

Lokalisation versprengter Gebärmutter-schleimhaut im Abdomen. Die Endometriose „menstruiert“ an verschiedenen Stellen. Entzündungsreaktionen und Adhäsionen sind die Folgen

Wenn der Schmerz zur Regel wird

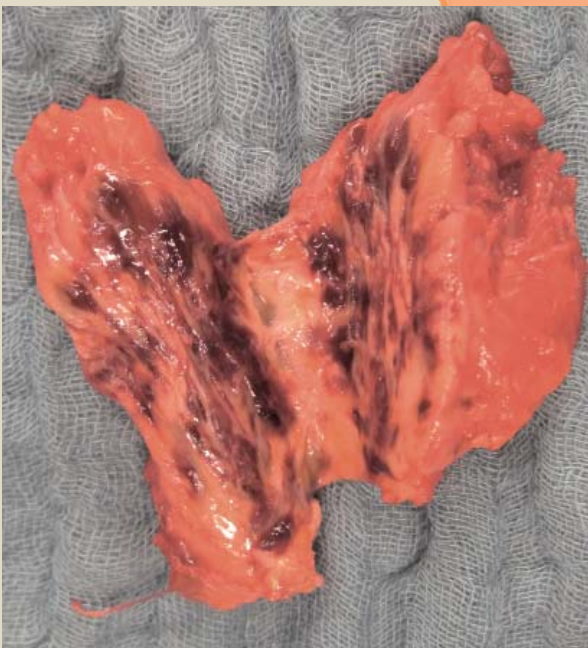


Abb. 3: Endometriose im Stichkanal nach laparoskopischer Hysterektomie



Abb. 2: Endometriose im Bauchnabel ohne vorherige Operation

Endometriose und Adenomyose

Eine der häufigsten Erkrankungen junger Frauen wird oft verkannt und sehr spät diagnostiziert. Erst in den letzten Jahren ist sie durch intensive Aufklärung und Kampagnen bekannter geworden. Das Wissen zur Entstehung, besten Therapie und auch Prävention ist noch lückenhaft, die Leidensgeschichte der Betroffenen lang.

Von Dr. Ingo von Leffern

Endometriose ist eine benigne hormonabhängige Erkrankung von Frauen im reproduktiven Alter, die sich als Regelschmerz oder durch unerfüllten Kinderwunsch äußert. Allein in Deutschland leiden nach Angaben der Europäischen Endometriose Liga etwa sechs Millionen Frauen an Endometriose, oft ohne es zu wissen. Durchschnittlich vergehen leider etwa zehn Jahre vom Anfang der Beschwerden bis zur korrekten Diagnosestellung, da das Wissen um die Endometriose nicht gut verbreitet ist.

Frauen mit Endometriose leiden nicht nur unter Regelschmerzen (Dysmenorrhoe), Schmerzen beim Sex (Dyspareunie) oder Schwierigkeiten bei der Defäkation (Dyschezie). Sie leiden auch an alltäglichen Schmerzen, an unerfülltem Kinderwunsch und an der Einschätzung durch ihre Umgebung, die – wie sie selbst – nicht weiß, was mit ihnen ist.

Endometriosepatientinnen haben häufig Depressionen und fühlen sich sozial ausgegrenzt. Sie müssen Rückschläge in der Karriere durch häufig notwendige Operationen und Arbeitsunfähigkeit hinnehmen. Frauen mit „unerklärten“ chronischen und massiven Regelschmerzen werden auch heute noch stigmatisiert. Das hat dazu geführt, dass in Österreich eine Kampagne des Vereins Endometriose Vereinigung Austria (EVA) vom Österreichischen Bundeskanzleramt gefördert wurde, um das Wissen um und das Interesse an dieser Erkrankung zu fördern. (Abb. 1, Abb. 7, S. 15).

Was ist Endometriose?

Aus bislang nicht genau bekannten Gründen bilden sich bei der Endometriose Herde von „versprengter“ Gebärmutter-schleimhaut (Endometrium) außerhalb des Uterus im Inneren des Abdomens. Dort, eingenistet ins Peritoneum, „menstruiert“ die Endometriose, führt zu Entzündungsreaktionen und zu Adhäsionen, zu Wachstum der Herde und deren Vermehrung.

Diese Erkrankung findet sich bei circa sieben bis 15 Prozent der Frauen im gebärfähigen Alter, vorwiegend zwischen dem 25. und 45. Lebensjahr und unabhängig von sozioökonomischem Status oder Rasse. Wir schätzen die Häufigkeit auf mindestens zwei Millionen Frauen in Deutschland und über 100 Millionen weltweit. Jährlich wird bei 40.000 Frauen in Deutschland Endometriose neu diagnostiziert.

Pathogenese: unbewiesene Theorien

Verschiedene Theorien zur Ätiologie und Pathogenese wurden in der Literatur vorgestellt: Implantationstheorie (Sampson 1927a, Sampson 1927b), Zölom-Metaplasie-Theorie (Meyer 1919), Archimetra- bzw. „Gewebe-Verletzungs- und Reparatur-Konzept“ (Leyendecker et al. 1998, Leyendecker et al. 2009). Alle Theorien sind bisher unbewiesen. Die gängigste Theorie macht retrograde Menstruationen bei einem hyperaktiven Uterus für die Implantation von vitalem Endometrium (Stammzellen) in das Peritoneum des Beckens verantwortlich. Ret-



Abb. 1: Kampagne der Selbsthilfegruppen der Endometriose Vereinigung Austria (EVA) in Österreich: Aufklärung gegen die Stigmatisierung betroffener Frauen

rograde Menstruationen sind häufig. Warum es dabei manchmal zur Endometriose kommt und manchmal nicht, ist ungeklärt. Die Implantationstheorie erklärt jedoch nur unzureichend andere typische, wenn auch seltene Lokalisationen der Endometriose wie im Bauchnabel (Abb. 2), Lunge oder Gehirn.

Endometriose kommt sowohl in Operationsnarben nach Hysterektomie und Sectio caesarea als auch in Episiotomien und Dammrissen vor. Hierfür wird als Ursache die mechanische Übertragung von Endometriumpartikeln diskutiert (Abb. 3, Endometriose im Stichkanal nach Lash).

Adenomyose: eine Sonderform

Die Adenomyose ist eine Sonderform der Endometriose, bei der die Zellen der Basalis des Endometriums kontinuierlich das Myometrium infiltrieren. Hier handelt es sich wahrscheinlich um eine Art Invagination des Endometriums in das Myometrium. Das Myometrium des Uterus ist durchsetzt mit Schleimhautarealen, die oft auch Lakunen mit (altem) Menstrualblut bilden (Abb. 4, S. 14). Die Uteruswände sind dadurch derb, wenig flexibel und mehr oder weniger deutlich verdickt. Adenomyose und Endometriose sind sehr häufig assoziiert. Wahrscheinlich ist, dass es in der Basalschicht des Endometriums Zellen mit Stammzellcharakter gibt, die sowohl für die zyklische Regeneration des eutopen Endometriums als auch für die Endometriose essenziell sind. Endometriose und Adenomyose sind somit zwei Seiten einer Medaille. Auch Myome sind häufig mit Endometriose und Adenomyose assoziiert. Endometriose wird in 19,6 Prozent der Patientinnen mit Myomen gefunden (Uimari). Interessant ist auch, dass sowohl Endometriose als auch Myome eine erhöhte Aromatase-Aktivität zeigen. Normales Endometrium tut das nicht (Bulun).

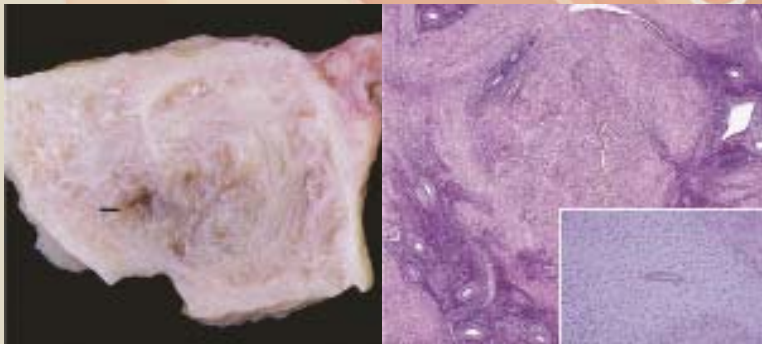


Abb. 4: Adenomyose Frischpräparat, makroskopisches und mikroskopisches Bild

Lokalisation	Symptome
Peritoneum	Adhäsionen Pelvic Pain Syndrom
Ovar (Endometrium)	Infertilität Dysmenorrhoe Verdrängungsbeschwerden
Zwerchfell	Thoraxschmerzen Oberbauchschmerzen
Bauchdecke / Narbe	lokale Schmerzen
Blase	Dysurie Pollakisurie Hämaturie
Vagina	Dyspareunie Libidoverlust
Darm	Dyschezie Obstipation Meteorismus
Ureter	Flankenschmerz Hydronephrose
Myometrium (Adenomyose)	Hypermenorrhoe Anämie Dysmenorrhoe Subfertilität

Tab. 1: Hauptsymptome der Endometriose und der Adenomyose

Abb. 5: Deep Infiltrating Endometriosis (DIE), li Adnex, Uterus, Sacrouterin Ligament

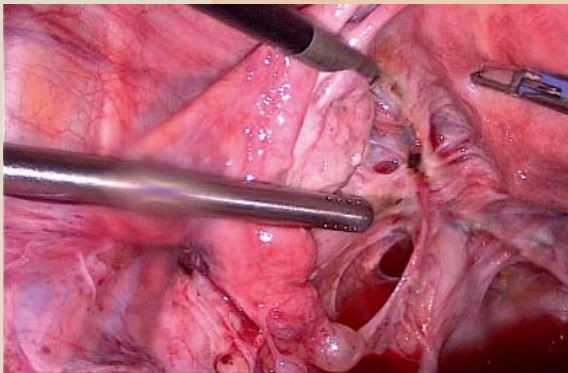


Abb. 6: Circa vier Zentimeter großer Endometriose-Tumor im Rektum

Untersuchung	Befund
Anamnese	Dysmenorrhoe, Hypermenorrhoe
Klinische Untersuchung	gelegentlich dolenter, vergrößerter, kugeligter Uterus
Transvaginale Sonografie	schlechte abgrenzbare heterogene Areale, z. T. zystische intramurale Veränderungen, Areale wechselnder Echogenität, unregelmäßiger Halo-Effekt, Diskrepanz zwischen Durchmesser der Vorder- und Hinterwand, kugeligter Corpus Uteri
Dopplersonografie	diffuses Durchblutungsmuster (nicht zirkulär bei knotiger Adenomyose)

Tab. 2: Diagnostische Verfahren bei Adenomyose

Endometriose begünstigt maligne Tumoren

Die Endometriose ist im Prinzip eine benigne Erkrankung. Sie kann sich aber durch infiltratives Wachstum organübergreifend ausbreiten (tief infiltrierende Endometriose) und ausgedehnte Operationen erfordern (Ulrich et al. 2012).

Auf dem Boden einer Endometriose können maligne Tumoren entstehen. Zu etwa 80 Prozent handelt es sich dabei um Ovarialkarzinome, zu 20 Prozent um extragonadale Tumoren. In der Literatur findet sich auch eine Assoziation mit nicht genitalen Tumoren, z. B. endokrinen Tumoren, Nierenzellkarzinomen, Hirntumoren, dem malignen Melanom, Non-Hodgkin-Lymphomen und dem Mamma-karzinom (Melin et al., Swiersz). Die Inzidenz dieser Malignome liegt allerdings lediglich bei dem 1,37-fachen der Normalpopulation. Somit ist die klinische Bedeutung nicht groß.

Schmerz ist das Leitsymptom

Hauptsymptome sowohl der Endometriose als auch der Adenomyose sind regelabhängige Unterbauchschmerzen und Subfertilität (Tab. 1). Durch sekundäre Veränderungen wie Narbenbildung, Adhäsionen, Einengung von Organstrukturen (Ureter, Nerven) und Verdrängung bei z. B. voluminöser Adenomyose sind die Beschwerden in späteren Stadien nicht mehr nur zyklusabhängig, was die Diagnose erschwert. Wichtig ist auch zu wissen, dass es keinerlei Korrelation des Ausmaßes der Endometriose zum Ausmaß der Beschwerden gibt. Selbst kleinste, oberflächliche Herde können erhebliche Schmerzen bereiten und massive Befunde können sehr blande erlebt werden. Endometriose führt oft zu Adhäsionen, gelegentlich zum Vollbild des „Frozen Pelvis“ (Abb. 5) und zu Schmerzen beim Geschlechtsverkehr, insbesondere, wenn sie sich tief infiltrierend zwischen Rektum und Vagina befindet. Tief infiltrierende Endometriose kann knotenförmig das Sigma einengen und zu Dyschezie, Obstipation und Meteorismus führen (Abb. 6).

Endometriose bedingt sehr häufig Subfertilität oder Infertilität. Ursächlich hierfür sind verschiedene Faktoren. Unter anderem sorgen die pelvinen Adhäsionen für gestörte Eiaufnahme und Eitransport, die endometriotischen Ovarialzysten beeinflussen die Anzahl der Follikel negativ. Die Endometriose an sich beeinflusst die Eireifung, sodass selbst die Konzeption über In-vitro-Fertilisation (IVF) und Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) erschwert ist. Die Prävalenz der Endometriose in der Normalpopulation liegt bei geschätzten fünf bis 15 Prozent aller Frauen im reproduktionsfähigen Alter, wobei sie in der Subgruppe mit Fertilitätsproblemen auf 20 bis 48 Prozent erhöht ist (Leyendecker). Nicht alle Mechanismen der Infertilität durch Endometriose sind aufgeklärt.

Je nach Lokalisation der Endometriose klagen Patientinnen auch über vegetative und unspezifische Symptome sowie über Fatigue-ähnliche Beschwerden. Symptome wie depressive Verstimmungen und klinisch-relevante Depressionen oder Angststörungen liegen bei der Mehrzahl der Patientinnen vor. Daher sollte bei Diagnose einer fortgeschrittenen Endometriose-Erkrankung auch immer eine psychotherapeutische Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Diagnose wird durch Biopsie gesichert

Meist führt die sorgfältige Anamnese zu einer Verdachtsdiagnose. Die rectovaginale Endometriose ist oft sichtbar bei der Spekulum-einstellung (zweiblättrige Spektula benutzen!) und lässt sich auch von vaginal tasten. Vaginalsonografisch lassen sich auch kleine Ovarien-dometriome relativ sicher diagnostizieren. Bei Verdacht auf Rektum- oder Sigmaendometriose ist eine Endosonografie hilfreich zur Einschätzung der Infiltrationstiefe in die Darmwand. Blasenwandendometriose lässt sich sonografisch meist besser beurteilen als zystoskopisch. Nur sehr selten ist die Blasen-schleimhaut infiltriert.



Abb. 7: Österreichische Selbsthilfegruppen klären über Symptome sowie deren Folgen auf und bieten Beratung an

Prinzipiell erfolgt die Diagnosesicherung durch Biopsie. Da Endometriose meist multilokal auftritt, ist eine diagnostisch-therapeutische Laparoskopie zwingend notwendig. Auch in Fällen von ungeklärter Infertilität sollte hiervon großzügig Gebrauch gemacht werden, auch wenn keine weiteren Symptome vorliegen, da in circa 50 Prozent der Fälle Endometriose asymptomatisch ist.

Die Diagnostik bei Adenomyose besteht im Wesentlichen aus transvaginaler Sonografie und Magnetresonanztomografie (MRT). Nicht selten wird die Adenomyose als Myom fehlgedeutet. Selbst bei der Laparoskopie erscheint der vergrößerte und meist kugelige Uterus wie ein tief gelegenes intramurales Myom. Sonografisch haben Myome jedoch im Gegensatz zur Adenomyose eine Kapsel, eine meist scharfe Abgrenzung zum Myometrium und unterscheiden sich in der Echogenität vom Endometrium und Myometrium. Zudem kann man bei ihnen zumeist eine zirkuläre Durchblutung dopplersonografisch feststellen. Die diagnostischen Kriterien der Adenomyose zeigt Tab. 2. Die Sonografie ist stark von der Qualität des Gerätes und der Interpretation durch den Befunder abhängig. Deshalb ist die MRT die validere Untersuchung.

Therapie der Wahl ist die Operation

Die Therapie der Wahl ist die operative Entfernung aller Herde. Die Domäne der operativen Behandlung ist die Laparoskopie. Nur hiermit können alle, auch kleinste Herde in allen Winkeln des Abdomens bis hin zum Zwerchfell erkannt und entfernt werden. In der Hand von versierten Operateuren ist eine offene Operation in der Regel nicht mehr notwendig. Ausnahme bildet noch die tiefe Rektum-Resektion, bei der ein kleiner abdominaler Hilfschnitt zum Einsetzen des Staplers erforderlich ist.

Wirkungen der Gestagene

anti-proliferativ
anti-angiogenetisch
Reduktion der Serum-Östrogenspiegel
anti-inflammatorisch
immunmodulatorisch
Dezidualisierung und Atrophisierung des Endometriums

Tab. 3: Die Wirkungen der Gestagene auf die Endometriose und Adenomyose

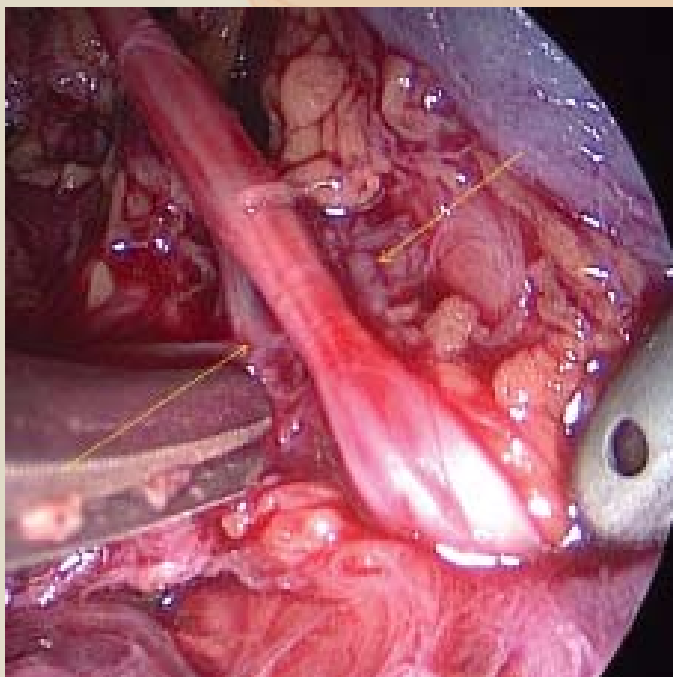


Abb. 8: Einengung des N.obturatorius, Zustand nach Freilegung bei massiver, retroperitonealer Endometriose

Endometriosezentren in Hamburg

ENDOMETRIOSEZENTRUM ALBERTINEN-KRANKENHAUS
 Leitung: Dr. Ingo von Leffern / Dr. Heike Zuber
 Albertinen-Krankenhaus Hamburg
 Süntelstraße 11a, 22457 Hamburg
 Tel. 55 88 22 26.
 E-Mail: ingo.vonleffern@albertinen.de,
 Internet: www.albertinen.de

ENDOMETRIOSEZENTRUM IM BARKHOF
 Leitung: Prof. Dr. F. Nawroth
 Zentrum für Endokrinologie, Kinderwunsch und Pränatale Medizin im Barkhof, amedes Hamburg
 Mönckebergstraße 10, 20095 Hamburg
 Tel. 80 05 8916 88, E-Mail: frank.nawroth@amedes-group.com
 Internet: www.amedes-barkhof.de

ENDOMETRIOSEZENTRUM TAGESKLINIK ALTONAER STRASSE
 Leitung: PD Dr. O. Buchweitz
 Tagesklinik Altonaer Strasse
 Altonaer Str. 57-61, 20357 Hamburg
 Tel. 432 858 0
 E-Mail: buchweitz@tka-hh.de
 Internet: www.tka-hh.de

Weiterführende Links:
Europäische Endometrioseliga (EEL):
www.endometriose-liga.eu

Stiftung Endometrioseforschung (SEF):
www.endometriose-sef.de

Endometriose Selbsthilfegruppe Hamburg:
<http://endometriose-shg-hamburg.vpweb.de>

S2k-Leitlinie:
www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-045.html

Ziel der Operation ist, alle Herde komplett zu entfernen und dabei die Funktionalität vollständig zu erhalten. Eine reine Destruktion ist nur bei sehr kleinen und oberflächlichen Herden des Peritoneums der Entfernung ebenbürtig.

Da nicht immer abgeschätzt werden kann, ob nicht retroperitoneal doch eine tiefere Infiltration vorliegt und bei der Koagulation der Herde retroperitoneale Organstrukturen (Ureter, Nerven) gefährdet sind, ist allgemein eine Resektion der Herde komplett mit dem Peritoneum zu empfehlen. Die Heilung erfolgt sehr rasch durch Neoperitoneum, das sich nach drei Tagen gebildet hat und den Defekt überdeckt.

Die Entfernung tief infiltrierender Herde mit Ureter-Ummauerung, Infiltration von Parametrien und/oder Harnblase, pararektalem Gewebe, Rektumvorderwand oder Scheidenhinterwand sind aufwändige Operationen, die meist deutlich schwieriger als Karzinom-Operationen sind. Dabei geht es in den meisten Fällen auch um bestmöglichen Organerhalt bei den jungen Frauen.

Es sei hier betont: Eine medikamentöse Therapie gleicht nicht die unvollständige Operation aus. Nach dem Motto: „Wenn ich nicht alle Herde komplett entfernen kann, gebe ich eben anschließend GnRH-Analoga oder Gestagene“. Eine Heilung ist von den Erfahrungen und Fähigkeiten des Operateurs abhängig, eine komplette Sanierung in spezialisierten, klinischen Zentren in der Regel möglich.

Medikamentöse Therapie

Die konservative medikamentöse Therapie ist der Rezidivprophylaxe, den Rezidiven, der Vorbereitung auf eine Konzeption und der Therapie chronischer Symptome vorbehalten. Eine GnRH (Gonadotropin Releasing-Hormon)-Analoga-Therapie ist kurzzeitig effektiv, hat aber relativ viele unerwünschte Nebenwirkungen, wie Knochensubstanzverlust, und wird daher nur noch im Rahmen von IVF-Programmen oder anderer assistierter Fertilisierung eingesetzt. Oral applizierbare GnRH-Agonisten werden zurzeit in klinischen Studien erprobt.

Die Anwendung von Gestagenen, auch in Form oraler Kontrazeptiva, ist die breite Basis der medikamentösen Therapie. Die Wirkungen der Gestagene auf die Endometriose und Adenomyose sind vielfältig (Tab. 3). Besonders wichtig ist, dass sie eine hohe Transformationswirkung auf das Endometrium haben. Hierin unterscheiden sich die Gestagene erheblich. Das Dienogest als Monopräparat (Visanne®) hat hier die höchste Potenz und ist explizit für die Langzeitbehandlung zugelassen. Es hat zwar eine kontrazeptive Wirkung, ist aber nicht als Kontrazeptivum zugelassen. Die Kombination von Dienogest mit einem Östrogen, zugelassen zur Kontrazeption, ist die „Valette“. Ein reines Gestagen in Form einer Minipille ist mit Desogestrel die Cerazette®.

Orale Kontrazeptiva bewirken oft eine sehr gute Symptomverbesserung und Schmerzlinderung – insbesondere, wenn sie im Langzyklus angewendet werden und so die Regelblutung mehrere Monate unterdrückt wird. Um allerdings die gleiche anti-proliferative und transformatorische Wirkung von einer Tablette Visanne® zu erzielen, müssten täglich drei bis fünf Tabletten Cerazette® eingenommen oder jede Woche eine Dreimonatsspritze (150 Milligramm Medroxyprogesteronacetat) injiziert werden.

Visanne® ist somit das Mittel der Wahl für die Langzeitbehandlung, auch wenn es teuer ist (circa 640 Euro pro Jahr).

Die Adenomyose wird dauerhaft entweder operativ durch Hysterektomie (auch supracervical) oder durch Einlage eines gestagenhaltigen Intrauterinpressars (IUP) behandelt. Bei Kinderwunsch ist eine kurzzeitige Behandlung mit Gestagenen (Visanne®) oder GnRH-Analoga möglich. Die Schwangerschaft selbst verbessert meist die Symptomatik. Die Adenomyose wird nur in extremen Ausnahmefällen operiert.

Symptomatische Therapie

Das Wesen der symptomorientierten Therapie besteht in der Behandlung der Entzündungsreaktionen am Peritoneum durch Antiphlogistika (Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen). Ein frühzeitiger Einsatz schon vor oder bei Beginn der Schmerzen ist dringend zu empfehlen, um die Prostaglandinsynthese effektiv zu hemmen.

Selektive COX-2-Inhibitoren (Coxibe, z. B. Celebrex®) sind off label in schweren Fällen als individueller Behandlungsversuch zu diskutieren. Bei Coxiben wurde jedoch eine erhöhte Zahl schwerer kardiovaskulärer Ereignisse, insbesondere Herzinfarkt, beobachtet. Obwohl die Endometriose sich gerade durch erhöhte COX-2-Expression auszeichnet, hat die Behandlung mit Coxiben deshalb noch keine breite Anwendung gefunden.

Periphere Schmerzmittel und den Uterus relaxierende Medikation ergänzen die Behandlung. Weitere Therapieansätze sind die Traditionelle chinesische Medizin (TCM), Akupunktur und Ernährungsmedizin insbesondere zur Darmregulation und Gewichtsreduktion. Bei Adipositas bedingt die extraovarielle Östrogensynthese im Fettgewebe eine permanente Stimulation der Endometriose. Deshalb wird Patientinnen mit Übergewicht die Gewichtsreduktion empfohlen.

Yoga und Entspannungstechniken wie autogenes Training oder Selbsthypnose wirken sich positiv auf schmerzbedingte Verspannungen aus. Magnesium (400 Milligramm pro Tag) hilft sowohl bei Obstipation als auch bei vermehrter Uterusaktivität, die sich in Krämpfen äußert, Fischölkapseln (Omega-3-Fettsäuren) wirken antiphlogistisch.

Endometriosezentren

Operationen bei tief infiltrierender Endometriose sind schwierig und aufwendig. Selbst die Entfernung von „einfachen“ Endometriosezysten ist eine filigrane Operation, da es sehr wichtig ist, sie vollständig zu entfernen (hohes Rezidivrisiko) und dabei möglichst alle Follikel des Ovars zu erhalten. Die Diagnostik kann komplex sein, die Therapie ist es immer.

Die hohe Rezidivrate der Endometriose (nach OP im ersten Jahr zwölf Prozent, im zweiten Jahr 24 Prozent, im dritten Jahr 36 Prozent, dann nicht mehr) bedingt oft chronische Verläufe, bei denen zu entscheiden ist, ob die Beschwerden Folgen der Endometriose oder Folgen der Therapien sind. Rezidivoperationen sind besonders schwierig. Tief infiltrierende Endometriose kann sich weit im Retroperitoneum befinden und tief gelegene Strukturen destruieren (Abb. 8). Endometriose-Operationen sind häufiger endoskopische Operationen höchster Schwierigkeitsstufe und erfordern deshalb ein Team von Gynäkologen, Viszeralchirurgen und Urologen mit entsprechender Kompetenz.

Endometriosezentren ab Stufe II gewährleisten neben der Kooperation mit den operativen Fachdisziplinen noch zusätzlich Kooperationen mit Reha-Einrichtungen, Kinderwunschzentren, psychosomatischer Therapieeinrichtungen, TCM und/oder naturheilkundlichen Einrichtungen. Die Zentren verpflichten sich zu einer aufwendigen Dokumentation der behandelten Fälle sowie zu interner und externer Fort- und Weiterbildung, sie forschen und veröffentlichen. Neu erschienen sind erstmals S2k-Leitlinien über „Diagnostik und Therapie der Endometriose“ (Kasten links).

Das Fazit lautet: Junge Frau, unklare abdominelle Beschwerden? An Endometriose denken!

Literatur beim Verfasser.

Dr. Ingo von Leffern

Direktor der Albertinen-Frauenkliniken
Mitglied EEL, SEF, Leitlinienkommission
E-Mail: ingo.vonleffern@albertinen.de