

1. Einleitung

Vermutlich schon seit Jahrhunderten leiden Frauen im reproduktionsfähigen Alter unter den Symptomen eines Krankheitsbildes, das von Rokitansky im Jahr 1860 erstmals als Endometriose mikroskopisch charakterisiert wurde (100, 153). Lange galten die typischen Symptome Dysmenorrhoe und Unterbauchbeschwerden als normales zyklisches „Frauenleiden“, deren Ursachen nicht weiter aufklärungswürdig waren.

Sicher ist, dass die Endometriose eine Erkrankung ist, die viele Frauen betrifft – Prävalenzschätzungen gehen bis zu 50% aller Frauen im reproduktionsfähigen Alter (45). Durch ihre langwierigen und rezidivierenden Verlaufsformen hat die Endometriose als Krankheit erhebliche soziale, menschliche und auch ökonomische Auswirkungen (57).

Endometriose ist als das Auftreten von endometrialem Drüsen- und Stromagewebe außerhalb der Gebärmutterhöhle definiert (171).

Über den zugrunde liegenden Pathomechanismus gibt es verschiedene Theorien. Weitgehende Einigkeit besteht darin, dass die Krankheit Endometriose nicht durch einen singulären Mechanismus entsteht und aufrechterhalten wird, sondern auf einem komplexen Zusammenspiel aus genetischen und morphologischen Voraussetzungen, hormonellen und immunologischen Einflüssen, auto- und parakrinen Regulationskreisläufen und vermutlich noch einigen bisher unbekanntem Faktoren beruht (57). Es gibt Arbeiten, die sich mit dem Einfluss von Zytokinen (189), verschiedenen Typen von Rezeptoren (47), Angiogenese- (206) und Wachstumsfaktoren (105) in der Ätiologie und Pathogenese der Endometriose beschäftigen.

Einen interessanten, neuen Forschungsaspekt stellen die Rezeptoren der EGF (epithelial growth factor)-Familie dar, die auf Grund der essentiellen Rolle, die sie in der Tumorbologie spielen, von besonderem Interesse sind. Bekannt ist, dass HER-2, ein Mitglied der EGF-Familie, in östrogenresistenten Mammakarzinomzellen überexprimiert wird und für einen aggressiven Phänotyp mitverantwortlich ist (113, 149, 200). Dabei fallen einige Analogien zur Endometriose auf: Auch hier ist der Östrogeneinfluss von großer Bedeutung in der Pathogenese und auch hier kommt es trotz oder vielleicht sogar wegen der antiöstrogenen Behandlung zur Entwicklung therapierefraktärer und stärker proliferativer Rezidive. Daran scheinen andere Signaltransduktionswege als der des Östrogenrezeptors beteiligt zu sein.

EGF-Rezeptoren (HER-1, -2, -3 und HER-4) könnten hierfür als vielversprechende Kandidaten angesehen werden (24, 47, 81, 132, 146, 166, 186, 193, 198).

1.1 Endometriose

1.1.1 Definition

Unter dem Krankheitsbild Endometriose versteht man eine Erkrankung des Uterus, bei der Gewebe, das den basalen Anteilen des Endometriums gleicht (endometriales Drüsen- und Stromagewebe), außerhalb der Gebärmutterhöhle auftritt (44, 57, 111, 117, 118, 119, 171). Dabei wird das ektopische Gewebe von glatten Muskelzellen (8, 51, 131) und aktivierten Makrophagen (112, 164) begleitet.

Endometriose ist eine chronische und mit hoher Rezidivneigung verbundene Erkrankung, die Frauen in der gesamten reproduktiven Lebensphase betreffen kann (188).

1.1.2 Häufigkeit

Über die Häufigkeit von Endometriose unter den Frauen in unserer Gesellschaft lassen sich auf Grund der aufwendigen Diagnosesicherung mittels Laparoskopie nur Schätzungen anführen: Man nimmt an, dass ca. 10 - 15% aller Frauen in Deutschland eine Endometriose haben, wovon mindestens 40% therapiebedürftig sind (57, 111). Die Inzidenz wird auf 1,3 - 1,6 Erkrankungen auf 1000 Frauen im reproduktionsfähigen Alter geschätzt (45). Prävalenzschätzungen reichen von 4 % bis 50 % der Frauen im reproduktionsfähigen Alter (45).

1.1.3 Symptomatik

Die Symptome der Endometriose sind vielseitig und bei jeder Patientin unterschiedlich ausgeprägt, so dass die Erkrankung in einigen Fällen auch asymptomatisch bleiben kann, aber meist das Leben der Frauen sehr stark beeinträchtigt (51, 57, 116, 188, 215). Das häufigste Symptom der Endometriose, vielen Frauen als „normales Frauenleiden“ bekannt, ist die Dysmenorrhoe, die, wenn sie zu Krankheitsgefühl, Bettlägerigkeit und Medikamentenabusus führt, heute nicht mehr als „normal“ angesehen werden kann (57).

Hauptsymptome neben der Dysmenorrhoe sind chronische oder zyklisch rezidivierende Unterbauchschmerzen und Schmerzen beim Geschlechtsverkehr

(Dyspareunie). Bei Befall von Nachbarorganen wie Darm oder Blase können Schmerzen beim Stuhlgang (Dyschezie) oder Wasserlassen (Dysurie) auftreten. Blutungsstörungen in Form einer Hypermenorrhoe sind häufig. Eine verminderte Fertilität bis hin zur Sterilität kann vorliegen und ein Hinweis auf eine Adenomyosis uteri sein (116). Nicht zu unterschätzen ist die seelische Belastung für die Frau in der Partnerschaft und im Alltags- und Arbeitsleben durch andauernde oder regelmäßig wiederkehrende Schmerzen bzw. einen unerfüllten Kinderwunsch (57).

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Häufigkeit der Symptome in der untersuchten Gruppe von Patientinnen (n = 62) und die durch eine Umfrage unter 6700 Gynäkologen erhobene Symptommhäufigkeit in einer großen Bevölkerungsgruppe (41).

	Dysmenorrhoe	Unterbauchschmerzen	Dyspareunie	Dyschezie	Dysurie
in der Arbeit untersuchte Patientinnen (n = 62)	80,6% (50/62)	72,6% (45/62)	48,4% (30/62)	19,4% (12/62)	14,5% (9/62)
Umfrage unter 6700 Gynäkologen	91,8 %	70,9 %	21,8 %	12,8 %	-

Tabelle 1: Die Häufigkeit der Symptome bei den untersuchten 62 Patientinnen spiegelt deren, durch eine Umfrage bei 6700 Gynäkologen erhobene, Häufigkeit in einer großen Bevölkerungsgruppe wider. (41)

1.1.4 Risikofaktoren

Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Endometriose werden unter anderem eine frühe Menarche, starke Blutungen in kurzen Zyklen, späte Einnahme von oralen Kontrazeptiva, späte erste Schwangerschaft und intrauterine Eingriffe (z.B. Kürettagen) genannt (57).

Bei einem Vergleich zwischen den USA und Großbritannien konnten keine Unterschiede bezüglich Demographie, Kranken-, Familien- und Medikamentenanamnese der Patientinnen festgestellt werden (107).

Allerdings gibt es Hinweise auf eine mögliche genetische Disposition: Eine erhöhte Häufigkeit von Endometriose unter Verwandten ersten Grades und eine sehr hohe Konkordanz unter eineiigen Zwillingen (73, 97). Diese These wird durch den Nachweis von Chromosomenveränderungen in immortalisierten Endometriosezellen im Vergleich mit den Ursprungszellen unterstützt (71). Eine Studie unter 1176 erkrankten

Schwesterpaaren konnte eine möglicherweise mit Endometriose assoziierte genetische Veränderung auf Chromosom 10q26 nachweisen (210).

Außerdem wird die Beteiligung verschiedener Giftstoffe wie zum Beispiel polychlorierten Biphenylen, Dioxinen, Alkohol und oxidativem Stress an der Entstehung der Endometriose diskutiert (138, 162, 215, 236).

1.1.5 Makro- und mikroskopisches Erscheinungsbild

Histologisch besteht die typische Endometrioseläsion aus Drüsenepithel, Stromazellen und pigmentbeladenen Makrophagen (Hämosiderophagen), wobei zur Diagnosestellung mindestens zwei der genannten Strukturen vorhanden sein müssen (57). Außerdem befinden sich häufiger als in gesundem Vergleichsgewebe glatte Muskelzellen in der näheren Umgebung eines Endometrioseherdes (8, 57). Der Ursprung dieser Muskelzellen ist noch nicht geklärt. Eine Theorie besagt, dass sich Stromazellen metaplastisch in Muskelzellen umwandeln können (8, 51, 131). Der Nachweis von Wachstumsfaktorrezeptoren in neu entstandenen glatten Muskelzellen der Blase und der Lunge (HER-2,-3 und -4) gibt einen Hinweis auf eine mögliche Beteiligung von Wachstumsfaktoren an der Entstehung dieser Zellen in Endometrioseläsionen (26, 106).

Makroskopisch kann sich die Endometriose in verschiedenen Formen zeigen. Am häufigsten liegt sie als ovarielle, manchmal blutgefüllte Zyste (Teer- oder Schokoladenzyste) oder als peritonealer Herd im Douglasraum vor. Es können sich aber auch Herde an den sacrouterinen Ligamenten, in der Fossa ovarica, auf der Ovaroberfläche, an der Blase und sogar am Peritoneum von Zwerchfell und Oberbauch befinden. Das rektovaginale Septum ist eine weitere Absiedlungsmöglichkeit der Endometriose. Sie kann sich aber auch mit einer Infiltration in die Blasen- oder Darmwand, in Narbengewebe oder Lymphknoten manifestieren (57). Einige Autoren sehen die Lokalisationen im Ovar, im Bereich des Peritoneums und des rektovaginalen Septums als eigenständige Formen der Endometriose an, vor allem auf Grund der Tatsache, dass sie möglicherweise durch unterschiedliche Pathomechanismen entstehen, aber auch weil sie ein unterschiedliches biologisches Verhalten aufweisen (30, 51, 52, 153, 188).

Bei der laparoskopischen Betrachtung können die Endometrioseherde entsprechend ihrer Aktivität unterschiedliche Farben aufweisen: rote, braune, gelb-weißliche oder

glasige Herde werden als aktiv angesehen. Im Gegensatz dazu gelten weiß-narbige, blaue oder schwarze Herde als eher inaktiv (51, 57, 188). Die rote Färbung der aktiven Läsionen entsteht durch Hypervaskularisation, Gewebsödeme und entzündliche Zellinfiltrate (188) (Vergleiche Abbildung 1).

Die maligne Entartung einer Endometriose kann sehr selten eintreten (89, 181, 214).

1.1.6 Einteilung und Klassifikation

Anhand der Lokalisation wird zwischen einer Endometriosis genitalis externa (Endometriose außerhalb der Gebärmutter), einer Endometriosis genitalis interna = Adenomyosis (Endometriose in der muskulären Schicht der Uteruswand) und einer Endometriosis extragenitalis (Befall von anderen Organen, zum Beispiel Blase, Darm oder Lunge) unterschieden (57).

Die Einstufung des Schweregrades einer Endometriose in Stadien nach der *revidierten Version der American Society of Reproductive Medicine (rASRM)* erfolgt nach der Ausbreitung der Erkrankung im Körper. Man unterscheidet die Stadien I bis IV, wobei alle Patientinnen mit extragenitalen Manifestationen automatisch dem Stadium IV zugeteilt werden, was nicht korrekt sein dürfte. Neben der Ausbreitung soll die Aktivität der Erkrankung durch Erfassung der Farbe peritonealer und ovarieller Herde beurteilt werden und in die Klassifizierung einfließen (7). Leider korrelieren die Symptome der Patientinnen oft nicht mit dem operativen Befund und der daraus resultierenden Stadieneinteilung (64, 144, 214). Das wird darauf zurückgeführt, dass biochemische und immunbiologische Faktoren nicht in die Beurteilung einfließen (111) und der Befall von extragenitalen Organen (Darm, Tuben, Blase, Ureter) nur schlecht reflektiert wird (214).

Ein anderes Klassifizierungssystem ist die *Endoscopic Endometriosis Classification (EEC)* nach Mettler und Semm, bei der auf Grundlage des endoskopischen Sichtbefundes zwischen 4 Stadien unterschieden wird (135).

In jüngster Zeit wurde von Keckstein und Kollegen die *Enzian-Klassifikation* entwickelt, die als Ergänzung zum rASRM-Score die tiefe, extraperitoneale Endometriose (vor allem die Darmendometriose) besser erfassen soll. In Anlehnung an die TNM-Tumorklassifikation wird der infiltrative Charakter der Läsionen berücksichtigt und in die Klassifikation mit einbezogen (94).

1.1.7 Pathogenese

Über die Entstehung der Endometriose gibt es verschiedene Theorien, von denen bis heute keine als allein gültige bewiesen werden konnte – vermutlich ist die Ätiologie der Endometriose ein Zusammenspiel der einzelnen Phänomene.

Die älteste und weitgehend akzeptierte *Transplantationstheorie von J.A. Sampson* betrachtet durch retrograde Menstruation in den Bauchraum eingewanderte und sich dort implantierte Endometriumzellen als Ursache der Erkrankung (182). Für diese Theorie spricht die Tatsache, dass Frauen, bei denen ein obstruktives Hindernis in der Vagina das Abfließen des Menstruationsblutes behindert, eine höhere Endometrioseprävalenz im Vergleich zur Normalbevölkerung haben (215). Zudem konnte gezeigt werden, dass durch komplette Abtragung des Endometriums inklusive der Basalschicht ein Wiederauftreten von Endometrioseläsionen verhindert wird (32). Gegen die Transplantationstheorie spricht allerdings die Häufigkeit der retrograden Menstruation, die bei 76% aller Frauen festzustellen ist – was deutlich über der Häufigkeit von Endometriose liegt (215, 230).

Die *Metaplasietheorie von R. Meyer* sieht den Ursprung in undifferenzierten Zölomzellen, die sich durch den Einfluss bestimmter Umgebungsfaktoren (Entzündungen, Hormonschwankungen, Wachstumsfaktoren, mechanische Reize) in endometriumähnliche Zellen differenzieren (136). Die Metaplasietheorie erklärt auch die Existenz retroperitonealer Läsionen, die nicht durch retrograde Menstruation entstanden sein können, sondern eventuell durch eine metaplastische Umwandlung von Überresten der Müller'schen Gänge (51).

Ein neuerer Ansatz ist die „*Endometriotic Disease Theory*“ von *Ph. Koninckx*, in der angenommen wird, dass Endometriumzellen durch genetische Veränderung aggressivere Eigenschaften erhalten, wie zum Beispiel Invasionsfähigkeit, verstärkte Angiogenese und veränderte Reaktion auf Sexualsteroiden (57, 103, 104). Ebenfalls von Koninckx stammt die These, dass Endometriose keine Krankheit, sondern lediglich die extreme Manifestation einer natürlicherweise vorkommenden Auswanderung endometrialer Zellen in die Bauchhöhle ist, die bei gesunden Frauen durch das Immunsystem eliminiert werden (102, 156). Dies wird durch Daten unterstützt, die belegen, dass die Anzahl natürlicher Killerzellen in der Peritonealflüssigkeit bei Frauen mit Endometriose im Vergleich zu gesunden Frauen vermindert ist (111). Neben

zellulären Elementen spielen die lokalen Konzentrationen von Zytokinen, Wachstumsfaktoren und Hormonen ebenfalls eine wichtige Rolle (57, 77, 103, 215).

Im aktuellen *Archimetra-Konzept* von Gerhard Leyendecker wird postuliert, dass Zellen der endometrialen Basalschicht durch eine uterine Hyperperistaltik in die Bauchhöhle gelangen und dort Endometrioseherde bilden (117). Da diese Zellen Eigenschaften von Stammzellen besitzen sollen, können aus ihnen Drüsen-, Stroma- und glatte Muskelzellen entstehen (118, 119). Endometriose beginnt damit auf dem Boden einer Adenomyose, die durch die Einwanderung des Endometriums in das Myometrium und die metaplastische Umwandlung von Stromazellen in archimetrales Myometrium entsteht (118).

1.1.8 Diagnostik und Therapie

1.1.8.1 Diagnostik

Bis heute gibt es keine nicht-invasive Diagnosemöglichkeit für die Endometriose. Blutmarker, wie zum Beispiel der Tumormarker CA-125, können in fortgeschrittenen Krankheitsstadien erhöht sein, eignen sich allerdings nicht als Screening oder zur Diagnosestellung (96, 197). Es liegen Untersuchungen bezüglich spezifischerer Blutmarker vor – zum Beispiel Autoantikörper gegen Endometriumzellen (111) – die allerdings noch nicht in der klinischen Praxis anwendbar sind.

Nach einer sorgfältigen klinischen Anamnese, einer gründlichen rektovaginalen Untersuchung und einem vaginalen Ultraschall zur Darstellung von ovariellen Zysten, ist heute die Laparoskopie der Goldstandard in der Endometriosedagnostik (57, 96, 197). Abbildung 1 zeigt Beispiele der bei einer Laparoskopie sichtbaren endometriose-typischen Veränderungen. Im Rahmen der Laparoskopie, seltener auch einer Laparotomie, werden für die histologische Diagnosesicherung Biopsien gewonnen und auf Grundlage des laparoskopischen Bildes wird das Krankheitsstadium festgestellt. Die Laparoskopie hat allerdings nicht nur den Zweck der Diagnosestellung, sondern dient durch die Entfernung aller sichtbaren Endometrioseläsionen und der Lösung von Verwachsungen gleichzeitig der Therapie (95, 96).

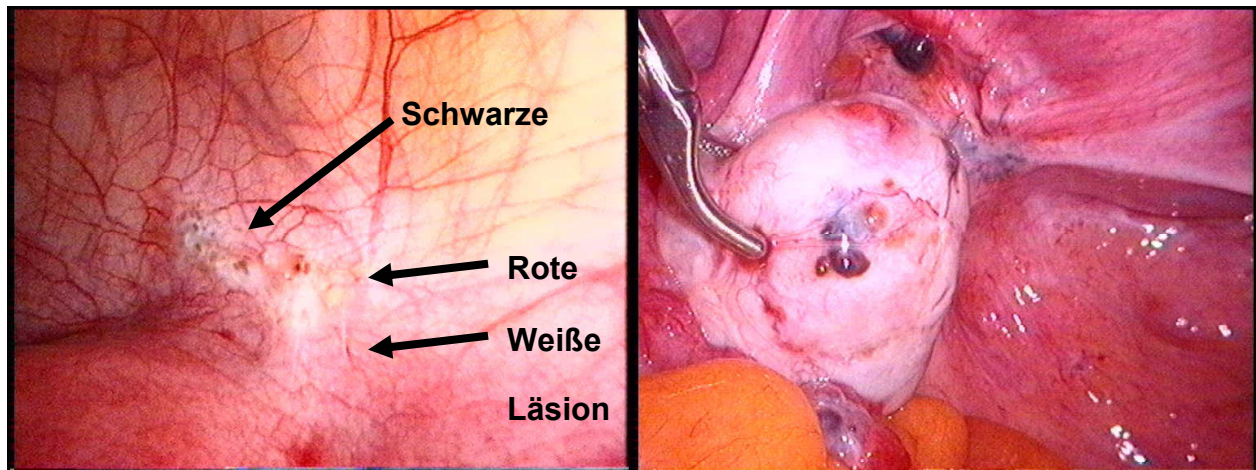


Abbildung 1: laparoskopisches Bild einer peritonealen Endometriose mit schwarzem, rotem und weißem Herd (links) und einer ovariellen Endometriosezyste (rechts) (57)

1.1.8.2 Therapie

Die Effektivität einer Endometriosetherapie wird vor allem an der Verbesserung der Schmerzsymptomatik und der Fertilität gemessen (157). Es gibt verschiedene Möglichkeiten der operativen und medikamentösen Therapie. Bei der Behandlung des Schmerzes ist sowohl die medikamentöse als auch die operative Therapie signifikant wirksam (42, 49, 157, 167, 178, 191, 205, 207). Die Fertilität kann jedoch nur durch operative Maßnahmen statistisch signifikant verbessert werden (83, 96, 157). Die Kombination aus medikamentösen und operativen Maßnahmen kann eine Steigerung des Effekts bezüglich der Schmerzlinderung bewirken (80, 208).

Dennoch sind die Rezidivraten bei allen derzeitigen Behandlungsformen mit bis zu 80% immer noch sehr hoch (188). Dabei ist die Prognose bezüglich der rezidivfreien Zeit und der absoluten Rezidivrate in den höheren Erkrankungsstadien deutlich schlechter als in Frühstadien, woraus sich der Schluss ergibt, dass eine frühzeitige Therapie sinnvoll ist und eventuell sogar eine unter Umständen später entstehende endometriosebedingte Sterilität verhindert (185, 188, 214).

Im Folgenden werden die heute angewendeten operativen und medikamentösen Therapiemöglichkeiten beschrieben.

1.1.8.2.1 Operative Therapie

Die Operation ist der zentrale Bestandteil der primären Endometriosetherapie. Zum Einsatz kommen neben dem Skalpell in erster Linie der CO₂-Laser, die monopolare Elektroresektion und die mono- oder bipolare Koagulation (57).

Im Rahmen der Laparoskopie sollten alle sichtbaren Manifestationen der Endometriose (oberflächliche/tiefe Herde, Zysten und Knoten) durch Resektion/Exzision entfernt, Verwachsungen im Becken gelöst und die anatomischen Verhältnisse weitgehend wieder hergestellt werden.

Durch die laparoskopische Entfernung der sichtbaren Endometrioseläsionen wird bei einem Großteil der Patientinnen das Hauptsymptom – der Schmerz – und damit die Lebensqualität signifikant verbessert, wie verschiedene Studien belegten (1, 96, 205).

Gelegentlich können durch gezielte Zerstörung sensibler Nerven chronische, medikamentös unstillbare Schmerzen gelindert werden (LUNA = Laparoscopic Uterine Nerve Ablatio und PSNA = Presacrale Nerve Ablatio) (204, 205). Die Ergebnisse sind jedoch nicht zufriedenstellend (96).

Als letzte Maßnahme in der operativen Behandlung von endometriosebedingten Schmerzen steht - bei entsprechendem Alter der Frau und definitiv beendeter Familienplanung - die Hysterektomie, eventuell unter Mitnahme der Adnexe (57, 95).

1.1.8.2.2 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie kann im Hinblick auf die Schmerzsymptomatik gleiche Ergebnisse wie eine Operation erzielen (96, 157, 158). Längerfristig und auch im Hinblick auf die Fertilität ist sie auf Grund der tumorbiologischen Eigenschaften der Endometriose meist nicht ausreichend (57, 157, 158).

Auf Grund der Erkenntnis, dass Entwicklung und Fortbestand einer Endometriose nur unter dem Einfluss von Östrogen stattfindet, ist die Senkung des Östrogenspiegels grundlegendes Prinzip aller eingesetzten Substanzen, auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga (GnRH-Analoga)

GnRH-Analoga sind zur Zeit die effektivste und am häufigsten angewendete medikamentöse Therapie der Endometriose (57). Häufig verwendete Präparate sind Enantone[®], Trenantone[®] oder Zoladex[®]. Ihre Wirksamkeit wurde in mehreren Studien nachgewiesen (42, 49, 80, 191). Der Wirkmechanismus ist folgender: Durch die andauernde Einwirkung von GnRH-Analoga wird die Anzahl der GnRH-Rezeptoren in der Hypophyse herunterreguliert, was eine verminderte Sekretion von FSH und LH zur Folge hat. Dadurch wiederum stellen die Ovarien ihre Funktion ein und produzieren kein Östrogen mehr. Durch den fehlenden Östrogeneinfluss werden das Endometrium

und die Endometrioseherde atrophisch. Es kommt zur Amenorrhoe und zu einer Regression der Endometrioseläsionen (158). Daneben scheint es möglicherweise noch andere Wirkungsmechanismen zu geben – so konnte zum Beispiel ein Effekt auf Plasminogenaktivatoren und Matrix-Metalloproteinasen in der Peritonealflüssigkeit nachgewiesen werden (190).

Die Frau wird somit künstlich in die Postmenopause versetzt, wodurch die Hauptnebenwirkungen der GnRH-Analoga-Therapie erklärt werden: Hitzewallungen, Zwischenblutungen, Haut- und Schleimhauttrockenheit mit Elastizitätsverlust, Libidoverlust, Schlafstörungen, Müdigkeit, Kopfschmerzen und Depressionen (158). Eine schwerwiegendere unerwünschte Wirkung ist bei längerer Therapiedauer das steigende Osteoporoserisiko und die tatsächlich abnehmende Knochendichte. Als Gegenmaßnahme wird hier ein sogenanntes „add-back“ empfohlen: Der Patientin werden Östrogene in einer Dosis zugeführt, die protektiv für den Knochen wirkt, aber noch nicht stimulierend auf die Endometriose, da diese höhere Konzentrationen benötigt als der Knochen (19). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass das „add-back“ nicht die Wirkungen der GnRH-Analoga vermindert, sondern sich außerdem positiv auf die anderen klimakterischen Nebenwirkungen auswirkt (79, 99, 125, 141, 203). Dagegen ergab eine andere Vergleichsstudie zwischen GnRH-Analoga-Therapie allein und einer Kombination von GnRH-Analoga plus 1 mg Estradiol täglich als „add-back“, dass die Wirksamkeit der GnRH-Analoga in Bezug auf die Schmerzausschaltung eingeschränkt wird (86).

Gestagene

Gestagene haben bei entsprechender Dosierung eine antigonadotrope Wirkung und hemmen damit die Östrogenproduktion in den Ovarien, wodurch es zur Atrophie des Endometriums kommt. Daneben wurden andere mögliche Wirkmechanismen beschrieben: Gestagene bewirken eine Eindämmung der häufig vorliegenden Begleitperitonitis und eine Verminderung von Anzahl und Aktivität der Makrophagen im Douglassekret (75), sowie über eine Hemmung von Matrix-Metalloproteinasen eine verminderte Implantations- und Ausbreitungsfähigkeit von ektopem Endometrium (31).

Gestagene werden als Monotherapie ohne Einnahmepause verabreicht, können allerdings teilweise erhebliche Nebenwirkungen wie z.B. Blutungsstörungen, Mastodynie, gastrointestinale Beschwerden, Gewichtszunahme, Kopfschmerzen,

Stimmungsschwankungen, Libidoveränderungen, Androgenisierung, Fettstoffwechselstörungen, Insulinresistenz und Leberschädigung verursachen (57, 187). Auf Grund dieser Nebenwirkungen und den hohen Rezidivraten sind die Gestagene in den letzten zehn Jahren stark von den GnRH-Analoga verdrängt worden. Nachdem Langzeitstudien aber zeigten, dass auch die nebenwirkungsreichen GnRH-Analoga eine hohe Rezidivneigung aufweisen (225) und Gestagene eine sowohl mit den GnRH-Analoga (168) als auch mit Danazol (168, 207) vergleichbare Wirksamkeit in Bezug auf den Schmerz haben, kommt den Gestagenen wieder neue Bedeutung in der langfristigen Endometrioseetherapie zu (187, 222).

Kombinierte orale Kontrazeptiva („Pille“)

Die mit oralen Kontrazeptiva zugeführten Steroide (Gestagen + Ethinylestradiol) bewirken eine „Pseudoschwangerschaft“. Sie hemmen über eine negative Rückkopplung die Freisetzung von FSH und LH aus der Hypophyse und vermindern dadurch die Östrogenproduktion in den Ovarien. Orale Kontrazeptiva bergen allerdings auf Grund des zugeführten synthetischen Östrogens die Gefahr in sich, dass die Endometriose weiter stimuliert wird. Deshalb sollten ausschließlich Präparate mit hohem Gestagen- und niedrigem Östrogenanteil (Ethinylestradiol: 20-30µg, z.B. Valette®) verordnet werden. Der Vorteil der Pille ist, dass Nebenwirkungen, die durch totalen Östrogenentzug entstehen (z.B. Knochendichteminderung), nicht auftreten. Evidente Nebenwirkung ist jedoch eine erhöhte Thrombosegefahr. Allerdings kann die Pille bei guter Verträglichkeit und fehlenden Risikofaktoren (wie Rauchen oder Übergewicht) als Langzeittherapie mit einem monophasischen Präparat ohne Einnahmepause gegeben werden (57, 221). Vergleichsstudien mit GnRH-Agonisten ergaben, dass die oralen Kontrazeptiva bezüglich der Dyspareunie eine nahezu gleiche und in der Behandlung unspezifischer Unterbauchschmerzen eine den GnRH-Analoga gleichwertige Wirkung zeigten (220).

Danazol

Danazol (Winobanin®) ist ein Androgenderivat und senkt vor allem die hypophysäre LH-Sekretion, wodurch die Ovulationsauslösung in der Zyklusmitte unterbleibt und die Patientin in einen permanent anovulatorischen Zustand versetzt wird (70, 158). Daneben hat Danazol auch direkten Einfluss auf das hypothalamisch-hypophysäre System sowie auf die Steroidgenese und den Steroidmetabolismus (17, 158). Der

Testosterongehalt im Serum steigt an (65), wodurch die Nebenwirkungen erklärt werden: verstärkter Haarwuchs (Hirsutismus), Seborrhoe, Akne, Fettstoffwechselstörungen, irreversible Stimmvertiefung, Stimmungsschwankungen und seltener Leberschäden und arterielle Thrombosen (6, 18, 57, 158). Die Dosierungen liegen bei 400 – 800 mg pro Tag über 6 bis 9 Monate (36, 57, 158), wobei in einer Studie eine sehr viel niedrigere Dosierung (50 mg pro Tag) ebenfalls eine wirksame Schmerzbehandlung mit dabei wesentlich tolerableren Nebenwirkungen zeigte (223). Studien, die Danazol mit GnRH-Analoga verglichen, konnten keine Unterschiede zwischen den beiden Substanzen bezüglich der Wirksamkeit auf die Schmerzen belegen (42, 178, 191).

Analgetika

Eine symptomatische Schmerzbehandlung kann mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (z.B. Diclofenac, Ibuprofen, Rofecoxib oder Celecoxib) oder mit schwachen Opioiden (z.B. Tilidin oder Tramadol) erfolgen. Beide Substanzklassen können bei nicht ausreichender Einzelwirkung auch kombiniert gegeben werden.

Zusätzlich kann die Verschreibung eines trizyklischen Antidepressivums (z.B. Imipramin, Amitryptilin oder Desipramin) sinnvoll sein – einerseits zur Unterstützung der Schmerztherapie, andererseits zur Stimmungsaufhellung und Anxiolyse (57).

1.1.8.2.3 Neue Therapieansätze

Es gibt einige neue Therapieansätze, die im Folgenden dargestellt werden und zum Teil bereits Gegenstand klinischer Studien sind:

Antigestagene - RU 486 (Mifepristone)

RU 486 ist ein Anti-Progesteron und Anti-Glukokortikoid, das den Eisprung unterdrückt und das Endometrium so verändert, dass eine Nidation verhindert wird. In der Endometrioseetherapie werden täglich 50 – 100 mg eingenommen. Bisher konnte noch keine Studie eine Regression von Endometrioseherden unter Therapie mit RU 486 belegen, allerdings zeigte sich eine Schmerzlinderung (98, 116, 158, 168).

GnRH-Antagonisten

GnRH-Antagonisten bewirken ähnlich den GnRH-Analoga eine Downregulation der GnRH-Rezeptoren in der Hypophyse und supprimieren damit die Östrogenproduktion in den Ovarien. Im Tiermodell zeigten die Substanzen bereits eine Wirksamkeit gegen

Endometriose (88). Im Vergleich mit den GnRH-Analoga scheint die Wirkung schneller und stärker einzutreten (158).

Selektive Aromatasehemmer

Stromazellen im Endometriosegewebe exprimieren im Gegensatz zu eutopem Endometrium das Enzym Aromatase, das frei zirkulierende C19-Steroide in Östrogen umwandeln kann. Es kommt zu einer lokalen Östrogenproduktion, die zu erhöhten Östrogenspiegeln führt und damit das Fortschreiten einer Endometriose fördert (33, 34, 35, 54, 55, 56, 62). Durch den Einsatz von Aromatasehemmern könnte dieser Vorgang gebremst werden.

Selektive Cyclooxygenase-2-Hemmer

Die Cyclooxygenase-2 (COX-2) wird unter Östrogeneinfluss vermehrt gebildet und fördert ihrerseits über Prostaglandin E₂ die Stimulation der Aromatase, die wiederum zu erhöhten Östrogenspiegeln führt (siehe oben). Die COX-2 ist damit ein mögliches Ziel neuer Behandlungsstrategien mit spezifischen COX-2-Hemmern (20).

Selektive Oxytocinrezeptorblocker

Die den Endometrioseherden anliegenden glatten Muskelzellen exprimieren Oxytocinrezeptoren in erhöhter Konzentration, so dass eine Hemmung mit selektiven Rezeptorblockern ein erfolgversprechender Ansatz sein könnte (57, 131).

1.1.9 Endometriose und Infertilität

Bei Frauen, die wegen ungewollter Kinderlosigkeit in ärztlicher Behandlung sind, findet sich die Diagnose Endometriose erheblich häufiger (25-40%) als bei Frauen ohne Fertilitätsproblem (2-5 %) (116). Dabei korreliert die Unfruchtbarkeit nur bedingt mit der rASRM-Stadieneinteilung (116) und hat unterschiedliche Ursachen.

In hohen Krankheitsstadien liegt oft ein adhäsionsbedingter Verschluss der Tuben vor (116, 170). In mildereren Stadien ist die Fertilität häufig eingeschränkt, ohne dass die Ursache abschliessend geklärt ist. Es gibt Hinweise auf einen gestörten Spermatransport auf Grund einer Dysperistaltik des Uterus (120), auf eine Sekretion fertilitätshemmender Faktoren durch die Endometrioseherde in die Bauchhöhle (116) und auf Autoantikörper in der Peritonealflüssigkeit, die gegen Endometriumantigene gerichtet sind (111).

Über die Wirksamkeit medikamentöser und operativer Therapien auf die Infertilität machen die bisherigen Untersuchungen sehr widersprüchliche Aussagen (96, 116, 188, 214) bzw. ist die wissenschaftliche Erfassung von Fertilität schwierig und uneinheitlich, so dass die einzelnen, oft nicht randomisierten Studien nur sehr schlecht vergleichbar sind (155).

1.1.9.1 Medikamentöse Therapie

In einer Meta-Analyse mehrerer Studien, die die Effektivität der Infertilitätsbehandlung bei Endometriose mit Danazol bzw. GnRH-Analoga untersucht haben, wurde gezeigt, dass keines der beiden Medikamente eine signifikante Besserung der Infertilität bewirkt und somit die Inkaufnahme von Nebenwirkungen im Rahmen eines Therapieversuchs nicht gerechtfertigt ist (83). Zudem stellt die unter der Therapie bestehende Ovulationshemmung einen Zeitverlust für die Frau dar (83, 157, 170).

1.1.9.2 Operative Therapie

Im rASRM-Stadium III und IV sind oft Verwachsungen und Adhäsionen Ursache der Infertilität und so teilweise operativ behandelbar. In den Stadien I und II ist die Situation nicht ganz so eindeutig.

In einer Meta-Analyse von zwei Studien (126, 161), die die Verbesserung der Schwangerschaftsraten nach diagnostischer und therapeutischer Laparoskopie vergleichen, ergibt sich ein Vorteil der operativen gegenüber der diagnostischen Laparoskopie (157).

Auch der Aktivitätsgrad der Endometrioseläsionen scheint eine Rolle zu spielen, da bei Frauen mit aktiver Endometriose durch eine 3-Stufen-Therapie (Laparoskopie + GnRH-Analoga + Re-Laparoskopie) eine deutlichere Verbesserung der Fertilität beobachtet wurde, während Frauen mit inaktiver Erkrankung überhaupt nicht von der Behandlung profitierten (188).

1.1.9.3 Assistierte Reproduktion

Eine Ovulationsstimulation durch FSH in Kombination mit intrauteriner Insemination (IUI) kann die Schwangerschaftsraten bei Frauen mit milder Endometriose erhöhen (96, 211).

Die In-vitro-Fertilisation (IVF) verbessert die Fertilität signifikant, vor allem wenn die Ursache der Unfruchtbarkeit ein Verschluss der Tuben war (96, 196). Das bedeutet, dass vor allem Frauen im rASRM-Stadium III und IV von einer IVF profitieren (101,

157, 160). Der Vorteil für Frauen im Stadium I und II konnte nicht nachgewiesen werden (157). Dem gegenüber zeigten mehrere Studien keinen Zusammenhang zwischen dem rASRM-Stadium und der Erfolgsrate einer IVF (50, 159, 170). Eine Vorbehandlung mit GnRH-Analoga und anschließender IVF zeigte eine Steigerung der Erfolgsrate bei Frauen mit schwerer Endometriose (rASRM IV) (48, 84).

Ein Gametentransfer (GIFT) kann bei Frauen in frühen Endometriosestadien die Schwangerschaftsrate erhöhen, wogegen Frauen in späteren Stadien kaum von einer GIFT-Therapie profitieren (57).

1.2 Familie der Wachstumsfaktorrezeptoren

Die EGFR (epidermal growth factor receptor)-Familie besteht derzeit aus vier Mitgliedern: HER (human epidermal growth factor receptor) -1, -2, -3 und HER-4, die wegen der 97 %-igen Übereinstimmung in der Aminosäurezusammensetzung mit dem Onkogen erbB oft auch als erbB-1, -2, -3 und -4 bezeichnet werden (169).

1.2.1 Biologische Funktionen

Die über Wachstumsfaktoren und ihre Rezeptoren vermittelten biologischen Effekte sind äußerst vielfältig und reichen von Wachstum über Differenzierung und Wanderung von Zellen bis zur Apoptoseregulation (227, 234). Dabei gibt es nicht jeweils eine direkte lineare Verbindung zwischen einem Liganden und einer bestimmten von ihm ausgelösten Wirkung. Der Effekt hängt in jeder Situation von den Umgebungsfaktoren, in denen die Zelle sich befindet, ab: zum Beispiel die Zelldichte, der Einfluss anderer Zytokine, die Zusammensetzung der umgebenden Matrix und die Interaktion zwischen den verschiedenen EGF-Rezeptoren (5, 140, 227, 234). Für das Eintreten eines biologischen Effekts ist außerdem eine kontinuierliche Einwirkung von Wachstumsfaktoren auf die Rezeptoren über eine gewisse Zeitspanne notwendig (227).

Die physiologische Bedeutung von HER-1 bei der Reifung von Epithelgewebe, zum Beispiel im Rahmen der fetalen Augen- und Zahnentwicklung, wurde beschrieben (25, 137, 192, 209, 227). Später spielt HER-1 in der Regeneration von Leberzellen und urogenitalen Epithelien (227) und in der Ausreifung der Brustdrüsenepithelien während der Schwangerschaft eine wichtige Rolle (228). Die Funktionen der anderen Mitglieder der EGFR-Familie sind bis heute noch nicht im gleichen Ausmaß wie HER-1 untersucht worden - aber auch sie scheinen an Wachstum, Entwicklung und Reifung

von Geweben beteiligt zu sein (37). HER-3 ist an der Entwicklung des Brustdrüsen-
gewebes beteiligt (39) und bewirkt in Partnerschaft mit HER-2 in der Embryonalzeit
den Aufbau der Verbindungen zwischen neuronalen und mesenchymalen Strukturen
(43). HER-4 spielt eine Rolle in der Reifung des Endometriums (198) und in der
Entwicklung von Herz (67) und Nervensystem (67, 68). Auch im erwachsenen Gehirn
werden HER-3 und HER-4 wichtige Funktionen zugesprochen (68, 201). HER-2
scheint vor allem als Partner anderer Mitglieder der EGFR-Familie zu dienen: HER-2
enthaltende Heterodimere haben eine längere und stärkere Wirkung als Kombi-
nationen mit anderen Partnern aus der EGF-Rezeptor-Familie (93, 115, 212). Tabelle
2 gibt einen Überblick über die Funktionen der einzelnen Rezeptoren und ihre
Liganden.

Rezeptor	Liganden	Funktion
HER-1	EGF, Amphiregulin, TGF- α , Betacellulin, HB-EGF, Epiregulin	Anregung zu Mitose und Apoptose, Zellwanderung, Differenzierung und Entdifferenzierung \rightarrow Reifung und Reperatur von Epithelien, Gefäßen und Organen (227)
HER-2	bisher kein spezifischer Ligand bekannt	onkogene Wirkung (72), Signalverstärkung anderer EGFR durch Dimerbildung (212, 234)
HER-3	Neuregulin, Heregulin	onkogene Wirkung in Kombination mit HER-2 (173, 174) Funktion im erwachsenen Gehirn (68, 199, 201)
HER-4	Neuregulin, Heregulin, Betacellulin, HB-EGF, Epiregulin	Bedeutung in der Entwicklung von Herz (67) und Nervensystem (67, 68, 199, 201) Funktion im erwachsenen Gehirn (68, 199, 201)

Tabelle 2: Bisher bekannte Liganden und Funktionen der einzelnen Mitglieder der EGFR-Familie.

1.2.2 Expression in verschiedenen Geweben

HER-1 findet man mit wenigen Ausnahmen in allen Epithel- und Stromazellen (227) in einer Dichte von 20.000 – 50.000 Rezeptoren pro Zelle. HER-2 findet sich ebenfalls in vielen Körperzellen, ist aber vor allem wegen seiner Eigenschaft als Onkogen bekannt, durch die es im Rahmen der Krebsbehandlung schon Ziel von medikamentösen Hemmstoffen (Herceptin®) geworden ist (21). HER-3 und HER-4 sind zum Teil ähnlich verteilt wie HER-1, allerdings in einer geringeren Dichte. Eine Ausnahme davon scheint das Nervensystem zu sein, das in der fetalen Entwicklung eine hohe HER-4-Expression aufweist und beim Erwachsenen später stark HER-3 und HER-4 exprimiert (67, 68, 199, 201).

1.2.3 Struktur der Rezeptoren

Mit Ausnahme von HER-3, dem die Tyrosinkinase fehlt, sind alle vier EGF-Rezeptoren transmembranäre Rezeptoren mit intrinsischer Tyrosinkinase-Aktivität (RTK). Im Gegensatz zu den meisten RTKs ist HER-1 auf einem einzelnen Exon eines Chromosoms (7p11-13) codiert und existiert daher nur in einer einzelnen Isoform (227). Vielleicht war HER-1 deshalb der erste Zellmembranrezeptor, der 1984 von Ullrich und Kollegen mit molekulargenetischen Methoden untersucht und beschrieben wurde (213, 227). Die EGF-Rezeptoren gelten als klassische Typ-I-Tyrosinkinase-Membranrezeptoren mit einer extrazellulären ligandenbindenden Domäne, einem hydrophoben transmembranären Abschnitt und einem intrazellulären Teil, der die Tyrosinkinase und ein Carboxy-Ende mit mehreren Autophosphorylierungsstellen enthält. Hier befinden sich ebenfalls die Kontaktstellen für diverse Signaltransduktionssysteme (227, 234). Ein schematisches Modell des EGF-Rezeptors zeigt Abbildung 2. Neben der Lokalisation in der Zellmembran findet man HER-1 und HER-4 unter bestimmten Bedingungen auch im Kernplasma, wobei die Translokationsmechanismen bis heute nicht geklärt sind (198, 200, 226). In Ruhe liegt ein Großteil der Rezeptoren (40-60%) in speziellen Mikrodomänen der Zellmembran, sogenannten Caveolae, vor. Sie zeichnen sich durch einen hohen Gehalt an Gangliosiden, Sphingomyelin, Cholesterol und das Protein Caveolin aus (38).

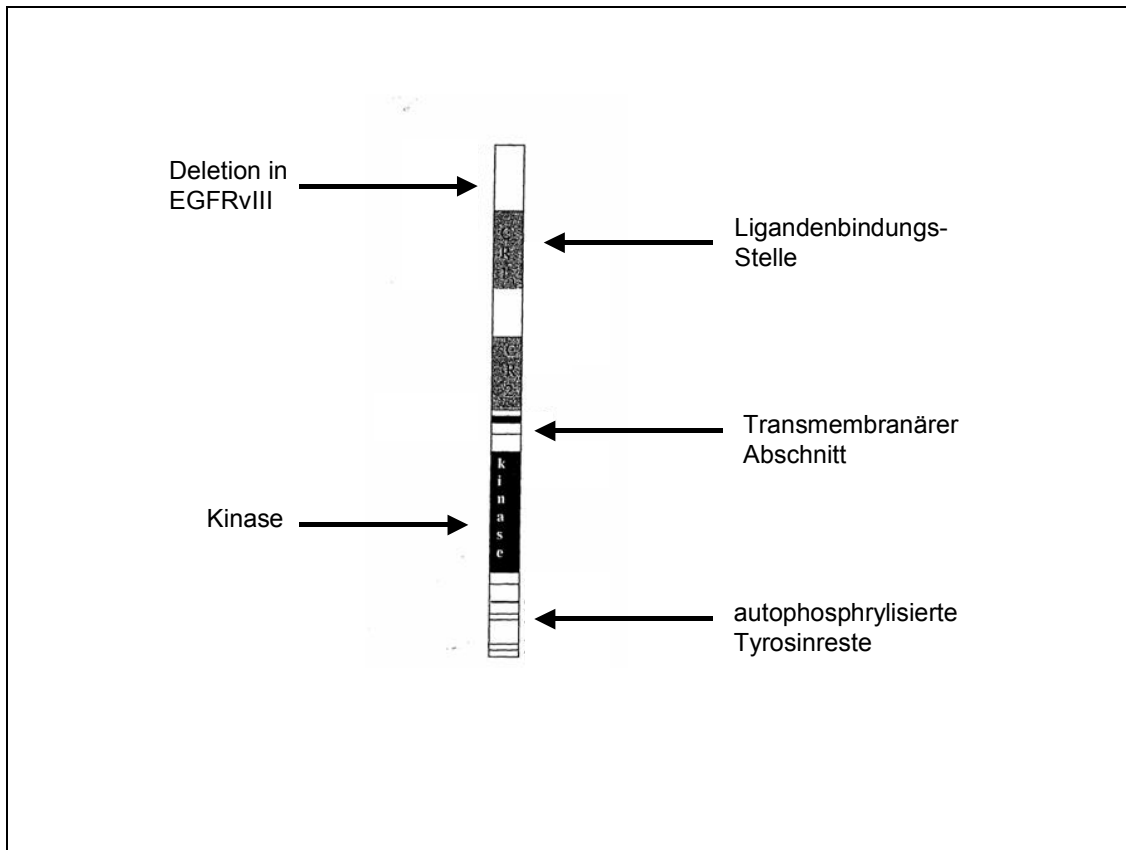


Abbildung 2: Struktur des EGF-Rezeptors

1.2.4 Aktivierung und Signalweitergabe

Die Rezeptoren werden durch die Bindung eines Liganden aktiviert. Man hat bereits viele Liganden identifiziert, allerdings ist zu vermuten, dass noch lange nicht alle bekannt sind. Bei den Liganden kann man eine grobe Unterscheidung treffen zwischen denen, die nur an HER-1 binden (EGF, Amphiregulin und TGF- α), denen, die an HER-1 und HER-4 binden (Betacellulin, HB-EGF und Epiregulin) und schließlich die für HER-3 und HER-4 spezifischen Liganden (Neureguline und Heregulin) (175). Für HER-2 konnte bis heute kein spezifisch bindender Faktor beschrieben werden (72). Die meisten Liganden liegen als glykosylierte transmembranäre Präkursoren vor, aus denen durch gezielte Proteolyse wirksame Wachstumsfaktoren werden, die sich anschließend an die Rezeptoren binden (169).

Durch die Ligandenbindung an die Rezeptoren wird zunächst die Bildung von Heterodimeren induziert. Dabei gibt es nur einige Paarungsmöglichkeiten: HER-1 kann sich mit HER-2 und HER-3, aber nicht mit HER-4 verbinden. HER-4 kann dafür mit HER-2 interagieren. Generell ist HER-2 der bevorzugte Bindungspartner für die übrigen drei Mitglieder der HER-Familie. Heterodimere mit HER-2 als einem der Partner haben zudem die stärksten biologischen Effekte (93, 115, 169, 212).

Durch die Bildung der verschiedenen Rezeptorpaare wird die resultierende Wirkung reguliert und moduliert – je nach Bindungspartner kann die durch ein- und denselben Liganden ausgelöste Zellreaktion völlig unterschiedlich ausfallen. Gleichzeitig mit der Dimerbildung wird die Tyrosinkinase aktiviert, wodurch es sowohl zu Autophosphorylierungen an den intrazellulären Bereichen der Rezeptoren als auch zur Phosphorylierung von Signaltransduktionsmolekülen im Zytoplasma kommt. Dabei ist interessant, dass HER-3 als einziger in der HER-Familie keine eigene Tyrosinkinaseaktivität besitzt und deshalb auf die Phosphorylierung durch seinen Dimerpartner angewiesen ist (169).

Im aktivierten Zustand wandern die Rezeptoren aus den Caveolae aus und werden zum Teil über sogenannte „clathrin-coated-pits“ in das Zellinnere aufgenommen, zum Teil verbleiben sie aber auch an der Zelloberfläche (169). Das Schicksal der endozytierten Rezeptoren entscheidet sich im Endosomen, wo entweder durch Trennung vom Liganden die Rückkehr zur Zellmembran ermöglicht oder der komplette Rezeptor-Liganden-Komplex lysosomal verdaut wird. Welcher Weg eingeschlagen wird, hängt zum einen von der Art des Liganden, zum anderen vom Aufbau des Rezeptors selbst ab: HER-3 zum Beispiel bewirkt durch die Struktur seiner c-terminalen Domäne sein Recycling, während HER-1 seine lysosomale Zerstörung determiniert. Abbildung 3 gibt einen Überblick über die Vorgänge in der Zelle zwischen Aktivierung des EGF-Rezeptors und seinem Abbau bzw. Recycling.

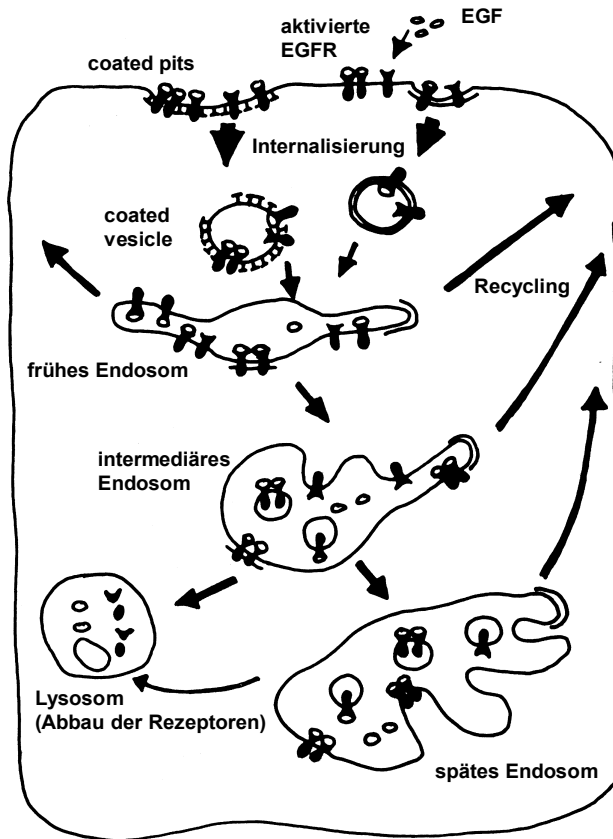


Abbildung 3: Schematische Darstellung von Rezeptoraktivierung, Dimerbildung, Internalisierung und Verdauung bzw. Recycling.

Sowohl internalisierte als auch an der Zelloberfläche verbliebene Rezeptoren sind aktiv und zur Signalweitergabe fähig. Dies geschieht zum einen durch Aktivierung von Enzymen wie zum Beispiel die Phospholipase C- γ , die durch Spaltung von Phosphatidylinositol-Bisphosphat die „second messenger“ Inositoltrisphosphat und Diacylglycerin erzeugt, die wiederum durch Modulation des intrazellulären Calciumhaushalts eine Signalweiterleitung bewirken. Zum anderen existiert eine Vielzahl an sogenannten Adaptorproteinen (z.B. Shc, Grb2, Crk oder Dok-R), die an die phosphorylierten Tyrosinreste andocken und selbst wiederum Kontaktstellen für viele andere modulierende Proteine sind, wodurch das Spektrum der möglichen Signaltransduktionswege bedeutend erweitert wird (169). Um nur einige Beispiele von durch die HER-Familie aktivierten Proteinen und ihre vermittelten Effekte zu nennen: MAP-Kinasen, insbesondere die extrazellulär regulierten Kinasen (Erk) -1 und -2, die Auswirkungen auf die Proliferation haben, Proteinkinase B, die vor allem die Apoptose beeinflusst, die STAT-Familie, die die Gentranskription reguliert und Proteinkinase C, die die Zellzyklusgeschwindigkeit verändert (227, 234).

Insgesamt gibt es eine unüberschaubare Menge an Signaltransduktionswegen, die zum großen Teil auch untereinander verknüpft sind und sich durch diese Netzwerkstruktur gegenseitig beeinflussen und regulieren können, so dass ein auf die Zelle einwirkendes Signal niemals einen definierten singulären Signaltransduktionsweg in Gang setzt, sondern immer im Kontext mit anderen Einflüssen moduliert wird.

1.2.5 Assoziation mit Tumorerkrankungen

Endometriose ist keine klassische Tumorerkrankung, aber trotzdem haben Endometriosezellen in einigen Punkten ähnliche Eigenschaften wie Tumorzellen. Deshalb ist die Rolle, die Wachstumsfaktorrezeptoren in Krebserkrankungen spielen, durchaus auch für das Verständnis und die Therapie der Endometriose von Bedeutung. Zudem wurden maligne Transformationen von Endometriose in Adenokarzinome und -sarkome beschrieben (89, 181).

Für alle vier EGF-Rezeptoren wurden Assoziationen mit Tumorerkrankungen beschrieben (15, 61, 92, 149, 165, 173, 198, 199, 200, 232). Am besten untersucht ist jedoch bis heute die Überexpression von HER-2 in Brustkrebszellen (108, 194, 216), die man bereits mit dem Rezeptorblocker Herceptin[®] therapeutisch ausnutzt (21). Auch HER-3 scheint als Dimerpartner von HER-2 und Kontaktstelle für den Liganden Heregulin eine wichtige Rolle in der Pathogenese von Brustkrebs zu spielen (123, 173).

Neben dem Mammakarzinom wurden auch in vielen anderen Tumoren der Verdauungsorgane, der Lungen und des weiblichen Genitaltrakts Überexpressionen, zum Teil aber auch ein Expressionsverlust von HER-1, -2, -3 und HER-4 im Vergleich mit dem jeweiligen gesunden Gewebe beschrieben (169, 198, 199).

Die Überexpression von Wachstumsfaktorrezeptoren ist oft assoziiert mit verminderter Apoptoserate, verstärkter Proliferation, Neoangiogenese und erhöhter Tumorzellbeweglichkeit (12).

Die Mechanismen, mit denen die Rezeptoren die Tumorentwicklung begünstigen, sind wiederum äußerst vielfältig und noch nicht letztendlich geklärt: Bei einigen Tumoren liegt eine Mutation des Rezeptors vor - zum Beispiel entsteht durch eine Deletion von 801 Basenpaaren aus dem Genom von EGFR die onkogene Form EGFRvIII (vergleiche Abbildung 2), bei der die Tyrosinkinase daueraktiviert ist und damit fortlaufend und ligandenunabhängig die Zellproliferation stimuliert (85, 169). Auch in

Glioblastomen (58), nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (66), Brustkrebs (229) und Eierstockkrebs (142) wurden EGF-Rezeptoren mit genetischen Deletionen nachgewiesen.

Somit sind die EGF-Rezeptoren ein vielversprechendes Ziel in der zukünftigen Krebstherapie, da ihre Überexpression neben den oben genannten Effekten oft auch mit einer Resistenz gegenüber einer zytotoxischen und/oder radiologischen Therapie verbunden ist.

Von besonderem Interesse für die zukünftige Endometriose-therapie sind natürlich die Beobachtungen, die in ähnlichem Gewebe, also Endometrium und malignen Endometriuserkrankungen gewonnen wurden, worauf im nächsten Kapitel näher eingegangen wird.

1.3. Stand der Forschung

1.3.1 Wachstumsfaktoren in Endometrium, Tumoren des Endometriums und Endometriose

Die meisten Studien über die Expression von Wachstumsfaktorrezeptoren in endometrialem Gewebe beschränken sich auf die Untersuchung von HER-1 und HER-2, weshalb noch keine Vergleichsstudie zur immunhistochemischen Anfärbung von HER-3 und HER-4 in Endometriose existiert. Die einzige Arbeit überhaupt, die sich mit der HER-3- und HER-4-Expression in endometrialem Gewebe befasst, stammt von Srinivasan et al. (198): Sie haben die Expressionen von HER-3 und HER-4 in gesundem Endometrium (n = 43) und in endometrialen Adenokarzinomen (n = 41) immunhistochemisch untersucht und miteinander verglichen. Dabei kamen sie zu dem Ergebnis, dass das gesunde Endometrium HER-3 in allen Zyklusphasen schwach exprimiert, die HER-4-Expression dagegen in der sekretorischen Phase eine erhebliche Steigerung erfährt. Die Adenokarzinome allerdings zeigten zyklusunabhängig eine Überexpression von HER-3 und HER-4, was auf eine das Tumorwachstum fördernde Dysregulation der Rezeptorexpression hinweist.

Konopka et al. (105) untersuchten die HER-1-Expression im Endometrium (n=46) und in Adenomyosen (n = 37), sowie ihre Veränderung während des Zyklus: HER-1 wurde im proliferativen Endometrium mehr als doppelt so hoch exprimiert als im sekretorischen Endometrium. Die Adenomyosen zeigten dagegen keine Schwankungen durch den gesamten Zyklus.

Simms et al. (193) verpflanzten Endometriumgewebe in Ratten und induzierten in ihnen so eine Endometriose. Nach 4 - 6 Wochen untersuchten sie die HER-1-Expression in den Herden. Neben der Expression in endometrialen Zellen konnten sie den Rezeptor auch in benachbarten glatten myometralen Muskelzellen, Arteriolen und Endothelzellen anfärben. Außerdem wiesen sie die lokale Sekretion von EGF nach, woraus sie schlossen, dass eine auto- bzw. parakrine Stimulation durch die endometrialen Zellen vorliegen könnte.

Die Expression von HER-1 in menschlicher Endometriose wurde bereits in 6 Arbeiten untersucht: Prentice et al. (166) verglichen immunhistochemisch die Expression von HER-1 in Endometrium und Endometrioseherden von 27 Endometriosepatientinnen mit dem Endometrium von 25 gesunden Frauen. Nur 50 % der Endometrioseläsionen zeigten eine HER-1-Expression. Dabei konnten keine unterschiedlichen Expressionsstärken zwischen gesundem Endometrium und Endometrioseläsionen festgestellt werden.

Di Lieto et al. (47) und Melega et al. (132) verglichen die Expression von HER-1 in Endometrium und Endometrioseläsionen von 36 bzw. 41 Endometriosepatientinnen vor und nach der Therapie mit einem GnRH-Analogum (Goserelin[®]) bzw. Danazol (Buserelin[®]). Di Lieto et al. stellten fest, dass die Behandlung mit dem GnRH-Analogum zu einer dramatischen Abnahme der HER-1-Expression sowohl im Endometrium als auch in den Endometrioseläsionen führte. Melega et al. beobachteten ein ähnliches Ergebnis nach der Behandlung mit Danazol. Dabei konnten sie ebenfalls nachweisen, dass 20% der Patientinnen nach 6-monatiger Therapie keine Östrogenrezeptoren mehr exprimierten – wogegen die HER-1-Expression zwar abgenommen hatte, aber nach ihrer Interpretation eine entscheidende Rolle in der Erhaltung der Endometriose spielt.

Huang et al. (81) wandten bei der Untersuchung der HER-1-Expression in eutopem Endometrium im Vergleich mit Endometriosegewebe neben der Immunhistochemie noch ein „ribonuclease protection assay“ zur Bestimmung der HER-1-mRNA an. Dabei erhielten sie zum Teil widersprüchliche Ergebnisse: Immunhistochemisch konnten sie keine Färbeunterschiede feststellen, dagegen enthielt Endometriosegewebe signifikant weniger HER-1-mRNA als Endometrium.

Bergquist et al. (24) untersuchten die Expressionen von HER-1 und HER-2 (neben einigen anderen Onkoproteinen) in Endometrium und Endometrioseläsionen von 12 Frauen. Sie konnten bei insgesamt nur sehr schwachen Anfärbungen keinen signifikanten Unterschied in der Expression zwischen Endometrium und Endometriose feststellen.

Nasu et al. (146) verglichen die HER-2-Expression in eutopem Endometrium (n = 8), Adenomyose (n = 8) und ovariellen Endometriosezysten (n = 6) mit dem Ergebnis, dass die meisten Endometriosesproben keine HER-2-Expression zeigten.

Schneider et al. (186) machten eine ähnliche Beobachtung: Sie untersuchten 16 Proben peritonealer Endometrioseläsionen auf verschiedene Onkogene und konnten keine Expression von HER-2 nachweisen.

1.3.2 Charakteristika immunhistochemischer Färbungen von HER-3 und HER-4

Alle Studien, die immunhistochemisch die Expression von HER-3 und/oder HER-4 untersuchten, beschrieben eine zytoplasmatische Expression der Rezeptoren. Zum Beispiel die Studien von Gilmour et al. (69), die HER-4 in ovariellen Karzinomzellen anfärbten und Rajkumar et al. (172), die die HER-3-Expression in Blasenkrebszellen untersuchten. Bei letztgenannter Studie lag teilweise zusätzlich eine Membrananfärbung vor, die als Indikator für eine HER-3-Überexpression interpretiert wurde. Die gleiche Interpretation nahmen Srinivasan et al. vor, die in der bereits oben beschriebenen Studie HER-3 und HER-4 in Endometrium und endometrialen Adenokarzinomen angefärbt hatten und dabei in den Karzinomzellen neben der zytoplasmatischen eine membranäre Expression von HER-3 und HER-4 beobachteten (198). Interessanterweise fanden sie in den auf HER-4 untersuchten Proben zudem eine Kernfärbung, die als Hinweis auf eine mögliche Kernlokalisierung von HER-4 interpretiert wurde (198). Auch in einer früheren Arbeit, in der sie verschiedene gesunde Gewebe und neun solide Tumortypen auf die Expression von HER-4 untersucht hatten, hatten sie teilweise eine nukleäre Immunreaktion von HER-4 nachweisen können (199).

Es ist also möglich, dass HER-4 zur nukleären Lokalisation befähigende Gensequenzen besitzt (198). Diese These wird unterstützt durch die Tatsache, dass alle Wachstumsfaktorrezeptoren auch im Kern lokalisierte Effekte wie Zellteilung und

Transkriptionsänderung bewirken können und bis heute noch nicht letztendlich geklärt wurde, wie sie die Signale von der Zellmembran bis in den Kern weiterleiten (226).