

G. Leyendecker¹ · G. Mall² · M. Noe³ · M. Herberich¹ · S. Kissler⁴ · G. Kunz¹

¹Frauenklinik des Klinikums Darmstadt, Lehrkrankenhaus der Universitäten Frankfurt am Main und Mannheim-Heidelberg · ²Pathologisches Institut des Klinikums Darmstadt, Lehrkrankenhaus der Universitäten Frankfurt am Main und Mannheim-Heidelberg · ³Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Universitäts-Frauenklinik, Allgemeines Krankenhaus Wien · ⁴Zentrum für Frauenheilkunde, Universität Frankfurt

Dislozierung basalen Endometriums

Ein vereinigendes Konzept für die Entstehung von Endometriose und Adenomyose

Endometriose bezeichnet das ektope Auftreten uteriner Mukosa [37]. Ein nicht unerheblicher Teil von Frauen im reproduktionsfähigen Alter ist von dieser Erkrankung betroffen. Sie führt in vielen Fällen zu Sterilität und zu starken Schmerzzuständen. In den USA stellt sie die häufigste Indikation zur Hysterektomie dar. Die Endometriose ist somit eine Erkrankung von eminenter klinischer Bedeutung. Trotz intensiver wissenschaftlicher Beschäftigung mit diesem Krankheitsbild ist es aber bisher nicht gelungen, Ätiologie und Pathogenese der Endometriose zu klären. Adäquate therapeutische Strategien oder gar Vorstellungen über eine wirkungsvolle Prophylaxe lassen sich aber nur entwickeln, wenn die Kausalkette möglichst weit zurück bis zur initialen Störung verstanden wird.

Sämtliche führenden Autoren der ersten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts sahen in der Endometriose ein Krankheitsbild, welches den Befall des Uterus, des Peritoneums und der Organe des kleinen Beckens einschloss [7, 8, 28, 37]. Eng gefasste Interpretationen der gültigen Theorien führten allerdings zu einer Abgrenzung der Endometriose von der Adenomyose. Besonders das Aufgreifen der Sampson-Transplantationstheorie durch die gegenwärtige Endometrioseforschung

hat diese Trennung vertieft. In der Tat war es nicht möglich, weiterhin einen einheitlichen Charakter von Endometriose und Adenomyose anzunehmen, wenn die Endometriose durch eine retrograde Menstruation, also durch disseminierte Fragmente der Funktionalis zustande käme. Die Adenomyose als Folge der Infiltration von basalem Endometrium in das Myometrium musste zwangsläufig eine davon unterschiedliche Pathogenese haben. Die Endometriose wurde im Wesentlichen zu einer Erkrankung des Peritoneums. Eine extreme Variante dieser Sicht war die Vor-

stellung, dass sie eine immunologische Erkrankung des pelvinen Peritoneums infolge eines lokalen Immundefektes sei.

Allerdings sind im Zuge der experimentellen Verfolgung der verschiedenen wissenschaftlichen Vorstellungen wichtige Daten akkumuliert worden, die sich in ein neues Konzept der Pathogenese der Endometriose durchaus einfügen lassen. Es handelt sich hier im Wesentlichen um die Erforschung der Bedeutung und Wirkung von Zytokinen, Wachstumsfaktoren wie VEGF, Enzymen und immunologischer Phänomene. Oft handelt es sich hier-

Tabelle 1

Estrogenrezeptor- (ER) und Progesteronrezeptor- (PR) Expression von Endometriumfragmenten in Menstrualblutproben von Frauen mit und ohne Endometriose

Parameter	Gesund		Endometriose		Signifikanz (Fischer-Test)
	Positiv/n	[%]	Positiv/n	[%]	
ER (Epithelium und Stroma)	2/19	10	18/24	75	p<0,05
PR (Epithelium)	0/19	0	8/24	33	p<0,05
PR (Stroma)	2/19	10	14/24	58	p<0,05
PRB (Epithelium und Stroma)	0/19	0	0/24	0	n.s.
P450 Aromatase (Epithelium und Stroma)	2/19	10	20/24	83	p<0,05

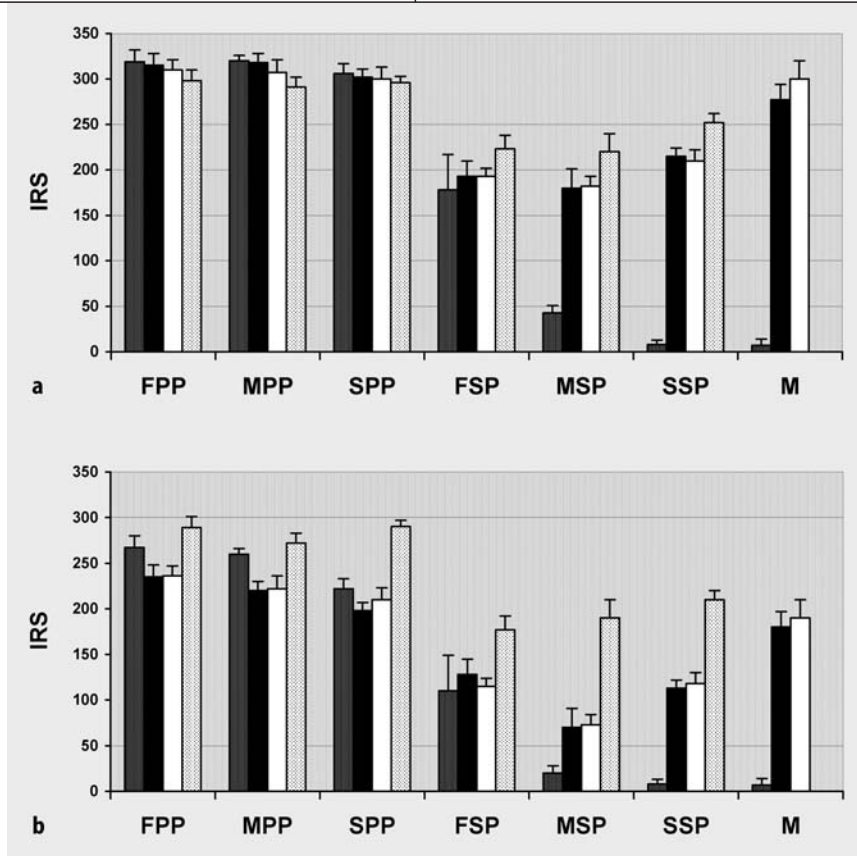


Abb. 1 ▲ Semiquantitative Darstellung (immuno reactive scores; IRS) der Estrogenrezeptorexpression (ER) während des Menstruationszyklus im Drüsenepithel (oben) und im Stroma (unten). Funktionalis (graue Säulen), Basalis (schwarze Säulen), Adenomyoseherde (weiße Säulen) und Endometrioseherde (gepunktete Säulen). M Menstruation (Tag 1–3), FPP frühe Proliferationsphase (Tag 4–7), MPP mittlere Proliferationsphase (Tag 8–11), SPP späte Proliferationsphase (Tag 12–14), FSP frühe Sekretionsphase (Tag 15–18), MSP mittlere Sekretionsphase (Tag 19–23) und SSP späte Sekretionsphase (Tag 24–28) (±SEM)

bei um physiologische Prozesse und Leistungen des eutopen Endometriums, die bei der Endometriose lediglich verstärkt auftreten können oder als Sekundärphänomene verstanden werden müssen. Sie haben bisher nicht zu einem grundsätzlichen Verständnis der Pathogenese der Endometriose geführt.

Die hier referierte neue Theorie geht davon aus, dass die Endometriose ebenso wie die Adenomyose primär eine Erkrankung des Uterus darstellt [22]. Voraussetzung für die Entwicklung dieser Theorie war ein vertieftes und teilweise auch neues Verständnis der Struktur des Uterus, seiner zyklischen Funktionen sowie seiner Phylo- und Embryogenese [33, 39]. Dieses daraus resultierende Konzept der Archimetra wurde bereits ausführlich in dieser Zeitschrift diskutiert [23]. Die Archimetra ist der innere Teil des Uterus, bestehend aus dem Endometrium

und dem Stratum subvasculare des Myometriums (Archimyometrium). Nur sie ist paramesonephrischen Ursprungs, während sich die beiden äußeren Muskelschichten des Uterus, das Stratum vasculare und supravasculare, als „Neometra“ später entwickeln und vom Mesenchym der den primordialis Uterus umgebenden Serosa ableiten [39]. In ihren Funktionen wird die Archimetra vom Ovar gesteuert. Der gerichtete Spermientransport in die Tube ipsilateral zum dominanten Follikel durch uterine Peristaltik stellt eine dieser fundamentalen Funktionen im frühen Prozess der Reproduktion dar [18, 20]. Diese Funktion bzw. ihre Störung in Form der Hyper- und Dysperistaltik wurde bereits früher mit der Pathogenese der Endometriose in Verbindung gebracht. Es wurde vermutet, dass sie durch Traumatisierung des Endometriums zu einer verstärkten Desquama-

tion von Endometriumsfragmenten mit erhöhtem Proliferationspotenzial und zu einem gleichzeitig gesteigerten Transport dieser Fragmente über die Tuben in den Bauchraum führt [21]. Zwischenzeitlich konnte gezeigt werden, dass es sich hierbei um Fragmente des basalen Endometriums handelt. Beide, Endometriose und Adenomyose, leiten sich somit von der Basalschicht des Endometriums ab, wobei dislozierte Basalis Organstammzellcharakter entwickelt und in der Lage ist, alle archimetralen Komponenten des Uterus wie endometriales Epithel und Stroma sowie peristromale Muskulatur (Archimyometrium) zu bilden [25].

Immunhistochemische Charakteristika der Basalis sowie ektooper endometrialer Herde während des menstruellen Zyklus

Die Basalis stellt während des ganzen Zyklus ein hoch aktives endometriales Kompartiment dar, während die anderen endometrialen Schichten am Ende des Zyklus dem Zelltod anheimfallen [34, 35]. Bartelmez [3] teilt das Endometrium der Frau und der menstruienden subhumanen Primaten in 4 Zonen ein, die sich durch Lage, ultrastrukturelle Differenzierung und mitotische Aktivität unterscheiden [3, 12]. Während der Sekretionsphase des menstruellen Zyklus der Rhesusäffin sind die Zonen I und II (Funktionalis) und die Zone III (Spongiosa) durch ein progesteroninduzierte Mitosehemmung charakterisiert, während die Zone IV (Basalis) dieser Hemmung nicht unterworfen ist, sondern geradezu eine zunehmende mitotische Aktivität gegen Zyklusende entwickelt [12, 35]. Zweifelsohne sind diese Ergebnisse auch auf das Endometrium der Frau zu übertragen.

Unsere eigenen Untersuchung der immunozytochemischen Expression der Östrogen- (ER) und Progesteronrezeptoren (PR) sowie der P450-Aromatase zeigen, dass die in der Proliferationsphase hohe Expression dieser Marker in der Basalis mittzyklisch nur einen geringen, allerdings jeweils unterschiedlichen Abfall zeigt, um dann zum Zyklusende in Bezug auf die Expression von ER und PR wieder deutliche anzusteigen. In der Funktionalis fallen diese Marker mit Beginn

der Sekretionsphase kontinuierlich ab, um am Zyklusende negativ zu werden (■ Abb. 1 und 2) [25].

Das zyklische Muster der ER und PR (■ Abb. 1, 2, 3) sowie der P450-Aromatase-Expression von Adenomyose- und Endometrioseherden gleicht dem zyklischen Expressionsmuster der Basalis und weicht somit in der Sekretionsphase stark von dem der Funktionalis ab. Im Hinblick auf die ER- und PR-Expression und im Hinblick auf die Differenzierung galt ektopes Endometrium, insbesondere das endometriotischer Herde des Peritoneums, immer als retardiert oder „out of phase“ gegenüber dem eutopen Endometrium [5, 11]. Unseren Daten zufolge ist das ektope Endometrium daher „in phase“ mit der eutopen Basalis und „out of phase“ mit der eutopen Funktionalis [25].

Immunhistochemie endometrialer Fragmente im Menstrualblut

Aufgrund der dargelegten Befunde, dass ektope Herde in ihrem zyklischen Verhalten die Basalis simulieren, war es nahe liegend zu vermuten, dass diese endometrialen Fragmente dem basalen Endometrium entstammen könnten. Die daher im Menstrualblut durchgeführten Untersuchungen gingen von der Prämisse aus, dass von den im antegraden Menstrualblut gefundenen endometrialen Gewebsfragmenten auf ihr Vorhandensein im retrograd transportierten Menstrualblut geschlossen werden kann. Des Weiteren war aufgrund der unterschiedlichen immunhistochemischen Anfärbbarkeit zwischen Basalis und Funktionalis in der späten Sekretionsphase im Hinblick auf die ER- und PR- sowie der P450-Aromatase-Expression zu erwarten, dass Fragmente der Funktionalis negativ und solche der Basalis positiv im Hinblick auf die Expression dieser Marker sein würden. In der Tat ließen sich mit dieser Methodik im Menstrualblut Fragmente sowohl der Basalis als auch der Funktionalis nachweisen, und es zeigte sich, dass die Prävalenz von Fragmenten der Basalis im Menstrualblut von Frauen mit Endometriose signifikant höher war als bei gesunden Frauen [25] (■ Abb. 4; ■ Tabelle 1).

Zusammenfassung · Abstract

Reproduktionsmedizin 2003 · 19:181–188
DOI 10.1007/s00444-003-0413-3
© Springer-Verlag 2003

G. Leyendecker · G. Mall · M. Noe · M. Herbertz · S. Kissler · G. Kunz

Dislozierung basalen Endometriums. Ein vereinigendes Konzept für die Entstehung von Endometriose und Adenomyose

Zusammenfassung

Endometriose und Adenomyose beruhen auf der Dislozierung basalen Endometriums durch Auto-traumatisierung des Uterus infolge Hyper- und Dysperistaltik als physiologische uterine Funktionen des gerichteten Spermientransportes sowie infolge eines erhöhten intrauterinen Drucks. Die Endometriose entsteht durch die transtubare Dissemination von Fragmenten der Basalis während der Menstruation und die Adenomyose durch die unmittelbare Infiltration von basalem Endometrium in das Myometrium. Dislozierte Fragmente basalen Endometriums entwickeln Organstammzellcharakter und formen alle morphologischen Elemente des primordialen Uterus oder der Archimetra. Auch die peristromale Muskulatur der Adenomyoseherde beruht auf dem paramesonephrischen Potenzial der Basalis zur Bildung von glatten Muskelfasern. Die Endometrioseherde können

daher als ektope „Miniaturuteri“ angesehen werden, die wie der Uterus selbst der zyklischen Kontrolle des Ovars ausgesetzt sind. Hierzu gehören strukturelle, zellbiochemische sowie immunologische Veränderungen, die auf der Ebene des Uterus seine normalen archimetralen Funktionen ermöglichen, auf der Ebene der ektope Herde jedoch den Krankheitscharakter ausmachen. Es liegen Hinweise vor, dass eine Erhöhung der in der Basalis lokal produzierten Östrogene, die parakrine Wirkungen entfalten, in der Kausalkette der Pathogenese von Endometriose und Adenomyose zu den initialen Veränderungen gehört.

Schlüsselwörter

Endometriose · Adenomyose · Archimetra · Gerichteter Spermientransport · Hyperperistaltik und Dysperistaltik · Basalis

Dislocation of basal endometrium: a unifying concept of the development of endometriosis and adenomyosis

Abstract

Like adenomyosis, endometriosis is primarily a disease of the archimetra. There is strong circumstantial evidence that both are derived from the basal layer of the endometrium. Furthermore, we propose that dislocated basal endometrium has stem cell character and is capable of resuming embryonic growth potential and resulting in the ectopic formation of all archimetrial components such as epithelium, stroma, and paramesonephric smooth muscle cells. In women with early-onset endometriosis and adenomyosis, dislocation of the basal endometrium most probably results from autotraumatization by uterine hyperperistalsis as a dysfunction of the uterine

mechanism of rapid sperm transport. There is some evidence that, in the pathogenesis of endometriosis and adenomyosis, locally increased production of endometrial estrogen might have a prominent role in the chain of events leading to uterine hyperperistalsis. The biological mechanisms that govern normal and hyperperistalsis, however, remain to be elucidated in detail.

Keywords

Endometriosis · Adenomyosis · Archimetra · Directed sperm transport · Hyperperistalsis und dysperistalsis · Basal endometrium

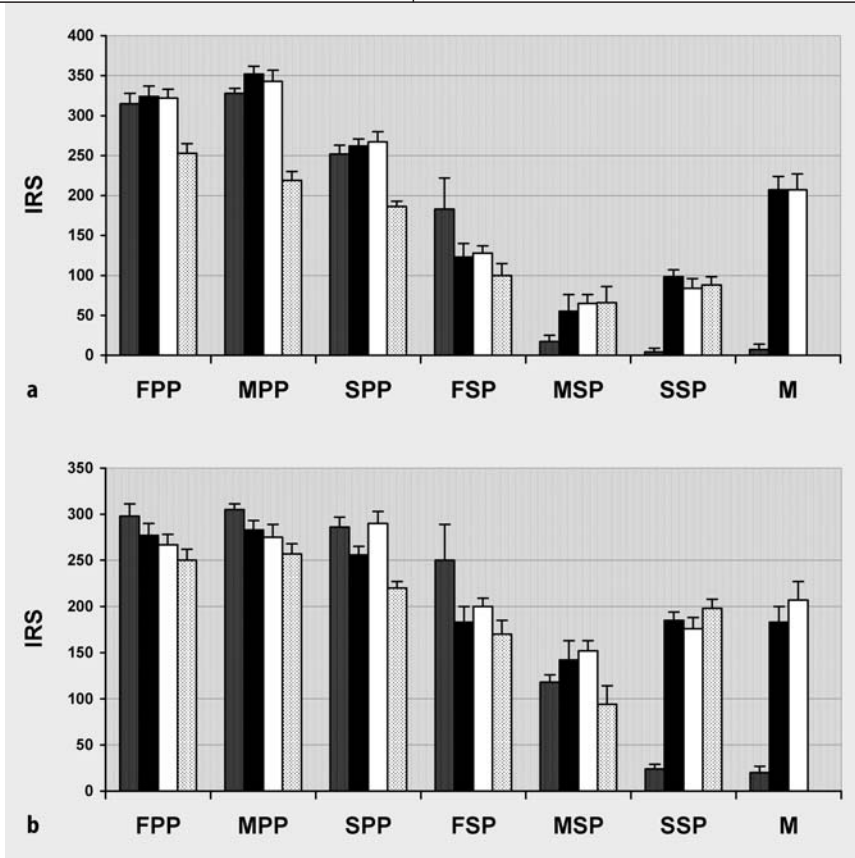


Abb. 2 ▲ Semiquantitative Darstellung (IRS) der Progesteronrezeptorexpression (PR) während des Menstruationszyklus im Drüsenepithel (oben) und im Stroma (unten). Funktionalis (graue Säulen), Basalis (schwarze Säulen), Adenomyoseherde (weiße Säulen) und Endometrioseherde (gepunktete Säulen) (±SEM)

Die Expression der P450-Aromatase und des Progesteron-A-Isoform-Rezeptors in der Basalis und in ektope Herden

Die Expression der P450-Aromatase [32], des Progesteron-A-Isoform-Rezeptors (PRA) [2] sowie das Fehlen der Expression der 17β-Hydroxylase Typ 2 [41] in der späten Sekretionsphase des Zyklus wurde von einigen Autoren als Charakteristikum von Endometrioseherden beschrieben, wobei allerdings als Vergleich eutopes sekretorisches Endometrium diente, welches durch transzervikale Biopsie gewonnen wurde und vermutlich im Wesentlichen Funktionalis enthielt.

Unsere Untersuchungen zeigen, dass sowohl in der Basalis während des ganzen Zyklus als auch in Endometriumsfragmenten des Menstrualblutes, die der Basalis zugeordnet werden können, die Expression der P450-Aromatase und des

PRA („subtractive inference“ [29, 31, 38]) nachgewiesen werden kann (Abb. 4). Vermutlich trifft dies auch für die 17βHSD Typ 2 zu, die die Umwandlung von Östron zu Östradiol katalysiert.

Die Basalis ist somit während des ganzen Zyklus ein Ort der Östradiolproduktion, und sie ist gleichzeitig mit den entsprechenden Rezeptoren ausgestattet [25]. Infolgedessen sind die Fragmente der Basalis geradezu als autark zu bezeichnen: Sie verfügen über eine eigene Östradiolresource und sind daher offenbar in der Lage, Wachstumsfaktoren für Implantation und Proliferation zu bilden.

Immunhistochemische Befunde des Archimyometriums und der peristromalen Muskulatur ektope endometrialer Herde

Alle peritonealen Endometrioseherde entwickeln peristromale glatte Muskelfasern

[1, 25]. Dieser, auf spezifischer Aktinimmunhistochemie basierender Befund korrigierte die bisher herrschende Auffassung [30], dass die Endometriose gegenüber der Adenomyose morphologisch durch das Fehlen einer muskulären Komponente ausgezeichnet sei. Das zyklische Muster der ER- und PR-Expression in der peristromalen Muskulatur von Endometriose- und Adenomyoseherden entspricht qualitativ und quantitativ komplett dem zyklischen Muster des Archimyometriums [25]. Dieser Befund lässt den Schluss zu, dass ektope peristromale Muskulatur und Archimyometrium homologe Strukturen sind (Abb. 5 und 6).

Das Archimyometrium entwickelt sich während der Organogenese des Uterus metaplastisch aus dem Mesenchym des paramesonephrischen Epithels und bildet im 2. Trimenon zusammen mit dem endometrialen Epithel und Stroma den primordialen Uterus [39]. Auch im adulten Uterus finden im basalen Stroma zyklusabhängig „oszillierende“ Metaplasieprozesse statt, die zu einem Auf- und Abbau glatter Muskelfasern führen [10, 15]. Es ist somit die Bildung glatter Muskelfasern im Bereich des endometrial-myometralen Überganges sowohl in der Organogenese als auch während des Zyklus ein spezifisches Potenzial des basalen Endometriums. Der Nachweis peristromaler Muskulatur in allen Endometrioseherden ist daher ein wichtiges Glied in der Kette der Indizien, die für eine Herkunft der peritonealen Endometrioseherde aus der Basalis sprechen.

Autotraumatisierung des Uterus und verstärkter retrograder Transport

Bereits früher wurde auf die Möglichkeit einer kausalen Beziehung zwischen uteriner Peristaltik und der Förderung bzw. Entwicklung einer Endometriose hingewiesen [21, 36]. Während der Menstruation sowie in der frühen bis mittleren Proliferationsphase ist die Frequenz der uterinen zervikofundalen Kontraktionen bei Frauen mit Endometriose signifikant erhöht. Es besteht keine Korrelation der peristaltischen Frequenz mit dem Schweregrad der Endometriose, was auf die Hyperperistaltik als das primäre Ereignis

hinweist [21]. Ebenso findet sich eine signifikante Erhöhung des intrauterinen Druckes bei an Endometriose erkrankten Frauen [6, 27].

Die Hyperperistaltik führt bei Frauen mit Endometriose in der frühen und mittleren Proliferationsphase zu einer 3- bis 4fach gesteigerten zervikofundalen Transportkapazität des Uterus gegenüber gesunden Frauen [21]. Dies korrespondiert mit Befunden, wonach bei Frauen mit Endometriose im Douglas vermehrt Endometriumsfragmente gefunden werden als bei Kontrollen [4].

Peritoneale Implantation von Fragmenten des Endometriums

Aufgrund der geschilderten Daten besteht somit kein Zweifel, dass es bei der Endometriose zu einer verstärkten Anreicherung des Peritonealraumes mit Fragmenten basalen Endometriums kommt. Es ist bekannt, dass endometriale Fragmente des Menstrualblutes oder solche, die durch Kurettagewonnen wurden, in Kultur wachsen und unter verschiedenen experimentellen Bedingungen auf Peritoneum oder Ersatzmembranen wie Allantois implantieren können [9, 13, 14, 16, 17, 26, 39, 40]. Bei diesen Untersuchungen war jedoch nicht klar, welcher endometrialen Schicht die Fragmente entstammten. Lediglich die Arbeitsgruppe um D'Hooghe diskutierte, aber verwarf die Möglichkeit, dass die in ihren Tierversuchen verstärkte peritoneale Bildung von Endometrioseherden beim Pavian nach Injektion von Endometrium in den Bauchraum darauf zurückzuführen war, dass die Biopsate, die während der Menstruation gewonnen wurden, möglicherweise mehr Basalis enthalten könnten als Biopsate aus der Sekretionsphase, deren Injektion in den Bauchraum zu signifikant weniger Endometrioseherden führte [9].

Solange der direkte Beweis durch ein geeignetes Experiment nicht vorliegt, dass die Endometrioseherde durch disseminierte Basalis und nicht durch disseminierte Funktionalis entstehen, stützt sich unsere Annahme lediglich auf eine Reihe – allerdings starker – Indizien.

1. Die Endometriose ist signifikant mit einer Hyperperistaltik assoziiert.

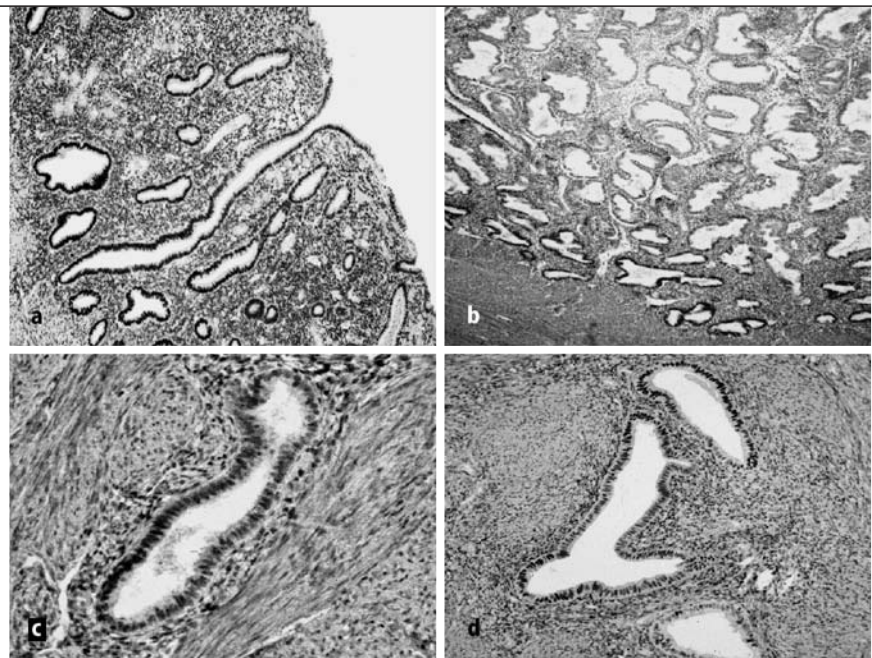


Abb. 3 ▲ Immunhistochemie des Estrogenrezeptors in der späten Proliferationsphase (Vergr. 100fach, oben links) im Endometrium mit einer gleichmäßig hohen Rezeptoranfärbung der Drüsenepithel- und Stromazellkerne in allen 4 Schleimhautzonen und der drastischen Reduktion der ER-Expression in der späten Sekretionsphase (Vergr. 50fach, oben rechts) auf die endometrialen Zellen in der Basalis. Immunhistochemie des Estrogenrezeptors in der späten Sekretionsphase in einem Adenomyoseherd (Vergr. 200fach, links unten) und in einem Endometrioseherd der selben Patientin (Vergr. 200fach, rechts unten)

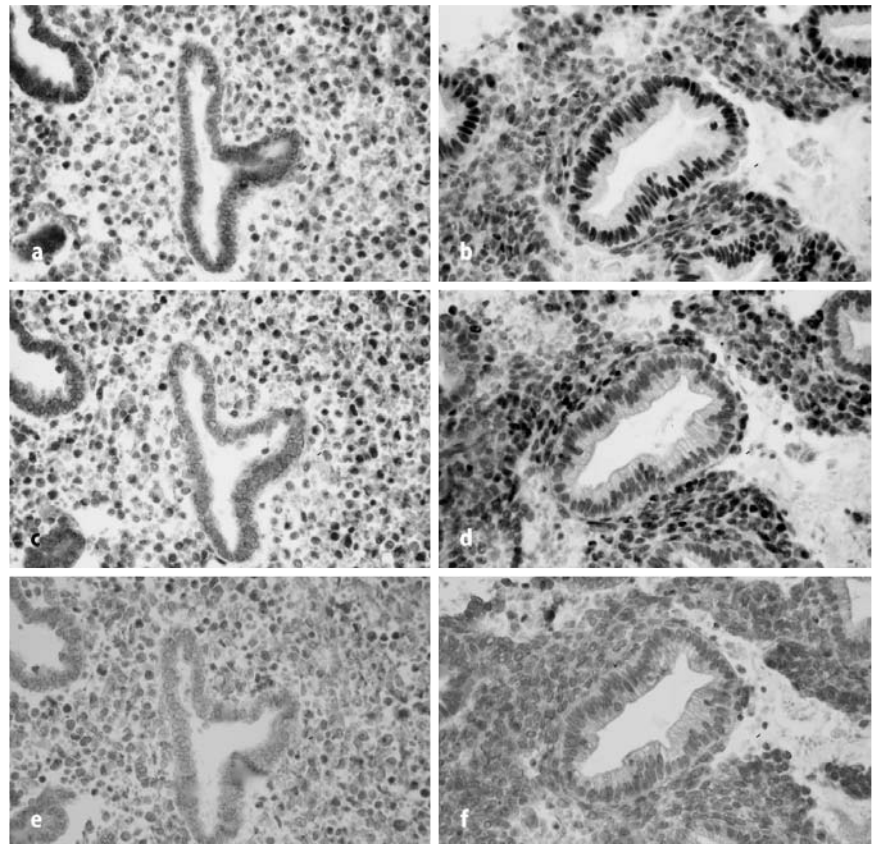


Abb. 4 ▲ Immunhistochemie des Estrogenrezeptors (Vergr. 400fach, oben), des Progesteronrezeptors (Vergr. 400fach, Mitte) und der P450-Aromatase-Expression (Vergr. 400fach, unten) von endometrialen Gewebsfragmenten in Menstrualblutproben einer gesunden Frau (links) und einer Frau mit Endometriose (rechts)

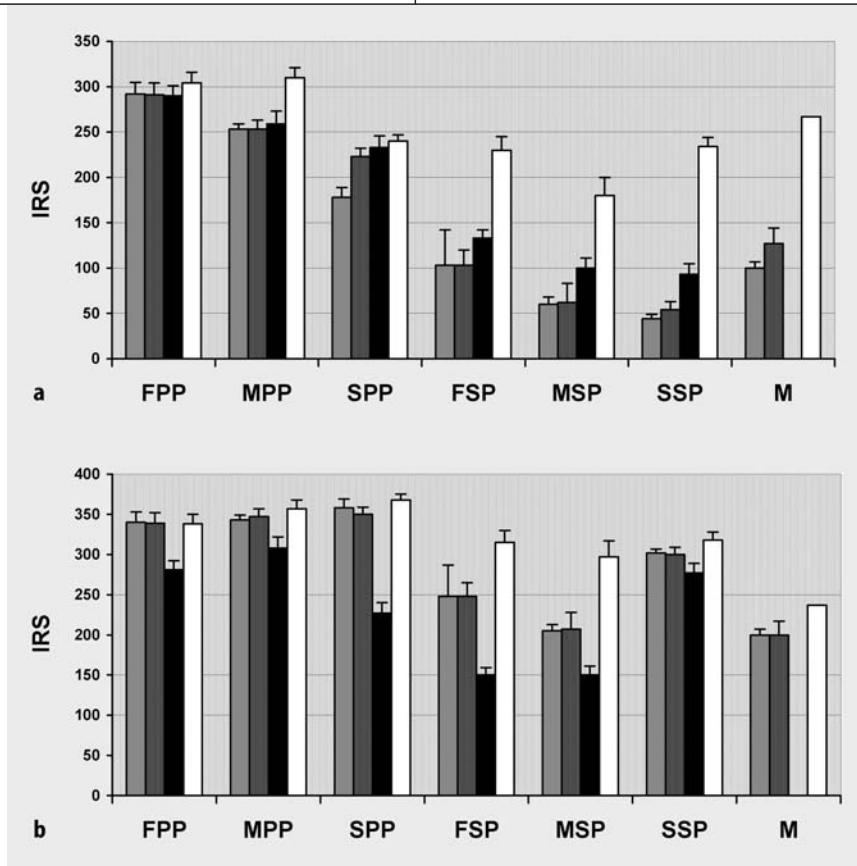


Abb. 5 ▲ Semiquantitative Darstellung (IRS) der Estrogen- (ER) (oben) und der Progesteronrezeptor-expression (PR) (unten) während des Menstruationszyklus im Archimyometrium (hellgraue Säulen) und in der peristromalen Muskulatur von Adenomyose- (dunkelgraue Säulen) und von Endometrioseherden (schwarze Säulen) und in der Neometra (Stratum vasculare) (weiße Säulen) (±SEM)

- Die Endometriose ist signifikant mit einer Adenomyose assoziiert.
- Die Endometriose ist signifikant mit dem Auftreten von Basalisfragmenten im Menstrualblut assoziiert.
- Herde ektopen Endometriums simulieren das zyklische Expressionsmuster der ER und PR sowie der P450-Aromatase des basalen Endometriums und nicht der Funktionalis.
- Am Ende des Zyklus ist die Basalis die einzige endometriale Schicht mit ausgeprägter mitotischer Aktivität. Sie ist reich an ER und PR und verfügt durch die Aktivität der P450-Aromatase über eine eigene Östrogenresource. Diese Eigenschaften der Basalis sind auch in den Fragmenten der desquamierten Basalis nachweisbar.
- Ektope endometriale Herde bilden peristromale glatte Muskulatur. Sie verfügen somit über das paramesonephrische Organogenesepotenzial.

Aufgrund der strukturellen und morphologischen Ähnlichkeit von Endometrioseherden mit dem primordialen Uterus haben wir von einem Stammzellcharakter der Basalisfragmente gesprochen und den Vorgang der Bildung ektoper Herde mit allen 3 Schichten, Epithel, Stroma und Muskulatur, als Reaktivierung der embryonalen Organogenese bzw. als Bildung von „ektopen Archimetras“ bezeichnet.

Nach der Vorstellung unseres Konzeptes machte uns Privatdozent Dr. Ebert, Berlin, dankenswerterweise auf die Arbeit von Prof. Dr. K. de Snoo, Utrecht, aufmerksam, der die Entwicklung von Endometriose und Adenomyose als Rekapitulation der Organogenese aus „schlummernden Genitoblasten“ und die entsprechenden Herde als „Miniaturuteri“ beschrieb.

Die Genitoblastentheorie von de Snoo [8] lässt eine gewisse konzeptionelle Verwandtschaft zur Metaplasietheorie erkennen. Beide Theorien gehen davon aus, dass der Prozess der Bildung der Herde aus Ge-

nitoblasten oder durch Metaplasie am Ort der Lokalisation der ektopen Herde stattfindet. Wollte man die „Genitoblastentheorie“ von de Snoo als „Organoblastentheorie“ verallgemeinern, so kommt man nicht um die Feststellung herum, dass es z. B. das Krankheitsbild des „ektopen Darmes“ nicht gibt. Alle Evidenz spricht dafür, dass die spezifische peristaltische Funktion des Uterus und ihre Störung in Form der Hyperperistaltik sowie der freie Zugang desquamierter Basalisfragmente über die Tuben zur Bauchhöhle die prädisponierenden Faktoren für die Entstehung der Endometriose sind.

Das vereinigende Konzept der Pathogenese von Endometriose und Adenomyose

Die signifikante Assoziation von pelviner Endometriose mit uteriner Hyper- und Dysperistaltik [21], Verbreiterung des Archimyometriums, Adenomyosis uteri [19] und Desquamation von Fragmenten basalen Endometriums [25] weisen auf den Uterus bzw. die Archimetra als Lokalisation der primären Störung hin.

Hyper- und Dysperistaltik gehen mit einer Erhöhung des intrauterinen Drucks einher. Über den Weg der Autotraumatisierung werden während der Menstruation vermehrt Fragmente basalen Endometriums desquamiert, die infolge der retrograden Transportsteigerung durch Hyperperistaltik vermehrt in den Peritonealraum gelangen und dort an „geschützten“ Stellen implantieren.

Am Ort der Implantation entfalten die Basalisfragmente Organstammzellcharakter und entwickeln sämtliche Schichten der Archimetra bzw. des primordialen Uterus (Abb. 6). Die Mukosa der ektopen „Miniaturuteri“ bildet keine Funktionalis, sondern sie bleibt während des ganzen Zyklus „in phase“ mit der eutopen Basalis.

Auf der Ebene des Uterus führen die Hyperperistaltik und der erhöhte intrauterine Druck vermutlich zu Dehiszenzen [24], in die basales Stroma mit Drüsen-schläuchen eindringen können und auf diese Weise zur Adenomyose führen. Es kann sich um fokale und diffuse Adenomyosen handeln, die vorwiegend in der Uterushinterwand auftreten. Neuere ei-

gene Untersuchungen haben gezeigt, dass der Adenomyose eine wesentliche Bedeutung bei der endometrioseassoziierten Sterilität zukommt (in Vorbereitung).

Insgesamt präsentieren sich Endometriose und Adenomyose als ein sehr variables Krankheitsbild. Dieser pleiomorphe Charakter [24] in Ausbreitungsform und Beschwerden beruht darauf, dass die ektope Herde jeweils sehr distante Phänotypen der uterinen Grundstörung sind (Abb. 7).

Es ist offenbar unvermeidbar, dass auch bei primär gesunden und fertilen Frauen mit uteriner Normoperistaltik neben Funktionalis und Spongiosa auch vereinzelte Gewebsfragmente der Basalis abgestoßen werden (Tabelle 1), und durch die allerdings gering ausgeprägte zervikofundale Peristaltik in den Peritonealraum gelangen, dort implantieren und in der Regel eine geringgradige Endometriose hervorrufen. Parallel dazu entwickelt die langjährige uterine Peristaltik nach oben beschrieben Muster eine fokale oder diffuse Adenomyose mit Prävalenz ihres Auftretens im 4.–5. Dezennium.

Der wesentliche Unterschied zwischen der frühen und späten Endometriose/Adenomyose besteht darin, dass die frühe durch Hyperperistaltik als Störung einer archimetralen Funktion entsteht und die späte, bei fertilen Frauen, als Folge der normalen peristaltischen Funktion des Uterus angesehen werden kann. Ersterer hat Krankheitscharakter mit einem variablen Beschwerdebild unter Einschluss von Sterilität, letztere bleibt oft unbemerkt oder äußert sich eventuell am Ende der reproduktiven Phase durch die typischen Symptome einer Adenomyose.

Forschungsperspektiven

Die Endometriose und besonders die Adenomyose der fertilen Frau haben ihre Prävalenz im 4. und 5. Lebensjahrzehnt. Je nach histologischer Aufarbeitung des Uterus sind etwa 30–70% der Frauen von einer Adenomyose betroffen. Wie oben dargelegt, ist sie die Folge der normalen peristaltischen Funktion des Uterus aber auch von Schwangerschaft und Geburt. Wenn diese „physiologische“ Dislozierung von Basalis Krankheitscharakter erhält, dann in der Regel auf Grund der Symptomatik der Adenomyose.

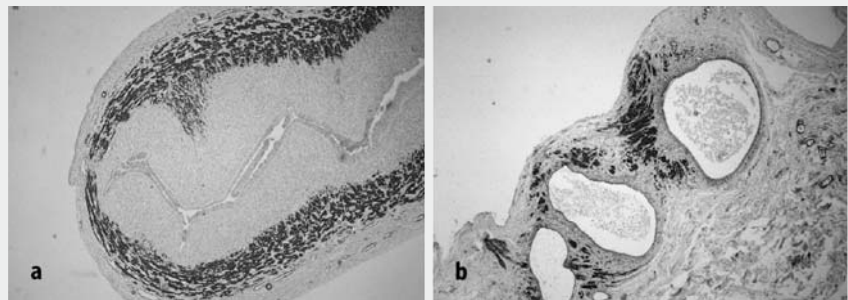


Abb. 6 ▲ Aktinfärbung eines fetalen Uterus der 23. SSW (Vergr. 50fach, links) und eines peritonealen Endometrioseherdes (Vergr. 50fach, rechts)

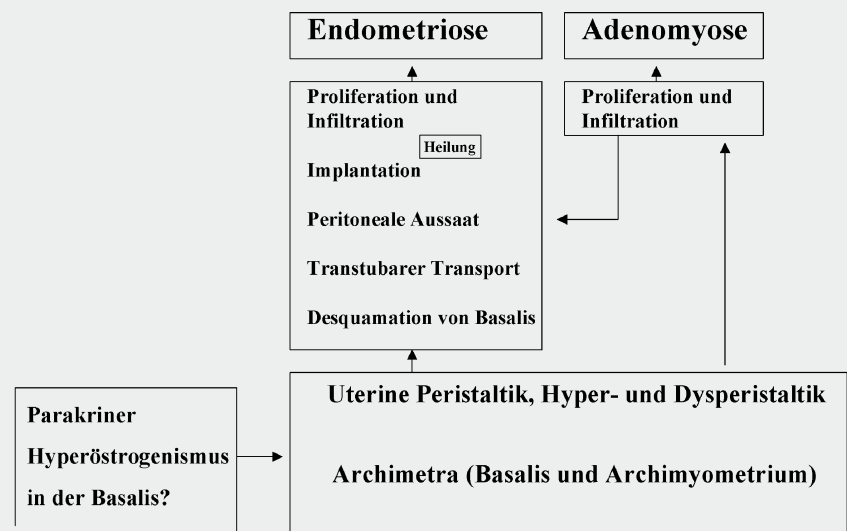


Abb. 7 ▲ Schematische Darstellung der Pathogenese der Endometriose und Adenomyose als Dissemination von Basalisfragmenten im Bauchraum bzw. als Infiltration von Basalis in das Myometrium

Die eigentliche klinische und wissenschaftliche Problematik liegt in der früh auftretenden Endometriose. Unser Konzept der Dislozierung von Basalis durch Autotraumatisierung des Uterus infolge der Dysfunktionen von Hyper- und Dysperistaltik mit intrauteriner Drucksteigerung verlegt den Ort der Krankheitsentstehung in die Archimetra. Um weitere Einblicke in die Pathophysiologie zu erhalten, ist u. E. die Identifizierung der Kontrollmechanismen der hormonmodulierten Signalkette archimetraler Funktionen und ihrer Störungen ein wichtiges Forschungsgebiet. Unserer Auffassung nach beruht die Hyperperistaltik auf einer Störung para- und autokriner, östrogenesteuerter Kontrollmechanismen im Bereich der Archimetra.

Hinweise für die Praxis

Wir konnten unter Verwendung relativ unspektakulärer Methoden ein neues Modell der Pathogenese von Endometriose und Adenomyose entwickeln. Das Konzept führt zu einer „Wiedervereinigung“ der Pathogenesen von Endometriose und Adenomyose, die aufgrund der einseitigen Interpretation von Theorien voneinander getrennt wurden. Endometriose und Adenomyose sind in ihrem Auftreten signifikant miteinander assoziiert. Dies bedeutet, dass der vaginalsonographische Nachweis einer Adenomyose bei einer jungen Frau auf das gleichzeitige Vorliegen einer Endometriose hinweist. Die Klassifizierung des Schweregrades einer Endometriose, die nur die peritonealen Herde berücksichtigt, muss als obsolet gelten.

Die Adenomyose gilt seit langem als hormonrefraktär. Dies erklärt sich zwanglos aus ihrer unmittelbaren Ableitung aus der Basalis. Die ebenso ineffektive Hormontherapie z. B. bei ovariellen Endometriomen, Blasenendometriose und infiltrierender Endometriose in die Sacrouterinligamente oder retrozervikal erklärt sich aus dem Tatbestand, dass es sich ebenso um dislozierte Basalis bzw. „Miniaturuteri“ handelt. Ektope Herde gezielt anzugreifen, ohne gleichzeitig die eutopie Basalis zu zerstören, wäre eine Herausforderung für die pharmazeutische Forschung.

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. G. Leyendecker

Frauenklinik des Klinikums Darmstadt, Lehrkrankenhaus der Universitäten Frankfurt am Main und Mannheim-Heidelberg, Grafenstraße 9, 64283 Darmstadt
E-Mail: leyendecker@ferticonsult.de

Literatur

1. Anaf V, Simon P, Fayt I, Noel J (2000) Smooth muscles are frequent components of endometriotic lesions. *Hum Reprod* 15: 767–771
2. Attia GR, Zeitoun K, Edwards D, Johns A, Carr BR, Bulun SE (2000) Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 2897–2902
3. Bartelmez GW (1957) The phases of the menstrual cycle and their interpretation in terms of the pregnancy cycle. *Am J Obstet Gynecol* 74: 931–955
4. Bartosik D, Jakobs SL, Kelly LJ (1986) Endometrial tissue in peritoneal fluid. *Fertil Steril* 46: 796–800
5. Brosens I, Vasquez G, Deprest J, Puttemans P (1994) Pathogenesis of endometriosis. In: Nezhat CR, Berger GS, Nezhat FR, Buttram VC jr, Nezhat CH (eds) *Endometriosis – Advanced Management and surgical Techniques*. Springer New York
6. Bulletti C, Rossi S, de Ziegler D et al. (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
7. Cullen TS (1920) The distribution of adenomyoma containing uterin mucosa. *Arch Surgery* 1:215–283
8. De Snoo K (1842) *Das Problem der Menschwerdung im Lichte der Vergleichenden Geburtshilfe*. Gustav Fischer, Jena
9. D’Hooghe TM, Bamba CS, Raeymaekers BM, De Jonge I, Lauweryns JM, Koninckx PR (1995) Intrapelvic injection of menstrual endometrium causes endometriosis in baboons (*Papio cynocephalus* and *Papio anubis*). *Am J Obstet Gynecol* 173: 125–134
10. Fujii S, Konishi I, Mori T (1989) Smooth muscle differentiation at endometrio-myometrial junction. An ultrastructural study. *Virch Archiv A Pathol Anat* 414: 105–112
11. Jänne O, Kaupilla A, Kokko E, Lantto T, Rönneberg L, Vihko R (1981) Estrogen and progestin receptors in endometriosis lesions, comparison with endometrial tissue. *Am J Obstet Gynaecol* 141: 562–566
12. Kaiserman-Abramof IR, Padykula HA (1989) Ultrastructural epithelial zonation of the primate endometrium (rhesus monkey). *Am J Anat* 184: 13–30

13. Koks CA, Dunselman GA, de Goeij AF, Arends JW, Evers JL (1997) Evaluation of a menstrual cup to collect shed endometrium for in vitro studies. *Fertil Steril* 68: 560–564
14. Koks CA, Groothuis PG, Dunselman GA, de Goeij AF, Evers JL (1999) Adhesion of shed menstrual tissue in an in-vitro model using amnion and peritoneum: a light and electron microscopic study. *Hum Reprod* 14: 816–822
15. Konishi I, Fujii S, Okamura H, Mori T (1984) Development of smooth muscle in the human fetal uterus: an ultrastructural study. *J Anat* 139: 239–252
16. Kruitwagen RFP, Poels L, Willemsen WNP, De Ronde, JJY, Jap PHK, Rolland R (1991) Endometrial epithelial cells in peritoneal fluid during the early follicular phase. *Fertil Steril* 55: 297–303
17. Kruitwagen RFP, Poels L, Willemsen WNP, De Ronde, JJY, Jap PHK, Rolland R (1991) Retrograde seeding of endometrial cells by uterine-tubal flushing. *Fertil Steril* 56: 414–420
18. 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
19. Kunz G, Beil D, Huppert P, Leyendecker G (2000) Structural abnormalities of the uterine wall in women with endometriosis and infertility visualised by vaginal sonography and magnetic resonance imaging. *Hum Reprod* 15: 76–82
20. Kunz G, Kissler S, Wildt L, Leyendecker G (2000) Uterine peristalsis: directed sperm transport and fundal implantation of the blastocyst. In: Filicori M (ed) *Endocrine Basis of Reproductive Function*. Monduzzi Editore, Bologna, Italy
21. 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
22. Leyendecker G, Kunz G, Noe M, Herberzt M, Mall G (1998) Endometriosis: a dysfunction and disease of the archimetra. *Hum Reprod Update* 4: 752–762
23. Leyendecker G, Kunz G, Noe M, Herberzt M, Beil D, Huppert P, Mall G (1999) Die Archimetra als neues morphologisch-funktionelles Konzept des Uterus sowie als Ort der Primärerkrankung bei Endometriose. *Reproduktionsmedizin* 15:356–371
24. Leyendecker G (2000) Endometriosis is an entity with extreme pleiomorphism. *Hum Reprod* 15, 4–7
25. Leyendecker G, Herberzt M, Kunz G, Mall G (2002) Endometriosis results from the dislocation of basal endometrium. *Hum Reprod* 17:2725–2736
26. Maas JWM, Groothuis PG, Dunselman GAJ et al. (2001) Development of endometriosis-like lesions after transplantation of human endometrial fragments onto chick embryo chorioallantoic membrane. *Hum Reprod* 16: 627–631
27. Mäkaräinen L (1988) Uterine contractions in endometriosis: effects of operative and danazol treatment. *J Obstet Gynecol* 9: 134–138
28. Meyer R (1919) *Über den Stand der Frage der Adenomyositis und Adenome im allgemeinen und insbesondere über Adenomyositis seroepithelialis und Adenomyometritis sarcomatosa*. *Zbl Gynäkol* 43:745–750
29. Mote PA, Balleine RL, McGowan EM, Clarke CL (2000) Heterogeneity of progesterone receptors A and B in human endometrial glands and stroma. *Hum Reprod* 15 [Suppl 3]: 48–56
30. Nisolle M, Paindaveine B, Bourdon A, Berliere M, Casanas-Roux F, Donnez J (1990) Histologic study of peritoneal endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 53: 984–988
31. Nisolle M, Gillerot S, Casanas-Roux F, Squifflet J, Berliere M, Donnez J (1999) Immunohistochemical study of the proliferation index, oestrogen receptors and progesterone receptors A and B in leiomyomata and normal myometrium during the menstrual cycle and under gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy. *Hum Reprod* 14: 2844–2850
32. Noble LS, Simpson ER, Johns A, Bulun SE (1996) Aromatas expression in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 174–179
33. Noe M, Kunz G, Herberzt 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: 101–110
34. Okulicz WC, Balsamo M, Tast J (1993) Progesterone regulation of endometrial estrogen receptor and cell proliferation during the late proliferative and secretory phase in artificial menstrual cycles in the rhesus monkey. *Biol Reprod* 49: 24–32
35. Padykula HA, Coles LG, Okulicz WC et al. (1989) The basalis of the primate endometrium: a bifunctional germinal compartment. *Biol Reprod* 40: 681–690
36. Salamanca A, Beltran E (1995) Subendometrial contractility in menstrual phase visualised by transvaginal sonography in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 64: 193–195
37. Sampson JA (1927) Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynaecol* 14: 422–469
38. Wang H, Critchley HO, Kelly RW, Shen D, Baird DT (1998) Progesterone receptor subtype B is differentially regulated in human endometrial stroma. *Mol Hum Reprod* 4: 407–412
39. Werth R, Grusdew W (1988) Untersuchungen über die Entwicklung und Morphologie der menschlichen Uterusmuskulatur. *Arch Gynäkol* 55: 325–409
40. Witz CA, Monotoya-Rodriguez BS, Schenken RS (1999) Whole explants of peritoneum and endometrium: a novel model of the early endometriosis lesion. *Fertil Steril* 71: 56–60
41. Zeitoun K, Takayama K, Sasano H et al. (1998) Deficient 17β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17β-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 4474–4480