteter Spermientransport und hohe fundale Implantation

Die zervico-fundale Peristaltik dient in erster Linie dem schnellen sowie dem andauernden Spermientransport

(Kunz et al. 1996; Leyendecker et al. 1996) aus dem Ejakulat bzw. dem primären Sperminereservoir in den Zervixdrüsen in das sekundäre Reservoir im isthmischen Mukus der Eileiter (Jansen 1980) als dem sekundären



**Abb. 5.** Die uterine Peristaltik in verschiedenen Zyklusphasen bei Frauen ohne und mit Endometriose (aus: Leyendecker et al. 1996)

daß vom dominanten Follikel stammende Signale der Stimulationskaskade vermehrt den ipsilateral zum Follikel gelegenen Anteil des Uterus erreichen (Kunz et al. 1998). Im Hinblick auf den gerichteten Transport ist somit der ursprünglich paarige Charakter des unpaaren Organs Uterus funktionell erhalten.

Bei intakten Spontanschwangerschaften implantiert der Embryo in der Regel im kornualen Bereich des Cavum uteri ipsilateral zum Corpus luteum, und nach Embryotransfer im Verlaufe eines Punktionszyklus verbleibt der Embryo in der Regel in dem Uterushorn, in welches er gespült wurde (Kunz et al. 1998; unveröffentlicht 1999). Diese Beobachtungen lassen den Schluß zu, daß Embryonen im Uterus vor der Implantation keine größere Wanderung durchführen. Nach Embryotransfer in Zyklen, die nach ovarieller Suppression mit dem „Kaufmann Schema“ aufgebaut wurden, findet sich allerdings ein signifikanter Teil der Fruchthöhlen kontralateral zum Ort des Transfers. Zusammen mit dem experimentellen Befund, daß auch während der Lutealphase eines Spontanzyklus Technitium-markierte Albuminpartikel vermehrt in den kornualen Bereich ipsilateral zum Corpus luteum transportiert werden (Kunz et al.

1999), lassen o.g. Beobachtungen den Schluß zu, daß die luteale zerviko-fundale Peristaltik des Uterus für die hohe fundale Implantation von Bedeutung ist. Möglicherweise bietet der auf der Seite der dominanten ovariellen Struktur gelegene kornuale Bereich die besten Implantationsbedingungen. Bereits oben wurde darauf hingewiesen, daß zum Zeitpunkt der Implantation im fundalen Bereich des Uterus eine Zone relativer peristaltischer Ruhe entsteht.

Interessanterweise läßt sich bei Missed abortion nach spontan eingetretenen Schwangerschaft gehäuft eine lokale Fehlimplantation in Bezug auf die Lage des Corpus luteum nachweisen. Ebenso treten spontane Extrauterin graviditäten gehäuft im kontralateralen Eileiter auf (Kunz et al., unveröffentlicht).

#### Retrograde Menstruation

Es ist naheliegend, die fundo-zervikale Peristaltik der Archimetra in einem funktionellen Zusammenhang mit der antegraden Menstruation zu sehen. Die retrograde Menstruation wurde lange für ein pathologisches Geschehen und als Ursache für die Entstehung der Endometriose gehalten (Sampson 1927). Fast alle Frauen mit offenen Tuben weisen jedoch

eine retrograde Menstruation auf (Blumenkrantz et al. 1981; Halme et al. 1984), so daß es sich um einen physiologischen Vorgang handeln muß. Da eine letzte ungeschützte Kohabitation mehr als 7 Tage vor der Ovulation praktisch keine Konzeption zur Folge hat (Wilcox et al. 1995), muß die im Zyklus früh einsetzende zerviko-fundale Peristaltik – auch gerade unter dem Aspekt, daß sie durch uterine Aspiration von Keimen eine potentielle Infektionsgefahr darstellt (Leyendecker et al. 1998) – eine evolutionsgeschichtlich sinnvolle Funktion erfüllen. Wir haben die Ansicht vertreten, daß die bereits während der Menstruation vorhandene zerviko-fundale Peristaltik über die retrograde Menstruation dem Eisenverlust durch die antegrade Menstruation entgegenwirkt (Leyendecker et al. 1996).

#### Uterine Infektabwehr

Bei niedrigeren Tieren münden die Müllerschen Gänge in eine Kloake, und beim Menschen verhindert der Zervikalschleim in keiner Zyklusphase die uterine Aszension inerte Partikel und Spermien (Faundes et al. 1981; Kunz et al. 1996; Wildt et al. 1998; Kunz et al. 1999). Die Infektionsabwehr muß daher als eine phylogenetisch sehr alte und spezifische Funktion der Archimetra betrachtet werden. Beim Nagetier sezerniert das Endometrium antibakterielle Po-

lypeptide (Xu et al. 1995). Mucine wie das MUC1 (Hey et al. 1994; Surveyor et al. 1995; Gipson et al. 1997; Carson et al. 1998) sowie das Monocyte chemotactic Protein 1 (MCP-1) (Jolicœur et al. 1998) werden im Endometrium exprimiert. Während der Ovulation beginnt ein Einstrom von weißen Blutkörperchen aus dem Knochenmark (natural killer cells; NK-Zellen; Körnchenzellen) mit weiterer Zunahme während der Sekretionsphase (Loke u. King, 1996; King et al. 1998). Als Konsequenz der Expression und Sekretion von MCP 1 und möglicherweise noch weiteren Chemoattraktoren wird die endometriale Oberfläche von Neutrophilen und Makrophagen besiedelt (Harper et al. 1994; Leiva et al. 1994).

Dieses System der uterinen Infektabwehr wird vom Ovar gesteuert. So wird die endometriale Expression von MUC 1 durch Östrogene stimuliert (Carson et al. 1998), und der Einstrom von NK-Zellen in die Archimetra beginnt mit dem Anstieg von Progesteron (King et al. 1998). Die chemotaktische Anziehung von Makrophagen durch das Endometrium ist in der Proliferationsphase am stärksten (Leiva et al. 1994), wobei sich allerdings keine zyklusphasenabhängige Expression von MCP-1 nachweisen ließ (Jolicœur et al. 1998).

MUC1 und den NK-Zellen wird eine Rolle bei der immunologischen Regulation der Implantation zugesprochen. Der von Progesteron gesteuerte Einstrom von NK-Zellen beschränkt sich auf das Endometrium und wird z. B. nicht in den Tuben beobachtet. Auch bei Tubargraviditäten ließen sich am Implantationsort keine NK-Zellen nachweisen (Vassiliadou u. Bulmer 1998). MUC1-Null-Mäuse leiden an spontan auftretenden Infektionen des Genitaltraktes (Carson et al. 1998). Es ist daher nicht unberechtigt, die endometriale Immunphänomene unter dem Aspekt der Infektabwehr einer Neuinterpretation zu unterziehen.

Unter Einschluß zumindest der meisten subhumanen Primaten finden Kopulationen bei Tieren nur zum Zeitpunkt des Östrus bzw. unmittelbar präovulatorisch statt. Ohne Zweifel stellen im Hinblick auf die

Funktion des Uterus als peristaltische Pumpe Kopulation bzw. Kohabitation den Augenblick größter Gefahr für eine ascendierende Infektion des inneren Genitale dar. Es ist daher evolutionsbiologisch sinnvoll, daß das System der uterinen Infektabwehr dann am stärksten aktiviert wird, wenn durch Kopulation eine Kontamination eintreten kann. Die NK-Zellen repräsentieren ein phylogenetisch sehr altes System der Fremderkennung (Loke u. King 1996). Der geschlüpfte und implantierende Embryo ist offensichtlich von dieser Fremderkennung ausgeschlossen.

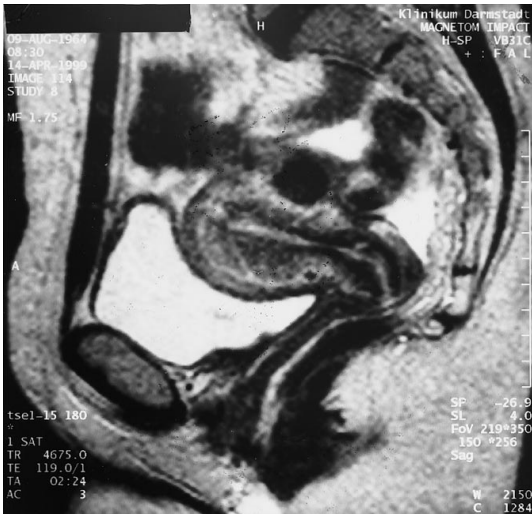
Im Uterus verbliebene Spermien werden schnell von Makrophagen phagozytiert (Harper 1994). Einige Spermien erreichen mit Hilfe der peristaltischen Pumpe, eingeschlossen in ein Aliquot von Zervixschleim (Fukuda u. Fukuda 1994), schnell das zweite Reservoir im isthmischen Schleim (Jansen et al. 1980; Harper 1994; Kunz et al. 1996, 1997), wo sie sich der Phagozytose durch Makrophagen entziehen und für die Befruchtung zur Verfügung stehen. Diese Mechanismen sichern die Möglichkeit der Befruchtung bei gleichzeitigem Minimalkontakt der Spermien mit dem maternalen Immunsystem.

### **Die Adenomyose als Erkrankung der Archimetra**

Aufgrund der Befunde, die bei einer Adenomyosis uteri durch die Magnetresonanz (MNR) erhoben werden (Brosens et al. 1995; Brosens et al. 1998; Reinhold et al. 1995, 1996, 1998; Kunz et al. 1999) hat Brosens (Brosens et al. 1995) die Adenomyose als eine Erkrankung der „Junctionalzone“ bezeichnet. Die hypointense Struktur des normalen Archimetryometrium ist fokal oder diffus verbreitert und reicht zum Teil bis an die Serosa des Uterus heran. Sie ist jedoch in ihrer hypointensen Struktur nicht immer homogen, sondern infolge von Einsprengeln von Regionen stärkerer Signalintensität durchaus mehr oder weniger fleckig (Abb. 6) Diese Variabilität im MNR-Befund ist das Korrelat für das pathomorphologische Bild der Adenomyose, wel-

ches durch das Einsprossen von endometrialen Drüsen und Stroma in das darunterliegende Myometrium mit myometraler Hyperplasie gekennzeichnet ist. Hierbei ist der relative Anteil der drei Komponenten, der Drüsen, des Stromas und der hyperplastischen Muskulatur, im Einzelfall sehr variabel. Der muskuläre Anteil der Adenomyose weist die gleichen zyklischen Schwankungen der Steroidrezeptorexpression wie das Archimetryometrium auf und unterscheidet sich dadurch von dem umgebenden Myometrium mit seiner konstant hohen neometralen Rezeptorexpression (Herbertz et al. in Vorbereitung). Die Adenomyose ist somit eine infiltrative Expansion sämtlicher Bestandteile der Archimetra und daher nicht als eine Erkrankung nur der „Junctionalzone“, sondern als eine solche der ganzen Archimetra (Leyendecker et al. 1998) aufzufassen. Wahrscheinlich beginnt der Erkrankungsprozeß mit einem infiltrativen Einsprossen von Drüsenschläuchen und begleitendem Stroma in die darunterliegenden Muskelschichten. Die muskuläre Komponente entwickelt sich sekundär entweder in Analogie zur Embryonalentwicklung aus endometrialem Stroma (Werth u. Grusdew 1898) oder in Analogie zu den im Zyklus zwischen Stroma und Archimetryometrium wechselseitig stattfindenden metaplastischen Vorgängen (Fujii et al. 1989). In der MNR wird der muskuläre Anteil der Adenomyose dargestellt. Frühe Manifestationen einer Adenomyose sind daher mit den derzeit geltenden Kriterien der Magnetresonanz, die für eine Adenomyose eine Verbreiterung der „Junctionalzone“ auf über 12 mm fordern (Reinhold et al. 1996) nicht erfaßbar. Für die pathomorphologische Diagnose einer Adenomyose wird ein Abstand von mindestens der Größe eines Blickfelds in niedriger Vergrößerung zwischen adenomyotischem Herd und der Basis des Endometriums gefordert (Emge 1962; Bird et al. 1972; Ferenszy 1998). Weniger tiefe Infiltrationen gelten als insignifikant (Ferenszy 1998). Da jedoch auch die tiefen adenomyotischen Drüsen mit dem Cavum uteri kommunizieren (Otto 1957), muß ein





**Abb. 6.** Magnetresonanz des Uterus im Sagittalschnitt einer dreißigjährigen Frau mit primärer Dysmenorrhoe und Endometriose. Diffuse Verbreiterung der Archimetra im gesamten Korpusbereich mit Betonung der Uterusvorderwand. Ein subseröses Myom an der Uterushinterwand (aus: Kunz et al. 1999)

kontinuierlicher Infiltrationsprozeß von frühen Manifestationen bis zum Vollbild der Adenomyose angenommen werden. Solche frühen Infiltrationen manifestieren sich u. E. in der Vaginalsonographie durch Foci erhöhter Echogenizität im Archimyometrium, die zu einer Unterbrechung des „Halo“ führen. Inwieweit Aufhellungen der „Junctionalzone“ im MNR diesem Befund entsprechen (Kunz et al. 1999), müssen weitere Untersuchungen zeigen.

### Adenomyose und Endometriose

#### Historische Aspekte

Im deutschen Schrifttum wurden Adenomyose und Endometriose lange als eine pathogenetische Einheit angesehen, wobei der Unterschied im wesentlichen nur in der Lokalisation der ektopen endometrialen Proliferationen gesehen wurde (Meyer 1919). Die Begriffe Endometriosis genitalis interna und externa spiegeln diese Auffassung wider, und in deutschen Lehr- und Handbuchartikeln werden beide Krankheitsbilder in der Regel gemeinsam abgehandelt (Kindermann 1988). Ganz anders ist die Situation im angloamerikanischen Schrifttum. Wenn auch auf die häufige Beziehung zwischen Endometriose und Adenomyose hingewiesen wird (Emge 1962; Bird et al. 1972; Pratt 1972), so wird in der Regel dennoch die pelvine Endometriose als

ein gegenüber der Adenomyose eigenständiges Krankheitsbild betrachtet (Ridley 1968).

Hintergrund der Trennung von Adenomyose und Endometriose bei weitgehend gleicher Pathomorphologie der ektopen Läsionen waren die Theorien der Endometrioseentstehung, die den Ort der eigentlichen Pathogenese in den Bauchraum verlegten.

Nach der *Metaplasietheorie* soll pluripotentes Coelomepithel aus dem Bereich der Urogenitalfalte unter bestimmten Bedingungen auch beim Erwachsenen die Fähigkeit besitzen, sich in Müllersches Gangepithel auszudifferenzieren und Endometrioseherde zu bilden (Meyer 1919). Für diese Theorie gibt es keinerlei experimentellen Beleg (Ridley 1968). Schwere Endometriosen bei Gynatresie und fehlendem Uterus (Mayer-Rokitansky-Müller-Hausersyndrom) sowie Endometriose bei mit hohen Dosen Östradiol behandelten Männern mit Prostatakarzinom, werden als Beweis für die Richtigkeit der Metaplasietheorie herangezogen. In keinem Fall von Endometriose bei o. g. Syndrom ist im Operationssitus das komplette Fehlen paramesonephrischer Strukturen nachgewiesen worden, und die Endometriose bei Fällen von Prostatakarzinom betrifft nicht das Peritoneum als Ort einer möglichen Metaplasie, sondern in der Regel endometroides Gewebe im Karzinom selbst bzw. in Metastasen, welches durchaus mit dem Utriculus pro-

staticus im Zusammenhang stehen könnte.

Nach der von Sampson entwickelten Theorie der Verschleppung durch *retrograde Menstruation* gelangen normale Endometriumszellen und Fragmente von normalem Endometriums-gewebe während der Menstruation in den Bauchraum, wo sie implantieren und sich zu Endometrioseherden entwickeln (Sampson 1927). Diese Theorie wird u. a. dadurch gestützt, daß während des Zyklus kultivierbare und mithin vermutlich implantierfähige Endometriumszellen in der Peritonealhöhle nachgewiesen werden (Kruitwagen et al. 1991). Während jedoch die retrograde Menstruation ein physiologisches Phänomen ist (Blumenkrantz et al. 1981; Halme et al. 1984), tritt die Endometriose, obwohl relativ häufig und mit fortschreitendem Alter an Inzidenz zunehmend (Moen, 1991; Moen u. Muus 1991), bei weitem nicht bei allen Frauen mit retrograder Menstruation auf.

Zur Erklärung dieser Diskrepanz zwischen Theorie und Befund wurde eine vermehrte retrograde Menstruation mit Frauen bei Endometriose angenommen, indem die Menstruation insgesamt stärker sei oder durch Behinderung des orthograden Abflusses mehr Menstrualblut und mithin mehr Zellen in den Bauchraum gelangten. Ein weiterer Erklärungsversuch bestand darin, bei Frauen mit Endometriose im Peritonealraum besondere Verhältnisse wie z. B. eine verminderte lokale Abwehr zu postulieren, die die Implantation von transtubar verschleppten Endometriumszellen erleichtern würden (Übersichten: Leyendecker et al. 1996; Nisolle et al. 1997).

Für spezielle Lokalisierungen der Endometriose wurden weitere Pathogenesen postuliert. So z. B. die Müller-Gang-Rest-Theorie für die retrozervikale Endometriose (Nisolle u. Donnez 1997) und die Inokkulationstheorie für ovarielle Endometriome, indem unmittelbar nach dem Ovulationsvorgang Endometriumszellen in das sich bildende Corpus luteum gelangten (Brosens et al. 1994; Leyendecker et al. 1995). Dies kann jedoch, wenn überhaupt, nur für vereinzelte

Fälle gelten. Die gängige und durch morphologische Untersuchungen gestützte Vorstellung geht davon aus, daß ovarielle Endometriome in der Regel durch Einstülpung oberflächlicher Endometrioseherde entstehen (Brosens et al. 1994).

#### *Veränderungen der Archimetra bei Endometriose*

Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, daß bei Frauen mit Endometriose Veränderungen auf uteriner Ebene gefunden werden, die bei Frauen ohne Endometriose nicht oder seltener vorhanden sind. Es handelt sich hierbei um Alterationen auf zellulärer und biochemischer Ebene des Endometriums, um fundamentale Störungen archimetraler Funktionen sowie um Proliferationsvorgänge, die die gesamte Archimetra betreffen. Aus einer synoptischen Betrachtung dieser Befunde folgert, daß die Endometriose primär vom Uterus ausgeht, indem pathologisch veränderte Zellen aus uterinen Herden, die sich dort zum Vollbild der Adenomyose entwickeln können, in den Bauchraum gelangen und dort Endometrioseherde bilden.

#### *Das eutope Endometrium bei Endometriose*

Das eutope Endometrium von Frauen mit Endometriose zeigt Veränderungen, die im eutopen Endometrium gesunder Frauen nicht nachweisbar sind. Diese Veränderungen reichen von größeren Alterationen, wie das vermehrte Auftreten von „polypösen“ Strukturen bei der Hysterosalpingographie (McBean et al. 1996) über immunzytochemische Veränderungen wie die abnormale Expression von Integrinen (Lessey et al. 1994), über biochemische Veränderungen wie die Über-Expression von Plasminogen-Activator-Rezeptors (Sillem et al. 1997) zu zellulären Hinweisen einer abnormalen endometrialen, endothelialen und stromalen Proliferation (Wingfield et al. 1995). Isolierte Endometriumszellen von Frauen mit Endometriose sezernieren in vitro vermehrt CA 125 (McBean u. Bumstedt 1993), und im Menstrualblut

von Frauen mit Endometriose wird eine höhere Konzentration von CA 125 gefunden als im Menstrualblut gesunder Frauen (Takahashi et al. 1990).

Das eutope Endometrium von Frauen mit Endometriose bildet Complement C3 (Isaacson et al. 1990), vermehrt Interleukin-6 (Tseng et al. 1996) sowie Hitze-Schock-Proteine (Ota et al. 1997). Es zeigt die gleichen Entzündungsreaktionen wie Endometrioseherde in der Bauchhöhle und zieht vermehrt Makrophagen an (Leiva et al. 1994; Ota et al. 1996). Letzteres ist die Folge einer verstärkten Expression von MCP1 (Jolicoeur et al. 1998), welches auch in den Endometrioseherden exprimiert wird (Arici et al. 1997).

Im normalen Endometrium wird die P450 Aromatase nicht exprimiert (Prefontaine et al. 1990; Noble et al. 1996; Kitawaki et al. 1997). Dieses Enzym, welches Testosteron und Androstendion in Estradiol bzw. Estron umwandelt, konnte vermehrt im Endometrium von Frauen mit Endometriose und im Stroma von Endometrioseherden sowie in adenomyotischem Gewebe nachgewiesen werden und führt zu lokal erhöhten Östrogen- und Androgenkonzentrationen (Yamamoto et al. 1993; Noble et al. 1996, 1997; Kitawaki et al. 1997). Dies paßt zu dem Befund erhöhter Östrogenspiegel im Menstrualblut von Frauen mit Endometriose und Adenomyose im Vergleich zu solchen gesunder Frauen, während die jeweiligen Östrogenspiegel im Blut sich nicht unterscheiden (Takahashi et al. 1989).

#### *Proliferation und Infiltration der Archimetra*

Bei Frauen mit Endometriose ist die Archimetra entweder fokal oder diffus in die äußeren Muskelschichten infiltrativ expandiert. In der Magnetresonanz und der Vaginalsonographie ergibt dies ein Bild, welches dem der Adenomyosis uteri entspricht (Leyendecker et al. 1998; Kunz et al. 1999) (Abb. 2; Abb. 6). Es handelt sich um infiltrative Prozesse, die alle Anteile der Archimetra, also Epithel und Stroma des Endometrium sowie Archimyometrium umfaßt. Immunzytochemische Untersuchungen an

der Muskulatur der adenomyotischen Knoten ergaben, daß es sich hierbei nicht um eine Hyperplasie des die Knoten umgebenden Myometriums, der Neometra, sondern um eine Proliferation des paramesonephrischen Archimyometriums handelt (Herbertz et al. in Vorbereitung). Die von McBean et al. (1996) bei der Hysterosalpingographie beschriebenen „polypösen“ Strukturen der uterinen Mukosa bei Frauen mit Endometriose entsprechen wahrscheinlich adenomyotischen Infiltrationen, die zu einer Vorwölbung der kavalen Begrenzung führen.

Zwischen dem Ausmaß der infiltrativen Expansion und dem Schweregrad der Endometriose bestand keine Korrelation, jedoch zum Alter der Patientinnen (Kunz et al. 1999).

#### *Hyper- und Dysperistaltik – gestörter Samentransport*

Frauen mit Endometriose zeigen eine uterine Hyperperistaltik mit einer Verdoppelung der peristaltischen Frequenz in der mittleren Proliferationsphase (Leyendecker et al. 1996) (Abb. 5). Präovulatorisch geht die Hyperperistaltik häufig in eine Dysperistaltik über, bei der sich die Kontraktionswellen nicht auf die Archimetra beschränken, sondern der ganze Uterus mit einer erheblichen Tonussteigerung (Mäkäräinen 1988; Bulletti et al. 1997) konvulsiv involviert ist und statt der zervikofundalen Wellen in Richtung und Ausdehnung irreguläre Kontraktionen vorherrschen. Mittels Hysterosalpingographie konnte gezeigt werden, daß mit der Hyper- und Dysperistaltik eine Störung des Spermientransports verbunden ist, indem bereits während der mittleren Proliferationsphase keine Ausrichtung des Transports zur „dominanten“, sondern zur kontralateralen Tube erfolgte und präovulatorisch der Transport in die Tuben gänzlich zusammenbrach. Auch bei diesen Untersuchungen zeigte sich keine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Hyperperistaltik und dem Schweregrad der Endometriose (Leyendecker et al. 1996).

Das statistisch signifikant gehäufte Auftreten von uteriner Hyper- und

Dysperistaltik sowie einer expansiven Infiltration der Archimetra im Sinne einer Adenomyose bei Frauen mit Endometriose im Vergleich zu gesunden Frauen und das Fehlen einer Korrelation des Schweregrads der Endometriosen mit dem Ausmaß dieser funktionellen und morphologischen Veränderungen auf uteriner Ebene legen den Schluß nahe, daß die pelvine Endometriose ein nicht obligates und im Ausmaß variables Folgephänomen einer primären uterinen Störung ist (Leyendecker et al. 1998; Kunz et al. 1999).

Koexistenz von Adenomyose und Endometriose

Sichere Daten über die Koexistenz beider Krankheitsbilder sind in der Literatur nur schwer zu erhalten, da es sich in der Regel um ein selektioniertes Krankheitsgut handelt. Darüber hinaus bestehen strikte Definitionen hinsichtlich der morphologischen Diagnose einer Adenomyose (Emge 1962; Bird et al. 1972; Ferenszy 1998). Wie bereits erwähnt, wird für die Diagnose einer Adenomyose gefordert, daß sich die adenomyotischen Herde mindestens ein Blickfeld in schwacher Vergrößerung entfernt vom Endometrium befinden müssen. Kleinere subbasale Infiltrationen werden als insignifikant angesehen. Hinzu kommt, daß in den früheren Studien zur Adenomyose wahrscheinlich nicht mit der Sorgfalt nach Endometrioseherden oder alten Endometriosenarben gesucht wurde, wie es heute anläßlich einer Sterilitätslaparoskopie üblich ist. Anders ist die große Diskrepanz in den Angaben über die Koexistenz beider Bilder in der älteren Literatur nicht zu erklären (Emge 1962; Bird et al. 1972; Pratt 1972).

Bei der üblichen Diagnose einer Endometriose per laparoskopiam anläßlich der Abklärung einer Sterilität entzieht sich der Uterus zwangsläufig der morphologischen Analyse. Moderne bildgebende Verfahren, mit denen auch beginnende archimetrale Infiltrationen dargestellt werden können, werden verlässliche Zahlen über die Koexistenz von Adenomyose und Endometriose liefern können. Wir haben ein signifikant verbreitetes

Archimyometrium bei sterilen Frauen mit Endometriose gefunden (Kunz et al. 1999).

In Autopsiematerial findet sich eine Inzidenz der Adenomyose von 54% (Emge 1962). Bei unselektionierten Hysterektomien betrug die Inzidenz bis zu 30% und solchen mit einer Endometriose als Indikation bis zu 70% (Emge 1962). Bei 200 konsekutiven Hysterektomien betrug die Adenomyoseinzidenz 31% unter routinemäßiger pathologischer Aufarbeitung der Präparate. Bei Anlegen spezieller Schnitte und Einbeziehung oberflächlicher Infiltrationen (Adenomyosis subbasalis) resultierte mit 61,5% eine Verdopplung der Inzidenz (Bird et al. 1972). Die Adenomyosis uteri ist somit ein sehr häufiger Befund, von dem mit fortschreitendem Alter wahrscheinlich mehr als die Hälfte der Frauen betroffen sind. In der Regel verläuft eine Adenomyosis uteri asymptomatisch.

Die Inzidenz der Endometriose nimmt ebenfalls mit dem Alter zu und bleibt in der Regel ebenfalls symptomlos. Anläßlich von laparoskopischen Sterilisationen wurde bei Frauen mit zehn und mehr Jahre zurückliegender letzter Schwangerschaft eine Endometrioseinzidenz von annähernd 30% gefunden (Moen, 1991).

Während die Adenomyosis uteri im Hinblick auf das Patientinnenprofil als ein typischer Befund der älteren Frau, die geboren hat, betrachtet wird, mehren sich Hinweise u. a. auch durch eigene Untersuchungen, daß die Adenomyose auch bei jüngeren Frauen häufig ist, allerdings nur dann diagnostiziert wird, wenn ein entsprechendes Beschwerdebild vorliegt. Bei sämtlichen Frauen mit schwerer primärer Dysmenorrhoe konnten in der Magnetresonanz Verbreiterungen der Archimetra („Junctional Zone“) gefunden werden, die dem Bild der Adenomyose entsprechen (Leyendecker, unveröffentlicht). In diesem Zusammenhang ist von Interesse, daß bei schwerer primärer Dysmenorrhoe eine hohe Inzidenz sowohl für die Endometriose als auch die Adenomyose angegeben wird (Nishida 1991; Schroeder und Sanfilippo 1999).

Pathogenese von Adenomyose und Endometriose

Wenn es zutrifft, daß die pelvine Endometriose oder Endometriosis genitalis externa durch in der Regel transtubaren Transport von veränderten Endometriumszellen ein Sekundärphänomen der Endometriosis interna darstellt, dann ist die Frage nach der Pathogenese der Endometriose zunächst weitgehend die Frage nach den Entstehungsmechanismen der Adenomyose. Des weiteren muß der Frage nachgegangen werden, unter welchen Bedingungen eine Adenomyose mit Bildung einer pelvinen Endometriose streut.

Angesichts der großen Häufigkeit der Adenomyose ist die Annahme berechtigt, daß die Ursache für die Entstehung dieser Veränderung im Reproduktionsprozeß selbst zu suchen ist. Die Traumatisierung durch Schwangerschaft und Geburt mit nachfolgendem Reparaturprozeß, der sich als überschießende Proliferation verselbständigt, wurde immer wieder diskutiert, ohne daß dafür Beweise erbracht werden konnten (Emge 1962; Ferenszy 1998). Allerdings konnte diese Auffassung kürzlich durch die Beobachtungen unterstützt werden, daß sich nach iatrogenen Traumatisierung wie z. B. nach Endometriumsablation eine Adenomyose entwickeln kann (McLucas 1994; Yuen 1995; McCausland u. McCausland 1996).

Auch für die archimetrale Proliferation bzw. für die Adenomyose der jungen, bisher nicht schwangeren bzw. sterilen Frauen halten wir eine chronische Traumatisierung mit nachfolgender überschießender Reaktion und infiltrativem Wachstum für möglich. Durch die Bildung der fundo-kornualen Raphe infolge der Vereinigung der Müller-Gänge entsteht mit Beginn der uterinen Peristaltik bei Eintritt der Geschlechtsreife ein Ort der Dauertraumatisierung (Leyendecker et al. 1998; Noe et al. 1999; Leyendecker 1999). Durch das Auseinanderstreben der Zirkulärfasern des Archimyometriums in der oberen Hälfte des Corpus uteri entsteht mit der fundo-kornualen Raphe eine Zone gegeneinander wirkender

Zugkräfte, die auf Dauer zu Einrissen in das Archimyometrium führt, in welche Endometrium eindringt. Dieses Konzept wird durch die Beobachtung unterstützt, daß die archimetralen bzw. adenomyotischen Infiltrationen sich sonographisch und in der Magnetresonanz vorwiegend in der Mitte der Uterusvorder- oder -hinterwand präsentieren.

Die dem Proliferationsprozeß zugrunde liegenden zellulären und biochemischen Mechanismen sind weitgehend unbekannt. Zwischen dem basalem Stroma und dem unmittelbar anliegenden Myometrium laufen andauernd zyklisch oszillierende metaplastische Vorgänge ab (Fujii et al. 1989). Diese zelluläre Interaktion wird möglicherweise durch muskuläre Dehiszenzen gestört, so daß endometriale Proliferationsprozesse einsetzen. Das Auftreten von Endometriose/Adenomyose während des reproduktionsfähigen Alters der Frau sowie die Möglichkeiten der Hormontherapie weisen auf die zentrale Rolle einer Östrogenstimulation im pathogenetischen Prozeß hin. In diesem Zusammenhang ist der Befund einer pathologischen Expression der P450Aromatase in adenomyotischem Gewebe, in Endometrioseherden und im eutopen Endometrium von Frauen mit Endometriose von Bedeutung (Noble et al. 1996; 1997; Kitawaki et al. 1997). Diese Enzym katalysiert die Bildung von Östradiol und Östron aus Testosteron und Androstendion und führt somit zu einer pathologischen Erhöhung der Östrogengehaltsspiegel am Ort ihrer Expression (Yamamoto et al. 1993), während sich die peripheren Östrogenspiegel von Frauen mit und ohne Endometriose nicht unterscheiden (Leyendecker et al. 1996). Erste Ergebnisse (Becker et al., in Vorbereitung) weisen darauf hin, daß die P450Aromatase in der frühen Proliferationskurzezeitig exprimiert wird. Möglicherweise führen chronische Proliferationsprozesse als Folge von anhaltenden Mikrotraumatisierungen zu einer dauerhaften Expression dieses Enzyms.

Lokal erhöhte Östrogenspiegel greifen stimulierend in die östrogenabhängigen zellulären und biochemischen Mechanismen der Archimetra

ein, so daß sich damit zwanglos Phänomene wie die Hyperperistaltik, die Prozesse der Proliferation über Wachstumsfaktoren wie z. B. VEGF, die verstärkte Expression von MCP1 und die daraus resultierende verstärkte Besiedlung z. B. des eutopen Endometrium mit Makrophagen erklären lassen (Übersicht: Leyendecker et al. 1998). Bereits Robert Meyer hatte auf den „Entzündungsprozeß“ hingewiesen, weswegen er von einer Adenomyositis sprach (Meyer 1919).

Das Proliferationspotential in den einzelnen Endometrioseherde ist unterschiedlich stark ausgeprägt (Gaetje et al. 1995), so daß anzunehmen ist, daß im Zuge der Pathogenese als Folge der chronischen Östrogenstimulation qualitative Veränderungen der Zellen auf der Ebene der genetischen Expression stattfinden (Starzinski-Powitz et al. 1998) und sich Zellklone mit verstärkter Proliferation bilden können.

Mit diesen Betrachtungen ist allerdings das Problem des oder der initialen Stimuli nicht gelöst. Trotz uteriner Peristaltik und Zerrkräften an der fundo-kornualen Raphe entwickeln nicht alle Frauen eine Endometriose. Gibt es eine Prädisposition und worin besteht sie? Besteht die Hyperperistaltik zuerst oder ist sie Folge einer verstärkten Stimulation durch Östrogene? Für die Dysperistaltik (Leyendecker et al. 1996) läßt sich unschwer annehmen, daß sie die Folge der strukturellen Destruktion des Archimyometriums ist (Brosens et al. 1998; Kunz et al. 1999). Genetische Faktoren werden diskutiert (Kennedy 1997) und östrogenwirksame endokrine Disruptoren, die möglicherweise über das endometriale Oxytocinsystem (Tsai et al. 1997) und den Arylhydrocarbonrezeptor (Kuchenhoff et al. 1999) wirken, werden für eine erhöhte Inzidenz verantwortlich gemacht (Rier et al. 1993; Bois u. Eskenazi 1994; Koninckx et al. 1994; Eskenazi and Kimmel 1995; Mayani et al. 1997).

Das pleiomorphe Bild der Endometriose

Eine extreme Variabilität ist typisch für das Erscheinungsbild der Endometriose. Sie reicht von der symptom-

losen Minimalendometriose bis zu schweren Krankheitsbildern des „frozen pelvis“ und der retrozervikalen Endometriose, die tief in das Leben der betroffenen Frau eingreifen. Schwere Dysmenorrhöen, auch bei geringgradiger Endometriose, die oft auch nach Beseitigung der peritonealen Herde persistiert (Wood 1998), gehört ebenso wie uncharakteristische Zyklusstörungen (Mahmood u. Templeton 1991) zum pleiomorphen Bild der Endometriose. Symptomlose Minimalendometriosen werden anläßlich einer laparoskopischen Tubensterilisation in bis zu 30% bei Frauen mit mehr als 10 Jahre zurückliegender letzter Schwangerschaft (Moen et al. 1991) und in 16% bei Frauen anläßlich einer Laparoskopie zwecks Sterilisation bei induziertem Abort (Moen u. Muus 1991) gefunden. Es fällt schwer, in solchen Fällen sowie in Fällen von Subfertilität und Minimalendometriose (Hull et al. 1986) der Endometriose den Charakter einer Erkrankung zuzusprechen. Außerdem erscheint erwiesen, daß eine Endometriose durchaus ein temporäres Ereignis sein kann (Evers 1994). Endometriosen finden sich gehäuft bei Sterilitätspatientinnen und solchen mit primärer Dysmenorrhöe, wobei Untersuchungen zur Schwere der Dysmenorrhöe eine Korrelation zur Tiefe adenomyotischer Infiltrationen ergaben (Nashida et al. 1991).

Zur Erklärung dieses extremen Pleiomorphismus der Endometriose bedarf es nicht verschiedener Theorien zur Genese klinisch unterschiedlicher Endometriosen, wie sie neulich von Nisolle und Donnez (1997) und Brosens (1999) vorgeschlagen wurden. Vielmehr lassen sich die verschiedenen Phänotypen der Endometriose sowie die assoziierten Funktionsstörungen wie Sterilität (Hull et al. 1986) oder uncharakteristische Zyklusstörungen bei Minimalendometriose (Mahmood u. Templeton 1991) zwanglos als Folge einer Adenomyositis uteri bzw. ihrer frühen Manifestationen erklären, wobei Zellen des oder der intrauterinen Herde mit unterschiedlichem Proliferations- und Invasionspotential als Saat an den unterschiedlichen Stellen des Peritonealraums, dem Beet, unter-

schiedliche Endometrioseherde bilden. Bei einer Patientin können sich sämtliche Bilder einer Endometriose, wie oberflächliche Peritonealendometriose, Ovarialendometriom und tief infiltrierende Endometriose im Retrozervikalbereich, gleichzeitig manifestieren, während bei einer anderen Patientin nur einer oder zwei dieser Phänotypen auftreten. Die Sterilität bei Minimalendometriose ist sicherlich Folge der Hyper- und Dysperistaltik (Leyendecker et al. 1996), die in einem morphologisch-funktionellen Zusammenhang mit der Destruktion des Archimyometriums infolge der adenomyotischen Infiltration steht. Ebenso wird die Dysmenorrhoe bei oberflächlichen Endometriosen mehr auf die zugrundeliegende Adenomyose als auf den Endometrioseherd zu beziehen sein.

Auch die Adenomyose selbst durchläuft Veränderungen, die nicht ohne Einfluß auf das Bild der Endometriose im Einzelfall sein können. Ein frühe, in Bezug auf das Cavum uteri oberflächliche Adenomyose mit hohem proliferativem Potential ihrer Zellen, disseminiert vermutlich reichlich aktive Zellen, während eine tiefere, eventuell auch zur Ruhe gekommene Adenomyose nur noch wenige oder keine potentiell invasiven Zellen mehr aussät. Wenn sich in einer solchen Situation die pelvine Endometriose nicht oder noch nicht als infiltrative Endometriose „verselbständigt“ hat, kann eine pelvine Endometriose spontan abheilen, wie alte Endometriosenarben anlässlich einer Hysterektomie zeigen. Eine Adenomyose kann allerdings auch durch die Serosa durchbrechen mit der Folge einer massiven peritonealen Endometriose (Jones u. Jones 1981).

### Fazit für die Praxis

Mit den vorliegenden Ausführungen konnte gezeigt werden, daß der menschliche Uterus zwei Organe, die paramesonephrische Archimetra und die nicht-paramesonephrische Neometra, vereinigt. Beide Teile des Uterus ha-

ben spezifische Funktionen im Prozeß der Reproduktion. Während die Neometra im wesentlichen die Kräfte für die Geburt aufbringt, konnte für die Archimetra gezeigt werden, daß sie mit der Vorbereitung des Endometriums zur Implantation, der uterinen Peristaltik und der Infektabwehr verschiedene Funktionen v. a. im frühen Prozeß der Reproduktion, die alle vom Ovar gesteuert werden, ausübt.

Es besteht keine Frage, daß die Adenomyosis uteri eine Erkrankung der Archimetra darstellt. Für die Endometriose werden nach wie vor verschiedene Pathogenesen postuliert. Wir sind aufgrund eigener Forschungsergebnisse sowie aufgrund von Daten aus der Literatur der Auffassung, daß Adenomyose und Endometriose eine pathogenetische Einheit darstellen und die pelvine Endometriose als primär uterine Erkrankung eine nicht-obligate Folge einer Adenomyose ist. Prospektive Studien haben diese These weiter zu untermauern.

Bei einer Prävalenz von mindestens 60 % für die Adenomyose (Emge 1962; Bird et al. 1972) und einer solchen von mindestens 30 % für die Endometriose (Moen 1991) in einem in Bezug auf beide Erkrankungen nicht selektioniertem Patienten- bzw. Untersuchungsgut muß von einer wenig spektakulären Ursache, die im Prozeß der Reproduktion selber zu suchen ist, ausgegangen werden. Die Traumatheorie wird für die Adenomyose seit langem diskutiert (Emge 1962; Ferenczy 1998) und hat neuerliche Unterstützung erfahren (McLucas 1994; Yuen 1995; McCausland u. McCausland 1996). Mithin wäre sie auch auf die Endometriose als Folge einer Adenomyose anwendbar. Wir haben die Traumatheorie insofern spezifiziert, als wir in der fundo-cornulen Raphe des Archimyometriums einen Ort chronischer Mikrotraumatisierung identifiziert haben (Le-

yendecker et al. 1998; Noe et al. 1999; Leyendecker 1999). In durch Trauma entstandene Dehissenzen im Archimyometrium wuchert Endometrium unter einer möglichen Reaktivierung embryonalen Wachstumspotentials vor und folgt bei der weiteren Penetration präformierten Gefäßscheiden (Noe, persönliche Mitteilung).

Letztlich steht somit die weitere Erforschung der Adenomyose/Endometriose vor der Aufgabe, die endokrinen und molekularbiologischen Mechanismen in der Kontrolle der physiologischen Funktionen und zyklischen strukturellen Veränderungen der Archimetra sowie ihre Abweichungen von der Norm zu beschreiben. Dies wird es auch ermöglichen zu erklären, inwieweit und auf welcher Ebene genetische Komponenten und Faktoren der Umwelt, wie endokrine Disruptoren, in diese Mechanismen eingreifen oder eine Prädisposition schaffen.

### References

- Akelund M, Melin P, Maggi M (1995) Potential use of oxytocin and vasopressin V1a antagonists in the treatment of preterm labour and primary dysmenorrhea. *Adv Exp Med Biol* 395: 596–600
- Amsos NN, Crow J, Shaw RW (1994) Comparative immunohistochemical study of oestrogen and progesterone receptors in the Fallopian tube and uterus at different stages of the menstrual cycle and the menopause. *Hum Reprod* 9: 1027–1037
- Aplin JD (1989) Cellular biochemistry of the endometrium In: Wynn RM, Jollie WP (eds) *Biology of the uterus*. Plenum Med Book, New York, pp 89–130
- Arici A, Oral E, Attar E, Tazuke SI, Olive DL (1997) Monocyte chemotactic protein-1 concentration in peritoneal fluid of women with endometriosis and its modulation of expression in mesothelial cells. *Fertil Steril* 67: 1065–1072
- Beier HM, Beier-Hellwig K (1998) Molecular and cellular biological aspects of endometrial receptivity. *Hum Reprod Update* 4: 448–458
- Bird CC, McElin TW, Manalo-Estrella P (1972) The elusive adenomyosis of the uterus-revisited. *Am J Obstet Gynecol* 112: 583–593

- Blumenkrantz MJ, Gallagher N, Bashore RA, Tenckhoff H (1981) Retrograde menstruation in women undergoing chronic peritoneal dialysis. *Obstet Gynaecol* 57: 667–672
- Bois FY, Eskanazi B (1994) Possible risk of endometriosis for Seveso, Italy, residents: an assessment of exposure to oxytocin. *Environ Health Perspect* 102: 476–477
- Brosens I, Vasques G, Deprest J, Puttemans P (1994) Pathogenesis of endometriosis. In: Nezhat CR, Berger GS, Nezhat FR, Buttram jr VC, Nezhat CH (eds) *Endometriosis*. Springer, New York, pp 9–18
- Brosens JJ, Barker FG, de Souza NM (1998) Myometrial zonal differentiation and uterine junctional zone hyperplasia in the non pregnant uterus. *Hum Reprod Update* 4: 496–502
- Brosens JJ, de Souza NM, Barker FG (1995) Uterine junctional zone: function and disease. *The Lancet* 346: 558–560
- Brown HK, Stoll BS, Nicosia SV, Fiorica JV, Hambley PS, Clarke, LP, Silbiger, ML (1991) Uterine junctional zone: Correlation between histological findings and MR imaging. *Radiology* 178: 409–413
- Bulletti C, Rossi S, de Ziegler D, Massoneau M, Polli V, Negrini V, de Mounstler B, Flamigni C (1997) The uterine contractility in endometriosis. *International Meeting on Infertility and Assisted Reproductive Technology*, Porto Cervo, Italy, June 11–14, 1997. Abstract Book p 129
- Carson DD, DeSouza MM, Kardon R, Zhou X, Lagow E, Julian J (1998) Mucin expression and function in the female reproductive tract. *Hum Reprod Update* (in press)
- De Vries K, Lyons EA, Ballard G, Levi CS, Lindsay DJ (1990) Contractions of the inner third of the myometrium. *Am J Obstet Gynaecol* 162: 679–682
- Einer-Jensen N (1988) Countercurrent transfer in the ovarian pedicle and its physiological implications. *Oxford Rev* 10: 348–381
- Einspanier A, Bielefeld A, Kopp J-H (1998) Expression of the oxytocin receptor in relation to steroid receptors in the uterus of a primate model, the marmoset monkey. *Hum Reprod Update* 4: 634–646
- Emge LA (1962) The elusive adenomyosis of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 83: 1541–1563
- Eskenazi B, Kimmel G (1995) Workshop on perinatal exposure to dioxin-like compounds. II. Reproductive effects. *Environ Health Perspect [Suppl 2]* 103: 143–145
- Evers JLH (1994) Endometriosis does not exist; all women have endometriosis. *Hum Reprod* 9: 2206–2209
- Faundes A, Montes de Oca V, Brache V, Alvarez-Sanchez F (1981) Sperm migration at different stages of the menstrual cycle. *Int J Gynaecol Obstet* 19: 361–366
- Ferenczy A (1998) Pathophysiology of adenomyosis. *Hum Reprod Update* 4: 312–322
- Fortune JE, Voss AK (1993) Oxytocin gene expression and action in bovine preovulatory follicles. *Regul Pept* 45: 257–261
- Fuchs A-R, Behrens O, Maschek H, Kupsch E, Einspanier A (1998) Oxytocin and vasopressin receptors in human and uterine myomas during menstrual cycle and early pregnancy. *Hum Reprod Update* 4: 594–604
- Fujii S, Konishi, I, Mori T (1989) Smooth muscle differentiation at endometrio-myometrial junction. An ultrastructural study. *Virch Arch A Pathol Anat* 414: 105–112
- Fukuda M, Fukuda K (1994) Uterine endometrial cavity movement and cervical mucus. *Hum Reprod* 9: 1013–1016
- Gaetje R, Kotzian S, Herrmann G, Baumann R, Starzinski-Powitz A (1995) Invasiveness of endometriotic cells in vitro. *Lancet* 346, p 1463–1464
- Garcia E, Bouchard P, De Brux J, Berdah J, Frydman R, Schaison G, Milgrom E, Perrot-Appanat M (1988) Use of immunocytochemistry of progesterone and oestrogen receptors for endometrial dating. *J Clin Endocrinol Metab* 67: 80–87
- Garfield RE, Yallampalli C (1994) Structure and function of uterine muscle. In: Chard T, Grudzinkas JG (eds) *The uterus*. Cambridge Rev Hum Reprod 54–93
- Gipson IK, Ho SB, Spur-Michaud SJ, Tisdale AS, Zhan Q, Torlakovic E, Pudney J, Anderson DJ, Toribara NW, Hill JA 3rd (1997) Mucin genes expressed by human female reproductive tract epithelia. *Biol Reprod* 56: 999–1011
- Goertler K (1930) Die Architektur der Muskelwand des menschlichen Uterus und ihre funktionelle Bedeutung. *Gegenbaurs Morpholog Jahrb* 65: 45–52
- Graham JD, Clarke CL (1997) Physiological action of progesterone in target tissues. *Endocr Rev* 18: 502–519
- Guidice LC, Ferenczy A (1996) The endometrial cycle. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z (eds) *Reproductive endocrinology, surgery and technology*. Lippincott Raven, pp 271–300
- Halme J, White C, Kauma S, Estes J, Haskill S (1988) Peritoneal macrophages from patients with endometriosis release growth factor activity in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 66: 1044–1049
- Harper MJK (1994) Gamete and zygote transport. In: Knobil E, Neill JD (eds) *The physiology of reproduction*. Raven Press, New York, pp 123–187
- Hey NA, Graham RA, Seif MW, Aplin JD (1994) The polymorphic epithelial mucin MUC1 in human endometrium is regulated with maximal expression in the implantation phase. *J Clin Endocrinol Metab* 78: 337–342
- Hricak H, Alpers C, Crooks LE, Sheldon PE (1983) Magnetic resonance imaging of the female pelvis: Initial experience. *Am J Rad* 141: 119–1128
- Hull ME, Moghissi KS, Magyar DF, Hayes MF (1986) Comparison of different treatment modalities of endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 47: 40
- Isaacson K, Galman M, Coutifaris C, Lyttle C (1990) Endometrial synthesis and secretion of complement component-3 by patients with and without endometriosis. *Fertil Steril* 53: 836–841
- Ivell R, Brackett KH, Fields MJ, Richter D (1985) Ovulation triggers oxytocin gene expression in the bovine ovary. *FEBBS Lett* 190: 263–267
- Iwai, M, Kanzaki H, Fujimoto M, Kojima K, Hatayama H, Inoue T, Higuchi T, Nakayama H, Mori T, Fujita J (1995) Regulation of Sex Steroid Receptor Gene Expression by Progesterone and Testosterone in Cultured Human Endometrial Stromal Cells. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 450–454
- Jansen RPS (1980) Cyclic changes in the human fallopian tube isthmus and their functional importance. *Am J Obstet Gynaecol* 136: 292–308
- Jolicoeur C, Boutouil M, Drouin R, Paradis I, Lemay A, Akoum A (1998) Increased expression of monocyte chemoattractant protein-1 in the endometrium of women with endometriosis. *Am J Pathol* 152: 125–133
- Jones HW, Seegar Jones G (1981) *Novak's Textbook of Gynecology*, 10th edn. Williams & Wilkins, Baltimore London, p 443
- Katzenellenbogen BS, Bhakoo, HS, Ferguson ER, Lan NC, Tatte T, Tsai, TS, Katzenellenbogen JA (1979) Estrogen and antiestrogen action in reproductive tissues and tumors. *Recent Progr Hormone Res* 35: 292–300
- Kennedy S (1997) Is there a genetic basis to endometriosis? *Semin Reprod Endocrinol* 15: 309–318
- Kindermann (1988) Endometriose. Wesen und Entstehung. In: Käser O, Friedberg V, Ober KG, Thomsen J, Zander J (Hrsg) *Gynäkologie und Geburtshilfe*, Bd III, Teil 2. Thieme Stuttgart New York 13.1–13.11
- King A, Burrows T, Verma S, Hiby S, Loke YW (1998) Human uterine lymphocytes. *Hum Reprod Update* 4: 480–485
- Kitawaki J, Noguchi T, Amatsu T, Maeda K, Tsukamoto K, Yamamoto T, Fushiki S, Osawa Y, Honjo H (1997) Expression of aromatase cytochrome P450 protein and messenger ribonucleic acid in human endometriotic and adenomyotic tissues but not in normal endometrium. *Biol Reprod* 57: 514–519
- Koff AK (1933) Development of the vagina in the human female genital tract. *Contrib Embryol Carnegie Inst* 24: 59–90
- Koninckx PR, Braet P, Kennedy SH, Barlow DH (1994) Dioxin pollution and endometriosis in Belgium. *Hum Reprod* 9: 1001–1002
- Kraus WL, Katzenellenbogen BS (1993) Regulation of progesterone receptor

- gene expression and growth in the rat uterus: modulation of estrogen actions by progesterone and sex steroid hormone antagonists. *Endocrinology* 132: 2371–2379
- Kruitwagen RFPM, Poels LG, Willemsen WNP, Jap PHK, Thomas CMG, Rolland R (1991) Retrograde seeding of endometrial cells by uterine-tubal flushing. *Fertil Steril* 56: 414–420
- Kuchenhoff A, Seliger G, Klonisch T, Tscheudschilsuren G, Kaltwasser P, Seliger E, Buchmann J, Fischer B (1999) Arylhydrocarbon receptor expression in the human endometrium. *Fertil Steril* 71: 354–360
- Kunz G, Beil D, Deininger H, Einspanier A, Mall G, Leyendecker G (1997) The uterine peristaltic pump. Normal and impeded sperm transport within the female genital tract. *Adv Exp Med Biol* 424: 267–277
- Kunz G, Beil D, Deininger H, Wildt L, Leyendecker G (1996) The dynamics of rapid sperm transport through the female genital tract. Evidence from vaginal sonography of uterine peristalsis (VSUP) and hysterosalpingoscintigraphy (HSSG). *Hum Reprod* 11: 627–632
- Kunz G, Herbertz M, Noe M, Leyendecker G (1998b) Sonographic evidence of a direct impact of the ovarian dominant structure on uterine function during the menstrual cycle. *Hum Reprod Update* 4: 667–672
- Kunz G, Noe M, Herbertz M, Leyendecker G (1998a) Uterine peristalsis during the follicular phase of the menstrual cycle. Effects of oestrogen, antioestrogen and oxytocin. *Hum Reprod Update* 4: 647–654
- Kunz G, Mischeck U, Bernart W, Leyendecker G (1998) Sites of implantation in spontaneous conception and in ART cycles. A sonographical study. *Hum Reprod* 13: (Abstract book)
- Kunz G, Bengtsson P, Leyendecker G (1999) The effect of atosiban on uterine peristalsis in normal women and those with atosiban. *Hum Reprod* 14: 116 (Abstract book 1)
- Kunz G, Beil D, Huppert P, Leyendecker G (1999) Effect of exogenous oxytocin on rapid sperm transport in the female genital tract. *Hum Reprod* 14: 117 (Abstract book 1)
- Kunz G, Beil D, Huppert P, Leyendecker G (1999) Structural abnormalities of the uterine wall in women with endometriosis and infertility visualised by vaginal sonography and magnetic resonance imaging. *Hum Reprod* (in press)
- Leiva MC, Hasty LA, Lyttle CR (1994) Inflammatory changes of the endometrium in patients with minimal-to-moderate endometriosis. *Fertil Steril* 62: 967–972
- Lessey BA, Killiam ASP, Metzger DA, Haney AF, Greene GL, McCarty KS Jr (1988) Immunohistochemical analysis of human uterine estrogen and progesterone receptors throughout the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 67: 334–340
- Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, Buck CA, Schinnar R, Bilker W, Strom BL (1994) Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 79: 643–649
- Leyendecker G (1999) Endometriosis is an entity with extreme polymorphism. *Hum Reprod* (in press)
- Leyendecker G, Wildt L, Plath T, Kunz G (1995) Endometriose – ein neues Modell ihrer Entstehung. *Frauenarzt* 36: 82–90
- Leyendecker G, Kunz G, Noe M, Herbertz M, Mall G (1998) Endometriosis: a dysfunction and disease of the archimetra. *Hum Reprod Update* 4: 752–762
- Leyendecker G, Kunz G, Wildt L, Beil D, Deininger H (1996) Uterine hyperperistalsis and dysperistalsis as dysfunctions of the mechanism of rapid sperm transport in patients with endometriosis and infertility. *Hum Reprod* 11: 1542–1551
- Lierse W (1965) The wall construction and blood vessel system of the uterus of the opossum. *Acta Anatomica* 60: 152–263
- Loke YW, King A (1996) Immunology of human implantation: an evolutionary perspective. *Hum Reprod* 11: 283–286
- Lyons EA, Taylor PJ, Zheng, XH, Ballard G, Levi CS, Kredentser JV (1991) Characterisation of subendometrial myometrial contractions throughout the menstrual cycle in normal fertile women. *Fertil Steril* 55: 771–775
- Maggi M, Magini A, Fiscella A, Giannini S, Fantoni G, Toffoletti F, Massi G, Serio M (1992) Sexsteroid modulation of neurohypophysial hormone receptors in human nonpregnant myometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 74: 385–392
- Mahmood TA, Templeton A (1991) Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum Reprod* 6: 544–549
- Mäkäräinen L (1988) Uterine contractions in endometriosis: effects of operative and danazol treatment. *J Obstet Gynecol* 9: 134–138
- Matejka M (1959) Die Morphogenese der menschlichen Vagina und ihre Gesetzmäßigkeiten. *Anat Anz* 106: 20–37
- Mayani A, Barel S, Soback S, Almagor M (1997) Dioxin concentrations in women with endometriosis. *Hum Reprod* 12: 373–375
- McBean JH, Brumsted JR (1993) In vitro secretion by endometrium from women with advanced endometriosis. *Fertil Steril* 59: 89–92
- McBean JH, Gibson M, Brumsted JR (1996) The association of intrauterine filling defects on hysterosalpingogram with endometriosis. *Fertil Steril* 66: 522–526
- McCausland AM, McCausland VM (1996) Depth of endometrial penetration in adenomyosis helps determine outcome of rollerball ablation. *Am J Obstet Gynecol* 174: 1786–1794
- McLucas B (1994) Does endometrial resection cause adenomyosis? *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1 (4, Part 2): S21
- Meyer R (1919) Über den Stand der Frage der Adenomyositis und Adenome im allgemeinen und insbesondere über Adenomyositis seopepithelialis und Adenomyometritis sarcomatosa. *Zbl Gynäkol* 43: 745–750
- Moen MH (1991) Is a long period without childbirth a risk factor for developing endometriosis? *Hum Reprod* 6: 1404
- Moen MH, Muus KM (1991) Endometriosis in pregnant and non-pregnant women at tubal sterilisation. *Hum Reprod* 6: 699
- Müller J (1829) Über Wolfschen Körper bei den Embryonen der Frösche und Kröten. *Meckels Arch Physiol* 65–70
- Nashida M (1991) Relationship between the onset of dysmenorrhea and histologic findings in adenomyosis. *Am J Obstet Gynecol* 165: 229–231
- Nisolle M, Donnez M (1997) Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 68: 585–596
- Noble LS, Simpson ER, Johns A, Bulun SE (1996) Aromatas expression in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 174–179
- Noble LS, Takayama K, Zeitoun KM, Putman JM, Johns DA, Hinshelwood MM, Agarwal VR, Zhao Y, Carr BR, Bulun SE (1997) Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 600–606
- Noe M, Kunz G, Herbertz M, Mall G, Leyendecker G (1999) The cyclic pattern of the immunocytochemical expression of oestrogen and progesterone receptors in human myometrial and endometrial layers: Characterisation of the endometrial-subendometrial unit. *Hum Reprod* 14: 190–197
- O’Rahilly R (1989) Prenatal human development. In: Wynn RM, Jollie WP (eds) *Biology of the uterus*, 2nd edn. Plenum Medical Book New York, pp35–55
- Ota H, Igarashi S, Hatazawa J, Tanaka T (1997) Distribution of heat shock proteins in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril* 68: 23–28
- Ota H, Igarashi S, Hayakawa M, Matsui T, Tanaka H, Tanaka T (1996) Effect of danazol on the immunocompetent cells in the eutopic endometrium in patients with endometriosis: a multicenter cooperative study. *Fertil Steril* 65: 545–551
- Otto K (1957) Über Vorkommen und Ätiologie der Adenomyosis uteri mit Berichten über zwei atypische Fälle. *Zentralbl Gynäk* 79: 471–480
- Palmer BD, Guilette Jr LJ (1988) Histology and functional morphology of the fe-

- male reproductive tract of the tortoise *Gopherus polyphemus*. *Am J Anat* 183: 200–211
- Peek JC, Choy VJ, Watkins WB, Graham FM (1987) Levels of oxytocin-like activity and progesterone in follicular fluid from in vitro fertilization cycles. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 4: 103–106
- Pratt JH (1972) The elusive adenomyosis of the uterus – revisited. Discussion. *Am J Obstet Gynecol* 112: 591–592
- Prefontaine M, Shih C, Pan CC, Bhavnani BR (1990) Applicability of the product isolation and the radiometric aromatase assays for the measurement of low levels of aromatase: lack of aromatase activity in the human endometrium. *J Endocrinol* 127: 539–551
- Reinhold C, Atri M, Mehio A, Zkarian R, Aldis AE, Bret PM (1995) Diffuse adenomyosis: morphologic criteria and diagnostic accuracy of endovaginal sonography. *Radiology* 197: 609–614
- Reinhold C, McCarthy S, Bret PM, Mehio A, Atri M, Zkarian R, Glaude Y, Liang L, Seymour RJ (1996) Diffuse adenomyosis: Comparison of endovaginal US and MR imaging with histopathologic correlation. *Radiology* 199: 151–158
- Reinhold C, Tafazolli F, Wang L (1998) Imaging features of adenomyosis. *Hum Reprod Update* 4: 337–349
- Ridley JH (1968) The histogenesis of endometriosis. *Obstet Gynecol Surv* 23: 1–35
- Rier SE, Martin DC, Bowman RE, Dmowski PW, Becker JL (1993) Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam Appl Toxicol* 21: 433–441
- Roberts DK, Walker NJ, Lavia LA (1988) Ultrastructural evidence of stromal/epithelial interactions in the human endometrial cycle. *Am J Obstet Gynecol* 158: 854–861
- Romanini C (1994) Measurement of uterine contractions. In: Chard T, Grudzinski JG (eds) *The uterus*. Cambridge Rev Human Reprod 337–355
- Sampson JA (1927) Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynaecol* 14: 422–429
- Schaeffer JM, Liu J, Hsueh AJ, Yen SSC (1984) Presence of oxytocin and arginine vasopressin in human ovary, oviduct, and follicular fluid. *J Endocrinol Metab* 59: 970–973
- Schroeder B, Sanfilippo JS (1999) Dysmenorrhea and pelvic pain in adolescents. *Pediatr Clin North Am* 46: 555–571
- Scoutt LM, Flynn SD, Luthringer DJ, McCauley TR, McCarthy SM (1991) Junctional zone of the uterus: Correlation of MR imaging and histologic examination of hysterectomy specimens. *Radiology* 179: 403–407
- Shiozawa T, Li S-F, Nakayama K, Nikaido, T, Fujii S (1996) Relationship between the expression of cyclins/cyclin-dependent kinases and sex-steroid receptors/Ki67 in normal human endometrial glands and stroma during the menstrual cycle. *Mol Hum Reprod* 2: 745–742
- Sillem M, Prifti S, Monga B, Buvari P, Shamia U, Runnebaum B (1997) Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor is over-expressed in uterine endometrium from women with endometriosis. *Mol Hum Reprod* 3: 1101–1105
- Snijders MPML, de Goeij AFPM, Debets-Te Baerts MJC, Rousch, MJM, Koudstaal J, Bosman FT (1992) Immunohistochemical analysis of oestrogen receptors and progesterone receptors in the human uterus throughout the menstrual cycle and after the menopause. *J Reprod Fert* 94: 363–371
- Starzinski-Powitz A, Gaetje R, Kotzian S, Handrow-Metzmacher H, Herrmann G, Zeitvogel A, Fanning E, Baumann R (1998) Tracing cellular and molecular mechanisms involved in endometriosis. *Hum Reprod Update* 4: 724–729
- Surveyor GA, Gendler SJ, Pemberton L, Das SK, Chakraborty I, Julian J, Pimental RA, Wegner CC, Dey SK, Carson DD (1995) Expression and steroid hormonal control of MUC-1 in the mouse uterus. *Endocrinology* 136: 3639–3647
- Takahashi K, Nagata H, Abu Musa A, Shibukawa T, Yamasaki H, Kitao M (1990) Clinical usefulness of CA 125 levels in the menstrual discharge in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 54: 360–362
- Takahashi K, Nagata H, Kitao M (1989) Clinical usefulness of determination of estradiol levels in the menstrual blood for patients with endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Jpn* 41: 1849–1850
- Takemura M, Nomura S, Kimura T, Inoue T, Onoue H, Azuma C, Saji F, Kitamura Y, Tanzawa O (1993) Expression and localization of oxytocin receptor gene in human uterine endometrium in relation to the menstrual cycle. *Endocrinology* 132: 1830–1835
- Tjgum J, Norstrom A, Dennefors B, Lundin S (1986) Oxytocin in human follicular fluid and its possible role in the ovulatory process as studied in vitro. *Hum Reprod* 1: 283–286
- Tsai ML, Webb RC, Loch-Carusio R (1997) Increase in oxytocin-induced oscillatory contractions by 4-hydrated-2',4', 6'-trichlorobiphenyl is estrogen receptor mediated. *Biol Reprod* 56: 341–347
- Tseng JF, Ryan IP, Milam TD, Murai JT, Schriock ED, Landers DV, Taylor RN (1996) Interleukin-6 secretion in vitro is upregulated in ectopic and eutopic endometrial stromal cells from women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 1118–1122
- Van den Broek AJP (1933) Gonaden und Ausführungsgänge. In: Bolk L, Göppert E, Kallius E, Lubosch W (Hrsg) *Handbuch der vergleichenden Anatomie der Wirbeltiere*. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, S 1–154
- Van Tienhoven A (1961) Endocrinology of reproduction in birds. In: Young WC (ed) *Sex and internal secretion*, vol 2. Williams & Wilkins, Baltimore, pp 1088–1196
- Vassaliadou N, Bulmer JN (1998) Characterization of tubal and decidual leukocyte populations in ectopic pregnancy: evidence that endometrial granulated lymphocytes are absent from the tubal implantation site. *Fertil Steril* 69: 760–767
- Wallace JM, Helliwell R, Morgan PJ (1991) Autoradiographical localization of oxytocin binding sites on ovine oviduct and uterus throughout the oestrous cycle. *Reprod Fertil Dev* 3: 127–135
- Werth R, Grusdew W (1898) Untersuchungen über die Entwicklung und Morphologie der menschlichen Uterusmuskulatur. *Arch Gynäkol* 55: 325–409
- Wetzstein R (1965) Der Uterusmuskel: Morphologie. *Arch Gynecol* 202: 1–13
- Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD (1995) Timing of sexual intercourse in relation to ovulation – effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N Engl J Med* 333: 1517–1521
- Wildt L, Kissler S, Licht P, Becker W (1998) Transport in the human female genital tract and its modulation by oxytocin as assessed by hysterosalpingoscintigraphy, hysteronography, electrohysteronography and Doppler sonography. *Hum Reprod Update* 4: 655–666
- Williams M, Hill CJ, Scudamore I, Dunphy B, Cooke ID, Barratt CLR (1993) Sperm numbers and distribution within the human fallopian tube around ovulation. *Hum Reprod* 8: 2019–2026
- Wingfield M, Macpherson A, Healy DL, Rogers PAW (1995) Cell proliferation is increased in the endometrium of women with endometriosis. *Fertil Steril* 64: 340–346
- Wood C (1998) Surgical and medical treatment of adenomyosis. *Hum Reprod Update* 4: 323–336
- Xu L, Wu Q, Wang B (1995) Antibacterial components of rat uterus. *Hua Hsi I Ko Ta Hsueh Hsueh Pao* 26: 261–265 (medline research)
- Yamamoto T, Noguchi T, Tamura T, Kitawaki J, Okada H (1993) Evidence for estrogen synthesis in adenomyotic tissues. *Am J Obstet Gynecol* 169: 734–738
- Yue PM (1995) Adenomyosis following endometrial rollerball ablation. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 35: 335–336
- Zingg HH, Rosen F, Chu K, Larcher A, Arslan AM, Richard S, Lefebvre D (1995) Oxytocin and oxytocin receptor gene expression in the uterus. *Recent Progr Hormone Res* 50: 255–273