

Gerhard Leyendecker, Ludwig Wildt, Neue Erkenntnisse zur Pathophysiologie von Endometriose und Adenomyose: Tissue Injury and Repair (TIAR), in: Fortschritte in der Endometriose-Forschung, hrsg. von der ALPHA Informationsgesellschaft mbH, Lampertheim 2012, S. 12-23 (= Exzellenzforschung in der Medizin, Nr. 3)



Neue Erkenntnisse zur Pathophysiologie von Endometriose und Adenomyose: Tissue Injury and Repair (TIAR)

Das neue TIAR-Konzept der Pathophysiologie von Endometriose und Adenomyose ist von erheblichem heuristischem Wert: Es erlaubt tiefere Einblicke in das Krankheitsgeschehen und somit weitere gezielte Forschung in Ätiologie, Pathogenese und Therapie. Es stellt das Krankheitsbild in den übergeordneten Zusammenhang von physiologischen und pathologischen Prozessen, die mit Verletzung, Entzündung und Heilung einhergehen.

Prof. Dr. med. Gerhard Leyendecker ¹
Prof. Dr. med. Ludwig Wildt ²

1) Kinderwunschzentrum Darmstadt | Bratustraße 9 | 64293 Darmstadt

2) Universitätsklinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Medizinische Universität Innsbruck | Anichstraße 35 | A-6020 Innsbruck

Einführung

Ätiologie und Pathogenese der Endometriose und Adenomyose sind seit ihrer Erstbeschreibung bis heute Gegenstand intensiver wissenschaftlicher Forschung. Die von Sampson entwickelte Theorie der intraperitonealen Dissemination von endometrialem Gewebe durch retrograde Menstruation stellt die heute vorherrschende Sicht der Pathophysiologie der Endometriose dar, wie sie auch von einflussreichen wissenschaftlichen Gesellschaften, wie der American Society of Reproductive Medicine (ASRM) und der European Society of Human Reproduction (ESHRE) vertreten wird. Sampsons Theorie konnte allerdings die Entwicklung der Adenomyosis uteri, die bereits früher als Folge einer Infiltration von Müller-Gang-Gewebe in das Myometrium und in ihrem Aufbau als identisch mit extrauterinen Herden erkannt wurde, nicht erklären. Dies führte nicht zur Korrektur seines Konzeptes, sondern, besonders in den letzten Jahrzehnten unter dem Einfluß der Laparoskopie, zu einer strikten Trennung von pelviner Endometriose und uteriner Adenomyose in verschiedene Krankheitsbilder ohne gemeinsame Pathophysiologie. Wenn auch heute kein Zweifel besteht, dass die pelvine Endometriose durch transtubare Dissemination endometrialen Gewebes zustande kommt und diese Erkenntnis auf Sampson zurückzuführen ist, so ist der Nachweis bis heute nicht erbracht worden, dass sekretorisch umgewandelte und menstruell desquamierete *Funktionalis* (menstrueller Debris) in der Lage ist, im Bauchraum zu implantieren und Endometrioseherde zu bilden.

Bereits vor mehr als einer Dekade hatten wir in Übereinstimmung mit älteren Autoren die Auffassung vertreten, dass Endometriose und Adenomyose eine nosologische Einheit bilden und die Ursache des gesamten Krankheitsbildes primär im Uterus zu suchen ist. Zwischenzeitlich konnten diese Vorstellungen vertieft und erweitert werden. Diesem Konzept zufolge ist die Endometriose/Adenomyose das Resultat lokalisierter uteriner Traumata und der nachfolgenden Interaktion zweier primär von einander unabhängiger physiologischer Prozesse, die beide der regulatorischen Funktion von Estradiol unterliegen: (A) das ovarielle endokrine System unter der Kontrolle der hypothalamo-hypophysären Achse; und (B) ein nicht organspezifisches parakrines System, welches lokal in Prozessen von Gewebsverletzung und

Wundheilung aktiviert wird. Wir haben das Akronym TIAR (tissue injury and repair) geprägt, um auf den fundamentalen Charakter und das im Körper offenbar ubiquitäre Auftreten dieses Systems hinzuweisen. Im Folgenden wird die Entwicklung des TIAR-Konzeptes, dem eine Synopse eigener Befunde und der Ergebnisse anderer Autoren zugrunde liegt, als neues Modell der Pathophysiologie von Endometriose und Adenomyose dargestellt. Das Konzept ist, wie in der Wissenschaft erfreulicherweise üblich, nicht ohne spekulative Elemente.

Der nichtschwangere Uterus als mechanisch aktives Organ

Der Uterus wurde über lange Zeit als mechanisch ruhendes Organ angesehen, welches unter physiologischen Bedingungen nur bei der Expulsion des Konzepts aktiv wird. Mit dem Nachweis der uterinen Peristaltik für den gerichteten Samentransport ist jedoch erkannt worden, dass die innerste uterine Muskelschicht, das Archimyometrium (Stratum subvasculare oder subendometriales Myometrium) während des Zyklus mit wechselnder Stärke andauernd kontraktile und peristaltisch aktiv ist (Abb. 1). Darüber hinaus führt der mit dem Zusammenbruch des Corpus luteum einhergehende Abfall von Progesteron im Blut am Ende eines menstruellen Zyklus zu kräftigen Kontraktionen der Neometra (Stratum vasculare und supravasculare des Myometriums). Auch der nichtschwangere Uterus ist daher, wie andere mechanisch aktive Organe des Körpers auch, unvermeidbar mechanischen Belastungen ausgesetzt. Forschungen der letzten Jahre konnten die herausragende Bedeutung mechanischer Belastung für Struktur und Funktion unterschiedlicher Gewebe zeigen. Dabei stellte sich heraus, dass die in den verschiedenen Geweben mit mechanischer Belastung, Gewebsverletzung und Heilung ('tissue injury and repair', TIAR) einhergehenden molekularen Prozesse mit der Expression der 450 Aromatase und lokalen Produktion von Estrogenen einem einheitlichen Muster folgen. Allerdings unterscheiden sich die Folgen von TIAR in den jeweils von mechanischer Belastung betroffenen Geweben, wie z.B. bei Organen des Bewegungsapparates oder der Intima des Gefäßsystems. Beim Uterus ist, neben seiner spezifischen Struktur und Funktion, von besonderer Bedeutung, dass er in hohem Maße bereits physiologisch estrogenabhängig ist und sich durch die Produktion von

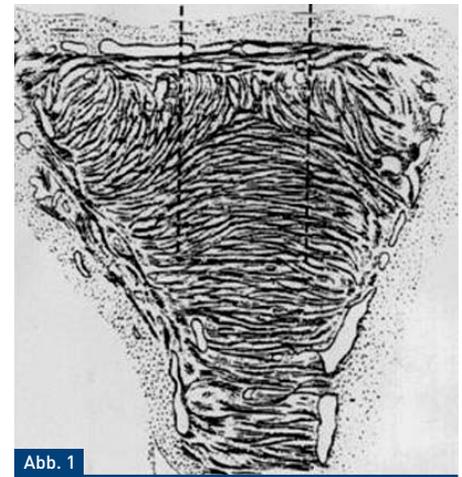


Abb. 1

Modifizierte Originalzeichnung von Werth und Grusdew. Sie zeigt den muskulären Aufbau des Stratum subvasculosum (Archimyometrium) eines menschlichen fetalen Uterus. Die spezifische Orientierung der zirkulären Muskelfasern resultiert aus der Fusion der Müllerschen Gänge, die zur Bildung einer 'Fundo-cornualen Raphe' in der Mittellinie führt (eingezeichnetes Rechteck). Die während des Zyklus mit wechselnder Frequenz andauernd aktive peristaltische Pumpe wird durch koordinierte Kontraktionen dieser Fasern angetrieben. Durch differentielle hormonale Aktivierung der Fasern wird der gerichtete Spermientransport ermöglicht. Die Region der fundo-cornualen Raphe wird als Bereich verstärkter mechanischer Belastung angesehen, da in Höhe der auseinander strebenden Muskelfasern Zerrkräfte unvermeidbar sind. Nach Werth und Grusdew (1898, *Archiv für Gynäkologie* 55: 325-409).

Estradiol im TIAR-Prozess ein *circulus vitiosus* hinein entwickelt. Die daraus resultierende unphysiologisch hohe mechanische Dauerbelastung führt zu einer chronischen Entzündungsreaktion. Bereits Robert Meyer hatte mit der von ihm benutzten Terminologie auf den entzündlichen Charakter der ektopen endometrialen Läsionen hingewiesen.

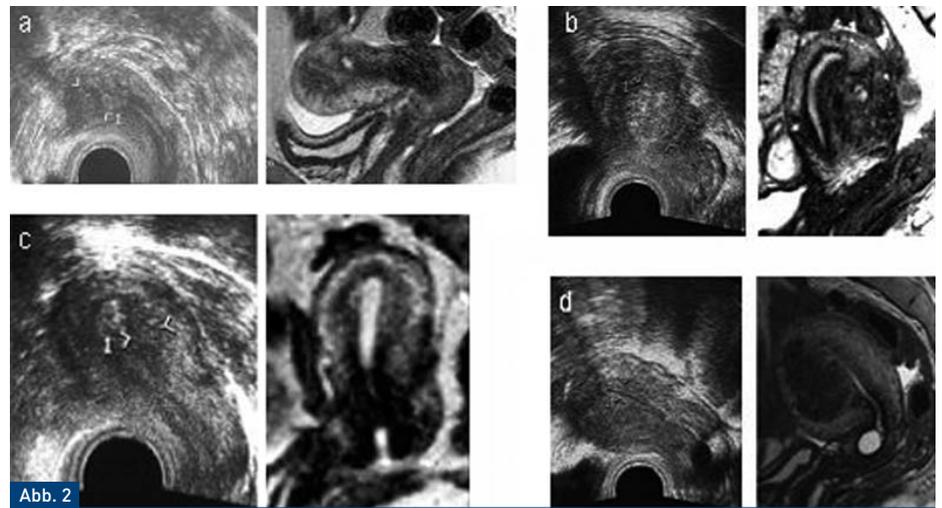
Die Rolle des Uterus im Krankheitsprozess

Struktur und Funktion des nicht-schwangeren Uterus wurden an anderer Stelle ausführlich beschrieben. Ebenso konnten in früheren Publikationen klare Hinweise dafür erbracht werden, dass dem Uterus in der Initiierung des Krankheitsprozesses der Endometriose eine zentrale Rolle zukommt. Es handelt sich im Wesentlichen um folgende Daten:

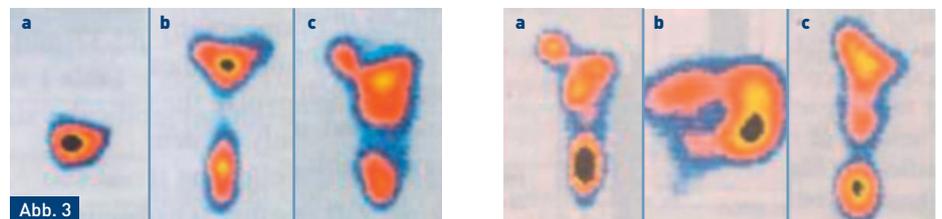
1. Fragmente basalen Endometriums wurden mit höherer Prävalenz im Menstrualblut von Frauen mit Endometriose als bei Kontrollen gefunden. Daraus und aus anderen Befunden wurde der Schluß gezogen, dass die pelvine Endometriose durch transtubare Dislokation von Fragmenten basalen Endometriums entsteht.
2. Bei Frauen mit Endometriose besteht ein signifikant gehäuftes Zusammentreffen von Endometriose und Adenomyose. Auch bei lebenslang infertilen subhumanen Primaten treffen beide Phänotypen gehäuft zusammen auf (Abb. 2).
3. Der schnelle und gerichtete Spermientransport in die ‚dominante‘ Tube ist bei Frauen mit Endometriose (und Adenomyose) gestört (Abb. 3) und charakterisiert durch eine Hyper- und Dysperistaltik. Die retrograde Transportkapazität des Uterus mit einer gegenüber der Norm verdoppelten Kontraktionsfrequenz ist bereits in der frühen und mittleren Proliferationsphase gesteigert. Ein gerichteter Transport in die dominante Tube ist nicht erkennbar, und in der späten Proliferationsphase weichen die Kontraktionswellen einem mehr konvulsiven Kontraktionsverhalten mit nahezu aufgehobenem Transport in die Tube.

Die konvulsive *Dysperistaltik* mit gestörtem Spermientransport ist auf eine mehr oder weniger ausgeprägte adenomyotische Zerstörung des Aufbaus der archimyometrialen Zirkulär-muskulatur zurückzuführen. Es besteht somit kein Zweifel, dass die Sterilität bei einer Endometriose zumindest zum Teil auf einer Beeinträchtigung des gerichteten Spermientransportes beruht. Der Hyperperistaltik bei Endometriose liegt vermutlich ein ‚archimétraler Hyperestrogenismus‘, d.h. eine lokale Estrogenproduktion zugrunde. Diesbezügliche Daten unterstreichen weiterhin die Bedeutung des Uterus im Krankheitsprozess:

1. Bei Frauen mit Endometriose und Adenomyose sind die Estradiolspiegel im Menstrualblut im Vergleich zu gesunden Frauen erhöht, während sie im peripheren Blut im Bereich der Norm liegen.
2. In Adenomyoseherden sowie im ektopen und eutopen Endometrium von Frauen mit Endometriose läßt sich eine starke Expression der P450-Aromatase nachweisen.
3. *Cyr61* ist als stark estrogenabhängiges Gen im eutopen Endometrium von Frauen mit



Das pleiomorphe Erscheinungsbild von fokaler und diffuser Adenomyose bei Frauen im Alter von 27 bis 31 Jahren mit moderater bis schwerer Endometriose (a-c). Bei einer 37-jährigen Patientin war bei stark reduzierter Samenqualität des Mannes keine Laparoskopie durchgeführt worden. Im Alter von 22 Jahren war eine Kurettag durchgeführt worden. Die Transvaginalsonographie schien unauffällig zu sein. Eine sorgfältige Analyse ergab jedoch eine unterschiedliche Dicke der Vorder- und Hinterwand des uterus (Asymmetrie) sowie einen fehlenden ‚Halo‘. Das MRT zeigte eine ausgedehnte Adenomyose der Uterusvorder- und eine beginnende Adenomyose der Uterushinterwand.



Hysterosalpingosintigraphie bei einer Frauen ohne (links) und mit Endometriose (rechts) jeweils 32 Minuten nach Applikation Technetium-markierter Albuminmakrosphären in Spermengröße in der frühen (a), mittleren (b) und späten (c) Proliferationsphase. Bei gesunden Frauen verbleiben die Partikel in der frühen Follikelphase gewöhnlich am äußeren Muttermund. Bei Frauen mit Endometriose und Hyperperistaltik findet in dieser Phase bereits ein massiver Transport in eine der beiden Tuben statt. In der mittleren Follikelphase wird bei gesunden Frauen meist nur ein Transport in das Cavum uteri mit gelegentlicher Andeutung eines Transportes in die dominante Tube beobachtet. Das Beispiel der Frau mit Endometriose zeigt einen dramatischen Transport durch die zum dominanten Follikel kontralaterale Tube in die Peritonealhöhle. Unmittelbar vor der Ovulation werden bei gesunden Frauen die Partikel schnell in die dominante Tube transportiert. Bereits eine Minute nach Applikation der Partikel ist der Trend zum gerichteten Transport feststellbar. Bei Frauen mit Endometriose kommt es in dieser Phase des Zyklus nur zu einem Aufstieg der Partikel in das cavum uteri. Ein gerichteter Transport besteht nicht. Im vorliegenden Beispiel zeigte sich die Andeutung eines Transportes in die kontralaterale Tube. Modifiziert aus Kunz et al. (1996, *Hum Reprod* 11, 627-632) und Leyendecker et al. (1996, *Human Reproduction* 11, 1542-1551).

- Endometriose, in ektopen Läsionen und bei experimenteller Endometriose extrem hochreguliert.
4. Erhöhte periphere Estradiolspiegel, wie sie z.B. bei kontrollierter ovarieller Überstimulation mit Gonadotropinen beobachtet wer-

den, führen zu einer uterinen Hyperperistaltik. Die Hyperperistaltik bei Frauen mit Endometriose ähnelt in ihrem Ausmaß derjenigen unter kontrollierter ovarieller Überstimulation, obwohl die peripheren Estradiolspiegel im Normbereich liegen.

Der archimetrale Hyperestrogenismus – Tissue Injury and Repair (TIAR)

Die lokale Bildung von Estrogenen sowohl auf der Ebene des eutopen Endometriums bei Frauen mit Endometriose als auch in den ektopen Läsionen selbst ist ohne Zweifel von zentraler Bedeutung für das Verständnis der Pathophysiologie des Krankheitsbildes. Die Ursache der lokalen Estrogenproduktion blieb jedoch rätselhaft.

Estradiol spielt eine ubiquitäre zentrale Rolle im Prozess der Wundheilung. Es handelt sich hierbei vermutlich um eine evolutionär alte Funktion des Hormons, die offenbar im Wesentlichen über den Estrogenrezeptor-beta (ER2) entfaltet wird. Tierexperimente mit chemotoxischer oder mechanischer Verletzung von Astroglia und Harnblasengewebe sowie auch Studien mit isoliertem Bindegewebe, wie z.B. Fibroblasten und Knorpel, ergaben, dass Gewebsverletzung, Entzündungen und nachfolgende Heilung mit einem spezifischen physiologischen Prozess verbunden sind, der in der lokalen Bildung von Estradiol aus seinen Präkursoren besteht. Eine durch Interleukin-1 induzierte Aktivierung der Cyclooxygenase-2 (COX-2) führt zur Produktion von Prostaglandin-E2 (PGE2), das seinerseits STAR (steroidogenic acute regulatory protein) und die P-450 Aromatase aktiviert. Mit der mitochondrialen Anreicherung von Cholesterin kann Testosteron gebildet und zu Estradiol aromatisiert werden, das seine angiogenetische, proliferative und heilende Wirkung über den ER2 entfaltet. Die ersten Stufen dieser Kaskade werden bereits mit geringer biophysikalischer Belastung aktiviert. Nach Beendigung der unphysiologischen Belastung und Heilung wird der Prozess und somit die lokale Produktion von Estradiol und die Hochregulierung estrogen-abhängiger Gene beendet. Diese Kaskade wird durch Verletzung auch in Gewebe aktiviert, das normalerweise die P450-Aromatase nicht exprimiert. Dies unterstreicht die grundlegende Bedeutung von Estradiol in dem Prozess von Gewebsverletzung und Heilung (tissue injury and repair; TIAR). TIAR ist demnach ein *nicht organspezifischer* physiologischer Prozess, der im Bindegewebe bei Wundheilung aktiviert wird. Die Übereinstimmung der Molekularbiologie von TIAR mit den molekularbiologischen Phänomenen bei Endometriose legt die Vermutung nahe, dass TIAR auch in der Pathophysiologie der Endometriose von fundamentaler Bedeutung ist (Abb. 4).

Tissue injury and Repair (TIAR)

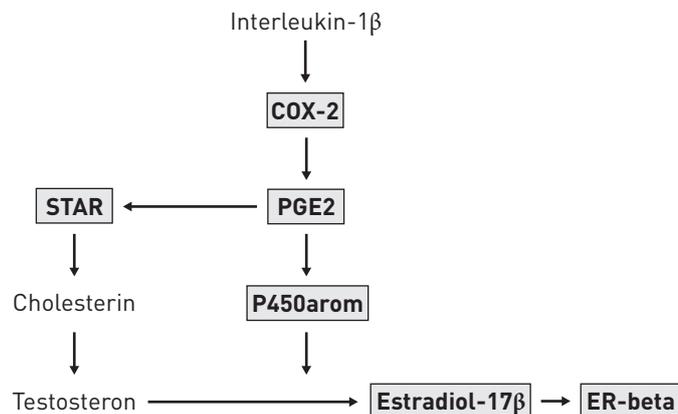


Abb. 4

Die grundlegenden, an mesenchyalem Gewebe ermittelten molekularbiologischen Aspekte von ‚Tissue injury and repair‘ (TIAR). Leyendecker et al. (2009 *Archive of Gynecology and Obstetrics* 280: 529-538).

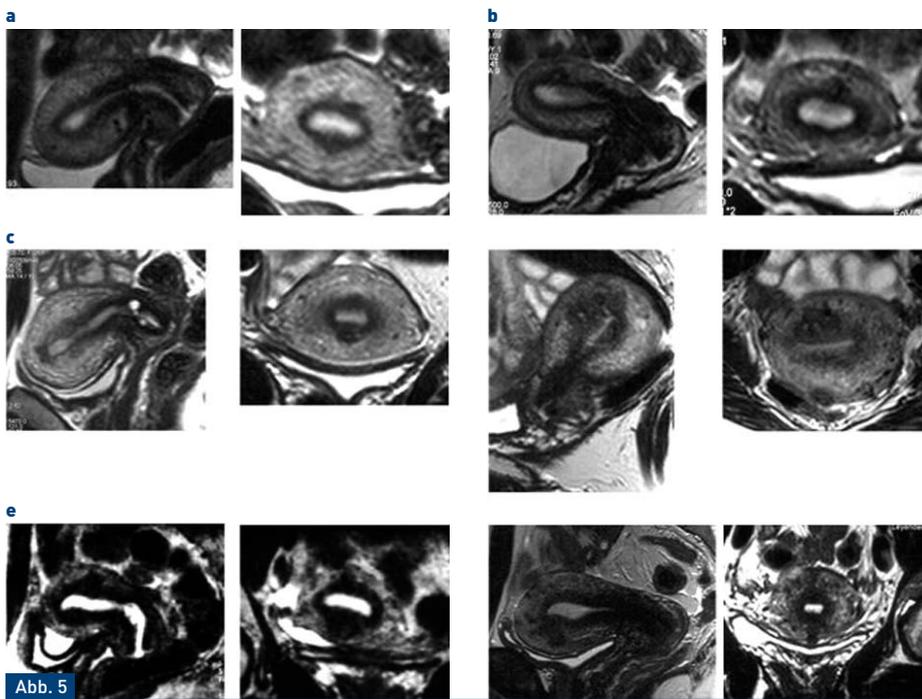
Unphysiologische mechanische Belastung des subendometrialen Stromas und der Fibroblasten

Die Fusion der Müllerschen Gänge bleibt auf der Ebene des *Archimyometriums* im fundalen Bereich des Uterus physiologisch unvollständig. Erst die Bildung der Neometra aus dem Mesenchym des Stratum vasculare und dem des Zöloms in einer späteren Phase der Ontogenese läßt den Uterus als unpaares Organ erscheinen. Auf Grund der unvollständigen Fusion der Müllerschen Gänge bleibt er während des menstruellen Zyklus *funktionell* ein paariges Organ. Die Auftrennung der zirkulären Muskelfasern in die beiden Muskelbäuche zirkulärer Muskelfasern der Cornua, die sich in die Zirkulärmuskulatur der Tuben fortsetzen, ist die morphologische Grundlage des gerichteten Spermientransportes in die Tube ipsilateral zum dominanten Follikel. Während die zirkulären Muskelfasern des Archimyometriums im unteren und mittleren Corpusbereich das Cavum uteri durchgehend umfassen, sind die beiden Muskelbäuche im oberen Corpusbereich nur kommissurhaft miteinander verbunden. Diese Region stellt einen *Locus minoris resistenciae*, also einen Prädilektionsort für eine uterine Auto-Traumatisierung dar.

Die fundo-cornuale Raphe als Prädilektionsort gesteigerter mechanischer Belastung wird durch die in ihrer Nähe beginnende Entwicklung der Adenomyose dokumentiert. Selbst in Fällen fortgeschrittener Adenomyosen besteht häufig eine Präponderanz der stärksten Ausdehnung der Junktionalzone in diesem Bereich (Abb. 5).

Die subendometrialen Stromazellen, die Fibroblasten und die archimetralen Muskelfasern am endometrial-myometrialen Übergang im Bereich der fundo-cornualen Raphe sind unter den Bedingungen der erhöhten Peristaltik und Hyperperistaltik infolge erhöhter und verlängert erhöhter Estrogenspiegel im Blut sowie bei starken neometralen Kontraktionen am Ende eines menstruellen Zyklus verstärkten bzw. unphysiologischen mechanischen Belastungen ausgesetzt.

Es bleibt zukünftigen biophysikalischen Messmethoden vorbehalten zu klären, in welchem Maße diese Belastungen auch im Vergleich zueinander im Bereich der fundo-cornualen Raphe für die Entwicklung einer Endometriose/Adenomyose ausschlaggebend sind. Zweifelsohne ist auch das iatrogene Trauma auf der Ebene des subendometrialen Stromas ebenfalls als Initialeffekt der Entwicklung einer Endometriose und Adenomyose aufzufassen.



Magnetresonanztomographie (MRT) mit jeweils sagittalen und coronaren Schnitten bei sechs Frauen uteriner Adenomyose. Bei den Frauen in einem Alter von 30-32 Jahren mit primärer Sterilität (a-e) lagen Endometriosen der Stadien I – IV vor. Bei der 40-jährigen Para war keine Laparoskopie durchgeführt worden. Alle Schnitte, besonders die coronaren, zeigen eine Präponderanz der adenomyotischen Veränderungen (verbreiterte Junctionalzone) in der Nähe der fundo-cornualen Raphe des Archimyometriums. Die diskreten fokalen Verdickungen der Junctionalzone bei den Patientinnen a-c sind charakteristisch für frühe Adenomyosen. Aus Leyendecker et al. [2009 *Archive of Gynecology and Obstetrics* 280: 529-538].

Pathomechanismen der uterinen Auto-Traumatisierung und iatrogenen Traumatisierung: Verletzung durch unphysiologische mechanische Belastung des subendometrialen Stromas und der Fibroblasten

Bereits früher hatten wir in einer uterinen Auto-traumatisierung, allerdings zunächst nur als Folge der uterinen Hyperperistaltik, ein zentrales Ereignis im Pathomechanismus von Endometriose und Adenomyose gesehen. Dieses Konzept kann nunmehr durch Verknüpfung der molekularbiologischen Mechanismen von ‚Tissue Injury and Repair‘ (TIAR) mit der Funktion und der spezifischen Struktur des Archimyometriums sowie den Mechanismen der uterinen Autotraumatisierung erweitert und vertieft werden. Es lässt sich somit ein konsistentes Konzept der Pathophysiologie der Endometriose und Adenomyose formulieren. Mit diesem Konzept gelingt auch die Überwindung der durch Sampson hervorgerufenen Trennung

zwischen diesen Phänotypen und ihre Beschreibung als Krankheitsbild mit einheitlicher Pathophysiologie. Darüber hinaus bietet TIAR ein Erklärungsmodell für die Entwicklung der ‚tief infiltrierenden‘ Endometriose.

Die ‚erste Verletzungsstufe‘: Mikrotraumatisierung

Auto-Traumatisierung durch Hyperperistaltik

Die Archimetralen Muskelfasern sowie die Fibroblasten und Stromazellen am endometrial-myometrialen Übergang im Bereich der fundo-cornualen Raphe sind in Zyklusmitte einer verstärkten mechanischen Belastung ausgesetzt. Nicht nur die peripheren Estradiolspiegel sind maximal erhöht, sondern eine zusätzliche Belastung der Zellen resultiert aus der Wirkung der Estrogene, die den Uterus über das utero-ovarische Gegenstromsystem erreichen und den ge-

richteten Spermientransport bewirken. Dieser beginnt in der mittleren Follikelphase mit der Ausbildung des dominanten Follikels. Einen weiteren Mechanismus akuter und chronischer uteriner Auto-Traumatisierung im fundo-cornualen Bereich der Archimetra erkennen wir in den starken Kontraktionen der Neometra in der perimenstruellen Phase des Zyklus (siehe unten).

Untersuchungen mit rhythmischen Dehnungen von Fibroblasten in Kultur haben ergeben, dass mechanische Belastung in gewissen Grenzen für diese Zellen physiologisch ist. Geringfügige Steigerungen der mechanischen Belastung führten jedoch zu einer Aktivierung der COX-2 und zur Bildung von PGE₂, die die ersten biochemischen Reaktionen auf Gewebsverletzung darstellen. In einem vergleichbaren Experiment mit endometrialen Stromazellen kam es zur Bildung von Interleukin-8. In Bezug auf das subendometrial Myometrium und die unmittelbar darunter liegenden Fibroblasten ist es daher denkbar, dass Abweichungen vom normalen endokrinen Muster im Zyklus mit Erhöhungen oder Verlängerungen der estrogenen Stimulation eine supraphysiologische Belastung der Zellen im Bereich der fundo-cornualen Raphe darstellt. Bisherige Versuche, Zyklusstörungen als prädisponierende Faktoren für die Entstehung einer Endometriose zu identifizieren, waren wenig erfolgreich. Möglicherweise lassen sich die hier in Frage kommenden Irregularitäten nur schwer erfassen, da sie sich der Selbstbeobachtung und damit einer anamnestischen Erhebung entziehen können. Die Vermutung liegt nahe, dass Ereignisse wie verlängerte Follikelphasen, anovulatorische Zyklen oder Phasen von Follikelpersistenz und auch die Präsenz großer antraler Follikel in beiden Ovarien vor der definitiven Selektion des dominanten Follikels infolge gesteigerter oder verlängerter Stimulation durch Estradiol zu einer verstärkten mechanischen Belastung der Muskelfasern und Fibroblasten führen. Diese Auffassung wird durch eine Studie experimentell unterstützt, die die Klärung hereditärer Faktoren in der Pathogenese der Endometriose zum Ziel hatte. In einer Kolonie von Rhesusaffen entwickelten nur jene Tiere signifikant gehäuft eine Endometriose, die in ihrer Anamnese mit Estrogenpflastern behandelt worden waren (oder ein Trauma durch Hysterotomie aufwiesen). Die oben diskutierten Irregularitäten des menstruellen Zyklus können durchaus einen hereditären Hintergrund haben. Sie treten gehäuft während der frühen repro-

duktiven Phase der Frau auf, was mit der ebenfalls häufig sehr frühen Manifestation einer Endometriose übereinstimmt. Aber auch andere Faktoren müssen in Betracht gezogen werden, die eine erhöhte Prädisposition für Gewebsverletzung durch mechanische Belastung bedingen.

Gleichwohl lässt sich somit feststellen, dass wiederholte und andauernde Überdehnung und Verletzung der Myocyten und Fibroblasten am endometrial-myometrialen Übergang in der Nähe der fundo-cornualen Raphe zu einer fokalen Aktivierung des TIAR-Systems mit lokaler Bildung von Östradiol führt. Dieser Prozess beginnt auf mikroskopischer Ebene (Abb. 6). Eine komplette Ausheilung ist möglich, wenn es sich bei der mechanischen Belastung und der nachfolgenden Verletzung nur um ein singuläres Ereignis gehandelt hat und möglicherweise von einer längeren Phase peristaltischer Funktionsruhe wie z.B. einer Schwangerschaft und Stillperiode gefolgt wurde.

Während eines solchen singulären Ereignisses der ‚ersten Verletzungsstufe‘, wie z.B. einer juvenilen dysfunktionellen Blutung, die bei persistierendem Follikel mit einer Estradiol-induzierten Hyperperistaltik einhergeht, kann es durchaus zur transtubaren Dislokation von Fragmenten basalen Endometriums kommen. Solche singulären Ereignisse, ebenso wie die eher unwahrscheinliche peritoneale Aussaat von Fragmenten basalen Endometriums am Ende eines normalen Zyklus, können zur Entwicklung einer asymptomatischen Endometriose führen. Im Fall einer zufälligen Implantation an einer ungünstigen Stelle, wie z. B. den Ovarien oder solchen, die eine tiefe Infiltration der Implantate begünstigen (siehe unten), ist die Entwicklung einer schweren Endometriose ohne weitere Beteiligung des Uterus möglich, was an einer komplett normalen Junktionalzone im MRT erkennbar ist.

Auto-Traumatisierung durch menstruelle Kontraktionen der Neometra

Die primäre Dysmenorrhoe, d.h. das Auftreten von Menstruationsschmerzen mit oder kurze Zeit nach der Menarche wird in der Regel nicht unmittelbar mit einer Endometriose in Verbindung gebracht, da viele junge Frauen darunter leiden, sich die Beschwerden im Laufe der Jahre durchaus verlieren können und viele der Frauen spontan schwanger werden. Bei diesem

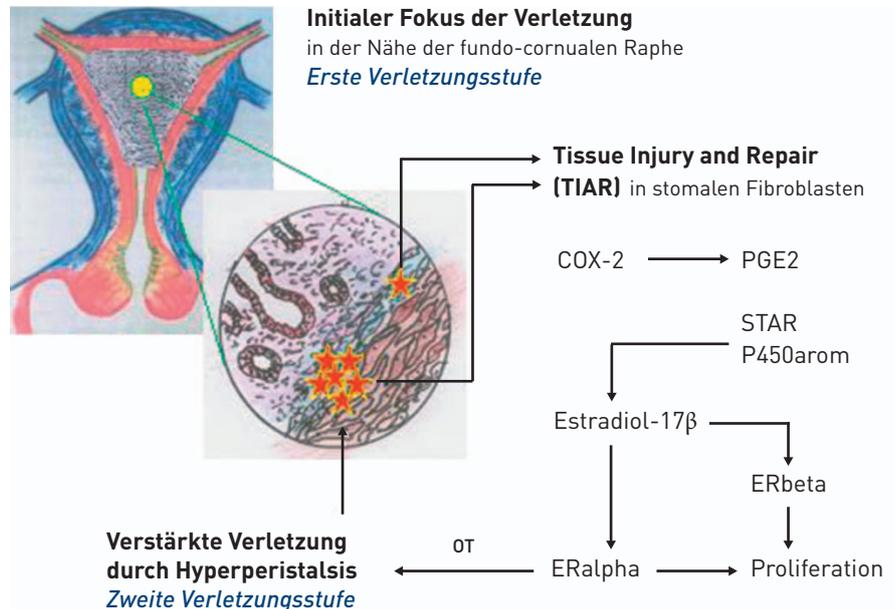


Abb. 6

Modell von ‚Tissue injury and repair‘ (TIAR) am endometrial-myometrialen Übergang in der Nähe der fundo-cornualen Raphe mit Darstellung der 1. und 2. Verletzungsstufe. Andauernde uterine Peristaltik und Hyperperistaltik sind für die fortgesetzte Verletzung mit permanent erhöhter parakriner Estrogenwirkung verantwortlich. Aus Leyendecker et al. (2009 *Archive of Gynecology and Obstetrics* 280: 529-538).

wohl häufigsten Verlauf der primären Dysmenorrhoe und meist erfolgreicher Linderung der Beschwerden durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva unterbleibt in der Regel eine invasive Diagnostik, so dass die Diagnose einer Endometriose oder ihr Ausschluss in den meisten Fällen nicht gestellt wird.

Ludwig Emge hat unseres Wissens als erster und auch bislang einziger die Frage aufgeworfen, ob bei Frauen mit primärer Dysmenorrhoe und späterer Endometriose/Adenomyose mit Auftreten der Schmerzsymptomatik tatsächlich das Krankheitsbild bereits vorliege. Eigene anamnestische Erhebungen von betroffenen Patientinnen sowie die hohe Prävalenz der primären Dysmenorrhoe bei Endometriose und die gleichzeitig geringe Prävalenz prämenarchealer Unterleibschmerzen lassen es als unwahrscheinlich erscheinen, dass einer solchen früh auftretenden Symptomatik tatsächlich eine präexistente prämenarcheale Endometriose zugrunde liegt.

Nach vorläufigen, nicht publizierte Untersuchungen zu den intrauterinen Druckverhältnissen

während der Menstruation werden bei Frauen mit schwerer Dysmenorrhoe intrauterine Drücke bis zu 300 mm Hg gemessen, wobei bei einem Druck von 30 mm Hg bereits die Grenze zur Ischämie überschritten wird. Solche starken Kontraktionen, die zunächst einen Ischämieschmerz hervorrufen, können bei manchen Frauen zu archimetralen Gewebsverletzungen führen und den TIAR-Prozess induzieren. Diese Kontraktionen sind entsprechend der Verteilung der Oxytocin-Rezeptor-Dichte und Muskelmasse am stärksten im fundalen Bereich des Uterus und entfalten ihre Kraft entsprechend der Form des Fundus in anterior-posteriorer Richtung.

Die Folge ist ein anterior-posteriore Zusammen- und gleichzeitiges Auseinanderpressen der Archimetra in cornualer Richtung. Die beiden Muskelbäuche des Archimyometriums, die im fundalen Bereich in Form der fundo-cornualen Raphe nur kommissurartig miteinander verbunden sind, werden auseinander gedrückt mit der Folge von Zerreißungen des subendometrialen Stromas und fibromuskulären Gewebes zwischen den Bäuchen. Dies wäre neben der

peristaltischen Aktivität des Archimyometriums zum gerichteten Spermientransport bzw. der Hyperperistaltik ein weiterer mechanischer Faktor, der an der fundo-cornualen Raphe als *locus minoris resistentiae* wirksam wird. Extreme Drücke können zur Folge haben, dass zusätzlich im cornualen Bereich und am Os uterinum tubae Mikrorupturen der Archimetra mit fokalem Eindringen von basalem Endometrium in und unter das Archimyometrium stattfinden. Als traumatisch disloziertes basales Endometrium, ohne die bei der Adenomyose übliche Kontinuität der Drüsenschläuche mit dem Endometrium, erkennbar an der diese Zysten im MRT komplett umgebenden ‚Junktionalzone‘, bilden sich durch dessen zyklische Aktivität mehr oder weniger große solitäre und gruppierte zystische Endometriome, die im Extremfall das Bild der Endometriosis tubae isthmica nodosa hervorrufen können (Abb. 7).

Iatrogene Verletzung

Iatrogene Traumata des Uterus gelten seit langem als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Endometriose und Adenomyose. So wiesen Hysterotomien in der Anamnese von in Kolonie lebenden Rhesusaffen und Pavianen eine signifikante Assoziation mit einer sich später entwickelnden Endometriose auf. Der zugrunde liegende Mechanismus der Induzierung einer Endometriose durch iatrogenes Trauma wie Kurettag und andere ablativ Maßnahmen dürfte dem bei der Auto-Traumatisierung beschriebenen Pathomechanismus ähneln. Solche operativen Eingriffe können zu ausgedehnten Verletzungen mit verstärkter TIAR-Reaktion führen. Die während des Heilungsprozesses ansteigenden lokalen Estrogenspiegel interferieren mit der ovariellen Kontrolle der uterinen Peristaltik und führen schnell zur zweiten Verletzungsstufe mit fortgesetzter Auto-Traumatisierung. Im Kontext unseres Modells können daher zur Adenomyose und Endometriose führende iatrogene Traumata als starke Läsionen im Rahmen der ‚ersten Verletzungsstufe‘ betrachtet werden. Im Tiermodell des Pavians wurde durch intraperitoneale Inokulation von Basalisfragmenten, die bioptisch während der Menstruation der Tiere gewonnen wurden, eine experimentelle Endometriose induziert. In den Endometrioseläsionen kam es schnell zur Hochregulierung von Cyr61, einem sehr stark Estrogen abhängigen Gen. Überraschenderweise wurde dieses Gen auch im eutopen Endometrium der primär gesunden Tiere aktiviert. Wahrscheinlich

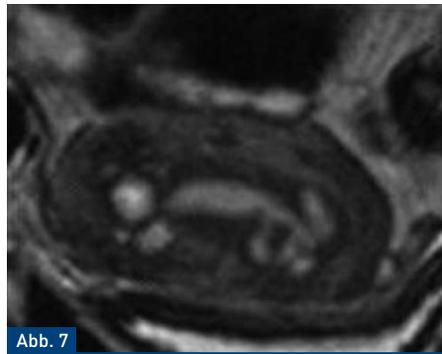


Abb. 7

Coronarer Schnitt im fundalen Bereich des Corpus uteri im MRT bei einer Patientin mit Endometriose und Adenomyose. Seit der Menarche besteht eine schwere primäre Dysmenorrhoe mit Kollapszuständen. Im cornualen Bereich beidseits finden sich zystische Endometriome, die jeweils von einer ‚Junktionalzone‘ umgeben sind. (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. P. Huppert, Radiologische Klinik I, Klinikum Darmstadt GmbH, Darmstadt)

resultierte die Hochregulierung von Cyr61 im eutopen Endometrium aus einer Aktivierung des TIAR-Systems mit lokaler Bildung von Estradiol als Folge der Verletzung durch die Biopsie und nicht, wie von den Autoren vermutet, durch ein ‚cross-talk‘ zwischen ektopter Läsion und eutopem Endometrium.

‚Zweite Verletzungsstufe‘

Auto-Traumatisierung durch fortgesetzte Hyperperistaltik

Bei weiter bestehender oder wiederholter Hyperperistaltik sowie wiederholt starker neometraler Kontraktionen und fortgesetzter Verletzung kann jedoch eine Heilung an der fundo-cornualen Raphe nicht erfolgen. Eine zunehmende Anzahl von Herden wird in diesen Prozess von chronischer Verletzung, Entzündung und Proliferation einbezogen. Die Expansion oder Akkumulation solcher Herde mit aktiviertem TIAR-System läßt umschriebene Bereiche des basalen Endometriums zu einer Art endokrinen Drüse werden, die Estradiol produziert (Abb. 6). Das gleiche gilt für die schwere iatrogene Verletzung.

Die fokale Estrogenproduktion kann einen Gewebsspiegel erreichen, der über endometriales Oxytocin und seinen Rezeptor parakrin auf das Archimyometrium einwirkt und zusammen mit

dem Estradiol ovariellen Ursprungs die uterine Peristaltik erhöht, was wiederum ein chronisches mechanisches Trauma darstellt.

Transtubare Dissemination von basalem Endometrium

Während der Menstruation kommt es zu einer signifikanten Abschilferung von Fragmenten basalen Endometriums. Sie wird durch die den chronischen subendometrialen Entzündungsprozess begleitende Erhöhung der endometrialen Matrix-Metalloproteinasen, die auch bei der physiologischen Desquamation der Funktionalis eine Rolle spielen, gefördert. In Verbindung mit einer gesteigerten retrograden uterinen Transportkapazität kommt es zu einer vermehrten transtubaren Aussaat dieser vitalen Gewebsfragmente in die Bauchhöhle. Mit dem klinischen Korrelat der prämenstruellen Schmierblutung kann es bereits in der Lutealphase zu einer teilweisen Ablösung von Endometriumsfragmenten kommen. Peritoneale Endometrioseherde sind in der Tat die Folge einer transtubaren Transplantation. Somit stellt dieser Teil der Pathophysiologie cum grano salis Sampsons Aspekt der Krankheitsentwicklung dar.

Obwohl sich bei Frauen mit Endometriose gegenüber Kontrollen vermehrt Fragmente basalen Endometriums im Menstrualblut nachweisen lassen, muss dies nicht bedeuten, dass es am Ende eines jeden Zyklus bei betroffenen Frauen zu einer vermehrten Disseminierung von endometrialen Fragmenten in den Bauchraum kommt. In einer Untersuchung kam es zwar bei Frauen mit Endometriose zu einem verstärkten Reflux von kleineren zellulären Blutbestandteilen, wie z.B. Erythrozyten, ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Einschwemmung endometrialer Fragmente, bei denen allerdings nicht zwischen Fragmenten der Funktionalis und Basalis unterschieden wurde, konnte jedoch zwischen betroffenen Frauen und Kontrollen nicht gefunden werden. Die kräftigen Kontraktionen der Neometra am Ende des Zyklus können den transmuralen Teil der Tuben weitgehend verschließen und im Wesentlichen nur die Passage kleinerer zellulärer Bestandteile zulassen. Es ist durchaus möglich, dass der retrograde Transport von Gewebsfragmenten und insbesondere von solchen des basalen Endometriums kein konstantes zyklisches Phänomen darstellt, sondern lediglich mehr oder weniger ausgeprägt unter bestimmten Umständen zustande kommt. Ein einziges solches

ektopen Herde überzeugend nachgewiesen wurde, ist für das eutope Endometrium durchaus strittig, ob das gesamte eutope Endometrium oder nur Schichten bzw. lokalisierte Bereiche in dieser Weise verändert sind.

Die ektopen Herde

Fragmente basalen Endometriums stellen verletzte Gewebe dar. Die Expression akuter und inflammatorischer Zytokine, wie Interleukine-IL-1 β , IL-6 und auch IL-8 fördern die Implantation. Als Auto-Transplantate sollten die Fragmente ohne inflammatorische Folgeerscheinungen einheilen. Sie sind allerdings denselben endokrinen Stimuli und immunologischen Phänomen ausgesetzt wie das eutope Endometrium, allerdings ohne die Möglichkeit der Desquamation und Externalisierung von zellulärem Debris. Daher wird auf der Ebene des Endometrioseherdes das TIAR-System wiederholt und chronisch aktiviert. Immunhistochemisch wurde auch eine Hochregulierung des Estradiol-Rezeptors nachgewiesen. Als Abkömmlinge des basalen Endometriums zeigen Endometrioseherde eine funktionelle Progesteronresistenz und möglicherweise aus demselben Grund einen Mangel an Aktivität der 17 β -Hydroxysteroiddehydrogenase Typ 2 (17-HSD-2). Denkbar ist aber auch, dass dem TIAR-Prozess unterworfenen endometrialen Gewebe grundsätzlich diese Defekte aufweist, was im Hinblick auf die physiologische Funktion des Estradiols, im TIAR-Prozess Proliferation und Heilung zu bewirken, biologisch sinnvoll wäre.

Oberflächliche Endometrioseherde bieten gewöhnlich den drüsigen Charakter des Ursprungsgewebes und werden als Folge des inhärenten metaplastischen Potentials des basalen Mesenchyms von substromalen Muskelfasern umgeben. Sie wurden daher auch als ‚Mikrouteri‘ oder ‚Mikroarchimetras‘ bezeichnet. Das ungünstige heterotope Milieu erlaubt in der Regel jedoch nicht die komplette Simulation der zyklischen Veränderungen des eutopen Gewebes wie Proliferation und sekretorische Umwandlung. Daher zeigen Drüsen und Stroma der ektopen endometrialen Läsionen immunhistochemisch die Charakteristika basalen Endometriums.

Tief infiltrierende Endometriose

In oberflächlichen Läsionen kann dieser inflammatorische Prozess zur Ruhe kommen und

Heilung eintreten. Tief infiltrierende Läsionen entwickeln sich an Stellen, die einem andauernden mechanischen Reiz ausgesetzt sind. Es handelt sich hierbei z.B. um Adhäsionen zwischen dem Recto-sigmoid und der Becken- oder Uterushinterwand, um entsprechende Adhäsionen der Ovarien, um die Ligg. sacro-uterinae, das Blasenperitoneum, das recto-vaginale Septum sowie die Bauchwand. Offenbar unterhält das an diesen Stellen unvermeidbar chronische mechanische Trauma den Entzündungsprozess und führt zu einer der Adenomyose ähnlichen Gewebsreaktion. Dies sind in der Tat die von Cullen beschriebenen extrauterinen Prädilektionsorte der Adenomyome. Wie bereits oben ausgeführt, handelt es sich bei dem subglandulären fibromuskulären Gewebe der Endometrioseherde um homologe Strukturen zum entsprechenden Gewebe am endometrial-myometrialen Übergang der Archimetra mit daher ähnlicher Anfälligkeit für chronische mechanische Belastung. Dies führt zur Aktivierung von TIAR und Proliferation vorwiegend fibromuskulären Gewebes. Das Vorherrschen fibromuskulären Gewebes ist ein Charakteristikum sowohl der tief infiltrierenden Endometriose als auch der Adenomyose. Tief infiltrierende Läsionen neigen zur Persistenz, während oberflächliche Herde abheilen können. Aus diesem Grunde präsentieren sich länger bestehende Endometriosen gewöhnlich mit tief infiltrierenden Herden und einer Adenomyose, während das übrige Peritoneum glatt ist.

Das eutope Endometrium

Wie bereits oben ausgeführt, beginnt der Krankheitsprozess zunächst als mikroskopischer Fokus in der Tiefe des basalen Endometriums. Es kann daher geschehen, dass Endometriumsbiopsien durch den TIAR-Prozess verändertes Gewebe nicht erfassen. Mit fortschreitender Erkrankung weitet sich der Bereich alterierten Gewebes aus. Dies stimmt mit der Beobachtung überein, dass Biopsien die für eine Endometriose typischen zellulären und molekularen Marker konsistenter bei fortgeschrittenen Erkrankungen erfassen.

Bei der Interpretation molekularbiologischer Befunde im eutopen Endometrium bei Frauen mit Endometriose kann nicht nachdrücklich genug betont werden, dass das Endometrium mit der Funktionalis und Basalis aus morphologisch und funktionell unterschiedlichen Schichten besteht. Dies bleibt häufig bei mehr oder

weniger ungezielt gewonnenem biopsischem Material unberücksichtigt. Bei Frauen mit Endometriose ist die Basalschicht doppelt so dick wie bei gesunden Frauen. Bei letzteren ist darüber hinaus die endometrial-myometriale Grenzschicht glatt und regulär, während sie bei Endometriose häufig irregulär und nicht selten polypös ist. Daher können Endometriumsbiopsien in einem variablen und schwer definierbaren Ausmaß mit basalem Endometrium ‚kontaminiert‘ sein und auch variable Anteile des durch den TIAR-Prozess veränderten Gewebes enthalten. Letzteres ist deswegen durchaus wahrscheinlich, da Endometriumsbiopsien aus rein technischen Gründen Gewebe vorwiegend aus der Medianlinie der Vorder- und Hinterwand des Cavum uteri, also aus dem Bereich der fundo-cornualen Raphe erfassen. Unseres Erachtens ist somit der Befund einer ‚Progesteronresistenz‘ und eines ‚veränderten Estradiolmetabolismus‘ im ‚Endometrium von Frauen mit Endometriose‘ zwanglos zu erklären. Jedenfalls konnten immunhistochemische Untersuchungen in Bezug auf die Expression des Estradiolrezeptors-alpha und Progesteronrezeptors eine Progesteronresistenz in der Funktionalis der späten Sekretionsphase bei Frauen mit Endometriose nicht bestätigen. Wie bei gesunden Frauen fiel mit fortschreitender Proliferationsphase auch in der Funktionalis von Frauen mit Endometriose die ER- und PR-Expression stetig ab, während sie gleichzeitig in der Basalis anstieg. Diese Befunde weisen auf eine funktionelle Progesteronresistenz der Basalis und auch der ektopen Herde hin, da sich letztere aus verschleppten Fragmenten der Basalis entwickeln.

Von einigen Autoren wurden die Begriffe der ‚Progesteron-Resistenz‘ oder ‚abgeschwächte Reaktion auf Progesteron‘ auf die bei Frauen mit Endometriose beobachtete eingeschränkte Differenzierung von Fibroblasten des endometrialen Stromas in Deziduazellen mit der gleichzeitig eingeschränkten Expression dizidualer molekularer Marker wie Prolaktin und IGFBP-1 angewendet. Gleichzeitig wurde eine mehr oder weniger eingeschränkte morphologische Differenzierung in epitheloidartige, sekretorische Diziduazellen gefunden. Diese Befunde wurden in Endometriumsbiopsien erhoben, aber auf das gesamte Endometrium übertragen und mit einer angeblich reduzierten endometrialen Rezeptivität und nachfolgend eingeschränkter Implantation bei Frauen mit Endometriose in Verbindung gebracht. Wie bereits oben ausge-

führt, sind in der Nähe der fundo-cornualen Raphe die stromalen Fibroblasten und ebenso diejenigen in den Endometrioseherden dramatischen biochemischen Veränderungen unterworfen mit der Folge, dass sie auf starken mechanischen Reiz hin de novo Estradiol produzieren und proliferieren. Diese Umprogrammierung kann durchaus ihre physiologische Funktion, sich unter Progesteron vollständig in Diziduaellen umzuwandeln, beeinträchtigen. Im Übrigen wird die Vorstellung einer generellen Progesteronresistenz in der Funktionalis von Frauen mit Endometriose und eine reduzierte endometriale Rezeptivität nicht durch klinische Resultate der Oozytendonation unterstützt, die gezeigt haben, dass Eizellspende bei Frauen mit Endometriose gegenüber Kontrollen nicht zu einer geringeren Schwangerschaftsrate führt.

Im Hinblick auf einen gestörten Estrogenmetabolismus und die Expression der 17 β -Hydroxysteroiddehydrogenase Typ 2 (17 β HSD-2) liegen keine Untersuchungen vor, bei denen zwischen Funktionalis und Basalis sowie auch dem TIAR-Prozess unterworfenem Gewebe unterschieden wurde.

Sensorische Nervenfasern im Krankheitsprozess der Endometriose

Der Nachweis von Nervenfasern in ektopten Läsionen und auch im eutopen Endometrium von betroffenen Frauen führte zu der Vorstellung einer ‚Neuromodulation‘ des Krankheitsprozesses. Ursprünglich war die Ansicht vertreten worden, dass sich Endometrioseherde in Richtung auf naheliegende Nervenfasern ausbreiten. Neuere Studien legen jedoch nahe, dass der entzündliche Prozess selbst das Einsprießen von sensorischen Fasern in die ektopten Herde und in das Endometrium betroffener Frauen induziert. Sie bilden sich unter Gestagengabe zurück. Das Einsprießen von Nervenfasern und ihre Rückbildung nach erfolgter Heilung wird auch bei anderen inflammatorischen Prozessen beobachtet, wie z.B. bei der Tendovaginitis. Wahrscheinlich ist daher das Einsprießen von Nervenfasern nicht endometriosespezifisch, sondern integraler Bestandteil von TIAR-Prozessen. Ohne Zweifel vermitteln die sensorischen Fasern in Endometrioseherden und im eutopen Endometrium betroffener Frauen wie in anderen entzündlichen Prozessen die Schmerzempfindung. In Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass Denervierung Heilungsprozesse beein-

trächtigt. Demnach dient das Einsprießen von Nervenfasern neben der Nozizeption auch der Gewebsrekonstruktion.

Das Arylhydrocarbon-Rezeptor (AhR)-CYP1A1-System

Zweifelsohne bedarf der TIAR-Prozess mit der Produktion von Estradiol und der nachfolgenden Synthese von Wachstumsfaktoren und anderen regulatorischen Proteinen einer engen Kontrolle, damit er in einen physiologischen Heilungsvorgang einmündet. Das evolutionär konservierte AhR-CYP1A1-System, das in einer Fülle physiologischer Prozesse aktiv ist und bei verschiedenen pathologischen Prozessen in Verbindung mit Entzündung und Proliferation u. a. auch in Endometrioseherden und im Endometrium von Frauen mit Endometriose hochreguliert ist, könnte hierbei wirksam sein. Wegen der starken Bindung von Dioxin und anderer endokriner Disruptoren an den AhR, wird diskutiert, ob und in welchem Ausmaß endokrine Disruptoren an der Entwicklung und Förderung des Krankheitsbildes beteiligt sein können. Im Zusammenhang mit dem TIAR-Prozess ist von Interesse, dass Strömungsbelastung (fluid shear stress) im Gefäßendothel schnell zur Expression von COX2 und CYP1A1 führt. In Anbetracht der oben referierten Daten nehmen wir an, dass der schnellen Expression der CYP1A1 infolge mechanischer Strömungsbelastung die Aktivierung die TIAR-Systems mit der Produktion von PGE2 und Estradiol vorausgegangen ist. Eicosanoide und Steroide sind neben anderen Substanzen endogene Liganden des konstitutiven AhR. Die Annahme ist daher naheliegend, dass das AhR-CYP1A1-System bei der Regulation der Homöostase innerhalb von TIAR-Prozessen eine Rolle spielt.

Paralipomenon

Wir betrachten das TIAR-System als ein übergreifendes, grundlegend neues nosologisches Konzept, welches ein vertieftes Verständnis in die initialen molekurbioologischen Vorgänge bei Proliferations- und Entzündungsprozessen ermöglicht.

Estrogene und Atherosklerose

Epidemiologischen Studien zufolge entfallen die endogenen Estrogene bei prämenopausalen

Frauen und in der Homonersatztherapie, wenn bereits während der frühen Postmenopause begonnen, einen protektiven Effekt auf das kardiovaskuläre System. Bei Beginn der Estrogenezufuhr in einer späteren Phase der Postmenopause und insbesondere bei Risikopatientinnen ist der protektive Effekt in sein Gegenteil gekehrt. Klinische, pathologische und tierexperimentelle Daten stützen die These, dass die Arteriosklerose im Wesentlichen auf eine chronische mechanische Belastung des Gefäßsystems zurückzuführen ist. Molekularbiologische Befunde weisen auf eine chronische Aktivierung des TIAR-Systems unter Einschluß des ER2 hin. Die Parallele zur Adenomyose und tief infiltrierenden Endometriose ist offenkundig: Bei chronisch-mechanischer Belastung wird in einer präexistenten Arteriosklerose durch eine zusätzliche Estrogenezufuhr das proliferative Geschehen in dem Entzündungsherd weiter gefördert.

Zusammenfassung

Die peritoneale Endometriose in ihrer oberflächlichen und tief infiltrierenden Form, externe Endometriosen sowie die uterine Adenomyose teilen eine gemeinsame Pathophysiologie. Allen diesen Formen liegt der Pathomechanismus und das über die Endometriose hinaus gültige neue nosologische Konzept von „Tissue Injury and Repair“ (TIAR) zugrunde. Es handelt sich um einen die lokale Bildung von Estradiol involvierenden Prozess, der in seiner physiologischen Bedeutung als Vorgang der Heilung durch die spezifische Struktur und Funktion der Archimetra und ihrer Estrogenabhängigkeit in einen *Circulus vitiosus* hinein fehlgesteuert wird.

Der Pathomechanismus beginnt mit einer Mikroläsion der Stromazellen, Fibroblasten und Myozyten im endometrial-myometralen Übergang im Bereich der fundo-cornualen Raphe als 1. *Verletzungsstufe*. Bei fortgesetzter Traumatisierung bleibt die Heilung mit dem Resultat einer Ausweitung der Verletzungen aus. Im sich ausbreitenden TIAR-Prozess greift das lokal gebildete Estradiol parakrin in die normale ovarielle Kontrolle der uterinen Peristaltik ein. Die sich entwickelnde Hyperperistaltik stellt ein Dauertrauma dar, so dass mit Erreichen dieser 2. *Verletzungsstufe* ein *Circulus vitiosus* etabliert wird. Fragmente basalen Endometriums werden abgeschilfert und transtubar in die

Peritonealhöhle gespült, wo sie zunächst oberflächliche und bei ungünstiger Lokalisation mit fortwährendem TIAR-Prozess tief infiltrierende Endometrioseherde bilden. Gleichzeitig, allerdings protrahiert, führt der chronische TIAR-Prozess in der Tiefe des Endometriums zu einer Invasion basalen Endometriums in das Myometrium mit Betonung einer fibromuskulären Proliferation. Fokale oder diffuse Adenomyosen sind die Folge. Der Krankheitsprozess beginnt vermutlich durch temporäre ovarielle Dysfunk-

tionen, die gehäuft in der Frühphase der sexuellen Reife auftreten, aber auch durch sehr starke Kontraktionen der Neomatra am Ende eines menstruellen Zyklus, die mit dem Symptom der Dysmenorrhoe einhergehen können. Bei der prämenopausalen Adenomyose haben offenbar solche Initialeffekte nicht vorgelegen. In Anbetracht ihrer hohen Prävalenz liegt der Gedanke jedoch nahe, dass die über Jahrzehnte bestehende mechanische Belastung des Gewebes in der Nähe der fundo-cornualen Raphe

durch uterine Peristaltik und zyklische neometriale Kontraktionen zu gleichartigen Verletzungen mit der Folge drüsiger Invasion und fibromuskulärer Proliferation führt. Es lassen sich somit Endometriose, Endometriose mit assoziierter Adenomyose und prämenopausale Adenomyose als ein pathophysiologisches Geschehen beschreiben, dessen Ursache in einer uterinen Auto-Traumatisierung zu sehen ist. Struktur und Funktion der Archimetra sind hierbei prädisponierende Faktoren.

Literatur

Leyendecker G, Wildt L. A new concept of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2011; 5(2): 125 -142.

Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14:422-469.

Cullen TS. The distribution of adenomyoma containing uterine mucosa. *Arch Surgery* 1920;1:215-83.

Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis. Tissue injury and repair. *Arch. Gynecol Obstet* 2009; 280:529-38.

Leyendecker G, Kunz G, Noe M, Herberich M and Mall G. Endometriosis: A dysfunction and disease of the archimetra. *Hum Reprod Update* 1998;4:752-62.

Aghajanova L, Hamilton A, Kwintkiewicz J, Vo KC, Giudice LC. (2009) Steroidogenic enzyme and key decidualization marker dysregulation in endometrial stromal cells from women with versus without endometriosis. *Biol Reprod*. 80:105-114.

Bulun SE. (2009) Endometriosis. *N Engl J Med*. 360:268-279.

Emge LA. The elusive adenomyosis of the uterus. Its historical past and its present state of recognition. 1962 *Am J Obstet Gynecol* 83: 1541-1563.

Kunz G, Beil D, Huppert P, Noe M, Kissler S, & Leyendecker G. (2005) Adenomyosis in endometriosis – prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Hum Reprod* 20: 2309-2316.

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;11:627-32.

Wildt L, Kissler S, Licht P, Becker W. Sperm transport in the human female genital tract and its modulation by oxytocin as assessed by hysterosalpingography, hysteronography, electrohysteronography and Doppler sonography. *Hum Reprod Update* 1998;4:655-66.

Garcia-Segura LM. Aromatase in the brain: not just for reproduction anymore. *J Neuroendocrinol* 2008; 20:705-12.

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;11:1542-51.

Abseger 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.

Gashaw I, Hastings JM, Jackson KS, Winterhager E, Fazleabas AT. Induced endometriosis in the baboon [*Papio anubis*] increases the expression of the proangiogenic factor CYR61 [CCN1] in eutopic and ectopic endometria. *Biol Reprod* 2006;74:1060-66.

Yang G, Im HJ, Wang JH. Repetitive mechanical stretching modulates IL-1beta induced COX-2, MMP-1 expression, and PGE2 production in human patellar tendon fibroblasts. *Gene* 2005;363:166-72.

Bokor A, Debrock S, Drijkoningen M, Goossens W, Fülöp V, D'Hooghe T. Quantity and quality of retrograde menstruation: a case control study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009;7:123-30.

Osteen KG, Yeaman GR, Bruner-Tran KL. Matrix metalloproteinases and endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2003;21:155-64.

Bartosik D, Jakobs SL, Kelly LJ. Endometrial tissue in peritoneal fluid. *Fertil Steril*. 1986; 46:796-800.

Simon C, Gutierrez A, Vidal A, de los Santos MJ, Tarin JJ, Remohi J and Pellicer A. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation. Hum Reprod 1994;9:725-29.

Bulun SE, Cheng YH, Pavone ME, Yin P, Imir G, Utsunomiya H, Thung S, Xue Q, Marsh EE, Tokunaga H, Ishikawa H, Kurita T, Su EJ. 17Beta-hydroxysteroid dehydrogenase-2 deficiency and progesterone resistance in endometriosis. Semin Reprod Med 2010;28:44-50.

Mechsner S, Kaiser A, Kopf A, Gericke C, Ebert A, Bartley J. A pilot study to evaluate the clinical relevance of endometriosis-associated nerve fibers in peritoneal endometriotic lesions. Fertil Steril 2009;92:1856-61.

Nguyen LP, Bradfield CA. The search for endogenous activators of the aryl hydrocarbon receptor. Chem Res Toxicol 2008;21:102-16.

Guo SW, Simsa P, Kyama CM, Mihályi A, Fülöp V, Othman EE, D'Hooghe TM. Reassessing the evidence for the link between dioxin and endometriosis: from molecular biology to clinical epidemiology. Mol Hum Reprod 2009;15:609-24.

Conway DE, Sakurai Y, Weiss D, Vega JD, Taylor WR, Jo H, Eskin SG, Marcus CB, McIntire LV. Expression of CYP1A1 and CYP1B1 in human endothelial cells: regulation by fluid shear stress. Cardiovasc Res. 2009;81:669-77.

Meyer RM, Barton M. ER β , ER α , and gpER: novel aspects of oestrogen receptor signalling in atherosclerosis. Cardiovasc Res. 2009; 83, 605-610.

Eine ausführliche Literaturübersicht findet sich in:

Leyendecker G, Wildt L. A new concept of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. Horm Mol Biol Clin Invest 2011; 5(2): 125 -142.