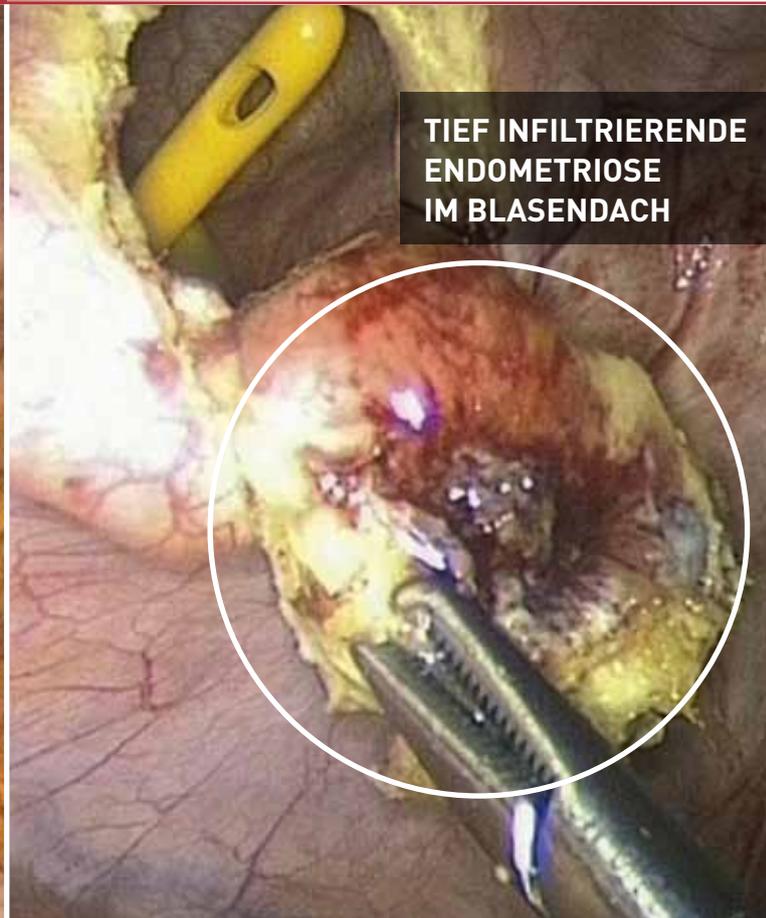


DIE SPITZE  
DES EISBERGES!



TIEF INFILTRIERENDE  
ENDOMETRIOSE  
IM BLASENDACH



SEITE 01 – 02

EDITORIAL

SEITE 03 – 06

THEMA

SEITE 07 – 17

KONGRESS-  
BERICHT

SEITE 18 – 23

AKTUELL  
DISKUTIERT

SEITE 24

KONGRESSE,  
WORKSHOPS

## Sehr geehrte Leserinnen und Leser!

### Kontroversen wie eh und je!

**Pathogenese:** Im vorigen Jahr erschien von P. Viagano (2017) aus der Gruppe von P. Vercellini ein Aufsatz mit dem Titel: „Es ist Zeit, die Endometriose neu zu definieren“. Begründet wurde dies im Wesentlichen mit morphologischen Befunden, die zeigen, dass Drüsen und Stroma nur den geringeren Teil der Läsion ausmachen und die Fibrose sowie die Narbenkomponente eine große Rolle spielen. Ferner wird manchmal das Epithel nicht von zy-

togenem Stroma umgeben andererseits gibt es Fälle ohne epitheliale Komponente – oft in den Wänden von Endometriosezysten. Muskelzellen und Fibrozyten mit Fibrose sind aber in jedem Herd nachweisbar. Dem widersprachen kürzlich Brosens u. Mitarb. (2018), weil dies keine Argumente seien, die gegen die bisherige Definition sprechen. Endometriose entsteht durch die intraperitoneale Verteilung von endometrialen Drüsen und Stroma (Stammzellen und nicht voll diffe-

renzierte Progenitorzellen eingeschlossen), die entweder während der Blutung des Menstruationszyklus (Sampson 1927) oder postpartal (Brosens 2013) ins Abdomen gelangen. Ist diese Feststellung korrekt, dann müssen als primum movens Zellen der abgestoßenen Funktionalis des Endometriums an Peritoneum anheften und eindringen. Da also Epithel- und Stromazellen notwendig sind, um eine Endometriose auszulösen, müssen diese auch bei jeglicher Definition

der Erkrankung als zentral berücksichtigt werden. Bei dieser Kontroverse wird völlig außer Acht gelassen, dass Leyendecker u. Mitarb. (2009) mit dem „Tissue Injury and Repair – Konzept“ (TIAR) eine Hypothese formuliert haben, die nicht nur die Endometriose sondern auch die Adenomyose pathogenetisch erklären kann. Es kann also noch viel wissenschaftlich diskutiert werden und der Beitrag von S. Mechsner zur Pathogenese der Adenomyosis ist bandaktuell. Das gilt auch für die zwei anderen Aufsätze zur Adenomyose: Regulation der Zellfunktion (L. Kiesel) und diagnostischen Möglichkeiten (H. Krentel). Diese Beiträge wurden auf dem viel beachteten und gelobten Spezialsymposium der

SEF zur Adenomyose auf dem Endometriose Weltkongress in Vancouver vorgetragen.

Auch auf dem **klinischen Sektor** wird kontrovers diskutiert: Die Übersichtsarbeit mit Präsentation eigener hoher Fallzahlen zur operativen Behandlung der tief infiltrierenden Endometriose der ableitenden Harnwegen von G. Hudelist sieht in Übereinstimmung mit den deutschen Leitlinien ein Operationsindikation bei Stenosezeichen. Konservative Optionen trotz Hydronephrose werden von Simon (2017) aufgezeigt und Vercellinis Arbeitsgruppe (2018) hält bei tief infiltrierender Endometriose eine medikamentöse Behandlung sogar langfristig für besser.

Für die Beratung der betroffenen Patientin sehr wichtig, aber ebenfalls kontrovers in der bisherigen Literatur ist die Frage, ob Endometriose eine erhöhte **Abortrate** verursacht. Ihre aktuelle Untersuchung stellt M. Wölfler unter der Rubrik „Aktuell diskutiert“ vor.

Wir hoffen, dass diese Kontroversen den Leser fesseln und die neue Ausgabe von „Endometriose Aktuell“ mit Interesse und Freude gelesen wird.

**Für die Herausgeber: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K.-W. Scheppe**

#### LITERATUR:

1 Brosens I, Puttemans P, Benagiano G. Endometriosis: a life cycle approach? Am J Obstet Gynecol 2013;209:307–316.

2 Brosens I\*, Puttemans P, Benagiano G. Which cell defines endometriosis? Human Reproduction, 2018, 1-4; doi:10.1093/humrep/dey016

3 Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. Arch Gynecol Obstet. DOI 10.1007/s00404-009-1191-0123

4 Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. Am J Obstet Gynecol 1927; 14:422–469.

5 Kohl Schwartz AS, Wölfler MM, Mitter V. Endometriosis, especially mild disease: a risk factor for miscarriages. Fertil Steril. 2017; 108:806-814

6 Simon E, Tejerizo A, Munoz JL, Alvarez C, Marqueta L, Jimenez JS. Conservative management in ureteric hydronephrosis due to deep endometriosis. J Obst Gynecol 2017; 37 : 639–644

7 Vercellini P, Frattaruolo MP, Rosati R, Dridi D, Roberto A, Mosconi P, De Giorgi O, et al. Medical treatment or surgery for colorectal endometriosis? Hum Reprod 2018; 33: 202–211

8 Vigano P, Candiani M, Monno A, Giacomini E, Vercellini P, Somigliana E. Time to redefine endometriosis including its pro-fibrotic nature. Hum Reprod 2017;1–6. doi:10.1093/humrep/dex354. Epub ahead of print.

**ENDOMETRIOSIS UPSIDE DOWN**  
Come together to get the best vision against pain, bleeding and infertility

EEL European Endometriosis League | WORLD ENDOMETRIOSIS SOCIETY

**4th European Congress on ENDOMETRIOSIS**  
November 22 – 24, 2018 | Vienna, Austria  
*Endometriosis Upside Down*

**SAVE THE DATE!**

@EuroEndoLeague #EEC2018  
www.eec2018.com

## Diagnose und operative Therapie der tiefinfiltrierenden Endometriose des Harntrakts – Technik und Ergebnisse

U. Sevelda<sup>1</sup>, M. Lamche<sup>2</sup>, G. Hudelist<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Abteilung für Gynäkologie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Wien

<sup>2</sup>Abteilung für Urologie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Wien

### Einleitung

Endometriose des Harntrakts (urinary tract endometriosis, UTE) wird bei 1-2% aller Endometriosepatientinnen beobachtet, wobei Frauen mit tief-infiltrierender Endometriose (TIE) eine Prävalenz von etwa 15% aufweisen. In diesem Kollektiv wird eine Blasenbeteiligung in bis zu 80%, eine Infiltration des Ureters in etwa 14% beschrieben. UTE kann zu signifikanter Morbidität und in 25-43% der Fälle zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion durch sekundäre Hydronephrose führen. TIE mit Ureterbeteiligung ist meist extrinsisch und korreliert meist mit einer TIE des Ligamentum sacrouterinum. Während Patientinnen mit Blasenendometriose oft Symptome wie zyklische Dysurie, Hämaturie oder Drangsymptomatik aufweisen, sind Patientinnen mit Ureterobstruktion bezüglich der Hydro-nephrose meist asymptomatisch. Die operative Therapie der UTE ist anspruchsvoll und erfordert eine

Während die Blasenendometriose in 70%-80% der UTE diagnostiziert wird ist eine Ureterbeteiligung in 10%-20% der Fälle wesentlich seltener.

exakte Diagnose sowie ein interdisziplinäres Management.

### Prävalenz und Symptome

Etwa ein Fünftel aller Frauen mit Endometriose weisen tief infiltrierende Läsionen im Bereich der Vagina, Parakolpium, Septum rectovaginale (RVS) oder im Rectosigmoid auf. Bei etwa 15% dieser Patientinnen tritt eine Infiltration der Harnblase und/ oder des Harnleiters auf. Eine konsekutive Hydronephrose kann unbehandelt zum Verlust der Nierenfunktion führen. Während die Blasenendometriose in 70%-80% der UTE diagnostiziert wird ist eine Ureterbeteiligung in 10%-20% der Fälle wesentlich seltener (1). Unterschiedliche Prävalenzraten der Harnleiterendometriose ergeben sich durch die Tatsache, daß viele Autoren auch Patientinnen ohne sekundäre Hydronephrose einschließen (2), während andere Gruppen wiederum nur Fälle mit Harnstauung anführen. TIE des Ureters wächst in etwa 80% der Fälle extrinsisch und korreliert oft mit einer TIE des ipsilateralen Sacrouterinligaments. Hierbei infiltriert die TIE die Adventitia des Ureters und/ oder das umliegende Bindegewebe

und verursacht durch inflammatorische Prozesse und Fibrose eine langsam fortschreitende Ureterobstruktion. Da sich dieser Prozess meist langsam entwickelt klagen nur 23-34% der betroffenen Patientinnen über spezifische Symptome wie kolikartige Flankenschmerzen oder intermittierende Dysurie. Ein intrinsischer Ureterbefall, d.h. Infiltration der Uretermuskulatur und Mucosa kommt wesentlich seltener vor (Verhältnis 4:1) (3). Der Schweregrad der Symptome korreliert nicht mit dem Ausmaß der Ureterobstruktion. Eine starke Obstruktion kann bereits lange Zeit asymptomatisch vorhanden sein und somit zu einem vollständigem Verlust der Nierenfunktion durch sekundären Harnstau führen.

Die häufigste Lokalisation der Blasen-TIE ist die Blasen hinterwand ausgehend von der Plica vesicouterina. Die TIE wächst häufig von außen bis in die Blasenmuskularis ein, meist in Zusammenhang mit einer Adenomyosis der Uterusvorderwand. Die Blasenmucosa wird meist nicht infiltriert.

Die häufigste Lokalisation der Blasen-TIE ist die Blasen hinterwand ausgehend von der Plica vesicouterina.

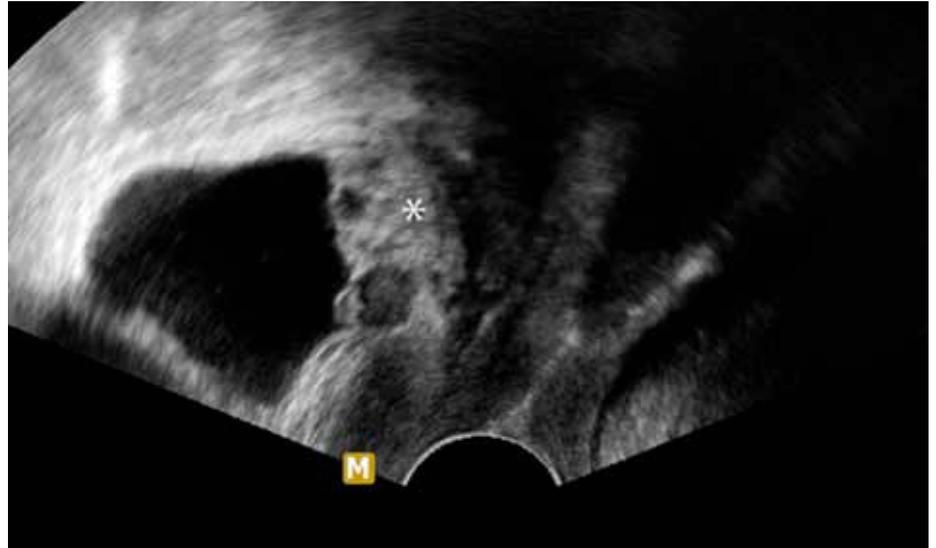
70% der Patientinnen mit Blasen-TIE klagen über Symptome wie zyklische Dysurie, Pollakisurie und Drangsymptomatik sowie 20-35% über Hämaturie.

## Diagnostik

Möglichkeiten zur Diagnosestellung der UTE stellen die klinisch-vaginale Untersuchung, Transvaginalsonografie (TVS) sowie additiv bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanztomografie bzw. die Magnetresonanz-Urografie (MRT bzw. MRU) dar.

Die TVS gilt als „Methode der 1. Wahl“ zur Diagnose der Blasenendometriose mit einer Sensitivität und Spezifität von bis zu 98% bzw. 99% (4). Sie ist einfach anwendbar, kosteneffektiv und erlaubt zusätzlich eine Aussage bezüglich des Abstands der TIE zum Trigonum vesicae und den Ureterenostien, was für die Operationsplanung sowie Einschätzung möglicher Komplikationen wie Blasenentleerungsstörung wesentlich ist. Während die gesunde Blasenmuscularis und Mucosa bei leichter Blasenfüllung als breites isoechogenes Band imponieren zeigt sich die TIE der Blase meist als isoechogener Knoten mit Protrusion ins Blasenlumen typischerweise im Bereich der vesikouterinen Umschlagsfalte (Abb. 1).

Die fortschreitende Verbesserung der Ultraschallqualität ermöglicht auch die TVS-Darstellung der Ureteren bis auf Höhe 2-3 cm cranial der Uterinakreuzung (5). Somit kann eine Stenose mit Hydroureterbildung auch transvaginalsonografisch dargestellt werden (Abb. 2). Eine rezente Studie belegt, daß eine sichtbare Hydroureterbildung (cut-off 7mm Ureterverbreiterung) in bis zu 7% eines Risikokollektivs vaginalsonografisch nachgewiesen werden kann, wobei im Frühstadium der Ureterstenose die Hydronephrose noch nicht zwingend sichtbar ist



**Abb. 1:** Blasenendometriose in der Transvaginalsonografie, Sagittalschnitt: \*Endometrioseknoten in der Blasenwand.



**Abb. 2:** TIE des rechten Ureters in der Transvaginalsonografie, Querschnitt: \*\*Hydroureterbildung, \*Stenose des Ureters, ++TIE des Septum rectovaginale bis zur rechten Beckenwand.

(etwa 50% der Fälle) (6). Im Falle einer sonografisch diagnostizierten Hydronephrose kann die Diagnostik durch ein MRT des kleinen Beckens sowie der ableitenden Harnwege (MRT-Urografie) erweitert werden. Ein Vorteil der MRT ist die Visualisierung des gesamten Ureterverlaufs (MRU) und somit exakte Aus-

kunft über die Lokalisation, Ausmaß und Länge der Ureterobstruktion.

Die Zystoskopie ist zum Ausschluß maligner Blasentumoren (speziell bei konservativem Vorgehen), als auch zur Darstellung der Ureterenostien und deren Abstand zur Endometrioselesion sinnvoll. Eine

unauffällige Zystoskopie schließt jedoch eine Blasen-TIE nicht zwingend aus, da diese durch ihr extrinsisches Wachstum die Mucosa oft ausspart. Im Falle einer Hydronephrose empfiehlt sich die Beurteilung der Nierenfunktion durch ein Isotopennephrogramm. Bei Verlust der Nierenfunktion ist eine operative Korrektur einer Ureterobstruktion wenig sinnvoll und kann bei entsprechender Indikation durch eine Nephrektomie ersetzt werden.

**Eine asymptomatische oder medikamentös gut beherrschbare Blasen-TIE ohne Hydronephrose stellt daher keine zwingende OP-Indikation dar.**

## Operative Therapie der UTE

Prinzipiell gilt für alle Formen der TIE, dass asymptomatische Patientinnen oder Patientinnen mit gutem Ansprechen auf eine medikamentöse/hormonelle Therapie keiner operativen Behandlung bedürfen sofern keine Ureterobstruktion bzw. Hydronephrose vorliegt. Eine asymptomatische oder medikamentös gut beherrschbare Blasen-TIE ohne Hydronephrose stellt daher keine zwingende OP-Indikation dar. In diesen Fällen sollte jedoch eine regelmäßige Kontrolle mittels Nierensonografie in 6-monatigen Abständen erfolgen um eine beginnende Ureterobstruktion frühzeitig zu erkennen. Die Indikation zur operativen Therapie sollte bei therapieresistenten Beschwerden und/oder funktionell relevanter Ureterobstruktion mit bestehender Hydronephrose und Gefahr einer Nierenparenchymschädigung gestellt werden. Ziele der chirurgischen Therapie sind die Entfernung der TIE, die Korrektur der Ureterobstruktion, Erhalt der Nierenfunktion, Vermeidung eines Rezidivs, Verbesserung der

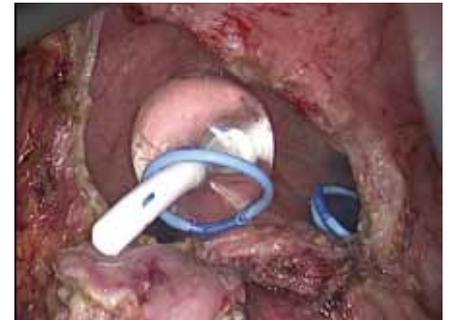
Schmerzsymptome und Optimierung der Fertilität. Es wird diesbezüglich auf die S2k und ESHRE Leitlinie verwiesen.

## Blasen-TIE:

Die partielle Cystektomie (PC) mit kompletter Resektion der TIE stellt den Goldstandard in der chirurgischen Therapie der Blasenendometriose dar (Abb. 3). Sie zeigt gute Ergebnisse in Bezug auf Verbesserung der

Schmerzsymptome bei niedriger Komplikations- und Rezidivrate. Unserer Meinung und im Einklang mit Ergebnissen diverser Metaanalysen ist die partielle Cystektomie anderen Methoden wie dem oberflächlichen Abtragen („Shaving“), der transurethralen Resektion (TUR) oder der reinen Ablation von Endometrioseherden überlegen (1). Idealerweise sollte der Eingriff minimal-invasiv durchgeführt und die Blasenwand ein- oder zweischichtig mit resorbierbarem Nahtmaterial versorgt werden. Die Autoren bevorzugen eine intraoperative Zystoskopie und Schienung der Ureteren zu Beginn der Operation, besonders bei Endometrioseläsionen welche knapp an das Trigonum vesicae heranreichen. Das Belassen eines Dauerkatheters für 5-7 Tage mit konsekutiver Zystografie als Dichtheitsprobe ist empfehlenswert. Die bis dato publizierten Arbeiten zeigen Rezidivraten von 0%-16% bei der PC, während die TUR Rezidive in 33% bis 100% aufweist (1). Eine signifikante Besserung der Beschwerden kann in 85%-100% bei der PC, jedoch deutlich seltener bei der TUR erwartet werden. In einer von den Autoren publizierten Serie

von 30 PC konnten bis dato ebenso keine Komplikationen oder Rezidive sowie eine signifikante Besserung der TIE-assoziierten Symptome beobachtet werden (4).



**Abb. 3:** Laparoskopische Blasenenteilresektion: Eröffnung der Blase, Resektion der Blasenendometriose, Katheter in situ, liegende Ureterschiene.



**Abb. 4:** Ureterolyse: sanduhrförmiger linker Ureter (\*) nach Ureterolyse bei TIE des Lig.sacrouterinum mit extrinsischer Ureterinfiltration (\*\*).

## Ureter-TIE:

Im wesentlichen stehen 3 Möglichkeiten der operativen Therapie zur Verfügung (3). Die Art der Operation hängt vom Ausmaß und der Lokalisation der Obstruktion sowie der Erfahrung des Operateurs ab.

### a) Ureterolyse bzw. Ureterdissektion (ureterolysis and decompression, ULD):

Dekompression des Ureters durch komplette Resektion des umliegenden stenosierenden Gewebes (Abb. 4). Es stellt die Therapie der 1. Wahl im Falle einer limitierten

extrinsischen Läsion bei nicht-obstruktiver als auch obstruktiver Ureterbeteiligung dar und wird in etwa 80-86% der Fälle als ausreichend erachtet (3).

## **b) Uretersegmentresektion (USR):**

Variante im Falle einer obstruktiven, intrinsischen Läsion, bei der eine ureterale End-zu-End Anastomose (Ureterostomie) spannungsfrei möglich ist.

## **c) Ureterneuimplantation**

### **(Ureterneocystostomie, UNC):**

Standardvariante bei ausgedehnter obstruktiver und intrinsischer Ureterinfiltration sowie tiefem, blasennahem Sitz der Läsion oder bei Re-Stenose oder Leakage nach primärer Ureterolyse oder Segmentresektion.

Kritiker eines Ureter-erhaltenden Vorgehens äußern oft Bedenken in Bezug auf erhöhte Rezidiv- bzw. Re-Stenoseraten nach konservativer ULD oder USR. Eine retrospektive Analyse von 668 Patientinnen mit Ureter-TIE und erfolgter ULD (579 Patientinnen) oder USR (89 Patientinnen) zeigt jedoch mit 3,9% eine

relativ niedrige Rate an notwendigen Zweitoperationen nach ULD mit einer Komplikationsrate von 3,2% (3). Somit wurde die ULD in über 80% als ausreichend erachtet und kann daher als effektive Alternative zur UNC angesehen werden. In einer von den Autoren behandelten Serie von 23 Patientinnen mit obstruktiver Ureter-TIE wurden 14 ULD (61%), 6 USR (26%) und 3 UNC (13%) durchgeführt. Bei 1/14 ULD (7%) kam es postoperativ zu einer Re-Stenose, bei 1/6 USR (16%) zu einer Leakage mit konsekutiver UNC. Die Konversionsrate lag bei 4% (4).

Sofern die entsprechende Erfahrung des interdisziplinären OP Teams gegeben ist sollte dem minimal-invasiven Zugangsweg gegenüber der Laparotomie Vorzug gegeben werden. 2 rezente Reviews sprechen sich ebenfalls für den laparoskopischen Zugangsweg in der Behandlung der UTE aus und berichten niedrige Komplikations-, und Konversionsraten (3,7).

## **Zusammenfassung**

Bei jeder Patientin mit TIE sollte an eine Mitbeteiligung des Harn-

trakts gedacht und eine möglicherweise bestehende Hydronephrose sonografisch ausgeschlossen werden. Die Transvaginalsonografie ist ein allgemein verfügbares und einfaches Instrument zur Diagnostik der UTE. Die partielle Cystektomie stellt den operativen Therapiestandard der Blasenendometriose dar. Bei Beteiligung des Harnleiters ist meist ein organerhaltendes Vorgehen im Sinne einer Ureterolyse oder in seltenen Fällen eine Segmentresektion mit Anastomose möglich. Beide Techniken zeigen hohe Effektivität bei niedrigen Komplikations- und Rezidivraten und sind daher valide Alternativen zur Ureter-Neuimplantation. Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie der UTE sind eine präzise präoperative Diagnostik sowie ein interdisziplinäres Vorgehen.

### **ANSCHRIFT DER VERFASSER:**

OÄ Dr. Ursula Sevelda  
Univ. Doz. Dr. Gernot Hudelist, MSc  
Abteilung für Gynäkologie  
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Wien  
1020 Wien, Johannes von Gott-Platz 1  
e-mail: ursula.sevelda@bbwien.at,  
gernot\_hudelist@yahoo.de

### **LITERATUR:**

**1** Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Candiani M, Somigliana E, Viganò P, Vercellini P. Bladder Endometriosis: A Systematic Review of Pathogenesis, Diagnosis, Treatment, Impact on Fertility, and Risk of Malignant Transformation. *Eur Urol* 2017;71(5):790-807.

**2** Knabben L, Imboden S, Fellmann B, Nirsjanakis K, Kuhn A, Mueller MD. Urinary tract endometriosis in patients with deep infiltrating endometriosis: prevalence, symptoms, management, and proposal for a new clinical classification. *Fertil Steril* 2015;103(1):147-52.

**3** Cavaco-Gomes J, Martinho M, Gilabert-Aguilar J, Gilabert-Estelles J. Laparoscopic management of ureteral endometriosis: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;210:94-101.

**4** Hudelist G, Tammaa, A., Aas-Eng, K., Kirchner, L., Fritzer, N., Nemeth, Z., Lamche, M. Outcome of sonography-based minimally invasive surgery for deep infiltrating endometriosis of the ureter and urinary bladder - a retrospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97(3):277-284.

**5** Pateman K, Holland TK, Knez J, Derdelis G, Cutner A, Saridogan E, et al. Should a detailed ultrasound examination of the complete urinary tract be routinely performed in women with suspected pelvic endometriosis? *Hum Reprod* 2015;30(12):2802-7.

**6** Carfagna P, De Cicco Nardone C, De Cicco Nardone A, Testa AC, Scambia G, Marana R, et al. The Role of Transvaginal Ultrasound in the Evaluation of Ureteral Involvement in Deep Endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017.

**7** Maccagnano C, Pellucchi F, Rocchini L, Ghezzi M, Scattoni V et al. Ureteral Endometriosis: Proposal for a Diagnostic and Therapeutic Algorithm with a Review of the Literature. *Urol Int* 2013;91(1):1-9

## KONGRESSBERICHT: ADENOMYOSIS - WCE (SEF SESSION)

### Pathogenese der Adenomyosis uteri (AM) – neue Konzepte S. Mechsner

#### Abstrakt:

Adenomyose (AM) beschreibt das Vorkommen von endometrialen Zellen im Myometrium. Es kann als diffuse Form, die entweder oberflächlich oder auch tief infiltrierend ist, beobachtet werden. Es gibt aber auch lokale Formen, die meist im zervikalen Bereich auch auf Nachbarorgane wie Blase oder Darm übergehen können. In den letzten Jahrzehnten wurde die reale Prävalenz der Adenomyose stark unterschätzt. Die zunehmend bessere Qualität der Ultraschallgeräte mit einer sehr viel besseren Auflösung und auch die Möglichkeit der MRT's erlaubt heutzutage aber eine gute Diagnose der Adenomyosis uteri durch Bildgebung und zeigt eine deutlich höhere Prävalenz der AM in Patientinnen mit Endometriose als früher angenommen. Besonders infertile Endometriosepatientinnen zeigen eine Prävalenz von 80-91%.

Diese hohe Prävalenz scheint ein möglicher Indikator für eine Beteiligung der AM an der Pathogenese der AM und Endometriose-assoziierte Infertilität zu sein. Neue Daten weisen zudem auf einen möglichen AM-bedingten Einfluss hinsichtlich einer erhöhten Fehlgeburtssrate

hin. Typischen Symptome sind eine schwere Dysmenorrhoe, Hypermenorrhoe, Unterbauchschmerzen und Dyspareunie.

Die Pathogenese der AM ist bislang ungeklärt. Es gibt die Theorie der Peristaltik-abhängigen Induktion einer mikroskopischen Gewebsschädigung im Bereich der endometrialen Junctionalzone (EMJZ), welche letztlich zur Translokation von Zellen aus der basalen Schicht ins

Myometrium mit der Entwicklung von adenomyotischen Läsionen führt. Im Rahmen der Gewebsschädigung werden Reparaturmechanismen in Gang gesetzt, die letztlich zu einer lokalen Östrogensynthese mit Stimulation der Angiogenese und Zellproliferation sowie lokalen Oxytocin (OT)-Synthese führt. Lokales OT aktiviert OT-Rezeptoren der myometrialen glatten Muskelzellen und fördert die Hyper- und Dysperistalsis, wodurch die Gewebeschädigung wiederum weiter voranschreitet (Circulus Vitiosus). Mikroskopische- und Ultrastrukturanalysen unterstützen diese Theo-

rie. Zudem konnte eine stammzellartige Zelle, die möglicherweise an der Pathogenese beteiligt ist, identifiziert werden.

Die adenomyose-assoziierten myometrialen Zellen zeigen eine OT-Rezeptor Überexpression sowie eine Veränderung der strukturellen Architektur. Beides scheint ein wichtiger Faktor im pathophysiologischen Geschehen der gestörten Kontraktionsabläufe zu sein. Hyperperistaltik führt zu reduzierten Blutfluss mit ischämische Schmerzen. Interessanterweise scheinen auch Veränderungen der myometrialen Innervation an Veränderungen der Kontraktionsabläufe beteiligt zu sein und stellen einen weiteren Faktor der dysfunktionelle Veränderung bei AM dar.

In den letzten Jahrzehnten wurde die reale Prävalenz der Adenomyose stark unterschätzt.

Die zunehmend bessere Qualität der Ultraschallgeräte und die Möglichkeit von MRT's erlauben nun eine bessere Diagnose von morphologischen uterinen Veränderungen.

#### Hintergrund:

Adenomyose (AM) scheint fest mit einer Endometriose assoziiert zu sein. Über die Jahre wurde die reale Prävalenz der AM stark unterschätzt. Die zunehmend bessere Qualität der Ultraschallgeräte und die Möglichkeit von MRT's erlauben nun eine bessere Diagnose von morphologischen uterinen Veränderungen und demonstrieren eine

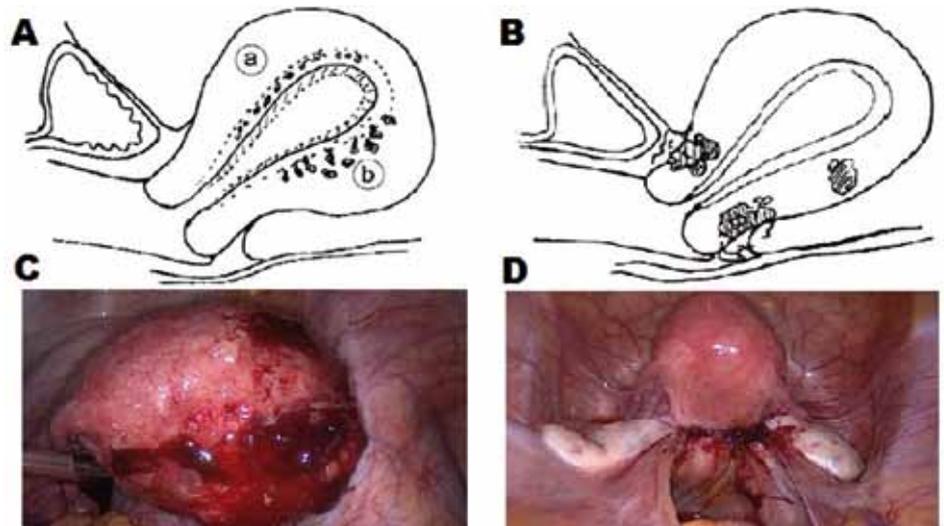
hohe Prävalenz der AM bei Endometriosepatientinnen vor allem mit Infertilität [1]. Die Prävalenz wird daher auf 80-91 % der Endometriosepatientinnen geschätzt.

Diese hohe Prävalenz macht deutlich, dass AM eine große Rolle bei einer Reihe von Endometriose-assoziierten Symptomen wie Dysmenorrhoe und Hypermenorrhoe zu spielen scheint [2]. Neue Daten weisen zudem darauf hin, dass eine AM auch Einfluss auf die Pathogenese der AM und Endometriose-assoziierten Infertilität nimmt, bzw. auch mit ursächlich für ein erhöhtes Abortrisiko sein kann. AM ist von großer medizinischer Bedeutung, die bislang unterschätzt wird.

AM beschreibt das Vorkommen von endometrialen Zellen im Myometrium. Sie kann als diffuse Form vorliegen, die sich durch die Verdickung der Junctionalzone (JZ) charakterisiert, diese kann oberflächlich oder diffus auftreten. Bei der diffusen Form kommt es zur asymmetrischen oder wenn beide Seitenwände betroffen sind, auch zur beidseitigen Verdickung der uterinen Wände. Es gibt aber auch lokale Formen, die meist im zervikalen Bereich lokalisiert sind, von dort aber auch auf Nachbarorgane wie Blase oder Darm übergehen können [3] (Fig. 1).

Die sehr guten sonomorphologischen Beschreibungen, die systematisch in Übersichtsarbeiten aufgearbeitet werden, sind sehr hilfreich die vielfältigen uterinen Veränderungen, die mit der AM ein-

All die sonomorphologischen Veränderungen brauchen Zeit sich zu entwickeln und der Beginn der Veränderungen ist nicht definiert.



**Fig.1:** modified from Keckstein 2001

**A:** diffuse forms of adenomyosis uteri: a) superficial and b) deep

**B:** focal forms with bladder or bowel affection

**C:** clinical presentation of deep infiltration diffuse Adenomyosis

**D:** clinical presentation of fokal retrocervical adenomyosis with bowel infiltration

hergehen zu verstehen und führen mehr und mehr zur Akzeptanz, AM auch als klinisches Problem wahr zu nehmen [4]. Dies ist eine wichtige Entwicklung. Die sonomorphologisch sichtbaren Veränderungen zeigen bereits eine Organschädigung. Leider gibt es bisher keine Möglichkeit bereits frühe Veränderungen als AM-typisch zu definieren, bevor eine irreversible Organschädigung eingetreten ist. AM ist noch ein unverstandenes Problem und der brillante Übersichtsartikel von Yen [5] fasst am Ende passend zusammen: "The mechanisms and pathogenesis of AM and its clinical impacts are still far from being understood. Consequently, it is difficult to diagnose AM at an early stage."

Das ist ein wichtiger Punkt auf den sich die weitere Forschung fokussieren muss. All die sonomorpho-

logische Veränderungen brauchen Zeit sich zu entwickeln und der Beginn der Veränderungen ist nicht definiert. Möglicherweise ist AM an eine primäre Dysmenorrhoe gekoppelt, über die anamnestisch 90% der Endometriosepatientinnen berichten. Es gibt auch durchaus Berichte über AM bereits bei Jugendlichen mit schwerer Dysmenorrhoe [6] [7] [8] [9]. Die Dysmenorrhoe ist mit einem pathologischen uterinen Kontraktionsmuster gekoppelt und dies bedingt möglicherweise den Beginn der Gewebsschädigung mit fortschreitenden Veränderungen. Daher ist AM in frühen Stadien nicht sichtbar, aber durchaus vorliegend. Hier müssen weitere Entwicklungen abgewartet werden bis Marker oder weitere Verbesserung der Ultraschallgeräte zur Verfügung stehen. Um das mögliche Vorliegen einer frühen AM zu untersuchen wurden 38 junge Frauen mit schwere Dysmenorrhoe auf das Vorliegen von frühen sonomorphologischen Zeichen einer AM wie inhomogener Uterus, Seitenwandasymmetrie und

Halophenomen hin untersucht und in 91 % der Fälle auch nachgewiesen. (unpublizierte Daten, Abesadze et al., in prep). Daher sollte sich unser Augenmerk vor allem auch auf junge Frauen richten, die mit schwerer Dysmenorrhoe auffällig sind.

## **Pathogenese – Veränderungen der Junktionalzone (JZ):**

So lange keine Erklärungen der Pathogenesemechanismen vorliegen, wird es auch keine neuen innovativen Therapien geben. Die derzeitige führende Entstehungshypothese ist das tissue injury and repair (TIUR) - Konzept, das von G. Leyendecker postuliert wurde. Es basiert auf der Annahme, dass die Uteri von Patientinnen mit AM eine Hyperperistaltik aufweisen [10], die ursprünglich zu einer Peristaltik-abhängigen Mikrotraumatisierung des Gewebes in der endometrialen JZ geführt hat. Die Gewebsschädigung stimuliert Reparationsprozesse wodurch lokal Östrogen gebildet wird, welches sowohl Angiogenese, Proliferation und lokale Oxytocinbildung stimuliert. Oxytocin wirkt an den myometralen Muskelzelle kontraktionsfördernd. Letztlich aktiviert die Kontraktion wieder die Gewebsschädigung und es pendelt sich ein Circulus vitosus mit zunehmender Traumatisierung ein. Als Konsequenz kann es zur Translokation von basalen Zellfragmenten kommen, die dann in die Tiefe wachsend ins Myometrium eindringen und sich dort zu Läsionen ausbilden [11].

In Übereinstimmung mit diesem Konzept konnten in mikrosko-

pischen Untersuchungen gezeigt werden, dass die Übergangszone (Endometrium/Myometrium) bei Frauen mit AM stark zerklüftet ist [12,13]. Zudem sind die basalen endometrialen Stromazellen smooth muscle Aktin positiv, was ein Hinweis auf eine Fibroblasten zu Myofibroblasten Transformation (FMT) darstellt [14]. Myofibroblasten sezernieren Collegen 1 und sind somit ein wichtiger Faktor für eine Fibrose [14-16]. Neue Daten zeigen zudem,

**So lange keine Erklärungen der Pathogenesemechanismen vorliegen, wird es auch keine neuen innovativen Therapien geben.**

dass auch eine Thrombozytenaggregation an der Induktion der EMT und FMT-Vorgänge involviert ist [15].

Eine Ultrastrukturanalyse der JZ von Frauen mit AM zeigten umfangreiche Veränderungen,

die durchaus zur vermuteten kontraktionsbedingten Gewebstraumatisierung passten [14]. Auch die veränderte Anordnung der myometrialen Zellen, die in nicht-AM Uteri parallel zueinander ausgerichtet sind und in Uteri von Patientinnen mit AM diffus und ungeordnet vorliegend, unterstützt die Annahme der Umbauprozesse in der JZ. Neben diesen morphologischen Veränderungen konnte auch eine Zellpopulation beschrieben werden, die sich zwischen den Epithelzellen fand. Hier lagen vereinzelt Desmosomenfreie Zellen, zum Teil ohne Zell-Zell-Kontakt vor. Der hohe Anteil an Mitochondrien ließ den Rückschluss zu, dass es sich um eine hoch aktive

**Eine Ultrastrukturanalyse der JZ von Frauen mit AM zeigten umfangreiche Veränderungen, die durchaus zur vermuteten kontraktionsbedingten Gewebstraumatisierung passten.**

Zellpopulation handelt, weshalb die Zellen auch sehr hell erschienen und somit als Pale Zelle bezeichnet wurden. Es besteht die Annahme, dass es sich um Stammzell-artige Zellen handeln könnte. Bei wenigen Patientinnen zeigte sich eine komplette Ablösung der Zellen von den Nachbarzellen mit Bildung von Pseudopoden, die die Basalmembran durchwanderten und somit ihre Nische verließen. Dieses Phänomen konnte nur in Uteri mit nachgewiesener AM gefunden werden. Daher besteht die Annahme das diese Zellen an der Pathogenese von AM und EM beteiligt sein könnten (Fig.2). Wahrscheinlich gibt es einige bislang unbekannte Faktoren (möglicherweise mechanischer Stress), die zu einer Aktivierung dieser Zellen führen und diese veranlasst ihre Nische zu verlassen. Translozierte stammzellartige Zellen haben das Potential sich zu AM und EM Läsionen zu entwickeln [14].

## **Adenomyoseläsionen:**

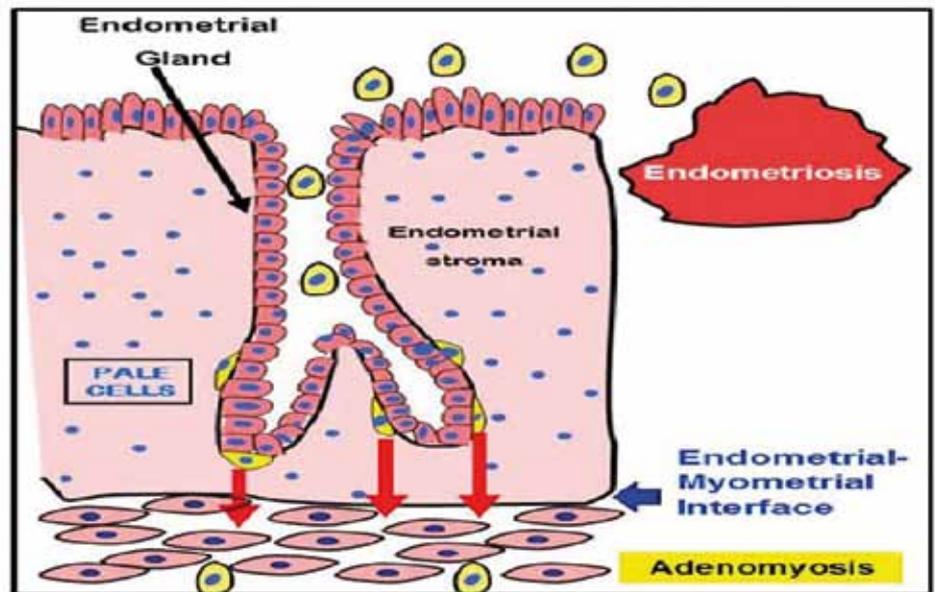
Die Adenomyoseläsionen, die im Myometrium liegen weisen ebenfalls eine Reihe

morphologischer Auffälligkeiten auf. Es handelt sich hierbei nicht nur um endometriale Inseln (Epithel- und Stromazellen). Diese Inseln werden von glatter Muskulatur umgeben, die bereits interstromal lokalisiert sind und dann in ein dicht gepacktes Myometrium übergehen, die intrastromalen Zellen sind bereits smooth muscle Aktin positiv, was auch hier auf eine FMT hinweist. Unter der Vorstellung, dass hier eine Muskelmetaplasie statt-

findet, verändert sich die Architektur. Das sonst locker von Bindegewebe durchzogene Myometrium, ist dicht gepackt. Diese myometrialen Zellen zeigen eine moderate bis starke Oxytocin- und Vasopressin (OT/VP)-Rezeptorexpression. Die adenomyotischen Stroma- und Epithelzellen sind OTR/VPR negativ bis auf die Ausnahme der interstromal gelagerten smooth muscle Actin positiven Zellen, die in das umgebende Myometrium übergehen. Das OTR und VPR System sind wichtige uterotone Peptidsysteme, die an der Koordination uteriner Kontraktionsabläufe involviert sind und es scheint wahrscheinlich, dass diese gestörte Architektur, die durch die kompakte Lagerung der Zelle zustande kommt auch die Kontraktionsabläufe stört.

## Pathogenese Hyperperistaltik und Dysmenorrhoe

Myometriale Hyperaktivität mit reduziertem Blutfluss scheinen gut etablierte Pathogenesemechanismen zu sein, die der Dysmenorrhoe zugrunde liegen [17]. Oxytocin, Vasopressin und Prostaglandin (PG) F2a führen zur myometrialen Kontraktionen, während die Peptide wie Vasopressin, Endothelin, Noradrenaline und Endoperoxid zur Vasokonstriktion führen. Dennoch muss der Zusammenhang zwischen AM und Dysmenorrhoe weiter untersucht werden. Hierzu ist in der Literatur wenig bekannt. Gestörte Kontraktionsabläufe mit Dys- und Hyperperistaltik bei AM scheinen allerdings gut belegt [18-20]. Die physiologische Rolle des OTR und VPR im nicht-graviden Uterus ist dagegen noch nicht verstanden. Es scheint aber nahe liegend dass beide Rezeptorsysteme



**Fig. 2:** Ibrahim et al., 2015  
Concept of adenomyosis and endometriosis pathogenesis.

an der Regulation der uterinen Kontraktionsabläufe involviert sind. Die strukturellen Veränderungen scheinen nicht nur zu einer Hyper- und Dysperistalsis zu führen, sondern möglicherweise auch mit einer insuffizienten Kontraktion mit Hypermenorrhoe einherzugehen.

## Veränderungen der uterinen Innervation

Eine zentrale Fragestellung der letzten Jahre war, in wie weit Veränderungen der uterinen Innervation Einfluss auf die Pathogenese der AM und der EM haben kann. Eine systematische Analyse der uterinen Innervation wurde daher an Vollwandschnitten durchgeführt. Dabei wurden verschiedenen Pan-Nervenmarker eingesetzt mit denen Nervenfasern detektiert wurden. Die Nervenfaserdichte wurde je anatomischer Schicht: Funktionalis, Basalis, JZ, Myometrium und Adenomyselektion analysiert. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Anzahl der Nervenfasern in AM oder nicht

AM-Uteri. Das Myometrium ist reich innerviert, in der JZ sinkt die Anzahl der Nervenfasern, ist in der Basalis nur noch spärlich und die Funktionalis ist quasi nicht mehr innerviert. Die Adenomyselektionen selbst sind ebenfalls nur spärlich innerviert [21].

Eine Charakterisierung der Nervenfasern hinsichtlich ihrer unterschiedlichen Qualitäten, sensibel und sympathische Nervenfasern, zeigte dann aber doch einen interessanten Unterschied. So waren sie sympathischen Nervenfasern in Uteri von AM-Patientinnen im Vergleich zur nicht-AM Uteri signifikant reduziert [21]. Dies ist ein interessanter Aspekt, denn eine Hormonabhängiges remodelling der sympathischen Nervenfasern ist physiologisch bekannt [22] [23]. So konnte in einem Rattenmodell mit zunehmendem Östrogenspiegel eine Reduktion der uteriner sympathischen Nervenfasern nachgewiesen werden. Auch am graviden Uterus nimmt die Anzahl der sympathischen Nervenfasern mit stei-

gendem Östrogenspiegel ab. Dies ist ein interessantes Phänomen. Möglicherweise führt die lokale Östrogenbiosynthese in AM-Uteri zu diesem Effekt. Die biologische Bedeutung ist dabei bislang aber ungeklärt, denkbar ist aber auch eine innervationsbedingte Dysfunktion der uterinen Kontraktionsabläufe über den ganzen Zyklus.

## Zusammenfassung:

Neuere Daten bestärken die Theorie der kontraktionsbedingten Gewebeschädigung mit Aktivierung der Reparationsmechanismen, die zu lokalen Veränderungen der JZ führen. Im Rahmen dieser Prozesse werden auch Fibroblasten aktiviert, die zu Myofibroblasten transdifferenzieren. Hohe Collagen I Expression dieser Zellen belegen eine fibrotische Reaktion. Eine Aktivierung von stammzellartigen Zellen (Pale Zellen) mit Migration und Umwandlung dieser Zellen in Endometriose oder Adenomyoseläsionen (mit Epithel- Stroma als auch Muskelzellen) ist denkbar.

Strukturelle Veränderungen der myometrialen Architektur scheinen eine wichtige Grundlage der Hyper- und Dysperistalsis zu sein. Sowohl das OT- als auch das VPR-System können hier involviert sein. Zudem ist eine Beeinflussung der myometrialen Dysfunktion durch ein gestörtes östrogenabhängiges Remodelling sympathischer Nervenfasern denkbar. Zusammengenommen scheint Adenomyosis uteri eine myometriale Dysfunktion zu bedingen.

## ANSCHRIFT DES VERFASSERS:

S. Mechsner  
Endometriosezentrum Charité,  
Klinik für Gynäkologie,  
Charité Universitätsmedizin,  
Berlin, Deutschland

## LITERATUR:

- 1 Kunz G, Beil D, Huppert P, Noe M, Kissler S, Leyendecker G: Adenomyosis in endometriosis-prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Human reproduction* 2005; 20: 2309-2316.
- 2 Parker JD, Leondires M, Sinaii N, Premkumar A, Nieman LK, Stratton P: Persistence of dysmenorrhea and nonmenstrual pain after optimal endometriosis surgery may indicate adenomyosis. *Fertility and sterility* 2006; 86: 711-715.
- 3 Keckstein J: Hysteroscopy and adenomyosis. *Contrib Gynecol Obstet* 2000;20:41-50.
- 4 Dueholm M: Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after in vitro fertilization and surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; 96: 715-726.
- 5 Yen CF, Huang SJ, Lee CL, Wang HS, Liao SK: Molecular characteristics of the endometrium in uterine adenomyosis and its biochemical microenvironment. *Reprod Sci* 2017; 24: 1346-1361.
- 6 Itam SP, 2nd, Ayensu-Coker L, Sanchez J, Zurawin RK, Dietrich JE: Adenomyosis in the adolescent population: A case report and review of the literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2009; 22: e146-147.
- 7 Ryan GL, Stolpen A, Van Voorhis BJ: An unusual cause of adolescent dysmenorrhea. *Obstetrics and gynecology* 2006; 108: 1017-1022.
- 8 Mansouri A, Ibrahim GM: Moving forward together: The lancet commission on global surgery report and its implications for neurosurgical procedures. *Br J Neurosurg* 2015; 29: 751-752.
- 9 Dietrich JE: An update on adenomyosis in the adolescent. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010; 22: 388-392.
- 10 Leyendecker G, Kunz G, Kissler S, Wildt L: Adenomyosis and reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20: 523-546.
- 11 Leyendecker G, Wildt L, Mall G: The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: Tissue injury and repair. *Archives of gynecology and obstetrics* 2009; 280: 529-538.
- 12 Mechsner S, Grum B, Gericke C, Lodenkemper C, Dudenhausen JW, Ebert AD: Possible roles of oxytocin receptor and vasopressin-1alpha receptor in the pathomechanism of dysperistalsis and dysmenorrhea in patients with adenomyosis uteri. *Fertility and sterility* 2010; 94: 2541-2546.
- 13 Mechsner S, Weichbrodt M, Riedlinger WF, Kaufmann AM, Schneider A, Kohler C: Immunohistochemical evaluation of endometriotic lesions and disseminated endometriosis-like cells in incidental lymph nodes of patients with endometriosis. *Fertility and sterility* 2010; 94: 457-463.
- 14 Ibrahim MG, Delarue E, Abesadze E, Haas M, Sehouli J, Chiantera V, Mechsner S: Abdominal wall endometriosis: Myofibroblasts as a possible evidence of metaplasia: A case report. *Gynecol Obstet Invest* 2017; 82: 96-101.
- 15 Liu L, Liu L, Yao HH, Zhu ZQ, Ning ZL, Huang Q: Stromal myofibroblasts are associated with poor prognosis in solid cancers: A meta-analysis of published studies. *PLoS One* 2016; 11: e0159947.
- 16 Shen C, Jiang L, Shao H, You C, Zhang G, Ding S, Bian T, Han C, Meng Q: Targeted killing of myofibroblasts by biosurfactant di-rhamnolipid suggests a therapy against scar formation. *Sci Rep* 2016; 6: 37553.
- 17 Akerlund M, Andersson KE, Ingemarsson I: Effects of terbutaline on myometrial activity, uterine blood flow, and lower abdominal pain in women with primary dysmenorrhoea. *British journal of obstetrics and gynaecology* 1976; 83: 673-678.
- 18 Leyendecker G, Kunz G, Wildt L, Beil D, Deininger H: Uterine hyperperistalsis and dysperistalsis as dysfunctions of the mechanism of rapid sperm transport in patients with endometriosis and infertility. *Human reproduction* 1996; 11: 1542-1551.
- 19 Kunz G, Beil D, Deininger H, Einspanier A, Mall G, Leyendecker G: The uterine peristaltic pump. Normal and impeded sperm transport within the female genital tract. *Adv Exp Med Biol* 1997; 424: 267-277.
- 20 Bulletti C, De Ziegler D, Polli V, Del Ferro E, Palini S, Flamigni C: Characteristics of uterine contractility during menses in women with mild to moderate endometriosis. *Fertility and sterility* 2002; 77: 1156-1161.
- 21 Barcena de Arellano ML, Arnold J, Lang H, Vercellino GF, Chiantera V, Schneider A, Mechsner S: Evidence of neurotrophic events due to peritoneal endometriotic lesions. *Cytokine* 2013; 62: 253-261.
- 22 Zoubina EV, Mize AL, Alper RH, Smith PG: Acute and chronic estrogen supplementation decreases uterine sympathetic innervation in ovariectomized adult virgin rats. *Histology and histopathology* 2001; 16: 989-996.
- 23 Zoubina EV, Fan Q, Smith PG: Variations in uterine innervation during the estrous cycle in rat. *J Comp Neurol* 1998; 397: 561-571.

## Regulation der Zellfunktionen in Adenomyose und Endometriose durch miRNAs

N. Rohloff, M. Götte, L. Kiesel

Micro-RNAs (miRNAs) spielen eine wichtige Rolle bei benignen und malignen Erkrankungen durch post-transkriptionelle Regulation verschiedener Proteine. Diverse miRNA-Dysregulationen wurden bei Endometriose und Adenomyose nachgewiesen. Aufgrund ihrer Funktion und technischen Eigenschaften sind miRNAs vielversprechende Biomarker und therapeutische Ziele bei Endometriose und Adenomyose.

In Endometriose führen verringerte Level von miRNA-145, miRNA-200b und miRNA-142-3p zu verstärkter Proliferation, Invasion und Steigerung der Stammzeleigenschaften der Zellen in Endometriosegewebe durch die Regulierung von mehreren Signalwegen und Zellfunktionen. Beeinflusst werden NFκB-Signalwege, der Zytoskelettaufbau, zelluläre Adhäsionen und Stammzellfaktoren.

Bei Adenomyose ist miR-10b das bestuntersuchte Molekül. Fehlregulation verschiedener weiterer Gene und miRNAs wurden nachgewiesen, aber detaillierte Studien der regulierten Signalwege stehen noch aus.

### 1. Micro-RNAs in Endometriose

MicroRNAs (mi-RNAs) sind nicht-kodierende RNA-Moleküle. Als kleine Einzelstrang-RNA-Moleküle binden sie an mRNA, um die Pro-

teinexpression durch Genregulation (Gen-Silencing) auf post-transkriptioneller Ebene zu inhibieren. Die mRNA wird abgebaut oder die Translation inhibiert (1).

**Diverse miRNA-Dysregulationen wurden bei Endometriose und Adenomyose nachgewiesen.**

Verschiedene Studien zeigen die Auswirkungen von miRNAs auf jeden Aspekt der Invasion, Lebensfähigkeit und Proliferation der Endometriosezellen. Sie beeinflussen

Entzündung, Apoptose, Zellzyklus, Angiogenese und vieles mehr. MiRNAs werden auch als potenzielle Biomarker bei Endometriose und Adenomyose untersucht.

### a. MiRNAs als Serummarker der Endometriose - aktuelle Schlussfolgerungen

Aufgrund ihrer Funktion und technischen Eigenschaften sind miRNAs potentiell vielversprechende Biomarker für die Diagnostik der Endometriose. Für große und zuverlässige Studien werden standardisierte Leitlinien, Probenarten und -methoden sowie Referenzgene benötigt. Für eine gute Belastbarkeit sollten diese Studien an einem großen und einheitlichen Patientenkollektiv durchgeführt werden. Alle im folgenden

beschriebenen miRNAs könnten Ziele solcher Studien sein, die die Endometriosedagnostik revolutionieren könnten.

### b. Wichtige miRNAs zur Regulation der Endometriose

MiR-145 wird üblicherweise in mesenchymalen Zellen (z. B. Fibroblasten und glatten Muskelzellen) exprimiert und hemmt die Expression von Zytoskelett-Elementen wie FASCIN-1, Tight-Junction- und Adhäsionsmolekül JAM-A sowie von Protease-Inhibitoren. Dies führt zu verminderter Proteolyse, Zellmobilität und Adhäsion. miR-145 reduziert auch Stammzellfaktoren wie SOX-2, MSI2 und OCT-4 und reduziert damit Proliferation und Motilität der Zellen. In Gewebe von Endometriosepatientinnen wurden geringere Mengen von miRNA-145 nachgewiesen, was auf eine erhöhte Proliferation und Invasion der Läsion zurückzuführen ist (2).

Da die drei Endometrioseentitäten (peritoneale Endometriose, tief infiltrierende Endometriose und Endometriome) eine unterschiedliche Zellzusammensetzung dieser Zelltypen aufweisen, sollten Unterschiede zwischen den Formen erwartet werden. Auch die miRNA-145-Spiegel der Entitäten unterscheiden sich

**Da die drei Endometrioseentitäten eine unterschiedliche Zellzusammensetzung dieser Zelltypen aufweisen, sollten Unterschiede zwischen den Formen erwartet werden.**

entsprechend ihrer Invasivität. In Studien kommt es zu miRNA-145 Dysregulation und Abnahme bei invasiven und aggressiven Läsionen (2) (3).

MiR-142-3p hemmt die Endometriose am ehesten durch verringerte Zellproliferation verstärkte Apoptose durch NFκB, ausgelöst durch IL-6 ST Repression. Durch die Regulation von WASL, Integrinen sowie Aktin und Vinculin bei Vorliegen einer Endometriose wird der Aufbau von Spikes und die fokale Adhäsionsbildung reduziert. Dies resultiert in verminderter Invasivität. miRNA-142-3p ist in Endometriosegewebe reduziert und löst wahrscheinlich eine verstärkte Invasion, eine Progression der Läsionen durch Zytoskelett Veränderungen und verstärkte Proliferation, immunologische Reaktionen, verstärkte Angiogenese und veränderte Östrogenspiegel aus (4).

MiR-200b reguliert die Invasion durch erhöhte E-Cadherin-Expression, ausgelöst durch verminderte ZEB-1- und ZEB2-Spiegel. Diese Veränderungen resultieren in verringerter Zellmobilität, verminderter Freisetzung aus der Zellschicht und letztendlich verminderter Invasion führt. In der Endometriose ist die miRNA 200b Expression reduziert. Dies führt zu Wachstumsinduktion der Läsionen, verstärkter Invasion und Krankheitsprogression (5).

Diese miRNAs und viele mehr können zukünftige Ziele für Therapien und Biomarkerforschung sein.

## 2. MiRNAs in Adenomyosis

Für Adenomyosis existieren nur wenige Studien und Daten zu miRNA-Veränderungen.

In großen Transkriptionsstudien und Microarray-Studien wurden mehrere dysregulierte miRNA-Expressionen in ektopem Endometrium bei Adenomyosepatientinnen gegenüber normalem Endometrium festgestellt (6) (7).

Die Expression von miRNA 10b ist in Endometriumgewebe bei Adenomyose im Vergleich zu normalem Gewebe am deutlichsten herunterreguliert und in ektopem Endometrium bei Adenomyose noch weniger exprimiert. Gleichzeitig sind Zellmigration und -invasion in eutopen sowie noch deutlicher in ektopem Endometrium bei Adenomyose im Vergleich zu normalem Endometrium erhöht.

Zusammengefasst sind Invasion und Zellmigration der Endometrium Zellen bei der Adenomyose erhöht,

möglicherweise aufgrund stark erniedrigter Spiegel von miR-10b. miR-10b reguliert die Apoptose und Proliferation und ist bekanntermaßen bei verschiedenen Krebsarten fehlreguliert (8).

Endometriumepithelzellen sind ebenfalls Ziele der miRNA-Regulation. Der bekannte Indikator für Invasivität oder Schweregrad ZEB1 wird durch miRNAs reguliert. Bei Adenomyose zeigt sich eine Veränderung der ZEB1 Spiegel im Gewebe. Dies weist auf miRNA-Dysregulation hin. Sowohl bei tief infiltrierender Endometriose als auch bei Adenomyosis wurde ZEB1 exzessiv exprimiert. Im normalen Endometrium konnte keine Expression von ZEB1 nachgewiesen werden (9).

Wie bei der Endometriose scheinen auch IL6-ST-regulierte Wege beteiligt zu sein. Weitere Studien stehen hierzu aus.

Wie diese geringen Daten zeigen sind die Forschungsergebnisse bezüglich Pathophysiologie und Re-

Diese miRNAs und viele mehr können zukünftige Ziele für Therapien und Biomarkerforschung sein.

Verringert exprimierte miRNAs <sup>(6)</sup> (sign. Microarray und qRT-PCR)	Hochregulierte miRNAs <sup>(6)</sup> (sign. Microarray and qRT-PCR)	Verringert exprimierte miRNAs <sup>(7)</sup>
miR-10b	miR-143	miR-9-1
miR-371b-5p	miR-513a	miR-139
miR-92b-5p	miR-466	miR-149
miR-30c		miR-197
		miR-326
		miR-339

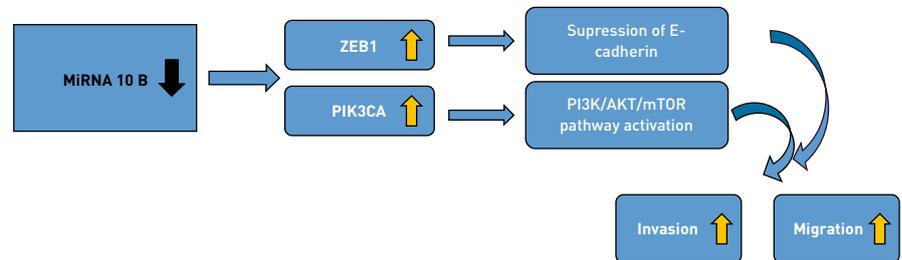
**Tabelle 1:** Dysregulation von miRNAs in Endometriosegewebe (6) (7).

gulation der Adenomyose im Allgemeinen und hinsichtlich der miRNA im Besonderen unzureichend. In Zukunft sollten die Ergebnisse über die Regulation der Endometriose bezüglich ihrer Relevanz für die Regulation der Adenomyose untersucht und validiert werden. Neben dieser Übertragung sollte auch adenomyosespezifische Faktoren und Signalwege untersucht werden.

### Relevanz für die Praxis:

- miRNAs können zukünftige Ziele für individualisierte Therapien sein
- miRNAs bieten Potential für Biomarker bei der Diagnose von Endometriose u. Adenomyose
- Adenomyose und Endometriose haben unterschiedliche pathophysiologische Eigenschaften und müssen separat beurteilt werden

## MiRNA 10 b in Adenomyosis



## Normal endometrial tissue



**Grafik 2: miR-10 b bei Endometriose nach Guo et al 2015 (5)**

- Für Endometriose und Adenomyose ist eine standardisierte Forschung erforderlich – viele mögliche Ansatzpunkte für neue Projekte

### ANSCHRIFT DER VERFASSER:

Universitätsklinikum Münster,  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,  
Albert-Schweitzer-Campus 1, 48149 Münster

### LITERATUR:

- 1 MacFarlane L-A, Murphy PR (2010) MicroRNA. Biogenesis, Function and Role in Cancer. *Curr Genomics* 11(7):537–561. doi:10.2174/138920210793175895
- 2 Adammek M, Greve B, Kässens N, Schneider C, Brüggemann K, Schüring AN, Starzinski-Powitz A, Kiesel L, Götte M (2013) MicroRNA miR-145 inhibits proliferation, invasiveness, and stem cell phenotype of an in vitro endometriosis model by targeting multiple cytoskeletal elements and pluripotency factors. *Fertility and Sterility* 99(5):1346–1355.e5. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.11.055
- 3 Saare M, Rekker K, Laisk-Podar T, Rahmioglu N, Zondervan K, Salumets A, Gotte M, Peters M (2017) Challenges in endometriosis miRNA studies - From tissue heterogeneity to disease specific miRNAs. *Biochim Biophys Acta* 1863(9):2282–2292. doi:10.1016/j.bbadis.2017.06.018

- 4 Kästingschäfer CS, Schäfer SD, Kiesel L, Götte M (2015) miR-142-3p is a novel regulator of cell viability and proinflammatory signalling in endometrial stroma cells. *Reproductive Biomedicine Online* 30(5):553–556. doi:10.1016/j.rbmo.2015.01.002
- 5 Eggers JC, Martino V, Reinbold R, Schafer SD, Kiesel L, Starzinski-Powitz A, Schüring AN, Kemper B, Greve B, Gotte M (2016) microRNA miR-200b affects proliferation, invasiveness and stemness of endometriotic cells by targeting ZEB1, ZEB2 and KLF4. *Reprod Biomed Online* 32(4):434–445. doi:10.1016/j.rbmo.2015.12.013
- 6 Guo Y, Lang X, Lu Z, Wang J, Li T, Liao Y, Jia C, Zhao W, Fang H (2015) MiR-10b Directly Targets ZEB1 and PIK3CA to Curb Adenomyotic Epithelial Cell Invasiveness via Upregulation of E-Cadherin and Inhibition of Akt Phosphorylation. *Cellular Physiology and Biochemistry* 35. doi:10.1159/000374022

- 7 Herndon CN, Aghajanova L, Balayan S, Erikson D, Barragan F, Goldfien G, Vo KC, Hawkins S, Giudice LC (2016) Global Transcriptome Abnormalities of the Eutopic Endometrium From Women With Adenomyosis. *Reproductive Sciences* 23(10):1289–1303. doi:10.1177/1933719116650758
- 8 Chen H, Fan Y, Xu W, Chen J, Xu C, Wei X, Di Fang, Feng Y (2016) miR-10b Inhibits Apoptosis and Promotes Proliferation and Invasion of Endometrial Cancer Cells via Targeting HOXB3. *Cancer Biother Radiopharm* 31(6):225–231. doi:10.1089/cbr.2016.1998
- 9 Furuya M, Masuda H, Hara K, Uchida H, Sato K, Sato S, Asada H, Maruyama T, Yoshimura Y, Katabuchi H, Tanaka M, Saya H (2017) ZEB1 expression is a potential indicator of invasive endometriosis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 96(9):1128–1135. doi:10.1111/aogs.13179

## Wie kann Adenomyose zuverlässig diagnostiziert werden? H. Krentel

Viele Patientinnen mit peritonealer oder tief-infiltrierender Endometriose haben auch eine uterine Endometriose. Häufig ist Adenomyose Teil einer komplexen genitalen und extragenitalen Erkrankung, kann aber auch isoliert auftreten. Exakte Daten zur altersspezifischen Inzidenz liegen leider nicht vor. Insbesondere in der Gruppe der jungen Frauen unter 30 Jahren dürfte die Bedeutung der Adenomyose jedoch unterschätzt werden. Das Vorhandensein einer zusätzlichen Adenomyose kann einen negativen Einfluss auf den Therapieerfolg der medikamentösen und operativen Behandlungsverfahren haben, sowohl hinsichtlich der Schmerzlinderung, als auch in bezug auf Kinderwunsch. Für die Erstellung eines individuellen Therapiekonzeptes der Endometriosepatientinnen, ist es im Rahmen prätherapeutischer Untersuchungen unter Berücksichtigung der Familienplanung also von Bedeutung eine vorhandene Adenomyose zu erkennen oder auszuschließen. Zwar ist die Diagnostik der Adenomyose schwierig, verschiedene Methoden wie transvaginaler 2D- und 3D-Ultraschall und die Magnetresonanztomographie weisen jedoch eine hohe Spezifität und Sensitivität auf und können in Kombination mit klinischen Parametern die richtige Diagnose sichern.

**Insbesondere in der Gruppe der jungen Frauen unter 30 Jahren dürfte die Bedeutung der Adenomyose jedoch unterschätzt werden.**

In vielen Fällen führen bereits die im Rahmen der ausführlichen Anamnese erhobenen klinischen Symptome Dysmenorrhoe, Blutungsstörung und Dyspareunie zur Verdachts- oder Differentialdiagnose Adenomyose. Insbesondere ein zentraler Unterbauchschmerz verstärkt den Verdacht auf eine uterine Ursache. Nur weniger als 5 % aller Patientinnen mit Adenomyose haben keine Symptome. Die Ausprägung der Symptomatik kann jedoch altersabhängig variieren und typische Zeichen der Erkrankung in der Bildgebung können möglicherweise weniger ausgeprägt sein oder gänzlich fehlen. Bleibt die Adenomyose so zunächst unentdeckt, sollte spätestens bei persistierender Dysmenorrhoe nach laparoskopischer Endometriosesanierung erneut an Adenomyose als Symptomursache gedacht und die Therapie entsprechend angepasst werden.

Die folgende klinische gynäkologische Untersuchung kann ebenfalls Hinweise auf das Vorliegen einer Adenomyose und die Komplexität der Endometrioseerkrankung geben. So kann die Schmerzintensität- und lokalisation genauer eingeschätzt und die uterine Mobilität und Grösse beschrieben werden.

Ebenso kann eine tief-infiltrierende Endometriose im Rahmen der bimanuellen und rektalen Palpation diagnostiziert werden. Dies ist von

Bedeutung, da in fast 50 % der Fälle einer tief-infiltrierenden Endometriose auch eine Adenomyose vorliegt.

Im nächsten Schritt kann die transvaginale Ultraschalluntersuchung die

klinischen Aspekte bestätigen und die Verdachtsdiagnose erhärten. In den vergangenen Jahren wurden in der Literatur verschiedene 2D und 3D Parameter in der transvaginalen Sonographiediagnostik der Adenomyose mit einer Sensitivität von 65 – 81 % und einer Spezifität von 65 – 100 % beschrieben. Als wesentliche Faktoren der zweidimensionalen Ultraschalluntersuchung des Uterus gelten die folgenden Zeichen: heterogenes Myometrium, asymmetrische Verdickung der uterinen Wand, insgesamt vergösserter Uterus, subendometriale Mikrozysten, hyperechogene Striae des Uterus, myometrane Zysten, das sogenannte Fragezeichenphänomen, eine verbreiterte Junctionalzone (JZ) und hyperechogene myometrane Areale. Laut Graziano et al sei die Diagnose der Adenomyose mit Hilfe dieser leicht zu erkennenden Zeichen durch jeden Gynäkologen möglich [1]. Ganz so einfach ist es zweifelsohne nicht. Verschiedene Autoren bewerten die Bedeutung der einzelnen Zeichen in ihren Arbeiten sehr

**In fast 50 % der Fälle einer tief-infiltrierenden Endometriose liegt auch eine Adenomyose vor.**

unterschiedlich. Es ist weiterhin unklar welche Zeichen in welcher Kombination eindeutig für eine Adenomyose sprechen. In einer Übersichtsarbeit beschrieb Dartmouth im Jahr 2014, das das Vorhandensein von myometranen Zysten, linearen Striae, heterogenem Myometrium und einer unscharfen JZ die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Adenomyose stark erhöhen, während die weithin bekannte uterine Asymmetrie keine Rolle spielte [2]. Im Jahr 2006 postuliert Dueholm, dass die Diagnose einer Adenomyose beim Vorliegen von drei oder mehr der genannten Zeichen sehr naheliegend sei [3]. Dakhly et al berichteten von einer Sensitivität von 84 % und einer Spezifität

von 60 % des 2D-Ultraschalls in der Diagnostik der Adenomyose bei 292 Patientinnen mit klinischem Verdacht auf Adenomyose. In Kombination mit einer gezielten myometrialen Biopsie konnte die Spezifität auf fast 90 % gesteigert werden [4]. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten Bazot und Di Donato in ihren Publikationen [5] [6]. Aktuelle Veröffentlichungen weisen darauf hin, dass die 3D-Ultraschalldiagnostik der zweidimensionalen Technik in der Diagnose der Adenomyose überlegen sein könnte. Insbesondere in der Beurteilung der JZ kann die 3D-Untersuchung eine exaktere Beschreibung liefern. Bereits 2011 konnten Exacoustos et al die gute diagnostische Zuverlässigkeit der dreidimensionalen Messung und Auswertung der JZ beschreiben [7]. Die spezifischsten Parameter waren  $JZ(max) > 8$  mm, myometrane Asymmetrie und

**Die Diagnose der Adenomyose kann mittels transvaginalem Ultraschall mit recht hoher Zuverlässigkeit gelingen.**

hypoechoogene Striae. Mit nur zwei der genannten Faktoren konnte eine Zuverlässigkeit von 90 % erreicht werden [8]. Zur Differenzierung von Adenomyose und Leiomyomen beschrieben Sharma et al als zusätzliche Methode die Dopplersonographie. Während Adenomyosen eine zentrale Vaskularisation aufweisen, zeigen Myome eine eher periphere Durchblutung [9]. Auch die Sonoelastographie stellt ein additional Verfahren dar, welches über die

Messung von Gewebeeigenschaften eine Aussage über deren Differenzierung zulässt [10]. Die Diagnose der Adenomyose kann also mittels transvaginalem Ultraschall mit recht hoher Zuverlässigkeit gelingen. Hierbei sind das zwei-

dimensionale Verfahren ggf. kombiniert mit der Dopplersonographie zunächst die Methoden der Wahl, da sie flächendeckend in den Praxen und Ambulanzen zur Verfügung stehen und Standardverfahren darstellen. Die Etablierung eines standardisierten 2D-Ultraschalls auf Grundlage der spezifischsten und sensitivsten Parameter in der Diagnose der Adenomyose wäre sicher wünschenswert, auch um falsch-positive Befunde zu vermeiden.

In einigen Fällen kann die Magnetresonanztomographie (MRT) als zusätzliche Untersuchungsmethode den Verdacht auf Adenomyose bestätigen, eine Adenomyose von uterinen Myomen differenzieren, oder die Adenomyose in Lokalisation und Größe genauer beschreiben. Be-



**Abb. 1:** Subendometriale Zyste im 2D transvaginalem Ultraschall.



**Abb. 2:** Fragezeichenphänomen, Asymmetrie und subendometriale Zyste im 2D-TVUS.

sonders im Rahmen der Planung uteruserhaltender Adenomyosechirurgie spielt die MRT daher eine wesentliche Rolle. Die Spezifität der Methode wurde zuletzt mit 99,2 %

und einem positiven prädiktiven Wert von 92,3 % angegeben [11]. Die wesentlichen Kriterien der MRT bei Adenomyose sind eine fokale oder diffuse Verbreiterung der JZ und Zonen geringer myometraner Signalintensität bzw. hoher

Signalintensität in der T2-Wichtung. Die normale JZ Dicke wird mit  $< 8$  mm angegeben. Bazot et al. beschrieben als am meisten spezifische Parameter die  $JZ(max) > 12$  mm, eine  $JZ(max)$  zu Wanddicke Ratio  $> 40$  % und das Vorhandensein von Arealen des Myometriums

**Besonders im Rahmen der Planung uteruserhaltender Adenomyosechirurgie spielt die MRT eine wesentliche Rolle.**

mit hoher Signalintensität [12]. In der täglichen Praxis ist die transvaginale Ultraschalluntersuchung günstiger und leichter verfügbar, zudem ist die Zuverlässigkeit in der Diagnose der Adenomyose ähnlich hoch, insbesondere in Kombination mit Dopplersonographie und 3D-Untersuchungen der JZ. Bei beiden Verfahren ist zu berücksichtigen, dass die sichtbaren Veränderungen sich zyklisch bzw. unter hormoneller Therapie verändern können.

Die minimalinvasiven diagnostisch-operativen Verfahren Hysteroskopie und Laparoskopie bieten Möglichkeiten der histologischen Sicherung der Adenomyose und sind ebenso wichtige Techniken in der Therapie der Erkrankung. Die diagnostische Hysteroskopie ist wesentlicher Bestandteil der Untersuchung von Patientinnen mit Endometriose und Kinderwunsch und kann typische Befunde einer Adenomyose darstellen. Hierzu gehören ein irreguläres Endometrium mit endometranen Defekten, eine verstärkte Vaskularisation und zystische hämorrhagische Läsionen. In anderen Publikationen wurden die Defekte des Endometriums auch als oberflächliche Öffnungen oder als Erdbeerphänomen beschrieben. Die Hysteroskopie erlaubt allerdings auch die Gewinnung von gezielten Biopsien nach sonographischer Beschreibung der Lokalisation und somit die minimal-invasive histologische Sicherung der Erkrankung. Die Sicherheit des histopathologischen Befundes macht

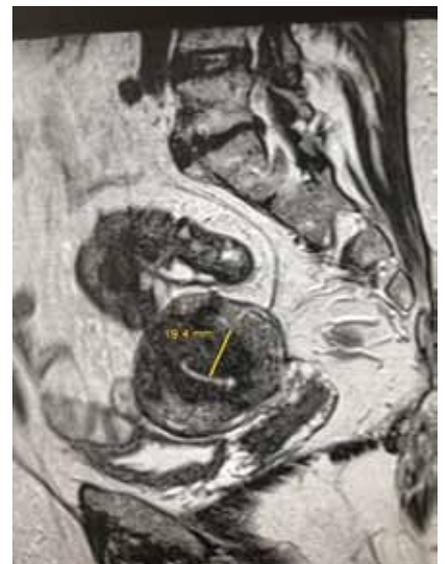
**Die diagnostische Hysteroskopie ist wesentlicher Bestandteil der Untersuchung von Patientinnen mit Endometriose und Kinderwunsch und kann typische Befunde einer Adenomyose darstellen.**

Therapieplanungen, insbesondere bei Kinderwunsch leichter und nachvollziehbarer. Auch im Rahmen laparoskopischer Eingriffe können Zeichen der Adenomyose untersucht werden. Die uterine Vergrößerung, rundliche Erscheinung und kissenweiche Konsistenz sind allerdings sehr unspezifische Parameter. Im Rahmen der Chromopertubation kann es zum sogenannten "blue sign" kommen, wenn die gefärbte Flüssigkeit über die beschriebenen Defekte des Endometriums in die Uteruswand gelangt. Auch laparoskopisch können auffällige Areale biopsiert und reseziert werden.

Im erfahrenen Team eines Endometriosezentrums kann die Adenomyose mit den beschriebenen Methoden mit hoher Verlässlichkeit diagnostiziert und in vielen Fällen auch histologisch gesichert werden. Die Zuverlässigkeit der beschriebenen diagnostischen Methoden hängt von der Erfahrung und den Fähigkeiten des Untersuchers ab. Insbesondere in der Ultraschalldiagnostik, aber auch in der Bewertung der radiologischen Bildgebung gibt es eine Lernkurve und somit eine Notwendigkeit von angeleitetem Training. Eine Möglichkeit der fachübergreifenden Weiterbildung bilden regelmäßige interne Endometriosekonferenzen, vergleichbar mit den etablierten onkologischen Tumorkonferenzen, bei denen Operateure und Radiologen Ultraschallbefunde, radiologische Befunde und Operationsberichte vergleichen und so voneinander lernen.



**Abb. 3:** Hyperechogener myometraner Spot im 2D transvaginalen Ultraschall.



**Abb. 4:** JZ max > 12 mm in der MRT.

#### ANSCHRIFT DES VERFASSERS:

Harald Krentel  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,  
St. Anna Hospital, Herne  
E-Mail: krentel@cegpa.org

#### LITERATUR BEIM AUTOR

## Endometriose und Abortrisiko Endometriosis, especially mild disease: a risk factor for miscarriages

A. S. Kohl Schwartz, M.D.<sup>a,b</sup>, M. M. Wölfler, M.D.<sup>c,d</sup>, V. Mitter, M.Sc.<sup>b</sup>, M. Rauchfuss, M.D.<sup>e</sup>, F. Haeberlin, M.D.<sup>f</sup>, M. Eberhard, M.D.<sup>g</sup>, S. von Orelli, M.D.<sup>h</sup>, B. Imthurn, M.D.<sup>a</sup>, P. Imesch, M.D.<sup>i</sup>, D. Fink, M.D.<sup>j</sup>, and B. Leeners, M.D.<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Klinik für Reproduktions-Endokrinologie, Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz

<sup>b</sup>Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselpital Bern, Universität Bern, Schweiz

<sup>c</sup>Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Medizinische Universität Graz, Österreich

<sup>d</sup>RWTH Aachen Universitätsspital, Departement für Gynäkologie und Geburtshilfe, Aachen, Deutschland

<sup>e</sup>Charité Universitätsspital Berlin, Abteilung für Psychosomatik, Berlin, Deutschland

<sup>f</sup>FIORÉ, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen, Schweiz

<sup>g</sup>Kantonsspital Schaffhausen, Schaffhausen, Schweiz

<sup>h</sup>Stadtpital Triemli, Maternité, Zürich, Schweiz

<sup>i</sup>Klinik für Gynäkologie, Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz

Fertil Steril. 2017 Nov;108(5): 806-814.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.08.025.

### Abstrakt:

Es ist bekannt, dass Endometriose mit Fertilitätsstörungen und möglicherweise auch einem erhöhten Risiko für Frühaborte assoziiert ist. Unterschiede zwischen verschiedenen Endometriose Lokalisationen und -Stadien sind bisher nicht untersucht worden. Das Ziel dieser Studie war, die Assoziation zwi-

schen Endometriose und Frühaborten differenziert zu analysieren.

**Methodik:** Im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie (n=940), wurden die Daten von Frauen mit vorangegangenen Schwangerschaften ausgewertet (n=286, cross-sektionale Analyse, gepaart nach Alter).

**Ergebnisse:** Die Fehlgeburtenrate war bei Frauen mit Endometriose (WwE) 35.8% (Konfidenzintervall 95%: 29.6-42.0%) im Vergleich zu Kontrollen (CW) 22.0% (16.7-27.0%),  $p < 0.001$ , erhöht, was in der adjustierten Risiko-Kalkulation einer Inzidenz-Ratio von 1.97 entspricht. Dies zeigte sich besonders deutlich in der Untergruppe der subfertilen Frauen (WwE 50.0% (40.7-59.4%) versus CW 25.8% (8.5-41.2%,  $p = 0.017$ ) aber nicht in der Untergruppe der fertilen Frauen (WwE 24.5% (16.3-31.6%) versus CW 21.5% (15.9-26.8%), n.s.). Mildere Stadien der Endometriose (rASRM I/II, WwE 42.1% (32.6-51.4%) waren assoziiert mit einem höheren Abortrisiko im Vergleich zu höhergradigen Endometriosestadien (rASRM III/IV, WwE 30.8% (22.6-38.7%) und Kontrollen 22.0% (16.7-27.0%). Bei Patientinnen mit superfiziellen pe-

ritonealen Läsionen (SUP) war das Abortrisiko höher als bei Patientinnen mit ovarieller Endometriose (SUP 42.0%, (32.0-53.9%) versus OMA 28.6% (17.7-38.7%) und tiefinfiltrierender Endometriose (DIE 33.9% (21.2-46.0) im Vergleich zu Kontrollen 22.0%, (16.7-27.0%),  $p = 0.005$ .

**Zusammenfassung:** Insbesondere mildere Formen der Endometriose mit oberflächlichen peritonealen Läsionen sind mit einem erhöhten Risiko für Frühaborte assoziiert.

### Grundlage:

Endometriose ist assoziiert mit verschiedenen Fertilitätsstörungen:

Das Ziel dieser Studie war, die Assoziation zwischen Endometriose und Frühaborten differenziert zu analysieren.

Reduzierte Tubenmotilität und Tubendurchgängigkeit, pro-inflammatorische Veränderungen der Peritonealflüssigkeit und dadurch Störung der Interaktion zwischen Spermien und Oozyten im Fimbrien-trichter, die reduzierte

Eizell-Qualität und schlussendlich Veränderungen im Endometrium reduzieren die Chancen auf eine erfolgreiche Schwangerschaft sowohl im natürlichen Zyklus als auch nach Stimulationsbehandlungen und künstlicher Befruchtung.

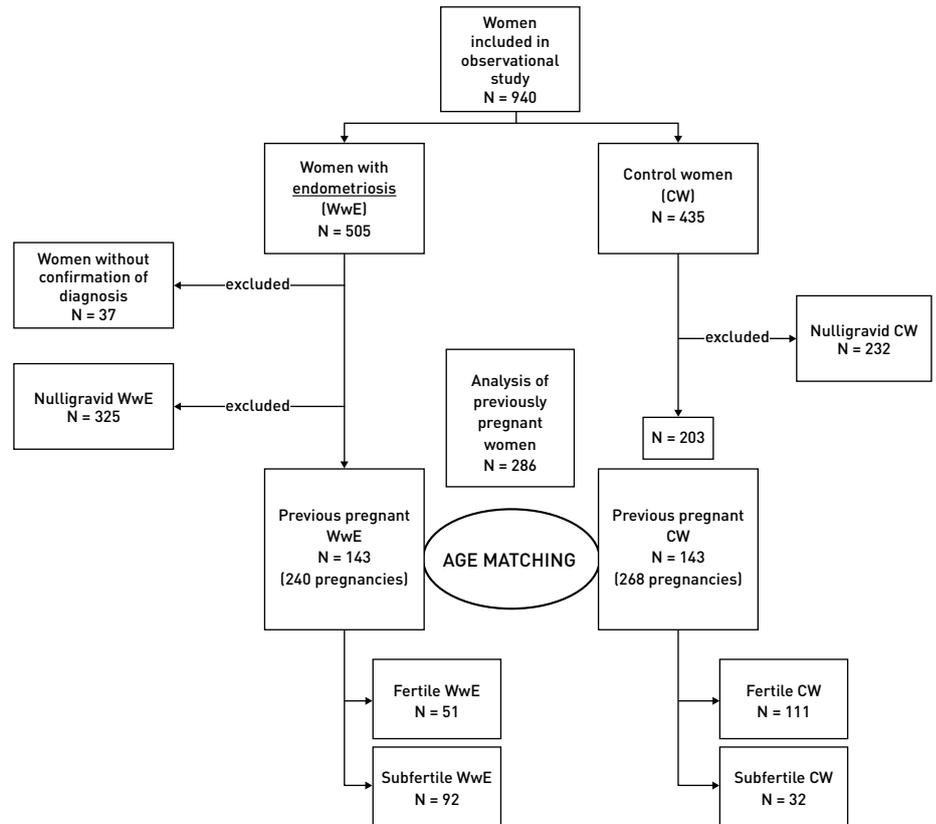
Mehrere Kohortenstudien konnten bisher zeigen, dass Endometriose ein Risikofaktor für Frühaborte ist, die Ergebnisse wurden jedoch nicht immer für den Risikofaktor maternales Alter korrigiert. Außerdem gab es bisher keine Studie, welche die Risikounterschiede zwischen den verschiedenen Endometriose-lokalisierungen und -stadien beleuchtet hat.

## Verfahrensweise der vorliegenden Arbeit:

Im Zeitraum von Dezember 2010 bis Dezember 2015 wurden Frauen mit und ohne Endometriose zur Teilnahme an einer multizentrischen Studie zur Lebensqualität rekrutiert. Mithilfe eines umfangreichen validierten Fragebogens wurden unter anderem Daten zum Thema Fertilität erhoben. Bei allen Frauen mit Endometriose wurden zudem die Operationsberichte genau evaluiert und die Erkrankungsstadien und histologische Diagnosesicherung überprüft. Von den insgesamt 940 eingeschlossenen Frauen konnten die Daten von 286 Frauen mit Endometriose (WwE) und ohne Endometriose als Kontrollen (CW, jeweils gepaart nach Alter) mit insgesamt 508 vorangegangenen Schwangerschaften ausgewertet werden (siehe Flowchart in **Abbildung 1**).

## Ergebnisse:

Die demographischen Daten der Frauen waren vergleichbar, es zeigte sich lediglich hinsichtlich Parität ein signifikanter Unterschied (143 WwE mit 152 Geburten, 143 CW mit 204 Geburten, Nulliparität: WwE 22,4% versus CW 9,1%,  $p < 0.001$ ). Die Fehlgeburtenrate war bei Frauen mit Endometriose



**Abbildung 1**

Flowchart des Einschlussverfahrens der Frauen

im Vergleich zu Kontrollen erhöht (WwE 35.8% [29.6-42.0%] versus CW 22.0% [16.7-27.0%],  $p < 0.001$ ), was in der adjustierten Risikokalkulation einer Inzidenz-Ratio von 1.97 entspricht, also fast einer Verdoppelung (siehe hierzu auch **Tabelle 1**). Dies zeigte sich auch in der Untergruppe der subfertilen Frauen, definiert als Schwangerschaftseintritt bei Kinderwunsch nach mehr als 12 Monaten (WwE 50.0% [40.7-59.4%] versus CW 25.8% [8.5-41.2%,  $p = 0.017$ ] aber nicht in der Untergruppe der fertilen Frauen (WwE 24.5% [16.3-31.6%] versus CW 21.5% [15.9-26.8%], n.s.). Mildere Stadien der Endometriose (rASRM I/II, WwE 42.1% [32.6-51.4%]) waren assoziiert mit einem höheren Abortrisiko im Vergleich zu schwereren Endometriosestadien (rARSM

III/IV, WwE 30.8% [22.6-38.7%] und Kontrollen (CW 22.0% [16.7-27.0%]). Bei Patientinnen mit oberflächlichen peritonealen Läsionen (WwE SUP 42.0%, [32.0-53.9%]) war das Abortrisiko höher als bei Patientinnen mit ovarialer Endometriose (WwE OMA 28.6% [17.7-38.7%]) und tief-infiltrierender Endometriose (WwE DIE 33.9% [21.2-46.0]) im Vergleich zu Kontrollen (CW 22.0%, [16.7-27.0%]).

Im Regressionsmodell wurde die erhöhte Rate (incidence risk ratio, IRR) an Frühaborten bei Frauen mit Endometriose im Vergleich zu Kontrollen auch nach Adjustierung auf mögliche Störfaktoren wie Alter, Body-Mass-Index, Subfertilität und Rauchen, bestätigt. Für Frauen mit Endometriose beträgt die adju-

RATES OF PREVIOUS MISCARRIAGES ACCORDING TO INFERTILITY

Variable	Women with endometriosis (total pregnancies = 240)		Control women (total pregnancies = 268)		P value <sup>a</sup>
	N	Rate, % (95% CI)	N	Rate, % (95% CI)	
Total	86/240	35.8 (29.6–42.0)	59/268	22.0 (16.7–27.0)	< .001
Fertile women	32/132	24.5 (16.3–31.6)	51/237	21.5 (15.9–26.8)	.548
Subfertile women	54/108	50.0 (40.7–59.4)	8/31	25.8 (8.5–41.2)	.017
Previous ART	11/20	55.0 (36.5–76.8)	1/19	5.3 (0.1–15.3)	< .001

Note: N = number of miscarriages/pregnancies.

<sup>a</sup>  $\chi^2$  test.

Kohl Schwartz. Endometriosis and the risk for miscarriages. Fertil Steril 2017.

**Tabelle 1** Frühabortrate in Relation zur Fertilität

IRR OF PREVIOUS MISCARRIAGES FROM THE MIXED-EFFECTS POISSON REGRESSION ANALYSIS

Parameter	Unadjusted IRR (95% CI)	P value	Adjusted <sup>a</sup> IRR (95% CI)	P value
CW	Ref		Ref	
All WwE	1.62 (1.17–2.27)	.004	1.97 (1.41–2.75)	< .001
Subfertile CW	Ref		Ref	
Subfertile WwE	1.94 (0.92–4.07)	.081	2.41 (1.01–5.78)	.048
Fertile CW	Ref		Ref	
Fertile WwE	1.13 (0.72–1.75)	.597	1.11 (0.7–7.76)	.657
CW	Ref		Ref	
WwE with rASRM lesion I/II	1.91 (1.29–2.82)	.001	1.57 (1.00–2.44)	.046
WwE with rASRM lesion III/IV	1.40 (0.94–2.08)	.098	1.19 (0.76–1.85)	.446
WwE with SUP lesion	1.98 (1.33–2.95)	.001	1.67 (1.07–2.61)	.024
WwE with OMA lesion	1.32 (0.81–2.14)	.256	1.11 (0.65–1.88)	.703
WwE with DIE lesion	1.49 (0.91–2.43)	.110	1.19 (0.70–2.61)	.515

Note: Surgical phenotypic classification from Chapron et al. [35].

<sup>a</sup> Adjusted for age, BMI, smoking habits (imputation for smoking because of missing answers), and subfertility.

Legende: CW: control women, WwE: women with Endometriosis, SUP lesion: superfizielle peritoneale Endometrioseläsion, OMA lesion: Endometriom, DIE lesion: tief-infiltrierende Endometrioseläsion

Kohl Schwartz. Endometriosis and the risk for miscarriages. Fertil Steril 2017.

**Tabelle 2** Rate für Frühaborte (incidence risk ratio, IRR) im Regressionsmodell

stierte IRR für Frühaborte 1,97, bei Frauen mit Endometriose und Subfertilität IRR 2,41, wohingegen bei Frauen mit Endometriose und normaler Fertilität das Risiko für Frühaborte nicht erhöht war (IRR 1,11), siehe hierzu auch **Tabelle 2**. Wiederholte Frühaborte (3) kamen in beiden Gruppen vergleichbar oft vor (WwE 4,9% versus CW 2,8%, n.s.).

### Kommentar:

Die untersuchte Kohorte bestätigt bisherige Ergebnisse, die eine erhöhte Rate an Frühaborten bei Frauen mit Endometriose zeigten (1-4). Auffallend ist, dass insbesondere mildere Stadien der Endometriose (Stadium rASRM I/II) mit oberflächlichen peritonealen Läsionen und damit assoziierten pro-

inflammatorischen Veränderungen mit einem erhöhten Risiko für Frühaborte einherzugehen scheinen. Durch die Rekrutierungsstrategie dieser Studie in Zentren verschiedener Versorgungsstufen ist ein vielfältiger Querschnitt von Patientinnen mit Endometriose und Kontrollen dargestellt. Die Einteilung einerseits nach rASRM Stadium

und Beschreibung des dominierenden Phänotyps der Erkrankung nach Chapron et al. andererseits in superfizielle, ovarielle und tief-infiltrierende Läsionen (5), erlaubt eine differenzierte Betrachtung des Kollektivs (6) und zeigt eine präzisere Assoziation mit dem geburts-hilflichen Outcome bei Endometriosepatientinnen, als wenn lediglich die rASRM Klassifikation verwendet wird (7). Durch die zusätzliche Analyse der Daten mittels Regressionmodell konnten mögliche Störfaktoren weitestgehend ausgeschlossen werden und für alle Untergruppen eine adjustierte Inzidenzrate (IRR) berechnet werden. Es ist jedoch zu

beachten, dass die Daten bezüglich Fruchtbarkeit, Fruchtbarkeits-Behandlungen und Schwangerschaften größtenteils auf den Angaben der Frauen selbst beruhen und lediglich das Erkrankungsstadium der Endometriose durch die Prüfung der Operationsberichte (inklusive histologischer Befundbestätigung) erfolgte. Nachdem das Eintreten einer Schwangerschaft für jede Frau ein einschneidendes Ereignis ist, erscheinen Irrtum und Falschangaben hierzu unwahrscheinlich und sollten in dieser umfangreichen Kohorte, wenn überhaupt vorhanden, über beide Gruppen ähnlich verteilt sein.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass in der untersuchten Kohorte Endometriose mit einem erhöhten Risiko für Frühaborte assoziiert war, insbesondere bei milderen und oberflächlichen Stadien der Endometriose und in Assoziation mit Subfertilität. Diese Ergebnisse können für eine differenzierte Beratung von Frauen mit Endometriose und Kinderwunsch herangezogen werden und insbesondere jüngere Frauen mit guter ovarieller Reserve und normaler Tubenfunktion können bestärkt und ermutigt werden zur Spontankonzeption mit guter Prognose für die Schwangerschaft (8,9).

## LITERATUR:

- 1 Santulli P, Marcellin L, Menard S, Thubert T, Khoshnood B, Gayet V, et al. Increased rate of spontaneous miscarriages in endometriosis-affected women. *Hum Reprod* 2016;31:1014–23.
- 2 Aris A. A 12-year cohort study on adverse pregnancy outcomes in Eastern Townships of Canada: impact of endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30:34–7.
- 3 Hjordt Hansen MV, Dalsgaard T, Hartwell D, Skovlund CW, Lidegaard O. Reproductive prognosis in endometriosis. A national cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93:483–9.
- 4 Brosens I, Brosens JJ, Fusi L, Al-Sabbagh M, Kuroda K, Benagiano G. Risks of adverse pregnancy outcome in endometriosis. *Fertil Steril* 2012;98:30–5.

- 5 Chapron C, Bourret A, Chopin N, Dousset B, Leconte M, Amsellem- Ouazana D, et al. Surgery for bladder endometriosis: long-term results and concomitant management of associated posterior deep lesions. *Hum Reprod* 2010;25:884–9.

- 6 Vercellini P, Fedele L, Aimi G, Pietropaolo G, Consonni D, Crosignani PG. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Hum Reprod* 2007;22:266–71.

- 7 Vigano P, Corti L, Berlanda N. Beyond infertility: obstetrical and postpartum complications associated with endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril* 2015;104:802–12.

- 8 Kohl Schwartz A, Wölfler MM, Mitter V, Rauchfuss M, Haeblerlin F, Eberhard M, von Orelli S, Imthurn B, Imesch P, Fink D, Leeners B. *Fertil Steril*. 2017;108(5):806–814.

- 9 Huzman EE, Garcia-Velasco JA, Pellicer A. Oocyte donation and endometriosis: what are the lessons? *Semin Reprod Med* 2013;31:173–7.

## Diagnostic and treatment guidelines for gastrointestinal and genitourinary endometriosis

S. Young, M. Kennedy Burns, L. Di Francesco, A. Nezhat, C. Nezhat

J Turk Ger Gynecol Assoc 2017; 18: 200-9

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29278234>

Zusammengefasst, übersetzt und kommentiert von K.-W. Schweppe

Die aus dem international renommierten Camran Nezhat Institute and Center for Special Minimally Invasive and Robotic Surgery, California, USA stammende Arbeit kommt zu folgenden Empfehlungen für die Praxis:

**Diagnostik:** Die Sonographie ist die suffizient sensitive Methode zur Diagnostik der tief infiltrierenden Endometriose (TIE) im Bereich des Beckens und sollte auch bei Blasenendometriose und zur Beurteilung einer Hydronephrose / eines Hydroureter angewendet werden. Um den gesamten Darm oder Ureter zu beurteilen sind oft Kernspintomographie bzw. i.v. Pyelogramm notwendig.

**TIE des Darmes:** An Darmendometriose sollte man denken, wenn Diarrhoe, Hämatochezie, Obstipation, Dyschezie oder Dyspareunie vorliegen. Die Primärtherapie der TIE des Darmes sollte medikamentös sein, wobei alle bekannten Behandlungsoptionen (orale Kontrazeptiva, Gestagen, GnRH-Agonisten mit und ohne Add-Back-Therapie, Danazol oder Aromatasehemmer) in Frage kommen. Der Grund ist das Kom-

plikationsrisiko der operativen Therapie insbesondere das Risiko der Läsion von Nerven und Venen im pararektalen Raum.

Nur wenn durch die medikamentöse Behandlung keine ausreichende Linderung der Beschwerden erzielt werden kann oder wenn Kontraindikationen gegen die Substanzen bestehen, ist eine Operation indiziert; hierbei sind konservative Verfahren (Shaving, schleimhautschonende Resektion) den radikalen Verfahren (Vollwandresektion oder Segmentresektion) vorzuziehen. Die Autoren betonen, dass die Relation „Erfolg zu Komplikation“ beim Shaving besonders hoch ist. Oberhalb des Sigma

ist keine extensive retroperitoneale Präparation notwendig, weshalb Vollwandresektion (Tumor < 3 cm) oder Segmentresektion (Tumor > 3 cm, oder mehr als 1/3 der Zirkumferenz befallen) indiziert sind; Segmentresektionen im Bereich des Sigma oder tiefer sollten vermieden werden und bei Rektumendometriose sollte nur Shaving zum Einsatz durchgeführt werden, es sei denn es liegt eine Stenose mit Ileussympomatik vor.

**TIE der ableitenden Harnwege:** Der Befall des Ureters ist oft asymptomatisch; erst im fortgeschrittenen Stadium treten Flankenschmer-

zen, Bauchschmerzen, Dysurie und Hämaturie auf. Die Diagnose ist schwierig; iv. oder retrogrades Pyelogramm können helfen; ebenso die Sonographie bei Hydroureter oder Hydronephrose. Versagen der medikamentösen Maßnahmen findet sich häufiger bei Ureterendometriosen; hier ist dann eine komplette operative Entfernung indiziert, da eine asymptomatische Obstruktion zum Verlust der Niere führen kann. Befall der Blase macht häufig und

frühzeitig Beschwerden und die operative Exzision ist mit geringer Morbidität behaftet. Blasenendometriosen können primär konservativ behandelt werden; oft findet sich nach vorübergehender

Besserung unter Medikation dann doch wieder eine Zunahme der Beschwerden, so dass eine Operation indiziert ist. Je nach Größe, Invasionstiefe und Lokalisation sind oberflächliche Exzision oder Blasenteilresektion angezeigt.

### Kommentar:

Dies sind sehr konservative Empfehlungen, die mit den hohen Komplikationsraten der schwierigen Eingriffe bei tief infiltrierender Endometriose begründet werden. Zwar haben wir [Rimbach S. u. Mitarb. Geburtsh Frauenheilk 73(2013)918, Rothmund, Endo Aktuell 2(2017)6] auch wiederholt

Versagen der medikamentösen Maßnahmen findet sich häufiger bei Ureterendometriosen.

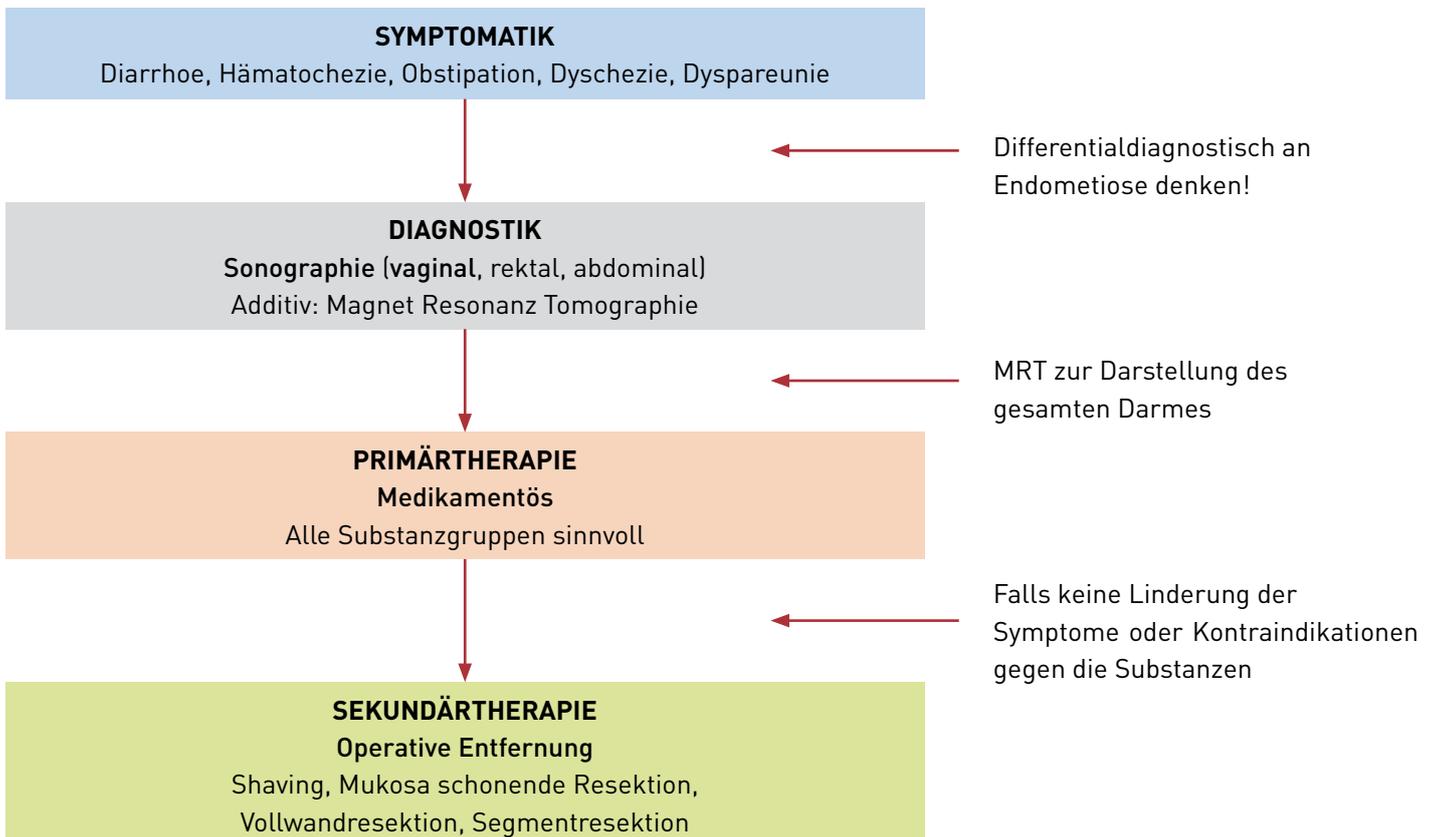
betont, dass nur erfahrene Operateure und klare Indikationsstellung unnötige Komplikationen reduzieren können. Jedoch darf der Trend nicht dahin führen, dass eine primär operative Behandlung der TIE nicht mehr vertreten wird. Auch am Rektum sind bei ausgedehntem Befund Segmentresektionen mit Anostomose indiziert und möglich. So konnte eine Auswertung der letzten 100 Fälle im eigenen Kollektiv tief infiltrierender Darmendometriosen (Sautner, 2018 Dissertation an der MH Hannover) zeigen, dass in mehr als 50% der Fälle eine Segmentresektion erforderlich war. Die Major-Komplikationen waren mit 12% relevant, aber im Literaturvergleich eher niedrig und sie waren weniger

von der Höhe abanal als von der gleichzeitigen Eröffnung der Vagina abhängig. Apodiktische Empfehlungen sollte man vermeiden, da sie dem Einzelfall nicht gerecht werden und trotz der zweifellos großen Erfahrung einzelner Operateure die publizierten Fallzahlen immer noch relativ gering sind.

Auch wenn medikamentöse Behandlungen symptomatischen Erfolg bringen, so wird im Laufe der Anwendung, die ja bis zur Menopause erfolgen muss, oft eine Abnahme der Toleranz gegenüber den Nebenwirkungen beobachtet. Die Lebensqualität, die primär durch die endometriosebedingten Beschwerden reduziert war, kann

zunehmend von den Nebenwirkungen beeinträchtigt werden, wie z.B. Adynamie, Antriebsarmut, Lustlosigkeit, Gewichtsprobleme usw. unter einer Langzeitbehandlung mit Gestagenen oder auch Demineralisierung des Knochens trotz Add-back-Gabe bei GnRH-Analoga-Behandlung. Man muss im Einzelfall entscheiden! Sicher ist es gut zu wissen, dass auch bei tief infiltrierender Endometriose an Darm und ableitenden Harnwegen eine medikamentöse Therapieoption besteht, die oft sehr gut symptomatischen Erfolg bringt, der durchaus - solange die Medikation fortgesetzt wird - dauerhaft sein kann.

## Management der Darmendometriose



# KONGRESSE & WORKSHOPS 2018

**01.07. – 04.07.18**

34<sup>th</sup> Annual Meeting of ESHRE, Barcelona

**18.08.18**

Qualifizierungskurs „Endometriose“ der SEF und EEL, Berlin, Charité

**02.11.18**

Qualifizierungsseminar „Endometriose“ der SEF und EEL; DGGG Kongress, Berlin

**17.11.18**

Qualifizierungskurs „Endometriose“ der SEF und EEL, Klinikum Sindelfingen-Böblingen

**22.11. – 24.11.18**

4<sup>th</sup> European Congress on Endometriosis (EEL), Wien

## NOTIZEN

### Impressum:

**Herausgeber:** SEF, Stiftung Endometriose Forschung  
www.endometriose-sef.de

**Redaktion:** Prof. Dr. med. Dr. h.c. Karl-Werner Schweppe  
Prof. Dr. med. Stefan Renner, Böblingen  
Prof. Dr. med. Uwe Ulrich, Berlin

**Kontakt:** info@endometriose-sef.de

**Autoren dieser Ausgabe:** Univ. Doz. Dr. med. G. Hudelist, Wien  
Prof. Dr. med. S. Mechsner, Berlin  
Dr. med. N. Rohloff, Münster  
Prof. Dr. rer. nat. M. Götte, Münster  
Prof. Dr. med. L. Kiesel, Münster  
Dr. med. J. Krentel, Herne  
PD Dr. med. M. Wölfler, Graz  
Prof. Dr. med. Dr. h.c. K.-W. Schweppe, Westerstede

**Grafik Design:** pirkdesign.com

„Endometriose-Aktuell“ erscheint unregelmäßig bis zu 2-mal im Jahr kostenlos und kann über die Homepage der SEF als auch über den Verteiler der OEGGG digital bezogen werden. Autoren werden gebeten Ihre Beiträge in Manuskriptform an die obige Adresse zu übermitteln.