

1 Die Darstellung der Erkrankung

Prof. Dr. med. Uwe Andreas Ulrich

Definition

Unter »Endometriose« versteht man das Vorkommen von gebärmutter-schleimhautähnlichem Gewebe außerhalb der Gebärmutterhöhle. Der Terminus wird aus dem Griechischen hergeleitet (innen: *endo-*, *ενδο* und Gebärmutter: *metra*, *μητρα*). Dieses gebärmutterschleimhautähnliche Gewebe befindet sich sozusagen an »falscher Stelle«, denn nur innerhalb der Gebärmutterhöhle könnte es der ihm zugedachten Aufgabe nachkommen, dem frühen Embryo die Einnistung zu ermöglichen.

Bevor wir uns detailliert mit der Endometriose beschäftigen, erscheint es für das Verständnis der Abläufe von Vorteil, einen Abriss der Anatomie und Funktion der weiblichen Beckenorgane zu geben.

Die Anatomie des weiblichen Beckens

Die Organe im weiblichen Becken gehen eine enge räumliche Beziehung ein, weshalb organspezifische gynäkologische Erkrankungen nicht selten die Nachbarorgane in Mitleidenschaft ziehen (► Abb. 1.1). Zentral im Becken sitzt die Gebärmutter, davor – eng anliegend – die Blase und hinter jener der Enddarm. Genau dort, zwischen Enddarm und Hinterwand des Gebärmutterhalses, befindet sich die tiefste Stelle des Bauchraumes, der sog. *Douglas'sche Raum*. Die Gebärmutter hat eine birnenähnliche Form,

wobei der dickere Teil dem Gebärmutterkörper und der schlanke Teil dem Gebärmutterhals entspricht. Sie ist mit verschiedenen Bändern im Becken befestigt. Je zwei Bänder geben Halt in Richtung Kreuzbein sowie in Richtung Leistenkanal. Der Gebärmutterkörper beherbergt die Gebärmutterhöhle, die innen mit der Gebärmutter Schleimhaut (*Endometrium*) ausgekleidet ist. Diese Schleimhaut besteht aus zwei Schichten: Einer oberflächlichen (*Functionalis*), die während der Blutung verloren geht, und einer tieferen (*Basalis*), aus der sich die neue Schleimhaut speist. Die Gebärmutterwand besteht zum größten Teil aus Muskulatur, wodurch sie die Fähigkeit hat, sich zusammenzuziehen, und ist außen, wie alle Genitalorgane im Becken, mit Bauchfell überzogen. Dieses Bauchfell bedeckt auch die Beckenwände und einen großen Teil des Enddarmes. Es handelt sich dabei um eine hauchdünne Gewebeschicht.

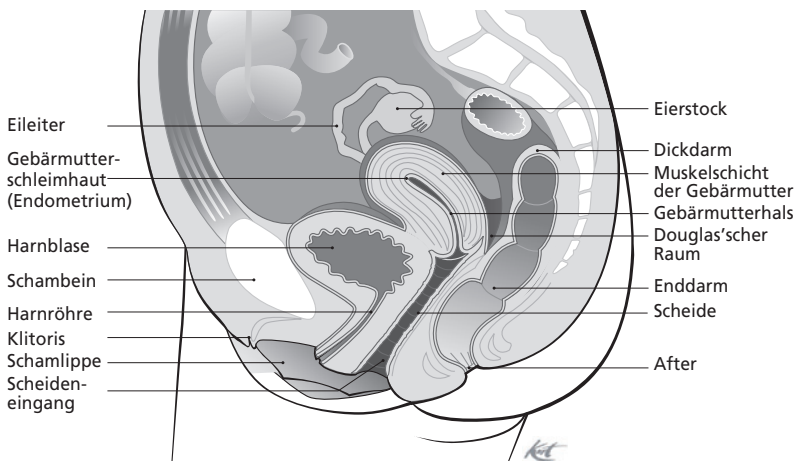


Abb. 1.1: Die weiblichen Geschlechtsorgane

Der Gebärmutterhals mündet in die Scheide; über ihn fließt das Menstrualblut aus dem Gebärmutterkörper nach außen. Die Scheidenhinterwand und die Vorderwand des tieferen Enddarms sind eng miteinander verbunden, sie werden nur durch eine schmale, feine Bindegewebeschicht getrennt, dem *Septum rectovaginale*. Bei der Ausbreitung der Endometriose spielt diese Schicht eine besondere Rolle.

Zu beiden Seiten der Gebärmutter befinden sich je ein Eierstock (lat.: *ovarium*) und ein Eileiter (lat.: *tuba uterina*). Der Eileiter stellt sich als eine schlanke, etwa 0,5 cm messende Röhre dar, die in der Gebärmutterhöhle entspringt und am Ende trichterförmig erweitert ist, um damit die gesprungene Eizelle aus dem Eierstock auffangen zu können. Die Vereinigung von Eizelle und Spermium findet im Eileiter statt, und die befruchtete Eizelle – bzw. der frühe Embryo – wandert im Eileiter in die Gebärmutterhöhle, um sich dort einzunisten. Mit der Gebärmutter und dem jeweiligen Eileiter innig verbunden stellen sich die Eierstöcke als weißliche ellipsoide Gebilde von 2,5–4 cm Größe dar. Sie erfüllen eine Doppelfunktion: Zum einen stellen sie die Eizellen für die Fortpflanzung bereit, zum anderen produzieren sie als Drüse die weiblichen Sexualhormone (die Östrogene und das Progesteron – das Gelbkörperhormon).

Entlang der Beckenwände und unterhalb des Bauchfells verlaufen wichtige Nerven und Blutgefäße. Um sie herum finden sich Lymphknoten und – sozusagen als »Kitt« – lockeres Bindegewebe.

Der menstruelle Zyklus

Das Reproduktionssystem der Frau unterliegt einem etwa vierwöchentlichen Zyklus, der nach außen durch die Regelblutung erkennbar wird. Aber sie ist, wenn man so will, nur der sichtbare Ausdruck einer Reihe von Ereignissen im Körper, die mit faszinierender Präzision ablaufen.

Im Eierstock reift mit jedem neuen Zyklus ein Eibläschen (*Follikel*) heran, welches eine Eizelle enthält. Östrogene werden parallel in wachsender Menge gebildet. Die Schleimhaut der Gebärmutter baut sich unter diesem Einfluss auf, d. h. sie nimmt an Dicke zu. Kommt es in der Zyklusmitte nach dem Eisprung zur Befruchtung und anschließend zu einer Schwangerschaft, erfährt der Körper der Frau das durch sehr frühe Signale aus dem Schwangerschaftsprodukt. Eines dieser Signale ist das sogenannte Choriongonadotropin (HCG), das seinerseits den Gelbkörper, der sich nach dem Eisprung aus dem geplatzten Eibläschen entwickelt hat, anfeu-

ert, große Mengen an Östrogenen und Gelbkörperhormon zu produzieren. Beide Hormone sind für die Einnistung des Embryos und den Erhalt der jungen Schwangerschaft unerlässlich.

Bleibt eine Befruchtung aus, entsteht ebenfalls ein Gelbkörper, allerdings nur für etwa zwei Wochen. In dieser Phase wird vom Gelbkörper viel Gelbkörperhormon (*Gestagen*) gebildet, das die zweite Zyklushälfte dominiert und die unter dem Östrogeneinfluss aufgebaute Gebärmutter-schleimhaut umwandelt (in der Fachsprache *Transformation*). Die Hormonproduktion des Gelbkörpers erlischt, die Blutung setzt ein und ein neuer Zyklus beginnt. Unter dem Einfluss von Östrogenen nimmt die Gebärmutter-schleimhaut also an Stärke zu und wird andererseits durch das Gelbkörperhormon in spezifischer Weise umgewandelt. Überwiegt im Zyklus der Östrogeneinfluss – z. B., wenn kein Eisprung eintritt, und sich deshalb kein Gelbkörper bildet, können die Menstruationsblutungen durch die hoch aufgebaute Schleimhaut verzögert und stärker sein. Wenn die Gelbkörperhormonwirkung dominierte, wäre die Gebärmutter-schleimhaut schmaler. Daran wollen wir uns bei der Erläuterung der Endometriose erinnern.

Nun ist die Feder für dieses präzise Uhrwerk aber nicht, wie man denken könnte, im Eierstock allein zu vermuten, sondern vor allem im Gehirn und der Hirnanhangsdrüse. Im Gehirn befindet sich eine Struktur (*Hypothalamus*), die wie ein Pulsgeber arbeitet und damit, um in unserem Bild zu bleiben, die Uhr aufzieht. Die gesendeten Impulse bewirken in der anatomisch unmittelbar benachbarten Hirnanhangsdrüse die Ausschüttung von Hormonen, die ihrerseits den Eierstock zur Produktion seiner Hormone anregen. Wir sehen, dass das Ganze wie eine Übertragungskette funktioniert. Als Übertragungsmedien wirken jeweils Hormone. Für die Übermittlung des anregenden Pulses vom Hypothalamus zur Hirnanhangsdrüse steht das sog. Freisetzungshormon (englisch: *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) bereit, das nur lokal in einen eigenen kleinen Blutkreislauf gegeben wird, der praktisch an der Hirnanhangsdrüse endet. Dieses GnRH wird für uns noch einmal interessant werden, wenn wir in Kapitel 3 die medikamentöse Behandlung der Endometriose besprechen.

Die Hormone der Hirnanhangsdrüse werden, wie bei den Hormondrüsen allgemein üblich, direkt in die Blutbahn ausgeschüttet und gelangen so zu den Eierstöcken. Es handelt sich um das Follikelstimulierende

Hormon (FSH), das den Follikel reifen lässt, und das Luteinisierende Hormon (LH), welches den Eisprung unmittelbar auslöst.

Die einzelnen Hormonstationen sind wie ein Regelkreis aufeinander abgestimmt. Wenn sich wenig Östrogen im Blut befindet, wird das mit einem feinen Fühlersystem vom Hypothalamus registriert und es erfolgt als Reaktion die erhöhte Abgabe von GnRH. Dies bewirkt in der Folge wiederum die vermehrte Ausschüttung von FSH aus der Hirnanhangsdrüse. Ist eine ausreichende Östrogenproduktion erreicht, werden die Stimulationshormone zurückgenommen. In der Fachsprache wird das als eine Rückkopplung bezeichnet (engl.: *feedback*). Vielleicht kann man sich dieses Hormondrüsensystem in einem weiteren Bild wie ein Orchester denken. Stellen Sie sich vor, jeder Musiker (hier: die unterschiedlichen Drüsen) spielt so schnell oder langsam, wie es ihm gefällt. Man kann sich vorstellen, was dabei herauskommt. Ohne den Dirigenten, der den Takt angibt, würde das Musikstück (hier: der menstruelle Zyklus) wohl nicht gemeistert werden. Der Hypothalamus wäre damit so etwas wie der Dirigent des Hormonsystems. Ganz ähnlich funktioniert das übrigens auch für die Schilddrüse und die Nebennierenrinde.

Damit die Hormone an dem jeweiligen Gewebe (also z. B. das FSH am Eierstock und die Östrogene an der Gebärmutterschleimhaut) ihre Wirkung entfalten können, sind spezielle Andockstellen notwendig, die man als *Rezeptoren* bezeichnet. Mit diesen Rezeptoren verbinden sich die Hormone, damit sie ihre Botschaft überbringen können. Man hat diesen Zusammenhang oft mit einem Schloss und dem dazu passenden Schlüssel verglichen, wobei der Rezeptor dabei das Schloss und das Hormon der Schlüssel wäre. Ein Medikament, das ein Hormon ersetzen oder zumindest nachahmen soll, ist dann quasi ein »nachgefertigter« oder »General-schlüssel«. Wenn er nicht passt, kann das Schloss nicht aufgeschlossen und somit die Botschaft nicht überbracht werden.

Die Menge an Rezeptoren im jeweiligen Gewebe ist von Individuum zu Individuum durchaus unterschiedlich und modifiziert die Wirkung von körpereigenen Hormonen oder hormonellen Medikamenten noch einmal auf dieser Ebene. Das erklärt, warum ein und dieselbe Hormonmenge bei verschiedenen Menschen unterschiedlich starke Effekte hervorrufen kann und warum Medikamente häufig individuell dosiert werden müssen.

Das Geschehen bei der Endometriose

Das Endometriosegewebe unterliegt ähnlich wie die eigentliche Gebärmutter-schleimhaut – nur eben außerhalb der Gebärmutterhöhle – den beschriebenen hormonellen Veränderungen während des weiblichen Menstruationszyklus: Es baut sich zyklisch auf und geht mit Einsetzen der Regelblutung ab. Das Blut kann sich jedoch nicht nach außen entleeren und es staut sich an der entsprechenden Stelle. Als Folge können Entzündungen, Verwachsungen und Narben entstehen. Man kann sich gut vorstellen, dass solche Vorgänge im Körper der Frau auch in der Lage sind, unterschiedlich starke Beschwerden zu verursachen.

Die Endometrioseherde vermögen ein unterschiedliches Aussehen anzunehmen. In ihrer typischen Form unterscheidet man sog. aktive Herde, die oft rot oder weißlich (d. h. nicht pigmentiert) sind, von weniger aktiven, bräunlich-schwärzlichen Herden. Aktive Endometrioseherde zeichnen sich durch einen höheren Gehalt an Entzündungszellen und eine üppigere Ausstattung mit Blutgefäßen aus und stellen wohl die Frühformen einer Endometriose dar. Weniger aktive Herde können später auch in reizlose Narben übergehen. Östrogene stimulieren vorhandenes Endometriosegewebe in den meisten Fällen. Vielleicht erklärt eine variable Verteilung der Östrogenrezeptoren am Endometriosegewebe (s. o.) ein unterschiedliches Ansprechen auf eine hormonelle Therapie.

In der Sprechstunde hört man nicht selten die Frage, ob eine Endometriose bösartig werden kann. Das ist prinzipiell möglich, zur Beruhigung muss man hierzu aber ganz klar sagen, dass die Entartung einer Endometriose (z. B. im Eierstock oder im Gewebe zwischen Darm und Scheide) eine Rarität ist, die auch ein Spezialist nur eher selten zu sehen bekommt. Die Entstehung von Krebs der Gebärmutter-schleimhaut an ihrem eigentlichen Platz, der Gebärmutterhöhle, ist im Vergleich dazu ungleich häufiger. Insofern wird eine Endometriose nicht entfernt, um einer Entartung vorzubeugen, wie man das gelegentlich hört. Gleichwohl ist Endometriosegewebe in der Lage, Organbarrieren zu überwinden und in Nachbargewebe- bzw. -organe hineinzuwachsen. Man nennt diesen Vorgang *Infiltration*.

Theorien zur Entstehung der Endometriose

Wie kommt es nun, dass sich Gebärmutter Schleimhaut außerhalb der Gebärmutterhöhle ansiedelt, wo sie ja nicht hingehört? Zumindest konnte bisher hinter dem Phänomen Endometriose kein biologischer Sinn erkannt werden. Zwar gibt es einige Vorstellungen davon, aber bewiesen ist keine. Schon seit den zwanziger Jahren des letzten Jahrhunderts konkurrieren zwei Erklärungsmodelle: die Verschleppungstheorie und die Metaplasietheorie.

Die Verschleppungs- oder Transplantationstheorie basiert auf der Vorstellung, dass Menstrualblut über den Eileiter retrograd – also rückwärts – in die Bauchhöhle gelangt und dabei lebensfähige Gebärmutter Schleimhautinseln mitnimmt, die sich dann unter gewissen Bedingungen im Bauchfell des Beckens einnisten. Diese Theorie vermag z. B. eine diffus ausgebreitete Bauchfellendometriose durchaus gut zu erklären oder auch die Manifestation in einer Kaiserschnitt- oder Dammschnittnarbe. Aber wie kommen nach dieser Vorstellung Herde in das Rippenfell (*Pleura*)? Außerdem tritt die retrograde Menstruation bei vielen Frauen auf, ohne dass sich eine Endometriose entwickelt. Wahrscheinlich ist hierfür eine besondere Bereitschaft des »Wirtsgewebes« notwendig.

Als Metaplasie bezeichnet man den Ersatz eines reifen Gewebes durch ein anderes. Bei der Endometriose bedeutete dies, dass sich z. B. aus ortsfestem Bauchfell Gebärmutter Schleimhaut bildet. Aber dieser Metaplasie müsste sinnvollerweise ein Reiz oder Signal vorausgehen, der das Bauchfell veranlasste, so etwas zu tun. Ein solcher Reiz konnte bisher nicht identifiziert werden.

Einige Wissenschaftler halten eine Synthese aus beiden Theorien für besser geeignet, die Endometrioseentstehung zu interpretieren, andere wiederum favorisieren Störungen des Immunsystems als notwendige Voraussetzung für die Einnistung der Herde. Auch die Verbreitung von Gebärmutter Schleimhautfragmenten über Blut- und Lymphbahnen – ganz ähnlich wie bei bösartigen Geschwülsten – wird diskutiert.

Bei der Menstruation wird nur die oberflächliche Schleimhautschicht (*Functional*) abgestoßen, nicht die tiefere Schicht (*Basalis*). In einer aktuellen Anschauung wird postuliert, dass für die Entstehung einer Endo-

metriose allerdings die Basalis in die Bauchhöhle verschleppt werden müsse, da nur sie das Potenzial besitze, neue Schleimhaut aufzubauen. Bei Frauen mit Endometriose komme es bereits sehr früh im Zyklus – noch während der Menstruation – zu außergewöhnlich starken retrograden Kontraktionswellen im Uterus, die sonst biologisch nur zum Transport der Spermien in den Eileiter während der fruchtbaren Phase (Zyklusmitte) sinnvoll wären. Mit diesen retrograden Wellen gelange dann auch Basalis in den Bauchraum. Hier ergibt sich die Frage, warum diese außergewöhnlichen Kontraktionen der Gebärmutter, die dann später eine Endometriose zur Folge haben sollen, auftreten. Haben Frauen mit Endometriose häufig solche Kontraktionen oder führen letztere zu Endometriose? Eine vom Becken weit entfernte Endometriose lässt sich mit dieser Theorie ebenfalls nicht begründen.

Fasst man die bisherigen Forschungsergebnisse zusammen, ergibt sich – bei aller Unsicherheit – vielleicht folgendes Bild: Tatsächlich scheinen die genannten besonderen Kontraktionen der Gebärmutter gewissermaßen den Anstoß zu geben, in dessen Folge über eine Gewebsschädigung in einer besonderen Schicht zwischen Gebärmutter Schleimhaut und -muskulatur Stammzellen in den Bauchraum gelangen, mit dem Potenzial, sich dort oder auch in der Gebärmuttermuskulatur selbst (*Adenomyose*) einzunisten zu können. Wahrscheinlich sind genetische, möglicherweise auch epigenetische Veränderungen dabei eine Voraussetzung – also eine gewisse Veranlagung. Unterhalten wird der Krankheitsprozess, vor allem mit den Folgen der chronischen Schmerzen, durch immunologische und entzündliche Vorgänge, die in den letzten Jahren immer mehr in den Fokus der Forscher gerückt sind. Schließlich müssen die Östrogene genannt werden, ohne die sich eine Endometriose, von Ausnahmen abgesehen, nicht entwickeln kann. Sie entstehen in hohen Konzentrationen am Ort der Herde (sog. *lokale Hyperöstrogenisierung*) und befeuern den Krankheitsprozess.

Abschließend muss ehrlicher Weise eingestanden werden, dass die Ursache für die Entwicklung einer Endometriose trotz vieler Deutungsversuche wissenschaftlich noch nicht geklärt ist.

Die zuletzt beschriebene Theorie vor Augen, wollen wir das Problem der Endometriose-assoziierten Schmerzen streifen, denn vor allem diese lassen die Erkrankung für die Betroffenen zum Problem werden. Durch

die begleitenden entzündlichen Reaktionen an den Endometrioseherden können vor Ort befindliche Nervenendigungen im Bauchfell oder an Organen (z. B. Darm und Blase) chronisch – vor allem auch zyklisch – gereizt werden. Ein Endometriosebefall an den Organen selbst führt zunächst zum sog. viszeralen-, d. h. Eingeweideschmerz. Letztlich resultiert aber häufig eine ständige Schmerzleitung zum Gehirn, die zur Ausbildung eines Schmerzgedächtnisses führen kann. Das mag eine Erklärung dafür sein, warum selbst die komplette Entfernung eines schmerzverursachenden Gewebebezirkes oder Organs nicht zwangsläufig in kompletter Schmerzfreiheit resultieren muss. Die chronische Aktivierung der Beckennerven mag auch in Störungen der Schmerzwahrnehmung resultieren sowie in einer diffusen Übertragung des Schmerzes auf die Muskulatur im Becken. Dieser sog. somatische Schmerz wird häufig als dumpf beschrieben und zum Teil von vegetativen Symptomen begleitet. Mit der Zeit führen die unterschiedlichen Schmerzen durch die Endometriose gern ein Eigenleben (Schmerzgedächtnis) und verlassen die Zyklizität, weshalb sie dann nicht selten durch eine hormonelle Therapie nicht mehr so gut zu beeinflussen sind.

Die Erscheinungsformen der Endometriose

Verschiedene Gewebe und Organe im Bauch können von Endometriose befallen werden. Das betrifft in abnehmender Häufigkeit das Bauchfell, die Eierstöcke, die Scheide, die Muskelschicht der Gebärmutterwand, den Raum zwischen Scheide und Enddarmvorderwand, den Darm selbst, den Wurmfortsatz (*Appendix*), die Harnblase, den Bauchnabel, das Zwerchfell und selten Gewebe außerhalb der Bauchhöhle. So finden sich auch Herde im Rippenfell (*Pleura*), in der Lunge oder in der Nasenschleimhaut. Wenn die Endometriose Symptome verursacht, kann aufgrund der Schmerzen zwar Rückschluss auf die zu vermutende anatomische Lokalisation gezogen werden, aber im Einzelfall treten die Beschwerden durch Nervenfortleitung auch an vom Herd recht entfernter Stelle auf.

Je nach ihrer Lokalisation (► Abb. 1.2) nimmt die Endometriose vielfältige Formen mit den unterschiedlichsten Beschwerden an. Die Erscheinungsformen treten oft gemischt auf. Am häufigsten ist die Endometriose des Bauchfells. Die Herde befinden sich dabei vor allem an den Beckenwänden neben dem Eierstock, in den Bändern, die von der Gebärmutter zum Kreuzbein ziehen, dem Bauchfellüberzug der Blase oder im sogenannten Douglas'schen Raum. Eine Endometriose des Bauchfells kann letztlich nur durch eine Bauchspiegelung (*Laparoskopie*) diagnostiziert werden, wobei man die Herde entfernt und anschließend der mikroskopischen Untersuchung zuführt.

Die Endometriose der Eierstöcke zeigt sich häufig in der Bildung von Zysten. Das sind flüssigkeitsgefüllte Hohlräume, die mit einer bestimmten Zellschicht ausgekleidet sind. In diesem Falle besteht die Zellschicht aus Endometriosegewebe. Weil nun das in den Zysten gestaute ältere Menstrualblut mit der Zeit eine bräunliche Farbe annimmt, werden diese Endometriosezysten (► Abb. 1.3) auch als »Schokoladenzysten« (► Abb. 1.4) bezeichnet. Sie können durch die wiederkehrenden Einblutungen bis zu zwölf Zentimeter groß werden.

Endometriose kann sich auch in tieferen Strukturen des kleinen Beckens, vor allem in der Trennschicht zwischen Scheide und Enddarm oder im oberen Gewölbe der Scheide, befinden. Der Enddarm und andere Strukturen wie z. B. der Harnleiter oder die Blase können dabei von der Endometriose durchsetzt werden. Man nennt sie dann *tiefe infiltrierende Endometriose* (TIE). Im fortgeschrittenen Stadium der TIE sind die Grenzen zwischen den Organen teilweise völlig aufgehoben, deren anatomische Integrität damit zerstört und ihre Funktion eingeschränkt oder sogar unmöglich. Darm und Harnleiter können dabei so verengt sein, dass der Transport von Stuhl und Urin nicht mehr regelrecht gewährleistet ist, was beim Harnleiter einen gefürchteten Harnaufstau in der Niere nach sich ziehen kann. Die Fortpflanzung ist durch eine solche Organdestruktion der Eierstöcke und Eileiter häufig kompromittiert. Auf diese schwere Form der Endometriose gehen wir im Kapitel zur Therapie (► Kap. 2) noch einmal ausführlich ein.

Bei der sog. *Adenomyose* infiltriert die Endometriose die Muskelschicht der Gebärmutterwand. Dies kann sich in äußerst heftigen Beschwerden vor und während der Regelblutung, in verstärkten Regelblutungen und un-