

I. Einleitung

1. Die Endometriose

1.1. Definition

Die Endometriose ist gekennzeichnet durch das Vorhandensein von funktionierendem Endometrium oder auch endometrialen Stroma außerhalb der normalen Schleimhaut der Uterushöhle, d.h. in der Uterusmuskulatur, im übrigen Genitale und dessen Umgebung sowie in den genitalfernen Regionen (83).

1.2. Einteilung

Entsprechend der vielfältigen Lokalisationsmöglichkeiten wird zwischen verschiedenen Endometrioseformen unterschieden (66).

- Endometriosis genitalis interna: Endometrioseherde innerhalb des Myometrium
- Endometriosis genitalis externa: Endometrioseherde außerhalb des Uterus im kleinen Becken (Ovarien, Ligamenta sacrouterina, Douglas'sche-Raum, Blasenperitoneum)
- Endometriosis extragenitalis: Endometrioseherde außerhalb des kleinen Becken (Lunge, Leber, Darm etc.)

Diese Einteilung hat sich in der Praxis jedoch als zu ungenau erwiesen und wird durch verschiedene Klassifikationen präzisiert. Dazu gehören die revidierte Fassung der Amerikanischen Fertilitätsgesellschaft (r-AFS), die ein Punktesystem benutzt (2) sowie die Endoskopische Endometrioseklassifikation (EEC) nach Semm (79), die sich nach der visuellen Gesamtbeurteilung richtet.

EEC-Stadium	klinische Bewertung	r-AFS Punktwert
I	minimal	1 – 5
II	mild	6 – 15
III	mäßig	16 – 40
IV	schwer	> 40

1.3. Pathogenese

Zur Entstehung der Endometriose werden in der Literatur verschiedene Theorien beschrieben und diskutiert. Schon 1927 veröffentlichte Sampson im „American Journal of Obstetrics and Gynecology“ die Implantationstheorie. Er beschrieb sie als die Theorie der retrograden Menstruation und der Verschleppung endometrialen Gewebes als auslösenden Faktor zur Etablierung der Erkrankung (65). Dadurch können mit jedem Zyklus Endometriosezellen in die Abdominalhöhle gelangen (50). Dass Endometriumzellen sich an Fernstellen implantieren und wachsen können, beweisen Endometriosevorkommen in der Bauchdecke nach Amniocentese (30), nach Kaiserschnitt (63) oder auch in Narben von Episiotomien (90).

Wahrscheinlich kommt ein Ansiedeln dieser Zellen im ektopen Gewebe jedoch nur bei Frauen vor, bei denen eine Dysregulation der umgebenden intraperitonealen Abwehrmechanismen vorliegt. Zugunsten dieser Hypothese sprechen die erhöhten Konzentrationen an aktivierten Makrophagen, Zytokinen, Lymphozyten und auch Wachstumsfaktoren (50). Bis heute ist unklar, warum beim ubiquitären Vorkommen retrograder Menstruation nur ein Teil der Frauen eine Endometriose entwickeln. Man nimmt an, dass die Entstehung von Endometrioseherden stark vom umgebenden angiogenetischen Potential abhängig ist (86). Eine davon abweichende Theorie ist die Metaplasietheorie nach Meyer, die von einer De-novo-Genese der Endometriose durch Metaplasie aus undifferenzierten Zellen des Müller-Zölomepithels ausgeht (49). Bis heute gibt es aber noch keine eindeutig nachweisbaren Daten für die eine oder andere Ätiologie (76).

1.4. Klinik und Erscheinungsbild

Die Endometriose ist eine der häufigsten benignen Erkrankung der Frau im geschlechtsreifen Alter. Trotzdem kommt es oft zu einer mehrjährigen Verzögerung der Diagnosestellung nach dem Auftreten der ersten Symptome (28). Zu den klassischen bzw. typischen Symptomen zählen chronisch rezidivierende Dysmenorrhöen, Dyspareunie sowie Sterilität (22).

Hinter der Vielzahl von Erscheinungsbildern der Endometriose können sich unterschiedlich „aktive“ Areale verbergen (46). Diese werden in der Literatur als nicht-pigmentierte (29, 51) und pigmentierte (48) Läsionen beschrieben.

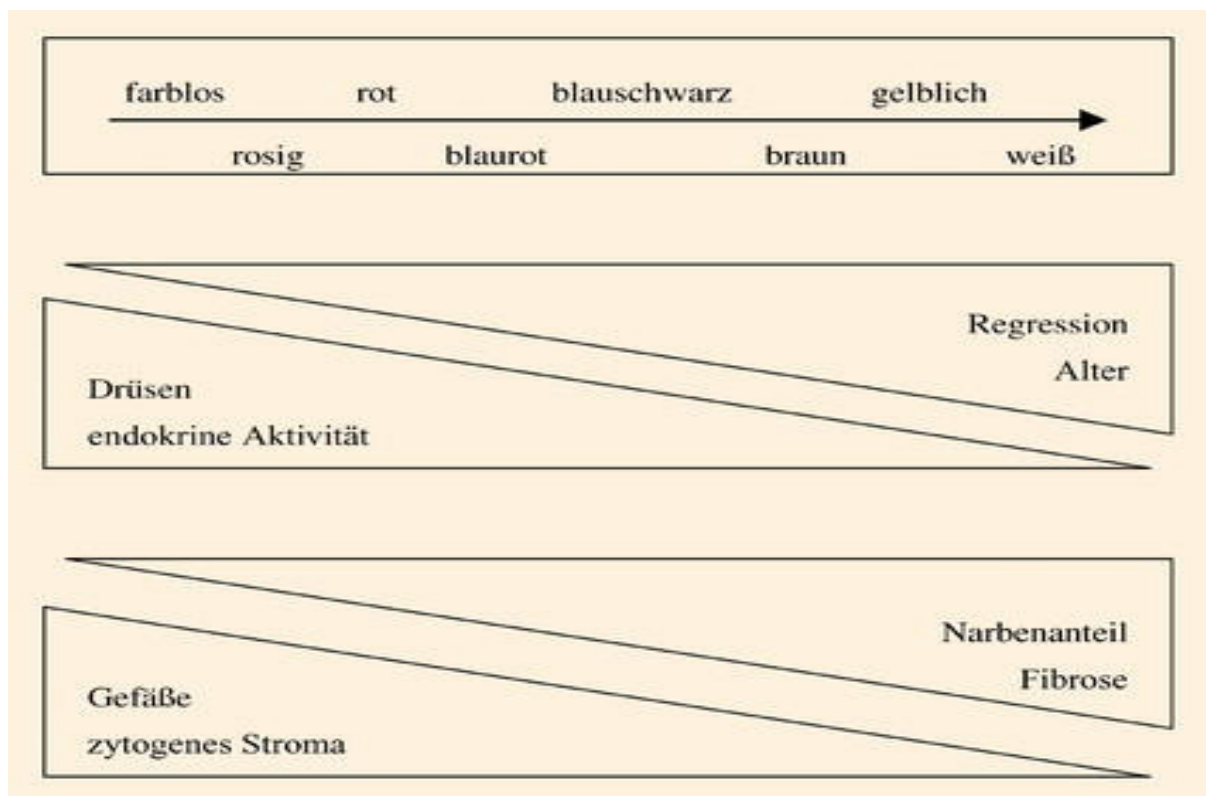
Nisolle et al. konnten bei unterschiedlich gefärbten Endometrioseherden Differenzen bezüglich der Vaskularisation und der Mitoserate als Marker für die Aktivität aufzeigen (52).

Donnez (13) und Smith (81) halten die Angiogenese für einen wichtigen Aspekt bezüglich der Pathogenese der Endometriose.

Somit bedarf der Theorie der retrograden Menstruation bzw. Transplantation von Sampson (65) das exfolierte Endometrium einer Neoangiogenese zur Implantation und Ausbildung einer Endometriose. Als Regulator der normalen Angiogenese und auch der pathologischen Neovaskularisation ist der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) anzusehen. Donnez konnte ebenso Unterschiede in der VEGF-Expression zwischen den unterschiedlich gefärbten Läsionen der Endometriose und den unterschiedlichen Zyklusphasen feststellen (13).

Nach Brosens liefern der Wachstumstyp sowie die Farbe des Implantates weitere wichtige Informationen. Es werden insgesamt drei Wachstumstypen unterschieden: noduläre und vesikuläre Implantate sowie die Plaque-Endometriose (6).

Köhler und Lorenz (35) konnten einen Aktivitätsgradienten innerhalb der nicht-pigmentierten Endometrioseherde nachweisen, der von den roten bis zu den weißen Läsionen abzunehmen scheint (Abb.1).

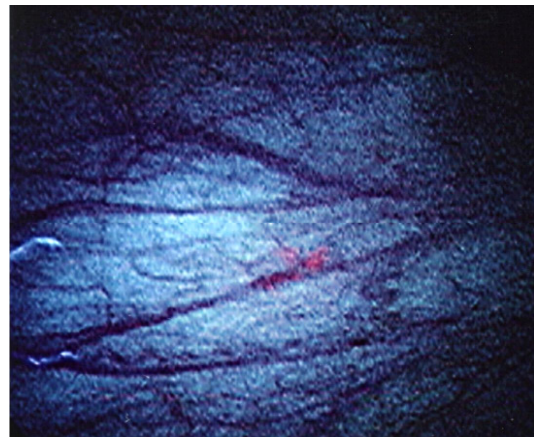


(Abb. 1)

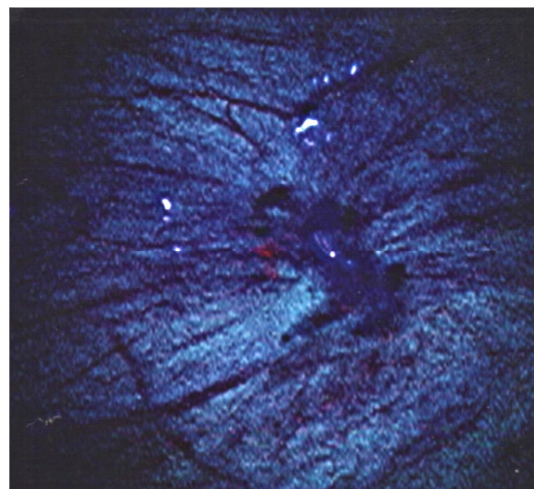
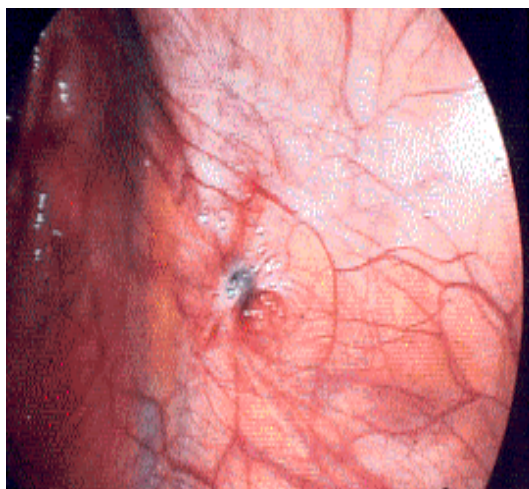
Makroskopischer Farbaspekt in Korrelation zur mikroskopischen Struktur der Endometrioseimplantate

1.5. Diagnostik

Die endgültige Abklärung einer bestehenden Symptomatik, d.h. die korrekte Diagnose einer Endometriose sowie ihrer Aktivität (Abb. 2 und 3) kann nur invasiv gestellt werden (31), da es bisher nicht möglich ist, eine Endometriose weniger invasiv anhand biochemischer Parameter oder durch Tumormarker zu diagnostizieren (73). Als „Goldstandard“ gilt die Pelviskopie unter Weißlichtbedingungen (46). Nach Schweppe erfordert eine suffiziente diagnostische Pelviskopie zumindest die Zwei-Einstich-Technik, die exakte Beschreibung von Lokalisation und Schweregrad der Endometriose, die Beurteilung des Wachstumstyp und Aktivitätsgrades, eine möglichst histologische Sicherung sowie unter Umständen auch die Bestimmung zusätzlicher biochemischer Parameter (75).



(Abb. 2: aktive Endometrioseherde)



(Abb.3: inaktive Endometrioseherde)

1.6. Therapiemöglichkeiten

Aufgrund der Chronizität und Rezidivneigung der Endometriose ist eine Langzeittherapie erforderlich (7).

1.6.1. Medikamentöse Therapie

„Das zyklische, hormonabhängige Wachstum der Endometrioseläsionen bildet den konservativen Therapieansatz“ (21).

„Obwohl verschiedene immunologische, entzündliche und endokrine Faktoren für die Progression einer Endometriose von Bedeutung sind, beruhen alle bisher etablierten medikamentösen Behandlungen auf dem Entzug der ovariellen Östrogene, also auf Suppression der Ovarien“ (72).

▪ *GnRH-Agonisten*

GnRH-Analoga sind Substanzen, die sich durch Modifikation der Aminosäuren an den Positionen 6 und 10 vom natürlichen Dekapeptid unterscheiden und somit durch GnRH-abbauende Endopeptidasen nicht mehr spaltbar sind. Daraus resultiert eine irreversible Bindung an den GnRH-Rezeptor der Hypophyse mit nachfolgender Down-Regulation der Rezeptorexpression. Die Analoga besitzen dasselbe Wirkprinzip wie GnRH, zeigen jedoch eine viel höhere Wirksamkeit und Wirkungsdauer, aufgrund des verzögerten enzymatischen Abbaus (7, 72).

▪ *Gestagene*

Durch kontinuierliche Gestagengabe kann eine Besserung der Beschwerden sowie eine Rückbildung der Läsionen erreicht werden. Der Wirkmechanismus liegt hierbei in der initialen Dezidualisierung und der nachfolgenden Atrophie des Endometriums. Um diese erzielen zu können, muss gleichzeitig eine Östrogenwirkung vorhanden sein (74).

▪ *Orale Kontrazeptiva*

Eine weitere Möglichkeit bietet die Östrogen-Gestagenkombination/orale Kontrazeption. Durch kontinuierliche Einnahme oraler Kontrazeptiva kann die Dysmenorrhoe durch die Verhinderung von Menstruationsblutungen beeinflusst werden (7).

▪ *Danazol*

Danazol, ein Äthinyltestosteronabkömmling, hat nachgewiesenermaßen zentrale Effekte auf hypophysär-hypothalamischer Ebene, suppressive Wirkungen auf Enzymsysteme der ovariellen Granulosazellen, direkte Einflüsse auf Endometrium und möglicherweise Endometriose über Rezeptormechanismen sowie indirekte Einflüsse über den Androgenstoffwechsel (74).

▪ *GnRH-Antagonisten*

Im Gegensatz zu den GnRH-Analoga bewirken die Antagonisten eine sofortige Suppression der gonadotropen Zellen der Hypophyse. Da eine höhere Basisöstrogenproduktion während der Behandlung erhalten wird, sind die Nebenwirkungen gegenüber den Agonisten geringer. Für die Endometriose-therapie sind sie bisher jedoch noch nicht zugelassen (27, 39).

▪ *Aromataseinhibitoren*

In Endometriosegewebe konnte die Überexpression der Aromatase nachgewiesen werden (53, 54), somit scheint das Enzym Aromatase für den Erhalt und die Ausbreitung der Endometriose von Bedeutung. Eine verstärkte lokale Östrogenbiosynthese hat die Aromataseüberexpression zur Folge. Weiterhin wurde die Defizienz der 17 β -Hydroxysteroiddehydrogenase Typ-2 (17 β -HSD-2) in Endometriosegeweben beschrieben (91, 92), was die lokale Umwandlung von Östradiol in Östron erschwert. Im Gegensatz zum normalen Endometrium kommt es zu einer steigenden lokalen Konzentration von Östradiol und Prostaglandin E₂.

Diese sind wiederum in verschiedenen menschlichen Zelllinien mit Zellproliferation, Migration, Angiogenese, Apoptoseresistenz sowie Invasivität assoziiert. Somit kann die Hemmung des Enzyms Aromatase die Kumulation des Östradiols bremsen, das einen wesentlichen Proliferationsfaktor in der Entstehung und Unterhaltung einer Endometriose darstellt. Aufgrund dieser aufgeführten Kriterien könnten die Aromataseinhibitoren sowie selektive COX-2 Blocker einen wesentlichen Beitrag in der Reduktion, wenn nicht sogar in der Beseitigung der Endometriose leisten, dies muss aber noch in Studien nachgewiesen werden (14, 15). Immunmodulatoren und antiinflammatorische Substanzen könnten in Zukunft eine entscheidende Rolle bei der medikamentösen Endometriosebehandlung spielen, da erhöhte Konzentrationen von Zytokinen und Wachstumsfaktoren in der Peritonealhöhle von Endometriosepatientinnen nachgewiesen werden konnten. Peritonealmakrophagen sind nicht nur in ihrer Anzahl erhöht, sondern sie liegen auch in einem vermehrten Aktivitätszustand vor. Unbekannt ist, ob dieser inflammatorische Zustand Ursprung oder Ergebnis der Erkrankung ist. Schließlich führt die Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen und den entsprechenden Immunzellen zu einer Kaskade, die sowohl die Etablierung als auch die weitere Progression der Endometriose fördert (41). Aufgrund der Vielzahl medikamentöser Möglichkeiten in der Endometriosetherapie muss das Nebenwirkungsspektrum sowie ein eventuell vorhandener Kinderwunsch berücksichtigt werden.

1.6.2. Operative Therapie

„Zur operativen Therapie der Endometriose gibt es nur wenige kontrollierte Untersuchungen, wenig aktuelle und neue Erkenntnisse oder erfolgversprechende neue Methoden. Es kann als gesichert angesehen werden, dass Patientinnen mit einer ausgeprägten Endometriose von der operativen Therapie profitieren. In der Literatur gibt es keine Untersuchungen die belegen, ob Exzision, Koagulation oder Laservaporisation der Endometrioseläsionen einen Vorteil gegenüber den jeweils anderen Methoden hätten“ (21).

Die Endometriosezysten bilden hierbei eine Ausnahme, denn eine vollständige Exzision weist geringere Rezidivraten auf als die Fensterung und Wandkoagulation/Laserung (4, 64). Das Ziel der dauerhaften Heilung der Endometriose verfehlen alle bisherigen Therapiekonzepte (44). Die Rezidivrate kann durch Kombination von medikamentöser und chirurgischer Therapie nur reduziert und das rezidivfreie Intervall verlängert werden (16).

Intensive molekularbiologische Forschungen können neue Therapieansätze erschließen. Diese müssen jedoch bei Langzeitanwendung erst noch zeigen, ob sie zu einer Heilung bei akzeptablem Nebenwirkungsspektrum führen (21).

2. Die Sterilität

2.1. Definition

Die WHO definiert die Sterilität als ungewollte Kinderlosigkeit eines Paares über 12 Monate trotz regelmäßiger ungeschützter Kohabitation (25).

2.2. Die weibliche Sterilität

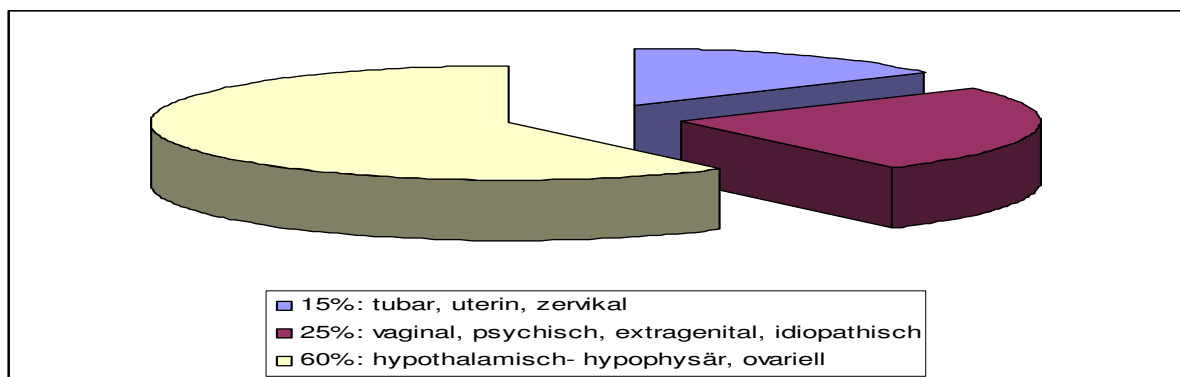
Unter weiblicher Sterilität versteht man die Unfähigkeit der Frau zu empfangen, unabhängig von zugrunde liegenden Störungen. Man differenziert zwischen primärer und sekundärer Sterilität. Eine primäre Sterilität liegt bei noch nie eingetretener Schwangerschaft vor, während die sekundäre Sterilität wiederum als der unerfüllte Kinderwunsch nach bereits vorausgegangenen Schwangerschaften definiert ist (3, 19).

„Der Wunsch sich fortzupflanzen, Kinder zu haben, gehört zu den tiefsten emotional angelegten Trieben und Wünschen von Frauen und Männern, und seine Verwirklichung ist eine einmalige, unvergleichliche Lebenserfahrung. Kinderlosigkeit wird von vielen Frauen und Männern als eine schwere Bürde, als ein Makel, als ein Versagen in der Erfüllung eines ihrer Lebensziele und ihrer biologischen Bestimmung empfunden und wird gegenüber dem Partner nicht selten lebenslang als Versäumnis und schuldhaftes Versagen erlitten“ (40).

Wie schon Lauritzen beschreibt, weist die Sterilität in der heutigen Zeit eine zunehmende gesellschaftliche Bedeutung auf. Daher ist es vonnöten, die Ursache einer Sterilität zu diagnostizieren und, wenn möglich, auch zu therapieren. Die Abklärung der Ursache des unerfüllten Kinderwunsches sollte mit beiden Partnern durchgeführt werden (3).

2.3. Ursachen der weiblichen Sterilität

Die Prävalenz des unerfüllten Kinderwunsches wird auf ca. 5 – 10 % in Deutschland geschätzt. Aufgrund einer WHO-Erhebung beruht der unerfüllte Kinderwunsch zu 39 % auf Störungen bei der Frau, zu ca. 20 % auf Störungen beim Mann und bei ca. 26 % handelt es sich um kombinierte Störungen beider Partner. Bei den restlichen 15 % der Paare bleibt die Sterilitätsursache ungeklärt (3). Im Folgenden soll nur auf die Sterilitätsursachen bei der Frau eingegangen werden. Zu den Sterilitätsursachen und ihrer Häufigkeit bei der Frau gibt Abbildung 4 Auskunft (5).



(Abb. 4)

2.4. Diagnostik

Zur umfangreichen Diagnostik der primären als auch der sekundären Sterilität zählen Anamnese, gynäkologische Untersuchung, Sonographie, Labor, Funktionstests sowie weiterführende invasive Maßnahmen (3, 24, 25). Zur Anamneseerhebung im Rahmen der Sterilitätsdiagnostik gehören Familienanamnese, Paaranamnese sowie die Eigenanamnese der Frau und des Mannes. „Die endoskopische Diagnostik bei Sterilitätsproblemen sollte eine diagnostische Hysteroskopie und eine Laparoskopie mit Chromopertubation beinhalten“ (9).

Dadurch besteht die Möglichkeit der Beurteilung der Tubenmotilität und bestehender peritubarer Adhäsionen, welche in gleicher Sitzung entfernt werden könnten (18). Die Tuben stellen multifunktionale Verbindungsstrukturen zwischen den Ovarien und dem Uterus dar und sind zugleich Wegstrecke für die weiblichen und männlichen Gameten, Ort der Befruchtung und ernährende und transportierende Organe für den sich entwickelnden Keim.

Aufgrund dessen können Tubenverschlüsse eine unüberwindbare mechanische Blockade für Spermien und Eizellen darstellen. Eine Konzeption ist somit ausgeschlossen, die betroffene Frau ist absolut steril. Peritubare Verwachsungen und Vernarbungen können trotz erhaltener Tubendurchgängigkeit zu einer Subfertilität führen (67). Zu den Ursachen eines pathologischen Tubenfaktors gehören Erkrankungen und Veränderungen an den Tuben, welche mit Funktionsbeeinträchtigungen einhergehen können. Im Rahmen der Sterilitätsdiagnostik wird den möglicherweise vorhandenen peritubaren Verwachsungen ein geringerer prognostischer Wert im Vergleich zum Vorhandensein und der Ausprägung von intraluminalen Adhäsionen zugemessen (9, 67). Zum Ausschluss der tubaren Sterilität sowie zur Beurteilung der Tubenpassage können verschiedene Methoden zur Anwendung kommen, z.B. die Hysterosalpingographie oder auch die Pelviskopie mit Chromopertubation (8).

2.5. Therapiemöglichkeiten

Für die unterschiedlichen Sterilitätsursachen stehen zahlreiche Therapieverfahren zur Verfügung, z.B. die hormonelle Stimulation, Insemination, mikrochirurgische Operationen, ICSI (intrazytoplasmatische Spermieninjektion) oder auch IVF (In-vitro-Fertilisation). Aufgrund dessen, dass alle genannten Therapieoptionen auch Komplikationen aufweisen können, lautet das Hauptziel der modernen Reproduktionsmedizin, mit Hilfe von verbesserten diagnostischen Untersuchungsmethoden eine genauere Indikationsstellung für die einzelnen Therapieschemata treffen zu können (84).

3. Endometriose und Sterilität

3.1. Endometriose als mögliche Ursache einer Sterilität

Im Folgenden soll die Frage diskutiert werden, ob es einen Zusammenhang zwischen Endometriose und Sterilität gibt. Leyendecker et al. konnten einen Unterschied zwischen der peristaltischen Aktivität des Uterus von sterilen Frauen mit Endometriose im Vergleich zu Frauen ohne Endometriose feststellen. Bei den sterilen Frauen mit Endometriose fand sich eine signifikant erhöhte peristaltische Aktivität (42). In der Zyklusmitte geht diese Hyperperistaltik dann in eine Dysperistaltik über und führt somit zu einem Zusammenbruch des gerichteten Spermientransportes (37, 43).

Schweppe zeigte in einer eigenen Studie der Jahre 1991 und 1992, dass nur in 12 % der Fälle die Endometriose als alleiniger Sterilitätsfaktor anzusehen war. In den verbleibenden Fällen lagen zusätzlich defekte Lutealphasen, androgene Stoffwechselstörungen sowie latente oder manifeste Hyperprolaktinämie vor. Es steht außer Frage, dass neben der Endometriosebehandlung auch die anderen Sterilitätsfaktoren zur erfolgreichen Therapie des Kinderwunsches mitbehandelt werden müssen (71). Eine Pelviskopie wird normalerweise erst im Rahmen der Sterilitätsdiagnostik zum Ausschluss mechanischer Sterilitätsursachen durchgeführt, wobei sich eine Endometriose herausstellen kann.

„Eine Krankheit zu diagnostizieren und nicht zu behandeln widerstrebt dem Therapeuten; einen pathologischen Befund intraoperativ zu erkennen und nicht zu beseitigen widerstrebt dem Chirurgen“ (74).

3.2. Therapie der endometrioseassoziierten Sterilität

Die Literaturangaben sind bezüglich dessen, ob bei Sterilitätspatientinnen mit Minimalendometriose die chirurgische Sanierung oder aber die medikamentöse Therapie die Schwangerschaftsrate verbessern, widersprüchlich.

Nach Seibel liegen die Schwangerschaftsraten bei chirurgischer Sanierung der Endometrioseherde bei 59 %, bei abwartendem Verhalten bei 50 % und nach medikamentöser Therapie bei 42 % (78).

Paulsen et al. (59) kamen anhand einer eigenen Studie bei 1268 Sterilitätspatientinnen mit Endometriosestadium I oder II zu dem Ergebnis, dass durch chirurgische Sanierung der Endometrioseherde signifikant höhere Schwangerschaftsraten erzielt wurden, als durch abwartendes Verhalten oder medikamentöse Therapie. Zum selben Ergebnis kamen auch Nowroozi et al. und Marcoux et al (47, 55).

Bei Frauen mit dem Endometriosestadium I oder II widerspricht Parazzini dieser Aussage, denn er konnte keine höheren Schwangerschaftsraten nach Entfernung der Läsionen feststellen (58). Schweppe differenziert bezüglich der Endometriosestadien und empfiehlt eine pelviskopische Sanierung, wenn es sich um ein Endometriosestadium I oder II handelt und die Endometriose als alleiniger Sterilitätsfaktor eruiert wurde. Fortgeschrittene Stadien, die eindeutig mechanische Sterilitätsursachen darstellen, sollten primär operativ saniert werden, wobei eine medikamentöse Vorbehandlung sinnvoll erscheint (12, 72, 74).

Die medikamentöse Vorbehandlung wird in diesen Stadien unterschiedlich diskutiert (38, 74). Jedoch können selbst milde Endometrioseformen durch zahlreiche endokrinologische und auch immunologische Vorgänge häufig mit einer Sterilität verbunden sein, ohne dass mechanische Ursachen vorliegen (34). Bei der Therapie der Endometriose ist die Aktivität der Erkrankung zu berücksichtigen. Während eine inaktive, nicht proliferierende Endometriose die Fruchtbarkeit nicht zu beeinträchtigen scheint, ist eine aktive Endometriose als relevanter Sterilitätsfaktor einzustufen und bedarf somit einer suffizienten Therapie (77). Der Vergleich von Daten bezüglich der medikamentösen Therapie der endometrioseassoziierten Sterilität zeigt auf, dass keines der verwendeten Medikamente einem anderen überlegen war, aber auch keines zu einer Verbesserung der Fertilität im Vergleich zum Placebo führte. Daraus folgt, dass die medikamentöse Behandlung für die Fertilität nicht nur ohne Nutzen ist, sondern dass die Konzeption durch medikamentöse Therapie hinausgezögert wird, da während der Behandlung keine Konzeption möglich ist. Aus diesem Grund scheint es für eine spezifische medikamentöse Therapie bezüglich der endometrioseassoziierten Sterilität keine Indikation zu geben, somit rücken reproduktionsmedizinische Maßnahmen in den Vordergrund (7).