

G. Leyendecker¹
G. Kunz²

Endometriose und Adenomyose

Neue Sichtweisen der Uterus(patho)physiologie

■ ((Engl. Titel bitte nachreichen)) ■

Zusammenfassung

Die uterine Peristaltik ist von fundamentaler Bedeutung im frühen Prozess der Reproduktion. Gleichzeitig ist sie mit der Entwicklung des Krankheitsbildes von Endometriose/Adenomyose kausal verbunden. Eine Endometriose ist mit einer Hyperperistaltik assoziiert. Sie führt zur Desquamation von Fragmenten basalen Endometriums, die vermehrt durch retrograde Menstruation in die Peritonealhöhle gelangen, wo sie Endometrioseherde bilden. Gleichzeitig fördert die Hyperperistaltik die Bildung von myometrialen Dehiscenzen, in die basales Endometrium infiltriert und eine Adenomyose bildet. Die Prävalenz der Adenomyose bei Endometriose beträgt bis zu 90%. Die Adenomyose ist wesentlich an der Endometriose-assoziierten Sterilität kausal beteiligt. Es liegen Hinweise dafür vor, dass ursächlich für die Hyperperistalsis, also für die Pathogenese von Endometriose und Adenomyose, ein archimetraler Hyperestrogenismus verantwortlich ist, der mit der ovariellen Steuerung der peristaltischen Aktivität interferiert. Die Minimalendometriose der fertilen Frau, Endometriose und Adenomyose der Sterilitätspatientin sowie die perimenopausale Adenomyose werden als ein pathophysiologisches Kontinuum mit einer prinzipiell gemeinsamen Pathogenese betrachtet.

Schlüsselwörter

Endometriose · Adenomyose · Hyperperistaltik · archimetraler Hyperestrogenismus · Sterilität

Abstract

Peristaltic activity of the non-pregnant uterus serves fundamental functions in the early process of reproduction. Hyperperistalsis of the uterus is significantly associated with the development of endometriosis and adenomyosis. In women with hyperperistalsis fragments of basal endometrium are detached during menstruation and transported into the peritoneal cavity. Fragments of basal endometrium have an increased potential of implantation and proliferation resulting in pelvic endometriosis. In addition, hyperperistalsis induces the proliferation of basal endometrium into myometrial dehiscencies. This results in endometriosis-associated adenomyosis with a prevalence of about 90%. Adenomyosis results in impaired directed sperm transport and thus constitutes an important cause of sterility in women with endometriosis. The principal mechanism of endometriosis/adenomyosis is the paracrine interference of endometrial estrogen with the cyclical endocrine control of archimyometrial peristalsis exerted by the ovary thus resulting in hyperperistalsis. Minimal endometriosis of the fertile women, endometriosis and adenomyosis of the infertile women and adenomyosis of the parous peri- and postmenopausal women are considered as phenotypes of a pathophysiological continuum with uterine peristalsis playing a prominent role.

Key words

Adenomyosis · endometriosis · uterine peristalsis and hyperperistalsis · archimetral hyperestrogenism · infertility

Institutsangaben

¹Frauenklinik des Klinikum Darmstadt, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universitäten Frankfurt und Heidelberg/Mannheim, Darmstadt

²Frauenklinik, St.-Johannes-Hospital Dortmund, Dortmund

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. G. Leyendecker · Frauenklinik des Klinikum Darmstadt · Akademisches Lehrkrankenhaus der Universitäten Frankfurt und Heidelberg/Mannheim · Grafenstr. 9 · 64283 Darmstadt · Tel.: +49/61 51/1076150 · E-mail: leyendecker@ferticonsult.de

Bibliografie

Zentralbl Gynakol 2005; 127: 1–7 · © J. A. Barth Verlag in Georg Thieme Verlag KG
DOI 10.1055/s-2005-836885
ISSN 0044-4197

Einleitung

Endometriose und Adenomyose wurden Anfang des vergangenen Jahrhunderts ungeachtet der jeweils benutzten Begriffe und Theorien der Entstehung als eine Einheit angesehen [2, 3, 18]. Auch Sampson [22], der den heutigen Begriff einführte, beschrieb sowohl die ‚pelvine‘ Endometriose als auch die uterine Variante, die er als ‚primäre‘ Endometriose bezeichnete. Sein Forschungsinteresse galt allerdings der Entwicklung der peritonealen Erscheinungsform, die er auf die transtubare Verschleppung endometrialen Gewebes infolge retrograder Menstruation zurückführte.

Seine Theorie erwies sich im Prinzip, zumindest partiell, als richtig. Heute ist bekannt, dass Fragmente basalen Endometriums transtubar in die Peritonealhöhle gelangen und dort Endometrioseherde bilden [15, 16]. Gleichzeitig führte seine Theorie jedoch zu einer nosologischen Trennung von Endometriose und Adenomyose [21]. Es war allerdings nicht nur die Theorie als solche, die die Trennung bewirkte, sondern möglicherweise auch der Umstand, dass Sampson selbst den Uterus im Hinblick auf eine eventuelle Bedeutung bezüglich der Pathophysiologie der Endometriose nicht in Betracht zog. Anders ist es nicht zu erklären, dass er angesichts seines umfangreichen Operationsgutes keine Angaben über das parallele Auftreten einer ‚primären‘ Endometriose macht.

Heute steht der Uterus im Mittelpunkt der Endometrioseforschung [13, 14, 16]. Es sind neue Funktionen des Uterus und die dazu gehörigen Strukturen erkannt und charakterisiert worden, denen eine elementare Bedeutung im frühen Prozess der Reproduktion zukommt [6–8, 13, 19]. Es handelt sich vor allem um die peristaltische Aktivität des Uterus während des menstruellen Zyklus. Ihre retrograde Ausrichtung machte eine Beziehung zur Pathogenese der Endometriose wahrscheinlich. Im Folgenden werden die in diesem Zusammenhang relevanten Strukturen und Funktionen des Uterus beschrieben und das aktuelle Konzept der Pathogenese von Endometriose und Adenomyose vorgestellt. Es wird sich erweisen, dass auch die perimenopausale Adenomyose der fertilen Frau in dieses Konzept schlüssig mit einbezogen und das gesamte Krankheitsbild letztlich als „Syndrom des dislozierten basalen Endometriums“ (SDBE) beschrieben werden kann. Es stellt ein pathophysiologisches Kontinuum dar, welches von der asymptomatischen Minimalendometriose der fertilen Frau, über die Endometriose und Adenomyose der Sterilitätspatientin bis zur perimenopausalen Adenomyose reicht. Allen diesen Formen liegt ein gemeinsames pathogenetisches Prinzip zugrunde.

Archimetra und Neometra

Über Phylogenese, Ontogenese und Struktur von Archimetra und Neometra ist an anderer Stelle ausführlich berichtet worden [13, 19, 24]. Hier sei erneut darauf hingewiesen, dass die Archimetra mit dem funktionellen und basalen Endometrium sowie der subendometrialen Muskulatur, dem Stratum subvasculare oder Archimyometrium, den inneren Teil des Uterus darstellt, der in seinen zyklischen Funktionen vom Ovar gesteuert wird. Die Neometra bildet mit ihren beiden muskulären Schichten, dem Stra-

tum vasculare und supravasculare, die äußere und phylogenetisch sowie ontogenetisch jüngere Schicht und wird in seiner Funktion im Wesentlichen vom Conceptus kontrolliert wird (Abb. 1).

Die Archimetra ist die adulte Repräsentanz des fetalen primordialen Uterus. Ontogenetisch bildet sich der primordiale Uterus durch die Fusion der beiden Müllerschen Gänge, wobei die Muskelschicht des primordialen Uterus durch Metaplasie aus dem basalen Endometrium entsteht. Bereits hier sei darauf hingewiesen, dass Endometriose- und Adenomyoseherde prinzipiell den gleichen Aufbau aufweisen wie der primordiale Uterus [15, 16]. Diese prinzipielle morphologische Ähnlichkeit veranlasste De Snoo [3] bei ektopten endometrialen Läsionen von micro-primordialen Uteri zu sprechen und in Endometriose und Adenomyose eine dysontogenetische Erkrankung zu sehen. Aufgrund eigener Untersuchungen steht allerdings fest, dass diese Läsionen durch Dislokation basalen Endometriums entstehen. Offenbar besitzt disloziertes basales Endometrium das Potenzial zur Reaktivierung embryonaler Wachstumsprozesse, die zur Bildung der kompletten Organstruktur eines ektopten primordialen Uterus führt. Unabhängig von de Snoe haben wir daher Endometriose- und Adenomyoseherde als „Miniarchimetras“ bezeichnet [15, 16].

Uterine Funktion und Pathogenese

Die Funktionen der Archimetra werden im Wesentlichen vom Ovar gesteuert. Sie bestehen in der zyklischen Bereitstellung des Implantationsortes des zur Blastozyste herangereiften Embryos, in der retrograden uterinen Peristaltik für den gerichteten Spermientransport, für die hochfundale Implantation des Embryos und die retrograde Menstruation, sowie in der endometrialen Infektabwehr [6, 13, 16].

Bei ausgebliebener Implantation wird die sekretorisch umgewandelte Funktionalis in Höhe der tiefen Spongiosa desquamiert. Die Desquamationsebene ist nicht scharf begrenzt, und es können neben der Funktionalis auch Fragmente der Basalis abgestoßen werden, die sich bei 10% gesunder Frauen im Menstrualblut immunhistochemisch nachweisen lassen. Bei Frauen mit Endometriose ist die Desquamation basalen Endometriums signifikant verstärkt, so dass bei 80% von ihnen Basalisfragmente im Menstrualblut gefunden werden [15].

Während bei gesunden Frauen während der Menstruation und in der frühen Proferationsphase eine geringe peristaltische Frequenz mit niedriger retrograder (zerviko-fundaler) Transportleistung besteht, ist sie bei Frauen mit Endometriose um das Doppelte erhöht und zeigt einen retrograden Transporteffekt, der spermienreiche Partikel bereits in dieser frühen Zyklusphase in die Tuben und sogar bis in die Peritonealhöhle transportiert [12]. Es muss daher der Schluss gezogen werden, dass Frauen mit Endometriose infolge der Hyperperistaltik eine verstärkte retrograde Menstruation aufweisen und bei ihnen durch die ohnehin gesteigerte Desquamation von Fragmenten basalen Endometriums eine ungleich verstärkte Einschwemmung dieser Fragmente in den Peritonealraum erfolgt. Es ist wahrscheinlich, dass vitale Fragmente der Basalis mit ihrer hohen Mitoserate, der Ausstattung mit Estrogen- und Progesteronrezeptoren und der Expres-

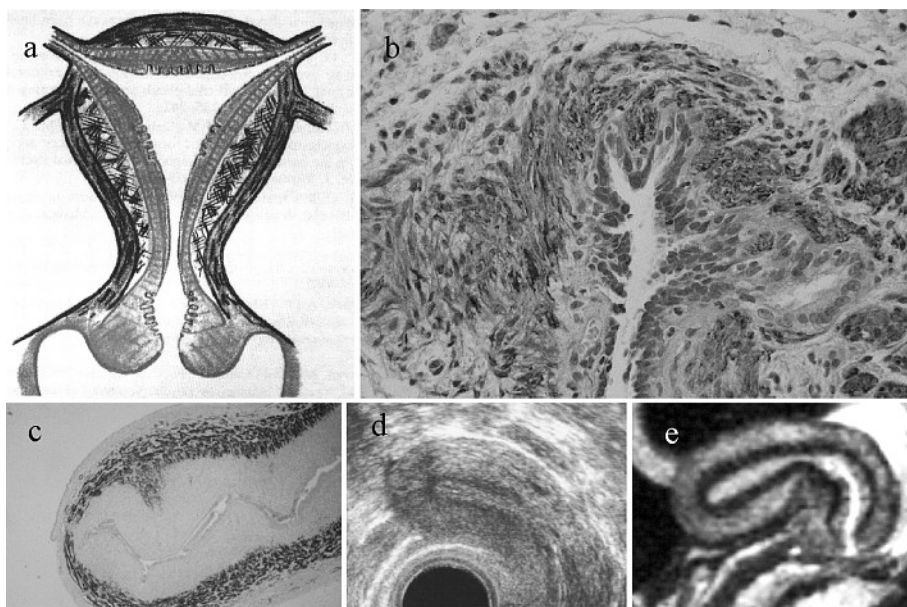


Abb. 1 a) Schematische Darstellung des Uterus mit Archimetra und Neometra. Die Archimetra besteht aus dem Endometrium und dem Archimyometrium (Straum subvasculare des Myometriums) mit seinen vorwiegend zirkulären Muskelfasern. Die Archimetra wird in ihren zyklischen Funktionen weitgehend vom Ovar gesteuert. Hierzu gehören die uterine Peristaltik, die Bereitstellung des Implantationsortes sowie die Infektabwehr. Die Archimetra ist phylogenetisch und ontogenetisch alt (daher die Bezeichnung). Die Neometra besteht aus dem Stratum vasculare mit einem irregulären Maschenwerk aus kurzen Fasern und dem Stratum supravasculare mit vorwiegend longitudinalen Fasern. Phylogenetisch entwickelt sich die Neometra mit im Wesentlichen erst mit dem Auftreten der Viviparität. Auch ontogenetisch wird sie spät entwickelt (3. Trimenon). Im Wesentlichen wird die Neometra vom Conceptus gesteuert. b) Endometrioseherd als Miniarchimetra. c) Primordialer Uterus eines Fetus der 23. SSW. Die Archimetra ist die adulte Repräsentanz des primordialen Uterus. d) und e) Vaginalsonographie (VS) und Magnetresonanztomographie (MRT) eines normalen Uterus. Der dunkle, hypodense periendometriale „Halo“ (VS) und die dunkle, hypointense Junctionalzone (MRT) repräsentieren jeweils das Archimyometrium. Zusammen mit dem Endometrium stellen sie die Archimetra dar.

sion von P450-Aromatase und nicht die dem Zelltod anheim fallenden Fragmente der Funktionalis im Peritonealraum eine Endometriose hervorrufen [15, 16].

Im Rahmen unserer vaginalsonographischen Untersuchungen zur uterinen Peristaltik bei Frauen mit Endometriose stellten sich Strukturanomalien des Myometriums dar, die auch unter Zuhilfenahme der Magnetresonanz als Adenomyosis uteri identifiziert wurden [8]. In weiterführenden Untersuchungen konnte die hochsignifikante Assoziation von Adenomyose und Endometriose mit einer Prävalenz des Vorhandenseins einer Adenomyose bei Frauen mit Endometriose in Höhe bis zu 90% bestätigt werden. Die Entwicklung der Adenomyose steht ebenfalls in einem kausalen Zusammenhang mit der peristaltischen Aktivität des Uterus, indem basales Endometrium infolge muskulärer Dehiszenzen in die Uteruswand eindringt [9, 10].

Sterilität und Subfertilität bei Endometriose und Adenomyose

Die medikamentös-hormonale oder operative Beseitigung von peritonealen Endometrioseherden führt bei Frauen mit Endometriose und intaktem tubo-ovariellem Funktionskomplex nicht zu einer Verbesserung bzw. Normalisierung der Konzeptionswahr-

scheinlichkeit [5, 17]. Die Sterilität wird bei diesen Frauen daher weitgehend als idiopathisch oder unerklärt betrachtet [16]. Wir hatten bereits früher darauf hingewiesen, dass die bei Endometriose beobachtete uterine Hyper- und Dysperistaltik mit dem Zusammenbruch des Spermientransportes ein wesentlicher Sterilitätsfaktor sein könnte [12].

Ein intakter gerichteter Spermientransport setzt ein funktionsfähiges Archimyometrium voraus. Adenomyoseherde zerstören jedoch dessen funktionale Architektur und führen zu einer insgesamt irregulären Anordnung der Muskelfasern. Darüber hinaus ist nicht nur das reguläre Archimyometrium sondern auch das irregulär angeordnete peristromale Muskelgewebe der Adenomyoseherde Zielorgan der endokrinen und parakrinen Signale, die die uterine Peristaltik steuern mit der Folge von Dysperistaltik und erhöhtem intrauterinen Druck. Es ist daher plausibel, den bei der Endometriose beobachteten Zusammenbruch des gerichteten Spermientransportes auf die gleichzeitig bestehende Adenomyose zurückzuführen. In unseren Untersuchungen fanden wir eine Prävalenz der Adenomyose bei kinderlosen Frauen mit Endometriose von 79%. Sie erreichte 90% bei Frauen mit Endometriose und einem fertilen Partner. Überdies war die Adenomyose signifikant ausgeprägter bei Frauen mit Endometriose und fertilem Partner als bei entsprechenden Frauen mit einem infertilen Partner [10].

Bei Frauen mit Endometriose findet sich eine signifikant verstärkte Besiedlung des Endometriums mit Makrophagen. Dies führt zu einer zusätzlichen Beeinträchtigung des Spermientransportes [11].

Darüber hinaus muss angenommen werden, dass Adenomyoseherde endokrine und parakrine Effekte ausüben, die über das tubo-varielle Gegenstromsystem an die Ovarien vermittelt werden und über eine Beeinträchtigung des intrafollikulären Milieus zu einer Störung von Follikelwachstums und Eizellreifung führen können [4, 8]. Eigene bisher unveröffentlichte Untersuchungen zeigen, dass bei Frauen mit Adenomyose die Rate unreifer Eizellen erhöht und gleichzeitig die Schwangerschaftsrate bei der Assistierte Reproduktion erniedrigt ist. Letzteres ist wahrscheinlich, wie Studien bei Eizellspenden zeigen, weitestgehend auf die mindere Qualität der Eizellen bei Endometriose zurückzuführen [10]. Diese Daten zeigen, dass der Adenomyose eine weitgehende Bedeutung bei der Endometriose-assoziierten Sterilität zukommt. Peritoneale Endometrioseherde, soweit sie nicht den tubo-ovariellen Funktionskomplex beeinträchtigen, sowie das ‚peritoneale Milieu‘ spielen hierbei offenbar untergeordnete Rolle.

Archimetraler Hyperestrogenismus

Über eine bisher nicht im Detail identifizierte parakrine und autokrine Kaskade von Signaltransduktoren, die endometriales Oxytocin einschließt, wird die uterine Peristaltik vom Ovar gesteuert. In funktionell agonadalen Frauen kann das zyklische Profil der uterinen Peristaltik durch Simulierung physiologische Hormonspiegel reproduziert werden [16]. Unphysiologisch hohe Estradiolspiegel führen zu einer Hyperperistaltik. Das Ausmaß einer solchen experimentell herbeigeführten Hyperperistaltik ähnelt derjenigen bei Frauen mit Endometriose, wobei allerdings die peripheren Sexualsteroidkonzentrationen im Blut Letzterer im Normbereich liegen [13]. Es ist jedoch gezeigt worden, dass die Konzentrationen von Estradiol im Menstrualblut bei Frauen mit Endometriose höher sind als bei krankheitsfreien Frauen, während die Konzentrationen im peripheren Blut gleich sind [23]. Desgleichen wurde bei einer Zufallsanalyse festgestellt, dass ein östrogengesteuertes, endometrial exprimiertes Gen im Endometrium von Frauen mit Endometriose signifikant stärker exprimiert ist, als bei Frauen ohne Endometriose [1].

Diese Daten weisen auf einen archimetralen, prakrin effektiven Hyperestrogenismus hin, der über die Expression estrogenabhängiger endometrialer Gene u. a. eine Hyperperistaltik induziert. Die Hyperperistaltik ihrerseits führt über eine Autotraumatisierung des Uterus zu einer vermehrten Desquamation basaler Fragmente und im Verbund mit einer erhöhten retrograden Transportkapazität des Uterus zu einer vermehrten ‚Beschickung‘ der Peritonealhöhle mit Fragmenten basalen Endometriums [16].

In diesem Zusammenhang ist von Interesse, dass bei dem Versuch, bei in Kolonie lebenden Rhesusäffinnen eine hereditäre Komponente für die Entwicklung einer Endometriose nachzuweisen, das Auftreten einer Endometriose lediglich signifikant mit einer länger dauernden Estrogenbehandlung (und einem Zustand nach Hysterotomie) assoziiert war. Auch ist auf Daten hin-

zuweisen, dass die Nahrungsaufnahme eine Rolle bei der Entwicklung einer Endometriose spielen könnte und welche Bedeutung hierbei endokrinen Disruptoren zukommt. Unter Oxytocinzufuhr konnte im Tierexperiment die tubare Peristaltik durch Dioxin gesteigert werden, wobei der Effekt über den Estrogenrezeptor vermittelt wurde [16].

Das basale Endometrium exprimiert während des ganzen Zyklus, allerdings in zyklusphasenabhängiger Ausprägung, die P450-Aromatase, die ovarielle und adrenale Androgene in Estrogene umwandelt [15]. Es ist nicht bekannt, ob die Basalis bei Frauen mit Endometriose eine verstärkte Aromatisierungsrate aufweist. Allerdings konnten wir zeigen, dass die Basalis bei Frauen mit Endometriose doppelt so dick ist wie bei Frauen ohne dieses Krankheitsbild. Dies führt zu einer drastischen Vermehrung des Volumens der Basalis und alleine schon dadurch zu einer vermehrten Estrogenproduktionsrate [15, 16].

Hyperperistaltik und erhöhter intrauterine Druck führen zu myometrialen Dehiszenzen, in die basales Endometrium vorwuchert und Adenomyoseherde bildet. Als Läsionen mit ektope basalen Endometrium verfügen Endometriose- und Adenomyoseherde über P450-Aromataseaktivität und produzieren Estrogene, die über die exprimierten Estrogenrezeptoren das weitere proliferative Wachstum stimulieren und im Falle der Adenomyoseherde den archimetralen Hyperestrogenismus steigern. (Abb. 2).

Die Ursachen des archimetralen Hyperestrogenismus sind nicht bekannt. Neurogene, endokrine, hereditäre sowie Umweltfaktoren werden diskutiert. Es ist auch unklar, ob solche Faktoren, die über eine Aktivierung archimetraler Estrogenrezeptoren eine Hyperperistaltik bewirken, grundsätzlich kontinuierlich oder eventuell auch nur transient wirksam sind und das Krankheitsgeschehen lediglich anstoßen. Im Rahmen der Endometrioseforschung ist der archimetrale Hyperestrogenismus in das Zentrum des Interesses gelangt und die Klärung seiner Entstehung stellt ein Forschungsdesiderat von größter Bedeutung dar.

Wie oben dargelegt, besteht eine hohe Assoziation zwischen Endometriose und Adenomyose und vice versa, jedoch keine komplette Koinzidenz. Beide Varianten des Krankheitsbildes entstehen durch uterine Hyperperistaltik als Folge eines archimetralen Hyperestrogenismus, der mit der ovariellen Kontrolle der uterinen Peristaltik interferiert. Für die Manifestation dieser beiden Varianten sind jeweils zusätzlich spezifische und zeitabhängige Faktoren notwendig [10].

Endometriose und Adenomyose als pathophysiologisches Kontinuum

Die peritoneale Minimalendometriose der fertilen Frau sowie die uterine Adenomyose der perimenopausalen Frau mit abgeschlossener Familienplanung unterscheiden sich morphologisch nicht von den jeweiligen topographischen Varianten der Sterilitätspatientin. Es liegt die Vermutung nahe, dass es sich bei allen Formen von disloziertem basalen Endometrium um ein pathophysiologisches Kontinuum mit gemeinsamem pathogenetischem Prinzip handelt.

Endometriose und Adenomyose

extrem distante und pleiomorphe Phänomene der zugrunde liegenden Pathologie

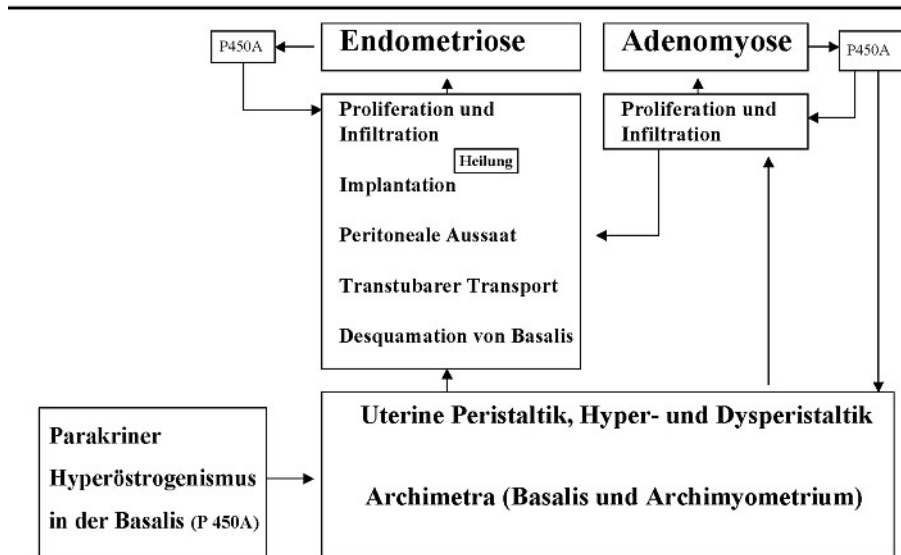


Abb. 2 Schematische Darstellung der Pathogenese der Endometriose und Adenomyose als Dissemination von Basalisfragmenten in den Bauchraum bzw. als Infiltration von Basalis in das Myometrium. Das eutope basale Endometrium, die Adenomyoseherde und Endometrioseherde exprimieren die P450-Aromatase sowie Estrogen- und Progesteronrezeptoren. Dadurch entsteht ein endometrialer Hyperestrogenismus sowie eine Stimulation durch Estrogene auf der Ebene der ektopen Läsionen.

Normoperistaltik

Die Mehrzahl dieser Frauen entwickelt keine Endometriose. Wie oben bereits ausgeführt, tritt allerdings eine gewisse Desquamation von Basalfragmenten auch bei gesunden Frauen auf, die aber bei der normalerweise geringen peristaltischen Transportkapazität während der frühen Proliferationsphase nur zu einer geringen peritonealen Belastung mit endometrialem Gewebe führt. Es resultiert allenfalls eine Minimalendometriose, die mit einer Spontankonzeption kompatibel ist.

Die ununterbrochene physiologische Peristaltik während der reproduktiven Phase stellt eine chronische Dauerbelastung des Uterus dar, als deren Folge sich eine perimenopausale Adenomyose entwickelt. Klinisch wird sie erst mit ihrer typischen Symptomatik wie Schmerz und Blutungsstörungen manifest. Ihr Beginn kann durchaus im letzten Drittel der reproduktiven Phase liegen. In unserem Kontrollkollektiv von infertilen Frauen ohne Endometriose betrug die Prävalenz der Adenomyose 28%, wobei die Frauen mit einem Alter von mehr als 36 Jahren im Wesentlichen betroffen waren. Schwangerschaft und Geburt können die Entwicklung einer Adenomyose möglicherweise noch fördern [20].

Die Entwicklung einer Adenomyose führt zu einer Zunahme des Volumens an basalem Endometrium und somit zu graduellen Ausbildung eines archimetralen Hyperöstrogenismus [10, 16], der seinerseits das proliferative Wachstum des Adenomyoseherde fördern und eine Progression der Erkrankung zur Folge haben kann. Gleichzeitig führt der archimetrale Hyperestrogenismus zu einer verstärkten Stimulation de Archimyometriums und der parastromalen Muskulatur der Adenomyoseherde. Aufgrund der ‚Starre‘ des adenomyotischen Uterus und der Dysperistaltik resultiert keine wesentliche peritoneale Belastung mit Fragmenten basalen Endometriums, so dass die perimenopausale Adenomyose, wenn überhaupt, nur von einer Endometriose geringen Grades begleitet wird.

Hyperperistaltik

Der archimetrale Hyperestrogenismus induziert eine Hyperperistaltik mit der Folge einer traumatisch-mechanischen Dislokation von basalem Endometrium. In diesem Krankheitsprozess entwickelt sich die peritoneale Endometriose wahrscheinlich zuerst und später mehr oder weniger zeitversetzt die Adenomyose, die im weiteren Verlauf der Erkrankung progredient sein kann. Bei einer schweren rektovaginalen Endometriose lässt sich die Anamnese in der Regel mit einer sehr schweren primären Dysmenorrhoe unmittelbar nach der Menarche sowie früh aufgetretenen intestinalen Beschwerden weit zurückverfolgen. In diesen Fällen finden sich häufig ein deformierter Uterus mit ausgedehnter Adenomyose und ein Douglas mit Adhäsionen, hinter denen sich eine infiltrierende Endometriose verbirgt. Die übrigen peritonealen Herde sind abgeheilt, da die schwere Adenomyose den retrograden Transport verhindert, so dass die Endometriose über eine längere Zeit keine weitere ‚Nahrung‘ erhält.

Es lässt sich somit feststellen, dass eine Normoperistaltik oder geringfügig gesteigerte Peristaltik eine Minimalendometriose und nach Dauereinwirkung eine perimenopausale Adenomyose verursachen kann. Diese Frauen sind in der Regel fertil. Bei Hyperperistaltik ist dieses Muster der Aufeinanderfolge des Auftretens von Endometriose und Adenomyose in die frühe Phase der Reproduktion vorverlegt und zeitlich ‚gestaucht‘. Abhängig von Verlauf des individuellen Krankheitsbildes und Zeitpunkt der Diagnosestellung präsentieren sich daher die uterinen und pelvinen Phänotypen der Erkrankung mit unterschiedlichen Graden der Progression, bzw. im Falle der Endometriose auch mit Zeichen einer Rückbildung. Diese Frauen sind in der Regel in- oder subfertil.

Immunologische Phänomene

Die bei der Endometriose beobachteten Immunphänomene haben Autoren veranlasst, die Endometriose als primär immunologisch verursachtes Krankheitsbild aufzufassen. Unseres Erachtens sind sie sekundärer Natur. Durch den verstärkten retrograden Transport infolge der Hyperperistaltik wird neben den vitalen Basalisfragmenten auch endometrialer Detritus in den Peritonealraum gespült, der durch zelluläre Mechanismen abgebaut wird. Als Autotransplantate sollten Endometrioseherde primär keine Immunantwort induzieren. Die Läsionen sind jedoch ‚Miniarchimetras‘ mit dem biochemischen und immunologischen Potenzial des eutopen Endometriums. Die Infektabwehr ist eine der vitalen Funktionen des Endometriums zur Aufrechterhaltung der reproduktionsbiologischen Gesundheit. Letztere ist evolutionsbiologisch betrachtet am meisten gefährdet durch die Kopulation, die unmittelbar präovulatorisch stattfindet. Deshalb ist die Infektabwehr in der Zyklusmitte und in der Lutealphase z. B. durch die Bildung von MUC-1 bzw. den Einstrom von ‚natural killer cells‘ am stärksten ausgeprägt. Diese Immunprozesse laufen in ähnlicher Weise auch in den ektopen Läsionen ab, allerdings ohne die Möglichkeit der Externalisierung am Ende eines Zyklus. Deshalb unterhalten Endometrioseherde einen zyklisch auf- und abebbenden inflammatorischen Prozess, der biochemisch-immunologische Phänomene produziert und klinisch Schmerzen verursacht.

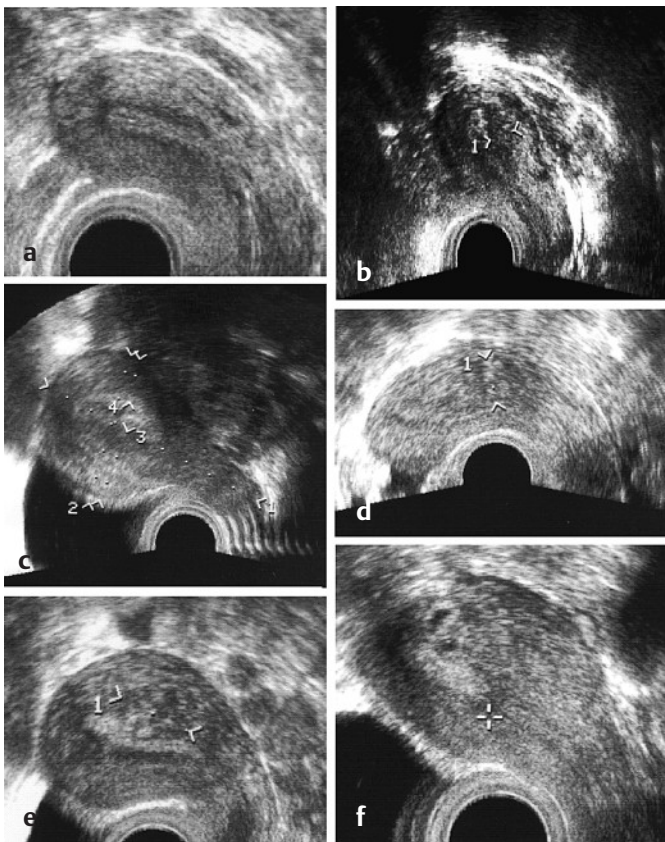


Abb. 3 Vaginalsonographie der Adenomyosis uteri. **a)** normaler Uterus. **b)** Verbreiterung des Halos der Uterushinterwand. **c)** Diffuse Adenomyose der Uterusvorderwand bei weitgehend normaler Dicke der Hinterwand, die aber auch von Adenomyose durchsetzt ist. **d)** fokale Adenomyose der Uterushinterwand. **e)** und **f)** z. T. fokale Adenomyose mit endometrialen Einschlüssen und eingebluteten Zysten.

Durch den archimetralen Hyperestrogenismus bei Endometriose und durch die Estrogenproduktion in den Endometrioseherden selbst ist sowohl im Endometrium als auch in den Herden das Infektionsabwehrsystem gesteigert [11, 16]. Möglichweis ist das der Grund, dass wir bei Frauen mit Endometriose so gut wie nie eine ascendierende Infektion beobachtet haben.

Praktische Konsequenzen für den Frauenarzt

Durch die neuen Ergebnisse der Endometrioseforschung hat die Adenomyose eine neue Bedeutung für den Gynäkologen erlangt. Sie ist nicht mehr alleine eine klinische Verdachtsdiagnose, die nur histologisch verifiziert werden kann. In den letzten Jahren sind Kriterien entwickelt worden, die es erlauben, mit bildgebenden Verfahren Praxis-basiert die Diagnose einer Adenomyose mit einem hohen Grad an Wahrscheinlichkeit zu diagnostizieren. Aufgrund der hohen Assoziation der Endometriose mit einer Adenomyose und wegen der großen Bedeutung der Letzteren für die Fertilität, ist die sorgfältige sonographische ‚Durchmusterung‘ des Uterus eine unabwiesbare Notwendigkeit im Rahmen einer Sterilitätsabklärung. Hierbei ist insbesondere auf Größe, Schichtung, Symmetrie und Textur zu achten. Wird die Durchmusterung des Uterus systematisch anhand dieser Kriterien vorgenommen, so werden Hinweise auf eine Adenomyose kaum entgehen (Abb. 3).

Literatur

- 1 Absenger Y, Hess-Stumpp H, Kreft B, Kratzschmar J, Haendler B, Schutze N, Regidor PA, Winterhager E. Cyr61, a deregulated gene in endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2004; 10: 399–407
- 2 Cullen TS. The distribution of adenomyoma containing uterine mucosa. *Arch Surgery* 1920; 1: 215–283
- 3 De Snoo K. Das Problem der Menschwerdung im Lichte der Vergleichenden Geburtshilfe. Gustav Fischer, Jena 1942
- 4 Einer-Jensen N. Countercurrent transfer in the ovarian pedicle and its physiological implications. *Oxford Rev Reprod Biol* 1988; 10: 348–381
- 5 Hull ME, Moghissi KS, Magyar DF, Hayes MF. Comparison of different treatment modalities of endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 1987; 47: 40–44
- 6 Kunz G, Beil D, Deininger H, Wildt L, Leyendecker G. The dynamics of rapid sperm transport through the female genital tract. Evidence from vaginal sonography of uterine peristalsis (VSUP) and hysterosalpingoscintigraphy (HSSG). *Hum Reprod* 1996; 11: 627–632
- 7 Kunz G, Noe M, Herberz M, Leyendecker G. Uterine peristalsis during the follicular phase of the menstrual cycle. Effects of oestrogen, antioestrogen and oxytocin. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 647–654
- 8 Kunz G, Herberz M, Noe M, Leyendecker G. Sonographic evidence of a direct impact of the ovarian dominant structure on uterine function during the menstrual cycle. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 667–672
- 9 Kunz G, Beil D, Huppert P, Leyendecker G. Structural abnormalities of the uterine wall in women with endometriosis and infertility visualized by vaginal sonography and magnetic resonance imaging. *Hum Reprod* 2000; 15: 76–82
- 10 Kunz G, Beil D, Huppert P, Noe M, Kissler S, Leyendecker G. Adenomyosis in endometriosis – prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Hum Reprod*. 2005; 20: 2309–2316
- 11 Leiva MC, Hasty LA, Lyttle CR. Inflammatory changes of the endometrium in patients with minimal-to-moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1994; 62: 967–972
- 12 Leyendecker G, Kunz G, Wildt L, Beil D, Deininger H. Uterine hyperperistalsis and dysperistalsis as dysfunctions of the mechanism of rapid sperm transport in patients with endometriosis and infertility. *Hum Reprod* 1996; 11: 1542–1551

- ¹³ Leyendecker G, Kunz G, Noe M, Herbertz M, Mall G. Endometriosis: A dysfunction and disease of the archimetra. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 752–762
- ¹⁴ Leyendecker G. Endometriosis is an entity with extreme pleiomorphism. *Hum Reprod* 2000; 15: 4–7
- ¹⁵ Leyendecker G, Herbertz M, Kunz G, Mall G. Endometriosis results from the dislocation of basal endometrium. *Hum Reprod* 2002; 17: 2725–2736
- ¹⁶ Leyendecker G, Kunz G, Herbertz M, Beil D, Huppert P, Mall G, Kissler S, Noe M, Wildt L. Uterine peristaltic activity and the development of endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1034: 338–355
- ¹⁷ Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 217–222
- ¹⁸ Meyer R. Über den Stand der Frage der Adenomyositis und Adenome im Allgemeinen und insbesondere über Adenomyositis seroepithelialis und Adenomyometritis sarcomatosa. *Zbl Gynäkol* 1919; 43: 745–750
- ¹⁹ Noe M, Kunz G, Herbertz M, Mall G, Leyendecker G. 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* 1999; 14: 101–110
- ²⁰ Parazzini F, Vercellini P, Panazza S, Chatenoud L, Oldani S, Crosignani PG. Risk factors for adenomyosis. *Hum Reprod* 1997; 12: 1275–1279
- ²¹ Ridley JH. The histogenesis of endometriosis. *Obste Gynec Surv* 1968; 23: 1–35
- ²² Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynaecol* 1927; 14: 422–429
- ²³ Takahashi K, Nagata H, Kitao M. Clinical usefulness of determination of estradiol levels in the menstrual blood for patients with endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Jpn* 1989; 41: 849–1850
- ²⁴ Werth R, Grusdew W. Untersuchungen über die Entwicklung und Morphologie der menschlichen Uterusmuskulatur. *Arch Gynäkol* 1898; 55: 325–409