Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der
Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

Komplexität Endometriose-assoziierter Symptome-Erhebung des Schmerzprofils von Endometriosepatientinnen mit und ohne Hormontherapie

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Mandala Nastassja Neuser

geboren in Duisburg

Datum der Promotion: 11.12.2015

INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis 3
1 Abstrakt 7
2 Einleitung 11
2.1 Endometriose und deren Bedeutung 11
2.2 Pathogenese der Endometriose 13
2.3 Pathophysiologie verschiedener Schmerzformen 15
2.3.1 Schmerzwahrnehmung akuter Schmerzen 15
2.3.2 Endometriose-assoziierte Schmerzen 19
2.3.3 Konzept der Schmerzchronifizierung bei Endometriose 23
2.4 Besonderheiten des hormonellen Milieus in der Endometrioseläsion 27
2.5 Modulierbarkeit von Schmerzen durch ovarielle Hormone 28
2.6 Chronische Schmerzsyndrome aus psychosomatischer Sicht und psychische Befindlichkeit von Endometriose Patientinnen 29
2.7 Therapie der Endometriose-assoziierten Unterbauchschmerzen 31
2.8 Fragestellung 33
3 Material und Methode 35
3.1 Teil 1: Allgemeine Krankheitsgeschichte 35
3.2 Teil 2: Zyklische Schmerzen 36
3.3 Teil 3: Azyklische Schmerzen 37
3.4 Teil 4: Andere Endometriose-assoziierte Schmerzen 37
3.5 Teil 5: Fragebogen zur Erfassung der psychischen Befindlichkeit 37
3.5.1 State - Trait - Angstinventar (STAI) 38
3.5.2 Sensorische Empfindungsskala (SES) 39
3.5.3 Pain disability index (PDI) 39
3.5.4 Allgemeine Depressionsskala (ADS) 40
3.5.5 Beschwerdenliste (B-L) 40
3.6 Statistische Analyse 41

4 Ergebnisse 43
4.1 Teil 1: Allgemeine Krankheitsgeschichte 43
4.1.1 Operationen 44
4.1.2 Hormoneinnahme 46
4.1.3 Schmerzen 48
4.2 Teil 2: Zyklische Schmerzen 50
4.2.1 Dysmenorrhoe und Schmerzen bei der Abbruchblutung 53
4.2.2 Schmerzqualität der Blutungsschmerzen 57
4.2.3 Andere zyklische Unterbauchschmerzen 58
4.2.4 Begleitsymptomatik der zyklischen Schmerzen 63
4.2.5 Schmerzmitteleinnahme bei zyklischen Schmerzen 64
4.3 Teil 3: Azyklische Schmerzen 66
4.3.2 Schmerzqualität der azyklischen Schmerzen 70
4.3.3 Schmerzmitteleinnahme bei azyklischen Schmerzen 71
4.4 Teil 4: Andere Endometriose-assoziierte Schmerzen 72
4.4.1 Dyspareunie 72
4.4.2 Dyschezie 73
4.4.3 Dysurie 73
4.4.4 Weitere Schmerzen 74
4.4.5 Kinderwunsch 74
4.5 Teil 5: Fragebögen zur Erfassung der psychischen Befindlichkeit 75
4.5.1 State - Trait - Angstinventar (STAI) 75
4.5.2 Schmerzempfindungsskala (SES) 76
4.5.3 Pain disability index (PDI) 77
4.5.4 Allgemeine Depressionsskala (ADS) 77
4.5.5 Beschwerdenliste nach von Zerssen (B-L) 78
5 Diskussion 79
5.1 Patientinnenkollektiv und Vorgeschichte 81

5.2 Beeinflussbarkeit verschiedener Endometriose-assoziierter Schmerzformen durch Hormonbehandlung ... 81
5.2.1 Hormonelle Behandlung bei zyklischen Endometriose-assoziierten Schmerzen ... 81
5.2.2 Hormonelle Behandlung bei Dyspareunie, Dyschezie und Dysurie ... 83
5.2.3 Hormonelle Behandlung bei azyklischen Endometriose-assoziierten Schmerzen ... 84
5.3 Psychische Befindlichkeit von Endometriosepatientinnen und ihre Auswirkung auf das Schmerzerleben ... 87
5.4 Ganzheitlicher Therapieansatz ... 90
Zusammenfassung ... 91
Ausblick ... 93
Abbildungsverzeichnis ... 94
Tabellenverzeichnis ... 96
Abkürzungsverzeichnis ... 98
Literaturverzeichnis ... 99
Danksagung ... 106
Lebenslauf ... 107
Selbstständigkeitserklärung ... 109

1 ABSTRAKT

ABSTRAKT IN DEUTSCH

FRAGESTELLUNG

Charakteristisch für das Krankheitsbild Endometriose sind dem Endometrium ähnliche Herde im Bauchraum, die auf den ovariellen Hormonzyklus reagieren. Es ist eine Erkrankung, die mit zyklischen und azyklischen Unterbauchschmerzen einhergeht. Die leitliniengerechte Therapie besteht in der operativen Sarnierung mit adjuvanter Hormontherapie in Form von gestagenhaltigen oralen Kontrazeptiva. Trotz leitliniengerechter Therapie bleibt eine große Zahl der Patientinnen nicht beschwerdefrei. Zum Teil entwickeln sich azyklische Schmerzen im Sinne eines chronischen Schmerzsyndroms. Die hier vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage nach der Modulierbarkeit Endometriose - assozierter Schmerzen durch hormonelle Therapie.

METHODEN

Es wurden 239 Patientinnen mit Fragebogentechnik befragt. 118 bekamen keine hormonelle Therapie, 121 bekamen eine hormonelle Therapie. Die Fragebögen enthielten Fragen zu zyklischen und azyklischen Schmerzen, Schmerzstärke (numerische analog Skala = NAS) und Schmerzqualität und Schmerzdauer. Außerdem wurde mit verschiedenen validierten Fragebögen zur psychischen Befindlichkeit die psychische Komorbidität erfasst. Die Gruppen wurden mit Hilfe deskriptiver statistischer Verfahren verglichen.

ERGEBNISSE

Frauen unter Hormontherapie haben zwar signifikant weniger zyklische Schmerzen, hinsichtlich der azyklischen Schmerzen unterscheiden sich die Gruppen allerdings nicht (Tabelle). 14,2% aller befragten Patientinnen hatten mehr als zwanzig Tage pro Monat Schmerzen. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind nicht signifikant. Die Auswertung der ADS ergibt bei 46,0% der befragten Patientinnen eine depressive Tendenz. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind nicht signifikant.

Tabelle: Verteilung der Schmerzen

	gesamte Stichprobe (N=239)	ohne HT (n=118)	mit HT (n=121)	Chi Quadrat (df=1)	p
keine Schmerzen	40 (16,7%)	17 (14,4%)	23 (19,0%)	0,908	ns
Schmerzen insgesamt	199 (83,3%)	101 (85,6%)	98 (81,0%)	0,908	ns
zyklische Schmerzen	150 (62,8%)	86 (72,9%)	64 (52,9%)	10,213	p<0,001
azyklische Schmerzen	116 (48,5%)	51 (43,2%)	65 (53,7%)	2,636	ns

SCHLUSSFOLGERUNGEN:

80% der befragten Patientinnen gaben an, unter Schmerzen zu leiden. Es liegt die Vermutung nahe, dass die Einnahme von hormonellen Präparaten, die zur Downregulation des ovariellen Zyklus führen, wirkungsvoll gegen zyklische Schmerzen hilft. Chronische Unterbauchschmerzen, die azyklisch sind, reagieren nicht oder nicht mehr auf die schmerzlindernde Wirkung der Gestagene. Dem liegt vermutlich eine komplexe multifaktorielle Pathogenese zu Grunde. Zum einen sind lokale Faktoren wie ein chronischer Entzündungsprozess, lokale Östrogenproduktion, sowie die Progesteronresistenz in den Läsionen zu nennen. Zum anderen muss von einer zentralen Chronifizierung oder sogar Schmerzverstärkung im Sinne einer zentralen Hyperalgesie ausgegangen werden. Möglicherweise sind auch die teilweise massiven Adhäsionen und ein durch viscero - somatische Interaktionen gesteigerter Muskeltonus mitverantwortlich. Von einer Schmerzverstärkung durch depressive Tendenzen ist auszugehen.

ABSTRACT IN ENGLISH

COMPLEXITY OF ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED SYMPTOMS-INVESTIGATION OF THE PAIN PROFILE OF PATIENTS WITH ENDOMETRIOSIS WITH AND WITHOUT HORMONAL THERAPIES

INTRODUCTION

Endometriosis lesions react on the ovarian hormonal cycle. The patients suffer from different types of pain like cyclic and non cyclic pain, dysuria, dyschezia and dyspareunia. The guidelines implicate surgery with removing of all visible lesions and adjuvant hormonal treatment with gestagens. After this therapy a part of the patients remains suffering from further pain. One part develops non cyclic pelvic pain like a chronic pain syndrome. This paper is engaged in the question about variability of endometriosis - associated pain through hormonal treatment.

METHODS

We consulted 239 patients by questionnaire. 118 were not under hormonal treatment, 121 got hormons as treatment for regression of the lesions and pain relief. The questionnaire contains questions about cyclic and non cyclic pain, pain intensity, pain quality and duration. In addition the questionnaire includes parts to evaluate the mental health. The groups were compared by descriptive statistics.

RESULTS

Women with hormonal therapy have less cyclic pain, but concerning the non cyclic pelvic pain, there is no significant difference between the groups (table).

14,2% of the patients had pain for more than twenty days a month and 46% had a depressive tendency. For both items there is no difference between the groups.

Table: Distribution of different types of pain in endometriosis

	whole group (N=239)	without HT (n=118)	with HT (n=121)	Chi Quadrat (df=1)	p
no pain	40 (16,7%)	17 (14,4%)	23 (19,0%)	0,908	ns
pain	199 (83,3%)	101 (85,6%)	98 (81,0%)	0,908	ns
cyclic pain	150 (62,8%)	86 (72,9%)	64 (52,9%)	10,213	p<0,001
noncyclic pain	116 (48,5%)	51 (43,2%)	65 (53,7%)	2,636	ns

DISKUSSION

About 80% of the consulted patients reported pain. A hormonal therapy seems to reduce the cyclic pain, which is determined by the ovarian hormone cycle. If the pain is chronic, a hormonal therapy is not equally effective anymore. We assume the reason is a multifactorial pathophysiologie of noncyclic pain. On the one hand there are local factors like an inflammation process, a lokal production of estrogens and a resistence to gestagens. On the other hand there are central chronification mechanisms. Eventually the massive adhesions and the viscero - somatic interactions are inducing muscle tension in the pelvis which leads to chronic pain condition and dyspareunia. Additionally the psychological tendency for depressive condition may increase and support chronic pain.

2 EINLEITUNG

2.1 ENDOMETRIOSE UND DEREN BEDEUTUNG

Die Endometriose (EM) ist eine gutartige Erkrankung der Frau im reproduktiven Alter von der ca. 2 Millionen Frauen in Deutschland betroffen sind. Die Inzidenz auf die gesamte Lebensdauer bezogen liegt bei 2%[1]. Bei Frauen mit chronischen Unterbauchschmerzen und Infertilität variieren die Angaben zur Prävalenz stark, abhängig davon welches Patientenklientel in die Erhebung aufgenommen und welche Ausprägung der Erkrankung vorausgesetzt wurde. Die Prävalenz liegt hier zwischen 15% und 45%[2-6] und bei bis zu 75% bei Frauen mit therapieresistenten chronischen Unterbauchschmerzen[2].

Charakteristisch ist eine Ansiedlung von Endometrium - ähnlichem Gewebe außerhalb der physiologischen Schleimhautauskleidung der Uterushöhle, das, wie das Endometrium auch, zyklischen Veränderungen unterworfen ist. Man unterscheidet folgende Manifestationsformen der Endometriose: Die Endometriosis genitalis interna mit Lokalisation der Endometrioseherde in der Uterusmuskulatur (auch Adenomyosis uteri) und Tube (Endometriosis tubae), die Endometriosis genitalis externa mit Lokalisation vor allem auf dem Peritoneum des inneren weiblichen Genitale, z.B. an den Ovarien (sog. Teerzysten oder Schokoladenzysten), im Douglasraum, aber auch oberflächlich an den Tuben und den Ligamenta sacrouterina, sowie die Endometriosis extragenitalis, bei der sich Endometriosemanifestationen außerhalb des kleinen Beckens zeigen (z.B. in der Darmwand, in der Bauchdecke, Harnblase, Zwerchfell oder Lunge). Eine Sonderform ist die rektovaginale Endometriose (siehe Abbildung 1).

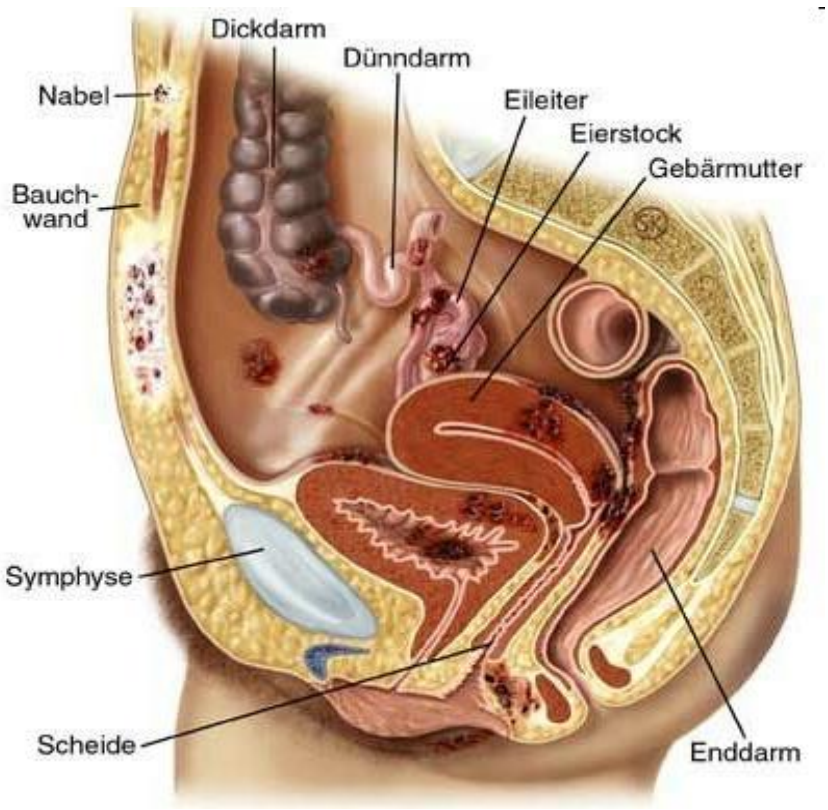


Abbildung 1: Lokalisationen der Endometriose
(aus: NETTERs Gynäkologie, 2006 Elservier)

Die Endometriosis genitalis externa wird nach der “revised American Society for Reproductive Medicine” (rASRM) in vier Stadien eingeteilt, wobei die Ausdehnung auf dem Peritoneum mit oberflächlicher und tief infiltrierender Wachstumsform sowie die Ausbildung von Adhäsionen berücksichtigt wird. rASRM I-II entspricht dabei einer milden Endometriose, bei der sich meist oberflächliche peritoneale Endometrioseherde zeigen. rASRM III-IV hingegen beschreibt eine ausgedehnte Endometriosemanifestation bei der sich häufig Endometriosezysten an den Ovarien darstellen, sowie ausgedehnte Adhäsionen bishin zur kompletten Douglasobliteration bestehen.

Das vorherrschende Symptom dieser Erkrankung ist der zyklische oder azyklische Unterbauchschmerz (UBS). Erste Symptome der Erkrankung sind häufig zunächst zyklische Schmerzen wie Dysmenorrhoe oder zyklisch auftretende Dyschezie, Dysurie, und Dyspareunie, die oft während der Menstruation zunehmen. Ein Teil der Patientinnen entwickelt im Verlauf dann auch zunehmend azyklische Unterbauchschmerzen, teilweise sogar chronische Dauerschmerzen, die mehr als 20 Tage pro Monat andauern. Zusätzlich leiden einige Frauen an vegetativen

Begleitsymptomen wie Kopfschmerzen, Übelkeit oder Diarrhoe sowie an muskuloskeletalen Schmerzen, aber auch an Blutungsstörungen und Infertilität.
Die Symptome bestehen im Durchschnitt 7-9 Jahre[7,8] bevor die Diagnose gestellt wird. Obwohl viele Endometriosepatientinnen unter starken Schmerzen leiden, die zu häufigen Krankenhausbesuchen[9] und Arbeitsausfällen[10] führen, werden diese oft nicht adäquat gewürdigt oder lediglich als psychosomatisch eingestuft.
Die Dyspareunie allein kann die Partnerschaft extrem beeinträchtigen und in Kombination mit einer bestehenden Infertilität entsteht eine außergewöhnliche Belastung, die auch zum Ende einer Beziehung führen kann. Monatlich regelmäßig wiederkehrende Beschwerden können zu einer Lebensplanung in Abhängigkeit der zyklisch erwarteten Symptome führen. Die Lebensqualität der Patientinnen ist deshalb gravierend eingeschränkt. Die Komorbidität mit Depressionen wird auf 50% geschätzt[7]. Diese Tatsache schlägt sich nicht nur im emotionalen Zustand und in der Lebensqualität nieder, sondern führt auch zu Einschränkungen in der Leistungsfähigkeit und zu hohen gesundheitsökonomischen Aufwendungen. Es kommt neben den direkten krankheitsassoziierten Kosten, z.B. durch Operationen und ärztliche Behandlungen auch zu hohen Kosten durch Arbeitsausfälle, Kinderbetreuung etc.[10] Die jährlichen durch Endometriose verursachten Kosten betrugen 2001 in den USA 22 Milliarden Dollar[11] (ca. 18 Milliarden EUR). In Deutschland gibt es jährlich etwa 20.000 Krankenhausaufenthalte auf Grund von Endometriose, die durch Endometriose verursachten Kosten beliefen sich 2006 auf ca. 40 Millionen Euro[12].

2.2 PATHOGENESE DER ENDOMETRIOSE

Es existieren verschiedene Theorien über die Pathogenese der Endometriose. Die am weitesten verbreitete ist die der retrograden Menstruation. Bei der Menstruation wird das abgestoßene Gewebe zum Teil durch die Tuben in den Bauchraum geschwemmt, wo es sich unter bestimmten Bedingungen im Peritoneum festsetzen kann[13]. Nach einer Gewebeläsion werden akute Phase Proteine wie Interleukin (IL)-1β, IL-6 und Tumornekrose Faktor (TNF) aktiviert, die die Adhäsion von disloziertem Endometrium am Peritoneum begünstigen[14]. IL-1 aktiviert Cyklooxygenase (COX)-2 und Prostaglandin (PG) E_2, welches wiederum über stereoidogenic acute regulary protein

(STAR) und Aromatase eine lokale Östrogenproduktion induziert, die das Wachstum des Endometriosegewebes unterhält[15].

Die Metaplasie - Theorie hingegen besagt, dass die Endometriumzellen schon in der Embryogenese als mesotheliale Zellen an extrauterinen Orten angelegt werden und zu endometriumartigem Gewebe ausreifen[16]. Eine andere Theorie wiederum postuliert die Wanderung von Endometrium durch Lymphgefäße oder Venen[17]. Da jedoch keine Lymphgefäße im Myometrium nachgewiesen werden konnten wurde diese Theorie zunächst wieder aufgegeben. Aktuelle Daten belegen ein Vorkommen von Endometrioseläsionen sowie Östrogenrezeptor (ER) und Progesteronrezeptor (PR) positiven Zellen in pelvinen Sentinel - Lymphknoten bei Patientinnen mit tief infiltrierender Endometriose, was zumindest eine Verbreitung über die Lymphgefäße nahelegt[17,18]. Schließlich muss auch die Verbreitung von Stammzellen mit folgender Adhäsion an Gewebe und Differenzierung in eine Endometrioseläsion als möglicher Pathogenesemechanismus in Betracht gezogen werden[19,20].

Die pathophysiologische Ursache der Endometriose - assoziierten Symptome ist sehr komplex und letztlich ungeklärt. Die unterschiedlichen Schmerzformen lassen sich zwar durch die Lokalisation der Endometrioseläsionen erklären, der Grad der Ausprägung der Schmerzsymptomatik hingegen nicht. Die Korrelation zwischen der Einteilung nach rASRM und Schmerz wird kontrovers diskutiert. Einige Studien finden keinen Zusammenhang[21-24], andere beschreiben signifikant stärkeren Schmerz bei Frauen mit EM der Stadien III-IV[25,26]. Bei atypischen Läsionen, also bei Läsionen, die nicht die typische braune Farbe als Zeichen von stattgehabten Einblutungen aufweisen, ist die Korrelation weniger stark ausgeprägt[27]. Chronische UBS korrelieren eher mit dem Grad der Adhäsionen, als mit den rASRM Stadien[28] und es leiden vor allem diejenigen Frauen unter Dyschezie und Dyspareunie, die eine tief infiltrierende Endometriose haben (DIE = deep infiltrating endometriosis)[24,29]. Interessant ist, dass Endometrioseläsionen auch kleinen Durchmessers im Vergleich zu anderen raumfordernden Prozessen, wie zum Beispiel peritonealer Metastasierung bei Ovarialkarzinomen, oft extrem schmerzhaft sind.

2.3 PATHOPHYSIOLOGIE VERSCHIEDENER SCHMERZFORMEN

Um die Vielgestaltigkeit der Schmerzsymtomatik bei Endometriosepatientinnen erfassen zu können, muss neben dem Vorhandensein von akuten und chronischen Schmerzen auch noch die Abhängigkeit vom hormonellen Zyklus mit einbezogen werden. Im Folgenden werden deshalb systematisch die verschiedenen Schmerzformen wie zyklische Unterbauchschmerzen und mögliche Chronifizierungsmechanismen, die zu azyklischen oder chronischen Dauerschmerzen führen können, dargestellt.

Zyklische Unterbauchschmerzen treten definitionsgemäß regelmäßig zu einer bestimmten Phase im Menstruationszyklus auf. Sie können entweder während, vor oder nach der Menstruation auftreten oder aber auch zur Zeit der Ovulation. Ein Teil der Endometriosepatientinnen leidet aber auch unter azyklischen Schmerzen, die durch den Regelzyklus oder extern zugeführte Hormone nicht modulierbar sind. Hierbei handelt es sich entweder um Schmerzen, die ohne erkennbares Muster zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Zyklus auftreten oder um chronische Dauerschmerzen.

2.3.1 SCHMERZWAHRNEHMUNG AKUTER SCHMERZEN

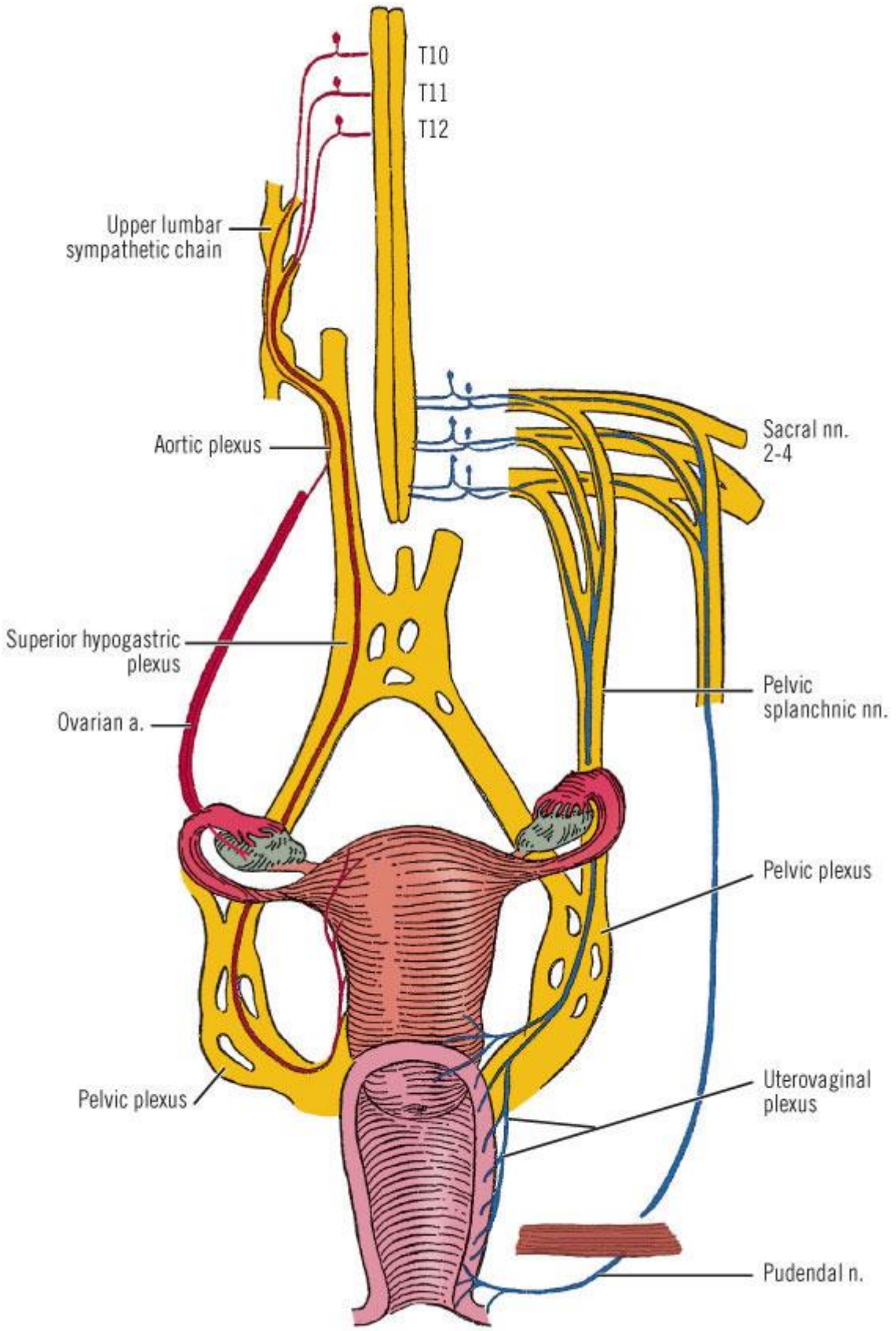
Zunächst einige allgemeine Grundlagen der Schmerzphysiologie und des Phänomens Schmerz: Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung assoziiert ist (Schmerzdefinition der International Association for the study of pain (IASP)).

Diese Definition fasst das grundlegende Problem der Schmerzforschung zusammen: Schmerz ist nur schwer quantitativ fassbar und immer an eine subjektive Erfahrung gebunden. Ein Nervenreiz ist solange kein Schmerz, bevor er vom Bewusstsein als Schmerz wahrgenommen wird. Aus diesem Grund ist auch die Beurteilung von Schmerzstärke und Schmerzqualität ohne den Wahrnehmenden nicht möglich. Die Wahrnehmung eines Individuums ist jedoch nicht zu allen Zeitpunkten gleich, auch wenn der auslösende Reiz die gleiche Stärke hat.

Zunächst soll die Pathophysiologie eines akuten Schmerzreizes, dessen Weiterleitung ins zentrale Nervensystem (ZNS) und die darauffolgende bewusste Wahrnehmung dargestellt werden.

Die Wahrnehmung von akuten Schmerzen beginnt an den freien Nervenenden im Gewebe. Werden diese gereizt, wird die Erregung über das Rückenmark und den Thalamus bis in das Frontalhirn geleitet, wo die Bewusstwerdung des Schmerzes erfolgt. Dieser Vorgang lässt sich in vier Schritte einteilen: Die Transduktion, die Transmission, die Modulation und die bewusste Wahrnehmung.

Nozizeptoren sind primäre Sinneszellen, deren Zellkörper in den Spinalganglien liegen. Sie sind polymodal, d.h. sie reagieren nicht besonders spezifisch, sondern sowohl auf mechanische, thermische als auch auf chemische Reize. Die Übersetzung eines Reizes in ein biochemisches Signal im Neuron wird Transduktion genannt. Chemische Reizungen, wie sie z.B. bei Entzündungsvorgängen stattfinden, aktivieren Liganden - gekoppelte Ionenkanäle und führen so zu einer Reaktion. Hier spielen viele verschiedene Substanzen eine Rolle. Zu nennen sind hier insbesondere Bradykinin, Prostaglandin E_2 und Substanz P, Serotonin, Histamin, aber auch Protonen und Adenosintriphosphat (ATP), die beim Zelluntergang frei werden. Außerdem besitzen Nozizeptoren auch Rezeptoren für Zytokine (IL-1, IL-6, TNF-α) und Neurotrophine wie nerve growth factor (NGF). Man unterscheidet Aγ-Fasern von C-Fasern. Aγ-Fasern sind dünn myelinisiert, sie haben eine Leitungsgeschwindigkeit von 20m/s und vermitteln den ersten, hellen Schmerz. C-Fasern sind nicht myelinisiert und vermitteln Impulse mit einer Geschwindigkeit von ca. 1m/s. Sie vermitteln den langsamer einsetzenden, dumpfen Schmerz. Es werden somatische von visceralen Afferenzen unterschieden. Somatische Afferenzen haben ihren Ursprung in Muskeln, Peritoneum oder Haut und laufen mit den somatischen Nervenfasern, viscerale Afferenzen kommen aus den Organen und laufen mit den autonomen Nervenfasern. Die Organe des kleinen Beckens werden sympathisch über den Plexus hypogastricus (Th10 - Th12) und parasympathisch über die Nervi splanchnici aus den sakralen Spinalganglien (S2 - S4) innerviert (Abbildung 2).



Copyright ©2006 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
All rights reserved.

Abbildung 2: Innervation des weiblichen Genitale (aus: Skandalakis surgical Anatomy, McGraw Hills 2006)

Über den Nervus vagus werden vorallem nicht schmerzhafte Empfindungen wie Übelkeit, Völlegefühl oder Hunger vermittelt. Sensorische A-gamma und C-Fasern der Organe laufen mit den vegetativen mit, machen aber nur 5 - 10% der Nerven aus. Diese bestehen aus verschiedenen Fasern und können so unterschiedliche Qualitäten vermitteln. Es werden chemosensitive, mechanosensitive und gemischte Fasern unterschieden. Die mechanosensitiven visceralen Afferenzen haben eine hohe Reizschwelle (mehr als 30 mmHg). Ein Gewebstrauma ist für die Empfindung von visceralen Schmerzen nicht nötig. Die Stärke des weitergeleiteten Impulses ist abhängig von der Art und Konzentration freigesetzter Neurotransmitter, der Dichte und Art der postsynaptischen Rezeptoren, sowie die Weiterleitung durch intrazelluläre Botenstoffe und den Abbau freigesetzter Neurotransmitter. Somatische Nerven aus Muskeln (Myotomen) oder aus der Haut (Dermatomen, Abbildung 3) laufen durch die gleichen Spinalganglien. An dieser Stelle findet eine Konvergenz statt, d.h. mehrere periphere Nerven werden hier auf ein weiterführendes Neuron umgeschaltet. Auffällig ist diese Konvergenz auch bei

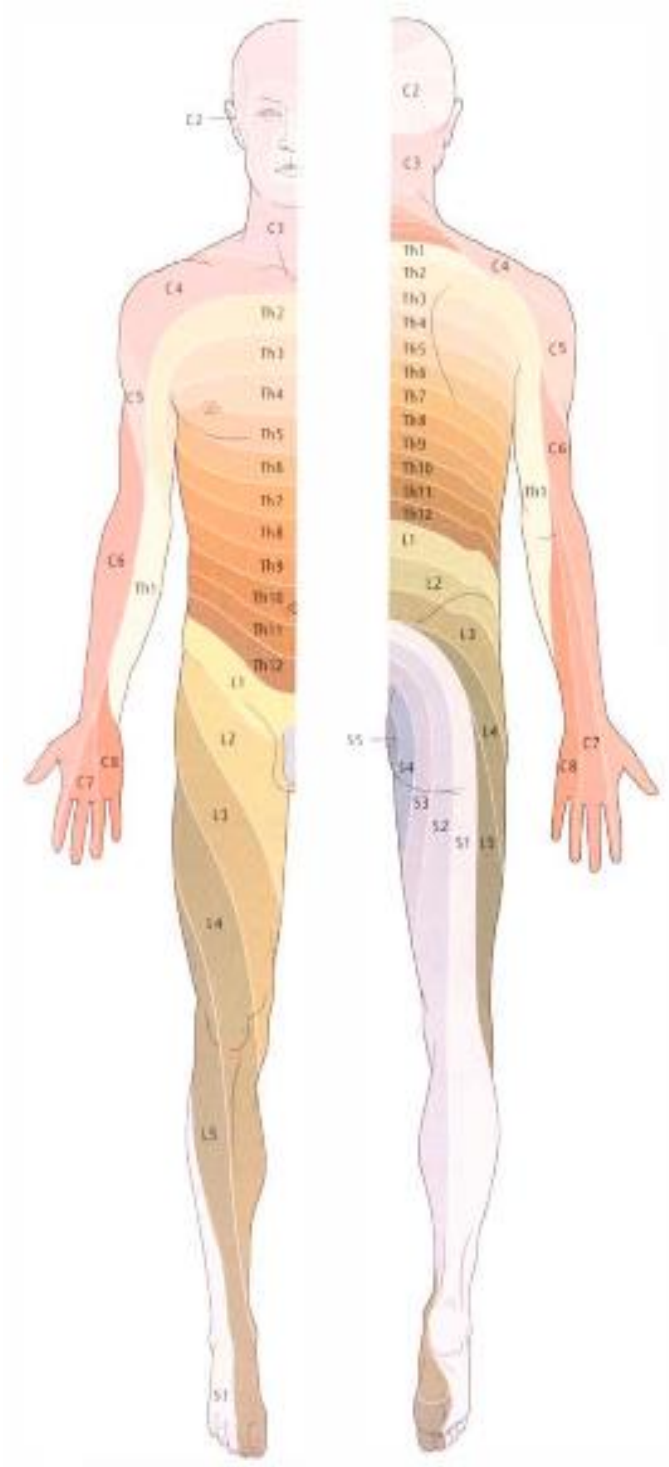


Abbildung 3: Dermatome
(aus: Prometheus, Allgemeine Anatomie 2007, Thieme Verlag)

visceralen Organen. Dies führt zu einer fälschlichen Lokalisation des Schmerzes in die Head Zonen der Haut. Somatische Schmerzen können deshalb auch vegetative Begleitreaktionen in betreffenden Organen oder Muskelkontraktionen in zugehörigen Myotomen verursachen. Insgesamt ist der viszerale Schmerz schlechter lokalisierbar und hat eine dumpfe Schmerzqualität[30], während ein Muskelschmerz ein spitzes, stechendes Gefühl auslöst.

Die nozizeptiven afferenten Nervenfasern werden im Hinterhorn des Rückenmarks (Rexed Zonen 1 - 5) auf ein nozizeptiv - spezifisches, ein Interneuron oder ein „wide dynamic range“ Neuron umgeschaltet. Dieser Vorgang wird als Transmission bezeichnet. Interneurone modulieren die Weiterleitung exzitatorisch oder inhibitorisch, je nachdem, was deszendierende Bahnen von supraspinal vermitteln[31]. So wird der eingehende Reiz abgeschwächt oder verstärkt.

Vom Hinterhorn kommende Neurone kreuzen in der vorderen Kommissur und steigen im kontralateralen Vorderseitenstrang auf. Dieser zieht zum Thalamus und wird dort erneut umgeschaltet, bevor er zum somatosensorischen Kortex (Gyrus postcentralis) zieht. Ein Teil des Vorderseitenstranges zieht auch zur Formatio reticularis und führt so ebenfalls zu vegetativen und affektiven Reaktionen. Die propriozeptiven Impulse und die taktilen Reize werden im Hinterstrang zum Nucleus gracilis und zum Nucleus cuneatus der ipsilateralen Seite weitergeleitet und kreuzen an der Lemniscuskreuzung auf die andere Seite, bevor sie zum Thalamus führen. Der Thalamus als das „Tor zum Bewusstsein“ wird durch das limbische System, die Hypophyse und die Stammhirnkerne beeinflusst. Dadurch lässt sich die starke Beeinflussbarkeit vom Schmerzerleben durch Psyche und emotionale Zustände erklären.

Die eigentliche Bewusstwerdung des Schmerzes findet dann aber erst im präfrontalen Kortex unter Einfluss verschiedener assoziativer Bahnen statt.

2.3.2 ENDOMETRIOSE-ASSOZIIERTE SCHMERZEN

2.3.2.1 ZYKLISCHE UNTERBAUCHSCHMERZEN

Zyklische Unterbauchschmerzen finden definitionsgemäß immer zur gleichen Zeit im Menstruationszyklus statt. Dysmenorrhoe und Schmerzen während der Ovulation, sowie Schmerzen vor oder nach der Blutung sind demnach zyklische Schmerzen. Unter

dem Begriff Dysmenorrhoe versteht man zyklusgebundene kolikartige Krämpfe im Unterbauch während der Menstruation; teilweise werden sie begleitet von Kreislaufbeschwerden, Kopf-, Brust- und Rückenschmerzen. Unterschieden werden primäre (ohne anatomisches Korrelat, mit Beginn innerhalb der ersten Blutungen) und sekundäre Dysmenorrhoe (mit anatomischer Ursache, Beginn nach schmerzfreien Menstruationen). Ursachen der sekundären Dysmenorrhoe sind neben Endometriose Myome, endometriale Polypen, pelvine Entzündungen und Ovarialzysten, sowie Verletzungen der Parametrien oder eine Zervikalstenose.

Vorliegende Daten geben an, dass ungefähr 60% - 90% aller heranwachsenden Frauen zeitweise unter Dysmenorrhoe leiden. Die Prävalenz von Dysmenorrhoe bei Endometriose liegt bei 90%. Zwischen 50%[32] und 90%[33,34] geben an, bereits an einer primären Dysmenorrhoe zu leiden. 55% nehmen zeitweise Medikamente wegen menstruationsbedingter Schmerzen ein[34,35]. Die Dysmenorrhoe ist bei Frauen, die an Endometriose erkranken, ein vorherrschendes Symptom. Da Schmerzen, die mit der Menstruation assoziiert sind, hinlänglich als normal und nicht mit einer Erkrankung assoziiert gedeutet werden, dauert es oft eine geraume Zeitspanne, bis die betroffenen Frauen eine pathologische Ursache in Erwägung ziehen. Besonders bei Frauen, die diese Schmerzen bereits seit ihrer ersten Blutung kennen, lässt sich im Nachhinein oft nicht differenzieren, ob die Ursache bereits zu Beginn durch Endometrioseläsionen verursacht wurde. Die Dysmenorrhoe ist zeitweise so stark, dass sie zum Teil zu Bettlägerigkeit oder zumindest zu einer Lebensplanung in Abhängigkeit der erwarteten Symptome führt. Pathophysiologisch spielen unterschiedliche Mechanismen eine Rolle. Ein wichtiger Faktor scheint der prämenstruelle Abfall der Serumspiegel von Estradiol und Progesteron zu sein, dadurch kommt es zur Vasokonstriktion und somit zur Ischämie des Endometriums. Die so absterbenden Endometriumzellen setzen Prostaglandine (vor allem PGF2α) frei, die sich im Menstruationsblut nachweisen lassen[36]. Diese fördern die Kontraktion des Myometriums und führen zur Sensibilisierung von Nervenendigungen. Prostaglandine steigern die Uteruskontraktionen, außerdem erhöhen sie allgemein die Schmerzbereitschaft[35]. Diese Tatsache erklärt auch das üblicherweise gute Ansprechen auf COX-Hemmer. Auch Vasokonstriktion durch Vasopressin scheint eine Rolle zu spielen[37]. Die Plasmakonzentration von Prostaglandin F2α und Vasopressin ist bei Frauen mit Dysmenorrhoe während der Blutung höher als bei gesunden Frauen und korreliert gut

mit der Schmerzstärke[38]. Bei Adenomyose konnte eine erhöhte Anzahl von Vasopressin- und Oxytoxinrezeptoren nachgewiesen werden[39]. Dadurch wird die Wirkung von Oxytoxin und Vasopressin verstärkt. Dies führt zu einer Hyperperistaltik des Uterus sowie zu verstärkten Schmerzen. Außerdem reagieren Frauen mit Dysmenorrhoe mit erhöhtem Sympathikotonus, was sich in einer gesteigerten Herzfrequenz, einem Anstieg des Blutdrucks und Schwitzen äußert[40].

Die Dysmenorrhoe ist zwar ein sehr dominantes Symptom im komplexen Beschwerdebild der Endometriose, es finden sich allerdings auch zu anderen Zeitpunkten im Zyklus Schmerzen, vorrangig prämenstruell, aber auch zum Zeitpunkt der Ovulation.

Definitionsgemäß können Frauen unter Hormonbehandlung keine klassischen zyklischen Schmerzen haben, da durch die hormonelle Therapie die Ovulation unterdrückt wird und der eigentliche Zyklus damit ausgeschaltet ist. Da aber bei der Einnahme von oralen Kontrazeptiva in der Regel eine Einnahmepause gemacht wird, kommt es zu einer Abbruchblutung, die von den Frauen als Menstruation empfunden wird. Auch diese Art von Blutung kann insbesondere bei Frauen mit Endometriose mit Schmerzen einhergehen und wird deshalb auch zu diagnostischen Zwecken genutzt.

2.3.2.2 AZYKLISCHE ENDOMETRIOSE-ASSOZIIERTE SCHMERZEN

Azyklische Endometriose - assoziierte Unterbauchschmerzen sind per definitionem nicht durch den ovariellen Hormonzyklus beeinflusst, sondern durch eine andere Pathogenese bedingt. Azyklischer Endometriose - assoziierter Schmerz ist oft chronisch oder entwickelt sich zu einem chronischen Schmerzsyndrom. Diese Komponente der Endometriose - assoziierten Schmerzen ist in ihrer Pathophysiologie bisher nur in Teilen verstanden. Erst neuerdings wird diese Form des Endometriose - assoziierten Schmerzes als chronische Schmerzerkrankung anerkannt. Analog zu anderen chronischen Schmerzsyndromen muss von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen werden. Ursachen für eine Chronifizierung lassen sich hierbei auf verschiedenen Ebenen finden.

Bei akutem Schmerz wird durch die Aktivierung des nozizeptiven Systems die Wahrnehmung „Schmerz“ ausgelöst. Bei chronischen Schmerzsyndromen jedoch kann sich der Schmerz zu einer eigenständigen Krankheitsentität entwickeln. Traditionell

bezeichnet man Schmerz dann als chronisch, wenn er länger als sechs Monate andauert. Diese Definition berücksichtigt allerdings die Mehrdimensionalität des Chronifizierungsgeschehens nicht. Hier spielen neben psychischen auch biologische Komponenten, wie die Neuroplastizität eine Rolle. Die Dauer des Schmerzes korreliert also nicht zwangsläufig mit dem Chronifizierungsgrad[41]. Chronifizierung kann sowohl peripher als auch spinal und kortikal stattfinden und wird vom vegetativen Nervensystem moduliert.

Man unterscheidet grundsätzlich nozizeptive von neuropathischen Schmerzen. Nozizeptive Schmerzen sind physiologisch und haben eine Warnfunktion für den Organismus. Neuropathische Schmerzen entstehen durch eine pathologische Nozizeption. Sie sind durch pathologische Spontanaktivität von Neuronen charakterisiert. Eine neuropathische Komponente kann bei 35% aller Schmerzerkrankungen nachgewiesen werden[42]. Ob dies auch für die Endometriose zutrifft, ist bisher nicht abschließend geklärt. Es lässt sich aber vermuten, dass zumindest Teilkomponenten des Schmerzes eine vergleichbare Pathophysiologie zugrunde liegt.

Chronische neuropathische Schmerzen entstehen nach einer Schädigung somatosensorischer Nervenstrukturen im peripheren oder zentralen Nervensystem durch ein Trauma, Kompression oder chemische Prozesse. Folge der primären Nervenschädigung können neuroplastische Veränderungen im Rahmen einer Chronifizierung sein. Hierbei sind also auch schmerzregulierende Mechanismen in ihrer Funktion vermindert. Symptomatisch unterscheidet man neurologische Ausfallerscheinungen (sogenannte negative Symptome) von sensiblen Reizphänomenen (sogenannte positive Symptome). Zu den Ersteren zählen Hypästhesie, Hypalgesie, Thermhypästhesie, Pallhypästhesie, verminderte Propriozeption und Paresen und zu den Letzteren einschießende Schmerzattacken, dauernder Brennschmerz, Allodynie, Muskelkrämpfe und Parästhesien[30,43].

Auch das motorische und vegetative, insbesondere das sympatische Nervensystem können von Chronifizierungsmechanismen betroffen sein[30]. Der Einfluss des sympathischen Nervensystems auf Schmerzen wurde zuerst in Bezug auf CRPS (chronic regional pain syndrom) beschrieben, wird aber auch bei anderen neuropathischen Schmerzsyndromen beobachtet. SMP (sympatically maintained pain,

sympatisch unterhaltener Schmerz) kann sich also auch als Folge eines neuropathischen Geschehens entwickeln[43].

Nach der Läsion einer Nervenfaser wird NGF ausgeschüttet, um den Regenerationsprozess zu unterstützen. Dadurch wird auch das Wachstum sympathischer Fasern induziert[44]. Es kommt zu einer Einsprossung von sympathischen Nervenfasern in der Nähe des Zellkörpers der Nervenzelle sowie einer Zunahme von adrenergen Rezeptoren. Unter bestimmten pathologischen Bedingungen kann die Aktivierung sympathischer Neurone zur Erregung der schmerzleitenden Strukturen führen. Man bezeichnet dies als sympatho - afferente Kopplung. Als Symptome können daraus Paresen oder Veränderungen in der Gefäßregulation, Temperaturregulation und Sudomotorik oder vegetative Begleitreaktionen entstehen.

Als Folge unbehandelter Schmerzzustände entsteht zudem eine Sympatikusaktivierung. Diese führt zu einer Steigerung von Herzfrequenz, Herzarbeit und systolischem Blutdruck. Außerdem wird der regionale Blutfluss vermindert, es kommt dadurch zu einer Minderversorgung peripherer Gewebe mit Laktatazidose und beeinträchtigter Wundheilung. Als neuroendokrine Stressantwort werden vermehrt katabole Hormone freigesetzt (Adrenocorticotropes Hormon (ACTH), Cortisol, Glukagon, Katecholamine), anabole Hormone werden gehemmt (Insulin, Testosteron, Wachstumsfaktoren) und auch eine Suppression des Immunsystems kann resultieren[30].

2.3.3 KONZEPT DER SCHMERZCHRONIFIZIERUNG BEI ENDOMETRIOSE

Die Abbildung 4 zeigt die Reizweiterleitung des Schmerzes bis zur Bewusstwerdung im Gehirn sowie die Lokalisationen einer möglichen Chronifizierung oder Schmerzmodulation. Zunächst wird der periphere Anteil der Schmerzempfindung lokal in der Endometrioseläsion dargestellt (Abbildung 4, Teil 1). Man sieht den laparoskopischen Blick ins kleine Becken mit Uterus und Adnexen und die Vergrößerung einer Endometrioseläsion am Ligamentum sacrouterinum sinistrum. Sensorische Afferenzen sind blau, sympathische Efferenzen sind grün dargestellt.

Ein wichtiger Faktor in der Schmerzpathogenese der Endometriose ist die Endometrioseläsion selbst, in der ein lokaler Entzündungsprozess persistiert. In der Peritonealflüssigkeit von Frauen mit Endometriose befinden sich mehr Makrophagen,

Cytokine und Prostaglandine als in der von nicht erkrankten Frauen[45]. Endometriose - assoziierte Makrophagen produzieren dabei mehr TNF α und vascular endothelial growth faktor (VEGF) und mehr Prostaglandin (PG) E_2 und F2α als bei gesunden Frauen[45]. Es ist auch bekannt, dass Endometrioseherde selbst Schmerzmediatoren produzieren, wie Prostaglandine und Kinine, die zu Schmerzreizen führen[46,47]. Die Erregungsschwelle der Nozizeptoren kann durch diese lokalen Faktoren herabgesetzt werden[30]. Überexpression von COX-2 und dadurch bedingte Produktion von PGE_2 sensibilisieren das Gewebe für Schmerz, indem die Öffnungswahrscheinlichkeit der Ionenkanäle erhöht und die Erregungsschwelle der Schmerzfasern gesenkt wird[48]. Bei Erregung der Nervenfasern kommt es durch NGF zur Stimulation der Synthese von Neuropeptiden, wie Substanz P, und es kann eine neurogene Entzündung entstehen. Außerdem kann es durch die vermehrte Ausschüttung von Neurotrophinen (NGF) zu einem Einwachsen von Nervenfasern in die Läsionen kommen und freie Nozizeptoren können für Schmerzreize sensibilisiert werden[49-51]. In peritonealen Endometrioseläsionen konnten sensible Nervenfasern in engem Kontakt zur Endometrioseläsion nachgewiesen werden[51]. Diese Fasern sind sensible C und A gamma Fasern, sowie sympathische und auch parasympathische Nervenfasern[52,53]. Die Endometriose - assoziierten Nervenfasern finden sich vorwiegend in Läsionen von Patientinnen mit starken Unterbauchschmerzen[49]. Daher

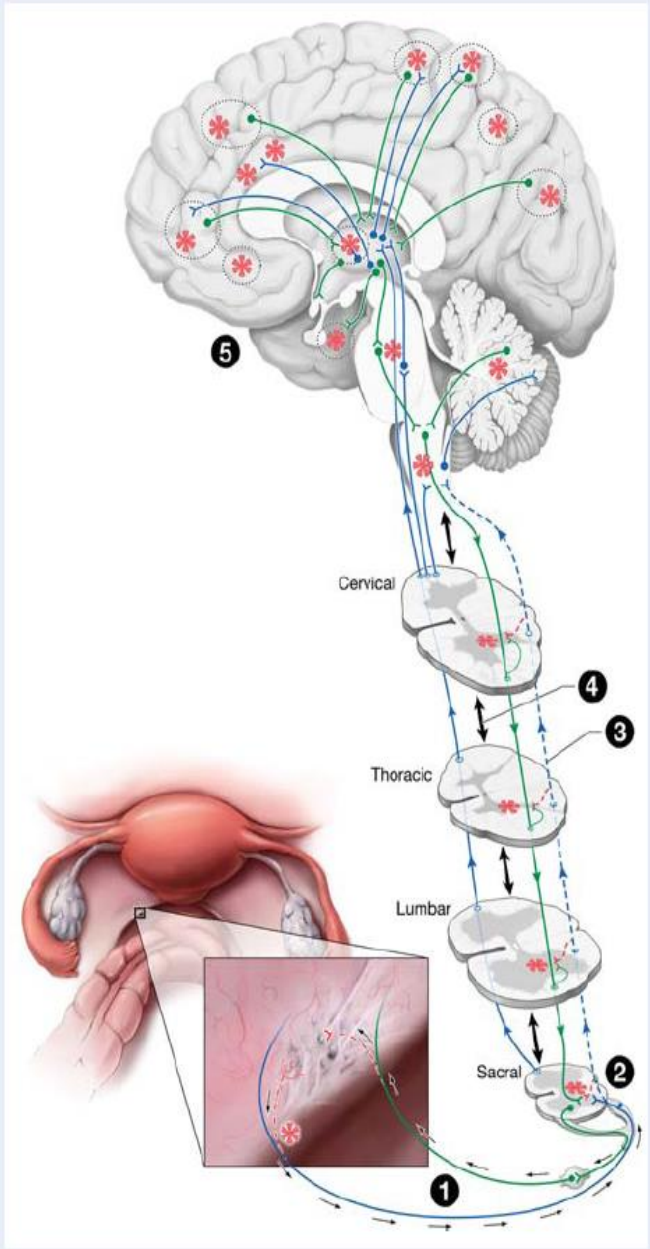


Abbildung 4: Weiterleitung eines Endometriose-assoziierten Schmerzreizes (aus: Stratton and Berkley, Hum Rep Upd 2010)

besteht die Annahme, dass Nervenfasern an der Pathogenese der Endometriose - assoziierten Unterbauchschmerzen involviert sind[51,54]. Auch im Tiermodell konnte das Einwachsen von Nervenfasern bestätigt werden[55]. Interessanterweise scheinen die Endometrioseläsionen sich an den Nerven entlang auszubreiten und in diese intra- und perineural einzuwachsen[54,56,57]. Dies gilt insbesondere für sympathische Nervenfasersträngе[58]. Eine sympathische Schmerzkomponente analog zum Chronic regional pain Syndrom (CRPS) ist demnach denkbar[59]. NGF spielt nicht nur eine Rolle für die Induktion von Nervenwachstum, sondern auch für Unterhaltung einer neurogenen Entzündung mit Ausschüttung von Substanz P und anderen Enzündungsmediatoren wie Calcitonin gene related peptide (CGRP). Aus diesem Grund ist es mitverantwortlich für die Entwicklung von lokaler Hyperalgesie[44]. NGF korreliert bei Endometriosepatientinnen sowohl positiv mit dem Einwachsen von Endometrioseherden in Nervenfasern als auch mit dem Auftreten von Hyperalgesie[46]. Die andauernden Entzündungsprozesse führen außerdem zu starken Verwachsungen im Bauchraum[60]. In den abdominellen Adhäsionen konnten ebenfalls Nervenfasern gefunden werden.

Die nächste Ebene der Wahrnehmung Endometriose - assoziierter Schmerzen ist die Umschaltung der peripheren Nervenfaser auf ein weiterleitendes spinales Neuron. Die nozizeptiven Fasern enden im Rückenmark im Hinterhorn (Abbildung 4, Teil 2). Auch auf Rückenmarksebene kann der eintreffende Impuls moduliert werden. Physiologischerweise findet sich ein inhibitorischer Einfluss deszendierender Bahnen aus dem zentralen Höhlengrau, dem Nucleus raphe magnus und dem Nucleus coeruleus über synaptische Verbindungen mit dem Hinterhorn. Bei elektrischer Stimulation und Stress werden in den Kerngebieten Endorphine (Opioidpeptide) und Dopamin freigesetzt. Im Hinterhorn können ebenfalls, z.B. bei einer Entzündung, Opioidpeptide wie Met - Enkephaline freigesetzt werden, wodurch die Schmerzfortleitung blockiert wird. Des Weiteren können durch γ-Aminobuttersäure (GABA) hemmende Interneurone aktiviert werden.

Es kann hier aber auch eine Sensitivierung über glutamatabhängige N-methyl-D-Aspartat (NMDA) - Rezeptoren stattfinden. Sie schütten bei Erregung Glutamat aus, welches an NMDA Rezeptoren bindet. Diese modulieren über den Einstrom von Calcium intrazelluläre Enzymsysteme (z.B. Proteinkinasen), welche die α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic-acid- (AMPA) Rezeptoren phosphorylieren und

so in einen Zustand erhöhter Öffnungswahrscheinlichkeit versetzen. Man bezeichnet diesen Vorgang als synaptische Langzeitpotenzierung (LTP)[61]. Durch die Freisetzung von Substanz P sowie Prostaglandinen im Hinterhorn werden die nachfolgenden Neuronen in einem Zustand leichterer Erregbarkeit gehalten, was zu Allodynie, Hyperalgesie, sowie spontanen Entladungen führen kann. Es entsteht ein „Schmerzgedächtnis“, eine zentrale Hyperalgesie auf spinaler Ebene, die auch andere Segmente mit einbeziehen kann (Abbildung 4, Teil 4). So kann es zu einer Neuroplastizität und einer zentralen Sensitivierung im Rückenmark kommen[62]. Diese Form von Sensitivierung und zentraler Hyperalgesie wurde auch bei visceralen Organen nachgewiesen[63]. Im Falle eines lokalen Entzündungsvorgangs werden Fasern rekrutiert, die ursprünglich keine mechanosensitiven Eigenschaften hatten (silent nociceptors). Zusätzlich kann die Reizschwelle der mechanosensitiven Nervenfasern sinken. Durch viscero - viscerale Verstärkung bei der Beteiligung mehrerer Organe kann es zur gesteigerten Empfindsamkeit kommen. Schlafende C-Fasern werden hierbei rekrutiert und der Anteil der sensorischen visceralen Fasern steigt.

Eine viscero - somatische Aktivierung kann zur Muskelanspannung in zugehörigen Myotomen führen oder zur Allodynie in Dermatomen. Bei Endometriosepatientinnen mit Dysmenorrhoe konnte eine somatosensorische Hyperalgesie, also eine vermehrte Sensitivität für Berührung und Druck, im Vergleich zu Patientinnen ohne Endometriose gezeigt werden[64]. Es kann also vermutet werden, dass durch viscerale Schmerzreize eine zentrale Sensitivierung mit generalisierter Hyperalgesie stattfindet[65]. Die Sensitivierung kann über eine Aktivierung von sympathischen Efferenzen vegetative Reaktionen zur Folge haben (Abbildung 4, Teil 1).

Auch im ZNS kann es durch lang anhaltende Schmerzen zu einer neuroplastischen Veränderung kommen (Abbildung 4, Teil 5). Es gibt Hinweise darauf, dass sich nach noxischer Reizung einer bestimmten Körperpartie die somatotope Repräsentation im Thalamus ändert[66]. Der Körperteil, der gereizt wird, expandiert in Repräsentationszonen anderer Körperteile hinein. Bei Frauen mit Dysmenorrhoe ist die Reizschwelle für Druck auf Muskeln und subkutanes Bindegewebe unabhängig von den Zyklusphasen herabgesetzt. Eine Vergrößerung der rezeptiven schmerzhaften Zonen nach langanhaltenden Endometriose - assoziierten Schmerzen konnte nachgewiesen werden[67]. Eine neuroplastische Veränderung des zentralen Nervensystems im Sinne einer Veränderung der Topographie im Gehirn, wie sie für andere chronische

Schmerzerkrankungen gezeigt wurde, ist möglich, aber in Bezug auf Endometriose noch nicht in Studien belegt worden.

2.4 BESONDERHEITEN DES HORMONELLEN MILIEUS IN DER ENDOMETRIOSELÄSION

Endometriosegewebe ist hormonsensibel und reagiert somit grundsätzlich auf im Blut zirkulierende, vom Ovar produzierte oder synthetische, von extern zugeführte Hormone. Östrogene fördern dabei die Proliferation des Endometriums und auch des Endometriosegewebes. In der Endometrioseläsion wird durch Aromatase vermehrt die Bildung von Estradiol induziert[68]. Auf Grund eines in den Läsionen bestehenden Enzymdefekts ist die durch Gestagene bedingte Umwandlung von Östradiol in das weniger potente Östron eingeschränkt[69]. Die Rezeptoren für Östrogen sind im Endometriosegewebe stark vermehrt und die für Progesteron vermindert, was zu einem letztlich verstärkten östrogenen und somit endometriosefördernden Effekt führt[70]. Östrogen fördert die Proliferation des Endometriosegewebes über zwei verschiedene Rezeptoren, Östrogenrezeptor (ER)α und ERβ. Über ERα wird die Bildung von Progesteronrezeptoren induziert. So wird in gesundem Endometrium über einen Feedbackmechanismus die östrogensensible Proliferation des Gewebes reguliert. Endometrioseläsionen enthalten weniger ER der Isoform α, aber eine erhöhte Dichte der ERβ[70]. Aus diesem Grund verfügen Endometrioseherde auch über eine verminderte Dichte an Progesteronrezeptoren (PR)[70,71]. Auf lokaler Ebene führt Progesteron im eutopen Endometrium zu einer Atrophie des Gewebes, was aber in Endometrioseläsionen nicht unbedingt der Fall sein muss. Alleinige Gestagengabe führt im Tierversuch bei kastrierten Tieren nicht zur Rückbildung aller Läsionen. Aktive Herde bleiben bestehen[72]. Die Endometrioseherde unterhalten sich also selber und sind nur teilweise abhängig von einer ovariellen Hormonproduktion bzw. sensibel für extern zugeführte Gestagene.

2.5 MODULIERBARKEIT VON SCHMERZEN DURCH OVARIELLE HORMONE

Die zyklische Veränderung des Hormonspiegels im Blut scheint auch Auswirkungen auf das generelle Schmerzempfinden zu haben. Auch bei anderen chronischen Schmerzsyndromen kann eine zyklusabhängige Variation belegt werden[73].

Östrogene können sowohl pro- als auch antinozizeptive Effekte haben. Sie interagieren mit dem nervenstimulierenden Glutamatsystem, mit NGF, aber auch mit den antinozizeptiven endogenen Opiaten. Der schmerzverstärkende Effekt kann so stark sein, dass sogar eine Hyperalgesie induziert wird[74]. Progesteron hingegen vermindert über das GABAerge System die Schmerzwahrnehmung. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass die Schmerzverstärkung durch Östrogene bei männlichen Ratten stärker ausgeprägt ist und nach Ovarektomie bei weiblichen Ratten ebenfalls[75]. Es konnte außerdem ein direkter Effekt von Östrogen auf Nervenfasern männlicher Ratten gefunden werden, der bei weiblichen nicht vorhanden war[74]. Dies scheint eine regulatorische Funktion von Gestagenen zu belegen. So wird vermutlich in einem balancierten hormonellen Gefüge die durch Östrogen geförderte Schmerzgenese eingedämmt. Es muss von einem komplexen Zusammenspiel pro- und antinozizeptiver Faktoren ausgegangen werden.

Bezüglich der Schmerzempfindlichkeit während des Zyklus gibt es unterschiedliche Ergebnisse. Laut einer Studie ist die Schmerzempfindlichkeit in der Lutealphase geringer ausgeprägt[67]. Andere Studien beschreiben in dieser Phase eine Schmerzverstärkung[76,77]. Wieder andere fanden eine gesteigerte Empfindsamkeit in der späten Lutealphase und in der frühen Follikelphase (also perimenstruell), in der Phase, in der Östrogene und Gestagene niedrige Blutspiegel aufweisen[73,78].

Möglicherweise kommen die unterschiedlichen Ergebnisse auch durch verschiedene Testverfahren bezüglich der Reizschwelle zustande (thermisch, tiefer Druck auf den Muskel, taktil über eine Nadel). Die taktile Schmerzempfindlichkeit ist vor der Ovulation und die Empfindlichkeit für Druck auf Muskeln und subkutanes Bindegewebe ist perimenstruell gesteigert[67].

2.6 CHRONISCHE SCHMERZSYNDROME AUS PSYCHOSOMATISCHER SICHT UND PSYCHISCHE BEFINDLICHKEIT VON ENDOMETRIOSE PATIENTINNEN

Das Phänomen Schmerz lässt sich nicht betrachten, ohne das Individuum in seinem sozialen Kontext, mit seinen gelernten Verhaltensmustern und seinen persönlichen Erfahrungen sowie Bewertungen seines Schmerzerlebens in die Überlegungen einzubeziehen.

Chronifizierungsprozesse lassen sich nicht eindimensional erklären und so wäre auch hier eine rein anatomisch - chemische Erklärung des komplexen Krankheitsbildes Endometriose nicht vertretbar. Ohne den morphologischen und endokrinologischen Tatsachen zu widersprechen, müssen hier noch weitere wesentliche Faktoren angeführt werden, um die Risikofaktoren für eine chronische Entwicklung einzugrenzen. Valide Risikofaktoren müssen schon deshalb bestimmt werden, damit die Gruppe der Hochrisikopatienten frühestmöglich erkannt wird und zudem eine adäquate mehrdimensionale Therapie eingeleitet werden kann. Es findet sich bei Endometriosepatientinnen eine hohe Komorbidität mit psychischen Krankheitsbildern wie z.B. depressiven Störungen, somatoformen Störungen oder Somatisierungsstörungen[79,80]. Psychologische Veränderungen erzeugen einen circulus virtuosus: Schmerz führt zu Angst vor noch mehr Schmerz, Angst kann z.B. zu Schlaflosigkeit führen und Schlaflosigkeit kann die Sensitivität für Schmerzen erhöhen. Natürlich lässt sich im Einzelfall nur bedingt eine Aussage darüber treffen, ob psychische Beeinträchtigungen bereits vor Beginn der Schmerzerkrankung persistent waren oder ob die ständige Konfrontation mit dem Schmerz und die damit verbundenen Einschränkungen des täglichen Lebens erst zu einer depressiven Verstimmung geführt haben.

Risikofaktoren können vor allem eine depressive Stimmungslage oder auch andere neurotische Formen der emotionalen, kognitiven und verhaltensbezogenen Schmerzverarbeitung sein. Auch chronische Stressoren im beruflichen oder privaten Alltagsleben können genannt werden. Zusätzlich kann iatrogenes Fehlverhalten zum Chronifizierungsprozess beitragen. Eine jahrelange Ursachensuche ohne Diagnose, frustrane Operationen und Gewöhnung an permanenten Schmerzmittelabusus sollen hier als Hinweise genügen.

Bevor die Diagnose Endometriose gestellt wird, vergeht für viele Patientinnen eine lange Zeitspanne mit unerklärten Schmerzen. Auch nach der Diagnosestellung ist die schmerztherapeutische Behandlung und medizinische Aufklärung oft unzureichend[81]. Unter dem Begriff somatoforme Schmerzstörung werden zwei voneinander abgrenzbare Pathologien gefasst: die „anhaltende somatoforme Schmerzstörung“, die per definitionem nicht hinreichend durch einen physiologischen oder körperlichen Prozess erklärt werden kann und somit primär psychischer Genese ist und die „chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Einflussfaktoren“, deren Ursache in einer seit mindestens sechs Monaten bestehenden körperlichen Störung liegt. Psychischen Faktoren wird hier die Rolle der Aufrechterhaltung und Verstärkung des Schmerzsyndroms zugeschrieben. Die Empfindung von körperlichem Schmerz wandelt sich zu Gefühlen, deren Ursache häufig im Unbewußten der Psyche liegt und bisher nicht erkannt und bearbeitet werden konnten. Dies kann Folge einer lange zurückliegenden psychischen oder somatischen Schädigung sein, wie zum Beispiel nach einer Vergewaltigung. Auch eine autoaggressive Grundhaltung kann zu dem Zwang führen, häufig leiden zu müssen[79].

Aus verhaltenstherapeutischer Sicht kann außerdem die durch Schmerzäußerungen ausgelöste Fürsorge anderer zu einer klassischen Konditionierung beitragen. Durch die fehlende Korrelation des Ausmaßes der Endometriose Läsionen zu den angegebenen Schmerzen können die Endometriose - assoziierten Unterbauchschmerzen fälschlicherweise als „nicht hinreichend körperlich erklärbar“ beschrieben werden, was zur Diagnose einer somatoformen Schmerzstörung führen kann.

Bei Frauen mit Endometriose findet sich eine hohe Komorbidität mit psychischen Erkrankungen. Es ist bekannt, dass die Patientinnen in ihrem täglichen Leben, im Arbeitsalltag sowie in ihrem Sozialleben eingeschränkt sind[7,16]. Je nach Messinstrument haben bis zu 80% eine milde bis schwere Depression und 50% wurden schon medikamentös deswegen behandelt[82]. Dennoch können im Vergleich zu Frauen mit chronischen Unterbauchschmerzen ohne Endometriose und im Vergleich zu Frauen mit chronischer Migraine, kein Unterschied im psychologischen Profil in Bezug auf Depressivität und Schmerz - bezogene Komorbiditäten festgestellt werden. Es ist demnach davon auszugehen, dass psychische Auffälligkeiten nicht die Ursache der Chronifizierung, sondern eine Folge der chronischen Schmerzen darstellen[83].

2.7 THERAPIE DER ENDOMETRIOSE-ASSOZIIERTEN UNTERBAUCHSCHMERZEN

Die aktuelle Therapie besteht in der operativen Entfernung aller sichtbaren Endometioseläsionen - nach Möglichkeit unter Erhaltung von Uterus und Adnexen bei noch nicht abgeschlossener Familienplanung - und entsprechend der Hormonsensitivität der Erkrankung in einer anschließenden hormonellen Therapie (HT). Die operativen Therapien führen zwar häufig zunächst zu einer deutlichen Verbesserung der Schmerzsymptomatik[84-87], dennoch stellt die hohe Rezidivneigung ein großes Problem dar. So rezidivieren bei 50% der Patientinnen die Schmerzen nach der Erstoperation. Nach Reoperation liegt die Wahrscheinlichkeit einer Therapieresistenz immer noch bei 20% - 40%, so dass ein erheblicher Anteil der Patientinnen im Verlauf ihrer Erkrankung unter chronischen Unterbauchschmerzen leidet. Die hormonelle Therapie besteht zunächst aus einer möglichst gestagenhaltigen Therapie, die in Form von kombinierten oralen Kontrazeptiva (combined oral pill = COP), aber auch in Form einer Gestagenmonotherapie (progesteron only pill = POP) verabreicht werden können. Gestagene und Gestagen - Östrogen - Kombinationsderivate werden schon seit den sechziger Jahren für die Behandlung der Endometriose eingesetzt. Die hierbei eingesetzten Substanzen sind entweder Derivate des Progesterons (Medroxyprogesteronacetet, Dydrogesteron u.a.) oder Derivate des C-19-Nortestosterons (Norethisteron, Lynestrenol, Desogestrel u.a.). Zentral bewirken sie über eine positive Rückkopplung eine Verminderung der pulsatilen GnRH-Ausschüttung und supprimieren so die Gonadotropinfreisetzung und in Folge die ovarielle Steroidbiosynthese mit niedrigen Östrogen und Gestagenspiegeln und ausbleibender Ovulation. Es wird also eine „Pseudoschwangerschaft“ vorgetäuscht. Gestagene haben im Menstruationszyklus die Funktion, in der zweiten Zyklushälfte, die Uterusschleimhaut auf eine eventuelle Implantation vorzubereiten, indem sie die Dezidualisierung des Endometriums induzieren. Am Endometrium kommt es zur Hemmung der Proliferation, zur sekretorischen Transformation und zur Glykogeneinlagerung. Außerdem reduzieren Gestagene die Östrogenwirkung durch Umwandlung von Estradiol zu dem weniger potenten Estron.

Eine weitere Möglichkeit ist die Therapie mit Gonadotropin releasing hormon (GnRH)-Analoga. Diese binden an den Rezeptor mit größerer Affinität als das physiologische GnRH. Dadurch sistiert nach einer anfänglichen zweiwöchigen Dauerstimulation (flair

up) die Freisetzung von Follikelstimulierendem Hormon (FSH) und Luteinisierendem Hormon (LH), was ebenfalls zu einer Ruhigstellung der Ovarien führt. Damit wird eine künstliche Menopause induziert, die zu einem fast vollständigen Abfall der Östrogene und Gestagene im Blut führt.

Die mit Levonorgestrel beladene Hormonspirale setzt Gestagen lokal frei und führt so zu einer Dezidualisierung des Endometriums, weiterhin wird die Tubenmotilität vermindert, die Spermien inaktiviert und das Zervixsekret eingedickt. Hormonelle Therapien können die Aktivität von Endometrioseläsionen vermindern. Dies kann zu einer Größenreduktion führen und die Endometriose - assoziierten Schmerzen reduzieren, vorallem die Dysmenorrhoe und zyklischen UBS. Therapeutisches Ziel sollte hierbei die Amenorrhoe sein, da die Abbruchblutungen in der Einnahmepause bei Frauen mit Endometriose ebenfalls schmerzhaft sind[88]. Die Vergleichbarkeit in Bezug auf die Schmerzreduktion bei Endometriosepatientinnen von oralen Kontrazeptiva, GnRH Analoga und Depot Präparaten wurde in mehreren Studien gezeigt. Sie stellen aber keine kausale Therapie dar. Aus diesem Grund kehren nach Absetzen der Therapie mit wiedereinsetzendem Zyklus auch die Symtomatik und die Proliferation der Läsionen zurück. Die Datenlage bezüglich der Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva bei primärer Dysmenorrhoe ist widersprüchlich[89]. Eine Studie postuliert die Wirksamkeit von COP bei primärer Dysmenorrhoe bei 90% der Patientinnen[32]. Das Auftreten von Dysmenorrhoe korreliert zudem negativ mit der Einnahme von oralen Kontrazeptiva[34]. Es konnte ein Effekt auf Vasopressinspiegel und Kontraktilität des Uterus gezeigt werden[90]. Es gibt aber ebenfalls Hinweise darauf, dass eine Einnahme von Kontrazeptiva mit der Entwicklung von Endometriose assoziiert ist. Dies gilt insbesondere für Frauen, die aufgrund schwerer primärer Dysmenorrhoe bereits sehr früh orale Kontrazeptiva eingenommen haben, aber auch für Frauen, die aus anderen Gründen Kontrazeptiva benutzten[91].

Progesteron hat zudem systemische und in Bezug auf die Pathogenese von Schmerzen unterschiedliche Wirkungen. Zum einen moduliert Progesteron Neuronen im zentralen Nervensystem durch vermehrte Öffnungswahrscheinlichkeit der GABA A Rezeptoren[73]. Es kann vermutlich aufgrund dieses Effektes die Entwicklung von neuropathischen Schmerzsyndromen verhindern[92], wenn es direkt nach einer Verletzung gegeben wird. Hat sich erst einmal ein neuropathisches Schmerzgeschehen entwickelt, ist die Gabe von Progesteron wesentlich weniger effektiv. Deshalb ist es möglicherweise wichtig,

dass die hormonelle Therapie eingeleitet wird, bevor es zur Ausbildung eines chronischen neuropathischen Schmerzsyndroms kommen kann. GABA könnte zusätzlich zur Downregulation der ovariellen Östrogenproduktion auch eine Erklärung sein, warum gestagenhaltige Kontrazeptiva teilweise so effektiv schmerzlindernd wirken. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass die Injektion von Progesteron, sowie von Leuprolid (ein GnRH-Analogon) in Endometriosegewebe antihyperalgetisch wirkt[55], so dass neben der zentralgesteuerten Wirkung auch von lokalen Effekten ausgegangen wird.

Wenn die obengenannten Therapien zu keiner befriedigenden Schmerzreduktion führen, wird zusätzlich eine rein symptomatische Therapie mit Analgetika durchgeführt, vorwiegend mit nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR). Die Wirksamkeit von Analgetika im Hinblick auf Endometriose - assoziierte Beschwerden wurde allerdings bislang kaum untersucht.

2.8 FRAGESTELLUNG

Auch nach leitliniengerechter Therapie bleibt ein Anteil der Patientinnen ohne ausreichende Schmerzreduktion. Die operative und auch die hormonelle Therapie zeigen sich nicht gegen alle Schmerzkomponenten der Endometriose wirksam. Wie hoch der Anteil der Patientinnen bei Endometriose ist, ist bislang ungeklärt, denn viele Beschwerden werden falsch eingeschätzt. Langzeitkontrollen über Zeiträume von mehr als 12 Monaten gibt es bisher weder hinsichtlich der Schmerzreduktion nach operativen Interventionen noch hinsichtlich des Effektes von Hormontherapie auf Endometriose - assoziierte Schmerzen oder hinsichtlich psychischer Langzeitauswirkungen der Erkrankung. Voraussetzung für eine effiziente Therapie ist jedoch die differenzierte Kenntnis der Parameter, die das Ergebnis der Schmerztherapie bei Endometriosepatientinnen beeinflussen.

Die vorliegende Studie soll die verschiedenen Schmerzformen bei Endometriosepatientinnen darstellen. Insbesondere der Unterschied zwischen Patientinnen mit und ohne Hormontherapie in Bezug auf das Schmerzempfinden bei azyklischen Schmerzen soll genauer betrachtet werden. Aufgrund des komplexen Schmerzprofils der Erkrankung ist die medizinische Anamnese umfangreich und sollte möglichst differenziert erfolgen. Eine einfache numerische Analog Skala (NAS) wie sie

für andere Schmerzerkrankungen ausreicht, kann hier den genauen Zustand einer Patientin nicht abbilden. Weiterhin können bei chronischen Verläufen mit jahrelang anhaltenden Beschwerden - wie oben erläutert - auch psychische Veränderungen erwartet werden.

Es wurde daher unter Zusammenarbeit des Endometriosezentrums und des Schmerzzentrums der Charité, ein Fragebogen entwickelt, der unter anderem die medizinische Vorgeschichte, zyklische und azyklische Schmerzkomponenten sowie Komorbiditäten und die psychische Befindlichkeit der Patientinnen erhoben. Insgesamt soll so eine differenzierte Erfassung des Beschwerdebilds bei Endometriose möglich werden.

3 MATERIAL UND METHODE

Die vorliegende Untersuchung basiert auf einer Befragung mittels Fragebogentechnik von 239 Patientinnen, die im klinisch - wissenschaftlichen Endometriosezentrum der Charité vorstellig waren. Die Patientinnen bekamen den Fragebogen bei der Erstvorstellung (anfallende Stichprobe). Eingeschlossen wurden alle Patientinnen, bei denen bereits die Diagnose „Endometriose“ laparoskopisch gesichert und histologisch bestätigt worden war.

Der Fragebogen besteht aus fünf Teilen:

- allgemeine Krankheitsgeschichte hinsichtlich einer bestehenden Endometriose
- zyklische Beschwerden
- azyklische Beschwerden
- andere Endometriose - assoziierte Beschwerden
- Erfassung der psychischen Befindlichkeit

Der Fragebogen ist darauf ausgelegt, ein möglichst umfassendes Krankheitsprofil der befragten Patientengruppe zu charakterisieren. Er beinhaltet wesentlich detailliertere und umfangreichere Fragen als bisher entwickelte Fragebögen zum Thema Endometriose[93-95]. Der hier verwendete Fragebogen ist jedoch bisher nur in Anteilen validiert.

Da nach operativer Therapie die hormonelle Therapie (HT) eine wichtige Säule der Endometriose - Therapie darstellt, sollen hier gezielt die Gruppen mit Hormontherapie und ohne Hormontherapie verglichen werden.

3.1 TEIL 1: ALLGEMEINE KRANKHEITSGESCHICHTE

Der erste Teil des Fragebogens umfasst Angaben zum Alter der Patientinnen und der Dauer der Beschwerden durch Endometriose. Die Patientinnen sollten ihren höchsten Schulabschluss sowie ihre momentane berufliche Situation einordnen. Die erste Säule in der Therapie der Endometriose stellt die operative Entfernung aller sichtbaren Läsionen dar. Daher wurde Anzahl und Art der vorangegangenen Operationen erfasst, sowie der subjektiv erlebte Grad der Schmerzreduktion in Folge des operativen Eingriffs. Die Patientinnen sollten weiterhin angeben, ob sie zur Zeit der Befragung eine

Hormontherapie bekamen und welches Präparat sie einnahmen. Die Hormontherapie stellt die zweite Säule in der Therapie der Endometriose dar. Es wurde eine Subgruppierung von Patientinnen ohne Hormontherapie und mit Hormontherapie durchgeführt.

3.2 TEIL 2: ZYKLISCHE SCHMERZEN

Der zweite Teil des Fragebogens erfasst das Schmerzprofil von zyklischen Schmerzen. Zyklische Schmerzen sind zum einen Dysmenorrhoe und zum anderen zyklische Unterbauchschmerzen. Diese Schmerzen treten regelmäßig zu einer anderen Zeit im Zyklus - zum Beispiel vor oder nach der Menstruation - auf. Es werden die zyklischen Schmerzen der Frauen ohne Hormontherapie mit den zyklischen Schmerzen, die von Frauen angegeben werden, die Hormone einnahmen, verglichen.

Zur quantitativen Erfassung von Schmerzen wurde im Fragebogen, wie im klinischen Alltag üblich, eine sogenannte numerische Analogskala (NAS) verwendet. Die numerische Analogskala ist eine Zahlenstrecke von 0 bis 10, wobei 0 kein Schmerz bedeutet und 10 der größtmögliche vorstellbare Schmerz. Die Patientinnen sollten die Stärke ihrer Schmerzen auf der Skala eintragen. Wie bei diesem Verfahren üblich, wird davon ausgegangen, dass es sich bei der NAS um eine kontinuierliche, lineare Skala auf Intervallskalenniveau handelt.

Inhaltlich sollten die Patientinnen Schmerzstärke und Anzahl der Tage pro Monat und auch die Schmerzqualität (attackenartig, dauerhaft und brennend, dumpf und drückend, ziehend, krampfartig) differenzieren. Über die Schmerzqualität und die Dauer der Erkrankung kann auf den Chronifizierungsgrad sowie auf eventuell vorhandene neuropathische Komponenten (einschießende, brennende Qualität) der Erkrankung geschlossen werden. Außerdem wurde nach Begleitbeschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, Spannungskopfschmerzen und Migräne gefragt. Im letzten Teilabschnitt zum zyklischen Schmerz sollten die Patientinnen angeben, welche Schmerzmittel sie gegen die zyklischen Schmerzen einnehmen.

3.3 TEIL 3: AZYKLISCHE SCHMERZEN

Azyklische Schmerzen sind sowohl Dauerschmerzen als auch Schmerzen, die immer wieder zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Monatszyklus auftreten. Auch hier wurde die Anzahl der Tage pro Monat, an denen die Patientinnen Schmerzen empfanden, die Dauer, seit wann die Schmerzen bereits bestanden, die Schmerzqualität und die typische Schmerzstärke erfragt. Außerdem sollten Angaben zum Schmerzmittelgebrauch gemacht werden. Es sollte zusätzlich angegeben werden, welche Schmerzmittel gegen den azyklischen Schmerz eingenommen wurden.

3.4 TEIL 4: ANDERE ENDOMETRIOSE-ASSOZIIERTE SCHMERZEN

In Teil 4 wurden andere Endometriose - assoziierte Schmerzen erfragt wie Dyspareunie, Dyschezie, Dysurie, andere Schmerzen sowie andere gesundheitliche Probleme oder ein eventuell unerfüllter Kinderwunsch.

3.5 TEIL 5: FRAGEBOGEN ZUR ERFASSUNG DER PSYCHISCHEN BEFINDLICHKEIT

Der letzte Teil der Erhebungen besteht aus fünf Tests zur Erfassung des psychischen Befindens der Patientinnen. Diese sind im Folgenden mit Namen aufgeführt:

- State - Trait - Angstinventar (STAI)
- Sensorische Empfindungsskala (SES)
- Pain disability index (PDI)
- Allgemeine Depressionsskala (ADS)
- Beschwerdenliste nach von Zerssen (B-L)

Alle fünf Fragebögen sind validiert und werden nach vorgegebenen Auswertungschemata beurteilt, die im Folgenden näher erläutert werden.

3.5.1 STATE - TRAIT - ANGSTINVENTAR (STAI)

Das State - Trait - Angstinventar (STAI) dient der Erfassung von Angst als Zustand (State - Angst) und Angst als Eigenschaft (Trait - Angst). Angst als Zustand bezeichnet eine Emotion, die als Reaktion auf eine als bedrohlich bewertete Situation entsteht. Trait - Angst dagegen gilt als überdauernde Eigenschaft einer Person, eine allgemeine Ängstlichkeit, die dazu führt, dass ein Individuum dazu neigt, Situationen mit geringerem Bedrohungsgrad als bedrohlich wahrzunehmen. Die Bewertung einer Situation als bedrohlich wird ebenfalls durch situationsspezifische Fähigkeiten und Bewältigungstechniken sowie durch bisherige Erfahrungen mit ähnlichen Situationen beeinflusst. Daher ist die Bestimmung der aktuellen Zustandsangst wichtig, um die tatsächliche Auswirkung einer Stresssituation zu erfassen. Die Trait - Angstskala ermöglicht im klinischen Bereich eine einfache Voreinschätzung über eine individuelle Neigung zu Ängstlichkeit von Patienten. Mit der State - Angstskala ist es möglich, die Auswirkung von unterschiedlichen Stressoren auf die Zustandsangst zu erfassen. Setzt man die beiden Skalen gemeinsam ein, erhält man eine Aussage über die Wechselwirkung zwischen Trait - Angst, State - Angst und Stresssituationen. Die beiden Skalen des STAI können einzeln oder zusammen verwendet werden. Die State - Angstskala besteht aus zwanzig Feststellungen, welche beschreiben, wie der Proband sich jetzt, d.h. in diesem Moment fühlt. Die Trait - Angstskala besteht ebenfalls aus zwanzig Feststellungen. Diese beschreiben, wie sich der Proband „im Allgemeinen“ fühlt. Die Beantwortung der Feststellungen erfolgt auf einer vierstufigen Skala mit Häufigkeitsangaben („fast nie“(1) – „fast immer“(4)). Für die Auswertung des Tests werden die Rohwerte ermittelt, indem die Summenwerte beider Skalen getrennt voneinander errechnet werden. Die angekreuzten Itemwerte werden für beide Skalen getrennt voneinander addiert. Es können jeweils Summenwerte zwischen 20 und 80 ermittelt werden[96]. Ein Wert von 20 bedeutet Nichtvorhandensein von Angst. Ein Wert von 80 bedeutet eine maximale Intensität der Emotion Angst.

3.5.2 SENSORISCHE EMPFINDUNGSSKALA (SES)

Die Sensorische Empfindungsskala (SES) besteht aus den beiden Unterskalen „affektiver Schmerz“ (14 Items) und „sensorischer Schmerz“ (10 Items), die auf einer vierstufigen Likertskala (1 bis 4) eingeschätzt werden. Mit der sensorischen Analogskala lässt sich differenzieren, inwieweit das Schmerzerleben durch die Sensorik oder durch die affektive Bewertung der Empfindung geprägt wird. Bei der Auswertung können Werte zwischen 10 und 40 erreicht werden. Die einzelnen Items werden durch Summenbildung zusammengefasst zu einem Gesamtwert für affektiven und einem für sensorischen Schmerz. Bei der sensorischen Skala werden Ergebnisse mit Summenwerten kleiner 12 als unterdurchschnittliches Schmerzempfinden und mit Summenwerten größer 25 als überdurchschnittliches Schmerzempfinden gewertet. Summenwerte, die zwischen diesen Grenzen liegen, können als durchschnittlich interpretiert werden. Für die affektive Schmerzkomponente können Summenwerte von 14 bis 56 erreicht werden. Summenwerte kleiner 22 sind als unterdurchschnittlich, Werte von 22 bis 44 als durchschnittlich und Summenwerte über 44 als überdurchschnittlich zu deuten[97].

3.5.3 PAIN DISABILITY INDEX (PDI)

Der Pain Disability Index (PDI) ist ein Instrument zur Beurteilung der Behinderung, die ein Mensch durch chronischen Schmerz erleidet. Grundlage für die Bewertung ist die Selbsteinschätzung. Der Test besteht aus 7 Items, die folgende Bereiche thematisieren: familiäre und häusliche Verpflichtungen, Erholung, soziale Aktivitäten, Beruf, Sexualleben, Selbstversorgung und lebensnotwendige Tätigkeiten.

Im Fragebogen sind jedem Bereich einige kurze zusätzliche Erläuterungen beigefügt, die verdeutlichen sollen, welche Arten von Tätigkeiten gemeint sind. Anhand einer 11-stufigen Ratingskala von 0 (keine Behinderung) bis 10 (völlige Behinderung) soll die Patientin den Einfluss der Schmerzen auf die einzelnen Lebensbereiche einstufen. Durch Addition der Teilangaben erhält man einen Wert, der als Gesamtmaß für die Behinderungseinschätzung gewertet wird. Der Maximalwert ist demnach 70. Der Grad der Einschränkung durch den Schmerz wird prozentual zu diesem Maximalwert angegeben. Werte zwischen 25 und 75 Prozent des Maximalwerts beschreiben eine

durchschnittliche, Werte zwischen 75 und 90 Prozent eine überdurchschnittliche Beeinträchtigung. Darüber hinausgehende Werte repräsentieren eine weit überdurchschnittliche Beeinträchtigung im Alltag[98-101].

3.5.4 ALLGEMEINE DEPRESSIONSSKALA (ADS)

Mit der Allgemeinen Depressionsskala (ADS) kann das Vorhandensein und die Dauer der Beeinträchtigung durch depressive Affekte, körperliche Beschwerden, motorische Hemmungen und negative Denkmuster erfasst werden. Dabei werden folgende Merkmale angesprochen: Niedergeschlagenheit, Traurigkeit, Erschöpfung, Verunsicherung, Hoffnungslosigkeit, Einsamkeit, Selbstabwertung, Antriebslosigkeit, Weinen, Rückzug, Angst, körperliche Beschwerden, motorische Hemmungen, fehlende Reagibilität, Schlafstörungen, Appetitstörungen, Konzentrationsprobleme, Pessimismus, Ablehnung durch Andere, Beeinträchtigung der Genussfähigkeit.
Die 20 Items des Instruments erfragen depressive Symptome bezogen auf die letzten sieben Tage. Hierbei bedeutet der Wert 0 „selten“ (< 1 Tag), der Wert 1 „manchmal“ (1 - 2 Tage), der Wert 2 „öfters“ (3 - 4 Tage) und der Wert 3 „meistens“ (5 - 7 Tage). Der Summenwert kann zwischen 0 und 60 Punkten liegen. Erhöhte ADS - Werte (> 23) weisen auf das Vorhandensein einer depressiven Störung hin.

3.5.5 BESCHWERDENLISTE (B-L)

Die 24 Merkmale der Beschwerdenliste (B-L) decken unterschiedliche inhaltliche Bereiche ab. Sie beziehen sich auf Allgemeinbeschwerden wie Schwächegefühl, Müdigkeit und Schlafstörungen, auf körpernahe Beschwerden wie Schweregefühl, Kreuz- oder Rückenschmerzen sowie auf psychisch körpernahe Beschwerden wie Gespanntheit, Unruhe und Konzentrationsmangel. Die Einzelbeschwerden können auf einer Skala mit den Antwortkategorien "gar nicht" (0 Punkte), "kaum" (1 Punkt), "mäßig" (2 Punkte) bis "stark" (3 Punkte) bewertet werden. Bei der Interpretation geht es um die Frage, wie ausgeprägt eine subjektive Beeinträchtigung durch körperliche Beschwerden und allgemeine Beschwerden ist. Aus der Addition der Punktzahl über die 24 Merkmale ergibt sich ein Summenwert. Erreichen Patientinnen in der Beschwerdenliste mehr als 27 Punkte, sollte man - nach von Zerssen -„ihrer psychischen Verfassung besondere

Aufmerksamkeit widmen“. Beschwerdenlisten sind zur Erfassung körperlicher bzw. körperlich erlebter psychischer Beschwerden gut geeignet, da sie in Begriffen formuliert sind, die auch von den Patienten selbst zur Beschreibung psychovegetativer Beschwerden verwendet werden[102].

3.6 STATISTISCHE ANALYSE

Die Ergebnisse des Fragebogens wurden zunächst manuell in eine Access - Datenbank eingegeben und in SPSS eingelesen. Es erfolgte eine rein deskriptive Auswertung. Das Ziel der Arbeit besteht darin, das typische Krankheits- und Schmerzprofil von an Endometriose erkrankten Patientinnen zu erfassen. Verglichen wird das Schmerzprofil von Patientinnen, die zum Befragungszeitpunkt keine Hormone einnahmen, mit denen, die mit Hormonen behandelt wurden. Besonderen Stellenwert hat die Auswertung von zyklischen und azyklischen Schmerzen.

Die Arbeit folgt einem deskriptiven, hypothesensuchenden Ansatz. Aus diesem Grund wird auf die Formulierung von Forschungshypothesen und die Berechnung von Interkorrelationen verzichtet. Die Ergebnisse dieser Arbeit könnten nachfolgenden Studien als Basis zur Hypothesenbildung dienen. Bei der deskriptiven Erhebung eines Schmerzprofils werden möglichst viele verschiedene Parameter erfasst, um so ein möglichst umfassendes Bild der Vielgestaltigkeit dieses Krankheitsbildes zu generieren. Eine Korrelation aller Daten könnte aus diesem Grund zufällige Datenaggregationen aufzeigen und sollte deshalb hypothesengerichteten Arbeiten vorbehalten bleiben.

Zur Kennzeichnung von Variablen mit Ordinalskalenniveau werden Häufigkeiten und Mediane dargestellt. Bei Daten mit Intervallskalenniveau werden arithmetische Mittelwerte (MW) und Streuungsmaße berechnet. Die arithmetischen Mittelwerte werden über einen t-Test für unverbundene Stichproben verglichen. Numerische Analogskalen werden im Sinne einer kontinuierlichen, objektiven Skala eingeordnet und als intervallskaliert aufgefasst. Bei Kategorialdaten wird der Chi-Quadrat Test angewendet, um die Unterschiede zwischen den Gruppen auf Signifikanz zu testen. Hierbei wurden keine Signifikanztests durchgeführt, wenn Zellenbesetzungen kleiner 5 vorkamen.

Fehlende Daten werden im Sinne einer semantischen Interpretation wiedergegeben. Werden z.B. zyklische Schmerzen angegeben, aber im Abschnitt azyklische Schmerzen

keine Angaben gemacht, so wird im Sinne „keine azyklischen Schmerzen“ ausgewertet. Die Fragebögen zur Erfassung der psychischen Befindlichkeit wurden nur ausgewertet, wenn alle Teilfragen beantwortet wurden.

Bei einem Signifikanzniveau von $p \leq 0{,}05$ wurde von einem signifikanten Unterschied ausgegangen. Ein Signifikanzniveau von $p \leq 0{,}001$ wurde als „hoch signifikant“ eingeordnet.

4 ERGEBNISSE

4.1 TEIL 1: ALLGEMEINE KRANKHEITSGESCHICHTE

Die Patientinnen waren im Alter zwischen 17 und 51 Jahren (arithmetischer Mittelwert (MW) 34,3 Jahre (Standardabweichung (s)=7,25)) alt. Die Beschwerden bestanden bei den Frauen zwischen 3 Monaten und 33 Jahren; der MW beträgt 9,2 Jahre (s=7,69).
Die Tabelle 1 und die Abbildungen 5 und 6 zeigen den höchsten erreichten Schulabschluss sowie die momentane Berufstätigkeit. 38% der befragten Frauen hatten das Abitur und 53,6% waren zum Befragungszeitpunkt vollzeitig berufstätig.

Tabelle 1: Schulabschluss und Berufstätigkeit

Schulabschluss	n	%		Berufstätigkeit	n	%
Abitur	91	38,1		(Vor)-Ruhestand/ Alters-Berentung	1	0,4
Fachhochschulreife	13	5,4		Berufs- oder Erwerbsunfähigkeits-Berentung	4	1,7
Fachschulabschluss	13	5,4		Arbeitsunfähigkeit	8	3,3
Realschulabschluss	66	27,6		Arbeitslosigkeit	13	5,4
Polytechnische Oberschule	31	13,0		Vollzeit-Berufstätigkeit	128	53,6
Haupt- bzw. Volksschulabschluss	9	3,8		Teilzeitarbeit	27	11,3
kein Schulabschluss	2	0,8		Hausfrau/Mutter	16	6,7
Keine Angabe	14	5,9		Studium/Ausbildung	26	10,9
				Keine Angabe	16	6,7

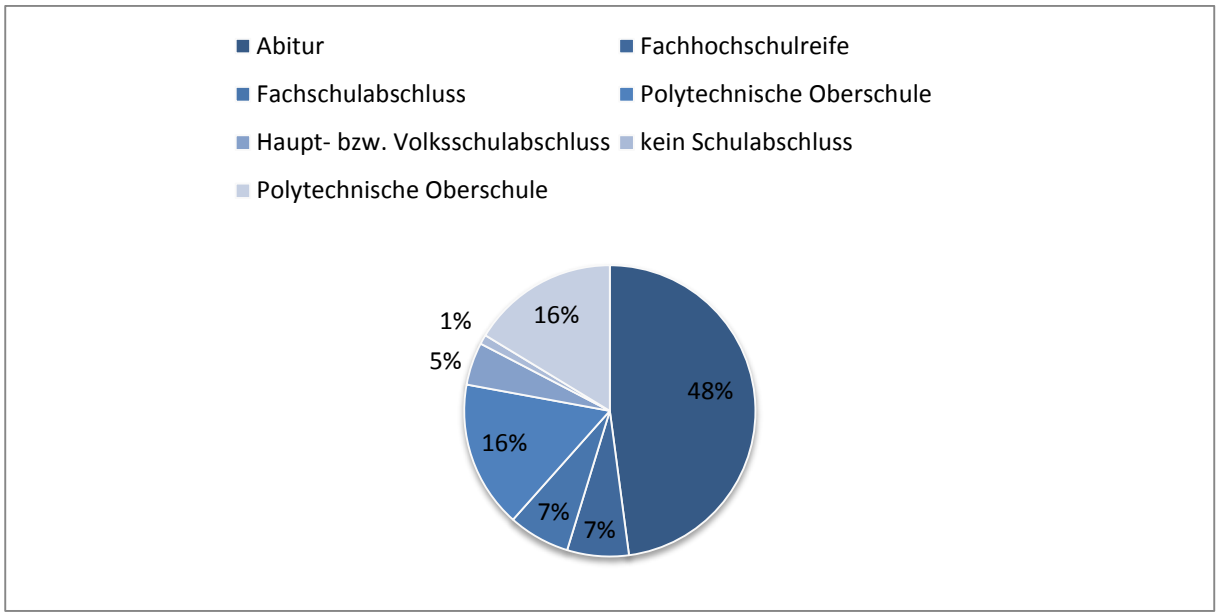


Abbildung 5: Höchster Schulabschluss

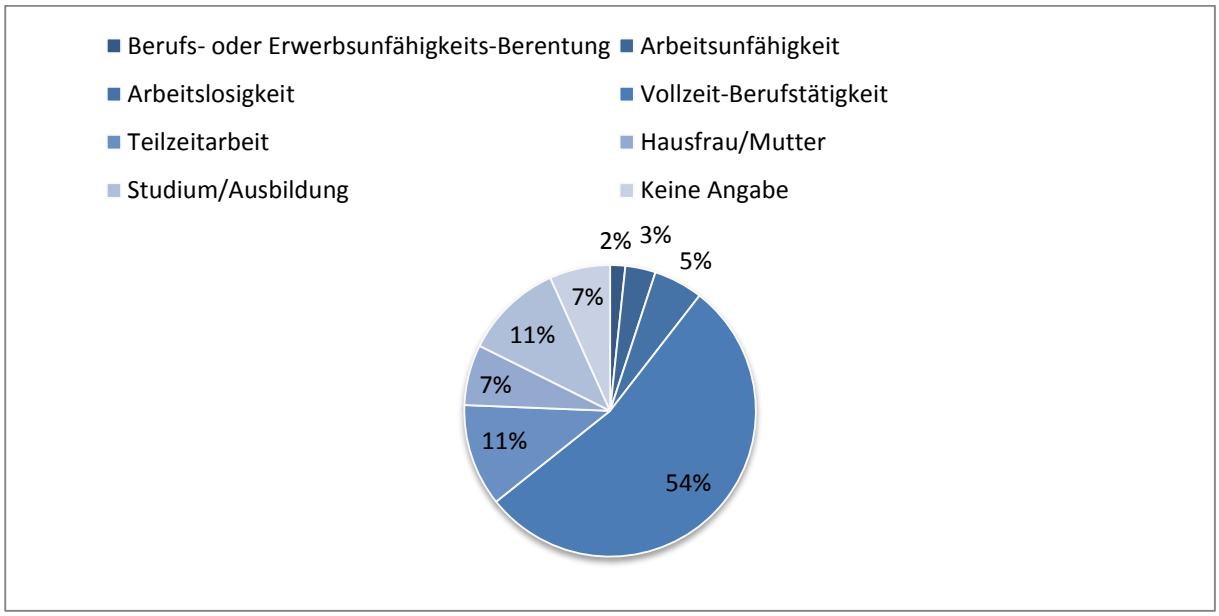


Abbildung 6: Berufstätigkeit

4.1.1 OPERATIONEN

Alle befragten Patientinnen hatten mindestens eine Operation hinter sich (Einschlusskriterium). 38,9% (n=93) der befragten Frauen wurden mindestens zweimal oder öfter operiert (Tabelle 2).

Tabelle 2: Anzahl der Operationen

	mindestens eine Operation	mindestens zwei Operationen	mindestens drei Operationen	mindestens vier Operationen	mindestens fünf Operationen
n	239 (100%)	93 (38,9%)	41 (17,2%)	27 (11,3%)	13 (5,4%)

Obwohl die operative Therapie eine der wichtigsten Säulen in der Therapie der Endometriose darstellt, zeigt sich in der aktuellen Befragung, dass die Eingriffe zum Teil zu einer unbefriedigenden Schmerzreduktion geführt haben. Bei allen Operationen gaben mehr Patientinnen an, gar keine Schmerzreduktion durch die Operation erfahren zu haben, als eine starke Schmerzreduktion (Tabelle 3; Abbildung 7).

Tabelle 3: Schmerzreduktion durch operative Therapien

	1. OP	2. OP	3. OP	4. OP	5.OP
n	204	93	41	27	13
1=gar keine Schmerzreduktion	50 (20,9%)	24 (10%)	12 (5%)	8 (3,3%)	6 (2,5%)
2=wenig Schmerzreduktion	40 (16,7%)	14 (5,9%)	12 (5%)	4 (1,7%)	0
3=mittelmäßige Schmerzreduktion	38 (15,9%)	27 (11,3%)	5 (2,1%)	8 (3,3%)	5 (2,1%)
4=starke Schmerzreduktion	38 (15,9%)	17 (7,1%)	8 (3,3%)	5 (2,1%)	0
5=sehr starke Schmerzreduktion	38 (15,9%)	11 (4,6%)	4 (1,7%)	2 (0,8%)	2 (0,8%)
fehlende Angabe	35 (14,6%)	146 (61,1%)	198 (82,8%)	212 (88,7%)	226 (94,6%)
Median	3	3	2	3	3

Mehrfachangaben waren möglich

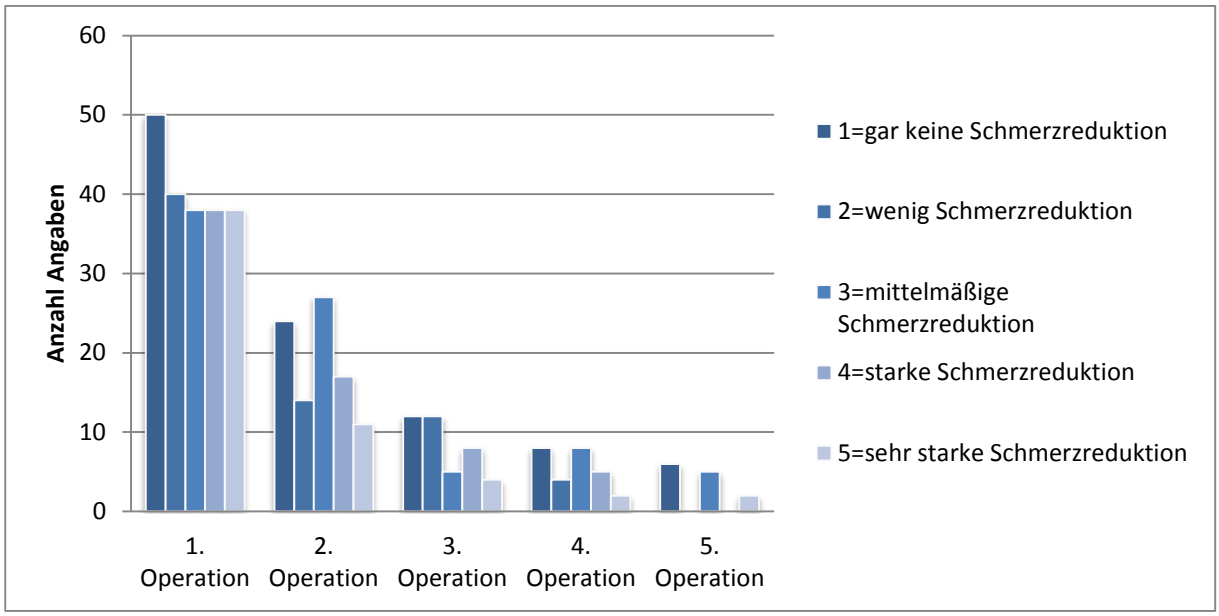


Abbildung 7: Schmerzreduktion durch Operationen

4.1.2 HORMONEINNAHME

118 Patientinnen hatten zum Befragungszeitpunkt reguläre Zyklen und 121 bekamen eine hormonelle Therapie. Es wurden zum Zeitpunkt der Befragung folgende Präparate eingenommen (Tabelle 4):

Tabelle 4: Eingenommene Hormonpräparate

	n=	%
COP	70	57,9
POP	28	23,1
Gestagenhaltige Depotpräperate	9	7,4
Hormonspirale	4	3,3
GnRH-Analoga	1	0,8
Keine Angabe	9	7,4

combined oral pill (COP); progesteron only pill (POP)

Zu der Frage, ob die bisherige Hormoneinnahme zur Reduktion der Schmerzen geführt habe wurden insgesamt 147 Medikamente bewertet. Die Bewertung betraf sowohl Medikamente, die zum Zeitpunkt der Befragung eingenommen wurden, als auch Medikamente, die zu einem anderen Zeitpunkt eingenommen worden waren. Eine Patientin konnte mehrere Präparate bewerten.

Der Median liegt für COP bei 3 (mittelmäßige Schmerzreduktion) und bei POP bei 2 (wenig Schmerzreduktion). Für Depotpräparate, Hormonspirale und GnRH-Analoga wird auf die Berechnung des Medians verzichtet, da die Zellenbesetzung zu klein ist (Tabelle 5).

Tabelle 5: Schmerzreduktion durch Hormoneinnahme

	COP	POP	Depotpräparat	Hormonspirale	GnRH-Analoga
Angaben Anzahl	53	43	35	7	9
1=gar keine Schmerzreduktion	11	10	7	2	0
2=wenig Schmerzreduktion	6	13	7	0	0
3=mittelmäßige Schmerzreduktion	14	6	4	0	3
4=starke Schmerzreduktion	11	7	13	3	5
5=sehr starke Schmerzreduktion	11	7	4	2	1
Median	3	2	ng	ng	ng

Von den Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Befragung keine Hormone einnahmen, hatten 54,2% (n=64) bereits früher schon einmal eine hormonelle Therapie erhalten. 45,8% (n=54) der Patientinnen wurden noch nie mit Hormonpräparaten behandelt. Von den 121 Patientinnen unter hormoneller Behandlung wurden 90,9% (n=110) bereits vorher mit anderen Präparaten behandelt (Tabelle 6).

Tabelle 6: frühere und aktuelle Einnahme von Hormonpräparaten

	aktuell keine HT (n=118)	aktuell HT (n=121)
früher keine HT	54	11
früher HT	64	110

Es wurde eine Subgruppierung von Patientinnen mit und ohne HT durchgeführt. Die Gruppe 1 beinhaltet diejenigen Frauen, die zum Befragungszeitpunkt keine HT erhielten (n=118), die Gruppe 2 enthält diejenigen Patientinnen, die zur Zeit der Befragung eine HT bekamen (n=121).

4.1.3 SCHMERZEN

Nach leitliniengerechter Therapie werden Patientinnen mit der Diagnose Endometriose nach erfolgter Operation adjuvant mit Hormonpräparaten behandelt. Durch die Hormonsubstitution wird die ovarielle Hormonproduktion unterbunden und die Endometrioseläsionen verändern sich regressiv. Es wurden zyklische und azyklische Schmerzen erfragt.

Tabelle 7 und Abbildung 8 zeigen die Verteilung von zyklischen und azyklischen Schmerzen. 16,7% (n=40) hatten keine Schmerzen, 62,8% (n=150)) gaben zyklische, 48,5% (n=116) gaben azyklische Schmerzen an. 28,0% der Patientinnen (n=67) haben sowohl zyklische als auch azyklische Schmerzen. Die Prozentangaben beziehen sich auf die gesamte Stichprobe (N=239).

Tabelle 7: Kreuztabelle zyklische und azyklische Schmerzen

	keine azyklische Schmerzen	azyklische Schmerzen	gesamt
keine zyklusabhängigen Schmerzen	40	49	89
zyklusabhängige Schmerzen	83	67	150
gesamt	123	116	239

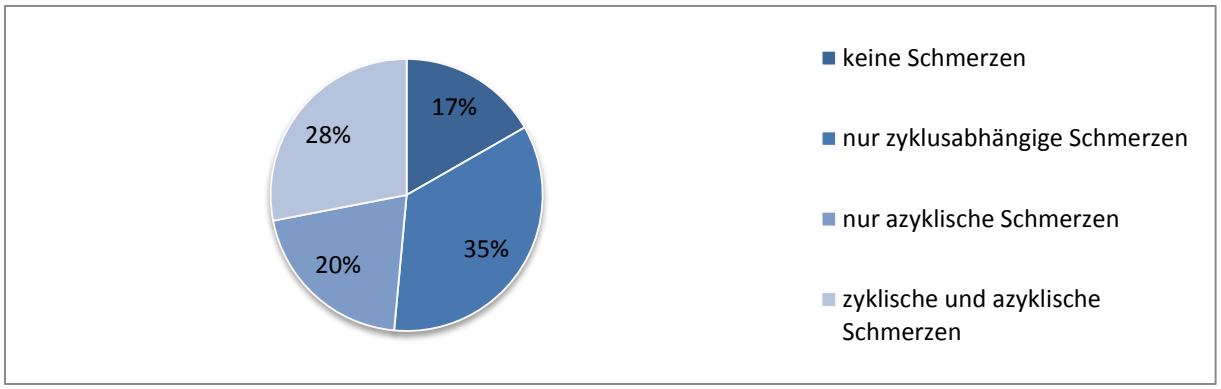


Abbildung 8: Schmerzen in der gesamten Stichprobe

In dem erfassten Patientinnenkollektiv zeigen sich zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf den Anteil der schmerzfreien Patientinnen und in Bezug auf die azyklischen Schmerzen. Die zyklischen Schmerzen treten jedoch in der Gruppe mit Hormontherapie hoch signifikant seltener auf (Tabelle 8, Abbildungen 9 und 10).

Tabelle 8: Verteilung der Schmerzen

	gesamte Stichprobe (N= 239)	ohne HT (n=118)	mit HT (n=121)	Chi Quadrat (df=1)	p
Keine Schmerzen	40 (16,7%)	17 (14,4%)	23 (19,0%)	0,908	ns
Schmerzen insgesamt	199 (83,3%)	101 (85,6%)	98 (81,0%)	0,908	ns
Zyklische Schmerzen	150 (62,8%)	86 (72,9%)	64 (52,9%)	10,213	p<0,001
Azyklische Schmerzen	116 (48,5%)	51 (43,2%)	65 (53,7%)	2,636	ns

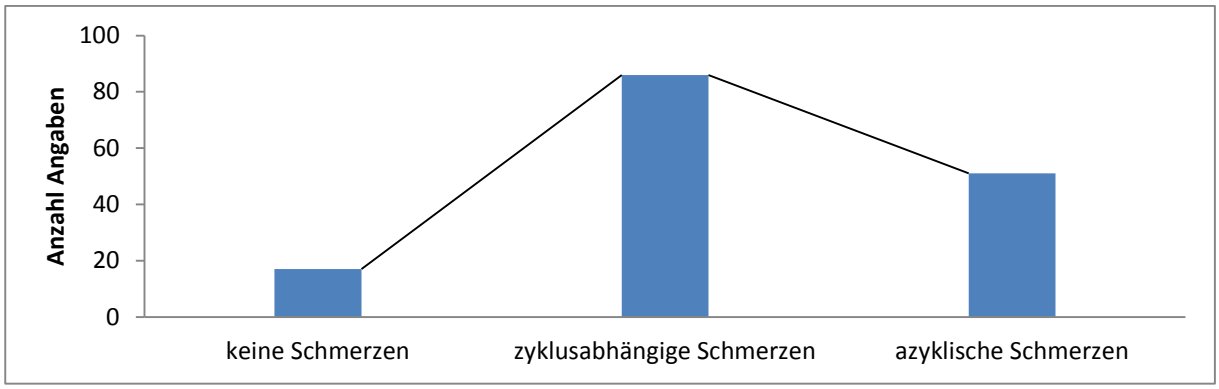


Abbildung 9: Schmerzen bei Frauen ohne HT

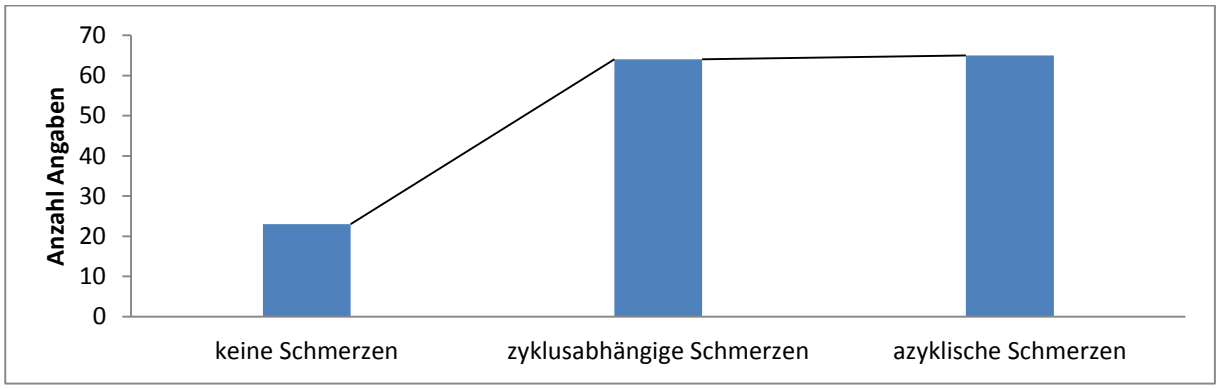


Abbildung 10: Schmerzen bei Frauen mit HT

4.2 TEIL 2: ZYKLISCHE SCHMERZEN

62,7% (n=150) der befragten Frauen (N=239) litten zum Befragungszeitpunkt unter zyklischen Schmerzen (Abbildung 11).

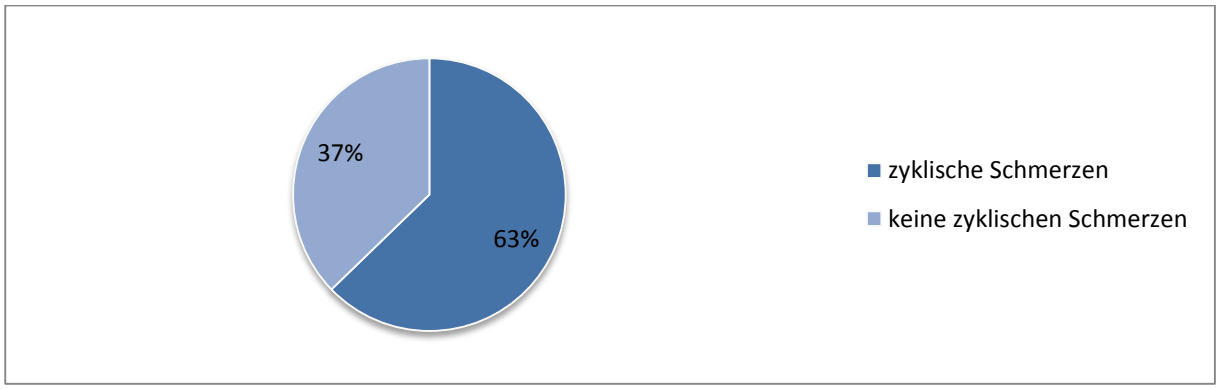


Abbildung 11: Zyklische Schmerzen in der gesamten Stichprobe

In Bezug auf die Gruppe der Patientinnen, die keine HT bekamen (n=118), hatten 72,9% (n=86) zyklische Schmerzen und 27,1% (n=32) keine zyklischen Schmerzen (Abbildung 12).

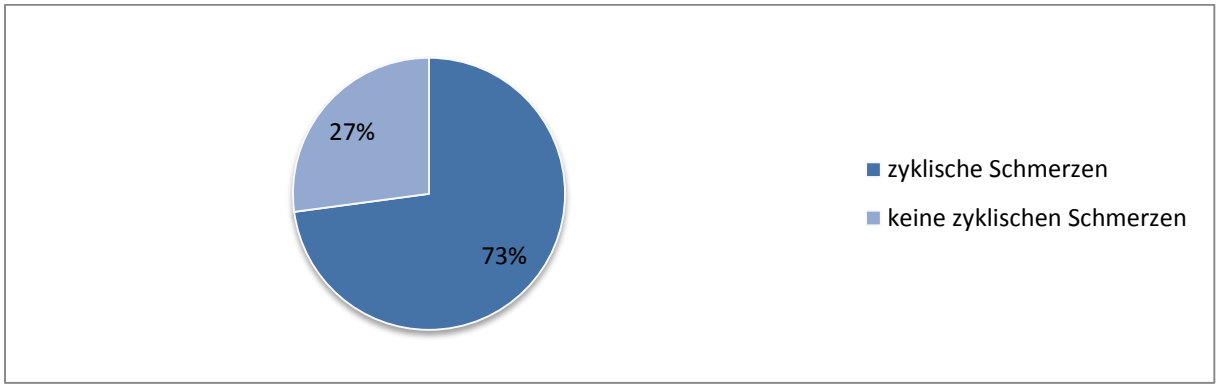


Abbildung 12: Zyklische Schmerzen in der Gruppe ohne HT

Auch Frauen, die in hormoneller Behandlung waren, gaben an, zyklische Schmerzen zu haben. Gemeint sind Schmerzen, die mit der Abbruchblutung unter HT auftreten oder immer im gleichen zeitlichen Abstand zur Abbruchblutung. In Bezug auf die Gruppe mit HT (n=121) hatten 52,9% (n=64) zyklische Schmerzen und 47,1% (n=57) keine zyklischen Schmerzen (Abbildung 13).

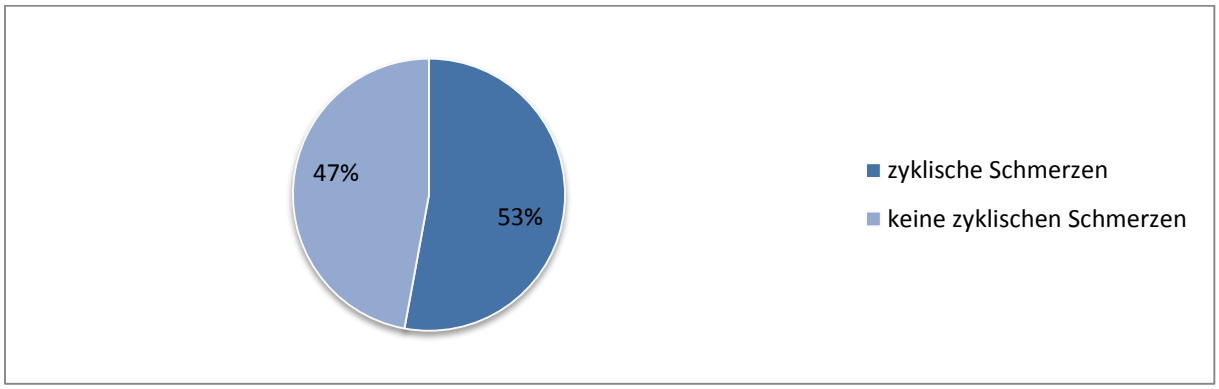


Abbildung 13: Zyklische Schmerzen in der Gruppe mit HT

In Bezug auf die gesamte Stichprobe hatten 36% (n=86) ohne HT zyklische Schmerzen und 13,4% (n=32) gaben keine zyklischen Schmerzen an. Trotz HT gaben 27% (n=64) zyklische Schmerzen an und 23,8% gaben keine zyklischen Schmerzen an (n=57) (Abbildung 14).

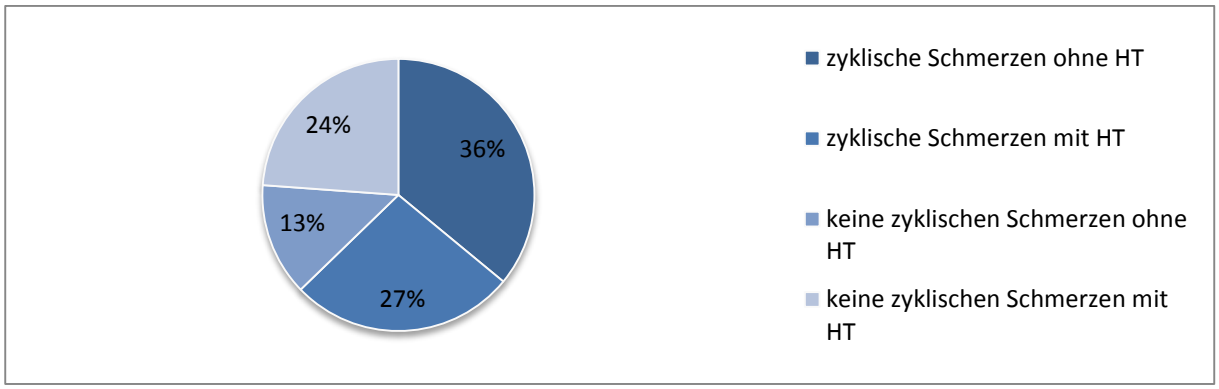


Abbildung 14: Zyklische Schmerzen in der gesamten Stichprobe mit und ohne HT

Frauen unter HT hatten in dieser Studie hoch signifikant weniger (p<0,001) zyklische Schmerzen als Frauen ohne HT, hoch signifikant weniger (p<0,001) blutungsassoziierte Schmerzen und hoch signifikant weniger (p<0,001) andere zyklische Schmerzen (siehe Abbildung 15; Tabelle 9 und 10).

Tabelle 9: Vierfeldertafel: Zyklische Schmerzen

	ohne HT (n=118)	mit HT (n=121)	Summe
zyklische Schmerzen	86	64	150
keine zyklischen Schmerzen	32	57	89
Summe	118	121	239

Chi-Quadrat=10,213; df=1; p<0,001

In der Gruppe ohne HT litten 72,0% (n=85) an Dysmenorrhoe und 50,8% (n=60) hatten zusätzlich oder ausschließlich zyklische Unterbauchschmerzen zu einem anderen Zeitpunkt im Zyklus. In der Gruppe mit HT hatten 47,9% (n=58) Schmerzen bei der Abbruchblutung und 26,4% (n=32) zusätzlich oder ausschließlich zu einer Phase im „Zyklus“.

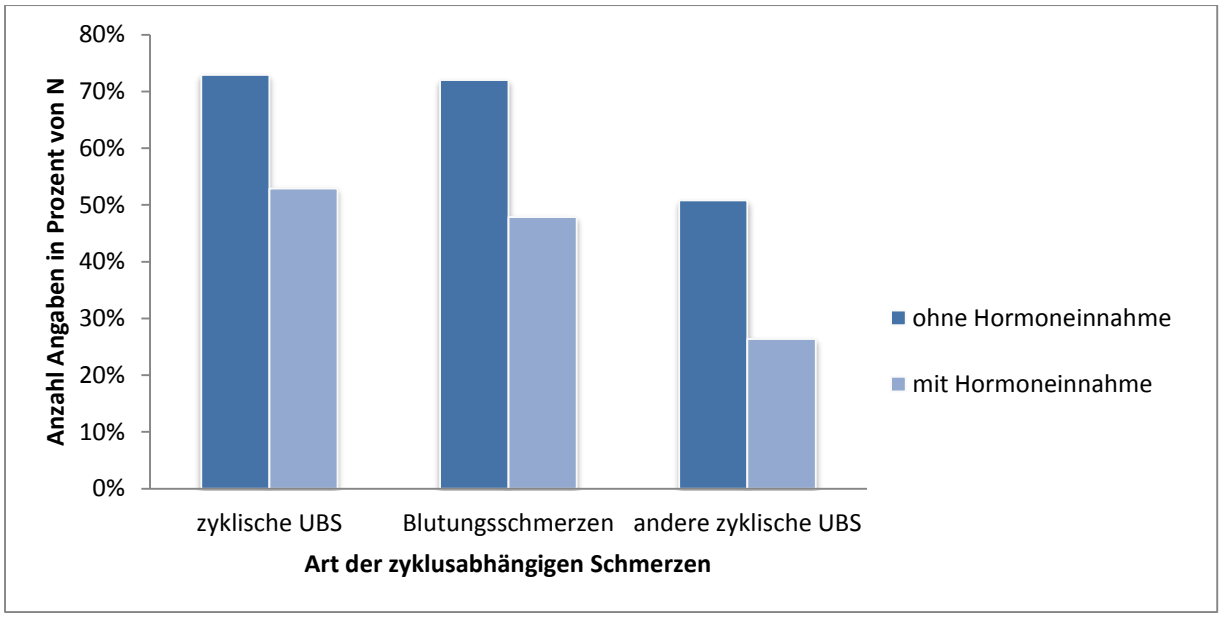


Abbildung 15: Zyklische Schmerzen in beiden Gruppen

Tabelle 10: Zyklische Schmerzen

	gesamte Stichprobe (N= 239)	ohne HT (n=118)	mit HT (n=121)	Chi-Quadrat (df=1)	p
zyklische Schmerzen	150 (62,8%)	86 (72,9%)	64 (52,9%)	10,213	<0,001
Schmerzen bei der Blutung	143 (59,8%)	85 (72,0%)	58 (47,9%)	14,438	<0,001
andere zyklische UBS	92 (38,5%)	60 (50,8%)	32 (26,4%)	15,024	<0,001

UBS=Unterbauchschmerzen, Mehrfachnennungen möglich

4.2.1 DYSMENORRHOE UND SCHMERZEN BEI DER ABBRUCHBLUTUNG

59,8% (n=143) der befragten Frauen (N=239) gaben Schmerzen bei der Blutung an (Abbildung 16).

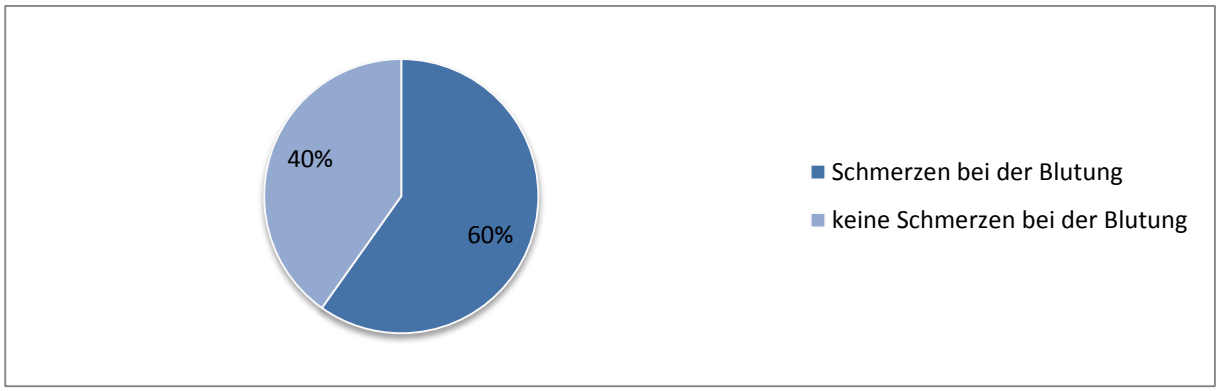


Abbildung 16: Schmerzen bei der Blutung in der gesamten Stichprobe

Betrachtet man die Gruppen einzeln, finden sich folgende Ergebnisse: 85 Frauen der Gruppe ohne HT (72,0%) litten unter Dysmenorrhoe (Abbildung 17).

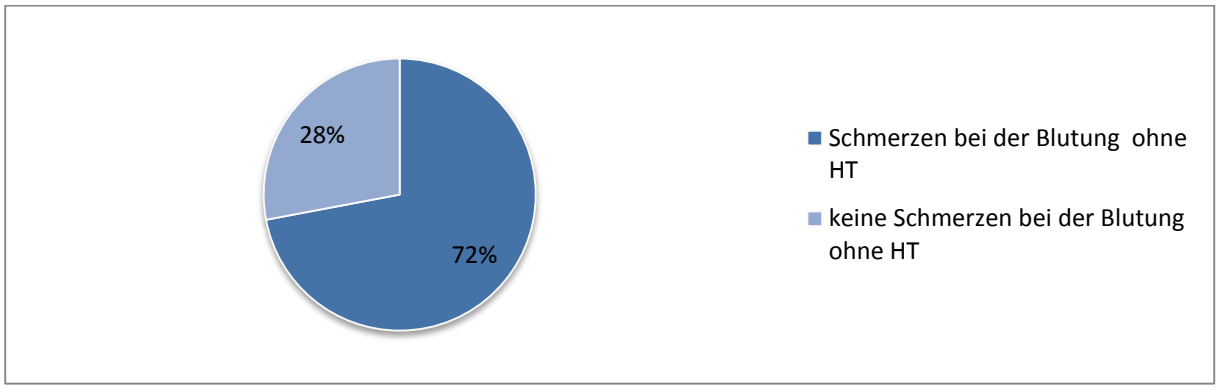


Abbildung 17: Schmerzen bei der Blutung ohne HT

In der Gruppe mit HT hatten 47,9% (n=58) Schmerzen während der Abbruchblutung (Abbildung 18).

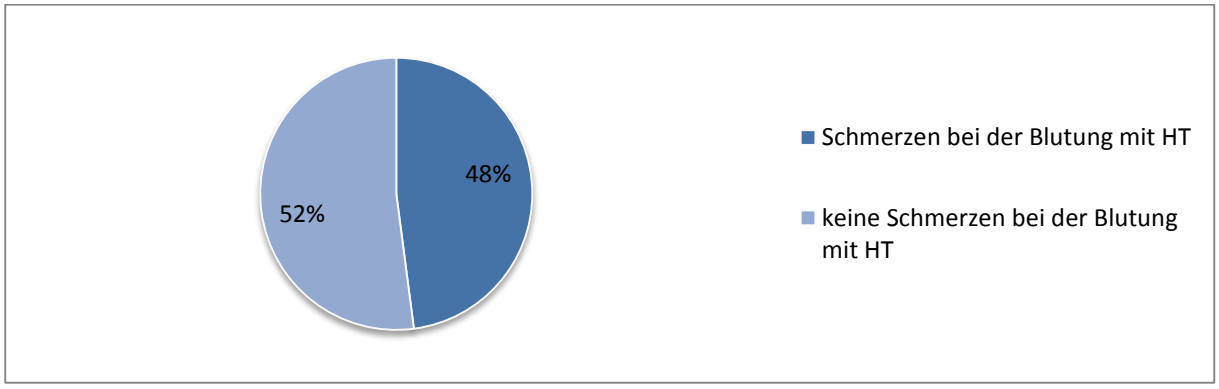


Abbildung 18: Schmerzen bei der Blutung mit HT

In Bezug auf die gesamte Stichprobe gaben 36% (n=85) blutungsassoziierte Schmerzen an, die keine HT erhielten, und 24% (n=58) hatten blutungsassoziierte Schmerzen unter HT. 13,8% (n=33) ohne HT gaben keine blutungsassoziierten Schmerzen an und 26,4% (n=63) hatten keine blutungsassoziierten Schmerzen unter HT (Abbildung 19).

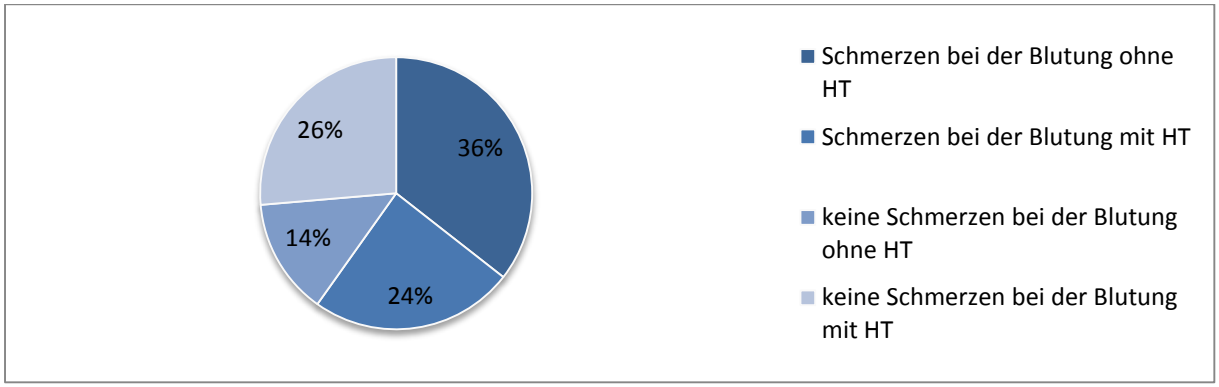


Abbildung 19: Schmerzen bei der Blutung in der gesamten Stichprobe

Die Frauen, die zum Zeitpunkt der Befragung Hormone einnahmen, gaben hoch signifikant weniger (p<0,001) blutungsassoziierte Schmerzen an (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Vierfeldertafel: Schmerzen während der Blutung

	ohne HT (n=118)	mit HT (n=121)	Summe
Schmerzen während der Blutung	85	58	143
Keine Schmerzen während der Blutung	33	63	96
Summe	118	121	239

Chi-Quadrat=14,438;df=1; p<0,001

4.2.1.1 STÄRKE DER BLUTUNGSASSOZIIERTEN SCHMERZEN

In der gesamten Stichprobe wurde ein arithmetischer Mittelwert (MW) der auf der NAS angegebenen Schmerzstärke von 3,45 (s=3,36) ermittelt. Der Mittelwert der auf der NAS angegebenen Schmerzstärke liegt für die Gruppe ohne HT bei 4,29 (s=3,16) und bei der Gruppe mit HT ist der Mittelwert 2,7 (s=3,38). Frauen, die eine hormonelle

Behandlung erhielten, hatten eine hoch signifikant geringere (p<0,001) Schmerzstärke ihrer Blutungsschmerzen (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Stärke der blutungsassoziierten Schmerzen

	n	MW NAS	s	t-Wert	p
ohne HT (n=118)	118	4,29	3,16	t=-3,743; df=237	<0,001
mit HT (n=121)	121	2,70	3, 38		
gesamte Stichprobe (N=239)	239	3,45	3,36		

4.2.1.2 BEHANDLUNGSBEDÜRFTIGE BLUTUNGSASSOZIIERTE SCHMERZEN

In der gesamten Stichprobe hatten 48,1% (n=115) eine behandlungsbedürftige Schmerzstärke (einen Wert > 3 auf der NAS) der blutungsassoziierten Schmerzen. In der Gruppe ohne HT gaben 59,3% (n=70) einen Wert > 3 an und in der Gruppe mit HT 37,2% (n=45). Patientinnen unter HT hatten hoch signifikant (p<0,001) zu einem geringeren Prozentsatz behandlungsbedürftige zyklische Schmerzen (NAS > 3) (Tabelle 13).

Tabelle 13: Vierfeldertafel: Behandlungsbedürftige blutungsassoziierte Schmerzen

	ohne HT (n=118)	mit HT (n=121)	Summe
NAS >3	70	45	115
NAS </= 3	48	76	124
Summe	118	121	239

Chi- Quadrat= 11,722; df= 1; p<0,001

Die Regelschmerzen in der gesamten Stichprobe dauerten im Mittel 1,84 Tage an (s=1,96), in der Gruppe ohne HT dauerten sie 2,3 Tage an (s=2,01). Die Frauen der

Gruppe mit HT hatten die Schmerzen an 1,3 Tagen der Abbruchblutung (s=1,80). Auch dieser Unterschied ist hoch signifikant (p<0,001) (Tabelle 14).

Tabelle 14: Dauer der blutungsassoziierten Schmerzen

	n	Dauer (in Tagen) MW	s	t-Wert	p
ohne HT (n=118)	118	2,33	2,01	t=3,938 df=236	<0,001
mit HT (n=121)	121	1,36	1,80		
gesamte Stichprobe (N=239)	239	1,85	1,96		

Aus der gesamten Stichprobe gaben 39,8% (n=95) eine primäre Dysmenorrhoe an. Die Frauen, die unter sekundärer Dysmenorrhoe litten, hatten die Schmerzen seit 7,2 Jahren (MW; s=4,98).

4.2.2 SCHMERZQUALITÄT DER BLUTUNGSSCHMERZEN

Bei der Abfrage zur Schmerzqualität der Regelschmerzen wurden folgende Angaben gemacht (Tabelle 15):

Tabelle 15: Schmerzqualität der blutungsassoziierten Schmerzen

	gesamte Stichprobe (N=239)	ohne HT (n=118)	mit HT (n=121)	Chi Quadrat (df=1)	p
krampfartig	48,5% (n=116)	57,6% (n=68)	39,7% (n=48)	7,713	<0,05
ziehend	41,4% (n=99)	54,2%(n=64)	28,9% (n=35)	15,774	<0,001
dumpf	18,4% (n=44)	23,7% (n=28)	13,2% (n=16)	4,390	<0,05
dauerhaft	15,1% (n=22)	11,9% (n=14)	6,6% (n=8)	2,092	ns
attackenartig	19,7% (n=47)	22,9% (n=27)	16,5% (n=20)	1,526	ns

Mehrfachnennungen waren möglich. ns = nicht signifikant

Die blutungsassoziierten Schmerzen waren in der Gruppe ohne HT signifikant (p<0,05) häufiger von krampfartiger und dumpfer Qualität und hoch signifikant (p<0,001) häufiger von ziehender Qualität.

4.2.3 ANDERE ZYKLISCHE UNTERBAUCHSCHMERZEN

Zyklische Schmerzen können zum Beispiel vor oder nach der Menstruation auftreten. In der gesamten Stichprobe gaben 38,5% (n=92) an, solche anderen zyklischen Schmerzen zu haben (Abbildung 20).

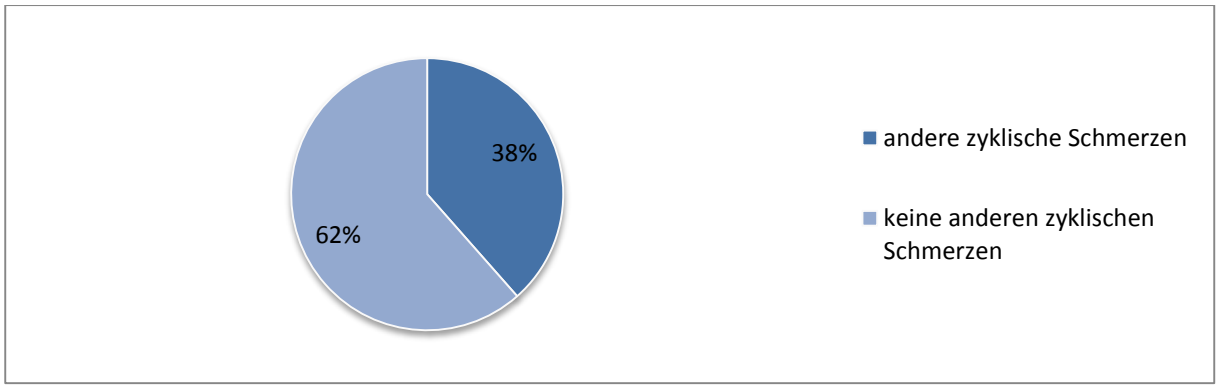


Abbildung 20: Andere zyklische Schmerzen

Von den Patientinnen der Gruppe ohne HT gaben 50,8% (n=60) an, Schmerzen zu haben, die immer zur gleichen Zeit des Zyklus, aber nicht zum Zeitpunkt der Blutung auftreten (Abbildung 21).

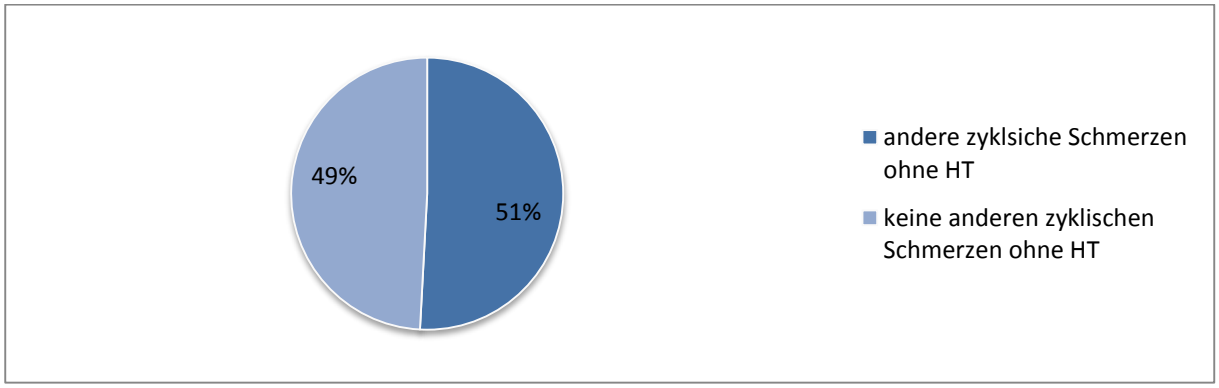


Abbildung 21: Andere zyklische Schmerzen ohne HT

Bei regelmäßiger Einnahme von hormonellen Präparaten kommt es zu einem relativ konstanten Spiegel der Hormone im Blut, die Ovulation bleibt aus, weshalb die Ursache für „zyklische Beschwerden“ definitionsgemäß nicht gegeben ist. Trotzdem gaben 26,4% (n=32) der Patientinnen, die keinen hormonellen Zyklus hatten, an, auch Schmerzen zu haben, die immer zur gleichen Zeit des Zyklus, aber nicht zum Zeitpunkt der Blutung auftreten (Abbildung 22).

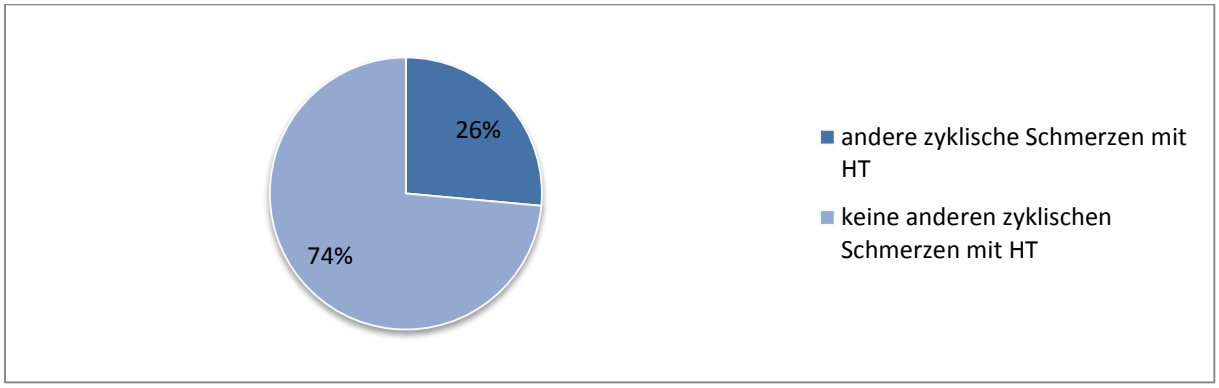


Abbildung 22: Andere zyklische Schmerzen mit HT

In Bezug auf die gesamte Stichprobe hatten ohne HT 25,1% (n=60) andere zyklische Schmerzen, 24,3% (n=58) gaben keine anderen zyklischen Schmerzen an und mit HT gaben nur 13,4% (n=32) zyklische Unterbauchschmerzen an, die nicht blutungsassoziiert waren und 37,2% (n=89) hatten keine anderen zyklischen Schmerzen. Die Frauen mit Hormontherapie haben weniger zyklische Unterbauchschmerzen, die nicht mit der Blutung assoziiert sind. Dieser Unterschied ist hoch signifikant (Abbildung 23, Tabelle 16).

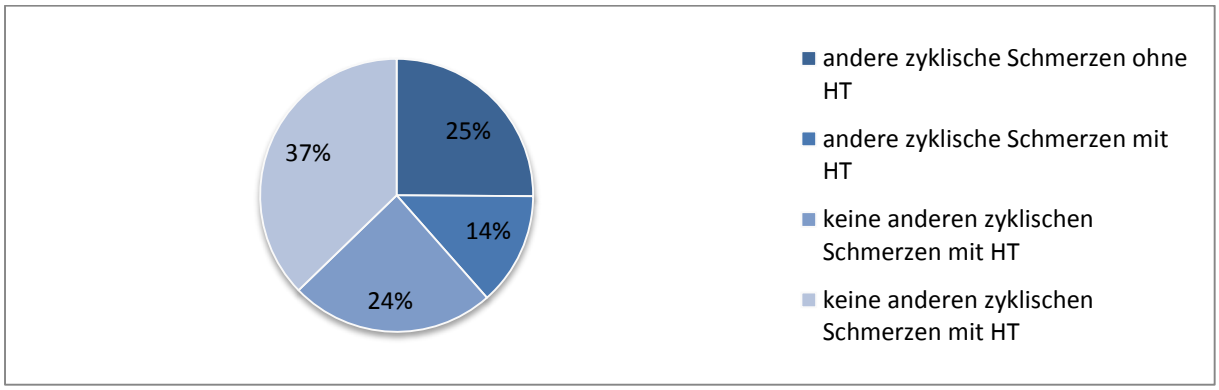


Abbildung 23: Andere zyklische Schmerzen in der gesamten Stichprobe

Tabelle 16: Vierfeldertafel: Andere zyklische Unterbauchschmerzen

	ohne HT (n=118)	mit HT (n=121)	Summe
andere zyklische Schmerzen	60	32	92
keine anderen zyklischen Schmerzen	58	89	147
Summe	118	121	239

Chi- Quadrat=15,024; df=1; p<0,001

Aus der Gruppe ohne HT gaben 43,2% (n=51) Schmerzen vor der Blutung an und 23,7% (n=28) danach; aus Gruppe mit HT hatten 23,1% (n=28) die Schmerzen vor der Abbruchblutung und 14,0% (n=17) danach. Die Gruppe ohne HT hatte hoch signifikant mehr Schmerzen vor der Blutung (p<0,001) (Tabelle 17, Abbildung 24).

Tabelle 17: Zeitpunkt der andern zyklusabhängigen Schmerzen

	gesamte Stichprobe (N=239)	ohne HT (n=118)	mit HT (n=121)	Chi Quadrat (df=1)	p
vor der Blutung	33,1% (n=79)	43,2% (n=51)	23,1% (n=28)	10,885	<0,001
nach der Blutung	18,8% (n=45)	23,7% (n=28)	14,0% (n=17)	3,662	ns

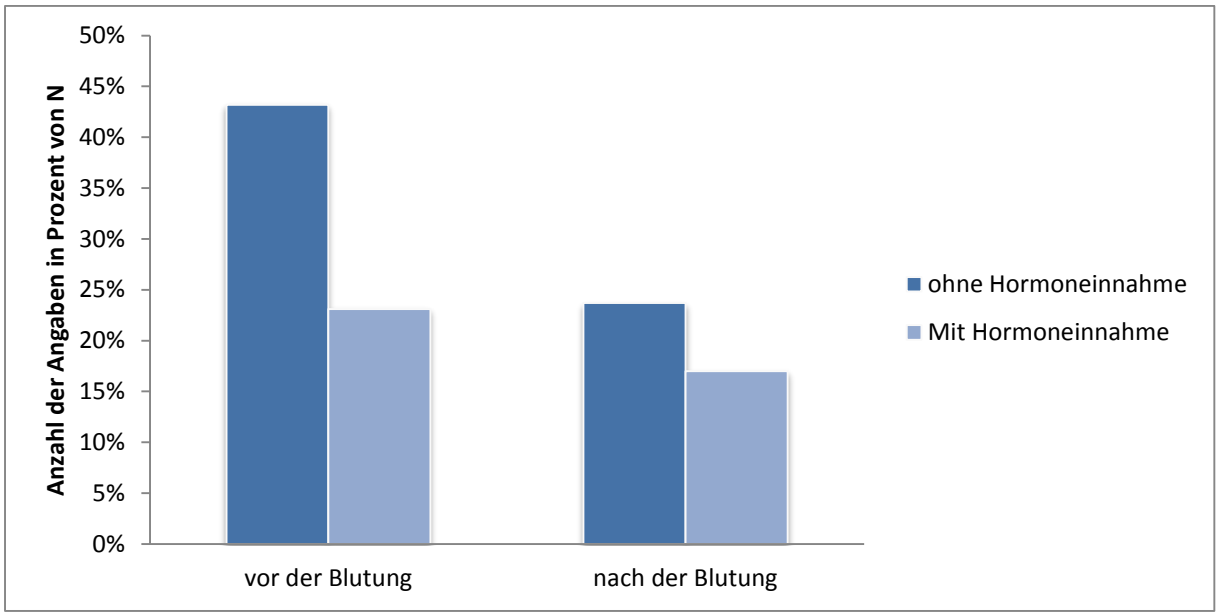


Abbildung 24: Zeitpunkt der anderen zyklischen Schmerzen in beiden Gruppen

4.2.3.1 SCHMERZSTÄRKE DER ZYKLISCHEN SCHMERZEN

Die Frauen hatten eine Schmerzstärke von 2,27 (MW; s=3,03) auf der NAS in Bezug auf ihre anderen zyklischen Unterbauchschmerzen. In der Gruppe ohne HT ist das arithmetische Mittel 2,99 (s=3,05); in der Gruppe mit HT beträgt der MW 1,57 (s=2,85) (Tabelle 18). Frauen unter HT hatten eine hoch signifikant (p<0,001) verminderte Schmerzstärke für zyklische UBS.

Tabelle 18: Stärke anderer zyklischer Unterbauchschmerzen

	n	MW NAS	s	t-Wert	p
ohne HT (n=118)	118	2,99	3,05	t=-3,717; df=235,026	<0,001
mit HT (n=121)	121	1,57	2,85		
gesamte Stichprobe (N=239)	239	2,27	3,03		

Bei 33,9% (n=81) der befragten Frauen waren die anderen zyklischen Unterbauchschmerzen behandlungsbedürftig (NAS>3). Davon gaben 45,8% (n=54) der Patientinnen aus der Gruppe ohne HT und 22,3% (n=27) aus der Gruppe mit HT eine Schmerzstärke > 3 an. Frauen ohne HT hatten hoch signifikant (p<0,001) mehr behandlungsbedürftige zyklische Schmerzen, die nicht mit der Blutung assoziiert sind (Tabelle 19).

Tabelle 19:Vierfeldertafel: Behandlungsbedürftige andere zyklische Unterbauchschmerzen

	ohne HT (n=118)	mit HT (n=121)	Summe
NAS>3	60	30	90
NAS</= 3	58	91	149
Summe	118	121	239

Chi- Quadrat=17,274; df=1; p<0,001

Die Anzahl der Tage pro Monat mit Schmerzen wurde mit 8,41 Tagen (MW; s=8,06) angegeben (gesamte Stichprobe). Betrachtet man die Gruppen getrennt, sind dies 8,56 (s=8,57) Tage (Gruppe ohne HT) und 8,05 Tage (s=6,87) (Gruppe mit HT) pro Monat.
Die Patientinnen litten unter den Schmerzen durchschnittlich schon seit 6,13 Jahren (s=5,90). (Für die Gruppe ohne HT sind es 5,75 (s=5,60) Jahre, für die Gruppe mit HT 6,8 Jahre (s=6,52)) Dieser Unterschied ist nicht signifikant.
Frauen ohne HT litten hoch signifikant häufiger (p<0,001) unter zyklischen Unterbauchschmerzen mit ziehender und krampfartiger Qualität (Tabelle 20).

Tabelle 20: Schmerzqualität der anderen zyklischen Unterbauchschmerzen

	gesamte Stichprobe (N=239)	ohne HT (n=118)	mit HT (n=118)	Chi Quadrat (df=1)	p
krampfartig	28,5% (n=68)	39,0% (n=46)	18,2% (n=22)	12,698	p<0,001
ziehend	30,9% (n=74)	40,7% (n=48)	21,5% (n=26)	10,292	p<0,001
dumpf	15,1% (n=36)	19,5% (n=23)	10,7% (n=13)	3,537	ns
dauerhaft	6,3% (n=15)	7,6% (n=9)	5% (n=6)	0,723	ns
attackenartig	14,2% (n=34)	17,8% (n=21)	10,7% (n=13)	2,435	ns

4.2.4 BEGLEITSYMPTOMATIK DER ZYKLISCHEN SCHMERZEN

In Zusammenhang mit den zyklischen Schmerzen werden verschiedene begleitende vegetative Symptome beschrieben. Diarrhoe, Übelkeit und Kopfschmerzen wurden von ungefähr einem Drittel der Patientinnen angegeben. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen finden sich in Bezug zur Diarrhoe. Die Frauen ohne HT nannten signifikant (p<0,05) häufiger Diarrhoen als die Gruppe mit HT (Tabelle 21; Abbildung 25).

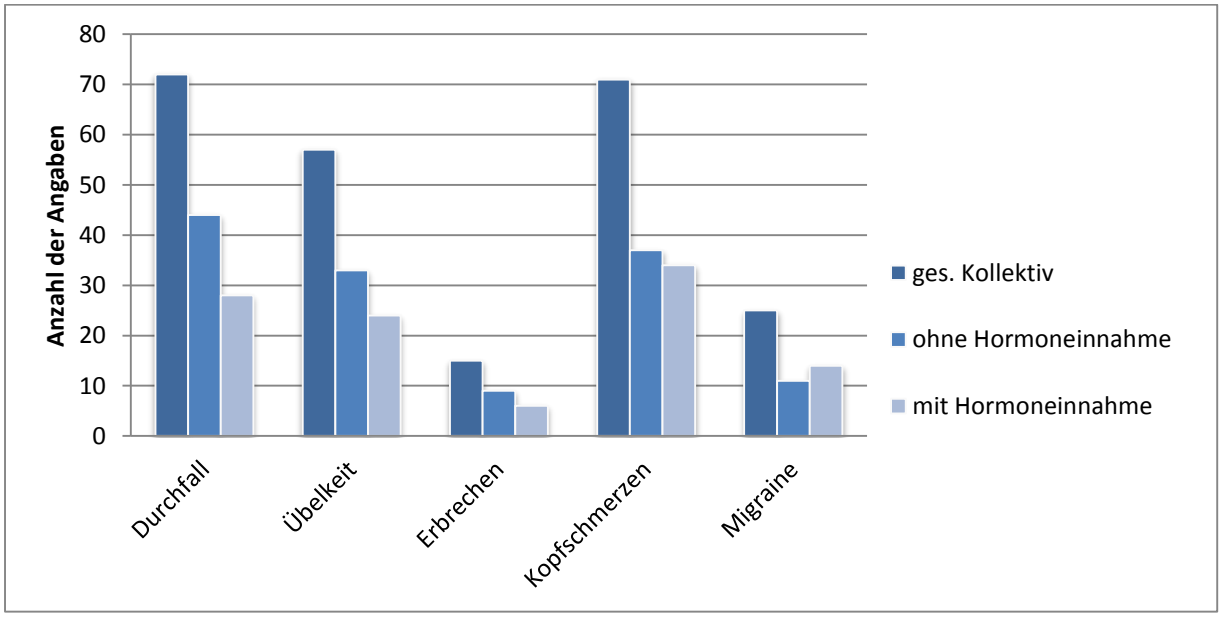


Abbildung 25: Begleitsymptomatik des zyklischen Schmerzes

Tabelle 21: Begleitsymptomatik des zyklischen Schmerzes

	Gesamte Stichprobe (N=239)	ohne HT (n=118)	mit HT (n=121)	Chi Quadrat (df=1)	p
Durchfall	29,7% (n=71)	37,3% (n=44)	22,3% (n=27)	6,415	<0,05
Kopf-schmerzen	29,7% (n=71)	31,4%(n=37)	28,2%(n=34)	0,303	ns
Übelkeit	23,8% (n=57)	28,0% (n=33)	19,8% (n=24)	2,175	ns
Erbrechen	6,3% (n=15)	7,6% (n=9)	5% (n=6)	0,723	ns
Migräne	10,5% (n=25)	9,3% (n=11)	11,6% (n=14)	0,322	ns

Mehrfachnennungen waren möglich.

4.2.5 SCHMERZMITTELEINNAHME BEI ZYKLISCHEN SCHMERZEN

Insgesamt nahmen 58,6% (n=140) der Frauen gegen zyklische Schmerzen Schmerzmittel ein. Im Einzelnen sind dies 70,3% (n=83) der Frauen ohne HT und 47,1% (n=57) der Frauen mit HT (Abbildung 26).

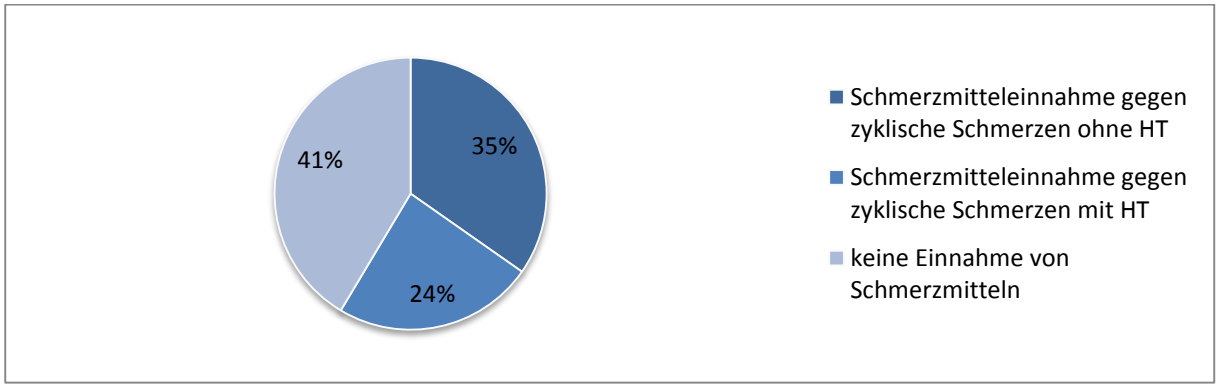


Abbildung 26: Schmerzmitteleinnahme bei zyklischen Schmerzen

Die Frauen, die keine Hormone einnahmen, nahmen hoch signifikant (p<0,001) häufiger Schmerzmitttel ein (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: Vierfeldertefel: Einnahme von Schmerzmitteln gegen zyklische Schmerzen

	ohne HT (n=118)	mit HT (n=121)	Summe
Einnahme Schmerzmittel	83	57	140
keine Einnahme Schmerzmittel	35	64	99
Summe	118	121	239

Chi-Quadrat=13,288; df=1; p<0,001

Von den Patientinnen, die gegen zyklische Schmerzen Schmerzmittel einnahmen (n=140), nahmen 97,1% (n=136) nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) ein (Tabelle 23).

Tabelle 23: Einnahme von Schmerzmitteln gegen zyklische Schmerzen (Häufigkeiten)

	Einnahme
NSAR	136
Opiate	1
sonstige	9

Mehrfachnennungen waren möglich.

4.3 TEIL 3: AZYKLISCHE SCHMERZEN

48,5% (n=116) von den 239 Frauen des Kollektivs gaben an, unter azyklischen Schmerzen zu leiden (Abbildung 27).

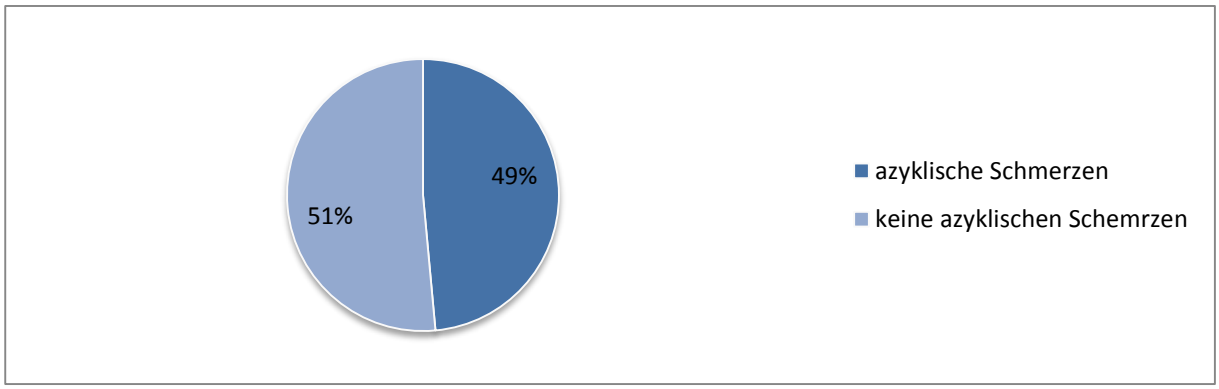


Abbildung 27: Azyklische Schmerzen in der gesamten Stichprobe

Von den 118 Patientinnen aus der Gruppen ohne HT gaben 43,2% (n=51) an, azyklische Schmerzen zu haben (Abbildung 28).

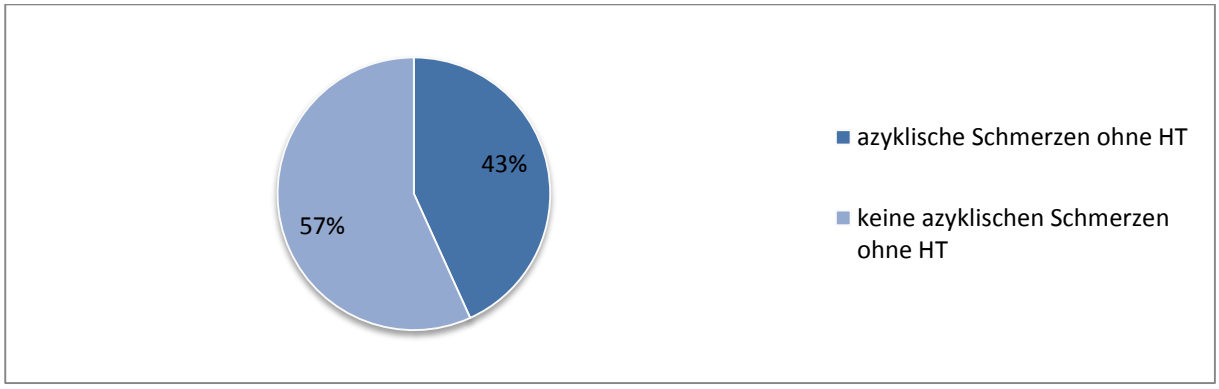


Abbildung 28: Azyklische Schmerzen ohne HT

Aus der Gruppe mit HT hatten 53,7% (n=65) azyklische Schmerzen (Abbildung 29).

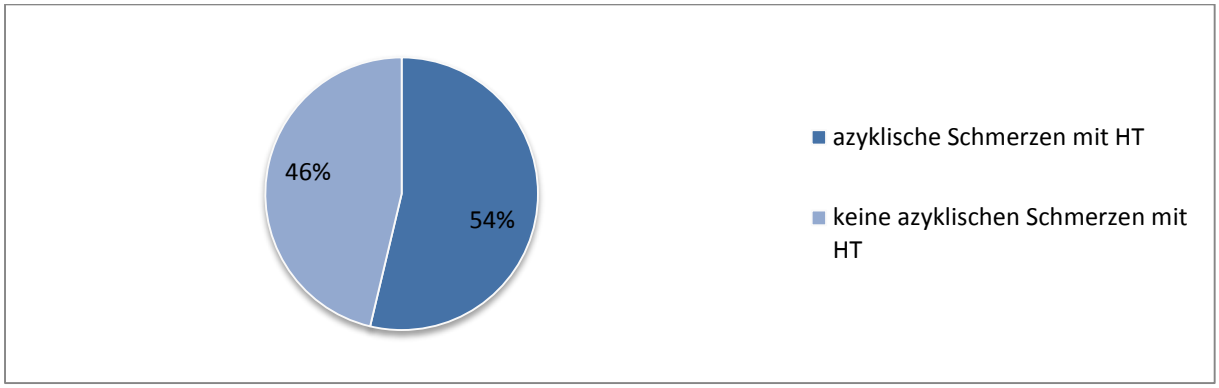


Abbildung 29: Azyklische Schmerzen mit HT

In Bezug auf die gesamte Stichprobe hatten 21,3% (n=51) ohne HT azyklische Schmerzen und 28,0% (n=67) gaben keine azyklischen Schmerzen an. Trotz HT gaben 27,2% (n=65) azyklische Schmerzen an und 23,4% gaben keine azyklischen Schmerzen an (n=56) (Abbildung 30).

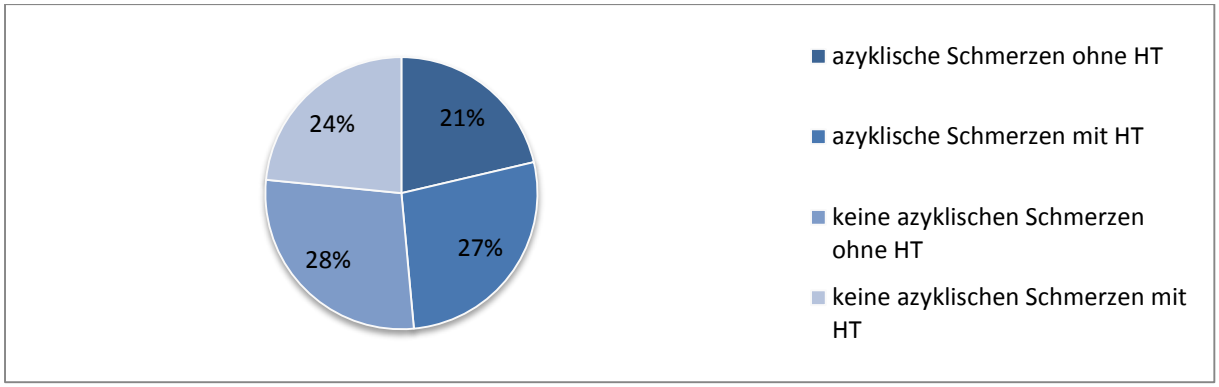


Abbildung 30: Azyklische Schmerzen in der gesamten Stichprobe

Die Unterschiede sind nicht signifikant (Tabelle 24).

Tabelle 24: Vierfeldertafel: Azyklische Schmerzen

	ohne HT (n=118)	mit HT (n=121)	Summe
azyklische Schmerzen ja	51	65	116
azyklische Schmerzen nein	67	56	123
Summe	118	121	239

Chi-Quadrat=2,636; df=1; ns

4.3.1.1 SCHMERZSTÄRKE DER AZYKLISCHEN SCHMERZEN

Die Schmerzstärke sollte auf einer Skala von 0 bis 10, mit 0 für „gar kein Schmerz“ und 10 für den „größten vorstellbaren Schmerz“, angegeben werden. In der gesamten Stichprobe war der MW der auf der NAS angegebenen Werte 2,55 (s=3,09). 2,21 (s=2,94) in der Gruppe ohne und 2,88 (s=3,21) in der Gruppe mit HT (Tabelle 25). Diese Unterschiede sind nicht signifikant.

Tabelle 25: Stärke der azyklischen Schmerzen

	n	MW NAS	s	t-Wert	p
ohne HT (n=118)	118	2,21	2,94	t=1,667; df=237	ns
mit HT (n=121)	121	2,88	3,21		
gesamte Stichprobe (N=239)	239	2,55	3,09		

4.3.1.2 BEHANDLUNGSBEDÜRFTIGE SCHMERZEN UND CHRONISCHE DAUERSCHMERZEN

Ein Wert von >3 auf der NAS wird als behandlungsbedürftige Schmerzstärke angesehen. Eine Schmerzdauer von mehr als 20 Tagen pro Monat wird als chronische Dauerschmerzen gewertet. 36,8% (n=88) aller befragten Patientinnen gaben in Bezug

auf azyklische Schmerzen eine Schmerzstärke von > 3 auf der NAS an und 14,2% (n=34) hatten mehr als zwanzig Tage pro Monat Schmerzen (Abbildung 31).

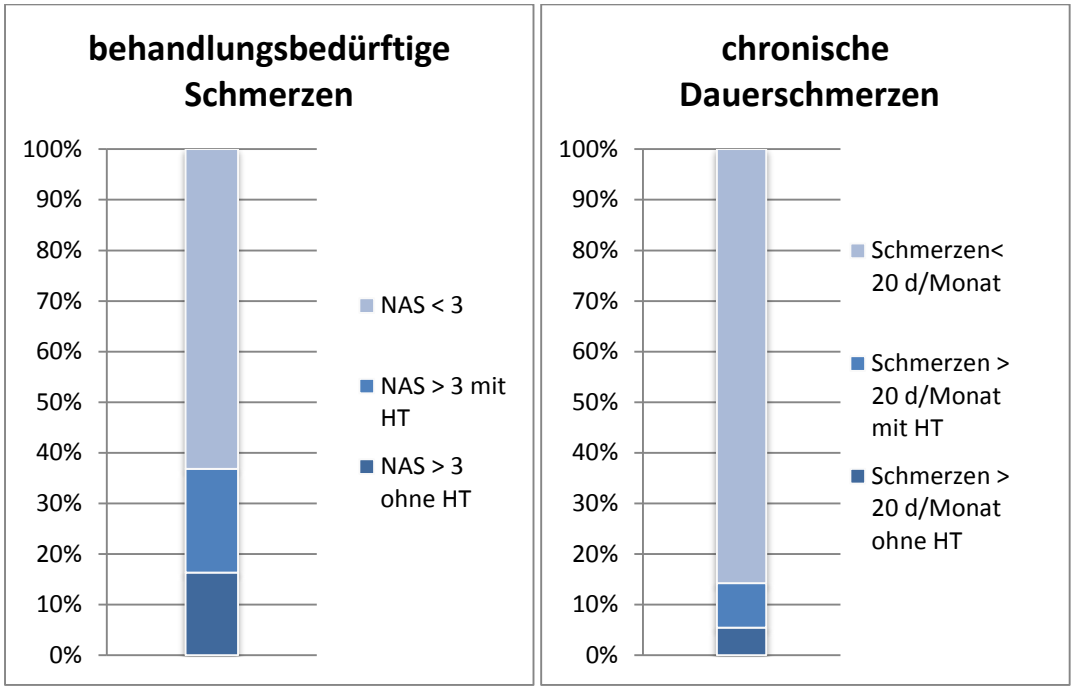


Abbildung 31: Behandlungsbedürftigkeit von azyklischen Schmerzen und chronische Dauerschmerzen

Behandlungsbedürftige Schmerzen (NAS Wert > 3) gaben in der Gruppe ohne HT 33,1% (n=39) an und in der Gruppe mit HT 40,5% (n=49) (Tabelle 26).

Tabelle 26: Vierfeldertafel: NAS >3 bei azyklischen Schmerzen

	ohne HT (n=118)	mit HT (n=121)	Summe
NAS >3	39	49	88
NAS </= 3	79	72	151
Summe	118	121	239

Chi-Quadrat= 1,423;df=1;ns

11,3% (n=13) der Patientinnen ohne HT gaben an, mehr als 20 Tage pro Monat Schmerzen zu haben, während es in der Gruppe in hormoneller Behandlung 17,5 % (n=21) waren (Tabelle 27). Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind nicht signifikant.

Tabelle 27: Vierfeldertafel: Chronische Dauerschmerzen

	ohne HT (n=118)	mit HT (n=121)	Summe
<20 Tage/Monat	105	100	205
>20 d/Monat	13	21	34
Summe	118	121	239

Chi-Quadrat=1,967; df=1; ns

In der gesamten Stichprobe hatten die Frauen ihre azyklischen Schmerzen im Mittel 14,7 Tage pro Monat (s=9,99). Durchschnittlich litten die Frauen der Gruppe ohne HT 14,0 Tage pro Monat (s=10,40) unter Schmerzen und die aus der Gruppe mit HT 15,3 Tage pro Monat (s=9,72). Dieser Unterschied ist nicht signifikant. Im Mittel bestanden die azyklischen Schmerzen in der gesamten Gruppe 4,2 Jahre (s=4,91). Die Schmerzen bestanden bei der Gruppe ohne HT im Mittel seit 4,6 Jahren (s=5,16) und bei der Gruppe mit HT seit 3,9 Jahren (s=4,75). Dieser Unterschied ist nicht signifikant.

4.3.2 SCHMERZQUALITÄT DER AZYKLISCHEN SCHMERZEN

Um die Schmerzqualität der azyklischen Schmerzen zu charakterisieren, wurden folgende Angaben gemacht (Tabelle 28):

Tabelle 28: Schmerzqualität der azyklischen Schmerzen

	Gesamte Stichprobe (N=239)	ohne HT (n=118)	mit HT (n=121)	Chi-Quadrat (df=1)	p
krampfartig	25,5% (n=61)	24,6% (n=29)	26,4% (n=32)	0,110	ns
ziehend	34,3% (n=82)	31,4% (n=37)	37,2% (n=45)	0,902	ns
dumpf	18,4% (n=44)	19,5% (n=23)	17,4% (n=21)	0,181	ns
dauerhaft	6,7% (n=16)	4,2% (n=5)	9,1% (n=11)	2,253	ns
attackenartig	16,7% (n=40)	16.9% (n=20)	16,5% (n=20)	0,008	ns

Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind nicht signifikant.

4.3.3 SCHMERZMITTELEINNAHME BEI AZYKLISCHEN SCHMERZEN

Insgesamt nahmen 47,7% (n=114) der Frauen gegen azyklische Schmerzen Schmerzmittel ein. Im Einzelnen sind dies 41,5% (n=49) der Frauen ohne HT und 53,7% (n=65) der Frauen mit HT (Abbildung 32). Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind nicht signifikant.

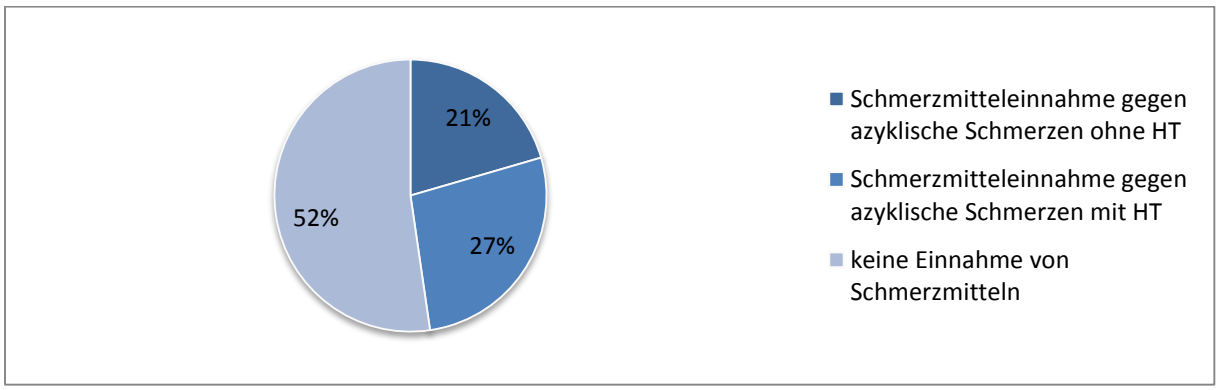


Abbildung 32: Einnahme von Schmerzmitteln gegen azyklische Schmerzen

Zu 57,0% (n=65) wurden Schmerzmittel aus der Gruppe der NSAR (nicht steroidale Antirheumatika) Schmerzen eingenommen (Bezug auf Einnahmen gegen azyklische Schmerzen n=114). Opiate wurden von 6 Patientinnen gegen azyklische Schmerzen eingenommen (Tabelle 29).

Tabelle 29: Einnahme von Schmerzmitteln gegen azyklische Schmerzen (Häufigkeiten)

	Einnahme
NSAR	65
Opiate	6
sonstige	15

Mehrfachnennungen möglich

4.4 TEIL 4: ANDERE ENDOMETRIOSE-ASSOZIIERTE SCHMERZEN

An Endometriose erkrankte Frauen leiden zusätzlich oft an Dyspareunie, Dyschezie, Dysurie. Die Abbildung 33 zeigt die Verteilung in der gesamten Stichprobe.

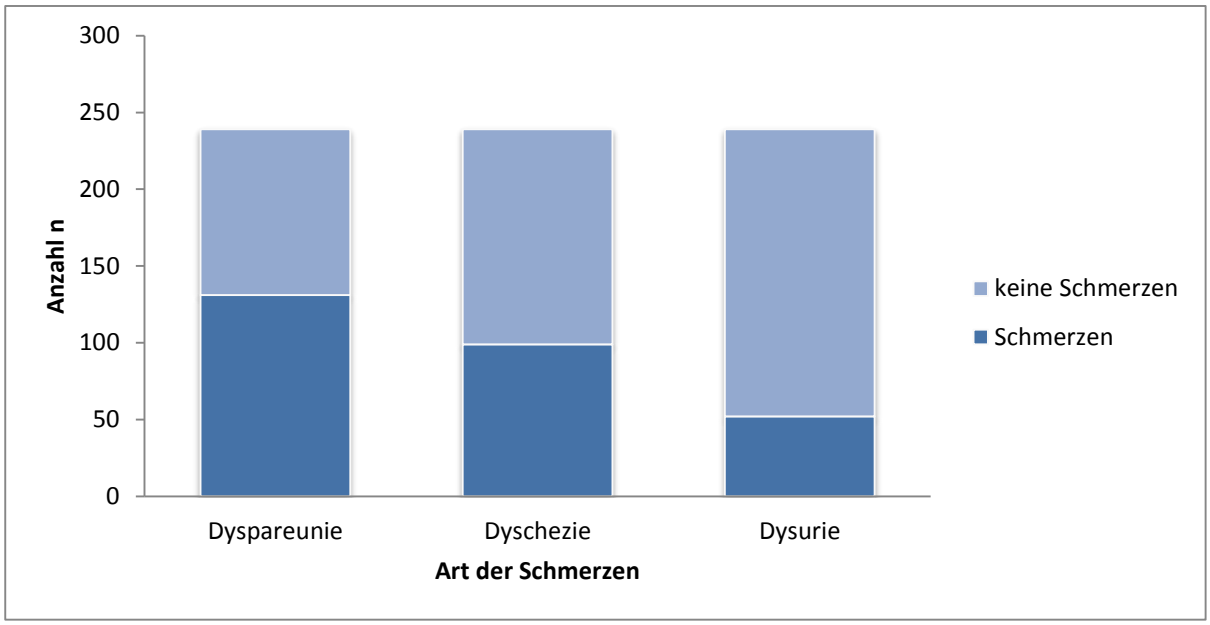


Abbildung 33: Verteilung der Dyspareunie, Dyschezie und Dysurie

4.4.1 DYSPAREUNIE

54,8% (n=131) aller befragten Frauen hatten Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (58,5% (n=69) der Frauen ohne und 51,2% (n=62) der Frauen mit Hormonbehandlung). Im Mittel gaben die Frauen einen Wert von 1,2 auf der NAS an (s=2,31). Eine Schmerzstärke >3 auf der VAS hatten in der Gruppe ohne HT 20,3 % der Frauen (n=24) und in der Gruppe mit HT 20,7% (n=25). Die Unterschiede sind nicht signifikant. Die Abbildung 34 zeigt die Angaben zur Dyspareunie in beiden Gruppen und der gesamten Stichprobe. Die Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander.

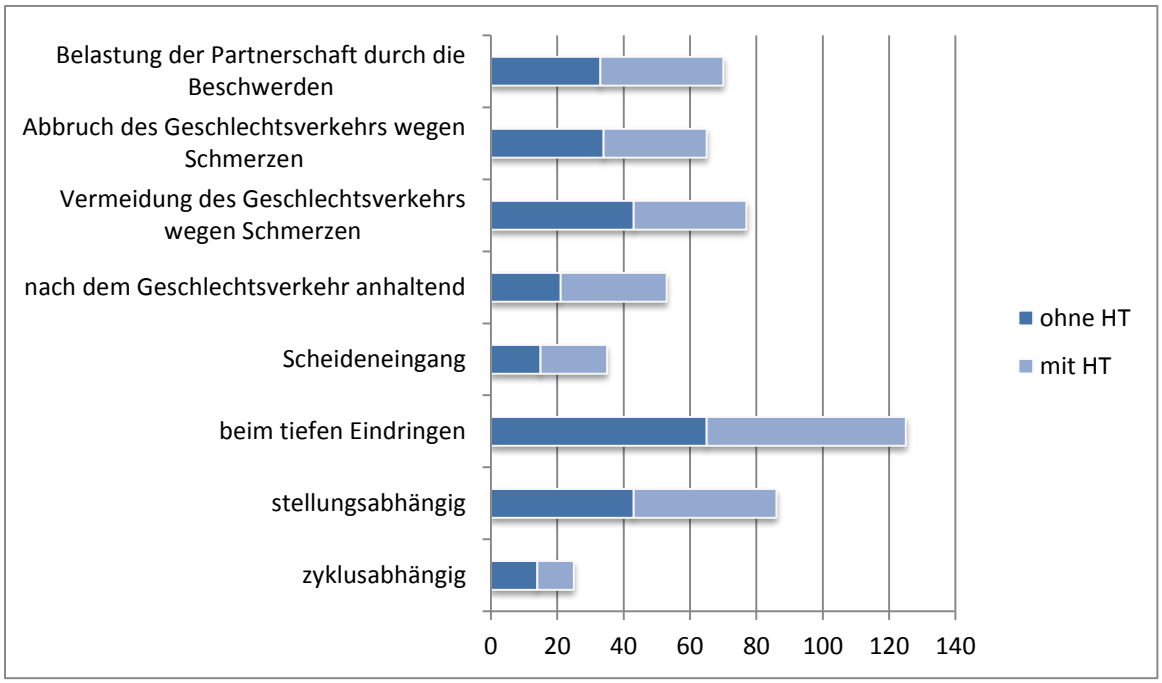


Abbildung 34: Beschreibung der Dyspareunie (Anzahl Angaben)

4.4.2 DYSCHEZIE

Schmerzen beim Stuhlgang beklagten 41,4% (n=99) des Kollektivs, 46,6% (n=55) der Frauen ohne und 36,4% (n=44) der Frauen mit HT. Im Mittel gaben die Frauen einen Wert von 1,0 auf der NAS an (s=2,24). Einen Wert >3 auf der NAS hatten 18,0% (n=43). Im Einzelnen sind dies 19,5% (n=23) ohne und 15,7% (n=19) mit Hormonbehandlung. Aus der Gruppe ohne HT hatten 30,5% (n=36) dieses Symptom nur während der Menstruation und in der Gruppe mit HT 19,8% (n=24) nur während der Blutung. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind nicht signifikant.

4.4.3 DYSURIE

Dysurie hatten 21,8% (n=52) der Frauen, 24,6% (n=13) ohne und 19% (n=9) der Frauen mit HT. Im Mittel gaben die Frauen einen Wert von 10,6 auf der NAS an (s=1,73). Einen Wert über 3 auf der NAS gaben 9,2% (n=22) aller befragten Frauen an. Im Einzelnen sind dies 11,0% (n=13) ohne und 7,4% (n=9) mit Hormonbehandlung. Aus der Gruppe ohne HT hatten 8,5% (n=10) dieses Symptom nur während der Menstruation und 3,3% (n=4) der Frauen aus der Gruppe mit HT gaben an, diese

Symptomatik nur während der Blutung zu haben. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind nicht signifikant.

4.4.4 WEITERE SCHMERZEN

38,5% (n=92) der gesamten Gruppe beschrieben noch weitere Schmerzen und 52,3% (n=125) andere gesundheitlich Probleme. Aus der Gruppe ohne HT hatten 41,5% (n=49) noch weitere Schmerzen und 53,4% (n=63) noch weitere gesundheitliche Probleme; in der Gruppe mit HT beklagten 35,5% (n=43) andere Schmerzen und 51,2% (n=62) andere gesundheitliche Probleme. Die Unterschiede sind nicht signifikant.

4.4.5 KINDERWUNSCH

Insgesamt gaben 21,8% (n=52) an, einen unerfüllten Kinderwunsch zu haben (25,4% (n=30) von den Frauen ohne HT und 18,2% (n=22) mit HT). Die Unterschiede sind nicht signifikant.

4.5 TEIL 5: FRAGEBÖGEN ZUR ERFASSUNG DER PSYCHISCHEN BEFINDLICHKEIT

Zur Erfassung der psychischen Befindlichkeit wurden folgende Tests verwendet: Das State - Trait - Angstinventar (STAI), die Schmerzempfindungsskala (SES), der Pain Disability Index (PDI), die Allgemeine Depressions Skala (ADS) und die Beschwerdenliste (B-L) nach von Zerssen.

4.5.1 STATE - TRAIT - ANGSTINVENTAR (STAI)

Der erste Teil des Fragebogens bezieht sich auf die Zustandsangst. Der zweite Teil des STAI ermittelt die Eigenschaftsangst. Die Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander. Die Ergebnisse sind in den Tabelle 30 und 31 dargestellt. Sie sind als durchschnittlich zu werten.

Tabelle 30: Ergebnisse des STAI (Zustandsangst)

	gewertete Tests	MW Zustands-angst	s	t-Wert	p
ohne HT (n=118)	108	43,8	12,36	t=0,991 df=221	ns
mit HT (n=121)	115	45,4	12,47		
gesamte Stichprobe (N=239)	223	44,6	12,41		

Tabelle 31: Ergebnisse STAI (Eigenschaftsangst)

	gewertete Tests	MW Eigenschaft-sangst	s	t-Wert	p
ohne HT (n=118)	104	42,5	6,29	t=0,555 df=211	ns
mit HT (n=121)	109	42,9	5,67		
gesamte Stichprobe (N=239)	213	42,7	5,97		

4.5.2 SCHMERZEMPFINDUNGSSKALA (SES)

Die SES enthält zwei Skalen, die die sensorische und die affektive Schmerzkomponente messen sollen. Die Unterschiede zwischen Mittelwerten der Gruppen sind nicht signifikant und sind als durchschnittlich zu werten. In der Gruppe ohne HT hatten 35,6% (n=42) überdurchschnittliche Werte für die sensorische Schmerzkomponente und 24,6% (n=29) für die affektive Schmerzkomponente. In der Gruppe mit HT ergaben sich bei 37,7% (n=42) überdurchschnittliche Werte für die sensorische Komponente und 29,8% (n=36) für die affektive Schmerzbewertung. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen sind nicht signifikant (Tabelle 32 und Tabelle 33).

Tabelle 32: Ergebnisse der SES (sensorische Komponente)

	gewertete Tests	MW sensorische Komponente	s	t-Wert	p	Punktwert > 25
ohne HT (n=118)	94	17,6	6,20	t=0,407; df=191	ns	35,6% (n=42)
mit HT (n=121)	99	17,2	7,28			37,7% (n=42)
gesamte Stichprobe (N=239)	193	17,4	6,73			35,1% (n=84)

Tabelle 33: Ergebnisse der SES (affektive Komponente)

	gewertete Tests	MW affektive Komponente	s	t-Wert	p	Punktwert > 44
ohne HT (n=118)	102	29,1	12,77	t=0,874; df=194	ns	24,6% (n=29)
mit HT (n=121)	94	27,6	12,07			29,8% (n=36)
gesamte Stichprobe (N=239)	196	28,4	12,43			27,2% (n=65)

4.5.3 PAIN DISABILITY INDEX (PDI)

Bei den 7 Items des Pain Disability Index wurde ein Summenwert gebildet, der zwischen 0 und 70 liegt. Der Normalbereich liegt bei 25% bis 75% der maximalen Beeinträchtigung, also Punktwerten zwischen 17,5 und 52,5. Überdurchschnittliche Werte liegen bei einem Punktwert über 52,5, also bei 75% der maximalen Punktzahl vor. Sowohl in Bezug auf die gesamte Stichprobe als auch in den Gruppen mit und ohne HT liegen die Mittelwerte im Normalbereich. Der MW der gesamten Stichprobe ist 19,8 (28,3%); der MW der Gruppe ohne HT 19,1 (27,3%) und der in der Gruppe mit HT 20,5 (29,3%). Überdurchschnittliche Punktwerte haben in der gesamten Stichprobe 7,1% (n=17), in der Gruppe ohne HT 5,9% (n=7) und in der Gruppe mit HT 8,3% (n=10) (Tabelle 34).

Tabelle 34: Ergebnisse des PDI

	gewertete Tests	MW	s	t-Wert	p	Punktwert >52,5 (75%)
ohne HT (n=118)	118	19,1	17,86	t=0,572; df=236	ns	5,9% (n=7)
mit HT (n=121)	120	20,5	19,14			8,3% (n=10)
gesamte Stichprobe (N=239)	238	19,8	18,49			7,1% (n=17)

4.5.4 ALLGEMEINE DEPRESSIONSSKALA (ADS)

Ab einem Summenwert von mehr als 23 in der ADS muss die Möglichkeit einer depressiven Störung in Betracht gezogen werden. 110 Patientinnen des Kollektivs haben einen Summenwert größer 23, das sind 46,0%. Wenn man die Gruppen einzeln betrachtet, sind es in der Gruppe ohne HT 42,4% (n=50) und in der Gruppe mit HT 49,6% (n=60), bei denen eine depressive Störung in Betracht gezogen werden muss (Tabelle 35). Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind nicht signifikant.

Tabelle 35: Ergebnisse der ADS

	gewertete Tests	MW	s	t-Wert	p	Summenwert >23
ohne HT (n=118)	91	27,5	11,80	t=1,057; df=187	ns	42,4% (n=50)
mit HT (n=118)	98	29,4	12,64			49,6% (n=60)
gesamte Stichprobe (N=239)	189	28,4	12,45			46,0% (n=110)

4.5.5 BESCHWERDENLISTE NACH VON ZERSSEN (B-L)

Insgesamt konnte die Beschwerdenliste von 40 Patientinnen aus der Gruppe ohne HT und 50 Patientinnen aus der Gruppe mit HT ausgewertet werden.

Tabelle 36: Ergebnisse der Beschwerdenliste

	gewertete Tests	MW	s	t-Wert	p	Summenwert >27
ohne HT (n=118)	40	36,4	10,307	t=-1,451 df=88	ns	82,5% (n=33)
mit HT (n=121)	50	33,6	7,732			80,0% (n=40)
gesamte Stichprobe (N=239)	90	35,0	9,02			81,1% (n=73)

Nach von Zerssen erreichen 82,5% (n=33) der Frauen ohne HT und 80,0% (n=40) der Frauen unter hormoneller Behandlung Punktwerte, die dazu veranlassen müssen, der psychischen Verfassung der Frauen eine besondere Aufmerksamkeit zu schenken (Tabelle 36). Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind nicht signifikant.

5 DISKUSSION

Die Endometriose ist eine chronische hormonabhängige Erkrankung, die mit unterschiedlichen Schmerzformen einhergeht. Die leitliniengerechte Therapie besteht zum einen aus der operativen Entfernung aller sichtbaren Läsionen und zum anderen aus einer adjuvanten Hormontherapie. Die Erkrankung stellt im klinischen Alltag eine große Herausforderung dar, da bislang keine kausale Therapie möglich ist und ein großer Anteil der Patientinnen trotz leitliniengerechter Therapie nicht beschwerdefrei bleibt. Ein Teil der Frauen ist auch nach Operation und hormoneller Behandlung ohne ausreichende Schmerzlinderung[103]. Die operative Entfernung aller sichtbaren Herde führt zu Beginn zwar zu einer guten Schmerzreduktion[84-87] und zu einer Verbesserung der Lebensqualität[104], die Symptome entwickeln sich aber nach ein bis drei Jahren bei 40% - 50% der Patientinnen erneut[103,105,106]**.** Die besten Ergebnisse in Bezug auf Schmerzreduktion durch einen operativen Eingriff haben Patientinnen mit palpablen und ausgeprägten Befunden[107]. Eine Reoperation führt leider oft nicht zu einem vergleichbaren Erfolg wie die initiale operative Sanierung[103],[108]. Die verschiedenen Operationstechniken weisen zusätzlich ein unterschiedliches Resultat auf. Außerdem ist der Erfolg des Eingriffs abhängig vom Erfahrungsstatus des Operateurs. Diese Kriterien werden zum Teil nicht mit in die Studien einbezogen.

Die hormonelle Behandlung stellt die zweite Säule im Therapieregime der Endometriose dar. Es ist bekannt, dass hormonelle Kontrazeptiva die zyklischen Schmerzen der Endometriose verringern[109]. Die subjektiven Erfolgsraten einer kontinuierlichen Gestagen Medikation liegen in der Literatur zwischen 60%[110] und 94%[111]. Langzeitstudien liegen nur in eingeschränktem Maße vor. Rezidivraten liegen bei bis zu 50%.

Aufgrund der unbefriedigenden Versorgung der betroffenen Patientinnen mit Endometriose in Deutschland und weltweit wurde vor einigen Jahren von der Stiftung Endometriose - Forschung (SEF) das Konzept der Zentrumsbildung, wie es auch schon für andere gynäkologische Erkrankungen wie das Mammakarzinom existiert, auch für die Endometriosebehandlung ins Leben gerufen. Damit soll die diagnostische und therapeutische Betreuung der Patientinnen verbessert werden. Das Endometriosezentrum der Charité ist ein klinisch - wissenschaftliches Zentrum, des

höchsten Versorgungslevels, das ca. 500 Patientinnen pro Jahr ambulant betreut, sowie 200 Operationen durchführt. Da es wenig Langzeitdaten über die Verläufe und erfolgten Therapien sowie den komplexen Schmerzcharakter gibt, wurde an der Charité ein 22 Seiten umfassender Schmerzfragebogen etabliert. Frauen, die sich in einem solchen klinisch - wissenschaftlichen Zentrum vorstellen, sind Patientinnen mit tendenziell problematischen und schwierigen Krankheitsverläufen.

In der hier vorliegenden Studie wurde die Schmerzcharakteristik aller sich vorstellenden Frauen mit gesicherter Endometriose durch Fragebogentechnik erfasst und gezielt die Gruppen unter laufender Hormontherapie mit denen verglichen, die keine Hormontherapie bekamen.

In diesem Kollektiv leiden ungefähr 80% der Patientinnen trotz Operation und hormoneller Behandlung unter Schmerzen. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen konnte zwar für die zyklischen Schmerzen belegt werden, in Bezug auf azyklische Schmerzen finden sich hingegen keine signifikanten Unterschiede.

Dieses Ergebnis ist überraschend und es stellt sich die Frage, welche Endometriose-assoziierten Schmerzen mit Hormonen sinnvoll behandelt werden können und welche nicht. Die Patientinnen unseres Kollektivs sind Patientinnen mit langer Krankheitsgeschichte. Im Mittel litten sie an der Erkrankung bereits seit 9,2 Jahren. In einem klinisch - wissenschaftlichen Endometriosezentrum stellen sich vor allem Patientinnen vor, die einen hohen Leidensdruck haben und in weniger spezialisierten Einrichtungen nicht erfolgreich therapiert werden konnten. Aus diesem Grunde sind diese Daten nur eingeschränkt auf die Gesamtpopulation der an Endometriose erkrankten Frauen übertragbar. Die Fragebögen wurden in der Regel beim Erstkontakt ausgefüllt, sodass davon ausgegangen werden kann, dass die Wahl der hormonellen Therapiestrategie noch optimierbar sein dürfte. Dennoch ist eine Quote von ca. 80%, die trotz Therapie an Schmerzen leiden, inadäquat hoch. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Darstellung mit der Frage nach Unterschieden zwischen den Schmerzprofilen von Frauen mit Endometriose, die zum Befragungszeitpunkt eine hormonelle Behandlung erhielten und Frauen mit Endometriose, die keine Hormontherapie bekamen.

5.1 PATIENTINNENKOLLEKTIV UND VORGESCHICHTE

Endometrioseläsionen bestehen aus Endometriumgewebe außerhalb der physiologischen Auskleidung des Uterus. Diese Läsionen reagieren auf die hormonellen Veränderungen des Menstruationszyklus und verursachen dadurch die für Endometriose typischen Symptome. Deshalb ist Endometriose eine Erkrankung der Frau im gebärfähigen Alter. Die Symptome sistieren nach der Menopause. Die Patientinnen unserer Untersuchung sind dementsprechend zwischen 17 und 51 Jahre alt (im Mittel 34,3 Jahre). Endometriose ist eine chronische Erkrankung (die Frauen des untersuchten Kollektivs haben die Beschwerden zwischen 3 Monaten und 33 Jahren - im Mittel seit 9,2 Jahren). Die Patientinnen haben gehobenen Bildungsstand (38,1% haben das Abitur) im Vergleich zum Bundesdurchschnitt (31,4% mit Hochschulreife[112]). 53,6% sind Vollzeit berufstätig. Diese Tatsache deckt sich mit anderen Erhebungen des sozioökonomischen Standes bei Endometriose Patientinnen[113].

5.2 BEEINFLUSSBARKEIT VERSCHIEDENER ENDOMETRIOSE-ASSOZIIERTER SCHMERZFORMEN DURCH HORMONBEHANDLUNG

5.2.1 HORMONELLE BEHANDLUNG BEI ZYKLISCHEN ENDOMETRIOSE-ASSOZIIERTEN SCHMERZEN

Die Wirksamkeit einer hormonellen Behandlung bei Endometriose - assoziierter Dysmenorrhoe konnte schon in einigen Arbeiten belegt werden[109,114]. Hormonelle Therapien (progesteron only pill (POP), combined oral pill (COP) und GnRH Analoga) führen dabei zu einer vergleichbar guten Schmerzreduktion[115]. Die Einnahme von oralen Kontrazeptiva[116] senkt das Risiko, eine Endometriose zu entwickeln, zum einen, da unter der Einnahme kaum Endometrium aufgebaut wird und die Menge des Blutflusses und der retrograden Menstruation reduziert ist und zum anderen dadurch, dass die hormonelle Therapie die Ovulation verhindert. Die Häufigkeit von stattgehabten Ovulationen korreliert mit dem Auftreten von Endometriose[117-120].
In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die Patientinnen der Gruppe mit Hormontherapie signifikant weniger zyklische Schmerzen haben. Frauen unter

Hormonbehandlung gaben signifikant seltener an, unter Blutungsschmerzen zu leiden. Dies betrifft sowohl die Dauer der Schmerzen als auch die Schmerzstärke. Dabei konnte auch gezeigt werden, dass der Anteil derer, die an behandlungsbedürftigen Schmerzen leiden (NAS>3) signifikant geringer in der Gruppe mit Hormonbehandlung ist. Die Frauen ohne Hormontherapie haben signifikant häufiger eine krampfartige, ziehende und dumpfe Schmerzqualität beschrieben.

Als therapeutisches Ziel für die Behandlung der Dysmenorrhoe bei Endometriose wird die Amenorrhoe angesehen[88], da die Abbruchblutung ebenfalls oft schmerzhaft ist. In der hier vorliegenden Befragung gaben 47,9% blutungsassoziierte Schmerzen trotz Hormoneinnahme an. Offensichtlich wurde bei diesen Patientinnen keine Amenorrhoe erreicht und es kann zur Therapieoptimierung eine kontinuierliche Gabe und bei Nichterreichen der Amenorrhoe eine Dosiserhöhung oder ein Präparatewechsel erwogen werden. Obwohl in dieser Stichprobe ein signifikant geringerer Prozentsatz von Patientinnen unter Hormontherapie zyklische Schmerzen angab als ohne Therapieist also eine weitere Optimierung möglich.

Die Endometriose kann die Ursache von Dysmenorrhoe sein, die Menstruationsschmerzen können aber bereits vorher bestanden haben, sind also dann in erster Linie als primäre Dysmenorrhoe aufzufassen. Bei einer Veränderung der Schmerzen im Krankheitsverlauf ist die Unterscheidung in primäre und sekundäre Dysmenorrhoe schwierig. In der hier vorliegenden Studie geben ca. 40% der befragten Patientinnen eine primäre Dysmenorrhoe an. Andere Studien fanden eine primäre Dysmenorrhoe bei 50% - 90% der befragten Endometriosepatientinnen[32-34].

Auch andere zyklische Unterbauchschmerzen wurden in der Gruppe mit Hormontherapie signifikant seltener angegeben. Es konnte gezeigt werden, dass auch die Schmerzen vor der Blutung, die von manchen Autoren auch zum Komplex Dysmenorrhoe gerechnet werden[40], von anderen hingegen zum Komplex des prämenstruellen Syndroms, signifikant geringer in der Gruppe mit Hormonbehandlung sind. Auch hier ist die Schmerzstärke signifikant vermindert und der Anteil derer, die einen behandlungsbedürftigen Schmerz haben, ist signifikant geringer. Die Schmerzen sind bei den Frauen mit Hormontherapie signifikant seltener von ziehender und krampfartiger Qualität.

Die Frauen ohne Hormontherapie haben signifikant öfter Diarrhoe, möglicherweise als Zeichen einer vegetativen Begleitsymptomatik, als die Gruppe mit Hormontherapie. Da

in der Gruppe ohne Hormontherapie mehr Frauen behandlungsbedürftige Schmerzen haben, nehmen im Vergleich zur Gruppe mit Hormonbehandlung signifikant mehr Frauen Schmerzmittel ein. Die Pathogenese der Dysmenorrhoe mit vermehrter Produktion von Prostaglandinen[36] legt die Behandlung der Schmerzen mit nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) nahe. Die Wirksamkeit von NSAR bei primärer Dysmenorrhoe ist belegt[121].

Die vorliegende Studie vergleicht in einer Momentaufnahme die obengenannten Gruppen. Es lässt sich also keine Aussage darüber machen, ob die Einnahme der Hormonpräparate die zyklischen Schmerzen, die eventuell vorher bestanden haben, vermindert. Es lässt sich aber vermuten, dass gestagenhaltige Hormonpräparate eine gute Wirksamkeit hinsichtlich zyklisch auftretender Schmerzen haben. Sie vermindern vermutlich Dauer und Stärke der krampfartigen und ziehenden Schmerzen und führen zu einer geringeren Einnahme von Schmerzmedikamenten. Es kann auch eine Wirksamkeit hinsichtlich zyklischer Endometriose - assoziierter Diarrhöen vermutet werden.

5.2.2 HORMONELLE BEHANDLUNG BEI DYSPAREUNIE, DYSCHEZIE UND DYSURIE

In einer 2004 durchgeführten Studie mit 298 Endometriose Patientinnen, bei denen die Endometriose - abhängigen Symptome erfragt wurden, gaben 62,4% der Befragten an, Schmerzen beim Geschlechtsverkehr zu haben[122]. Dies entspricht in etwa den hier vorliegenden Ergebnissen. Die Dyspareunie scheint von der der Lokalisation der Endometrioseläsionen abhängig zu sein. Es besteht eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Schmerzen beim Geschlechtsverkehr und Endometrioseläsionen an den Ligamenta sacrouterina[28]. Eine Studie konnte belegen, dass die hormonelle Therapie die Verschlimmerung der Dyspareunie verhindern kann[123]. Allerdings reduziert Hormonbehandlung die Dyspareunie gemessen auf einer numerischen Analogskala (NAS) laut einer anderen Studie auch nicht signifikant[124]. Das könnte z.B. an Adhäsionen oder an einem bereits chronifizierten Schmerzprozess liegen. In der hier vorliegenden Studie konnten für Dyspareunie, Dyschezie und Dysurie ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden werden. Dies betrifft sowohl die Anzahl der Patientinnen als auch die Schmerzstärke.

5.2.3 HORMONELLE BEHANDLUNG BEI AZYKLISCHEN ENDOMETRIOSE-ASSOZIIERTEN SCHMERZEN

Obwohl die Wirksamkeit von hormoneller Therapie zur Prävention gegen eine Wiederkehr der Läsionen nach der Erstoperation[124-126] und die Behandlung der Dysmenorrhoe belegt ist, konnte die Wirksamkeit von hormonellen Präparaten auf azyklische Unterbauchschmerzen bei Endometriose bisher nicht belegt werden[123,125].
In der hier vorliegenden Studie geben ungefähr 50% der Patientinnen unter hormoneller Behandlung azyklische Schmerzen an. Dieser Prozentsatz der therapieresistenten Schmerzen stimmt mit anderen Studien überein[109,127]. Im Gegensatz zu zyklischen Unterbauchschmerzen werden bei den azyklischen Unterbauchschmerzen die Schmerzen nicht durch zyklische ovarielle Hormonausschüttung moduliert. Die hier vorliegenden Daten zeigen, dass Frauen mit Endometriose, die hormonelle Kontrazeptiva einnehmen, insgesamt nicht weniger Schmerzen haben, sondern lediglich ein anderes Schmerzprofil aufweisen als Frauen ohne hormonelle Behandlung. Fast 40% der Patientinnen gaben in Bezug auf azyklische Schmerzen eine Schmerzstärke größer drei auf der numerischen Analogskala an und haben somit behandlungsbedürftige Schmerzen. Zusätzlich gibt es einen kleinen Teil der Patientinnen, der besonderer Aufmerksamkeit bedarf: Ungefähr 15% der Patientinnen haben unter Hormontherapie chronische Dauerschmerzen von mehr als 20 Tagen pro Monat. Diese Patientinnen sind leitliniengerecht therapiert und leiden dennoch unter gravierenden Einschränkungen.
Da die durch die Endometrioseläsionen verursachten Schmerzen dieser Frauen nicht in gleichem Maße auf den ovariellen Zyklus reagieren, bewirkt die hormonelle Ruhigstellung der Ovarien vermutlich auch keine Schmerzlinderung mehr. Möglicherweise hat eine Schmerzchronifizierung stattgefunden, die auf lokaler Ebene nicht mehr zu behandeln ist. Pathophysiologisch sind verschiedene Mechanismen denkbar. Chronofizierungsmechanismen sind auf lokaler, spinaler und zentraler Ebene möglich und beinhalten außerdem psychische Mechanismen die in Folge oder als Ursache den Schmerzprozess unterhalten können.
Zunächst seien die Einflussfaktoren auf lokaler Ebene genannt. Die Endometrioseläsion produziert Entzündungsmediatoren, die vorhandene Nerven sensibilisieren können und zugleich ein entzündliches Milieu erhalten. Die chronische Entzündung führt neben

wiederholten Eingriffen im Bauchraum oft zu Adhäsionen, die die Beweglichkeit der Bauchorgane und der Organe im kleinen Becken massiv einschränken. Verwächst das Peritoneum mit den Organen oder die Bauchorgane miteinander, kann durch die Vernarbung und chronische Entzündung ein Schmerzprozess unterhalten werden. Sowohl die Stärke der Dysmenorrhoe als auch die Stärke der chronischen Unterbauchschmerzen korreliert mit dem Ausmaß der Adhäsionen im kleinen Becken[28]. Durch Verwachsungen verursachte Schmerzen können dann nicht mehr durch hormonelle Therapien ausreichend eingedämmt werden.

Auf lokaler Ebene finden zusätzlich weitere Veränderungen statt, die zur Verminderung der Wirksamkeit der hormonellen Therapie führen können. In den Endometrioseläsionen wird Östrogen produziert. Diese proöstrogene Situation führt zur Entkoppelung von der ovariellen Modulation und zu einer Stimulation des Wachstums des Endometriosegewebes. Östrogene induzieren im Uterus die Expression von nerve growth factor (NGF)[128]. NGF gehört zur Gruppe der Neurotrophine. Es regt Nervenwachstum an[129] und induziert Schmerzen vor allem in entzündetem Gewebe[129]. Es induziert die Anzahl der sensorischen und sympathischen Nervenfasern[44]. Das Vorhandensein von NGF korreliert mit Hyperalgesie bei Endometriosepatientinnen[46]. Durch die lokale Produktion von Prostaglandinen werden die Nerven chronisch gereizt und können so einen neuropathischen Schmerz entwickeln. Einschießende, attackenartige Schmerzen oder dauerhafte, brennende Schmerzen wie sie für neuropathische Schmerzsyndrome typisch sind, konnten in der hier vorliegenden Studie jedoch nicht belegt werden.

Frauen mit Endometriose haben mehr Nervenfasern im uterinen Gewebe als gesunde Frauen[130,51]. Besonders in der Nähe der Endometrioseläsionen und im Stratum functionale von Endometriosepatientinnen konnten ebenfalls vermehrt Nervenfasern nachgewiesen werden[51,130]. Einige Autoren finden hingegen keinen Zusammenhang zwischen Nervenfasern im Peritoneum und Endometriose und auch keinen Unterschied zwischen an Endometriose erkrankten Frauen mit und ohne Schmerzen[131,132]. Auch die Daten zum Vorkommen von Nervenfasern im Endometrium von Frauen ohne Endometriose werden kontrovers diskutiert.

Es wird davon ausgegangen, dass diese neurotropen Effekte zu einem großen Anteil durch die vermehrte Östrogensynthese im Endometriosegewebe hervorgerufen werden. Bei Hormonbehandlung sind im Endometrium und Myometrium weniger Nervenfasern

nachweisbar als ohne Hormonbehandlung. Ebenso ist die Expression von NGF und NGF Rezeptor reduziert[133,134]. Dieser Effekt konnte bei Frauen, die nach der Behandlung noch Schmerzen hatten, nicht festgestellt werden[134]. Das Einwachsen von Nervenfasern in die Läsionen ist vermutlich ein fördernder Faktor für die Entwicklung von azyklischen Schmerzen.

Progesteron hat in Bezug auf Östrogen eine regulatorische Funktion, die dazu führt, dass die Auswirkungen von Östrogen hinsichtlich der Schmerzgenese gehemmt werden. Da in den Endometrioseläsionen aber weniger Progesteronrezeptoren vorkommen als in eutopem Endometrium, ist seine Wirksamkeit vermindert.

Zudem führt eine Therapie mit Gestagenen zur Verminderung der Progesteronrezeptoren. Es ist denkbar, dass sich die Empfindlichkeit der Endometrioseläsionen für Progesteron bei Patientinnen der hier vorliegenden Studie erst nach jahrelanger Einnahme von hormonellen Präparaten minderte und sie deshalb ihre azyklischen Schmerzen entwickelten.

Es konnte auch gezeigt werden, dass Progesteron ebenso wie Östrogen zu einer vermehrten Produktion von NGF im Uterus führt[128]. Obwohl die Wirkung auf NGF bei Östrogenen größer ist, kann auch durch Progesteron eine Expression induziert und so durch die kontinuierliche Gabe von Gestagenen möglicherweise eine Schmerzgenese induziert werden. Es konnte auch gezeigt werden, dass Progesteron Rezeptor Antagonisten, gegen neuropathische Schmerzen wirksam sind, was impliziert, dass Progesteron an der Ausbildung von neuropathischen Schmerzen beteiligt sein könnte[135]. Die lokal gebildeten Östrogene unterhalten also das Wachstum der Läsionen und führen sowohl zur Induktion eines gesteigerten Nervenwachstums sowie zu einer lokalen Entzündung. Außerdem entwickelt sich eine Progesteronresistenz durch jahrelange Einnahme von Gestagenen und durch die Rezeptorverteilung in der Endometrioseläsion. Dadurch könnte die Hormontherapie unwirksam werden und es entwickelt sich ein chronischer, azyklischer Schmerz.

Eine zentrale Komponente der Schmerzchronifizierung ist analog zu anderen chronischen Schmerzerkrankungen naheliegend. Die Chronifizierung der Endometriose - assoziierten Schmerzen findet nicht nur auf lokaler Ebene statt, sondern involviert ebenso das zentrale Nervensystem. Auf spinaler Ebene findet ebenso wie zentral ein Lernprozess statt. Zudem lassen sich auf Grund viscero - visceraler Effekte die Schmerzen schlechter lokalisieren und dies führt zu Schmerzempfindungen in anderen

Organen wie der Blase oder den Verdauungsorganen. Über einen ähnlichen Mechanismus kommt es zu einer viscero - somatischen Koppelung, die zur gesteigerten Muskelaktivität im kleinen Becken und vaginal führt. Dies kann z.B. auch zur Dyspareunie führen wie sie von über 50% der Patientinnen in der hier vorliegenden Studie angegeben wurden. Besonders schmerzempfindliche Muskelbereiche sind außerdem der untere Rücken, die Oberschenkel und die Leistengegend.

Spinale Prozesse beinhalten eine synaptischen Langzeitpotenzierung (LTP) über NMDA Rezeptoren und damit herabgesetzte schmerzhemmende Modulierung durch endogene Opioide. Die östrogene Hormonsituation kann auch die zentrale neuronale Aktivität in Schmerzprozessen modulieren[136,137]. Im Gehirn könnte es analog zu anderen chronischen Schmerzerkrankungen zu neuroplastischen Veränderungen kommen, die für Endometriose bisher allerdings nicht belegt werden konnten. Die Theorie einer zentralen Chronifizierung oder sogar Schmerzverstärkung im Sinne einer zentralen Hyperalgesie stellt eine therapeutische Verhinderung des Menstruationszyklus zur Schmerztherapie in Frage. Es sollte in diesen Fällen über therapeutische Alternativen nachgedacht werden. Zu Bedenken sind z.B. Antidepressiva wie Amytriptilin oder Antiepileptika wie Carbamazepin oder Gabapentin wie sie zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen und anderen chronifizierten Schmerzen eingesetzt werden.

Zudem gibt es psychophysiologische Mechanismen, die das Schmerzerleben von somatischen Ursachen entkoppeln, sodass eine Behandlung des Schmerzes auf der körperlichen Ebene nicht mehr in ausreichendem Maße möglich ist.

5.3 PSYCHISCHE BEFINDLICHKEIT VON ENDOMETRIOSEPATIENTINNEN UND IHRE AUSWIRKUNG AUF DAS SCHMERZERLEBEN

Endometriosepatientinnen sind durch ihre Erkrankung in ihrer Lebensqualität und in ihrer Partnerschaft stark eingeschränkt. Die psychische Befindlichkeit beeinflusst in starkem Maße die Schmerzwahrnehmung einer Person. Dies kann zum einen die aktuelle psychische Befindlichkeit sein, wie z.B. akute belastende Lebensereignisse, viel Stress oder auch wenig soziale Unterstützung. Zum anderen können auch länger anhaltende Allgemeinbeschwerden, depressive oder angstneurotische Symptomatiken die Schmerzwahrnehmung intensivieren. Auch eine Haltung Schmerz erleiden,

erdulden zu müssen, und daraus eventuell einen psychischen Nutzen zu entwickeln, ist diskutiert worden[138].

Für die Einschränkung durch den Schmerz bezogen auf das alltägliche Leben, die durch den Pain Disability Index erfasst wird, liegen die Werte aber deutlich unter denen anderer Schmerzerkrankungen (MW PDI 19,8 versus 39,3)[139].

Angst kann deutliche Auswirkungen auf das Schmerzerleben haben. Ebenso kann Angst eine Folge von Schmerzerkrankungen sein. Persönlichkeiten mit einer ängstlichen Grundhaltung bewerten Situationen schneller als bedrohlich und neigen deshalb eher dazu, den Schmerzreiz als Zeichen für eine Bedrohung einzustufen und somit stärker zu bewerten. Im STAI würden dann die Werte für die Eigenschaftsangst (trait) hoch und die für die Zustandsangst (state) niedrig sein. Unsere Ergebnisse belegen hinsichtlich der Angst der Patientinnen insgesamt mittlere Werte für habituelle Ängstlichkeit (Eigenschaftsangst) und situative (Zustandsangst) Anteile ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Werte entsprechen Ergebnissen anderer Endometriosepatientinnen[16]. Es ist also davon auszugehen, dass hinsichtlich der persönlichkeitsgebundenen Ängstlichkeit, die Endometriosepatientinnen nicht unbedingt ein Kollektiv darstellen, das aufgrund von Persönlichkeitsmerkmalen seine Symptome übermäßig bewertet.

Dies zeigt sich in der wenig affektiven Bewertung der Schmerzen. Frauen der vorliegenden Untersuchung bewerten ihre Schmerzen vorallem auf der affektiven aber auch sensorischen Ebene nicht so hoch wie die Patienten mit anderen chronischen Schmerzerkrankungen. Bei der sensorischen Empfindungsskala liegen die Werte unter denen aus einer Stichprobe mit 10.000 Patienten deutscher schmerztherapeutischer Einrichtungen (MW SES sensorisch 17,4 versus 21,6; affektiv 28,4 versus 39,9)[139].

Eine grundsätzliche Tendenz zur Somatisierung kann durch die Beschwerdenliste nach von Zerssen erfasst werden[140]. Es wird hierbei davon ausgegangen, dass Personen, die viele allgemeine Beschwerden angeben, eher dazu neigen, ihrem Schmerz eine große Bedeutung zuzumessen bzw. ihn mit ungelösten psychischen Konflikten zu belegen. Die Beschwerdenliste gibt Aufschluss über das Ausmaß der gesundheitlichen Beeinträchtigung aufgrund körperlicher und psychischer Allgemeinbeschwerden[141].

Studien in Bezug auf Patientinnen mit Endometriose[113] und auch in Bezug auf Patientinnen mit anderen stationär behandelten Krankheiten[142,143] kamen zu dem Ergebnis, dass ungefähr ein Drittel der Patienten auffällige Werte hatten. Die hier

vorliegende Studie findet Werte um die 80%. Bei einer Somatisierung sollten interdisziplinäre Therapien erwogen werden, bei denen psychologische Verfahren in den Behandlungsplan integriert werden.

Insgesamt weisen Schmerzerkrankungen eine hohe Korrelation zu Depressionen auf. Auch Endometriose korreliert positiv mit dem Auftreten von Depressionen. Bei einer 2004 durchgeführten Studie mit 298 Endometriosepatientinnen, bei denen die Endometriose abhängigen Symptome erfragt wurden, gaben 75,4 % der Befragten an, eine depressive Stimmungslage zu haben und 21,6% gaben an, die meiste Zeit depressiv verstimmt zu sein[122]. Andere Studien finden Werte für Depressivität bei Endometriosepatientinnen zwischen 51,4 % und 86,5%[7,16]. In unserem Kollektiv haben fast 50% in der Allgemeinen Depressionsskala (ADS) erhöhte Werte für Depressivität. Im Vergleich zu einer Erhebung mit 10.000 Schmerzpatienten sind die Werte der ADS erhöht (MW ADS 35,0 versus 24,3)[139].

Interessanterweise kann durch die hier vorliegende Studie belegt werden, dass die Frauen dieses Endometriose - Kollektivs keine Patientinnen sind, die eine grundsätzlich ängstliche Persönlichkeitsstruktur haben oder ihre Schmerzen stark affektiv bewerten. Stattdessen ist die somatische Komponente des Schmerzes stark ausgeprägt. Der Anteil derer, die eine depressive Tendenz haben beträgt ca. 50% und 80% der Patientinnen geben viele zusätzliche Allgemeinbeschwerden an. Die Neigung zu Depressionen kann entwickelt worden sein, bevor die Endometriose auftrat und dann als Verstärkungsvariable gelten. Die hier vorliegenden Daten sprechen allerdings eher dafür, dass die depressive Haltung erst in Folge der langanhaltenden Schmerzen entstanden ist, aus einem überdauernden Lebensgefühl von Hilflosigkeit, den Schmerzen ausgeliefert zu sein.

Die Schmerzgenese der Endometriose steht also vermutlich nicht ursprünglich in einem Zusammenhang mit psychischen Persönlichkeitsmerkmalen, in der Folge der langjährigen Krankengeschichte und intensiven Schmerzsymptomatik können jedoch durchaus gravierende psychische Beeinträchtigungen resultieren.

5.4 GANZHEITLICHER THERAPIEANSATZ

Aufgrund des komplexen Geschehens multifaktorieller Genese und der großen Versagensrate leitliniengerechter Therapie kann ein ganzheitlicher Therapieansatz die klassische Therapie mit hormoneller Therapie nach Erstoperation sinnvoll ergänzen.
Verschiedene komplementärmedizinische Verfahren kommen hier zum Einsatz. In der tradionellen chinesischen Medizin bietet sich neben Schmerzakkupunktur eine Therapie mit chinesischen Kräuterkompositionen an. Es konnte gezeigt werden, dass diese im Tierversuch die Entwicklung von Endometrioseherden eindämmen können[144]. Gute Erfolgsraten kommen auch durch ostheopathische Behandlung zustande. Insbesondere über viscero - somatische Reflexbahnen angespannte und schmerzempfindliche Muskeln können so behandelt werden. Eine Neuorganisation von der Organfunktion durch vegetative Beeinflussung über somato - viscerale Interaktionen bei ostheopathischer Therapie ist denkbar, aber noch nicht ausreichend in Studien belegt. Zusätzlich lässt sich möglicherweise die Ausbildung von Adhäsionen im Bauchraum durch Mobilisation der Organe mit manuellen Verfahren verzögern.
Zu nennen sind ebenfalls verhaltenstherapeutische Verfahren, die die Fähigkeit zur Stressbewältigung, zur Schmerzadaptation und zu kognitivem Umstrukturieren schulen. Dabei soll die psychische Einstellung zum schmerzhaften Erleben verändert werden. Das bisher fokussierte „Feindbild“ Schmerz soll verändert, insofern als der Wahrnehmungsfokus mehr auf freudvolle Lebensbereiche gelenkt wird. „It is possible to feel pain and yet not suffer“[145].

ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Studie vergleicht die Schmerzprofile von Frauen mit Endometriose mit und ohne Hormontherapie. Alle Frauen waren im Endometriosezentrum der Charité vorstellig geworden und sind ein Kollektiv mit einer schweren und langen Krankheitsgeschichte. Nach Therapie mit operativer Sarnierung und adjuvanter Hormontherapie leiden noch 80% der befragten Patientinnen unter Schmerzen. Die hier vorliegende Studie stellte die Unterschiede des Schmerzprofils zwischen Patientinnen mit und ohne Hormontherapie dar und kam zu folgendem Ergebnis: Frauen ohne Hormonbehandlung haben signifikant häufiger zyklische Schmerzen und stärkere Schmerzen auf der numerischen Analogskala. Das betrifft sowohl die Schmerzen bei der Blutung als auch die anderen zyklischen Unterbauchschmerzen. Diese Tatsache legt die Vermutung nahe, dass die Einnahme von hormonellen Präparaten, die zur Downregulation des ovariellen Zyklus führen, wirkungsvoll gegen zyklische Schmerzen hilft.

In Bezug auf die azyklischen Schmerzen konnten allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden werden. Da in diesen Fällen die Schmerzproblematik offensichtlich nicht durch den Menstruationszyklus beeinflussbar ist, scheint eine Unterdrückung der Ovulation auch nicht zu einer Schmerzlinderung zu führen. Chronische Unterbauchschmerzen, die azyklisch sind, reagieren nicht oder nicht mehr auf die schmerzlindernde Wirkung der Gestagene. Dem liegt vermutlich eine komplexe multifaktorielle Pathogenese zu Grunde. Zum einen sind lokale Faktoren wie ein chronischer Entzündungsprozess, die lokale Östrogenproduktion, sowie die Progesteronresistenz in den Läsionen zu nennen. Zum anderen muss von einer zentralen Chronifizierung oder sogar Schmerzverstärkung im Sinne einer zentralen Hyperalgesie ausgegangen werden. Möglicherweise sind auch die teilweise massiven Adhäsionen und ein durch viscero - somatische Interaktionen gesteigerter Muskeltonus mitverantwortlich. In zukünftigen, hypothesengerichteten Studien könnten gezielt Endometriosepatientinnen mit azyklischen Schmerzen auf eine Schmerzreduktion durch hormonelle Präparate untersucht werden.

Obwohl die hier vorliegenden Daten hinsichtlich der verwendeten psychometrischen Verfahren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zeigen konnten,

weisen dennoch laut der Allgemeinen Depressionsskala fast 50% der Patientinnen eine depressive Tendenz auf, sodass von einer Verstärkung der Schmerzsymptomatik durch psychische Faktoren ausgegangen werden kann. Auf Grund der komplexen Pathophysiologie mit ebenso komplexer Beschwerdesymptomatik sollte ein ganzheitlicher, multimodaler Ansatz verfolgt werden, um den Teilkomponenten und der Gesamtheit des Beschwerdebildes gerecht werden zu können.

AUSBLICK

Idealerweise sollte Schmerzfreiheit in einem so ausgereiften und modernen Medizinsystem wie in Deutschland in der Behandlung chronischer Erkrankungen möglich gemacht werden können. Leider weicht die Realität von diesem Ziel noch weit ab. Zumindest eine Schmerzreduktion bis zu einem erträglichen Schmerzniveau ist das Ziel in der Behandlung von allen chronischen Schmerzsyndromen. In der Behandlung der Endometriose ist dieses Ziel leider noch nicht erreicht. Auch bleiben die zum Erfolg führenden Kriterien noch unpräzise. Um dem Ziel der Schmerzfreiheit näher zu kommen, kann sowohl die Diagnostik, also die Schmerzmessung, als auch die Therapie erweitert werden. Schmerz im strengen Sinne kann nicht objektiv gemessen werden, weil der Stimulus Schmerz nicht direkt erschließbar ist. Deshalb sollte erwogen werden, die Schmerzmessung durch ein multimodales Design zu erheben, in das psychometrische Erhebungen und Veränderungsmessmethoden in Form eines Schmerztagebuchs oder auch präzise subjektive Fragen zu offenem Verhalten mittels Interviewtechnik erfasst werden.

Schmerztherapie sollte frühestmöglich begonnen werden, denn mit einer Chronifizierung stellen sich häufig Sekundärfolgen ein, die nicht nur die Patientinnen in Körper und Psyche betreffen, sondern auch deren soziales Umfeld in Mitleidenschaft ziehen können. Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit ist hier unerlässlich. Nur so kann der Komplexität der Schmerzdynamik Rechnung getragen werden.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Lokalisationen der Endometriose 12
Abbildung 2: Innervation des weiblichen Genitale 17
Abbildung 3: Dermatome 18
Abbildung 4: Weiterleitung eines Endometriose-assoziierten Schmerzreizes 24
Abbildung 5: Höchster Schulabschluss 44
Abbildung 6: Berufstätigkeit 44
Abbildung 7: Schmerzreduktiondurch Operationen 46
Abbildung 8: Schmerzen in der gesamten Stichprobe 49
Abbildung 9: Schmerzen bei Frauen ohne HT 50
Abbildung 10: Schmerzen bei Frauen mit HT 50
Abbildung 11: Zyklische Schmerzen in der gesamten Stichprobe 50
Abbildung 12: Zyklische Schmerzen in der Gruppe ohne HT 51
Abbildung 13: Zyklische Schmerzen in der Gruppe mit HT 51
Abbildung 14: Zyklische Schmerzen in der gesamten Stichprobe mit und ohne HT 52
Abbildung 15: Zyklische Schmerzen in beiden Gruppen 53
Abbildung 16: Schmerzen bei der Blutung in der gesamten Stichprobe 54
Abbildung 17: Schmerzen bei der Blutung ohne HT 54
Abbildung 18: Schmerzen bei der Blutung mit HT 54
Abbildung 19: Schmerzen bei der Blutung in der gesamten Stichprobe 55
Abbildung 20: Andere zyklische Schmerzen 58
Abbildung 21: Andere zyklische Schmerzen ohne HT 58
Abbildung 22: Andere zyklische Schmerzen mit HT 59
Abbildung 23: Andere zyklische Schmerzen in der gesamten Stichprobe 59
Abbildung 24: Zeitpunkt der anderen zyklischen Schmerzen in beiden Gruppen 61
Abbildung 25: Begleitsymptomatik des zyklischen Schmerzes 63
Abbildung 26: Schmerzmitteleinnahme bei zyklischen Schmerzen 64
Abbildung 27: Azyklische Schmerzen in der gesamten Stichprobe 66
Abbildung 28: Azyklische Schmerzen ohne HT 66
Abbildung 29: Azyklische Schmerzen mit HT 67
Abbildung 30: Azyklische Schmerzen in der gesamten Stichprobe 67
Abbildung 31: Behandlungsbedürftigkeit von azyklischen Schmerzen und chronische Dauerschmerzen 69

Abbildung 32: Einnahme von Schmerzmitteln gegen azyklische Schmerzen 71
Abbildung 33: Verteilung der Dyspareunie, Dyschezie und Dysurie 72
Abbildung 34: Beschreibung der Dyspareunie 73

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Schulabschluss und Berufstätigkeit 43
Tabelle 2: Anzahl der Operationen 45
Tabelle 3: Schmerzreduktion durch operative Therapien 45
Tabelle 4: Eingenommene Hormonpräparate 46
Tabelle 5: Schmerzreduktion durch Hormoneinnahme 47
Tabelle 6: frühere und aktuelle Einnahme von Hormonpräparaten 48
Tabelle 7: Kreuztabelle zyklische und azyklische Schmerzen 48
Tabelle 8: Verteilung der Schmerzen 49
Tabelle 9: Vierfeldertafel: Zyklische Schmerzen 52
Tabelle 10: Zyklische Schmerzen 53
Tabelle 11: Vierfeldertafel: Schmerzen während der Blutung 55
Tabelle 12: Stärke der blutungsassoziierten Schmerzen 56
Tabelle 13: Vierfeldertafel: Behandlungsbedürftige blutungsassoziierte Schmerzen 56
Tabelle 14: Dauer der blutungsassoziierten Schmerzen 57
Tabelle 15: Schmerzqualität der blutungsassoziierten Schmerzen 57
Tabelle 16: Vierfeldertafel: Andere zyklische Unterbauchschmerzen 60
Tabelle 17: Zeitpunkt der andern zyklusabhängigen Schmerzen 60
Tabelle 18: Stärke anderer zyklischer Unterbauchschmerzen 61
Tabelle 19:Vierfeldertafel: Behandlungsbedürftige andere zyklische Unterbauchschmerzen 62
Tabelle 20: Schmerzqualität der anderen zyklischen Unterbauchschmerzen 63
Tabelle 21: Begleitsymptomatik des zyklischen Schmerzes 64
Tabelle 22: Vierfeldertefel: Einnahme von Schmerzmitteln gegen zyklische Schmerzen 65
Tabelle 23: Einnahme von Schmerzmitteln gegen zyklische Schmerzen 65
Tabelle 24: Vierfeldertafel: Azyklische Schmerzen 68
Tabelle 25: Stärke der azyklischen Schmerzen 68
Tabelle 26: Vierfeldertafel: NAS >3 bei azyklischen Schmerzen 69
Tabelle 27: Vierfeldertafel: Chronische Dauerschmerzen 70
Tabelle 28: Schmerzqualität der azyklischen Schmerzen 70
Tabelle 29: Einnahme von Schmerzmitteln gegen azyklische Schmerzen 71
Tabelle 30: Ergebnisse des STAI (Zustandsangst) 75
Tabelle 31: Ergebnisse STAI (Eigenschaftsangst) 75
Tabelle 32: Ergebnisse der SES (sensorische Komponente) 76

Tabelle 33: Ergebnisse der SES (affektive Komponente) 76
Tabelle 34: Ergebnisse des PDI 77
Tabelle 35: Ergebnisse der ADS 78
Tabelle 36: Ergebnisse der Beschwerdenliste 78

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

EM = Endometriose

rASRM = Revised American Society for Reproductive Medicine

UBS = Unterbauchschmerz

IL = Interleukin

TNF = Tumornekrose Faktor

COX = Cyclooxygenase

PG = Prostaglandin

STAR = Stereoidogenic acute regulary protein

ER = Östrogenrezeptor

PR = Progesteronrezeptor

DIE = Deep infiltrating endometriosis

IASP = International Association for the study of pain

ZNS = Zentrales Nervensystem

ATP = Adenosintriphosphat

NGF = Nerve growth factor

VEGF = Vascular endothelial growth factor

CRPS = Chronic regional pain syndrom

CGRP = Calcitonin gene related peptide

NMDA = N-Methyl-D-Aspartat

LTP = Longterm potentiatiation (Langzeit-Potenzierung)

AMPA = α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid

GABA = γ-Aminobutyricacid

ACTH = Adrenocorticotropes Hormon

HT = Hormontherapie

COP = Combined oral pill

POP = Progesteron only pill

GnRH = Gonadotropin releasing hormone

FSH = Follikel stimulierendes Hormon

LH = Luteinisierendes Hormon

NSAR = nicht steroidale Antirheumatika

NAS = Numerische Analog Skala

MW = Mittelwert

SEF =Stiftung Endometriose-Forschung

LITERATURVERZEICHNIS

1. Moen MH, Schei B. Epidemiology of endometriosis in a Norwegian county. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica 1997;76:559-62.
2. Janssen EB, Rijkers AC, Hoppenbrouwers K, Meuleman C, D'Hooghe TM. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. Human reproduction update 2013;19:570-82.
3. Rawson JM. Prevalence of endometriosis in asymptomatic women. The Journal of reproductive medicine 1991;36:513-5.
4. Balasch J, Creus M, Fabregues F, et al. Visible and non-visible endometriosis at laparoscopy in fertile and infertile women and in patients with chronic pelvic pain: a prospective study. Hum Reprod 1996;11:387-91.
5. Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. Hum Reprod 1991;6:544-9.
6. Howard FM. The role of laparoscopy in chronic pelvic pain: promise and pitfalls. Obstetrical & gynecological survey 1993;48:357-87.
7. Fourquet J, Gao X, Zavala D, et al. Patients' report on how endometriosis affects health, work, and daily life. Fertility and sterility 2010;93:2424-8.
8. Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, et al. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. Hum Reprod 2012;27:3412-6.
9. Gao X, Yeh YC, Outley J, Simon J, Botteman M, Spalding J. Health-related quality of life burden of women with endometriosis: a literature review. Curr Med Res Opin 2006;22:1787-97.
10. Simoens S, Meuleman C, D'Hooghe T. Non-health-care costs associated with endometriosis. Hum Reprod 2011;26:2363-7.
11. Simoens S, Hummelshoj L, D'Hooghe T. Endometriosis: cost estimates and methodological perspective. Human reproduction update 2007;13:395-404.
12. Oppelt P, Chavtal R, Haas D, et al. Costs of in-patient treatment for endometriosis in Germany 2006: an analysis based on the G-DRG-Coding. Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology 2012;28:903-5.
13. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. Am J Obstet Gynecol. 1927; 14:494
14. Tseng JF, Ryan IP, Milam TD, et al. Interleukin-6 secretion in vitro is up-regulated in ectopic and eutopic endometrial stromal cells from women with endometriosis. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:1118-22.
15. Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. Arch Gynecol Obstet 2009;280:529-38.
16. Sepulcri Rde P, do Amaral VF. Depressive symptoms, anxiety, and quality of life in women with pelvic endometriosis. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology 2009;142:53-6.
17. Sampson JA. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. The American journal of pathology 1927;3:93-110 43.
18. Mechsner S, Weichbrodt M, Riedlinger WF, et al. Estrogen and progestogen receptor positive endometriotic lesions and disseminated cells in pelvic sentinel lymph nodes of patients with deep infiltrating rectovaginal endometriosis: a pilot study. Hum Reprod 2008;23:2202-9.
19. Sasson IE, Taylor HS. Stem cells and the pathogenesis of endometriosis. Ann N Y Acad Sci 2008;1127:106-15.
20. Götte M, Wolf M, Staebler A, et al. Increased expression of the adult stem cell marker Musashi-1 in endometriosis and endometrial carcinoma. J Pathol 2008;215:317-29.

21. Vercellini P, Trespidi L, De Giorgi O, Cortesi I, Parazzini F, Crosignani PG. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. Fertility and sterility 1996;65:299-304.
22. Hsu AL, Sinaii N, Segars J, Nieman LK, Stratton P. Relating pelvic pain location to surgical findings of endometriosis. Obstetrics and gynecology 2011;118:223-30.
23. Vercellini P, Bocciolone L, Vendola N, Colombo A, Rognoni MT, Fedele L. Peritoneal endometriosis. Morphologic appearance in women with chronic pelvic pain. J Reprod Med 1991;36:533-6.
24. Relationship between stage, site and morphological characteristics of pelvic endometriosis and pain. Hum Reprod 2001;16:2668-71.
25. Fedele L, Parazzini F, Bianchi S, Arcaini L, Candiani GB. Stage and localization of pelvic endometriosis and pain. Fertility and sterility 1990;53:155-8.
26. Fedele L, Bianchi S, Bocciolone L, Di Nola G, Parazzini F. Pain symptoms associated with endometriosis. Obstetrics and gynecology 1992;79:767-9.
27. Muzii L, Marana R, Pedullà S, Catalano GF, Mancuso S. Correlation between endometriosis-associated dysmenorrhea and the presence of typical or atypical lesions. Fertil Steril 1997;68:19-22.
28. Porpora MG, Koninckx PR, Piazze J, Natili M, Colagrande S, Cosmi EV. Correlation between endometriosis and pelvic pain. The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists 1999;6:429-34.
29. Seracchioli R, Mabrouk M, Guerrini M, et al. Dyschezia and posterior deep infiltrating endometriosis: analysis of 360 cases. J Minim Invasive Gynecol 2008;15:695-9.
30. Schaible HG. [Pathophysiology of pain]. Orthopade 2007;36:8, 10-2, 4-6.
31. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: A new theorie. Science 1965; 150:971-979
32. Dawood MY. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. Obstet Gynecol 2006;108:428-41.
33. Coco AS. Primary dysmenorrhea. Am Fam Physician 1999;60:489-96.
34. Grandi G, Ferrari S, Xholli A, et al. Prevalence of menstrual pain in young women: what is dysmenorrhea? J Pain Res 2012;5:169-74.
35. Proctor M, Farquhar C. Diagnosis and management of dysmenorrhoea. BMJ 2006;332:1134-8.
36. Lumsden MA, Kelly RW, Baird DT. Primary dysmenorrhoea: the importance of both prostaglandins E2 and F2 alpha. Br J Obstet Gynaecol 1983;90:1135-40.
37. Jabbour HN, Kelly RW, Fraser HM, Critchley HO. Endocrine regulation of menstruation. Endocr Rev 2006;27:17-46.
38. Strömberg P, Akerlund M, Forsling ML, Granström E, Kindahl H. Vasopressin and prostaglandins in premenstrual pain and primary dysmenorrhea. Acta Obstet Gynecol Scand 1984;63:533-8.
39. Mechsner S, Grum B, Gericke C, Loddenkemper C, Dudenhausen JW, Ebert AD. Possible roles of oxytocin receptor and vasopressin-1α receptor in the pathomechanism of dysperistalsis and dysmenorrhea in patients with adenomyosis uteri. Fertil Steril 2010;94:2541-6.
40. Park MK, Watanuki S. Specific physiological responses in women with severe primary dysmenorrhea during the menstrual cycle. J Physiol Anthropol Appl Human Sci 2005;24:601-9.
41. Gralow I, Althaus E. [A new look at chronic pain]. Schmerz 2009;23:299-301.
42. Baron R. Diagnosis and treatment of neuropathic pain. Dtsch Arztebl. 2006; 103(41): A-2720/ B-2362/ C-2273
43. Baron R. Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms. Clin J Pain 2000;16:S12-20.
44. Apfel SC. Neurotrophic factors and pain. The Clinical journal of pain 2000;16:S7-11.
45. Gazvani R, Templeton A. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. Reproduction 2002;123:217-26.
46. Anaf V, Simon P, El Nakadi I, et al. Hyperalgesia, nerve infiltration and nerve growth factor expression in deep adenomyotic nodules, peritoneal and ovarian endometriosis. Hum Reprod 2002;17:1895-900.

47. Tamburro S, Canis M, Albuisson E, Dechelotte P, Darcha C, Mage G. Expression of transforming growth factor beta1 in nerve fibers is related to dysmenorrhea and laparoscopic appearance of endometriotic implants. Fertil Steril 2003;80:1131-6.
48. Lanz S, Maihöfner C. [Symptoms and pathophysiological mechanisms of neuropathic pain syndromes]. Nervenarzt 2009;80:430-44.
49. Mechsner S, Kaiser A, Kopf A, Gericke C, Ebert A, Bartley J. A pilot study to evaluate the clinical relevance of endometriosis-associated nerve fibers in peritoneal endometriotic lesions. Fertility and sterility 2009;92:1856-61.
50. Mendell LM, Albers KM, Davis BM. Neurotrophins, nociceptors, and pain. Microsc Res Tech 1999;45:252-61.
51. Mechsner S, Schwarz J, Thode J, Loddenkemper C, Salomon DS, Ebert AD. Growth-associated protein 43-positive sensory nerve fibers accompanied by immature vessels are located in or near peritoneal endometriotic lesions. Fertility and sterility 2007;88:581-7.
52. Tokushige N, Markham R, Russell P, Fraser IS. Different types of small nerve fibers in eutopic endometrium and myometrium in women with endometriosis. Fertil Steril 2007;88:795-803.
53. Tokushige N, Markham R, Russell P, Fraser IS. Nerve fibres in peritoneal endometriosis. Hum Reprod 2006;21:3001-7.
54. Anaf V, Simon P, El Nakadi I, et al. Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules. Hum Reprod 2000;15:1744-50.
55. Alvarez P, Chen X, Hendrich J, et al. Ectopic uterine tissue as a chronic pain generator. Neuroscience 2012;225:269-82.
56. Anaf V, El Nakadi I, Simon P, et al. Preferential infiltration of large bowel endometriosis along the nerves of the colon. Hum Reprod 2004;19:996-1002.
57. Roth LM. Endometriosis with perineural involvement. American journal of clinical pathology 1973;59:807-9.
58. Possover M. The "neurologic hypothesis": A new concept in the pathogenesis of the endometriosis? Gynecol Surg. 2005. 2: 107-111
59. Stratton P, Berkley KJ. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. Human reproduction update 2011;17:327-46.
60. Swank DJ, Jeekel H. Laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain. Current opinion in obstetrics & gynecology 2004;16:313-8.
61. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. J Pain 2009;10:895-926.
62. Sandkühler J. Learning and memory in pain pathways. Pain 2000;88:113-8.
63. Gebhart GF. Visceral pain-peripheral sensitisation. Gut 2000;47 Suppl 4:iv54-5; discussion iv8.
64. Bajaj P, Madsen H, Arendt-Nielsen L. Endometriosis is associated with central sensitization: a psychophysical controlled study. The journal of pain : official journal of the American Pain Society 2003;4:372-80.
65. He W, Liu X, Zhang Y, Guo SW. Generalized hyperalgesia in women with endometriosis and its resolution following a successful surgery. Reprod Sci 2010;17:1099-111.
66. May S, Serpell M. Diagnosis and assessment of neuropathic pain. F1000 medicine reports 2009;1.
67. Giamberardino MA, Berkley KJ, Iezzi S, de Bigontina P, Vecchiet L. Pain threshold variations in somatic wall tissues as a function of menstrual cycle, segmental site and tissue depth in non-dysmenorrheic women, dysmenorrheic women and men. Pain 1997;71:187-97.
68. Bulun SE, Lin Z, Imir G, et al. Regulation of aromatase expression in estrogen-responsive breast and uterine disease: from bench to treatment. Pharmacological reviews 2005;57:359-83.
69. Zeitoun K, Takayama K, Sasano H, et al. Deficient 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17beta-estradiol. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 1998;83:4474-80.

70. Bulun SE, Cheng YH, Pavone ME, et al. Estrogen receptor-beta, estrogen receptor-alpha, and progesterone resistance in endometriosis. Semin Reprod Med 2010;28:36-43.
71. Bulun SE. Endometriosis. N Engl J Med 2009;360:268-79.
72. Dizerega GS, Barber DL, Hodgen GD. Endometriosis: role of ovarian steroids in initiation, maintenance, and suppression. Fertility and sterility 1980;33:649-53.
73. Martin VT. Ovarian hormones and pain response: a review of clinical and basic science studies. Gender medicine 2009;6 Suppl 2:168-92.
74. Hucho TB, Dina OA, Kuhn J, Levine JD. Estrogen controls PKCepsilon-dependent mechanical hyperalgesia through direct action on nociceptive neurons. The European journal of neuroscience 2006;24:527-34.
75. Dina OA, Aley KO, Isenberg W, Messing RO, Levine JD. Sex hormones regulate the contribution of PKCepsilon and PKA signalling in inflammatory pain in the rat. The European journal of neuroscience 2001;13:2227-33.
76. Goolkasian P. Cyclic changes in pain perception: an ROC analysis. Perception & psychophysics 1980;27:499-504.
77. Hapidou EG, De Catanzaro D. Sensitivity to cold pressor pain in dysmenorrheic and non-dysmenorrheic women as a function of menstrual cycle phase. Pain 1988;34:277-83.
78. Hellström B, Anderberg UM. Pain perception across the menstrual cycle phases in women with chronic pain. Percept Mot Skills 2003;96:201-11.
79. Nickel R, Hardt J, Kappis B, Schwab R, Egle UT. [Somatoform disorders with pain as the predominant symptom: results to distinguish a common group of diseases]. Schmerz 2009;23:392-8.
80. Egle UT, Nickel R. [Chronic low back pain as a somatoform pain disorder]. Orthopade 2008;37:280-4.
81. Huntington A, Gilmour JA. A life shaped by pain: women and endometriosis. J Clin Nurs 2005;14:1124-32.
82. Sepulcri ReP, do Amaral VF. Depressive symptoms, anxiety, and quality of life in women with pelvic endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009;142:53-6.
83. Roth RS, Punch M, Bachman JE. Psychological factors in chronic pelvic pain due to endometriosis: a comparative study. Gynecol Obstet Invest 2011;72:15-9.
84. Sutton CJ, Ewen SP, Whitelaw N, Haines P. Prospective, randomized, double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild, and moderate endometriosis. Fertil Steril 1994;62:696-700.
85. Jones KD, Haines P, Sutton CJ. Long-term follow-up of a controlled trial of laser laparoscopy for pelvic pain. JSLS 2001;5:111-5.
86. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Koninckx PR, Garry R. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2009:CD001300.
87. Abbott J, Hawe J, Hunter D, Holmes M, Finn P, Garry R. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. Fertility and sterility 2004;82:878-84.
88. Vlahos N, Vlachos A, Triantafyllidou O, Vitoratos N, Creatsas G. Continuous versus cyclic use of oral contraceptives after surgery for symptomatic endometriosis: a prospective cohort study. Fertility and sterility 2013;100:1337-42.
89. Wong CL, Farquhar C, Roberts H, Proctor M. Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2009:CD002120.
90. Ekström P, Akerlund M, Forsling M, Kindahl H, Laudanski T, Mrugacz G. Stimulation of vasopressin release in women with primary dysmenorrhoea and after oral contraceptive treatment--effect on uterine contractility. Br J Obstet Gynaecol 1992;99:680-4.
91. Chapron C, Souza C, Borghese B, et al. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis. Hum Reprod 2011;26:2028-35.
92. Dableh LJ, Henry JL. Progesterone prevents development of neuropathic pain in a rat model: Timing and duration of treatment are critical. J Pain Res 2011;4:91-101.

93. Jones G, Jenkinson C, Kennedy S. Development of the Short Form Endometriosis Health Profile Questionnaire: the EHP-5. Qual Life Res 2004;13:695-704.
94. Jones G, Jenkinson C, Kennedy S. Evaluating the responsiveness of the Endometriosis Health Profile Questionnaire: the EHP-30. Qual Life Res 2004;13:705-13.
95. Khong SY, Lam A, Luscombe G. Is the 30-item Endometriosis Health Profile (EHP-30) suitable as a self-report health status instrument for clinical trials? Fertility and sterility 2010;94:1928-32.
96. Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger CD. Sate-Trait-Angstinventar (STAI). Weinheim: Beltz.
97. Geissner E, Schulte A. Die Schmerzempfindungsskala (SES). Hogrefe Verlag für Psychotherapie. 1996
98. Tait RC, Pollard CA, Margolis RB, Duckro PN, Krause SJ. The Pain Disability Index: psychometric and validity data. Archives of physical medicine and rehabilitation 1987;68:438-41.
99. Tait RC, Chibnall JT, Krause S. The Pain Disability Index: psychometric properties. Pain 1990;40:171-82.
100. Pollard CA. Preliminary validity study of the pain disability index. Perceptual and motor skills 1984;59:974.
101. Dillmann U, Nilges P, Saile H, Gerbershagen HU. [Assessing disability in chronic pain patients.]. Schmerz 1994;8:100-10.
102. vZerssen D. Die Beschwerden-Liste. Manual. Weinheim: Beltz Test GmbH. 1976
103. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, De Matteis S, Barbara G, Fedele L. The effect of second-line surgery on reproductive performance of women with recurrent endometriosis: a systematic review. Acta Obstet Gynecol Scand 2009;88:1074-82.
104. Mabrouk M, Montanari G, Guerrini M, et al. Does laparoscopic management of deep infiltrating endometriosis improve quality of life? A prospective study. Health and quality of life outcomes 2011;9:98.
105. Vercellini P, Aimi G, Busacca M, Apolone G, Uglietti A, Crosignani PG. Laparoscopic uterosacral ligament resection for dysmenorrhea associated with endometriosis: results of a randomized, controlled trial. Fertility and sterility 2003;80:310-9.
106. Ferrero S, Abbamonte LH, Giordano M, Ragni N, Remorgida V. Deep dyspareunia and sex life after laparoscopic excision of endometriosis. Hum Reprod 2007;22:1142-8.
107. Garry R. The effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis. Current opinion in obstetrics & gynecology 2004;16:299-303.
108. Tutunaru D, Vladareanu R, Dumitrascu MC, Alexandru B. Placebo effect of diagnostic laparoscopy alone in mild endometriosis. Gynaecology and Obstetrics. 2006; Vol.2:144.
109. Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, Vendola N, Marchini M, Crosignani PG. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. Fertil Steril 1993;60:75-9.
110. Timonen S, Johansson CJ. Endometriosis treated with lynestrenol. Annales chirurgiae et gynaecologiae Fenniae 1968;57:144-7.
111. Andrews MC, Andrews WC, Strauss AF. Effects of progestin-induced pseudopregnancy on endometriosis: clinical and microscopic studies. American journal of obstetrics and gynecology 1959;78:776-85.
112. Statistisches Bundesamt; statistisches Jahrbuch 2012 für die Bundesrepublik Deutschland
113. Peveler R, Edwards J, Daddow J, Thomas E. Psychosocial factors and chronic pelvic pain: a comparison of women with endometriosis and with unexplained pain. Journal of psychosomatic research 1996;40:305-15.
114. Sesti F, Pietropolli A, Capozzolo T, et al. Hormonal suppression treatment or dietary therapy versus placebo in the control of painful symptoms after conservative surgery for endometriosis stage III-IV. A randomized comparative trial. Fertility and sterility 2007;88:1541-7.
115. Davis L, Kennedy SS, Moore J, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2007:CD001019.

116. Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D, et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. Human reproduction update 2011;17:159-70.
117. Missmer SA, Cramer DW. The epidemiology of endometriosis. Obstetrics and gynecology clinics of North America 2003;30:1-19, vii.
118. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. American journal of epidemiology 2004;160:784-96.
119. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. Obstetrics and gynecology clinics of North America 1997;24:235-58.
120. Vigano P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology 2004;18:177-200.
121. Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C, Derks RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2010:CD001751.
122. Lemaire GS. More than just menstrual cramps: symptoms and uncertainty among women with endometriosis. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2004;33:71-9.
123. Mabrouk M, Frasca C, Geraci E, et al. Combined oral contraceptive therapy in women with posterior deep infiltrating endometriosis. Journal of minimally invasive gynecology 2011;18:470-4.
124. Seracchioli R, Mabrouk M, Frascà C, Manuzzi L, Savelli L, Venturoli S. Long-term oral contraceptive pills and postoperative pain management after laparoscopic excision of ovarian endometrioma: a randomized controlled trial. Fertil Steril 2010;94:464-71.
125. Seracchioli R, Mabrouk M, Manuzzi L, et al. Post-operative use of oral contraceptive pills for prevention of anatomical relapse or symptom-recurrence after conservative surgery for endometriosis. Hum Reprod 2009;24:2729-35.
126. Seracchioli R, Mabrouk M, Frascà C, et al. Long-term cyclic and continuous oral contraceptive therapy and endometrioma recurrence: a randomized controlled trial. Fertil Steril 2010;93:52-6.
127. Vercellini P, Cortesi I, Crosignani PG. Progestins for symptomatic endometriosis: a critical analysis of the evidence. Fertil Steril 1997;68:393-401.
128. Shi Z, Arai KY, Jin W, et al. Expression of nerve growth factor and its receptors NTRK1 and TNFRSF1B is regulated by estrogen and progesterone in the uteri of golden hamsters. Biol Reprod 2006;74:850-6.
129. Pezet S, McMahon SB. Neurotrophins: mediators and modulators of pain. Annual review of neuroscience 2006;29:507-38.
130. Tokushige N, Markham R, Russell P, Fraser IS. High density of small nerve fibres in the functional layer of the endometrium in women with endometriosis. Hum Reprod 2006;21:782-7.
131. Tulandi T, Felemban A, Chen MF. Nerve fibers and histopathology of endometriosis-harboring peritoneum. The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists 2001;8:95-8.
132. Tulandi T, Chen MF, Al-Took S, Watkin K. A study of nerve fibers and histopathology of postsurgical, postinfectious, and endometriosis-related adhesions. Obstet Gynecol 1998;92:766-8.
133. Tokushige N, Markham R, Russell P, Fraser IS. Effects of hormonal treatment on nerve fibers in endometrium and myometrium in women with endometriosis. Fertil Steril 2008;90:1589-98.
134. Tokushige N, Markham R, Russell P, Fraser IS. Effect of progestogens and combined oral contraceptives on nerve fibers in peritoneal endometriosis. Fertil Steril 2009;92:1234-9.
135. Kondo D, Yabe R, Kurihara T, Saegusa H, Zong S, Tanabe T. Progesterone receptor antagonist is effective in relieving neuropathic pain. Eur J Pharmacol 2006;541:44-8.
136. Craft RM, Mogil JS, Aloisi AM. Sex differences in pain and analgesia: the role of gonadal hormones. Eur J Pain 2004;8:397-411.
137. Greenspan JD, Craft RM, LeResche L, et al. Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report. Pain 2007;132 Suppl 1:S26-45.
138. R. Adler, psychosomatische Medizin, 1986, S. 551-564
139. Frettlöh J, Maier C, Gockel H, Zenz M, Hüppe M. [Characterization of chronic pain patients in German pain centers : core data from more than 10,000 patients]. Schmerz 2009;23:576-91.

140. Denecke H, Glier B, Klinger R, Kröner- Herwig B, Nilges P, Redegeld M, Weiß M. Quality assurance in chronic pain. Results obtained by a taskforce of the German Section of the Association for the Study of Pain on psychological assessment of chronic pain. VII Instruments for the assessment of pain-associated dimensions: depression, somatic symtoms, anxiety. Schmerz 1995. 9(6):299-304

141. Denecke H, Glier B, Klinger R, et al. [Quality assurance in therapy of chronic pain. Results obtained by a taskforce of the German Section of the Association for the Study of Pain on psychological assessment of chronic pain. VIII. Instruments for the assessment of pain-associated dimensions: depression, somatic symptoms, anxiety.]. Schmerz 1995;9:299-304.

142. van Hemert AM, Hengeveld MW, Bolk JH, Rooijmans HG, Vandenbroucke JP. Psychiatric disorders in relation to medical illness among patients of a general medical out-patient clinic. Psychological medicine 1993;23:167-73.

143. Feldman E, Mayou R, Hawton K, Ardern M, Smith EB. Psychiatric disorder in medical in-patients. The Quarterly journal of medicine 1987;63:405-12.

144. Zou J, Guan Z, Zhang WY, Xiao W, Li YL. Beneficial effects of the Chinese herbal medicine Sanjie Zhentong Capsule on experimental endometriosis in rats. Chinese journal of natural medicines 2013;11:666-72.

145. Bresler DE, free yourself from pain, Simon und Schuster, New York, 1997

DANKSAGUNG

Mein Dank gilt Frau PD Dr. Sylvia Mechsner, die meine Arbeit betreute, mir stets bei Fragen behilflich war und sich immer wieder Zeit nahm, um die Arbeit zu lesen und zu korrigieren. Außerdem danke ich meinem Vater Prof. Dr. Jürgen Neuser für die unersetzliche Hilfe bei der Überarbeitung des methodischen Teils der Arbeit, sowie meiner Mutter, Frau Dr. Friederun Thierfelder, die mir bei den abschließenden Arbeiten half und mich zum Fertigstellen motivierte. Meinen Söhnen Joshua Elias Neuser und Leon Imanuel Neuser danke ich für ihr Lachen und ihre Lebensfreude, die mir Kraft und Sinn für mein Leben und Arbeiten schenken.

LEBENSLAUF

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

SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

Ich, Mandala Nastassja Neuser, versichere an Eides statt, durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Komplexität Endometriose - assoziierter Symptome - Erhebung des Schmerzprofils von Endometriosepatientinnen mit und ohne Hormontherapie“ selbstständig und ohne die nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst habe, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe. Alle Stellen, die auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik und Resultaten entsprechen den „Uniform Requirements for Manuscripts“ (URM) und werden von mir verantwortet. Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Berlin, den 26.5.15 (M.Neuser)