

Aus der Klinik für Gynäkologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

## DISSERTATION

Darminfiltration bei tief infiltrierender Endometriose:  
Korrelation von klinischem Befund, Endosonographie und  
intraoperativem Befund.

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Monika Zarzecka-Kosicka

Datum der Promotion: 04.03.2022

## **Inhaltsverzeichnis**

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	4
ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	5
TABELLENVERZEICHNIS .....	5
ZUSAMMENFASSUNG .....	6
1 EINLEITUNG.....	9
1.1 DEFINITION.....	9
1.2 EPIDEMIOLOGIE – HÄUFIGKEIT UND VORKOMMEN.....	9
1.3 ÄTIOLOGIE DER ENDOMETRIOSE.....	10
1.4 SYMPTOMATIK.....	11
1.5 EINTEILUNG UND KLASSIFIKATION.....	12
1.6 DIAGNOSTIK UND THERAPIE.....	17
1.6.1 Diagnostik .....	17
1.6.2 Therapie .....	18
1.6.3 Medikamentöse Therapie.....	18
1.6.4 Hormonelle Therapie .....	19
1.6.5 Operative Therapie.....	19
2 TIEF INFILTRIERENDE ENDOMETRIOSE (TIE): DARMENDOMETRIOSE .....	20
2.1 DEFINITION.....	20
2.2 LOKALISATION .....	20
2.3 SYMPTOME .....	21
2.4 KLINISCHE DIAGNOSE UND THERAPIE .....	22
3 ZIEL DER ARBEIT .....	26
4 MATERIAL UND METHODE.....	27
4.1 DATENERFASSUNG .....	27
4.2 ANAMNESEBOGEN UND BEFUNDE.....	27
4.3 STATISTISCHE AUSWERTUNG .....	31
5 ERGEBNISSE .....	34

5.1	ALTERSVERTEILUNG.....	34
5.2	BESCHWERDESYMPTOMATIK DER ENDOMETRIOSE.....	34
5.3	PALPATION .....	35
5.4	VAGINALE SONOGRAPHIE.....	35
5.5	ENDOSONOGRAPHIE UND SIGMOIDOSKOPIE.....	35
5.6	OPERATION, TIEF INFILTRIERENDE ENDOMETRIOSE MIT DARMBEFALL .....	36
5.7	HISTOLOGIE.....	36
5.8	POSTOPERATIVER VERLAUF .....	37
5.9	KORRELATION ZWISCHEN TASTBEFUND UND ENDOSONOGRAPHIE.....	38
6	DISKUSSION.....	43
	LITERATURVERZEICHNIS .....	49
	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG .....	62
	LEBENS LAUF .....	64
	DANKSAGUNG.....	68

## Abkürzungsverzeichnis

EFI	Endometriosis fertility index
rASRM-Klassifikation	Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis
TIE	Tief infiltrierende Endometriose
Ligg.	Ligamenta
TVS	Transvaginale Sonographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NPV	negativer prädiktiver Wert
PPV	positiver prädiktiver Wert

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Die Pathophysiologie der Endometriose und Adenomyose: tissue injury and repair .	11
Abb. 2	The revised American Society for Reproductive Medicine (rASRM) classification of endometriosis.....	14
Abb. 3	ENZIAN Klassifikation.....	15
Abb. 4	Verteilung der Darmendometriose. ....	21
Abb. 5	Endosonographische Darstellung der Rektumwand (5-Schichtung).....	23
Abb. 6	Rektumbeteiligung durch Endometriose in der Endosonographie.....	24
Abb. 7	Fragebogen .....	29
Abb. 8	Befallene Strukturen intraoperativ .....	37
Abb. 9	Receiver-Operating-Characteristic-Kurve des Tastbefundes.....	39
Abb. 10	Receiver-Operating-Characteristic-Kurve des Tastbefundes und Endosonographie..	41
Abb. 11	ROC-Kurve für 1. + 2. Schritt. ....	42

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Beschwerdesymptomatik bei Frauen mit Endometriose.....	34
Tab. 2	Die ENZIAN-Klassifikation von 82 Patientinnen mit histologisch gesicherter Darmendometriose. ....	36
Tab. 3	Korrelation zwischen Tastbefund und intraoperativem Befund .....	38
Tab. 4	Korrelation zwischen Endosonographie und intraoperativem Befund .....	40

## Zusammenfassung

Die Darmendometriose ist eine besondere Form der Endometriose. In ca. 3- 34% der Fälle wird eine Dickdarmbeteiligung beschrieben [81, 82].

In den letzten Jahren gab es große Fortschritte in Diagnostik und Verständnis der Darmendometriose, die eine eine gezieltere Diagnose und Therapie ermöglichen.

In diesem Zusammenhang soll die Bedeutung der Endosonographie in der Diagnostik der Endometriose untersucht werden.

Ausgewertet wurden die Daten, im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse, von 134 gynäkologischen Patientinnen im Zeitraum von 2013-2016 mit Endometriose und Symptomen der Darmbeteiligung, die eine endosonographische Untersuchung erhielten und im Endometriose-Zentrum der Charité behandelt wurden. Die Patientinnen mit positivem Endosonographiebefund und/oder klinischen Symptomen wurden im Rahmen weiterer Diagnostik nach einer standardisierten laparoskopischen Operationsmethode behandelt. Der histopathologische Befund diente als Referenzmethode.

Für die Durchführung der statistischen Berechnungen wurde IBM SPSS Statistics 24 verwendet.

Bei 134 Patientinnen wurde histologisch eine Endometriose bestätigt. In 61,2 % der Fälle ( $n = 82$ ) konnte eine Darminfiltration nachgewiesen werden. 43/52 (82,7 %) Frauen ohne Darmbeteiligung wurden palpatorisch korrekt als Fall ohne Darmbeteiligung erkannt, 9/52 Tastbefunden waren falsch positiv (17,3%). 66/82 der Frauen mit Darmbeteiligung wurden palpatorisch korrekt als Fall mit Darmbeteiligung erkannt (Sensitivität 80,5%). 66/75 Patienten mit positivem Tastbefund hatten auch operativ eine Darmbeteiligung (Spezifität 88%).

(Accuracy 109 von 134 = 81,3%)

42/52 (80,8 %) der Frauen wurden ohne Darmbeteiligung korrekt als Fall ohne Darmbeteiligung bei der Endosonographie erkannt, 10/52 waren falsch positiv (19,2%). 74/82 der Frauen mit Darmbeteiligung wurden korrekt als Fall mit Darmbeteiligung endosonographisch erkannt (Sensitivität 90,2%). Bei 74/84 Patientinnen mit positivem Endosonographiebefund einer Endometriose konnte diese intraoperativ bestätigt werden (Spezifität 88%).

(Accuracy 116 von 134 = 86,6%)

Die Darmbeteiligung bei Endometrioseverdacht lässt sich mit Hilfe der Endosonographie präoperativ mit hoher Genauigkeit erkennen. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen endosonographischem Befund und intraoperativem Befund, sowohl basierend auf dem

intraoperativen Situs als auch der histologischen Sicherung. Die Kombination aus Tastbefund und Endosonographie erhöht die Sensitivität.

## **Abstracts**

Intestinal endometriosis is a specific form of endometriosis. Colon endometriosis is described in approximately 3-34% of patients with endometriosis [81, 82].

Diagnostics and understanding of intestinal endometriosis have progressed greatly in recent years. They enable a more targeted diagnosis and therapy.

This dissertation examines the importance of endoscopic ultrasound in preoperative diagnostics. Does additional endoscopic ultrasound procedure provide an improvement in the prediction of intestinal involvement.

The data of 134 gynecological patients from the Charité Endometriosis Center from 2013-2016 was collected and analyzed retrospectively. All patients had intestinal related symptoms, thus an endoscopic ultrasound was performed. Almost all affected patients with positive endoscopic ultrasound findings and / or clinical symptoms were treated as part of further diagnostics using a standardized laparoscopic surgical method. The histopathological findings serve as the reference method.

The data collection took place in the period from 2013 to 2016.

Endometriosis was histologically confirmed in 134 patients. Intestinal infiltration was detected in 61.2% of the cases (n = 82).

43/52 (82.7%) women without intestinal involvement were confirmed as cases without intestinal involvement, 9/52 tactile findings were false positive (17.3%). 66/82 women with intestinal involvement examined by palpation were confirmed as cases with intestinal involvement (sensitivity 80.5%). 66/75 patients with positive palpation findings also had intestinal involvement (specificity 88%).

(Accuracy  $109/134 = 81.3\%$ )

42/52 (80.8%) women without intestinal involvement were correctly identified as cases without intestinal involvement after endoscopic ultrasound procedure, 10/52 were false positive (19.2%). 74/82 women with intestinal involvement were confirmed as cases with intestinal involvement

upon endosonography (sensitivity 90.2%). 74/84 patients had positive endosonography findings for endometriosis, which were confirmed intraoperatively (specificity 88%).

(Accuracy 116 of 134 = 86.6%)

Intestinal involvement in suspected endometriosis can be preoperatively detected with high accuracy using endosonography. There was a significant correlation between endosonographic findings and intraoperative findings, both based on the intraoperative situs and the histological confirmation. The combination of palpation findings and endoscopic ultrasound procedure increases the sensitivity.



# **1 Einleitung**

Endometriose ist eine weit verbreitete, gutartige Erkrankung von Frauen, die oft unentdeckt bleibt [1].

## **1.1 Definition**

Die Erkrankung ist als das Vorkommen endometriumartiger Zellverbände außerhalb des Cavum uteri definiert. Die Endometriose gehört zu den chronischen inflammatorischen Erkrankungen [1, 2, 3].

## **1.2 Epidemiologie – Häufigkeit und Vorkommen**

Die geschätzte Prävalenz der Endometriose liegt zwischen 5 bis 15 % weltweit [1, 2, 3, 4]. Jährlich wird bei ca. 40.000 Frauen in Deutschland die Endometriose diagnostiziert [1, 2, 23]. In 38 - 84 % führt die Endometriose zu chronischen Unterbauchbeschwerden [106].

Die Symptome treten nicht bei allen Frauen auf. Bei etwa 50 % der Frauen besteht ein anhaltender Therapiebedarf [1, 15].

Das Zeitintervall zwischen den ersten Symptomen und der Diagnose Endometriose beträgt im Durchschnitt 6 – 8 Jahre [1]. Bei Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch konnte eine Endometriose in ca. 20 - 48 % histologisch nachgewiesen werden [35].

Folgende Risikofaktoren können die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung erhöhen [128]. Häufigkeit der Menstruation (frühe Menarche, häufige Menstruationen), starke Blutungen, schmerzhafte Perioden, Nulliparität, intrauterine Eingriffe, Adipositas (hoher Östrogeneinfluss), Vererbung (Familienangehörige 1.Grades). Weiterhin scheint bei rothaarigen Frauen ein höheres Endometrioserisikopotential zu bestehen, aber auch Umweltfaktoren wie beispielsweise Dioxin scheinen auf das Endometrioserisiko einzuwirken. Auch bei Asiatinnen scheint ein höheres Endometrioserisikopotential zu existieren [1].

### 1.3 Ätiologie der Endometriose

Die Endometriose wurde erstmal im Jahr 1690 von Daniel Shroen in der Arbeit „Disputatio Inauguralis Medica de Ulceribus Ulceri“ beschrieben und die Symptome wurden 1769 durch Arthur Duff präsentiert. Die Pathogenese der Erkrankung und ihre Ursachen sind seit Jahren Thema intensiver Forschung. Es gibt keine eindeutig nachweisbaren Daten für die Entstehungstheorien [11]. Keine der vorliegenden Theorien kann jedoch bislang das komplexe Bild der Endometriose erklären. Vielmehr muss man ein multimodales Konzept aus den bisher bekannten Theorien annehmen, in dem eine Vielzahl von verschiedenen Faktoren zusammenwirkt [121].

In der Literatur wurden viele verschiedene Theorien zur Ätiologie und Pathogenese der Endometriose diskutiert [1], zu denen die Implantationstheorie [4], die Zölom-Metaplasie-Theorie [10] und das Archimetra- bzw. „Gewebe-Verletzungs-und-Reparatur-Konzept“ [1, 11] gehören, aber eine der am meisten verbreiteten Theorien ist die Implantationstheorie nach Sampson [7]. Diese Theorie wurde auch durch verschiedene Studien unterstützt, welche zeigen, dass bei ca. 90 % aller Frauen eine retrograde Menstruation stattfindet und somit vitale Endometriumzellen über die Tuben in den Bauchraum gelangen. Der deutsche Gynäkopathologe Robert Meyer beschrieb 1919 die Metaplasietheorie (Zölom-Metaplasie-Theorie). Gemäß dieser Theorie entstehen Endometrioseherde aus embryonalen Bauchhöhlenzellen (Zölomepithel) [1]. Durch Stimulation (wie zum Beispiel Inflammation, Wachstumsfaktoren, Hormonschwankungen) erfolgt eine metaplastische Transformation von pluripotentem Zölomepithel und es bilden sich endometriumartige Drüsen und Stroma in der Bauchhöhle [1]. Nach Leyendecker besteht eine gemeinsame Pathophysiologie in der Entstehung der peritonealen Endometriose, der oberflächlichen als auch der tief infiltrierenden Form, der uterinen Adenomyose und der extrauterinen Endometriose [10].

In diesem Konzept wird der Uterus als Ursprung der Erkrankung angesehen, wobei es im endometrio-myometrialen Übergang (Junktional Zone) im Bereich der fundo-cornualen Raphe zu einer Mikroläsionen kommt. Andauernde uterine Peristaltik und Hyperperistaltik an der Endometrium-Myometrium-Grenzfläche in der Nähe der Fundo-Cornual-Raphe bei bestehender Traumatisierung aktiviert den Mechanismus der „Gewebeverletzung und -reparatur“ (TIAR) durch Hyperöstrogenismus, so dass ein Circulus vitiosus etabliert wird. Die Folge ist eine transtubare Dislokation bzw. Dissemination von Fragmenten des basalen Endometriums in die

Peritonealhöhle mit möglicher Implantation der potentiell proliferativen Zellen und der Ausbildung von Endometrioseherden mit teils tief infiltrierender Tendenz [122]. (Abb. 1)

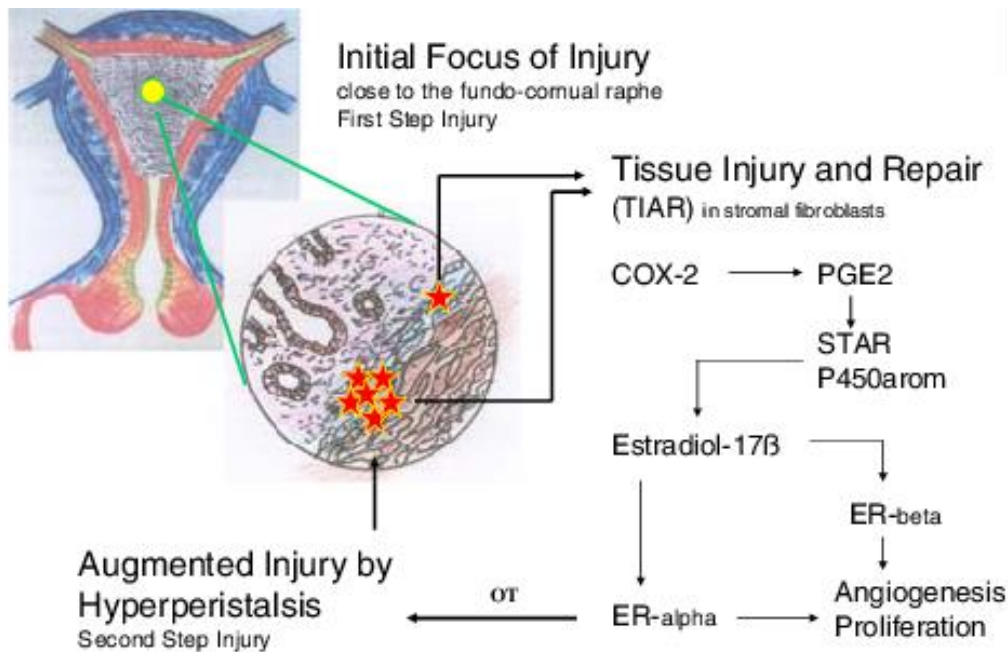


Abb. 1 Die Pathophysiologie der Endometriose und Adenomyose: tissue injury and repair [10].

## 1.4 Symptomatik

Bei 60 - 88 % der Frauen ist die Dysmenorrhoe, das häufigste Symptom der Endometriose, die meist progressiv verläuft. Zudem bestehen häufig Menorrhagie (25 – 57 %) und Hypermenorrhoe (16 – 75 %) [1,11,106]. Bei dem größten Teil der Frauen treten zyklische, aber auch zyklusunabhängige Unterbauchbeschwerden auf (38 – 84 %) [15]. Jedoch ist es im Einzelfall schwierig einen kausalen Zusammenhang der Endometriose mit den Unterbauchbeschwerden zu beweisen. Dyspareunie besteht bei ca. 25 – 76 %. Nach Fauconnier et al. wird die tiefe Dyspareunie oft durch Zug an durch Endometriose infiltrierte Uterosacralligamente verursacht [123].

Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Größe der Herde und Intensität der Symptome [68,49]. Endometrioseherde in der Blase können Dysurie und Hämaturie verursachen [12,16]. Defäkationsschmerzen und Hämatochezie können bei Darmbeteiligung auffallen.

Neben der Schmerzsymptomatik stellt die Endometriose-assoziierte Unfruchtbarkeit heutzutage ein großes Problem dar [1, 21]. Die Endometrioseraten betragen bei Sterilitätspatientinnen 30 -50 % [129]. Die Adhäsionen im Rahmen der Endometriose und die Endometrioseherde im Tubenbereich können zur ungewollten Kinderlosigkeit führen [130, 131].

Die Endometriose hat ein breites Symptomspektrum, wobei dennoch ein Teil der Frauen asymptomatisch bleibt und das Ausmaß nicht mit den Beschwerden korreliert [1, 6].

## **1.5 Einteilung und Klassifikation**

Bei der Erkrankung wird entsprechend der vielfältigen Lokalisationsmöglichkeiten zwischen verschiedenen Endometrioseformen unterschieden [10].

Eine klassische Einteilung nach Endometriosis genitalis externa und interna sowie extragenitalis ist für den klinischen Alltag ausreichend [1, 18].

Die Endometriosis genitalis interna bezeichnet das Vorkommen von Epithel und Stromazellen im Myometrium (Adenomyosis uteri) sowie innerhalb der Tuben.

Die Endometriosis genitalis externa bezeichnet Endometrioseherde außerhalb des Uterus im kleinen Becken, wie zum Beispiel in den Ovarien, in den Ligamenta sacrouterina, im Douglas-Raum und am Blasenperitoneum.

Die Endometriosis extragenitalis bezeichnet Endometrioseherde außerhalb des kleinen Beckens wie Lunge, Darm, Zwerchfell, Bauchnabel, et cetera.

Andere Einteilungen gliedern in oberflächliche peritoneale Endometriose, ovarielle Endometriose und tief infiltrierende Endometriose [1].

Eine spezielle Form der tief infiltrierenden Endometriose ist die Darmendometriose, die das Hauptthema dieser Arbeit ist. Sie wird im nächsten Kapitel ausführlich beschrieben.

## **Stadieneinteilung**

Die rASRM-Klassifikation (Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis 1996) ist aktuell am weitesten verbreitete und verwendete Stadieneinteilung für die Endometriosis externa. In dieser Klassifikation werden je nach der Lokalisation der Endometrioseherde (peritoneal, ovariell, tubar), ihrer Größe und für Adhäsionen im kleinen Becken sowie der Douglasobliteration die Punkte vergeben.

Für die tief infiltrierende Endometriose wird der sogenannte ENZIAN – Score vorgeschlagen.



## THE AMERICAN FERTILITY SOCIETY REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

Patient's Name \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_  
 Stage I (Minimal) - 1-5      Laparoscopy \_\_\_\_\_ Laparotomy \_\_\_\_\_ Photography \_\_\_\_\_  
 Stage II (Mild) - 6-15      Recommended Treatment \_\_\_\_\_  
 Stage III (Moderate) - 16-40  
 Stage IV (Severe) - >40  
 Total \_\_\_\_\_ Prognosis \_\_\_\_\_

PERITONEUM	ENDOMETRIOSIS	<1cm	1-3cm	>3cm	
		Superficial	1	2	4
	Deep	2	4	6	
OVARY	R Superficial	1	2	4	
	Deep	4	16	20	
	L Superficial	1	2	4	
	Deep	4	16	20	
POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION		Partial		Complete	
		4		40	
OVARY	ADHESIONS	< 1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	> 2/3 Enclosure	
	R Filmy	1	2	4	
	Dense	4	8	16	
	L Filmy	1	2	4	
	Dense	4	8	16	
	TUBE	R Filmy	1	2	4
		Dense	4*	8*	16
		L Filmy	1	2	4
Dense		4*	8*	16	

\*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.

Additional Endometriosis: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Associated Pathology: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

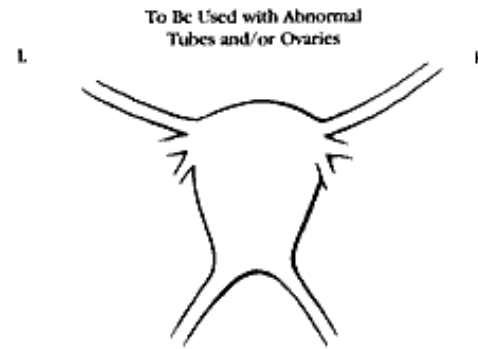
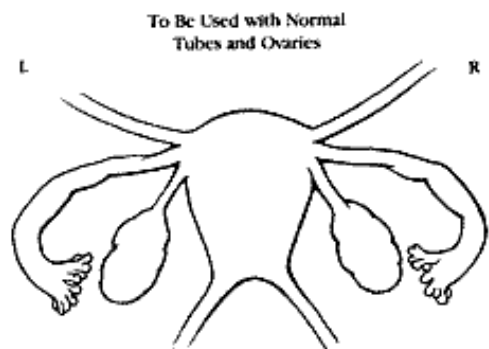


Abb. 2 The revised American Society for Reproductive Medicine (rASRM) classification of endometriosis [18].

Die ENZIAN-Klassifikation versucht, in Analogie zu den onkologischen Stadieneinteilungen des TNM- oder FIGO-Systems, die Erkrankung analog in vier Schweregrade einzuteilen.

Die Abgrenzung der Stadien ergibt sich aus der Ausdehnung der Erkrankung bezogen auf die Fläche und Infiltrationstiefe [19, 20]. (Abb.3)

## ENZIAN 2012

Klassifikation der tief infiltrierenden Endometriose (erarbeitet von der Stiftung Endometriose Forschung, SEF)

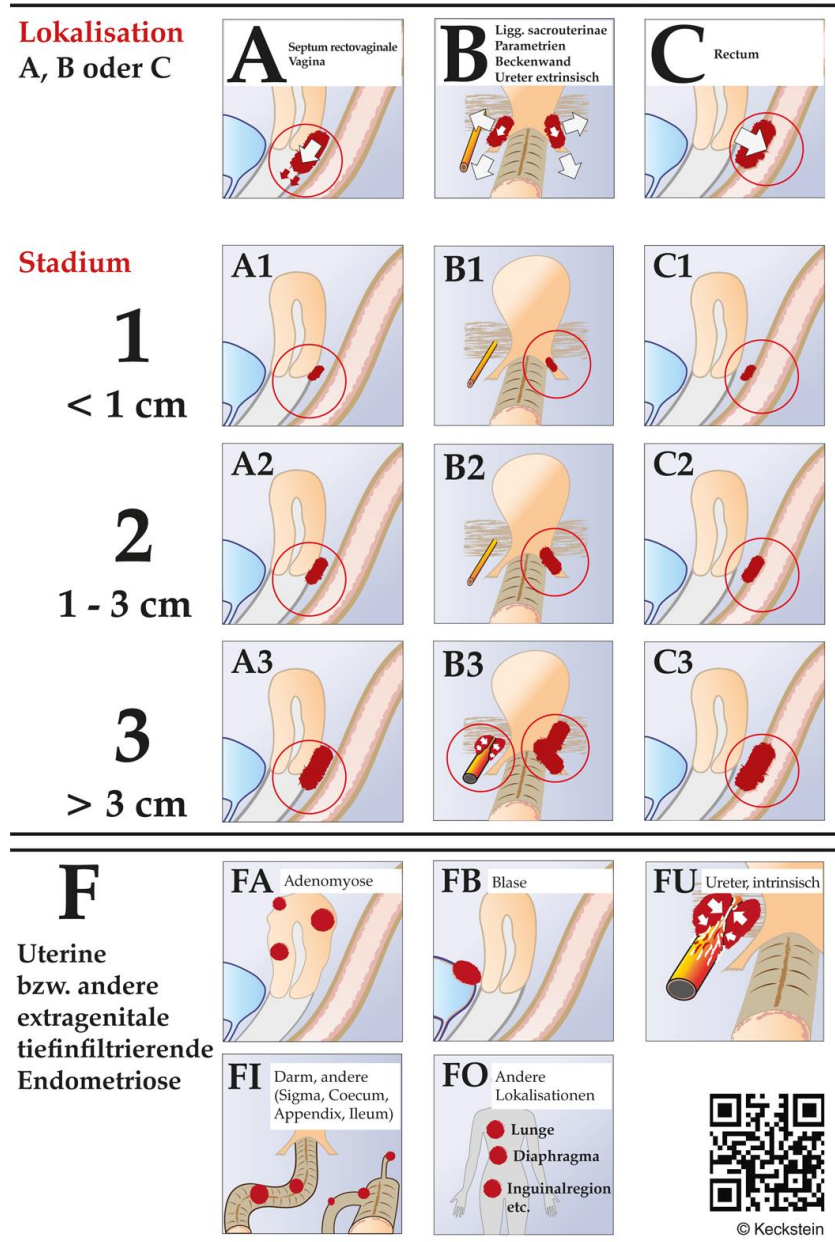


Abb. 3 ENZIAN Klassifikation (Abgerufen am 21.03.2021)  
<https://www.endometriose-sef.de/aktivitaeten/klassifikation-enzian>

Zur Bewertung der Chancen für eine Schwangerschaft bei Endometriose wurde der Endometriosis fertility index (EFI) entwickelt. Dieser Index bewertet die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft nach einem operativen Eingriff zur Entfernung der Endometrioseherde. Der EFI-Wert auch bei schwerer Endometriose kann einen Hinweis auf die postoperative Fruchtbarkeit geben. Mit Hilfe des Scores kann man Empfehlung für die weitere Behandlung und die Notwendigkeit einer künstlichen Befruchtung besser einschätzen.

Dieser Index berücksichtigt auch die Endometrioseklassifikation nach rASRM und nimmt auch die funktionellen Einschränkungen, das Alter der Frau, Dauer des unerfüllten Kinderwunsches sowie vorausgegangene Schwangerschaften in die Auswertung auf [20, 21].



## **1.6 Diagnostik und Therapie**

### **1.6.1 Diagnostik**

Die Anamnese ist ein Schwerpunkt der Diagnostik. Während der Vorstellung sollte nicht nur genau nach der klassischen gynäkologischen und geburtshilflichen Vorgeschichte, sondern auch eingehend nach anderen Symptomen, wie chronische Erkrankungen, Operationen und Sterilität gefragt werden [1]. Auch eine genaue Schmerzanamnese mit Dauer, Stärke und Einflussfaktoren des Schmerzes und das zeitliche Auftreten während des Zyklus können wichtige Hinweise auf die Endometriose geben.

Bei der gynäkologischen Untersuchung sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden: SpekulumEinstellung mit geteilten Specula, die bimanuelle rektovaginale Untersuchung, vaginale Sonographie und gegebenenfalls bei gastroenterologischen Beschwerden auch weitere Maßnahmen wie Endosonographie des Rektums, Rektosigmoidoskopie sowie Laparoskopie [1, 20].

Als erster Schritt sollten bei der vaginalen Untersuchung die Scheide und die Portio genau evaluiert werden. Diese Untersuchung ist obligat und es sollte besondere Aufmerksamkeit auf livide Verfärbungen, Erhebungen oder Narben gelegt werden [42].

Bei Endometriosepatientinnen ist es sehr wichtig, die Scheidenwand zu untersuchen und hierbei auf Schmerzpunkte, Resistenzen oder Fixationen zu achten [42]. Häufig berichten die Patientinnen über eine schmerzhaft palpation und meistens tasten sich gespannte und schmerzhaft Ligamenta sacrouterina zwischen Uterus und Os sacrum [42, 43, 46].

Die rektale Untersuchung ermöglicht das Abtasten der dorsalen Fläche des Uterus, der Parametrien, der Ligamenta sacrouterinae, des Septum rektovaginale und des Douglasraumes und erlaubt dem Untersuchendem im Vergleich zur vaginalen Palpation eine bessere Beurteilung des anatomischen Raumes [42, 43]. Das Ertasten charakteristischer Verdickungen und das Auftreten von Schmerzen während der Untersuchung können auf eine rektovaginale Endometriose hinweisen und die Unregelmäßigkeit der Darmschleimhaut den Verdacht auf einen Darmbefall stellen [39, 50].

Die transvaginale Sonographie kann einen Hinweis auf eine ovarielle Endometriose, Adenomyosis uteri, Blasen-Endometriose sowie auch auf eine rektovaginale Endometriose und Darmendometriose sowie Adhäsionen geben [1].

Der Goldstandard der Diagnostik und der Therapie der Endometriose, vor allem peritonealer Herde, ist nach wie vor die Laparoskopie. Sie dient nicht nur der Abklärung therapieresistenter Schmerzen, Organveränderungen und Sterilität, sondern ist gleichzeitig die operative Therapie mit histologischer Sicherung und Beschreibung der gesamten Ausdehnung der Endometriose [1].

Bei der Laparoskopie sollte intraoperativ ein rASRM-Stadium gegebenenfalls ENZIAN erhoben werden [19].

Zur Abklärung einer tief infiltrierenden Endometriose des Darmes kann eine Endosonographie hilfreich sein [79]. Es ist sehr wichtig, präoperativ zu wissen, ob eine TIE ins Rektum infiltriert und wie man die operative Therapie plant, zum Beispiel ob eine Darmteilresektion durchgeführt werden muss oder nicht. Dieses Dilemma wird im nächsten Kapitel dieser Arbeit bearbeitet.

## **1.6.2 Therapie**

Die Therapie der Endometriose sollte immer individuell auf die einzelne Patientin und ihre Lebenssituation erstellt werden. [53].

Im Vordergrund der Therapieplanung sollten das Alter, die Schmerzsymptomatik, ein eventuell bestehender Kinderwunsch und der bisherige Therapieverlauf stehen [132].

Man unterscheidet operative sowie medikamentöse Therapieansätze, wobei in vielen Fällen eine Kombination der beiden Verfahren die effektivste Therapiestrategie zu sein scheint. Hauptziel der Therapie ist die Symptomlinderung sowie ggf. die Verbesserung der Fertilität [35, 41].

## **1.6.3 Medikamentöse Therapie**

Die Schmerzlinderung/Schmerzfreiheit kann durch die medikamentöse Therapie erreicht werden und die Progression der Erkrankung verhindert werden [82,110].

### **Analgetika:**

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID), COX-Hemmer, schwache Opioide, Antidepressiva oder Präparate-Kombinationen.

## **1.6.4 Hormonelle Therapie**

Aktuell sind nur das Gestagen Dienogest (2 mg) sowie GnRHa (Gonadotropin releasing hormone agonist) für die Therapie der Endometriose zugelassen, kombinierte orale Kontrazeptiva oder andere Gestagene können nur „off label“ eingesetzt werden [38, 41].

Die oralen Kontrazeptiva und Gestagenmonopräparate sind in der Behandlung endometriosebedingter Schmerzen genauso effektiv wie GnRH-Analoga [51].

## **1.6.5 Operative Therapie**

Laparoskopie und Laparotomie werden zur Diagnostik und Therapie der Endometriose eingesetzt. In der heutigen Zeit wird die Laparoskopie bevorzugt [1].

Das operative Verfahren ermöglicht in den meisten Fällen die Diagnosesicherung und das Entfernen aller sichtbaren Endometrioseläsionen, das Lösen von Verwachsungen sowie das Exzidieren der Endometrioseherde bei niedrigerer Morbidität. Das entfernte Gewebe sollte anschließend histologisch untersucht werden, um die Diagnose der Endometriose zu sichern [133].

Im folgenden Kapitel wird auf eine besondere Form der Endometriose, der tief infiltrierenden Endometriose, im speziellen der Darmendometriose, eingegangen und die Zielstellung der Diagnostik vorgestellt.

## **2 Tief infiltrierende Endometriose (TIE): Darmendometriose**

### **2.1 Definition**

Eine besondere Form der tief infiltrierenden Endometriose stellt die Darmendometriose dar, die häufig ein therapeutisches Dilemma darstellt [1]. Bei etwa 10 % aller Frauen mit Endometriose wird im Laufe ihrer Krankheitsgeschichte eine TIE oft mit Darmbeteiligung festgestellt [49]. Die Theorie über die Entstehung der Darmimplantation geht davon aus, dass durch eine transmurale Infiltration von außen das Darmlumen eingeengt werden kann (Stenosierung partiell, meist in Form einer Knickstenose oder selten komplett). Die Mikrozirkulationsstörungen zwischen Endometrioseknoten und Darmmukosa (seltener die Infiltration der Mukosa) führen vermutlich zu zyklischen Darmblutungen [28].

### **2.2 Lokalisation**

Die rektovaginale Endometriose ist die häufigste Form der tief infiltrierenden Endometriose (TIE). Der häufigste Ort einer gastrointestinalen Beteiligung der Endometriose ist mit 65 - 74 % das Rektosigmoid [ 9, 14]. (Abb.4)

Die zweihäufigste Stelle der Darmbeteiligung ist im Sigmabereich lokalisiert.

Weitere typische Manifestationen tief infiltrierender Endometriose im Darm sind das Coecum und die Appendix vermiformis.

Die klinische Diagnose der tief infiltrierenden Endometriose stellt die Untersuchenden vor diagnostische Probleme, die in einer Verzögerung der Diagnosestellung mündet.

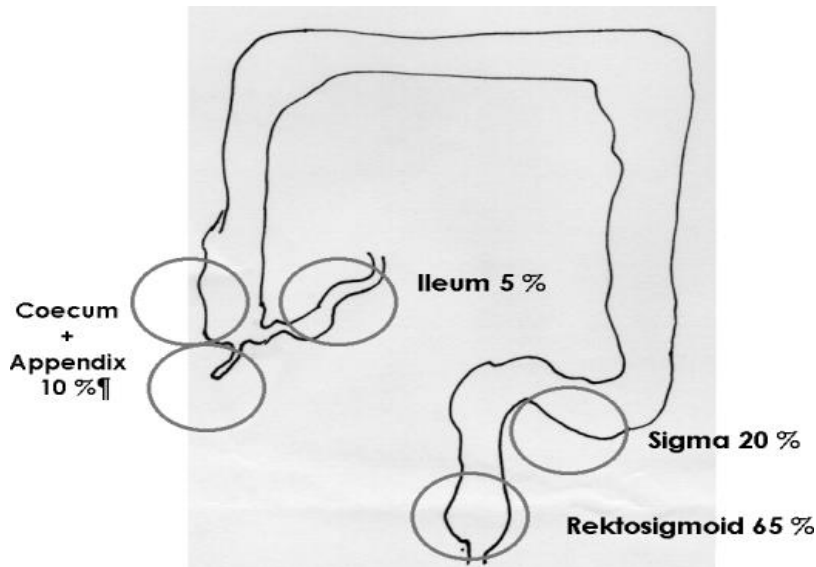


Abb. 4 Verteilung der Darmendometriose [51].

## 2.3 Symptome

Die Anamnese und die Symptome sind vor allem führende Krankheitshinweise.

Bei 80 % der Frauen mit Endometriose mit Darmbeteiligung zeigte sich bei der Diagnose eine Trias aus Dysmenorrhoe, Darmbeschwerden und Dyspareunie [16, 73].

Auch eine hohe Sterilitätsrate von 22 % - 60 % wurde bei diesen Frauen beschrieben [134].

Die Darmendometriose wurde durch intestinale Symptome wie Blähungen, chronische Unterbauchschmerzen mit Druckgefühl, Tenesmen und Ischurie, zyklische Hämatochezie, Diarrhoe oder Dyschezie, Stuhlgewohnheitenwechsel, hämorrhagischer Aszites, Proteinverlust, Intussuszeption und Ödeme charakterisiert [62]. Fehlende Symptome schließen einen Darmbefall nicht aus [61]. Es wurde geschätzt, dass 5 % der Patientinnen mit tief infiltrierender Endometriose schmerzfrei sind [49].

## 2.4 Klinische Diagnose und Therapie

Beim klinischen Verdacht auf Darmendometriose sollten grundsätzlich folgende Untersuchungen durchgeführt werden [1, 50, 51].

- Inspektion (zwei geteilte Spekula)
- Palpation (rektal und rektovaginal)
- Transvaginale Sonographie (TVS)

Bei Verdacht auf TIE können mit Hilfe der TVS morphologischen Kriterien, die anatomisch sowie sonographisch hypoechogene lineare Verdickung und Strukturen mit oder ohne regelmäßige Konturen, beurteilt werden [124]. Die Sensitivität und Spezifität von TVS in Bezug auf die TIE-Feststellung zeigt eine beträchtliche Heterogenität. Die sonographische Diagnostik der TIE hängt von der Erfahrung des Untersuchers, der Größe sowie auch der Lokalisation der Endometrioseknoten ab [142]. Die Sensitivität und Spezifität der TVS wird in der Literatur mit 85 % bis 100 % beschrieben. Die TVS ist minimal invasiv, kosteneffektiv und erlaubt bei entsprechender Erfahrung eine präzise Diagnostik in Bezug auf Darmbeteiligung, Invasion und Ausmaß der Läsion [65, 125]. Die niedrigere Empfindlichkeit der sonographischen Diagnostik der rektosigmoidalen Endometrioseknoten kann durch die hohe Lage ( $> 14$  cm ab ano) und die Größe der Herde erklärt werden.

### Endosonographie/Sigmoidoskopie

Die Endosonographie ist eine technische Kombination von Endoskopie und Sonographie. Durch die rektale Endosonographie können der Analkanal und die ersten 25 bis 30 cm des Darmes beurteilt werden [117, 118]. Die Endosonographie ist eine verlässliche Methode zur Differenzierung infiltrative und nicht infiltrative Prozesse im Darm und kann die Ausdehnung der Befunde und die Höhenlokalisation (cm ab ano) genau wiedergeben.

Nach Beynon et al. lassen sich innerhalb der Rektumwand endosonographisch regelhaft 5 Schichten unterscheiden. Diese Schichten repräsentieren 5 spezifische Strukturen [117, 118].

Die innerste echoreiche Schicht entspricht dem Eintrittsreflex, gefolgt von einer echoarmen Mukosa-Schicht. Die dritte Schicht entspricht der echoreichen Submukosa, die vierte Schicht der

echoarmen Muscularis propria. Es folgt außen ein echoreicher Grenzreflex, der zu echoreichen Strukturen wie dem perirektalen Fettgewebe nicht abgegrenzt werden kann [118]. (Abb. 5)

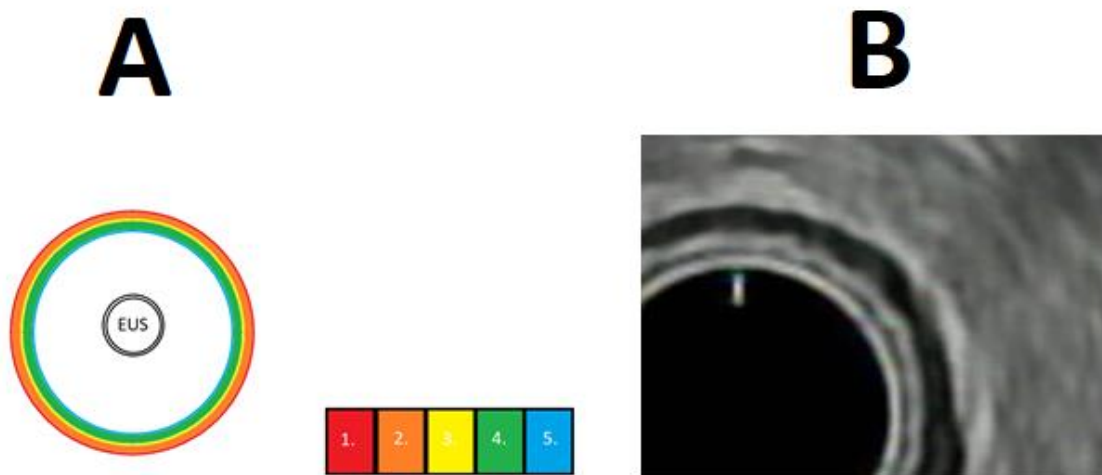


Abb. 5 Endosonographische Darstellung der Rektumwand (5-Schichtung)  
(Quelle: A: [156], B: CAMPUS CHARITÉ MITTE Medizinische Klinik und Poliklinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie; Endoskopie: Dr. C. Jürgensen).

Legende:

- 1.Schicht (rot): Grenzfläche zum perirektalen Fettgewebe
- 2.Schicht (orange): echoarm: Muscularis mucosae
- 3.Schicht (gelb): echoreich: Submukosa
- 4.Schicht (grün): echoarm: Mucosa
- 5.Schicht (blau): echoreich: Eintrittsecho

Hier wird ein Beispiel einer 32-jährigen Patientin mit Verdacht auf Darmendometriose vorgestellt. Die Patientin klagte über chronische Unterbauchschmerzen, Diarrhoe, Dysmenorrhoe und Dyspareunie. Der Verdacht auf die Darmendometriose hat sich intraoperativ bei dieser Patientin bestätigt.

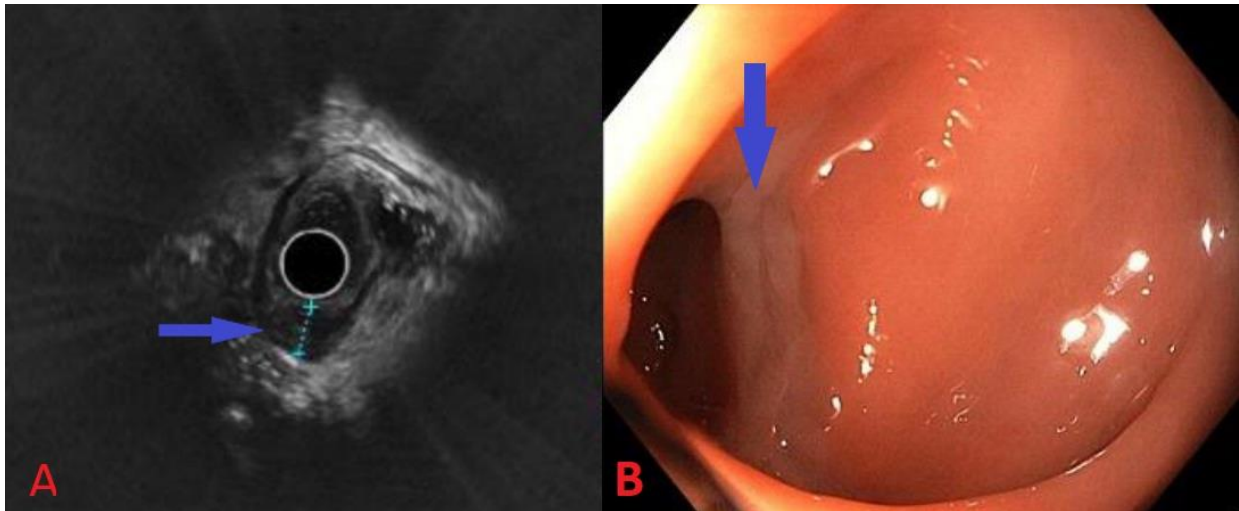


Abb. 6 Rektumbeteiligung durch Endometriose in der Endosonographie.

A: Untersuchung bis zur iliakalen Gefäßebene. Bei 8 bis 12 cm zeigt sich eine Verbreiterung der Muscularis propria auf bis zu 10 mm nach ventral mit Brücke Richtung Uterus, Breite ebenfalls 10 mm

Quelle: CAMPUS CHARITÉ MITTE Medizinische Klinik und Poliklinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie; Endoskopie: Dr. C. Jürgensen

B: Verdickte Schleimhautfalte bei 10 cm mit Abknickung bei ansonsten unauffälliger Endoskopie. Befund: V.a. Endometriose 10 cm ab an.

Quelle: CAMPUS CHARITÉ MITTE Medizinische Klinik und Poliklinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie; Endoskopie: Dr. C. Jürgensen

Die Sigmoidoskopie wird der Endosonographie vorangestellt. Sie dient der optimalen Reinigung dem Ausschluss von Stenosen, dem (seltenen) Nachweis einer wandpenetrierenden Endometriose oder anderer Darmerkrankung sowie der Wasserfüllung des Rektosigmoids, um eine optimale Ankopplung für die Endosonographie zu gewährleisten. Die Untersuchung ist eine zuverlässige Methode zur Diagnose von Darmerkrankungen mit einem Spezialendoskop und ist bei Verdacht auf Rektosigmoidbefall der Endometriose sehr hilfreich [61].



## **MRT (Magnetresonanztomographie)**

Die MRT kann bei speziellen Fragestellungen (Befall der Darmwand und Adenomyosis) als ergänzende nichtinvasive Untersuchung wertvolle Aussagen und Befunde liefern.

Diese Untersuchung hat im Vergleich zum Ultraschall ein größeres Blickfeld, die umgebenen anatomischen Strukturen des gesamten Beckens können besser dargestellt werden. Das präoperative MRT wurde von Kinkel et al. [143] vorgeschlagen, um die Operationsplanung und die Patientenbetreuung zu verbessern.

In der Studie von Bazot [124] zeigte diese Untersuchung bei der Prognose tief infiltrierender Endometriose eine hohe Sensitivität sowie Spezifität [90].

Der Vorteil der MRT-Untersuchung zur Laparoskopie ist, dass diese Untersuchung nicht invasiv, willkürlich oft wiederholbar und im Gegensatz zur Sonographie nicht untersucherabhängig ist [144, 145].

2012 wurde von Scardapane et al. eine ebenfalls hohe Treffsicherheit der MRT in der Endometriosedagnostik bestätigt.

Die bessere Darstellung intestinaler Endometrioseherde konnte durch eine MR-Kolonographie erzielt werden (Aussage: Befall der höheren Darmabschnitte) [90, 116]. Die MRT kann für die Operationsplanung hilfreich sein.

## **Therapie**

Die Therapie der Wahl der symptomatischen tief infiltrierenden Endometriose ist die Resektion im Gesunden [96]. Ein individuelles Therapiekonzept soll unter Berücksichtigung von Kinderwunsch, Rezidivsituation, Schmerzsymptomatik und Wunsch der Patientin erarbeitet werden [61].

Die Indikation zur operativen Entfernung des betroffenen Darmabschnittes wird gestellt, wenn die Patientinnen symptomatisch sind oder wenn eine Stenosierung des Darms durch Kompression, Adhäsionen oder Infiltration festgestellt wurde [77, 96]. Es handelt sich um eine interdisziplinäre Operation. Zur operativen Therapie der infiltrierenden Endometriose stehen verschiedene Techniken zur Auswahl. Zum einen die vaginale Resektion, die laparoskopisch assistierte vaginale Resektion, die laparoskopische Resektion, die Resektion per Laparotomie und eventuell die unvollständige Resektion bei Kinderwunsch [49, 50, 51].

### **3 Ziel der Arbeit**

Für die exakte Indikationsstellung bei Verdacht auf tief infiltrierender Endometriose ist die präoperative Abschätzung des Ausmaßes der Erkrankung entscheidend.

Mit dieser Arbeit soll geprüft werden, ob eine Endosonographie des Darmes eine zuverlässige Methode zur exakten Diagnosestellung einer tief infiltrierenden Endometriose ist und die Ausdehnung der Befunde intraoperativ vorhergesagt werden kann, um eine entsprechend präzise Therapieentscheidung mit eventueller Darmresektion zu treffen.

## **4 Material und Methode**

### **4.1 Datenerfassung**

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Analyse der Patientendaten, die im Zeitraum vom 01/2013 bis 12/2016 im Endometriose-Zentrum der Charité (Campus Benjamin Franklin) sowie der Endoskopie am Standort Mitte der Klinik für Gastroenterologie der Charité Universität Berlin (Campus Charité Mitte) erhoben wurden. Die Patientinnen gaben nach Aufklärung ihre Einwilligung zur statistischen Auswertung pseudonymisierter personenbezogener Daten.

Es wurden Daten von 159 Patientinnen mit Verdacht auf tief infiltrierende Endometriose analysiert. Von diesen wurden 134 Frauen operiert. Bei 25 Frauen erfolgte auf Wunsch ein konservatives Vorgehen aufgrund eines Kinderwunsches oder anderen nicht näher bezeichneten Ursachen.

Insgesamt ergab sich eine Analytestichprobe von n = 134 Frauen.

### **4.2 Anamnesebogen und Befunde**

Aus den angeforderten Patientenakten bzw. der elektronischen Patientenakte wurden Anamnesedaten, Untersuchungsergebnisse, Pathologiebefunde sowie Operationsberichte retrospektiv ausgewertet.

Es wurden standardisiert folgende Parameter erfasst:

Anamnese ➡ Untersuchung ➡ Endosonographie ➡ OP ➡ Histologie

Bei der Vorstellung in der Endometriosesprechstunde wurden Beschwerden wie Dysmenorrhoe, zyklische Dyschezie, Stuhlgang (Regelmäßigkeit, Obstipation, Bleistiftstuhl, paradoxer Stuhlgang) und Dyspareunie erfragt.

Nach ausführlicher Anamnese erfolgte die gynäkologische Untersuchung mit Sonographie.

## **Rektovaginale Untersuchung und Sonographie**

134 Patientinnen der speziellen Endometriosesprechstunde der Frauenklinik wurden gynäkologisch untersucht.

Dazu wurden die Vulva, die Vagina und die Portio mittels SpekulumEinstellung beurteilt, eine vaginale und rektale Tastuntersuchung sowie ein transvaginaler Ultraschall durchgeführt. Bei der Anamnese und der gynäkologischen Untersuchung wurde festgehalten, ob aktuell ein Verdacht auf tief infiltrierende Endometriose besteht und welche Therapieempfehlung gegeben wurde.

Weiterhin wurden alle Patientinnen mit Verdacht auf Darmendometriose in die Endoskopie am Standort Mitte der Charité Universität Berlin (Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie) eingewiesen, wo sie einen Fragebogen ausfüllen mussten.

### **Anamnese über Endometriose-assoziierte Beschwerden (Fragebogen)**

Zum Bereich “Beschwerden“ wurden die Daten über gastroenterologische Beschwerden und deren Art beziehungsweise Charakter erhoben. (Abb. 7) Es dürften mehrere Antworten im Fragebogen angekreuzt werden.

Folgende Fragen waren zu beantworten:

- ✓ Perianale Blutung (wenn ja, dann ob zyklusabhängig: ja oder nein)
- ✓ vermehrte Blähungen (wenn ja, dann ob zyklusabhängig: ja oder nein)
- ✓ Durchfall (wenn ja, dann ob zyklusabhängig: ja oder nein)
- ✓ krampfartige Unterbauchschmerzen (wenn ja, dann ob zyklusabhängig: ja oder nein)
- ✓ Schmerzen beim Stuhlgang (wenn ja, dann ob zyklusabhängig: ja oder nein)
- ✓ Einnahme von Hormonen und gegebenenfalls Besserung der Beschwerden unter Hormontherapie

Erfassungsformular  
*EUS bei Endometriose*

Aufkleber

**Zuordnung Studie**

- Ersterfassung Endometriose: Beteiligung Darm ja/nein
- Endometriose (EM) mit Sigma-Befall
- penetrierende EM mit endoluminalem Befall (EUS/Endo)
- Verlaufskontrolle bei konservativem Vorgehen
- Rezidiv- Erkennung nach EM-OP
- Klinisch EM, endoskopisch Kolitis

**Gastroenterologische Anamnese**

- Aktuelle Hormontherapie: Präparat:
- Blutung peranal ?  
 Wenn ja: blutungsabhängig ? ja  nein
- vermehrte Blähungen ?  
 Wenn ja: blutungsabhängig ? ja  nein
- Durchfall ?  
 Wenn ja: blutungsabhängig ? ja  nein
- krampfartige Unterbauchschmerzen ?  
 Wenn ja: blutungsabhängig ? ja  nein
- Schmerzen beim Stuhlgang ?  
 Wenn ja: blutungsabhängig ? ja  nein

Abb. 7 Fragebogen

## **Endosonographie- und Sigmoidoskopie Befund**

Bei allen Patientinnen mit Darm-assoziierten Schmerzen und/oder auffälligem Tastbefund wurde im Rahmen weiterer Diagnostik eine Sigmoidoskopie und nach Wasserfüllung eine rektale Endosonographie in der Endoskopie am Standort Mitte der Charité Universität Berlin (Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie) durchgeführt. Alle Untersuchungen erfolgten durch Dr. Jürgensen, einen erfahrenen Gastroenterologen mit Schwerpunkt Endosonographie.

Die Untersuchung beginnt nach einer Enddarm-Reinigung mittels Klyisma mit einer rektalen Untersuchung, die Resistenzen, aber auch Passagehindernisse ausschließen soll. Gleichzeitig wird der Sphinkter mit lokal betäubendem Gleitgel vorgedehnt, so dass die Passage der Endoskope problemlos möglich ist.

Mit einem Koloskop wird der Darm von Restverschmutzung gereinigt und dann bis 30 cm entsprechend einer Sigmoidoskopie inspiziert. Die Beurteilung erfolgt im Schwerpunkt auf Manifestationen einer Endometriose, also livide Verfärbungen der Wand, verdickte Falten oder Blutungszeichen. Im Weiteren erfolgt eine Wasserfüllung über den Arbeitskanal im Wechsel mit Absaugen der zuvor für die Endoskopie insufflierten Luft. Ziel ist ein wassergefülltes Rektosigmoid ohne Luftblasen.

Dann wird auf ein radiales Endosonoskop gewechselt (GF UE190, Olympus® Europe, Hamburg (Germany)). Durch die Wasserfüllung gelingt die Auflösung der Schleimhautschichten des Rektosimoids wie oben beschrieben. Das Endosonoskop wird bis zum Erreichen der iliakalen Gefäßachse eingeführt, also meist bis zu einer Tiefe von 25 bis 30 cm. Dann wird im Rückzug die Darmwand beurteilt. Außerdem wird die Umgebung der Darmschleimhaut mit Schwerpunkt auf Endometriose-Manifestationen inspiziert. Vagina, Urethra, dorsale Anteile des Uterus und in Abhängigkeit von der jeweiligen Lage die Ovarien sind endosonographisch erreichbar.

## **Operation und histologischer Befund**

Bei Patientinnen, die aufgrund der Therapieempfehlung operiert wurden, wurden der intraoperative Situs, die Histologie und eine eventuelle Darmbeteiligung erfasst.

Außerdem wurde das rASRM-Stadium sowie der ENZIAN-Score bestimmt. Diese Daten wurden aus den Operationsberichten der Patientinnen entnommen.

## **Postoperativer Verlauf**

Alle operierten Patientinnen wurden zur Kontrolle 4 - 6 Wochen postoperativ eingeladen. Es wurden mögliche postoperative Störungen der Darmfunktion sowie Schmerzsymptomatik erfragt. Dazu wurden Regelmäßigkeit des Stuhlgangs, Obstipation und Diarrhoe erfragt.

### **4.3 Statistische Auswertung**

Quantitative Größen wie das Alter der Patientinnen wurden anhand von Mittelwert und Standardabweichung, Minimum und Maximum sowie den Quartilen beschreibend dargestellt. Zu ordinal und nominal skalierten Größen wurden absolute und prozentuale Häufigkeiten angegeben. Für die Durchführung der statistischen Berechnungen wurde IBM SPSS Statistics 25 (SPSS Inc. An IBM Company, Chicago, IL) eingesetzt.

In dieser Arbeit wurde eine logistische Regression berechnet, um anhand von diagnostischen Beobachtungen (rektovaginale Palpation, endosonographischer Befund) vorherzusagen, ob eine Darmbeteiligung der Endometriose vorliegt, welche dann letztendlich im Rahmen einer Operation festgestellt oder ausgeschlossen werden kann.

Am Anfang wurde überprüft (1. Schritt), wie genau der Tastbefund die Darmbeteiligung vorhersagt. Im zweiten Schritt wird untersucht, ob dies zu betrachten, ob die Kombination beider Methoden eine verbesserte Präzision der korrekten Diagnose der Endometriose mit Darmbeteiligung ermöglicht. Schließlich wurde der Zusammenhang zwischen Palpation und Endosonographie untersucht. Dazu wurden  $n = 134$  Fälle untersucht.

Zu diesem Zweck wurde das logistische Regressionsmodell verwendet und es wurde geprüft, ob es signifikant ist, d.h. ob das Modell einen bedeutsamen Erklärungsvorteil gegenüber der zufälligen Vorhersage der Fälle leistet. Dazu wurde es ein  $\chi^2$ -Test durchgeführt. Der Chi Quadrat Test ist ein Testverfahren der Statistik, das Aussagen über den Zusammenhang zwischen Variablen treffen kann, die entweder nominal oder ordinal skaliert sind. Der Test prüft den Zusammenhang der Variablen in Bezug auf die stochastische Unabhängigkeit. Das Signifikanzniveau für alle statistischen Tests wurde auf  $\alpha < 0,1\%$  ( $p < 0,001$ ) festgelegt [139].

Die Varianzerklärung des Modells wurde mit Nagelkerkes  $R^2$  ( $R^2N$ ) bestimmt. Je höher der  $R^2$ -Wert, desto besser also die Passung zwischen Modell und Daten.

Es wurde auch geprüft, ob die Regressionskoeffizienten ebenfalls signifikant sind. Dabei wird für jeden der Regressionskoeffizienten ein Wald-Test durchgeführt [140].

Letzendlich wurde die Odds Ratio (OR) berechnet. Die Odds Ratio sagt über die Stärke eines Zusammenhangs von zwei Merkmalen aus. Zwei "Odds" (Quoten) werden dabei miteinander verglichen. Genauer gesagt, macht die Odds ratio eine Aussage darüber, inwieweit das Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein eines Merkmals A mit dem Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein eines weiteren Merkmals B zusammenhängt [137].

Die Klassifikationsgrüße des Modells wurde als Receiver-Operating-Characteristic (ROC)-Kurve abgetragen. Receiver Operating Characteristic (ROC) ist ein statistisches Verfahren, mit dem die Aussagekraft von Parametern und Untersuchungsverfahren, optimiert und verglichen werden kann. Bei Variablen wird der Grenzwert, ab dem der Befund als positiv bewertet wird, über einen bestimmten Bereich unterschieden. Aus jedem angenommenen Grenzwert ergibt sich dann eine andere Kombination aus Sensitivität und Spezifität. Die Sensitivität gibt an, bei welchem Prozentsatz erkrankter Patienten, die jeweilige Krankheit durch die Anwendung des Tests tatsächlich erkannt wird. Sie wird definiert als der Quotient aus richtig positiven Testergebnissen und der Summe aus richtig positiven und falsch negativen Testergebnissen. Je höher die Sensitivität eines Tests ist, desto sicherer erfasst er die Erkrankung. Ein negatives Resultat bei einem Test von hoher Sensitivität kann die gesuchte Erkrankung mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschliessen. Die Spezifität gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass Gesunde, die nicht an der geprüften Erkrankung leiden, im Test auch tatsächlich als gesund erkannt werden. Sie wird definiert als der Quotient aus richtig negativem Testergebnis und der Summe aus falsch positiven und richtig negativen Testergebnissen. Die Spezifität ist ein Maß dafür, wie hoch der Anteil gesunder Personen ist, der auch ein negatives Testergebnis bekommt. Der verbleibende Anteil gesunder Personen bekommt, obwohl er gesund ist, ein positives Ergebnis, ist also falsch positiv. Bei ROC ist eine Voraussetzung, um die Frage zu klären, ob ein Patient die gesuchte Krankheit wirklich hat oder nicht hat. In einem quadratischen Diagramm werden auf der X-Achse die Spezifität von 1 bis 0 (100 % bis 0 %) und auf der Y-Achse die Sensitivität von 0 bis 1 (0 % bis 100 %) aufgetragen. Die Wertepaare jedes angenommenen Grenzwertes werden in dieses Diagramm eingetragen und durch eine Linie, die so genannte ROC-Kurve, verbunden. Die linke obere Ecke des Diagramms entspricht einer Sensitivität und Spezifität von 100 %, ein eher theoretischer Wert. Die Diagonale von links unten nach rechts oben entspricht der "Ratewahrscheinlichkeit", d.h. der betrachtete Parameter trägt nichts zur Diagnosefindung bei. Der



Grenzwert, dessen Punkt auf der ROC-Kurve den geringsten Abstand zur linken oberen Ecke hat, stellt die optimale Kombination aus Sensitivität und Spezifität dar. Um die Qualität eines Tests zu bewerten, kann außerdem die Fläche unter der Kurve (AUC) berechnet werden. Sie kann maximal 1 sein. Je höher der Wert ist, desto besser ist die Diskriminierungsfähigkeit des Parameters. ROC-Kurven können sich auch schneiden - dann ist in einem Teilbereich der Messungen Parameter A besser, in einem anderen Teilbereich Parameter B [138].

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Altersverteilung

Das Alter der operierten Patientinnen lag zwischen 18 und 55 Jahren. Das mittlere Lebensalter lag bei 37,64 Jahren und der Median bei 38.

### 5.2 Beschwerdesymptomatik der Endometriose

Das am häufigsten geäußerte Symptom waren krampfartige Unterbauchschmerzen (69 %, n = 92). 53,7 % (n = 72) der Patientinnen litten vor allem an Dysmenorrhoe und 67,1 % (n = 90) hatten zyklusunabhängige Dyschezie. Über 38 % der Patientinnen litten unter vermehrten Blähungen und 38,8 % (n = 52) Patientinnen gaben Schmerzen beim Geschlechtsverkehr an. Im Bereich der gastroenterologischen Symptome wurden die Frauen über Stuhlgangsbeschwerden befragt. Es wurde auf folgende Parameter wie Regelmäßigkeit, Obstipation, Bleistiftstuhl und paradoxer Stuhlgang geachtet. Regelmäßiger Stuhlgang wurde von 66,4 % (n = 89) Patientinnen angegeben. Von 51,5 % (n = 69) der Patientinnen wurden Schmerzen beim Stuhlgang angegeben. 22,4 % (n = 30) Patientinnen hatten eine Obstipation. Bei 40,3 % (n = 54) der Patientinnen ist eine Diarrhoe präoperativ aufgetreten, davon nur bei 22 Patientinnen zyklusabhängig. Mit 13,4 % (n = 18) stand das Symptom Bleistiftstuhl im Vordergrund gefolgt von paradoxem Stuhlgang mit 8,2 % (n = 11)

Tab. 1 Beschwerdesymptomatik bei Frauen mit Endometriose.

Charakteristik der Patientinnen	Werte
Unterbauchschmerzen	92 (69 %)
Dyschezie	90 (67,1 %)
Obstipation	89 (66,4 %)
Dysmenorrhoe	72 (53,7 %)
Diarrhoe	69 (51,5 %)
Dyspareunie	52 (38,8 %)

### **5.3 Palpation**

Es wurde bei allen Patientinnen mit Verdachtsdiagnose auf das Vorliegen einer Endometriose eine gynäkologische Untersuchung mit rektovaginaler Palpation während der Endometriose-Sprechstunden des Endometriose-Zentrums durchgeführt. Die häufigste getastete und sichtbare Läsion bei vaginaler Untersuchung war im Bereich der hinteren Scheidenfornix (53,7 %, n = 72). Weiterhin wurde der Uterus bei allen Patientinnen palpiert. Bei 28,4 % (n = 38) der Patientinnen wurde dieser als auffällig befundet. Bei 70,9 % (n = 95) aller Patientinnen war der Douglasraum glatt. Ein Verdacht auf ein „*frozen pelvis*“ bestand bei 18,7 % (n = 25) Frauen.

### **5.4 Vaginale Sonographie**

Zur Ergänzung der weiteren Untersuchung wurde die vaginale Sonographie durchgeführt. Bei den betroffenen Patientinnen wurde in 34,3 % (n = 46) sonographisch ein Verdacht auf Adenomyosis uteri und in 20,2 % (n = 27) ein Verdacht auf rektovaginale Endometriose festgestellt.

### **5.5 Endosonographie und Sigmoidoskopie**

Bei 134 Patientinnen mit V. a. eine Darmbeteiligung wurde eine Sigmoidoskopie sowie eine Endosonographie durchgeführt, um die Wertigkeit dieser Methode im Rahmen der präoperativen Diagnostik zu evaluieren.

63,4 % aller Sigmoidoskopien waren unauffällig und 49 von 134 (36,6 %) Patientinnen hatten spezifische Befunde der Darmbeteiligung wie zum Beispiel: verdickte Schleimhautfalte mit Abknickung, Einengung des Lumens, Vorwölbung. Bei 74 Patientinnen (55,2 %) wurden keine Auffälligkeiten bei der Endosonographie gesehen.

## 5.6 Operation, tief infiltrierende Endometriose mit Darmbefall

Histologisch wurde bei allen Patientinnen (n = 134) eine Endometriose bestätigt und bei 82 (61,2 %) eine TIE mit Darmbeteiligung. Die intraoperativ erhobenen die Enzianklassifikation zeigte, dass bei den meisten Patientinnen ein A-Kompartiment (53,7 %) der Endometriosemanifestation vorlag.

Tab. 2 Die ENZIAN-Klassifikation von 82 Patientinnen mit histologisch gesicherter Darmendometriose.

ENZIAN		
Kompartimente	Anzahl an Patientinnen (n)	Angabe in %
A	44	53,7
C	26	31,7
FI	12	14,6

Abkürzungen: TIE: tief infiltrierende Endometriose; A: rektovaginales Septum; C:Rektum + Sigma; FI: Darm, andere.

## 5.7 Histologie

Entsprechend des Verdachtes auf eine komplexe Endometriosemanifestation bestätigte sich in 44 Fällen ein Befall des rektovaginalen Raumes, 26 im Rektums, 12 im Sigma, 3 retrozervikal, 11 im Douglas, 19 am Peritoneum, 9 an den Adnexen, 1 an der Appendix, 3 am Blasenperitoneum, 1 in der Fossa ovaria und 5 am Uterus (Abb.8).

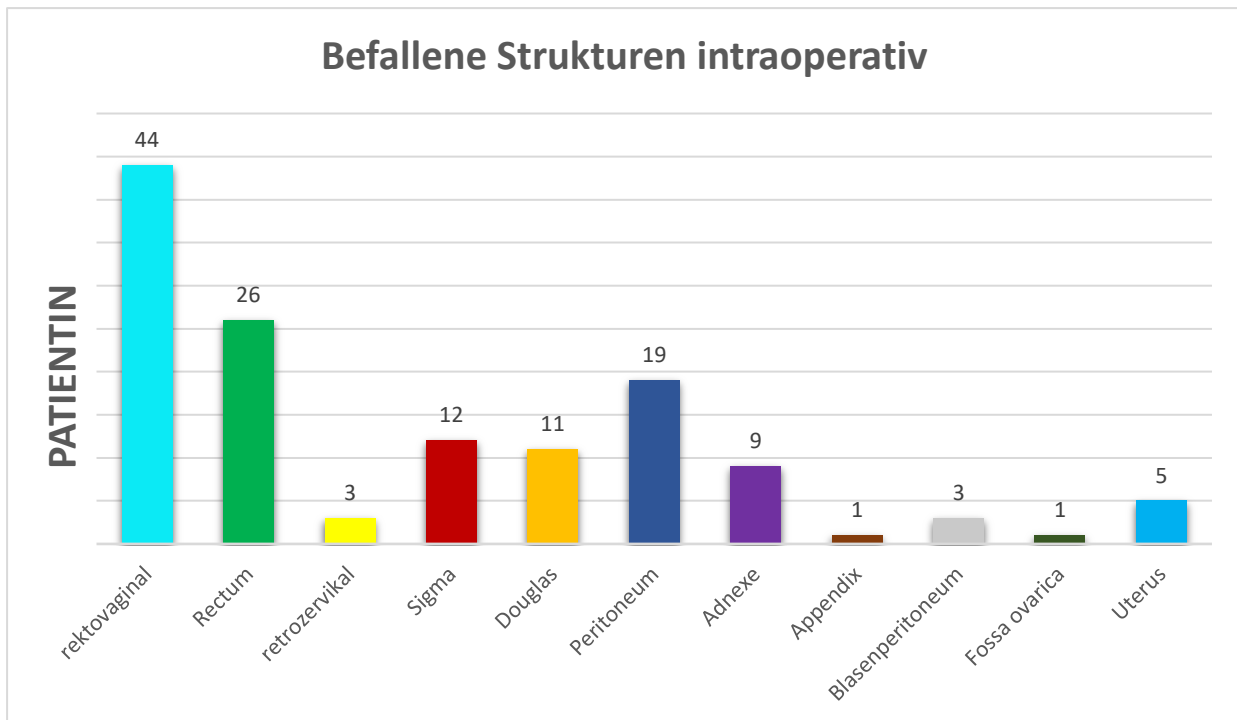


Abb. 8 Befallene Strukturen intraoperativ  
 (rektovaginal:44, Rectum:26, retrozervikal:3, Sigma:12, Douglas:11, Peritoneum:19, Adnexe:9, Appendix:1, Blasenperitoneum:3, Fossa ovarica:1, Uterus:5)

## 5.8 Postoperativer Verlauf

Postoperativ wurden alle Patientinnen (n = 134) zur Kontrolle im Zeitraum von 4 - 6 Wochen postoperativ eingeladen. Die Patientinnen wurden bei der Vorstellung befragt, ob es zur Besserung der Beschwerden kam. 81,3 % (n = 109) der befragten Frauen haben sich nach der Operation besser gefühlt. Zusätzlich wurden Fragen zu Symptomen Schmerzen und Darmstörungen bei der Kontrolle in der Endometriosesprechstunde gestellt. 83,6 % (n = 112) der Befragten haben über eine Besserung der Schmerzsymptomatik berichtet und 16,4 % (n = 22) haben keinen Unterschied registriert.

## 5.9 Korrelation zwischen Tastbefund und Endosonographie

Zuerst wurde untersucht, wie gut der Tastbefund die TIE mit Darmbeteiligung diagnostizieren kann.

Das logistische Regressionsmodell war signifikant,  $\chi^2(1) = 54,99$ ,  $p < .001$ .

Die Varianzerklärung des Modells wurde mit Nagelkerkes  $R^2$  ( $R^2N$ ) bestimmt und beträgt  $R^2N = 45.7\%$ .

Der Tastbefund trägt dabei signifikant zur korrekten Vorhersage der Darmbeteiligung bei:  $b$  (SE) = 2,98 (0,46), Wald-Statistik(1) = 41,91,  $p < .001^{***}$ .

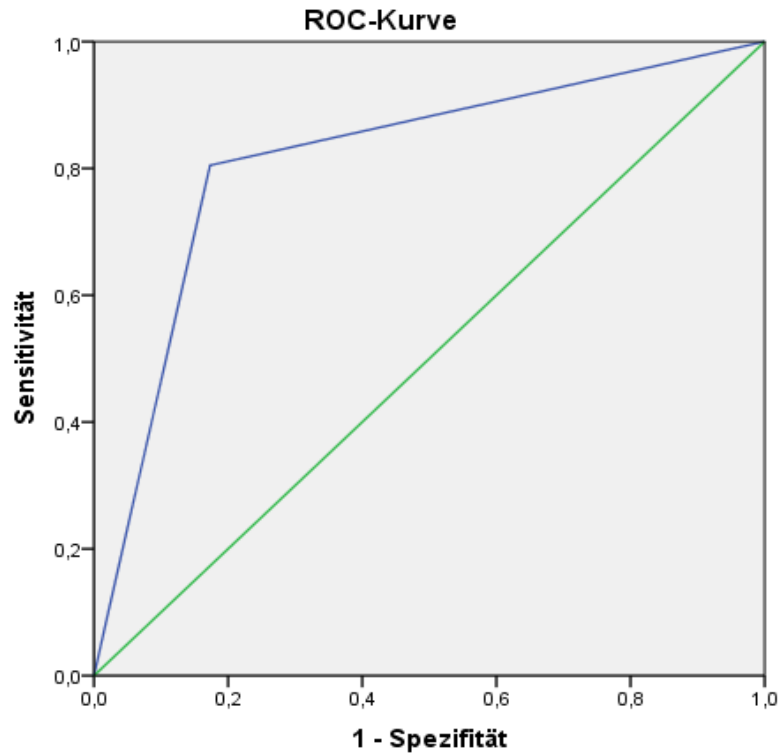
Gemessen als Odds Ratio (OR) bedeutet dies, dass die Wahrscheinlichkeit einer Darmbeteiligung bei positivem Tastbefund um die OR = 19,71-fache höher ist, Konfidenzintervall 95 % CI (OR) = [7, 99; 48, 95], als im Falle eines negativen Tastbefundes.

Anhand des Tastbefundes können 43 von 52 Frauen ohne Darmbeteiligung korrekt erkannt wurden (korrekt negativ), d.h. die Spezifität beträgt 82,7 %. Umgekehrt wurden 66 von 82 der Frauen mit Darmbeteiligung korrekt erkannt (korrekt positiv), d.h. die Sensitivität beträgt 80,5 %. Somit übersieht die Tastbefund-basierte Diagnostik 19,5 % der Frauen mit Darmbeteiligung (falsch negativ) und nimmt bei 17,3 % der Frauen fälschlicherweise an, es läge eine Darmbeteiligung vor (falsch positiv). (Tab.3)

Tab. 3 Korrelation zwischen Tastbefund und intraoperativem Befund

Beobachtet			Vorhergesagt		
			Tastbefund		Prozentsatz der Richtigen
			Darminfiltration		
			nein	ja	
Schritt 1	Operation: Darminfiltration	nein	43	9	82,7
		ja	16	66	80,5
Gesamtprozentsatz					81,3

Die Klassikationsgüte des Modells wurde als Receiver-Operating-Characteristic (ROC)-Kurve aufgetragen (Abb.9). Die reale Klassifikationsleistung des Tastbefunds (Abb. 9, blaue Kurve) ist bei der zufallsbasierten Klassifikation (Abb. 9, grüne Kurve) signifikant überlegen und beträgt quantifiziert als Area under Curve (AUC) = 81,6 %,  $SE = 4,0\%$ ,  $p < .001$ , 95% CI(AUC) = [73,8 %; 89,4 %].



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abb. 9. Receiver-Operating-Characteristic-Kurve des Tastbefundes. Wobei die grüne Kurve die zufallsbasierte Klassifikation darstellt. Die blaue Kurve bildet die Klassifizierung der Fälle auf Basis des Tastbefundes ab.

Im nächsten Schritt wurde überprüft, ob die Kombination beider Methoden eine verbesserte Präzision in der korrekten Diagnose der Endometriose mit Darmbeteiligung ermöglicht.

Das Modell mit Tastbefund und Endosonographie ist signifikant:  $\chi^2(2) = 88,24$ ,  $p < .001^{***}$  und im Vergleich zum Modell mit Tastbefund ist auch signifikant besser, als das Modell, in dem nur der Tastbefund enthalten war:  $\chi^2(1) = 33,25$ ,  $p < .001^{***}$ .

Man weiß bereits, dass das Modell mit dem Tastbefund bereits  $R^2N = 45,7\%$  Varianz erklären kann. Das neue Modell, das nun auch die Endosonographie enthält, erklärt nun  $R^2N = 65,4\%$  Varianz, d.h.  $19,7\%$  mehr. Das spricht dafür, dass die Endosonografie die Präzision der Diagnostik gegenüber dem Tastbefund verbessert.

Nach wie vor trägt der Tastbefund zur korrekten Vorhersage der Darmbeteiligung bei:  $b (SE) = 2,28 (0,54)$ , Wald-Statistik(1) =  $18,07$ ,  $p < .001^{***}$ .

Wurde eine Resistenz ertastet, so steigt die relative Wahrscheinlichkeit, dass eine Patientin wirklich eine Darmbeteiligung hat, um die  $OR = 9,8$ -fache,  $95\% CI (OR) = [3,42; 28,07]$ .

Die zusätzliche Endosonographie verbessert die Vorhersage der Darmbeteiligung signifikant:  $b(SE) = 3,49(0,79)$ , Wald-Statistik(1) = 19,39,  $p < .001^{***}$ .

Wurde in der Endosonographie eine Auffälligkeit erkannt, so steigt die relative Wahrscheinlichkeit, dass eine Patientin wirklich eine Darmbeteiligung hat, um die OR = 32,89-fache, 95 % CI (OR) = [6,95; 155,70].

In der Klassifizierungstabelle (Tab.4) sieht man, dass 42 von 52 (80,8 %) der Frauen ohne Darmbeteiligung korrekt als Fall ohne Darmbeteiligung erkannt wurden (korrekt negativ = Spezifität). Umgekehrt wurden 74 von 82 (90,2 %) der Frauen mit Darmbeteiligung korrekt als Fall mit Darmbeteiligung erkannt (korrekt positiv = Sensitivität). Dies ist also eine Verbesserung gegenüber dem Modell, das nur den Tastbefund enthielt. Die Endosonographie bietet eine zusätzliche Identifikation von Fällen mit Darmbeteiligung.

Tab. 4 Korrelation zwischen Endosonographie und intraoperativem Befund

Beobachtet		Vorhergesagt		
		Endosonographie		Prozentsatz der Richtigen
		nein	ja	
Operation: Darminfiltration	nein	42	10	80,8
	ja	8	74	90,2
Gesamtprozentsatz				86,6

In der Klassifikationsgröße des Modells mit dem Tastbefund und der Endosonographie zeigte, dass die Kombination beider Diagnostiken in mehr Fällen zu einer korrekten Detektion einer Darmbeteiligung führt. Aber die Kombination ist schlechter darin, die Darmbeteiligung korrekt auszuschließen (richtig negativ), d.h. es kommt zu mehr falsch positiven Ergebnissen.

Dennoch ist die Gesamtpräzision der Vorhersage mit AUC = 85,5 %, SE = 3,7 %,  $p < .001$ , 95 % CI (AUC) = [78,2 %; 92,8 %] besser als wenn wir nur die Palpitation verwenden würden (AUC = 81,6 %).



Hier nun die ROC-Kurve:

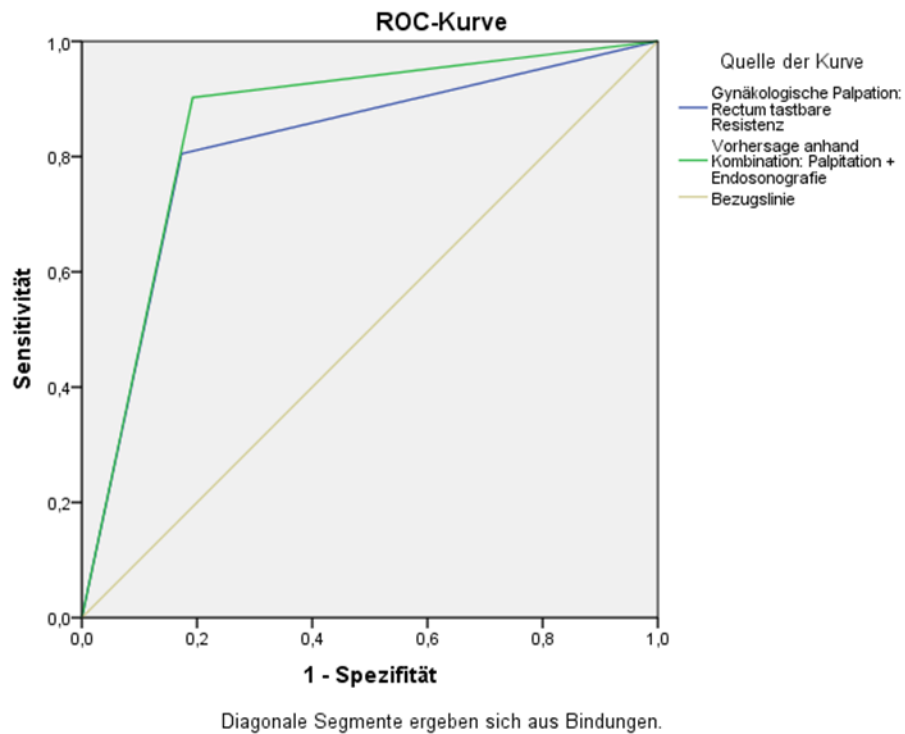
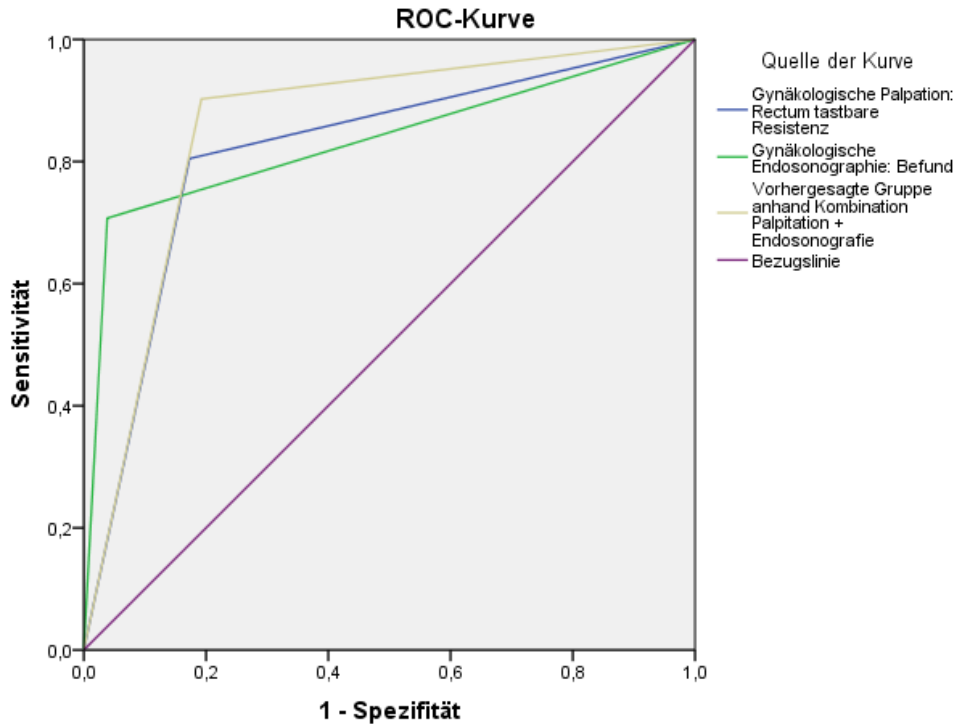


Abb. 10 Receiver-Operating-Characteristic-Kurve des Tastbefundes und Endosonographie. Die grüne Linie zeigt hier die Genauigkeit der Vorhersage anhand von Tastbefund und Endosonographie. Die blaue Kurve bildet die Klassifizierung der Fälle auf Basis des Tastbefu

### Vergleich aller Zugänge:

Hier wurde noch einmal die Klassifikation anhand Palpation (blau), Endosonographie (grün), Kombination von Palpation + Endosonographie (gold) im Vergleich zum Zufall (violett) aufgetragen (Abb.11).



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abb. 11 ROC-Kurve für 1. + 2. Schritt.

Man kann an der grünen Kurve sehen, dass die Endosonographie allein sehr präzise ausschließen kann (96,2 %), dass eine Patientin eine Darmbeteiligung hat (korrekt negativ = Spezifität). Die Endosonographie ist somit besser geeignet für den Ausschluss einer Darmbeteiligung als der Tastbefund, d.h. es gibt weniger falsch positive Diagnosen, die zu einer unnötigen Operation führen könnten. Gleichzeitig ist die Endosonographie aber weniger sensitiv beim Nachweis der Darmbeteiligung, d.h. die Endosonographie kann die Darmbeteiligung zu in 70,7 % korrekt detektieren (Sensitivität).

Der Tastbefund (blaue Linie) kann in etwas mehr Fällen eine Darmbeteiligung korrekt detektieren als die Endosonographie, d.h. der Tastbefund ist sensitiver als die Endosonographie beim Aufspüren der Darmbeteiligung. Gleichzeitig kommt es aber häufiger zu falsch positiven Befunden, d.h. es wird häufiger fälschlich eine Darmbeteiligung vermutet.

Die Kombination aus Tastbefund und Endosonographie erhöht die Anzahl korrekter Entdeckungen.

## 6 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, die Bedeutung der gynäkologischen Untersuchung und der Endosonographie zu evaluieren. Als Goldstandard wurde die Operation (die Laparoskopie) mit histologischer Bestätigung benutzt.

Die klinischen Symptome der Darmendometriose sind uncharakteristisch und die präoperative Diagnose stellt eine Herausforderung dar.

Zu diesem Zweck wurden insgesamt 134 gynäkologische Patientinnen mit einem durchschnittlichen Alter von 37 bis 64 Jahren interdisziplinär gynäkologisch und gastroenterologisch mit dem Verdacht einer Darmbeteiligung bei Endometriose untersucht.

Bei der Vorstellung wurden die wichtigsten Symptome erfragt. Bei 80 % der Frauen mit Darmendometriose zeigte sich bei der Diagnose eine Trias aus Dysmenorrhoe, Unterbauchschmerzen und Dyspareunie [144].

Das am häufigsten geäußerte Symptom bei Patientinnen mit Darmendometriose waren krampfartige Unterbauchschmerzen (58,5 %, n = 92). Der positive prädiktive Wert ist 52,1 % und der negative prädiktive Wert ist 19,0 %. Die Sensitivität betrug 85,7 % und die Spezifität betrug 43,6 %.

Auch in der Arbeit von Fauconnier und Chapron wurde geschrieben, dass mehr als 50 % der Endometriosepatientinnen chronische Unterbauchbeschwerden zeigen [15]. In der Studie von Beretta et al. wurde bei 57,8 % der untersuchten Frauen zyklusabhängige Unterbauchschmerzen erfasst. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen [107].

Die Dysmenorrhoe ist das vierthäufigste Symptom der Endometriose in dieser Arbeit.

53,7 % der Patientinnen (n = 72) klagten über Dysmenorrhoe und bei 45,1 % (n = 37) der Patientinnen mit bestätigter Darmendometriose wurde dieses Symptom festgestellt. Es gibt gute Daten zu einer ursächlichen Korrelation von Dysmenorrhoe und Endometriose.

Schweppe diskutierte in seiner Arbeit, dass die Dysmenorrhoe die häufigste klinische Beschwerde ist [101]. In einer Arbeit von Hummelshoj et al. wurde geschrieben, dass die Häufigkeit für Dysmenorrhoe bei 85 % liegt [145]. In einer Studie von Beretta et al. betrug die Häufigkeit der Dysmenorrhoe im Kollektiv 56,3 % der Patientinnen [107].

In unserer Arbeit hatte die Dysmenorrhoe für die Endometriose eine Sensitivität von 45,1 % und eine Spezifität von 32,6 %. Der positive prädiktive Wert betrug 51,3 % und der negative prädiktive Wert betrug 27,4 %.

Die letzte Komponente der Symptom-Trias für die Darmendometriose ist die Dyspareunie.

Die Prävalenz der Dyspareunie betrug in dieser Arbeit 38,8 % bei Frauen mit Endometriose, was im Vergleich mit anderen Publikationen leicht unter den Erwartungen liegt.

Der positive prädiktive Wert ist 34,6 % und der negative prädiktive Wert ist 21,9 %.

Die Sensitivität betrug 21,9 % und die Spezifität betrug 34,6 %.

Bei Ferrero et al. leiden 60,6 % der Endometriosepatientinnen an Dyspareunie [28, 123, 127]. In einer retrospektiven Studie von Fauconnier et al. waren 78,6 % der Endometriosepatientinnen von Dyspareunie betroffen [15]. Eine Dyspareunie von 63 % der Patientinnen wurde weiterhin bei Hummelshoj beschrieben [145].

Etwa 30 – 40 % aller Patientinnen mit Endometriose sind beschwerdefrei und Symptome können in der unterschiedlichsten Kombination und Intensität auftreten, was die Diagnose sehr erschwert und die Diskrepanz zu den Angaben von Vorhersagewert in der Literatur verursachen könnte. Es besteht kein Zusammenhang zwischen Herdgröße und Intensität der Symptome [41, 93]. Die Patientinnen können mit ausgedehntem Endometriosebefund klinisch asymptomatisch bleiben und umgekehrt.

Bei allen Frauen mit Verdacht auf Darmendometriose sollte als Goldstandard eine Endosonographie durchgeführt werden, um die Wahrscheinlichkeit einer Darmbeteiligung besser einschätzen zu können und so eine Patientinnen besser beraten zu können.

Die Endosonographie gilt in vielen Publikationen als primäre Methode der präoperativen Diagnosestellung bei einer Darmendometriose [127]. Diese Untersuchung zeigte eine sehr hohe Sensitivität [124] und kann präoperativ eine Endometriosebeteiligung des Darmes feststellen sowie bei unklaren Beschwerden kleine Endometrioseherde lokalisieren. Je weiter der Herd vom Anus entfernt liegt, desto geringer wird die Aussagekraft der Methode [152].

Unsere Arbeit zeigt, dass es eine signifikante Korrelation von präoperativer Endosonographie und Darmendometriose bei der Operation gibt.

Die Endosonographie und eine Sigmoidoskopie wurden in unserer retrospektiven Analyse bei allen 134 Patientinnen durchgeführt. 44,8 % der Patientinnen (n = 60) zeigten eine Auffälligkeiten bei der Endosonographie. Bei 96,7 % (58 von 60 Patientinnen) der Frauen zeigte sich intraoperativ eine Darminfiltration.

Während in der vorliegenden Studie eine Sensitivität der Endosonographie von 70,7 % ermittelt werden konnte, zeigte die Spezifität einen Wert von 96,0 %.

Mit einer Wahrscheinlichkeit von 67,5 % hatte eine Patientin, die eine negative Endosonographie hatte, keine Darmbeteiligung (negativ prädiktiver Wert).

Mehrere Einschränkungen müssen bei der Endosonographie berücksichtigt werden, die die Befunde beeinflussen können. Möglicherweise ist die tiefe Lokalisation der Befunde eine Erklärung für die gefundene Diskrepanz (rektovaginalen Septums oder noch tiefer).

Die Endosonographie hat im Vergleich zu den anderen bildgebenden Methoden eine hohe Sensitivität und Spezifität zwischen 82 % und 100 % bzw. 71% und 89 % [146].

In einer Studie von M. Löhnert et al. wurde bei 36 Patientinnen mit V. a eine Darmbeteiligung eine Endosonographie durchgeführt. Bei 13 Patientinnen (36 %) wurde endosonographisch der Verdacht auf eine Rektuminfiltration bestätigt. Bei den übrigen 21 Patientinnen (58 %) konnte eine Rektumbeteiligung ausgeschlossen werden. Der intraoperative Befund hat sich in allen 36 Fällen histologisch bestätigt. Bei 12 Patientinnen (92 %) hat sich histologisch die endosonographische Diagnose der Rektumbeteiligung bestätigt [147].

Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit der vorliegenden Studie, bei der der Endosonographiebefund in 96,7 % intraoperativ korrespondierte.

Ähnliche Ergebnisse der Endosonographie zeigten sich in der Studie von Bazot et al. [65]. 92 Frauen nahmen mit Verdacht auf eine tief infiltrierende Endometriose zwischen April 2000 und Mai 2005 an dieser Studie teil. Die Frauen waren im Durchschnitt 31,8 Jahren. Alle Frauen hatten eine gynäkologische Untersuchung, eine TVS, eine Endosonographie und eine MRT. In dieser Studie wurde eine Diagnose der TIE in 69 (75 %) der 92 Patientinnen intraoperativ bestätigt. Die Sensitivität der Endosonographie bei Erkennung der Darmendometriose betrug 88,9 %, die Spezifität 93,1 %, der PPV war 96,6 % und NPV war 79,4 %.

In der Studie von Rossi et al [148] wurden 38 Patientinnen mit symptomatischer tief infiltrierender Endometriose des Rektums untersucht. Die Sensitivität der Endosonographie für den Nachweis der Darmendometriose betrug 89 %. Die Spezifität betrug hier nur 26 % und ist deutlich unter den in der Literatur angegebenen Werten. Eine mögliche Erklärung könnte die relativ geringe Fallzahl sein. Die positiven und negativen Vorhersagewerte von Endosonographie betragen 55 % und 71 %.

Die Ergebnisse der Studien zeigen, wie auch die Ergebnisse in der Studie von Liu, dass für das Erkennen einer rektalen Endometriose die Endosonographie wegweisend ist [149].

In der Studie von Roseau et al. [126] hatten 46 Frauen (mittleres Alter 31 Jahre; 22 - 46 Jahre), die zwischen 1993 und 1997 in diese retrospektive Studie einbezogen wurden, eine präoperative Untersuchung mit Endosonographie.

Bei 25 Frauen (54 %) stellte die Endosonographie einen Verdacht auf die Darmbeteiligung. 24 der 25 Patientinnen (96 %), bei denen bei Endosonographie ein Darminfiltrationsverdacht bestand, erhielten einer Operation.

Die histologische Bestätigung der Darminfiltration wurde bei 24 Patientinnen gestellt.

Bei nur 16 Patientinnen wurde die rektale Palpation durchgeführt und der Verdacht auf eine Darminfiltration hat sich bei 10 von 16 (62 %) mit rektaler Palpation bestätigt. Bei den Patientinnen, die sich einer Operation unterziehen mussten, betrug der positive Vorhersagewert der Endosonographie zum Nachweis der Beteiligung des Darmes 100 %.

In einer retrospektiven Studie ergab die Endosonographie einen PPV von 100 %, während für den Nachweis der Beteiligung der Submukosa/Schleimhautschicht die Sensivität 89 %, die Spezifität 26 %, der PPV 55 % und der NPV 71 % betrug [150].

Die Sonographie ist zum Nachweis der Beteiligung der submukosalen und mukosalen Schicht insgesamt anscheinend weniger präzise. Mezzi et al. [151] untersuchte 63 Patientinnen von Januar 2003 bis Juli 2008 (mittleres Alter 34, 2, 25 - 50 Jahre) mit Darmendometriose. Alle Frauen, die auch operiert wurden, hatten histologische Befunde von Darmendometriose, wie in der Endosonographie vorausgesagt.

Auch die in der Studie von Mandy Mangler et al. [127] ermittelte Spezifität eine Endosonographie von 70 % stellt im Vergleich zu anderen Studien (71 % und 89 %) ein realistisches Ergebnis dar. Die Sensitivität betrug hier 44 % bei einem PPV von 65 % und NPV von 44 % [127].

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die präoperativ erhobenen Befunde intraoperativ bestätigt und somit zur OP-Planung herangezogen werden können.

Die Endosonographie als Methode im Rahmen der präoperativen Endometriosedagnostik zeigt eine gute Korrelation zum intraoperativem Situs sowie zur Histologie.

Die histologische Bestätigung der Endometriose zur Sicherung der makroskopisch gestellten Verdachtsdiagnose ist eine essenzielle Komponente der operativen Endometriosebehandlung. Bei 100 % (n = 134) aller untersuchten Patientinnen konnte eine Endometriose histologisch bestätigt werden. Bei 82 der operierten Patientinnen konnte intraoperativ der Befund einer Darminfiltration nachgewiesen werden.

Diese Ergebnisse lassen sich durch diese Studie bestätigen.

Zusätzlich wurde auch in dieser Arbeit eine Korrelation zwischen Palpation sowie Endosonographie vs. Darmbeteiligung intraoperativ geprüft.

88,0 % der Patientinnen (66 von 75 Frauen), die einen spezifischen Tastbefund im Rektum hatten, wiesen intraoperativ eine Darminfiltration auf. Die Sensitivität der Palpation betrug 80,4 % und die Spezifität betrug 82,6 %. 72,8 % allen Frauen, die einen unauffälligen Tastbefund hatten, hatten auch keine Darminfiltration (negativ prädiktiver Wert).

In einer Studie von Abrao et al. [87] hatte die rektovaginale Untersuchung eine Sensitivität von 72 %, eine Spezifität von 54 %, einen positiven Vorhersagewert (PPV) von 63 % und einen negativen Vorhersagewert (NPV) von 68 %.

Eine Studie von M. Mangler et al. zeigte eine Sensitivität die rektovaginale Untersuchung von 92 %, einen positiven Vorhersagewert von 68 % und einen negativen Vorhersagewert (NPV) von 72 % [127]. Die Spezifität betrug nur 32 %.

Dietmar konnte zeigen, dass die rektovaginale Palpation eine Sensitivität von 46 % und eine Spezifität von 72,4 % hatte [146].

In der Studie von Bazot et al. [124] wurden palpatorisch bei 75 der 92 (81,5 %) Patientinnen eine tief infiltrierende Endometriose diagnostiziert. Die Darmendometriose wurde intraoperativ in 37/92 (40,2 %) Frauen nachgewiesen. Die Sensitivität betrug 46 %, die Spezifität 72,4 %, PPV 78,4 % und NPV 38,2 %. Die rektovaginale Endometriose wurde in 5/92 (5,4 %) der Fälle intraoperativ erkannt. Die Sensitivität betrug 18,2 %, die Spezifität 96,3 %, PPV 40,0 und NPV 89,7 %.

Gründe für die niedrige Sensitivität sind nicht eindeutig erklärbar.

Padilla et al. vertritt die Auffassung, dass die Palpation bei Patientinnen mit tiefem rektovaginalen Befall aussagekräftiger als bei anderen Formen der TIE ist, wobei sie von der Erfahrung des Untersuchers abhängig ist [153].

In der Arbeit von Chapron et al. wurde bestätigt, dass die Aussagekraft von der Höhe des rektovaginalen Befalls beeinflusst wird und letztendlich eine hochsitzende Endometriose palpatorisch nicht erreicht werde [93].

Obwohl die rektovaginale Untersuchung wichtige Zusatzinformationen über die Beckenorgane bringen kann, gibt es wenige Daten, die die Fähigkeiten einer rektovaginalen Untersuchung hinsichtlich der Entdeckung einer Erkrankung des Beckens wirksam zeigen können [112]. Die Wertigkeit der vaginalen Sonographie bei TIE wurde in vielen Studien unterschiedlich gefunden [143, 154].

Die Sensitivität liegt zwischen 7 – 100 % [152, 155]. Bei einer so niedrigen Sensitivität hat die TUS eine begrenzte Bedeutung in der Diagnostik der Darmendometriose.

In der Studie von Mangler et al. betrug die Sensitivität 20 % und die Spezifität 79 % [127]. Der positive prädiktive Wert ergab 92,5 % in dieser Arbeit (25 von 27 Patientinnen).

Mit einer Wahrscheinlichkeit von 46,7 % hatte eine Patientin, die eine negative Sonographie hatte, keine Darmbeteiligung (negativ prädiktiver Wert).

Bei 30,1 % hat sich den Befund bestätigt (Sensitivität). Die Spezifität betrug 96,2 %. Die endgültige Diagnose der Endometriose wird durch die Laparoskopie als Goldstandard festgestellt. Die Endometriose kann völlig asymptomatische Verläufe nehmen, die nur zufällig im Rahmen einer Laparoskopie diagnostiziert werden, deswegen soll man schon bei unklaren Symptomen eine diagnostische Laparoskopie anbieten.

Die Methode ist zuverlässig vor allem zum Ausschluss einer Endometriose [52]. Die histologische Bestätigung der Endometriose zur Sicherung der makroskopisch gestellten Diagnose ist integraler Komponente der operativen Endometriosebehandlung.

Es kann zusammengefasst werden, dass die Endosonographie mit klinischer Tastuntersuchung eine sehr spezifische und exakte Methode für die präoperative Diagnose der Endometriose mit Darmbeteiligung ist. Die beiden Untersuchungsverfahren sollten bei milder Darmsymptomatik im Alltag verwendet werden, um eine TIE auszuschließen und ggf frühzeitig die erweiterte Diagnostik durchführen werden können.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Symptome als auch die Anamnese, einen relativ geringen Vorhersagewert haben. Im Gegensatz dazu hat die Endosonographie erstaunlich hohe Vorhersagewerte für die Endometriose. Jedoch kann man auf eine weitere Diagnostik durch MRT-Untersuchung und Laparoskopie nicht verzichten.

Das Krankheitsbild der Endometriose ist bei den Gastroenterologen und auch Radiologen oft unbekannt und daher besteht eine hohe observer variabilität hinsichtlich der Qualität der Auswertung. Das ist ein limitierender Faktor in der Anwendung dieser Methoden.

Die Endometriose wird als Chamäleon unter den gynäkologischen Erkrankungen betrachtet, das Beschwerdebild ist häufig sehr diffus und von daher gehört neben der Anamnese, die gründliche gynäkologische Untersuchung als auch ggf eine erweiterte Diagnostik im Sinne der Endosonographie ggf. die operative Klärung zur Diagnosestellung dazu.



## Literaturverzeichnis

Die vorliegende Doktorarbeit beruht auf einer systematischen Analyse der wissenschaftlichen Literatur (PubMed, MedLine Recherche unter anderem Verwendung der Schlüsselwoerter „endometriosis“; „deep infiltrating endometriosis“; „endometriosis and diagnostics“; „endometriosis and surgical therapy“; „endometriosis and endocrine treatment“) sowie auf Empfehlungen und Publikationen folgender Fachliteratur:

1. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) unter Mitarbeit der Stiftung Endometrioseforschung e.V. (SEF): Diagnostik und Therapie der Endometriose. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 015/045. 2013. 015/045 – S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Endometriose: 08/2013
2. Leyendecker G, Herbertz M, Kunz G, Mall G: Endometriosis results from the dislocation of basal endometrium. *Hum Reprod.* 2002; 17: 2725 – 36.
3. Bulun SE: Endometriosis. *N Engl J Med* 2009; 360: 268 – 79.
4. Leyendecker G, Kunz G, Noe M, Herbertz M, Mall G. Endometriosis: a dysfunction and disease of the archimetra. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 752 – 62.
5. Donnez J, Jadoul P, Donnez O, Squifflet J. Laparoscopic excision of rectovaginal and retrocervical endometriotic lesions. In: Donnez J (ed.) *Atlas of operative laparoscopy and hysteroscopy.* Informa UK Ltd. 2007; 63 – 75.
6. Dastur, A.E.T., P D, John A Sampson and the origins of Endometriosis. *J Obstet Gynaecol India*, July / August 2010. 60 (4): p. 299 - 300.
7. Sampson, J., Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *J Obstet Gynaecol* 1927. 14: p. 422.
8. Meyer, R., Über den Stand der Frage der Adenomyositis, Adenomyome im Allgemeinen und insbesondere über Adenomyositis seroepithelialis und Adenomyometritis sarcomatosa. *Zentralbl Gynäkol*, 1919. 36: p. 745 - 750.
9. Zanetti-Dällenbach R, Bartley J, Müller C, Schneider A, Köhler C. Kombiniertes vaginal-laparoskopischer-abdominaler Ansatz für die chirurgische Behandlung der rektovaginalen Endometriose mit Darmresektion: Ein Vergleich dieser neuen Technik mit verschiedenen etablierten Ansätzen mittels Laparoskopie und Laparotomie. *Surg Endosc.* 2008; 22 (4): 995 – 1001.

10. Leyendecker, G., L. Wildt, and G. Mall, The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Arch Gynecol Obstet*, 2009. 280 (4): p. 529 – 38  
(Abgerufen am 21.03.2021)  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00404-009-1191-0>.
11. Speert H., J.A., Sampson and Pelvic Endometriosis. *Obstetric and Gynaecologic Milestones. Essays in Eponymy*. New York: The Macmillan Company, 1958: p. pp. 397 – 399.
12. Olikier, A.J. and A.E. Harris, Endometriosis of the bladder in a male patient. *J Urol*, 1971. 106 (6): p. 858 - 9.
13. F. Wieser, R. Wenzl, R. N. Taylor, K. Diedrich, D. Hornung: Genetik der Endometriose. In *Gynäkologie*.37 (2004), S. 676 - 680.
14. Tarjanne S, Sjöberg J, Heikinheimo O. Rektovaginale Endometriose - Merkmale der operativen Behandlung und Faktoren, die eine Darmresektion vorhersagen. *J Minim Invasive Gynecol*. 2009; 16 (3): 302 – 306.
15. Fauconnier A, Fritel X, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Gynecol Obstet Fertil*. (2009); 37 (1):57 -69.
16. Denny E, Mann CH. Endometriosis-associated dyspareunia: the impact on women's lives. *J Fam Plann Reprod Health Care*.(2007); 33 (3):189 - 193.
17. Vercellini P, Meschia M, De Giorgi O, Panazza S, Cortesi I, Crosignani PG. Bladder detrusor endometriosis: clinical and pathogenetic implications. *J Urol*. (1996); 155 (1): 84 - 86.
18. American Society For Reproductive Medicine: Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis. In: *Fertility and Sterility*. 67 (1997), S. 817 – 821.
19. F. Tuttlies, J. Keckstein, U. Ulrich, M. Possover, K. W. Schweppe, M. Wustlich, O. Buchweitz, R. Greb, O. Kandolf, R. Mangold, W. Masetti, K. Neis, G. Rauter, N. Reeka, O. Richter, A. E. Schindler, M. Sillem, V. Terruhn, H. R. Tinneberg: ENZIAN-Score. Eine Klassifikation der tiefen infiltrierenden Endometriose. In: *Zentralblatt Gynäkologie* 127 (2005), S. 275 – 281.
20. Jörg Keckstein, Gernot Hudelist, Frank Tuttlies, Uwe Ulrich: Update Endometrioseforschung. Neue Konzepte – Neue Methoden in: *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2 (2010), S. 22 – 25.

21. G. David Adamson, David J. Pasta: Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. In: *Fertil Steril*. 2009 (Epub).
22. Philippe R. Kononckx, Anastasie Ussia, Leila Adamyan, Araud Wattiez: An endometriosis classification, designed to be evaluated. In: *Gynecol Surg*. 8 (2011), S. 1 –6.
23. Schmerz 2016, 30, 477 – 490, Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. Published by Springer-Verlag Berlin.
24. Koninckx PR , Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Donnez J. Deep Endometriose: Definition, Diagnose und Behandlung. *Fertil Steril*. 2012; 98 (3): 564 – 571.
25. Pérez MP-U, Bazán AA, Dorrego JMA, Hernández A, de Francisco MG Hernández MM, de Santiago J, de la Peña Barthel J. Urinary tract endometriosis: clinical, diagnostic, and therapeutic aspects. *Urology* 2009; 73: 47 – 51.
26. Schonman R, De Cicco C, Corona R, Soriano D, Koninckx PR: Accident analysis: factors contributing to a ureteric injury during deep endometriosis surgery. *BJOG* 2008; 115: 1611 – 5.
27. Seracchioli R, Mabrouk M, Montanari G, Manuzzi L, Concetti S, Venturoli S: Conservative laparoscopic management of urinary tract endometriosis: surgical outcome and long-term follow-up. *Fertil Steril*. 2009 .
28. Wang G, Tokushige N, Russell P, Dubinovsky S, Markham R, Fraser IS: Hyperinnervation in intestinal deep infiltrating endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2009; 16: 713 – 9.
29. Slack A, Child T, Lindsey I, Kennedy S, Cunningham C, Mortensen N, Koninckx P, McVeigh E. Urological and colorectal complications following surgery for rectovaginal endometriosis. *BJOG* 2007; 114: 1278 – 82.
30. Moawad NS, Guido R, Ramanathan R, Mansuria S, Lee T. Vergleich der laparoskopischen anterioren Discoidektomie und der laparoskopischen unteren anterioren Resektion von tief infiltrierender rektosigmoidaler Endometriose. *JLS*. 2011; 15 (3): 331 – 338.
31. Jansen, R.P. and P. Russell, Nonpigmented endometriosis: clinical, laparoscopic, and pathologic definition. *Am J Obstet Gynecol*, 1986. 155 (6): p. 1154 - 9.
32. Nisolle M, Casanas-Roux F, Anaf V, Mine JM, Donnez J. Morphometric study of the stromal vascularization in peritoneal endometriosis. *Fertil Steril*, 1993. 59 (3): p. 681 - 4.
33. Garry, R., The effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2004. 16 (4): p. 299 - 303.

34. Zupi, E., Marconi D, Sbracia M, Zullo F, De Vivo B , Exacustos C, Sorrenti G. Add-back therapy in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril*, 2004. 82 (5): p. 1303 - 8.
35. Weinschenk S: Endometriose, Dysmenorrhoe, Sterilität und vegetatives Nervensystem. *EHK* 2004; 53: 1 - 9.
36. Vercellini P, Crosignani PG, Abbiati A, Somigliana E, Viganò P, Fedele L. The effect of surgery for symptomatic endometriosis: the other side of the story, *Hum Reprod Update* (2009) 15 (2): 177 - 188.
37. B. Rizk, R. Turki, H. Lotfy, S. Ranganathan, H. Zahed, A.R. Freeman, Z. Shilbayeh, M. Sassy, M. Shalaby, R. Malik. Surgery for endometriosis-associated infertility: do we exaggerate the magnitude of effect? *Facts Views Vis Obgyn*. 2015; 7 (2): 109 - 118.
38. Marcoux S, Maheux R, Bérubé S, the Canadian Collaborative Group on Endometriosis. Laparoscopic Surgery in Infertile Women with Minimal or Mild Endometriosis, *N Engl J Med* 1997; 337:217-222.
39. Slack A, Child T, Lindsey I, Kennedy S, Cunningham C, Mortensen N, Koninckx P, McVeigh E. Urological and colorectal complications following surgery for rectovaginal endometriosis. *BJOG* 2007; 114: 1278 - 82.
40. MS Abrao, MO Gonçalves , Dias JA, S. Podgaec, LP LP Chamie, Blasbalg R. Vergleich zwischen klinischer Untersuchung, transvaginaler Sonographie und Magnetresonanztomographie zur Diagnose einer tiefen Endometriose. *Hum Reprod*. 2007; 22 (12): 3092 – 3097.
41. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Pietropaolo G, Pasin R, Crosignani PG. Endometriosis: preoperative and postoperative medical treatment. *Obstet Gynecol Clin North Am* 30 (2003); S: 163 - 180.
42. Ulrich U, Keckstein J. Diagnostik der Endometriose. *Zentralbl Gynaekol* 127 (2005); S: 295 - 298.
43. Ulrich U, Possover M. Endometriose: Standards für problematische Krankheitsbilder. *Frauenarzt* 44 (2003); S: 857 - 859.
44. Duleba M, Lundorf E, Hansen ES, Sørensen JS, Ledertoug S, Olesen F. Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography for the diagnosis of adenomyosis: a review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20: 569 - 582.
45. Farquhar C. Endometriosis. *BMJ* 2000; 320: 1449 - 1452.

46. Fraquhar C, Sutton C. The evidence for the management of endometriosis. *Curr Op Obstet Gynecol* 1998; 10: 321 - 332.
47. Gadomska H, Kamiński P, Marianowski L. Endometrioza. *Medipress Ginekologie* 1997; 3: 2 - 5.
48. Goncalves MO, Podgaec S., Dias JA, Gonzalez M., Abrao MS. Die transvaginale Sonographie mit Darmpräparation kann die Anzahl der betroffenen Läsionen und rektosigmoidalen Schichten bei tiefer Endometriose vorhersagen, wodurch die Operationsstrategie definiert wird. *Hum Reprod.* 2010; 25 (3): 665 – 671.
49. Chopin N, Vieira M, Borghese B, Foulot H, Dousset B, Coste J, Mignon A, Fauconnier A, Chapron C. Operative management of deeply infiltrating endometriosis: Results on pelvic pain symptoms according to a surgical classification. *J Min Invas Gynecol* 12 (2005) 106 - 112.
50. Ford J, English J, Miles WA, Giannopoulos T. Pain, quality of life and complications following the radical resection of rectovaginal endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 111 (2004) 353 - 356.
51. Keckstein J, Ulrich U, Kandolf O, Wiesinger H, Wustlich M. Die laparoskopische Therapie der Darmendometriose und der Stellenwert der medikamentösen Therapie. *Zentralbl Gynäkol* 125 (2003) 259 - 266.
52. Possover M, Diebold H, Plaul K, Schneider A. Laparoscopically-assisted vaginal resection of rectovaginal endometriosis. *Obstet Gynecol* 96 (2000) 304 - 307
53. Zahradnik HP, Breckwoldt M. Die medikamentösen Therapie bei Dysmenorrhoe. *Gynäkologe* 1988; 21, 58 - 62.
54. Dhillon PK, Holt VL. Recreational physical activity and endometriosis risk. *Am J Epidemiol.* 2003; 158 (2) 156 - 164. Comment In : *Clin J Sport Med.* 2003; 13 (6): 392 - 3
55. Keckstein J. Endometriose- die verkannte Frauenkrankheit. Wuerzburg: DIAMETRIC-Verlag; 1998.
56. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75: 1 - 10.
57. Portale TR, Branca A, Scilletta R, Pesce A, Puleo S. Ileo-Kolik-Endometriose: eine seltene Lokalisation eines Falles für häufige Erkrankungen. *Ann Ital Chir.* 2013; 84 (1).
58. Matarese G, De Placido G, Nikas Y, Alviggi C. Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease? *Trends Mol Med.* 2003; 9 (5): 223 - 228.

59. Saccardi C, Cosmi E, Borghero A, Tregnaghi A, Dessole S., Litta P. Vergleich zwischen der transvaginalen Sonographie, der Salzkontrastsonovaginographie und der Magnetresonanztomographie bei der Diagnose der hinteren einfiltrierenden Endometriose. *Ultraschall Obstet Gynecol.* 2012; 40 (4): 464 – 469.
60. Koehler C, Mangler M, Loddenkemper C, Lanowska M, Bartley J, Schneider A. *Journal für Gynaekologische Endokrinologie* 2008; 2 (2) 44 - 47.
61. Griffiths AN, koutsouridou RN, Penketh RJ. Rectovaginal endometriosis- a frequently missek diagnosis. *J Obstet Gynaecol* 2007; 27: 605 - 7.
62. Houtmeyers P, Ceelen W, Gillardin JM, Dhondt m, Pattyn P. Surgery for gastrointestinal endometriosis: indications and results. *Acta Chir Belg* 2006; 106: 413 - 6.
63. Bender HG, Xafis D, Dall P, Fleisch MC. Radical resection of invasive endometriosis with bladder Or bowel involvement- a retrospective analysis. 45th Annual Meeting of the Society of Pelvic Surgeons, 2004, Miami.
64. Del Frate C, Girometti R, Pittino M, Del Frate G, Bazzocchi M, Zuiani C. Deep retroperitoneal pelvic endometriosis: MR imaging appearance with laparoscopic correlation. *Radiographics* 2006; 26: 1705 - 18.
65. Bazot M, Malzy P, Cortez A, Roseau G, Amouyal P, Darai E. Accuracy of transvaginal sonography and recital endoscopic sonography In the diagnosis of deep infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 994 - 1001.
66. Valenzano Menada M, Remorgida V, Abbamonte LH, Fulcheri E, Ragni N, Ferrero S. Transvaginal ultrasonography combined with water-contrast in the rectum in the diagnosis of rectovaginal endometriosis infiltrating the bowel. *Fertil Steril* 2007.
67. Schweppe KW (2002) Therapie der Endometriose unter Beruecksichtigung der Aktivitaetsgrade. *Gynaekologe* 35: 255 - 260.
68. Vercellini P, Trespidi L, Panazza S, Bramante T, Mauro F, Crosignani PG (1996). Laparoscopic uterine biosy for diagnosing diffuse adenomyosis. *J Reprod Med.* 41: 220 - 224.
69. Vernon MW, Beard JS, Graves K, Wilson EA (1986). Classification of endometriotic implants by morphologic appearance and capa city to synthesize prostaglandin F. *Fertil Steril* 46: 801 -806.
70. Bajaj P, Bajaj P, Madsen H , Arendt-Nielsen L (2003). Endometriosis is associated with central sensitization: A psychophysical controlled study. *J. Pain* 4: 372 - 380.

71. Collin GR, Russell JC. Endometriosis of the colon: its diagnosis and management. *Am Surg* 1990; 56: 275 - 9.
72. Graham B, Mazier WP. Diagnosis and management of endometriosis of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1988; 31: 952 - 6.
73. Farinon AM, Stroppa I, Chiarelli C. Therapy of colorectal endometriosis. *Coloproctology* 1992; 14: 230 - 4.
74. Schroeder J, Loehnert M, Doniec JM, Dohrmann P. Endoluminal ultrasono- and diagnosis and operative management of rectal endometriosis. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 614 - 7
75. St. Ville EW, Jafri SZ, Madrazo BL, Mezwa DG, Bree RL, Rosenberg BF. Endorectal sonography In the evaluation of rectal and perirectal disease. *Am J Roentgenol* 1991; 157: 503 - 9.
76. Athey PA, Diamant DD. The spectrum of sonographic findings In endometriosis. *J Ultrasound Med.* 1989; 8: 487 - 91.
77. Coronado C, Franklin RR, Lotze EC, Bailey HB, Valdés CT. Surgical treatment of symptomatic colorectal endometriosis. *Fertil Steril* 1990; 53: 411 - 6.
78. Borsellino G, Buonaguidi A, Veneziano S, Borsellino V, Mariscalco G, Minnici G. Endometriosis of the large intestine: a report of 2 clinical cases. *Minerva Ginecol* 1993; 45: 443 - 7.
79. Gorell HA, Cyr DR, Jang KY, Greer BE. Rectosigmoid endometriosis: diagnosis Using endovaginal sonography. *J. Ultrasound Med.* 1989; 8: 459 - 61.
80. Gossman A, Heindl W, Ernst S. Staging von Rektumoren mit endorektalen Untersuchungstechniken: Darstellung einer möglichen Fehlerquelle, *Fortschr Roentgenstr* 1997; 1: 96 - 8.
81. Hildebrandt U., Feifel G, Schwarz HP, Scherr O. Endorectal ultrasono- und: instrumentation and clinical aspects. *Int J Colorect Dis* 1986; 1: 203 - 7
82. Kiesel L, Bertges K, Holst TR. Treatment of endometriosis. *Arch Gynecol Obstet* 1989; 245: 937 - 40.
83. Loehnert M, Dohrmann P, Stoffregen C. Endorektale Sonographie in der Proktologie. In: Braun B, Guenther R, Schwark WB, Hrsg. *Ultraschalldiagnostik. Lehrbuch und Atlas* 9. Erg Lfg. Augsburg: Ecomed, 1990: 1 - 22.
84. Poalucci V, Schaff B. Endosonographic anatomy of the perigeum. *Coloproctology* 1995; 17: 49 - 55.

85. Sultan AH, Nicholls RJ, Kamm MA, Hudson CN, Beynon J, Bartram CI. Anal endosonography and correlation with in vitro and in vivo anatomy. *Br J Surg* 1993; 80: 508 - 11.
86. Weed JC, Ray JE. Endometriosis of the bowel. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 727 - 30
87. Abrao MS, Neme RM, Averbach M, Petta CA, Aldrighi Jm. Rectal ultrasound with a radial probe in the assessment of rectovaginal endometriosis. *J AM Assoc Gynecol Laparosc* 11 (2004) 50 - 54.
88. Albrecht H. Die Endometriose, in: Seitz L, Amreich AI (Hrsg): *Biologie und Pathologie des Weibes*, Bd.IV. Urban & Schwarzenberg, Berlin-Innsbruck-Muenchen – Wien (1955), S. 190 - 288.
89. Athey PA, Diment, DD. The spectrum of sonographic findings in endometriosis. *J Ultrasound Med.* 8 (1989); S. 487 - 491.
90. Bazot M, Darai E, Hourani R, Thomassin I, Cortez A, Uzan S, Buy JN. Deep pelvic endometriosis: MR imaging for diagnosis and prediction of extension of disease. *Radiology* 232 (2004); S. 379 - 389.
91. Brinton LA, Gridley G, Persson I, Baron J, Bergqvist A. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 176 (1997); S. 572 - 579
92. Busacca M, Fedele L, Bianchi S, Candiani M, Agnoli B, Raffaelli R, Vignali M. Surgical treatment of recurrent endometriosis: laparotomy vs. Laparoscopy. *Hum Reprod* 13 (1998) S. 2271 - 2274.
93. Chapron C, Dumentier I, Dousset B, Fritel X, Tardif D, Roseau G, Chaussade S, Couturier D, Dubuisson JB. Results of rectal endoscopic ultrasonography for patients with deep pelvic endometriosis. *Hum Reprod* 13 (1998); S. 2266 - 2270.
94. Darai E, Thomassin I, Barranger E, Detchev R, Cortez A, Houry S, Bazot M. Feasibility and clinical outcome of laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 192 (2005); S: 394 - 400.
95. Deckert D, Koenig J, Wardelmann E, Richter O, Popat S, Wolff M, Hirner A, Ulrich U. Terminal ileitis with sealed perforation- a rare complication of intestinal endometriosis. *Arch ynecol Obstet* 270 (2004); S: 230 - 234.
96. Egger H, Turnwald W, Weiss S. Radikale operative Behandlung der Endometriose mit Darmteilresektion. *Geburtshilfe Frauenheilkunde* 58 (1998); S: 415 - 419.



97. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Portuese A, Raffaelli R. Use of levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 75 (2001); S:485 - 488.
98. Kondo W, Branco AW, Trippia CH, Ribeiro R, Zomer MT. Retrocervical tief infiltrierende endometriotische Läsionen, die größer als dreißig Millimeter sind, sind mit einer erhöhten Rate der Beteiligung des Ureters verbunden. *J Minim Invasive Gynecol.* 2013; 20 (1): 100 – 103.
99. Moore J, Copley S, Morris J, Lindsell D, Golding S, Kennedy S. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 20 (2002); S: 630 - 634.
100. Sarmini R, Lefholz K, Froeschke H. A comparison of laparoscopic supracervical hysterectomy and Total abdominal hysterectomy outcomes. *J Min Invas Gynecol* 12 (2005); S: 121 - 124.
101. Schweppe KW. Endometriose - Eine Erkrankung ohne Lobby. *Zentralbl Gynaekol* 125 (2003); S: 233.
102. Shaw RW. *An Atlas of Endometriosis.* Parthenon Publishing Group, Carnforth-Pearl River (1993).
103. Sillem. M, Teichmann AT. Patientinnenzentrierte Aspekte der Endometriose. *Gynaekologe* 36 (2003); S: 41 - 52.
104. Viganò P, Somigliana E, Parazzini F, Vercellini P. Bias versus causality: interpreting recent evidence of association between endometriosis and ovarian cancer. *Fertil Soc* 2007; 88: 588 - 593.
105. Grzegorz H. Bręborowicz. *Ginekologia. Repetytorium.* Warszawa. Wyd. Lek. PZWL 1/2010; 421.
106. Ebert AD. *Endometriose.* Walther de Gruyter Verlag, Berlin, 2006.
107. Beretta P., Franchi M, Ghezzi F, Busacca M, Zupi E, Bolis P. Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation. *Fertil Steril.* 1998 Dec; 70 (6): 1176 - 80.
108. Robert N. Taylor, Lone Hummelshoj, Pamela Stratton, Paolo Vercellini. Pain and endometriosis: Etiology, impact, and therapeutics. *Middle East Fertil Soc J.* 2012 Dec 1; 17 (4): 221 – 225.

109. Ballweg ML. Impact of endometriosis on women's health: comparative historical data show that the earlier the onset, the more severe the disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004; 18 (2): 201 – 18.).
110. Donnez J, Lemaire-Rubbers M, Karaman Y, Nisolle-Pochet M, Casanas-Roux F. Combined (hormonal and microsurgical) therapy in infertile women with endometriosis. *Fertil Steril.* 1987 Aug; 48 (2): 239 - 42.
111. Koninckx PR, Meuleman C, Oosterlynck D, Cornillie FJ. Diagnosis of deep endometriosis by clinical examination during menstruation and plasma CA-125 concentration. *Fertil Steril.* 1996 Feb; 65 (2): 280 - 7.
112. Dragisic KG, Padilla LA, Milad MP. The accuracy of the rectovaginal examination in detecting cul-de-sac disease in patients under general anaesthesia. *Hum Reprod.* 2003 Aug; 18 (8): 1712 - 5.
113. Ghezzi F, Raio L, Cromi A, Duwe DG, Beretta P, Buttarelli M, Mueller MD. "Kissing ovaries": a sonographic sign of moderate to severe endometriosis. *Fertil Steril.* 2005; 83 (1): 143 – 7).
114. Ubaldi F, Wisanto A, Camus M, Tournaye H, Clasen K, Devroey P. Endometriosis – Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Options for Clinical and Ambulatory Care. *J. Reproduktionsmed. Endokrinol* 2013; 10 (Sonderheft 1), 102 - 119.
115. Hudelist G, Oberwinkler KH, Singer CF, Tuttlies F, Rauter G, Ritter O, Keckstein J. Combination of transvaginal sonography and clinical examination for preoperative diagnosis of pelvic endometriosis. *Hum Reprod.* 2009 May; 24 (5): 1018 - 24. doi: 10.1093/humrep/dep013. Epub 2009 Feb 6.
116. A. Vimercati, M.T. Achilarré, A. Scardapane, F. Lorusso, O. Ceci, G. Mangiatordi, G. Angelelli, B. Van Herendaël, L. Selvaggi and S. Bettocchi. Accuracy of transvaginal sonography and contrast-enhanced magnetic resonance-colonography for the presurgical staging of deep infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 592 -603.
117. M. Giovannini, S. Ardizzone. Anorectal ultrasound for neoplastic and inflammatory lesions. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*; Volume 20, Issue 1. February 2006, Pages 113 - 135.
118. Beynon J, Mortensen NJMcC, Foy DMA, Channer JL, Virjee J, Goddard P. Endorectal sonography: laboratory and clinical experience in Bristol. (1986) *Int J Colorect Dis* 1: 212 - 215.

119. Gülden Halis, Sylvia Mechsner, Andreas D. Ebert (2010) Diagnose und Therapie der tief infiltrierenden Endometriose. Deutsches Ärzteblatt | Jg. 107 | Heft 25 |.
120. Olive DL. Endometriosis in clinical practice. Taylor et. Francis, London/ New York, 2005.
121. F. Oehmke, F. Suwandinata, C. Deisting, H. Tinneberg: Datenlage zur Endometriose. In: Gynäkologe. 40, 2007, S. 521 – 526 doi:10.1007/s00129 - 007-2015-6.
122. 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.
123. Fauconnier, A., C. Chapron, J. B. Dubuisson, M. Vieira, B. Dousset and G. Bréart (2002). "Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis." Fertil Steril 78 (4): 719 - 726.
124. Bazot. TVS, RES und MRT für die Chirurgie bei tiefer Endometriose. Dungen Steril 2009.
125. Hudelist G, Ballard K, English J, Wright J, Banerjee S, Mastoroudes H, Thomas A, Singer CF, Keckstein J. Transvaginal sonography vs. clinical examination in the preoperative diagnosis of deep infiltrating endometriosis. Ultrasound Obstet Gynecol 2011; 37: 480 – 7.
126. Roseau G, Dumontier I, Palazzo L, Chapron C, Dousset B, Chaussade S, Dubuisson JB, Couturier D. Rectosigmoid Endometriosis: Endoscopic Ultrasound Features and Clinical Implications; August 2000 Endoscopy 32 (7): 525 - 30; SourcePubMed.
127. M.Mangler, Medrano N, Bartley J, Mechsner S, Speiser D, Schneider A, Köhler Ch. Value of diagnostic procedures in rectovaginal endometriosis; Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2013 Aug; 53 (4): 389 - 94.
128. Schindler AE; Epidemiologie, Pathogenese und Diagnostik der Endometriose; Journal für Fertilität und Reproduktion 2007; 17 (4)
129. Mettler L , Alkatout I, Meinhold-Heerlein I, Keckstein J. Endometriosis: A concise practical guide to current diagnosis and treatment; Journal of the Turkish German Gynecology Association 19 (3); 2018.
130. Campo S , Campo V, Benagiano G. Infertility and Adenomyosis; Obstet Gynecol Int. 2012; 2012: 786132.
131. Stauber M., Weyerstahl T. Gynäkologie und Geburtshilfe 1.Aufl., Thieme, Stuttgart, New York 2001
132. Schäfer und Kiesel. Diagnostik und Therapie der Endometriose gemäß S2k-Leitlinie; Gynäkologische Endokrinologie volume 18, pages 21 – 30 (2020).

133. S. Mechsner; Zugelassene medikamentöse Therapiekonzepte bei Endometriose  
[https://cme.medlearning.de/jenapharm/therapiekonzepte\\_endometriose\\_rez/index.htm](https://cme.medlearning.de/jenapharm/therapiekonzepte_endometriose_rez/index.htm)
134. Behnke, J. Logistische Regressionsanalyse: eine Einführung. Methoden der Politikwissenschaft. 2015, Wiesbaden: Springer VS. 23 - 98.
135. Backhaus, K.,B. Erichson, W. Plinke, R. Weiber, Multivariate Analysemethoden: Eine anwendungsorientierte Einführung. Vol.14.2016, Berlin, Heidelberg: Springer 63 - 282.
136. Gaus,W., R. Mucbe, Medizinische Statistik - angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe. 2014, Stuttgart: Schattauer. 126 - 463. 85.
137. Janssen,J.,W. Laatz, Statistische Datenanalyse mit SPSS: eine anwendungsorientierte Einführung in das Basissystem und das Modul Exakte Tests. Vol. 8.2013, Berlin u.a.: Springer Gabler. 359 - 539.
138. Urban, D., J. Mayerl, Regressionsanalyse: Theorie, Technik und Anwendung. Vol. 4. 2011, Wiesbaden: Springer. 13 - 354.
139. Schneider A, Hommel G, Blettner M. Lineare Regressionsanalyse; Teil 14 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen; Dtsch Arztebl Int 2010; 107 (44): 776 - 82.
140. A.S. Constantin, H.-R. Tinneberg, A. Oberstein, J.B. Engel . Sonographische Diagnostik der tief infiltrierenden Endometriose und intraoperative Korrelationen. Stiftung Endometriose Forschung 2019.
141. Kinkel K.,Chapron C, Balleyguier C, Fritel X, Dubuisson JB, Moreau JF (1999). Magnetic resonance imaging characteristics of deep endometriosis. In: Human Reproduction 14 (4), S. 1080 – 1086.
142. Carbognin G, Girardi V, Pinali L, Raffaelli R, Bergamini V, Pozzi Mucelli R. (2006). Assessment of pelvic endometriosis: correlation of US and MRI with laparoscopic findings. In: La radiologia medica 111 (5), S. 687 – 701.
143. Carbognin, G.; Guarise, A.; Minelli, L.; Vitale, I.; Malagó, R.; Zamboni, G.; Procacci, C. (2004): US and MRI features of pelvic endometriosis. In: Abdominal Imaging 29 (5).
144. Klemm P, Köhler C, Schneider A. Komplikativer Verlauf bei Darmendometriose und Endometriose des Septum rectovaginale; Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, 2004. 64 (9): 968 - 972.
145. Hummelshoj L. Ben-Rafael Z, Lobo R, Shoham Z. Meeting expectations in the chronically ill patient by extending the therapeutic network, 2004 Proceedings from the 5th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility.

146. Dietmar H, Wurm P, Chvatal R, Oppelt P. Diagnostik bei Endometriose;In: Facharzt (2010).
147. Löhnert M, Schröder J, Doniec J, Henne-Bruns D. Endometriosis recti — Wertigkeit der Endosonographie in der präoperativen Diagnostik. *Coloproctol* 20, 185 – 190 (1998).
148. Rossi L, Palazzo L, Yazbeck C, Walker F, Chis C, Luton D, Koskas M. Can rectal endoscopic sonography be used to predict infiltration depth in patients with deep infiltrating endometriosis of the rectum?; *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2013.
149. Liu F, Zhou S, Su Y (1997) The diagnosis and surgical treatment in rectal endometriosis. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 35 (3), 170 - 172.
150. Moawad NS, Caplin A. Diagnosis, management, and long-term outcomes of rectovaginal endometriosis; *Int J Womens Health*. 2013; 5: 753 – 763.
151. Mezzi G, Ferrari S, Arcidiacono PG, Di Puppo F, Candiani M, Alberto P. Endoscopic rectal ultrasound and elastosonography are useful in flow chart for the diagnosis of deep pelvic endometriosis with rectal involvement; *J Obstet Gynaecol Res*; 2011 Jun; 37 (6): 586 - 90.
152. Delpy R, Barthet M, Gasmi M, Berdah S, Shojai R, Desjeux A, Boubli L, Grimaud JC. Value of endorectal ultrasonography for diagnosing rectovaginal septal endometriosis infiltrating the rectum; *Clinical Trial Endoscopy*. 2005 Apr; 37 (4): 357 -61.
153. Padilla LA, Radosevich DM, Milad MP. Limitations of the pelvic examination for evaluation of the female pelvic organs. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005 Jan; 88 (1): 84 - 8.
154. Balleyguier C, Chapron C, Dubuisson JB, Kinkel K, Fauconnier A, Vieira M, Hélénon O, Menu Y. Comparison of Magnetic Resonance Imaging and Transvaginal Ultrasonography in Diagnosing Bladder Endometriosis. *JMIG*. 2002.
155. Dessole S, Farina M, Rubattu G, Cosmi E, Ambrosini G, Battista G. Sonovaginography is a new technique for assessing rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2003; 79: 1023 – 1027.
156. Burnett SJ, Bartram CI 1991; Endosonographic variations in the normal internalanal sphincter. *International Journal of Colorectal Disease* volume 6, pages2–4(1991).

## Eidesstattliche Versicherung

Ich, Monika Zarzecka-Kosicka, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Darminfiltration bei tief infiltrierender Endometriose: Korrelation von klinischem Befund, Endosonographie und intraoperativem Befund (Intestinal infiltration in deeply infiltrating endometriosis: Correlation of clinical findings, endoscopic ultrasound and intraoperative findings) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

[Für den Fall, dass Sie die Forschung für Ihre Promotion ganz oder teilweise in Gruppenarbeit durchgeführt haben:] Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **Danksagung**

Mein Dank gilt zuerst meiner Doktormutter Frau PD Dr. Sylvia Mechsner, die mich von Beginn an unterstützte, mir das spannende Thema zur Verfügung stellte, geduldig und sehr ausdauernd alle meine Fragen beantwortete und mich mit anregenden Gesprächen für die Endometriose begeistern konnte.

Ich danke weiterhin Herrn Dr. med. Christian Jürgensen für die wissenschaftliche Korrespondenz und die Beantwortung meiner Fragen zur Messmethodik der Endosonographie sowie für die Unterstützung bei der Datenerhebung.

Besonderer Dank geht an meinen Schutzengel, ohne ihn ich es nicht schaffen würde. Vielen Dank für die psychologische Unterstützung und für den Glauben, dass alles in Ordnung wird.

Ein großer Dank geht auch an Frau Johanna Netzl und Herrn Alexander Behnke, die mich während der statistischen Auswertung unterstützte.

Frau Ulrike Schäper danke ich für die Korrekturen.

Die liebevollsten Dank möchte ich meiner Familie aussprechen. Allen voran meinem Mann, weil er immer von ganzem Herzen hinter mich stand, mich zu ermutigen. Meinem Sohn, weil er meine ganze Promotion begleitet und meinem Leben viel Freunde gebracht hat. Aber vor allen meinen Eltern und meinem Bruder, weil sie nie den Glauben an mich verloren haben.

Für alle, die mich unterstützt haben!